

Die 80 mg „Ketofraktion“ wurden im Molekularkolben bei 0,01 mm und 220° Badtemperatur sublimiert. Das Sublimat wog 51 mg. Es krystallisierte nicht und wurde zur Verseifung 1 Stunde mit 50 mg Kaliumhydroxyd in 0,25 cm<sup>3</sup> Wasser und 2 cm<sup>3</sup> Methanol gekocht. Die Aufarbeitung gab 37,7 mg Verseifungsprodukt als hellgelben Schaum, der nicht krystallisierte. Diese 37 mg wurden in 1,5 cm<sup>3</sup> Eisessig mit 25 mg Chromtrioxyd 16 Stunden stehen gelassen. Die Aufarbeitung gab 27,5 mg neutrales Oxydationsprodukt als hellgelbes Harz, das nicht krystallisierte und daher über Aluminiumoxyd chromatographiert wurde. Aus den mit Benzol-Pentan (1 : 1) eluierbaren Anteilen liessen sich Krystalle gewinnen. Dieselben Krystalle wurden erhalten, als die ketonfreien Anteile analog alkalisch verseift, mit Chromsäure oxydiert und chromatographiert wurden. Durch Umkrystallisieren aus Äther-Pentan wurden insgesamt 8 mg feiner Nadeln vom Smp. 200—201° erhalten. Zur Analyse wurde im Molekularkolben bei 0,005 mm und 215° Badtemperatur sublimiert. Die relativ hohe Sublimationstemperatur zeigt schon eindeutig, dass es sich nicht um Ätio-cholan-trion handeln kann.

4,985 mg Subst. gaben 14,980 mg CO<sub>2</sub> und 3,640 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>32</sub>H<sub>38</sub>O<sub>3</sub> (470,62) Ber. C 81,66 H 8,13%

Gef. „ 82,00 „ 8,17%

Es handelt sich also vermutlich um [3,12-Diketo-ätio-cholanyl]-diphenyl-carbinol. Somit ist bei der Verkochung mit Eisessig wenigstens bei einem Teil des Materials kein Wasser abgespalten worden und ein Abbau mit Ozon daher nicht eingetreten.

Die Mikroanalysen wurden von Hrn. Dr. A. Schoeller, Berlin, ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

## 91. Zur Kenntnis der Erythrophleum-Alkaloide

(3. Mitteilung<sup>1)</sup>)

**Cassaidin, ein zweites krystallisiertes Alkaloid aus der Rinde von Erythrophleum guineense (G. Don) und seine Beziehung zum Cassain**

von L. Ruzicka und G. Dalma.

(14. V. 40.)

In der ersten Mitteilung<sup>2)</sup> dieser Reihe ist erwähnt worden, dass die bei der Gewinnung des Cassains abfallenden Mutterlaugen noch weitere Alkaloide enthalten. Aus dem äther-alkoholischen Filtrat des

<sup>1)</sup> 2. Mitt. Helv. **22**, 1516 (1939).

<sup>2)</sup> 1. Mitt. Helv. **22**, 1497 (1939).

Cassain-bisulfats kann — wie im Experimentellen Teil dieser Arbeit näher beschrieben wird — ein zweites krystallisiertes Alkaloid, das Cassaidin<sup>1)</sup>, abgeschieden werden, das zur Reindarstellung am zweckmässigsten, ähnlich wie das Cassain, über das Bisulfat von Begleitstoffen befreit wird. Die Base wird dann aus der wässrigen Lösung des Bisulfats durch Ammoniak krystallin gefällt und aus Aceton-Äther umkrystallisiert.

Das Cassaidin besitzt die Formel  $C_{24}H_{41}O_4N$ , schmilzt bei  $139,5^{\circ}$  und gibt bei der Mischprobe mit dem bei  $142,5^{\circ}$  schmelzenden Cassain eine starke Schmelzpunktserniedrigung. Es krystallisiert in gut ausgebildeten, durchscheinenden Prismen, die sich deutlich von den kleinen, blättchenförmigen, seidenglänzenden Cassain-Krystallen unterscheiden. Auch in der Löslichkeit sind beide Basen sehr verschieden: während sich das Cassain, selbst in reinstem Zustande, in Methanol, Äthanol, Aceton, Essigester, Chloroform, Äther und Benzol leicht löst, ist das Cassaidin in diesen Lösungsmitteln viel schwerer löslich, ganz besonders in den zwei letztgenannten, die somit eine günstige Möglichkeit zur Trennung der zwei Basen bieten. Die Schmelzpunkte und die Werte für die optische Drehung von Cassain ( $[\alpha]_D = -111^{\circ}$ ) und Cassaidin ( $[\alpha]_D = -98^{\circ}$ ) sind ähnlich. Andererseits zeigen einige Farbreaktionen sehr charakteristische Abweichungen. Mit konz. Schwefelsäure gibt Cassain eine zitronengelbe und Cassaidin eine orange Färbung; Vanadin-Schwefelsäure färbt sich nach einigem Stehen mit Cassain blass grün und mit Cassaidin himbeerrot; mit dem *Keller-Kiliani-Cloetta'schen* Reagens<sup>2)</sup> zeigt

<sup>1)</sup> Schon im Jahre 1931 hat der eine von uns (*G. D.*) aus den Mutterlaugen des Cassain-bisulfats ein zweites krystallisiertes Alkaloid isoliert, das bei  $131^{\circ}$  schmolz und in einer vorläufigen Mitteilung [*Ann. chim. applicata* **25**, 569 (1935)] die Bezeichnung „Nor-cassaidin“ erhielt. Die Nachprüfung hat ergeben, dass im sog. „Nor-cassaidin“ ein nicht ganz reines, lösungsmittelhaltiges Präparat des gleichen Alkaloids vorlag, das den Gegenstand dieser Abhandlung bildet. Prof. *Faltis* (Wien) hatte vor mehreren Jahren Gelegenheit, das „Nor-cassaidin“ einer vorläufigen Prüfung zu unterziehen. Seine damaligen Teilergebnisse (Privatmitteilung) decken sich vollständig mit unseren in dieser Abhandlung beschriebenen am Reinalkaloid erzielten Befunden.

Die Bezeichnung „Nor-cassaidin“, die s. Zt. wegen des scheinbaren Kohlenstoffgehaltes ( $C_{23}$ ) gewählt wurde, ist aus der Literatur zu streichen. Um den Zusammenhang zwischen dem jetzt isolierten Reinalkaloid ( $C_{24}$ ) und dem früheren „Nor-cassaidin“ anzudeuten, hielten wir es für zweckmässig, für das erstere den Namen Cassaidin zu wählen. Bei den unter der Bezeichnung „Nor-cassaidin“ pharmakologisch geprüften Präparaten handelte es sich somit durchwegs um das in dieser Mitteilung beschriebene Cassaidin.

In der schon genannten vorläufigen Mitteilung ist ferner ein bei  $118^{\circ}$  schmelzendes Alkaloid erwähnt worden, das s. Zt. die vorläufige Bezeichnung „Cassaidin“ erhielt. Es konnte seither nicht wieder gefunden werden. Die Bezeichnung „Cassaidin“ für jenes Alkaloid ist ebenfalls aus der Literatur zu streichen. Es soll nach seiner eventuellen Wiederauffindung und Feststellung der Beziehungen zu den anderen Erythrophleum-Alkaloiden neu benannt werden.

<sup>2)</sup> Eisen(III)-chlorid in Eisessig-Schwefelsäure. Vgl. *M. Cloetta*, *Arch. exptl. Path. Pharmacol.* **88**, 132 (1920).

Cassain goldgelbe und Cassaidin intensiv rote Färbung. Mit Jod-eosin, Methylrot oder Bromphenolblau als Indikator kann man auch das Cassaidin gut titrieren.

Das Cassaidin-bisulfat (Smp. 228°) kristallisiert aus Alkohol-Äther ohne Krystallwasser; ebenso das Hydrochlorid, das bei 251° schmilzt. In Alkohol ist Cassaidin-bisulfat leichter löslich als Cassain-bisulfat, während sich die Hydrochloride der zwei Alkaloide umgekehrt verhalten.

Durch Acetylierung konnte aus Cassaidin bloss ein amorphes Produkt erhalten werden und auch das Benzoyl-Derivat kristallisierte schlecht, so dass sich diese Präparate für die Analyse nicht gut eignen. Die Bestimmung des aktiven Wasserstoffs nach *Zerevitinoff* liess auf das Vorliegen von zwei Hydroxylgruppen schliessen, die dann in der Spaltsäure sicher nachgewiesen werden konnten. Carbonylgruppen sind im Cassaidin nicht vorhanden, was auch durch das Fehlen der Ketonbande<sup>1)</sup> im U. V.-Absorptionsspektrum<sup>2)</sup> zum Ausdruck kommt (vgl. Fig. A, Kurve 1); die zwei weiteren Sauerstoffatome der Molekel gehören einer Carboxylgruppe an, die im Alkaloid verestert vorliegt.

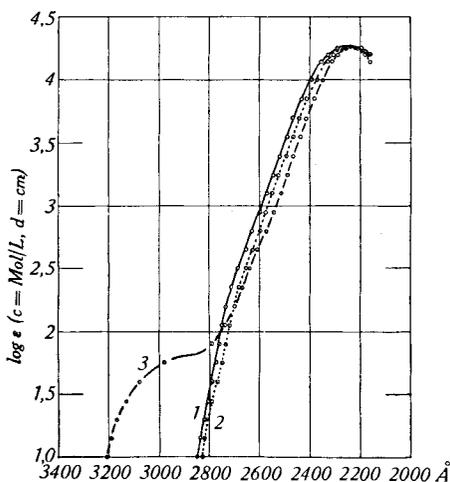


Fig. A.

Aus der Lage der Bande im U. V.-Absorptionsspektrum des Cassaidins konnte ferner mit grosser Wahrscheinlichkeit gefolgert werden, dass sich in  $\alpha, \beta$ -Stellung zur Carboxylgruppe eine Doppelbindung befindet (Maximum bei 2250 Å,  $\log \epsilon = 4,28$ ). Das Cassaidin ist somit in dieser Beziehung gleich konstituiert wie das Cassain.

<sup>1)</sup> Im U.V.-Absorptionsspektrum des Cassains ist das Vorliegen einer Ketogruppe durch eine Inflexion bei etwa 2900 Å angedeutet; vgl. Kurve 1, *Helv.* **22**, 1517 (1939).

<sup>2)</sup> Die Absorptionsspektren wurden aufgenommen von Frl. Dr. E. Pfanner; es wurden dabei alkoholische Lösungen der Substanzen verwendet.

Durch längeres Erwärmen mit verdünnten Mineralsäuren kann das Cassaidin, ganz analog wie das Cassain, in eine Spaltsäure,  $C_{20}H_{32}O_4$  (Cassaidinsäure), und eine niedrig molekulare Spaltbase,  $C_4H_{11}NO$ , zerlegt werden. Auch hier tritt als Spaltbase Dimethylamino-äthanol auf, das durch die Herstellung des Chloraurats identifiziert wurde.

Von der Cassaidinsäure wurde einerseits das Diacetylderivat, andererseits der Methylester hergestellt und so die Anwesenheit zweier Hydroxyle neben der Carboxylgruppe sicher nachgewiesen. Das Absorptionsspektrum des Cassaidinsäure-methylesters stimmt weitgehend mit dem des Cassaidins überein (vgl. Fig. A, Kurve 2), wodurch bewiesen ist, dass auch in diesem Falle bei der sauren Hydrolyse keine Verlagerung der Doppelbindung stattfindet<sup>1)</sup>. Durch schonende Oxydation mit Chromsäure konnte aus der Cassaidinsäure eine Diketosäure erhalten werden, die sich mit der aus Cassain gewonnenen Diketo-cassensäure<sup>2)</sup> identisch erwies. Zur Sicherstellung wurde noch der Methylester hergestellt, der nach Schmelzpunkt und Mischprobe mit dem aus Cassain gewonnenen Präparat vollständig übereinstimmte; auch der Wert für  $[\alpha]_D$  und das Absorptionsspektrum waren gleich (vgl. Fig. A, Kurve 3).

Bei der katalytischen Hydrierung des Cassaidins in Eisessiglösung mit Platinoxid als Katalysator wird genau ein Mol Wasserstoff aufgenommen. Es wird dabei ein Basengemisch gebildet, das ungefähr bei 30° unscharf schmilzt, und aus dem erst nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Äther eine einheitliche Dihydrobase abtrennbar ist. Sie schmilzt bei 96—97° und gehört sterisch zur Reihe des Dihydro-cassains, da sich daraus durch alkalische Spaltung Dioxy-cassansäure<sup>3)</sup> gewinnen lässt. Die Identität dieser Spaltsäure wurde durch Herstellung des Methylesters gesichert, der bei der Mischprobe mit dem aus Cassain erhaltenen Dioxy-cassansäure-methylester keine Schmelzpunktserniedrigung zeigte. Auch die Werte für die optische Drehung beider Präparate stimmten überein.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass das Cassaidin,  $C_{24}H_{41}O_4N$ , der N-Dimethylamino-äthylester der Cassaidinsäure, einer  $\alpha, \beta$ -ungesättigten, tricyclischen Dioxy-carbonsäure der Zusammensetzung  $C_{20}H_{32}O_2$  ist; die Cassaidinsäure unterscheidet sich von der Cassainsäure nur dadurch, dass anstelle der in letzterer vorhandenen Ketogruppe bei der Cassaidinsäure eine zweite Hydroxylgruppe anwesend ist. Im Cassaidin liegt somit, ebenso wie im Cassain, ein Phenanthrederivat vor<sup>3)</sup>, das wahrscheinlich zur Diterpenreihe gehört.

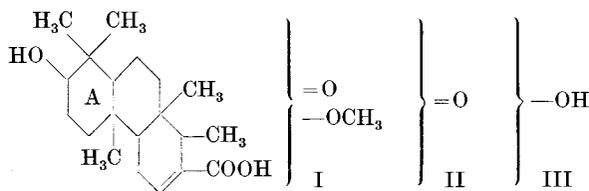
<sup>1)</sup> Durch Erwärmen in alkalischer Lösung kann die Cassaidinsäure in eine Allo-Verbindung mit verlagerter Doppelbindung übergeführt werden; sie verhält sich somit erwartungsgemäss wie die Cassainsäure. Wir werden auf diese Allo-Verbindungen in einer späteren Mitteilung zurückkommen.

<sup>2)</sup> Helv. 22, 1497 (1939).

<sup>3)</sup> Vgl. 2. Mitt. Helv. 22, 1516 (1939).

Auch in Bezug auf die Toxizität und die physiologischen Eigenschaften liegen die Verhältnisse beim Cassaidin ganz ähnlich wie beim Cassain. Das allgemeine Vergiftungsbild, das durch diese zwei Alkaloide hervorgerufen wird, unterscheidet sich jedoch insofern, als das Cassain heftige Erregungszustände auslöst, beim Cassaidin hingegen die depressiven Erscheinungen vorwalten. Alle anderen bisher pharmakologisch geprüften Erythrophleum-Alkaloide verhalten sich qualitativ ganz ähnlich wie das Cassaidin<sup>1)</sup>.

Nach Abschluss der vorliegenden Untersuchung ist eine interessante Arbeit von *Blount, Openshaw* und *Todd*<sup>2)</sup> über das amorphe Erythrophlein (*Merck*) erschienen. Die Autoren haben unabhängig von uns, jedoch auf völlig analogem Wege Resultate erhalten, die mit den von uns für das Cassain publizierten<sup>3)</sup> und nun beim Cassaidin erzielten Ergebnissen weitgehend übereinstimmen. Durch saure Spaltung liess sich das Erythrophlein in eine kristalline Säure,  $C_{21}H_{32}O_5$  (Erythrophleinsäure), und  $\beta$ -Methylamino-äthanol zerlegen. In der Erythrophleinsäure konnte das Vorliegen je einer Hydroxyl-, Methoxyl-, Carbonyl- und Carboxylgruppe nachgewiesen werden; ferner wurde auf Grund des U.V.-Absorptionsspektrums in  $\alpha, \beta$ -Stellung zur Carboxylgruppe eine Doppelbindung angenommen. Die Dehydrierung mit Selen oder Palladiumkohle ergab, wie beim Cassain, 1,7,8-Trimethyl-phenanthren. Die Erythrophleinsäure unterscheidet sich somit von der Cassainsäure durch den Mehrgehalt einer Methoxylgruppe; sie ist im Alkaloid mit Monomethylamino-äthanol verestert, im Gegensatz zum Cassain und Cassaidin, die Ester des Dimethylamino-äthanol sind. In Übereinstimmung mit uns gelangten *Todd* und Mitarbeiter ebenfalls zur Auffassung, dass in den Erythrophleumalkaloiden Diterpen-Derivate vorliegen. Formel I wurde von *Todd* für die Erythrophleinsäure in Vorschlag gebracht; sie weist ein in Analogie zur Iso-agathen-disäure<sup>4)</sup> gewähltes Kohlenstoffgerüst auf. Ring A entspricht in seinem Bau den Triterpenen<sup>5)</sup>.



Die entsprechende Formulierung für die Cassainsäure (II) hatten wir seinerzeit auch als möglich erwogen, doch nicht veröffentlicht, da wir es vorgezogen hätten, vorerst weitere experimentelle Nachweise dafür zu erbringen. Entsprechend würde für die Cassainsäure Formel III in Betracht kommen. Man muss jedoch ausdrücklich betonen, dass noch eine Reihe anderer Formulierungen denkbar sind. Auf Grund der Formeln I, II und III wäre die Entstehung von 1,7,8-Trimethyl-phenanthren bei der Dehydrierung auf eine Retopinacolin-Umlagerung zurückzuführen, ähnlich wie im Ring A der Triterpene<sup>5)</sup>. Wir werden auf diese Frage, die experimentell leicht zu prüfen ist, in einer späteren Mitteilung zurückkommen.

Der *Rockefeller Foundation* in New York und der *Gesellschaft für Chemische Industrie* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

<sup>1)</sup> *R. Santi*, Arch. exptl. Path. Pharmakol. **193**, 142 (1939).

<sup>2)</sup> Soc. **1940**, 286.

<sup>3)</sup> Helv. **22**, 1497, 1516 (1939).

<sup>4)</sup> *Ruzicka* und *Hosking*, Helv. **14**, 208 (1931).

<sup>5)</sup> *Ruzicka*, *Goldberg* und *Hofmann*, Helv. **20**, 325 (1937).

### Experimenteller Teil<sup>1)</sup>.

#### Isolierung des Cassaidins.

Das Cassaidin wird aus der äther-alkoholischen Mutterlauge (Fraktion II)<sup>2)</sup> des Cassain-bisulfatniederschlages gewonnen. Zu diesem Zweck wird die Lösung mit Ammoniak in geringem Überschuss versetzt und kurz aufgeköcht, bis sich das gebildete Ammoniumsulfat krystallin abgesetzt hat, wonach man es durch Filtration beseitigt. Nun wird die Lösung mit etwas Wasser verdünnt und sowohl der Äther als auch der Alkohol unter vermindertem Druck abdestilliert. Die zurückbleibende wässrige Lösung wird schwach salzsauer gemacht, mit etwas Natriumbisulfit versetzt und mit 0,5 g Tierkohle 1 Stunde lang bei 40° stehen gelassen. Dann wird filtriert und auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Base wird nun mit Ammoniak aus der so vorgereinigten wässrigen Lösung ausgefällt und über Nacht im Eisschrank stehen gelassen. Der krystalline Niederschlag wird abgenutscht, mit Wasser gewaschen und wieder in einem geringen Überschuss von verdünnter Salzsäure aufgelöst. Die Lösung (etwa ½ Liter) wird im Scheidetrichter zweimal mit je 150 cm<sup>3</sup> Äther gewaschen, sodann mit 1 Liter frischem Äther überschichtet, mit Natronlauge stark alkalisch gemacht und kräftig geschüttelt. Die Schichten müssen rasch getrennt werden, da sonst das Alkaloid im Scheidetrichter auskrystallisiert. Die alkalische Restflüssigkeit wird noch viermal mit je ½ Liter frischem Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherauszüge werden im Scheidetrichter mehrmals mit verdünnter Lauge gewaschen, wobei weitere Verunreinigungen entfernt werden. Die Ätherlösung wird kurz über Natriumsulfat getrocknet, auf 250 cm<sup>3</sup> eingeengt und 24 Stunden bei -10° der Krystallisation überlassen. Es bildet sich dabei an den Gefäßwandungen ein zusammenhängender Belag von harten kompakten Krystallen, die aus nicht ganz reinem Cassaidin bestehen.

Cassaidin-Bisulfat. Auch das Roh-Cassaidin wird am zweckmässigsten — ähnlich wie das Cassain — über das Bisulfat gereinigt. Der aus 5 kg Rindenpulver gewonnene Krystallbelag beläuft sich, je nach Qualität der Rinde, auf etwa 3—6 g. Man löst nun in 300 cm<sup>3</sup> 95-proz. Alkohol, setzt die zur Bisulfatbildung nötige Menge Schwefelsäure in geringem Überschuss hinzu, verdünnt mit 300 cm<sup>3</sup> Äther und lässt 24 Stunden im Eisschrank auskrystallisieren. Der Cassaidin-bisulfatniederschlag wird dann abgenutscht und erst mit Alkohol-Äther, dann mit reinem Äther gewaschen. Die Substanz muss zur völligen Reinigung noch so oft aus Alkohol-Äther umkrystallisiert werden, bis der konstante Schmelzpunkt von 228° (im Hochvakuum)

<sup>1)</sup> Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

<sup>2)</sup> Vgl. Helv. **22**, 1505 (1939).

erreicht wird; hierzu sind etwa 4 Krystallisationen erforderlich. Zur Analyse wurden die Krystalle im Hochvakuum bei 130° getrocknet.

3,649 mg Subst. gaben 7,631 mg CO<sub>2</sub> und 2,796 mg H<sub>2</sub>O  
 0,2091 g Subst. gaben 0,2562 g BaSO<sub>4</sub>  
 $C_{24}H_{41}O_4N \cdot H_2SO_4$  Ber. C 57,00 H 8,57 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 19,40%  
 Gef. „ 57,07 „ 8,57 „ 19,41%

Cassaidin. Das reine Cassaidin-bisulfat wird zur Gewinnung der Base in Wasser gelöst und mit Ammoniak in geringem Überschuss versetzt. Die krystallin ausfallende Base wird einige Stunden im Eisschrank stehen gelassen, sodann abgenutscht, mit etwas kaltem Wasser gewaschen und durch 24-stündiges Stehen im Vakuumexsikkator über Calciumchlorid leicht getrocknet. Nun wird das Cassaidin in der 10-fachen Menge warmem Aceton gelöst, mit dem fünffachen Volumen Äther versetzt und 24 Stunden bei -10° krystallisieren gelassen. Die so gewonnene reine Base wurde zur Analyse nochmals aus Aceton-Äther umkrystallisiert, wobei der Smp. von 139,5° konstant blieb. Es wurde im Hochvakuum bei 70° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet (Cassaidin ist wärmeempfindlicher als Cassain).

3,343 mg Subst. gaben 8,653 mg CO<sub>2</sub> und 3,027 mg H<sub>2</sub>O  
 6,091 mg Subst. gaben 0,195 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (20°, 725 mm)  
 10,429 mg Subst. gaben bei der Best. des akt. Wasserstoffs 1,18 cm<sup>3</sup> CH<sub>4</sub> (0°, 760 mm)  
 $C_{24}H_{41}O_4N$  Ber. C 70,72 H 10,14 N 3,44 2 Akt. H 0,50%  
 Gef. „ 70,64 „ 10,13 „ 3,55 „ „ 0,51%  
 30,794 mg Subst. verbrauchten 7,567 cm<sup>3</sup> 0,01-n. HCl (Jod-eosin)  
 $C_{24}H_{41}O_4N$  Ber. Äqu.-Gew. 407,57 Gef. Äqu.-Gew. 407,0  
 $[\alpha]_D^{20} = -98^\circ (\pm 1^\circ)$  (in 95-proz. Äthylalkohol;  $c = 1$ )  
 $[\alpha]_D^{20} = -104^\circ (\pm 1^\circ)$  (in 0,1-n. Salzsäure;  $c = 1$ )

Cassaidin-hydrochlorid. 1 g Cassaidin wurde bei Zimmertemperatur in 25 cm<sup>3</sup> 95-proz. Äthylalkohol gelöst und mit 0,25 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure versetzt. Man fügte nun unter Umschwenken Äther bis zur beginnenden Trübung zu und liess über Nacht bei -10° auskrystallisieren. Die erhaltenen derben Krystallnadeln wurden nochmals aus Alkohol-Äther umkrystallisiert und im Hochvakuum bei 110° getrocknet. Smp. 251° (Hochvakuum).

3,740 mg Subst. gaben 8,894 mg CO<sub>2</sub> und 3,193 mg H<sub>2</sub>O  
 5,462 mg Subst. gaben 0,158 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (22°, 724 mm)  
 7,132 mg Subst. gaben 2,311 mg AgCl  
 $C_{24}H_{41}O_4N \cdot HCl$  Ber. C 64,91 H 9,53 N 3,15 Cl 8,00%  
 Gef. „ 64,90 „ 9,55 „ 3,19 „ 8,02%

### Saure Spaltung des Cassaidins.

10 g Cassaidin-bisulfat wurden in 300 cm<sup>3</sup> 2-n. Salzsäure gelöst, zum Sieden erhitzt und 3 Stunden bei aufgesetztem Rückflusskühler am Dampfbad erwärmt. Nach etwa einer Stunde begann die Abscheidung eines weissen krystallinen Niederschlages der sich dann rasch vermehrte. Nun wurde einige Stunden im Eisschrank stehen

gelassen und abgenutscht. Das Filtrat wurde nochmals 3 Stunden am Dampfbad erwärmt, wobei sich eine weitere Menge des Niederschlages bildete. Nach abermaligem mehrstündigem Stehen bei 0° und Abnutschen der gebildeten Cassaidinsäure wurde das Filtrat wieder einige Stunden erhitzt, wobei noch eine kleine Menge gelb gefärbter Spaltsäure erhalten werden konnte; Ausbeute etwa 80% der Theorie.

Die Spaltbase: Dimethylamino-äthanol. Das zuletzt verbleibende Filtrat wurde in einen Kolben übergeführt, stark alkalisch gemacht und mit Wasserdampf bis zum Ausbleiben der alkalischen Reaktion der übergehenden Flüssigkeit destilliert, wobei n. Salzsäure in geringem Überschuss vorgelegt wurde. Das schwach saure Destillat wurde am Wasserbad stark eingengt und dann in ein tariertes Wägegläschen übergeführt, in dem es zur Trockne gebracht wurde; der Rückstand wurde bei 100° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und ausgewogen. Es sind 2,372 g Hydrochlorid der Spaltbase erhalten worden, während theoretisch aus den 10 g Cassaidin-bisulfat 2,44 g Dimethylamino-äthanol-hydrochlorid zu erwarten waren. Die schwach bräunlich gefärbte Krystallmasse wurde in Wasser gelöst und im 100 cm<sup>3</sup> Messkölbchen zur Marke aufgefüllt. In 25 cm<sup>3</sup> der Lösung wurde der Chlorgehalt bestimmt.

0,5943 g Subst. gaben 0,6725 g AgCl

C<sub>4</sub>H<sub>11</sub>ON·HCl Ber. Cl 28,23 Gef. Cl 28,04%

Weitere 25 cm<sup>3</sup> der obigen Dimethylamino-äthanol-hydrochloridlösung wurden mit der berechneten Menge einer 10-proz. Gold(III)-chloridlösung versetzt und dann auf etwa 10 cm<sup>3</sup> eingengt. Beim langsamen Abkühlen der Lösung bildeten sich schöne goldgelbe Nadeln, die nochmals in wenig heissem Wasser gelöst und durch Abkühlen wieder gewonnen wurden. Die auf der Nutsche gesammelten Krystalle liess man zum Trocknen 24 Stunden im evakuierten Exsikkator über Phosphorpentoxyd stehen. Smp. 194°.

4,059 mg Subst. gaben 1,67 mg CO<sub>2</sub> und 1,02 mg H<sub>2</sub>O und 1,88 mg Au

9,932 mg Subst. gaben 4,560 mg Au

C<sub>4</sub>H<sub>12</sub>ONCl<sub>4</sub>Au Ber. C 11,19 H 2,82 Au 45,95%

Gef. „ 11,23 „ 2,81 „ 46,32; 45,91%

Die Spaltsäure: Cassaidinsäure. Die bei der Säurespaltung des Cassaidins erhaltenen drei Fraktionen Cassaidinsäure wurden vereinigt, in der eben nötigen Menge ammoniakhaltigem Wasser gelöst, mit 0,2 g Tierkohle versetzt, kurz aufgeköcht, ¼ Stunde stehen gelassen und dann von der Kohle abfiltriert. Das Filtrat wurde zum Sieden erhitzt und unter Umrühren tropfenweise mit verdünnter Salzsäure angesäuert, wobei die Cassaidinsäure als weisser krystalliner Niederschlag wieder zur Fällung gelangte. Nach Stehen über Nacht im Eisschrank wurde die Säure abgenutscht, mit kaltem Wasser gewaschen und kurz getrocknet. Sodann löste man in 90-proz. heissem

Aceton und fügte das 6-fache Volumen Wasser zu. Nach mehrstündigem Stehen im Eisschrank wurden die Krystalle abgenutscht und dann nochmals aus Aceton-Wasser und schliesslich aus Essig-ester umkrystallisiert. Die Säure wurde bei 130° im Hochvakuum getrocknet. Nach vorherigem Sintern zersetzt sich die Substanz bei 275—277° unter Gasentwicklung (im Hochvakuum).

3,740; 3,634 mg Subst. gaben 9,780; 9,501 mg CO<sub>2</sub> und 3,211; 3,126 mg H<sub>2</sub>O  
26,312 mg Subst. verbrauchten 7,809 cm<sup>3</sup> 0,01-n. KOH (Phenolphthalein)

C <sub>20</sub> H <sub>32</sub> O <sub>4</sub>	Ber. C	71,39	H	9,59%	Äqu.-Gew.	336,46
	Gef. „	71,33; 71,39	„	9,61; 9,59%	„	336,9

$[\alpha]_D^{20} = -100^{\circ} (\pm 1^{\circ})$  (in 95-proz. Äthylalkohol;  $c = 1$ )

Cassaidinsäure-methylester. 0,25 g Cassaidinsäure wurden in Methanol gelöst und mit Diazomethan verestert. Die Lösung wurde sodann im Vakuum zur Trockene verdampft und der hinterbliebene Rückstand in Äther aufgelöst, im Scheidetrichter mit Sodalösung gewaschen und kurz über Natriumsulfat getrocknet. Dann wurde der Ester nach Einengen der Lösung bei -10° auskrystallisiert und noch dreimal aus Methanol-Wasser umkrystallisiert. Es wurde bei 120° im Hochvakuum zur Konstanz getrocknet. Smp. 162—163°.

3,670 mg Subst. gaben 9,655 mg CO<sub>2</sub> und 3,205 mg H<sub>2</sub>O

3,961 mg Subst. verbr. bei der Methoxylbest. 3,345 cm<sup>3</sup> 0,02-n. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

C <sub>21</sub> H <sub>34</sub> O <sub>4</sub>	Ber. C	71,96	H	9,78	OCH <sub>2</sub>	8,85%
	Gef. „	71,79	„	9,77	„	8,73%

Diacetyl-cassaidinsäure. 0,5 g Cassaidinsäure wurden in 2,5 cm<sup>3</sup> Pyridin gelöst, mit 2,5 cm<sup>3</sup> Essigsäure-anhydrid versetzt und 24 Stunden stehen gelassen. Sodann wurde die Lösung im Vakuum zur Trockne verdampft und der hinterbliebene Rückstand in wenig Aceton gelöst, mit Wasser wieder ausgefällt und einige Stunden im Eisschrank belassen. Der erhaltene klebrige Niederschlag wurde in Äther gelöst. Nach kurzem Trocknen über Natriumsulfat engte man auf ein geringes Volumen ein und liess nach Verdrängen des Äthers mit Hexan über Nacht bei -10° stehen. Der Niederschlag wurde erst einige Stunden im Hochvakuum bei 30° vorgetrocknet und dann bis zur Gewichtskonstanz bei 60° getrocknet. Die Substanz ist amorph und schmilzt daher unscharf von etwa 90 bis gegen 125°.

3,553 mg Subst. gaben 8,934 mg CO<sub>2</sub> und 2,745 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>24</sub> H <sub>36</sub> O <sub>6</sub>	Ber. C	68,54	H	8,63%
	Gef. „	68,62	„	8,65%

Oxydation der Cassaidinsäure zur Diketo-cassensäure.

1 g Cassaidinsäure wurde in 10 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und mit einer 10-proz. Lösung von Chromtrioxyd in 90-proz. Eisessig tropfenweise versetzt, wobei man die Temperatur zwischen 35 und 40° hielt. Nach Zusatz von 2 Mol Chromsäure wurde die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt und nach Zugabe von noch 1 Mol Chromsäurelösung bis zum nächsten Tage stehen gelassen. Dann wurde die Lösung mit dem 5-fachen Volumen Wasser verdünnt und einige

Stunden im Eisschrank gelassen. Der körnig-krystalline Niederschlag wurde nun abgenutscht, mit heissem Wasser gewaschen, in 90-proz. warmem Aceton gelöst und filtriert. Das Filtrat wurde mit dem 6-fachen Volumen Wasser versetzt und einige Stunden im Eisschrank belassen. Die nunmehr ziemlich reinen Krystalle wurden auf der Nutsche gesammelt, mit Wasser gewaschen, nochmals aus Aceton-Wasser, dann aus Essigester umkrystallisiert und schliesslich bei 130° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 238—240° (Hochvakuum). Der Mischschmelzpunkt mit der auf die gleiche Weise aus Cassainsäure hergestellten Diketo-cassensäure, die den gleichen Schmelzpunkt aufwies, zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung.

3,812 mg Subst. gaben 10,07 mg CO<sub>2</sub> und 2,89 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>20</sub> H <sub>28</sub> O <sub>4</sub>	Ber. C 72,26	H 8,49%
	Gef. „ 72,10	„ 8,48%

$[\alpha]_D^{20} = -146^\circ (\pm 2^\circ)$  (in 95-proz. Äthylalkohol;  $c = 1$ )<sup>1)</sup>

Methylester. 0,75 g der Säure wurden in 25 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und mit Diazomethan verestert. Nach Abdampfen im Vakuum wurde der Ester in Äther aufgenommen, mit Natriumbicarbonatlösung im Scheidetrichter gewaschen, nochmals im Vakuum zur Trockne verdampft, dann zweimal aus Methanol-Wasser und zweimal aus Aceton-Hexan umkrystallisiert. Man erhielt auf diese Weise prächtige lange Nadeln, die nach dem Trocknen bei 100° im Hochvakuum den Smp. 129—130° aufwiesen. Ein aus Cassain hergestelltes Vergleichspräparat besass denselben Schmelzpunkt und zeigte bei der Mischprobe keine Schmelzpunktserniedrigung.

3,672 mg Subst. gaben 9,780 mg CO<sub>2</sub> und 2,891 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> O <sub>4</sub>	Ber. C 72,80	H 8,73%
	Gef. „ 72,68	„ 8,81%

$[\alpha]_D^{20} = -152^\circ (\pm 1^\circ)$  (in 95-proz. Äthylalkohol;  $c = 1$ )<sup>2)</sup>

### Katalytische Hydrierung des Cassaidins. Dihydro-cassaidin.

3 g Cassaidin vom Smp. 139,5° wurden in 100 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und bei Raumtemperatur in Gegenwart von 0,3 g Platinoxid-Katalysator mit Wasserstoff gesättigt. Die anfangs sehr rasch erfolgende Wasserstoffaufnahme war nach etwa 50 Minuten beendet, wobei genau die für 1 Mol berechnete Menge gebunden wurde.

Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wurde mit 300 cm<sup>3</sup> Wasser verdünnt und daraus die Dihydro-cassaidinbase mit Ammoniak gefällt. Der Niederschlag wurde nach einigem Stehen im Eisschrank abgenutscht, mit kaltem Wasser gewaschen und in Äther gelöst. Nach kurzem Trocknen der Lösung über Natriumsulfat wurde diese auf 60 cm<sup>3</sup> eingengt und 24 Stunden bei — 10° stehen gelassen. Die erhaltenen Krystalle wurden auf der Nutsche gesammelt und mit

<sup>1)</sup> Das  $[\alpha]_D^{20}$  der zum Vergleich herangezogenen, ebenso behandelten Diketo-cassensäure aus Cassain betrug  $-150^\circ (\pm 2^\circ)$ .

<sup>2)</sup> Das Vergleichspräparat aus der Cassainreihe wies die gleiche Drehung auf;  $[\alpha]_D^{20} = -154^\circ (\pm 1^\circ)$ .

wenig kaltem Äther gewaschen; sie schmolzen unscharf bei etwa 30°. Durch noch viermaliges Umkrystallisieren aus Äther konnte der Smp. auf 96—97° gebracht werden und blieb bei nochmaligem Umkrystallisieren nunmehr konstant. Der Mischschmelzpunkt, mit dem bei 115—116° schmelzenden Dihydro-cassain ergab eine erhebliche Schmelzpunktserniedrigung. Die Substanz wurde zur Analyse im Hochvakuum bei 60° getrocknet.

3,320 mg Subst. gaben 8,55 mg CO<sub>2</sub> und 3,10 mg H<sub>2</sub>O

2,821 mg Subst. gaben 0,091 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (20°, 723 mm)

C<sub>24</sub>H<sub>43</sub>O<sub>4</sub>N Ber. C 70,37 H 10,58 N 3,42%

Gef. „ 70,28 „ 10,45 „ 3,57%

$[\alpha]_D^{20} = 0^\circ (\pm 1^\circ)$  (in 95-proz. Äthylalkohol;  $c = 1$ )

Dihydro-cassain-hydrochlorid. 0,5 g Dihydro-cassain vom Smp. 96—97° wurden in 5 cm<sup>3</sup> Alkohol gelöst und nach Zusatz der berechneten Menge Salzsäure unter ständigem Umschwenken bis zur bleibenden Trübung mit Äther versetzt, worauf über Nacht bei -10° stehen gelassen wurde. Die hübschen, zu Gruppen vereinigten Krystallnadeln wurden nochmals aus Alkohol-Äther umkrystallisiert, mit Alkohol-Äther, dann mit reinem Äther gewaschen und bei 130° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 247° (im Hochvakuum).

3,707 mg Subst. gaben 8,773 mg CO<sub>2</sub> und 3,275 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>24</sub>H<sub>43</sub>O<sub>4</sub>N·HCl Ber. C 64,62 H 9,95%

Gef. „ 64,58 „ 9,89%

#### Alkalische Verseifung des Dihydro-cassains.

Dioxy-cassansäure. 1 g Dihydro-cassain wurde in 75 cm<sup>3</sup> Alkohol gelöst, mit 25 cm<sup>3</sup> n. Kalilauge versetzt und 45 Minuten unter Rückfluss sieden gelassen. Nach Zusatz von 30 cm<sup>3</sup> n. Salzsäure destillierte man den Alkohol im Vakuum ab, verdünnte mit 50 cm<sup>3</sup> Wasser und liess einige Stunden bei 0° stehen. Dann wurde die krystalline Säure auf der Nutsche gesammelt, mit Wasser gewaschen, zweimal aus Aceton-Wasser und dann zweimal aus Essigester umkrystallisiert. Nach dem Trocknen im Hochvakuum bei 120° schmolz die Substanz bei 262—265° (im Hochvakuum). Die Mischprobe mit der aus der Cassainreihe stammenden Dioxy-cassansäure von gleichem Schmelzpunkt (durch Reduktion mit Natrium und Alkohol aus Dihydro-cassainsäure gewonnen) zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung.

3,662 mg Subst. gaben 9,50 mg CO<sub>2</sub> und 3,33 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 70,97 H 10,13%

Gef. „ 70,80 „ 10,18%

$[\alpha]_D^{20} = -5^\circ (\pm 1^\circ)$  (in 0,1-n. Natronlauge;  $c = 1$ )<sup>1)</sup>

Methylester. 0,25 g der Säure wurden in Methanol gelöst und mit Diazomethan verestert. Die Lösung wurde im Vakuum zur Trockne verdampft, der Rückstand in Äther gelöst, im Scheidetrichter mit Sodalösung gewaschen und kurz über Natriumsulfat

<sup>1)</sup> Das Vergleichspräparat aus der Cassainreihe wies die gleiche Drehung auf;  $[\alpha]_D^{20} = -6^\circ (\pm 1^\circ)$ .

getrocknet. Nach Verdampfen des Äthers im Vakuum wurde der Ester zuerst zweimal aus Methanol-Wasser, dann zweimal aus Aceton-Hexan umkrystallisiert und bei 100° im Hochvakuum getrocknet. Smp. 172—174°. Die Mischprobe mit dem bei der gleichen Temperatur schmelzenden Methylester der aus Cassain gewonnenen Dioxy-cassansäure gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

3,750 mg Subst. gaben 9,840 mg CO<sub>2</sub> und 3,410 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>21</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 71,55 H 10,30%  
 Gef. „ 71,61 „ 10,18%

$[\alpha]_D^{20} = 0^{\circ} (\pm 1^{\circ})$  (in 95-proz. Äthylalkohol;  $c = 1$ )<sup>1)</sup>

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung *Hans Gubser*) ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen  
 Hochschule, Zürich.

## 92. Über Steroide

(26. Mitteilung)<sup>2)</sup>

### 21-Acetoxy-pregnan-3,20-dion und 21-Acetoxy-allo-pregnan-3,20-dion durch Hydrierung von Desoxy-corticosteron-acetat

von *A. Wettstein* und *F. Hunziker*.

(14. V. 40).

Im Verlaufe unserer Arbeiten in der Steroidreihe schien uns eine Untersuchung der partiellen katalytischen Hydrierung von Desoxy-corticosteron-acetat (I) von Interesse. Bei der Absättigung lediglich der Kohlenstoff-Doppelbindung solcher Cholestenon-artig gebauter Verbindungen ist die Möglichkeit der Entstehung von zwei Stereoisomeren gegeben, in denen die Ringe A und B in cis- bzw. trans-Stellung verknüpft sind. Normalerweise entsteht bei der katalytischen Hydrierung ausschliesslich oder überwiegend die erste Form, d. h. eine Verbindung der Pseudo-Cholestan-(Koprosterin-, Cholansäure-) Reihe<sup>3)</sup>. In mehreren Fällen, so beim Testosteron, Androstendion und Progesteron, wurden aber unter denselben Reduktionsbedingungen bevorzugt Verbindungen der trans-(Cholestan-, allo-Cholansäure-) Reihe<sup>4)</sup> erhalten. Dies war insbesondere auch bei den in 11-Stellung

<sup>1)</sup> Das Vergleichspräparat aus der Cassainreihe zeigte in Äthylalkohol ebenfalls keine Drehung.

<sup>2)</sup> 25. Mitteilung s. *Helv.* **23**, 400 (1940).

<sup>3)</sup> S. u. a. *H. Grasshof*, *Z. physiol. Ch.* **223**, 249 (1934); *L. Ruzicka*, *H. Brünnger*, *E. Eichenberger* und *J. Meyer*, *Helv.* **17**, 1407 (1934); *A. Butenandt* und *L. Mamoli*, *B.* **68**, 1854 (1935); *J. Sawlewicz* und *T. Reichstein*, *Helv.* **20**, 992 (1937).

<sup>4)</sup> *A. Butenandt*, *K. Tscherning* und *G. Hanisch*, *B.* **68**, 2097 (1935); *A. Butenandt* und *G. Fleischer*, *B.* **68**, 2094 (1935).