

überwiegend bis zum entsprechenden Keton, dem Scillarenon, abgebaut worden. Wird die Ketogruppe des Scillarenons, dessen Kern-doppelbindung zwischen den C-Atomen 4 und 5 liegt, nach *Meerwein-Ponndorf* reduziert, so entsteht Scillarenin, was beweist, dass sich auch die Kerndoppelbindung im Scillarenin zwischen den C-Atomen 4 und 5 befinden muss. Das primäre Aglykon Scillarenin, bzw. die sich davon ableitenden Glykoside Proscillarin A, Scillären A und Glucoscillaren A besitzen die Konstitution, wie sie im Formelbild I wiedergegeben ist.

Pharmazeutisch-Chemisches Laboratorium „*Sandoz*“, Basel.

245. Derivate des Cevadins und des Cevagenins und über die Eigenschaften und die vermutliche Lage der Sauerstoffatome im Cevagenin.

4. Mitteilung über Veratrum-Alkaloide¹⁾

von A. Stoll und E. Seebeck.

(22. VIII. 52.)

A. Acetyl- und Anhydroverbindungen des Cevadins und des Cevagenins.

In unserer 2. Mitteilung²⁾ berichteten wir über die schonende Hydrolyse des Cevadins und des Veratridins. Cevadin zerfällt dabei in Cevagenin und Angelikasäure, das Veratridin in Cevagenin und Veratrum-säure. Beim Erwärmten mit 20-proz. alkoholischer Kalilauge wird das Cevagenin in das schon länger bekannte α -Cevin³⁾ umgelagert. Während die Infrarotspektren des Cevadins und des Cevagenins eine für Ketone charakteristische Bande bei 1707 cm^{-1} aufweisen, fehlt diese beim α -Cevin. Damit war der Beweis erbracht, dass das Cevagenin und nicht das α -Cevin das genuine Alkamin der beiden Esteralkaloide ist.

Für unsere weiteren Untersuchungen in dieser Reihe verwendeten wir als Ausgangsmaterial vorwiegend das Cevadin, den Monoangelikasäureester des Cevagenins. Einerseits ist das Cevadin aus dem Veratin des Handels leichter zugänglich als das Cevagenin, und anderseits kristallisieren die Derivate des Cevadins wesentlich besser als die des Cevagenins.

¹⁾ 3. Mitteilung: A. Stoll & E. Seebeck, Veratrobasin und Geralbin, zwei neue Alkalioide aus Veratrum album, Am. Soc. (im Druck).

²⁾ A. Stoll & E. Seebeck, Helv. **35**, 1270 (1952).

³⁾ Über drei isomere Cevine werden wir später berichten; das „Cevin“ unserer 2. Mitteilung ist identisch mit dem α -Cevin von H. Jaffe & W. A. Jacobs, J. Biol. Chem. **193**, 325 (1951).

Vom Cevadin sind bisher als Derivate nur das kristallisierte Monobenzoyl-cevadin¹), das Mono-(o-nitrobenzoyl)-cevadin²) und das amorphe Monoacetyl-cevadin¹) beschrieben worden.

Das Monoacetyl-cevadin, das wir nach den Angaben von *Freund*¹⁾ durch Kochen von Cevadin in Essigsäureanhydrid herstellten, konnte erstmals kristallisiert erhalten werden. Ein ebenfalls kristallisiertes Diacetylcevadin erhielten wir aus Cevadin mit Essigsäureanhydrid und Pyridin.

Beim Acetylieren des Cevadins mit Essigsäureanhydrid und etwas mehr als einem Mol Perchlorsäure erhält man das kristallisierte perchlorsaure Salz des Diacetyl-anhydrocevadins, das nach dem Zerlegen mit Ammoniak die kristallisierte Base liefert. Neben der Acetylierung von zwei Hydroxylgruppen wird bei dieser Behandlung des Cevadins ein Mol Wasser abgespalten. Diacetyl-anhydrocevadin lässt sich auch aus Diacetylcevadin durch Dehydratisieren mit Essigsäureanhydrid und Perchlorsäure gewinnen.

Ein einfaches Verfahren zur Gewinnung von Diacetyl-anhydrocevadin benutzt als Ausgangsmaterial amorphes Veratrin des Handels, das vorwiegend aus Cevadin und Veratridin besteht. Ein solches Rohpräparat wird in Essigsäureanhydrid suspendiert und mit etwas mehr als einem Mol Perchlorsäure versetzt, wobei die Basen unter Erwärmung in Lösung gehen. Wenn man nach 24stündigem Stehen bei 20° den Überschuss an Essigsäureanhydrid durch Zugabe von Methanol zerlegt, so kristallisiert nach dem Animpfen nur das perchlorsaure Salz des Diacetyl-anhydrocevadins aus, während das entsprechende Salz des Diacetyl-anhydroveratridins in der Mutterlauge bleibt.

Die Acetylierung und gleichzeitige Wasserabspaltung mit Essigsäureanhydrid und Perchlorsäure, die beim Cevadin mit guter Ausbeute verläuft, lässt sich beim Cevagenin nicht durchführen. Sobald Perchlorsäure zur Suspension von Cevagenin in Essigsäureanhydrid hinzugefügt wird, färbt sich das Reaktionsgemisch unter Zersetzung tief dunkelrot.

Beim Acetylieren mit Essigsäureanhydrid und Pyridin bei Zimmertemperatur gibt Cevagenin Triacetylcevagenin³). Wird die Acetylierung indessen bei 90° durchgeführt, so werden nicht nur drei Hydroxylgruppen des Cevagenins verestert, sondern es wird gleichzeitig ein Mol Wasser abgespalten, so dass als Endprodukt das kristallisierte Triacetyl-anhydrocevagenin erhalten wird. Im Gegensatz dazu lässt sich α -Cevin mit Essigsäureanhydrid und Perchlorsäure wohl zum Tetraacetyl- α -cevin³) acetylieren, doch tritt selbst nach längerem Erwärmen keine Wasserabspaltung ein.

¹⁾ *M. Freund*, B. **37**, 1946 (1904).

²⁾ *A. K. Macbeth & R. Robinson*, Soc. **121**, 1571 (1922).

³⁾ *A. Stoll & E. Seebeck*, Helv. **35**, 1270 (1952).

Da sowohl dem Cevadin wie dem Cevagenin eine Ketogruppe eigen ist, eine solche aber dem α -Cevin, das keine Anhydroverbindung liefert, fehlt, so muss der Ketogruppe ein auflockernder Einfluss auf eines der Hydroxyle in der Molekel zukommen. Auf diese Beziehung werden wir weiter unten noch zurückkommen.

Lässt man Diacetyl-anhydrocevadin in wässriger methanolischer Lösung bei Zimmertemperatur stehen, so wird eine der beiden Acetylgruppen schon nach wenigen Stunden abgespalten, und man erhält das kristallisierte Monoacetyl-anhydrocevadin, das ein in Wasser schwerlösliches kristallisiertes Hydrochlorid bildet. Aus Monoacetyl-anhydrocevadin lässt sich die zweite Acetylgruppe auch bei wiederholter Methanolyse nicht entfernen. Fügt man indessen zur methanolischen Lösung ein Mol Natriumhydroxyd hinzu, so wird auch die zweite Acetylgruppe entfernt, und man gelangt zum Anhydrocevadin, das aus Äther in grossen Prismen kristallisiert, die zwischen 220 und 222° schmelzen und in Feinsprit eine spezifische Drehung von $[\alpha]_D^{20} = +91,4^\circ$ aufweisen.

Bei der schonenden alkalischen Hydrolyse des Monoacetyl-anhydrocevadins in Gegenwart von zwei Mol Natriumhydroxyd werden sowohl ein Mol Essigsäure als auch ein Mol Angelikasäure abgespalten, und es wird das Anhydrocevagenin, das Alkamin des Anhydrocevadins gebildet. Anhydrocevagenin konnte bis jetzt nicht kristallisiert erhalten werden; es gibt beim Erhitzen mit Pyridin und Essigsäureanhydrid Triacetyl-anhydrocevagenin, das mit dem entsprechenden Produkt aus Cevagenin identisch ist. Der Vergleich der Differenzen der spezifischen Drehungen von Cevadin, Cevagenin und Cevin, mit denen von Anhydrocevadin, Anhydrocevagenin und Anhydrocevin spricht dafür, dass das amorphe Alkamin tatsächlich Anhydrocevagenin ist (vgl. Tab. 1).

Tabelle 1.

Spezifische Drehungen von Cevadin, Anhydrocevadin und ihrer Alkamine.

Substanz	$[\alpha]_D^{20}$	Differenz
Cevadin	+ 12°	
Cevagenin	- 47°	
Cevin	- 18°	
Anhydrocevadin	+ 91°	
Anhydrocevagenin . . .	+ 34°	
Anhydrocevin	+ 62°	
		- 59°
		+ 29°
		- 57°
		+ 28°

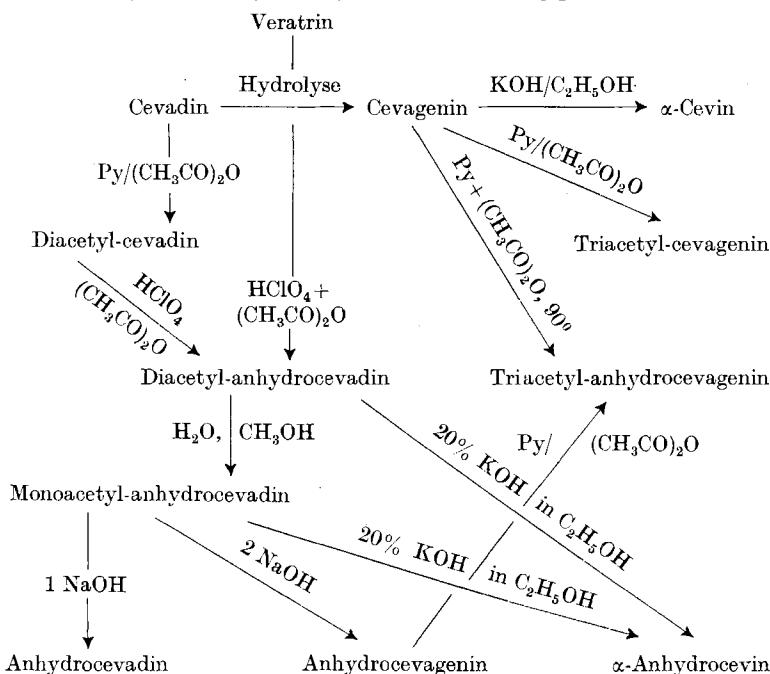
Wird die alkalische Hydrolyse des Monoacetyl-anhydrocevadins, resp. des Diacetyl-anhydrocevadins unter energischen Bedingungen, wie Kochen mit 20-proz. alkoholischer Kalilauge durchgeführt, so erhält man als Alkamin das kristallisierte α -Anhydrocevin. α -Anhydrocevin

ist in seinem Verhalten dem α -Cevin ähnlich; gleich diesem fehlt ihm im IR.-Spektrum die für Ketone charakteristische Bande.

Die Beziehungen der besprochenen Derivate des Cevadins zueinander sind in Tab. 2 schematisch dargestellt.

Tabelle 2.

Die Beziehungen der Acetyl-, Anhydro- und Verseifungsprodukte des Cevadins.



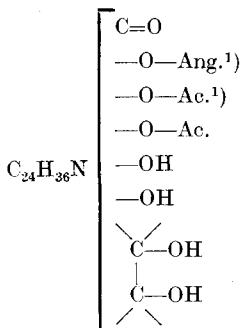
B. Über die Funktionen der 8 Sauerstoffatome im Cevagenin.

Auf Grund der Elementaranalysen von Cevadin, Cevagenin und Cevin, wie auch der Derivate und Abbauprodukte, kommt dem Cevagenin, wie auch dem mit ihm isomeren Cevin die Bruttoformel $C_{27}H_{43}O_8N$ zu. Da Jacobs¹⁾ bei der Bestimmung der aktiven Wasserstoffatome im Cevin deren acht fand, nahm er an, dass das Alkamin acht Hydroxylgruppen enthalte. Über die Funktion der Hydroxylgruppen wie auch über deren Lage am Ringgerüst ist bis heute bei den polyhydroxylierten Alkaminen wie Protoverin, Germin und Cevin nur wenig bekannt.

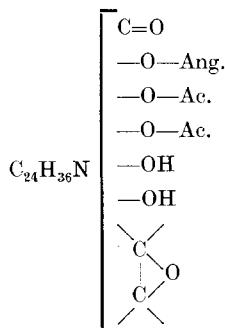
Nach unsrern eigenen Untersuchungen über Cevadin, seine Derivate und Abbauprodukte kommen wir zum Ergebnis, dass den acht Sauerstoffatomen Funktionen zukommen, wie sie aus den Schemen I bis V ersichtlich sind.

¹⁾ L. C. Craig & W. A. Jacobs, J. Biol. Chem. 148, 57 (1943).

I. Diacetyl-cevadin



II. Diacetyl-anhydrocevadin



Auf das Vorhandensein einer Ketogruppe im Cevadin und in seinen Derivaten, wie auch im Cevagenin haben wir in unserer 2. Mitteilung hingewiesen²⁾. Die Bildung eines Diacetylcevadins zeigt, dass im Cevadin ausser der Hydroxylgruppe, die mit Angelikasäure verestert ist, noch zwei weitere Hydroxyle acylierbar sind. Da im Di-

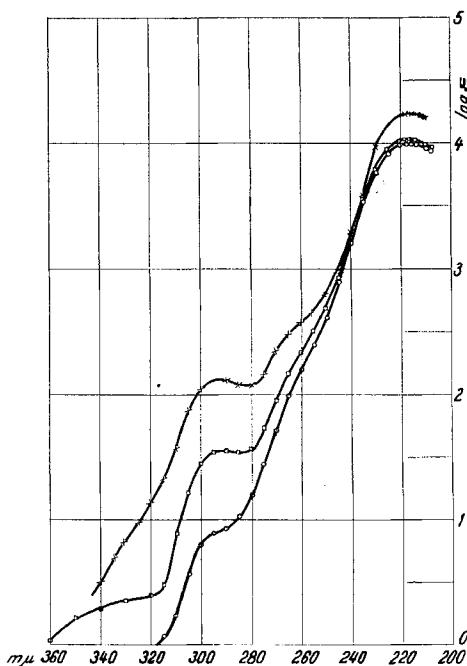


Fig. 1.

- x—x—x— UV.-Spektrum von Cevadin
- UV.-Spektrum von Diacetyl-cevadin
- UV.-Spektrum von Diacetyl-anhydrocevadin

¹⁾ Ang. = Angelikasäurerest, Ac. = Acetyl.

²⁾ A. Stoll & E. Seebeck, Helv. 35, 1270 (1952).

acetyl-cevadin weitere vier aktive Wasserstoffatome nachgewiesen werden können, so ist es wahrscheinlich, dass auch die übrigen vier Sauerstoffatome in Form von Hydroxylgruppen vorliegen.

Wie wir eingangs erwähnt haben, spalten nur diejenigen Substanzen während der Acetylierung ein Mol Wasser ab, die eine Ketogruppe besitzen. Es lag deshalb die Annahme nahe, dass in diesen Verbindungen bei der Wasserabspaltung ein α, β -ungesättigtes Keton entstehen könnte. Die Aufnahme des UV.-Spektrums spricht aber gegen diese Auffassung, da darin das für α, β -ungesättigte Ketone charakteristische Maximum fehlt. Dafür tritt im IR.-Spektrum des Diacetyl-anhydrocevadins bei 1140 cm^{-1} eine neue Bande auf, die für Epoxyde charakteristisch ist¹⁾.

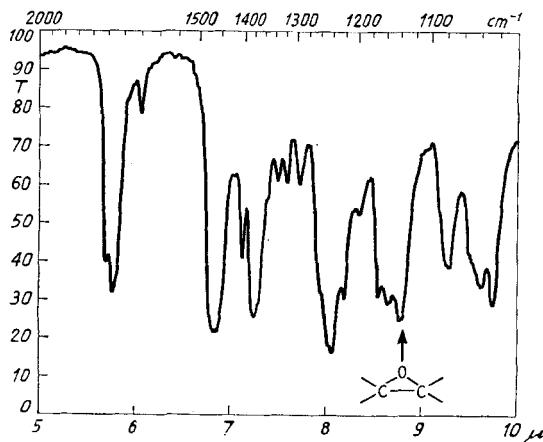


Fig. 2.
IR.-Spektrum von Diacetyl-anhydrocevadin.

Die Bildung eines Epoxyds (II) ist nur möglich, wenn dem Hydroxyl, das als Wasser abgespalten wurde, eine weitere Hydroxylgruppe benachbart ist. Es bilden daher im Diacetyl-cevadin zwei nicht acylierbare Hydroxyle ein ditertiäres Glykol. Für diese Annahme spricht auch, dass das Diacetyl-cevadin (I) bei der Oxydation mit Bleitetraacetat genau ein Mol des Oxydationsmittels verbraucht, während das Diacetyl-anhydrocevadin (III) durch Bleitetraacetat keine Oxydation erleidet.

Wie die Tab. 3 zeigt, verbrauchen sowohl das Diacetyl-anhydrocevadin als auch das Monoacetyl-anhydrocevadin kein Bleitetraacetat. Die Tatsache, dass auch das Anhydrocevadin (III) von Bleitetraacetat nicht angegriffen wird, zeigt, dass von den vier freien Hydroxylen dieser Base keine einander benachbart sind.

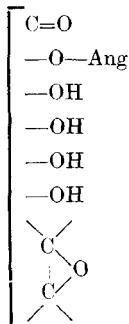
¹⁾ O. D. Shreve, M. R. Heether, H. B. Knight & D. Swern, Analyt. Chem. **23**, 277 (1951). — Das IR.-Absorptionsspektrum wurde in Nujol-Paste aufgenommen. Herrn Prof. Dr. H. Günthard, Zürich, möchten wir auch an dieser Stelle für die Aufnahme des Spektrums und die Diskussion desselben bestens danken.

Tabelle 3.

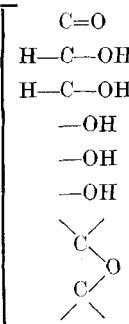
Verbrauch an Bleitetraacetat nach 24stündiger Einwirkung bei Zimmertemperatur auf die in Eisessig gelösten Basen.

Substanz	Mol Bleitetraacetat
Diacetyl-cevadin	1,0
Diacetyl-anhydrocevadin	0
Monoacetyl-anhydrocevadin . . .	0
Anhydrocevadin	0
Anhydrocevagenin	1,1

III. Anhydrocevadin

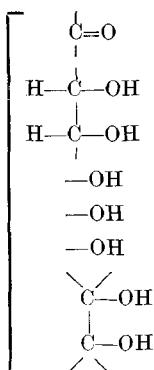


IV. Anhydrocevagenin



Da indessen das Anhydrocevagenin (IV), das sich vom Anhydrocevadin (III) nur durch das Fehlen des Angelikasäurerestes unterscheidet, bei der Oxydation mit Bleitetraacetat ein Mol Sauerstoff verbraucht, so muss der Hydroxylgruppe, die mit Angelikasäure verestert war, eine weitere Hydroxylgruppe benachbart sein.

Aus diesen Untersuchungen ergibt sich, dass im Cevagenin (V) von den acht Sauerstoffatomen eines in Form einer Ketogruppe und sieben in Form von Hydroxylgruppen vorliegen. Von letzteren bilden zwei ein disekundäres und zwei ein ditertiäres Glykol, während drei Hydroxyle verstreut am Ringgerüst sitzen.



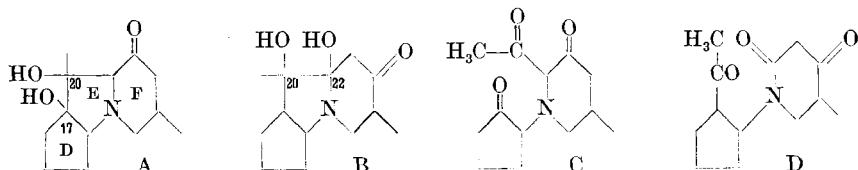
V. Cevagenin

C. Über die Lage der Sauerstoffatome am Ringgerüst.

Aus Analogie zu Feststellungen an andern natürlich vorkommenden Steroiden und Steroidalkaloiden glauben wir für das Cevadin und Veratridin annehmen zu dürfen, dass diejenige Hydroxylgruppe, die mit Angelikasäure resp. Veratrumsäure verestert ist, sich an C 3 befindet. Da dieser Hydroxylgruppe eine weitere benachbart ist, so muss dieselbe an C 2 oder C 4 liegen. Die Lage an C 2 scheint die wahrscheinlichere zu sein, und zwar aus Analogie zu den Saponinen, wie Agavogenin, Lilagenin, Kammogenin, Mexigenin, Gito- genin und Digitonin, für welche eine sekundäre Glykol-Gruppierung an C 2 und C 3 bewiesen ist¹⁾.

Für das Vorhandensein von mindestens zwei sekundären Hydroxylen im Cevagenin, resp. Cevin, spricht die Beobachtung, dass sich Diacylderivate leicht bilden.

Wie wir weiter oben erwähnten, muss sich die ditertiäre Glykolgruppe in der Nähe der Ketogruppe befinden, welch letztere Jacobs²⁾ in den polyhydroxylierten Alkaminen in den Ring legt, der das Stickstoffatom enthält. Daraus ergeben sich für die Lage der ditertiären Glykolgruppe zwei Möglichkeiten, nämlich an C 17 und C 20 (A) oder an C 20 und C 22 (B).



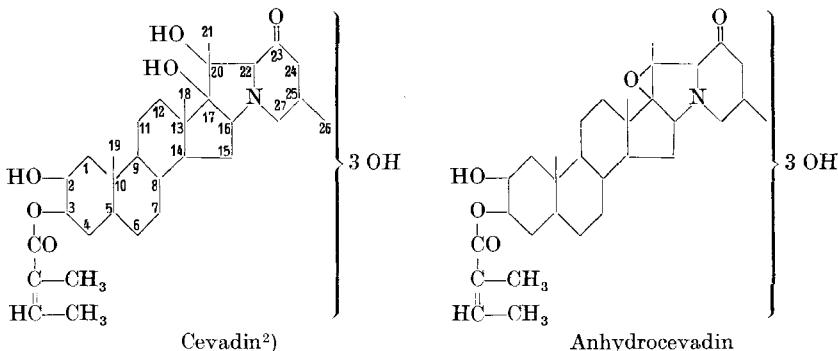
Eine Entscheidung zwischen den beiden Formeln A und B brachte die Oxydation mit Bleitetraacetat. Aus A müsste sich ein basisch reagierendes Triketon (C) bilden, während nach der Oxydation von B ein neutral reagierendes Säureamid (D) zu erwarten ist. Die experimentellen Befunde sprechen nun eher für die Formel A; denn bei der Oxydation von Diacetyl-cevadin mit Bleitetraacetat wird ein bisher unbekanntes, basisches Reaktionsprodukt erhalten, das in Alkohol eine spezifische Drehung von $[\alpha]_D^{20} = +40,9^\circ$ aufweist. Leider war es nicht möglich, von dieser Base, die sich nicht kristallisierten liess, ein Trioxim oder ein Trisemicarbazone herzustellen. Bei der Einwirkung der Ketonreagenzien färbt sich die Base schon nach kurzer Zeit rotbraun, und es liessen sich keine definierbaren Produkte mehr fassen. Wir werden später auf dieses Oxydationsprodukt noch zurückkommen.

¹⁾ R. E. Marker, R. B. Wagner, P. R. Ulschaefer, E. L. Wittbecker, D. P. J. Goldsmith & C. H. Ruof, Am. Soc. **69**, 2167 (1947).

²⁾ H. Jaffe & W. A. Jacobs, J. Biol. Chem. **193**, 325 (1951).

Zugunsten der Formel A möchten wir noch den Befund *Marker's*¹⁾ anführen, dem es gelungen ist, in einem Sapogenin, dem Nologenin, das Vorliegen einer ditertiären Glykolgruppierung an C 17 und C 20 nachzuweisen.

Unsern bisherigen Versuchsergebnissen ist in den nachfolgenden, in mancher Beziehung noch hypothetischen Konstitutionsformeln von Cevadin und Anhydrocevadin Rechnung getragen.



Experimenteller Teil.

1. Monoacetyl-cevadin. 2,0 g Cevadin werden in 10 cm³ Essigsäureanhydrid 8 Min. zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten der dunkelgefärbten Lösung fügt man vorsichtig 5 cm³ Wasser hinzu, engt nach weiteren 2 Std. im Vakuum auf ein kleines Volumen ein, nimmt den Rückstand in wenig Wasser auf und stellt die Lösung mit Ammoniak auf pH 8,5 ein. Die ausgefallene Substanz wird nun in Äther aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Den nach dem Abdestillieren des Äthers hinterbleibenden Rückstand löst man in wenig Methanol und versetzt bei 0° mit Wasser bis zur beginnenden Trübung. Sofort erscheinen grosse Prismen, die nach einmaligem Umkristallisieren aus verd. Methanol zwischen 225 und 228° unter Zersetzung schmelzen.

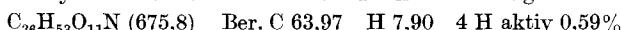
$C_{34}H_{51}O_{10}N$ (633,7) Ber. C 64,43 H 8,11% Gef. C 64,37 H 8,21%
 $[\alpha]_D^{20} = +11,3^\circ$ (in Feinsprit; $c = 1,66$; $l = 2$ dm)

2. Diacetyl-cevadin. Auf dem Wasserbad werden 2,0 g reines, im Vakuum getrocknetes Cevadin mit 10 cm³ Essigsäureanhydrid und 5 cm³ Pyridin 90 Min. erwärmt. Nach dem Erkalten wird die tiefgelb gefärbte Lösung allmählich mit 5 cm³ Wasser versetzt und nach weiteren 2 Std. im Vakuum weitgehend eingeengt. Nach dem Lösen des Rückstandes in Wasser fällt man die Base bei 0° mit 2-n. Ammoniak als voluminösen Niederschlag aus und nimmt ihn durch mehrmaliges Ausschütteln in Chloroform auf. Der dunkelgefärbte Rückstand, der nach dem Abdestillieren des Chloroforms zurückbleibt, wird in einer Mischung von Chloroform und Äther (1:1) gelöst und durch eine kleine mit Aluminiumoxyd (pH 4,9) bereitete Säule filtriert. Beim Eindampfen des nahezu farblosen Filtrats hinterbleibt ein schaumiger Rückstand, der aus Äther-Petroläther in langen, feinen Nadeln kristallisiert. Nochmaliges Umkristallisieren des rohen Diacetyl-cevadins aus demselben Lösungsmittelgemisch liefert das reine Diacetyl-cevadin, das

¹⁾ R. E. Marker, Am. Soc. **69**, 2395 (1947).

²⁾ Die Schreibweise des Ringgerüstes entspricht der von *W. A. Jacobs* und Mitarbeitern vorgeschlagenen und von *Fieser* leicht modifizierten Formulierung. Vgl. *L. and M. Fieser, Natural Products related to Phenanthrene*, Am. Chem. Soc. Monograph No. 70 New York 1949, p. 606.

sich ab 235° braun färbt und zwischen 254 und 257° unter Zersetzung und Aufschäumen schmilzt. Zur Analyse wurde die Substanz bei 140° im Vakuum getrocknet.



$$[\alpha]_D^{20} = -11,3^\circ \text{ (in Feinsprit; } c = 1,24; l = 2 \text{ dm)}$$

Acyl-Bestimmung: 300 mg bei 140° getrocknetes Diacetylcevadin wurden mit 1,0 g Kaliumhydroxyd und 25 cm³ Alkohol 1 Std. unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Alkohols im Vakuum wurde der Rückstand in 25 cm³ Wasser gelöst, mit Phosphorsäure angesäuert und mit Wasserdampf destilliert. Dann werden die ins Destillat übergegangenen Säuren (Essigsäure und Angelikasäure) mit 0,1-n. Natronlauge in Gegenwart von Phenolphthalein als Indikator titriert.

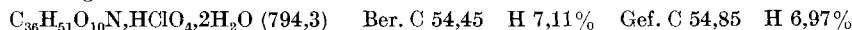
Ber. für 3 Acyle 13,31 cm³ 0,1-n. NaOH Gef. 13,85 cm³ 0,1-n. NaOH

Oxydation mit Bleitetraacetat: Die Lösung von 100 mg Diacetyl-cevadin in 10 cm³ 0,128-n. Bleitetraacetat-Eisessig lässt man 24 Std. bei 20° stehen, fügt dann 25 cm³ Kaliumjodidlösung (20,0 g Kaliumjodid, 500,0 g Natriumacetat (krist.), Wasser ad 1000 cm³) hinzu und titriert das ausgeschiedene Jod ohne Zugabe von Stärkelösung mit 0,1-n. Natriumthiosulfat.

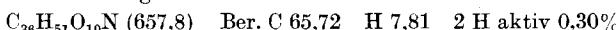
Ber. für ein Mol 2,96 cm³ 0,1-n. Bleitetraacetat Gef. 3,0 cm³ 0,1-n. Bleitetraacetat

3. Diacetyl-anhydrocevadin aus Cevadin. Eine Suspension von 20,0 g reinem Cevadin in 120 cm³ Essigsäureanhydrid wird unter starkem Rühren allmählich mit 4 cm³ 70-proz. Perchlorsäure versetzt. Dabei tritt Erwärmung auf 60—70° ein, und das Cevadin geht rasch in Lösung. Nach ca. 2 Std. kristallisiert das perchlorsaure Salz des Diacetyl-anhydrocevadins aus der gelb gefärbten Lösung aus. Zur Zerstörung des überschüssigen Essigsäureanhydrids setzt man nach 24 Std. allmählich 120 cm³ Methanol zu und filtriert dann die Kristalle ab. Beim Einengen der Mutterlauge im Vakuum scheiden sich noch mehr Kristalle ab, so dass die Gesamtausbeute an rohem Diacetyl-anhydrocevadin-perchlorat in einem Beispiel 24,6 g betrug.

Zur Analyse haben wir eine Probe des rohen Salzes zweimal aus Chloroform-Methanol (1:5), woraus sich das Perchlorat in grossen Prismen abscheidet, umkristallisiert. Die Kristalle, die 2 Mol Kristallwasser enthalten, schmelzen zwischen 241 und 245° unter Zersetzung und Aufschäumen.



Zur Gewinnung der freien Base wird das rohe Diacetyl-anhydrocevadin-perchlorat in 140 cm³ Chloroform gelöst und zuerst mit 30 cm³ 2-n. Ammoniak und dann mit Wasser ausgeschüttelt. Nach dem Einengen der Chloroformlösung auf ca. 40 cm³ und Versetzen mit 80 cm³ Äther kristallisiert die Base in grossen, viereckigen Tafeln, die nach wiederholtem Umkristallisieren aus Äther das reine Diacetyl-anhydrocevadin liefern. Es schmilzt zwischen 263 und 265° unter Zersetzung und Aufschäumen. Zur Analyse wurde die Substanz bei 120° im Vakuum getrocknet.



$$[\alpha]_D^{20} = +89,8^\circ \text{ (in Chloroform; } c = 1,27; l = 2 \text{ dm)}$$

Acyl-Bestimmung: 300 mg; 350 mg reines Diacetyl-anhydrocevadin wurden mit 2,0 g Kaliumhydroxyd und 20 cm³ 70-proz. Alkohol 1 Std. zum Sieden erhitzt. Nach dem Verjagen des Alkohols im Vakuum wurde der Rückstand mit 20 cm³ Wasser versetzt, mit konz. Phosphorsäure angesäuert und mit Wasserdampf destilliert. Im Destillat wurden die Säuren (Angelikasäure und Essigsäure) in Gegenwart von Phenolphthalein als Indikator mit 0,1-n. Natronlauge titriert.

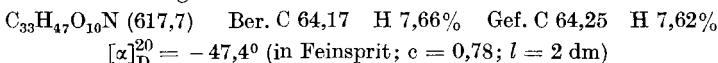
Ber. für 3 Acyle 14,1; 16,5 cm³ 0,1-n. NaOH Gef. 13,9; 16,95 cm³ 0,1-n. NaOH

Beim Versuch zur Oxydation von Diacetyl-anhydrocevadin mit Bleitetraacetat in der im 2. Abschnitt beschriebenen Weise wird kein Oxydationsmittel verbraucht.

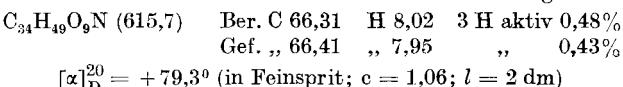
4. Diacetyl-anhydrocevadin aus Diacetyl-cevadin. Zu einer Lösung von 200 mg reinem Diacetyl-cevadin in 2 cm³ Essigsäureanhydrid werden vorsichtig und unter Umschwenken 0,1 cm³ 70-proz. Perchlorsäure gegeben, wobei sich das Reaktionsgemisch unter Gelbfärbung erwärmt. Nach 20 Std. fügt man allmählich 1 cm³ Wasser hinzu und engt nach weiteren 2 Std. im Vakuum auf ein kleines Volumen ein. Zugabe von Wasser fällt zuerst ein braunes, schmieriges Harz aus, das aber schon nach kurzer Zeit kristallisiert. Das getrocknete Rohprodukt wird in Methanol aufgenommen, woraus das perchlorsaure Diacetyl-anhydrocevadin in Prismen auskristallisiert. Ohne weitere Reinigung wird aus dem Salz, wie im 3. Abschnitt beschrieben wurde, die freie Base gewonnen. Sie kristallisiert aus Äther in Blättchen, die zwischen 263 und 265° schmelzen. Mit authentischem Diacetyl-anhydrocevadin geben sie keine Schmelzpunktsdepression.

5. Diacetyl-anhydrocevadin-perchlorat aus Veratrin. Zu einer Suspension von 10,0 g Veratrin des Handels in 40 cm³ Essigsäureanhydrid werden allmählich 2 cm³ 70-proz. Perchlorsäure hinzugefügt. Unter öfterem Umschwenken wird die Lösung 24 Std. bei Zimmertemperatur gehalten, dann vorsichtig mit 15 cm³ Methanol versetzt und mit kristallisiertem Diacetyl-anhydrocevadin-perchlorat angeimpft. Nach 12 Std. haben sich reichlich Kristalle ausgeschieden, die abfiltriert und aus Chloroform-Methanol (1:5) umkristallisiert werden. Es wurden so 4,6 g reines Diacetyl-anhydrocevadin-perchlorat erhalten, das zwischen 241 und 245° unter Zersetzung und Aufschäumen schmilzt.

6. Triacetyl-anhydrocevagenin aus Cevagenin. Die Lösung von 500 mg Cevagenin in 3 cm³ Pyridin und 5 cm³ Essigsäureanhydrid wird 2 Std. auf siedendem Wasserbad gehalten. Nach dem Erkalten fügt man zur dunkelbraunen Lösung 5 cm³ Wasser hinzu, lässt 2 Std. stehen und engt im Vakuum auf ein kleines Volumen ein. Der ölige Rückstand wird in 10 cm³ Wasser gelöst, mit 2-n. Ammoniak alkalisch gemacht und mehrmals mit Äther extrahiert. Aus der Ätherlösung kristallisiert die Base nach dem Einengen und Versetzen mit Petroläther in sechsseitigen Prismen. Umkristallisieren aus Benzol-Äther liefert glitzernde Prismen, die sich ab 240° gelb färben und zwischen 268 und 270° unter Zersetzung schmelzen.



7. Methanolysen von Diacetyl-anhydrocevadin zum Monoacetyl-anhydrocevadin. 1,1 g fein gepulvertes Diacetyl-anhydrocevadin werden in 100 cm³ warmem Methanol gelöst und bleiben 8 Std. bei Zimmertemperatur stehen, worauf man 20 cm³ Wasser hinzufügt, den Ansatz über Nacht stehen lässt, und das Methanol dann im Vakuum abdestilliert. Die zurückbleibende wässrige Lösung, aus der ein Teil des Monoacetyl-anhydrocevadins im Verlauf des Eindampfens auskristallisiert ist, wird mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt, worauf man die Chloroformauszüge mit Wasser wäscht und im Vakuum eindampft. Der Rückstand wird in Aceton aufgenommen und kristallisiert nach Zugabe von wenig Wasser in langen, feinen Nadeln aus, die nach wiederholtem Umkristallisieren aus Äther zwischen 279 und 280° unter Zersetzung schmelzen.



Beim Versuch zur Oxydation von Monoacetyl-anhydrocevadin mit Bleitetraacetat in Eisessig in der im 2. Abschnitt beschriebenen Weise wird kein Oxydationsmittel verbraucht.

Monoacetyl-anhydrocevadin-hydrochlorid. Eine klar filtrierte Lösung von 700 mg Monoacetyl-anhydrocevadin in 15 cm³ 10-proz. Essigsäure versetzt man mit 3 cm³ 2-n. Salzsäure, worauf das Hydrochlorid aus der wässrigen Lösung in grossen Prismen nahezu vollständig auskristallisiert. Zur weiteren Reinigung werden die getrockneten Kristalle noch zweimal aus Methanol-Äther umkristallisiert. Das Monoacetyl-anhydrocevadin-hydrochlorid kristallisiert daraus in viereckigen Blättchen, die sich ab 155° gelb färben und zwischen 161 und 163° unter Zersetzung schmelzen. Nach dem Trocknen des

Hydrochlorids im Hochvakuum bei 70° enthält es noch 2 Mol Kristallwasser; bei höherer Temperatur zersetzt sich die Substanz unter Gelbfärbung.

$C_{34}H_{49}O_9N \cdot HCl \cdot 2H_2O$	Ber. C 59,33	H 7,91	Cl 5,16%
(488,2)	Gef., 59,36	, 7,52	, 5,29%

8. Alkalische Hydrolyse von Monoacetyl-anhydrocevadin zum Anhydrocevadin. Zu einer Lösung von 1,25 g Monoacetyl-anhydrocevadin in 100 cm³ Methanol fügt man 2 cm³ n. Natronlauge hinzu und lässt 24 Std. bei Zimmertemperatur stehen. Dann destilliert man das Methanol im Vakuum ab, versetzt den Rückstand mit wenig Wasser und extrahiert mehrmals mit Chloroform. Der nach dem Verjagen des Chloroforms hinterbleibende farblose Rückstand kristallisiert aus Äther in feinen Prismen, die nach einmaligem Umkristallisieren aus demselben Lösungsmittel zwischen 220 und 222° unter Braunfärbung schmelzen. Anhydrocevadin enthält ½ Mol Kristallwasser, das es erst oberhalb 70° unter Zersetzung der Substanz abgibt.

$C_{32}H_{47}O_8N \cdot \frac{1}{2}H_2O$ (582,7)	Ber. C 65,95	H 8,30%	Gef. C 66,11	H 8,15%
[α] _D ²⁰ = + 91,4° (in Feinsprit; c = 0,98; l = 2 dm)				

Beim Behandeln von Anhydrocevadin mit Bleitetraacetat in Eisessig wird kein Oxydationsmittel verbraucht.

9. Alkalische Hydrolyse von Monoacetyl-anhydrocevadin zum Anhydrocevagenin. Eine Lösung von 2,5 g Monoacetyl-anhydrocevadin lässt man nach Zugabe von 8 cm³ n. Natronlauge 20 Std. bei Zimmertemperatur stehen, filtriert dann von wenig ungelösten Flocken ab, verjagt das Methanol im Vakuum und extrahiert die wässrige Lösung mehrmals mit Chloroform. Beim Abdestillieren des Chloroforms bleibt ein farbloses amorphes Pulver zurück, das bis heute nicht kristallisiert werden konnte.

$C_{27}H_{41}O_7N$ (491,7)	Ber. C 65,95	H 8,40%	Gef. C 66,13	H 8,47%
[α] _D ²⁰ = + 34,4° (in Feinsprit; c = 1,38; l = 2 dm)				

Bei der Oxydation von Anhydrocevagenin mit Bleitetraacetat in Eisessig in der weiter oben beschriebenen Weise wird 1 Mol des Oxydationsmittels verbraucht.

10. Triacetyl-anhydrocevagenin aus Anhydrocevagenin. Eine Lösung von 1,0 g amorphem Anhydrocevagenin in 10 cm³ Pyridin lässt man nach Zusatz von 5 cm³ Essigsäureanhydrid 20 Std. bei Zimmertemperatur stehen, destilliert dann das Pyridin im Vakuum weitgehend ab und löst den Rückstand in Wasser, worauf man das Triacetyl-anhydrocevagenin durch Zugabe von Sodalösung in Freiheit setzt und mit Äther ausschüttelt. Noch anhaftendes Pyridin wird aus der Ätherlösung durch mehrmaliges Waschen mit viel Wasser entfernt. Aus der über Natriumsulfat getrockneten Lösung kristallisiert beim Einengen das Triacetyl-anhydrocevagenin in Prismen aus, die nach einmaligem Umkristallisieren aus Äther rein sind. Die Kristalle färben sich ab 250° allmählich braun und schmelzen zwischen 268 und 270° unter Zersetzung.

Mit Triacetyl-anhydrocevagenin, das beim Acetylieren von Cevagenin mit Essigsäureanhydrid und Pyridin in der Hitze erhalten wurde, geben die Kristalle keine Schmelzpunktsdepression.

11. Alkalische Hydrolyse von Diacetyl-anhydrocevadin zum α -Anhydrocevin. Eine Lösung von 2,0 g Diacetyl-anhydrocevadin in 16 cm³ 20-proz. alkoholischer Kalilauge wird 30 Min. auf dem Wasserkbad in leichtem Sieden gehalten. Nach dem Erkalten fügt man 20 cm³ Wasser hinzu und destilliert den Alkohol im Vakuum weitgehend ab, wobei gegen Ende des Einengens das α -Anhydrocevin als farblose, schmierige Base ausfällt, die durch wiederholtes Ausschütteln in Äther aufgenommen wird. Die Ätherlösung hinterlässt beim Abdestillieren 1,6 g eines farblosen, schaumigen Rückstandes, der, in 5 cm³ Aceton gelöst, nach Zugabe von 4 cm³ Wasser in feinen Blättchen kristallisiert. Nochmaliges Umkristallisieren aus verd. Aceton ergibt Kristalle, die bei 160° sintern und zwischen 174 und 178° unter Zersetzung schmelzen.

$C_{27}H_{41}O_7N$	Ber. C 65,95	H 8,40	N 2,82%
(491,7)	Gef., 65,76	, 8,53	, 2,93%
[α] _D ²⁰ = + 62,5° (in Feinsprit; c = 0,80; l = 2 dm)			

12. Oxydation von Diacetyl-cevadin mit Bleitetraacetat zum Triketon C. Die Lösung von 2,0 g reinem, im Vakuum getrocknetem Diacetyl-cevadin in 100 cm³ 0,128-n. Bleitetraacetat-Eisessig (entsprechend 1,6 Mol. des Oxydationsmittels) lässt man 24 Std. bei 20° stehen. Dann wird die farblose Lösung im Vakuum bei 30° auf ein kleines Volumen eingeeengt, der ölige Rückstand in 100 cm³ Chloroform gelöst und mit 10 cm³ Wasser kräftig geschüttelt. Dabei scheidet sich aus der Lösung ein feiner, brauner Niederschlag von Bleioxyd aus, der sich durch Filtration durch eine mit Hyflo gedichtete Nutsche abtrennen lässt. Die farblose Chloroformlösung wird nun mit so viel 10-proz. Sodalösung geschüttelt, bis die wässrige Phase auf Phenolphthaleinpapier deutlich alkalisch reagiert. Nach einmaligem Waschen der Chloroformlösung mit Wasser und Abdestillieren des Chloroforms wird der schaumige Rückstand in 50 cm³ Äther gelöst, woraus man die Base durch mehrmaliges Ausschütteln in n. Salzsäure überführt. Überschüssiges n. Ammoniak fällt daraus einen flockigen Niederschlag aus, der durch wiederholtes Ausschütteln in Äther aufgenommen wird. Nach dem Trocknen der Ätherlösung mit Natriumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels bleibt eine hellgelb gefärbte, amorphe Base zurück, die in einem Beispiel 1,82 g wog.

$C_{36}H_{51}O_{11}N$ (673,8) Ber. C 64,15 H 7,63% Gef. C 63,91 H 7,85%
 $[\alpha]_D^{20} = +40,9^\circ$ (in Feinsprit; $c = 0,88$; $l = 2$ dm)

Die amorphe Base verbrauchte bei einem erneuten Ansatz mit Bleitetraacetat kein Oxydationsmittel mehr.

Zusammenfassung.

Von dem als Ausgangsmaterial relativ leicht zugänglichen Cevadin und seinem genuinen Alkamin, dem Cevagenin, wurde eine Reihe von Acetyl- und Anhydroverbindungen hergestellt. Aus den physikalischen Eigenschaften (UV.- und IR.-Spektren) und dem chemischen Verhalten (Bildung von Acetyl-, Anhydro- und Verseifungsprodukten, Bestimmung der aktiven Wasserstoffatome, Verhalten gegenüber Bleitetraacetat) konnten Anhaltspunkte gewonnen werden über Funktion und Lage der Sauerstoffatome im Cevagenin. Im Cevagenin liegt eines von den acht im ganzen vorhandenen Sauerstoffatomen in Form einer Ketogruppe vor, während sieben in Form von Hydroxylgruppen vorhanden sind; von diesen bilden zwei ein disekundäres und zwei ein ditertiäres Glykol, während drei Hydroxyle verstreut am Ringerüst sitzen. Auf Grund von Kenntnissen, die wir über andere Steroide und Steroidalkaloide besitzen und der experimentellen Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind Vorschläge über Ort und Funktion der Sauerstoffatome im Cevadin und Anhydrocevadin zur Diskussion gestellt worden.

Pharmazeutisch-Chemisches Laboratorium „Sandoz“, Basel.