

Die Hypothese, dass die Pulverabscheidung einsetzt, wenn eine Entladung von komplexen Ionen beginnt, entspricht somit nicht den tatsächlichen Verhältnissen.

### Zusammenfassung.

Die Theorie der Entladung von komplexen Ionen bei der elektrolitischen Abscheidung von Metallpulvern wird kurz diskutiert an Hand der quantitativen Verknüpfung des Beginns der Pulverbildung mit den Transportvorgängen an der Kathode.

Laboratorium für physikalische Chemie und Elektrochemie  
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

## 252. Nachweis einer $\alpha$ -Ketol-Gruppierung im Cevagenin.

8. Mitteilung über Veratrum-Alkaloide<sup>1)</sup>

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

(31. X. 53.)

Vor kurzem stellten wir für das Cevagenin<sup>2)</sup> eine Konstitutionsformel zur Diskussion, in welcher unter anderem im Ring A eine diskundäre Glykolgruppe, und im Ring F eine Ketogruppe angenommen wurde.

Mit Hilfe schonend wirkender Oxydationsmittel versuchten wir nun weiteren Einblick in die Konstitution des Cevagenins zu gewinnen. Dabei zeigte es sich, dass das 2,3,5-Triphenyl-tetrazolium-chlorid (TTC)<sup>3)</sup> in alkalischem Milieu Cevagenin zum Dehydro-cevagenin oxydiert<sup>4)</sup>, das sich vom Ausgangsmaterial durch das Fehlen von zwei Wasserstoffatomen unterscheidet. Dehydro-cevagenin, das zwischen

<sup>1)</sup> 7. Mitteilung, Helv. **36**, 1570 (1953).

<sup>2)</sup> A. Stoll & E. Seebeck, Helv. **35**, 1942 (1952).

<sup>3)</sup> Zusammenfassende Darstellung über Anwendung von TTC in Medizin und Biologie: J. Kiesevalter, Die Pharmazie **7**, 580 (1952).

<sup>4)</sup> Nach Abschluss der vorliegenden Arbeit mit TTC erfuhren wir durch eine uns freundlich übermittelte Privatmitteilung von Herrn Dr. H. Auterhoff (Würzburg) vom 26. Oktober 1953, dass er anlässlich der Tagung der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft in Hamm (24. Oktober 1953) über die Oxydation von Cevagenin mit TTC gesprochen und auf das Vorliegen einer  $\alpha$ -Ketolgruppe im Cevagenin hingewiesen habe. Den Nachweis einer  $\alpha$ -Ketol-Gruppierung erbrachte er einerseits durch die Farbreaktion des Dehydro-cevagenins mit Eisen(III)-chlorid, andererseits durch die Bildung eines Cevageninosazons, und durch den Vergleich von UV.-Spektren mit Adipoin und seinem Oxydationsprodukt als Modellsubstanzen. Wir möchten deshalb nicht zögern, jetzt schon einen Teil der Ergebnisse unserer Untersuchungen über die Oxydation von Cevagenin, soweit sie die Oxydation mit TTC betreffen, ebenfalls bekanntzugeben.

177–179<sup>01</sup>) schmilzt und in Feinsprit eine spezifische Drehung von  $[\alpha]_D^{20} = +22^0$  aufweist, unterscheidet sich in seinen physikalischen und, wie gezeigt wird, auch chemischen Eigenschaften sehr deutlich vom Cevagenin. Dehydro-cevagenin gibt nämlich mit Eisen(III)-chlorid eine tintenschwarze Färbung, die für Diosphenole charakteristisch ist. Unter denselben Bedingungen färbt sich Cevagenin mit Eisen(III)-chlorid nur leicht gelb. Ferner bestätigt das UV.-Spektrum des Dehydro-cevagenins das Vorliegen einer Diosphenol-Gruppierung in der Molekel.

Dehydro-cevagenin liefert beim Acetylieren mit Essigsäureanhydrid in Pyridin in der Kälte ein Triacetylderivat, dessen kristallisiertes Hydrochlorid zwischen 270–272<sup>0</sup> unter Zersetzung schmilzt. Da die Eisen(III)-chlorid-Reaktion beim Triacetyl-dehydro-cevagenin negativ ausfällt, muss unter anderem auch das Hydroxyl der Diosphenolgruppe acetyliert worden sein. Ferner gibt das Dehydro-cevagenin ein kristallisiertes Monoxim, das Eisen(III)-chlorid tief violett färbt.

Zum Studium der dehydrierenden Wirkung des TTC und zum Vergleich der UV.-Spektren wählten wir als Modellsubstanz das Adipoin (I) ( $\alpha$ -Oxy-cyclohexanon), das wir nach Angaben von Kötz<sup>2</sup>) herstellten. Adipoin, das wie das Cevagenin *Fehling'sche* Lösung reduziert, liefert nach der Reaktion mit einer äquimolaren Menge TTC in 0,6-n. Natronlauge Cyclohexan-dion (II), das schon früher von Wallach<sup>3</sup>) über das Dibrom-cyclohexanon hergestellt worden war.

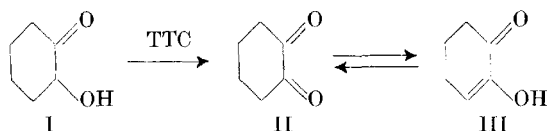


Tabelle 1.

UV.-Spektren von Adipoin, Cevagenin und ihren Oxydationsprodukten in Alkohol.

Substanz	$\lambda_{\max}$ .	$\log \epsilon$ max.
Adipoin . . . . .	279	1,28
Cyclohexan-dion-(1,2) . . . . .	266	3,42
Cevagenin . . . . .	281	1,55
Dehydro-cevagenin . . . . .	280	4,05
Triacetyl-dehydro-cevagenin . . . . .	244	4,13

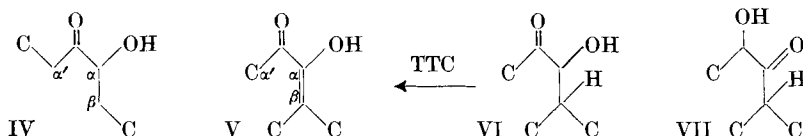
<sup>1</sup>) Herr Prof. V. Prelog, E. T. H., Zürich, fand für das Dehydrocevagenin laut einer Privatmitteilung, für die wir auch an dieser Stelle danken, den Schmelzpunkt bei 193<sup>0</sup>. Es scheint, dass der Schmelzpunkt von der Art des Erhitzens sehr stark abhängig ist, denn beim Erhitzen im Vakuum lag auch bei unserem Präparat der Schmelzpunkt bei 190–206<sup>0</sup>.

<sup>2</sup>) A. Kötz & Th. Grethe, J. pr. [2] **80**, 487 (1909).

<sup>3</sup>) O. Wallach, A. **437**, 174 (1924).

Cyclohexan-dion (II) liegt nach *Hückel*<sup>1)</sup> zur Hauptsache in der mono-Enolform III, auch mit Diosphenol bezeichnet, vor, welche bei den cyclischen  $\alpha$ -Diketonen die bevorzugte tautomere Form ist. Im Gegensatz zu den im allgemeinen gelbgefärbten  $\alpha$ -Diketonen sind die Diosphenole farblos. In den UV.-Spektren unterscheiden sie sich deutlich von den  $\alpha$ -Diketonen<sup>2)</sup>.

Der Vergleich der UV.-Spektren bestätigt das Vorliegen gleicher Strukturelemente im Adipoin und im Cevagenin und in ihren entsprechenden Oxydationsprodukten. Aus der Bildungsmöglichkeit eines Diosphenols aus Cevagenin ergibt sich, dass dieses wie das Adipoin eine  $\alpha$ -Ketol-Gruppierung (Formel IV)<sup>3)</sup> enthält, in der die Hydroxylgruppe sekundär sein muss, damit sie bei der Oxydation in eine Carbonyl- bzw. Enol-Gruppe übergehen kann. Die Diosphenol-Struktur V verlangt ferner, dass mindestens das  $\alpha'$ - oder das  $\beta$ -C-Atom ein Wasserstoffatom trage, damit überhaupt eine Enolisierung des  $\alpha$ -Diketons möglich ist.



Aus dem Vergleich der UV.-Spektren des Dehydro-cevagenins und seines Triacetylderivates ergibt sich ferner, dass mindestens eines der genannten C-Atome ( $\alpha'$  oder  $\beta$ ) tertiär sein muss. Das  $\lambda_{\max.}$  bei 280  $m\mu$  für Dehydro-cevagenin und  $\lambda_{\max.}$  bei 244  $m\mu$  für das Acetat sprechen für die Gruppierung V, was mit folgenden Beispielen belegt werden kann:

Cholestan-3,4-dion (Enolform) . . . . .	$\lambda_{\max.}$ 280 $m\mu^4$ );
Cholestan-3,4-dion (Enolacetat) . . . . .	$\lambda_{\max.}$ 248 $m\mu^4$ );
11,12-Diketo-cholansäure (Enolform) . . . . .	$\lambda_{\max.}$ 281 $m\mu^5$ );
11,12-Diketo-cholansäure (Enolacetat) . . . . .	$\lambda_{\max.}$ 243 $m\mu^6$ ).

Daraus ergibt sich, dass im Cevagenin in einem Ring die Gruppierung VI oder VII vorliegen muss.

Aus den früher angeführten Befunden<sup>7)</sup> geht ferner hervor, dass sich in  $\beta$ -Stellung zur Carbonylgruppe ein tertiäres Hydroxyl befindet,

<sup>1)</sup> *W. Hückel*, Theoretische Grundlagen der organischen Chemie, S. 241, 1949.

<sup>2)</sup> *J. Barnett & T. Reichstein*, Helv. **21**, 926 (1938).

<sup>3)</sup> Kürzlich äusserten *D. H. R. Barton & J. F. Eastham*, Soc. **1953**, 424, bei ihren Untersuchungen über  $\alpha$ -Cevin die Vermutung, dass im Cevagenin eine  $\alpha$ -Ketol-Gruppe vorliegen könnte, ohne dass sie dafür experimentelle Unterlagen gaben.

<sup>4)</sup> *A. Butenandt, G. Schramm, A. Wolff & H. Kudzusz*, B. **69**, 2779 (1936).

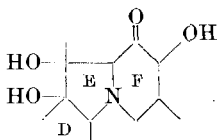
<sup>5)</sup> *J. Barnett & T. Reichstein*, Helv. **21**, 926 (1938).

<sup>6)</sup> *O. Wintersteiner, M. Moore & R. M. Reinhardt*, J. Biol. Chem. **162**, 725 (1946).

<sup>7)</sup> *A. Stoll & E. Seebeck*, Helv. **35**, 1942 (1952).

das beim Erwärmen mit Essigsäureanhydrid in Pyridin leicht unter Bildung einer Anhydro-Verbindung abgespalten wird.

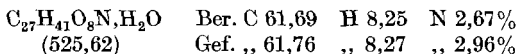
Die früher von uns vorgeschlagene Konstitutionsformel für Cevagenin möchten wir deshalb in dem Sinne abändern, dass die Glykolgruppe im Ring A wegfällt und an ihre Stelle eine  $\alpha$ -Ketol-Gruppe im Ring F tritt, wie es in nachfolgender Partialformel zum Ausdruck kommt.



### Experimenteller Teil.

1. Oxydation von Cevagenin mit TTC zu Dehydro-cevagenin. Eine Lösung von 2,04 g Cevagenin in 12 cm<sup>3</sup> 5-proz. Essigsäure wurde unter Umschütteln mit 1,34 g TTC in 80 cm<sup>3</sup> Wasser und 42 cm<sup>3</sup> 2-n. Natronlauge versetzt. Nach dreistündigem Schütteln bei Zimmertemperatur wurde das ausgefallene Formazan abgenutscht (2,6 g), und im alkalischen Filtrat noch vorhandenes TTC mit Glucose reduziert. Nach 1 Std. wurde mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert, die noch ausgeschiedenen 100 mg Formazan abgenutscht und das Filtrat mit 2-n. Ammoniak auf pH 8,5 eingestellt. Nach Stehen über Nacht bei 4° hatten sich 720 mg leicht rotgefärbte, wasserhaltige Kristalle vom Smp. 175–180° abgeschieden, die beim Trocknen über konz. Schwefelsäure 125 mg Wasser verloren. Aus der Mutterlauge wurden weitere 90 mg kristallisiertes Dehydro-cevagenin durch Extrahieren mit Chloroform gewonnen. Der Formazan-Niederschlag wurde mit 10 cm<sup>3</sup> n. Schwefelsäure verrieben und dann die saure Lösung filtriert. Nach Zugabe von 2-n. Ammoniak bis pH 8,7 konnten durch Extraktion mit Chloroform weitere 700 mg rot gefärbtes rohes Dehydro-cevagenin erhalten werden (Smp. 170–175°).

Nach der Entfärbung in warmem Methanol mit Noritkohle erhielt man aus Chloroform-Petroläther ein feines Kristallpulver vom Smp. 175–180°, während sich aus Methanol-Wasser kleine, prismatische Kristalle ausschieden. Nach 2-stündigem Trocknen im H. V. bei 110° lag der Smp. bei 177–179°. Die Substanz kristallisierte mit 1 Mol Kristallwasser.



$$[\alpha]_D^{20} = +22^{\circ} \quad (c = 0,50 \text{ in } 95\text{-proz. Äthanol, } l = 2 \text{ dm})$$

2. Triacetyl-dehydro-cevagenin. 200 mg Dehydro-cevagenin, in 2 cm<sup>3</sup> Pyridin und 1 cm<sup>3</sup> Acetanhydrid gelöst, liess man 20 Std. bei Zimmertemperatur stehen. Dann wurde allmählich mit 1 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt und diese Lösung nach einstündigem Stehen am Vakuum bei Zimmertemperatur eingengt. Der ölige, schwach braune Rückstand wurde in 2 cm<sup>3</sup> Wasser aufgenommen, die Lösung bei 0° mit 10-proz. Sodalösung alkalisch gemacht und anschliessend dreimal mit 20 cm<sup>3</sup> Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösungen wurden mit Kochsalzlösung gut gewaschen, vereinigt und kurz über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers verblieben 243 mg amorphes Produkt, das nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte.

Zur Reinigung wurde es in 10 cm<sup>3</sup> Chloroform gelöst und mit 10 cm<sup>3</sup> n. Salzsäure gut durchgeschüttelt. Aus der Chloroformlösung wurden nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels 230 mg Hydrochlorid des Triacetyl-dehydro-cevagenins als feines, weisses Pulver erhalten. Es wurde in wenig heissem Benzol gelöst und durch vorsichtige Zugabe von Äther zur Kristallisation gebracht. Im H. V. bei 70° getrocknet, enthielt das feine

Kristallpulver noch 2 Mol Kristallwasser und schmolz bei 270–272° unter Zersetzung; ab 220° Braunfärbung.

$C_{33}H_{47}O_{11}N \cdot HCl \cdot 2H_2O$	Ber. C 56,12	H 7,42	N 1,98	Acetyl 18,28%
(706,21)	Gef. ,, 56,31	„ 7,32	„ 2,24	„ 18,62%

3. Monoxim von Dehydro-cevagenin. 200 mg rohes Dehydro-cevagenin wurden in 40 cm<sup>3</sup> ca. 10-proz. Kalilauge mit 200 mg Hydroxylamin-hydrochlorid  $\frac{1}{2}$  Std. auf dem Wasserbad erwärmt. Die gelb gefärbte Lösung kühlte man dann ab und neutralisierte mit CO<sub>2</sub>, bis sie Phenolphthalein entfärbte. Der entstandene Niederschlag wurde abgenutscht und mit 20 cm<sup>3</sup> n. Salzsäure digeriert. Die aus der salzsauren Lösung regenerierte Base kristallisierte aus Methanol-Wasser in farblosen Nadeln (120 mg) vom Smp. 210–213°. Auf Grund des N-Gehaltes lag das Monoxim des Dehydro-cevagenins vor. Die Probe auf ein Dioxim (Glyoxim) mit Nickelsulfat fiel negativ aus.

Zur Analyse wurde die Substanz im H. V. bei 110° getrocknet, wobei noch 1 Mol Kristallwasser zurückgehalten wurde; bei Anwendung höherer Temperaturen veränderte sie sich.

$C_{27}H_{42}O_8N_2 \cdot H_2O$	Ber. C 59,98	H 8,24	N 5,18%
(540,64)	Gef. ,, 59,56	„ 8,53	„ 5,45%

4. Oxydation von Adipoin mit TTC. 500 mg Adipoin, in 50 cm<sup>3</sup> 2-n. Natronlauge suspendiert, wurden unter Umschütteln mit 1,47 g TTC in 100 cm<sup>3</sup> Wasser versetzt. Nach 1  $\frac{1}{2}$  stündigem Schütteln wurde das gebildete Formazan abgenutscht und das entstandene, rohe Cyclohexandion-(1,2) nach Wallach<sup>1)</sup> in sein Dioxim übergeführt: Dem farblosen Filtrat wurden 40 cm<sup>3</sup> 45-proz. Kalilauge und 1 g Hydroxylamin-hydrochlorid zugefügt. Beim Erwärmen auf dem Wasserbad ging die anfängliche Gelbfärbung in eine Rotfärbung über (Formazan-Verunreinigung). Nach  $\frac{1}{2}$  Std. wurde die Lösung abgekühlt, worauf man bis zur Entfärbung des Phenolphthaleins CO<sub>2</sub> einleitete. Es bildete sich dabei nur eine geringe Menge eines rötlichen Niederschlags, der abgenutscht wurde. Die wässrige Lösung wurde nun zweimal mit 100 cm<sup>3</sup> Äther ausgeschüttelt. Beim Eindampfen des über Natriumsulfat getrockneten Äthers hinterblieben 323 mg weisse, grobe Kristalle. Aus Wasser umkristallisiert schmolz die Substanz konstant bei 189–190° (Lit. 189–190°, O. Wallach, l. c.). Als Ringhomologes des Glyoxims bildet dieses Dioxim mit geringen Mengen Nickelsalzen intensiv rote Fällungen.

### Zusammenfassung.

Cevagenin wurde mit 2,3,5-Triphenyl-tetrazolium-chlorid (TTC) in alkalischer Lösung zum Dehydro-cevagenin oxydiert, das die Eigenschaften eines Diosphenols zeigte. Durch den Vergleich der UV.-Spektren von Cevagenin, Dehydro-cevagenin und seinen Derivaten mit den Spektren des Adipoins und des Cyclohexan-dions-(1,2) ergibt sich, dass im Cevagenin eine  $\alpha$ -Ketol-Gruppierung vorliegen muss.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium  
Sandoz, Basel.

<sup>1)</sup> O. Wallach, A. 437, 174 (1924).