

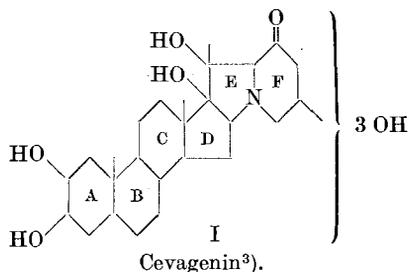
25. Über zwei Isomere des α -Cevins.

5. Mitteilung über Veratrum-Alkaloide¹⁾

von A. Stoll und E. Seebeck.

(11. XII. 52.)

Vor kurzem konnten wir zeigen, dass die Esteralkaloide Cevadin und Veratridin bei der schonenden alkalischen Hydrolyse in Cevagenin²⁾ und Angelikasäure, bzw. Veratrumsäure gespalten werden. In einer weiteren Arbeit stellten wir für das Cevagenin die Konstitutionsformel I³⁾, in welcher die Lage von drei Hydroxylgruppen noch unbestimmt ist, zur Diskussion.



Bei der alkalischen Hydrolyse der Esteralkaloide erhielten wir ausser dem kristallisierten Cevagenin aus der Mutterlauge eine basisch reagierende, amorphe Fraktion, die in Feinsprit eine spezifische Drehung von $[\alpha]_D^{20} = -23,9^{\circ}$ aufwies. Aus dieser liessen sich weder weitere Mengen Cevagenin noch das bekannte α -Cevin isolieren. Beim Erhitzen mit 20-proz. alkoholischer Kalilauge lagert sie sich indessen zu einer einheitlichen Substanz um, denn beim Erkalten der Lösung kristallisiert das Kaliumsalz des α -Cevins⁴⁾ in langen, feinen Nadeln aus.

Als α -Cevin⁵⁾ wird das schon lange bekannte aus Wasser in grossen Prismen kristallisierende Cevin bezeichnet, das um 155° sintert und zwischen $195-200^{\circ}$ ⁶⁾ bzw. $169-172^{\circ}$ ⁵⁾ schmilzt. α -Cevin

¹⁾ 4. Mitteilung, A. Stoll & E. Seebeck, Helv. **35**, 1942 (1952).

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

³⁾ Die Schreibweise des Ringgerüsts entspricht der von W. A. Jacobs und Mitarbeitern vorgeschlagenen und von Fieser leicht modifizierten Formulierung. Diese kann noch nicht als gesichert gelten. Es käme u. a. auch eine Formel mit einem 5-gliedrigen Ring C in Frage. Vgl. L. & M. Fieser, Natural Products related to Phenanthrene, Am. Chem. Soc. Monograph No. 70, New York 1949, p. 606, sowie N. Elming, Ch. Vogel, O. Jeger & V. Prelog, Helv. **35**, 2541 (1952).

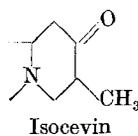
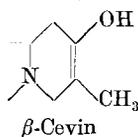
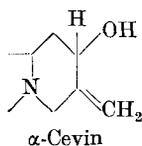
⁴⁾ Über die Zusammensetzung des Kaliumsalzes des α -Cevins vgl. R. Dietzel & H. Auterhoff, Arzneimittelforschung **2**, 445 (1952).

⁵⁾ H. Jaffe & W. A. Jacobs, J. Biol. Chem. **193**, 325 (1951).

⁶⁾ M. Freund, B. **37**, 1946 (1904).

besitzt in reinem Alkohol eine spezifische Drehung von $[\alpha]_D^{20} = -17,5^0$, in verdünntem Alkohol eine solche von $[\alpha]_D^{20} = -18,6^0$ ¹⁾. Im UV.-Absorptionsspektrum zeigt es kein charakteristisches Maximum.

α -Cevin erfährt nach *Jaffe & Jacobs*²⁾ in verdünnter alkoholischer Natronlauge unter charakteristischer Veränderung des UV.-Spektrums (Maximum bei 320 m μ , log $\epsilon = 2,34$) Isomerisierung zu einer aus dieser Lösung mit Chloroform extrahierbaren Base, zum β -Cevin ($[\alpha]_D^{20} = -18,0^0$ in Alkohol), das im Gegensatz zum α -Cevin im UV.-Spektrum ein Maximum bei 275 m μ aufweist. Beim Versuch, das β -Cevin aus verdünntem Alkohol zu kristallisieren, fiel mehr als die Hälfte des Ansatzes als kristallisiertes α -Cevin aus, und die Mutterlauge davon zeigte im UV.-Spektrum eher eine geringere, denn eine erhöhte Extinktion. Beim amorphen β -Cevin dürfte es sich demnach nicht um eine einheitliche Substanz handeln. Da α - und β -Cevin unter den üblichen Bedingungen kein Oxim gaben, wohl aber in Gegenwart von alkoholischer Natronlauge, so nahmen die genannten Autoren an, dass das Oxim nicht aus dem α -, bzw. β -Cevin entstehe, sondern aus einem noch unbekanntem Isocevin. Für die drei Cevine schlugen sie die nachfolgenden Formulierungen vor:



Diesen Erwägungen fehlte jedoch die experimentelle Grundlage, weil das amorphe β -Cevin keine einheitliche Substanz ist. Das war schon aus den vorstehenden Angaben zu schliessen und geht eindeutig aus den nachstehenden Versuchen hervor, in denen es uns gelang, alle isomeren Formen des Cevins in kristallisierter Form zu fassen.

Wir konnten nämlich aus der amorphen Fraktion der Mutterlauge des Cevagenins ein noch unbekanntes kristallisiertes Alkamin isolieren, das wir auf Grund seiner chemischen und physikalischen Eigenschaften als γ -Cevin bezeichnen. Zur Gewinnung des γ -Cevins wird das amorphe Präparat in 3-proz. Zitronensäure gelöst und mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt, wobei schmierige, dunkle Zersetzungsprodukte in das organische Lösungsmittel übergehen. Dann wird die aus der sauren, wässrigen Lösung regenerierte und getrocknete rohe Base in Methanol-Äther gelöst, woraus im Verlauf von zwei Tagen das γ -Cevin auskristallisiert. Beim Umkristallisieren aus Äther werden Prismen erhalten, die zwischen 200–205⁰ unter Zersetzung schmelzen und in Alkohol eine spezifische Drehung von $[\alpha]_D^{20} = -27,0^0$

¹⁾ A. K. Macbeth & R. Robinson, Soc. **121**, 1571 (1922).

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

aufweisen. Im UV.-Spektrum zeigt das γ -Cevin keine charakteristische Absorptionsbande. γ -Cevin, dem die Bruttoformel $C_{27}H_{43}O_8N$ zukommt, ist in Äther wie das mit ihm isomere Cevagenin schwer löslich. Im Gegensatz dazu ist das isomere α -Cevin in Äther leicht löslich. γ -Cevin löst sich in 84-proz. Schwefelsäure (2 mg Alkaloid in 10 cm³ Säure) erst farblos; nach etwa einer halben Min. beginnt die Lösung sich violett zu färben.

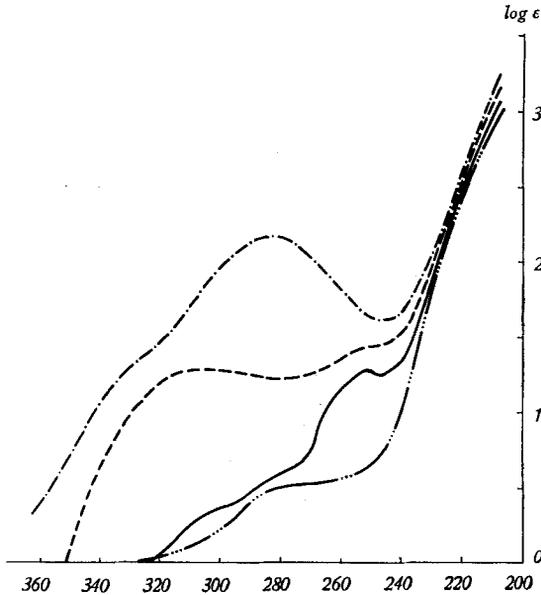


Fig. 1.

UV.-Spektren der vier isomeren Alkamine $C_{27}H_{43}O_8N$.

Cevagenin	-----	γ -Cevin	—————
α -Cevin	- · - · -	δ -Cevin	- - - - -

Reinstes γ -Cevin lagert sich selbst beim Aufbewahren in kristallisierter Form im Verlauf von zwei bis drei Wochen in ein neues Alkamin um, das wir δ -Cevin nennen wollen. Zum nämlichen Alkamin gelangt man vom γ -Cevin, wenn man dasselbe mehrmals aus Aceton-Äther umkristallisiert. δ -Cevin kristallisiert aus Äther in feinen Nadeln, die von 165° an sintern und von 170° an schmelzen, ohne dass sie einen scharfen Smp. aufweisen. δ -Cevin besitzt in Alkohol eine spezifische Drehung von $[\alpha]_D^{20} = -26,4^\circ$; im UV.-Spektrum zeigt es ein deutliches Maximum bei 305 m μ ($\log \epsilon = 1,28$).

Beim Erwärmen mit 20-proz. alkoholischer Kalilauge lagern sich die drei isomeren Alkamine, das Cevagenin, das γ -Cevin und das δ -Cevin in das schon bekannte α -Cevin um.

Auf Grund der vorliegenden Ergebnisse ist es wahrscheinlich, dass sich die vier isomeren, kristallisierten Alkamine $C_{27}H_{43}O_3N$ nur durch die Lage der Doppelbindung im Ring F unterscheiden, was wir in nachfolgenden partiellen Konstitutionsformeln zum Ausdruck bringen möchten¹⁾.

Für diese Formulierungen spricht zunächst das chemische Verhalten der Substanzen bei der Acetylierung. Bemerkenswert ist die Tatsache, dass Wasserabspaltung aus der Molekel bei der Acetylierung mit Essigsäureanhydrid und Pyridin, bzw. Perchlorsäure nur beim Cevagenin, das wir als β -Oxyketon auffassen, und beim γ -Cevin, bzw. δ -Cevin, die wir als α, β -ungesättigte tertiäre Alkohole formulieren intritt. α -Cevin indessen liefert unter den angeführten Bedingungen nur ein Tetraacetyl- α -cevin, da darin die Hydroxylgruppe am C 20 durch keine funktionellen benachbarten Gruppen gelockert wird. Die Formeln tragen auch der Tatsache Rechnung, dass das γ -Cevin als En-amin und das δ -Cevin als Enol-betain nach der Acetylierung mit Essigsäureanhydrid und Perchlorsäure dasselbe Enol-acetat geben.

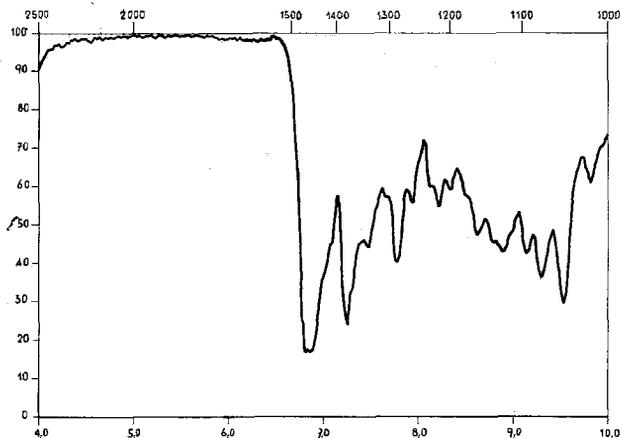
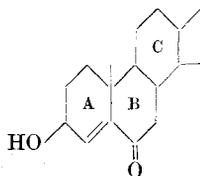


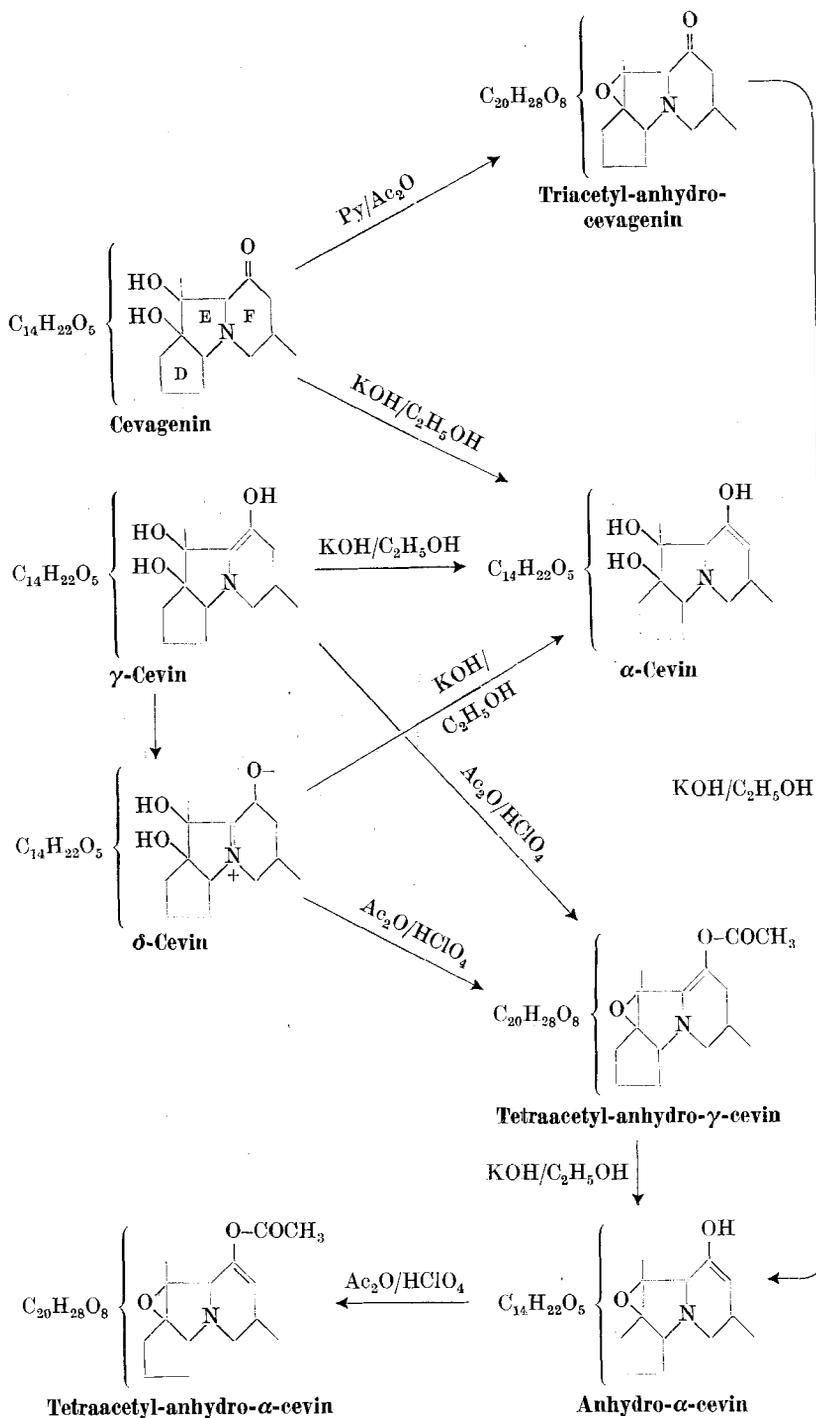
Fig. 2.
IR.-Spektrum von δ -Cevin.

Die UV.- und IR.-Absorptionsspektren²⁾ lieferten weitere Hinweise über die Lage der Doppelbindung im Ring F. So zeigt das

¹⁾ H. Austerhoff [Österr. Apoth. Ztg. **6**, 728 (1952)] schlägt für das Cevagenin die nebenstehende Partialformel vor, doch spricht das von ihm angeführte UV.-Spektrum (Maxima bei 260 und 290 $m\mu$) eindeutig gegen diese Formulierung. Das Absorptionsmaximum von Δ^4 -Cholesten-3 β -ol-6-on liegt nämlich bei 239 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 3,8) (vgl. J. M. Heilbron, E. R. H. Jones & F. S. Spring, Soc. **1937**, 801).

²⁾ Für die Aufnahmen der UV.-Spektren möchten wir auch an dieser Stelle Herrn Dr. A. Zoller von der Organisch-chemischen Anstalt der Universität Basel, und für die Aufnahmen und die Diskussion der IR.-Spektren Herrn Prof. Dr. Günthard von der ETH. in Zürich verbindlich danken.

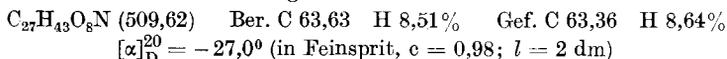




Cevagenin sowohl im UV.-Spektrum als auch im IR.-Spektrum¹⁾ die für die Ketogruppe charakteristische Absorptionsbande. Während das α -Cevin im UV.-Spektrum kein charakteristisches Maximum besitzt, tritt im IR.-Spektrum desselben bei 1635 cm^{-1} eine neue Bande auf, die auf das Vorliegen einer Enolgruppe hinweist. Dafür spricht auch der Befund, dass das α -Cevin ein kristallisiertes Kaliumsalz bildet. Ähnlich wie beim Spektrum des α -Cevins liegen die Verhältnisse bei den Spektren des γ -Cevins und des Anhydro- α -cevin. Im IR.-Spektrum des δ -Cevins fehlen bei 1707 cm^{-1} die für die Ketogruppe und bei 1635 cm^{-1} die für die Äthylen-Doppelbindung, bzw. Enolgruppe charakteristischen Absorptionsbanden, dafür tritt im UV.-Spektrum des δ -Cevins bei $305\text{ m}\mu$ ein neues Maximum auf.

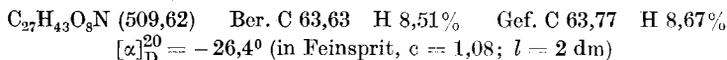
Experimenteller Teil.

1. Die Isolierung von γ -Cevin aus der amorphen Fraktion der Mutterlauge des Cevagenins. Die Lösung von $12,5\text{ g}$ des amorphen Präparates $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -23,9^{\circ}$ in 200 cm^3 3-proz. Zitronensäure wird mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt, wobei kleine Mengen eines dunklen, schmierigen Harzes in das organische Lösungsmittel übergehen. Dann wird die farblose wässrige Lösung mit 2-n. Natronlauge bis zur eben phenolphthalein-alkalischen Reaktion versetzt und wiederholt mit Chloroform ausgeschüttelt. Die mit Wasser gewaschenen und durch ein trockenes Papier filtrierten, vereinigten Chloroformauszüge werden im Vakuum zur Trockne eingedampft. Nach dem Lösen des amorphen, schaumigen Rückstandes in möglichst wenig Methanol und Zugabe von Äther bis zur beginnenden Trübung kristallisiert das γ -Cevin im Laufe von zwei Tagen in langen, feinen Nadeln aus. Beim Umkristallisieren aus viel Äther werden Prismen erhalten, die zwischen 200 – 205° unter Zersetzung schmelzen.

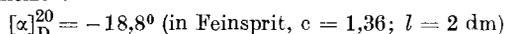


2. Umlagerung von γ -Cevin in δ -Cevin. Im Laufe von etwa zwei Wochen lagert sich das kristallisierte γ -Cevin allmählich in das δ -Cevin um. Letzteres kristallisiert aus Äther in langen, feinen Nadeln, die bei 165° sintern und von 170° an schmelzen, ohne einen scharfen Smp. aufzuweisen.

Durch wiederholtes Umkristallisieren aus Aceton-Äther lagert sich das γ -Cevin rasch in die δ -Form um, die dann mehrmals aus reinem Äther umkristallisiert wird.



3. Die Umlagerung von γ -Cevin zum α -Cevin. Die Lösung von 500 mg γ -Cevin in 5 cm^3 20-proz. alkoholischer Kalilauge wird auf dem Wasserbad 25 Min. zum gelinden Sieden erwärmt. Nach dem Erkalten und Animpfen der Lösung kristallisiert das Kaliumsalz des α -Cevins in langen, feinen Nadeln praktisch quantitativ; es wird nach 24stündigem Stehen bei Zimmertemperatur abfiltriert und mit Äther gewaschen. Dann löst man die farblosen Kristalle in 2 cm^3 Wasser und leitet in die Lösung Kohlensäure ein, worauf nach kurzer Zeit ein schmieriger Niederschlag ausfällt, der nach längerem Einleiten von Kohlensäure wieder in Lösung geht. Die klare, farblose Lösung wird nun mit 2-n. Ammoniak bis zur beginnenden Trübung versetzt. Nach 2-tägigem Stehen der Lösung bei 0° ist das α -Cevin in grossen Prismen auskristallisiert, die bei 160° sintern und bei 170° unscharf schmelzen.



¹⁾ I.R.-Spektren von Cevagenin und α -Cevin vgl.: *A. Stoll & E. Seebeck, Helv.* **35**, 1270 (1952).

4. Die Umlagerung von δ -Cevin zum α -Cevin verläuft unter den gleichen Bedingungen, wie sie im 3. Abschnitt für γ -Cevin beschrieben sind.

5. Tetraacetyl-anhydro- γ -cevin aus γ -Cevin. *Tetraacetyl-anhydro- γ -cevin-perchlorat*. Die Suspension von 2,0 g reinem γ -Cevin in 12 cm³ Essigsäureanhydrid wird unter Kühlung in kleinen Portionen mit insgesamt 0,4 cm³ 70-proz. Perchlorsäure versetzt. Dabei steigt die Temperatur des Reaktionsgemisches auf 50—60^o, und das γ -Cevin geht vollständig in Lösung. Nach 20stundigem Stehen bei Zimmertemperatur fügt man zur farblosen Lösung unter Kühlung vorsichtig 30 cm³ Methanol hinzu und lässt dann 2 Std. bei Zimmertemperatur stehen. Die im Vakuum auf ein kleines Volumen eingeengte Lösung wird mit Wasser bis zur beginnenden Trübung versetzt, worauf das perchlorsaure Salz des Tetraacetyl-anhydro- γ -cevin auskristallisiert. Bei zweimaligem Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol erhält man das Salz in langen, feinen Nadeln, die bei 240^o unter Zersetzung schmelzen. Tetraacetyl-anhydro- γ -cevin-perchlorat kristallisiert mit drei Mol Kristallwasser, die es erst bei höherer Temperatur und unter Zersetzung abgibt.

$C_{35}H_{49}O_{11}N \cdot HClO_4, 3 H_2O$ (814,26) Ber. C 51,60 H 6,93% Gef. C 51,61 C 6,83%

Tetraacetyl-anhydro- γ -cevin. 1,0 g reines perchlorsaures Salz des Tetraacetyl-anhydro- γ -cevin wird in 20 cm³ Chloroform gelöst und mit 5 cm³ 2-n. Ammoniak geschüttelt. Nach dem Waschen der Chloroformauszüge mit Wasser und Eindampfen im Vakuum bleibt ein farbloser, amorpher Rückstand, aus welchem nach dem Lösen in Äther und Zugabe von wenig Petroläther das Tetraacetyl-anhydro- γ -cevin in viereckigen Tafeln auskristallisiert. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus Äther-Petroläther schmelzen diese zwischen 256—259^o unter Zersetzung.

$C_{35}H_{49}O_{11}N$ (659,74) Ber. C 63,71 H 7,48 —COCH₃ 26,09%
Gef. ,, 63,87 ,, 7,64 ,, 25,10%

$[\alpha]_D^{20} = +80,6^o$ (in Feinsprit, $c = 1,03$; $l = 2$ dm)

6. Tetraacetyl-anhydro- γ -cevin aus δ -Cevin. 1,0 g reines δ -Cevin wird mit Essigsäureanhydrid und Perchlorsäure unter den im 5. Abschnitt beschriebenen Bedingungen acetyliert. Nach dem Zerlegen des perchlorsauren Salzes mit 2-n. Ammoniak erhält man das Tetraacetyl-anhydro- γ -cevin, das zwischen 256—259^o unter Zersetzung schmilzt.

$[\alpha]_D^{20} = +80,1^o$ (in Feinsprit, $c = 1,11$; $l = 2$ dm)

Die kristallisierte Base gab mit Tetraacetyl-anhydro- γ -cevin, das aus γ -Cevin hergestellt wurde, keine Smp.-Erniedrigung.

7. Anhydro- α -cevin aus Triacetyl-anhydrocevacenin. Die Lösung von 1,0 g Triacetyl-anhydrocevacenin¹⁾ in 10 cm³ 20-proz. alkoholischer Kalilauge wird auf dem Wasserbad 30 Min. zum gelinden Sieden erhitzt. Nach Zugabe von 20 cm³ Wasser dampft man die Lösung im Vakuum bis zur öligen Abscheidung des Alkamins ein und nimmt dann die Base durch wiederholtes Ausschütteln in Äther auf. Die vereinigten Ätherauszüge liefern nach dem Waschen mit Wasser, Trocknen über Natriumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels 780 mg eines leicht gelb gefärbten Schaumes, der in 3 cm³ Aceton gelöst wird. Nach Zugabe von Wasser bis zur beginnenden Trübung und Animpfen kristallisiert das Anhydro- α -cevin im Laufe von zwei Tagen in feinen Blättchen, die nach einmaligem Umkristallisieren aus verdünntem Aceton 210 mg wiegen, bei 160^o sintern und zwischen 174—178^o unter Zersetzung schmelzen.

Mit Anhydro- α -cevin, das durch alkalische Verseifung von Diacetyl-anhydrocevacidin¹⁾ gewonnen wurde, gaben die Kristalle keine Erniedrigung des Smp.

8. Anhydro- α -cevin aus Tetraacetyl-anhydro- γ -cevin. 3,0 g reines Tetraacetyl-anhydro- γ -cevin werden unter den im 7. Abschnitt beschriebenen Bedingungen mit 20-proz. alkoholischer Kalilauge erhitzt. Nach dem Kristallisieren aus verdünntem Aceton erhält man 370 mg rohes Anhydro- α -cevin, das nach einmaligem Umkristallisieren aus verdünntem Aceton Blättchen liefert, die bei 160^o sintern und zwischen 173—176^o unter Zersetzung schmelzen.

¹⁾ A. Stoll & E. Seebeck, Helv. 35, 1942 (1952).

Mit dem aus Diacetyl-anhydro-cevadin gewonnenen Anhydro- α -cevin geben die Kristalle keine Smp.-Depression.

9. Tetraacetyl-anhydro- α -cevin. Die Lösung von 2,0 g Anhydro- α -cevin in 20 cm³ Essigsäureanhydrid wird vorsichtig mit 0,5 cm³ 70-proz. Perchlorsäure versetzt, wobei sich das Reaktionsgemisch allmählich auf 50° erwärmt. Nach 20stündigem Stehen lassen bei Zimmertemperatur fügt man unter Kühlung langsam 20 cm³ Methanol hinzu und engt die Lösung nach zweistündigem Stehen bei 20° im Vakuum auf ein kleines Volumen ein. Nach Zugabe von Wasser bis zur beginnenden Trübung kristallisiert das perchlorsaure Salz des Tetraacetyl-anhydro- α -cevin in Prismen aus. Die noch feuchten Kristalle werden in 30 cm³ Chloroform gelöst und mit 10 cm³ 2-n. Ammoniak geschüttelt. Nach dem Waschen der Chloroformlösung mit Wasser und Eindampfen im Vakuum bleibt ein farbloser, amorpher Rückstand, aus welchem nach dem Lösen in 20 cm³ Äther das Tetraacetyl-anhydro- α -cevin in langen, feinen Nadeln auskristallisiert. Einmaliges Umkristallisieren aus heissem Äther liefert Kristalle, die sich von 220° an braun färben und zwischen 284 und 290° unter Zersetzung schmelzen.

C₃₅H₄₉O₁₁N (659,74) Ber. C 63,71 H 7,49% Gef. C 63,79 H 7,60%
 $[\alpha]_D^{20} = +91,6^{\circ}$ (in Chloroform; $c = 1,01$; $l = 2$ dm)

Zusammenfassung.

Aus der Alkaminfraktion, die nach der schonenden alkalischen Hydrolyse von Cevadin bzw. Veratridin erhalten wird, liess sich ausser dem Cevagenin ein neues, instabiles, kristallisiertes Alkamin, das γ -Cevin gewinnen, das sich im kristallisierten Zustand allmählich in ein drittes bisher ebenfalls unbekanntes Isomeres, in δ -Cevin umlagert. Alle drei isomeren Alkamine geben beim Erwärmen mit alkoholischer Kalilauge das schon bekannte α -Cevin.

Cevagenin, α -, γ - und δ -Cevin unterscheiden sich nach unserer Auffassung voneinander nur durch die Lage der Doppelbindung im Ring F. Für die vier Isomeren C₂₇H₄₃O₈N werden Konstitutionsformeln angegeben, die durch das chemische Verhalten dieser Alkamine bei der Acetylierung und durch die UV.- und IR.-Spektren gestützt werden.

Pharmazeutisch-Chemisches Laboratorium „Sandoz“, Basel.

26. Sur l'inhomogénéité des amylopectines de tapioca et de waxy maize.

Recherches sur l'amidon 52¹)

par Kurt H. Meyer † et W. Settele.

(9 XII 52)

On sait que l'amidon est constitué de deux polysaccharides très voisins, l'amylose et l'amylopectine, qui diffèrent du fait que le premier est plutôt linéaire alors que le second est ramifié. Il résulte pourtant de cette simple différence de constitution un comporte-

¹) Précédente communication: Helv. **34**, 308 (1951).