

309. Veratrum-Alkaloide.2. Mitteilung¹).**Über die Konstitution der Hexan-tetracarbonsäure aus Cevin und Germin**

von N. Elming, Ch. Vogel, O. Jeger und V. Prelog.

(13. X. 51.)

Die zwei wichtigsten Alkaloide aus *Veratrum sabadilla*, das Veratridin und Cevadin, liefern bei energischer Verseifung das Alkamin Cevin, $C_{27}H_{43}O_8N$, und Veratrumsäure bzw. Angelicasäure²). In letzter Zeit haben *A. Stoll & E. Seebeck*³) gezeigt, dass das Cevin nicht das primäre Verseifungsprodukt der beiden Esteralkaloide darstellt, da bei der milden alkalischen Verseifung aus ihnen ein Isomeres erhalten werden kann, das sie Cevagenin nannten. Das Cevagenin geht durch energische Einwirkung von Alkali in Cevin über.

Obwohl das Cevin eines der am leichtesten zugänglichen Alkamine der *Veratrum*-Reihe darstellt und Gegenstand zahlreicher Untersuchungen war, von welchen diejenigen von *W. A. Jacobs & L. C. Craig*⁴) hervorgehoben seien, ist über seine Konstitution und besonders über sein Gerüst wenig Sicheres bekannt. Gewisse Anhaltspunkte für die Einreihung des Cevins in die Gruppe der Steroid-Alkaloide wurden durch die Dehydrierungsergebnisse erhalten⁵). Aus dem sehr komplexen Dehydrierungsgemisch wurden neben zum grossen Teil unaufgeklärten Dehydrierungsprodukten β -Picolin und 2-Äthyl-5-methyl-pyridin als basische Bestandteile isoliert. Daneben wurde eine Reihe von Kohlenwasserstoffen erhalten, unter welchen das 1,2-Benz-hydrindan und mehrere Abkömmlinge des Fluorens zu erwähnen sind.

Die Versuche von *Craig & Jacobs*⁶), durch energische Oxydation von Cevin mit Chrom(VI)-oxyd zu Spaltstücken zu gelangen, aus

¹) 1. Mitt. Helv. **35**, 838 (1952).

²) Zusammenfassende Darstellung über die Chemie der *Veratrum*-Alkaloide findet man bei *T. A. Henry*, „The Plant Alkaloids“, 4th Edition, London 1949, S. 700; *L. F. Fieser & M. Fieser*, „Natural Products Related to Phenanthrene“, 3th Edition, New York 1949, S. 600 und ff. *H. G. Boit*, „Fortschritte der Alkaloidchemie seit 1933“, Berlin 1950, S. 315.

³) Helv. **35**, 1270 (1952).

⁴) *J. Biol. Chem.* **141**, 253 (1941) und vorangehende Arbeiten dieser Autoren, sowie *H. Jaffe & W. A. Jacobs*, *J. Biol. Chem.* **193**, 325 (1951).

⁵) *B. K. Blount*, *Soc.* **1935**, 122; *B. K. Blount & D. Crowfoot*, *Soc.* **1936**, 414; *L. C. Craig & W. A. Jacobs*, *J. Biol. Chem.* **129**, 79 (1939); **134**, 123 (1940); **139**, 263 (1941); mit *G. I. Lavin*, **139**, 277 (1941); **139**, 293 (1941).

⁶) *J. Biol. Chem.* **134**, 123 (1940) und **141**, 253 (1941).

welchen man auf die Konstitution des Alkamins schliessen könnte, führten zu einer Reihe von höchst interessanten Verbindungen, unter welchen eine optisch aktive Heptan-tetracarbonsäure, $C_{11}H_{16}O_8$, und eine ebenfalls optisch aktive Hexan-tetracarbonsäure, $C_{10}H_{14}O_8$, hervorzuheben sind. Die letztere gab beim Erhitzen ein Dianhydrid, $C_{10}H_{10}O_6$, welches bei der anschliessenden Pyrolyse unter Verlust von 1 Mol Kohlendioxyd ein optisch aktives Keton-anhydrid, $C_9H_{10}O_4$, lieferte.

Die gleiche Hexan-tetracarbonsäure, die durch Oxydation des Cevins mit Chrom(VI)-oxyd entsteht, wurde von *L. C. Craig & W. A. Jacobs*¹⁾ auch aus dem isomeren Alkamin Germin erhalten.

Wir haben diese Hexan-tetracarbonsäure und ihre Umwandlungsprodukte nochmals untersucht in der Hoffnung, dadurch weitere Anhaltspunkte zur Konstitutionsaufklärung des Cevins und Germins zu gewinnen.

Es konnte zuerst durch Oxydation nach *Kuhn-Roth* festgestellt werden, dass die Hexan-tetracarbonsäure keine C-Methyl-Gruppe enthält.

Im IR.-Absorptionsspektrum des aus ihr bereiteten Keton-anhydrides $C_9H_{10}O_4$ findet man im 6μ -Gebiet drei $\nu(C=O)$ -Banden: bei 1804, 1760 und 1750 cm^{-1} . Es folgt daraus zuerst, dass das Keton-Carbonyl in einem fünfgliedrigen Ring vorliegt; für höhergliedrige Ringketone würde man eine Carbonyl-Bande um 1700 cm^{-1} erwarten²⁾.

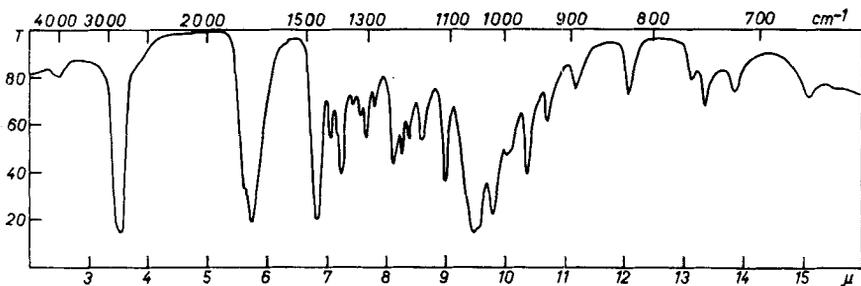


Fig. 1³⁾.

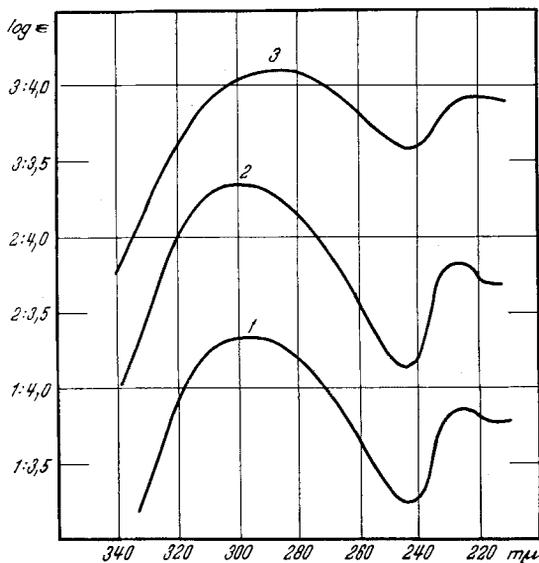
Mit Benzaldehyd in Anwesenheit von Natriumäthylat gibt das Keton-anhydrid $C_9H_{10}O_4$, unter gleichzeitiger Hydrolyse der Anhydrid-Gruppierung, das Monobenzal-Derivat, $C_{16}H_{16}O_5$, der ent-

¹⁾ *J. Biol. Chem.* **148**, 57 (1943).

²⁾ *R. N. Jones, V. Z. Williams, M. J. Whalen & K. Dobriner, Am. Soc.* **70**, 2024 (1948); *R. N. Jones, P. Humphries & K. Dobriner, Am. Soc.* **71**, 241 (1949); **72**, 956 (1950); *A. Meyer, O. Jeger, V. Prelog & L. Ruzicka, Helv.* **34**, 747 (1951).

³⁾ Das IR.-Absorptionsspektrum wurde in Nujol mit einem *Baird*-„double beam“-Spektrographen aufgenommen. Die Wellenzahlen der $\nu(C=O)$ -Banden wurden auch mit einem *Perkin-Elmer*-Spektrographen mit grösserer Dispersion kontrolliert. Herrn *A. Hübscher* verdanken wir die Aufnahme und Herrn Prof. *H. H. Günthard* die Diskussion dieser Spektren.

sprechenden Keto-dicarbonsäure. Die Benzal-Derivate der Fünfringketone einerseits und der sechs- und mehrgliedrigen Ketone andererseits, unterscheiden sich eindeutig durch ihre Absorption in UV.¹⁾ Wie aus der Fig. 2 zu ersehen ist, zeigt das Benzal-Derivat der Keto-dicarbonsäure (Kurve 1) eine mit dem Benzal-cyclopentanon (Kurve 2) praktisch identische Absorption im UV.

Fig. 2²⁾.

Kurve 1: Benzal-keto-dicarbonsäure $C_{16}H_{16}O_5$; Kurve 2: Benzal-cyclopentanon;
Kurve 3: Benzal-cyclohexanon.

Beide voneinander unabhängige Kriterien zeigen demnach eindeutig, dass im Keton-anhydrid $C_9H_{10}O_4$ ein Cyclopentanon-Derivat vorliegt.

Da im IR.-Absorptionsspektrum des Keton-anhydrids die für cyclische fünfgliedrige Säureanhydride typische Bande bei $1850-1880\text{ cm}^{-1}$ fehlt, kann man weiter schliessen, dass der Säureanhydrid-Ring mehr als fünfgliedrig ist³⁾. Die Abwesenheit von C-Methyl-Gruppen in der Hexan-tetracarbonsäure und die Entstehung des Fünfring-Ketons beschränken zunächst die Zahl der möglichen Konstitutionen für diese Säure auf 7 (I–VII). Von diesen enthält VII kein asymmetrisches Kohlenstoffatom. Von den beiden Tetracarbonsäuren III und IV sind je eine optisch inaktive meso-

¹⁾ H. S. French & L. Wiley, Am. Soc. 71, 3702 (1949).

²⁾ Die UV.-Absorptionsspektren wurden in alkoholischer Lösung mit einem Beckman-DU-Spektrographen aufgenommen.

³⁾ Nach unveröffentlichtem experimentellem Material aus unserem Laboratorium. Vgl. dazu B. L. Hutchings & Mitarb., Am. Soc. 74, 3711 (1952).

Form und je zwei optische Antipoden möglich. Die optischen Antipoden von der Konstitution III können nicht ohne Konfigurationswechsel an einem der Brückenköpfe ein bicyclisches Dianhydrid bzw. Keton-anhydrid liefern. Die Konfigurationsänderung würde aber zu einem symmetrischen Keton-anhydrid X ohne Methylen-Gruppen in α -Stellung zum Carbonyl führen. Die optischen Antipoden einer Hexan-tetracarbonsäure von der Konstitution IV müssten unter den angewandten Bedingungen relativ leicht in das bekannte Bicyclo-[0,3,3]-octan-dion-(2,6)¹⁾ übergehen.

Die vier theoretisch möglichen stereoisomeren Hexan-tetracarbonsäuren I können nur fünfgliedrige Säureanhydride VIII liefern und müssen auf Grund des IR.-Absorptionsspektrums des Keton-anhydrids ausgeschlossen werden.

Von der Hexan-tetracarbonsäure II sind zwei diastereomere Konfigurationen (also zwei Paare optischer Antipoden) möglich. Von diesen würde eine zu einer Cyclopentanon-dicarbonsäure mit trans-Lage der beiden Substituenten führen, die nur unter einer Konfigurationsänderung an einer der beiden Ringverknüpfungsstellen ein bicyclisches Keton-anhydrid IX geben könnte. Beide Diastereomere der Hexan-tetracarbonsäure II, ebenso wie die beiden optischen Antipoden der Konstitution VI, die nur 1 asymmetrisches Kohlenstoffatom enthält, müssten achtgliedrige Anhydride (IX bzw. XIII) geben, deren Entstehung unter den angewandten Bedingungen weniger wahrscheinlich ist, obwohl sie nicht ausgeschlossen werden kann.

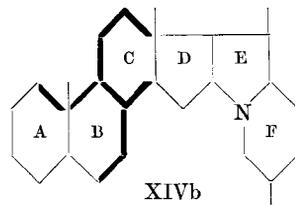
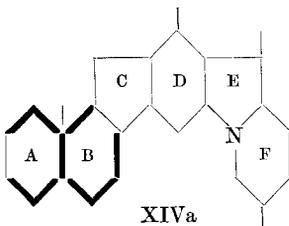
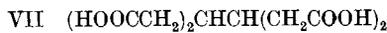
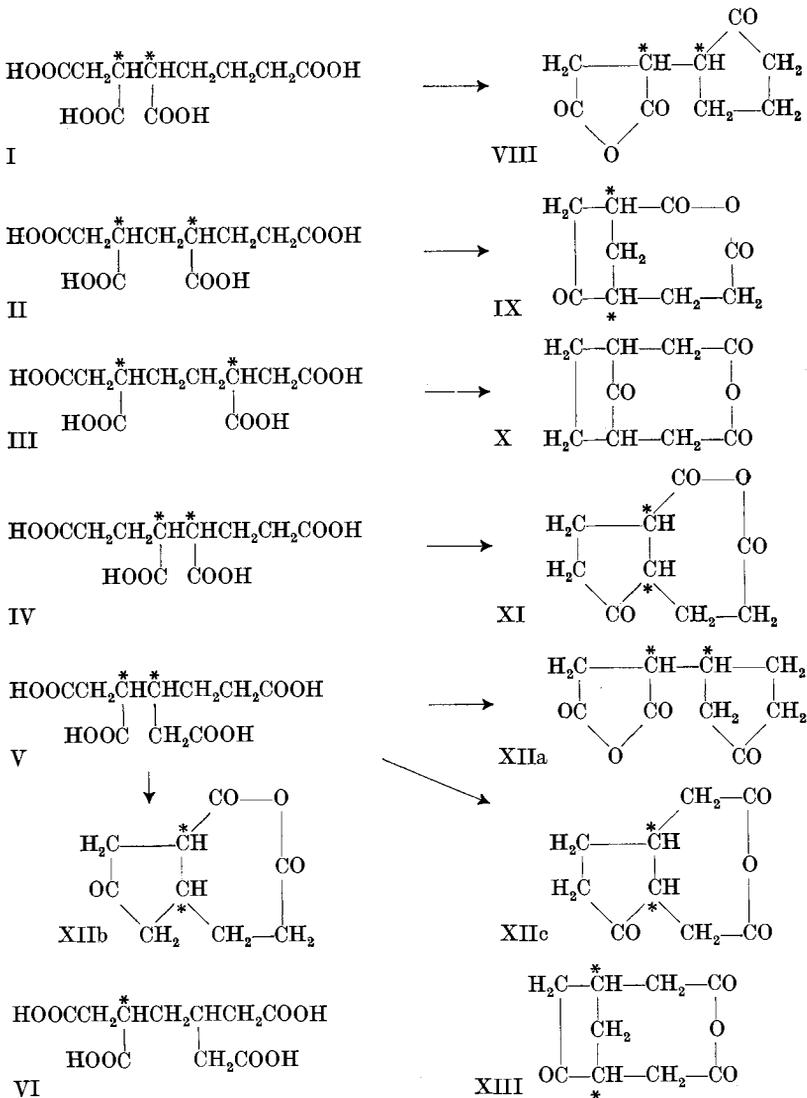
Es bleiben demnach für die Hexan-tetracarbonsäure die Konstitutionen II, V und VI zur Diskussion, von welchen wir zur Zeit V vorziehen. Es sei erwähnt, dass die Hexan-tetracarbonsäure V aus einer Verbindung mit Steroid-Alkaloid-Gerüst XIVa bzw. XIVb auf mehrere Arten entstehen kann²⁾. Solange man aber keine Annahmen über den Charakter und die Lage der 8 Sauerstofffunktionen des Cevins und des Germins macht, kann man zwischen diesen Entstehungsmöglichkeiten nicht entscheiden. Es lässt sich jedoch bereits heute die sichere Aussage machen, dass die Hexan-tetracarbonsäure in den Ringen A, B, C und D, und nicht D und E – wie früher angenommen worden war³⁾ – lokalisiert werden muss. Die Lokalisierung der Hexan-tetracarbonsäure im Gerüst, wird dann von grossem Nutzen für die weitere Konstitutionsaufklärung des Cevins und Germins sein, sobald es gelingt, die Lage wenigstens eines Teiles der Sauerstofffunktionen dieser Alkamine festzulegen⁴⁾.

¹⁾ L. Ruzicka, A. Borges de Almeida & A. Brack, *Helv.* **17**, 183 (1934).

²⁾ In den Formeln XIVa und XIVb sind zwei Möglichkeiten durch Fettdruck angedeutet.

³⁾ L. F. Fieser & M. Fieser l. c.

⁴⁾ Solche Versuche werden im Laboratorium von Prof. A. Stoll, Basel, [vgl. *Helv.* **35**, 1942 (1952)] und von den Drs. D. H. R. Barton und J. F. Eastham, London, durchgeführt. Wir danken diesen Herren für die freundliche Überlassung ihrer noch nicht veröffentlichten Abhandlungen.



(mit dem Gerüst der Säure V fett eingezeichnet)

Der *Rockefeller Foundation* in New York danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit. Der eine von uns (*N. E.*) dankt *Det teknisk-videnskabelige Forskningsraad* und dem *Otto Monsteds Fond* in Kopenhagen für ein Stipendium, welches ihm die Beteiligung an dieser Untersuchung ermöglichte.

Experimenteller Teil¹⁾.

Hexan-tetracarbonsäure-tetramethylester. 70 g Cevin wurden nach der Vorschrift von *L. C. Craig & W. A. Jacobs*²⁾ mit Chrom(VI)-oxyd in verd. Schwefelsäure oxydiert und die erhaltenen Säuren mit Diazomethan verestert. Die rohen Methylester wurden in *Hickman*-Kolben bei 0,15 mm fraktioniert. Die zwischen 150—164° übergehenden Fraktionen (7,4 g) kristallisierten beim Stehen bei -10°. Das abgесаugte kristalline Produkt wurde aus Äther dreimal umkristallisiert und zur Analyse bei Zimmertemperatur im Hochvakuum getrocknet. Smp. 65—66°; $[\alpha]_D = +21^\circ$ ($c = 0,97$ in Chloroform).

3,650 mg Subst. gaben 7,052 mg CO₂ und 2,304 mg H₂O

4,986 mg Subst. verbrauchten bei der Methoxylbestimmung nach *Vieböck & Brecher* 18,695 mm³ 0,02-n. Na₂S₂O₃

6,690 mg Subst. verbrauchten bei der C-Methyl-Bestimmung nach *Kuhn-Roth* keine Lauge.

C₁₄H₂₂O₈ Ber. C 52,82 H 6,97 4 OCH₃ 39,00%
Gef. „ 52,73 „ 7,07 4 „ 38,78%

Hexan-tetracarbonsäure. Die durch 7stündiges Erhitzen des Hexan-tetracarbonsäure-tetramethylesters mit 0,5-n. alkoholischer Kalilauge erhaltene freie Säure schmilzt nach Umlösen aus Äther-Petroläther bei 150—155° (unter Zers.). Zur Analyse gelangte eine Probe, die noch zweimal aus Aceton-Äther umkristallisiert und im Hochvakuum 36 Std. bei 50° getrocknet wurde. Smp. 155—158° (unter Zers.); $[\alpha]_D = +29^\circ$ ($c = 0,66$ in Aceton).

3,747 mg Subst. gaben 6,270 mg CO₂ und 1,836 mg H₂O

C₁₀H₁₄O₈ Ber. C 45,80 H 5,38% Gef. C 45,67 H 5,48%

Auch die freie Säure zeigte keine C-Methyl-Gruppe nach *Kuhn-Roth*.

Keton-anhydrid. Portionen von 150 mg reiner Hexan-tetracarbonsäure wurden bei 10 mm auf 200—250° erhitzt. Das kristalline Pyrolysenprodukt wurde durch Sublimation und Kristallisation aus Aceton-Äther gereinigt; Ausbeute 50% d.Th.; Smp. 117—118°; $[\alpha]_D = +130^\circ$ ($c = 0,62$ in Aceton).

3,686 mg Subst. gaben 7,971 mg CO₂ und 1,798 mg H₂O

C₉H₁₀O₄ Ber. C 59,33 H 5,53% Gef. C 59,01 H 5,46%

Benzal-keto-dicarbonsäure. 300 mg Keton-anhydrid wurden mit Natrium-äthylat, hergestellt aus 100 mg Natrium und 5 cm³ abs. Alkohol, versetzt und das ausgeschiedene Natriumsalz durch Zugabe einiger Tropfen Wasser gelöst. Dieser Lösung wurden 200 mg frisch destillierter Benzaldehyd zugefügt, und das Reaktionsgemisch liess man 4 Tage bei Zimmertemperatur stehen. Das Produkt wurde mit Wasser verdünnt, mit verd. Schwefelsäure vorsichtig angesäuert und das ausgeschiedene Öl in Äther aufgenommen. Die kristalline Verbindung wurde einmal aus Äther umgelöst; Ausbeute 300 mg Substanz vom Smp. 193—194°.

Zur Analyse gelangte ein noch zweimal aus Aceton-Äther umkristallisiertes und im Hochvakuum 3 Tage bei 20° getrocknetes Präparat. Smp. 195—196°; $[\alpha]_D = -41^\circ$ ($c = 0,85$ in Aceton).

3,616 mg Subst. gaben 8,830 mg CO₂ und 1,813 mg H₂O

C₁₆H₁₆O₅ Ber. C 66,66 H 5,59% Gef. C 66,64 H 5,61%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung *W. Manser*) ausgeführt.

¹⁾ Die Smp. sind korrigiert und wurden in einer im Hochvakuum evakuierten Kapillare bestimmt. Die optischen Drehungen wurden in einem Rohr von 1 dm Länge gemessen.

²⁾ *J. Biol. Chem.* **134**, 123 (1940); **141**, 253 (1941).

Zusammenfassung.

Für die Hexan-tetracarbonsäure $C_{10}H_{14}O_8$, ein von *L. C. Craig* & *W. A. Jacobs* (l. c.) beschriebenes wichtiges Abbauprodukt der Veratrum-Alkamine Cevin und Germin, wird auf Grund neuen Tatsachenmaterials die Konstitution einer 3-Carboxy-4-carboxymethylheptandisäure-(1,7) (V) vorgeschlagen.

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

310. Spektrophotometrische Untersuchung saurer Chloritlösungen

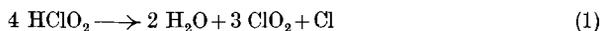
von **W. Buser** und **H. Hänisch**¹⁾.

(13. X. 52.)

Natriumchlorit wird in sauren Lösungen unter Entwicklung von Chlordioxyd zersetzt. Obschon die Textilindustrie von dieser Reaktion in grossem Masstab Gebrauch macht, ist über den Reaktionsmechanismus noch wenig bekannt. Das dürfte damit zusammenhängen, dass eine zuverlässige und rasche Analyse des entstehenden Reaktionsgemisches nicht ganz einfach durchzuführen ist. Im Zusammenhange mit Versuchen zu einer potentiometrischen Bestimmung von Chlor-Sauerstoff-Verbindungen nebeneinander interessierte uns speziell die Bildungsgeschwindigkeit des ClO_2 in Chloritlösungen und ihre Abhängigkeit vom pH. Bei der Messung der ClO_2 -Konzentrationen erwies sich das *Beckman*-Quarz-Spektrophotometer mit einem Messbereich im UV. bis zu einer Wellenlänge von ca. 2000 Å als wertvolles Hilfsmittel. Seine Verwendung gestattet eine rasche Analyse dieses Systems, ohne dass es durch Eingriffe verändert wird.

Wenn Chlorit mit verdünnter Säure zersetzt wird, treten als Reaktionsprodukte vorwiegend $HClO_2$, ClO_2 , ClO_3' und Cl' in Erscheinung. $HClO_2$ spielt dabei die Rolle eines wenig stabilen Zwischenproduktes. Die Zersetzungsgeschwindigkeit nimmt mit sinkendem pH und mit steigender Temperatur zu.

*Meybeck*²⁾ erwähnt, dass unter gewissen, allerdings nicht näher definierten Bedingungen ein Zerfall des Chlorits in Sauerstoff und Chlorid stattfindet, ohne dass ClO_2 entsteht. *Laséque*³⁾ fand in Lösungen mit chloriger Säure auch Chlor, dessen Bildung er wie folgt formuliert:



In zwei Arbeiten amerikanischer Forscher⁴⁾ ist der neuere Stand der Kenntnisse über die Chloritchemie zusammengefasst. Sie fanden bei pH-Werten $> 2,5$ bei Gegenwart von wenig Chlorid kein Cl_2 . In sauren Lösungen fanden sie bei den meisten Versuchen mit höheren Chloritkonzentrationen für das Verhältnis der Reaktionsprodukte $ClO_2:ClO_3'$ den

¹⁾ Diese Untersuchung wurde als Teil der Lizentiatsarbeit des einen von uns (*H. H.*) ausgeführt.

²⁾ *H. J. Meybeck*, Textilrundschaue 5, 349 (1950).

³⁾ *Laséque*, C. r. 155, 158 (1912).

⁴⁾ *M. C. Taylor, J. F. White, C. P. Vincent & G. L. Cunningham*, Ind. Eng. Chem. 32, 899 (1940); *J. F. White, M. C. Taylor & G. P. Vincent*, Ind. Eng. Chem. 34, 782 (1942).