

Isochinolin sind synthetisch hergestellt worden. Die Konstitution dieser Basen wurde festgestellt durch Reduktion zu den entsprechenden bekannten 1-Alkyl-tetrahydro-Körpern.

2. Die Reaktionsfähigkeit des Halogenatoms in diesen Basen wurde erforscht. Obgleich das Chlor durch die Cyan- und durch die Hydroxylgruppe ersetzt wurde (bei der 1-Chlormethylbase), blieben Versuche, die entsprechenden 1-Aminomethyl- oder 1-Anilidomethyl-Verbindungen herzustellen, erfolglos.

3. Die Methylengruppe in der Seitenkette der 1-Cyanmethyl-6,7-methylenedioxy-3,4-dihydro-Verbindung (IV) war reaktionsfähig. Sie kondensierte sich leicht mit aromatischen Aldehyden.

4. Die Cyangruppe in der 1-Cyanmethyl-6,7-methylen-dioxy-3,4-dihydrobase (IV) konnte durch Einwirkung von Wasserstoffsuperoxyd nicht in das Amid übergeführt werden, aber das Cyanmethyl-Radikal wurde aufgespalten, es bildete sich ein fester neutraler Körper, der als Verbindung vom Tetrahydro-Isochinolin-Typus nachgewiesen wurde.

868. K. Winterfeld und F. W. Holschneider:

Ein Versuch zur Synthese des Allolupinins.

(Zugleich XVII. Mitteilung über die Alkaloide der Lupinen¹⁾)

(Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Freiburg i. Br.)

Eingegangen am 10. Januar 1939.

Mehr als 100 Jahre sind vergangen, seitdem das Lupinin, das Alkaloid der gelben und schwarzen Lupine, durch Cassola²⁾ entdeckt wurde. Inzwischen ist dieses Alkaloid nebst den übrigen in den Lupinensamen vorkommenden Basen: Spartein, Lupanin und Oxylupanin von einer großen Zahl von Forschern untersucht worden.

Während die ersten Arbeiten³⁾ sich fast ausschließlich mit der Isolierung und der Reindarstellung des Alkaloides beschäftigten, gelang die endgültige Festlegung der Summenformel des Lupinins zu $C_{10}H_{19}ON$ erst im Jahre 1902⁴⁾.

Eine weitgehende Klärung der Strukturformel dieses Alkaloides brachten erst weitere 25 Jahre später die Untersuchungen von P. Karrer⁵⁾ und seiner Mitarbeiter, die beim erschöpfenden Hof-

¹⁾ XVI. Mitteilung s. Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 276 (1938).

²⁾ Cassola, Liebigs Ann. Chem. 13, 308 (1835).

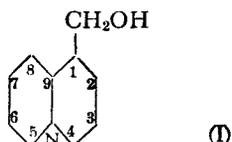
³⁾ Baumert, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 14, 1150, 1321, 1880 (1881); 15, 631 (1882); Liebigs Ann. Chem. 214, 361 (1882).

⁴⁾ Willstätter und Fournau, Liebigs Ann. Chem. 240, 335 (1902) und Ber. Dtsch. Chem. Ges. 35, 1910 (1902).

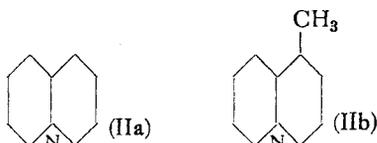
⁵⁾ P. Karrer, Helv. chim. Acta XI, 1062 (1928) und Canal, Inauguraldissertation, Zürich 1929.

menschlichen Abbau des Lupinins unter jedesmaliger Hydrierung der entstehenden ungesättigten Zwischenprodukte einen Alkohol und daraus schließlich bei der Oxydation ein Keton erhielten, das sie als *n*-Amyl-*n*-propylketon erkannten.

Dieser Befund läßt für die Konstitution des Lupinins fünf verschiedene Strukturformeln zu, von denen die nachstehend angeführte (I) von K a r r e r als die wahrscheinlichste angesprochen wurde:



Daß diese Annahme berechtigt war, konnten dann K. Winterfeld und F. W. Holschneider durch die Synthese des Norlupinans (IIa) und des β -Lupinans (IIb) eindeutig beweisen.



Mit dieser Strukturformel (I) stimmt auch die Beobachtung von Steinsiek⁶⁾ überein, daß natürliches 1-Lupinin bei der Oxydation mit Chromsäure zwei optisch aktive Lupininsäuren liefert, die nicht optische Antipoden sind. (Das Chlorhydrat der bei 255° schmelzenden Lupininsäure A zeigte eine optische Drehung $[\alpha]_D = +64.25^\circ$, dagegen das Chlorhydrat der bei 130° schmelzenden Lupininsäure B die Drehung $[\alpha]_D = -10.25^\circ$).

Dieser Befund führte Steinsiek (l.c.) zu der Annahme zweier optisch aktiver Kohlenstoffatome in dem damals noch unbekanntem Formelbild des Lupinins. Eine Annahme, die dann mit der von K. Winterfeld und F. W. Holschneider später bewiesenen Lupininformel I bestens übereinstimmte.

Gleichzeitig und ohne Kenntnis der Steinsiekschen Arbeit konnte Cl. Schöpf⁷⁾ aus dem isomeren Lupininsäuregemisch über die Methylester ebenfalls zwei optisch isomere Lupininsäuren gewinnen. Außerdem gelang es noch Schöpf (l.c.), zwei diastereomere Lupinane — das α - und β -Lupinan — durch Hydrierung des Anhydrolupinins in Form der Pikrate zu erhalten. Damit ist für das Vorliegen zweier asymmetrischer Kohlenstoffatome noch ein weiterer

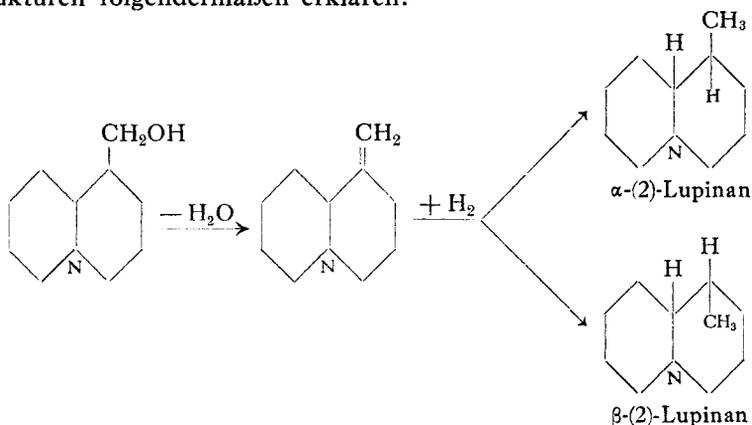
⁶⁾ K. Winterfeld und F. W. Holschneider, Liebigs Ann. Chem. **499**, 109 u. ff. (1932).

⁷⁾ K. Winterfeld und F. W. Holschneider, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **66**, 1751 (1933).

⁸⁾ Steinsiek, Inauguraldissertation, Marburg 1928.

⁹⁾ Schöpf, Liebigs Ann. Chem. **465**, 97 (1928) und O. Thomä, Inauguraldissertation, München (1926).

Beweis erbracht worden. Die Schöpfischen Ergebnisse lassen sich strukturell folgendermaßen erklären:

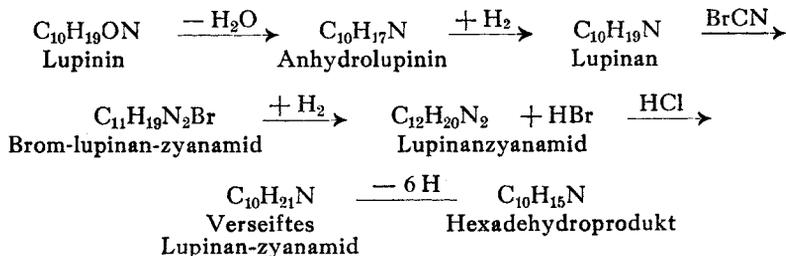


Durch die geschilderten Arbeiten sind die Einblicke in die Struktur- und Isomerieverhältnisse des Lupinins weitgehend vertieft worden. Das Auftreten der von zahlreichen Forschern beobachteten Umwandlungs- und Abbauprodukte in Formen von deutlich verschiedenen physikalischen Eigenschaften bei gleicher chemischer Zusammensetzung findet in dem Vorliegen verschiedener stereoisomerer Lupinine ihre Erklärung.

Neben der Möglichkeit des Auftretens des Lupinins in verschiedenen stereoisomeren Formen ist aber auch mit dem Auftreten von Strukturisomeren des Lupinins zu rechnen.

Diese Annahme wird gestützt durch einen Befund, den K. Winterfeld und F. W. Holschneider¹⁰⁾ bei dem Abbau des Lupinins machten.

Beim Aufspalten des Lupinans mit Bromzyan erhielten sie ein Bromlupinan-zyanamid, das sie auf folgendem Wege abbauten:

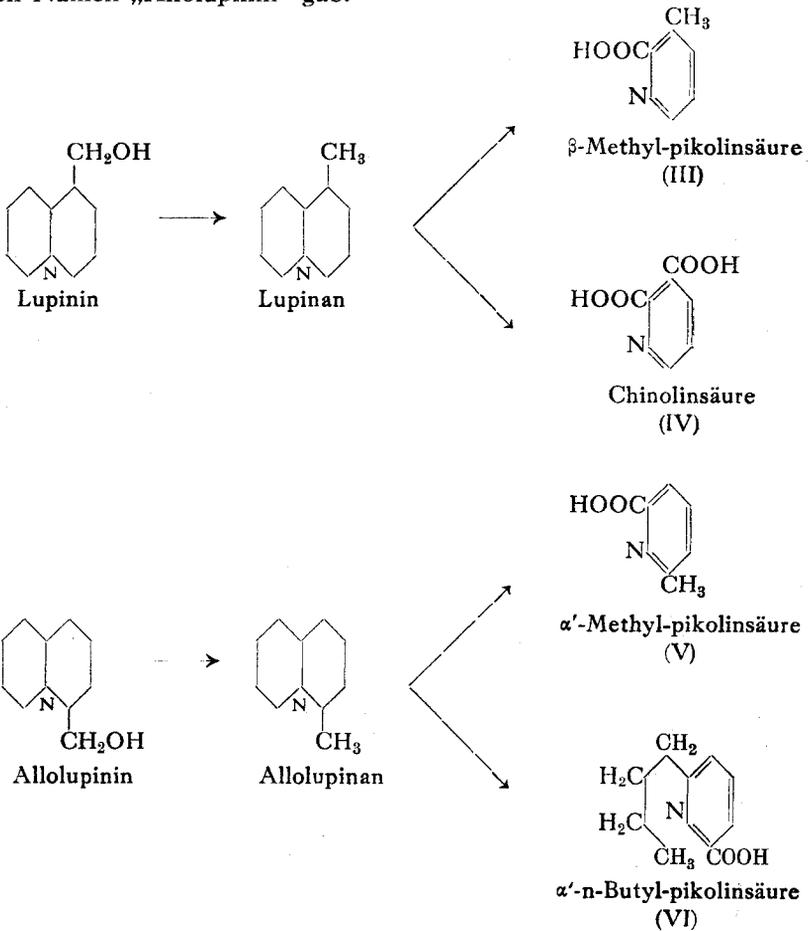


Das Hexadehydroprodukt $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}$ lieferte nun bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat in wässriger Lösung neben β -Methylpikolinsäure (III) und Chinolinsäure (IV) noch zwei weitere Abbauprodukte:

¹⁰⁾ K. Winterfeld und F. W. Holschneider, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 64, 137 (1931).

produkte, die — ebenso wie die beiden ebengenannten Säuren — in Form gut kristallisierter Kupfersalze gefaßt wurden. Von diesen beiden Abbauprodukten — die allerdings nur in untergeordneter Menge auftreten — wurde das eine als α' -Methylpikolinsäure (V) identifiziert, während das andere Abbauprodukt auf Grund der Analysen und seines Verhaltens mit hoher Wahrscheinlichkeit die α' -n-Butylpikolinsäure (VI) darstellt.

Während die beiden ersten Abbauprodukte für die von Karrer aufgestellte und von Winterfeld bewiesene Lupininformel (I) einen neuen Beweis liefern, kann man das Auftreten der beiden anderen Oxydationsprodukte nur beim Vorliegen eines strukturisomeren Lupinins erklären, bei dem die Oxymethylgruppe an dem dem Stickstoff benachbarten C₄-Atom haftet und dem K. Winterfeld den Namen „Allolupinin“ gab.



Andernfalls müßte man zu einer sehr unwahrscheinlichen und erzwungenen Erklärung greifen, die eine Umlagerung des Gesamtmoleküls annimmt, ähnlich wie sie C l e m o¹¹⁾ in Erwägung zog, um das Auftreten eines isomeren Oktahydropyridocolins zu deuten.

Für die Auffassung von K. Winterfeld, daß es sich in der Tat um das Vorliegen eines strukturisomeren Lupinins handelt, spricht auch der Umstand, daß α' -Methyl-pikolinsäure und α' -n-Butyl-pikolinsäure nur dann jedesmal gefaßt werden, wenn als Ausgangsmaterial für den Bromzyanabbau ein Lupinin vom Schmp. 61 bis 63^o benutzt wurde, das aus Merckschem Rohalkaloid durch mehrmaliges Umlösen aus Petroläther gewonnen wurde.

Wurde dagegen Mercksches Reinst-Lupinin vom Schmp. 68 bis 69^o zum Abbau verwendet, so konnten die beim Vorliegen eines Strukturisomeren zu erwartenden Endprodukte nicht erhalten werden, sondern nur die beiden, die Lupininformel I erhärtenden Abbauprodukte. Es läßt sich aus Besagtem eindeutig der Schluß ziehen, daß in dem Rohalkaloid neben dem eigentlichen Lupinin eine strukturisomere Base enthalten sein muß, die sich nur durch recht häufiges Umkristallisieren vom Lupinin abtrennen läßt. Damit ist auch verständlich, daß K a r r e r (l. c.) beim Hofmannschen Abbau des Lupinins nur das n-Nonanon und keine Pelargonsäure erhielt; er verwendete ja Reinst-Lupinin (Schmp. 68 bis 69^o), das, wie auch W i n t e r f e l d und H o l s c h n e i d e r fanden, nur eindeutige Abbauprodukte lieferte.

Interessant ist auch in diesem Zusammenhang, daß in einer vor kurzer Zeit erschienenen Veröffentlichung von C o u c h¹²⁾ ebenfalls das Vorhandensein eines isomeren Lupinins erwähnt wird. Dem Verfasser gelang es, aus *Lupinus Palmeri* S. Wats neben Lupinin zwei weitere bisher unbekannte Alkaloide aufzufinden, von denen das eine — C o u c h nennt es Tetralupin — mit Lupinin isomer ist. Da es mit dem von S t e i n s i e k (l. c.) und K r i e g¹³⁾ durch Erhitzen von Lupinin mit Natrium in Benzol erhaltenem sog. Isolupinin nicht identisch ist, hält C o u c h das Vorliegen des von K. W i n t e r f e l d und H o l s c h n e i d e r isolierten Allolupinins für möglich.

Um nun die Eigenschaften des von dem Lupinin allem Anschein nach schwer abtrennbaren strukturisomeren Allolupinins genauer kennen zu lernen, wurde der Versuch unternommen, Allolupinin zu synthetisieren¹⁴⁾.

¹¹⁾ C l e m o, J. chem. Soc., London 1931, 438.

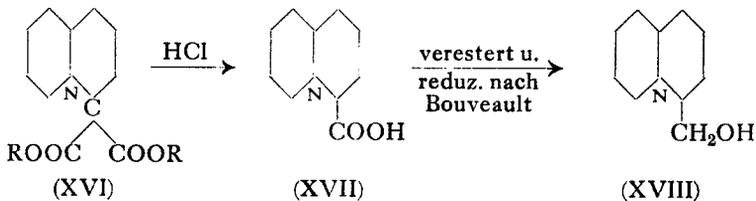
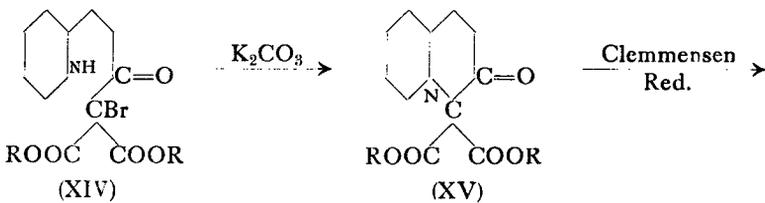
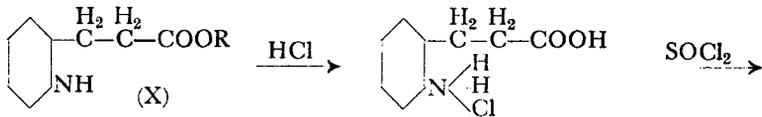
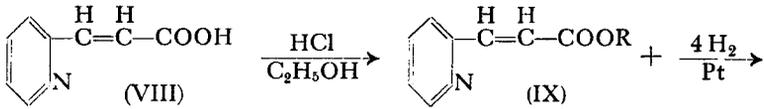
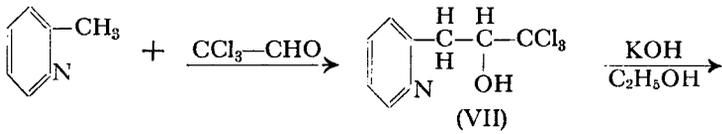
¹²⁾ C o u c h, J. Amer. Soc. 56, 2434 (1934); Chem. Ztrbl. 1935, I, (1891).

¹³⁾ K r i e g, Inauguraldissertation, Marburg 1928.

¹⁴⁾ Siehe hierzu auch die Dissertation Fr. F r i e d l ä n d e r, Freiburg 1935.

Beschreibung der Synthese.

Für die Synthese des Allolupinins stand folgender Weg mit den verschiedenen Reaktionsmöglichkeiten zu Gebote:



Die einzelnen Reaktionsstufen ließen von vornherein gewisse Schwierigkeiten erkennen, deren Ausmaß erst der experimentelle Versuch ergeben konnte.

Schon das Ausgangsprodukt, das Pyridyl- ω -trichlor- β -oxypropan (VII), war Gegenstand zahlreicher Versuche. Dieses Produkt ist von E i n h o r n ¹⁵⁾ zuerst dargestellt worden, indem er Pikolin und wasserfreies Chloral in einem geeigneten Lösungsmittel zusammen reagieren ließ. Nach ihm wurde diese Kondensation noch mehrmals modifiziert und verbessert¹⁶⁾. Jedoch alle Vorschriften leiden unter dem Übelstand, daß die Kondensation unter nicht unerheblicher Verharzung und damit verbundener Ausbeuteverminderung verläuft. Trotz mannigfaltiger Versuche, die in einer Verminderung der Reaktions-temperatur, Vermehrung des Lösungsmittels oder Anwendung eines Kondensationsmittels bestanden, gelang es nicht, die Bedingungen ausfindig zu machen, die die Verharzung verhindern und dadurch die Ausbeute steigern würden. Die Darstellung des Pyridyl- ω -trichlor- β -oxypropans geschah schließlich nach einer aus den bestehenden Vorschriften kombinierten Arbeitsmethode.

Die Verseifung des Kondensationsproduktes zur Pyridylacrylsäure (VIII) wurde nach der alten Vorschrift von E i n h o r n (l. c.) vorgenommen, nachdem ein Vorversuch gezeigt hatte, daß die von R a b e und K i n d l e r ¹⁷⁾ zur Darstellung der isomeren γ -Pyridylacrylsäure angewendete Reaktionsweise in diesem Falle unbefriedigend verläuft.

Die Pyridylacrylsäure wurde in Form ihres Esters (IX) nach der Vorschrift von C l e m o ¹⁸⁾ katalytisch mit PtO₂ hydriert. Das Hydrierungsprodukt, das schon von L ö f f l e r und K a i m (l. c.) durch Reduktion der Pyridylacrylsäure mittels Natrium in absolutem Alkohol erhalten wurde, wurde als Ester-Chlorhydrat (X) isoliert, da die freie Säure sehr leicht unter Ringschluß Piperolidon liefert. Nach den Angaben von L ö f f l e r und K a i m (l. c.) wurde dann das Ester-Chlorhydrat in das Chlorhydrat der Piperidylpropionsäure übergeführt.

Mit dem so nach den verschiedensten Vorschriften hergestellten Ausgangsprodukt sollte nun die eigentliche Synthese beginnen. Zu diesem Zweck wurde das Piperidylpropionsäurechlorhydrat mittels Thionylchlorid in das Säurechlorid (XIII) übergeführt nach einer Vorschrift, die H. M e y e r ¹⁹⁾ zur Herstellung zahlreicher Pyridinkarbonsäurechloride angibt. Dieses Produkt sollte nun mit äquivalenten Mengen Natriummalonester zur Umsetzung gebracht werden, eine Reaktion, die in zahlreichen Arbeiten²⁰⁾ ihre Vorbilder

¹⁵⁾ E i n h o r n, Liebigs Ann. Chem. 265, 209 (1891).

¹⁶⁾ K. F e i s t, Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 240, 180 (1902); L ö f f l e r - K a i m, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 42, 94 (1909).

¹⁷⁾ R a b e und K i n d l e r, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 52, 1842 (1919) und 55, 533 (1922); G. K o l l e r, Mh. Chem. 47, 393 (1927).

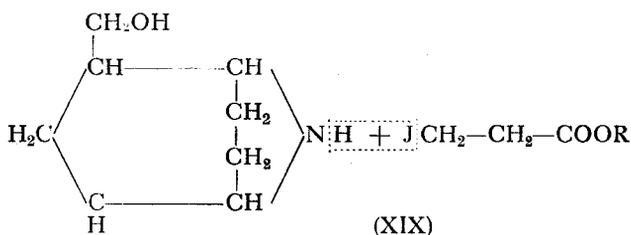
¹⁸⁾ C l e m o, J. chem. Soc., London, II, 2972 (1932); (Chem. Ztrbl. 1933, I, 1950).

¹⁹⁾ H. M e y e r, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 22, 109, 401, (1901).

²⁰⁾ B i s c h o f f, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 16, 1044 (1883); L a n g, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 20, 1325 (1887); K u r r e i n, Mh. Chem. 26, 375 (1905); S c h e i b l e r, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 42, 1320 (1909) und 44, 2422 (1911).

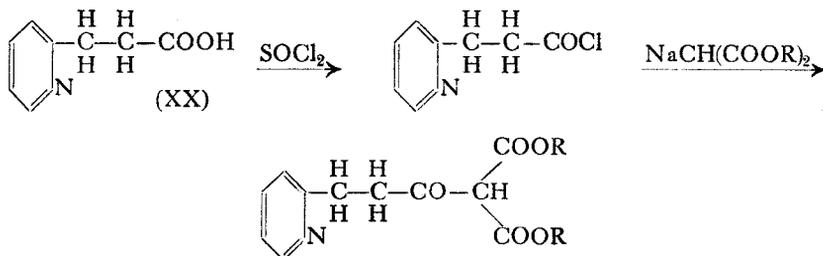
hat. Es konnte jedoch auch bei längerer Einwirkung der beiden Produkte — selbst bei höherer Temperatur — keine Reaktion wahrgenommen werden. Aus dem Reaktionsgemisch ließ sich zwar ein Öl isolieren, dessen Platinsalz jedoch bei der Analyse Werte ergaben, die gegen das Vorliegen des erwarteten Kondensationsproduktes (XIII) sprachen.

Auch die Umsetzung des Piperidylpropionsäureesters mit Chloroessigester war nicht von Erfolg gekrönt. Obwohl *Bischoff*²¹⁾ bei der Einwirkung von Chloroessigester auf Piperidin eine recht stürmische Reaktion festgestellt und auch *J. von Braun*²²⁾ β -Jodpropionsäureester mit Norhomotropin (XIX) durch zweitägiges Stehen in trockenem Benzol zur Umsetzung bringt, erhielten wir stets auch nach längerem Stehen — selbst bei höherer Temperatur — die Ausgangsprodukte wieder zurück.



Der negative Verlauf der Kondensation erklärt sich wohl aus der durch den α -Substituenten hervorgerufenen sterischen Hinderung.

Wir unternahmen aber noch einen weiteren Versuch, indem wir von der Pyridylpropionsäure (XX) ausgingen und diese im Sinne der nachstehenden Reaktion zur Umsetzung zu bringen suchten.



Die Darstellung der Pyridylpropionsäure geschah nach einem neuen Verfahren, nämlich durch Hydrierung mit Palladium-Bariumsulfat. Während *Feist*²³⁾ diese Säure durch Reduktion der Pyridylacrylsäure mit Jodwasserstoffsäure in sehr langwieriger und umständ-

²¹⁾ *Bischoff*, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **31**, 2839 (1898).

²²⁾ *J. von Braun*, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **65**, 888 (1932).

²³⁾ *Feist*, Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. **240**, 185 (1902).

licher Reaktionsweise erhielt, konnten wir sie auf katalytischem Wege sehr leicht darstellen.

Ein Versuch, sie nach der von Kindler und Peschke²⁴⁾ angegebenen Methode durch Hydrierung mittels Tetralin bei Gegenwart von Platinschwamm zu erhalten, verlief negativ, da das Produkt bei der erforderlichen Temperatur zersetzt wurde. Die Kondensationsversuche, die wir mit der Pyridylpropionsäure unternahmen, stießen auf die gleichen Schwierigkeiten, wie wir sie schon bei der vorhin beschriebenen Reaktionsfolge beschrieben.

Die bisherigen Ergebnisse zeigen, daß die Verwirklichung der Synthese des sog. Allolupinins sich auf den bisher eingeschlagenen und skizzierten Wegen nicht ohne weiteres durchführen läßt, vielmehr bedarf es hier noch eines sorgfältigen Studiums der Reaktionsbedingungen, ehe hier mit Erfolg weiterzukommen ist.

Versuchsteil.

A. α -2-Pyridyl- ω -trichlor- β -oxy-propan (VII).

1. Darstellung.

Das verwendete α -Pikolin wurde von der Firma Schuchardt als rohes α -Pikolin bezogen und nach längerem Stehen über Ätznatron destilliert, wobei es nach geringem Vorlauf zwischen 127 bis 128° überging.

Eine Mischung von 48.5 g α -Pikolin und 67.5 g wasserfreiem Chloral wurde mit 153.5 g Amylazetat in einem $\frac{1}{2}$ -Liter-Rundkolben, dessen Rückflußkühler mit einem Chlorkalziumrohr gegen die Luftfeuchtigkeit abgeschlossen ist, 10 Stunden lang im Ölbad auf 145° erhitzt. Dabei färbte sich die lebhaft siedende Flüssigkeit sehr bald dunkel und setzte schon nach einigen Stunden an der Kolbenwand eine Schicht schwarzer, verharzter Substanz ab. Nach Beendigung der Reaktion und Abkühlen der Lösung wurde dieselbe von den Krusten in einen Scheidetrichter abgegossen und solange mit verdünnter Salzsäure (1 : 8) ausgeschüttelt, bis die salzsaure Lösung bei Zugabe von Alkali nur noch unbedeutende Mengen öligler Base abschied. Es war zur restlosen Extrahierung der Base etwa 1 Liter verdünnter Salzsäure in 15 Anteilen nötig. In gleicher Weise wurden die zuvor zerkleinerten Krusten mehrmals mit heißer verdünnter Salzsäure (1 : 4) digeriert. Beide salzsauren Auszüge, die der Lösung und die der Krusten wurden nun gemeinsam weiterverarbeitet, da sich aus Vorversuchen ergeben hatte, daß auch die aus der Lösung resultierende Rohbase eine sehr dunkle Masse darstellt. Die vereinigten salzsauren Lösungen wurden unter Zufügung von etwas Tierkohle etwa 1 Stunde lang der Wasserdampfdestillation unterworfen. Dabei wurde in die wässrige Lösung gegangenes Amylazetat und überschüssiges Chloralhydrat entfernt und gleichzeitig die größten verunreinigenden Beimengungen durch die Tierkohle adsorbiert. Die zurückbleibende Lösung wurde filtriert und unter äußerer Kühlung solange mit festem Natriumkarbonat versetzt, bis sich die gesamte Base als dunkles Öl

²⁴⁾ Kindler und Peschke, Liebigs Ann. Chem. 497, 193 (1932) und 501, 191 (1933).

abgeschieden hatte. Das Öl wurde in Äther aufgenommen und die wässrige, alkalische Lösung noch solange mit frischem Äther ausgeschüttelt, bis sich derselbe nicht mehr verfärbte. Die hellgelbe ätherische Lösung hinterließ nach dem Trocknen mit K_2CO_3 und Verdampfen des Äthers eine dunkle, sirupöse Flüssigkeit. Dieselbe wurde im Vakuum der Wasserstrahlpumpe bis auf 120° erhitzt, wobei unverbrauchtes Pikolin abdestillierte. Pro Ansatz wurden auf diese Weise durchschnittlich 13 bis 15 g Pikolin zurückgewonnen. Die restliche Flüssigkeit wurde noch heiß aus dem Destillierkolben in ein weites Gefäß gegossen. Beim Abkühlen erstarrte die rohe Base zu einer an der Oberfläche schwarzen, im Innern grauen, sehr harten Kristallmasse.

Ausbeute: 55 g (35 g aus der Lösung; 20 g aus den Krusten) entsprechend: 47% der Theorie.

Reinigung der Base. Die dunkelgefärbte Rohbase wurde mit siedendem Petroläther digeriert. Dann wurde die obere hellgelb gefärbte Petrolätherschicht abgegossen und diese Prozedur solange wiederholt, bis nur noch ein geringer schwarzer Verharzungsrückstand hinterblieb. Aus der Petrolätherlösung schied sich die Base in fast weißen Kristallen ab, deren Ausbeute durch Kühlen mit einer Kältemischung noch bedeutend gesteigert werden konnte. In ganz reinen, schneeweißen Kristallen wurde die Base erhalten, nachdem die Petrolätherlösung einmal mit Tierkohle aufgeköcht und filtriert worden war. Schmp. 86° (Lit.: 86 bis 87°).

2. Regenerierung des Amylazetats.

Das durch verharzte Beimengungen dunkel gefärbte Lösungsmittel wurde mehrmals mit verdünnter NaOH und anschließend mit Wasser durchgeschüttelt, wobei geringe Aufhellung eintrat. Die über K_2CO_3 getrocknete Flüssigkeit wurde anschließend fraktioniert destilliert. Die zwischen 137 bis 145° übergehende Amylazetatfraktion wurde für eine neue Kondensation verwendet.

3. Versuche, die bei der Kondensation auftretende Verharzung zu verringern.

a) Die Reaktion wurde durch 20stündiges Erwärmen auf dem Wasserbad vorgenommen, unter Zusatz von 2 g Zinkchlorid als Kondensationsmittel. Die Verharzung war geringer, die Ausbeute aber sehr unbefriedigend.

b) Die Kondensation wurde in der $1\frac{1}{2}$ fachen Menge Lösungsmittel unter sonst gleichen Bedingungen ausgeführt. Die Verharzung war kaum geringer, die Ausbeute nicht größer.

c) Die Mengen des Chlorals und des Pikolins wurden je einmal im Überschuß zur Reaktion gebracht und gleichzeitig mechanisch gerührt. Auch hier konnte die gleiche Verharzung ohne Ausbeutesteigerung konstatiert werden.

Bildung verkohlter Krusten pro Ansatz: 12 bis 15 g.

B. Piperidylpropionsäurechloridchlorhydrat (XII).

15 g Piperidylpropionsäurechlorhydrat wurden in einem kleinen Rundkolben mit Rückflußkühler mit 45 g Thionylchlorid (5 Mol) übergossen. Nach gelindem Anwärmen auf dem Wasserbad kam die

Reaktion unter stürmischer Chlorwasserstoffentwicklung in Gang. Durch häufiges Umschütteln wurde für gute Durchmischung gesorgt. Nachdem die Reaktion nach etwa einer halben Stunde abgeklungen war, wurde der zähe Brei im Vakuum vom überschüssigen Thionylchlorid befreit. Der weiße Rückstand wurde im Exsikkator getrocknet und mehrmals mit Azeton digeriert. Schmp. 118 bis 120°.

Ausbeute: 15 g.

0.6735 g Sbst.: 0.9047 g AgCl.

$C_8H_{14}ONCl \cdot HCl$ Ber.: Cl 33.44. Gef.: Cl 33.22

4.002 mg Sbst.: 0.238 ccm N (25°, 741 mm). — 3.032 mg Sbst.: 5.11 mg CO_2 ;
1.83 mg H_2O .

$C_8H_{14}ONCl \cdot HCl$ Ber.: C 45.28. H 7.07. N 6.60

Gef.: C 45.96. H 6.75. N 6.64.

C. Versuch der Umsetzung zwischen Piperidylpropionsäurechloridchlorhydrat und Natriummalonester zu Produkt XIII.

10.6 g Säurechlorid wurden mit 18.2 g Natriummalonester (2 Mol) in absolutem Benzol zwei Stunden lang auf dem Wasserbad behandelt. Durch häufiges Umschütteln wurde für gute Vermischung der Reaktionspartner gesorgt. Eine deutliche Reaktion konnte nicht beobachtet werden. Nach dem Erkalten wurde die abgegossene klare Lösung eingeeengt und schließlich im Vakuum auf etwa 150° erwärmt, um etwa entstandenen Malonester zu vertreiben. Es blieben geringe Spuren eines gelben Öles zurück, das jedoch, als Platinsalz analysiert, dem erwarteten Produkt nicht entsprach.

D. Darstellung der Pyridylpropionsäure (XX).

1. Durch Hydrierung der Pyridylacrylsäure mit Platinmohr und Tetralin.

Zu einer Suspension von 1 g Palladiummohr²⁵⁾ in 50 ccm sorgfältig gereinigtem und getrocknetem Tetralin²⁶⁾ wurde eine Lösung von 10 g Pyridylacrylsäure in 100 ccm Tetralin gegeben. Nach Zugabe von einigen Tropfen Dimethylanilin wurde das Gemisch im Kjeldahlkolben zum Sieden erhitzt. Nach kurzer Zeit färbte sich die Lösung dunkel und schied geringe Mengen verkohlter Substanz ab. Nachdem die Lösung eine Stunde im Sieden erhalten war, wurde vom Katalysator und dem verkohlten Rückstand abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Es resultierte eine schwarze, harzige Substanz, die durch Umlösungsversuche weder zu reinigen noch zur Kristallisation zu bringen war.

2. Durch Hydrierung der Pyridylacrylsäure mit Platinoxid und Wasserstoff.

20 g Pyridylacrylsäurechlorhydrat wurden in 50 ccm Wasser gelöst und nach Zugabe von 2 g Palladium-Bariumsulfat²⁷⁾ unter Schütteln hydriert. Nachdem etwa 2000 ccm H_2 angelagert waren, ließ die Anlagerungsgeschwindigkeit merklich nach. Es wurden daher

²⁵⁾ Willstätter, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 54, 123 (1920).

²⁶⁾ Kindler und Peschke, Liebigs Ann. Chem. 497, 193 (1932).

²⁷⁾ E. Schmidt, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 52, 409 (1919).

noch 0.5 g Katalysator hinzugefügt. Innerhalb von 20 Stunden ließen sich so 2750 ccm H₂ (berechnet 3400 ccm) anlagern. Die vom Katalysator abfiltrierte wässrige Lösung wurde auf dem Wasserbad eingeeengt bis ein gelbes zähes Öl zurückblieb. Dasselbe erstarrte beim Verreiben in der Kälte zu einem festen Kristallbrei. Die Kristalle, die das Chlorhydrat der Pyridylpropionsäure darstellen, werden, um die freie Pyridylpropionsäure daraus zu gewinnen, auf dem Wasserbad mehrmals mit verdünntem Ammoniak eingeeengt. Schließlich extrahiert man aus dem trockenen Kristallrückstand die freie Pyridylpropionsäure mit heißem Azeton, wobei Ammonchlorid als unlöslicher Rückstand verbleibt. Man erhält auf diese Weise ein schneeweißes Kristallisat, das bei 141° schmilzt (Feist [l. c.]: Schmp. 141°).

Ausbeute: 10.6 g, entsprechend 65% der Theorie.

Platinsalz. Auf Zugabe von Platinchloridlösung zur wässrig salzsauren Lösung der Pyridylpropionsäure schied sich nach kurzem Stehen das Platinsalz in roten Prismen ab, deren Zersetzungspunkt bei 175 bis 177° lag (Feist: 177°).

NB. Die Darstellung des Säurechlorids der Pyridylpropionsäure mittels Thionylchlorid führte vorerst zu einer schwarzen undefinierbaren Masse, so daß die geplante Einwirkung von Natriummalonester bisher nicht ausgeführt werden konnte.

869. E. Späth, G. Schenck und W. Schreber:

Über die Darstellung des Lactucins.

6. Mitteilung über die Bitterstoffe des Milchsaftes von *Lactuca virosa* L.¹⁾

(Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien, dem Pharmazeutischen Institut der Universität München und der Pflanzenchemischen Forschungsabteilung der Knoll A.-G., Ludwigshafen a. Rh.)

Eingegangen am 5. April 1939.

Die Bitterstoffe Lactucin und Lactucopikrin können aus dem alle wasserlöslichen Bestandteile des frischen Milchsaftes enthaltenden Trockenpulver mit organischen Lösungsmitteln weder durch vielfaches Ausschütteln einer wässrigen Aufschwemmung in der Kälte, noch durch Extraktion im Soxhlet quantitativ isoliert werden¹⁾.

Die Auswertung der Bitterstoffgeschmacksanalyse, über welche wir in der nächsten Mitteilung ausführlich berichten werden, führte zu der Vorstellung, daß der Milchsaft etwa 10- bis 30mal mehr Bitterstoffe enthält, als der Löslichkeit in reinem Wasser entspricht. Es schien daher, daß das Lactucin durch kräftig wirkende Lösungsmittel im Milchsaft in Lösung gehalten wird. Die Durchführung der Dialyse des alle wasserlöslichen Bestandteile enthaltenden Trockenpulvers bestätigte die Vermutung, daß es sich bei den Lösungsmitteln um Kolloide handelt¹⁾. Diese bereiten der Isolierung der Bitterstoffe aus dem Trockenpulver durch Extraktion mit organischen Lösungsmitteln die beschriebenen großen Schwierigkeiten.

¹⁾ 5. Mitteilung: G. Schenck und H. Graf, Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 277, 137 (1939).