

äußerst intensive gelbgrüne Phosphoreszenz mit starken Banden bei 5115, 5560 und 6090 Å und einer schwächeren bei 5325 Å zeigt. Innerhalb der Meßgenauigkeit stimmen diese Banden mit den von Reid für das Tetracen gefundenen überein. Es muß hieraus geschlossen werden, daß die von Reid am Tetracen gefundene Phosphoreszenz auf eine Verunreinigung von Spuren Tetracenchinon zurückzuführen ist, das sich durch Photooxydation außerordentlich leicht aus Tetracen bildet. Eine Lösung von reinem (nicht phosphoreszierendem) Tetracen zeigt nach 1 bis 2 Min. langer Belichtung (bei Zimmertemperatur) mit der Quecksilberdampfampe und neuerlicher Abkühlung auf 77° K deutlich die gelbgrüne Chinonphosphoreszenz mit den oben angegebenen Banden. Neuerdings haben Kasha und Mitarbb.¹³⁾ Messungen des untersten Triplettts von Anthracen (in Absorption und Phosphoreszenz) durchgeführt und die ältere Messung von Lewis¹¹⁾ im wesentlichen bestätigt. Versuche, den untersten Triplett-Zustand des Tetracens in Phosphoreszenz zu erhalten, führten – wie die eigenen Versuche – nicht zum Erfolg. Dagegen gelang es den Autoren, den untersten Triplett-Zustand des Tetracens in Absorption mit Hilfe der sog. „solvent-perturbation techniques“ zu messen. Die von M. Kasha und Mitarbb. für Anthracen und Tetracen gefundenen Werte wurden in Abbild. 1 verwendet.

Die Phosphoreszenzspektren der in der Tafel aufgeführten Kohlenwasserstoffe wurden in Alkohol-Isopentan-Äthermischung (2:5:5) „EPA“ bzw. absol. Alkohol bei 77° K unter Verwendung eines einfachen Phosphoroskops und eines Quarzspektrographen (Fuess 110c) bzw. eines Glasspektrographen (Krüss) aufgenommen. Die Auswertung der Platten erfolgte mit dem Spektrenauswertegerät Fuess 118 S.

Die in Abbild. 1 zur Berechnung des Grundzustandes verwendete β -Bande des *p*-Terphenyls liegt bei 47150 cm^{-1} (in Alkohol).

Der eine von uns (M. Z.) ist der Rütgerswerke-Aktiengesellschaft dafür zu Dank verpflichtet, daß es ihm ermöglicht wurde, die hier wiedergegebenen Messungen im optischen Laboratorium des Werkes Castrop-Rauxel durchzuführen.

114. Woldemar Schneider: Aconitum-Alkaloide^{*)}, V. Mittel.¹⁾: Zur Struktur der Oxonitins

[Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Freiburg i. Br.,
Direktor: Prof. Dr. Dr. K. W. Merz]
(Eingegangen am 3. November 1955)

Oxonitin, das Oxydationsprodukt des Aconitins, ist ein 6-gliedriges Lactam der Formel $\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{O}_{12}\text{N}$, enthält kein *N*-Alkyl und liefert ein *O,N*-Tetraacetylderivat. LiAlH_4 reduziert Oxonitin zu Nor-Aconin, welches sich zum Aconin äthylieren läßt.

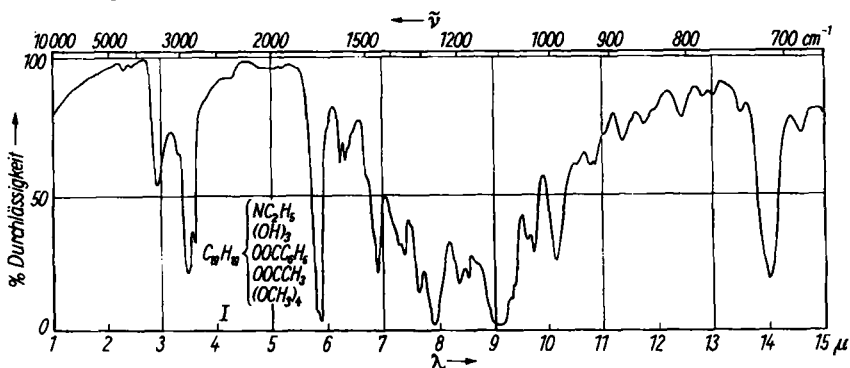
Im Zusammenhang mit den Arbeiten zur Konstitutionsermittlung des Delphinins¹⁾ erschien es angebracht, die Untersuchungen auf das Aconitin auszudehnen, da beide Alkaloide zahlreiche Analogien in ihrem chemischen Bau, soweit dieser bisher bekannt ist, aufweisen. Die Gattungen Aconitum und Delphinium, zur Familie der Ranunculaceen gehörend, führen neben diesen beiden Hauptalkaloiden zahlreiche engverwandte Basen²⁾.

*) Die mit Mitteilungen über das Delphinin begonnene Reihe wird unter dieser Bezeichnung fortgesetzt.

1) I. Mittel.: W. Schneider, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 288, 86 [1950]; II. Mittel.: W. Schneider, ebenda 288, 281 [1950]; III. Mittel.: W. Schneider, Liebigs Ann. Chem. 590, 155 [1954]; IV. Mittel.: W. Schneider, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 288, 365 [1955].

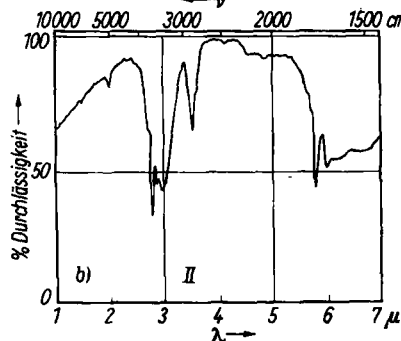
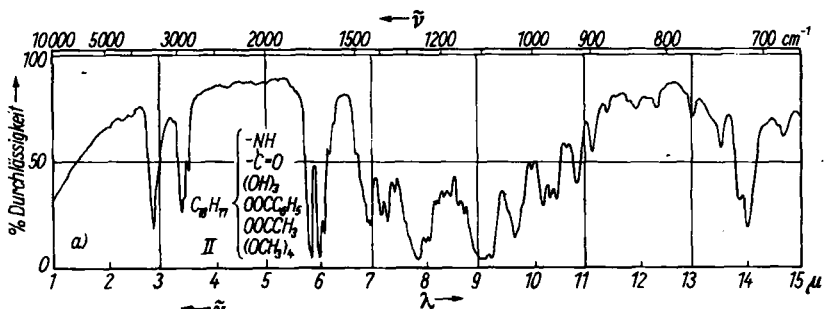
2) W. Schneider, Pharmaz. Zentralhalle Deutschland 90, 151 [1951].

Aconitin, $C_{34}H_{47}O_{11}N$, (I, Abbild. 1) aus *Aconitum napellus*, ist wie Delphinin eine tertiäre Base. Formel I ist durch zahlreiche ältere Arbeiten gesichert worden. Lediglich die Identifizierung der N-ständigen Alkylgruppe als Äthylrest ist jüngerer Datums^{3,4)}.



Abbild. 1. IR-Spektrum von Aconitin (I), fest, geschmolzen

Das IR-Spektrum *) von I (Abbild.1) bestätigt nicht nur die bisherigen Ergebnisse der Konstitutionsermittlung, sondern beweist zugleich die weitge-



Abbild. 2. IR-Spektrum von Oxonitin (II): a) fest in KBr, b) gelöst in Tetra-chlorkohlenstoff

hende strukturelle Ähnlichkeit mit dem Delphinin, dessen IR-Spektrum bereits in anderem Zusammenhang¹⁾ aufgenommen wurde.

Von besonderer Bedeutung für die Konstitutionsermittlung von I ist sein Permanganat-Oxydationsprodukt, das Oxonitin (II, Abbild. 2). II ist eine gut kristallisierende, neutrale Verbindung von äußerst geringer Löslichkeit, deren Formel im Laufe der fortschreitenden Arbeiten immer wieder Revi-

³⁾ W. A. Jacobs u. R. C. Elderfield, J. Amer. chem. Soc. **58**, 1059 [1936].

⁴⁾ R. Majima u. K. Tamura, Liebigs Ann. Chem. **526**, 116 [1936].

*) Hrn. Prof. Dr. R. Mecke, Direktor des Physikalisch-Chemischen Instituts der Universität Freiburg i. Br., und seinen Mitarbeitern bin ich für die Registrierung und Diskussion der IR-Spektren zu großem Dank verpflichtet.

sionen erfuhr. Die auf der Basis jüngerer Arbeiten aufgestellten Formeln unterscheiden sich nur wenig im C- und H-Gehalt⁵⁾.

Der Verlust der Basizität von I bei der Oxydation zu II ist auf die Oxydation einer zum Stickstoff α -ständigen CH_2 -Gruppe zu einer CO-Gruppe zurückzuführen. Für die Festlegung der richtigen Formel von II ist aber von ausschlaggebender Bedeutung, welche Veränderung die *N*-ständige Äthylgruppe bei der Oxydation erfährt. Weiterhin ist zu klären, ob die durch die Oxydation gebildete CO-Gruppe in einem 5- oder 6-gliedrigen Lactamring steht.

Zwei Beobachtungen geben hierfür wichtige Hinweise:

1. Mesaconitin, $\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{O}_{11}\text{N}$, ein Begleitalkaloid des Aconitins, welches sich von I lediglich in der Methylimidgruppe unterscheidet, liefert bei der Oxydation unter analogen Bedingungen ebenfalls II⁶⁾.

2. Bei der Permanganat-Oxydation von Aconitum- und Delphinium-Alkaloiden tritt, je nachdem ob die Basen Methylimid- oder Äthylimidgruppen enthalten, Formaldehyd bzw. Acetaldehyd auf^{1, 4, 7)}. *N*-Äthylpiperidin liefert, wie ein Modellversuch zeigte, bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat in schwefelsaurer Lösung ebenfalls Acetaldehyd.

Aus diesen Befunden ist zu schließen, daß neben der Lactambildung gleichzeitig oxydative Entalkylierung am Stickstoff eintritt, so daß II ein C_{32} -Derivat sein muß, womit die analytischen Ergebnisse von Majima und Tamura⁴⁾ sowie von W. Freudenberg⁸⁾ in Einklang stehen, welche II die Formel $\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{O}_{12}\text{N}$ zuerteilen.

Die Nacharbeitung der Angaben verschiedener Autoren zur Darstellung von II ergab, daß die Ausbeute an reinem, einheitlichem II nicht über 16% der Theorie liegt, und daß in Übereinstimmung mit den Angaben von Jacobs und Mitarbb.⁹⁾ die Oxydation von I neben II noch ein weiteres, Oxoaconitin bezeichnetes Oxydationsprodukt liefert, welches sich von II im Schmelzpunkt, optischer Drehung und IR-Spektrum unterscheidet (vergl. Versuchsteil).

Das IR-Spektrum von II (Abbild. 2) weist die Verbindung als 6-gliedriges Lactam aus, da die Bande des Lactamcarbonyls wie im Oxodelphinin¹⁾ und im α -Piperidon¹⁾ bei 5.99μ erscheint. Die Aufgliederung der Banden im 3- μ -Bereich in die Valenzschwingungen der NH- und OH-Gruppen (Abbild. 2b) bestätigt die analytischen Befunde Freudenbergs⁸⁾, der bei der Zerewitinoff-Bestimmung für I erwartungsgemäß 3, für II aber 4 aktive H-Atome fand.

⁵⁾ E. Späth u. Fr. Galinovsky, Ber. dtsh. chem. Ges. **63**, 2994 [1930], schreiben hierzu über II: „Es ist klar, daß die Verbrennungsergebnisse bei den in Frage kommenden Formeln keine Beweiskraft für die richtige Bruttoformel besitzen können“.

⁶⁾ R. Majima u. H. Suginome, Ber. dtsh. chem. Ges. **58**, 2048 [1925]; S. Morio, Liebigs Ann. Chem. **476**, 181 [1929].

⁷⁾ H. Schulze, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. **244**, 165 [1906].

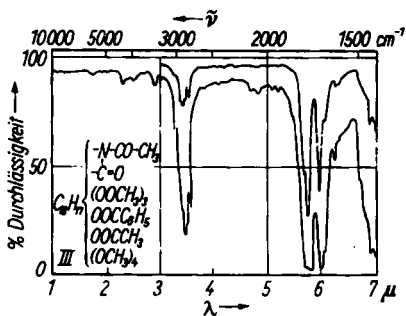
⁸⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. **69**, 1962 [1936].

⁹⁾ W. A. Jacobs, R. C. Elderfield u. L. C. Craig, J. biol. Chemistry **128**, 439 [1939].

Im Widerspruch damit stehen jedoch die Verbrennungsergebnisse von Jacobs und Mitarbb.⁹⁾, die zur Aufstellung der Formel $C_{33}H_{43}O_{12}N$ für II führten. Diese Autoren berichten auch über eine Spaltung von II mit methanolischer Salzsäure, welche zu einer Base mit 5 Methoxygruppen und einer Methylimidgruppe unter Abspaltung von Kohlendioxyd führt. Diese Base, $C_{31}H_{45}O_{10}N$ oder $C_{32}H_{47}O_{10}N$, soll durch Aufspaltung des Lactamrings, Decarboxylierung und Methylierung der entstandenen sekundären Aminogruppe entstehen⁹⁾.

Oxoaconitin ist nach Ausweis seines IR-Spektrums ebenfalls ein 6-gliedriges Lactam. Ob es isomer mit II ist, wie Jacobs und Mitarbb.⁹⁾ es für möglich halten – im IR-Spektrum fehlt die NH-Bande –, bedarf noch der Untersuchung.

Daß II *N*-alkylfrei ist, ergab sich weiterhin aus Acetylierungsversuchen. Nach H. Sugino me¹⁰⁾ liefert II ein Triacetylderivat, in welchem die freien OH-Gruppen verestert sind. Bei 8-tägiger Einwirkung von Acetylchlorid auf II im Einschlußrohr bei 40° resultierte jedoch ein krist. Acetylderivat, welches, wie die Acetylbestimmung und das IR-Spektrum ergaben (Abbild. 3), eine *O,N*-Acetylverbindung, also Tetraacetyl-oxonitin (III) ist, da einerseits die Banden der freien OH-Gruppen und die der NH-Gruppe verschwunden sind, andererseits die sonst einheitliche Estercarbonylbande eine Aufgliederung in *N*-ständiges Acetyl (5.67 μ) und *O*-ständiges Acetyl bzw. Benzoyl (5.76 μ) aufweist.



Abbild. 3. IR-Spektrum von Tetraacetyl-oxonitin (III) in Tetrachlorkohlenstoff

II läßt sich mit alkalischem Alkali zum Oxonin verseifen^{11, 12)}. Die Literaturangaben über diese Verbindung sind wie die über II sehr unterschiedlich. Nach F. H. Carr¹¹⁾ schmilzt Oxonin bei 82°, während die wasserfreie Substanz nach R. Majima und H. Sugino me¹²⁾ bei 175° schmilzt. Das nach diesen Autoren hergestellte Oxonin war nur sehr schwer kristallin zu erhalten. Es ist sehr leicht löslich in Wasser und schmilzt nach dem Trocknen i. Hochvak. bei 172°. Das IR-Spektrum des Oxonins zeigte das erwartete Bild (vergl. Versuchsteil).

Zur weiteren Stützung der Formel und Struktur der Oxoderivate wurden II und Oxonin mit $LiAlH_4$ an den Lactamcarbonylen reduziert. Hierbei lieferten II und Oxonin erwartungsgemäß die gleiche Base, nämlich Nor-Aconin, da bei der Reduktion von II gleichzeitig auch die beiden Esterguppen reduziert werden. Die gleiche Reaktion führt bei I zum Aconin, worüber in anderem Zusammenhang berichtet werden wird. Nor-Aconin ist eine sekundäre Base mit stark reduzierenden Eigenschaften (vergl. Versuchsteil), die sich an der Luft langsam bräunt. Kristallisierte Salze waren nicht zu erhalten. Durch Alkylierung mit Äthyljodid ließ sich Nor-Aconin aber in Aconin über-

¹⁰⁾ Liebigs Ann. Chem. 588, 172 [1938]. ¹¹⁾ J. chem. Soc. [London] 101, 2241 [1912].

¹²⁾ R. Majima, H. Sugino me u. H. Shimanuki, Ber. dtsch. chem. Ges. 65, 595 [1932].

führen, welches als Hydrochlorid kristallisiert. Diese Umsetzung ist zugleich ein Beweis für das tatsächliche Vorhandensein der Äthylimidgruppe in I.

Die Empfindlichkeit des Nor-Aconins, die Unmöglichkeit, beständige Salze dieser Base zu gewinnen sowie die überraschenden reduzierenden Eigenschaften gaben Veranlassung, das Aconin näher zu untersuchen, zumal im IR-Spektrum des Nor-Aconins eine bereits beim Oxodelphonin¹⁾ und Oxonin beobachtete Carbonylbande auftritt, deren Ursprung in einer konstitutionellen Eigentümlichkeit aller entacylierten Derivate von I und vom Delphinin zu suchen ist.

Zusammenfassend ergibt sich aus diesen Untersuchungen, daß II die von Majima und Tamura⁴⁾ angegebene Zusammensetzung $C_{32}H_{41}O_{12}N$ und Oxonin die Formel $C_{25}H_{35}O_{10}N$ haben müssen.

Beschreibung der Versuche

Zur Aufnahme des IR-Spektrums wurde Aconitin pur. crist. „Merck“^{*)} nach R. Majima und H. Sugimoto¹³⁾ über das Hydrobromid gereinigt.

Aconitin-hydrobromid: Aus Wasser rein weiße Kristalle, Schmp. 209–210°. IR-Spektrum, fest in KBr, Banden bei 2.39 μ (OH); 5.78, 5.82 μ (Estercarbonyl); 6.13, 6.17 μ (C=C); 6.24, 6.30, 14.06 μ (Benzol). $[\alpha]_D^{25}$: -31° ($c = 2.34$; H_2O).

Aconitin (I): Aus dem Hydrobromid mit 10-proz. Ammoniak gefällt. Hexagonale Kristalle aus Methanol, Schmp. 198–200°. IR-Spektrum, fest, geschmolzen (Abbild. 1); Banden bei 2.88 μ (OH); 5.80 und 5.83 μ (Estercarbonyl); 6.06 μ (C=C); 6.23, 6.30 und 14.03 μ (Benzol); $[\alpha]_D^{25}$: $+19^\circ$ ($c = 0.946$; $CHCl_3$).

Oxonitin (II) und Oxoaconitin: 5 g I werden in 250 ccm trockenem, über $KMnO_4$ dest. Aceton gelöst. Zu der Lösung werden innerhalb von 6 Tagen unter Rühren 11 g $KMnO_4$ und 137.5 ccm einer Mischung aus 12.5 ccm Eisessig und 125 ccm Aceton in 5 gleichen Anteilen zugegeben. Die Oxydation verläuft unter Abscheidung von reichlich Mangandioxyd-hydrat bei Zimmertemperatur zunächst rasch. Gegen Ende der Oxydation bilden sich derbe Kristalle an der Kolbenwand aus. Der letzte Anteil an Oxydationsmittel wird erst innerhalb von 48 Stdn. verbraucht. Die ausgeschiedenen Kristalle und das Mangandioxyd-hydrat werden abgesaugt, mit Aceton gewaschen, in 100 bis 150 ccm Wasser suspendiert und mit Schwefeldioxyd unter guter Kühlung reduziert. Das zurückbleibende II wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und in wenig Chloroform aufgenommen. Nach Zugabe von absol. Äther bis zur Trübung wird auf Eis gestellt. Die rein weißen Kristalle von II schmelzen nach dem Trocknen bei 100° über Schwefelsäure bei 269°. Ausb. 0.52 g. Aus der Mutterlauge können noch weitere 0.28 g II gewonnen werden. Gesamtausbe. 0.8 g (16.3% d. Th.).

IR-Spektren (Abbild. 2): a) fest in KBr, Banden bei 2.87 μ (OH); 2.91 μ (NH); 5.83 μ (Estercarbonyl); 5.99 μ (Lactamcarbonyl); 6.08 μ (C=C); 6.22, 6.29 und 14.03 μ (Benzol); b) in CCl_4 , Banden bei 2.73 und 2.81 μ (OH); 2.96 μ (NH); 5.81 μ (Estercarbonyl); $[\alpha]_D^{25}$: -43.7° ($c = 0.842$; $CHCl_3$).

Das Acetonfiltrat wird nach Vereinigung mit dem Waschaceton auf einige ccm eingeeengt und mit Wasser versetzt. Die rein weiße Fällung wird abgesaugt, mit Wasser neutral gewaschen und aus Chloroform/Methanol umgelöst. Schmp. 240°. Ausb. 0.81 g Oxoaconitin. IR-Spektrum, in CCl_4 , Banden bei 2.85 μ (OH); 5.79 μ (Estercarbonyl); 5.95 μ (Lactamcarbonyl); 6.05 μ (C=C); $[\alpha]_D^{25}$: -101° ($c = 0.923$; $CHCl_3$).

Tetraacetyl-oxonitin (III): 200 mg II werden mit 2 ccm Acetylchlorid im Einschmelzrohr 8 Tage bei 38–40° gehalten. Nach Abdestillieren des überschüss. Acetyl-

*) Der Firma E. Merck, Darmstadt, danke ich an dieser Stelle für die Überlassung des wertvollen Materials. ¹³⁾ Ber. dtsh. chem. Ges. 57, 1466 [1924].

chlorids wird der Rückstand in heißem 95-proz. Alkohol aufgenommen. Beim Abkühlen scheidet sich III als mikrokristallines Pulver ab, welches, aus Methanol umgelöst und bei 100° über P₂O₅ getrocknet, bei 177° schmilzt. Ausb. 123 mg (48% d. Th.).

C₄₀H₄₀O₁₆N (799.8) Ber. 4CH₃CO 21.53 3CH₃CO 17.04 Gef. CH₃CO 20.72, 20.91

IR-Spektrum (Abbild. 3) in CCl₄, Banden bei 5.67 μ (N-Acetyl); 5.76 μ (O-Acetyl bzw. Benzoyl); 5.98 μ (Lactamcarbonyl); 6.06 μ (C=C); [α]_D²⁰: +149° (c = 0.275; C₂H₅OH).

Oxonin: 1 g II liefern nach Majima und Suginome¹²⁾ 900 mg Oxonin-tetrahydrat. Nach dem Trocknen bei 140° über P₂O₅ i. Hochvak. hinterbleiben 403 mg wasserfreies Oxonin vom Schmp. 172° (52% d. Th.). IR-Spektrum, fest in KBr, Banden bei 2.93 μ (OH); 3.04 μ (NH); 5.88 μ (C=O); 6.02 μ (Lactamcarbonyl); 6.07 μ (C=C).

Nor-Aconin: a) Aus II: In einem Rührkolben mit Soxhlet-Extraktor, in dessen Hülse sich 1 g II befindet, wird 1 g LiAlH₄ in 200 ccm Tetrahydrofuran unter Stickstoff zum Sieden erhitzt. Nach 9stdg. Extraktion ist alles II aus der Hülse herausgelöst. Nach Stehenlassen über Nacht wird unter Kühlung vorsichtig mit 11 ccm Eiswasser versetzt. Der abgesaugte Hydroxydniederschlag wird mehrmals mit Chloroform ausgekocht; die Chloroformauszüge werden mit der Tetrahydrofuranlösung vereinigt. Die sich abscheidende wäßrige Phase wird mit Chloroform ausgeschüttelt und dieser Extrakt ebenfalls mit der Tetrahydrofuranphase vereinigt. Nach dem Einengen wird mit wenig verd. Salzsäure aufgenommen, wobei an der Luft langsam Gelbbraunfärbung eintritt. Nach Alkalisieren mit Natriumcarbonat wird die freie Base in Chloroform aufgenommen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel rasch abdestilliert. Das zurückbleibende, schwach gelbe Öl wird über P₂O₅ spröde und läßt sich zu einem hygroskopischen Pulver, welches sich leicht in Wasser löst, zerreiben. Die wäßr. Lösung gibt mit Kaliumquecksilberjodid und Goldchloridchlorwasserstoffsäure Fällungen, reduziert ammoniakalische Silberlösung und Kaliumpermanganat nach Zusatz von verd. Schwefelsäure in der Kälte, Fehlingsche Lösung in der Hitze. An der Luft tritt allmählich unter Bräunung Zersetzung ein. Schmp. 76-78°. Ausb. 620 mg (83% d. Th.). IR-Spektrum, fest, geschmolzen, Banden bei 3.02 μ (breit) (OH, NH); 5.86 μ (C=O); 5.94 μ; 6.18 μ (C=C).

b) 870 mg Oxonin liefern, wie unter a) beschrieben, 620 mg Nor-Aconin (73% d. Th.).

Aconin-hydrochlorid: 500 mg Nor-Aconin werden in 5 ccm Wasser gelöst und mit 1 g Äthyljodid unter Zusatz von 0.2 g Na₂CO₃ 3/4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die alkalische Lösung wird nach Vertreiben des überschüss. Äthyljodids mit Chloroform ausgeschüttelt und das Lösungsmittel verdampft. Das zurückbleibende Aconin wird in wenig verd. Salzsäure aufgenommen, mit Tierkohle entfärbt und die Lösung eingeeengt, wobei sich die charakteristischen Kristalle des Hydrochlorid-dihydrats abscheiden, die aus heißem Wasser umgelöst und bei 100° i. Vak. getrocknet werden. Schmp. und Misch-Schmp. mit Aconin-hydrochlorid, durch Hydrolyse von I gewonnen⁷⁾, 175°. [α]_D²⁰: -3.3° (c = 0.942; H₂O).