

156. Die Spaltprodukte von Cevadin und Veratridin bei alkalischer Hydrolyse.

2. Mitteilung über Veratrum-Alkaloide¹⁾

von A. Stoll und E. Seebeck.

(19. IV. 52.)

Aus dem Veratrin des Handels, einem Gemisch von Alkaloiden, das aus den Samen von Schoenocaulon officinale, einer in Südamerika heimischen Liliacee, gewonnen wird, lassen sich hauptsächlich zwei Esteralkaloide isolieren, das Cevadin und das Veratridin²⁾). Während das Cevadin kristallisiert, ist das Veratridin amorph. Letzteres liefert ein kristallisiertes Sulfat, das aber nur an feuchter Luft haltbar ist und sich beim Trocknen zersetzt³⁾.

Das Veratrin, wie auch die reinen Alkaloide Cevadin und Veratridin, die den grössten Teil des Gemisches ausmachen, werden wegen der wechselnden Zusammensetzung des Alkaloidgemisches und der grossen Giftigkeit seiner Komponenten in der Medizin heute nur noch selten bei Rheuma und Neuralgie gebraucht. Auch als Mittel zur Bekämpfung von Läusen oder sonstigem Ungeziefer hat das Veratrin seine einst weitverbreitete Verwendung eingebüßt. Die in letzter Zeit gewonnene Bedeutung verdanken die Veratrum-Alkaloide, wozu sowohl die Basen von Schoenocaulon officinale als auch diejenigen von Veratrum album resp. viride gerechnet werden, ihrer blutdrucksenkenden Wirkung.

Im Laufe unserer Arbeiten über die Veratrum-Alkaloide untersuchten wir erneut die Spaltprodukte, die bei der alkalischen Hydrolyse von Cevadin und Veratridin entstehen.

Nach den älteren Arbeiten von *Wright & Luff*⁴⁾ zerfällt das Cevadin beim Kochen mit verdünnter alkoholischer Natronlauge in eine amorphe Base, die sie Cevin nannten, und in α -Methylerotonsäure (Tiglinsäure). *Bosetti*⁵⁾ wie auch *Ahrens*⁶⁾ isolierten nach der alkalischen Hydrolyse des Cevadins mit alkoholischem Ammoniak, resp. alkoholischer Barytlauge ausser dem amorphen Cevin die der Tiglinsäure isomere Angelikasäure. Während in diesen älteren Ar-

¹⁾ A. Stoll & E. Seebeck, Veralbidine, a New Alkaloid from Veratrum album. Science, im Druck.

²⁾ W. Meissner, Schweigg. Journ. **25**, 377 (1819); G. Merck, A. **95**, 200 (1855); E. Schmidt & R. Köppen, A. **185**, 224 (1877); C. R. A. Wright & A. P. Luff, Soc. **33**, 338 (1878); E. Bosetti, Arch. Pharm. **221**, 81 (1883); E. Merck, Soc. **60**, 844 (1891); B. K. Blount, Soc. **1935**, 122; M. Ikawa, R. J. Dicke, T. C. Allen & K. P. Link, J. Biol. Chem. **159**, 517 (1945); C. E. Poetsch & L. M. Parks, J. Am. Pharm. Assoc. **38**, 522 (1949); C. E. Poetsch, T. Higuchi & L. M. Parks, ibid. **38**, 525 (1949); A. J. Hennig, T. Higuchi & L. M. Parks, ibid. **40**, 168 (1951).

³⁾ B. K. Blount, Soc. **1935**, 122.

⁴⁾ C. R. A. Wright & A. P. Luff, Soc. **33**, 338 (1878).

⁵⁾ E. Bosetti, Arch. Pharm. **221**, 81 (1883).

⁶⁾ F. B. Ahrens, B. **23**, 2700 (1890).

beiten nur amorphes Cevin erhalten wurde, konnten *Freund & Schwarz*¹⁾ nach der Hydrolyse des Cevadins mit heißer, konzentrierter, alkoholischer Kalilauge ein kristallisiertes Kaliumsalz des Cevins gewinnen, dem die Bruttoformel $C_{27}H_{42}O_8NK$, KOC_2H_5 ²⁾ zu kommt. Nach dem Zerlegen desselben in wässriger Lösung mit Kohlensäure erhielten sie kristallisiertes Cevin der Bruttoformel $C_{27}H_{43}O_8N$, die mit der von *Wright & Luff* für das amorphe Cevin ermittelten Bruttoformel übereinstimmt. Ferner isolierten sie nach der Hydrolyse des Cevadins ein Gemisch von Säuren, das aus Angelikasäure und Tiglinsäure bestand. Ihre Auffassung, dass das Cevadin ein Ester der Angelikasäure mit dem Alkohol Cevin sei, wurde von *Horst*³⁾ bestritten, der nach der sauren Hydrolyse des Cevadins nur Tiglinsäure auffinden konnte.

Analog wie Cevadin wird auch das Veratridin mit heißer alkoholischer Kalilauge in Cevin-kalium und Veratrumsäure⁴⁾ gespalten. Die direkte Gewinnung von kristallisiertem Cevin-kalium, resp. Cevin aus Veratrin ist von *Robinson*⁵⁾ beschrieben worden.

Auf Grund der bis heute veröffentlichten Arbeiten wird allgemein angenommen, dass das Cevin das genuine Alkamin der Esteralkaloide Cevadin und Veratridin sei. Aber schon die Tatsache, dass Cevadin erst beim Kochen mit konzentrierter alkoholischer Kalilauge in Cevin und Angelikasäure gespalten wird, spricht gegen diese Auffassung, was wir nun experimentell bestätigen konnten. Die schonende alkalische Hydrolyse des Cevadins liefert nämlich an Stelle von Cevin ein bisher unbekanntes kristallisiertes Alkamin, das wir Cevagenin nennen wollen.

Cevadin lässt sich bei Zimmertemperatur mit Kaliumcarbonat in Methanol innerhalb 24 Std. nicht verseifen. Führt man die Hydrolyse in Gegenwart von einem Mol. Natriumhydroxyd durch, so tritt nur allmählich Verseifung ein, und man erhält ein amorphes Basengemisch, aus dem sich weder Cevagenin noch Cevin abtrennen lassen. Wird indessen Cevadin mit der berechneten Menge Natriumhydroxyd in Methanol kurze Zeit erwärmt, so erhält man nach dem Aufarbeiten ein amorphes Basengemisch, aus dem das Cevagenin nach dem Lösen in Äther auskristallisiert. Das nach dem Abtrennen des kristallisierten Cevagenins verbleibende Basengemisch ist amorph und weist in Feinsprit eine spezifische Drehung von $[\alpha]_D^{20} = -23,9^\circ$ auf. Aus ihm konnten weder weitere Mengen Cevagenin, noch das bekannte Cevin isoliert werden. Beim Erhitzen mit 20-proz. alkoholischer Kalilauge lagert es sich indessen zu einer einheitlichen Substanz um;

¹⁾ *M. Freund & H. P. Schwarz*, B. **32**, 800 (1899).

²⁾ *K. Hess & H. Mohr*, B. **52**, 1984 (1919).

³⁾ *P. Horst*, Chem. Ztg. **26**, 334 (1902).

⁴⁾ *B. K. Blount*, Soc. **1935**, 122.

⁵⁾ *A. K. Macbeth & R. Robinson*, Soc. **121**, 1571 (1922).

denn beim Erkalten der Lösung kristallisiert das Cevin-kalium in langen feinen Nadeln aus.

Nach der Hydrolyse des Cevadins konnte als saures Spaltstück nur die Angelikasäure aufgefunden werden.

Bei der gleichen schonenden Hydrolyse liefert das Veratridin das Cevagenin und als saures Spaltprodukt die Veratrumsäure. Um für diese Hydrolyse möglichst reines Veratridin zur Verfügung zu haben, kristallisierten wir das über das Sulfat vorgereinigte Alkaloid als perchlorsaures Salz mehrmals aus Alkohol oder Wasser um. Veratridin-perchlorat ist im Gegensatz zum Sulfat auch in getrocknetem Zustand haltbar.

Cevagenin, dem die gleiche Bruttoformel ($C_{27}H_{43}O_8N$) wie dem Cevin zukommt, kristallisiert aus Äther in langen, feinen Nadeln, die unter Zersetzung zwischen 241 und 242° schmelzen und in Feinsprit eine spezifische Drehung von $[\alpha]_D^{20} = -47,8^\circ$ aufweisen. Die neue Base gibt ein in Wasser schwerlösliches rhodanssaures und ein perchlorsaures Salz.

Cevagenin löst sich in 84-proz. Schwefelsäure sofort mit tiefroter Farbe, während Cevin vorerst eine farblose Lösung gibt, die sich erst allmählich rot färbt. Die beiden Alkamine weisen auch grosse Unterschiede in ihrer Löslichkeit auf: So ist Cevagenin in Äther schwer löslich, während sich Cevin darin leicht löst; anderseits ist Cevagenin in Wasser leichter löslich als Cevin.

Beim Erwärmen von Cevagenin mit Hydrogenperoxyd entsteht ein kristallisiertes Cevagenin-oxyd, das vom Cevin-oxyd¹⁾ verschieden ist.

Cevagenin gibt beim Acetylieren mit Essigsäureanhydrid und Pyridin bei Zimmertemperatur das Triacetylcevagenin. Unter gleichen Bedingungen liefert das Cevin in nur schlechter Ausbeute das Tetraacetyl-cevin. Wird Cevin hingegen in Essigsäureanhydrid in Gegenwart von Perchlorsäure bei ca. 60° acetyliert, so erhält man in guter Ausbeute das perchlorsaure Salz des Tetracetyl-cevins, das nach dem Zerlegen mit Ammoniak das kristallisierte Tetracetyl-cevin liefert. Darin sind wahrscheinlich drei alkoholische und eine enolische Hydroxylgruppe verestert. Im Gegensatz zu diesen Acylderivaten gibt das Germin, das Alkamin der Esteralkaloide Germitrin, Germidin und Germerin, mit Essigsäureanhydrid und Pyridin ein Pentacetyl-germin²⁾. Germin, $C_{27}H_{43}O_8N$, ist mit Cevagenin und Cevin isomer.

Vom Cevin kannte man bis heute nur di-acylierte Derivate, wie das kristallisierte Dibenzoyl-cevin³⁾, das amorphe Diacetyl-cevin³⁾ und das amorphe Di-(o-nitrobenzoyl)-cevin⁴⁾.

¹⁾ M. Freund, B. 37, 1946 (1904).

²⁾ J. Fried, H. L. White & O. Wintersteiner, Am. Soc. 71, 3260 (1949).

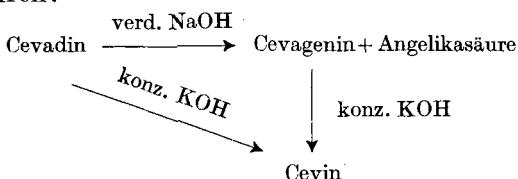
³⁾ M. Freund, B. 37, 1946 (1904).

⁴⁾ A. K. Macbeth & R. Robinson, Soc. 121, 1571 (1922).

Aus Cevagenin entsteht bei mehrstündigem Erhitzen mit Hydroxylamin-hydrochlorid und Natriumacetat in Alkohol das kristallisierte Cevagenin-oxim. Aus Cevin konnte unter denselben Bedingungen kein kristallisiertes Oxim erhalten werden, auch wenn, wie bei der Oximierung von α -Germin nach den Angaben von Jacobs¹⁾ das Natriumacetat durch Natriumhydroxyd ersetzt wurde.

Beim leichten Erwärmen mit 20-proz. alkoholischer Kalilauge lagert sich Cevagenin in Cevin um, das als Kaliumsalz in langen, feinen Nadeln aus der alkoholischen Lösung auskristallisiert. Beim Zerlegen desselben in wässriger Lösung mit Kohlensäure wird das reine Cevin erhalten, das zwischen 165 und 170° unscharf schmilzt und in Alkohol eine spezifische Drehung von $[\alpha]_D^{20} = -17,0^\circ$ aufweist.

Das folgende Schema zeigt die beiden Wege, die vom Cevadin zum Cevin führen:



Schon die Bildungsweise des Cevagenins unter schonenden Bedingungen deutet darauf hin, dass das Cevagenin und nicht das Cevin das genuine Alkamin des Cevadins bzw. des Veratridins ist. Diese Annahme konnte mit Hilfe von IR.-Spektren²⁾ gestützt werden (vgl. Fig. 1).

Cevadin und Cevagenin weisen bei 1707 cm⁻¹ eine deutliche C=O Bande auf, die beim Cevin³⁾ fehlt. Demnach ist das Cevadin der Angelikasäureester, und das Veratridin der Veratrumsäureester des Cevagenins. Das Cevin entsteht durch Umlagerung des Cevagenins; im Cevin liegt vermutlich die Enolform des Cevagenins vor.

Zum Vergleich mit Cevadin wurde auch das IR.-Spektrum von Dihydro-cevadin I aufgenommen. Nach den Angaben von Freund⁴⁾ lässt sich Cevadin weder mit Palladium und Wasserstoff noch elektrolytisch reduzieren. Eigene Versuche ergaben indessen, dass sich Cevadin mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladium oder Raney-Nickel leicht reduzieren lässt, wobei ein Mol Wasserstoff in kurzer Zeit aufgenommen wird. Bei dieser Reduktion entsteht ein Gemisch, das aus zwei Dihydro-cevadinen besteht.

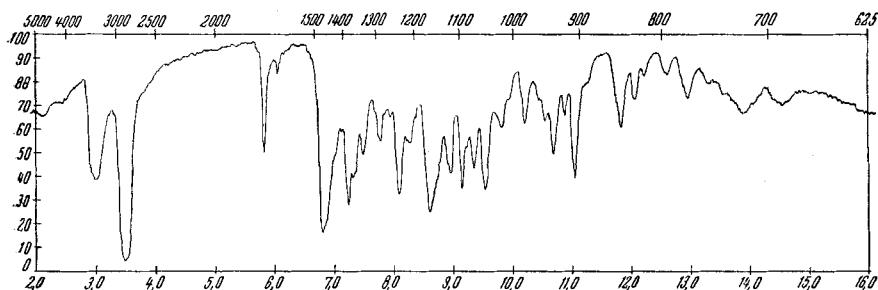
¹⁾ H. Jaffe & W. A. Jacobs, J. Biol. Chem. **193**, 325 (1951).

²⁾ Die IR.-Absorptionsspektren wurden in Nujol-Paste aufgenommen. Herrn P.-D. Dr. H. Günthard möchten wir auch an dieser Stelle für die Aufnahme der Spektren und die Diskussion derselben bestens danken.

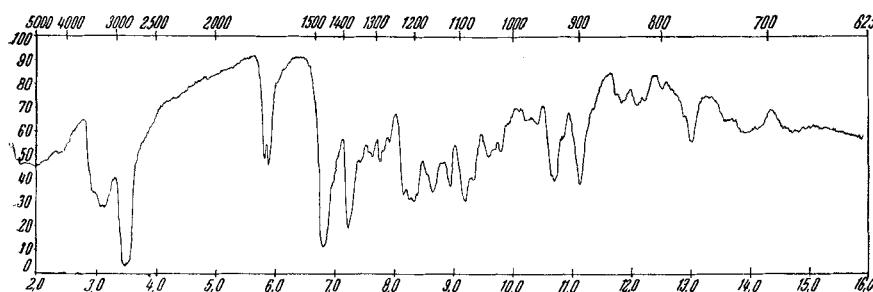
³⁾ L. Marion und Mitarbeiter, Am. Soc. **73**, 305 (1951), geben an, dass das IR.-Spektrum des Cevins eine deutliche C=O-Bande aufweise. Nach unseren eigenen Untersuchungen und auch nach den Arbeiten von H. Jaffe & W. A. Jacobs, J. Biol. Chem. **193**, 325 (1951), ist im IR.-Spektrum des Cevins keine C=O-Bande vorhanden.

⁴⁾ M. Freund & A. Schwarz, J. pr. **96**, 236 (1917).

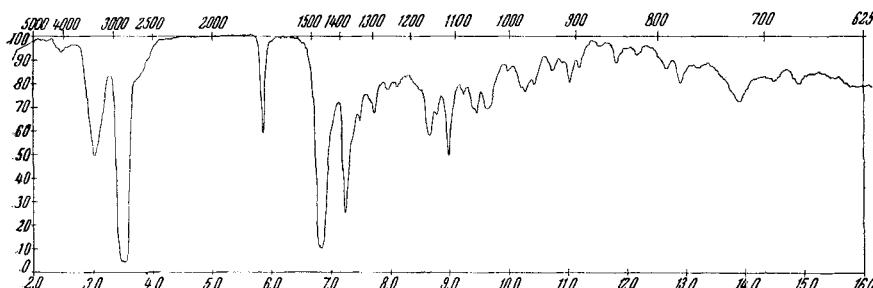
Fig. 1.
IR.-Spektren von Cevadin, Dihydro-cevadin I, Cevagenin und Cevin.



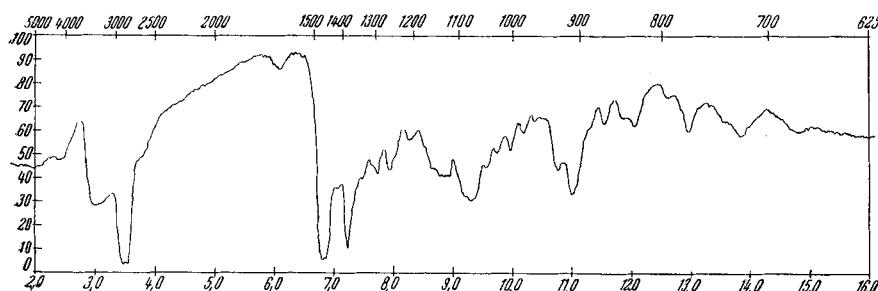
I. Spektrum von Cevadin.



II. Spektrum von Dihydro-cevadin I.



III. Spektrum von Cevagenin.



IV. Spektrum von Cevin.

Dihydro-cevadin I ist in 65-proz. Methanol schwer löslich und kristallisiert daraus in sechsseitigen Blättchen, die zwischen 222 und 223° unter Zersetzung schmelzen und eine spezifische Drehung $[\alpha]_D^{20} = -0,69^\circ$ in Feinsprit aufweisen.

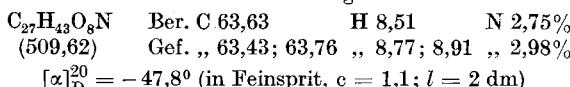
Dihydro-cevadin II ist in 65-proz. Methanol leicht löslich, kristallisiert aber aus Äther-Petroläther (1:3) in zu Büscheln vereinigten Prismen, die zwischen 181 und 184° sintern, bei 186° wieder fest werden und zwischen 190 und 192° unter langsamer Zersetzung schmelzen. Dihydro-cevadin II zeigt in Feinsprit eine spezifische Drehung $[\alpha]_D^{20} = +7,09^\circ$.

Bei der alkalischen Hydrolyse geben beide Dihydro-cevadine dieselben Alkamine, nämlich Cevagenin bzw. Cevin. Verschieden hingegen sind die Säuren, mit denen das Cevagenin verestert ist. So wurde beim Dihydro-cevadin I die optisch aktive L- α -Methylbuttersäure und aus Dihydro-cevadin II die nicht ganz reine D- α -Methylbuttersäure isoliert.

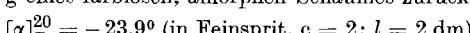
Beim Hydrieren von Cevadin ist also nicht die Ketogruppe des Alkalins, sondern die Doppelbindung der Angelikasäure reduziert worden.

Experimenteller Teil.

1. Die schonende alkalische Hydrolyse von Cevadin. Die Lösung von 6,0 g reinem Cevadin in 30 cm³ Methanol wird nach Zugabe von 5,66 cm³ 2-n. Natronlauge 30 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Dann fügt man zur schwach gelbfärbten Lösung 30 cm³ 5-proz. Essigsäure hinzu und destilliert den Alkohol im Vakuum weitgehend ab. Die wässrige, sauer reagierende Lösung wird nun bei 0° mit 7 cm³ 2-n. Natronlauge versetzt und mehrmals mit Chloroform extrahiert. Die mit Wasser gewaschenen und durch ein trockenes Faltenfilter filtrierten vereinigten Chloroformauszüge werden im Vakuum zur Trockne eingedampft. Nach dem Lösen des amorphen, schaumigen Rückstandes in 10 cm³ Alkohol und Zugabe von 150 cm³ Äther kristallisiert das Cevagenin sofort in langen, feinen Nadeln (2,1 g), die zwischen 160 und 180° sintern und zwischen 235 und 237° unter Zersetzung schmelzen. Zur weiteren Reinigung löst man die Kristalle in wenig warmem Methanol und versetzt mit viel Äther. Beim Erkalten der Lösung scheiden sich feine, lange Nadeln ab, die, ohne vorher zu sintern, zwischen 241 und 242° unter Zersetzung schmelzen; von 200° an färben sie sich allmählich braun. Vor der Analyse wurde die Substanz 2 Std. bei 120° im Vakuum getrocknet.



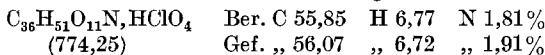
Nach dem Abfiltrieren des kristallisierten Cevagenins und Abdampfen des Lösungsmittels blieben 2,8 g eines farblosen, amorphen Schaumes zurück.



Zur Isolierung der Angelikasäure wird die wässrig-alkalische Lösung, der durch Extraktion mit Chloroform das Cevagenin entzogen ist, mit 2-n. Schwefelsäure angehäuft und erschöpfend mit Äther extrahiert. Nach dem Waschen der ätherischen Lösung mit Wasser, Trocknen über frisch geglühtem Natriumsulfat und Abdestillieren hinterbleibt ein farbloses Öl, das nach dem Erkalten in grossen Tafeln kristallisiert. Nach einmaliger Sublimation der Säure im Kugelrohr wird die reine Angelikasäure, die zwischen 43 und 44° schmilzt, erhalten.



2. Die schonende alkalische Hydrolyse von Veratridin. *Veratridin-perchlorat:* Zur Gewinnung von reinem Veratridin wurde die zunächst über das Sulfat vorgereinigte Base wiederholt als perchlorsaures Salz aus Alkohol oder Wasser umkristallisiert. 4,7 g amorphes, über das Sulfat gereinigtes Veratridin wurden in 25 cm³ Alkohol gelöst und mit 1,2 cm³ Perchlorsäure (74-proz.) versetzt. Nach dem Animpfen kristallisierte das Veratridin-perchlorat schon nach kurzer Zeit in zu Drusen vereinigten Prismen (4,9 g). Nach wiederholtem Umkristallisieren aus Alkohol erhielt man Kristalle, die zwischen 256 und 258° unter Zersetzung und Aufschäumen schmolzen. Zur Analyse wurde eine Probe aus Wasser umkristallisiert, woraus sich das Veratridin-perchlorat in langen, feinen Nadeln ausscheidet, und im Vakuum bei 120° getrocknet.



Zur Darstellung der freien Base wird das Veratridin-perchlorat in Chloroform-Methanol (8:2) gelöst, bei 0° mit 2-n. Ammoniak zerlegt, und die Base mit Chloroform ausgeschüttelt. Das beim Eindampfen der Chloroformauszüge hinterbleibende Veratridin war trotz seiner grossen Reinheit bisher noch nicht zur Kristallisation zu bringen.

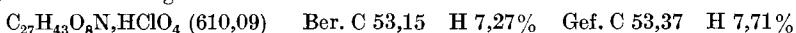
Hydrolyse: 3,0 g reinstes Veratridin wurden in der für das Cevadin angegebenen Weise schonend verseift und aufgearbeitet. Man erhielt dabei 775 mg reines Cevagenin, das zwischen 240—242° unter Zersetzung schmolz.

$$[\alpha]_D^{20} = -47,4^\circ \text{ (in Feinsprit, c = 0,83; l = 2 dm)}$$

Zur Isolierung der Veratrumsäure wird die wässrige alkalische Lösung, die nach dem Aufnehmen des Cevagenins in Chloroform übrigbleibt, mit 2-n. Schwefelsäure angesäuert und erschöpfend mit Äther extrahiert. Der beim Eindampfen der Ätherlösung hinterbleibende kristallisierte Rückstand wird noch zweimal aus stark verdünntem Alkohol umkristallisiert. Die Veratrumssäure erscheint dabei in Prismen, die zwischen 177 und 179° schmelzen. Mit einem authentischen Präparat gab die Säure keine Schmelzpunktsdepression.

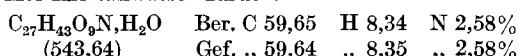


3. Salze des Cevagenins. *Cevagenin-perchlorat:* Die Lösung von 200 mg reinem Cevagenin in 2 cm³ 5-proz. Essigsäure wird mit einem Tropfen Perchlorsäure (74-proz.) versetzt. Nach kurzer Zeit erscheint das Cevagenin-perchlorat in grossen Prismen, die nach zweimaligem Umkristallisieren aus heissem Wasser zwischen 199 und 201° unter Zersetzung schmelzen. Zur Analyse wurde die Substanz im Schweinchen während 15 Std. bei 60° im Vakuum getrocknet.



Cevagenin-rhodanid. Zu einer Lösung von 200 mg reinem Cevagenin in 2 cm³ 5-proz. Essigsäure werden 2 Tropfen einer mit Ammoniumrhodanid gesättigten wässrigen Lösung gegeben. Beim Kratzen scheiden sich aus der klaren Lösung allmählich feine Prismen aus, die nach wiederholtem Umkristallisieren aus heissem Wasser zwischen 263 und 265° unter Zersetzung schmelzen. Cevagenin-rhodanid ist in Wasser schwer, in Methanol hingegen leicht löslich. Die Mikroanalyse dieses Salzes lieferte keine brauchbaren Werte.

4. Cevageninoxid. 295 mg reines Cevagenin werden in 1,5 cm³ 30-proz. Hydrogenperoxyd unter leichtem Erwärmen gelöst, wobei die Lösung stark aufschäumt. Nach beendeter Reaktion wird die Lösung im Vakuum zur Trockne eingedampft, der Rückstand in 5 cm³ heissem Alkohol gelöst und diese Lösung nach kurzem Aufkochen mit Noritkohle und Filtration auf 3 cm³ eingeengt. Beim Erkalten kristallisiert das Cevageninoxid in feinen, filzigen Nadeln, die nach nochmaligem Umkristallisieren aus 2 cm³ Alkohol zwischen 217 und 220° unter Zers. schmelzen. Bei 190° sintern die Kristalle, von 205° an färben sie sich allmählich braun. Die Substanz hält beim Trocknen im Vakuum auch bei 114° noch ein Mol. Kristallwasser zurück.



$$[\alpha]_D^{20} = -48,6^\circ \text{ (in Feinsprit, c = 0,76; l = 2 dm)}$$

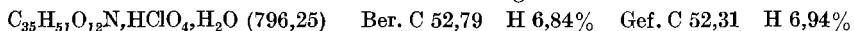
5. Cevinoxid. Analog wie im 4. Abschnitt für Cevagenin beschrieben, haben wir Cevin mit Hydrogenperoxyd umgesetzt. Aus stark verdünntem Alkohol kristallisiert das Cevinoxid in Prismen, die nach dem Trocknen bei 140° zwischen 272 und 274° unter Zersetzung schmelzen; von 230° an färbt sich die Substanz gelbbraun, von 250° an braun. Zur Analyse wurde die Substanz bei 140° getrocknet.

| | | | |
|--------------------------------------------------------------------|---------------|--------|---------|
| $C_{27}H_{43}O_9N$ | Ber. C 61,69 | H 8,25 | N 2,67% |
| (525,62) | Gef., , 61,84 | , 8,24 | , 2,78% |
| $[\alpha]_D^{20} = -23,7^\circ$ (in Feinsprit, c = 0,97; l = 2 dm) | | | |

6. Triacetyl-cevagenin. Die Lösung von 1,0 g reinem Cevagenin in 10 cm³ Pyridin wird mit 5 cm³ Essigsäureanhydrid versetzt. Sie bleibt nun 24 Std. bei Zimmertemperatur stehen, wird alsdann allmählich mit 5 cm³ Wasser versetzt und nach einer weiteren Std. im Vakuum weitgehend eingeengt. Den ölichen Rückstand löst man in 10 cm³ Wasser, macht bei 0° mit wässriger Sodalösung alkalisch und extrahiert mit Äther. Nach dem Waschen der vereinigten Ätherauszüge mit Wasser und Trocknen über Natriumsulfat wird der Äther abdestilliert und der Rückstand im Vakuum bei 50° von noch anhaftendem Pyridin befreit. Der dabei hinterbleibende farblose Schaum (1,07 g) wird in 20 cm³ Äther aufgenommen und kristallisiert daraus in zu Büscheln vereinigten Prismen. Dieses Rohprodukt wird in heissem Aceton gelöst, die Lösung durch Filtrieren durch eine mit Noritkohle gedichtete Nutsche entfärbt, auf dem Wasserbad eingeengt und mit Äther versetzt. Beim Erkalten erscheinen Nadeln, die nach nochmaligem Umkristallisieren aus Aceton-Äther zwischen 248 und 249° unter Aufschäumen und Zersetzung schmelzen.

| | | | |
|-----------------------|---------------|--------|----------------|
| $C_{33}H_{49}O_{11}N$ | Ber. C 62,35 | H 7,76 | Acetyl- 20,31% |
| (635,73) | Gef., , 61,84 | , 7,76 | , 19,09% |

7. Tetracetyl-cevin. *Tetracetyl-cevin-perchlorat*: 2,0 g reines Cevin werden in 15 cm³ Essigsäureanhydrid suspendiert und vorsichtig mit 0,5 cm³ Perchlorsäure (74-proz.) versetzt. Die Temperatur des Reaktionsgemisches steigt auf 65–70°, und das Cevin geht in Lösung. Nach 20ständigem Stehen bei Zimmertemperatur fügt man zur leicht gelb gefärbten Lösung allmählich 5 cm³ Wasser hinzu und dampft nach weiteren 5 Std. im Vakuum weitgehend ein. Der gelb gefärbte ölige Rückstand wird alsdann mit 25 cm³ Wasser versetzt, wobei ein amorpher schmieriger Niederschlag ausfällt, der nach kurzer Zeit kristallisiert. Das Tetracetyl-cevin-perchlorat wird noch zweimal aus Wasser umkristallisiert und erscheint dann in langen Nadeln, die sich bei 235° gelb färben und zwischen 244 und 245° unter Zersetzung schmelzen. Zur Analyse wurde die Substanz im Schweinchen während 6 Std. bei 110° im Vakuum getrocknet.



Tetracetyl-cevin: 2,3 g kristallisiertes Tetracetyl-cevin-perchlorat werden in 50 cm³ Chloroform gelöst und mit 10 cm³ kaltem 2-n. Ammoniak geschüttelt. Die freie Base wird wie üblich in Chloroform aufgenommen, die Chloroformlösung auf ein kleines Volumen eingeengt und mit Äther versetzt, worauf 1,87 g Tetracetyl-cevin auskristallisieren. Zur weiteren Reinigung löst man die Kristalle in Benzol und filtriert durch eine kleine aus Aluminiumoxyd (pH 4,9) bereitete Säule. Nach dem Einengen des Filtrats auf ein kleines Volumen und Zugabe von Petroläther kristallisiert das Tetracetyl-cevin in feinen Nadeln, die zwischen 288 und 290° unter Zersetzung schmelzen.

| | | | |
|--------------------------------------------------------------------|---------------|--------|----------------|
| $C_{35}H_{51}O_{12}N \cdot H_2O$ | Ber. C 60,41 | H 7,68 | Acetyl- 24,75% |
| (695,78) | Gef., , 60,50 | , 7,85 | , 25,7 % |
| $[\alpha]_D^{20} = +37,0^\circ$ (in Feinsprit, c = 0,77; l = 2 dm) | | | |
| $[\alpha]_D^{20} = +23,8^\circ$ (in Chloroform, c = 0,6; l = 2 dm) | | | |

8. Cevagenin-oxim. 500 mg Cevagenin werden mit 100 mg Hydroxylamin-hydrochlorid und 500 mg Natriumacetat in 20 cm³ Alkohol 8 Std. auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Dann wird der Alkohol im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung alkalisch gemacht und in Chloroform aufgenommen, woraus sich bald feine, zu einer Gallerie verfilzte Nadeln ausscheiden. Zu-

gabe von wenig Methanol bringt sie wieder in Lösung. Die mit Natriumsulfat getrocknete Chloroform-Methanol-Lösung wird im Vakuum abdestilliert. Aufnehmen des schaumigen Rückstandes in Methanol bringt das Cevagenin-oxim nach kurzer Zeit zur Kristallisation.

Zur weiteren Reinigung werden die Rohkristalle (410 mg) in einer Mischung, bestehend aus 10 cm³ Methanol und 5 cm³ Chloroform gelöst. Die durch eine Glasfilter-nutsche klar filtrierte Lösung wird auf dem Wasserbad eingeengt, wobei das Cevagenin-oxim in Prismen auskristallisiert. Smp. 248—249° (Zers.); Misch-Smp. mit reinem Cevagenin: 210°.

| | | | |
|---------------------------------------------------------------|--------------|--------|----------------|
| C ₂₇ H ₄₄ O ₈ N ₂ | Ber. C 61,81 | H 8,45 | N 5,34% |
| (524,64) | Gef. „ | 61,78 | „ 8,52 „ 5,45% |

9. Umlagerung von Cevagenin zum Cevin. 500 mg reines Cevagenin werden in 5 cm³ 20-proz. alkoholischer Kalilauge gelöst und 30 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Beim Erkalten fallen aus der gelbgefärbten Lösung feine, lange Nadeln von Cevin-kalium aus, die man nach 12stündigem Stehen bei Zimmertemperatur abfiltriert, mit Äther wäscht und dann in 2 cm³ Wasser löst. Beim Einleiten von Kohlendioxyd in die klare wässrige Lösung fällt ein farbloses Öl aus, das alsbald kristallisiert. Nach einmaligem Umkristallisieren aus stark verdünntem Methanol werden Prismen erhalten, die zwischen 155 und 165° sintern und zwischen 165 und 170° schmelzen.

$$[\alpha]_D^{20} = -17,0^\circ \text{ (in Feinsprit, } c = 1; l = 2 \text{ dm)}$$

Gegenüber authentischem Cevin zeigen die Kristalle keine Unterschiede.

10. Umlagerung der amorphen Substanz der Mutterlauge des Cevagenns zum Cevin. 500 mg amorphe Substanz aus der Mutterlauge des Cevagenns, $[\alpha]_D^{20} = -23,9^\circ$ (in Feinsprit), werden wie im 9. Abschnitt angegeben mit alkoholischer Kalilauge behandelt und aufgearbeitet. Dabei werden Kristalle erhalten, die wie Cevin schmelzen eine Drehung von $[\alpha]_D^{20} = -18,0^\circ$ (in Feinsprit, $c = 1; l = 2 \text{ dm}$) aufweisen und auch in den übrigen Eigenschaften mit Cevin übereinstimmen.

11. Hydrierung von Cevadin zum Dihydro-cevadin I und Dihydro-cevadin II. Eine Lösung von 20,0 g reinstem Cevadin in 120 cm³ Eisessig wird bei Gegenwart von 750 mg Palladium-Katalysator mit Wasserstoff unter normalem Druck bei Zimmertemperatur geschüttelt. Nach ca. 1½ Std. kommt die Hydrierung zum Stillstand, nachdem ein Mol. Wasserstoff aufgenommen worden ist. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wird im Vakuum auf ein kleines Volumen eingeengt, mit 200 cm³ Wasser verdünnt und die Base mit konzentriertem Ammoniak bei 0° ausgefällt. Der voluminöse Niederschlag löst sich bei mehrmaligem Ausschütteln mit Benzol. Die vereinigten Auszüge werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft, worauf man den amorphen schaumigen Rückstand in 200 cm³ Methanol löst. Filtration durch ein mit wenig Noritkohle gedichtetes Filterchen klärt die Lösung, die nun bei 50° mit 110 cm³ Wasser von derselben Temperatur versetzt wird. Aus der klaren Lösung scheiden sich beim Erkalten sechsseitige Blättchen ab, die nach 24stündigem Stehen bei 0° abfiltriert, mit verdünntem Methanol gewaschen und getrocknet werden (10,5 g). Sie sintern bei 200°, schmelzen zwischen 204 und 207° unter Zersetzung und bestehen aus rohem Dihydro-cevadin I.

$$[\alpha]_D^{20} = +2,15^\circ \text{ (in Feinsprit, } c = 1,86; l = 2 \text{ dm)}$$

Die Mutterlauge wird, wie weiter unten gezeigt wird, aufgearbeitet.

Die Kristalle des rohen Dihydro-cevadins I werden wiederholt aus verdünntem Methanol (1 T. Kristalle auf 10 T. Methanol und 5,5 T. Wasser) umkristallisiert. Nach sechsmaligem Umkristallisieren blieb die Drehung konstant; auch der Smp. blieb unverändert. So wurden schliesslich 3,1 g reines Dihydro-cevadin I erhalten, das in feinen Blättchen kristallisiert; sie schmelzen zwischen 222 und 223° unter Zersetzung.

$$[\alpha]_D^{20} = -0,69^\circ \text{ (in Feinsprit, } c = 5,76; l = 2 \text{ dm)}$$

Zur Analyse wurde die Substanz bei 140° im Vakuum getrocknet.

| | | | |
|--------------------------------------------------|--------------|--------|----------------|
| C ₃₂ H ₅₁ O ₉ N | Ber. C 64,73 | H 8,66 | N 2,36% |
| (593,74) | Gef. „ | 64,84 | „ 8,88 „ 2,48% |

12. Isolierung von Dihydro-cevadin II. Die methanolische Mutterlauge des rohen Dihydro-cevadins I, in der das optische Isomere angereichert vorliegt, wird mit Essigsäure angesäuert und im Vakuum auf ein kleines Volumen eingeengt. Nach Zugabe von 100 cm³ Wasser wird das Basengemisch bei 0° mit konz. Ammoniak als voluminöser, weißer Niederschlag ausgefällt und dieser durch mehrmaliges Ausschütteln mit Äther in Lösung gebracht. Diese wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, auf ca. 30 cm³ eingeengt und dann bis zur beginnenden Trübung mit Petroläther versetzt. Nach kurzer Zeit kristallisieren derbe Prismen aus, die nach wiederholtem Umkristallisieren aus Äther-Petroläther (1:3) das Dihydro-cevadin II liefern; es sintert zwischen 181 und 184°, wird bei 186° wieder fest und schmilzt zwischen 190 und 192°.

$C_{32}H_{51}O_9N$ (593,74) Ber. C 64,73 H 8,66% Gef. C 64,84 H 8,71%
 $[\alpha]_D^{20} = +7,09$ (in Feinsprit, c = 3,64; l = 2 dm)

13. Alkalische Hydrolyse von Dihydro-cevadin I zu Cevagenin, resp. Cevin und L- α -Methylbuttersäure. 2,5 g reines Dihydro-cevadin I vom Smp. 222—223° und $[\alpha]_D^{20} = -0,69^{\circ}$ (in Feinsprit) werden in 25 cm³ 0,5-n. alkoholischer Kalilauge gelöst und nach Zugabe von 5 cm³ Wasser 30 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Dann fügt man 10 cm³ Wasser hinzu, säuert mit 2-n. Salzsäure an und macht mit Sodalösung wieder alkalisch. Nach dem Verjagen des Alkohols im Vakuum wird die wässrige Lösung, aus der sich ein Teil des Alkamins als harzige Masse ausgeschieden hat, mehrmals mit Chloroform extrahiert. Man wascht die vereinigten Chloroformauszüge mit Wasser, trocknet mit Natriumsulfat und dampft im Vakuum ein. Es hinterbleibt ein schaumiger Rückstand (2,1 g), aus dem nach dem Lösen in 10 cm³ Äther Cevagenin kristallisiert erhalten wird. Die amorphe Substanz der Mutterlauge wird in der im 10. Abschnitt beschriebenen Weise mit 20-proz. alkoholischer Kalilauge erwärmt und damit in Cevin umgelagert. Das über das kristallisierte Cevin-kalium gewonnene kristallisierte Cevin erwies sich als identisch mit einem authentischen Präparat.

L- α -Methylbuttersäure. Nach dem Entfernen der basischen Anteile aus dem Hydrolysenprodukt mit Chloroform wird die alkalisch reagierende wässrige Lösung im Vakuum auf ein kleines Volumen eingeengt, mit 30-proz. Phosphorsäure angesäuert und mit Wasserdampf destilliert. Es werden die ersten 25 cm³ des Destillats, das intensiv nach Valeriansäure riecht, in einem Messkolben aufgefangen.

In 10 cm³ des Destillats bestimmte man durch Titration mit 0,1-n. Natronlauge und Phenolphthalein als Indikator den Gehalt an L- α -Methylbuttersäure. Berechnet 16,85 cm³; verbraucht 16,5 cm³, entsprechend 168,0 mg L- α -Methylbuttersäure.

10 cm³ des Destillats, enthaltend 168 mg L- α -Methylbuttersäure dienten zur Bestimmung der spezifischen Drehung im 2 dm-Rohr.

$[\alpha]_D^{20} = -20,5^{\circ}$ (in Wasser)¹⁾

14. Alkalische Hydrolyse von Dihydro-cevadin II zu Cevagenin, resp. Cevin und D- α -Methylbuttersäure. 2,5 g Dihydro-cevadin II werden, wie im 13. Abschnitt angegeben, verseift und als basische Spaltprodukte ebenfalls Cevagenin und Cevin isoliert.

D- α -Methylbuttersäure. Aus der alkalisch reagierenden wässrigen Lösung wurde nach dem Ausschütteln der Basen mit Chloroform die D- α -Methylbuttersäure in der für das L-Isomere beschriebenen Weise in Freiheit gesetzt und mit Wasserdampf destilliert. Bei der Titration der Säure verbrauchten 10 cm³ des Destillats 10,35 cm³ 0,1-n. Natronlauge, entsprechend 105,7 mg D- α -Methylbuttersäure.

In 10 cm³ des Destillats, enthaltend 105,7 mg D- α -Methylbuttersäure, wurde die spezifische Drehung bestimmt.

$[\alpha]_D^{20} = +7,1^{\circ}$ (in Wasser)

Es handelt sich um nicht ganz reine D- α -Methylbuttersäure.

¹⁾ W. Poethke, Arch. Pharm. 275, 571 (1937), gibt als Drehwert für die reine L- α -Methylbuttersäure $[\alpha]_D^{20} = -22^{\circ}$ an, während O. Wintersteiner, Am. Soc. 72, 4621 (1950), $[\alpha]_D^{25} = -25^{\circ}$ findet.

Zusammenfassung.

Bei schonender alkalischer Hydrolyse von Cevadin und von Veratridin wird als neues, kristallisiertes Alkamin das Cevagenin gebildet, das sich mit starker alkoholischer Kalilauge in das schon bekannte Cevin umlagern lässt. Der Vergleich der Infrarot-Spektren des Cevadins, des Cevagenins und des Cevins ergibt, dass das Cevagenin das genuine Alkamin der Esteralkohole darstellt. Cevin entsteht durch eine Umlagerung aus Cevagenin.

Demnach sind die Esteralkaloide Cevadin und Veratridin die Angelikasäure- bzw. Veratrumsäureester des Cevagenins.

Beim Hydrieren von Cevadin werden zwei Dihydro-cevadine (I und II) erhalten, denen das gleiche Alkamin zugrunde liegt, die sich indessen durch ihren Gehalt an L- α -Methylbuttersäure bzw. D- α -Methylbuttersäure unterscheiden.

Pharmazeutisch-Chemisches Laboratorium
Sandoz, Basel.

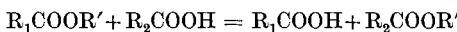
157. Sur l'acidolyse des esters

par Emile Cherbuliez et Maria Fuld.

(25 II 52)

I. L'acidolyse des esters, phénomène distinct du processus de saponification-esterification.

L'acidolyse des esters est représentée par l'équation:



On peut se demander si cette réaction s'effectue directement ou s'il y a participation d'eau — pratiquement toujours présente en traces — celle-ci provoquant d'abord une saponification en acide R_1COOH et en alcool, et l'alcool formé s'estérifiant ensuite avec l'acide R_2COOH avec régénération de l'eau, etc., ceci jusqu'à l'établissement de l'équilibre. Généralement, on constate que l'eau catalyse cette réaction, de sorte que ce mécanisme pourrait parfaitement être invoqué; on connaît toutefois des exceptions; c'est ainsi qu'Oda¹⁾ indique que l'acidolyse des glycériides par les acides acétique ou butyrique n'est pas catalysée par l'eau.

Dans l'acidolyse des esters, les vitesses de réaction ne dépendent pas de la force des acides: un acide aromatique tel que l'acide benzoïque (ou son ester) réagit beaucoup plus difficilement qu'un acide aliphatique simple (acides acétique, propionique, etc.) ou un de ses

¹⁾ C. 1934, I, 630.