

in 200 ccm absol. Äther suspendiert. Hierzu läßt man unter Rühren innerhalb $\frac{1}{2}$ Stde. 16.6 g (0.04 Mol) Triäthylester X zutropfen. Die Aufarbeitung geschieht wie oben beschrieben. Man erhält bei der Destillation an der Ölpumpe 4.6 g (31% d.Th.) einer gelben, öligen, äußerst unangenehm riechenden Flüssigkeit vom Sdp._{0.4} 110°.

Mit methanol. schwefelsaurer 2.4-Dinitro-phenylhydrazin-Lösung erfolgt sofort eine Fällung. Mit Eisen(III)-chlorid erhält man eine beständige rotviolette Färbung.

$C_{17}H_{20}O_8S_2$ (368.4) Ber. S 17.40 Gef. S 16.88

133. Hans Brockmann, Hans-Bodo König und Rudolf Oster: Die Konstitution des Pikrocins, eines stickstoffhaltigen Abbauproduktes des Pikromycins (Pikromycin, IV. Mittel.*): Antibiotica aus Actinomyceten, XX. Mittel.**)

[Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Göttingen]

(Eingegangen am 23. März 1954)

Beim hydrolytischen Abbau des Pikromycins entsteht neben Kromycin ein stickstoffhaltiges Abbauprodukt $C_8H_{17}O_3N$, das Pikrocin, das als kristallisiertes Hydrochlorid isoliert wurde. Sein oxydativer Abbau liefert neben Crotonaldehyd drei kristallisierte Verbindungen, an Hand derer die Konstitutionsaufklärung des Pikrocins gelang.

Das Antibioticum Pikromycin, $C_{25}H_{43}O_7N^1$, wird schon unter sehr milden Bedingungen hydrolytisch gespalten. Dabei entsteht Kromycin, $C_{16}H_{24}O_4$, über das kürzlich ausführlicher berichtet wurde*). Der Stickstoff des Pikromycins verbleibt, wie wir fanden, in einem zweiten, bereits in der III. Mittel.*) erwähnten und dort Pikrocin genannten Abbauprodukt, das wir vor einiger Zeit als kristallisiertes Hydrochlorid $C_8H_{17}O_3N \cdot HCl$ isolieren konnten. Im folgenden bringen wir die Konstitutionsaufklärung des Pikrocins.

Pikrocin-hydrochlorid vom Schmp. 189–191° (Zers.), dessen Isolierung im Versuchsteil beschrieben wird, ist optisch aktiv ($[\alpha]_D^{20}$: +49.5° in Wasser) und läßt sich i. Hochvak. unzersetzt sublimieren. Es enthält eine ζ -Methylgruppe und drei aktive Wasserstoff-Atome. Von diesen entfällt eins auf die Salzsäure des Hydrochlorides; die beiden anderen sind Oxygruppen zuzuordnen, die bei der Umsetzung mit Acetanhydrid-Pyridin²⁾ zwei Moll. Essigsäure verbrauchen und somit primär oder sekundär sein müssen. Die Funktion des dritten Sauerstoffatoms gibt sich durch positive Fehling-Reaktion, leichte Reduktion ammoniakalischer Silberlösung und den Verbrauch von einem Mol. Hydroxylamin bei der Carbonyl-Titration³⁾ zu erkennen, Reaktionen, die für

*) III. Mittel.: H. Brockmann u. R. Strufe, Chem. Ber. 86, 876 [1953]. Die Ergebnisse der vorliegenden IV. Mittel. wurden auszugswise am 30. III. 1953 auf dem Chemikertreffen in Innsbruck vorgetragen.

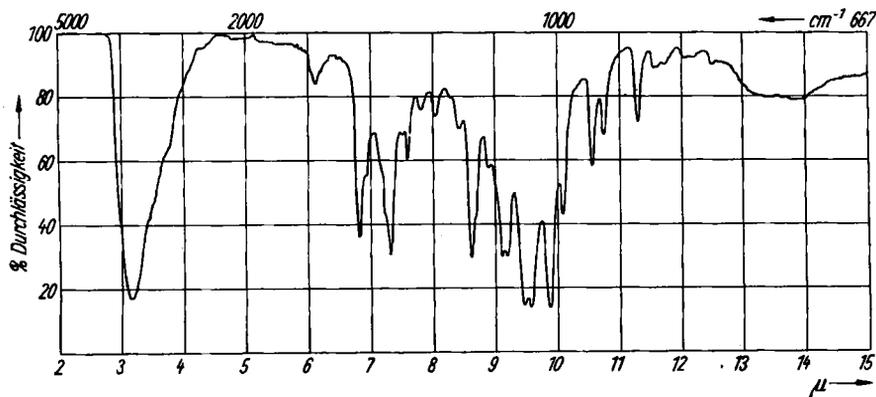
**) XIX. Mittel.: H. Brockmann u. H. Gröne, Naturwissenschaften 41, 65 [1954].

1) H. Brockmann u. H. Henkel, Chem. Ber. 84, 284 [1951].

2) L. C. Ogg, W. L. Porter u. C. O. Willits, Ind. Engng. Chem. analyt. Edit. 17, 394 [1945].

3) W. M. D. Bryant u. D. M. Smith, J. Amer. chem. Soc. 57, 57 [1935].

das Vorliegen einer Aldehydgruppe sprechen. Da aber Pikrocin-hydrochlorid mit Platin bei $20^{\circ}/760$ Torr nicht hydriert wird und im Ultrarot keine Carbonylbande zeigt (Abbild. 1), muß sein Hydroxylaminverbrauch und sein



Abbild. 1. UR-Spektrum von Pikromycin-hydrochlorid in Kaliumbromid

Reduktionsvermögen einer Carbonylgruppe zugeschrieben werden, die in Lösung überwiegend als cyclisches Halbacetal vorliegt und von der zunächst ungewiß bleibt, ob sie einer Aldehyd- oder Ketogruppe angehört.

Pikrocin-hydrochlorid verbraucht bei der Perjodsäure-Titration schnell 1 Mol. Säure und enthält demnach zwei benachbarte Oxygruppen.

Der Stickstoff des Pikrocins wird auffallend leicht durch Alkali als Dimethylamin abgespalten, das in $4n$ NaOH bei 20° bereits nach wenigen Minuten nachweisbar ist. Ein Vergleich mit Glucosamin zeigte, daß dessen Stickstoff in $4n$ NaOH erst beim Erwärmen auf $80-90^{\circ}$ als Ammoniak freigesetzt wird.

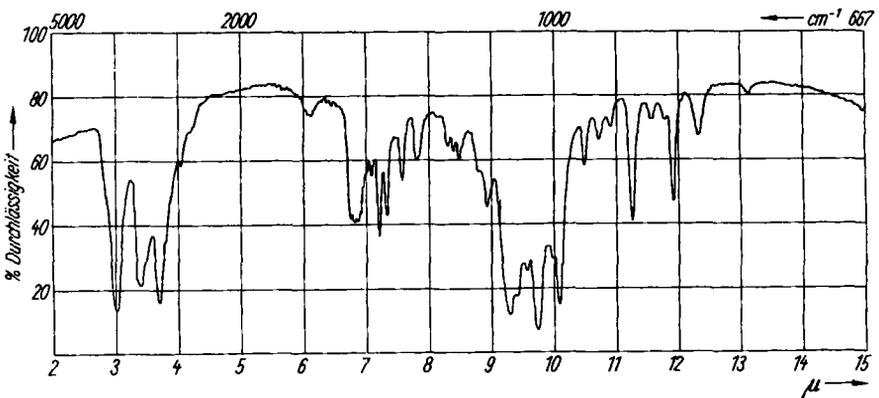
Durch Oxydation mit Quecksilberoxyd erhielten wir aus Pikrocin-hydrochlorid eine kristallisierte, optisch aktive Säure ($[\alpha]_D^{20}$: $+17.5^{\circ}$ in Wasser; Schmp. 154°), die im folgenden als Pikrocinsäure bezeichnet ist. Ihre Analysenzahlen passen gut auf die Formel $C_8H_{17}O_4N$; bei der Oxydation wird demnach kein C-Atom abgespalten. Da Pikrocinsäure im Gegensatz zum Pikrocin keine Perjodsäure verbraucht, ist bewiesen, daß Pikrocin eine als Halbacetal vorliegende Aldehydgruppe enthält, der eine Oxygruppe benachbart ist. Pikrocinsäure ist infolgedessen eine α -Oxysäure.

Die Hydroxyl-Titration²⁾ der Pikrocinsäure mit Acetanhydrid-Pyridin gab schwankende Werte; der Essigsäureverbrauch lag zwischen 0.8 und 1.3 Moll.

Beim Erhitzen unter 0.002 Torr lieferte Pikrocinsäure von 170° ab ein farbloses Destillat, dessen wäbr. Lösung im Gegensatz zum Ausgangsprodukt alkalisch reagierte. Seinen Analysenzahlen nach spaltet sich beim Erhitzen der Säure 1 Mol. Wasser ab. An feuchter Luft wurde das Destillat nach einigen Tagen kristallin und gab dann wieder die Analysenzahlen der Pikrocinsäure. Offenbar bildet sich beim Erhitzen der Säure ein Lacton, das durch Luftfeuchtigkeit wieder zur Säure hydrolysiert wird. Eine derart leichte Verseifung findet man nur bei δ -Lactonen. Danach wäre Pikrocinsäure eine α,δ -Dioxysäure. Nimmt man an, daß auch beim Erwärmen mit Acetanhydrid-Pyridin teilweise Lactonisierung eintritt, so wird verständlich, daß die Werte der Hydroxyl-Titration stark differieren können.

Die Dimethylaminogruppe der Pikrocinsäure ist fester gebunden als im Pikrocin, sie wird in 4 *n* NaOH erst bei 90–100° in merklichem Umfang abgespalten.

Bei der Oxydation des Pikrocins mit 1 Mol. Perjodsäure faßten wir in guter Ausbeute eine kristallisierte Verbindung $C_7H_{15}O_2N$ vom Schmp. 53–57°, die wir Pikrocinin genannt haben. Sie reagiert in Wasser alkalisch, bildet mit Salzsäure ein kristallisiertes Hydrochlorid und mit Methyljodid ein kristallisiertes Jodmethylat $C_8H_{18}O_2NJ$. Pikrocinin läßt sich bei 80–100°/12 Torr ohne Zersetzung destillieren, spaltet beim Erwärmen mit *n* NaOH Dimethylamin ab und reduziert Fehlingsche Lösung sowie ammoniakalische Silberlösung. Da das Ultrarotspektrum (Abbild. 2) keine Carbonylbande zeigt, muß



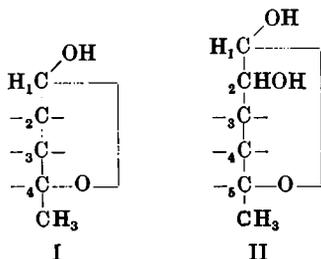
Abbild. 2. UR-Spektrum von Pikrocinin in Kaliumbromid

im Pikrocinin ebenso wie im Pikrocin eine als Halbacetal maskierte Aldehydgruppe vorliegen. Einen weiteren Beweis für das Vorliegen einer solchen Gruppe lieferte die Oxydation des Pikrocinins mit Quecksilber(II)-oxyd. Dabei faßten wir eine kristallisierte Säure, Schmp. 173°, die im folgenden als Pikrocinsäure bezeichnet wird. Sie hat die Formel $C_7H_{15}O_3N$, enthält also die gleiche Anzahl Kohlenstoff-Atome wie Pikrocinin.

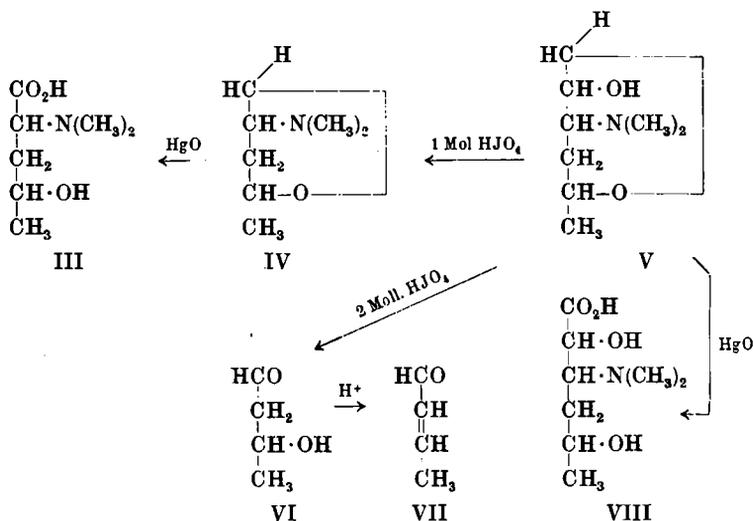
Pikrocinsäure ist in Wasser leicht löslich, reagiert neutral und sublimiert ohne Zersetzung bei 130–150°/0.001 Torr. Erhitzen auf 170–215°/760 Torr dagegen lieferte ein Destillat, das nach mehrmaliger Destillation unter 12 Torr Analysenzahlen gab, aus denen hervorgeht, daß Pikrocinsäure ebenso wie Pikrocinsäure beim Erhitzen Wasser abspaltet. Während Pikrocinsäure dabei ein alkalisch reagierendes Lacton liefert, ist das aus Pikrocinsäure gewonnene Destillat, das noch die Dimethylaminogruppe des Pikrocinins enthält, neutral. Es kann demnach kein Lacton sein, sondern die Wasserabspaltung aus Pikrocinsäure erfolgt offenbar unter Bildung einer Doppelbindung. Übereinstimmend damit nahm das Destillat bei der katalytischen Hydrierung Wasserstoff auf.

Auf Grund der vorstehenden Befunde läßt sich über die Konstitution des Pikrocinins folgendes sagen: Die Verbindung enthält noch die *C*-Methyl- und die Dimethylaminogruppe des Pikrocins, von seinen sieben Kohlenstoff-Atomen sind demnach drei festgelegt. Die restlichen vier müssen, da Pikrocinin seinem Ultrarotspektrum nach ein cyclisches Halbacetal ist, Glieder eines

Tetrahydrofuran-Ringes entsprechend der Teilformel I sein. Aus dem Ultrarotspektrum ergibt sich demnach die Stellung der beiden Sauerstoffatome zueinander; Pikrocinin ist das cyclische Halbacetal eines γ -Oxyaldehydes. Zu beweisen blieb nun noch die Stellung der C-Methyl- und Dimethylamino-gruppe.

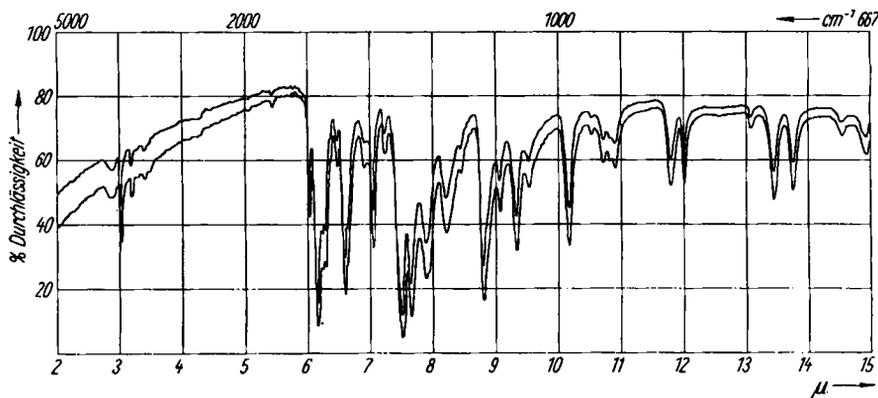


Als Träger der C-Methylgruppe kamen C₂, C₃ oder C₄ in Frage. Die eindeutige Entscheidung zwischen diesen drei Möglichkeiten hat der beim Pikrocin und Pikrocinin positive Ausfall der Jodoform-Reaktion und der unten geschilderte Abbau des Pikrocins zum Crotonaldehyd erbracht, wonach die Methylgruppe nur an C⁴ stehen kann. Damit ist das Kohlenstoffgerüst des Pikrocinins im Sinne der Formel I aufgeklärt und das des Pikrocins ist folglich nach II zu formulieren.



Daß die Dimethylaminogruppe des Pikrocins so leicht durch Alkali abgesprengt wird, schien uns sehr für ihre Stellung an C³ zu sprechen; denn β -Aminocarbonylverbindungen spalten mit Alkali leicht Ammoniak ab. Eindeutig beweisen ließ sich die C³-Stellung durch die Perjodat-Oxydation des Pikrocins. Wie oben gezeigt, wird dabei schnell ein Mol. Perjodat verbraucht. Längere Einwirkung des Oxydationsmittels führt zur Umsetzung eines zweiten Mole-

küls Perjodat. Dabei bildet sich Crotonaldehyd (VII), der aus zunächst entstandenem Acetaldehyd (VI) hervorgeht. VII konnten wir als kristallisiertes 2,4-Dinitro-phenylhydrazon isolieren und durch Misch-Schmp. sowie Vergleich seines Ultrarotspektrums⁴⁾ mit dem eines authentischen Präparates (Abbild. 3) identifizieren. Acetaldehyd kann nur dann als Oxydationsprodukt entstehen, wenn die Dimethylaminogruppe des Pikrocins an C³ steht. Damit ist



Abbild. 3. UR-Spektrum von Crotonaldehyd-2,4-dinitro-phenylhydrazon in Kaliumbromid: Obere Kurve aus Pikrocin, untere Kurve synthetisches Präparat

für Pikrocin die Konstitution V bewiesen. Dem Pikrocinin kommt demnach die Konstitution IV zu und Pikrocinsäure ist nach VIII, Pikrocininsäure nach III zu formulieren. Der aus der leichten Verseifung des Pikrocinsäurelactons gezogene Schluß, daß Pikrocinsäure eine δ -Oxygruppe enthält, hat sich also bestätigt.

Als wir die Untersuchung des Pikrocins und Pikrocinins sowie der Pikrocin- und Pikrocininsäure nahezu abgeschlossen hatten, erschien eine Mitteilung von R. K. Clark⁵⁾, der durch Säurehydrolyse des Antibioticums Erythromycin ein als Amin A bezeichnetes Abbauprodukt erhielt, dessen Hydrochlorid die Zusammensetzung des Pikrocin-hydrochlorides zeigte und das im Schmp., in der spezif. Drehung und in seinem chemischen Verhalten mit Pikrocin-hydrochlorid übereinstimmt. Seine Konstitution wurde durch Abbau mit Perjodsäure aufgeklärt, bei dem Crotonaldehyd und eine als Amin B bezeichnete kristallisierte Verbindung der Formel IV entstand. Amin B ist also mit Pikrocinin, Amin A mit Pikrocin identisch. Pikrocinsäure und Pikrocininsäure hat Clark aus seinen Abbauprodukten nicht dargestellt. Den Abbau des Pikrocins zum Crotonaldehyd und damit den endgültigen Beweis für die C³-Stellung der Dimethylaminogruppe des Pikrocins haben wir erst nach dem Erscheinen der Arbeit von Clark und in Anlehnung an dessen Vorschrift durchgeführt.

3-Dimethylamino-desoxyzucker vom Typ des Pikrocins bzw. Amins A waren bisher unbekannt. Ein mit Pikrocin isomerer Dimethylaminozucker wurde vor kurzem in unserem Institut beim hydrolytischen Abbau des roten Antibioticums Rhodomycin⁶⁾ als kristallisiertes Reineckat gefaßt⁷⁾. In die-

⁴⁾ J. H. Ross, *Analytic. Chem.* **25**, 1288 [1953].

⁵⁾ R. K. Clark jun., *Antibiotics and Chemotherapy* **3**, 663 [1953].

⁶⁾ H. Brockmann, K. Bauer u. I. Borchers, *Chem. Ber.* **84**, 700 [1951]; H. Brockmann u. I. Borchers, *Chem. Ber.* **86**, 261 [1953].

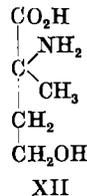
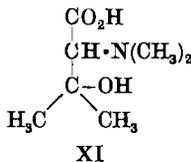
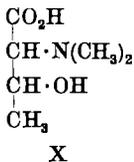
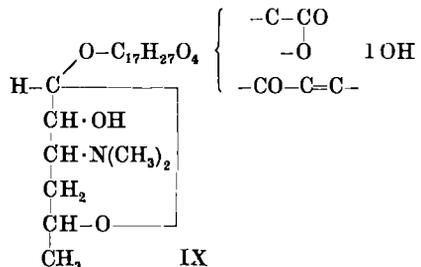
⁷⁾ E. Spohler, *Dissertat.* Göttingen, 1954.

sem Zusammenhang sei die Isolierung von 3-Amino-*d*-ribose als Abbauprodukt des Antibioticums Achromycin⁸⁾ erwähnt.

Pikromycin hat die Formel $C_{25}H_{43}O_7N$. Wenn der erste Schritt seiner Hydrolyse in einer Abspaltung von Pikrocin $C_8H_{17}O_3N$ besteht, so bleibt ein Rest $C_{17}H_{28}O_5$ übrig. Spaltet sich daraus Wasser ab, so erhält man $C_{17}H_{26}O_4$. Wie oben erwähnt, entsteht beim hydrolytischen Abbau des Pikromycins neben Pikrocin das Kromycin. Seine Analysenzahlen passen sehr gut auf die Formel $C_{16}H_{24}O_4$, lassen sich notfalls aber auch noch mit $C_{17}H_{26}O_4$ vereinbaren. Gilt diese C_{17} -Formel für Kromycin, so würde der hydrolytische Abbau des Pikromycins in einer Abspaltung von Pikrocin bestehen, wobei der Rest $C_{17}H_{28}O_5$ unter Wasserabspaltung und Bildung einer neuen Doppelbindung in Kromycin übergeht. Übereinstimmend damit verbraucht Kromycin bei der katalytischen Hydrierung 3 Moll. Wasserstoff, Pikromycin aber nur zwei*); Kromycin enthält demnach eine Doppelbindung mehr als das Antibioticum.

Kommt dem Kromycin dagegen die mit seinen Analysenzahlen viel besser in Einklang stehende Formel $C_{16}H_{24}O_4$ zu, so müßte bei der Zerlegung des Pikromycins in Kromycin und Pikrocin die Gruppe CH_2O in irgendeiner Form abgespalten werden. Das wäre z. B. der Fall, wenn Pikrocin über eine $-O-CH_2-O$ -Brücke mit dem Rest der Pikromycinmolekel verbunden ist. Die Entscheidung zwischen beiden Möglichkeiten bleibt weiteren Versuchen vorbehalten. Als gesichert kann gelten, daß Pikrocin an C^1 ätherartig mit dem Rest der Pikromycinmolekel verknüpft ist; denn das Reduktionsvermögen des Pikromycins ist erheblich schwächer als beim Pikrocin und tritt offensichtlich erst nach dessen Abspaltung in Erscheinung.

Unsere bisherigen Ergebnisse lassen sich durch die Pikromycin-Teilformel IX wiedergeben. Sie enthält im Kromycinteil eine Lactongruppe, deren Anwesenheit sich im Kromycin durch den Verbrauch von 1 Äquiv. Alkali zu erkennen gibt. Die Lactongruppe läßt sich ferner im Ultrarotspektrum des Kromycins und Pikromycins nachweisen. Pikromycin sollte demnach ebenso wie Kromycin beim Erwärmen mit Alkali nur 1 Äquiv. verbrauchen. Tatsächlich benötigt es aber bis zu 2 Äquiv. Dieser Mehrverbrauch an Alkali ist auf den Pikrocinteil des Pikromycins zurückzuführen, denn wie wir fanden, neutralisiert Pikrocin (V) beim Erwärmen 1 Äquiv. Alkali, was offenbar auf sekundär eintretende Oxydation zu sauren Produkten zurückzuführen ist.



⁸⁾ C. W. Waller, P. W. Fryth, B. L. Hutchings u. J. H. Williams, J. Amer. chem. Soc. 75, 2025 [1953].

Im Zusammenhang mit der Untersuchung der Pikrocininsäure haben wir als Vergleichssubstanzen drei noch nicht beschriebene Aminosäuren, das *N*-Dimethyl-*d,l*-threonin (X), die α -Amino- α -methyl- γ -oxy-buttersäure (XII) und das mit Pikrocininsäure isomere *N*-Dimethyl-*d,l*- β -oxyvalin (XI) dargestellt und papierchromatographisch mit Pikrocininsäure verglichen. X und XI wurden durch katalytische Hydrierung von *d,l*-Threonin bzw. β -Methoxy-valin bei Gegenwart von Formaldehyd⁹⁾, XII durch Cyanhydrinsynthese¹⁰⁾ aus 3-Oxo-butanol gewonnen.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Werk Elberfeld der Farnefabriken Bayer danken wir für großzügige Unterstützung unserer Arbeiten.

Beschreibung der Versuche

Bearbeitet von H. B. König

Pikrocin(V)-hydrochlorid: Eine Lösung von 938 mg Pikromycin in 5 ccm 0.4*n* HCl versetzte man mit 40 ccm Wasser, brachte sie mit 0.1*n*NaOH auf p_H 7.0 und erwärmte 65 Stdn. auf 60°. Das ausgefallene Kromycin wurde abfiltriert und das Filtrat bei 40° i. Vak. eingedampft. Dabei hinterblieb ein Rückstand, der beim Verreiben mit Aceton kristallin wurde. Umkristallieren aus absol. Äthanol lieferte farblose, in Wasser leicht lösliche Nadeln, Schmp. 189–191° unt. Zers. (Kofler-Block); Ausb. 270 mg. $[\alpha]_D^{20}$: +49.5° ($c=10.0$, in Wasser); $[\alpha]_D^{20}$: +53.4° ($c=2.1$, in Äthanol).

$C_8H_{17}O_3N \cdot HCl$ (211.7) Ber. C 45.39 H 8.57 N 6.62 Cl 16.75 2akt. H 0.94 3akt. H 1.42
Gef.*) C 44.69 H 8.72 N 6.57 Cl 16.34 H 0.92**) H 1.47***)

*) Getrocknet i. Hochvak. bei 40° **) 19° in Pyridin ***) 95° in Pyridin

Goldsalz: 10 mg Pikrocin-hydrochlorid wurden in wenig Wasser gelöst und mit 4 Tropfen 5-proz. Goldchlorwasserstoff-Lösung versetzt. Beim Einengen der Lösung kristallisierten gelbe Nadeln vom Schmp. 140–145° (Kofler-Block).

$C_8H_{18}O_3N \cdot AuCl_4$ (515.3) Ber. C 18.65 H 3.52 N 2.72 Au 38.27
Gef. C 18.72 H 3.52 N 3.38 Au 38.55

Perjodsäure-Titration. a) in verd., saurer Lösung: Aus einer Lösung von 54.6 mg Pikrocin-hydrochlorid in 15 ccm Perjodsäure (8.4 mg HJO_4 /ccm H_2O) wurden zu verschiedenen Zeiten je 2 ccm entnommen und jodometrisch mit 0.1*n*Na₂S₂O₃ titriert. Verbrauch nach 30 Min.: 0.95 Mol, nach 2 Stdn.: 1.05 Moll. Perjodsäure.

b) In konz. Natriumperjodat-Lösung¹¹⁾: 38.4 mg Pikrocin-hydrochlorid in 1 ccm Natriumperjodatlösung (124.9 mg NaJO₄/ccm) hatten nach 7 Stdn. 1.79 Moll. Perjodat verbraucht. In der gleichen Zeit hatten sich 0.7 Moll. Säure gebildet, wie sich durch Titration einer zweiten Probe mit 0.1 *n* NaOH (Methylrot als Indikator) nachweisen ließ.

Pikrocininsäure (VIII): Eine Lösung von 900 mg Pikrocin-hydrochlorid in 90 ccm Wasser wurde mit 7.5 g Quecksilber(II)-oxyd 20–30 Min. unter Rückfluß gekocht. Aus der durch eine dünne Kohleschicht filtrierten, heißen Reaktionslösung fällt man das Quecksilber durch Schwefelwasserstoff, filtrierte durch eine Kohleschicht und verdampfte bei 40° i. Vak. Den öligen, über Kaliumhydroxyd getrockneten Rückstand nahm man in wenig Methanol auf, versetzte bis zur beginnenden Trübung mit Aceton und bewahrte die Lösung im Eisschrank auf, wobei sich die Pikrocininsäure (630 mg, 78% d. Th.) in farblosen Nadeln ausschied. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus wenig Methanol lag der Schmp. bei 154° (Kofler-Block). $[\alpha]_D^{20}$: +17.5° ($c=6.05$, Wasser).

$C_8H_{17}O_4N$ (191.2) Ber. C 50.25 H 8.96 O 33.47 N 7.33
Gef. C 50.11 H 8.98 O 33.20 N 7.36

⁹⁾ R. E. Bowman, J. chem. Soc. 1950, 1346.

¹⁰⁾ N. D. Zelinsky u. E. F. Dengin, Ber. dtsch. chem. Ges. 55, 3354 [1922].

¹¹⁾ Bearbeitet von R. Oster.

Hydroxyl-Titration²⁾. 95 mg Pikrocinsäure wurden mit 1 ccm Acetylierungsgemisch erhitzt. Die zur Acetylierung verbrauchte Essigsäuremenge entsprach 0.755 ccm 0.563 *n* NaOH. Gef. 0.86 OH.

Hochvak.-Destillation. 133 mg Pikrocinsäure wurden unter 0.002 Torr auf 170° erhitzt. Dabei destillierte ohne Rückstand und Verfärbung ein Öl, dessen wäBr. Lösung alkalisch reagierte.

$C_8H_{16}O_3N$ (173.2) Ber. C 55.47 H 8.73 O 27.71 N 8.09
Gef. C 54.66 H 8.54 O 29.64 N 7.36

Nach einigen Tagen wurde das unter Luftzutritt aufbewahrte Öl kristallin.

$C_8H_{17}O_4N$ (191.2) Ber. C 50.25 H 8.96 Gef. C 50.20 H 8.98

Pikrocinin (IV): Eine Lösung von 2.1 g Pikrocin-hydrochlorid in einer Mischung von 22.3 ccm 0.88 *n* HJO₄ und 77.7 ccm Wasser hielt man 3 Stdn. bei 20° und versetzte danach mit einer bei 60° gesätt. und dann rasch abgekühlten wäBr. Lösung von 4.2 g Sr(OH)₂·8H₂O. Der ausgefallene Niederschlag, dessen Abscheidung sich im Eischrank vervollständigte, wurde abfiltriert, das Filtrat bei 40° auf 80 ccm eingeeengt und nach Abfiltrieren der ausgeschiedenen Strontiumsalze i. Vak. zur Trockne verdampft. Beim anteilweisen Behandeln des krist. Rückstandes mit insgesamt 80 ccm absol. Äthanol hinterblieben im Rückstand Strontiumsalze. Die Äthanollösung wurde i. Vak. verdampft und der Rückstand mit kaltem absol. Äthanol ausgezogen. Den Verdampfungsrückstand des alkohol. Auszuges nahm man in 23 ccm Wasser auf, verrührte mit 1.2 g Silbercarbonat und engte das mit Schwefelwasserstoff von Silber befreite Filtrat (F₁) im Exsiccator über Natriumhydroxyd ein. Das hinterbleibende, farblose Roh-Pikrocinin (1.05 g) wurde nach kurzer Zeit kristallin. Bei 80–100°/12 Torr destillierte Pikrocinin ohne Rückstand als schwach gelbliches Öl, das bei 4° kristallisierte (850 mg); Schmp. 53–57° (Kofler-Block). Pikrocinin ist in Wasser leicht mit alkalischer Reaktion löslich.

$C_7H_{15}O_2N$ (145.2) Ber. C 57.90 H 10.41 O 22.04 N 9.65
Gef. C 57.71 H 10.36 O 22.69 N 9.70

Pikrocinin-hydrochlorid¹¹⁾. In 5 ccm Wasser löste man zuerst 200 mg Perjodsäure, dann 100 mg Pikrocin-hydrochlorid, hielt die Lösung 4 Stdn. bei 20°, setzte mit verd. Jodwasserstoffsäure das Jod in Freiheit und extrahierte es mit Chloroform. Die farblose, wäBr. Phase engte man i. Vak. zur Trockne ein. Der hinterbleibende Rückstand, der bald durchkristallisierte, wurde mit wenig Aceton gewaschen und getrocknet. Ausb. 73 mg (79% d.Th.). Umkristallisieren aus Methanol-Aceton-Äther lieferte 34 mg farbloser Nadeln, die unter Braunfärbung bei 160–165° (Kofler-Block) schmolzen.

Pikrocinin-jodmethylat¹¹⁾. Eine Lösung von 34 mg Pikrocin-hydrochlorid in wenig absol. Methanol versetzte man mit 0.5 ccm Methyljodid, bewahrte 24 Stdn. unter Lichtabschluß auf und ließ das Lösungsmittel bei 20° verdampfen. Die zurückbleibenden gelben Kristalle wurden mit wenig Aceton/Äther gewaschen. Ausb. 37 mg (69% d.Th.). Nach Umkristallisieren aus Aceton/Äther erhielt man farblose, dünne Nadeln vom Schmp. 157° (Kofler-Block).

$C_8H_{16}O_2NJ$ (287.2) Ber. C 33.46 H 6.32 N 4.88 Gef.*) C 33.69 H 6.39 N 4.77

*) Getrocknet i. Hochvak. bei 20°

Pikrocinsäure (III): 1.4 g Pikrocin-hydrochlorid wurden wie vorstehend mit Perjodsäure zum Pikrocinin abgebaut. Das dabei erhaltene Filtrat F₁ kochte man mit 14 g Quecksilber(II)-oxyd 30 Min. unter Rückfluß, filtrierte, entfernte Hg^{II}-Ionen mit Schwefelwasserstoff und dampfte bei 40° i. Vak. ein. Der bald kristallin werdende, getrocknete Rückstand wurde aus Methanol/Aceton umkristallisiert. Ausb. 407 mg. Nach Sublimation bei 130–160°/8·10⁻⁵ Torr Schmp. 172–173° unt. Zers. (Berl-Block).

$C_7H_{15}O_3N$ (161.2) Ber. C 52.15 H 9.38 O 29.78 N 8.69
Gef. C 51.99 H 9.25 O 29.61 N 8.60

Destillation der Pikrocinsäure: 75 mg Pikrocinsäure wurden im Kugelrohr auf 170–215° erhitzt. Das dabei erhaltene Destillat wurde mehrmals unter 14 Torr destilliert.

$C_7H_{16}O_2N$ (143.2) Ber. C 58.72 H 9.15 O 22.35 N 9.78
Gef. C 57.81 H 9.18 O 23.67 N 9.55

Bearbeitet von R. Oster

Abbau des Pikrocins zum Crotonaldehyd-2,4-dinitro-phenylhydrazon: Eine Lösung von 500 mg Pikrocin-hydrochlorid und 1 g Natriumperjodat in 6.2 ccm Wasser wurde 24 Stdn. bei 20° aufbewahrt. Nach Zugabe von 50 ccm absol. Äthanol fiel ein weißer Niederschlag, den man abfiltrierte. Das Filtrat versetzte man mit 300 mg 2,4-Dinitro-phenylhydrazin und 0.25 ccm konz. Salzsäure und erhitzte 70 Min. auf dem Dampfbad. Am nächsten Tage wurde nach Abfiltrieren unlöslicher Bestandteile der Alkohol i. Vak. abdestilliert und die zurückbleibende wäßr. Lösung mit Benzol ausgeschüttelt. Die Benzolphase engte man i. Vak. zur Trockne ein, nahm den Rückstand in Benzol auf und chromatographierte an gesäuertem und bei 180° aktiviertem Aluminiumoxyd aus Benzol. Das Eluat der untersten, gelbrotten Zone wurde i. Vak. bis auf wenige ccm eingengt. Dabei fielen 25 mg rote Kristalle (N) aus, die unscharf zwischen 130 und 160° (Kofler-Block) schmolzen. Aus der Mutterlauge ließen sich mit Petroläther noch 16 mg rote Kristalle, Schmp. 189° (unscharf) gewinnen. N wurde nochmals chromatographiert und aus Benzol/Petroläther kristallisiert; Schmp. 191° (Kofler-Block). Misch-Schmp. mit Crotonaldehyd-2,4-dinitro-phenylhydrazon 191°.

N-Dimethyl-*d,l*-threonin (X): Eine Lösung von 2 g *d,l*-Threonin in 7 ccm 35-proz. Formalin und 80 ccm Wasser wurde mit 2 g Palladium-Kohle-Katalysator hydriert. Nach Aufnahme von 2 Moll. Wasserstoff wurde die vom Katalysator befreite Lösung i. Vak. eingedampft. Das zurückbleibende Öl kristallisierte nach Umlösen aus Methanol-Äther. Umkristallisieren aus Methanol/Äther lieferte 1.9 g *N*-Dimethyl-*d,l*-threonin in langen, farblosen Nadeln. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äthanol Schmp. 208 bis 209°. (Zers. Berl-Block).

$C_8H_{13}O_3N$ (147.2) Ber. C 48.97 H 8.90 N 9.52 Gef.*) C 48.71 H 8.83 N 9.37

*) Getrocknet bei 20° i. Hochvak.

N-Dimethyl-*d,l*- β -oxyvalin (XI): Eine Lösung von 1 g β -Methoxy-*d,l*-valin¹²⁾ in 40 ccm Wasser und 3 ccm 35-proz. Formalin wurde mit 2.2 g Palladium-Kohle hydriert und wie beim vorhergehenden Versuch aufgearbeitet. Aus Methanol-Äther 0.5 g krist. *N*-Dimethyl- β -methoxy-valin, Schmp. 161° (Kofler-Block). Eine Lösung von 0.7 g dieses Präparates in 5 ccm 48-proz. Bromwasserstoffsäure kochte man unter Rückfluß, engte die rote Lösung i. Vak. bei 50° ein, nahm den Rückstand in 50 ccm Wasser auf und filtrierte diese Lösung durch eine Säule von Amberlite IR-4 B (in der basischen Form). Das Eluat verdampfte man i. Vak. zur Trockne, nahm den Rückstand in Methanol auf und versetzte mit Äther. Der allmählich kristallin werdende Niederschlag wurde aus Methanol-Aceton umkristallisiert; Ausb. 0.23 g. Nach Umkristallisieren aus absol. Alkohol lag der Schmp. bei 182° (Berl-Block).

$C_{17}H_{15}O_3N$ (161.2) Ber. C 52.15 H 9.38 N 8.69
Gef. C 52.57 H 9.93 N 8.80

α -Amino- α -methyl- γ -oxy-buttersäure (XII): Eine Lösung von 9.75 g Kaliumcyanid und 8.03 g Ammoniumchlorid in 45 ccm Wasser wurden unter Köhlen mit 10.8 g 3-Oxo-butanol¹³⁾ gemischt und erst 1 Stde. bei 5°, dann 48 Stdn. bei Raumtemperatur aufbewahrt. Man beendete die Reaktion durch 6stdg. Erwärmen auf dem Wasserbad, versetzte dann mit dem gleichen Vol. konz. Salzsäure und sättigte mit Chlorwasserstoff. Nach 24 Stdn. wurde mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt, 2 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt und anschließend i. Vak. eingedampft. Den Rückstand extrahierte man mit Alkohol, verdampfte den Alkohol, nahm den Rückstand in Wasser auf, schüttelte mit Tierkohle und filtrierte durch eine Säule von Amberlite IR-4 B (basisch), um die Salzsäure zu entfernen. Das Eluat hinterließ beim Verdampfen ein braunes Öl, das mit 10 ccm 96-proz. Äthanol verrieben wurde. Dabei schied sich die Aminosäure

¹²⁾ Aus β - β -Dimethyl-acrylsäure über die β -Methoxy- α -brom-isovaleriansäure: K. Rüfenacht, Helv. chim. Acta 35, 762 [1952].

¹³⁾ Dtsch. Reichs-Pat. 223207; Frdl. 10, 1007 [1910].

in farblosen Kristallen aus; Ausb. 4.3 g. Nach Umkristallisieren aus verd. Äthanol Schmp. 228°, Zers. (Berl-Block).

$C_8H_{11}O_3N$ (133.2) Ber. C 45.10 H 8.33 N 10.52 Gef. C 45.18 H 8.32 N 10.51

Papierchromatographie der Aminosäuren: Es wurde absteigend im System Butanol-Eisessig-Wasser 4:1:5 auf Schleicher & Schüll 2043 B chromatographiert. Zur Sichtbarmachung der mit Ninhydrin nicht nachweisbaren Flecken diente eine 0.04-proz. Lösung von Thymolblau in *n*-Butanol-Äthanol 1:1, die an Schwefelsäure 0.01 *n* war¹⁴⁾. Die Chromatogramme wurden vor dem Besprühen mit der Indikatorlösung 10 Min. bei 100° getrocknet.

Es wurden folgende R_F -Werte gefunden:

	R_F		R_F
Threonin	0.26	<i>N</i> -Dimethyl- β -oxy-valin ...	0.47
<i>N</i> -Dimethyl-serin	0.36	Pikrocininsäure	0.43
α -Methyl- α -amino- γ -oxy-buttersäure ...	0.31	Pikrocinsäure	0.36
<i>N</i> -Dimethyl-threonin	0.40		

134. Wolfgang Riedl und Klaus Heinz Risse: Synthese des Filicinsäurebutanons, III. Mittel.*) über Bestandteile von *Filix mas*

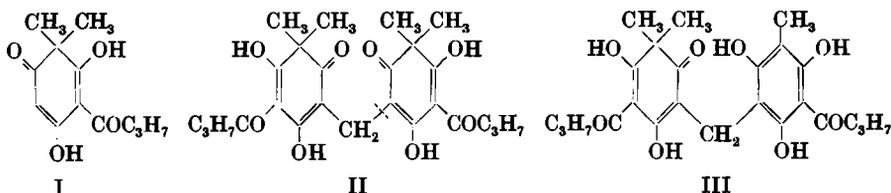
[Aus dem Organisch-chemischen Institut der Technischen Hochschule München]

(Eingegangen am 26. März 1954)

Herrn Professor Dr. Stefan Goldschmidt in Verehrung und Dankbarkeit zum 65. Geburtstag gewidmet

Es gelang eine Synthese des Filicinsäurebutanons aus Filicinsäure und Butyrylchlorid. Als Modellsbstanz für diese Umsetzung diente die leicht zugängliche 3-Methyl-filicinsäure, die sich zur kürzlich beschriebenen 5-Acetyl- sowie zur noch unbekanntnen 5-Butyryl-3-methyl-filicinsäure acylieren ließ.

Filicinsäurebutanon (I, bzw. tautomere Formen) wurde 1898 von R. Boehm¹⁾ als Spaltprodukt der Filixsäure entdeckt. Es entsteht durch Hydrogenolyse (mit Zinkstaub/Alkali) aus Albaspidin (II)²⁾, Flavaspidsäure (III)^{2, 3)} sowie aus Filixsäure¹⁻⁴⁾. Boehm³⁾ leitete für die Verbindung die Konstitution einer 3-Butyryl-filicinsäure (I) ab. Wir selbst fanden damit übereinstimmend, daß das UV-Spektrum von I weitgehend dem des Lupulons und seiner Analoga gleicht^{5, 6)}.



¹⁴⁾ V. M. Ingram, J. biol. Chemistry **202**, 193 [1953].

*) II. Mittel.: W. Riedl u. K. H. Risse, Liebigs Ann. Chem. **585**, 209 [1954].

¹⁾ Liebigs Ann. Chem. **802**, 171 [1898].

²⁾ R. Boehm, Liebigs Ann. Chem. **318**, 253 [1901].

³⁾ R. Boehm, Liebigs Ann. Chem. **318**, 230 [1901].

⁴⁾ R. Boehm, Liebigs Ann. Chem. **307**, 249 [1899].

⁵⁾ W. Riedl, Liebigs Ann. Chem. **585**, 32 [1954].

⁶⁾ W. Riedl u. K. H. Risse, Liebigs Ann. Chem. **585**, 209 [1954].