

### 233. Milde alkalische Hydrolyse von Aconitin<sup>1)</sup>

von Alfred Katz\* und Hanspeter Rudin

Laboratorium der *Holbein*-Apotheke, Oberwilerstr. 7, CH-4054 Basel

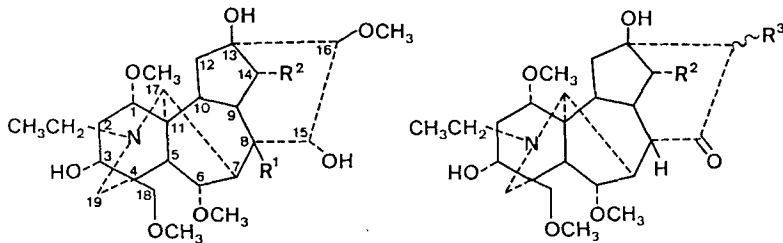
(8.VI.84)

#### Mild Alkaline Hydrolysis of Aconitine

##### Summary

Hydrolysis of aconitine (**1**) with 0.04N K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in 90% MeOH at room temperature yields, besides the alkaline aconine **3** considerable amounts of 8-*O*-methylaconine (**6**) and smaller quantities of desbenzoyl-pyroaconitine (**4**) and 16-*epi*-desbenzoyl-pyroaconitine (**5**). Better yields of **4** and **5** are obtained when heating a solution of aconitine in 0.04N K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in 90% EtOH.

Es ist längst bekannt, dass Aconitin (**1**) durch Kochen in H<sub>2</sub>O in die Desacetylverbindung Benzoylaconin (**2**) (auch Benzaconin genannt) überführt wird [2] [3]. Es ist bisher als amorphe Substanz beschrieben worden, kristallisierte bei uns aber ohne Schwierigkeiten<sup>2)</sup>, vermutlich weil unser Ausgangsmaterial einheitlicher war als das der früheren Bearbeiter (*cf.* [4] [5]). Ebenso ist bekannt, dass Aconitin durch Erhitzen der wässrigen Lösung unter Druck auf 150° [6] oder durch Kochen mit NaOH zu dem Alkamin Aconin (**3**) hydrolysiert wird [7].



- 1** R<sup>1</sup> = OAc, R<sup>2</sup> = OBz
- 2** R<sup>1</sup> = OH, R<sup>2</sup> = OBz
- 3** R<sup>1</sup> = OH, R<sup>2</sup> = OH
- 6** R<sup>1</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = OH
- 8** R<sup>1</sup> = OCH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = OBz

- 4** R<sup>2</sup> = OH, R<sup>3</sup> = -OCH<sub>3</sub>
- 5** R<sup>2</sup> = OH, R<sup>3</sup> = - - -OCH<sub>3</sub>
- 7** R<sup>2</sup> = OBz, R<sup>3</sup> = -OCH<sub>3</sub>

<sup>1)</sup> 7. Mitteilung über Aconitum. Mitteilung 6: [1].

<sup>2)</sup> Die Kristallisation von Benzoylaconin und die Beobachtung der Komplexität der Hydrolyseprodukte wurde zuerst unter der Mitarbeit von Frä. *Esther Staehelin* gemacht.

Wir versuchten die Hydrolyse unter milderen Bedingungen mit 0,125N NaOH bei RT. auszuführen, wobei wir mittels DC feststellten, dass schon nach 2 Stunden nur noch wenig Aconitin vorhanden war. Neben dem Hauptprodukt **3** liessen sich noch einige Nebenflecken feststellen, von denen wir zwei (**4** und **5**) isolieren konnten. Dieselben Substanzen **4** und **5** erhielten wir in besserer Ausbeute beim Erhitzen von Aconitin (**1**) auf 60° in 0,04N K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung in 90% EtOH. Wurde EtOH durch MeOH ersetzt, so bildete sich schon bei RT. **4** und **5** sowie eine dritte Substanz **6**. In allen Fällen wurde auch, und zwar als grösster Anteil des Reaktionsgemisches Aconin (**3**) gefunden, dagegen niemals Benzoylaconin (**2**). Jedoch stellten wir fest, dass **2** unter den gleichen Bedingungen (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in MeOH, RT.) vollkommen hydrolysiert wird, wobei neben sehr wenig **5** vorwiegend **3** entstand. Aconin (**3**) blieb bei gleicher Behandlung unverändert.

Tabelle 1. <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von Aconitin (**1**), 8-O-Methylnaconin (**6**), Desbenzoyl-pyrocacninin (**4**) und 16-Epi-desbenzoyl-pyrocacninin (**5**)

	<b>1</b>		<b>6</b>		<b>4</b>		<b>5</b>	
H-C(1)	3,1–3,19	<i>m</i> <sup>a)</sup>	3,10	<i>t</i>	2,99–3,05	<i>dd</i>	2,96–3,01	<i>dd</i>
H <sub>c</sub> -C(2)	1,98–2,05	<i>d, t</i> <sup>b)</sup>	1,86–1,97	<i>m</i> <sup>b)</sup>	2,14–2,21	<i>m</i> <sup>b)</sup>	2,13–2,2	<i>m</i> <sup>b)</sup>
H <sub>a</sub> -C(2)	2,32–2,42	<i>m</i> <sup>b)</sup>	2,32–2,40	<i>m</i> <sup>b)</sup>	2,27–2,37	<i>m</i> <sup>b)</sup>	2,3–2,4	<i>m</i> <sup>b)</sup>
H-C(3)	3,75–3,8	<i>m</i> <sup>a)</sup>	3,79–3,85	<i>dd</i> <sup>f)</sup>	3,64–3,70	<i>dd</i>	3,63–3,69	<i>dd</i>
H-C(5)	2,1	<i>d</i>	2,1	<i>d</i>	2,02	<i>d</i>	2,0	<i>d</i>
H-C(6)	4,05	<i>d</i>	4,09	<i>dd</i> <sup>g)</sup>	3,98	<i>d</i>	3,95	<i>d</i>
H-C(7)	2,84	<i>s</i>	2,78	<i>d</i> <sup>g)</sup>	2,78 <sup>a)</sup>	<i>d</i>	2,75–2,8 <sup>a)</sup>	
H-C(8)	–		–		2,85–2,89 <sup>a)</sup>		2,75–2,8 <sup>a)</sup>	
H-C(9)	2,88–2,93 <sup>a)</sup>		2,22	<i>t</i>	2,53–2,59	<i>q</i>	2,5	
H-C(10)	2,13	<i>m</i> <sup>a)</sup>	1,86–1,97	<i>m</i> <sup>a)</sup>	1,95–2,03	<i>m</i> <sup>a)</sup>	2,0–2,08 <sup>a)</sup>	<i>m</i>
H <sub>a</sub> -C(12)	2,1–2,2	<i>a</i> <sup>b)</sup>	1,98–2,06	<i>t</i> <sup>b)</sup>	2,05–2,14 <sup>a)</sup>	<i>m</i> <sup>b)</sup>	2,75–2,84	<i>m</i> <sup>b)</sup>
H <sub>c</sub> -C(12)	2,68–2,75	<i>m</i> <sup>b)</sup>	2,32–2,41	<i>m</i> <sup>b)</sup>	2,41–2,49	<i>m</i> <sup>b)</sup>	1,64–1,74	<i>m</i> <sup>b)</sup>
H-C(14)	4,89	<i>d</i>	3,85	<i>d</i> <sup>f)</sup>	4,05	<i>d</i> <sup>f)</sup>	4,26	<i>d</i>
H-C(15)	4,48	<i>dd</i> <sup>c)</sup>	4,58	<i>d</i>	–	–	–	
H-C(16)	3,35	<i>d</i>	3,19	<i>d</i>	3,30 <sup>a)</sup>		3,88	<i>t</i> <sup>h)</sup>
H-C(17)	3,11	<i>s</i>	2,89	<i>s</i>	2,80	<i>s</i>	2,96	<i>s</i>
2H-C(18)	3,51	<i>d</i> <sup>d)</sup>	3,48	<i>d</i> <sup>d)</sup>	3,69	<i>d</i> <sup>d)</sup>	3,68	<i>d</i> <sup>d)</sup>
	3,63	<i>d</i> <sup>d)</sup>	3,66	<i>d</i> <sup>d)</sup>	3,88	<i>d</i> <sup>d)</sup>	3,78	<i>d</i> <sup>d)</sup>
2H-C(19)	2,35	<i>d</i> <sup>d)</sup>	2,5	<i>d</i> <sup>d)</sup>	2,4	<i>d</i> <sup>d)</sup>	2,38	<i>d</i> <sup>d)</sup>
	2,89	<i>d</i> <sup>d)</sup>	2,94	<i>d</i> <sup>d)</sup>	2,9	<i>d</i> <sup>d)</sup>	2,9	<i>d</i> <sup>d)</sup>
2H-C(20)	2,35–2,44	<i>m</i> <sup>e)</sup>	2,43–2,51 <sup>a)</sup>	<i>m</i> <sup>e)</sup>	2,45–2,50 <sup>a)</sup>	<i>2m</i> <sup>e)</sup>	2,43–2,6	<i>2m</i> <sup>e)</sup>
	2,67–2,78	<i>m</i> <sup>e)</sup>	2,67–2,74	<i>m</i> <sup>e)</sup>				
3H-C(21)	1,1	<i>t</i>	1,1	<i>t</i>	0,95	<i>t</i>	1,05	<i>t</i>
CH <sub>3</sub> O	3,17	<i>s</i>	3,24	<i>s</i>	3,25	<i>s</i>	3,21	<i>s</i>
CH <sub>3</sub> O	3,27	<i>s</i>	3,33	<i>s</i>	3,29	<i>s</i>	3,27	<i>s</i>
CH <sub>3</sub> O	3,3	<i>s</i>	3,35	<i>s</i>	3,31	<i>s</i>	3,31	<i>s</i>
C(8)–OCH <sub>3</sub>	–		3,41	<i>s</i>	–		–	
CH <sub>3</sub> O	3,76	<i>s</i>	3,69	<i>s</i>	3,62	<i>s</i>	3,76	<i>s</i>

<sup>a)</sup> Wegen Überdeckung mit anderen Signalen ist die Angabe der ppm-Werte ungenau und/oder die Multiplizität nicht feststellbar.

<sup>b)</sup> Von *ABXY*.

<sup>c)</sup> Weist *OH*-Kopplung auf.

<sup>d)</sup> Von *AB*;  $J_{AB} = 10 \pm 1$  Hz.

<sup>e)</sup> Von *ABX*<sub>3</sub>.

<sup>f)</sup> Erkennbar nach Zugabe von D<sub>2</sub>O.

<sup>g)</sup> Kopplung H-C(6), H-C(7):  $J \cong 1,5$  Hz.

<sup>h)</sup> Fernkopplung mit H-C(8) oder H<sub>c</sub>-C(12) (in beiden Fällen *W*-Kopplung).

Hingegen entstand **5** unter den gleichen Bedingungen aus **4**, welches demnach ein Zwischenprodukt von **1** zu **5** ist. Die Analyse der UV-, IR-,  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-NMR}$  und Massenspektren ergab, dass **6** 8-*O*-Methylaconin ist. Es kristallisierte bisher nicht, ebensowenig gelang die Kristallisation eines Derivates. UV- und IR-Spektren zeigen, dass die Acetyl- und Benzoylreste abgespalten worden sind. Das  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum deutet darauf, dass sich am Gerüstgerüst des Aconitins (**1**) nichts verändert hat. Neben dem Fehlen der Acetyl- und Benzoylsignale liegt der Hauptunterschied im Auftreten eines fünften  $\text{CH}_3\text{O}$ -Signals und in der ausgeprägten Verschiebung des C(8)-Signals nach höherem Feld (von 92,0 ppm, nach 83,2 ppm).

Auch das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigt Verwandtschaft zu dem des Aconitins (**1**) (*cf. Tab. 1*), jedoch als charakteristische Unterschiede das Fehlen der Acetyl- und Benzoylsignale, das Erscheinen eines fünften  $\text{CH}_3\text{O}$ -Signals, die Verschiebung des H-C(14)-Signals von 4,89 ppm bei **1** zu 3,85 ppm bei der 14-Desbenzoylverbindung **6**, sowie die Verschiebung des Protonsignals am benachbarten C(9) von 2,9 bei **1** zu 2,22 bei **6**. Die

Tabelle 2.  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren von 8-*O*-Methylaconin (**6**) und Desbenzoyl-pyroaconitin (**4**)<sup>a)</sup>

	<b>6</b>	<b>4</b>		<b>6</b>	<b>4</b>
C(1)	83,7 <i>d</i>	84,1 <i>d</i>	C(14)	78,2 <i>d</i> <sup>b)</sup>	78,5 <i>d</i>
C(2)	33,5 <i>t</i>	34,2 <i>t</i>	C(15)	78,0 <i>d</i> <sup>b)</sup>	210,6 <i>s</i>
C(3)	71,7 <i>d</i>	71,8 <i>d</i>	C(16)	93,2 <i>d</i>	89,1 <i>d</i>
C(4)	43,2 <i>s</i>	43,6 <i>s</i>	C(17)	62,3 <i>d</i>	61,8 <i>d</i>
C(5)	46,1 <i>d</i>	47,1 <i>d</i>	C(18)	77,1 <i>t</i> <sup>b)</sup>	77,0 <i>t</i> <sup>b)</sup>
C(6)	82,6 <i>d</i>	83,7 <i>d</i>	C(19)	48,9 <i>t</i>	49,1 <i>t</i>
C(7)	42,4 <i>d</i>	42,3 <i>d</i>	C(20)	47,5 <i>t</i>	47,6 <i>t</i>
C(8)	83,2 <i>s</i>	43,3 <i>d</i>	C(21)	13,4 <i>q</i>	13,4 <i>q</i>
C(9)	48,2 <i>d</i>	48,5 <i>d</i>	C(1')	55,9 <i>q</i>	56,1 <i>q</i>
C(10)	41,5 <i>d</i>	41,2 <i>d</i>	C(6')	58,7 <i>q</i>	57,8 <i>q</i>
C(11)	50,5 <i>s</i>	51,0 <i>s</i>	C(8')	50,3 <i>q</i>	–
C(12)	36,9 <i>t</i>	35,2 <i>t</i>	C(16')	61,1 <i>q</i>	60,9 <i>q</i>
C(13)	76,5 <i>s</i> <sup>b)</sup>	76,0 <i>s</i>	C(18')	59,2 <i>q</i>	59,3 <i>q</i>

a) Die Zuordnungen wurden in Anlehnung an die von S. W. Pelletier *et al.* [8] gut begründeten Zuordnungen für Aconitin und Mesaconitin, sowie an die für Hypaconitin veröffentlichten [14] gemacht. Diejenigen für C(2) und C(12) beruhen auf den Befunden von Ch. Yang *et al.* [10]. Für **6** wurde auch das von Hikino *et al.* [11] kürzlich publizierte Spektrum von Hokbusine A zugezogen. Allerdings wurde dieses in  $\text{CD}_3\text{OD}$ , unseres hingegen in  $\text{CDCl}_3$  aufgenommen. Die ppm-Werte stimmen dennoch im Bereiche von  $\pm 2,7$  ppm überein, ausgenommen die Werte der C(8)-Methoxygruppe (59,5 ppm für Hokbusine A; 50,3 ppm für **6**). Ob dieser Unterschied durch das Lösungsmittel bedingt ist oder andere Ursachen hat, bleibt abzuklären.

b) Zuordnungen und Multiplizitätsangaben unsicher, da mit « $\text{CHCl}_3$ -peaks» überlagert.

hier und in *Tab. 1* wiedergegebenen Zuordnungen wurden durch Doppelresonanzversuche unter Einstrahlung bei den Signalen der Protonen an C(15), C(6), C(14), C(12) und C(3) gesichert. Die Analyse der Spektren zeigte ferner, dass **4** Desbenzoyl-pyroaconitin ist, aus dem durch Umlagerung der  $\text{CH}_3\text{O}$ -Gruppe an C(16) 16-*Epi*-desbenzoyl-pyroaconitin **5** entsteht. Beide Verbindungen sind amorph. Verbindung **4** gibt ein kristallisiertes Pikrat, **5** ein kristallisiertes Perchlorat. Die Massenspektren beider Verbindungen zeigen  $M^+$  bei  $m/z$  481,3. UV-, IR- und  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren zeigen zwar das Vorhandensein einer Carbonylgruppe, aber das Fehlen der Acetyl- und der Benzoylgruppen. Das  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von **4** ist dem von **6** sehr ähnlich (*Tab. 2*). Ausgeprägte

Unterschiede liegen in den Verschiebungen von C(8) (43,3 für **4**, 83,2 für **6**) und von C(15) (210,6 für **4**, 78,0 für **6**), sowie des benachbarten C(16) (89,1 für **4**, 93,2 für **6**), ferner im Fehlen des fünften CH<sub>3</sub>O-Signals bei **4**. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **4** ist dem von **6** verwandt, zeigt jedoch einerseits ein Signal bei 2,87 ppm, das von H-C(8) herrühren muss, während andererseits die Signale von H-C(15) und der C(8)-Methoxygruppe fehlen. Die drei gleichen Charakteristika finden sich im Spektrum von **5**. Dieses unterscheidet sich aber deutlich von **4** durch eine starke Tieffeldverschiebung des H-C(16)-Signals (3,30 ppm bei **4**, 3,88 ppm bei **5**). Es bildet in **5** durch Fernkopplung mit H<sub>c</sub>-C(12) oder mit H-C(8) ein *q* (Bindungsfolgen in beiden Fällen W-förmig). Ausgeprägte Unterschiede der Verschiebungen in **4** und **5** finden sich auch bei den 2H-C(12) Signalen, nämlich 1,64–1,74 ppm für H<sub>c</sub>-C(12) in **5** gegenüber 2,41–2,49 ppm in **4** und 2,75–2,84 ppm für H<sub>a</sub>-C(12) in **5** gegenüber 2,05–2,14 ppm in **4**. Am *Dreiding*-Modell ist ersichtlich, dass die  $\alpha$ -ständige C(16)-Methoxygruppe in **5** den beiden C(12)-Protonen sehr nahe steht und durch Anisotropieeffekt die Veränderung der Verschiebungen gegen **4** bewirken kann, Doppelresonanzexperimente durch Einstrahlung an H<sub>c</sub>-C(12), H-C(5), H-C(10), H-C(9), 2H-C(20), H-C(19) bei 2,9 ppm, H-C(16) und H-C(14) (für ppm-Werte s. *Tab. I*) bekräftigen die vorgeschlagene Konstitution **5**.

Ähnliche Reaktionsprodukte aus Aconitin (**1**) sind schon lange bekannt, doch entstanden sie unter energischeren Bedingungen. So gibt die thermische Zersetzung von Aconitin im Hochvakuum bei 160° Pyroaconitin (**7**) [12], während Erhitzen von Benzoylaconin (**2**) in MeOH auf 130° im Einschlussrohr zu 8-*O*-Methyl-benzoylaconin (**8**) führt [9] [13]. Die Bildung von Pyroalkaloiden und der 8-*O*-Methylverbindung unter den relativ milden Bedingungen der Einwirkung von 0,04N K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> bei RT. war nicht von vorneherein zu erwarten.

**Zusatz bei der Korrektur.** – Wir nehmen an, dass die Hydrolyse mit Alkalihydroxyd, die zu **3** führt, unter Acylspaltung verläuft, während bei milder Alkaleinwirkung die Reaktion unter Alkylspaltung vor sich geht, wobei über intermediäre Carboniumionbildung an C(8) **4** und **6** neben **3** entstehen. Abzuklären bleibt noch, weshalb wir die der Verbindung **6** analoge 8-*O*-Äthylverbindung nicht nachweisen konnten. Verbindung **5** ist das erste Diterpenalkaloid mit  $\alpha$ -Konfiguration der C(16)-Methoxygruppe.

Wir danken Herrn Dr. H. Fuhrer, Ciba-Geigy AG Basel, für die Ausführung und Interpretation der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren; Frau Prof. D. M. X. Donnelly, University College Dublin, Department of Chemistry für die Ausführung der Massenspektren; Herrn Prof. M. Schlosser, Université de Lausanne, Institut de Chimie organique, für die <sup>13</sup>C-NMR-Spektren; Frau T. Zardin, Sandoz AG Basel, für das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Aconitin; Herrn Prof. H. H. A. Linde, Pharmazeutisches Institut der Universität Basel, für die Erlaubnis zum Gebrauch des IR-Spektrometers.

### Experimenteller Teil

*Allgemeines.* «Wurde mit x ml Lösungsmittel ausgeschüttelt» heisst: Die alkalische Lösung wurde 2–3mal mit x ml org. Lösungsmittel ausgeschüttelt, die org. Phase 2–3mal mit wenig H<sub>2</sub>O gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum zur Trockne gebracht. Qualitative DC: Kieselgel HPTLC-Platten 60 F<sub>254</sub> Merck; Entwicklung mit Cyclohexan/CHCl<sub>3</sub>/EtOH/Et<sub>2</sub>NH 4:4:1:1 in *Linearkammer Camag*; Vorsättigung 10 Min. Präp. DC: Platten im Text erwähnt. Entwicklung: Silicagelplatten: gleiches Lösungsmittelgemisch wie für qualitative DC; Aluminiumoxydplatten: CHCl<sub>3</sub>/EtOH 19:1. Vorsättigung: 15–20 Min. je nach Dicke der Platte. Die für die präp. Chromatogramme angegebenen R<sub>F</sub>-Werte sind als approximative, orientierende Werte zu ver-

hen. UV-Spektren in EtOH auf *Hitachi 101* Spektrophotometer;  $\lambda_{\max}$  in nm (log  $\epsilon$ ). IR-Spektren: auf *Perkin-Elmer*;  $\nu_{\max}$  in  $\text{cm}^{-1}$ ; Nennung nur der wichtigsten Banden.  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren auf *Bruker WH 360* MHz: in  $\text{CDCl}_3$ ; interner Standard TMS.  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren auf *Bruker HX360*; in  $\text{CDCl}_3$ ; interner Standard TMS. RT. heisst  $20 \pm 2^\circ$ . Die Schmelzpunkte wurden auf *Kofler*-Block bestimmt und sind korrigiert.

*Hydrolyse von Aconitin (1) mit 0,12N NaOH in verd. EtOH.* Aconitin (1) (100 mg) suspendiert in einem Gemisch von 0,94 ml 2N NaOH, 8,75 ml  $\text{H}_2\text{O}$  und 6,25 ml EtOH wurden 2 Std. unter  $\text{N}_2$  bei RT. auf dem Magnetrührer gemischt, wonach nur noch geringe Mengen ungelöst waren. Das Gemisch wurde auf 6 ml eingengt und mit 10 ml  $\text{Et}_2\text{O}$  ausgeschüttelt. Trockenrückstand (13,5 mg) wurde durch DC auf Kieselgelplatten *Merck 60 F<sub>254</sub>*, 0,25 mm,  $20 \times 20$  cm, präparativ getrennt. Das Band mit  $R_f$  0,47 ergab 0,5 mg 4, dasjenige mit  $R_f$  0,38 1,2 mg 5, dasjenige mit  $R_f$  0,25 10 mg 3. Weiteres Ausschütteln der  $\text{H}_2\text{O}$ -Phase mit 40 ml  $\text{CHCl}_3$  gab 55 mg Trockenrückstand, der sich im DC auf Kieselgel als 3 neben Spuren 5 erwies.

*Hydrolyse von 1 mit 0,04N K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in verd. EtOH.* Aconitin (1) (50 mg) und 10,7 mg  $\text{K}_2\text{CO}_3$  gelöst in 3,5 ml EtOH und 0,4 ml  $\text{H}_2\text{O}$  wurden 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Das Gemisch wurde mit 5 ml  $\text{H}_2\text{O}$  verdünnt und mit 10 ml  $\text{CHCl}_3$  ausgeschüttelt. Trockenrückstand (27 mg) wurde auf Kieselgel-HPTLC-Platten *Merck 60 F<sub>254</sub>*,  $10 \times 20$  cm, präparativ getrennt, wobei pro Platte 9 mg Substanz aufgetragen wurden. Aus den Bändern mit  $R_f$  0,47 wurden 2,5 mg 4, aus denen mit  $R_f$  0,38 12 mg 5 isoliert. In einem anderen Ansatz wurde 4,5 Std. nur auf  $60^\circ$  erwärmt. Dabei entstanden 4 und 5 im Verhältnis 2,5:1.

*Hydrolyse von 1 mit 0,04N K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in verd. MeOH.* Aconitin (1) (300 mg) und 65 mg  $\text{K}_2\text{CO}_3$  gelöst in 20,7 ml MeOH und 2,7 ml  $\text{H}_2\text{O}$  wurden 12 Tage bei RT. stehen gelassen. Das Gemisch wurde auf 2 ml eingengt, mit 3 ml  $\text{H}_2\text{O}$  versetzt und mit 50 ml  $\text{CHCl}_3$  ausgeschüttelt. Der Trockenrückstand von 245 mg wurde auf Kieselgelplatten *Merck 60 F<sub>254</sub>*, 0,5 mm,  $20 \times 20$  cm, präparativ getrennt, wobei pro Platte 26 mg Substanz aufgetragen wurde. Aus den Bändern mit  $R_f$  0,28 wurden 97 mg nicht ganz reines 8-O-Methylaconin (6) gewonnen, das auf einer Aluminiumoxyd-Platte *Merck 150 F<sub>254</sub>* (Typ T), 1,5 mm,  $20 \times 20$  cm nochmals gereinigt wurde, wobei sich 73 mg reines 6 ergaben. Aus den Bändern mit  $R_f$  0,35 wurde ein Substanzgemisch gewonnen, das nach nochmaliger DC auf Aluminiumoxydplatten 6,5 mg 4 und 7,5 mg 5 lieferte.

*Desbenzoyl-pyroaconitin (4).* Amorph. UV: 270 (2,31). IR (1,4 mg 4 in 300 mg KBr): 3430 br. (OH), 1705 (C=O), 1100 br. ( $\text{OCH}_3$ ). MS: 481,3 ( $M^+$ ), 450,3 (100,  $M^+ - \text{OCH}_3$ ), 432,2. NMR s. *Tab. 1* und 2. Das wie üblich bereitete Pikrat kristallisierte aus EtOH/ $\text{Et}_2\text{O}$  in Nadeln, F. 113–117°.

*Überführung von 4 in 5.* Stehenlassen von 4 mit  $\text{K}_2\text{CO}_3$  in verd. MeOH bei RT. wie unter Hydrolyse von Aconitin beschrieben, jedoch nur 4 Tage lang, führte zur teilweisen Umlagerung in 5 (Nachweis durch DC auf Aluminiumoxyd-Folie *Merck 60 F<sub>254</sub>*, neutral, Typ E). Erhitzen von 1 mg 4 in 0,5 ml 1N NaOH und 2 Tropfen EtOH während 2 Std. führte zu vollkommener Umlagerung in 5 (Nachweis auf Silicagel-HPTLC-Platte).

*16-epi-Desbenzoyl-pyroaconitin (5).* Amorph. UV: 270 (2,2). IR (1,3 mg 5 in 300 mg KBr): 3405 br. (OH), 1705 (C=O), 1100 br. ( $\text{OCH}_3$ ). MS: 481,2 ( $M^+$ ), 450,3 (100,  $M^+ - \text{OCH}_3$ ), 432,2. NMR s. *Tab. 1* und 2. Das wie üblich bereitete Perchlorat schmolz nach Kristallisation aus EtOH/ $\text{Et}_2\text{O}$  bei 216–240°.

*8-O-Methylaconin (6).* Amorph. UV: kein Max. IR (1,6 mg 6 in 300 mg KBr): 3405 br. (OH), 1100 br. ( $\text{OCH}_3$ ). MS: 513,4 ( $M^+$ ), 482,4 (100,  $M^+ - \text{OCH}_3$ ), 464,3, 450,3, 432,2. Stehenlassen mit  $\text{K}_2\text{CO}_3$  in MeOH bei RT. wie unter Hydrolyse von 1 beschrieben liess 6 unverändert, ebenso Kochen mit NaOH wie unter Desbenzoyl-pyroaconitin beschrieben.

*Herstellung von Benzoylaconin (2).* Aconitin (1) (450 mg) wurden in 25 ml  $\text{H}_2\text{O}$  suspendiert und unter  $\text{N}_2$  am Rückfluss 8 Std. gekocht, wonach praktisch alle Substanz gelöst war. Nach Zugabe von 10%  $\text{NH}_4\text{OH}$  bis zu pH 9 wurde die Mischung mit 30 ml  $\text{CHCl}_3$  ausgeschüttelt. Es resultierten 321 mg Substanz, welche wie das DC auf HPTLC-Silicagel-Platte zeigte, vorwiegend Benzoylaconin (2) neben wenig Aconitin (1) und Aconin (3) enthielt. Zur Reindarstellung wurden 290 mg in  $\text{CHCl}_3$ /Cyclohexan 1:3 gelöst und auf einer Säule von 10 g Aluminiumoxyd *Merck* zur Säulenchromatographie, neutral, Aktivitätsstufe V, chromatographiert. Benzoylaconin (2) (240 mg) wurde mit  $\text{CHCl}_3$ /Cyclohexan 1:1 und mit  $\text{CHCl}_3$  eluiert. Die aus  $\text{Et}_2\text{O}$  erhaltenen Kristalle schmolzen bei 215–217,5°. UV: 234 (4,08), 270 (2,92), IR (1,3 mg 2 in 300 mg KBr): 3430 br. (OH), 1730 (C=O), 1100 br. ( $\text{OCH}_3$ ).

*Hydrolyse von 2 mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in verd. MeOH.* Verbindung 2 (18,0 mg) und 3,9 mg  $\text{K}_2\text{CO}_3$  in 1,24 ml MeOH und 0,14 ml  $\text{H}_2\text{O}$  wurden bei RT. 14 Tage stehen gelassen. Die Lösung wurde nach Verdünnen mit 5 ml  $\text{H}_2\text{O}$  mit  $\text{CHCl}_3$  ausgeschüttelt. Der erste  $\text{CHCl}_3$ -Auszug enthielt 3 neben Spuren von 5, zwei weitere  $\text{CHCl}_3$ -Auszüge enthielten nur 3.

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *A. Katz & H. Rudin*, FIP Abstracts 1983, 299.
- [2] *M. Freund & P. Beck*, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 27, 433 (1894).
- [3] *W. R. Dunstan*, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 27, 664 (1894).
- [4] *R. E. Gilman & L. Marion*, Can. J. Chem. 40, 1713 (1962). *Y. Tsuda, O. Achmatowicz & L. Marion*, Ann. Chem. 680, 88 (1964).
- [5] *A. Katz & E. Staehelin*, Pharm. Acta Helv. 54, 189 (1979).
- [6] *Wright & Luff*, Trans. Chem. Soc. 33, 318 (1878) cit. nach [7].
- [7] *W. R. Dunstan & F. W. Passmore*, J. Chem. Soc. 1892, I, 395; *H. Schulze*, Arch. Pharm. 244, 165 (1906).
- [8] *S. W. Pelletier & Z. Djarmati*, J. Am. Chem. Soc. 98, 2626 (1976).
- [9] *S. M. Jacyno*, Ph. D. thesis, University of Calgary, 1981. cit. nach *M. H. Benn & J. M. Jacyno*, 'The Toxicology and Pharmacology of Diterpenoid Alkaloids' in 'Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives', Vol. 1, Ed. S. W. Pelletier, John Wiley & Sons, New York, 1983, S. 153.
- [10] *Ch. Yang, D. Wang, D. Wu, X. Hao, J. Zhou*, Huaxue Xuebao 39, 445 (1981) (cit. nach *S. W. Pelletier & S. W. Page*, 'The Alkaloids', A Specialist Periodical Report, Vol. 13, London, 1983, S. 289).
- [11] *H. Hikino, Y. Kuroiwa & Ch. Konno*, J. Nat. Prod. 46, 178 (1983).
- [12] *R. Majima & H. Suginoé*, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 57, 1468 (1924); cf. auch [3].
- [13] *H. Schulze*, Arch. Pharm. 244, 165 (1906).
- [14] *A. Katz & E. Staehelin*, Pharm. Acta Helv. 54, 253 (1979).