

sation aufgeköcht und nach dem Erkalten abgesaugt. Die ersten 3 Fraktionen (entsprechend 2.5 g Base) stellten im wesentlichen Nicotin-Dipikrat vor. Die Fraktionen 6—10 lieferten schon nach einmaligem Umkrystallisieren aus 1000 ccm 0.5-proz. Pikrinsäure-Lösung reines, bei 170—171° im Vak.-Röhrchen schmelzendes Nicotyrim-Pikrat; es erstarrte nach dem Schmelzen leicht und schmolz dann wieder bei derselben Temperatur. 9.6 g Nicotyrim-Pikrat.

2.5 g dieser Verbindung wurden in 100 ccm heißer, 4-proz. NaOH gelöst, abgekühlt und ausgeäthert. Das entstandene Na-Pikrat wurde in Wasser gelöst und gleichfalls alkalisch ausgeäthert. Die vereinigten Äther-Rückstände lieferten bei der Destillation im Vakuum 0.978 g Base. Es lag also, wie schon Blau fand, ein Monopikrat vor.

0.978 g Nicotyrim wurden in 10 ccm reinstem Eisessig gelöst und mit 0.25 g aushydriertem Pd-Tierkohle-Katalysator unter zeitweiliger Erwärmung auf 40—50° hydriert. Nach Aufnahme von 343 ccm Wasserstoff (berechnet für 2 Doppelbindungen bei 14°, 745 mm: 295.3 ccm) wurde die Hydrierung abgebrochen, die mit Wasser verdünnte Lösung vom Katalysator filtriert, unter Kühlung alkalisch gemacht, überschüssige Pottasche zugesetzt und mit Wasserdampf fraktioniert übergetrieben. Die ersten 35 ccm des Destillates wurden mit überschüssiger wäßriger Pikrinsäure-Lösung gefällt und 2-mal aus Wasser umkrystallisiert (0.96 g). Schmp. im Vak.-Röhrchen: 218—219° unter Schwarzfärbung und Aufschäumen; keine Depression in der Mischprobe mit dem Pikrat des racemisierten Nicotins⁸⁾.

Die ätherische Lösung einer kleinen Menge Tetrahydro-nicotyrim wurde mit der berechneten Menge Pikrolonsäure (in methylalkoholischer Lösung) versetzt und das krystallisierte Pikrolonat mehrmals mit Methylalkohol gewaschen. Vak.-Schmp. 238° unter Aufschäumen und Dunkelfärbung. Keine Depression mit dem Pikrolonat⁹⁾ des racemisierten Nicotins.

Auch das Trinitro-*m*-kresolat des Tetrahydro-nicotyrins wurde (in ätherischer Lösung) gewonnen; es schmolz im evakuierten Röhrchen bei 204—205° unter Aufschäumen und Braunfärbung und war nach der Mischprobe identisch mit dem Trinitro-*m*-kresolat des racemisierten Nicotins⁹⁾.

102. Ernst Späth, Friedrich Kuffner und Norbert Platzer: Die Konstitution von Peganin (Vasicin).

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

(Eingegangen am 7. Februar 1935.)

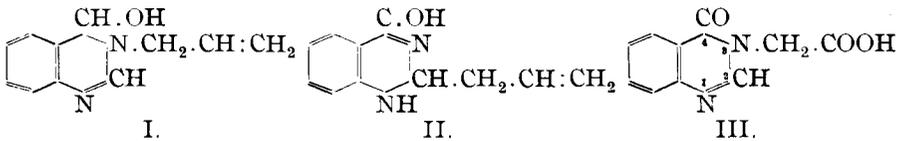
Die wahrscheinlichste Formel für das von Merck in den Mutterlaugen der Harmala-Alkaloide aufgefundene Peganin war vor einem Jahre, soweit die Versuche damals ergaben, die von Späth und Nikawitz angegebene Konstitution I¹⁾. Kurz vorher hatten Ghose, Krishna, Narang und Rây²⁾ dem von Sen und Ghose³⁾ entdeckten Alkaloid aus *Adhatoda Vasica*, Nees, dem Vasicin, eine ähnliche Formel (II) zugeschrieben. Wir stellten bald fest, daß das Peganin mit einem von Merck (Darmstadt)

¹⁾ E. Späth u. E. Nikawitz, B. **67**, 45 [1934].

²⁾ T. P. Ghose, S. Krishna, K. S. Narang u. J. N. Rây, Journ. chem. Soc. London **1932**, 2740.

³⁾ J. N. Sen u. T. P. Ghose, Quart. Journ. Indian chem. Soc. **1**, 315 [1924].

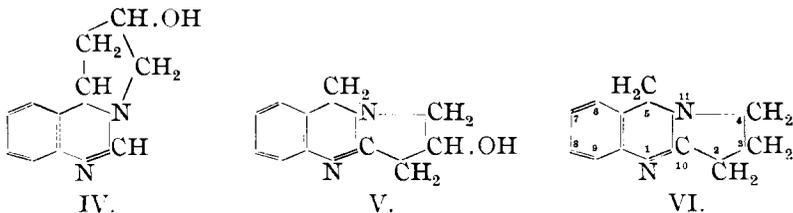
stammenden Vasicin-Präparat identisch ist⁴⁾, daß also beide Alkaloide die gleiche Konstitutions-Formel haben müssen. Gleichzeitig konnte die Formel II für die beiden Basen abgelehnt werden, da sie das Auftreten eines wichtigen Abbau-Produktes, der [4-Oxo-3.4-dihydro-chinazoly1-3]-



essigsäure (III), nicht zu erklären vermochte⁴⁾. Dieses Abbau-Produkt haben wir synthetisch dargestellt⁵⁾ und damit eindeutig gezeigt, daß dem Peganin die Konstitution eines Chinazolin-Abkömmlings zukommt.

Inzwischen haben wir mit den indischen Kollegen die Original-Präparate ausgetauscht. Ein von uns durchgeführter Vergleich bewies die sichere Identität des Peganins mit dem Vasicin von Krishna, da die beiden Naturstoffe nach der Hochvakuum-Sublimation gleiche Schmelzpunkte besaßen und in der Mischprobe keine Depression miteinander ergaben. Damit ist diese Frage für uns erledigt; die indischen Kollegen haben sich bisher⁶⁾ unserer Auffassung von der Identität des Peganins mit ihrem Vasicin nicht angeschlossen.

Wir haben seinerzeit¹⁾ auch andere Formulierungen für das Peganin in Betracht gezogen, darunter die Formeln IV und V, welche ein weiteres Ringsystem an Stelle der ungesättigten aliphatischen Seitenkette der Formel I aufweisen. Für Formel I sprach die Entstehung der erwähnten Säure III, die allerdings auch bei Zutreffen der Konstitutions-Formeln IV



und V möglich war, und die Bildung der Verbindung $C_{11}H_{16}N_2$ bei der Reduktion mit Zinn und Salzsäure. Auffallen mußte die Unmöglichkeit, die Allylgruppe katalytisch zu hydrieren, so daß wir wieder die Formeln IV und V in den Kreis unserer Betrachtungen zogen⁵⁾. Durch die Darstellung des in der Literatur beschriebenen 3-Allyl-1.2.3.4-tetrahydro-chinazolins⁷⁾, welches nicht mit dem von uns durch Reduktion von Peganin erhaltenen, bei 69—70° schmelzenden Stoffe¹⁾ identisch war (obgleich diese Identität im Falle des Zutreffens von Formel I für Peganin vorauszusehen gewesen wäre), konnten wir uns nunmehr davon überzeugen, daß die For-

⁴⁾ E. Späth u. F. Kuffner, B. **67**, 868 [1934].

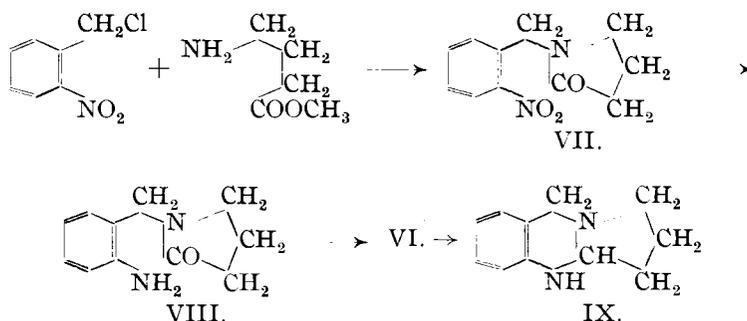
⁵⁾ E. Späth u. F. Kuffner, B. **67**, 1494 [1934].

⁶⁾ K. S. Narang u. J. N. Rây, Current Science **2**, 388 [1934].

⁷⁾ C. Paal u. K. Stollberg, Journ. prakt. Chem. [2] **48**, 569 [1893].

mel I für Peganin nicht in Frage kommen kann. Zu dem gleichen Ergebnis gelangte Robinson⁸⁾ durch direkte Synthese der Verbindung I; er bevorzugte schließlich die Formel IV für das Alkaloid, die auch uns⁵⁾ gewisse Vorzüge gegenüber V zu haben schien, da nämlich die Säure III in beiden Fällen nur unter Verlust einer Molekel CO₂ aus einem primären Oxydationsprodukt von IV oder V entstehen kann, und da Carboxylgruppen in Stelle 2 des Chinazolon-Ringes (Bezifferung s. III) nicht spontan abgespalten werden⁹⁾. Bei weiterer Durchsicht der Literatur fanden wir aber, daß bei Gegenwart eines negativen Restes (Phenyl) in Stelle 3 die Carboxylgruppe bei 2 schon beim Ansäuern der Lösung des Salzes leicht abgespalten wird¹⁰⁾. Da auch die Säure III einen sauren Rest am Stickstoff trägt, fiel damit ein wichtiges Argument gegen die Formel V weg.

Zur völligen Klärung des Peganin-Skelettes führten wir zunächst die Synthese der Verbindung VI aus, die in nahem Zusammenhange zur Formel V steht. *o*-Nitro-benzyl-chlorid wurde mit dem aus Pyrrolidon erhältlichen 4-Amino-buttersäure-methylester kondensiert und das erhaltene *N*-[*o*-Nitro-benzyl]-pyrrolidon (VII), das bei 102 bis 103° schmolz, mit Zinnchlorür in salzsaurem Lösung reduziert. So entstand das *N*-[*o*-Amino-benzyl]-pyrrolidon (VIII) vom Schmp. 74.5—75.5°, welches bei der Einwirkung von POCl₃ glatt in die Base VI überging. Da diese mit dem Produkt der Reduktion von Chlor-desoxypeganin mit Zink und Essigsäure (Schmp. 101—102°) identisch war, ist nun auch die Formel IV für das Alkaloid sicher auszuschließen. Im Peganin ist daher das Ringsystem VI nachgewiesen.



Die Konstitution der Base VI wurde durch die Reduktion zu der Base IX, die auch aus Peganin direkt erhalten werden kann, gesichert. Auch die synthetische Base VI gab bei der Reduktion die gleiche Verbindung.

Das Peganin ist als ein Oxy-Derivat der Base VI anzusehen. Die Stellung der Hydroxylgruppe in 3, wie sie die Formel V angibt, wäre die einfachste Erklärung der Umsetzungen des Peganins. Ebenso wahrscheinlich sind auch Formeln, welche die Hydroxylgruppe bei 2 oder 5 tragen. Wir werden versuchen, diese Frage durch Synthese der endgültigen Entscheidung zuzuführen.

⁸⁾ T. M. Reynolds u. R. Robinson, Nature **134**, 142 [1934].

⁹⁾ P. Grieß, B. **18**, 2419 [1885].

¹⁰⁾ C. Paal u. F. Krecke, B. **24**, 3049 [1891].

Beschreibung der Versuche.

Kondensation von *o*-Nitro-benzyl-chlorid mit 4-Amino-buttersäure-methylester.

5 g Pyrrolidon¹¹⁾ wurden mit einer Lösung von 15 g krystallisiertem Bariumhydroxyd in 50 ccm Wasser 3 Stdn. unter Rückfluß, dann noch 2 Stdn. auf dem Wasserbade erhitzt. Nach dem Verdünnen wurde das Barium mit CO₂ ausgefällt, klar filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde zur Veresterung in 150 ccm methylalkohol. HCl gelöst und 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nun wurde bei gutem Vakuum eingedampft, in 100 ccm Methylalkohol gelöst, mit Na-Methylat-Lösung neutralisiert, 4.17 g *o*-Nitro-benzyl-chlorid (Kahlbaum) zugefügt und mit 38 ccm 5.5-proz. Na-Methylat-Lösung 24 Stdn. auf 60° erwärmt. Dann wurden noch 10 ccm der Methylat-Lösung zugefügt, wieder 24 Stdn. erwärmt, abgesaugt und die klare alkalische Lösung im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit Wasser und Äther aufgenommen, reichlich NaCl zugefügt und mehrmals ausgeäthert. Der Äther-Rückstand wurde bei 0.02 mm Druck von den unter 120° (Luftbad) siedenden Anteilen befreit und das Nitro-benzylpyrrolidon (VII) bei 130—170°, dann bei 150—160° Luftbad-Temperatur destilliert (3.40 g). Schmp. nach dem Umlösen aus absol. Äther: 102—103° (2.85 g, VII).

4.150 mg Sbst.: 9.095 mg CO₂, 1.97 mg H₂O (Pregl).

C₁₁H₁₃O₃N₂. Ber. C 59.97, H 5.49. Gef. C 59.77, H 5.31.

Reduktion des *o*-Nitro-benzyl-pyrrolidons zum Amino-benzylpyrrolidon und Ringschluß zur Base VI.

1.355 g der Verbindung VII wurden in 50 ccm Eisessig gelöst, mit 50 ccm rauchender HCl versetzt, 8.13 g krystallisiertes Zinnchlorür eingetragen, kurz erwärmt, 20 ccm Wasser zugefügt und noch 1/2 Stde. bei 85° gehalten. Nach dem Stehen über Nacht wurde mit NaCl gesättigt, mit KOH alkalisch gemacht, bis klare Lösung eintrat, und mit reinem Äther extrahiert. Das *o*-Amino-benzyl-pyrrolidon (VIII) ging bei 130—135° (Luftbad) und 0.01 mm über. Schmp. im Vakuum-Röhrchen nach zweimaligem Umlösen aus Äther-Petroläther: 74.5—75.5° (1.096 g).

4.292 mg Sbst.: 10.930 mg CO₂, 2.750 mg H₂O.

C₁₁H₁₄ON₂. Ber. C 69.43, H 7.42. Gef. C 69.45, H 7.17.

0.25 g der Verbindung VIII wurden mit 15 ccm Phosphoroxychlorid 1 1/2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt, dann unter Kühlung mit Wasser versetzt, stark alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Der Extrakt ging bei 0.02 mm und 100° (Luftbad) über und wog 0.213 g. Schmp. der Base VI im Vakuum-Röhrchen nach mehrmaliger Hochvakuum-Destillation: 99—100°.

8.562 mg Sbst.: 24.060 mg CO₂, 5.380 mg H₂O.

C₁₁H₁₂N₂. Ber. C 76.69, H 7.03. Gef. C 76.64, H 7.03.

Darstellung der Base VI aus Chlor-desoxypeganin.

1.10 g Chlor-desoxypeganin wurden in 50 ccm Eisessig gelöst, 30 g Zinkstaub eingetragen und 1/2 Stde. mechanisch gerührt; dann wurden 50 ccm

¹¹⁾ J. Tafel u. M. Stern, B. **33**, 2224 [1900]; vergl. E. Späth u. F. Breusch, Monatsh. Chem. **50**, 349 [1928].

Wasser zugesetzt, $\frac{1}{2}$ Stde. gerührt, 20 ccm HCl (1:1) zugefügt und wieder $\frac{1}{2}$ Stde. gerührt. Nach dem Stehen über Nacht wurde abgesaugt, mit heißer verd. HCl nachgewaschen, alkalisch gemacht und ausgeäthert (0.875 g). Im Hochvakuum destilliert und eingeschmolzen. Schmp. 101—102°. Keine Depression mit der aus VIII dargestellten Base VI (Schmp. 99—100°).

0.298 g dieser Verbindung (aus Chlor-desoxypeganin) wurden in 35 ccm absol. Äthylalkohol gelöst, 2 g fein zerschnittenes Na eingetragen und unter Rückfluß bis zur Auflösung des Metalles erhitzt. Mit verd. Salzsäure angesäuert, im Vakuum vom Alkohol befreit, alkalisch gemacht, mit NaCl gesättigt und mit Äther extrahiert. Rückstand bei 0.02 mm Druck destilliert (0.273 g). Schmp. nach Umlösen aus Petroläther und neuerlicher Destillation im Hochvakuum: 71—72° im Vakuum-Röhrchen. Keine Depression mit der aus Peganin durch Reduktion mit Na und Amylalkohol erhaltenen Verbindung IX¹⁾.

0.033 g der aus VIII gewonnenen Base VI wurden ebenfalls mit Na und Äthylalkohol reduziert. Schmp. 71—73°, keine Depression mit Base IX aus Chlor-desoxypeganin.

Identität von Peganin mit Vasicin (Krishna).

Eine kleine Probe des Originalpräparates von Prof. Krishna (Lahore), welches im Vakuum-Röhrchen bei 201—203° schmolz, wurde im Hochvakuum sublimiert. Schmp. im evakuierten Röhrchen: 211—212° nach Sintern bei 210°. Mischprobe mit Peganin, das gleichfalls im Hochvakuum sublimiert worden war: 211—212° nach Sintern bei 210°.

103. Ernst Späth und Friedrich Becke: Über ein neues Kakteen-Alkaloid, das Anhalinin, und zur Konstitution des Anhalonins (XIII. Mitteil. über Kakteen-Alkaloide).

(Eingegangen am 7. Februar 1935.)

Obwohl Anhalonium Lewinii^{1) 2) 3)} schon mehrfach auf seine basischen Inhaltsstoffe untersucht worden war, schien es uns doch von Wert, nochmals eine Bearbeitung dieser Droge vorzunehmen, da wir vermuteten, noch andere ähnlich gebaute Alkaloide darin auffinden zu können. Leider standen uns nur 1330 g einer getrockneten und ziemlich alten Droge zur Verfügung, die wir dem Entgegenkommen des Herrn Generalkonsuls Schwarz (Mexico) verdanken.

Wir waren bestrebt, die Isolierung der einzelnen Basen auf möglichst einwandfreie Weise zu bewerkstelligen, namentlich aber das Alkaloid-Gemisch, wie wir es durch Extraktion mit reinem Alkohol bei Raum-Temperatur erhalten hatten, gleich in zwei chemisch charakterisierte Anteile zu zerlegen: in einen in Lauge löslichen Anteil (Phenol-Basen) und in einen lauge-unlöslichen Anteil (Nicht-Phenol-Basen). Dadurch konnten wir auf die verlust-bringende Trennungsmethode mittels Quecksilberchlorids, wie sie Heffter²⁾ anwandte, sowie auf das Trennungs-Verfahren, das auf der

¹⁾ L. Lewin, Arch. exper. Pathol. u. Pharmakol. **24**, 401 [1888], **34**, 374 [1894].

²⁾ A. Heffter, B. **27**, 2975 [1894], **29**, 225 [1896].

³⁾ E. Kauder, Arch. d. Pharmaz. **237**, 190 [1899].