

trennte und getrocknete ätherische Lösung wurde in einem Destillations-Röhrchen zur Trockne gebracht und der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Die Verbindung ging bei 0.02 mm und 140—150° Luftbad als farbloses Öl über, welches bald krystallinisch erstarrte. Schmp. nach dem Umlösen aus Methylalkohol-Wasser bei 98.5—100°. Es erfolgte keine Depression im Gemisch mit *p*-Toluol-sulfonsäure-piperidid⁴). Die Ausbeute war 1.213 g.

3.648 mg Sbst.: 8.070 mg CO₂, 2.200 mg H₂O. — 4.508 mg Sbst.: 10.015 mg CO₂, 2.800 mg H₂O.

C₁₂H₁₇O₂NS. Ber. C 60.20, H 7.16.
Gef. „ 60.33, 60.59, „ 6.75, 6.95.

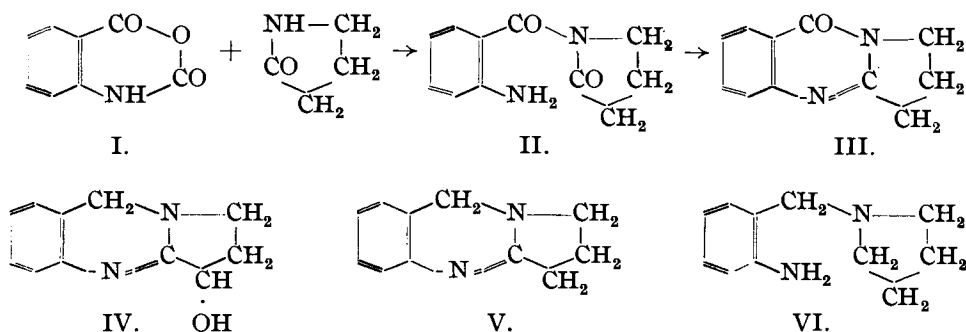
435. Ernst Späth und Norbert Platzer: Über Derivate des Peganins und ihre Ring-Homologen (VIII. Mitteil. über Peganin).

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

(Eingegangen am 19. Oktober 1935.)

Peganin und das damit identische¹⁾ Vasicin ist, wie wir durch Abbau-Reaktionen und durch übersichtliche Synthesen bewiesen²⁾, das 3-Oxy-Derivat (IV) des aus Peganin leicht erhältlichen Pegens-(9) (V). Diese letztere Base stellten wir auch synthetisch aus *N*-[*o*-Amino-benzyl]-pyrrolidon³⁾ durch Ringschluß unter Wasser-Abspaltung dar. Morris, Hanford und Adams⁴⁾ gewannen bald darauf dieselbe Verbindung V durch Reduktion des Pegen-(9)-ons-(8) (III), welches aus 2-[γ -Phenoxy-propyl]-4-chinazolon erhalten worden war.

Wir beschreiben nun eine neue glatte Synthese des Pegen-(9)-ons-(8), die nach dem Schema I—III verläuft:



Hierzu wird Pyrrolidon mit der äquimolekularen Menge Isatosäureanhydrid auf 120—190° erhitzt, wobei unter Abspaltung von CO₂ Zwischen-

⁴⁾ F. M. Jaeger, Koninkl. Akad. Wetensch. Amsterdam, Wisk. Natk. Afd. **29**, 155 [1920]; C. **1921**, I 939.

¹⁾ E. Späth u. F. Kuffner, B. **67**, 868 [1934].

²⁾ E. Späth, F. Kuffner u. N. Platzer, B. **68**, 699 [1935].

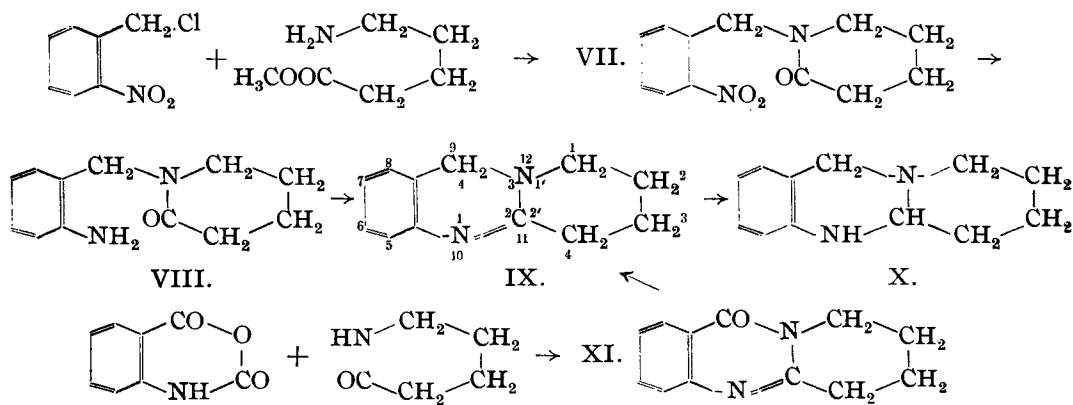
³⁾ E. Späth, F. Kuffner u. N. Platzer, B. **68**, 497 [1935].

⁴⁾ R. C. Morris, W. E. Hanford u. R. Adams, Journ. Amer. chem. Soc. **57**, 951 [1935].

bildung der Verbindung II und Wasser-Abspaltung das bei 110—111° schmelzende Pegen-(9)-on-(8) gebildet wird. Dieser Stoff ist identisch mit der von Morris, Hanford und Adams auf anderem Wege dargestellten Verbindung, der diese Autoren dieselbe Konstitution zuweisen. Bei der elektrolitischen Reduktion des von uns erhaltenen Chinazolons (III) erfolgte nicht Bildung der Verbindung V, sondern es entstand unter Sprengung des Chinazolin-Ringes *N*-[*o*-Amino-benzyl]-pyrrolidin (VI) vom Schmp. 31—32°, das wir schon früher bei der Reduktion von Peganin und Pegan mit Zinn und Salzsäure⁵⁾, sowie synthetisch aus [*o*-Nitro-benzyl]-pyrrolidin⁷⁾ dargestellt hatten⁶⁾. Bei der Reduktion von Pegen-(9)-on-(8) unter den von den amerikanischen Kollegen angegebenen Bedingungen erhielten wir das Pegen-(9), das mit dem früher dargestellten Stoff derselben Konstitution identifiziert wurde.

Es ist zu erwarten, daß sauerstoff-freie Abkömmlinge des Peganins, z. B. Pegan und Pegen-(9), und ferner Verbindungen, welche bei sonst gleicher Bauart an Stelle des Fünfringes einen Sechsring besitzen, so z. B. IX und X, als Pflanzenstoffe in der Natur vorkommen, wengleich ihre Isolierung bisher nicht gelungen ist.

Wir haben daher die Synthese von Verbindungen in Angriff genommen, welche Ring-Homologe der entsprechenden Pegan-Derivate vorstellen. Das dem Pegen-(9) homologe Piperidino-1'.2':3.2-[chinazolindihydrid-3.4] (IX) haben wir auf zwei Wegen darstellen können. Durch Kondensation von *o*-Nitro-benzylchlorid mit dem aus Piperidon erhältlichen 5-Amino-*n*-valeriansäure-methylester bekamen wir zunächst das bei 117° schmelzende *N*-[*o*-Nitro-benzyl]-piperidon (VII), das bei der Reduktion mit Zink und Salzsäure in das *N*-[*o*-Amino-benzyl]-piperidon (VIII) vom Schmp. 92.5—93.5° überging. Durch Einwirkung von POCl₃ wurde unter Wasser-Abspaltung Ringschluß zur Base IX erzielt, die bei 82—83° schmolz. Das Homologe des Pegans (X) wurde durch Reduktion dieser Verbindung mit Na und Äthylalkohol als eine bei 71—72° schmelzende Base erhalten:



⁵⁾ E. Späth u. E. Nikawitz, B. **67**, 45 [1934].

⁶⁾ E. Späth, F. Kuffner u. N. Platzer, B. **68**, 935 [1935].

⁷⁾ J. Schlinck, B. **32**, 955 [1899].

Zur Durchführung der zweiten Methode wurde Piperidon mit Isatosaure-anhydrid zum Piperidino-1'.2':3.2-[4-oxo-chinazolin-dihydrid-3.4] (XI) kondensiert. Diese bei 99—100° schmelzende Verbindung gab bei der Reduktion mit Zink und Säure die Base IX, welche durch weitere Reduktion in X umgewandelt wurde. Die durch beide Synthesen erhaltenen Verbindungen IX und X waren paarweise identisch, wodurch die Richtigkeit der mitgeteilten Reaktionsfolgen bestätigt wird.

In einer Untersuchung über das in der Acanthaceae Adhatoda Vasica Nees vorkommende, von Hooper⁸⁾ entdeckte Alkaloid Vasicin gaben J. N. Sen und T. P. Ghose⁹⁾ den Schmelzpunkt dieser Base zu 190—191° an und bemerkten, daß sie in Chloroform, Alkohol, Methylalkohol und Aceton leicht löslich sei. De und Rây¹⁰⁾ fanden bald darauf den Schmelzpunkt des Vasicins zu 196° und korrigierten die Löslichkeits-Angaben dahin, daß Vasicin in Alkohol schwer löslich ist. Als wir das von der Firma Merck entdeckte Nebenalkaloid Peganin aus Peganum Harmala, welches zu der botanisch mit Adhatoda nicht verwandten Familie der Zygophyllaceen gehört, untersuchten, stellten wir fest, daß es bei 211—212° schmolz und mit dem Vasicin große Ähnlichkeit zeigte. Wegen der für die freien Basen bestehenden Schmelzpunkts-Differenzen und weil Peganin in Aceton schwer löslich war, ließen wir aber zunächst die Identitäts-Frage offen. Als wir dann von der Firma Merck Vasicin erhielten, ließ sich die Identität der beiden Basen einwandfrei beweisen¹⁾, die nach Austausch von Original-Präparaten mit Prof. Sri Krishna (Lahore) weiter gesichert wurde³⁾. Aus der Identität der beiden Basen, welche in reinem Zustande beide bei 211—212° schmolzen, ging klar hervor, daß die Vasicin-Präparate der indischen Forscher nicht rein waren und ihre Löslichkeits-Angabe betreffs des Acetons unrichtig war. In Übereinstimmung mit unserer Mitteilung fanden Hanford, Liang und Adams¹¹⁾, daß in 100 ccm Aceton bei 25° nur 0.2 g Vasicin löslich sind. Es ist daher unrichtig und irreführend, daß kürzlich Beri, Narang und Rây¹²⁾ behauptet haben, daß wir das Peganin als leicht löslich in Aceton beschrieben haben, und daß deshalb unser Präparat unrein war. Gerade das Gegenteil ist nach den Literatur-Angaben richtig. Die Vasicine der indischen Kollegen schmelzen um 15—20° tiefer als unser Alkaloid, und die fälschlich angegebene Löslichkeit läßt den Schluß zu, daß Beimengungen die Richtigkeit ihrer Bestimmung beeinflussen haben.

Ebenso ist es unzutreffend, daß Narang und Rây niemals ernstlich an der Identität von Peganin und Vasicin gezweifelt haben, da z. B. in einem Zentralblatt-Referat¹³⁾ einer ihrer Arbeiten¹⁴⁾ sogar ausdrücklich die Nichtidentität ausgesprochen wird. Es muß also mindestens von unklarer und leicht zu Mißverständnis führender Formulierung gesprochen werden.

⁸⁾ D. Hooper, *Pharmac. Journ.* [3] **18**, 841 [1888].

⁹⁾ J. N. Sen u. T. P. Ghose, *Quart. Journ. Ind. chem. Soc.* **1**, 315 [1924]; C. **1925**, II 1767.

¹⁰⁾ A. K. De u. J. N. Rây, *Quart. Journ. Ind. chem. Soc.* **4**, 541 [1927]; C. **1928**, I 1774.

¹¹⁾ W. E. Hanford, P. Liang u. R. Adams, *Journ. Amer. chem. Soc.* **56**, 2780 [1934].

¹²⁾ M. I. Beri, K. S. Narang u. J. N. Rây, *Journ. Ind. chem. Soc.* **12**, 395 [1935].

¹³⁾ C. **1934**, II 613.

¹⁴⁾ K. S. Narang u. J. N. Rây, *Current Science* **2**, 388 [1934].

In einer letzten Arbeit von H. R. Juneja, K. S. Narang und J. N. Rây¹⁵⁾ wird, was die Darstellungsart dieser Autoren besonders charakterisiert, eine Formel des Peganins diskutiert, welche wir längst abgelehnt und auf Grund weiterer Abbau-Ergebnisse und der Synthese durch die endgiltige Konstitution ersetzt haben. Dabei wird unsere für den ganzen Fragen-Komplex entscheidende Synthese des Pegens-(9), die den Autoren bekannt war, völlig ignoriert und unsere Synthese des Peganins ohne Nennung der Namen zitiert. Jedenfalls kann man sagen, daß alle von den indischen Autoren vor unseren Synthesen aufgestellten Konstitutionen des Peganins (Vasicins) unrichtig waren.

Beschreibung der Versuche.

Darstellung von Pegen-9-(on)-(8) (III) und Reduktion zum *N*-[*o*-Amino-benzyl]-pyrrolidin (VI).

1 g Pyrrolidon wurde mit der berechneten Menge (1.918 g) Isato-säure-anhydrid zuerst auf 120° (bis zur beginnenden Gasentwicklung) erhitzt, dann 10 Min. auf 160° und schließlich 30 Min. auf 190° Metallbad-Temperatur. Dabei trat deutlich Wasser-Ausscheidung ein. Nach der Destillation im Hochvakuum bei 140—160° Luftbad-Temperatur und 2-maligem Umlösen aus absol. Äther schmolz das Pegen-(9)-on-(8) bei 110—111°¹⁴⁾ Ausbeute 1.03 g.

3.611 mg Sbst.: 9.460 mg CO₂, 1.725 mg H₂O (Pregl).

C₁₁H₁₀ON₂. Ber. C 70.93, H 5.42. Gef. C 71.45, H 5.34.

In der nach Tafel¹⁶⁾ formierten Blei-Elektrode wurde mit einem Ton-Diaphragma eine Lösung von 0.30 g Pegen-(9)-on-(8) in 150 ccm 30-proz. Schwefelsäure 35 Min. bei 20 Amp. und 20—23°, dann 90 Min. bei 25 Amp. und 25° reduziert. Stromdichte 0.1 Amp. pro qcm. Die saure Lösung wurde hernach vorsichtig mit Soda neutralisiert, mit NaOH alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Der Extrakt ging bei 120° Luftbad-Temperatur im 1-mm-Vakuum über und schmolz bei 30—31°; keine Depression mit *N*-[*o*-Amino-benzyl]-pyrrolidin. Ausbeute 0.174 g.

Kondensation von *o*-Nitro-benzylchlorid mit 5-Amino-*n*-valeriansäure-methylester.

2.04 g Piperidon¹⁷⁾ wurden mit 13 g kryst. Ba(OH)₂ in 50 ccm Wasser 12 Stdn. unter häufigem Umschwenken auf dem Wasserbade erhitzt, nach dem Verdünnen das Barium mit CO₂ ausgefällt, abgesaugt, mit heißem Wasser gewaschen und das Filtrat im Vakuum bei 50° eingedampft. Der Rückstand wurde mehrmals mit absol. Methylalkohol im Vakuum zur Trockne gebracht, dann in 90 ccm absol.-methylalkohol. Salzsäure aufgenommen und 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Dann wurde im Vakuum eingedampft, in 50 ccm absol. Methylalkohol gelöst, mit Na-Methylat-Lösung neutralisiert, unter Eiskühlung mit 6.77 ccm einer Lösung von 7 g Na in 100 ccm Methylalkohol versetzt und sogleich 1.76 g *o*-Nitro-benzylchlorid hinzugefügt. Nun wurde 48 Stdn. unter Rückfluß auf 60° erhitzt, Wasser zugesetzt, im Vakuum vom Methylalkohol und überschüssigem *o*-Nitro-benzylchlorid befreit und die zurückbleibende wäßrige Lösung nach dem Sättigen mit NaCl

¹⁵⁾ H. R. Juneja, K. S. Narang u. J. N. Rây, Journ. chem. Soc. London 1935, 1277.

¹⁶⁾ J. Tafel, B. 33, 2215 [1900].

¹⁷⁾ O. Wallach, A. 312, 171 [1900].

mit Äther extrahiert. Der Extrakt ging bei 0.03 mm und 160—170° Luftbad-Temperatur (Vorlauf bei 120°) über. Das erhaltene [*o*-Nitro-benzyl]-piperidon (VII) schmolz nach mehrmaligem Umlösen aus absol. Äther bei 117°. Ausbeute bis 24.7% d. Th.

4.350 mg Sbst.: 9.820 mg CO₂, 2.240 mg H₂O.

C₁₂H₁₄O₃N₂. Ber. C 61.50, H 6.03. Gef. C 61.57, H 5.76.

Reduktion des [*o*-Nitro-benzyl]-piperidons und Ringschluß zur Base IX.

0.20 g [*o*-Nitro-benzyl]-piperidon wurden in 35 ccm 20-proz. Essigsäure gelöst und nach und nach unter Rühren insgesamt 2 g Zinkstaub zugesetzt. Nach 10 Min. wurden wenige ccm verd. Salzsäure zugefügt und dies so lange wiederholt, bis das Metall in Lösung gegangen war. Nun wurde ätzalkalisch gemacht und mit reinem Äther extrahiert. Der Extraktionsrückstand schmolz nach dem Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther bei 92.5—93.5°; Ausbeute an [*o*-Amino-benzyl]-piperidon (VIII) 0.160 g.

4.775 mg Sbst.: 12.365 mg CO₂, 3.575 mg H₂O.

C₁₂H₁₆ON₂. Ber. C 70.54, H 7.90. Gef. C 70.62, H 8.38.

0.207 g der Base VIII wurden in 3 ccm POCl₃ gelöst, wobei sich zunächst ein Salz der Base abschied, und 12 Min. in einem Metallbade von 110° zum schwachen Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das POCl₃ im Vakuum entfernt, der Rückstand in Wasser gelöst, klar filtriert, ammoniakalisch gemacht und mit reinem Äther extrahiert. Der Rückstand wurde bei 0.01 mm und 130—140° Luftbad-Temperatur 2-mal destilliert. Ausbeute 0.186 g. Zur Reinigung wurde die Rohbase mit dem doppelten Gewicht kryst. Oxalsäure in Alkohol zum Salz umgesetzt, das Salz aus Alkohol umkrystallisiert, alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Schmp. der Base IX nach dem Umlösen aus Äther-Petroläther: 82—83° im Vakuum-Röhrchen.

4.068 mg Sbst.: 11.490 mg CO₂, 2.700 mg H₂O.

C₁₂H₁₄N₂. Ber. C 77.37, H 7.58. Gef. C 77.03, H 7.43.

Reduktion der Base IX zur Base X.

0.063 g der Base IX wurden in 7 ccm absol. Alkohol gelöst, 0.5 g feinzerschnittenes Natrium eingetragen und unter Rückfluß bis zur Auflösung des Metalls erhitzt. Nach dem Ansäuern mit verd. HCl wurde der Alkohol im Vakuum abdestilliert, alkalisch gemacht, wobei ein charakteristischer Geruch auftrat, mit NaCl gesättigt und mit Äther extrahiert. Der Extrakt wurde bei 0.02 mm und 110—120° Luftbad-Temperatur destilliert. Ausbeute 0.061 g. Schmp. der Base X nach dem Umlösen aus Äther-Petroläther und neuerlicher Hochvakuum-Destillation: 71—72°. Beim Liegen an der Luft tritt Erhöhung des Schmelzpunktes ein.

3.388 mg Sbst.: 9.545 mg CO₂, 2.705 mg H₂O.

C₁₂H₁₆N₂. Ber. C 76.54, H 8.57. Gef. C 76.84, H 8.93.

Kondensation von α -Piperidon mit Isatosäure-anhydrid.

0.5 g Piperidon wurden mit 0.82 g Isatosäure-anhydrid im Metallbade bis zur beginnenden Gasentwicklung (150°), dann 10 Min. auf 160° und schließlich 30 Min. auf 190° erhitzt. Die Hauptmenge des Kondensationsproduktes ging bei 1 mm und 140—160° Luftbad-Temperatur als gelbgrün fluores-

cierendes Öl über. Nach 2-maligem Umlösen aus Äther bildete die Verbindung XI farblose, bei 99—100° schmelzende Krystalle. Ausbeute 0.580 g.

4.639 mg Sbst.: 12.185 mg CO₂, 2.445 mg H₂O.

C₁₃H₁₂ON₂. Ber. C 71.96, H 6.04. Gef. C 71.64, H 5.90.

Reduktion der Verbindung XI zu den Basen IX und X.

0.190 g der Verbindung wurden in 28 ccm Eisessig gelöst, 2 g Zinkstaub und 28 ccm Wasser zugesetzt und 1 Stde. gerührt. Dann wurden 14 ccm rauchender HCl zugegeben und nun bis zur Auflösung des Zinks gerührt. Die klare Lösung wurde ätzalkalisch gemacht, mit NaCl gesättigt und mit Äther extrahiert. Der Äther-Rückstand wurde im Hochvakuum bei 120—140° fraktioniert (0.127 g) und das Oxalat des Destillates dargestellt. Dieses wurde aus Alkohol umkrystallisiert, die Base mit KOH in Freiheit gesetzt und mit Äther extrahiert. Schmp. nach Hochvakuum-Destillation und Umlösen aus Petroläther: 82—83° im Vakuum-Röhrchen, keine Depression mit dem aus *N*-[*o*-Amino-benzyl]-piperidon gewonnenen Produkt der gleichen Konstitution IX.

0.083 g der so erhaltenen Base wurden wie oben mit Natrium und Alkohol reduziert. Schmp. im Vakuum 70—71°. Keine Depression mit Base X.

436. K. H. Slotta und A. E. Nold: Über die 2-Phenyl-4-carbonsäure des Phenols.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Breslau.]

(Eingegangen am 23. Oktober 1935.)

Für die Lebensmittel-Konservierung haben sich in letzter Zeit zwei Phenole als besonders geeignet erwiesen: Das sind zunächst die 4-Carbonsäure-ester des Phenols (Ester der *p*-Oxy-benzoesäure), die unter den Phantasie-Namen „Nipagin“, „Nipasol“, „Sobrol“ usw. eine immer steigende Bedeutung gewonnen haben. Diese verhältnismäßig wohlfeilen Substanzen verändern Obst, Früchte, Milch usw. weder chemisch, noch im Geschmack oder Geruch, sind unschädlich für den Menschen und dabei gegen die schädlichen Bakterien genügend wirksam¹⁾. Sie haben infolge ihrer günstigen Eigenschaften die früher viel benutzte Benzoesäure schon weitgehend verdrängt.

Andererseits wird besonders in Amerika in den letzten Jahren das 2-Phenyl-phenol (*o*-Oxy-diphenyl, „Diphen“) viel angewandt²⁾, das die 38-fache Wirksamkeit von Phenol besitzt. Neuere Versuche³⁾ mit alkyl-substituierten 2-Phenyl-phenolen zeigten weiter, daß 6-Alkyl-Derivate verhältnismäßig unwirksam sind, während die 4-Alkyl-Derivate, besonders das 4-*n*-Propyl-2-phenyl-phenol, eine bemerkenswerte, spezifische Aktivität haben.

¹⁾ Th. Sabalitschka, Apoth.-Ztg. **43**, 670 [1928]; Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. **1929**, **1931**, **1934** u. a. Ztschr.

²⁾ Amer. Pat. 1536843, 1852787, 1870123, 1947451, 1950818 aus den Jahren 1925—1934.

³⁾ S. E. Harris u. W. G. Christiansen, Journ. Amer. pharmac. Associat. **23**, 530 [1934].