

234. Über Veratrobasin.

10. Mitteilung über Veratrum-Alkaloide¹⁾

von **A. Stoll, D. Stauffacher und E. Seebeck.**

(12. X. 55.)

Vor drei Jahren berichteten wir in einer vorläufigen Mitteilung²⁾ über die Isolierung von Veratrobasin, einem bis dahin unbekannten Alkaloid aus *Veratrum album*. Es unterscheidet sich von den übrigen bisher bekannten Veratrum-Alkaminen, die durchwegs 27 Kohlenstoffatome im Gerüst enthalten³⁾, augenfällig in seiner Bruttozusammensetzung, $C_{24}H_{37}O_3N$, und durch den Besitz einer N-Methylgruppe. Charakteristisch für das Veratrobasin ist ferner die intensiv orange-rote Fluoreszenz, die beim Auflösen des Alkaloids in 84-proz. Schwefelsäure auftritt. In der vorliegenden Arbeit soll über die Isolierung, die Bestätigung der Bruttoformel und die Aufklärung einzelner funktioneller Gruppen des Veratrobasins berichtet werden.

Zur Abtrennung des Veratrobasins aus dem kompliziert zusammengesetzten Gemisch der Alkalioide von *Veratrum album* werden diese in Benzol gelöst und diese Lösung mit einer wässrigen Pufferlösung vom pH 6 ausgeschüttelt. Das stark basische Alkamin Veratrobasin geht zusammen mit den Esteralkaloiden in die wässrige Phase über, während das in grösserer Menge vorkommende Jervin und das Rubijervin im Benzol gelöst bleiben. Von den aus der wässrigen Pufferlösung in Äther übergeführten Alkaloiden kristallisiert ein Teil der Esteralkaloide. Die Mutterlauge enthält dann ein Alkaloidgemisch, worin Veratrobasin bis zu einem Prozent angereichert ist. Trotz der noch immer geringen Konzentration kann man es aus essigsaurer Lösung durch Zusatz von Ammoniumsulfat als schwerlösliches, kristallisiertes Sulfat quantitativ abscheiden.

Veratrobasin-sulfat kristallisiert aus verdünntem Alkohol in schönen, langen, zugespitzten Prismen, die im Schmelzpunktsröhren bei $250-253^{\circ}$ (Zers.) schmelzen⁴⁾ und in 75-proz. Äthanol eine spez. Drehung von $[\alpha]_D^{20} = -175^{\circ}$ aufweisen. Veratrobasin-sulfat löst sich in 84-proz. Schwefelsäure zunächst mit gelber Farbe, worauf nach einigen Minuten eine intensiv orange-rote Fluoreszenz auftritt.

¹⁾ 9. Mitteilung, *Helv.* **37**, 824 (1954).

²⁾ *A. Stoll & E. Seebeck*, *J. Amer. chem. Soc.* **74**, 4728 (1952).

³⁾ Vgl. *V. Prelog & O. Jeger* in „The Alkaloids“, herausgegeben von *R. H. F. Manske & H. L. Holmes*, Bd. III, 270, New York 1953.

⁴⁾ Auf dem *Kofler*-Block zersetzt sich Veratrobasin-sulfat unter Braunfärbung langsam zwischen 250° und 300° .

Aus Veratrobasin-sulfat lässt sich die freie Base mit verd. Ammoniak leicht freisetzen. Sie kristallisiert aus Benzol-Methanol (1:1) in groben Prismen vom Smp. 285–288° und $[\alpha]_D^{20} = -126^\circ$ in Pyridin und -76° in 95-proz. Äthanol. Die Ausbeute an Veratrobasin beträgt 0,18% in bezug auf Gesamtalkaloide und 0,022% bezogen auf die getrockneten Rhizome von *Veratrum album*.

Unsere erste Aufgabe war es, die für Veratrum-Alkamine aussergewöhnliche Bruttoformel $C_{24}H_{37}O_3N$ des Veratrobasins zu bestätigen; die Werte der Verbrennungsanalysen stimmten nämlich auch auf die Formel $C_{27}H_{41}O_3N, \frac{1}{2}H_2O$ (vgl. Tab. 1). Wegen der nachgewiesenen N-Methylgruppe (s. unten) müsste sich dann aber für Veratrobasin ein Kohlenstoffgerüst mit nur 26 C-Atomen ergeben, was mit der Zusammensetzung der übrigen Veratrum-Alkaloide ebenfalls nicht in Einklang stehen würde. Die Entscheidung für die eine oder andere Bruttoformel auf Grund von Molekulargewichtsbestimmungen war wegen ungünstiger Löslichkeitseigenschaften des Veratrobasins nicht möglich. Hingegen sprechen die Analysenresultate der Acetyl- und Benzoylderivate eindeutig für die Bruttoformel $C_{24}H_{37}O_3N$, wie aus Tab. 1 hervorgeht.

Tabelle 1.

Analysen von Veratrobasin, seiner Diacetyl- und seiner Benzoylverbindung.

	Gef.	Ber. für	
Veratrobasin	C 74,46; 74,38% H 9,81; 9,57%	$C_{24}H_{37}O_3N$ C 74,44% H 9,63%	$C_{27}H_{41}O_3N, \frac{1}{2}H_2O$ C 74,27% H 9,70%
Diacetyl- veratrobasin	C 71,20% H 8,69% Acetyl 18,40%	$C_{28}H_{41}O_5N$ C 71,30% H 8,76% Acetyl 18,25%	$C_{31}H_{45}O_5N$ C 72,76% H 8,86% Acetyl 16,82%
Monobenzoyl- veratrobasin	C 75,82; 75,83% H 8,68; 8,14%	$C_{31}H_{41}O_4N$ C 75,73% H 8,41%	$C_{34}H_{45}O_4N$ C 76,97% H 8,53%

Eine erste Orientierung über die funktionellen Gruppen des Veratrobasins ermöglichen die Bestimmungen der N-Methylgruppierung und des aktiven Wasserstoffs; Veratrobasin enthält eine N-Methylgruppe und zwei aktive Wasserstoffatome (*Zerewitinoff*). Im IR.-Absorptionsspektrum des Veratrobasins (Fig. 1) sind Banden bei 3410, 3340 und 3280 cm^{-1} erkennbar, die auf Hydroxylgruppen hindeuten. Schwache Absorptionen bei 1656 und 1620 cm^{-1} zeigen Doppelbindungen an und eine starke Bande bei 1060 cm^{-1} röhrt von einer Hydroxyl- oder Äthergruppe her. Das UV.-Absorptionsspektrum von Veratrobasin zeigt in Alkohol ein wenig ausgeprägtes Maximum bei 252 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 2,1$).

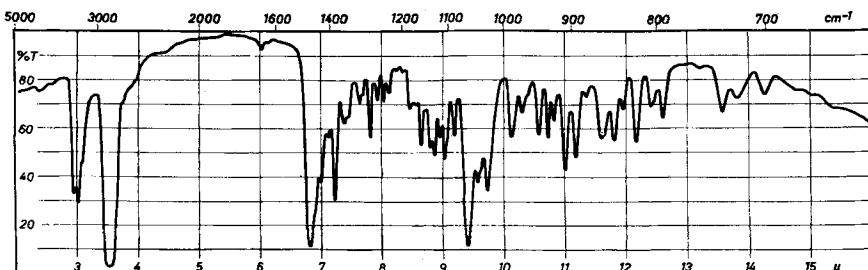


Fig. 1.
IR.-Spektrum von Veratrobasin in Nujolpaste.

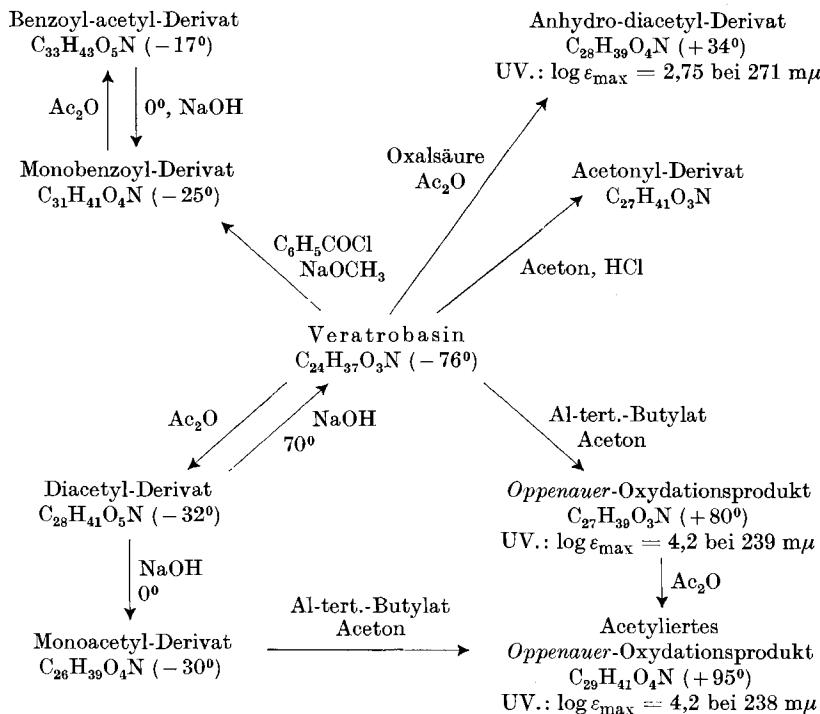
Auf Grund der nachfolgend beschriebenen Versuche sind im Veratrobasin folgende funktionellen Gruppen enthalten:

1. eine disekundäre α -Glycolgruppe mit α -ständigem Methylen,
2. eine tertiäre Hydroxylgruppe an einem ungesättigten Ring,
3. eine tertiäre Aminogruppe mit einem N-Methyl.

Zur besseren Übersicht sind die mit dem Veratrobasin durchgeführten Reaktionen in Schema 1 zusammengestellt.

Schema 1¹⁾.

Mit Veratrobasin durchgeführte Reaktionen:



¹⁾ In Klammer hinter Bruttoformel: $[\alpha]_D^{20}$ in 95-proz. Äthanol.

Veratrobasin gibt beim milden Acetylieren mit Acetanhydrid/Pyridin bei Zimmertemperatur in guter Ausbeute eine basische Diacetylverbindung, die in frischem Zustand bei 208–210° schmilzt. Sie ist nicht beständig und färbt sich nach kurzer Zeit gelb, wobei der Smp. im Verlauf einiger Wochen um 20 bis 30° sinkt. Die spez. Drehung des frischen Diacetyl-veratrobasins beträgt $[\alpha]_D^{20} = -77^\circ$ in Pyridin und -32° in 95-proz. Äthanol. Durch Erhitzen von Veratrobasin in Acetanhydrid auf dem Dampfbad wird die gleiche Diacetylverbindung erhalten, allerdings in schlechterer Ausbeute, bedingt durch die Bildung von braunen Nebenprodukten. Beim Lösen des Diacetyl-veratrobasins in 84-proz. Schwefelsäure tritt nur eine tiefgelbe Färbung auf; die für Veratrobasin charakteristische orange-rote Fluoreszenz bleibt aus.

Die Verseifung der Diacetylverbindung mit heißer, methanolischer Natronlauge gibt Veratrobasin zurück. Die schonende alkalische Hydrolyse des Diacetyl-veratrobasins in der Kälte mit nur einem Äquivalent Natriumhydroxyd liefert ein Monoacetyl derivat. Bei Versuchen, durch Methanolysen zur gleichen Monoacetylverbindung zu gelangen, zeigte sich, dass sich Diacetyl-veratrobasin im Gegensatz zu den Acetylverbindungen anderer Veratrumalkaloide unter diesen Bedingungen nicht verseifen lässt. Das Monoacetyl-veratrobasin zeigt gegenüber der Diacetylverbindung eine nur wenig verschiedene spez. Drehung, dagegen den wesentlich höheren Smp. 238–240°.

Während Veratrobasin in Eisessig innerhalb 24 Std. 1,5 Mol Bleitetraacetat nur langsam verbraucht, was somit keine sicheren Schlüsse auf eine α -Glykol-Gruppierung zulässt, ergibt sich aus dem um 1 Mol verminderten Bleitetraacetat-Verbrauch der Diacetyl- und der Monoacetyl-Verbindung eindeutig der Beweis einer α -Glycol-Gruppierung im Veratrobasin (vgl. Tab. 2). Die α -Glycol-Gruppierung kann auch durch die Bildung eines Acetonylderivats nachgewiesen werden. Dieses entsteht durch Behandeln von Veratrobasin mit Aceton in salzsaurer, methanolischer Lösung, wegen der Säureempfindlichkeit des Veratrobasins allerdings nur in schlechter Ausbeute. Es kristallisiert nach chromatographischer Reinigung gut aus Äther und schmilzt bei 202–203°.

Tabelle 2.

Bleitetraacetat-Verbrauch von Veratrobasin und seinen Monoacetyl- und Diacetyl-Verbindungen (in Mol/Mol).

	Veratrobasin	Monoacetyl-veratrobasin	Diacetyl-veratrobasin
Nach 20 Min.	0,25	0,1	0,18
Nach 24 Std.	$1,50 \pm 0,05$	$0,5 \pm 0,1$	$0,53 \pm 0,05$

Die beiden Hydroxylgruppen, die sich durch verschiedene Verseifbarkeit ihrer Acetate unterscheiden, zeigen auch beim Benzoylieren in alkalischem Milieu (nach *Schotten-Baumann* oder *Claisen*) ein unterschiedliches Verhalten. Es entsteht nämlich nach dieser Methode aus Veratrobasin nur ein basisches Monobenzoylderivat, das nach dem Umkristallisieren aus Äther bei 230–235° (Zers.) schmilzt und die spez. Drehung $[\alpha]_D^{20} = -54^\circ$ in Pyridin und -25° in 95-proz. Äthanol aufweist. Versuche, durch Behandeln von Veratrobasin mit Benzoylchlorid/Pyridin ein Dibenzoylderivat herzustellen, scheiterten daran, dass das bei der Reaktion gebildete Pyridinhydrochlorid das säureempfindliche Veratrobasin bereits zerstörte. Es gelingt aber, die zweite Hydroxylgruppe mit Acetanhydrid/Pyridin zu acetylieren und so ein Benzoylacetyl-veratrobasin zu erhalten. Dieses Derivat schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Äther bei 228–231° und weist eine spez. Drehung von $[\alpha]_D^{20} = -17^\circ$ in 95-proz. Äthanol auf. Es lässt sich mit der berechneten Menge Natronlauge bei 0° wieder zum Monobenzoyl-veratrobasin verseifen, womit der Unterschied zwischen den beiden acetylierbaren Hydroxylgruppen des Veratrobasins erneut festgestellt ist. Die beschriebenen basischen Acylierungsprodukte sind gleichzeitig beweisend für die tertiäre Natur der Aminogruppe im Veratrobasin.

Um weiteren Einblick in die Natur der Hydroxylgruppen der α -Glycol-Gruppierung im Veratrobasin zu erhalten, und vor allem um ihren sekundären Charakter zu beweisen, wurde Veratrobasin mit Dehydrierungsmitteln behandelt. Versuche, Veratrobasin oder seine Acetylverbindungen mit Chromsäure (CrO_3 -Eisessig, *Kiliani*-Lösung, CrO_3 -Pyridin, Na_2CrO_4) zu oxydieren, führten nach Verbrauch von 1 bis 6 Äquivalenten Sauerstoff zu meist noch Veratrobasin-haltigen, braunen, amorphen Produkten. Besseren Erfolg gewährte die Oxydation des Veratrobasins nach *Oppenauer* mit Aceton¹⁾ in Benzol. Damit wird ein Produkt erhalten, das gut kristallisiert (Smp. 257–259°), im Gegensatz zu Veratrobasin rechtsdrehend ist ($[\alpha]_D^{20} = +80^\circ$ in 95-proz. Äthanol) und im UV.-Absorptionsspektrum bei 239 m μ ($\log \epsilon = 4,2$ in 95-proz. Äthanol) das Maximum eines α, β -ungesättigten Ketons aufweist. Ebenso spricht im IR.-Absorptionsspektrum (Fig. 2) die Bande bei 1672 cm⁻¹ für ein α, β -ungesättigtes Keton. Dieses Oxydationsprodukt zeigt im Gegensatz zum Veratrobasin positive TTC-Reaktion²⁾, ist also ein α -Ketol mit sekundärer Hydroxylgruppe, was für die disekundäre α -Glycol-Gruppierung im Veratrobasin beweisend ist.

¹⁾ Die *Oppenauer*-Oxydation an Veratrobasin mit Cyclohexanon statt mit Aceton durchgeführt, ergab neben amorphen Produkten erhebliche Mengen Ausgangsmaterial zurück.

²⁾ Vgl. *H. Auterhoff*, Arch. Pharmaz. **286**, 69, 525 (1953); siehe auch experimenteller Teil dieser Arbeit unter 8a) und Fussnote 1, S. 1975.

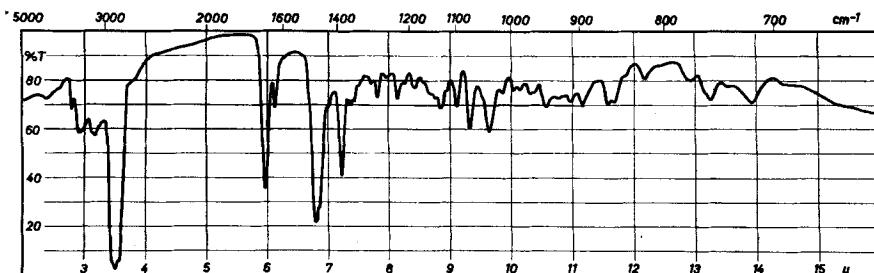


Fig. 2.

IR.-Spektrum des *Oppenauer*-Oxydationsproduktes von Veratrobasin in Nujolpaste.

Die Verbrennungsanalyse des *Oppenauer*-Oxydationsproduktes von Veratrobasin ergibt Werte, die auf die Bruttoformel $C_{27}H_{39}O_3N$, statt wie erwartet auf $C_{24}H_{35}O_3N$ stimmen. Dies kann nur dadurch erklärt werden, dass im alkalischen Milieu der *Oppenauer*-Reaktion eine Moleköl Aceton mit dem aus dem Veratrobasin entstandenen α -Ketol kondensiert hat. Solche Kondensationen sind durchaus möglich und wurden auch schon beobachtet, so z. B. bei der Dehydrierung von 6-Methyl-8-oxy-ergolin¹). Im *Oppenauer*-Oxydationsprodukt von Veratrobasin liegt demnach ein Kondensationsprodukt im Sinne der Teilformel II (mit Veratrobasin als Wasserstoffdonator) und nicht etwa ein α, β -ungesättigtes Methylketon vor. Das geht schon aus dem positiven Ausfall der TTC-Reaktion, die ein α -Ketol charakterisiert, und aus dem negativen Ausfall von Jodoformprobe und Legal-Test hervor. Daher muss im Veratrobasin auf eine zum α -Glycol α -ständige CH_2 -Gruppe geschlossen werden, wie dies in der Teilformel I zum Ausdruck kommt.

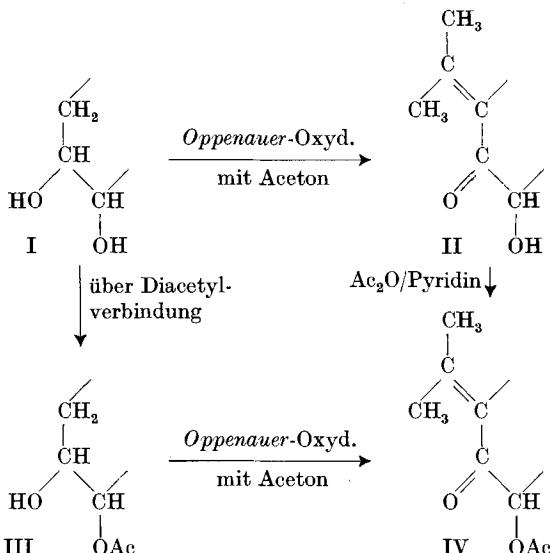
Wird Diacetyl-veratrobasin unter den Bedingungen der *Oppenauer*-Oxydation mit Aceton und Al-tert.-Butylat behandelt, so bleibt es unverändert, womit gezeigt ist, dass die Kondensation mit einer Moleköl Aceton nur wegen der neu entstehenden Ketogruppe bei der Oxydation des Veratrobasins möglich ist.

Das *Oppenauer*-Oxydationsprodukt II mit Aceton des Veratrobasins lässt sich mit Acetanhydrid/Pyridin zu einer Monoacetylverbindung mit negativer TTC-Reaktion acetylieren. Das gleiche Acetyl- α -ketol IV wird erhalten, wenn Monoacetyl-veratrobasin (III) der *Oppenauer*-Oxydation bei Gegenwart von Aceton unterworfen wird. Damit ist die Reaktionsfolge, wie sie durch die Teilformeln I–IV ausgedrückt wird, gesichert und bewiesen, dass die disekundäre α -Glycolgruppe im Veratrobasin aus den beiden acetylierbaren Hydroxylgruppen besteht.

Diese beiden sekundären Hydroxylgruppen tragen offensichtlich die zwei aktiven Wasserstoffatome des Veratrobasins. Das dritte

¹⁾ A. Stoll, Th. Petrzilka & J. Rutschmann, Helv. 35, 1249 (1952).

Sauerstoffatom des Veratrobasins muss deshalb in einer inerten Form vorliegen. Die Möglichkeit, dass es wie im Solasodin¹⁾ in einer maskierten Form mit Ketonfunktion (N,O-Ketal) enthalten sei, wird durch die Beständigkeit des Veratrobasins gegen LiAlH_4 und den Verbrauch von nur einem Mol Wasserstoff in Pt/Eisessig, das für die Hydrierung einer Doppelbindung verbraucht wurde, ausgeschaltet.



Zudem zeigen die IR.-Absorptionsspektren von Diacetyl-, Mono-benzoyl- und Benzoyl-acetyl-veratrobasin sowie von *Oppenauer-Oxydationsprodukt* (Fig. 2) und dessen Acetyl-Derivat immer eine Bande bei ca. 3400 cm^{-1} , die nur von einer Hydroxylgruppe herrühren kann, die das dritte Sauerstoffatom des Veratrobasins enthält. Da sie bei der Bestimmung des aktiven Wasserstoffs (nach *Zerewitinoff*) nicht anspricht und sich nicht acetylieren lässt, dürfte sie in gehinderter, tertiärer Stellung vorliegen.

Versuche, diese tertiäre Hydroxylgruppe mit sauren Agentien abzuspalten, gelangen wegen der im allgemeinen vorhandenen Säureempfindlichkeit des Veratrobasins nur bei Verwendung von Oxalsäure in Acetanhydrid. Wird Veratrobasin in Acetanhydrid mit Oxalsäure in der Wärme behandelt, so entsteht neben normalem Diacetyl-veratrobasin ein neues, mit diesem gleichschmelzendes, basisches Diacetyl-derivat, das aber ein Mol Wasser weniger enthält und mit $[\alpha]_D^{20} = +34^\circ$ in 95-proz. Äthanol rechtsdrehend ist. Dieses Anhydro-diacetyl-veratrobasin lässt sich vom normalen Diacetyl-veratrobasin durch Chromatographie an Aluminiumoxyd trennen.

¹⁾ L. H. Briggs & R. H. Locker, J. chem. Soc. 1950, 3020.

Es weist im UV.-Absorptionsspektrum die gleiche auf einen Benzolkern hindeutende Absorption auf wie das Veratramin¹⁾: $\log \epsilon_{\max} = 2,74$ bei $271 \text{ m}\mu$. Im IR.-Absorptionsspektrum des Anhydro-diacetylveratrobasis (Fig. 3) fehlen gegenüber jenem des Veratrobasis (Fig. 1) vor allem die Banden von 3200 bis 3400 cm^{-1} , sowie die Bande bei 1060 cm^{-1} . Dafür erscheint neu eine Bande bei 1630 cm^{-1} .

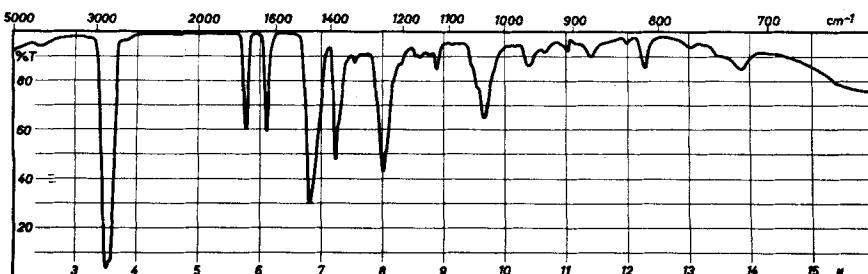


Fig. 3.
IR.-Spektrum von Anhydro-diacetyl-veratrobasin in Nujolpaste.

Das Auftreten eines Benzolrings im Veratrobasin beim Verschwinden des dritten Hydroxyls zeigt, dass dieses an einen doppelt ungesättigten Sechsring gebunden sein muss. Die beiden im Veratrobasin vorhandenen Doppelbindungen können aber wegen des Fehlens einer dafür typischen Absorption im UV. nicht in Konjugation zueinander gelegen sein. Zudem müssen sie sterisch gehindert sein, da sich nur eine davon durch Mikrohydrierung in Pt/Eisessig nachweisen lässt.

Experimenteller Teil²⁾.

1. Isolierung von Veratrobasin. 22 kg getrocknete und pulverisierte Rhizome von *Veratrum album* wurden mit 10-proz. Natriumhydrogencarbonatlösung angefeuchtet und hierauf in Portionen mit insgesamt 120 l Benzol bei Raumtemperatur in 10 Std. erschöpfend extrahiert. Dem Extrakt wurden nun die Basen mit 10 l einer 5-proz. Weinsäurelösung entzogen, worauf man die wässrige saure Lösung mit 20-proz. Sodalösung auf pH 9 einstelle und so 270 g Gesamtalkaloid-Gemisch freisetze. Es wurde durch 3 maliges Ausrühren in total 9 l Benzol übergeführt, worauf man die benzolische Lösung mit 10 l 0,1-m. Citrat-Pufferlösung vom pH 6 verrührte und die Schichten sich absetzen liess. Die benzolische Schicht, mit 2 l Wasser gewaschen und eingedampft, hinterliess 143 g braunes Basengemisch, woraus nach bekannten Methoden 96 g Jervin³⁾ und 7,7 g Rubijervin⁴⁾ gewonnen werden konnten.

Die vereinigten wässrigen Lösungen wurden mit 20-proz. Sodalösung alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgerührt (1. Mal 2 l, 2. Mal 1 l)⁵⁾. Die vereinigten Chloro-

¹⁾ W. A. Jacobs & L. C. Craig, J. biol. Chemistry **160**, 555 (1945).

²⁾ Die Smp. wurden, wo nichts anderes angegeben, auf dem *Kofler*-Block bestimmt. Die spez. Drehungen wurden in Rohren zu 2 dm Länge gemessen.

³⁾ W. Poethke, Arch. Pharmaz. **276**, 170 (1938).

⁴⁾ L. C. Craig & W. A. Jacobs, J. biol. Chemistry **148**, 41, 51 (1943).

⁵⁾ Zeigt eine Probe der wässrigen Lösung nach dem Versetzen mit Ammonsulfat innerhalb $\frac{1}{2}$ Std. eine trübe Ausscheidung von Jervinsulfat, so muss zur völligen Entfernung des Jervins die Verteilung der Alkaloide zwischen Benzol und Citratpuffer wiederholt werden.

formlösungen wurden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und durch Aktivkohle filtriert. Nach dem Abdestillieren des Chloroforms im Vakuum bei 50° blieben 125 g gelblicher Schaum zurück, den man in 1,3 l Äther löste. Nach $\frac{1}{2}$ -ständigem Stehen bei Zimmertemperatur kristallisierten daraus 45 g rohe Esteralkaloide. Die Mutterlauge wurde zur Trockne eingedampft und hinterliess 80 g gelb-braunes Basengemisch, das man in 160 cm³ 5-proz. Essigsäure löste und mit 20 cm³ einer gesättigten Ammoniumsulfatlösung versetzte. Das Veratrobasin-sulfat begann nach einigen Std. in grossen, zugespitzten Prismen zu kristallisieren. Beim Stehen über Nacht hatten sich 310 mg Veratrobasin-sulfat abgeschieden und nach einer Woche Stehen im Kühlschrank noch weitere 240 mg, total also 550 mg. Die Wiederholung der Ausschüttelung der Mutterlauge mit Benzol/Citratpuffer lieferte kein weiteres Veratrobasin-sulfat mehr.

Das Veratrobasin-sulfat liess sich aus 50-proz. Äthanol umkristallisieren und schmolz im offenen Schmelzpunktstöhrchen im Kupferblock konstant bei 250—253° (Zers.). Zur Analyse wurde ein Präparat 2 Std. im Hochvakuum bei 50° getrocknet. $[\alpha]_D^{20} = -175^\circ$ ($c = 0,22$ in 75-proz. Äthanol).

$C_{24}H_{37}O_3N, \frac{1}{2}H_2SO_4$ (436,585) Ber. C 66,02 H 8,77% Gef. C 66,35 H 8,74%

Farbreaktion in 84-proz. Schwefelsäure: Zunächst gelb, gefolgt nach einigen Min. von intensiv orange-roter Fluoreszenz.

Beim Aufbewahren des Veratrobasin-sulfats sank der Smp. allmählich; bei der Mikroanalyse wurden steigende C,H-Werte erhalten.

Veratrobasin. Aus dem Veratrobasin-sulfat liess sich die Base durch Schütteln mit verdünntem Ammoniak und Chloroform freisetzen. Die abgetrennte und über Pottasche getrocknete Chloroformlösung wurde im Vakuum eingedampft, worauf man den Rückstand in Benzol-Methanol 1:1 in der Wärme löste und die Lösung eingent. Das Veratrobasin kristallisierte daraus in groben Prismen vom Smp. 285—288° (Zers. ab 270°). Zur Analyse wurde ein Präparat 5 Std. im Hochvakuum bei 80° getrocknet. $[\alpha]_D^{20} = -126^\circ$ ($c = 0,65$ in Pyridin); $-76,6^\circ$ ($c = 0,58$ in 95-proz. Äthanol).

$C_{24}H_{37}O_3N$ Ber. C 74,44 H 9,63 N 3,62 N-CH₃ 3,85 H_{akt} (2) 0,51% (387,554) Gef. „, 74,46; 74,38 „, 9,81; 9,57 „, 3,66; 3,85 „, 3,94 „, 0,51%

Farbreaktion in 84-proz. Schwefelsäure: 1—2 mg Veratrobasin in 5 cm³ Säure gelöst zeigt zunächst eine gelbe Färbung und nach 1 Min. eine intensiv orange-rote Fluoreszenz.

UV.- und IR.-Spektrum: vgl. theoretischer Teil.

2. Diacetyl-veratrobasin. a) 600 mg Veratrobasin in 10 cm³ Pyridin liess man mit 5 cm³ Acetanhydrid 24 Std. bei Zimmertemperatur stehen. Dann wurde die leicht braun gefärbte Lösung allmählich mit 5 cm³ Wasser versetzt und nach 1 Std. im Vakuum bei 50° zu einem dicken Öl eingengegt. Dieses wurde in 5 cm³ Eiswasser aufgenommen, worauf man die Lösung mit 10 cm³ 10-proz. Sodalösung alkalisch machte und das Diacetyl-veratrobasin durch Ausschütteln dreimal mit je 20 cm³ Benzol-Äther (1:1) extrahierte. Nach dem Waschen der organischen Lösung mit wenig Wasser wurde diese über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand kristallisierte aus Äther in farblosen, kurzen, feinen Prismen (550 mg), die nach dem Umkristallisieren aus Äther in frischem Zustand bei 208—210° schmolzen. Beim Aufbewahren färbten sich die Kristalle selbst in gut verschlossenen Gefässen und bei 0° bald gelblich, und der Smp. sank im Laufe einiger Wochen um 20° bis 30°. Zur Analyse wurde das frische Präparat 4 Std. im Hochvakuum bei 110° getrocknet. $[\alpha]_D^{20} = -77^\circ$ ($c = 0,46$ in Pyridin); -32° ($c = 0,43$ in 95-proz. Äthanol).

$C_{28}H_{41}O_5N$ Ber. C 71,30 H 8,76 Acetyl(2) 18,25% (471,616) Gef. „, 71,20 „, 8,69 „, 18,40%

Farbreaktion in 84-proz. Schwefelsäure: tiefgelb, etwa 1 Tag beständig, ohne Auftreten von Fluoreszenz.

b) 400 mg Veratrobasin wurden in 5 cm³ Acetanhydrid 2 Std. auf dem Dampfbad erhitzt, wobei sich die Lösung bald dunkelbraun färbte. Nach der unter a) beschriebenen

Aufarbeitung wurden 252 mg Kristalle erhalten, die sich nach Aussehen, Beständigkeit, Smp., Misch-Smp., spezifischer Drehung und Farbreaktion in 84-proz. Schwefelsäure als mit dem unter a) beschriebenen Diacetyl-veratrobasin identisch erwiesen.

c) *Verseifung von Diacetyl-veratrobasin zu Veratrobasin.* 30 mg Diacetyl-veratrobasin wurden in 1 cm³ Methanol gelöst und mit 0,5 cm³ n. methanolischer Natronlauge auf dem Wasserbad 1 1/2 Std. zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen verdünnte man die leicht braun gefärbte Lösung mit 5 cm³ Wasser und schüttelte sie dreimal mit je 5 cm³ Chloroform aus. Die vereinigten Chloroformlösungen wurden mit Kochsalzlösung neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und dann im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der weisse, pulverige Rückstand wurde in wenig Benzol-Methanol-Gemisch gelöst und bis zur beginnenden Kristallisation auf dem Wasserbad eingeengt. Es wurden 21 mg farblose, feine Kristalle erhalten, die sich nach Smp., Misch-Smp., spezifischer Drehung und Farbreaktion in 84-proz. Schwefelsäure als Veratrobasin erwiesen.

3. *Monoacetyl-veratrobasin.* 200 mg Diacetyl-veratrobasin wurden in 8 cm³ Methanol gelöst und dann unter Eiskühlung mit 2,1 cm³ 0,2-n. Natronlauge versetzt, wobei eine leichte Gelbfärbung auftrat. Nach 20 Std. Stehen bei 0° verdünnte man mit 15 cm³ Eiswasser und schüttelte achtmal mit je 5 cm³ Chloroform aus. Die wässrige alkalische Restlösung enthielt 0,395 mM. wasser dampfflüchtige Säuren, ber. für Verseifung einer Acetylgruppe aus 200 mg Diacetyl-veratrobasin: 0,425.

Die vereinigten Chloroformauszüge wusch man mit wenig Wasser, trocknete sie über Natriumsulfat und dampfte sie zur Trockne ein. Der Rückstand kristallisierte aus Äther in kurzen Prismen (140 mg), nach dem Umkristallisieren aus Aceton/Äther Smp. konstant bei 238–240°. Monoacetyl-veratrobasin kristallisiert aus Aceton/Äther mit einem Mol Kristall-Aceton, das auch beim Trocknen im Hochvakuum bei 80° nicht abgegeben wird. $[\alpha]_D^{20} = -75^\circ$ (c = 0,31 in Pyridin); -30° (c = 0,30 in 95-proz. Äthanol).

C26H39O4N.C3H6O (487,658) Ber. C 71,42 H 9,30% Gef. C 71,56; 71,59 H 9,10; 8,96%

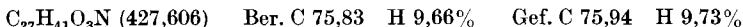
4. *Bleitetraacetat-Verbrauch von Veratrobasin, sowie seines Mono- und seines Diacetyl-Derivates.* a) *Veratrobasin.* 200 mg Veratrobasin (0,156 mMol) wurden in 50 cm³ einer 0,085-n. Bleitetraacetat-Lösung in Eisessig gelöst, worauf man in den untenstehenden Zeitabständen je 10 cm³ mit 25 cm³ einer Kaliumjodid-Natriumacetat-Lösung (20 g KJ; 500 g NaOAc, Wasser ad 1 l) versetzte. Das ausgeschiedene Jod wurde ohne Zugabe von Stärkelösung mit 0,1-n. Natriumthiosulfatlösung titriert. Der Verbrauch an Bleitetraacetat in Mol pro Mol Veratrobasin betrug: nach 20 Min. 0,25; 60 Min. 0,42; 90 Min. 0,50; 6 Std. 0,72; 24 Std. 1,50 ± 0,05.

b) *Monoacetyl-veratrobasin.* Die Lösung von 30,0 mg Monoacetyl-veratrobasin (0,06 mMol) in 10 cm³ 0,051-n. Bleitetraacetat-Lösung in Eisessig wurde in Portionen von je 5 cm³ wie oben beschrieben titriert. Der Verbrauch an Bleitetraacetat in Mol pro Mol Monoacetyl-veratrobasin betrug: nach 20 Min. 0,1; nach 24 Std. 0,5 ± 0,1.

c) *Diacetyl-veratrobasin.* Die Lösung von 80,0 mg Diacetyl-veratrobasin (0,17 mMol) in 10 cm³ 0,085-n. Bleitetraacetat-Lösung in Eisessig wurde in Proben von je 5 cm³ wie oben beschrieben titriert. Der Verbrauch an Bleitetraacetat in Mol pro Mol Diacetyl-veratrobasin betrug: nach 20 Min. 0,18; nach 24 Std. 0,53 ± 0,05.

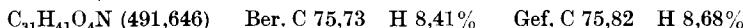
5. *Acetonylderivat von Veratrobasin:* 100 mg Veratrobasin wurden in 3 cm³ Methanol und 0,7 cm³ konz. Salzsäure gelöst, worauf man die gelbgefärbte Lösung auf dem Wasserbad im Vakuum auf 2 cm³ einengte. Man versetzte nun mit 20 cm³ Aceton, erhitzte 5 Min. zum Sieden und filtrierte von wenig ausgefallenen, harzigen Bestandteilen (5 mg) ab. Das gelbe Filtrat wurde im Vakuum auf 10 cm³ eingeengt, wobei nochmals wenig amorphe, braune Produkte ausfielen. Die eingeengte Lösung wurde mit 10 cm³ 10-proz. Sodalösung, 5 cm³ Wasser und 15 cm³ Chloroform geschüttelt, worauf man die Chloroformsschicht mit Kochsalzlösung neutral wusch und über Natriumsulfat trocknete. Beim Abdestillieren des Chloroforms hinterblieben 97 mg eines gelben, schmierigen Rückstands, der in 2 cm³ Äther gelöst und an 2 g inaktivem Aluminiumoxyd chromatographiert wurde: Äther-Eluate: 27 mg nahezu farbloses Produkt, Methanol-Eluate: 55 mg gelbes

Öl. Die Substanz (27 mg) aus den Äther-Eluaten kristallisierte aus Äther in feinen, kurzen Prismen, die nach dem Umkristallisieren aus Äther konstant bei 202–203° schmolzen. Zur Analyse wurde das Acetonylderivat 2 Std. im Hochvakuum bei Zimmertemperatur getrocknet.



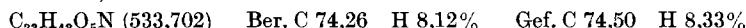
Farbreaktion in 84-proz. Schwefelsäure: gleich wie bei Veratrobasin, zunächst Gelbfärbung, dann intensiv orange-rote Fluoreszenz.

6. Monobenzoyl-veratrobasin. Eine Suspension von 150 mg Veratrobasin und 50 mg Natriummethylat in 10 cm³ abs. Benzol wurde mit 0,1 cm³ Benzoylchlorid versetzt, worauf man das Gemisch 2 Std. auf dem Wasserbad zum Rückfluss erhitzte. Bei der üblichen Aufarbeitung mit Sodalösung und Chloroform hinterblieben 215 mg leicht gelber Rückstand, der nach Benzoesäure-methylester roch. Man löste in wenig Benzol/Methanol und liess über Nacht stehen, wobei 160 mg Monobenzoyl-veratrobasin in kurzen Prismen auskristallisierten. Diese wurden mehrmals aus viel Äther umkristallisiert bis zum konstanten Smp. 230–235° (Zers.). Zur Analyse wurde das Monobenzooat 3 Std. im Hochvakuum bei 100° getrocknet. $[\alpha]_D^{20} = -54^\circ$ (c = 0,98 in Pyridin); -25° (c = 0,51 in 95-proz. Äthanol).



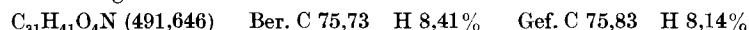
Farbreaktion in 84-proz. Schwefelsäure: gelb, ohne nachfolgende Fluoreszenz.

7. Benzoyl-acetyl-veratrobasin. 60 mg Monobenzoyl-veratrobasin in 1,5 cm³ Pyridin und 0,7 cm³ Acetanhydrid blieben 16 Std. bei Zimmertemperatur stehen. Bei der analogen Aufarbeitung, wie sie bei der Acetylierung von Veratrobasin beschrieben wurde (2a), erhielt man aus Äther 56 mg kurze, feine Prismen von Benzoyl-acetyl-veratrobasin. Nach dem Umkristallisieren aus Äther schmolz es konstant bei 228–231° und ergab beim Mischen mit dem Ausgangsmaterial eine Smp.-Depression von 20°. Zur Analyse wurde ein Präparat 2 Std. im Hochvakuum bei 100° getrocknet. $[\alpha]_D^{20} = -17^\circ$ (c = 0,18 in 95-proz. Äthanol).



Farbreaktion in 84-proz. Schwefelsäure: gelb.

Verseifung von Benzoyl-acetyl-veratrobasin. 38 mg Benzoyl-acetyl-veratrobasin wurden bei 0° in 2 cm³ Methanol, das 0,2 cm³ 2-n. Natronlauge enthielt, gelöst, wobei sich ein weisser Niederschlag bildete. Beim Stehen über Nacht hatte sich die Lösung wieder geklärt; sie wurde im Vakuum auf 1 cm³ eingeengt, dann mit Wasser verdünnt und mit Chloroform erschöpfend ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformauszüge wurden mit Kochsalzlösung neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und abdestilliert, worauf der weisse Rückstand (33 mg) aus Benzol/Methanol in kurzen Prismen kristallisierte. Sie wurden aus Äther umkristallisiert und erwiesen sich nach Smp., Misch-Smp. und Analyse als Monobenzoyl-veratrobasin. Zur Analyse wurde das Präparat 3 Std. im Hochvakuum bei 100° getrocknet.



8. Oxydationsversuche nach Oppenauer. a) *Oxydation von Veratrobasin.* Die Aufschlämmung von 400 mg Veratrobasin in 30 cm³ abs. Benzol wurde zur Entfernung der letzten Spuren von Wasser auf 15 cm³ eingeengt. Dann wurden 1,5 g Al-tert.-Butylat in 20 cm³ abs. Benzol und 10 cm³ abs. Aceton zugegeben und 8 Std. am Rückfluss gekocht, worauf man das Reaktionsprodukt über Nacht bei Zimmertemperatur stehen liess. Die gelbe, gallertartige Lösung wurde mit 50 cm³ Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und mit Chloroform rasch durchgeschüttelt, die Chloroformlösung mit wenig Wasser gewaschen und durch ein trockenes Faltenfilter filtriert. Nach dem Abdestillieren des Chloroforms im Vakuum hinterblieben 350 mg gelblicher, zum grossen Teil kristallisierter Rückstand. Er wurde zur Entfernung von Aceton-Kondensationsprodukten zweimal mit je 5 cm³ abs. Äther ausgekocht. Der nunmehr farblose Rückstand kristallisierte in grossen Prismen, die nach dem Umkristallisieren aus Benzol/Hexan konstant bei 257–259°

schmolzen. Zur Analyse wurde das Oppenauer-Oxydationsprodukt des Veratrobasis 4 Std. im Hochvakuum bei 100° getrocknet. $[\alpha]_D^{20} = +80^\circ$ (c = 0,81 in 95-proz. Äthanol).

$C_{24}H_{35}O_3N$ (385,528) Ber. C 74,76 H 9,15%
 $C_{25}H_{39}O_3N$ (425,590) Ber. „ 76,19 „ 9,24% Gef. C 76,26 H 9,23%

UV.- und IR.-Spektrum vgl. theoretischer Teil.

TTC-Probe¹⁾: positiv (mit Veratrobasin negativ).

Jodoformprobe (Standardausführung in Dioxan): negativ.

Legal-Test (in Methanol und in 2-proz. Essigsäure): negativ.

Farbreaktion in 84-proz. Schwefelsäure: gelbgrün.

b) Oxydationsversuch mit Diacetyl-veratrobasin. 170 mg der Diacetylverbindung wurden wie unter a) mit Al-tert.-Butylat und Aceton in Benzol behandelt. Sie blieb dabei unverändert.

c) Oxydation von Monoacetyl-veratrobasin. 50 mg dieser Verbindung wurden in 5 cm³ abs. Benzol aufgeschlämmt, worauf man auf 4 cm³ einengte, wie unter a) beschrieben mit 0,2 g Al-tert.-Butylat in 3 cm³ abs. Benzol und 2 cm³ abs. Aceton behandelte und dann wie oben aufarbeitete. Man erhielt 45 mg rohes Oxydationsprodukt, das nach zweimaligem Digerieren mit Petroläther aus Benzol in feinen Prismen kristallisierte. Das Monoacetyl- α -ketol schmolz nach dem Umkristallisieren aus Benzol konstant bei 267–269° und ergab mit dem Ausgangsmaterial eine Smp.-Depression von 60°. Zur Analyse wurde das Präparat 5 Std. im Hochvakuum bei 100° getrocknet. $[\alpha]_D^{20} = +95^\circ$ (c = 0,18 in 95-proz. Äthanol).

$C_{29}H_{41}O_4N$ (467,626) Ber. C 74,48 H 8,84% Gef. C 74,60 H 8,76%

UV.-Absorptionsspektrum: $\log \epsilon_{\text{max}} = 4,19$ bei 238 m μ in 95-proz. Äthanol.

TTC-Reaktion: negativ.

Farbreaktion in 84-proz. Schwefelsäure: gelb.

d) Acetylierung des Oppenauer-Oxydationsproduktes von Veratrobasin. 60 mg dieser Substanz blieben in 1 cm³ Pyridin und 0,5 cm³ Acetanhydrid 24 Std. bei Zimmertemperatur stehen. Nach der üblichen Aufarbeitung wurden 61 mg rohes Acetylierungsprodukt erhalten, das aus Benzol in feinen Prismen kristallisierte. Auf Grund von Smp., Misch-Smp. und Farbreaktion in 84-proz. Schwefelsäure war dieses Acetylierungsprodukt mit dem oben beschriebenen (siehe unter c) Oxydationsprodukt von Monoacetyl-veratrobasin identisch. Auch in der spez. Drehung und im negativen Ausfall der TTC-Reaktion bestand kein Unterschied.

9. Beständigkeit des Veratrobasis gegenüber LiAlH₄. 400 mg Veratrobasin wurden in einem Dreihalskolben, versehen mit Rührer, Tropftrichter, Rückflusskühler und Thermometer, in 60 cm³ heissem, abs. Tetrahydro-furan unter Feuchtigkeitsausschluss gelöst. Bei einer Ölbadtemperatur von 50–60° wurden 300 mg in 60 cm³ abs. Äther gelöstes LiAlH₄ unter Röhren zugetropft, worauf 1 Std. bei 60–70° heftig weitergerührt wurde. Zur Sicherheit wiederholte man die ganze Operation nochmals und dampfte dann das Gemisch bei 50–60° im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wurde in wenig Äther aufgenommen und das LiAlH₄ mit 3 cm³ Wasser vorsichtig zersetzt. Bevor sich ein dicker Niederschlag von Aluminiumhydroxyd bilden konnte, wurde mit 10-proz. Sodalösung und Chloroform kurz geschüttelt. Man wusch die Chloroformschicht mit Wasser und trocknete sie über Natriumsulfat. Beim Abdampfen hinterblieben 400 mg Rückstand, der aus heissem Benzol/Methanol gut kristallisierte und sich auf Grund von Smp., Misch-Smp. und Farbreaktion in 84-proz. Schwefelsäure als unverändertes Veratrobasin erwies.

10. Mikrohydrierung von Veratrobasin. 38,2 mg frisch umkristallisiertes Veratrobasin wurden in 5 cm³ Eisessig unter Zusatz von ca. 30 mg vorhydriertem Platin-

¹⁾ Durchführung der TTC-Probe nach H. Auterhoff, Arch. Pharmaz. **286/58**, 69 (1953): 5–20 mg Substanz mit 1 cm³ 1-proz. TTC-Lösung (Triphenyl-tetrazolium-chlorid) und 1 cm³ n. Natronlauge versetzt: Rotfärbung (Formazanbildung) zeigt reduzierende Gruppen an (wie Fehling- und Tollen-Reaktion).

Katalysator nach *Adams* bei Zimmertemperatur mit Wasserstoff gut gerührt. Nach 7 Std. kam die Wasserstoffaufnahme bei $2,11 \text{ cm}^3$ ($0^\circ/760 \text{ mm Hg}$) praktisch zum Stillstand. Ber. für die Aufnahme von 1 Mol. H_2 : $2,21 \text{ cm}^3$.

Aus der Reaktionslösung wurde nach dem Abfiltrieren des Katalysators und Abdestillieren der Essigsäure die hydrierte Base mit Sodalösung in Freiheit gesetzt und mit 20 cm^3 Benzol-Äther (1:1) ausgeschüttelt. Sie war erwartungsgemäß nicht einheitlich und kristallisierte nur schlecht. Durch Kochen mit Äther wurde sie in ein weisses Pulver übergeführt und IR.-spektrographisch untersucht. Die Absorptionsbande bei 1650 cm^{-1} , die im Veratrobasin eine Doppelbindung anzeigte, war praktisch verschwunden.

11. Anhydro-diacetyl-veratrobasin. 200 mg Veratrobasin wurden in 3 cm^3 Acetanhydrid gelöst und mit 200 mg wasserfreier Oxalsäure versetzt. Beim Erwärmen auf dem siedenden Wasserbad trat unter Gelbfärbung der Lösung bald CO_2 -Entwicklung auf. Nach $\frac{1}{2}$ Std. war alle Oxalsäure gelöst, worauf zur klaren Lösung nochmals 200 mg Oxalsäure zugefügt wurden. Nach einer weiteren Std. Erwärmen erfolgte die Aufarbeitung analog wie bei der Acetylierung von Veratrobasin. Es wurden 246 mg eines rohen, gelben Produktes erhalten, das zunächst nur grob an Aluminiumoxyd chromatographiert wurde. Die Äthereluate ergaben 168 mg eines gelben Produktes, das an 5 g Aluminiumoxyd (pH 4,9) chromatographiert wurde: Petroläther-Benzol 3:1 eluierte 25 mg gelbes Öl, das verworfen wurde; Petroläther-Benzol 1:3 eluierte 89 mg leicht gelbe Substanz, die aus Äther gut kristallisierte; Benzol eluierte schliesslich noch 51 mg Diacetyl-veratrobasin. Die mit Petroläther-Benzol 1:3 eluierte Fraktion schmolz nach dem Umkristallisieren aus Äther wie das Diacetyl-veratrobasin bei $206-208^\circ$. Die Mischung der beiden Produkte zeigte hingegen eine deutliche Smp.-Depression von ca. 10° . Zur Analyse wurde das neue Produkt 3 Std. im Hochvakuum bei 80° getrocknet. $[\alpha]_D^{20} = +34^\circ$ ($c = 0,40$ in 95-proz. Äthanol).

$\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{O}_4\text{N}$ Ber. C 74,14 H 8,67 Acetyl(2) 18,97%
(453,600) Gef. „ 73,84 „ 8,32 „ 18,21%

Es lag also Anhydro-diacetyl-veratrobasin vor.

UV.-Absorptionspektrum: $\log \epsilon_{\text{max}} = 2,75$ bei $271 \text{ m}\mu$ in 95-proz. Äthanol.

IR.-Absorptionspektrum: vgl. theoretischer Teil.

Farbreaktion in 84-proz. Schwefelsäure: zunächst gelb, nach einigen Min. schwach grüne Fluoreszenz.

Die Mikroanalysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Dr. W. Schöniger) ausgeführt. Die UV.- und IR.-Spektren sind in unserem spektralanalytischen Laboratorium (Dr. H. G. Leemann) aufgenommen. Die Interpretation der IR.-Spektren verdanken wir Dr. M. Kohler.

Zusammenfassung.

Es wird die Isolierung des Veratrobasins aus *Veratrum album* beschrieben. Die von uns früher aufgestellte Bruttoformel $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{O}_3\text{N}$ wird bestätigt. An funktionellen Gruppen konnten im Veratrobasin eine disekundäre α -Glykolgruppierung mit α -ständigem CH_2 , eine tertiäre Hydroxylgruppe an einem doppelt ungesättigten Kohlenstoff-Sechsring und eine N-Methyl-haltige tertiäre Aminogruppe festgestellt werden.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium Sandoz, Basel.