

Neue Verbindungen mit dem Grundskelett synthetischer Östrogene.

I. Synthese von 1,4-Dinitro-2,3-di-(4-oxy-phenyl)-butanen*.

Von

H. Bretschneider und K. Biemann.

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Innsbruck.

(Eingelangt am 27. Dez. 1951. Vorgelegt in der Sitzung am 17. Jan. 1952.)

In der Annahme, eventuell zu Verbindungen von pharmakologischem Interesse zu gelangen, sollten Verbindungen hergestellt werden, die sich vom Hexöstrol¹ durch Ersatz der C₁- und C₆-Methylgruppen der Hexan-kette durch Aminoreste ableiten. Verbindungen dieser Art können auch als Dehydrodimere des Tyramins aufgefaßt werden und enthalten das für die Adrenalklasse typische Phenyläthylaminskelett.

Trotz der sehr zahlreichen Arbeiten, die im Anschluß an die Auffindung des Diäthylstilböstrols² und Hexöstrols veröffentlicht wurden³, sind Verbindungen der angestrebten Art noch nicht dargestellt worden.

In weiterem Zusammenhang mit unserer Zielstellung sind hier nur Arbeiten J. B. Niederls⁴ zu nennen, welcher niedrige Dioxydiphenyläthylendiaminderivate herstellte, die also zum Hexöstrol und Tyramin eine geringere strukturelle Verwandtschaft aufweisen als die von uns angestrebten und schließlich erhaltenen Verbindungen. Des weiteren ist die Synthese eines einbasischen Mono-(dialkyl-amino)-diäthylstilböstrols mit gleichfalls am Ende der Seitenkette befindlicher Aminogruppe durch W. G. Stoll und Morel⁵ anzuführen, das wiederum größere strukturelle Verwandtschaft zum Diäthylstilböstrol und geringere zu der Tyraminreihe aufweist.

* Herrn Prof. Dr. A. Zinke zum 60. Geburtstag gewidmet. (Auszugsweise vorgetragen anlässlich der VÖCh-Tagung, Wien, 2. 11. 1951.)

¹ E. C. Dodds und Mitarb., Nature (London) **142**, 1121 (1938). — F. Wessely und Mitarb., Naturwiss. **27**, 131 (1939). — H. Bretschneider und Mitarb., vgl. F. P. vom 23. 12. 1939, Ung. Prior. vom 24. 12. 1938 [Chem. Zbl. **1943 I**, 185 sowie Ber. dtsh. chem. Ges. **74**, 571 (1941)].

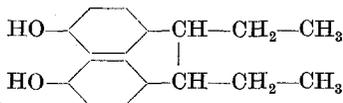
² E. C. Dodds, Nature (London) **141**, 247 (1938).

³ U. V. Solmssen, Synthetic Oestrogens, Chem. Reviews **37**, 481 (1945).

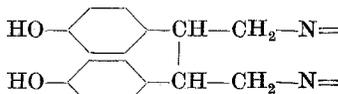
⁴ J. B. Niederl und Mitarb., J. Amer. chem. Soc. **70**, 3071 (1948).

⁵ W. G. Stoll und Ch. J. Morel, Helv. chim. Acta **34**, 1940 (1951).

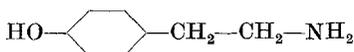
Dann⁶ wies anlässlich einer Veröffentlichung über das 2,2'-Diaminodithiazolyl an Hand von verschiedenen Beispielen einleitend darauf hin, daß sich oftmals durch „Verdoppelung“ von Molekülen eine Vervielfachung der biologischen Wirksamkeit erzielen lasse.



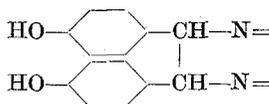
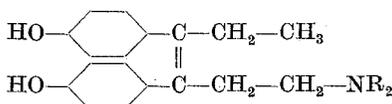
Hexoestrol



Bis-dehydrotyramine

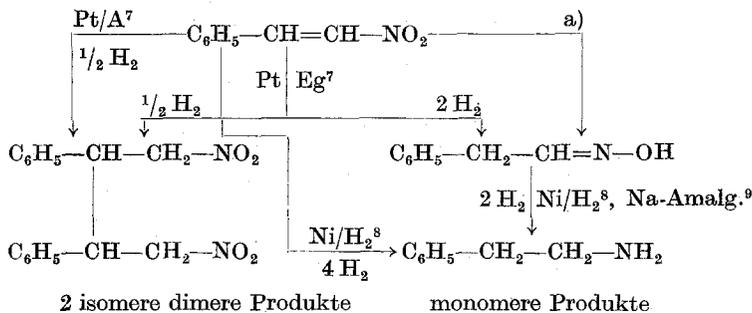


Tyramin

Verbindungstyp
J. B. Niederls⁴Verbindungstyp W. G. Stolls⁵

Die synthetische Aufgabe konnte durch Abänderung älterer Angaben über die katalytisch bewirkte, reduktive Kondensation von entsprechenden 4-substituierten Nitrostyrolen zu jeweils einem Paar (hoch- und tief-schmelzender) 2,3-Diphenyl-1,4-dinitrobutane und deren weitere Reduk-

Reaktionslenkung im System Nitrostyrol—Wasserstoff:



a) Nichtkatalytische Reduktionsmittel: Al-amalgam¹⁰, Zn/Eg¹⁰, Fe/HCl⁸.

⁶ O. Dann, Arch. Pharmaz. 284, 361 (1951).

⁷ A. Sonn und A. Schellenberg, Ber. dtsch. chem. Ges. 50, 1515 (1917).

⁸ H. B. Hass, J. org. Chemistry 15, 8 (1950).

⁹ E. Späth, Mh. Chem. 40, 143 (1919). (Analog der Darstellung und Reduktion von Trimethoxy- ω -nitrostyrol).

¹⁰ L. Bouveault, Bull. Soc. chim. France (3) 29, 519 (1903); Chem. Zbl. 1903 II, 244; C. R. Acad. Sci. Paris 134, 1145 (1902).

tion zu den Diaminverbindungen (vgl. eine folgende Mitteilung) präparativ am besten gelöst werden. Zwei andere, präparativ wenig geeignete Zugangswege erwiesen sich für den Konstitutionsbeweis der auf ersterem Weg erhaltenen Syntheseprodukte, welcher in der Diaminreihe geführt wurde, als wertvoll.

Die sowohl auf nichtkatalytischem als katalytischem Wege von anderen Autoren bisher vorgenommene Reduktion von Nitrostyrolen ergab verschiedene monomolekulare und bimolekulare Reduktionsprodukte, so daß sich hier ein schönes Bild der Reaktionslenkung ergibt (vgl. nebenstehende Formelübersicht).

Die hier interessierende reduktive Kondensation zweier Nitrostyrolmoleküle unter Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff, die erstmalig von *Sonn* und *Schellenberg*⁷ beobachtet und weiterhin von *Kohler* und *Drake*¹¹ sowie *Banus* und *Vila*¹² bearbeitet wurde, erfolgt also so wie die schon länger bekannte¹³ reduktive Kondensation α,β -ungesättigter Carbonylverbindungen, über die in neuerer Zeit vornehmlich von *H. Weidlich*¹⁴ und *C. Weygand*¹⁵ berichtet wurde. Von *Weidlich* rührt eine theoretische Deutung der reduktiven Kondensation α,β -ungesättigter Carbonylverbindungen her, die für das dort verwendete alkalische Milieu der katalytischen Reduktion einen atomaren Charakter annimmt, aber nicht ganz unwidersprochen blieb¹⁶, vornehmlich was seine allgemeine Gültigkeit anlangt. Es sind nämlich auch in saurem Hydriermedium reduktive Kondensationen beobachtet worden (*Sonn*⁷). Für einen atomaren Reaktionsmechanismus bei der Bildung der Dinitrodiphenylbutane scheint vor allem die oft beobachtete Bildung äußerst schwerlöslicher, noch nie näher untersuchter Nebenprodukte zu sprechen. Diese könnten vielleicht ihre Entstehung einer durch Radikale ausgelösten Polymerisation des ungesättigten Ausgangsmaterials verdanken.

Zuerst wurde von uns die reduktive Kondensation des 4-Methoxy- ω -nitrostyrols bearbeitet, welches leichter zugänglich ist als das für das Endziel eigentlich anstrebenswerte entsprechende 4-Oxy-derivat. Über die anormale Reduktion der Methoxy- bzw. Oxy-nitrostyrole liegen in der Literatur keine näheren experimentellen Angaben vor, außer einem Hinweis auf eine Dissertation in einer Arbeit von *Skita* und *Keil*¹⁷,

¹¹ *E. P. Kohler* und *N. L. Drake*, J. Amer. chem. Soc. **45**, 1286 (1923).

¹² *A. G. Banus* und *J. P. Vila*, An. Soc. españ. Física Quím. **20**, 689 (1922); Chem. Zbl. **1923 III**, 1074.

¹³ *C. Harries* und *G. Eschenbach*, Ber. dtsch. chem. Ges. **29**, 380 (1896).

¹⁴ *H. Weidlich* und *M. Meyer-Delius*, Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 1195 (1941).

¹⁵ *C. Weygand* und *W. Meusel*, Ber. dtsch. chem. Ges. **76**, 498 (1943).

¹⁶ *W. Hückel*, Theoretische Grundlagen der organischen Chemie, 6. Aufl., Bd. I, S. 488. 1949.

¹⁷ *A. Skita* und *F. Keil*, Ber. dtsch. chem. Ges. **65**, 424 (1932).

wonach bei der Reduktion von 4-Methoxy- ω -nitrostyrol in wäßrig-ammoniakalischer Suspension am Palladiumkontakt ein 1,4-Dinitro-2,3-di-(4-methoxyphenyl)-butan vom Schmp. 207° entstehe.

In der Annahme, daß ein Arbeiten in Lösung vorzuziehen sei und ein alkalisches Reaktionsmedium im Sinne von *Weidlich* die erstrebte Dimerisierung begünstige, wählten wir für die Reduktion des 4-Methoxy- ω -nitrostyrols Pyridin als Lösungsmittel. Als Katalysator diene Palladiummohr (2 bis 4%, bezogen auf Substanz). Während nach den Angaben eines Patent¹⁸ bei der Reduktion von ω -Nitrostyrol in Pyridin an Katalysatoren der Platinreihe in fast quantitativer Ausbeute Phenylacetaldoxim entstehe, konnten wir beim Arbeiten in 6- bis 7%iger Pyridinlösung mit Palladium sowohl in der 4-Methoxy- als auch in der 4-Acetoxy-Reihe je zirka 25% des hoch- und des tiefschmelzenden Isomeren (als α - bzw. β -Verbindungen bezeichnet) isolieren, das heißt, daß unter diesen Bedingungen zumindestens zu 50% Dimerisierung eintritt. Dies ergibt sich auch aus dem Wasserstoffverbrauch von zirka 0,7 Mol (theor. 0,5 Mol). Der geringe Mehrverbrauch (0,2 Mol) ist wohl in den vielen möglichen Nebenreaktionen begründet, die zu weiter reduzierten Produkten (z. B. Oxime) führen, deren gewiß schwierige Isolierung aus dem harzartigen Eindampfrest der Mutterlaugen jedoch, als bezüglich der verfolgten Arbeitsrichtung uninteressant, unterblieb. (Erwähnenswert wäre, daß bei orientierenden Reduktionsversuchen von 4-Methoxy- ω -nitrostyrol in konzentrierterer — 14,5%iger — Lösung ein unlösliches, vermutlich polymeres Nebenprodukt in wechselnden Mengen auftrat. Bei einem Versuch der chromatographischen Trennung der Reaktionsprodukte bei der Hydrierung von 4-Methoxynitrostyrol konnte außer den beiden isomeren dimeren Produkten und Ausgangsmaterial kein Methoxyphenylacetaldoxim gefunden werden.)

Die günstigsten Bedingungen der Dimerisierung von 4-Methoxy- ω -nitrostyrol sind in Versuch I beschrieben. Die Wasserstoffaufnahme ist sehr rasch und kommt nach Absorption von 0,75 Mol zum Stillstand. Die beiden raumisomeren Nitroverbindungen können durch spezifische Lösungsmittel (Benzol oder Essigester) getrennt werden, da die Verbindungen der hochschmelzenden (α -)Reihe immer wesentlich schwerer löslich sind als die tiefschmelzenden Isomeren (β -Reihe). Es konnten 24% der α - und 26% der β -Form des 1,4-Dinitro-2,3-di-(4-methoxyphenyl)-butans vom Schmp. 226° (α -I), Lit.-Angabe Schmp. 207°¹⁷, bzw. 129 bis 130° (β -I), isoliert werden (siehe Formelschema am Schlusse des theoretischen Teiles).

In der folgenden Mitteilung, die sich mit der weiteren Reduktion der Dinitro-diphenyl-butane zu den Diaminverbindungen beschäftigt,

¹⁸ D. R. P. 629313, Frdl. 1936 I, 197.

wird an Hand dieser sehr wahrscheinlich gemacht, daß die aus den tief-schmelzenden Dinitroverbindungen (hier β -Reihe genannt) erhaltenen Diamine die entsprechenden Racemverbindungen vorstellen dürften, wonach den hochschmelzenden Isomeren der „ α -Reihe“ die Mesoform zuzuschreiben wäre.

Da sich auch bei der stickstofffreien, isosteren Verbindung, dem Hexöstrol, das höher schmelzende Isomere — welches bewiesenermaßen die Mesoform vorstellt¹⁹ — als das physiologisch viel wirksamere erwies, wurde in der vorliegenden Arbeit ebenfalls vor allem die hochschmelzende Reihe eingehender untersucht.

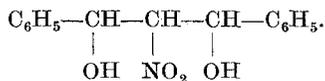
Versuche, durch die reduktive Kondensation des 4-Oxy-nitrostyrols zu den 1,4-Dinitro-2,3-di-oxyphenyl-butanen zu gelangen, schlugen infolge der in verschiedenen Medien (Pyridin und Alkohol) eintretenden bedeutenden Wasserstoffaufnahme (1,5 bis 2,5 Mol H₂ pro Mol) fehl und zeigten somit eine deutliche, durch die Konstitution bedingte Beeinflussung des Reaktionsverlaufes. Zum Ziele führte hingegen der Einsatz des 4-Acetoxy- ω -nitrostyrols, das wiederum unter den gleichen Versuchsbedingungen sich so verhielt wie das 4-Methoxy- ω -nitrostyrol.

Das 4-Acetoxy- ω -nitrostyrol wurde schon von *Remfry*²⁰ und *Hahn*²¹ dargestellt, beide kondensierten 4-Acetoxy-benzaldehyd mit Nitromethan in Gegenwart von alkohol. Kalilauge. Letzterer erhielt dabei 11% 4-Acetoxy- ω -nitrostyrol, 15% 4-Oxy- ω -nitrostyrol und 21,3% 4-Oxy-benzaldehyd.

Der umgekehrte Weg, die Acetylierung von 4-Oxy- ω -nitrostyrol, schien zwecklos, da letzteres angeblich nur aus den O-Acyl- bzw. O-Alkyl-derivaten zugänglich sein soll. Nach *Remfry*²⁰ verhindert nämlich eine Carboxyl- oder 4-Oxygruppe die Kondensation mit Nitromethan; diese Störung kann durch Verätherung oder Veresterung aufgehoben werden.

Durch Verwendung von Butylamin als Kondensationsmittel anstatt des Alkalis gelang es uns jedoch, den 4-Oxybenzaldehyd in guter Ausbeute mit Nitromethan direkt in 4-Oxy- ω -nitrostyrol überzuführen.

*Hass*⁸ verwendete n-Butylamin als Kondensationsmittel bei der Bildung von ω -Nitrostyrol-Derivaten aus aromatischen Aldehyden und Nitroalkanen. Benzaldehyd lieferte nach dieser Methode (die beiden Komponenten wurden in molarer Menge mit wenig Amin in Äthanol rückflußerhitzt) mit Nitromethan jedoch statt ω -Nitrostyrol das 2-Nitro-1,3-diphenyl-1,3-propandiol



¹⁹ *F. Wessely* und *H. Welleba*, Ber. dtsh. chem. Ges. 74, 777 (1941).

²⁰ *F. G. P. Remfry*, J. chem. Soc. London 99, 282 (1911).

²¹ *G. Hahn*, Ber. dtsh. chem. Ges. 71, 2161 (1938).

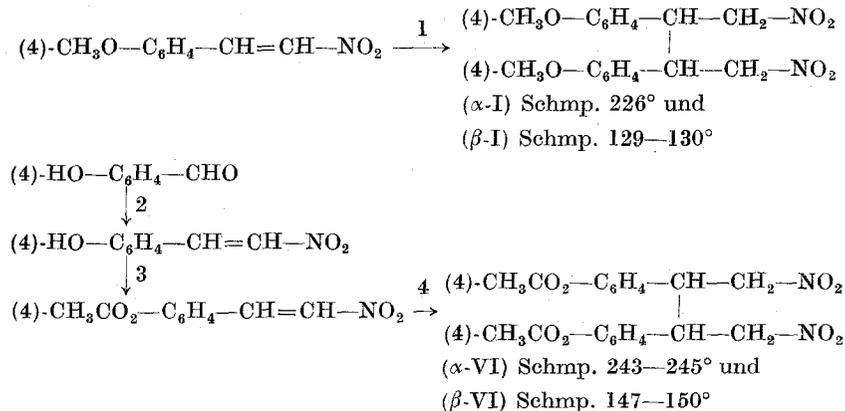
Um diese Art der Kondensation (2 Mol Aldehyd mit 1 Mol Nitromethan) zu vermeiden, wandten wir einen großen Überschuß von Nitromethan (3 bis 5 Mol) an, welches dabei gleichzeitig als Lösungsmittel fungierte. Auf Zusatz von wenigen Tropfen Butylamin zu dem heißen Gemisch tritt sofort Kondensation ein, was aus der plötzlichen Rotfärbung und dem Auftreten von Wassertröpfchen ersichtlich ist. Nach dem Erkalten kristallisierte das 4-Oxy- ω -nitrostyrol aus (Versuch 2), welches nun zum 4-Acetoxy- ω -nitrostyrol acetyliert wurde (Versuch 3). Hierzu wurde sowohl Acetylchlorid-Eisessig als auch Essigsäureanhydrid-Schwefelsäure und Essigsäureanhydrid-Pyridin verwendet, wobei sich die letzte Methode infolge der guten Ausbeute und der Reinheit des Reaktionsproduktes am besten bewährte. Das 4-Acetoxy- ω -nitrostyrol ist in Essigsäureanhydrid-Pyridin so schwer löslich, daß der größte Teil spontan auskristallisiert. Bezüglich der Methoxyverbindung ist es in den gebräuchlichen Lösungsmitteln überhaupt schwerer löslich.

Die reduktive Kondensation wurde wie beim 4-Methoxy- ω -nitrostyrol durchgeführt (Versuch 4) und dabei 24,5% hochschmelzendes und 21,3% tiefschmelzendes 1,4-Dinitro-2,3-di-(4-acetoxyphenyl)-butan vom Schmp. 243 bis 245° (α -VI) bzw. 147 bis 150° (β -VI) isoliert. Die Trennung der beiden Isomeren gelingt auch hier auf Grund der stark verschiedenen Löslichkeit (in Essigester). (Mit II bis V wurden die Diaminverbindungen und ihre Derivate bezeichnet, die in der folgenden Mitteilung beschrieben werden.)

Abschließend kann gesagt werden, daß die reduktive Kondensation der ω -Nitrostyrole die Darstellung stickstoffhaltiger, symmetrischer Dioxy-diphenylbutan-Derivate in relativ guten Ausbeuten ermöglicht.

Formelübersicht.

(Arabische Pfeilziffern entsprechen den Versuchsnummern.)



Für die verschiedentliche Förderung dieser Arbeit durch die *Hoffmann-La Roche A. G.*, Wien, sprechen wir auch an dieser Stelle unseren Dank aus.

Experimenteller Teil.

(Dr. K. Biemann.)

Versuch 1: *Reduktive Kondensation von 4-Methoxy- ω -nitrostyrol zu 1,4-Dinitro-2,3-di-(4-methoxyphenyl)-butan (α -I und β -I).*

20,0 g 4-Methoxy- ω -nitrostyrol⁹ wurden in 300 ccm dest. Pyridin an 300 mg Pd-Mohr bei Atmosphärendruck und Zimmertemp. hydriert. Die Reaktion kam nach 4 Stdn. und Aufnahme von 0,75 Mol H₂ zum Stillstand. Das Katalysatorfiltrat wurde durch Vakuumdestillation vom Lösungsmittel befreit und der Eindampfrest einige Stdn. über Schwefelsäure im Vak. aufbewahrt. Das noch etwas Pyridin enthaltende Reaktionsprodukt wurde mit 50 ccm Benzol rückflußerhitzt, wobei fast alles in Lösung ging. Nach dem Stehen über Nacht wurde das Kristallisat abgesogen, mit wenig kaltem Benzol, hierauf mit Äther gewaschen und getrocknet. 4,8 g (α -I) (hochschmelzendes Isomeres) vom Schmp. 219 bis 221°²² (24% d. Th.).

Das Filtrat wurde mit dem gleichen Volumen Benzol und etwas Äther verdünnt und hierauf mit verd. Salzsäure zur Entfernung des restlichen Pyridins geschüttelt. Die Benzolschicht wurde mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Der Eindampfrest kristallisierte beim Anreiben mit 25 ccm Äther spontan durch. Nach dem Absaugen und 2maligem Waschen mit Äther wurden 5,8 g Kristallisat vom Schmp. 118 bis 127° erhalten, welches aus 75 ccm Äthanol umkristallisiert wurde. Es resultierten 5,2 g (β -I) (tiefschmelzendes Isomeres) vom Schmp. 127 bis 129° (26% d. Th.). Der Trockenrest des Filtrats, ein braunes Harz, konnte nicht mehr zur Kristallisation gebracht werden.

(α -I) fiel, aus der 10fachen Menge siedenden Eisessigs umkristallisiert, in Form von bei 226° schmelzenden Nadeln an, die in Chloroform, Aceton, Pyridin, Essigester, heißem Eisessig und Benzol gut, in Äthanol und Äther wenig und in Wasser unlöslich sind. Zur Analyse wurde nochmals aus Eisessig umkristallisiert und bei 0,5 mm/100° über P₂O₅ konstant getrocknet.

(α -I) C₁₈H₂₀O₆N₂ (360,36). Ber. C 59,99, H 5,59, N 7,77.
Gef. C 59,98, H 5,59, N 7,87.

Das tiefschmelzende Isomere (β -I) wurde nach neuerlichem Umkristallisieren aus Äthanol in Form von bei 129 bis 130° schmelzenden Blättchen erhalten, welche in Chloroform, Aceton, Pyridin, Benzol, Essigester und heißem Äthanol gut, in Äther sowie Petroläther wenig und in Wasser unlöslich sind. Zur Analyse wurde wie oben bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

(β -I) C₁₈H₂₀O₆N₂ (360,36). Ber. C 59,99, H 5,59, N 7,77.
Gef. C 59,86, H 5,77, N 7,81.

Versuch 2: *Kondensation von 4-Oxy-benzaldehyd mit Nitromethan zum 4-Oxy- ω -nitrostyrol.*

10,0 g 4-Oxy-benzaldehyd (*Eastman Kodak Co.*) wurden mit 16 ccm Nitromethan am Wasserbad kurze Zeit erwärmt, bis das Gemisch homogen

²² Die Schmelz- und Zersetzungspunkte sind am Mikroheiztisch nach *Kofler* bestimmt und daher korrigiert.

geworden war. Nach Zusatz von 0,25 ccm Butylamin trat sofort intensive Rotfärbung auf, an den kälteren Teilen des Kölbchens schlugen sich Wassertropfchen nieder. Nach 10 Min. langem Erhitzen am Wasserbad wurde zuerst unter fließendem Wasser, nach dem Eintreten reichlicher Kristallisation mit Eis-Kochsalz gekühlt. Das orangefarbene Kristallinat wurde rasch auf eine vorgekühlte Glasfritte gebracht, einmal mit wenig eiskaltem Amylalkohol gewaschen und im Vak. über Schwefelsäure getrocknet: 9,0 g 4-Oxy- ω -nitrostyrol vom Schmp. 158 bis 162° (Lit.²¹ 164 bis 165°). Die Mutterlauge (ohne Waschflüssigkeit) wurde nochmals 10 Min. am Wasserbad erhitzt und nach dem Abkühlen wie oben noch 1,2 g vom Schmp. 161 bis 164° erhalten. Gesamtausbeute 10,2 g = 75% d. Th.

Versuch 3: 4-Acetoxy- ω -nitrostyrol.

Eine Lösung von 10,2 g 4-Oxy- ω -nitrostyrol in 30 ccm Pyridin wurde mit 50 ccm Essigäthydrat unter Umschwenken versetzt, wobei sich die ursprünglich braunrote Flüssigkeit fast völlig entfärbte und das Reaktionsgemisch plötzlich unter Erwärmung zu einem gelben Kristallbrei erstarrte. Nach 2stünd. Stehen in Eiswasser wurde abgesogen und 2mal mit wenig Äthanol gewaschen: 10,5 g 4-Acetoxy- ω -nitrostyrol vom Schmp. 157 bis 158°. Der Vakuumindampfrestand von Mutterlauge und Waschflüssigkeit ergab, aus 10 ccm siedendem Essigäthydrat umkristallisiert, noch 1,0 g vom Schmp. 158,5 bis 159,5°. Gesamtausbeute 11,05 g = 92% d. Th.

Dieselbe Verbindung wurde auch bei der Acetylierung von 4-Oxy- ω -nitrostyrol mit Acetylchlorid in Eisessig und Essigsäureanhydrid-Schwefelsäure in 67- bzw. 55%iger Ausbeute erhalten.

4-Acetoxy- ω -nitrostyrol bildet gelbliche Nadeln vom Schmp. 158,5 bis 159,5° (Lit.²¹ 158 bis 159°) und ist in Essigester, Aceton und Pyridin gut, in Äther und Äthanol mäßig, in Wasser und Petroläther nicht löslich, läßt sich aber aus Benzol, noch besser aus Essigäthydrat umkristallisieren.

Versuch 4: Reduktive Kondensation von 4-Acetoxy- ω -nitrostyrol zu 1,4-Dinitro-2,3-di-(4-acetoxyphenyl)-butan (α -VI und β -VI).

14,8 g 4-Acetoxy- ω -nitrostyrol wurden in 275 ccm Pyridin unter leichtem Erwärmen gelöst und hierauf nach dem Abkühlen an 300 mg Pd-Mohr hydriert. Nach Aufnahme von 0,72 Mol H₂ bei Zimmertemp. im Laufe von 3 Stdn. stoppte die Reaktion von selbst ab. Das Pyridin wurde nun im Vak. abdestilliert und der Trockenrest mit 40 ccm Essigester 10 Min. am Wasserbad zum Sieden erhitzt (Rückflußkühler). Nach mehrstünd. Stehen in der Kälte wurde das erhaltene Kristallinat abgesogen, 1mal mit Essigester, 2mal mit Äther gewaschen und getrocknet. 3,65 g (α -VI) vom Schmp. 235 bis 240°, das sind 24,5% d. Th. Das Filtrat wurde mit Essigester auf das doppelte Volumen verdünnt und mit salzsaurer Kochsalzlösung (sonst Emulsion!) zur Entfernung restlichen Pyridins geschüttelt, mit reiner Salzlösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Der gelbbraune, harzartige Vakuumindampfrestand wurde aus 15 ccm eines Essigester-Äther-Gemisches (1 : 2) nach Animpfen (die Impfkristalle wurden durch freiwilliges Verdunsten eines kleinen Teiles der ursprünglichen Lösung erhalten) zur Kristallisation gebracht. Nach dem Absaugen, Waschen mit Essigester-Äthanol (1 : 4), reinem Äthanol und schließlich mit Äther wurde aus 80 ccm siedendem Äthanol umkristallisiert und so 3,15 g (β -VI) vom Schmp. 145 bis 150° erhalten, das sind 21,3% d. Th.

Zur Analyse wurden 100 mg (α -VI) in 2 ccm Eisessig und 3 ccm Essig-anhydrid gelöst, mit 1 ccm Acetylchlorid versetzt und über Nacht stehen gelassen. Der Trockenrest wurde aus 1 ccm Essiganhydrid umkristallisiert und 65 mg an äthergewaschenem (α -VI) erhalten, das einen Zersp. von 243 bis 245° zeigte (Gelbfärbung, Gasblasen).

(α -VI) $C_{20}H_{20}O_8N_2$ (416,38). Ber. C 57,69, H 4,84, N 6,73.
Gef. C 57,57, H 4,84, N 6,83.

(β -VI) wurde ebenfalls durch Lösen von 135 mg in 2 ccm Eisessig und Zusatz von 1 ccm Acetylchlorid nachacetyliert; der Eindampfrest wurde mit Äther-Petroläther zur Kristallisation gebracht. 100 mg vom Schmp. 147 bis 150°.

(β -VI) $C_{20}H_{20}O_8N_2$ (416,38). Ber. C 57,69, H 4,84, N 6,73.
Gef. C 57,73, H 4,88, N 6,71.

Beide Analysesubstanzen wurden bei 100° und 0,5 mm über P_2O_5 bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.