

Die dunkel gefärbte Lösung wurde im Vakuum bei niedriger Temperatur eingedampft und der Rückstand in verdünnter Weinsäure gelöst. Man machte mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung alkalisch, schüttelte mit insgesamt 100 cm³ Äther aus und chromatographierte das nach Eindampfen der Ätherlösung zurückbleibende Rohprodukt aus Chloroform-Lösung an 40 g Aluminiumoxyd. Der Eindampfrückstand der zuerst durchlaufenen, im UV.-Licht intensiv blau fluoreszierenden Lösung lieferte nach dem Aufnehmen in wenigen Tropfen Essigester, Verdünnen der Lösung mit der ca. 20fachen Menge Äther und Filtration über Hyflo eine erste Fraktion von schön kristallisiertem reinem LSD vom Smp. 82–83° (60 mg).

Die Mutterlauge der ersten Kristallisation und die späteren Fraktionen aus dem Chromatogramm wurden in 5 cm³ abs. Alkohol aufgenommen. Zur Umlagerung des darin enthaltenen Isolysergsäure-diäthylamids in LSD wurde die Lösung mit 0,5 cm³ 4-n. Kalilauge versetzt und blieb 1½ Std. bei Zimmertemperatur stehen. Dann säuerte man mit Weinsäure schwach an, engte etwas ein und ätherte nach Zusatz von Natriumhydrogencarbonat-Lösung aus. Durch Chromatographieren des Eindampfrückstandes und Kristallisation der fluoreszierenden Fraktion aus Essigester-Äther erhielten wir eine weitere Fraktion von 60 mg reinem LSD. Aus den Mutterlauen liessen sich noch 20 mg leicht gelblich gefärbtes Material erhalten, womit die Ausbeute an ¹⁴C-D-Lysergsäure-diäthylamid auf 140 mg anstieg. Die spezifische Aktivität entsprach wie zu erwarten der des Diäthylamins, also 2,63 Millicurie/Millimol.

Die eben beschriebene Herstellung des Lysergsäure-diäthylamids erfolgte in Anbetracht der grossen Empfindlichkeit der Substanz gegen Licht und Luftsauerstoff innerhalb möglichst kurzer Zeit (ca. 30 Std.) und unter weitgehender Abschirmung vor Tageslicht.

Zusammenfassung.

Es wird über die Synthese von ¹⁴C-Diäthylamin aus 1-¹⁴C-Acetonitril und von ¹⁴C-Lysergsäure-diäthylamid (LSD 25) nach einem eigens dafür ausgearbeiteten Verfahren berichtet. Diese radioaktiv markierte, physiologisch hochaktive Substanz soll pharmakologischen Zwecken dienen.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium *Sandoz*, Basel.

103. Über eine Orthoessigsäureester-Gruppierung in den Acetylierungsprodukten von Cevadin und Cevagenin.

9. Mitteilung über Veratrum-Alkaloide¹⁾

von A. Stoll und E. Seebeck.

(12. III. 54.)

Vor kurzem berichteten wir über die Acetylierung von Cevadin mit Essigsäureanhydrid und Pyridin, bzw. Essigsäureanhydrid und Perchlorsäure²⁾, wobei ein kristallisiertes Diacetyl-cevadin bzw. ein früher als Diacetyl-anhydro-cevadin bezeichnetes Acetylierungsprodukt erhalten wurde. Versuche, aus dieser Verbindung Anhydro-ceva-

¹⁾ 8. Mitteilung, *Helv.* **36**, 2027 (1953).

²⁾ A. Stoll & E. Seebeck, *Helv.* **35**, 1942 (1952).

genin herzustellen, führten nur zu einer amorphen Substanz, die im UV.-Spektrum bei $277\text{ m}\mu$, $\log \epsilon$ 1,63 ein Maximum aufwies.

In Fortführung unserer Untersuchungen in dieser Richtung schien es uns wünschenswert, die dem Cevagenin entsprechende Anhydroverbindung in reiner Form in Händen zu haben, weshalb wir die Versuche über die Hydrolyse der genannten Acetylierungsprodukte erneut aufgenommen haben.

Inzwischen berichteten *S. M. Kupchan, D. Lavie, V. C. Deliwala & B. Y. A. Andoh*¹⁾, dass sie bei der sauren Hydrolyse des mit Essigsäureanhydrid und Perchlorsäure aus Cevadin erhaltenen Acetylierungsproduktes ein Mol Angelikasäure und drei Mol Essigsäure erhalten haben, und dass es sich demnach nicht um ein Diacetyl-, sondern um ein Triacetyl-anhydro-cevadin handeln müsse.

In unseren eigenen Versuchen zeigte es sich, dass bei der Einwirkung von 5-proz. methanolischer Kalilauge auf das mit Essigsäureanhydrid und Perchlorsäure aus Cevadin erhaltene Acetylierungsprodukt ein Mol Angelikasäure und zwei Mol Essigsäure abgespalten werden, während bei der sauren Hydrolyse ein Mol Angelikasäure und drei Mol Essigsäure erhalten werden. Als basisch reagierendes Spaltprodukt wurde nach der alkalischen Verseifung eine kristallisierte Substanz isoliert, welcher die Bruttoformel $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{O}_3\text{N}$ zukommt, und die wir aus Gründen, die wir weiter unten angeben, „Orthoacetyl-cevagenin“ nennen wollen. Diese Substanz schmilzt unscharf zwischen $184\text{--}190^\circ$ und besitzt in Alkohol eine spezifische Drehung von $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -39,4^\circ$. Sie zeigt im UV.-Spektrum in alkoholischer Lösung bei $270\text{ m}\mu$, $\log \epsilon$ 2,23, in alkoholischer Natronlauge bei $316\text{ m}\mu$, $\log \epsilon$ 3,45 ein deutliches Maximum, das auf das Vorliegen einer Ketongruppierung bzw. einer Enolgruppierung hinweist. Die Ketongruppierung lässt sich auf chemischem Wege bestätigen, denn Orthoacetyl-cevagenin gibt ein kristallisiertes Monoxim.

Orthoacetyl-cevagenin reduziert *Fehling'sche* Lösung zum roten Kupferoxydul und 2,3,5-Triphenyl-tetrazoliumchlorid zu dem in Wasser unlöslichen roten Formazan, was beweist, dass die α -Ketolgruppierung²⁾, die vor kurzem im Cevagenin nachgewiesen wurde, in der Orthoacetylverbindung erhalten geblieben ist.

Orthoacetyl-cevagenin entsteht auch bei der Methanolyse von Diacetyl-orthoacetyl-cevagenin, das früher als Triacetyl-anhydro-cevagenin bezeichnet wurde³⁾. Beim Acetylieren von Orthoacetyl-

¹⁾ Am. Soc. **75**, 5519 (1953).

²⁾ *H. Auterhoff & G. Zeisner*, Arch. Pharm. **286**, 525 (1953); *A. Stoll, D. Stauffacher & E. Seebeck*, Helv. **36**, 2027 (1953); *E. Sundt, O. Jeger & V. Prelog*, Chem. and Ind. **1953**, 1366.

³⁾ In früheren Arbeiten formulierten wir die Anhydroverbindungen als „Epoxyde“. Gegen das Vorliegen von sauerstoffhaltigen 3-Ringen sprechen nun auch Befunde, die kürzlich von *D. H. R. Barton & J. S. Fawcett* (Chem. and Ind. **1953**, 615) mitgeteilt wurden.

cevagenin mit Essigsäureanhydrid und Pyridin oder Essigsäureanhydrid und Perchlorsäure wird in guter Ausbeute wieder das Diacetyl-orthoacetyl-cevagenin erhalten, das wir schon früher aus Cevagenin¹⁾ durch Erwärmen mit Essigsäureanhydrid und Pyridin hergestellt hatten.

Orthoacetyl-cevagenin nimmt bei der Reduktion mit Wasserstoff und *Raney*-Nickel als Katalysator in 50-proz. wässrigem Alkohol ein Mol Wasserstoff auf, wobei es in das Dihydro-orthoacetyl-cevagenin, das zwischen 184–190° schmilzt, übergeht. Im Gegensatz zum Orthoacetyl-cevagenin ist die Dihydroverbindung in Alkohol schwer löslich. 2,3,5-Triphenyl-tetrazoliumchlorid wird durch die hydrierte Base nicht mehr reduziert, was mit dem Fehlen eines Maximums im UV.-Spektrum einhergeht. Ebenso fehlt im IR.-Spektrum (Fig. 1) des Dihydro-orthoacetyl-cevagenins bei 1716 cm⁻¹ die für das Keton charakteristische Absorptionsbande, die im Orthoacetyl-cevagenin sehr schön zu erkennen ist.

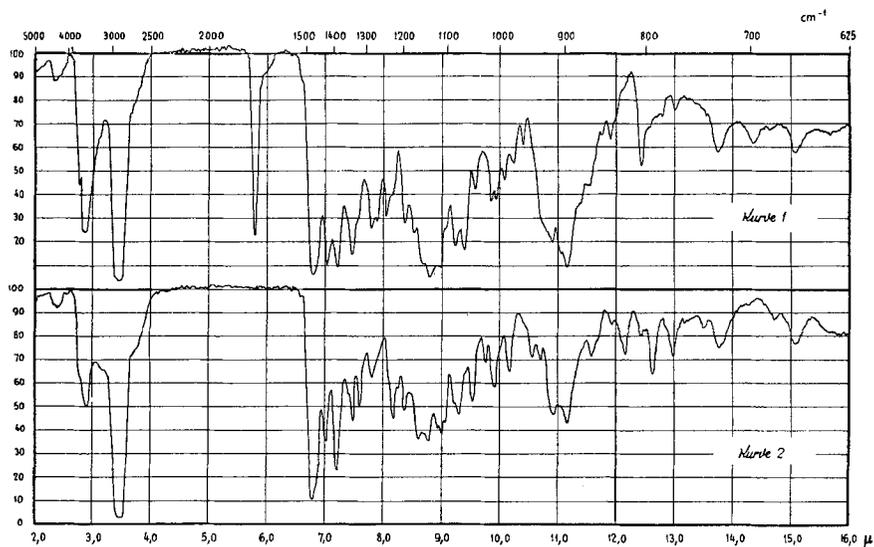


Fig. 1.

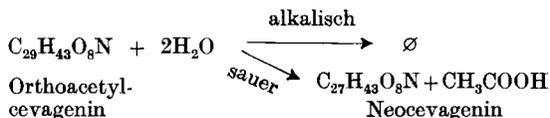
IR.-Spektren²⁾ von Orthoacetyl-cevagenin (Kurve 1) und Dihydro-orthoacetyl-cevagenin (Kurve 2).

Orthoacetyl-cevagenin ist gegenüber Alkalien beständig. Auffallend ist indessen die grosse Empfindlichkeit dieser Essigsäureverbindung, wie deren Dihydroderivat gegenüber verdünnter Salzsäure und Schwefelsäure, durch welche sie sofort zersetzt werden. Aus den dunkel gefärbten Lösungen konnten keine kristallisierten Produkte isoliert

¹⁾ A. Stoll & E. Seebeck, *Helv.* **35**, 1270 (1952).

²⁾ Für die Aufnahme der IR.-Spektren möchten wir auch an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. H. Günthard, ETH. Zürich, bestens danken.

werden. Kocht man indessen Orthoacetyl-cevagenin mit 1- bis 5-proz. Phosphorsäure, so erfolgt Hydrolyse in Essigsäure und eine wohlcharakterisierte Verbindung, die wir Neocevagenin nennen, da sie dem Cevagenin nahe steht, damit aber nicht identisch ist.



Die dabei gebildete Essigsäure wurde sowohl quantitativ, durch Titration, als auch qualitativ in Form ihres p-Phenyl-phenacylesters bestimmt.

Neocevagenin, dem die Bruttoformel $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{O}_8\text{N}$ des Cevagenins zukommt, sintert bei 160° und schmilzt zwischen $257-260^\circ$ unter Zersetzung. Im Gegensatz zum Cevagenin löst es sich in 84-proz. Schwefelsäure sofort mit brauner Farbe; nach einer halben Minute ist die Lösung leuchtend violett gefärbt. Neocevagenin reduziert 2,3,5-Triphenyl-tetrazolium-chlorid und besitzt in alkoholischer Lösung im UV.-Spektrum bei $279\text{ m}\mu$, $\log \epsilon$ 1,66 ein charakteristisches Maximum.

Beim Acetylieren mit Essigsäureanhydrid und Pyridin bei Zimmertemperatur geht das Neocevagenin in das Diacetyl-neocevagenin über, das zwischen $185-186^\circ$ schmilzt und sich in 84-proz. Schwefelsäure farblos löst.

Analog dem Orthoacetyl-cevagenin wird das Dihydro-orthoacetyl-cevagenin beim Kochen mit 5-proz. wässriger Phosphorsäure in Essigsäure und Dihydro-neocevagenin gespalten. Diese Substanz $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{O}_8\text{N}$ schmilzt zwischen $263-265^\circ$ und besitzt in Alkohol eine spezifische Drehung von $[\alpha]_D^{20} = -51,8^\circ$. Die Dihydroverbindung reduziert weder 2,3,5-Triphenyl-tetrazolium-chlorid, noch weist sie im UV.-Spektrum ein Maximum auf. In 84-proz. Schwefelsäure löst sie sich mit brauner Farbe, die sich im Verlaufe von 60 Min. nicht verändert.

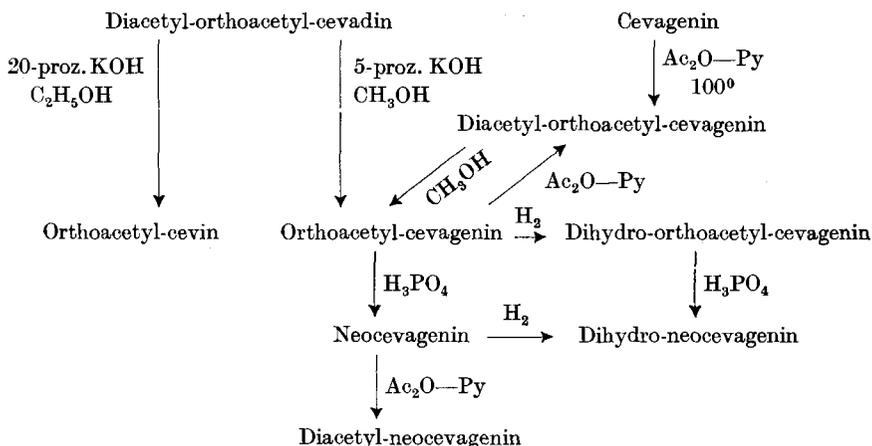
Nachdem nun in den Acetylierungsprodukten des Cevadins und des Cevagenins eine Orthoacetylgruppierung mit grosser Wahrscheinlichkeit feststeht, stellte sich die Frage, ob das früher von uns beschriebene „Anhydro-cevin“¹⁾, das bei der alkalischen Hydrolyse von Diacetyl-orthoacetyl-cevadin mit kochender 20-proz. alkoholischer Kalilauge erhalten wurde, eine maskierte Acetylgruppe enthalte. In der Tat zeigte es sich, dass das Spaltprodukt, das im IR.-Spektrum keinen Carbonyleffekt aufwies, dennoch eine maskierte Acetylgruppe enthält. Es kommt deshalb dem „Anhydro-cevin“, das zwischen $193-198^\circ$ sintert, bei 200° erneut erstarrt und zwischen $260-265^\circ$ ²⁾

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

²⁾ Im Kapillarrohr schmilzt die Substanz zwischen $174-178^\circ$.

unter Dunkelfärbung schmilzt und in Alkohol eine spezifische Drehung von $[\alpha]_D^{20} = +62,5^\circ$ aufweist, die neue Bruttoformel $C_{29}H_{43}O_8N$ und die Bezeichnung Orthoacetyl-cevin zu.

Reaktionsschema der in dieser Arbeit besprochenen Verbindungen.



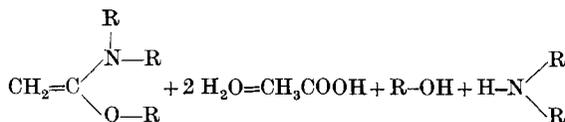
Die in dieser Arbeit besprochenen Derivate des Cevadins sind in der Tab. 1 mit einigen ihrer Eigenschaften zusammengestellt.

Zusammenfassend lässt sich die Formulierung einer Orthoestergruppierung durch folgende Befunde begründen:

1. Orthoacetyl-cevagenin und Orthoacetyl-cevin sind gegenüber heisser 20-proz. alkoholischer Kalilauge beständig, während sie beim Kochen mit 1- bis 5-proz. Phosphorsäure in Alkamin und Essigsäure gespalten werden. Dies spricht gegen das Vorliegen einer normalen O- oder N-Acetylgruppierung.

2. Im IR.-Spektrum des Dihydro-orthoacetyl-cevagenins und des Orthoacetyl-cevins fehlt die für die Carbonylgruppe bzw. Acetylgruppe charakteristische Absorptionsbande. Das Fehlen jeglichen Carbonyleffektes im IR.-Spektrum scheint uns eine wesentliche Stütze dafür zu sein, dass in den genannten Verbindungen keine normale Acetylgruppe vorhanden ist.

Zur Erklärung der unter 1. und 2. genannten Befunde musste auch die Formulierung eines N-Analogen der Ketenacetale¹⁾ in Erwägung gezogen werden.



¹⁾ S. M. McElwain & B. Tate, Am. Soc. **62**, 1281 (1940); S. M. McElwain, Chem. Rev. **45**, 453 (1949).

Tabelle 1.

Derivate des Cevadins und Cevagenins.

Bezeichnung und Bruttoformel	Kristallform aus	Smp.	[α] _D ²⁰ (Lösungsmittel)	Farbe in 84-proz. H ₂ SO ₄		Maximum der Absorption im UV.-Spektrum
				sofort	5 Min.	
Diacetyl-orthoacetyl- cevadins C ₃₈ H ₅₃ O ₁₁ N	Tafeln (Äther)	263—265° Z. ¹⁾ 278—280° Z. ²⁾	+ 89,8° (CHCl ₃) ¹⁾ + 90,0° (CHCl ₃) ²⁾	farblos	violett	217 m μ
Cevagenin C ₂₇ H ₄₃ O ₈ N	Nadeln (Äther)	241—242° Z. ³⁾ 240—244° Z. ⁴⁾	- 47,8° (Alk.) ³⁾ - 43° (Alk.) ⁴⁾	rot	violett	281 m μ
Diacetyl-orthoacetyl- cevagening C ₃₃ H ₄₇ O ₁₀ N	Prismen (Äther)	268—270° Z. ³⁾ 285—287° Z. ²⁾	- 47,4° (Alk.) ³⁾ - 47° (Alk.) ²⁾	farblos	violett	281 m μ
Orthoacetyl-cevagening C ₂₉ H ₄₃ O ₈ N	Nadeln (Äther)	184—190°	- 39,4° (Alk.)	farblos	violett	279 m μ
Dihydro-orthoacetyl- cevagening C ₂₈ H ₄₃ O ₈ N	Nadeln (Alkohol)	183—190°	- 32,8° (Alk.)	farblos	gelb	0
Orthoacetyl-cevin C ₂₈ H ₄₃ O ₈ N	Blättchen (Aceton) Prismen (Methanol)	193—198° sintert 260—265° Z.	+ 62,5° (Alk.)	farblos	farblos	0
Neocevagening C ₂₇ H ₄₃ O ₈ N	Prismen (Äther)	257—260° Z.	- 51,0° (Alk.)	braun	violett	279 m μ
Dihydro-neocevagening C ₂₇ H ₄₅ O ₈ N	Prismen (Äther)	263—265°	- 51,8° (Alk.)	braun	braun	0
Diacetyl-neocevagening C ₃₁ H ₄₇ O ₁₀ N	Prismen (Aceton-Äther)	185—186°	- 66,4° (Alk.)	farblos	violett	—

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

²⁾ S. M. Kupchan, D. Lavie, C. V. Deiwala & B. Y. A. Antoh, Am. Soc. **75**, 5519 (1953).

³⁾ A. Stoll & E. Seebeck, Helv. **35**, 1270 (1952).

⁴⁾ S. W. Pelletier & W. A. Jacobs, Am. Soc. **75**, 3248 (1953).

Dagegen spricht aber, dass beim Ozonabbau der in Frage stehenden Verbindungen kein Formaldehyd gefunden wurde. Ferner müsste bei der Hydrolyse als Spaltprodukt eine sekundäre Base gebildet werden, wofür jeder Anhaltspunkt fehlt; denn Neocevagenin ist eine tertiäre Base.

Experimenteller Teil¹⁾.

1. Alkalische Hydrolyse von Diacetyl-orthoacetyl-cevadin zu Orthoacetyl-cevagenin: Zu einer Lösung von 2,0 g Diacetyl-orthoacetyl-cevadin in 20 cm³ 5-proz. methanolischer Kalilauge fügte man nach 4stündigem Stehen bei Zimmertemperatur 100 cm³ Wasser hinzu und schüttelte die ausgefallene Base mehrmals mit Chloroform aus. Der Chloroformlösung entzog man die Base mit 50 cm³ n. Schwefelsäure, setzte sie aus der wässrigen Lösung durch Zugabe von konzentriertem Ammoniak wieder in Freiheit und schüttelte sie erneut mit Chloroform aus. Nach dem Waschen der Chloroformauszüge mit Wasser, Trocknen über Natriumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels blieb ein farbloser Schaum zurück, der zur Entfernung von noch anhaftendem Chloroform in Benzol gelöst und erneut eingedampft wurde. Der amorphe Rückstand lieferte nach dem Lösen in 15 cm³ Aceton 970 mg feine Nadeln von Orthoacetyl-cevagenin, das nach wiederholtem Umkristallisieren aus Aceton zwischen 184—190° schmolz. Beim Umkristallisieren aus Methanol wurden derbe Prismen erhalten, die zwei Mol Kristallmethanol enthielten und zwischen 176—182° schmolzen.

Beim Trocknen im Hochvakuum bei 90° verloren die Kristalle das Kristalllösungsmittel.

$C_{25}H_{43}O_8N$	Ber. C 65,25	H 8,12	Acetyl 8,05%
(533,63)	Gef. „ 65,18	„ 8,15	„ 8,03%
$[\alpha]_D^{20} = -39,4^\circ$ (in Alkohol, c = 0,86)			

Farbreaktion mit 84-proz. Schwefelsäure. 5 mg Orthoacetyl-cevagenin lösen sich in 2 cm³ 84-proz. Schwefelsäure farblos auf. Nach 5 Min. ist die Lösung schwach violett, nach 60 Min. dunkelviolett gefärbt.

2. Orthoacetyl-cevagenin-oxim. 500 mg reines Orthoacetyl-cevagenin wurden mit 500 mg Hydroxylaminhydrochlorid in 1,0 cm³ Pyridin und 5 cm³ Alkohol 5 Std. auf dem Dampfbad erhitzt. Dann engte man die Lösung im Vakuum ein, nahm den Rückstand in Chloroform auf und schüttelte die Lösung mit 5 cm³ 2-n. Ammoniak durch. Nach dem Aufarbeiten der Chloroformlösung in üblicher Weise erhielten wir einen amorphen Rückstand, der, in 4 cm³ warmem Methanol gelöst und mit Wasser bis zur beginnenden Trübung versetzt, in feinen verfilzten Nadeln kristallisierte. Orthoacetyl-cevagenin-oxim schmolz nach einmaligem Umkristallisieren aus verdünntem Methanol zwischen 213—216° unter Zersetzung.

$C_{29}H_{44}O_8N_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$	Ber. C 62,43	H 8,13	N 5,01	Acetyl 7,70%
(557,65)	Gef. „ 62,56	„ 8,17	„ 5,15	„ 8,10%

3. a) Alkalische Hydrolyse von Diacetyl-orthoacetyl-cevagenin zu Orthoacetyl-cevagenin. Aus der Lösung von 500 mg Diacetyl-orthoacetyl-cevagenin in 10 cm³ 5-proz. methanolischer Kalilauge begann nach etwa 10 Min. das Orthoacetyl-cevagenin auszukristallisieren. Ohne die Kristalle zu isolieren, wurde nach 6 Std. der ganze Ansatz mit 50 cm³ Wasser versetzt und fünfmal mit je 20 cm³ Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten Chloroformauszüge gaben nach dem Waschen mit Wasser und Eindampfen im Vakuum 390 mg Rückstand, der nach dem Lösen in 5 cm³ Methanol in derben Prismen kristallisierte. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Methanol wurde reines Orthoacetyl-cevagenin erhalten, das zwischen 176—178° schmolz und in Alkohol eine spezifische Drehung von $[\alpha]_D^{20} = -40,0^\circ$ aufwies.

Die wässrige, alkalisch reagierende Lösung, die nach der Extraktion des Orthoacetyl-cevagenins mit Chloroform zurückblieb, wurde im Vakuum eingeeengt, mit 30-proz.

¹⁾ Alle Smp. wurden auf dem Kofler-Block bestimmt.

wässriger Phosphorsäure angesäuert und der Wasserdampfdestillation unterworfen. Im Destillat, das in Fraktionen von je 50 cm³ aufgefangen wurde, bestimmte man die Essigsäure durch Titration mit 0,1-n. Natronlauge und Phenolphthalein als Indikator: ber. für 2 Acetyl: 32,40 cm³ 0,1-n. NaOH; gef. 31,65 cm³ 0,1-n. NaOH.

b) Methanolyse von Diacetyl-orthoacetyl-cevagenin. Die Lösung von 1,5 g dieser Substanz in 50 cm³ 80-proz. Methanol liess man 24 Std. bei Zimmertemperatur stehen. Dann destillierte man das Methanol im Vakuum ab, löste den Rückstand in 20 cm³ Chloroform und schüttelte die Lösung mit 5 cm³ 2-n. Ammoniak aus. Der nach dem Abdestillieren des Chloroforms im Vakuum hinterbleibende Rückstand schied sich nach dem Lösen in Methanol als reines kristallisiertes Orthoacetyl-cevagenin ab. Es schmolz zwischen 175–180° und besass in Alkohol eine spezifische Drehung von $[\alpha]_D^{20} = -38,7^{\circ}$.

4. Acetylierung von Orthoacetyl-cevagenin zum Diacetyl-orthoacetyl-cevagenin. Die Lösung von 500 mg Orthoacetyl-cevagenin in 5 cm³ Essigsäureanhydrid und 5 cm³ Pyridin wurde nach 20stündigem Stehen bei Zimmertemperatur im Vakuum auf ein kleines Volumen eingengt. Dann löste man den Rückstand in 20 cm³ Äther und schüttelte die Lösung zweimal mit je 7 cm³ Schwefelsäure aus. Aus den vereinigten, wässrigen Auszügen wurde die Acetylverbindung mit 2-n. Ammoniak in Freiheit gesetzt und in Chloroform aufgenommen. Nach dem Aufarbeiten der Chloroformauszüge und Kristallisieren des Eindampfrückstandes aus Äther erhielten wir 410 mg reines Diacetyl-orthoacetyl-cevagenin, das in seinen Eigenschaften mit einem authentischen Präparat übereinstimmte.

5. Reduktion von Orthoacetyl-cevagenin zu Dihydro-orthoacetyl-cevagenin mit Wasserstoff und Raney-Nickel. In einer Schüttelbirne wurden 300 mg Raney-Nickel und 150 cm³ 50-proz. Alkohol unter Schütteln mit Wasserstoff gesättigt. Dann fügte man 3,0 g reines Orthoacetyl-cevagenin hinzu und setzte die Hydrierung fort, bis ein Mol Wasserstoff aufgenommen worden war. Nach 45 Min. kam die Hydrierung zum Stillstand und schon kristallisierte das Dihydro-orthoacetyl-cevagenin allmählich aus. Aus dem abfiltrierten Katalysator wurde das Dihydro-orthoacetyl-cevagenin mit Chloroform herausgelöst. Das wässrig-alkoholische Filtrat verdünnte man mit 200 cm³ Wasser und extrahierte es ebenfalls wiederholt mit Chloroform. Die vereinigten Chloroformauszüge hinterliessen beim Eindampfen 2,98 g eines amorphen Rückstandes, der bei wiederholtem Umkristallisieren aus Alkohol in Form von feinen Nadeln erschien. Nach dem Umkristallisieren aus Äther schmolz das Dihydro-orthoacetyl-cevagenin unscharf zwischen 183–190°.

C ₂₉ H ₄₅ O ₈ N	Ber. C 65,00	H 8,47	N 2,62	Acetyl 8,02%
(535,65)	Gef. „ 65,02	„ 8,68	„ 2,95	„ 7,54%
	$[\alpha]_D^{20} = -32,8^{\circ}$ (in Alkohol, c = 1,14)			

Farbreaktion mit 84-proz. Schwefelsäure. 5 mg Dihydro-orthoacetyl-cevagenin lösten sich in 2 cm³ 84-proz. Schwefelsäure farblos. Nach 5 Min. war die Lösung leicht gelb, nach 60 Min. dunkelbraun gefärbt.

6. Saure Hydrolyse von Orthoacetyl-cevagenin zu Neocevagenin. Die Lösung von 2,0 g reinem Orthoacetyl-cevagenin in 25 cm³ 5-proz. wässriger Phosphorsäure wurde 60 Min. im schwachen Sieden gehalten. Nach dem Erkalten stellte man die goldgelb gefärbte Lösung mit 20-proz. Natronlauge auf pH 8,5 ein und extrahierte die Base dreimal mit je 25 cm³ Benzol. Die grüngefärbte Benzollösung hinterliess nach dem Waschen mit Wasser und Eindampfen im Vakuum einen Rückstand, der nach dem Lösen in wenig Methanol und Zugabe von Petroläther 1,15 g rohes Neocevagenin lieferte. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol-Äther war das Präparat rein. Es kristallisierte in Prismen, die bei 160° sinterten und zwischen 257–260° unter Zersetzung schmolzen. Zur Analyse wurde die Substanz im Hochvakuum bei 135° getrocknet.

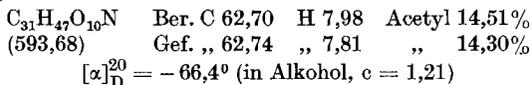
C ₂₇ H ₄₃ O ₈ N	Ber. C 63,64	H 8,51	Acetyl 0%
(509,62)	Gef. „ 63,53	„ 8,62	„ 0%
	$[\alpha]_D^{20} = -51,0^{\circ}$ (in Alkohol, c = 1,23)		

Farbreaktion mit 84-proz. Schwefelsäure. 5 mg Neocevagenin lösten sich in 2 cm³ 84-proz. Schwefelsäure sofort mit brauner Farbe auf; nach ½ Min. war die Lösung leuchtend violett gefärbt.

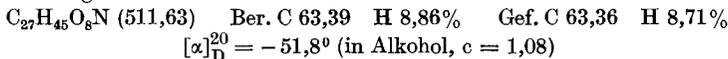
Nachweis der Essigsäure. Die nach der Extraktion mit Benzol verbliebene, alkalisch reagierende wässrige Lösung wurde im Vakuum auf ein kleines Volumen eingengt. Dann säuerte man die Lösung mit 30-proz. Phosphorsäure an und destillierte sie mit Wasserdampf, wobei Fraktionen von je 50 cm³ aufgefangen wurden. Die darin enthaltene Essigsäure wurde in Gegenwart von Phenolphthalein als Indikator mit 0,1-n. Natronlauge titriert. Es wurden dazu 32,80 cm³ 0,1-n. Natronlauge verbraucht; berechnet: 37,48 cm³ 0,1-n. Natronlauge für ein Mol Essigsäure.

Zum qualitativen Nachweis der Essigsäure wurde die titrierte Lösung zunächst zur Trockne eingedampft und der Rückstand (270 mg) in 4 cm³ Wasser gelöst. Dann stellte man die Lösung mit 0,1-n. Salzsäure auf pH 7,5, fügte 900 mg p-Phenyl-phenacylbromid und 25 cm³ Alkohol hinzu und kochte 2 Std. auf dem Wasserbad, worauf man die Lösung mit 20 cm³ Wasser verdünnte und fünfmal mit je 30 cm³ Benzol auszog. Die vereinigten Benzolextrakte lieferten nach dem Aufarbeiten 870 mg eines kristallisierten Rückstandes, wovon 200 mg mit Hilfe von Aluminiumoxyd chromatographiert wurden. Bei der Elution der Säule mit Petroläther-Benzol 3:1 erhielten wir aus den zur Trockne eingedampften Fraktionen 4–7 nach dem Umkristallisieren aus wenig Chloroform-Petroläther den reinen p-Phenyl-phenacylester der Essigsäure; Smp. 109–110°, Misch-Smp. mit einem authentischen Präparat ohne Depression.

7. Diacetyl-neocevagenin aus Neocevagenin. Zu einer Lösung von 500 mg Neocevagenin in 5 cm³ Pyridin und 5 cm³ Essigsäureanhydrid fügte man nach 24stündigem Stehen bei 20° langsam 15 cm³ Wasser hinzu und engte nach einer weiteren Std. die Lösung im Vakuum auf ein kleines Volumen ein. Dann löste man den Rückstand in Wasser, stellte die Lösung mit 2-n. Ammoniak auf pH 8,5 ein und extrahierte sie sofort wiederholt mit Chloroform. Die vereinigten Chloroformauszüge lieferten nach dem Waschen mit Wasser, Trocknen über Natriumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels 510 mg eines gelben Schaumes, der nach dem Lösen in 6 cm³ Äther und Zugabe von Petroläther bis zur beginnenden Trübung in feinen Prismen kristallisierte, die 240 mg wogen. Die leicht gelbgefärbten Kristalle wurden anschliessend in wenig Aceton gelöst und durch eine kleine, aus Aluminiumoxyd (pH 4,5) bereitete Säule filtriert. Nach dem Eindampfen des Filtrates und zweimaligem Umkristallisieren aus Aceton-Äther wurden feine Prismen von Diacetyl-neocevagenin erhalten, die zwischen 185–186° unter Dunkelfärbung schmolzen.



8. Saure Hydrolyse von Dihydro-orthoacetyl-cevagenin zu Dihydro-neocevagenin. 2,0 g reines Dihydro-orthoacetyl-cevagenin wurden in 25 cm³ 5-proz. Phosphorsäure 1 Std. zum Sieden erhitzt. Dann stellte man die gelbgefärbte Lösung mit konzentriertem Ammoniak auf pH 8,5 ein und extrahierte sie erschöpfend mit Chloroform. Die vereinigten Chloroformauszüge lieferten nach dem Aufarbeiten 1,70 g eines amorphen Schaumes, der nach dem Lösen in 15 cm³ Aceton 850 mg rohes, kristallisiertes Dihydro-neocevagenin ergab. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus Methanol-Äther kristallisierte das Dihydro-neocevagenin in Prismen, die bei 160° sinterten und zwischen 263–265° unter Zersetzung schmolzen.



Farbreaktion mit 84-proz. Schwefelsäure. 5 mg Dihydro-neocevagenin lösten sich in 2 cm³ 84-proz. Schwefelsäure sofort mit brauner Farbe, die sich im Laufe 1 Std. nicht veränderte.

9. Reduktion von Neocevagenin zu Dihydro-neocevagenin. Zu der mit Wasserstoff gesättigten Suspension von 300 mg Raney-Nickel in 25 cm³ 50-proz. Alkohol fügte man 500 mg Neocevagenin hinzu und setzte die Hydrierung bis zur Aufnahme von

1 Mol Wasserstoff fort, was nach 1 Std. erreicht war. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators und Einengen des Filtrates im Vakuum auf ca. 10 cm³ wurde die Lösung mehrmals mit Chloroform extrahiert. Der beim Eindampfen der vereinigten Chloroformauszüge hinterbleibende Rückstand kristallisierte aus Methanol-Äther in Prismen, die nach wiederholtem Umkristallisieren aus demselben Lösungsmittelgemisch reines Dihydro-neocevagenin ergaben, das sowohl im Smp. als auch in der spezifischen Drehung mit dem im 8. Abschnitt beschriebenen Dihydro-neocevagenin übereinstimmte.

10. Eigenschaften von Orthoacetyl-cevin. Orthoacetyl-cevin, das nach der alkalischen Hydrolyse von Diacetyl-orthoacetyl-cevadin mit kochender 20-proz. alkoholischer Kalilauge erhalten wurde, kristallisierte aus verdünntem Aceton in feinen Blättchen, die bei 160° sinterten und zwischen 193–198° schmolzen. Aus Methanol umkristallisiert, wurden feine Prismen erhalten, die zwischen 193–198° sinterten, bei 200° wieder erstarrten und zwischen 260–265° unter Zersetzung schmolzen.

$C_{29}H_{43}O_8N$	Ber. C 65,25	H 8,12	Acetyl 8,05%
(533,63)	Gef. „ 65,31	„ 8,08	„ 7,73%
	$[\alpha]_D^{20} = +62,5^{\circ}$ (in Alkohol)		

Farbreaktion mit 84-proz. Schwefelsäure. 5 mg Orthoacetyl-cevin lösten sich in 2 cm³ 84-proz. Schwefelsäure farblos; auch nach 1 Std. trat keine Verfärbung der Lösung ein.

Zusammenfassung.

Das Vorliegen einer Orthoessigsäureester-Gruppierung in den Acetylierungsprodukten von Cevadin und Cevagenin wird aus der grossen Stabilität einer Essigsäurebindung gegenüber Alkalien und ihrer Empfindlichkeit gegenüber Säure, sowie aus den IR.-Spektren abgeleitet.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium *Sandoz*, Basel.

104. Über die Glykoside von *Bowiea volubilis* Harvey.

6. Mitteilung¹⁾.

Glykoside und Aglykone, 133. Mitteilung²⁾

von A. Katz.

(12. III. 54.)

Kürzlich wurde eine neue, aus den Zwiebeln von *Bowiea volubilis* Harvey isolierte Substanz beschrieben¹⁾, die provisorisch als Bowieasubstanz G bezeichnet wurde. Auf Grund der vorläufigen experimentellen Befunde wurde vermutet, dass es sich um das Genin I des früher aus den Zwiebeln derselben Pflanze isolierten herzaktiven Glykosides Bovosid A³⁾ (II) handle. Behandlung mit NaBH₄ lieferte ein kristallisiertes Reduktionsprodukt III, dessen UV.-Absorptions-

¹⁾ 5. Mitt.: A. Katz, *Helv.* **37**, 451 (1954).

²⁾ 132. Mitt.: James A. Moore, Ch. Tamm & T. Reichstein, *Helv.* **37**, 755 (1954).

³⁾ A. Katz, *Helv.* **33**, 1420 (1950).