

136. Karl Fr. W. Hansen: Über die Bitterstoffe der Alantwurzel (II. Mitteilung über Bitterstoffe).

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Kiel.]

(Eingegangen am 12. Februar 1931.)

Vor einiger Zeit¹⁾ konnte gezeigt werden, daß in der Alantwurzel drei Bitterstoffe von Lacton-Charakter enthalten sind — zwei von der Formel $C_{15}H_{20}O_2$, Schmp. 76^0 und 112^0 , und eine Verbindung $C_{15}H_{22}O_2$, Schmp. 174^0 —, die bei der Dehydrierung unter Verlust zweier Kohlenstoffatome in 1-Methyl-7-äthyl-naphthalin übergehen und wahrscheinlich den bicyclischen Sesquiterpenen vom Eudesmol-Typus zuzuzählen sind. Durch geeignete Hydrierung läßt sich nun nachweisen, daß im Alanto- und Iso-alantolacton je zwei Doppelbindungen vorhanden sind, und daß der Bitterstoff III eine Doppelbindung enthält. Die beiden Doppelbindungen im Alanto- und Iso-alantolacton haben durchaus verschiedenen Charakter, wie aus der Reduktion, die sich stufenweise leiten läßt, hervorgeht. Unterwirft man nämlich diese beiden Stoffe etwa 2–3 Wochen einer langsamen Reduktion mit Natrium-amalgam, so erhält man ein Dihydro-alanto- bzw. Dihydro-iso-alantolacton. Es zeigt sich, daß der Bitterstoff III mit letzterem identisch ist. Mit der Absättigung der einen Doppelbindung ändert sich der Charakter der Lactone nicht unwesentlich. Während Alanto- und Iso-alantolacton mit wäßrigen Alkalien die Salze der Oxy-säuren bilden, geben die hydrierten Produkte die Salze nur mit alkoholischen Laugen. Ebenso ist die Additionsfähigkeit für Ammoniak und Diazo-methan (s. u.) verschwunden. Halogenwasserstoffe dagegen werden noch angelagert. Aus dem ganzen Verhalten darf man schließen, daß die eine Doppelbindung irgendwie in Beziehung zur Carbonylgruppe des Lactonringes steht.

Die Hydrierung der zweiten Doppelbindung bedarf energischerer Mittel. Mit Platinmohr in Wasserstoff-Atmosphäre geschüttelt, liefern Alanto- und Iso-alantolacton unter Aufnahme von 4, Bitterstoff III unter Aufnahme von 2 Atomen Wasserstoff, dasselbe Tetrahydro-alantolacton $C_{15}H_{24}O_2$ vom Schmp. 147.5^0 . Hieraus ergibt sich ohne weiteres, daß die Isomerie der ersten beiden Bitterstoffe nur durch verschiedene Anordnung der Doppelbindungen bedingt ist.

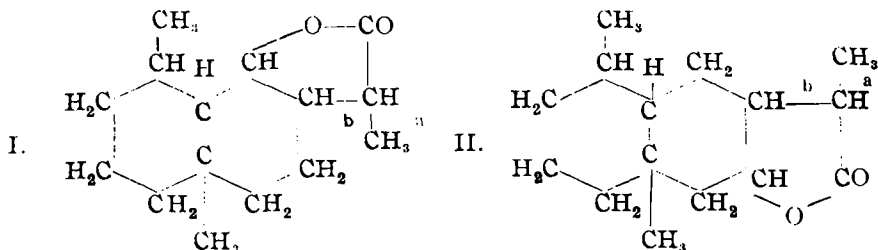
Die folgenden Fragen über die Konstitution dieser drei Bitterstoffe stehen noch zur Beantwortung: 1. Der Bindungsort der Carboxylgruppe der freien Oxy-säuren, 2. der Bindungsort der entsprechenden Hydroxylgruppe, 3. die Lage der zwei Doppelbindungen resp. der einen Doppelbindung im Bitterstoff III.

Es hat von vornherein einen gewissen Grad von Wahrscheinlichkeit, daß — wie etwa beim Santonin — die Carboxylgruppe in einer Isopropyl-Seitenkette verankert ist. Bei der Dehydrierung wird sie abgespalten, und nur der Äthylrest bleibt haften. Die ganz analoge Erscheinung ist kürzlich beim Santonin²⁾ beobachtet worden. Nun vermögen Lactone, wie Semmler³⁾ gezeigt hat, durch Reduktion mit Natrium und Alkohol in die entsprechenden Glykole überzugehen, die dann durch geeignete Reduktion, wie etwa Kochen mit Jodwasserstoffsäure und Phosphor, in den Kohlen-

¹⁾ B. 64, 67 [1931].

²⁾ Ruzicka u. Eichenberger, Helv. chim. Acta 13, 117 [1930]; Clemons u. Haworth, Journ. chem. Soc. London 1930, 2579. ³⁾ B. 39, 2851 [1906].

wasserstoff mit der gleichen Anzahl von Kohlenstoffatomen übergeführt werden können. Dieser Kohlenwasserstoff müßte dann bei der Dehydrierung den zugrunde liegenden Naphthalin-Kohlenwasserstoff, 1-Methyl-7-isopropyl-naphthalin oder Eudalin⁴⁾, ergeben. Dieser Weg ist zwar gangbar, indessen sind die Ausbeuten sehr mäßig. Vermutlich wirken die Doppelbindungen störend. Daher wurde zunächst das Tetrahydro-alantolacton hergestellt, und dieses auch nicht als solches reduziert, sondern erst über die freie Säure mit Diazo-methan in den Methylester der Tetrahydro-alantolsäure übergeführt. Dieser ergab dann, nach Bouveault⁵⁾ mit Natrium und Alkohol reduziert, das Glykol, das durch Kochen mit Jodwasserstoff zum Grund-Kohlenwasserstoff reduziert wurde. Wie zu erwarten war, entstand durch Dehydrierung des letzteren mit Selen nach Diels und Karstens⁶⁾ Eudalin, das durch das Pikrat, Schmp. 90°, und Styphnat, Schmp. 118°, identifiziert wurde. Aus den gewonnenen Resultaten läßt sich nunmehr für das Tetrahydro-alantolacton eine der folgenden Formeln aufstellen:



Eine Substanz der Formel I ist vor einiger Zeit von Clemo und Haworth⁷⁾ aus dem Santonin durch Reduktion gewonnen worden. Ob dieses Deoxy-santonin mit dem Tetrahydro-alantolacton identisch ist, soll noch untersucht werden.

Über die Lage der Doppelbindungen in den Alantolactonen läßt sich vorläufig nur über die eine etwas sagen. Es wurde in der vorigen Arbeit⁸⁾ darauf hingewiesen, daß die von Bredt und Posth⁹⁾, sowie von Sprinz¹⁰⁾ als Amide angesehenen Produkte aus Lacton und Ammoniak vermutlich gar nicht die Amide der Oxy-säuren vorstellen, sondern aus 2 Mol. Lacton und 1 Mol. Ammoniak zusammengesetzt sind. Sie dürften vielmehr als Anlagerungsprodukte aufzufassen sein. α,β -ungesättigte Carbonsäuren und deren Ester vermögen zunächst 1 Mol. NH_3 anzulagern. Die entstehende Amino-säure lagert dann ihrerseits wieder 1 Mol. der ungesättigten Säure an, so daß das Reaktionsprodukt aus 2 Mol. Säure und 1 Mol. NH_3 zusammengesetzt ist¹¹⁾. Ein solcher Fall dürfte auch hier vorliegen, wenn auch die Leichtigkeit der Bildung der Additionsprodukte überraschend ist. Dafür spricht außerdem auch die Unmöglichkeit, die Verseifung der Additionsprodukte mit den gewöhnlichen Mitteln, die bei wahren Amidn ohne weiteres

⁴⁾ Ruzicka, Meyer u. Mingazzini, *Helv. chim. Acta* **5**, 345 [1922].

⁵⁾ Bouveault u. Blanc, *Compt. rend. Acad. Sciences* **136**, 1676 [1903].

⁶⁾ B. **60**, 2323 [1927].

⁷⁾ l. c.

⁸⁾ l. c.

⁹⁾ A. **285**, 356 [1895].

¹⁰⁾ B. **34**, 775 [1901].

¹¹⁾ z. B. Stadnikoff, B. **44**, 46 [1911]; Bougault, C. **1909**, I 530.

gelingen müßte, zu erzwingen. — Ebenso ist es auch sehr leicht möglich, an das Alanto- und Iso-alantolacton Diazo-methan anzulagern unter Bildung schön krystallisierter Pyrazolin-Derivate. Hierbei reagiert 1 Mol. Lacton mit 1 Mol. Diazo-methan. Auch dies Verhalten ist charakteristisch für α , β -ungesättigte Säuren¹²⁾. Endlich wäre noch die leichte Reduzierbarkeit der Lactone zu den Dihydro-lactonen anzuführen, zu der auch vor allem α , β -ungesättigte Säuren befähigt sind. Ist die α , β -Doppelbindung aufgehoben, so müßte die Fähigkeit zur A-lagerung erloschen sein, wie ja denn auch die Dihydro-Verbindungen weder mit Ammoniak, noch mit Diazo-methan reagieren. Aus diesem Grunde gibt Bitterstoff III mit Diazo-methan kein Pyrazolin-Derivat, dagegen aus der freien Säure glatt den Methylester.

Es ergibt sich also, daß die eine Doppelbindung bei a oder b (Formel I und II) zu suchen sein wird. Wahrscheinlich liegt sie bei a; denn läge sie bei b, so wäre zu erwarten, daß sich die Bitterstoffe unter geeigneten Bedingungen ziemlich leicht unter Wanderung der semicyclischen Doppelbindung in den Ring isomerisieren würden. Die Entscheidung hierüber bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten.

Der Forschungs-Gemeinschaft der Deutschen Wissenschaft spreche ich auch an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank für die gewährte Unterstützung aus; ebenso der Firma E. Merck, die einen Teil des Ausgangsmaterials zur Verfügung stellte.

Beschreibung der Versuche.

Dihydro-alantolacton: Die Darstellung geschah analog der früher¹³⁾ beschriebenen des Dihydro-iso-alantolactons. Aus heißem Alkohol umkrystallisiert, zeigt die Substanz den Schmp. 126°.

Tetrahydro-alantolacton: Alantolacton wurde in Eisessig gelöst und unter geringem Überdruck mit Platinmohr hydriert. Nach Aufnahme der 4 Atomen Wasserstoff entsprechenden Menge ist die Hydrierung beendet. Die Lösung wurde filtriert und der Eisessig im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand zeigte nach mehrfachem Umkrystallisieren aus Alkohol den Schmp. 147.5°. Die Substanz ist mit der analog aus dem Iso-alantolacton gewonnenen identisch.

4.623 mg Sbst.: 12.940 mg CO₂, 4.20 mg H₂O.

C₁₅H₂₄O₂. Ber. C 76.22, H 10.23. Gef. C 76.36, H 10.17.

Tetrahydro-alantolsäure-methylester: 10 g Tetrahydro-alantolacton wurden in der berechneten Menge alkohol. Kalilauge gelöst, mit Wasser auf 150 ccm verdünnt und unter guter Kühlung allmählich mit etwas weniger als der berechneten Menge 50-proz. Essigsäure versetzt. Die abgeschiedene Oxy-säure wurde schnell ausgeäthert und sofort unter Kühlung die berechnete Menge ätherischer Diazo-methan-Lösung hinzugeben. Nach beendeter Reaktion wurde der Äther verdunstet. Der Methylester wurde aus Alkohol als prachttvoll krystallisierende Substanz vom Schmp. 114° gewonnen. Durch Verseifen mit methylalkohol. Kalilauge läßt sich das Tetrahydro-alantolacton unverändert zurückgewinnen.

5.450 mg Sbst.: 14.400 mg CO₂, 4.82 mg H₂O.

C₁₆H₂₈O₂. Ber. C 71.59, H 10.52. Gef. C 72.08, H 9.90.

¹²⁾ v. Pechmann u. Burkard, B. **23**, 3590, 3595, 3597 [1900].

¹³⁾ B. **64**, 69 [1931].

Reduktion des Esters nach Bouveault: 6 g des oben gewonnenen Esters wurden in 40 ccm Alkohol gelöst, die heiße Lösung auf 6 Mol. Natrium tropfen gelassen und 2 Stdn. auf 150–160° erhitzt. Danach wurde soviel Alkohol hinzugegeben, daß das Natrium gerade gelöst wurde, und darauf mit Wasser versetzt. Unter gelindem Erwärmen wurde der Alkohol im Vakuum verjagt und das abgeschiedene Glykol mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels hinterblieb ein weißer Rückstand, der direkt weiter verarbeitet wurde.

Reduktion des Glykols: Das rohe Glykol (ca. 3 g) wurde mit 2.5 g rotem Phosphor und 50 ccm Jodwasserstoffsäure (Sdp. 127°) 12 Stdn. gekocht. Der entstandene Kohlenwasserstoff wurde mit Wasserdampf übergetrieben und ausgeäthert. Nach Verdampfen des Äthers hinterblieb ein farbloses Öl, das ohne weiteres dehydriert wurde.

Dehydrierung des Kohlenwasserstoffs: Die gesamte Menge des obigen Öls (ca. 2 g) wurde mit 2 g Selen 30 Stdn. bei 260–320° dehydriert. Alsdann wurde in der üblichen Weise aufgearbeitet und der entstandene Kohlenwasserstoff in alkohol. Lösung mit Pikrinsäure versetzt. Das nach dem Verdunsten hintergebliebene Pikrat schmolz nach häufigem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 89–90°. Das analog dargestellte Styphnat hatte den Schmp. 117–118°.

Pikrat: 5.077 mg Sbst.: 10.875 mg CO₂, 2.12 mg H₂O. — 3.017 mg Sbst.: 0.258 ccm N (20°, 761 mm).

C₂₀H₁₈O₇N₃. Ber. C 58.09, H 4.63, N 10.17. Gef. C 58.43, H 4.67, N 9.98.

Alantolactone und Diazo-methan: 6 g Alanto- und Iso-alantolacton im Gemisch wurden in 100 ccm Äther gelöst und mit etwas mehr als der berechneten Menge ätherischer Diazo-methan-Lösung versetzt. Nach etwa 5 Min. erwärmte sich die Lösung und hellte sich auf. Gleichzeitig begann eine farblose Substanz, in schönen Nadeln auszukrystallisieren, die das Additionsprodukt aus 1 Iso-alantolacton + 1 Diazo-methan vorstellt. Aus heißem Alkohol umkrystallisiert, schmilzt der Körper bei 157° unter lebhafter Zersetzung.

5.047 mg Sbst.: 12.930 mg CO₂, 3.56 mg H₂O. — 2.952 mg Sbst.: 0.263 ccm N (20.5°, 761 mm).

C₁₆H₂₂O₂N₂. Ber. C 70.03, H 8.08, N 10.21. Gef. C 69.89, H 7.89, N 10.37.

Nach dem Verdunsten der ätherischen Mutterlauge hinterblieb das in Äther leicht lösliche Additionsprodukt von 1 Alantolacton + 1 Diazo-methan. Auch dieses wurde aus heißem Alkohol umkrystallisiert; es schmolz dann bei 116–117° unt. Zers.

4.948 mg Sbst.: 12.775 mg CO₂, 3.56 mg H₂O. — 2.900 mg Sbst.: 0.256 ccm N (20.5°, 761 mm).

C₁₆H₂₂O₂N₂. Ber. C 70.03, H 8.08, N 10.21. Gef. C 70.43, H 8.05, N 10.28.

Die zugrunde liegenden freien Säuren lassen sich durch Auflösen obiger Produkte in alkohol. Kalilauge und darauffolgendes Ausfällen mit etwas weniger als der berechneten Menge Essigsäure gewinnen.

Alantolacton: Schmp. der Säure 135–136°.

4.470 mg Sbst.: 10.760 mg CO₂, 3.32 mg H₂O. — 3.072 mg Sbst.: 0.254 ccm N (21.5°, 753 mm).

C₁₆H₂₄O₃N₂. Ber. C 65.71, H 8.28, N 9.58. Gef. C 65.67, H 8.31, N 9.49.

Iso-alantolacton: Schmp. der Säure 143°.

4.656 mg Sbst.: 11.165 mg CO₂, 3.46 mg H₂O. — 3.038 mg Sbst.: 0.239 ccm N (22°, 753 mm).

C₁₆H₂₄O₃N₂. Ber. C 65.71, H 8.28, N 9.58. Gef. C 65.42, H 8.31, N 8.90.

Methylester des Bitterstoffes III: 2 g des Bitterstoffes wurden in der berechneten Menge alkohol. Kalilauge gelöst und mit Wasser verdünnt. Die durch Essigsäure abgeschiedene freie Oxy-säure zeigt den Schmp. 106—107° unt. Zers. Sie wurde in Äther gelöst und mit Diazo-methan-Lösung versetzt. Nach dem Verdunsten des Äthers hinterblieb der Ester, der, aus verd. Alkohol umkrystallisiert, bei 101° schmolz.

4.449 mg Sbst.: 11.710 mg CO₂, 3.93 mg H₂O.

C₁₆H₂₆O₂. Ber. C 72.13, H 9.84. Gef. C 71.81, H 9.88.

137. F. v. Bruchhausen und H. W. Bersch: Bemerkungen zu Ernst Späth und Fritz Kuffner: Zur Konstitution des Chelidonins¹⁾.

(Eingegangen am 17. Februar 1931.)

Die von Späth und Kuffner erzielten Ergebnisse begrüßen wir als willkommene Bestätigung der von uns aufgestellten Chelidonin-Formel²⁾. Zu unserem Bedauern müssen wir aber feststellen, daß in dieser Arbeit eine unbegründete Kritik unserer Veröffentlichung enthalten ist.

Es wird uns zu unserem großen Erstaunen der Vorwurf gemacht, wir hätten die nach den von Schwarz und uns erhaltenen Spaltstücken möglichen Formeln (III und IIIa der Arbeit von Späth und Kuffner) nicht genügend berücksichtigt. Dieser Vorwurf ist unberechtigt. Er zwingt uns, ausdrücklich darauf hinzuweisen, daß der Kernpunkt unserer Überlegungen sich gerade auf das Ringsystem III, das der Schwarzschen Formel entspricht, bezogen hat. Gerade dieses Ringsystem haben wir des längeren besprochen und ausdrücklich abgelehnt, weil es mit den Ergebnissen des Emdeschen Abbaues und der Chlor-kohlensäure-ester-Aufspaltung nicht in Einklang stand, und noch andere Gründe dagegen sprachen. Da nun die gleichen Bedenken in noch stärkerem Maße gegen Formel IIIa bestehen, erübrigte sich deren Erwähnung vollkommen. Man wird uns gewiß beipflichten, wenn wir die Aufstellung von unzulänglichen Formeln vermeiden, und wir möchten hierin nicht dem Beispiele der genannten Autoren folgen, die unter XI eine Formel zur Diskussion stellen, die nach unseren Ergebnissen nicht mehr zu diskutieren war.

Ebenso bedauern wir die Äußerung über unsere phylogenetischen Betrachtungen, die mit der Bemerkung abgetan werden, daß solche Überlegungen schon früher einmal zu einer falschen Chelidonin-Formel geführt hätten. Der von anderer Seite angestellte Versuch zur Ableitung einer Siebenerring-Formel war rein spekulativ und stützte sich nicht auf reale Tatsachen, auf die wir uns stützen konnten. Wenn die beiden Chelidonium-Alkaloide, das Protopin und Chelidonin, die gleiche Summenformel, die gleichen Seitenketten, die gleiche Stickstoff-Bindung besitzen und schließlich beim Abbau die gleichen Spaltstücke Hydrastsäure und Methyl-piperonylsäure ergeben, so wird man nicht daran vorübergehen können, verwandtschaftliche Beziehungen zu konstruieren.

¹⁾ B. 64, 370 (1931).

²⁾ B. 63, 2520 (1930).