

Material gab aus einer Spur Aceton auf Zusatz einiger Tropfen Äther eine kleine Menge Kristalle (rhombische Prismen), die zwischen 200 und 222° schmolzen = Acetyl-marino-bufagin (VII). Die mit Benzol-Chloroform (3:2) und reinem Chloroform eluierte Substanz liess sich ebenfalls aus einer Spur Aceton auf Zusatz einiger Tropfen Äther zur Kristallisation bringen. Smp. 232—244° (Zers.); Misch-Smp. mit authentischem Acetyl-bufotalinin (IX) vom Smp. 235—243° (Zers.) ohne Depression. Die Färbungen mit konz. Schwefelsäure und  $SbCl_3$  sowie das papierchromatographische Verhalten<sup>19)</sup> zeigten völlige Übereinstimmung mit authentischem Acetyl-bufotalinin.

f) Acetyl-hellebrigenin (XI). Aus den vereinigten Fraktionen 27 und 28 konnte aus wenig Aceton auf Zusatz von Äther eine geringe Menge Kristalle isoliert werden; Smp. sehr unscharf bei ca. 200°. Im Papierchromatogramm (Formamid/Benzol-Chloroform) gaben sie praktisch nur einen Flecken, dessen Rf-Wert ca. 0,06 betrug. Mit Antimontrichlorid färbte dieser sich gelb-grün. Authentisches Hellebrigenin zeigte im Vergleich denselben Rf-Wert und die nämliche Färbung mit  $SbCl_3$ . Kristalle und Mutterlauge der Fraktionen 27 und 28 wurden vereinigt und acetyliert. Das rohe Acetat wurde an  $Al_2O_3$  chromatographiert und gab drusige Kristalle, die bei 228—237° (Zers.) schmolzen. Sie zeigten mit authentischem Acetyl-hellebrigenin (XI) vom Smp. 218—247° (Zers.) (papierchromatographisch einheitlich) den Misch-Smp. 220—244° (Zers.). — Sehr typisch für Acetyl-hellebrigenin ist seine Färbung mit konz.  $H_2SO_4$ : werden einige Kristalle auf konz.  $H_2SO_4$  aufgestreut, so nehmen diese ganz kurze Zeit (einige Sek.) eine intensive Rosa- bis Permanganat-Färbung an. Hellebrigenin selbst zeigt dieses Verhalten nicht. Mit 84-proz.  $H_2SO_4$  gibt auch Acetyl-hellebrigenin nur eine Gelbfärbung. Das aus B. mauretanicus gewonnene Acetyl-hellebrigenin zeigte nun dasselbe Verhalten gegenüber konz.  $H_2SO_4$  wie das authentische Acetyl-hellebrigenin und gibt auch mit Antimontrichlorid dieselben Färbungen. Auch im Papierchromatogramm<sup>19)</sup> liess sich völlige Übereinstimmung feststellen.

### Zusammenfassung.

Im Giftsekret der Berberkröte, das durch Auspressen der Parotiden von *Bufo mauretanicus L.* gewonnen worden war, liessen sich sowohl mit Hilfe der Papierchromatographie wie auch auf präparativem Wege eindeutig die folgenden Bufogenine nachweisen: Resibufo- genin, Bufalin, Marinobufagin, Bufotalinin und Hellebrigenin. Die papierchromatographischen Ergebnisse machen es sehr wahrscheinlich, dass ausser den genannten noch andere Bufogenine im Giftsekret von *B. mauretanicus* enthalten sind. Das Hauptbufogenin dieser Krötenart ist das herzinaktive Resibufo- genin.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

## 173. 2-Methyl- und 2,4-Dimethyl-dihydro-nicotinsäureester

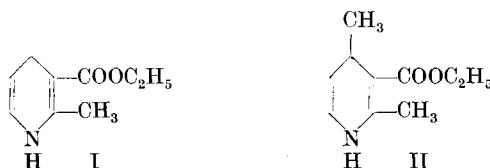
von H. Kühnis, L. Kuss und P. Karrer.

(14. V. 57.)

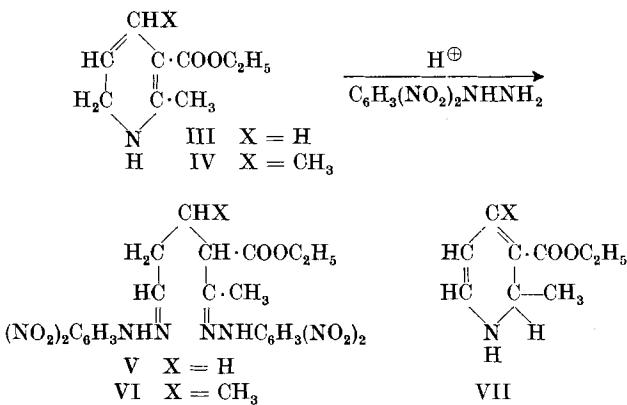
Vor kurzem wurden von *K. Tsuda et al.*<sup>1)</sup> zwei neue, einfache Dihydro-pyridin-Abkömmlinge beschrieben, die sie aus  $\beta$ -Amino- crotonsäure-äthylester und Acrolein bzw. Crotonaldehyd erhielten. Sie geben ihnen (ohne Beweis) die Konstitution des 2-Methyl-1,4-

<sup>1)</sup> *K. Tsuda, Y. Satoh, N. Ikekawa & H. Mishima, J. org. Chemistry* **21**, 800 (1956).

dihydro-nicotinsäure-äthylesters (I) bzw. 2,4-Dimethyl-1,4-dihydro-nicotinsäure-äthylesters (II).



Wir haben die beiden Verbindungen nach der erwähnten Methode hergestellt und finden, dass sie sich wie ortho-Dihydro- und nicht wie para-Dihydro-pyridin-Derivate verhalten: ihre Lösungen fluoreszieren nicht und werden durch schwache Säuren schnell irreversibel verändert. Die Verbindungen werden (wie 1,2,6-Trimethyl-3,5-dicarbäthoxy-1,2-dihydro-pyridin, 1,2,6-Trimethyl-4-phenyl-3,5-dicarbäthoxy-1,2-dihydro-pyridin sowie die N-Alkyl-o-dihydro-nicotinsäureamide) durch 2,4-Dinitrophenylhydrazin in saurer Lösung zu den Dihydrazonen V und VI aufgespalten. Es scheint uns daher, dass für sie die Konstitution III bzw. IV wahrscheinlicher ist als I und II.

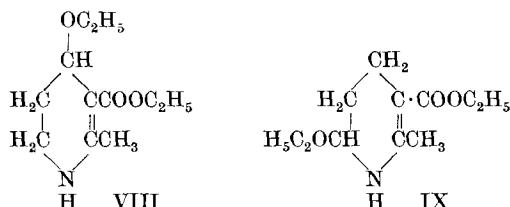


Die isomere Formulierung VII fällt ausser Betracht, weil es *K. Tsuda et al.*<sup>1)</sup> gelang, den 2-Methyl-dihydro-nicotinsäure-äthylester zum 2-Methyl-tetrahydro-nicotinsäure-äthylester zu reduzieren, und weil diese Verbindung im UV.-Spektrum eine starke Absorptionsbande bei ca.  $290 \text{ m}\mu$  besitzt; diese Bande entspricht dem Chromophor  $\text{RR}'\text{NC}(\text{CH}_3)=\text{CHCOOC}_2\text{H}_5$ <sup>2)</sup>.

Die Kondensation von Acrolein mit  $\beta$ -Aminocrotonsäure-äthylester verläuft unter den von *Tsuda* und Mitarb. angegebenen Bedingungen in Wirklichkeit etwas komplizierter als sie von den genannten Autoren beschrieben wird. Das Primärprodukt der Reaktion ist nicht die Dihydro-pyridin-Verbindung III, sondern eine um 1 Mol  $C_2H_5OH$  reichere, gut

<sup>2)</sup> *M. Marti, M. Viscontini & P. Karrer, Helv.* **39**, 1451 (1956).

kristallisierte, bei  $66-67^{\circ}$  schmelzende Substanz, für welche die Formeln VIII und IX in Erwägung gezogen werden können.



Ihr UV.-Spektrum enthält eine starke Absorptionsbande bei  $280 \text{ m}\mu$ , woraus hervorgeht, dass sie das  $\beta$ -Aminocrotonsäure-Chromophor noch besitzt und die Lage der einzigen vorhandenen Kohlenstoffdoppelbindung jener in den Formeln VIII und IX entspricht. Bei der katalytischen Reduktion nimmt die Substanz 2 Mol Wasserstoff auf und geht in den 2-Methyl-hexahydro-nicotinsäure-äthylester über. Der 2-Methyl-x-äthoxy-1,4,5,6-tetrahydro-nicotinsäure-äthylester reduziert neutrale Silbernitratlösung erst beim Kochen der alkoholischen Lösung, *Fehling'sche* Lösung überhaupt nicht. In alkoholischer Lösung ändert sich sein Absorptionsspektrum nach dem Ansäuern (pH 3) innerhalb 6 Std. kaum, wohl aber bei pH = 1, besonders rasch beim Erwärmen (Fig. 1). Die Substanz lässt sich unter 0,001 mm Druck bei  $110-118^{\circ}$  (Kugelrohr) unzersetzt destillieren. Destilliert man dagegen unter 10-12 mm Druck, so geht sie unter Verlust von C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH in den 2-Methyl-dihydro-nicotinsäure-äthylester (III) über, der von *Tsuda* und Mitarb. erhalten worden war. Durch heisse, salzaure 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung wird sie, wie das Dihydro-derivat III selbst, zum Dihydrazon V abgebaut.

Wir lassen vorläufig die Frage offen, ob dem 2-Methyl-x-äthoxy-1,4,5,6-tetrahydro-nicotinsäure-äthylester die Konstitution VIII oder IX zukommt. Sein Verhalten zu heisser Dinitrophenylhydrazinlösung ist unter Annahme der Struktur IX leichter verständlich.

Die N-Alkyl-o-dihydro-nicotinsäureamide werden, wie wir in einer früheren Mitteilung<sup>3)</sup> zeigten, durch sehr verdünnte Säuren zum Teil in dimere N-Alkyl-dihydro-nicotinsäureamide umgewandelt. Analog entsteht aus dem 2,4-Dimethyl-1,6-dihydro-nicotinsäure-äthylester (IV) bei der kurzen Einwirkung von verdünnter Säure (pH 3) eine gut kristallisierte, dimere Verbindung (C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>N)<sub>2</sub> vom Smp. 98-99°. Sie besitzt in alkoholischer Lösung eine starke Absorptionsbande mit Max. bei  $292 \text{ m}\mu$ , reduziert Silbernitratlösung auch in der Wärme nicht und fluoresziert in alkoholischer Lösung im UV.-Licht intensiv blau. Über ihre Konstitution sind Untersuchungen im Gang.

Anders verhält sich der 2-Methyl-1,6-dihydro-nicotinsäureester (III) gegen verdünnte Säure. Unter analogen Bedingungen, wie sie bei

<sup>3)</sup> H. Kühnis, W. Traber & P. Karrer, *Helv.* **40**, 751 (1957).

der Einwirkung von Säure auf IV zur Anwendung kamen (pH 3), erhielten wir als Reaktionsprodukt ein Öl, dessen UV.-Absorptionspektrum eine starke Bande bei  $284 \text{ m}\mu$  (Äthanol) aufweist und aus dem nach der Destillation im Vakuum etwas 2-Methyl-nicotinsäure-äthylester gewonnen werden konnte.

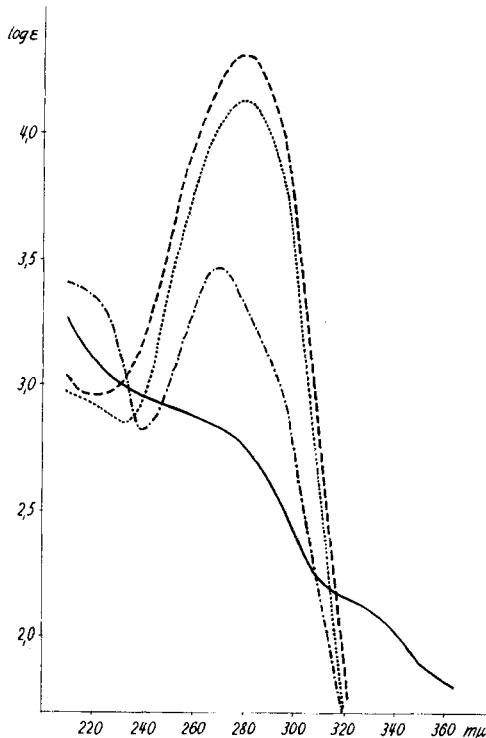


Fig. 1.

2-Methyl-x-äthoxy-1,4,5,6-tetrahydro-nicotinsäure-äthylester, Smp. 66—67°.

- in Alkohol,  $c = 7,55 \cdot 10^{-5} \text{ m}$ .
- ..... mit HCl auf pH = 1 gebracht, nach 30 Min. gemessen.
- nach 15 Std.
- durch kurzes Erhitzen in einer Lösung von pH = 1.

Dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung sind wir für die Unterstützung dieser Untersuchung zu Dank verbunden.

### Experimenteller Teil.

3 mMolen 2,4-Dinitrophenylhydrazin pro mMol des Esters in 2,3 ml konz. Salzsäure und Einwirkung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin auf 2,4-Dimethyl-1,6-dihydro-nicotinsäure-äthylester und 2-Methyl-1,6-dihydro-nicotinsäure-äthylester. Die im Titel genannten Ester wurden in Mengen von 156 mg bzw. 198 mg in 10 ml Alkohol gelöst und die heiße Lösung auf einmal zu der siedenden Lösung von 40 ml Äthanol gegossen. Schon nach 1—2 Min. begannen sich aus der noch heißen Lösung die Bis-dinitrophenylhydrazone auszuscheiden. Die Kristallisation vervollständigte sich

innerhalb einiger Std. Die Bis-dinitrophenylhydrazone V bzw. VI wurden mehrere Male aus viel Alkohol umkristallisiert und bei 80—100° und 0,02 mm getrocknet.

Aus 156 mg des Esters IV konnten 280 mg des Bis-2,4-dinitrophenylhydrazons VI vom Smp. 166,5—170° erhalten werden.

$C_{22}H_{24}O_{10}N_8$	Ber. C 47,14	H 4,32	N 20,00%
(560,4)	Gef. , , 47,14	, , 4,42	, , 19,46%

198 mg des Esters III lieferten 250 mg des Bis-dinitrophenylhydrazons V vom Smp. 144—146°.

$C_{21}H_{22}O_{10}N_8$	Ber. C 46,15	H 4,06	N 20,51%
(546,4)	Gef. , , 45,91	, , 4,40	, , 20,78%

Das Bis-dinitrophenylhydrazone V, Smp. 144—146°, aus 2-Methyl-x-äthoxy-1,4,5,6-tetrahydro-nicotinsäure-äthylester (VIII oder IX) ergab folgende Analysenwerte:

$C_{21}H_{24}O_{10}N_8$	Ber. C 46,15	H 4,06	N 20,51	$OC_2H_5$ 8,25%
(546,4)	Gef. , , 46,13	, , 4,24	, , 20,69	, , 8,10%

Der dimere 2,4-Dimethyl-o-dihydro-nicotinsäure-äthylester reagierte unter denselben Bedingungen mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin nicht.

Dimerer 2,4-Dimethyl-dihydro-nicotinsäure-äthylester. 3 g 2,4-Dimethyl-1,6-dihydro-nicotinsäure-äthylester (IV)<sup>1</sup> werden in 9 ml Äthanol gelöst, dazu 9 ml Wasser gefügt und die Lösung durch Zusatz von n. Salzsäure auf pH = 3 gebracht,

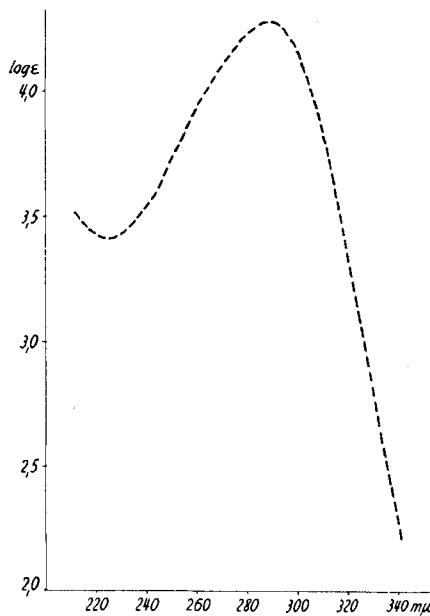


Fig. 2.

Dimere Verbindung ( $C_{10}H_{15}O_2N_2$ ) aus 2,4-Dimethyl-1,6-dihydro-nicotinsäure-äthylester in Äthanol.

$$c = 1,1 \times 10^{-4} \text{ Mol/l. } \lambda_{\max} 288 \text{ mμ } (\epsilon = 18900).$$

wobei sie sich gelblich-grün färbt. Nach 30 Min. macht man sie durch Zusatz von fester Soda stark alkalisch und schüttelt fünfmal mit Chloroform aus. Nach dem Trocknen der Chloroformextrakte und Verdampfen des Lösungsmittels im Vakuum bleibt ein Öl zurück (2,9 g), aus dem sich beim Anreiben mit Petroläther eine farblose Substanz kristallin ab-

scheidet. Nach dem Umkristallisieren aus Äther-Petroläther lag der Smp. dieses dimeren 2,4-Dimethyl-dihydro-nicotinsäure-äthylesters bei 98—99°. Ausbeute ca. 80% d. Th.

$C_{20}H_{30}O_4N_2$	Ber. C 66,26	H 8,34	N 7,73%
(362,45)	Gef. „	66,34 „	8,58 „ 7,86%

Mol.-Gew. in Campher: Gef. 330; 337. — Absorptionsspektrum Fig. 2.

Kondensation von  $\beta$ -Aminocrotonsäure-äthylester mit Acrolein. 31 g Acrolein wurden während 2 Std. zu einer Lösung von 65 g  $\beta$ -Aminocrotonsäure-äthylester und 2 g Piperidin in 250 ml abs. Alkohol bei 40—50° unter Röhren getropft; anschliessend wurde das Reaktionsgemisch 3 Std. am Rückflusskühler gekocht. Hierauf hat man die Lösung im Vakuum stark eingeengt und den Rückstand über Nacht bei Zimmertemperatur stehenlassen. Es bildeten sich Kristalldrusen, deren Menge beim Aufbewahren im Eisschrank während 20 Std. stark zunahm. Der Kristallbrei wurde mit wenig Petroläther angerührt, abgenutscht und mit Petroläther gewaschen. Die Umkristallisation wurde teils aus Petroläther, teils aus Äther vorgenommen.

Dieser 2-Methyl-x-äthoxy-1,4,5,6-tetrahydro-nicotinsäure-äthylester lässt sich im Kugelrohr unter 0,001 mm Druck und einer Badtemperatur von 110—118° unzersetzt destillieren. Destilliert man dagegen bei 11—12 mm Druck, so fängt das Produkt bei 105° an, unter Entwicklung weisser Dämpfe sich zu zersetzen. Hierauf destilliert bei 145—160°/12 mm ein Öl, das beim Anreiben kristallisiert und aus Petroläther umkristallisiert werden kann. Die Verbindung erwies sich auf Grund ihres Spektrums, ihres Smp. (71—72°), ihres Verhaltens zu Silbernitratlösung und gegenüber Säuren mit dem 2-Methyl-1,6-dihydro-nicotinsäure-äthylester identisch.

Wie aus dem in Fig. 1 dargestellten UV.-Spektrum des 2-Methyl-x-äthoxy-1,4,5,6-tetrahydro-nicotinsäure-äthylesters hervorgeht, zersetzt sich dieser in einer auf pH 1 gebrachten Lösung innerhalb einiger Std. langsam. Wird eine solche Lösung dagegen 30 Sek. zum Sieden erhitzt, so verschwindet das Absorptionsmaximum bei 280 m $\mu$  schnell, d. h. die Substanz wird unter diesen Bedingungen hydrolysiert. Lässt man unter den zu Beginn dieses experimentellen Teils beschriebenen Bedingungen salzaure 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung auf die Substanz einwirken, so erhält man das Di-[dinitrophenylhydrazen] V.

Analyse des 2-Methyl-x-äthoxy-tetrahydro-1,4,5,6-nicotinsäure-äthylesters:

$C_{11}H_{19}NO_3$	Ber. C 61,93	H 8,98	N 6,57	$OC_2H_5$ 42,22%
(213,28)	Gef. „	62,22 „	9,04 „	6,89 „ 39,69%

Das IR.-Spektrum der Verbindung zeigt die für  $>NH$ ,  $>CO$  und  $>C=C<$  charakteristischen Banden 3460, 1685 und 1610 cm $^{-1}$ .

Im UV. besitzt die Substanz in Äthanollösung ein Absorptionsmaximum bei 280 m $\mu$  (log  $\epsilon$  = 4,31).

Einwirkung von Säure auf 2-Methyl-1,6-dihydro-nicotinsäure-äthylester. 2,5 g der im Titel genannten Verbindung wurden in 7 ml Alkohol gelöst, mit 7 ml Wasser versetzt und mit n. Salzsäure auf pH 3 eingestellt; dann wurde die Flüssigkeit 30 Min. stehengelassen. Diese färbte sich dabei gelblich-grün. Hierauf hat man sie mit fester Soda alkalisch gemacht und dreimal mit Chloroform ausgesogen. Nach der Filtration und dem Verdampfen des Lösungsmittels im Vakuum hinterblieb ein gelbes Öl, das keine Tendenz zur Kristallisation zeigte. Es wurde daher im Hochvakuum aus einer Kugelröhre destilliert. Unter 0,005—0,001 mm Druck ging eine erste Fraktion der Substanz zwischen 95—110° Badtemperatur über. Diese besass das Spektrum des 2-Methyl-nicotinsäure-äthylesters ( $\lambda_{max}$  in Äthanol 220 m $\mu$  und 268 m $\mu$ ) und gab ein Pikrat, welches den Smp. 146° des 2-Methyl-nicotinsäure-äthylester-pikrats aufwies<sup>1)</sup>.

### Zusammenfassung.

Die von K. Tsuda und Mitarb.<sup>1)</sup> beschriebenen 2-Methyl-dihydro-nicotinsäure-äthylester und 2,4-Dimethyl-dihydro-nicotinsäure-äthylester wurden näher untersucht und insbesondere ihr Verhalten gegen-

über Säuren, Dinitrophenylhydrazin und Oxydationsmitteln näher abgeklärt. Die beiden Verbindungen werden als ortho-Dihydro-pyridin-Derivate aufgefasst.

Als Primärprodukt der Kondensation von Arcolein und  $\beta$ -Aminocrotonsäure-äthylester entsteht nicht der 2-Methyl-dihydro-nicotinsäure-äthylester, sondern ein 2-Methyl-äthoxy-1,4,5,6-tetrahydro-nicotinsäure-äthylester, der erst durch thermische Zersetzung in den 2-Methyl-dihydro-nicotinsäure-äthylester übergeht.

Der 2,4-Dimethyl-dihydro-nicotinsäure-äthylester lässt sich durch kurze Einwirkung verdünnter Säure zum Teil in eine kristallisierte dimere Verbindung überführen.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

#### 174. Synthese der optisch aktiven $\alpha$ -Carotine.

#### Carotinoidsynthesen XX<sup>1</sup>)

von Ch. Tscharner, C. H. Eugster und P. Karrer.

(14. V. 57.)

Der Antipode des natürlichen, rechtsdrehenden  $\alpha$ -Carotins war bisher nicht bekannt. Wir haben *l*- $\alpha$ -Carotin aus der Mischung von linksdrehendem  $\alpha$ -Ionon<sup>2)</sup> ( $[\alpha]_D = -406^\circ$ ) und  $\beta$ -Ionon auf demselben

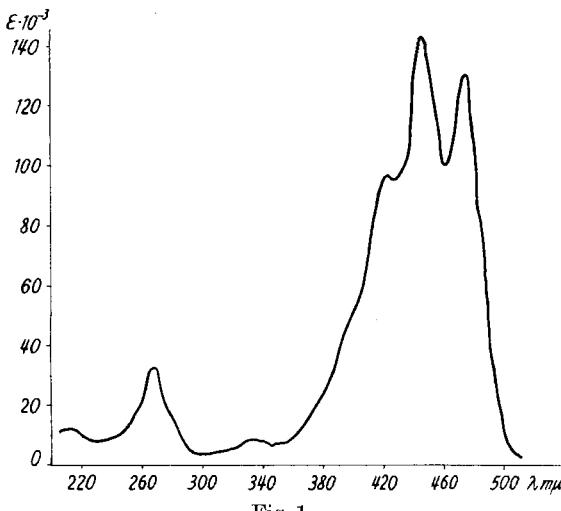


Fig. 1  
*l*- $\alpha$ -Carotin in Hexan

$\lambda_{\text{max}}$ :	265	330	423	445	475 m $\mu$
$\epsilon_{\text{max}}$ :	32810	7340	96690	143000	130100

<sup>1)</sup> XIX. Mitteilung, Helv. **39**, 690 (1956).

<sup>2)</sup> Y.-R. Naves, Helv. **30**, 769 (1947); H. Sobotka, E. Bloch, H. Cahnmann, E. Feldbau & E. Rosen, J. Amer. chem. Soc. **65**, 2061 (1947).