

ein weißer Niederschlag entsteht. Beim Umkrystallisieren aus Eisessig verbleibt ein unlösliches Pulver, das laut Analyse das Trisulfamid des Diamino-ditolyls darstellt; Schmp. 260—261<sup>0</sup>.

7.226 mg Sbst.: 0.2646 ccm N (21<sup>0</sup>, 755 mm). — C<sub>35</sub>H<sub>34</sub>O<sub>6</sub>N<sub>2</sub>S<sub>3</sub>. Ber. N 4.15. Gef. N 4.2.

Das Disulfamid, das überwiegend entstanden ist, bildet aus Eisessig Blättchen vom Schmp. 162—163<sup>0</sup>.

6.148 mg Sbst.: 0.2862 ccm N (18<sup>0</sup>, 757 mm). — C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>. Ber. N 5.4. Gef. N 5.4.

Das Trisulfamid läßt sich durch Erhitzen mit Natriumalkoholat in Alkohol zum Disulfamid verseifen. Gesamtausbeute an Disulfamid 9.5 g.

*N, N'*-Di-*p*-toluolsulfonyl-6.6'-di-[methyl-amino]-ditolyl-(2.2'): Man versetzt eine Lösung von 8.6 g Disulfamid in 100 ccm Aceton und 50 ccm Wasser im Verlaufe von 2 Stdn. mit 15 g Dimethylsulfat und etwa 100 ccm 10-proz. Natronlauge. Nach mehrstdg. Schütteln scheidet sich ein weißes Krystallpulver ab, das nach dem Umlösen aus Eisessig bei 233—234<sup>0</sup> schmilzt. Ausbeute 9 g.

4.199 mg Sbst.: 0.1921 ccm N (20<sup>0</sup>, 749 mm). — C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>S<sub>2</sub>. Ber. N 5.1. Gef. N 5.3.

6.6'-Di-[methyl-amino]-ditolyl-(2.2'): Eine Lösung von 0.1 g 4.5.9.10-Tetramethyl-9.10-dihydro-phenazon in etwa 5 ccm 10-proz. Salzsäure kocht man 10 Min. mit Zinkstaub. Nach dem Filtrieren macht man ammoniakalisch, wobei ein krystalliner Niederschlag entsteht, der aus verd. Alkohol Nadeln vom Schmp. 104—105<sup>0</sup> bildet. Zur Identifizierung des entstandenen Di-[methyl-amino]-ditolyls behandelte man die Base nach der soeben beschriebenen Methode mit *p*-Toluol-sulfochlorid. Das Reaktionsprodukt schmilzt nach dem Reinigen aus Eisessig bei 233—234<sup>0</sup> und gibt mit dem oben dargestellten *N, N'*-Di-*p*-toluolsulfonyl-6.6'-di-[methyl-amino]-ditolyl-(2.2') keine Schmelzpunkts-Depression.

## 182. Ernst Späth, Fritz Kuffner und Norbert Platzer: Über Peganin (Vasicin) und seine Derivate.

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

(Eingegangen am 13. April 1935.)

Durch eine übersichtliche Synthese konnten wir kürzlich die Konstitution des Peganins in einwandfreier Weise endgültig feststellen<sup>1)</sup>. Es ist nach diesem Befunde das optisch inaktive 3-Oxy-Derivat (I) des von uns sowohl aus Peganin als auch synthetisch<sup>2)</sup> gewonnenen Pegens-(9) (II).

Das Peganin, dessen Struktur keine Ähnlichkeit mit anderen Naturstoffen aufweist, und das sich durch mannigfaltige Umsetzungen als interessantes und reaktions-fähiges Alkaloid erwiesen hat, kommt auch in *Adhatoda Vasica* Nees vor, wo es unter der Bezeichnung *Vasicin* von indischen Kollegen mehrfach, aber nicht abschließend, untersucht wurde. Einige ihrer Ergebnisse regten uns zur Prüfung, gelegentlich auch zur Richtigstellung an.

Die ältesten Formeln für *Vasicin* (III)<sup>3)</sup> und *Peganin* (IV)<sup>4)</sup> enthielten einen Chinazolin-Ring, der eine aliphatische Seitenkette aufwies. Ghose,

1) E. Späth, F. Kuffner u. N. Platzer, B. **68**, 699 [1935].

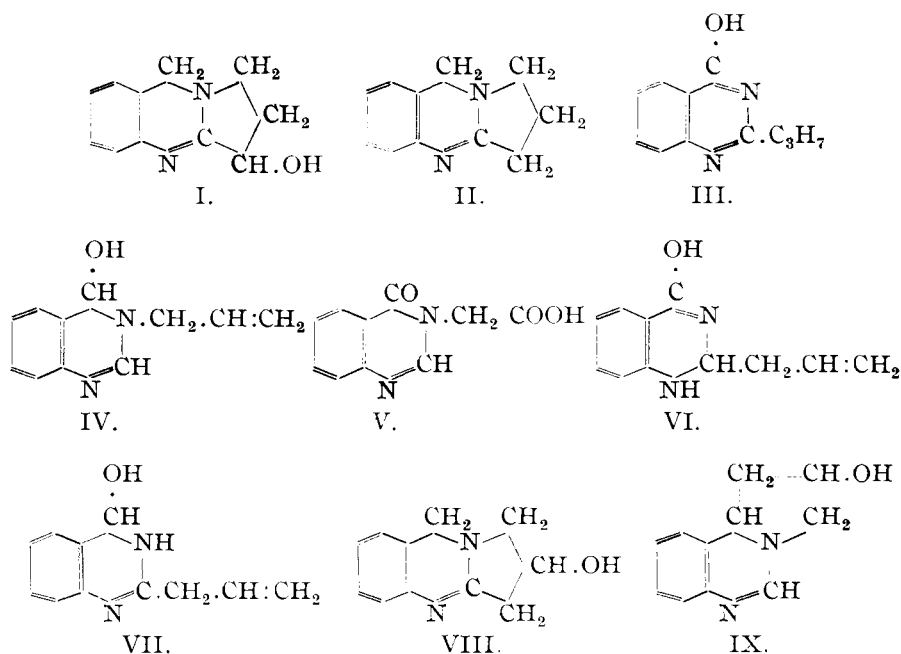
2) E. Späth, F. Kuffner u. N. Platzer, B. **68**, 497 [1935].

3) T. P. Ghose, Quart. Journ. Indian chem. Soc. **4**, 1 [1927]; C. **1927**, II 439.

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

Krishna, Narang und Rây<sup>5)</sup> schrieben dem Vasicin die Formel VI zu, nachdem De und Rây durch eine interessante Synthese die Formel III (Ghose) als unzutreffend erwiesen hatten. Während die von uns seinerzeit bevorzugte Formel IV der Entstehung von [4-Oxo-3,4-dihydro-chinazoly]-3-essigsäure (V) bei der Oxydation von Peganin in einfachster Weise Rechnung trug, versuchten Narang und Rây durch Annahme von Zwischenprodukten dieses experimentelle Ergebnis mit der Formel VI<sup>7)</sup> oder mit einer neuen, von ihnen aufgestellten Formel VII<sup>8)</sup> vereinbar zu machen. Da wir indessen die Struktur I für die beiden Alkaloide bewiesen haben, sind diese Erklärungen nicht mehr in Betracht zu ziehen.

Aus verschiedenen Gründen mußten seinerzeit auch tricyclische Formeln, wie VIII und IX, weiter im Auge behalten werden<sup>2) 9)</sup>, in welchen ein N-Atom bicyclisch gebunden ist. Gegen solche Formeln sprach aber zunächst die



Tatsache, daß bei der energischen Reduktion von Peganin und von Pegan (Desoxy-tetrahydro-peganin, X) eine Base  $C_{11}H_{16}N_2$  erhalten wurde<sup>2)</sup>, die wegen ihrer Elementar-zusammensetzung kein tricyclisches Benzolderivat sein konnte. Da aber nach unseren synthetischen Ergebnissen an der tricyclischen

<sup>5)</sup> T. P. Ghose, S. Krishna, K. S. Narang u. J. N. Rây, Journ. chem. Soc. London **1932**, 2740.

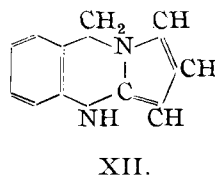
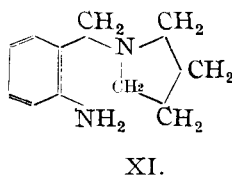
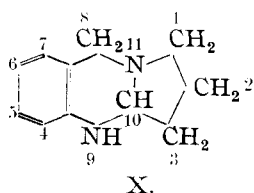
<sup>6)</sup> A. K. De u. J. N. Rây, Quart. Journ. Indian chem. Soc. **4**, 541 [1927]; C. **1928**, I 1774.

<sup>7)</sup> K. S. Narang u. J. N. Rây, Current Science **2**, 388 [1934]; C. **1934**, II 613.

<sup>8)</sup> K. S. Narang u. J. N. Rây, Journ. Soc. chem. Ind., Chem. and Ind. **53**, 698 [1934]; C. **1935**, I 1557.

<sup>9)</sup> E. Späth u. F. Kuffner, B. **67**, 1494 [1934].

Struktur (I) des Peganins keinerlei Zweifel mehr besteht, mußte die Dauer-Reduktion von Peganin oder Pegan mittels Zinns und Salzsäure von einer Ringöffnung begleitet sein, und es schien uns notwendig, die Konstitution der Base  $C_{11}H_{16}N_2$  (Desoxy-hexahydro-peganin) zu ermitteln. Diese Verbindung, welche wir früher als Öl beschrieben haben, kristallisiert und schmilzt im Vakuum-Röhrchen bei 31—32°. Je nach der Stelle, an welcher die Ringsprengung eintritt, kamen für diese Base mehrere Formeln in Betracht, von welchen uns die Konstitution XI des *N*-[*o*-Amino-benzyl]-pyrrolidins die wahrscheinlichste schien. Zur Synthese dieser Verbindung kondensierten wir *o*-Nitro-benzylchlorid mit Pyrrolidin zum *N*-[*o*-Nitro-benzyl]-pyrrolidin, das sich leicht zu der gesuchten Verbindung XI reduzieren ließ. Nach dem Schmelz- und Misch-Schmelzpunkt ist diese Base mit dem Reduktionsprodukt von Peganin und Pegan identisch; die Ringspaltung erfolgt also zwischen den Atomen 9 und 10 des Pegan-Skelettes, dessen Struktur dadurch neuerlich gestützt wird, während damit die älteren Formeln des Peganins (Vasicins), wie III, IV, VI, VII und IX, nicht in Einklang zu bringen wären.



Der Schmelzpunkt des Vasicins wurde von Sen und Ghose<sup>10)</sup> mit 190—191° angegeben, von De und Rây auf 196° korrigiert<sup>6)</sup>. Auch diese Angabe ist unrichtig, da wir uns durch die Untersuchung eines von Prof. Krishna (Lahore) im Austausch gegen Peganin zur Verfügung gestellten Vasicins<sup>2)</sup>, sowie von Vasicin (Merck)<sup>11)</sup> davon überzeugen konnten, daß der Schmp. von Vasicin ebenso wie der von Peganin bei 211—212° im Vak.-Röhrchen liegt. Durch Misch-Schmelzpunkte der freien Basen und gewisser Derivate haben wir mit Sicherheit die Identität der beiden Alkaloide nachgewiesen<sup>2)</sup><sup>11)</sup>. Dazu kam noch, daß bei weiteren Derivaten, die von beiden Naturstoffen bekanntgeworden sind, die Schmelzpunkte völlig gleich lagen, wenn auch in diesen Fällen keine Mischproben vorgenommen wurden, so bei den Verbindungen X und bei dem unten beschriebenen Produkt der energischen Acetylierung von Peganin bzw. Vasicin.

Dennoch bezweifelten Narang und Rây<sup>7)</sup> die Identität der Alkaloide, besonders wegen der Acetylierungsprodukte. Wir haben zur Prüfung dieser Frage unsere Versuche<sup>4)</sup> und die von Ghose, Krishna, Narang und Rây<sup>5)</sup> über die Acetylderivate geprüft und gefunden, daß bei der von Späth und Nikawitz beschriebenen milden Einwirkung von Essigsäureanhydrid bei Wasserbad-Temperatur ein öliges Produkt entsteht, dessen Krystallisation gelang, und das bei 122—123° schmilzt. Es weist die normale Zusammensetzung auf und ist, wie schon angegeben<sup>4)</sup>, sehr leicht zu Peganin verseifbar. In dieser Verbindung liegt zweifellos das wahre *O*-Acetyl-

<sup>10)</sup> J. N. Sen u. T. P. Ghose, Quart. Journ. Indian chem. Soc. **1**, 315 [1924]; C. **1925**, II 1767.

<sup>11)</sup> E. Späth u. F. Kuffner, B. **67**, 868 [1934].

peganin vor. Beim Kochen von Peganin mit Essigsäure-anhydrid bildete sich dagegen die von Ghose, Krishna, Narang und Rây<sup>5)</sup> beschriebene, bei 165° schmelzende Verbindung, für die wir die Bruttoformel  $C_{13}H_{12}ON_2$  bestätigen konnten. Während die indischen Kollegen in dieser Verbindung keine Acetylgruppe annahmen, gelang uns durch Erwärmen mit 2-proz. KOH die Verseifung zu einer Base, welche zwar bei 210—211° schmolz, aber nach der Mischprobe nicht mit dem Peganin identisch war. Sie besaß die Zusammensetzung  $C_{11}H_{10}N_2$  und ging bei sehr gemäßigter Einwirkung von Essigsäure-anhydrid wieder in die Verbindung vom Schmp. 165° über, welche daher sicher das normale *N*-Acetyl-Derivat der Base  $C_{11}H_{10}N_2$  ist. Dieser kommt jedenfalls die Formel eines Pegadiens mit einem acetylierbaren N-Atom zu, vielleicht nach der Konstitution XII. Die für das Acetylierungsprodukt (Schmp. 165°) von Ghose, Krishna, Narang und Rây<sup>5)</sup> angemessene Formel trifft zweifellos nicht zu.

Wir hatten gehofft, daß es möglich sein werde, unsere synthetischen Versuche über das Peganin ungestört zu Ende führen zu können. Inzwischen haben sowohl Robinson<sup>12)</sup> (Oxford) als auch Adams<sup>13)</sup> (Urbana, Ill.) über dieses Problem gearbeitet; wir nehmen diese Tatsache in der Weise zur Kenntnis, daß wir in ähnlichen Fällen die gleiche Entschlußfreiheit in der Wahl unserer Probleme in Anspruch nehmen werden, ein Verfahren, gegen welches bekanntlich von manchen Autoren Protest eingelegt wird.

Einige Überlegungen von Robinson<sup>12)</sup> haben sich als nicht zutreffend erwiesen. Die von ihm bevorzugte Formel VIII kommt nicht in Betracht, ebenso tragen auch seine Bemerkungen über die optische Inaktivität des Peganins nicht der Tatsache Rechnung, daß es eine Anzahl Naturstoffe gibt, die trotz des Vorhandenseins eines asymmetrischen C-Atomes in der Racemform auftreten. Dazu gehört, wie wir feststellen konnten, auch das Peganin.

In der Abhandlung von Adams<sup>13)</sup> wurde das oxalsaure Salz des Pegans (X) als Öl beschrieben, während wir es in kristallisiertem Zustande (Schmp. 146—148° unt. Zers.) erhielten. Für die Verbindung II gab er den Schmp. 87—88° an, der nach Ghose<sup>3)</sup> einem Hydrat dieser Base zuzuschreiben ist; die von uns dargestellte und analysierte wasser-freie Base (Pegan-9) schmilzt dagegen bei 102—103°.

Bei der Reduktion von Peganin haben wir jetzt das von Späth und Nikawitz<sup>4)</sup> beobachtete Nebenprodukt in größerer Menge rein erhalten; es besaß die Zusammensetzung  $C_{11}H_{14}ON_2$ , war also als Dihydro-peganin (Pegan-3-ol) aufzufassen. Der Schmelzpunkt dieser Base lag bei 132—133°.

### Beschreibung der Versuche.

Synthese von *N*-[*o*-Amino-benzyl]-pyrrolidin (XI).

2.00 g Pyrrolidin (F. Hoffmann-La Roche) wurden mit 2.42 g *o*-Nitro-benzylchlorid und 50 ccm absol. Alkohol 30 Stdn. unter Rückfluß auf dem Wasserbade erlitzt, dann mit 50 ccm 5-proz. HCl angesäuert und im Vakuum vom Alkohol befreit. Die salzsaure Lösung wurde 3-mal mit Äther ausgeschüttelt, dann ätzalkalisch gemacht und nunmehr 5-mal

<sup>12)</sup> T. M. Reynolds u. R. Robinson, Nature **134**, 142 [1934].

<sup>13)</sup> W. E. Hanford, P. Liang u. R. Adams, Journ. Amer. chem. Soc. **56**, 2780 [1934].

ausgeäthert. Der Rückstand ging bei 1 mm und 100—115° (Luftbad) über. Ausbeute 2.59 g, d. s. 44.7% d. Th.

3.043 mg Sbst.: 11.945 mg CO<sub>2</sub>, 3.025 mg H<sub>2</sub>O (Pregl).

C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>. Ber. C 64.04, H 6.84. Gef. C 64.60, H 6.71.

1.240 g des so erhaltenen *N*-[*o*-Nitro-benzyl]-pyrrolidins wurden in 20 ccm rauchender HCl gelöst und 8.18 g kryst. Zinnchlorür zugefügt. Die Lösung wurde 1½ Stdn. auf dem Wasserbade erhitzt, mit NaCl gesättigt, unter Kühlung ätzalkalisch gemacht und mit Äther flott extrahiert. Der Äther wurde vorsichtig eingedampft und der Rückstand bei 100—110° im Hochvakuum destilliert. Die Verbindung XI krystallisierte bei Tiefkühlung leicht. Schmp. 31—32°, keine Depression im Gemisch mit „Desoxyhexahydro-peganin“ aus Pegan<sup>2</sup>). Ausbeute 1.032 g, d. s. 97.2% d. Th.

4.637 mg Sbst.: 12.690 mg CO<sub>2</sub>, 3.675 mg H<sub>2</sub>O (Pregl).

C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>. Ber. C 74.96, H 9.15. Gef. C 74.64, H 8.87.

Reduktion von Peganin zu Pegan-3-ol (Dihydro-peganin) und Pegan.

3.05 g Peganin wurden in Isoamylalkohol nach den Angaben von Späth und Nikawitz mit Na reduziert<sup>4</sup>). Zur Aufarbeitung wurde mit 200 ccm Wasser versetzt, mit 60 ccm konz. HCl angesäuert, der Amylalkohol im Vakuum mit Wasser übergetrieben, die saure Lösung ausgeäthert, stark alkalisch gemacht und dann 4-mal mit Äther ausgeschüttelt; schließlich wurde noch mit Äther im Extraktor erschöpft. Die vereinigten alkalischen Äther-Auszüge wurden bei 1 mm fraktioniert; dabei wurden zwei Fraktionen bei 125° und bei 160—170° erhalten, während ein ziemlich bedeutender höhersiedender Rückstand verblieb (0.87 g). Die von 125—170° übergehenden Anteile wurden in Äther gelöst, eingengt und mit Pegan-3-ol geimpft. Die reichlich ausgeschiedenen Krystalle wurden nach 1-stdg. Stehen im Eis-Schrank abgesaugt, mit Äther gewaschen und im Hochvakuum bei 160° übergetrieben. Schmp. nach dem Umlösen aus Äther unter Druck bei 100° und aus Wasser: 132—133°. Ausbeute an Pegan-3-ol: 0.193 g.

3.783 mg Sbst.: 9.635 mg CO<sub>2</sub>, 2.590 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>ON<sub>2</sub>. Ber. C 69.43, H 7.42. Gef. C 69.46, H 7.66.

Die ätherischen Mutterlaugen dieser Verbindung wurden mehrmals im Hochvakuum bei 125° fraktioniert. Schmp. des Pegans: 69—70°. Ausbeute 1.519 g (X) = 53.8% d. Th.

#### Darstellung von *O*-Acetyl-peganin<sup>4</sup>).

0.50 g Peganin wurden mit 7.5 g Essigsäure-anhydrid 1 Stde. im Wasserbade erhitzt, im Vakuum eingedampft und der Rückstand 2-mal im Hochvakuum bei 175—185° (Luftbad) übergetrieben. Die Verbindung wurde 2-mal aus Benzol-Petroläther umgelöst und schmolz, wenn sie nicht offen liegen gelassen wurde, bei 122—123° im Vakuum-Röhrchen. Ausbeute 0.26 g, d. s. 42.5% d. Th.

4.214 mg Sbst.: 10.460 mg CO<sub>2</sub>, 2.505 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>. Ber. C 67.79, H 6.13. Gef. C 67.70, H 6.65.

Verseifung von *O*-Acetyl-peganin: 0.107 g *O*-Acetyl-peganin wurden in 10 ccm 2-proz. heiße wäßrige Kalilauge eingetragen. Zuerst bildete sich ein Öl, das bald in Lösung ging. Nun wurde 5 Min. gekocht, nach dem Erkalten abgesaugt, die Mutterlauge mit Chloroform 2-mal ausgeschüttelt und der

Rückstand 2-mal im Hochvakuum bei 180—190° (Luftbad) sublimiert. Nach dem Schmelz- und Misch-Schmp. lag Peganin vor. Ausbeute 0.075 g, d. s. 85.8% d. Th.

#### Darstellung von *N*-Acetyl-pegadien.

0.50 g Peganin wurden mit 5 ccm Essigsäure-anhydrid auf dem Drahtnetz 2 $\frac{1}{2}$  Stdn. im gelinden Sieden erhalten, die dunkel gefärbte Lösung im Vakuum eingedampft und der Rückstand bei 0.03 mm 2-mal fraktioniert. Die bei 180—190° (Luftbad) übergelenden Anteile (0.376 g) wurden aus Äther bei 100° unter Druck umgelöst und dann aus Methylalkohol. Schmp. im Vak.-Röhrchen: 163—164.5°. Ausbeute 0.158 g = 28.0% d. Th.

4.124 mg Sbst.: 11.145 mg CO<sub>2</sub>, 2.050 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>ON<sub>2</sub>. Ber. C 73.55, H 5.70. Gef. C 73.70, H 5.56.

Verseifung von *N*-Acetyl-pegadien und Acetylierung von Pegadien: 0.7 g *N*-Acetyl-pegadien wurden mit 500 ccm 2-proz. wäßriger Kalilauge  $\frac{3}{4}$  Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die Verbindung ging bald in Lösung, und nach 10 Min. schieden sich Krystalle von Pegadien (XII) aus. Sie wurden abgesaugt und die Mutterlauge mit Äther extrahiert. Nach der Hochvakuum-Sublimation bei 180° (Luftbad) lag der Vak.-Schmp. bei 210—211°. Depression mit Peganin. Ausbeute 0.51 g, d. s. 90.9% d. Th.

4.765 mg Sbst.: 13.575 mg CO<sub>2</sub>, 2.635 mg H<sub>2</sub>O. — 3.557 mg Sbst.: 10.125 mg CO<sub>2</sub>, 1.770 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>. Ber. C 77.61, H 5.92.

Gef. „ 77.70, 77.63, „ 6.19, 5.57.

0.05 g Pegadien wurden mit 1 ccm Essigsäure-anhydrid 3 Min. zum Sieden erhitzt, im Vakuum eingedampft und der Rückstand bei 0.03 mm sublimiert. Schmp. 165° im Vak.-Röhrchen; keine Depression mit *N*-Acetyl-pegadien.

### 183. Ernst Späth und Matthias Pailer: Über eine neue Synthese des Angelicins (aus *Angelica Archangelica* L.) (XIV. Mitteil. über natürliche Cumarine).

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

(Eingegangen am 13. April 1935.)

In einer kürzlich erschienenen Abhandlung haben wir gezeigt, daß das von Späth und Pesta<sup>1)</sup> aus der Wurzel von *Angelica Archangelica* L. isolierte Angelicin auch auf synthetischem Wege erhalten werden kann<sup>2)</sup>. Wir kondensierten damals Umbelliferon-Natrium mit Brom-acetal und erhielten, allerdings nur in geringer Ausbeute, den gesuchten Naturstoff. Diese Synthese stützte die von Späth und Pesta auf analytischem Wege bewiesene Konstitutionsformel des Angelicins (IV), das als Furo-2'.3':7.8-cumarin aufzufassen war.

Unter den Bedingungen dieser Synthese scheint das Brom-acetal als Äthylierungsmittel wirken zu können, wodurch ein größerer Teil des Umbelliferons der gewünschten Umsetzung entzogen wird und in verhältnismäßig reichlicher Ausbeute in Umbelliferon-äthyläther übergeht. Daher waren unsere Bestrebungen darauf gerichtet, eine Methode zur Synthese

<sup>1)</sup> E. Späth u. O. Pesta, B. **67**, 853 [1934].

<sup>2)</sup> E. Späth u. M. Pailer, B. **67**, 1212 [1934].