

mit wenig Wasser von der Essigsäure befreit und aus 25 ccm heißem Wasser umgelöst. Beim Abkühlen krystallisiert die Substanz in farblosen Blättchen aus. Sie werden aus Wasser mit Tierkohle nochmals umgelöst. Ausbeute 4 g = 42% d. Th. Die Mutterlauge, welche noch etwa die Hälfte des angewendeten Ausgangsmaterials enthält, wird im Vakuum eingedampft und scharf getrocknet. Man erhält einen stark hygroskopischen Sirup, aus dem bisher keine einheitliche Substanz isoliert werden konnte. Der 1-*p*-Tosyl-2,5-anhydro-hexit ist leicht löslich in Alkohol und heißem Wasser, schwer löslich in Äther, Benzol und Benzin. Schmp. 146°. Die Substanz läßt sich aus dem 5,6-Anhydro-Derivat auch durch Erhitzen mit *n*-Schwefelsäure darstellen. Sie ist sehr beständig gegen Säuren, nach 2-stdg. Kochen in *n*-Schwefelsäure konnte man sie fast quantitativ unverändert zurückgewinnen. Bei der Oxydation mit Bleitetraacetat in Eisessig (bei 15—20°) verbraucht sie in etwa 9 Stdn. 1 Mol. Sauerstoff, dann hört die Oxydation auf. Die alkalische Abspaltung der *p*-Tosyl-Gruppe führte bisher zu keinem einheitlichen Produkt.

$$[\alpha]_D^{20} = +3.8^{\circ} \text{ (Pyridin, } c = 2.63\text{)}.$$

4.445 mg Subst. : 8.015 mg CO<sub>2</sub>, 2.205 mg H<sub>2</sub>O. — 5.432 mg Subst. : 3.41 ccm *n*/<sub>100</sub>-NaOH. C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>7</sub>S (318.2). Ber. C 49.02, H 5.70, S 10.07. Gef. C 49.18, H 5.55, S 10.10.

Tritylierung: 0.5 g 1-*p*-Tosyl-2,5-anhydro-hexit werden in 3 ccm Pyridin mit 0.4 g Tritylchlorid 48 Stdn. bei 15—20° aufbewahrt. Dann gießt man das Produkt in Wasser und nimmt das ausgefallene Öl in Chloroform auf. Die Chloroform-Lösung schüttelt man mit Wasser aus, trocknet mit Natriumsulfat und dampft im Vakuum ein. Man erhält einen zähen Sirup, der auch nach längerem Stehen nicht krystallisiert gewonnen werden konnte.

$$[\alpha]_D^{20} = +16.3^{\circ} \text{ (Pyridin, } c = 3.37\text{)}.$$

## 276. Ernst Späth, Friedrich Kuffner und Norbert Platzer: Über die Spaltung des Peganins (Vasicins) in seine optisch aktiven Formen.

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]  
(Eingegangen am 22. Juni 1935.)

Alkaloide kommen, falls sie asymmetrische C-Atome aufweisen, in der Regel nur in einer optisch aktiven Form in der Natur vor, doch sind auch Ausnahmen bekannt geworden. So tritt z. B. das Spartein in Spartium- und Lupinus-Arten<sup>1)</sup>, sowie in Chelidonium majus<sup>2)</sup> in der *l*-Form auf, während es in Sophora- und Thermopsis-Arten rechtsdrehend (= *d*-Pachycarpin)<sup>3)</sup> aufgefunden wurde. Der Antipode des im Tubo-curare enthaltenen *l* Curins<sup>4)</sup> ist das *d*-Bebeerin<sup>5)</sup> der Pareira-Wurzel. Tetrahydro-palmatin kommt in Corydalis cava in der *d*- und *d*, *l*-Form vor, in Corydalis aurea ist die *l*-Base

<sup>1)</sup> J. Stenhouse, A. 78, 20 [1851]; R. Willstätter u. W. Marx, B. 37, 2351 [1904].

<sup>2)</sup> E. Späth u. F. Kuffner, B. 64, 1127 [1931].

<sup>3)</sup> A. Orechoff u. Mitarb., B. 66, 621, 625 [1933].

<sup>4)</sup> R. Boehm, Arch. Pharmaz. 235, 660 [1897].

<sup>5)</sup> E. Späth, W. Leithe u. F. Ladeck, B. 61, 1698 [1928].

entdeckt worden<sup>6)</sup>. Ferner enthalten gewisse pflanzliche Extrakte neben einer optisch aktiven Base auch deren Racemat, das oft einen eigenen Namen besitzt. Hierher gehören u. a. Laudanin und *l*-Laudanidin (Tritopin)<sup>7)</sup>, Gnoscopin und *l*-Narcotin<sup>8)</sup>, Lobelidin und *l*-Lobelin<sup>9)</sup>, Corycavin und *d*-Corycavamin<sup>10)</sup>, Atropin und *l*-Hyoscyamin<sup>11)</sup>, ferner Lupanin<sup>12)</sup> und Stachydrin<sup>13)</sup>. Bei diesen Basen kann man meist annehmen, daß die lebende Pflanze das aktive Alkaloid zunächst produziert, das aber im Laufe der Lagerung, der Extraktion und der Trennung des oft komplizierten Alkaloid-Gemisches z. T. oder völlig racemisiert wird. In manchen dieser Fälle ist leichte Racemisierbarkeit experimentell festgestellt, wie beim *l*-Hyoscyamin und *l*-Narcotin. Schließlich sind auch Alkaloide bekannt, die trotz des Vorhandenseins eines asymmetrischen C-Atoms bisher aus der Pflanze nur in der Racemform isoliert werden konnten, so z. B. Carnegin, Salsolin, Anhalonidin und Pelloitin<sup>14)</sup>, während nahe verwandte Basen, wie Anhalonin und Lophophorin, optisch aktiv auftreten<sup>15)</sup>. Auch bei den Granatapfel-Alkaloiden liegen ähnliche Verhältnisse vor<sup>16)</sup>. Es wäre von Interesse, zu prüfen, ob die Pflanze diese Racemformen direkt aufbaut, oder ob sie erst durch Racemisierungsprozesse gebildet werden.

Wir<sup>17)</sup> haben vor einiger Zeit für das Peganin und das damit identische Vasicin die Konstitution I mit Sicherheit bewiesen. Obwohl diese Formel ein asymmetrisches C-Atom aufweist, zeigen Peganin und Vasicin völlige optische Inaktivität<sup>18)</sup><sup>19)</sup>. Es war von Wichtigkeit, zu untersuchen, ob es möglich ist, das Peganin (Vasicin) in die optisch aktiven Formen zu spalten und diese Verbindungen einer Racemisierung zu unterziehen.

Tatsächlich gelang es leicht, die Spaltung des Peganins in *l*- und *d*-Peganin durchzuführen. Für diese Reaktion bewährte sich vortrefflich die Bildung der weinsauren Salze in methylalkoholischer Lösung. Als man Peganin und *d*-Weinsäure in entsprechenden Mengen-Verhältnissen aus Methylalkohol krystallisieren ließ, schied sich in reichlicher Menge ein Salz aus, das auf eine Molekel Peganin eine Molekel *d*-Weinsäure enthielt. Die aus dem Salz in Freiheit gesetzte Base war stark linksdrehend und konnte

<sup>6)</sup> E. Späth, E. Mosettig u. O. Tröthandl, B. **56**, 875 [1923]; J. Gadamer u. K. F. Knörck, Apoth.-Ztg. **41**, 928 [1926]; R. H. F. Manske, Canad. Journ. Res. **9**, 436 [1933]; C. **1934**, I 1331.

<sup>7)</sup> O. Hesse, A. **282**, 208 [1894]; E. Späth u. E. Bernhauer, B. **58**, 200 [1925]; E. Späth u. R. Seka, B. **58**, 1272 [1925].

<sup>8)</sup> P. Rabe u. A. McMillian, A. **377**, 223 [1910]; W. H. Perkin u. R. Robinson, Journ. chem. Soc. London **99**, 775 [1911].

<sup>9)</sup> H. Wieland, W. Koschara u. E. Dane, A. **473**, 118 [1929].

<sup>10)</sup> E. Späth u. H. Holter, B. **60**, 1891 [1927].

<sup>11)</sup> J. Gadamer, Arch. Pharmaz. **239**, 294 [1901]; W. Will, B. **21**, 1717 [1888].

<sup>12)</sup> E. Schmidt u. L. S. Davis, Arch. Pharmaz. **235**, 192 [1897]; A. Soldaini, Gazz. chim. Ital. **27**, II 191 [1897].

<sup>13)</sup> K. Yoshimura u. G. Trier, Ztschr. physiol. Chem. **77**, 290 [1912].

<sup>14)</sup> E. Späth, Monatsh. Chem. **43**, 477 [1922]; B. **62**, 1021 [1929]; A. Orechhoff u. N. Proskurnina, B. **67**, 878 [1934].

<sup>15)</sup> E. Späth u. J. Gangl, Monatsh. Chem. **44**, 103 [1923].

<sup>16)</sup> K. Hess u. A. Eichel, B. **51**, 741 [1918].

<sup>17)</sup> E. Späth, F. Kuffner u. N. Platzter, B. **68**, 699 [1935].

<sup>18)</sup> J. N. Sen u. T. P. Ghose, Quart. Journ. Indian chem. Soc. **1**, 315; C. **1925**, II 1767.

<sup>19)</sup> E. Späth u. E. Nikawitz, B. **67**, 45 [1934].

durch mehrfache Wiederholung der *d*-Tartrat-Bildung aus Methylalkohol in die reine *l*-Base überführt werden. Ihr spezif. Drehungsvermögen in Chloroform war von der Konzentration ziemlich stark abhängig; bei  $c = 2.66$  ist  $[\alpha]_D^{21} = -203^\circ$ . In salzsaurer Lösung trat eine Umkehrung der Drehungs-Richtung ein und  $[\alpha]_D^{25}$  war  $+31.4^\circ$ .

Aus den Mutterlaugen von der Abtrennung der *l*-Base ließ sich ein bereits stark rechtsdrehendes Peganin isolieren, das durch Abscheidung des *l*-Tartrates aus Methylalkohol unschwer das reine *d*-Peganin lieferte. Die Drehwerte lagen beim *d*-Peganin und beim *l*-Peganin, abgesehen vom Vorzeichen, bei ähnlichen Zahlenwerten. Das hohe spezif. Drehungsvermögen ist z. T. durch die Nähe der Doppelbindung zum Asymmetrie-Zentrum verursacht.

Die optisch aktiven Formen des Peganins zeigen eine ausgeprägte Tendenz zur Racemisierung. Besonders glatt erfolgte diese Umwandlung durch mehrfache Sublimation im Hochvakuum. Bei 2-maliger Sublimation bei  $170\text{--}180^\circ$  ging die Drehung des *l*-Peganins auf  $[\alpha]_D^{21} = -163^\circ$  zurück, bei weiterer 2-maliger Hochvakuum-Sublimation auf  $-119^\circ$ . Auch 5-proz. wäßrige Salzsäure wirkt bei Wasserbad-Temperatur allmählich racemisierend. Nach 40-stdg. Einwirkung war  $[\alpha]_D^{22} = -138^\circ$ . Man darf erwarten, daß auch andere Stoffe racemisierende Wirkung auf die aktiven Formen des Peganins ausüben werden.

Das Peganin kommt in Peganum Harmala neben den lang bekannten Hauptalkaloiden Harmin, Harmalin und Harmalol als Nebenbase vor. Es ist nicht ausgeschlossen, daß das Peganin ursprünglich in der Pflanze optisch aktiv vorhanden ist und durch den Darstellungs-Prozeß racemisiert wird. Es scheint uns wichtig, diese Frage durch eine schonende Aufarbeitung der frischen Droge zu entscheiden. Besonders aussichtsreich wäre eine solche Untersuchung bei *Adhatoda Vasica* Nees, das diese Base vorwiegend enthält. Wir erwarten, daß die indischen Kollegen, welche dieses Pflanzenmaterial völlig frisch in den Händen haben, darüber berichten werden.

Da die Spaltung des Peganins sehr glatt zu beträchtlichen Mengen der hochaktiven Basen führt, welche überdies gut kristallisierende Salze liefern, scheinen die beiden Antipoden relativ leicht zugänglich. Die Konzentrations-Abhängigkeit der Drehung und die mäßig rasch verlaufende Racemisierung bieten vielleicht der physikochemischen Untersuchung ein dankbares Objekt.

Ghose, Krishna, Narang und Rây<sup>20)</sup> haben Spaltungsversuche wohl erwähnt, doch scheinen sie zu keinen guten Ergebnissen geführt zu haben, da experimentelle Angaben unterlassen wurden.

Für die Annahme des im Peganin vorhandenen tricyclischen Ringsystems war zunächst die Synthese der Verbindung II, die aus Peganin leicht gewonnen



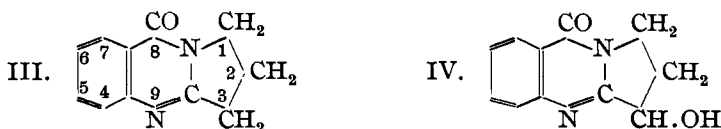
werden kann, von größter Bedeutung. Unsere Arbeit über diese Synthese<sup>21)</sup> erschien im Ber.-Heft vom 6. März d. J. Hanford und Adams legten

<sup>20)</sup> T. P. Ghose, S. Krishna, K. S. Narang u. J. N. Rây, Journ. chem. Soc. London 1932, 2740.

<sup>21)</sup> E. Späth, F. Kuffner u. N. Platzer, B. 68, 497 [1935].

12 Tage später der Amerikan. Chem. Gesellsch. eine Synthese der gleichen Verbindung vor, die im Mai-Heft d. J. herauskam<sup>22)</sup>. Somit stellt diese amerikanische Arbeit eine Bestätigung unserer bereits zwei Monate vorher veröffentlichten Ergebnisse dar. In einer neueren Untersuchung<sup>17)</sup>, die im letzten April-Heft der Berichte enthalten ist, haben wir durch eine eindeutige Synthese des Peganins die letzte Frage der Konstitution, nämlich die Stellung der Hydroxylgruppe, gelöst. 19 Tage nach der Ausgabe dieses Heftes, das unsere Mitteilung brachte, übersandten Hanford und Adams<sup>23)</sup> zur Publikation eine Untersuchung über die Konstitution des Peganins, die zu der Formel führte, welche wir durch unsere vorher erschienene Arbeit festgelegt hatten. Eine Zitierung unserer Peganin-Synthese haben die genannten Autoren unterlassen.

In ihrer ersten synthetischen Arbeit<sup>22)</sup> haben sie die Darstellung des Pegens-(9) wohl auf dem gleichen Wege versucht, der uns glatt zum Ziele führte, konnten aber die Synthese nicht durchführen und haben deshalb die Angliederung des Pyrrolidinringes nach einer anderen Methode verwirklicht. Nach den späteren Ergebnissen<sup>23)</sup> der amerikanischen Autoren wurde durch die Einwirkung von  $H_2O_2$  im Pegen-(9) (II) wie auch im Peganin die  $CH_2$ -Gruppe in Stellung 8 zu CO oxydiert. Mittels Bleitetraacetats läßt sich, wie sie weiter fanden, in das Pegen-(9)-on-(8) (III) eine Hydroxylgruppe einführen, wodurch eine Verbindung entsteht, welcher sie die Konstitution IV



zuschreiben und die mit dem Produkt der Einwirkung von  $H_2O_2$  auf Peganin identisch ist. Demnach erteilten sie dem Peganin die Formel I zu. Wir möchten hierzu bemerken, daß eine Aussage über den Eintritt eines neuen Substituenten (in diesem Falle OH) in ein bisher fast unbekanntes Ringsystem (III) nur mit größter Vorsicht gemacht werden kann; es ist aber unseres Erachtens nicht angängig, auf diesem Wege sogar den Beweis für die Stellung 3 der Hydroxylgruppe in der Verbindung IV und damit im Peganin zu führen. Eine solche Schlußfolgerung kann, wenn sie genügende Wahrscheinlichkeit für sich hat, nur als willkommene Bestätigung der von uns schon vorher experimentell sichergestellten Formel I nützlich sein.

### Beschreibung der Versuche.

Spaltung von Peganin in die optischen Antipoden.

Peganin (Vasicin) ist optisch inaktiv<sup>18)</sup> 19). Wir haben diese Angabe neuerlich bestätigen können. Zur Spaltung wurden 5.64 g *d,l*-Peganin in Methylalkohol in der Hitze gelöst, auf etwa 350 ccm im Vakuum eingengt und in eine klare Lösung von 4.95 g *d*-Weinsäure (10% Überschuß) in 50 ccm Methylalkohol filtriert. Sehr bald begann die Krystall-Abscheidung, die durch  $\frac{1}{2}$ -stdg. Kühlen an der Wasser-Leitung vervollständigt wurde.

<sup>22)</sup> W. E. Hanford u. R. Adams, Journ. Amer. chem. Soc. **57**, 921 [1935].

<sup>23)</sup> R. C. Morris, W. E. Hanford u. R. Adams, Journ. Amer. chem. Soc. **57**, 951 [1935].

Das abgesaugte und getrocknete Salz wog 3.30 g. Es wurde in Wasser gelöst, filtriert, ammoniakalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Die Drehung der freien Base lag in Chloroform ( $c = 2.34$ ) bei  $[\alpha]_D^{17} = -157^\circ$ . Die Tartrat-Bildung wurde wiederholt, bis die Drehung der Base in Chloroform konstant wurde. Die reinste *l*-Peganin-Base sinterte im auf  $180^\circ$  vorgewärmten Schmelzpunkts-Apparat bei  $197-200^\circ$  stark, schmolz aber erst beim Schmp. des *d,l*-Peganins ( $211-212^\circ$  im Vak.-Röhrchen). Jedenfalls tritt beim Erhitzen Übergang in die Racemform ein. Bei der Mischprobe zwischen dem *l*-Peganin und dem Racemat zeigten sich die gleichen Erscheinungen. Die Drehung des reinen *l*-Peganins gab folgende Werte:

$c = 1.04$ (in $\text{CHCl}_3$ , 1-dm-Rohr)...	$\alpha_D^{24} = -1.65^\circ$ , $[\alpha]_D^{24} = -159^\circ$ ,
$c = 2.01$ (in $\text{CHCl}_3$ , 1-dm-Rohr)...	$\alpha_D^{24} = -3.80^\circ$ , $[\alpha]_D^{24} = -189^\circ$ ,
$c = 2.66$ (in $\text{CHCl}_3$ , 1-dm-Rohr)...	$\alpha_D^{24} = -5.40^\circ$ , $[\alpha]_D^{24} = -203^\circ$ .

Die Drehungsrichtung kehrt sich in HCl um:

$c = 1.94$ (in HCl 1:35, 1-dm-Rohr)	$\alpha_D^{25} = +0.61^\circ$ , $[\alpha]_D^{25} = +31.4^\circ$ .
-------------------------------------	---

Aus den Mutterlaugen des Salzes der *l*-Base wurde die freie Base dargestellt und die Spaltung mit *l*-Weinsäure durchgeführt, welche in völlig analoger Weise die reine *d*-Base ergab.

$c = 1.16$ (in $\text{CHCl}_3$ , 1-dm-Rohr)...	$\alpha_D^{25} = +1.89^\circ$ , $[\alpha]_D^{25} = +163^\circ$ ,
$c = 2.33$ (in $\text{CHCl}_3$ , 1-dm-Rohr)...	$\alpha_D^{25} = +4.38^\circ$ , $[\alpha]_D^{25} = +188^\circ$ ,
$c = 3.45$ (in $\text{CHCl}_3$ , 1-dm-Rohr)...	$\alpha_D^{25} = +7.00^\circ$ , $[\alpha]_D^{25} = +203^\circ$ ,
$c = 2.02$ in HCl 1:35, 1-dm-Rohr)	$\alpha_D^{26} = -0.62^\circ$ , $[\alpha]_D^{26} = -30.7^\circ$ .

#### Racemisierungs-Versuche.

Eine kleine Probe *l*-Peganin wurde 2-mal im Hochvakuum sublimiert. Sie ging bei  $170-180^\circ$  Luftbad-Temperatur über und zeigte  $[\alpha]_D^{21} = -163^\circ$  ( $c = 2.33$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). Die sublimierte Base wurde noch 2-mal im Hochvakuum sublimiert und die Drehung ( $c = 2.13$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) bestimmt.  $[\alpha]_D^{21}$  lag bei  $-119^\circ$ .

0.06 g *l*-Peganin wurden mit 20 ccm verd. HCl ( $d = 1.023$ ) 40 Stdn. im siedenden Wasserbade erhitzt. Dann wurde ammoniakalisch gemacht und mit Äther extrahiert.

$c = 1.41$ ( $\text{CHCl}_3$ , 1-dm-Rohr) . . . . .	$\alpha_D^{22} = -1.95^\circ$ , $[\alpha]_D^{22} = -138^\circ$ .
---	--

### 277. Ernst Späth, Cedric Stanton Hicks und Emil Zajic: Über *d*-Nor-nicotin, ein Alkaloid von *Duboisia Hopwoodii* F. v. Muell.

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien und d. Pharmakol. u. Physiol. Institut d. Universität Adelaide.]

(Eingegangen am 22. Juni 1935.)

*Duboisia Hopwoodii* F. v. Muell. ist eine australische Solanacee, die ebenso wie die nahe verwandte *Duboisia myoporoides* alkaloid-führend ist. Ein Genußmittel der Eingeborenen, welches Pituri genannt wird, besteht vorwiegend aus Blättern und Zweigen dieser Pflanzen<sup>1)</sup>. Die Angaben über die Alkaloide der *Duboisia*-Arten bzw. des Pituri enthalten mancherlei

<sup>1)</sup> A. W. Gerrard, Pharmac. Journ. [3] 9, 251 [1878]; F. v. Mueller u. L. Rummel, Ztschr. Allgem. Österr. Apoth.-Ver. 18, 20 [1880].