

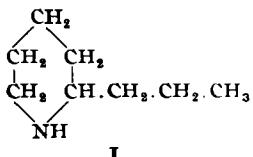
78. Ernst Späth und Rudolf Lorenz: Zur Konstitution des Pseudoconhydrins.

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

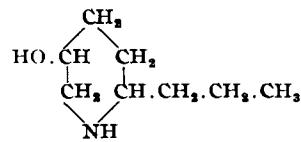
(Eingegangen am 17. März 1941.)

Über die Konstitution des bei E. Merck im Jahre 1891 entdeckten Pseudoconhydrins, $C_8H_{12}ON$, liegen einige ältere Arbeiten vor, welche das Ergebnis geliefert haben, daß diese Base ein hydroxyliertes *d*-Conin vorstellt, also den übrigen Schierlingsalkaloiden nahe verwandt ist. Die Ansichten über die Stellung der Hydroxylgruppe gingen aber auf Grund von Versuchs-Ergebnissen, die einander z. Tl. widersprachen, wesentlich auseinander.

Eine Klärung dieser Frage geben im Jahre 1933 E. Späth, F. Kuffner und L. Ensfallner¹⁾, welche zunächst den Befund überprüften, daß nach K. Löffler²⁾ das Pseudoconhydrin in *d*-Conin übergeführt werden kann. Nachdem die Richtigkeit dieser Angabe sichergestellt war, führten Späth, Kuffner und Ensfallner den Hofmannschen Abbau des Pseudoconhydrins durch und oxyderten das Dihydro-pseudoconhydrin-methin zu einer aliphatischen Säure, die sich als Önanthsäure identifizieren ließ. Damit war neuerlich dargetan, daß die 8 C-Atome des Alkaloids in einer normalen Kette angeordnet sind. Für die Stellung der Hydroxylgruppe des Pseudoconhydrins war weiter damit bewiesen, daß sie weder in der Propylgruppe des Coniins (I) stehen kann, noch in den Stellen 2, 3 oder 4 des Piperidinringes. Zwischen den Stellen 5 und 6, welche somit allein für den Hydroxylrest denkbar waren, entschieden Späth, Kuffner und Ensfallner durch verschiedene weitere Abbauergebnisse: das Dihydro-pseudoconhydrin-methin verhielt sich nicht wie ein Aldehydammoniak, als Endprodukt des Hofmannschen Abbaues trat in zweiter Stufe das Octylenoxyd-(1.2) auf und daneben wurde etwas Octanon-(2) gefunden. Diese Befunde wiesen eindeutig auf die Formel II hin, welche von den genannten Autoren noch durch die Oxydation des Pseudoconhydrins und seines *N*-Benzoyl-Derivates als richtige Konstitution der Base bestätigt werden konnte.



I.



II.

Trotz dieser Beweisführung fehlte es an einem Abbauprodukt, das die gegenseitige Lage des Stickstoffatoms und der Hydroxylgruppe handgreiflich erkennen ließ. Wir haben diese Lücke im Konstitutionsbeweis des Pseudoconhydrins nunmehr ausgefüllt und damit die Formel II für dieses Alkaloid auch nach dieser Hinsicht einwandfrei bewiesen.

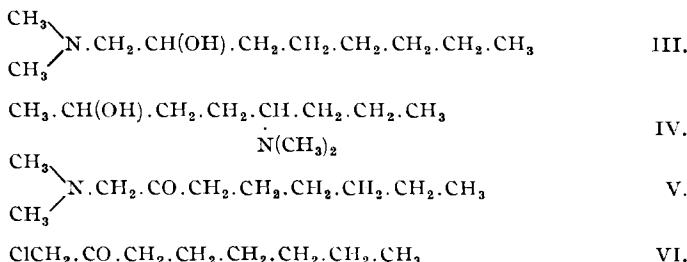
Nimmt man diese Formel II für das Pseudoconhydrin an, so folgt für das von uns dargestellte Dihydro-pseudoconhydrin-methin die Konstitution III oder IV; doch scheidet die letztergenannte Formulierung vollkommen aus, weil sie mit dem Auftreten der Önanthsäure bei der Oxydation des Dihydro-

¹⁾ B. 66, 591 [1933]; dortselbst ältere Literatur.

²⁾ B. 42, 116 [1909].

pseudoconhydrin-methins nicht vereinbar ist. Sobald es uns gelang, die Richtigkeit der Formel III für das Dihydro-pseudoconhydrin-methin zu beweisen, war auch die Konstitution II des Alkaloids hinsichtlich der Stellung der Hydroxylgruppe exakt ermittelt.

Wegen der optischen Aktivität des Dihydro-pseudoconhydrin-methins schien es uns vorteilhaft, zur restlosen Lösung der Frage der Stellung der Hydroxylgruppe mit dem dem Aminoalkohol III entsprechenden Aminoketon V zu arbeiten, in welchem kein asymmetrisches Kohlenstoffatom mehr vorhanden war. Diese Verbindung entstand ziemlich glatt bei der Oxydation



des Abbauproduktes III mit Chromsäure in Eisessig. Ihre Derivate — Jodmethylyat, Pikrat der quartären Base und Goldsalz — krystallisierten gut und zeigten scharfe, für Identifizierungszwecke geeignete Schmelzpunkte.

Zur Durchführung des Strukturbeweises wurde die der Formel V entsprechende Ketobase synthetisch dargestellt: Önanthsäurechlorid wurde mit methylalkoholfreiem ätherischen Diazomethan umgesetzt³⁾ und das gebildete rohe Chlorketon von der Formel VI mit wässr. Dimethylamin-Lösung reagieren gelassen. Nach der Entfernung der indifferenten Bestandteile ließ sich die erwartete Base isolieren und durch Vakuumdestillation weiter reinigen. Ihr Jodmethylyat zeigte richtige Analysenzahlen und schmolz bei 156—156.5° (Vakuum-Röhrchen). Das daraus hergestellte Pikrat der quartären Base zeigte den Schmp. 114—116°. Das Goldsalz der Ketobase V schmolz ohne Zersetzung bei 83.5—84.5°. Im Gemisch mit den entsprechenden, ebenso schmelzenden Verbindungen des durch Abbau des Pseudoconhydrins erhaltenen Aminoketons trat keine Erniedrigung der Schmelzpunkte ein, so daß für die Konstitution der Abbaubase die gleiche Formel gilt wie für die synthetisch hergestellte Ketobase V.

Diesem Ergebnis entsprechend besitzt in Übereinstimmung mit den Befunden von Späth, Kuffner und Ensfallner das Dihydro-pseudoconhydrin-methin die Formel III und das Pseudoconhydrin die von den gleichen Autoren aufgestellte Konstitution II. Durch die vorliegende Synthese des Aminoketons V ist die Stellung der Hydroxylgruppe der natürlichen Base durch ein entsprechendes, in seiner Konstitution genau festgelegtes Abbauprodukt eindeutig bestimmt.

Bei der Einwirkung der verwendeten Diazomethan-Lösung auf die absolut äther. Lösung des Önanthsäurechlorids entsteht neben dem 1-Chlor-

³⁾ F. Arndt u. J. Amende, B. 61, 1122 [1928]; M. Nierenstein u. D. A. Clibbens, Journ. chem. Soc. London 107, 1491 [1915].

octan-on-(2) der Äthylester der Önanthsäure. Diese Umsetzung lässt sich wahrscheinlich durch die Einwirkung von Önanthsäurechlorid auf Äthylalkohol erklären, der bei der Spaltung des Nitrosomethylurethans in der Glykolat-Lösung gebildet wird.

Beschreibung der Versuche.

Abbau des Pseudoconhydrins zum 1-Dimethylamino-octan-on-(2).

Den Abbau des Pseudoconhydrins zum Dihydro-pseudoconhydrin-methin, 1-Dimethylamino-octan-ol-(2), führten wir nach den Angaben von Späth, Kuffner und Ensfallner durch. Das entsprechende Keton wurde durch Oxydation mit Chromsäure gewonnen.

0.251 g des Aminoalkohols III wurden in wenig Eisessig gelöst, 0.35 ccm einer 30-proz. währ. CrO_3 -Lösung (10% Überschuss) zugefügt und nun 4 Stdn. auf 70° erwärmt. Dann wurde mit Wasser verdünnt, stark alkalisch gemacht und fraktioniert überdestilliert. Dabei wurden zuerst 5 ccm, sodann 2-mal je 10 ccm Destillat, in welchem Ölträpfchen schwammen, aufgefangen. Jede Portion für sich wurde mit gesättigter währ. Kalilauge versetzt und mit wenig Äther ausgeschüttelt. Jeder Auszug wurde mit Jodmethyl versetzt und über Nacht stehengelassen. In jeder der drei Fraktionen entstand so gleich eine Trübung, aus der sich allmählich Krystalle ausschieden. Die von der Mutterlauge abgetrennten Ausscheidungen wurden in wenig Methylalkohol gelöst und mit Äther gefällt. Die aus der ersten Fraktion erhaltenen Krystalle wurden in wenig warmem Wasser gelöst, durch ein Wattefilter sauber filtriert und mit gesättigter, währ. Jodnatrium-Lösung versetzt. Die Lösung wurde abgesaugt und die abgeschiedenen Krystalle des Jodmethylyats in wenig reinem Chloroform gelöst, die Lösung durch Watte filtriert und im Vak. auf ein kleines Volumen eingeengt. Durch Versetzen mit absol. Äther wurde das Jodmethylyat wieder abgeschieden, durch Zentrifugieren an den Boden gepreßt, die Mutterlauge abgegossen, neuerlich mit Äther aufgewirbelt und wieder zentrifugiert. Aus wenig Wasser erhielten wir perlmutterglänzende Blättchen, die bei 155.5—156.5° schmolzen und das Jodmethylyat des 1-Dimethylamino-octan-ons-(2) vorstellten. Über den Vergleich mit der synthetischen Verbindung derselben Konstitution berichten wir unten. Auch die zweite Portion von der Wasserdampfdestillation wurde ähnlich aufgearbeitet und gab noch etwas des beschriebenen Jodmethylyates, während die dritte Fraktion kein brauchbares Produkt mehr lieferte.

Bei der Umsetzung der warmen währ. Lösung des Jodmethylyates mit gesättigter währ. Natriumpikrat-Lösung schied sich das Pikrat der quartären Base zunächst als Öl ab, das beim Kratzen rasch krystallisierte. Schmp. (Vakuum-Röhrchen) 115—116°.

Bei einem zweiten Versuch wurden 0.22 g des Aminoalkohols, wie eben beschrieben, oxydiert. Bei der anschließenden Wasserdampfdestillation der stark alkalisch gemachten Lösung wurde so lange übergetrieben, als Ölträpfchen auftraten. Das Destillat wurde mit etwas KOH versetzt und wieder destilliert, wobei 2-mal je 20 ccm aufgefangen wurden. Die erste Fraktion wurde mit wenig konz. Salzsäure versetzt und tropfenweise klar filtrierte 5-proz. währ. AuCl_3 -Lösung hinzugegeben, bis keine Fällung mehr auftrat. Nach kurzen

Kratzen bildeten sich gelbe Krystalle, die abgesaugt und mit wenig Salzsäure (1:15) gewaschen wurden. Durch einmaliges Umlösen aus siedender 2.5-proz. wäßr. Salzsäure wurde das Goldsalz des 1-Dimethylamino-octan-ons-(2) rein erhalten. Es schmolz bei 83—84.5° (Vak.-Röhrchen) ohne Zersetzung. Eine weitere Menge dieses Salzes wurde aus der Fraktion II gewonnen.

Synthese des 1-Dimethylamino-octan-ons-(2).

Zur Darstellung dieser Base setzten wir Önanthsäurechlorid in äther. Lösung mit Diazomethan zum 1-Chlor-octan-on-(2) um, das sodann mit Dimethylamin das gesuchte Aminoketon lieferte.

Die käuflische Önanthsäure ist häufig nicht rein und enthält zumeist nictosäure Bestandteile. Es empfiehlt sich daher, das rohe Präparat mit Lauge bis zur alkalischen Reaktion zu versetzen, mit Wasserdampf die indifferenten Bestandteile überzutreiben und den Rest derselben durch mehrmaliges Ausschütteln mit Äther aufzunehmen. Sodann wird mit Salzsäure die Önanthsäure in Freiheit gesetzt, mit Äther ausgeschüttelt und schließlich fraktioniert destilliert.

65 g der gereinigten Önanthsäure wurden mit 150 g Thionylchlorid 4 Stdn. auf dem Wasserbad am Rückflußkühler erhitzt, das überschüssige Thionylchlorid im Vak. abdestilliert und das erhaltene Önanthsäurechlorid schließlich bei 8 mm und 56° überdestilliert.

Zur Darstellung des Diazomethans wurden 30 ccm Nitrosomethylurethan in 120 ccm absol. Äther gelöst und zu 60 ccm einer 6-proz. Lösung von Na in wasserfreiem Glykol zutropfen gelassen⁴⁾.

Zur Darstellung des 1-Chlor-octan-ons-(2) wurden 10 g Önanthsäurechlorid in 30 ccm absol. Äther gelöst und mit der äther. Lösung des wie oben dargestellten Diazomethans portionenweise versetzt, wobei sich eine ziemlich lebhafte Reaktion abspielte. Das Zufügen des Diazomethans wurde so lange fortgesetzt, bis die Gelbfärbung der Lösung bestehen blieb. Nach 24-stdg. Stehenlassen wurde der Äther abgedampft und der Rückstand im Vak. fraktioniert destilliert. Bei 10 mm wurden zwei Fraktionen aufgefangen, die erste von 65—82° und die zweite von 82—103°. Ein bräunliches Produkt blieb im Destillationskolben zurück. Die zweite Fraktion wurde noch einmal destilliert und der bei 91—96° übergehende Anteil, der im wesentlichen aus dem 1-Chlor-octan-on-(2) bestand, gesondert aufgefangen. Die Chlor-Bestimmung wich nur wenig vom berechneten Wert ab, die Darstellung der völlig reinen Verbindung wird aber nur durch sorgfältiges Ausfraktionieren von reichlicheren Materialmengen möglich sein.

Im Vorlauf des Chlorketons befand sich bemerkenswerterweise der Äthylester der Önanthsäure. Zur Abtrennung der letzten Reste des Chlorketons aus der Vorlauf-Fraktion wurde 1 g derselben mit Dimethylamin behandelt und das auf diese Weise gebildete Aminoketon durch Salzbildung abgetrennt. Der verbleibende indifferenten Anteil wurde im Vak. übergetrieben und nun näher untersucht. Durch 3-tägiges Erhitzen des Esters mit wäßr. Kalilauge trat völlige Verseifung und Lösung ein, und die aus dieser Lösung abgeschiedene Säure wurde durch 24-stdg. Erhitzen mit Anilin in das Anilid übergeführt. Es war nach Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt identisch mit dem Önan-

⁴⁾ H. Meerwein u. W. Burnelet, B. 61, 1845 [1928].

säureanilid. Die Äthoxyl-Bestimmung der Verbindung, die das Chlorketon begleitete, stimmte auf den für den Ester berechneten Wert.

24.01 mg Sbst.: 9.02 ccm n_{10} -Na₂S₂O₈ (Vieböck).

C₉H₁₈O₂. Ber. C₂H₅O 28.48. Gef. C₂H₅O 28.21.

Eine Methoxyl-Äthoxyl-Trennung wurde nach dem Verfahren von Küster-Maag durchgeführt, deren Ergebnis den Alkoxyrest eindeutig als Äthoxylgruppe erkennen ließ.

1-Dimethylamino-octan-on-(2): Zu 1 g des Chlorketons (VI) wurden 2 ccm einer 33-proz. wäßr. Lösung von Dimethylamin zugesetzt und öfter energisch durchgeschüttelt. Nach 5-stdg. Stehenlassen wurde mit 10 ccm Salzsäure (1:3) versetzt und zur Entfernung der indifferenten Anteile mit Äther ausgeschüttelt. Die erhaltene äther. Lösung wurde mit 10 ccm Salzsäure (1:3) ausgezogen, die wäßr., salzauren Lösungen vereinigt, filtriert und 30 ccm 20-proz. Kalilauge hinzugegeben. Die in Freiheit gesetzte Base wurde durch 2-maliges Ausschütteln mit Äther aufgenommen, die äther. Lösung mit Salz getrocknet und filtriert. Nach dem Abdampfen des Äthers ging die Base bei 10 mm etwa zwischen 75 und 80° über, eine genaue Bestimmung des Siedepunktes war bei der geringen Menge nicht möglich.

0.02037 g Sbst.: 0.05260 g CO₂, 0.02220 g H₂O.

C₁₀H₂₁ON. Ber. C 70.10, H 12.36. Gef. C 70.42, H 12.19.

Zur Charakterisierung des 1-Dimethylamino-octan-ons-(2) wurde das Goldsalz gewonnen, das durch Zutropfen einer 5-proz. Lösung von Goldchlorid zu einer salzauren Lösung des Aminoketons erhalten wurde. Die gelben Krystalle schmolzen nach einmaligem Umlösen aus 2.5-proz. wäßr. Salzsäure bei 83.5—84.5°.

8.634 mg Sbst.: 3.324 mg Au.

C₁₀H₂₂ONAuCl₄. Ber. Au 38.57. Gef. Au 38.50.

Das Gemisch dieses Salzes mit dem Goldsalz der durch Abbau des Pseudoconhydrins erhaltenen Ketobase zeigte denselben Schmelzpunkt.

Ferner stellten wir das Jodmethylat des Aminoketons dar. Beim Versetzen einer äther. Lösung der Base mit etwas überschüssigem Jodmethyl schieden sich irisierende Krystalle ab. Sie wurden in wenig Methylalkohol gelöst und mit Äther wieder ausgefällt. Das getrocknete Jodmethylat zeigte im Vak.-Röhrchen den Schmp. 156—156.5°. Das perlmutterglänzende Jodmethylat lässt sich aus wenig Wasser gut umlösen, seine Analysen stimmen auf die erwartete Zusammensetzung.

0.02185 g Sbst.: 0.03383 g CO₂, 0.01523 g H₂O. — 30.23 mg Sbst.: 22.82 mg AgJ.

C₁₁H₂₄ONJ. Ber. C 42.18, H 7.72, J 40.52. Gef. C 42.23, H 7.80, J 40.80.

Schließlich wurde noch das Pikrat der quartären Base dargestellt. Eine warme wäßr. Lösung des Jodmethylats wurde mit gesättigter Natriumpikrat-Lösung versetzt. Die anfangs auftretende ölige Fällung krystallisierte beim Kratzen und schmolz bei 114—116°.

Jodmethylat und Pikrat wurden mit den entsprechenden Verbindungen des Abbauketons des Pseudoconhydrins verglichen und durch den Mischschmelzpunkt als identisch befunden.