

355. Werner Freudenberg: Zur Struktur des Aconitins*).

[Aus d. Kaiser-Wilhelm-Institut für Medizin. Forschung, Heidelberg, Institut für Chemie.]
(Eingegangen am 17. Juli 1936.)

Vor kurzem wurde gezeigt, daß durch alkalischen Abbau mit Baryt aus den im blauen Eisenhut (Aconitum Napellus) vorkommenden amorphen Nebenalkaloiden des Aconitins mehrere basische Stoffe gebildet werden, von denen *l*-Ephedrin, Methylamin und Ammoniak identifiziert werden konnten¹⁾. Dies führte zu der Frage, ob dieselben Abbauprodukte auch aus dem Hauptalkaloid, dem Aconitin, erhältlich sind. Die folgenden Versuche zeigen, daß aus kryst. Aconitin nicht Methylamin sondern Äthylamin²⁾ gebildet wird, und daß Ephedrin kein Baustein des krystallisierten Alkaloids sein kann.

Das Vorhandensein einer Äthylimid-Gruppe im Aconitin kann 4-fach bewiesen werden:

1) Bei der trocknen Destillation des Alkaloids mit Bariumhydroxyd wurde Äthylamin erhalten. Zur Abtrennung des gleichzeitig entstehenden Ammoniaks wurden die Chlorhydrate mit absol. Alkohol behandelt und das aus dem löslichen Chlorhydrat durch Natronlauge freigemachte und destillierte Äthylamin mit 2,4-Dinitro-chlorbenzol³⁾ umgesetzt. Das so erhaltene *N*-Äthyl-2,4-dinitranilin wurde durch Elementaranalyse und Mischschmelzpunkt identifiziert.

2) Aconitin wurde mit Jodwasserstoffsäure zur Verseifung der Methoxylgruppen gekocht und dann nach dem Verfahren von R. Willstätter und M. Utzinger⁴⁾ die schwerer abspaltbare Äthylimid-Gruppe verseift und das entstandene Jodäthyl in Trimethylamin-Lösung aufgefangen und als Trimethyl-äthyl-ammoniumjodid analysiert. In Oxonitin, dem Oxydationsprodukt des Aconitins war die Äthylimid-Gruppe nicht mehr nachweisbar.

3) Die Bestimmung des aktiven Wasserstoffes⁵⁾ ergab für Aconitin 3 aktive Wasserstoffatome, was der bekannten Zahl der freien Hydroxylgruppen entspricht. Für Oxonitin jedoch wurden 4 aktive Wasserstoffe gefunden. Das zusätzliche Wasserstoffatom im Oxonitin ist daher wahrscheinlich an Stickstoff gebunden und nimmt die Stelle der Äthylgruppe im Aconitin ein. Der Mehrgehalt von 1 Sauerstoffatom läßt auf eine benachbarte Carbonylgruppe schließen, die dem Oxonitin Lactamcharakter gibt⁶⁾.

*) Für die Überlassung des Ausgangsmaterials danke ich den Firmen E. Merck, Darmstadt, und Merck & Co., Rahway/N. J., U. S. A.

¹⁾ Freudenberg, W. u. Rogers, E. F., Amer. chem. Soc. 58, 533 [1936].

²⁾ Jacobs, W. A. u. Elderfield, R. C., ebenda 58, 1059 [1936]. — Das Juni-Heft der Amer. chem. Soc. erschien hier am 27. Juni. Die Isolierung des *N*-Äthyl-2,4-dinitranilins gelang im April d. J. Die Analyse wurde von Hrn. V. Niederl, N. Y. University, am 15. Mai ausgeführt.

³⁾ Valton, P. A., Journ. chem. Soc. London 127, 41 [1925]; H. Meyer: Nachweis und Bestimmung organ. Verbindungen, Berlin 1933. ⁴⁾ A. 882, 148 [1911].

⁵⁾ Roth, H., Mikrochem. 11, 140 [1931]; Pregl-Roth, S. 192, Berlin 1935.

⁶⁾ Späth, E. u. Galinovski, F., B. 64, 2201 [1931].

4) Nach dem Vorschlag von H. Roth⁷⁾ wurde fernerhin die Bestimmung der „C-ständigen Methylgruppen“⁸⁾ im Aconitin und Oxonitin vorgenommen. Wenn wirklich Aconitin eine Äthylimidgruppe enthält, die durch die Oxydation zu Oxonitin entfernt wird, so müßte Aconitin bei der Oxydation mit Chromsäure 1 Mol. Essigsäure mehr ergeben als Oxonitin. Für Aconitin wurden in der Tat 3 Mol. flüchtige Säure (2 Mol. Essigsäure und 1 Mol. Benzoesäure) gefunden, für Oxonitin nur 2.

Unter Berücksichtigung der Äthylimidgruppe läßt sich also die Bruttoformel des Aconitins $C_{34}H_{47}O_{11}N$, deren Richtigkeit vorausgesetzt wird, in folgender Weise auflösen:



Die Bestimmung der Zahl der aktiven Wasserstoffatome ergab für Aconitin die Zahl 3; es muß daher geschlossen werden, daß das Stickstoffatom tertiär ist.

Die Grundbase des Alkaloids ist, nach Einsetzen von je 1 Wasserstoff für die 9 Seitenketten, $C_{19}H_{28}NH$. Der Grundkohlenwasserstoff des Aconitins endlich, durch Ersatz von NH durch CH_2 , hat die Zusammensetzung $C_{20}H_{30}$. Gegenüber dem entspr. Paraffin $C_{20}H_{42}$ ist er also um 12 Wasserstoffatome ärmer. Die Bestimmung der Doppelbindungsanzahl durch katalytische Mikro-Hydrierung⁹⁾ ergab für Aconitin 3 Doppelbindungen (2.99 Mol. H_2), für Oxonitin 3 Doppelbindungen (3.23 Mol. H_2) und für Aconin keine Doppelbindung. Wie ersichtlich, wird sowohl im Aconitin als auch im Oxonitin die Benzoylgruppe perhydriert, während das entbenzoylierte Aconin nicht hydrierbar ist. Da das Aconin somit keine Doppelbindung mehr enthält, kann das Wasserstoff-Defizit im „Grundkohlenwasserstoff“ $C_{20}H_{30}$ in keiner anderen Art erklärt werden als durch das Vorhandensein von 6 perhydrierten Ringen.

Hrn. Dr. H. Roth danke ich bestens für die Ausführung der Mikroanalysen.

Beschreibung der Versuche.

Alkalischer Abbau von Aconitin.

3 g Aconitin wurden mit etwa 15 g kryst. Bariumhydroxyd innig vermischt und in einen Destillationskolben gebracht, der mit verschiedenen gekühlten Vorlagen und am Ende mit einer Waschflasche, die verd. HCl enthielt, verbunden war. Die Destillation wurde durch Erwärmen mit kleiner offenen Flamme so geregelt, daß die Reaktion in 10—15 Min. beendet war. Der Inhalt der Waschflasche wurde dann mehrmals mit Äther ausgezogen und die wässr. Lösung in einen kleinen Kjeldahl-Kolben gebracht, alkalisch gemacht und in der Art einer Kjeldahl-Bestimmung in verd. HCl destilliert. Das Destillat wurde verdampft und der Rückstand mit absol. Alkohol in 2 Fraktionen, eine lösliche und eine unlösliche geteilt. Der Rückstand war Ammoniumchlorid.

2.180 mg Sbst.: 3.97 ccm $n/100$ -HCl (Kjeldahl). — 2.684 mg Sbst.: 0.59 ccm N (23°, 760 mm).

NH_4Cl (53.47). Ber. N 26.18. Gef. N 25.56, 25.35.

⁷⁾ Pregl-Roth, S. 225, Berlin 1935.

⁸⁾ Kuhn, R. u. Roth, H., B. **66**, 1274 [1933].

⁹⁾ Kuhn, R. u. Möller, E. F., Angew. Chem. **47**, 145 [1934].

Die alkohol. Mutterlauge wurde in einem 100 ccm Kjeldahl-Kolben zur Trockne gebracht, mit 20 ccm 2-n. Natronlauge versetzt und sofort in 10 ccm einer 0.5-proz. alkohol. Lösung von 2,4-Dinitro-chlorbenzol destilliert. Nachdem 10 ccm Destillat aufgefangen waren, wurde die nun gelbe Lösung 24 Stdn. verschlossen im Eisschrank aufbewahrt. Es hatten sich gelbe Krystalle abgeschieden, die nach 2-maligem Umkristallieren aus Aceton rein waren. Schmp. 112—113°. Ausbeute 20 mg. Mit *N*-Äthyl-2,4-dinitranilin vermischt, zeigte das Präparat keine Schmelzpunkts-depression.

4.022, 4.083 mg Sbst.: 6.71, 6.82 mg CO₂, 1.46, 1.45 mg H₂O. — 3.33 mg Sbst.: 0.562 ccm N (21°, 763 mm).

C₈H₉O₄N₃ (211.07). Ber. C 45.48, H 4.29, N 19.90.
Gef. ., 45.50, 45.56, ., 4.06, 3.97, ., 19.67.

Abbau von Aconitin mit Jodwasserstoffsäure.

200 mg Aconitin wurden in der Mikro-Methoxylapparatur mit Jodwasserstoffsäure, Phenol und Essigsäure-anhydrid zur Abspaltung der Methoxylgruppen 1 Stde. gekocht. Nach dem Erkalten wurde der Inhalt des Siedekölbchens in den Methylimid-Apparat nach A. Friedrich gespült, dem 2 hintereinander geschaltete mit alkohol. Trimethylamin-Lösung beschickte Absorptionsgefäße vorgelegt wurden¹⁰⁾. Nach 3-stdg. Erhitzen wurde die Lösung über Nacht verschlossen aufbewahrt und dann von einer geringen Menge kryst. Tetramethylammoniumjodid getrennt. Die Mutterlauge wurde verdampft, der Rückstand 3-mal mit wenig absol. Alkohol umgelöst und zentrifugiert. Das so erhaltene Präparat wurde getrocknet und analysiert.

4.067 mg Sbst.: 4.23 mg CO₂, 2.47 mg H₂O.
C₅H₁₄NJ (215.04). Ber. C 27.90, H 6.56. Gef. C 28.36, H 6.79.

Aconitin.

Kryst. Aconitin (Merck) wurde nach der Vorschrift von R. Majima und H. Suginome¹¹⁾ in das Bromhydrat überführt. Das Salz wurde 3-mal aus Alkohol: Äther und Wasser umkristallisiert und die mit Ammoniak in Freiheit gesetzte Base wieder durch 3-maliges Umkristallieren aus Methanol und Äther gereinigt. Zers.-Pkt. 199—200°. Trocknung bei 100°/0.1 mm über P₂O₅.

4.371, 4.486 mg Sbst.: 10.14, 10.415 mg CO₂, 2.95, 3.00 mg H₂O.
C₃₄H₄₇O₁₁N (645.37). Ber. C 63.22, H 7.33.
Gef. ., 63.27, 63.32, ., 7.56, 7.48.

11.51 mg Sbst.: v₀ = 1.17 ccm CH₄ bei 95°.

Für 3 akt. H-Atome ber. 0.46 %, gef. 0.46 %.

11.065 mg Sbst.: 5.13 ccm n/100-NaOH.

Für 3CH₃(C) ber. 6.97, gef. 6.96.

2.271 mg Sbst.: 15.2 mg PtO₂; Endwert nach 45 Min.: 2.99 Mol. H₂.

Oxonitin.

Die Oxydation von Aconitin mit KMnO₄ wurde in Aceton, ohne Zusatz von Eisessig nach der Vorschrift von A. Lawson¹²⁾ durchgeführt. Die

¹⁰⁾ Pregl-Roth, S. 225, Berlin 1935.

¹¹⁾ B. 57, 1466 [1924].

¹²⁾ Journ. chem. Soc. London 1936, 80.

Oxydationsdauer kann erheblich verringert werden, wenn die Aceton-Lösung des Aconitins mit Permanaganat auf der Maschine geschüttelt wird. Ist Entfärbung eingetreten, wird jeweils ein weiteres Fünftel des Oxydationsmittels zugegeben. In dieser Weise konnten 5 g Aconitin in 20 Stdn. oxydiert werden. Zers.-Pkt. des reinen Präparats 275—277°.

9.90, 8.966 mg Sbst.: 2.99, 2.98 ccm $n/100$ -NaOH. — 8.596, 8.791 mg Sbst.: $v_0 = 1.23$ ccm CH_4 (95%), $v_0 = 1.27$ ccm CH_4 (95%).

$\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{O}_{12}\text{N}$ (633.34). Ber. $\text{CH}_8(\text{C}) 4.74$. Für 4 akt. H-Atome 0.64.

Gef. „ 4.53, 4.99. „ 4 „ „ 0.64, 0.65.

2.382 mg Sbst. (gelöst in 2.00 ccm Eisessig): 19.3 mg PtO_4 . Nach 50 Min. Endwert: 3.23 Mol. H_2 .

Aconin-Chlorhydrat.

Die totale Verseifung wurde mit Wasser im Einschmelzrohr durch 5-stdg. Erhitzen auf 160—170° erreicht¹⁾.

Aconin-Chlorhydrat wurde durch Einengen der wässr. Lösung im Exsiccator krystallin gewonnen und 2-mal aus Aceton, das 4% Wasser enthielt, umkristallisiert. Zers.-Pkt. 170—172°. Das so erhaltene Dihydrat wurde bei 100° über P_2O_5 im Hochvakuum zur Konstanz getrocknet.

22.48 mg Sbst.: 2.81 ccm $n/100$ -NaOH.

$\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{O}_8\text{N}$, HCl (535.83). Ber. $\text{CH}_8(\text{C}) 2.80$. Gef. $\text{CH}_8(\text{C}) 1.88$.

4.390 mg Sbst. gelöst in 2.00 ccm Eisessig: 21.4 mg PtO_4 .

Nach 18 Stdn. keine Wasserstoffaufnahme.

356. Richard Piwonka: Zur Kenntnis der Hemimethyl-cellulose.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Berlin.]

(Eingegangen am 23. Juli 1936.)

In dieser Zeitschrift¹⁾ berichteten W. Traube, R. Piwonka und A. Funk über eine Hemimethyl-cellulose, die durch Einwirkenlassen von Alkylierungsmitteln auf die Normannsche Natrium-Cupri-cellulose erhalten worden war. Die Spaltung dieser Methyl-cellulose mit methylalkohol. Salzsäure nach dem Verfahren von Irvine und Hirst hatte etwa zu gleichen Teilen einfach methyliertes Methyl-glucosid und Methyl-glucosid selbst ergeben. Dieser Befund sowie die Wahrscheinlichkeit, daß das komplex gebundene Kupfer der Ausgangs-Cellulose-Verbindung eine gewisse orientierende Wirkung auf das Alkylierungsmittel ausüben konnte, machten es wahrscheinlich, daß eine bestimmte Hydroxylgruppe der Glucose-Einheiten besonders prädestiniert für die Umsetzung mit dem Methylierungsmittel war. Es gelang, die Richtigkeit dieser Annahme zu beweisen.

Übereinstimmend war von mehreren Forschern²⁾ bei der glucosidischen Spaltung von Trimethyl-cellulose nur 2.3.6-Trimethyl-methyl-glucosid erhalten worden, dessen Konstitution durch oxydativen Abbau sichergestellt worden war. Es kam daher auch für den Eintritt der Methylgruppe bei der

¹⁾ B. 68, 1483 [1936].

²⁾ Irvine u. Hirst, Journ. chem. Soc. London 123, 518 [1923]; Hess u. Weltzien, A. 442, 49 [1923].