

Die Säure vom Schmp. 164–165⁰ ergab bei der Decarboxylierung das 6-Äthoxy-3.4.7-trimethoxy-phenanthren (IV). Es schmolz nach mehrmaligem Umlösen aus Petroläther bei 120–120.5⁰. Mit dem durch Abbau des Laurotetanin-äthyläthers erhaltenen Äthoxy-trimethoxy-phenanthren vom Schmp. 114–116⁰ ergab es im Gemisch eine deutliche Schmelzpunkts-Depression (102–109⁰).

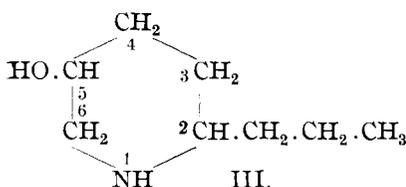
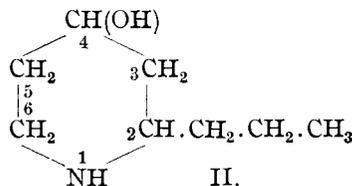
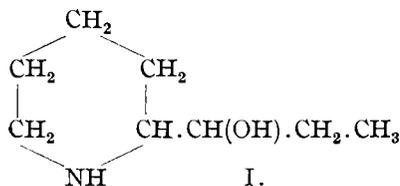
1.605 mg Sbst.: 4.805 mg AgJ. — C₁₈H₂₀O₄. Ber. 4.828 mg AgJ.

123. Ernst Späth, Friedrich Kuffner und Ludwig Ensfellner: Die Konstitution des Pseudo-conhydrins.

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]

(Eingegangen am 13. März 1933.)

Von den fünf Alkaloiden des Schierlings (*Conium maculatum*), die in der Literatur beschrieben wurden, sind die Konstitutionsformeln von Coniin, *N*-Methyl-coniin und γ -Conicein mit befriedigender Sicherheit festgestellt worden. Durch die interessanten Arbeiten von Richard Willstätter¹⁾, Karl Löffler²⁾ und Kurt Hess³⁾ wurde auch die Formel des Conhydrins aufgeklärt. Dagegen hat sich bisher keine Struktur für das Pseudo-conhydrin aufstellen lassen, die alle bekannten Umsetzungen dieser Base zu erklären gestattet. Die wegen der Bruttoformel C₈H₁₇ON naheliegende Vermutung, daß Pseudo-conhydrin gleich dem ebenfalls krystallisierten, isomeren Conhydrin (I) ein Hydroxyderivat des Coniins C₈H₁₇N



darstellt, wurde von Löffler⁴⁾ dadurch geprüft, daß er das Pseudo-conhydrin auf zwei verschiedenen Wegen in *d*-Coniin überführte: Behandelt man Pseudo-conhydrin mit Phosphorpentoxyd bei 110⁰, so entsteht eine ungesättigte, optisch stark aktive Base C₈H₁₅N, Pseudo-conicein, die leicht Jod-

wasserstoff addiert; durch Reduktion dieser Jodverbindung tritt Ersatz von Jod gegen Wasserstoff ein, und die entstehende Verbindung ist nach Löffler mit *d*-Coniin identisch. Pseudo-conhydrin selbst reagiert mit Jodwasserstoffsäure unter Bildung einer jodhaltigen Substanz, welche mit der oben erwähnten isomer ist; beim Ersatz von Jod gegen Wasserstoff entsteht auch hier wieder

1) R. Willstätter, B. **34**, 3166 [1901].

2) K. Löffler u. R. Tschunke, B. **42**, 929 [1909].

3) K. Hess, H. Munderloh, B. **52**, 990 [1919].

4) K. Löffler, B. **42**, 1116, 960 [1909].

d-Coniin. Die Überführbarkeit von Pseudo-conhydrin in *d*-Coniin zeigt, daß das sauerstoff-haltige Alkaloid tatsächlich ein hydroxyliertes *d*-Coniin vorstellt. Über die Stellung der Hydroxylgruppe wurden bisher verschiedene Aussagen gemacht: Engler⁵⁾ vermutete auf Grund seiner Befunde, daß das Pseudo-conhydrin mit Conhydrin stereoisomer sei, nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse über das letztgenannte Alkaloid also ebenfalls der Konstitutionsformel I entsprechen müßte. Diese Anschauung konnte aber von Löffler⁴⁾ widerlegt werden, dem der Nachweis gelang, daß dem Präparate, das Engler benutzt hatte, Conhydrin beigemischt gewesen war. Durch eine Reihe von Schlüssen, die Löffler aus den Isomerie-Verhältnissen der Coniceine $C_8H_{15}N$ zog, die teils aus den Oxy-coniinen durch Wasser-Abspaltung, teils auf anderen Wegen erhalten werden, kam dieser Autor zu dem Ergebnis, daß die Hydroxylgruppe des Pseudo-conhydrins im Gegensatz zu dem scheinbar so nahe verwandten Conhydrin nicht in der Propyl-Seitenkette, sondern im Piperidinring der Pseudo-conhydrin-Molekel angeordnet sein muß. Unter den damit verbleibenden Formeln gab Löffler in Analogie zum Bau des Tropins und des Methyl-granatolins der Formel II den Vorzug; diese wird gewöhnlich in den Lehrbüchern der Alkaloid-Chemie zitiert. Im Widerspruch mit diesen Ergebnissen Löfflers steht eine Literatur-Angabe⁶⁾, daß Pseudo-conhydrin, ebenso wie Conhydrin, bei der Oxydation mit Chromsäure Pipecolinsäure liefern soll. Zur Erklärung dieser Unstimmigkeit nimmt man gewöhnlich an, daß eine Verunreinigung mit Conhydrin vorlag.

Für unsere Untersuchungen stand uns ein rohes Pseudo-conhydrin-Chlorhydrat der Firma E. Merck zur Verfügung. Für die z. T. kostenlose Überlassung dieses seltenen Präparates danken wir der Firma Merck bestens. Obwohl die Verbindung den in der Literatur angegebenen Schmelzpunkt besaß, erwies sich, daß sie im wesentlichen als ein Gemisch von Pseudo-conhydrin- mit Coniin-Chlorhydrat anzusprechen war. Über die Reindarstellung des Pseudo-conhydrins werden wir im experimentellen Teil berichten. Bei ausreichender Trocknung schmilzt das reine Pseudo-conhydrin, wie schon Löffler fand, bei $105-106^{\circ}$, es riecht nur schwach; das Chlorhydrat schmilzt bei $213-214^{\circ}$. Alle unsere Abbaueversuche sind, wie wir ausdrücklich bemerken, mit der reinsten krystallisierten Base ausgeführt worden.

Für die Ermittlung der Konstitution des Pseudo-conhydrins war zunächst der Beweis von Wichtigkeit, daß das Pseudo-conhydrin in *d*-Coniin umgewandelt werden kann. Wir haben deshalb die Angaben Löfflers⁴⁾ über diese Reaktion nachgeprüft, wobei wir bestrebt waren, unter möglichst milden Bedingungen zu arbeiten. Insbesondere vermieden wir die Anwendung von Jodwasserstoffsäure, welche möglicherweise zu Ring-Erweiterungen oder -Verengerungen Anlaß geben konnte. Hierzu wurde das mittels Phosphor-pentoxyds dargestellte Pseudo-conicein, das die von Löffler angeführten Eigenschaften aufwies, unter Verwendung von Palladium-Tierkohle katalytisch hydriert. Die Identität des „Dihydro-pseudoconiceins“ mit *d*-Coniin bewiesen wir durch die Darstellung charakteristischer, unzer setzt und scharf schmelzender Acylderivate. Als solche waren das 2,4-Dinitro- und das 3,5-Dinitro-benzoylderivat sehr geeignet; wir bestätigten durch deren Schmelz- und Misch-Schmelzpunkte, sowie durch Analysen die schon von Löffler angegebene Identität.

⁵⁾ C. Engler u. F. W. Bauer, B. 27, 1775 [1894].

⁶⁾ B. 34, 3169 [1901].

Zur Untersuchung der Lage der Hydroxylgruppe in der Pseudoconhydrin-Molekel durch den Hofmannschen Abbau stellten wir zunächst das Jodmethylat dar, aus dem mittels Silberoxyds die Quartärbase in Freiheit gesetzt wurde. Diese lieferte bei der Destillation bei 10 mm unter milden Bedingungen eine ölige Base $C_{10}H_{21}ON$, das Pseudoconhydrinmethin. Bei der katalytischen Hydrierung nahm diese Verbindung zwei Atome Wasserstoff auf, was den normalen Verlauf des Abbaues anzeigte; durch Oxydation des gleichfalls öligen Dihydro-pseudoconhydrinmethins $C_{10}H_{23}ON$ mittels Kaliumpermanganats konnten wir eine wasserdampf-flüchtige Fettsäure gewinnen, die wir in ihr Phenylhydrazid verwandelten. Nach dem Schmelzpunkt, dem Misch-Schmelzpunkt und der Analyse lag das Phenylhydrazid der *n*-Heptylsäure (Önanthsäure) vor. Für die Konstitutionsfrage hat die Auffindung dieser Säure unter den Oxydationsprodukten des Dihydro-pseudoconhydrinmethins zweifache Bedeutung: einerseits ist damit nachgewiesen, daß in der genannten Base eine unverzweigte Kette von 8 Kohlenstoffatomen enthalten ist, wie es schon durch die Überführung des Pseudo-conhydrins in Coniin bewiesen erscheint. Andererseits ist damit die Stellung der Hydroxylgruppe in der Propyl-Seitenkette, ferner in den Stellungen 2, 3 oder 4 des Piperidin-Ringes unmöglich, da bei Zutreffen dieser Formulierungen die Entstehung von Önanthsäure keine Erklärung fände. Unter den genannten Formeln befindet sich auch die Formel II, die Löffler bevorzugte und die sonach auszuschalten ist. Es sind somit nur mehr die Stellungen 5 und 6 für die Hydroxylgruppe des Pseudo-conhydrins in Betracht zu ziehen. Die letztgenannte Möglichkeit scheidet deshalb aus, weil das Dihydro-pseudoconhydrinmethin unter Zugrundelegung dieser Stellung als das Additionsprodukt von Dimethylamin an den *n*-Octylaldehyd anzusprechen wäre; damit ist aber völlig unvereinbar, daß das genannte Methin gegen Säuren beständig ist, während die Aldehyd-Ammoniak-Verbindungen durch Säure-Einwirkung leicht gespalten werden.

Die Hydroxylgruppe des Pseudo-conhydrins kann daher nur in Stellung 5 angeordnet sein, und es kommt somit dieser Base Formel III zu. Damit stehen die weiteren Ergebnisse des Hofmannschen Abbaues bestens in Einklang. Es entsteht bei der thermischen Zersetzung der, dem Dihydro-pseudoconhydrinmethin entsprechenden quartären Base ein indifferentes, mit Wasserdampf flüchtiges Öl, welches im wesentlichen das optisch aktive Octylenoxyd-(1.2) enthält. Bei der Destillation des rohen Öles mit 5-proz. Salzsäure entstehen chlor-haltige Stoffe, vermutlich Chlorhydrin, und bei der Behandlung mit Wasser bei 180° nach dem von J. v. Braun angegebenen Verfahren⁷⁾ bildet sich in guter Ausbeute das optisch aktive Octandiol-(1.2). Die zweite Stufe des Hofmannschen Abbaues verläuft also in der auch sonst öfters zu beobachtenden Weise, daß die Trimethylammoniumgruppe gegen Hydroxyl ausgetauscht wird, wobei im Falle des Pseudo-conhydrins die schon vorhandene α -ständige Hydroxylgruppe zum Äthylenoxyd-Ringschluß Veranlassung gibt. Es gelang uns einmal, aus dem rohen Produkt des Hofmannschen Abbaues das Octanon-(2) in Form seines Semicarbazons zu isolieren, woraus sich ergibt, daß untergeordnet auch der normale Verlauf des Hofmannschen

⁷⁾ J. v. Braun, W. Teuffert, B. 58, 2210 [1925] u. fr.

Abbaues, Eintritt einer Doppelbindung, die sich mit der in Stellung 5 vorhandenen Hydroxylgruppe tautomerisiert, eintreten kann.

Einen weiteren Beweis für die Konstitution des Pseudo-conhydrins konnten wir durch die Oxydation des Alkaloides und seines *N*-Benzoyl-Derivates erbringen. Bei der Benzoylierung des Pseudo-conhydrins nach Schotten-Baumann mit der berechneten Menge Benzoylchlorid erhielten wir leicht und in guter Ausbeute das schön krystallisierte Benzoyl-pseudo-conhydrin. Dieses wurde in schwach alkalischer wäßriger Lösung mit Kalium-permanganat bei Wasserbad-Temperatur oxydiert. Dabei entstanden nebeneinander die Benzoylderivate zweier Amino-säuren, $C_7H_{15}O_2N$ und $C_6H_{13}O_2N$; es gelang zwar, die benzoylierte Säure $C_7H_{15}O_2N$ direkt abzutrennen, doch wurde beim Hauptversuch das rohe Benzoylprodukt weiter verarbeitet. Beim Erhitzen mit Salzsäure im Rohr auf 150° wurden die Benzoylreste abgespalten, und bei der Hochvakuum-Destillation der mit Silbercarbonat aus den Chlorhydraten freigemachten Amino-säuren bildete die eine Säure ihr Lactam $C_7H_{13}ON$ vom Schmp. $45-47^\circ$, während die Säure $C_6H_{13}O_2N$ als solche bei höherer Temperatur übergang. Sie schmolz in reinem Zustande unt. Zers. bei $205-207^\circ$. Das Lactam vom Schmp. $45-47^\circ$ ging beim Erhitzen mit Salzsäure im Einschlußrohr in das Chlorhydrat der Amino-säure $C_7H_{15}O_2N$ über, das durch Einwirkung von salpetriger Säure in das Lacton der entsprechenden Oxy-säure übergeführt wurde. Auch dieses war, da es optisch aktiv sein mußte, zur Identifizierung nicht leicht geeignet, und wir haben es daher durch Oxydation mit Chromtrioxyd in die zugehörige Keto-säure $C_7H_{12}O_3$ verwandelt. Wenn unsere bisher erzielten Abbau-Resultate richtig waren, mußte diese Keto-säure mit der bekannten Heptanon-(4)-säure-(I) identisch sein. Wir haben diese Keto-säure in bequemer Weise dargestellt, indem wir auf das Chlorid der Bernstein-estersäure Propyl-zinkjodid einwirken ließen. Die synthetische Säure schmolz bei $50-51^\circ$. Ihr Semicarbazon zeigte in der Mischprobe mit dem der Abbau-Säure keine Depression des Schmelzpunktes.

Es blieb noch zu entscheiden, welche Konstitution der Amino-säure vom Schmp. $205-207^\circ$ zukommt. Die Analyse der freien Amino-säure erwies eindeutig die Bruttoformel $C_6H_{13}O_2N$, die wir oben schon mehrfach für diesen Stoff angegeben haben; es kann nicht bezweifelt werden, daß diese Amino-säure, die bei der Hochvakuum-Destillation kein Lactam bildet, die andere, bei der oxydativen Sprengung der $CH(OH)$ -Gruppe mögliche Verbindung, nämlich die optisch aktive Form der 3-Amino-*n*-capronsäure, vorstellt. Es schien uns nicht überflüssig, die Chromsäure-Oxydation von Pseudo-conhydrin durchzuführen, die nach der zitierten Literatur-Stelle⁶⁾ Pipecolinsäure liefern sollte, was mit der Anordnung der Hydroxylgruppe im Piperidin-Ring nicht vereinbar ist. Bei der Aufarbeitung der Oxydations-Lösung trat an der für die Pipecolinsäure angegebenen Stelle wieder die Amino-säure $C_6H_{13}O_2N$ vom Schmp. $205-207^\circ$ auf; die optisch aktiven Pipecolinsäuren schmelzen nach W. Leithe⁸⁾ bei 266° , die Racemverbindung bei 263° . Neben der schön sublimierenden Amino-säure vom Schmp. $205-207^\circ$ trat wieder das Lactam vom Schmp. $45-47^\circ$ auf; dieses Lactam stimmte mit der gleichen Ver-

⁸⁾ W. Leithe, B. **65**, 930 [1932].

bindung, die aus Benzoyl-pseudoconhydrin bei der Kalium-permanganat-Oxydation erhalten wurde, im Schmelz- und Misch-Schmelzpunkt überein.

Beschreibung der Versuche.

Reindarstellung von Pseudo-conhydrin.

100 g rohes Pseudo-conhydrin-Chlorhydrat (Merck) wurden in 500 ccm Wasser gelöst, mit 200 ccm 25-proz. KOH versetzt, mit NaCl gesättigt und mit 800 ccm Äther ausgeschüttelt. Die Äther-Lösung wurde mit NaCl getrocknet, klar filtriert und eingeengt; dieser Vorgang wurde noch 2-mal wiederholt (wäßrige Schicht im Extraktor mit Äther erschöpft, Extrakt A). Die eingeengte Äther-Lösung wurde mit tiefsiedendem Petroläther versetzt, die reichliche Fällung nach einigem Stehen abgesaugt und mit Petroläther gewaschen (Mutterlauge B). Das so erhaltene Pseudo-conhydrin wurde bei 1 mm und 100–130° Luftbad-Temperatur destilliert und die vom Vorlauf C abgetrennte Hauptfraktion redestilliert (26.0 g, Schmp. im Vak.-Röhrchen 105–106°). Die Mutterlauge B wurde möglichst stark eingedampft, der Rückstand bei Atmosphärendruck und 65–160° destilliert und die über 160° siedenden Anteile gemeinsam mit dem Extrakt A fraktioniert im Vakuum destilliert. Bis 85° gingen 24.2 g Coniin über; die über 85°/12 mm siedende Fraktion wurde mit dem Vorlauf C vereinigt, in Aceton gelöst und mit 6 ccm Methylalkohol, der mit HCl gesättigt worden war, versetzt; sogleich trat eine schön krystallinische Fällung auf, die nach dem Absaugen und Trocknen 10.6 g wog. In der Mutterlauge des Chlorhydrates verblieben 0.65 g eines weniger reinen Salzes. Die von den oben beschriebenen Basen-Fractionen abdestillierten Lösungsmittel wurden durch 2-maliges Ausschütteln mit je 40 ccm 5-proz. HCl von den flüchtigen Alkaloid-Anteilen befreit, die sauren Lösungen alkalisch gemacht, mit NaCl gesättigt, mit wenig Äther ausgeschüttelt, mit der Fraktion 65–160° vereinigt und nach dem Vertreiben des Äthers destilliert. Im Vakuum gingen so noch 7.9 g Coniin über.

Roh-pseudoconhydrin-Chlorhydrat: 0.1798 g Sbst.: 0.1513 g AgCl. — 0.1719 g Sbst.: 0.1449 g AgCl.

$C_8H_{18}ONCl$. Ber. Cl 19.74. Gef. Cl 20.82, 20.85.

Reinstes Pseudo-conhydrin-Chlorhydrat, mehrmals aus Methylalkohol-Aceton⁴⁾ umgelöst, Schmp. 213–214°: 9.404 mg Sbst.: 7.470 mg AgCl. — 3.475 mg Sbst.: 6.850 mg CO_2 , 3.245 mg H_2O . — 3.920 mg Sbst.: 0.276 ccm N (20°, 742 mm).

$C_8H_{18}ONCl$. Ber. Cl 19.74, C 53.45, H 10.10, N 7.80.

Gef. „ 19.65, „ 53.76, „ 10.47, „ 8.01.

Pseudo-conhydrin-Base, frisch destilliert: 3.455 mg Sbst.: 8.465 mg CO_2 , 3.725 mg H_2O . — 1.059 mg Sbst. in 11.636 mg Campher: $\Delta = 25.5^\circ$. — Zerewitinoff-Bestimmung: 0.186 g in Pyridin: 55.2 ccm CH_4 (0°, 760 mm).

$C_8H_{17}ON$. Ber. C 67.06, H 11.97, Molgew. 143.15, akt. H 2.00.

Gef. „ 66.82, „ 12.06, „ 143, „ „ 1.90.

d-Coniin aus Pseudo-conhydrin.

Eine Lösung von 1.00 g Pseudo-conhydrin in 20 ccm Toluol wurde mit 5.5 g Phosphorpentoxyd 5 Stdn. in einem Metallbad von 130° erhitzt, abgekühlt, mit Äther und Wasser bis zur völligen Auflösung des Phosphor-pentoxydes behandelt, getrennt, sauer ausgeäthert, der Äther mit HCl ausgezogen, die sauren Lösungen stark alkalisch gemacht, mit NaCl gesättigt und mit Äther extrahiert. Rückstand 2-mal bei 13 mm und 100–110°

Luftbad-Temperatur destilliert. 0.33 g farbloses Öl, Nachlauf Pseudo-conhydrin. — 0.33 g der ungesättigten öligen Base wurden in 50-proz. Essigsäure mit Palladium-Tierkohle katalytisch hydriert. Aufgenommen wurden 57 ccm H_2 bei 757 mm, 10^0 , ber. 61.5 ccm. Die hydrierte Base wurde aus der stark alkalisch gemachten Lösung mit Wasserdämpfen destilliert, das Destillat mit NaCl gesättigt und mit Äther extrahiert, Äther-Extrakt 2-mal mit je 5 ccm 2-proz. HCl ausgezogen, die sauren Lösungen im Exsiccator zur Trockne gebracht.

Die Identifizierung der hydrierten Base erfolgte durch die Dinitro-benzoyl-Derivate: 0.07 g des Chlorhydrates wurden in wenig Wasser gelöst, mit 1 g KOH und alkohol-freiem Äther versetzt, 0.09 g (kleiner Überschuß) 2.4-Dinitro-benzoylchlorid in Äther zugefügt und anhaltend geschüttelt. Äther-Schicht mit NaCl getrocknet, abgedampft. Krystalle, die nach Umlösen aus Äther bei $139-140^0$ schmolzen. Ein Vergleichs-Präparat aus *d*-Coniin schmolz bei $139-139.5^0$, keine Depression in der Mischprobe. *d,l*-Coniin lieferte ein bei $115-116^0$ schmelzendes 2.4-Dinitro-benzoyl-Derivat. Das Präparat aus Pseudo-conhydrin wurde analysiert.

3.285 mg Sbst.: 6.830 mg CO_2 , 1.875 mg H_2O . — 3.779 mg Sbst.: 7.830 mg CO_2 , 2.090 mg H_2O . — 3.488 mg Sbst.: 0.402 ccm N (21^0 , 742 mm).

$C_{15}H_{19}O_3N_3$. Ber. C 56.04, H 5.96, N 13.09.

Gef. „ 56.70, 56.51, „ 6.39, 6.19, „ 13.07.

In gleicher Weise wurde das 3.5-Dinitro-benzoyl-Derivat dargestellt. Es schmolz, ebenso wie das aus *d*-Coniin bereitete Präparat, bei $108-109^0$ und gab in der Mischprobe keine Depression. Das Produkt aus Pseudo-conhydrin wurde analysiert. *

4.590 mg Sbst.: 0.533 ccm N (19^0 , 742 mm).

$C_{15}H_{19}O_3N_2$. Ber. N 13.09. Gef. N 13.25.

I. Stufe des Hofmannschen Abbaues, Hydrierung der Methinbase und Oxydation von Dihydro-pseudoconhydrin-methin.

6.02 g Pseudo-conhydrin wurden mit 20 ccm Methylalkohol und 12 ccm Jodmethyl unter Rückflußkühlung $\frac{1}{2}$ Stde. erwärmt, dann 20 ccm Wasser und 1.183 g Na, gelöst in 10 ccm Methylalkohol (20 % Überschuß), zugefügt. Am nächsten Morgen wurde noch $\frac{1}{2}$ Stde. erwärmt, im Vakuum zur Trockne gebracht, in 300 ccm Wasser aufgenommen, klar filtriert und mit Silberoxyd (aus 45 g Silbernitrat) kräftig geschüttelt. Die klar filtrierte Lösung wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand auf 100^0 erhitzt, wobei reichlich Öltröpfchen übergangen; dann wurde mehrmals Wasser in kleinen Portionen zugefügt, wieder trocken auf 100^0 erhitzt und dieser Vorgang unter Zusatz von Kalilauge solange wiederholt, bis mit den Wasserdämpfen keine Öltröpfchen mehr übergangen. Das Destillat wurde mit NaCl gesättigt und 2-mal mit je 50 ccm Äther ausgeschüttelt; dann wurde Kalilauge zugesetzt und wieder ausgeäthert. Die Äther-Lösungen wurden mit NaCl getrocknet, klar filtriert und eingedampft. Ausbeute bis zu 32 % d. Th. Sdp.₁₄ (Faden ganz im Dampf): $101.5-103.5^0$.

$d_4^{15} = 0.8659$, $[\alpha]_D^{15} = +18.7^0$.

4.057 mg Sbst.: 10.530 mg CO_2 , 4.445 mg H_2O .

$C_{10}H_{21}ON$. Ber. C 70.10, H 12.37. Gef. C 70.79, H 12.26.

Im Zersetzungskolben blieb ein öliger Rückstand, der größtenteils bei $130-170^0$ Luftbad-Temp. im Vakuum von 1 mm übergang.

1.9 g Pseudoconhydrin-methin wurden in etwa 20 ccm 5-proz. Essigsäure gelöst; die Base nahm bei der katalytischen Hydrierung mit

Palladium-Tierkohle bei Zimmer-Temperatur rasch die für die Absättigung einer Doppelbindung berechnete Menge Wasserstoff auf. Nach dem Filtrieren wurde mit NaCl gesättigt, stark alkalisch gemacht und mehrmals mit wenig Äther ausgeschüttelt. Der Äther wurde mit NaCl getrocknet, filtriert und eingedampft. Ausbeute nahezu quantitativ. Sdp.₁₁ (Faden ganz im Dampf): 99–100.5°.

$$d_4^{15} = 0.8550; [\alpha]_D^{15} = +12.2^{\circ}.$$

3.111 mg Sbst.: 7.940 mg CO₂, 3.750 mg H₂O.

C₁₀H₂₃ON. Ber. C 69.29, H 13.38. Gef. C 69.61, H 13.49.

0.373 g Dihydro-pseudoconhydrin-methin wurden in 20 ccm Schwefelsäure (5:100 Vol.-Tle.) gelöst, mit 100 ccm Wasser verdünnt und mit 3-proz. Kaliumpermanganat-Lösung bei 60–70° oxydiert. Nach Zusatz von 7 Portionen zu je 2 ccm wurde mit Wasserdampf destilliert, bis keine Öltröpfchen mehr übergangen. Dann wurde in gleicher Weise weiter oxydiert, das Reaktionsprodukt durch Destillation mit Wasserdämpfen isoliert und nach Verbrauch von 40 ccm des Oxydationsmittels weitere 10 ccm der verd. Schwefelsäure zugesetzt. Die Oxydation wurde so lange durchgeführt, bis bei der Dampf-Destillation kein Öl mehr erhalten wurde (78.5 ccm der KMnO₄-Lösung). Das Dampf-Destillat wurde mit 5 ccm Salzsäure (1:3) versetzt, mit NaCl gesättigt und mit wenig Äther erschöpfend ausgeschüttelt. Der Äther-Rückstand wurde zusammen mit 0.2 g Phenylhydrazin in ein Röhrchen gebracht, 5 Stdn. auf 145–150° erhitzt und dann bei 1 mm von leicht flüchtigen Anteilen befreit. Bei 0.03 mm gingen bei einer Luftbad-Temperatur von 150–170° 0.087 g des rohen Phenylhydrazides über. Es wurde in Äther gelöst, eingeengt, mit tiefsiedendem Petroläther versetzt, mit CO₂-Aceton gekühlt, abgesaugt, im Hochvakuum destilliert und dieser Reinigungs-Vorgang einmal wiederholt. Schmp. 102–103°, keine Depression mit einem synthetischen Präparat des Önanthensäure-phenylhydrazides, das bei 102.5–103° schmolz.

3.463 mg Abbauprodukt: 9.045 mg CO₂, 2.870 mg H₂O.

C₁₃H₂₀ON₂. Ber. C 70.85, H 9.15. Gef. C 71.23, H 9.27.

Abbau des Dihydro-pseudoconhydrin-methins nach Hofmann: 0.943 g der Base wurden in wenig Äther mit 1.7 ccm Jodmethyl versetzt. Sofort reichliche Krystall-Abscheidung. Das Jodmethylat wurde in Wasser gelöst, sorgfältig von Jodmethyl im Vakuum befreit und mit Silberoxyd (aus 5 g Silbernitrat) kräftig geschüttelt. Die klar filtrierte Lösung der quartären Base wurde im Vakuum zur Trockne gebracht und unter Zusatz kleiner Mengen Wasser destilliert. Es gingen reichlich Öltröpfchen über; schließlich wurde KOH zutropfen gelassen und die Destillation unter Zusatz kleiner Mengen Wasser bis zum Aufhören der Ölbildung fortgesetzt. Es schien zweckmäßig, die Vorlage gut zu kühlen. Das Destillat wurde mehrmals mit wenig Äther gründlich ausgeschüttelt, der Äther mit NaCl getrocknet und das Octylenoxyd-(1.2) bei 17 mm und 60–70° Luftbad-Temperatur als farbloses Öl destilliert.

0.045 g Sbst. in 0.154 g absol. Alkohol, $d = 0.807$, 0.5-dm-Rohr: $\alpha_D^{15} = -1.11^{\circ}$; $[\alpha]_D^{15} = -12.2^{\circ}$.

2.721 mg Sbst.: 7.525 mg CO₂, 3.070 mg H₂O.

C₈H₁₆O. Ber. C 74.92, H 12.59. Gef. C 75.42, H 12.63.

Im Nachlauf, der bei 1 mm und 110° Luftbad-Temperatur übergang, war das Octandiol-(1.2) enthalten. Es schmilzt (aus Petroläther umgelöst und bei 1 mm destilliert) bei 35–37°, nach Sintern bei 33°.

Das Octylenoxyd-(1.2) geht beim Erhitzen mit Wasser auf 180° nach dem Verfahren von v. Braun⁷⁾ in das gleiche Octandiol-(1.2) über.

0.0482 g Sbst. in 0.187 g absol. Alkohol, $d = 0.816$, 0.5-dm-Rohr: $\alpha_D^{17} = -0.40^\circ$, $[\alpha]_D^{17} = -4.7^\circ$.

4.627 mg Sbst.: 11.190 mg CO₂, 5.130 mg H₂O.

C₈H₁₈O₂. Ber. C 65.69, H 12.41. Gef. C 65.96, H 12.40.

Oxydation des Benzoyl-pseudoconhydrins.

1.00 g Pseudo-conhydrin wurden in 100 ccm Äther mit der berechneten Menge Benzoylchlorid und einem kleinen Überschuß an 1-proz. KOH benzyliert. Beim Eindampfen der getrockneten Äther-Lösung und Aufnehmen mit Äther reichliche Abscheidung des krystallisierten *N*-Benzoyl-pseudoconhydrins. Schmp. aus Äther: 132–133°. Ausbeute quantitativ.

0.0242 g Sbst. in 0.154 g absol. Alkohol, $d = 0.837$, 0.5-dm-Rohr: $\alpha_D^{17} = +1.33^\circ$, $[\alpha]_D^{17} = +23.4^\circ$.

5.028 mg Sbst.: 0.264 ccm N (19°, 742 mm).

C₁₅H₂₁O₂N. Ber. N 5.66. Gef. N 5.99.

Das erhaltene Benzoyl-pseudoconhydrin wurde in 300 ccm heißem Wasser gelöst, mit wenig Sodalösung alkalisch gemacht und mit 3-proz. Kaliumpermanganat-Lösung auf dem Wasserbade in Portionen von 20 ccm versetzt. Nach Zusatz von insgesamt etwa 200 ccm blieb die Rotfärbung bestehen. Es wurde mit wenig Hydrazin-Hydrat entfärbt, abgesaugt, der Braunstein mit verd. heißer Lauge gewaschen und die erkaltete Lösung mit Äther ausgeschüttelt (0.2 g ziemlich reines Benzoyl-pseudoconhydrin zurückgewonnen). Dann wurde die Lösung mit NaCl gesättigt, mit Salzsäure stark sauer gemacht und mit Äther extrahiert. Der Äther-Extrakt wurde bei 1 mm bis 120° Luftbad-Temperatur von Benzoesäure befreit. Der Rückstand wurde in verd. Ammoniak gelöst, klar filtriert und mit Salzsäure gefällt. Ausbeute bis zu 1.25 g.

3.75 g des rohen Abbauproduktes wurden mit 30 ccm rauchender Salzsäure 4 Stdn. auf 150° erhitzt. Der Bomben-Inhalt wurde mit Wasser verdünnt, mit Äther ausgeschüttelt, die wäßrige Schicht filtriert, eingedampft, mit Wasser aufgenommen und wieder zur Trockne gebracht: 2.754 g Chlorhydrat. Das Chlorhydrat wurde in Wasser gelöst, mit dem aus 15 g Silbernitrat frisch bereitetem Silbercarbonat geschüttelt, klar filtriert, das Filtrat mit H₂S vom Silber befreit und die Lösung eingedampft. Der Rückstand wurde in kleinen Portionen bei 0.06 mm fraktioniert. Bei 110–140° Luftbad-Temperatur ging ein Öl über, bei 160–200° Krystalle. Beim Redestillieren der Fraktionen erstarrte das Öl zu Krystallen, die nach dem Umlösen aus Äther unter Kühlung mit CO₂-Aceton den Schmp. 45–47° aufwiesen. Die höher siedende Fraktion schmolz bei 205–207° im Vak.-Röhrchen unter Aufschäumen. Wie unten gezeigt wird, ist die Verbindung vom Schmp. 45–47° als das Lactam der 4-Amino-önanthensäure anzusprechen, die bei 205–207° schmelzende als 3-Amino-*n*-capronsäure.

Benzylierung der beiden Abbau-Amino-säuren: 0.106 g des Lactams vom Schmp. 45–47° wurden mit 2 ccm rauchender Salzsäure

2—3 Stdn. auf 150° erhitzt, der Bomben-Inhalt eingedampft, mit Wasser aufgenommen, mit 20 ccm 1-proz. KOH und der berechneten Menge Benzoylchlorid kräftig geschüttelt. Nach dem Ansäuern wurde ausgeäthert, der getrocknete Äther abgedampft, der Rückstand bei 110° im Hochvakuum von Benzoesäure befreit, in verd. Ammoniak gelöst, filtriert und mit HCl ausgefällt. Nach dem Umlösen aus Wasser und Destillation im Hochvakuum bei 180° Luftbad-Temperatur lag der Schmp. bei 130—131°.

3.432 mg Sbst.: 8.540 mg CO₂, 2.415 mg H₂O. — 6.748 mg Sbst.: 0.334 ccm N (18°, 742 mm).

C₁₄H₁₉O₃N. Ber. C 67.43, H 7.69, N 5.62. Gef. C 67.86, H 7.87, N 5.67.

Die Säure vom Schmp. 205—207° wurde mit der berechneten Menge Benzoylchlorid und einem kleinen Überschuß 1-proz. KOH geschüttelt. Nach dem Ansäuern mit HCl wurde ausgeäthert, der Äther-Rückstand von Benzoesäure befreit und die erhaltene 3-Benzoylamino-*n*-capronsäure aus Wasser umgelöst. Schmp. im Vak.-Röhrchen 150—152°.

Überführung des Lactams der 4-Amino-önanthsäure in die Heptanon-(4)-säure-(I) und Synthese dieser Keto-säure.

0.31 g des Lactams wurden mit 7 ccm rauchender Salzsäure 2 Stdn. auf 150° erhitzt, der Bomben-Inhalt eingedampft, das erhaltene Chlorhydrat⁹⁾ in 4 ccm Wasser gelöst und 0.44 g Natriumnitrit zugefügt. Bald trat Ölabscheidung ein. Dann wurden 0.40 ccm rauchender Salzsäure zugesetzt und über Nacht reagieren gelassen. Die Lösung wurde stark angesäuert, mit NaCl gesättigt und 1 Stde. mit Äther extrahiert. Der Äther-Rückstand wurde bei 12 mm und 110—140° Luftbad-Temperatur destilliert (0.24 g) und mit 100 ccm Wasser 1/2 Stde. unter Rückfluß erhitzt; dann wurden 0.18 g Chromtrioxyd und 0.5 ccm konz. Schwefelsäure zugefügt und auf dem Wasserbade bis zur reinen Grünfärbung (30 Stdn.) erhitzt. Die erkaltete Lösung wurde mit Äther extrahiert, mit Äther aufgenommen und 2-mal mit je 5 ccm *n*/₂-KOH ausgeschüttelt. Nach dem Ansäuern wurden diese Lösungen mit Äther extrahiert und der Äther-Rückstand bei 110—120° und 1 mm destilliert. Das Destillat wurde mit 2 ccm Wasser aufgenommen, klar filtriert, mit 1 ccm Wasser gewaschen und mit 50% mehr als der berechneten Menge Semicarbazid-Chlorhydrat und kryst. Natriumacetat versetzt. Nach dem Impfen mit dem unten beschriebenen Semicarbazon der synthetischen Heptanon-(4)-säure-(I) trat reichliche Krystallisation ein. Abgesaugt, 1 Stde. mit 5 ccm 10-proz. HCl erwärmt, mit NaCl gesättigt, mit Äther extrahiert und bei 1 mm destilliert. Die bei 100—110° übergehende Keto-säure krystallisierte, zeigte aber noch nicht den richtigen Schmp. Sie wurde wie oben in das Semicarbazon verwandelt, das nach dem Trocknen im Exsiccator bei 149—150° unt. Zers. schmolz; Mischprobe mit dem unten beschriebenen Semicarbazon der synthetischen Heptanonsäure zeigte keine Depression.

1.911 mg Sbst.: 3.340 mg CO₂, 1.350 mg H₂O.

C₈H₁₅O₃N₃. Ber. C 47.73, H 7.52. Gef. C 47.67, H 7.91.

⁹⁾ C. Schotten, B. 15, 1949 [1882], erwähnt dieses Salz als Produkt der Salpetersäure-Oxydation eines Coniin-Derivates.

Zur Synthese der Heptanon-(4)-säure-(1)¹⁰⁾ wurden 11 g Kupfer-Zink-Paar mit 14.0 g *n*-Propyljodid in einem Gemisch von 4 g trockenem Essigester und 5 g wasser-freiem Toluol unter Zusatz eines Körnchens Jod 1 Stde. auf 100–110° erwärmt. Nach dem Erkalten wurde eine Lösung von 9 g Bernsteinsäure-methylester-chlorid in 10 ccm Toluol tropfenweise zugefügt; nach 15 Min. wurde in kleinen Anteilen auf Eis gebracht, mit HCl angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Die Äther-Lösung wurde mit NaCl getrocknet und der Rückstand bei 13 mm und 120–125° Luftbad-Temperatur destilliert (5.47 g = 58% d. Th.). Der Ester wurde mit 100 ccm 5-proz. methylalkohol. Kalilauge 30 Min. unter Rückfluß erhitzt, dann 30 ccm Wasser zugesetzt und noch 1 Stde. gekocht. Der Methylalkohol wurde unter Zusatz von Wasser abgedampft, die Lösung angesäuert, ausgeäthert und der Rückstand bei 1 mm und 130° Luftbad-Temperatur destilliert; das übergelassene Öl erstarrte leicht, und die Keto-säure zeigte nach dem Umlösen aus Äther-Petroläther und neuerlichem Destillieren den Schmp. 50–51.5°. Ausbeute 3.8 g.

Zur Darstellung des Semicarbazons wurde die Säure mit dem Doppelten der berechneten Menge Semicarbazid-Chlorhydrat und Natriumacetat in wäßriger Lösung umgesetzt. Das schön krystallisierende Semicarbazon schmolz nach dem Umlösen aus Methylalkohol-Wasser bei 150.5–151° unt. Zers.

$C_8H_{15}O_3N_3$. Ber. C 47.73, H 7.52, N 20.89. Gef. C 47.77, H 7.64, N 21.10.

Chromsäure-Oxydation von Pseudo-conhydrin.

2.5 g Pseudo-conhydrin wurden in einer Mischung von 2.9 ccm konz. Schwefelsäure und 48.7 ccm Wasser gelöst und mit 2.33 g Chromtrioxyd 1 Stde. auf dem Wasserbade erhitzt. Nun wurden 2.9 ccm Schwefelsäure, 11.7 ccm Wasser und 2.33 g Chromtrioxyd zugefügt, wieder 1 Stde. erhitzt und schließlich noch 1.5 ccm Schwefelsäure, 6 ccm Wasser und 1.17 g Chromtrioxyd zugefügt. Nach insgesamt 5 Stdn. wurde mit heißem Wasser verdünnt und mit Bariumhydroxyd von Sulfat-Ionen möglichst befreit; das überschüssige Barium wurde durch Zusatz von wenig verd. Schwefelsäure ausgefällt, dann mit Bariumcarbonat andauernd geschüttelt. Schließlich wurde abgesaugt und mit heißem Wasser nachgewaschen. Abgedampft im Vakuum, mit wenig Methylalkohol aufgenommen und klar filtriert. Mit Aceton versetzt, in der Kälte stehen gelassen und gekratzt; langsame Abscheidung von Krystallen. Die Krystalle wurden bei 0.02 mm fraktioniert; Vorlauf bei 140–160°, Krystalle bei 180–200°. Die Mutterlauge ergab mehr von dem öligen Vorlauf und weniger von der Krystall-Fraktion. Durch mehrmalige Destillation im Hochvakuum und Vereinigung der zusammengehörigen Fraktionen wurden die tiefsiedenden Anteile gesammelt und aus Äther bei Kühlung mit CO₂-Aceton umkrystallisiert. Nach neuerlicher Hochvakuum-Destillation lag der Schmp. bei 45–47°; Misch-Schmp. mit dem bei der KMnO₄-Oxydation erhaltenen Lactam der 4-Amino-önanth-säure (Coniinsäure): 45–47°.

0.0194 g Stbst. in 0.1703 g absol. Alkohol; $d = 0.825$; 0.5-dm-Rohr: $\alpha_D^{25} = -0.25^\circ$; $[\alpha]_D^{25} = -5.9^\circ$.

3.614 mg Stbst.: 8.715 mg CO₂, 3.420 mg H₂O. — 5.014 mg Stbst.: 0.489 ccm N (19°, 742 mm).

$C_7H_{13}ON$. Ber. C 66.08, H 10.31, N 11.01. Gef. C 65.77, H 10.59, N 11.13.

¹⁰⁾ I. Bouveault u. A. Bongert, Bull. Soc. chim. France [3] **27**, 1093 [1902], haben auf anderem Wege diese Säure gewonnen.

Die hochsiedende Krystallfraktion wurde aus Methylalkohol-Aceton umgelöst und neuerlich im Hochvakuum sublimiert. Schmp. 205—207°.

0.0182 g Sbst. in 0.2023 g H₂O; $d = 1.018$; 0.5-dm-Rohr: $\alpha_D^{20} = +1.50^{\circ}$, $[\alpha]_D^{20} = +35.6^{\circ}$.

3.873 mg Sbst.: 7.810 mg CO₂, 3.535 mg H₂O. — 3.072 mg Sbst.: 6.175 mg CO₂, 2.745 mg H₂O. — 3.803 mg Sbst.: 0.349 ccm N (15°, 758 mm).

C₆H₁₃O₂N. Ber. C 54.92, H 9.99, N 10.68.
Gef. „ 55.00, 54.82, „ 10.21, 10.00, „ 10.85.

Die Säure wurde nach Schotten-Baumann benzoyliert. Das Benzoylderivat schmolz im Vak.-Röhrchen bei 150—152°. Mischprobe mit der bei der Kalium-permanganat-Oxydation des Benzoyl-pseudoconhydrins erhaltenen Verbindung der gleichen Konstitution ergab keine Depression.

124. A. Butenandt, H. A. Weidlich und H. Thompson: Neue Beiträge zur Konstitution des Follikel-Hormons (Vorläuf. Mitteil. ¹⁾).

[Aus d. Allgem. Chem. Universitäts-Laborat., Göttingen.]
(Eingegangen am 14. März 1933.)

Auf Grund des bisher vorliegenden experimentellen Materials wurde dem Follikel-Hormon C₁₈H₂₂O₂ die Formel (I), seinem Hydrat C₁₈H₂₄O₃ die Formel (II) zuerteilt²⁾; Einzelheiten dieser Formelbilder waren aus der Arbeits-Hypothese über eine nahe Beziehung des Hormons zu dem Grundskelett der Sterine und zum Pregnandiol³⁾ hergeleitet worden und bedurften noch der experimentellen Prüfung; insbesondere war zu beweisen: 1) die Verknüpfung der Ringe A, B und C im Sinne des Phenanthren-Skeletts, 2) daß Ring A — aber nicht Ring B — die aromatischen Doppelbindungen enthält und Träger der phenolischen Hydroxylgruppe ist, 3) die Stellung der CH₃-Gruppe, 4) die Verknüpfungsart des Fünfringes und die relative Stellung der Carbonylgruppe bzw. der beiden Hydroxylgruppen innerhalb dieses Ringes.

Wir haben durch einen übersichtlichen Abbau die Konstitutionsformeln (I) und (II) weitgehend zu stützen vermocht: 1) Das Follikel-Hormon-Hydrat (II) geht nach Marrian⁴⁾ und Doisy⁵⁾ bei der Alkalischemelze in eine Phenol-dicarbonensäure C₁₈H₂₂O₅ (III) über; diese Säure enthält sehr wahrscheinlich beide Carboxylgruppen in 1.5-Stellung, ihre Entstehung kann nur durch Spaltung des Fünfringes zwischen zwei sekundären Hydroxylgruppen erfolgt sein; das Follikel-Hormon (I) ist nicht Zwischenprodukt

¹⁾ Eine vorläufige Mitteilung erfolgt, da die in der vorliegenden Arbeit enthaltenen Ergebnisse am 16. März in einer Diskussion über die Konstitution der Sexualhormone vor der Chemical Society, London, bekannt gegeben werden und ihre gleichzeitig erfolgende Niederlegung in einer druckfertigen Publikation als wünschenswert erachtet wurde.

²⁾ A. Butenandt, Zur Biologie und Chemie der Sexualhormone, Naturwiss. **21**, 49 [1933]. ³⁾ A. Butenandt, B. **63**, 659 [1930], **64**, 2529 [1931].

⁴⁾ Lancet, 6. August 1932. ⁵⁾ Journ. biol. Chem. **99**, 327 [1933].