

führen; die Umsetzungsgeschwindigkeit wird hierbei allerdings reduziert.

Hexamethylol-melamin-hexaäthyläther.

Diese Verbindung lässt sich in ähnlicher Weise herstellen wie der Methyläther. Der Anteil der harzigen Bestandteile ist gegenüber dem Methyläther noch erhöht und die Reinigung noch schwieriger. Das Äthoxylprodukt ist in Petroläther besser und in Wasser schlechter löslich als das Methoxylprodukt. Auch hier ist die Löslichkeit in heissem Wasser geringer als in kaltem.

$C_{21}H_{42}O_6N_5$ (noch nicht rein)	Ber. C 53,2	H 8,86	N 17,73	OC_2H_5 57,0%
	Gef. „ 53,45	„ 8,43	„ 17,85	„ 28,2%

Es ist auffallend, dass bei der Äthoxylbestimmung nach Zeisel nur die Hälfte der berechneten Menge herauskommt.

Wissenschaftliche Laboratorien der Gesellschaft
für Chemische Industrie in Basel,
Kunststoff-Abteilung.

XXXI. Coumingidin, ein neues krystallisiertes Alkaloid aus Erythrophleum Couminga

von E. Schlittler.

(31. X. 41.)

Über eine krystallisierte Base aus Erythrophleum Couminga hat zum erstenmal *Laborde*¹⁾ berichtet. Im Jahre 1938 haben wir aus der gleichen Pflanze ein krystallisiertes Alkaloid isoliert, von dem wir annahmen, dass es identisch sei mit der damals eben aufgefundenen Coumingabase Coumingin, über die ihr Entdecker *Dalma*²⁾ im Mai 1938 am Chemikerkongress in Rom vortrug. Dies war naheliegend, denn Bruttoformel und Schmelzpunkt waren beinahe identisch und andere Vergleichszahlen lagen damals nicht vor. Anlässlich der Publikation ihrer Mitteilung IV über Erythrophleum-Alkaloide³⁾ haben uns *Ruzicka* und Mitarbeiter ihr Manuskript zur Verfügung gestellt. Es ergab sich daraus sofort, dass unser Alkaloid nicht identisch sein konnte mit dem von *Dalma* entdeckten Coumingin. Bei den Erythrophleum-Arten ist die Ausbeute an krystallisierten Basen gewöhnlich nur ein Bruchteil der total vorhandenen Alkaloide und so schien es möglich, dass sich das *Dalma*'sche Coumingin infolge

¹⁾ *M. Laborde*, Ann. Mus. Coll. Marseille [2] **5**, 305 (1907).

²⁾ *G. Dalma*, Atti X. Congr. Intern. Chim. Roma (Mai 1938).

³⁾ *L. Ruzicka*, *G. Dalma* und *W. Scott*, Helv. **24**, 63 (1941).

der verschiedenen Aufarbeitungsverfahren vielleicht in den ölig-amorphen Rückständen angereichert hatte. Andererseits ist es aber auch auffallend, dass die gleichen Drogen aus verschiedenen Gegenden oft verschiedene Inhaltsstoffe liefern: Erythrophleum guineense aus dem Uelegebiet im Zentralkongo liefert kein Cassain¹⁾; aus *E. lasianthum*, das nach *Kamerman*²⁾ die gleichen Inhaltsstoffe enthalten soll wie *E. guineense*, erhielten wir bei der Aufarbeitung kein Cassain sondern andere Basen. Endlich lieferte uns ein Erythrophlein-sulfat *Fränkel-Landau*, das aus *E. guineense* hergestellt sein soll, nicht Cassain, sondern eine Base, die identisch ist mit unserer Lasianthum-Base. Nur eine eingehende botanische Bearbeitung des ganzen Problems wird voraussichtlich Klärung dieser Divergenzen bewirken.

Das neue Alkaloid, für das wir den Namen Coumingidin vorschlagen, wurde auf dem im experimentellen Teil beschriebenen Weg dargestellt, 10 kg Rinde lieferten bei der Extraktion mit Äthylenchlorid rund 15 g krystallisierte Rohbase. Daneben erhielten wir beträchtliche Mengen öligler Basen, deren Bearbeitung zurückgestellt wurde. Die Rohbase hatte einen Schmelzpunkt von 150—154°, ergab jedoch keine guten Analysen.

Ein Acetylierungsversuch mit Acetanhydrid in Pyridin lieferte ein neutrales Acetylprodukt vom Smp. 155° neben einem geringen basischen Anteil. Coumingidin ist also zum Unterschied von Coumingin eine sekundäre Base. Zur Reindarstellung der sekundären Base ist die Trennung über das Acetylprodukt nicht geeignet, da die gesuchte Base aus dem Acetylprodukt nicht mehr regeneriert werden kann. Bessere Ergebnisse erhält man mit der schön krystallisierten Nitrosoverbindung, aus der sich die Nitrosogruppe mit Kupfer(I)-chlorid in konz. Salzsäure nach *Jones* und *Kenner*³⁾ wieder abspalten lässt. Die Nitrosoverbindung ist neutral und kann nicht mehr acetyliert werden.

Aus der nach *Jones* und *Kenner* regenerierten Base wurde zur weiteren Reinigung das Hydrochlorid dargestellt, dieses aus Alkohol-Äther umkrystallisiert und daraus schliesslich die freie Base dargestellt. Coumingidin krystallisiert am besten aus absolutem Äther, es schmilzt bei 160—161°. Die Verbrennungen lieferten Zahlen, die auf die Formel $C_{28}H_{45}O_6N$ stimmten, doch haben wir auch einige Verbindungen dargestellt, deren Verbrennungswerte auf die Formel $C_{27}H_{43}O_6N$ wiesen. In solchen Fällen sind im experimentellen Teil beide theoretisch berechneten Werte aufgeführt. Mit grösserer Wahrscheinlichkeit stimmt die Bruttoformel mit 28 C-Atomen, mit ihr lassen sich auch die meisten Abbauprodukte eher erklären.

¹⁾ Vgl. *G. Dalma*, *Helv.* **22**, 1497 (1939).

²⁾ Vgl. *Amer. Chem. Abstr.* **21**, 2147 (1927).

³⁾ Vgl. *Soc.* **1932**, 713.

Durch die Bildung eines neutralen Acetylprodukts und einer Nitrosoverbindung ist der Beweis für die sekundäre Natur des Stickstoffs erbracht, er wurde weiter durch die Darstellung eines Coumingidin-phenylthioharnstoffs erhärtet. Durch Einwirkung von Toluol- und Naphthalinsulfochlorid auf die Rohbase erhielten wir keine krystallisierten Verbindungen. Von den Salzen ist wie bei allen Erythrophleum-Basen das Perchlorat typisch wegen seiner Schwerlöslichkeit in Wasser. Das Hydrochlorid ist in Wasser leicht löslich, es wird am besten aus Alkohol-Äther umkrystallisiert und schmilzt dann bei 217—219°. Seine Analysenwerte stimmen besser auf die Formel $C_{27}H_{43}O_6N \cdot HCl$.

Wie alle Erythrophleum-Basen besitzt Coumingidin eine Doppelbindung, die leicht durch Wasserstoff bei Gegenwart von Platin abgesättigt werden kann. Die freie Dihydro-Base haben wir nicht analysenrein dargestellt, sondern nur das bei 166—168° schmelzende Perchlorat. Dihydro-coumingidin liefert wieder ein neutrales Acetylprodukt.

Die Bildung eines schwerlöslichen Perchlorats und die ersten Vorversuche über die Spaltung mit Säuren und Basen wiesen sofort darauf hin, dass auch Coumingidin wie alle bekannten Erythrophleum-Alkaloide ein Ester einer komplexen Säure mit einem Aminoalkohol sein musste. Falls die Formel $C_{28}H_{45}O_6N$ zu Recht besteht, so war es naheliegend, statt des β -Dimethylamino-äthanolis wie beim Coumingin nun Monomethylamino-äthanol zu erwarten, zumal schon *Blount, Openshaw* und *Todd*¹⁾ diesen Aminoalkohol als Spaltprodukt einer anderen Erythrophleum-Base isoliert haben. Das Alkaloid wurde mit Säure gespalten und aus dem Hydrochlorid der erhaltenen Spaltbase wurde mit 3,5-Dinitro-benzoylchlorid der entsprechende neutrale Ester dargestellt, der bei 196—197° schmolz und mit dem authentischen synthetischen Produkt, das wir Herrn Dr. *Max Sutter* verdanken, keine Schmelzpunktserniedrigung ergab. Diese Benzoylierungsmethode ist sehr geeignet zum Nachweis von kleinen Aminoalkohol-Mengen, da selbst 5—10 mg öliges Monomethylamino-äthanolhydrochlorid zur Identifizierung genügen. Ist die Spaltbase tertiär, so ist das Benzoylierungsprodukt noch basisch und kann sehr leicht als Perchlorat isoliert werden.

Ausserordentliche Schwierigkeiten bereitete die Bearbeitung der Spaltsäure. Die Säuren dieser Alkaloidgruppe sind sehr umesterungsfreudig und den ersten Einblick in die Konstitution unseres Alkaloids haben wir auf diese Weise erhalten. Wird Acetyl-coumingidin oder Nitroso-coumingidin mit 1 Mol Pottasche in kaltem Methylalkohol geschüttelt, so wird der Aminoalkohol abgespalten und man erhält den Methylester der Spaltsäure. Die Substanz gibt Verbrennungs-

¹⁾ Soc. 1940, 286.

werte für die Formel $C_{25}H_{38}O_6$ wie der Couminginsäure-methylester, hatte aber einen um 11^0 tieferen Schmelzpunkt. Sie besass noch die Doppelbindung und liess sich zu einer krystallisierten Dihydroverbindung reduzieren. Verseifung dieses Esters mit methyl-alkoholischer Kalilauge lieferte neben einer flüssigen niedrigmolekularen Fettsäure eine krystallisierte Säure, deren Schmelzpunkt durch wiederholtes Umkrystallisieren auf $211\text{--}212^0$ gebracht werden konnte. Sie gab sehr ähnliche Analysenwerte wie allo-Cassainsäure ($C_{20}H_{30}O_4$, Smp. $222\text{--}224^0$), jene schmolz aber mit unserem Säurepräparat vom Smp. 213^0 bereits bei $185\text{--}186^0$. Aus der Säure wurde mit Diazomethan der Methylester dargestellt, der gleiche Verbrennungswerte lieferte, wie der Cassainsäure-methylester, jedoch nach Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt wieder nicht identisch war.

Die Gründe für diese Divergenzen waren in diesem Stadium der Untersuchung noch mannigfach. Es war wahrscheinlich, aber keineswegs gesichert, dass dem Coumingidin das gleiche Grundskelett eigen war wie dem Coumingin, und die erste Forderung erheischte die Isolierung von Trimethyl-phenanthren als Grundkohlenwasserstoff, dann musste Cassainsäure durch alkalische Verseifung als Stammsäure nachgewiesen werden. Schliesslich musste Couminginsäure, ein Isomeres oder eine homologe Säure durch saure Hydrolyse gefunden werden, denn gerade im Hinblick auf den Abbau des Umesterungsprodukts war es keineswegs feststehend, dass Couminginsäure vorlag. Man kann allerdings auch geltend machen, dass durch die Umesterung vielleicht nur die Doppelbindung verschoben worden ist und die Divergenz nur auf dieser Tatsache beruht. Leider besaßen wir nicht genügend Material, um diese Hypothese durch ein Absorptionsspektrum nachprüfen zu lassen¹⁾.

Der oben erwähnte, N-freie Dihydro-ester aus Nitroso-coumingidin lieferte bei der Destillation mit Selen das 1,7,8-Trimethyl-phenanthren vom Smp. $134\text{--}136^0$, das wir auch durch Dehydrierung von Dioxy-cassansäure mit Selen erhielten. Die alkalische Verseifung von Coumingidin lieferte in schlechter Ausbeute Cassainsäure, die wir als Methylester mit einem authentischen Präparat verglichen haben.

Trotz vielen Versuchen konnte die saure Verseifung in wässriger Lösung nicht derart geleitet werden, dass wir eine einwandfrei analysenreine Spaltsäure erhalten haben. Wurde die Säure in 0,2-n. bis 1-n. Schwefelsäure oder Salzsäure auf dem Wasserbad erwärmt, so trat nur sehr langsame Spaltung ein, wurde am Rückflusskühler gekocht, so resultierten intensive Verharzungen. Die Abtrennung der öligen Teile gelang verhältnismässig leicht und wir erhielten Säurekrystallisate, die von $135\text{--}210^0$ schmolzen. Diese Gemenge versuchten wir auf Grund verschiedener Basizität und a,

¹⁾ L. Ruzicka und G. Dalma, Helv. **22**, 1516 (1939).

Grund der verschieden löslichen Calciumsalze abzutrennen. Die höchst schmelzende Säure schmolz von 198—212°, daneben erhielten wir eine Fraktion von 170—174°. Etwas vorteilhafter sind die Verseifungen in alkoholisch-saurer Lösung, obgleich der grössere Teil der komplexen Spaltsäure dann sofort wieder verestert wird. Die Säurefraktion lieferte eine krystallisierte Spaltsäure vom Smp. 205°, gemischt mit Couminginsäure schmolz sie aber bereits bei 158—170°. An der Isolierung dieser Säure wird gegenwärtig noch gearbeitet, denn es ist noch nicht gesichert, ob es sich dabei um Couminginsäure oder ein Isomeres handelt. Unseres Erachtens kommt aber eher eine isomere oder homologe Säure in Betracht. Nach Abklärung dieser Frage ist dann einzig noch das Problem der niedrig molekularen Oxyfettsäure zu lösen.

Coumingidin wurde dann mit ca. 6-proz. wässriger Oxalsäure verseift, da die Beobachtung gemacht wurde, dass dabei viel geringere Verharzung eintritt. Wir erhielten dabei eine Spaltsäure, deren Analysen ungefähr auf die Formel $C_{25}H_{36}O_5$ stimmte. Wahrscheinlich ist bei dem 10-stündigen Erhitzen mit Oxalsäure eine Wasserabspaltung eingetreten. Die abgespaltene Hydroxylgruppe kann nur diejenige der nieder molekularen Oxyfettsäure sein, es muss sich infolgedessen um eine Oxyfettsäure mit einer tertiären Hydroxylgruppe handeln. Bei der Hydrierung mit Platin(IV)-oxyd in Eisessig wurden 3 Mol Wasserstoff aufgenommen. Falls die Ketogruppe unserer Spaltsäure zur sekundären Hydroxylgruppe reduziert wird, so würden die weiteren 2 Mol Wasserstoff den zwei Doppelbindungen der neuen Spaltsäure entsprechen. Aus der Mutterlauge der Spaltung mit Oxalsäure konnte Cassainsäure isoliert werden, deren Methylester mit einem authentischen Präparat keine Schmelzpunktserniedrigung ergab.

Experimenteller Teil¹⁾.

Extraktion der Coumingarinde.

Bei der um einige Jahre zurückliegenden Bearbeitung von *Erythrophloeum lasianthum* haben wir mit Alkohol als Extraktionsmittel schlechte Erfahrungen gemacht, die Basen wurden zum Teil verseift und ausserdem entzieht der Alkohol sehr viel nicht basisches Material. Wir versuchten deshalb vorerst, unsere Coumingarinde mit verdünnten Säuren wie Weinsäure oder Essigsäure ohne Alkoholzusatz zu extrahieren. Dieses Verfahren ist aber ungeeignet, ausserdem entzieht auch die verdünnte Säure der Rinde grosse Mengen des roten Farbstoffs. Extraktionsvorversuche ergaben, dass durch Ausrühren von mit Ammoniak befeuchteter Rinde mit Äthylenchlorid eine krystallisierte Base erhalten werden konnte und es wurde

• ¹⁾ Sämtliche Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

dann im Grossversuch folgendermassen verfahren: 10 kg Rinde wurden mit 500 cm³ konz. Ammoniak befeuchtet, über Nacht mit 25 Liter Äthylenchlorid ausgerührt und am folgenden Tag abgesaugt. Mit der gleichen Rinde wurde dieses Ausrühren 5mal wiederholt, wobei aber jedes Mal wieder 500 cm³ Ammoniak, vom 4. Mal an nur noch 200 cm³ Ammoniak zugegeben wurden. Die Äthylenchloridlösungen 1—5 wurden gesondert aufgearbeitet, jeder Extrakt wurde hintereinander mit je 200 cm³ 0,2-proz. Essigsäure ausgeschüttelt und die Ausschüttelungen 1—8 vereinigt, diese lieferten beim Aufarbeiten nur ölige Basen. Ausschüttelungen 9—18 des ersten Äthylenchlorid-Extrakts wurden dann wieder miteinander vereinigt, die wässrige Lösung mit Soda alkalisiert und die Basen in Äther aufgenommen. Dieser wurde mit konz. Kalilauge und dann mit Wasser bis zur Neutralität gewaschen, mit Calciumchlorid getrocknet und auf dem Wasserbad eingengt. Dabei krystallisierte Roh-Coumingidin prachtvoll aus der stark konz. Ätherlösung. Beim zweiten Äthylenchlorid-Extrakt wurde gleich verfahren, die ersten 1700 cm³ 0,2-proz. Essigsäure lieferten nur ölige Basen, dann wurde das Äthylenchlorid noch 25mal mit je 200 cm³ 0,2-proz. Essigsäure ausgeschüttelt, und diese Fraktionen lieferten wie oben aufgearbeitet wieder eine schön krystallisierte Rohbase. Mit den übrigen Äthylenchlorid-Extrakten wurde analog verfahren, beim Extrakt 4 und 5 wurde das Essigsäurevolumen für die öligen Basen etwas verkleinert. Wir erhielten aus 10 kg Rinde auf diese Art ca. 15 g krystallisiertes Roh-Coumingidin vom Smp. 154°. Eine weitere Reinigung durch Adsorption an *Brockmann'sches* Aluminiumoxyd, wie sie von *Ruzicka* und Mitarbeitern ausgeführt wird, ist für Coumingidin ungeeignet. Die öligen Fraktionen, die mehr als die Hälfte der totalen Inhaltsstoffe ausmachen, haben wir dann nochmals nach obigem Verfahren zu zerlegen versucht, doch konnten nur noch geringe Mengen von Roh-Coumingidin daraus erhalten werden. Die öligen Basen wurden hierauf aus schwach essigsaurer Lösung an Permutit adsorbiert und mit Kaliumchlorid eluiert, auf diesem Wege wurden noch geringe Mengen einer krystallisierten Fraktion erhalten, von der aber noch nicht feststeht, ob sie mit Coumingidin identisch ist. Die Coumingidin-Rohbase kann aus Alkohol-Wasser oder Aceton-Äther-Petroläther umkrystallisiert werden, der Schmelzpunkt wird dadurch nicht verändert.

Acetylierung von Coumingidin-Rohbase.

47 mg Rohbase wurden in 1,2 cm³ Pyridin gelöst und dazu 0,17 cm³ Acetanhydrid gegeben. Nach 4-stündigem Stehen wird in Eiswasser gegossen, die ausgeschiedenen amorphen Flocken auf der Nutsche gut mit verdünnter Essigsäure und Wasser bis zum Verschwinden des Pyridingeruchs gewaschen und im Exsikkator ge-

trocknet. Das erhaltene Neutralprodukt wird zweimal aus Aceton-Hexan umkrystallisiert und schmilzt dann bei 155°.

2,969 mg Subst. gaben 7,34 mg CO₂ und 2,35 mg H₂O

2,451 mg Subst. gaben 0,058 cm³ N₂ (23°, 729 mm)

C₃₀H₄₇O₇N Ber. C 67,52 H 8,88 N 2,62%

Gef. „ 67,42 „ 8,86 „ 2,62%

Darstellung des Phenyl-thioharnstoffs.

55,4 mg der krystallisierten Rohbase wurden in 1 cm³ absolutem Alkohol gelöst und hierauf 15,2 mg Phenylsenföl in 0,26 cm³ Alkohol zugegeben. Die Lösung wird dann auf ca. $\frac{2}{3}$ konzentriert, es beginnt bald die Ausscheidung von Krystallwarzen, die im Eisschrank vervollständigt wird. Die Mutterlauge wurde abgegossen, das Krystallisat mit 1 cm³ eiskaltem Alkohol gewaschen und dann getrocknet. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol schmolz der Phenyl-thioharnstoff scharf bei 146°. Er kann auch aus Benzol-Petroläther umkrystallisiert werden. Die öligen Basenfraktionen reagierten nicht mit Phenylsenföl.

4,039 mg Subst. gaben 9,89 mg CO₂ und 2,88 mg H₂O

4,721 mg Subst. gaben 0,193 cm³ N₂ (24°, 751 mm)

C₃₃H₅₀O₆N₂S Ber. C 67,09 H 7,98 N 4,47%

Gef. „ 66,79 „ 7,90 „ 4,64%

Darstellung des Nitroso-Coumingidins.

5 g krystallisiertes Roh-Coumingidin wurden in 125 cm³ n. Schwefelsäure und 250 cm³ Wasser gelöst, geringe Mengen einer nicht basischen, gallertigen Substanz wurden abfiltriert und zur klaren Lösung 10 g Natriumnitrit in 125 cm³ Wasser gegeben. Es wurde kräftig geschüttelt, die Ausscheidung der nicht mehr basischen amorphen Nitrosoverbindung begann sehr rasch und war nach ca. 15 Minuten beendet. Dann wurde abgesaugt und der weisse Niederschlag so lange mit Wasser gewaschen, bis Reaktion mit Kaliumjodid-stärkepapier und Acidität verschwunden waren. Der Nitrosokörper wurde auf einem Tonteller ausgestrichen und getrocknet. Man erhielt derart 3,5 g der Nitrosoverbindung. Im Filtrat wurde überschüssiges Nitrat durch Zugabe von Harnstoff zerstört, alkaliniert und die noch vorhandene Base in Äther aufgenommen. Dem Äther wurde die Base durch kleine Mengen 0,2-n. HCl entzogen und die Base aus dieser Lösung durch Zugabe von wässriger Natriumperchloratlösung als Perchlorat gefällt. Falls man von gereinigter Rohbase ausgegangen ist, so kann die Nitrosoverbindung aus Chloroform-Hexan umkrystallisiert werden, bei Verwendung von Rückständen für die Nitrosierung wird zweckmässig eine Krystallisation aus absolutem Alkohol vorgeschaltet. Nach dreimaligem Umkrystallisieren

schmolz die Nitrosoverbindung bei 174—174,5°. Diese Nitrosoverbindung kann nicht mehr acetyliert werden.

4,531 mg Subst.	gaben	10,68 mg CO ₂	und	3,51 mg H ₂ O
4,075 mg Subst.	gaben	0,198 cm ³ N ₂	(20°, 751 mm)	
4,002 mg Subst.	gaben	2,227 mg AgJ		
C ₂₈ H ₄₄ O ₇ N ₂	Ber.	C 64,62	H 8,46	N 5,38 NCH ₃ 2,95%
	Gef.	„ 64,29	„ 8,66	„ 5,60 „ 3,56%

Darstellung von Rein-Coumingidin aus der Nitrosoverbindung.

9 g Kupfer(I)-chlorid wurden unter Stickstoff in 90 cm³ eisgekühlter konz. Salzsäure 60 Sekunden lang geschüttelt. Dann wurde die dunkelgrüne Lösung in einen *Erlenmeyer*-Kolben gegossen, in dem sich 900 mg Nitrosoverbindung befanden, das Ganze unter Stickstoff 90 Sekunden lang gut geschüttelt und dann sofort mit 900 cm³ Wasser verdünnt. Man erhielt eine schwach grünblaue Lösung, die nun sofort zweimal ausgeäthert wurde. Dieser Äther entzog der wässrigen Lösung 115 mg neutraler und saurer Bestandteile. Die wässrige Lösung wurde dann mit Soda alkalisiert und die basischen Bestandteile durch oftmaliges Ausschütteln mit Äther ausgezogen. Die getrocknete Ätherlösung hinterliess beim Abdampfen 553 mg schwach gelb gefärbte krystallisierte Rohbase. Die Rohbase wurde in wenig Methylalkohol gelöst, kalt mit Tierkohle behandelt, filtriert, mit absoluter methylalkoholischer Salzsäure genau neutralisiert und dann absoluten Äther zugegeben, bis die Krystallisation eben begann. Nach einigen Stunden Stehen im Eisschrank hatte sich die Krystallisation vervollständigt, es wurde abfiltriert, mit Äther gewaschen und getrocknet. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Alkohol-Äther schmilzt das Hydrochlorid bei 217—219°.

3,150 mg Subst.	gaben	7,31 mg CO ₂	und	2,47 mg H ₂ O
6,689 mg Subst.	gaben	0,176 cm ³ N ₂	(17°, 714 mm)	
3,913 mg Subst.	gaben	1,13 mg AgCl		
C ₂₈ H ₄₅ O ₆ N·HCl	Ber.	C 63,68	H 8,78	N 2,65 Cl 6,71%
(C ₂₇ H ₄₃ O ₆ N·HCl	Ber.	„ 63,16	„ 8,56	„ 2,73 „ 6,82%)
	Gef.	„ 63,28	„ 8,78	„ 2,91 „ 7,15%

Die wässrige Lösung des Hydrochlorids wurde mit Hydrogencarbonat schwach alkalisiert und die Base mit Äther ausgeschüttelt, die getrocknete Ätherlösung wurde auf dem Wasserbad konzentriert, bis die Ausscheidung der krystallisierten Base begann, die Krystallisation wurde durch mehrstündiges Stehen im Eisschrank vervollständigt. Zur weiteren Umkrystallisation der Base ist Äther am geeignetsten, man erhielt schliesslich ein Coumingidin, das bei 160—161° schmilzt.

3,248; 4,360 mg Subst.	gaben	8,13; 10,91 mg CO ₂	und	2,67; 3,61 mg H ₂ O
3,636; 3,625 mg Subst.	gaben	0,091; 0,102 cm ³ N ₂	(18,5°, 725 mm; 23°, 754 mm)	
C ₂₈ H ₄₅ O ₆ N	Ber.	C 68,40	H 9,23	N 2,85%
	Gef.	„ 68,26; 68,24	„ 9,20; 9,26	„ 2,80; 3,18%

Hydrierung von Coumingidin.

500 mg Coumingidin wurden in 30 cm³ Eisessig mit 124 mg Platin(IV)-oxyd hydriert, innerhalb 25 Minuten wurden 24,6 cm³ H₂ (red.) aufgenommen anstatt der für eine Doppelbindung berechneten 22,7 cm³. Der Eisessig wurde im Vakuum zum grössten Teil abgedampft, dann Wasser zugegeben und vorerst sauer ausgeäthert. Die wässrige Lösung wurde nun mit Soda alkalisiert, mit Äther ausgeschüttelt und dem Äther das Dihydro-coumingidin mit n. Essigsäure wieder entzogen. Das schwerlösliche Perchlorat wurde gefällt durch Zugabe von 1 g Natriumperchlorat in wenig Wasser, man erhielt derart 486 mg Rohperchlorat. Dieses zersetzte sich in geringem Masse beim Umkrystallisieren aus Wasser und wurde deshalb aus Aceton-Äther umkrystallisiert. Smp. 166—168°.

4,192 mg Subst. gaben	8,62 mg CO ₂ und	3,018 mg H ₂ O
3,000 mg Subst. gaben	0,068 cm ³ N ₂ (22°, 745 mm)	
C ₂₈ H ₄₇ O ₆ N·HClO ₄	Ber. C 56,61	H 8,09 N 2,36%
(C ₂₇ H ₄₅ O ₆ N·HClO ₄	Ber. „ 55,91	„ 7,92 „ 2,41%
	Gef. „ 56,08	„ 8,06 „ 2,57%

Acetylierung von Dihydro-coumingidin.

71 mg Dihydro-coumingidin-perchlorat wurden in die Rohbase übergeführt, diese schmolz bei 124—128°. Die Rohbase wurde genau wie das Coumingidin in 1,2 cm³ Pyridin mit 0,17 cm³ Acetanhydrid acetyliert und auch die Aufarbeitung war analog. Acetyl-dihydro-coumingidin ist eine Neutralsubstanz, krystallisiert aus Aceton-Hexan in ganz feinen dünnen Nadeln und hat nach zweimaligem Umkrystallisieren den Smp. 115—116,5°.

3,900 mg Subst. gaben	9,48 mg CO ₂ und	3,19 mg H ₂ O
3,428 mg Subst. gaben	0,086 cm ³ N ₂ (21°, 745 mm)	
C ₃₀ H ₄₉ O ₇ N	Ber. C 67,28	H 9,15 N 2,61%
(C ₂₉ H ₄₇ O ₇ N	Ber. „ 66,79	„ 9,02 „ 2,68%
	Gef. „ 66,34	„ 9,15 „ 2,86%

Isolierung des basischen Spaltstücks: Mono-methylamino-äthanol.

Zur Verseifung wurde Roh-Coumingidin verwendet, da eventuell noch vorhandene tertiäre Spaltbase bei der Aufarbeitung wegfällt. 880 mg wurden mit 27 cm³ 0,5-n-Schwefelsäure 48 Stunden auf dem Wasserbad mit aufgesetztem Rückflusskühler erwärmt. Die ausgeschiedenen Säurefraktionen wurden ungefähr alle 8 Stunden entfernt, es wurden so 525 mg Säure erhalten. Die schwefelsaure Lösung wurde dann mit Äther ausgeschüttelt, um die wasserlöslichen Säuren zu entfernen (104 mg hellgelber Firnis mit Fettsäuregeruch). Die Mutterlauge wurde nun mit Natronlauge alkalisch gemacht und noch vorhandenes Ausgangsmaterial in den Äther geschüttelt, im Gegensatz zu *Blount* und Mitarbeitern geht dabei die Spaltbase

nicht in Äther. Die wässrige Lösung wurde mit Natronlauge stark alkalisch gemacht, zum Sieden erhitzt und die niedermolekulare Spaltbase mit dem Wasserdampf abdestilliert. Es wurde so lange Wasser zugegeben, bis das übergehende Destillat nicht mehr lackmusalkalisch reagierte. Dieses wurde mit Salzsäure neutralisiert und im Vakuum zur Trockene verdampft. Das hinterbleibende Öl wurde mit Methylalkohol ausgelaugt, dieser filtriert, auf dem Wasserbad abgedampft und über Nacht im Exsikkator getrocknet. Das erhaltene Öl (124 mg) wurde in 10 cm³ Pyridin gelöst und unter Eiskühlung 1 g 3,5-Dinitro-benzoylchlorid zugesetzt. Die Mischung färbte sich innerhalb 4 Stunden bei Laboratoriumtemperatur schwach orange-braun. Das Benzoylierungsgemisch wurde dann in Eiswasser gegossen, mit Salzsäure stark angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Die überschüssige Dinitro-benzoesäure ging dabei in den Äther über, während der neutrale Ester in Äther schwer löslich war und sich als in Säure und Äther unlösliche Zwischenschicht abschied. Die Zwischenschicht wurde sofort abfiltriert und mit Wasser und Äther intensiv gewaschen. Roh-ester erhalten: 444 mg, Smp. 194°. Durch dreimaliges Umkrystallisieren aus Methyl-äthyl-keton wurde der Smp. auf 195—196,5° erhöht und gab keine Erniedrigung beim Mischen mit einem synthetischen Vergleichspräparat.

5,100 mg Subst. gaben 8,28 mg CO₂ und 1,34 mg H₂O

3,012 mg Subst. gaben 0,403 cm³ N₂ (23°, 747 mm)

C ₁₇ H ₁₃ O ₁₁ N ₅	Ber. C 44,06	H 2,80	N 15,11%
	Gef. „ 44,27	„ 2,94	„ 15,17%

Umesterung von Nitroso- und Acetyl-coumingidin.

Diese Umesterung von Nitroso- und Acetyl-coumingidin verlief vollständig gleichartig und lieferte auch das gleiche Endprodukt, so dass nur eine Umesterung beschrieben wird. 100 mg Acetyl-coumingidin wurden in 6 cm³ Methylalkohol gelöst und dann 27 mg (1 Mol + 10% Überschuss) Pottasche in 4 cm³ Wasser zugegeben. Das Gemisch wurde auf der Maschine geschüttelt. Nach 3 Stunden hatte sich ein weisser Niederschlag gebildet, der durch erneuten Zusatz von 3 cm³ Methylalkohol zum Verschwinden gebracht wurde. Nach 12-stündigem Schütteln reagierte die Lösung auf Phenolphthalein neutral und auf Lackmus nur noch eine Spur alkalisch. Sie wurde mit 20 cm³ Wasser verdünnt, worauf mächtige Krystallabscheidung eintrat. Das abfiltrierte, gut gewaschene und getrocknete Rohprodukt schmolz bei 203° und ist stickstofffrei, Ausbeute 55 mg. Das Rohprodukt wurde aus Chloroform-Petroläther umkrystallisiert und schmolz konstant bei 204—206°, es gab keine Schmelzpunkterniedrigung mit dem analogen Produkt aus Nitroso-coumingidin.

3,974 mg Subst. gaben 10,12 mg CO₂ und 3,17 mg H₂O

C ₂₆ H ₄₀ O ₆	Ber. C 69,64	H 8,92%
	Gef. „ 69,46	„ 8,92%

Sonderbarerweise ergab dieses Neutralprodukt bei einer Bestimmung nach *Zerewitinoff* eine Methanmenge, die zwei aktiven H-Atomen entsprach.

Verseifung des neutralen, N-freien Umesterungsprodukts.

Das Neutralprodukt wurde als Ester erkannt und deshalb verseift. 295 mg der Neutralsubstanz wurden in 10 cm³ Methylalkohol mit 0,57 g Kaliumhydroxyd am Rückfluss gekocht. Nach 2 Stunden wird der Methylalkohol abgedampft, die alkalische Lösung zweimal mit Äther ausgeschüttelt, dann mit Phosphorsäure angesäuert und wieder mit Äther ausgeschüttelt. Die getrocknete Ätherlösung hinterliess 233 mg eines Krystallisats, das intensiv nach einer niedrigen Fettsäure roch und bei 150—170° schmolz. Nach 3-maligem Umkrystallisieren aus verdünntem Aceton schmolz das Krystallisat bei 209—211°. Der Mischschmelzpunkt mit allo-Cassainsäure, die wir durch alkalische Verseifung von Cassain dargestellt hatten und die bei 212—213° schmolz, lag bei 185—188°, die beiden Säuren sind trotz gleicher Bruttoformel nicht identisch; mit Cassainsäure konnte kein Mischschmelzpunkt ausgeführt werden.

4,911 mg Subst. gaben 12,86 mg CO₂ und 4,08 mg H₂O

C₂₀H₃₀O₄ Ber. C 71,82 H 9,04%

Gef. „ 71,44 „ 9,30%

Mit Diazomethan wurde noch der Methylester hergestellt, er schmolz, einmal aus Aceton-Wasser umkrystallisiert, bei 170—171°.

4,680 mg Subst. gaben 12,40 mg CO₂ und 3,97 mg H₂O

C₂₁H₃₂O₄ Ber. C 72,38 H 9,26%

Gef. „ 72,25 „ 9,49%

Hydrierung des neutralen, N-freien Umesterungsprodukts.

134 mg Umesterungsprodukt nahmen bei der Hydrierung mit Platin(IV)-oxyd in Eisessig 7,67 cm³ Wasserstoff auf (berechnet 6,74 cm³). Die Eisessiglösung wurde mit Wasser verdünnt, wobei das Hydrierungsprodukt krystallinisch ausfiel. Das Rohprodukt schmolz bei 156°, es wurde aus absolutem Alkohol bis zur Schmelzpunktskonstanz von 162° umkrystallisiert.

4,441 mg Subst. gaben 11,24 mg CO₂ und 3,83 mg H₂O

C₂₆H₄₂O₆ Ber. C 69,33 H 9,33%

Gef. „ 69,03 „ 9,65%

Analog dem N-freien Umesterungsprodukt kann auch sein Dihydroderivat mit methylalkoholischer Kalilauge verseift werden. Die resultierende Säure wurde aus Aceton-Wasser oder Alkohol-Wasser umkrystallisiert. Wie erhielten eine Säure, die bei 232—234° schmolz.

4,718 mg Subst. gaben 12,350 mg CO₂ und 4,035 mg H₂O

C₂₀H₃₂O₄ Ber. C 71,39 H 9,59%

Gef. „ 71,39 „ 9,57%

Aus allo-Cassainsäure haben wir die Dihydro-cassainsäure (Oxyketo-cassansäure) dargestellt, die nach *Faltis* und Mitarbeiter¹⁾ bei 229—235° und nach *Ruzicka* und Mitarbeiter bei 253—255° schmilzt. Unsere Oxyketo-cassansäure schmolz bei 233,5—234° und zeigte mit unserer obigen Säure vom Smp. 232—234° keine Depression. Zur Sicherstellung wurde noch der Methylester dargestellt, der laut einer Privatmitteilung von Herrn Prof. *Ruzicka* nicht bei 108° (*Faltis*), sondern bei 121° schmilzt. Der Schmelzpunkt unseres Abbauesters lag bei 114° und zeigte, gemischt mit dem Oxyketo-cassansäure-ester vom Smp. 111°, keine Erniedrigung. Der etwas tiefere Schmelzpunkt mochte vielleicht von einer teilweisen Reduktion der Keto-gruppe herrühren.

Umesterungen von Nitroso- und Acetyl-coumingidin mit Äthyl- und Propylalkohol.

Derartige Umesterungen wurden versucht, es konnte jedoch kein eindeutiges Produkt isoliert werden, vor allem war es nicht möglich, analysenreine Verbindungen zu erhalten.

Dehydrierung von Coumingidin-Derivaten mit Selen.

276 mg des Dihydro-Umesterungsprodukts (siehe oben) wurden mit 1 g Selen vermischt und in einem Kugelrohr bei 340° dehydriert. Die Aufarbeitung geschah nach der Vorschrift von *Ruzicka* und es wurden 22 mg Roh-Kohlenwasserstoff erhalten, der nach zweimaligem Umkrystallisieren bei 136° schmolz. Den gleichen Kohlenwasserstoff (1,7,8-Trimethyl-phenanthren) haben wir uns auch aus Dioxy-cassansäure dargestellt; gemischt zeigten die beiden Körper keine Schmelzpunktserniedrigung.

Alkalische Verseifung von Coumingidin.

Die alkalische Spaltung von Coumingidin verläuft mit schlechteren Ausbeuten als diejenigen von Coumingin und Cassain. 40,2 mg Coumingidin-hydrochlorid wurden in 1,6 cm³ Alkohol mit 0,6 cm³ n. NaOH am Rückfluss verseift. Nach 1½ Stunden wurde 0,45 cm³ 2-n. HCl und 20 cm³ Wasser zugegeben, im Vakuum auf 10 cm³ eingedampft, 3mal mit Äther ausgeschüttelt und der Äther wieder mit Wasser ausgezogen. Der getrocknete Äther hinterliess 12,2 mg Säure. Diese wurde mit Diazomethan methyliert und man erhielt 3,0 mg 1mal umkrystallisierten Ester vom Smp. 173°. Gemischt mit einem Cassainsäure-methylester vom Smp. 180° schmolz er bei 175°. Wegen Materialmangel konnte der Ester nicht mehr weiter gereinigt werden.

¹⁾ *Faltis* und *Holzinger*, B. **72**, 1443 (1939).

Saure Verseifungen von Coumingidin.

Die Verseifungen mit Schwefelsäure und Salzsäure in rein wässriger Lösung führten zu keinem einheitlichen Produkt und werden deshalb nicht beschrieben.

210 mg Coumingidin wurden in 4 cm³ Alkohol und 4 cm³ 10-proz. Salzsäure 6 Stunden am Rückfluss gekocht. Die Lösung wurde verdünnt und mit Äther ausgeschüttelt. Sodalösung entzog dem Äther 48,9 mg Säure, während im Äther 93,5 mg Neutralbestandteile zurückblieben. Die 48,9 mg Spaltsäure wurden aus Chloroform-Hexan umkrystallisiert und hatten den Smp. 205°, Mischschmelzpunkt mit Couminginsäure 158–170°; diese Säurefraktion wird noch untersucht.

160 mg reinstes Coumingidin-hydrochlorid wurden mit 800 mg Oxalsäure in 12 cm³ Wasser 6 Stunden am Rückfluss gekocht. Die Krystallausscheidung begann nach 1½ Stunden und wurde durch 12-stündiges Stehen im Eisschrank vervollständigt und am folgenden Tag wurden 44,8 mg Rohsäure isoliert. Ein zweites Kochen während 4 Stunden lieferte nochmals 22,5 mg krystallisierte Säure. Nach Gewinnung von 67 mg Spaltsäure wurde unterbrochen, obgleich die Oxalsäure-Mutterlauge nach *Mayer* noch eine sehr starke Reaktion auf Alkaloide ergab. Die Spaltsäure wurde in 2 cm³ Aceton gelöst, filtriert, ca. 20 cm³ Äther zugegeben und der Ätherlösung die Säuren mit konz. Sodalösung entzogen. Die alkalische Säurelösung wurde mit Phosphorsäure angesäuert und die Säure mit Äther ausgeschüttelt. Die getrocknete Ätherlösung hinterliess beim Abdampfen 60,6 mg Rohsäuren. Um eventuell noch vorhandene Oxalsäure zu entfernen, wurde die Säure nun vorerst aus Aceton-Wasser umkrystallisiert, man erhielt so 42 mg Spaltsäure. Dann folgten drei Krystallisationen aus Aceton-Hexan, wobei man die Substanz in sehr wenig Aceton löste, die Lösung filtrierte und ungefähr das 1½-fache Volumen an Hexan zugab. Dann wurde auf dem Wasserbad sorgfältig konzentriert, bis in der heissen Lösung eben eine Trübung erschien. Man erhielt so eine Spaltsäure, die bei 173–173,5° konstant schmolz.

3,319 mg Subst. gaben 8,76 mg CO₂ und 2,65 mg H₂O

C ₂₅ H ₃₆ O ₅	Ber. C 72,11	H 8,65%
	Gef. „ 71,97	„ 8,93%

Hydrierung der Spaltsäure: 28,6 mg der obigen Spaltsäure wurden mit Platin(IV)-oxyd in Eisessig hydriert. Die Wasserstoffaufnahme kam bei 4,66 cm³ (reduziert) zum Stillstand, berechnet für die Aufnahme von 3 H₂ = 4,77 cm³.

Zusammenfassung.

Aus *Erythrophleum couminga* wurde das neue Alkaloid Coumingidin isoliert, das eine sekundäre Base von der Formel C₂₈H₄₅O₆N (eventuell vielleicht C₂₇H₄₃O₆N) ist. Das

Alkaloid baut sich auf aus Cassainsäure, einer aliphatischen Oxyfettsäure und Monomethylamino-äthanol. Die aliphatische Oxyfettsäure und der Komplex Cassainsäure + Oxyfettsäure konnten noch nicht identifiziert werden, während Cassainsäure und Monomethylamino-äthanol einwandfrei nachgewiesen werden konnten. Die physiologische Wirkung des neuen Alkaloids ist nicht verschieden von der Wirkung der schon bekannten Coumingabasen, die Reizwirkung ist sogar noch etwas stärker.

Wissenschaftliche Laboratorien der Gesellschaft
für Chemische Industrie in Basel,
Pharmazeutische Abteilung.

XXXII. Über Steroide.

(32. Mitteilung¹⁾).

Zur Konstitution des Cafesterols

von A. Wettstein, H. Fritzsche, F. Hunziker und K. Miescher.

(31. X. 41.)

I. Über seine Reindarstellung.

Erstmals fanden *L. von Noël* und *F. Dannmeyer*²⁾, dass im Unverseifbaren des Kaffeeöls eine stark linksdrehende, säure-, licht- und sauerstoffempfindliche Substanz enthalten sein muss, die allerdings sonst ungenügend charakterisiert wurde und sicher nicht als einheitliche Verbindung vorgelegen hat.

Im Jahre 1932 isolierten dann *R. O. Bengis* und *R. J. Anderson*³⁾ aus dem Unverseifbaren von Röstkaffee u. a. eine Substanz vom Smp. 143° und der Drehung -204° , die sie Kahweol nannten. Dieser labilen Verbindung teilten sie die wahrscheinliche Bruttoformel $C_{19}H_{26}O_3$ zu. Sie ergab ein Monoacetat vom Smp. 133° und bei der Hydrierung unter Aufnahme von 3 Mol Wasserstoff ein offenbar noch uneinheitliches Produkt vom Smp. 174°. Später nahmen *K. H. Slotta* und *K. Neisser*⁴⁾ die Bearbeitung dieses Gebietes auf. Sie isolierten aus Rohkaffee eine Verbindung vom Smp. 157° und einer Drehung von -140° und charakterisierten sie durch die Bruttoformel $C_{20}H_{28}O_3$, sowie durch ein Monoacetat vom Smp. 165° und der Drehung -135° . Insbesondere die gefundene oestrogene Wirkung sowie gewisse Farbreaktionen führten *Slotta* und *Neisser* zur

¹⁾ 31. Mitteilung s. *Helv.* **24**, 988 (1941).

²⁾ *L. von Noël* und *F. Dannmeyer*, *Strahlentherapie* **32**, 769 (1929); **38**, 583 (1930).

³⁾ *R. O. Bengis* und *R. J. Anderson*, *J. Biol. Chem.* **97**, 99 (1932).

⁴⁾ *K. H. Slotta* und *K. Neisser*, *B.* **71**, 1991, 2342 (1938).