

Pflanze auch das Pellotin in einer optisch aktiven Form aufbaut, welche wahrscheinlich schon in der lebenden Zelle, auf jeden Fall aber bei der Lagerung oder Aufarbeitung der Racemisierung anheimfällt. Ob das natürliche Pellotin das *l*- oder das *d*-Pellotin vorstellt, kann nicht eindeutig entschieden werden. Mit Rücksicht darauf, daß die Alkaloide Anhalonin und Lophophorin als *l*-Basen auftreten, dürfte auch das natürliche Pellotin denselben Drehungssinn aufweisen. Wir erwarten, daß für das ähnlich gebaute Anhalonidin, das gleichfalls inaktiv erhalten worden ist, dieselben Verhältnisse zutreffen.

144. Ernst Späth und Luigi Mamoli: Synthese des Myosmins (VI. Mittel. über Tabakbasen) und Bemerkungen zu einer Notiz von Miss T. M. Reynolds und R. Robinson.

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

(Eingegangen am 4. März 1936.)

Zu den vom Nicotin verschiedenen Alkaloiden des Tabakrauches gehört das von A. Wenusch und R. Schöllner¹⁾ entdeckte Myosmin. Durch eine vor kurzem veröffentlichte Arbeit von E. Späth, A. Wenusch und E. Zajic²⁾ konnte dieser interessanten, charakteristisch riechenden Base die Konstitution I (tautomer mit II) zugeschrieben werden, wobei III und IV wegen der optischen Inaktivität des Myosmins ausgeschlossen wurden. Dieses Ergebnis war aber nur dann stichhaltig, wenn das Myosmin nicht durch Racemisierung einer ursprünglich optisch aktiven Verbindung ein Racemat geworden war. Zur Klärung dieser Frage haben wir eine Synthese des Myosmins durchgeführt, die eine sinngemäße Anwendung der seinerzeit von E. Späth und H. Bretschneider³⁾ beschriebenen Nicotin-Synthese vorstellt.

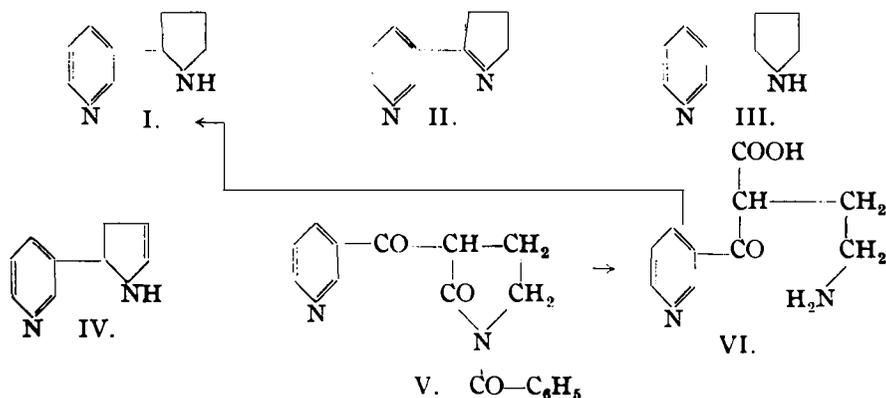
Wir gingen von einem Derivat des Pyrrolidons aus, in welchem die NH-Gruppe durch einen geeigneten, leicht wieder abspaltbaren Rest blockiert war, nämlich vom *N*-Benzoyl-pyrrolidon. Diese seit kurzem bekannte⁴⁾, bei 92—93° schmelzende Verbindung haben wir durch Erhitzen von Pyrrolidon mit Benzoesäure-anhydrid gewonnen. Benzoyl-pyrrolidon wurde nun mit Nicotinsäure-äthylester und Natriumäthylat zu einer Verbindung der Formel V kondensiert. Ohne Isolierung dieses Zwischenproduktes wurde mit rauchender Salzsäure im Bombenrohr verseift und so in einer Reaktionsstufe Entbenzoylierung, Ringöffnung, Decarboxylierung und neuerlicher Ringschluß im Sinne des folgenden Schemas (V—VI—I) erzielt:

¹⁾ Fachl. Mitteil. d. Österr. Tabak-Regie 1933, 2. Heft, 15, 1934, 1. Heft, 5, 1935, 1. Heft, 11.

²⁾ B. 69, 393 [1936].

³⁾ B. 61, 327 [1928].

⁴⁾ S. J. Kanewskaja, B. 69, 266 [1936].



Dabei wollen wir über die Einzelheiten dieses Prozesses, z. B. über die Reihenfolge der Vorgänge, keinerlei Aussagen machen. Jedenfalls muß aber der entstandenen Base die Konstitution I zukommen, während die Formeln III und IV nach dem Gange der Synthese auszuschließen sind. Das Reaktionsprodukt war als freie Base (Schmp. 44—45°) und in Form des charakteristischen Dipikrates mit dem Myosmin, bzw. seinem Dipikrat, identisch. Daher ist dem Myosmin die Konstitutionsformel I (tautomer mit II) mit aller Sicherheit zuzuschreiben.

Die mitgeteilte Synthese des Myosmins, das nun eine leichter zugängliche Verbindung vorstellt, ähnelt bis zu einem gewissen Grade der Synthese des γ -Coniceins⁶⁾ und des α -Phenyl-pyrrolins⁵⁾, in welchen beiden Fällen die gleiche Lage der Doppelbindung angenommen wird.

Das Myosmin könnte man als Nor-iso-nicotein auffassen. Das Isonicotein ist von E. Noga⁷⁾ im türkischen Tabak als optisch inaktive Flüssigkeit vom Sdp. 293° gefunden worden. Ob der von diesem Autor isolierten Base tatsächlich diese Konstitution zukommt, wird schwer festzustellen sein, da die Originalpräparate fehlen und keine charakteristischen Derivate beschrieben sind.

Gegen eine soeben erschienene Notiz von T. M. Reynolds und R. Robinson⁸⁾ müssen wir kurz Stellung nehmen. Wir⁹⁾ hatten schon lange vor Robinson vermutet, daß zwischen dem Peganin und den übrigen Harmala-Alkaloiden ein konstitutioneller Zusammenhang bestehe, doch zeigten unsere Versuche eindeutig, daß diese naheliegende Vermutung nicht zutrifft; die neue Peganin-Formel verhält sich in dieser Hinsicht ganz so wie die alte. Es ist interessant, daß die englischen Autoren spekulativ annehmen, die charakteristische N.C.C.C.C.N-Gruppe des Ornithins sei im Peganin anwesend, während Schöpf¹⁰⁾, der auf experimenteller Grundlage der Biogenese der Alkaloide nachgeht, eines der N-Atome des Peganins vom *o*-Aminobenzaldehyd ableitet. Vollkommen irreführend ist die Angabe von Rey-

⁶⁾ S. Gabriel u. J. Colman, B. **41**, 513 [1908].

⁷⁾ S. Gabriel, B. **42**, 4059 [1909].

⁸⁾ Fachl. Mitteil. d. Österr. Tabak-Regie **1914**.

⁹⁾ Journ. chem. Soc. London **1936**, 196.

¹⁰⁾ E. Lederer, Dissertat. Wien 1930; E. Späth u. E. Nikawitz, B. **67**, 45 [1934].

¹¹⁾ Cl. Schöpf, Angew. Chem. **49**, 24 [1936].

nolds und Robinson, daß die wahre Konstitution des Peganins (Vasicins) durch die Arbeiten von Rây, Späth, Adams und ihren Mitarbeitern aufgeklärt wurde. Wir haben schon mehrfach kurz erwähnt und wiederholen mit Nachdruck, daß das Ringsystem des Peganins auf synthetischem Wege von E. Späth, F. Kuffner und N. Platzer¹¹⁾ eindeutig erkannt wurde, unmittelbar nachher auch von W. E. Hanford und R. Adams¹²⁾. Für die Stellung der Hydroxylgruppe im Peganin sind nur die beiden Synthesen von Späth und Mitarbeitern¹³⁾ als klare, eindeutige Beweise aufzufassen. R. C. Morris, W. E. Hanford und R. Adams¹⁴⁾ haben mittels Pb-Tetraacetats eine Hydroxylgruppe in eine peganin-artige Verbindung eingeführt, doch waren sie u. E. nicht in der Lage, über den Ort des Eintrittes dieser Hydroxylgruppe in das wenig erforschte Ringsystem eine verlässliche Aussage zu machen, um daraus die Stellung des Hydroxyls im Peganin abzuleiten. Wie wir eben zeigen konnten¹⁴⁾, waren Rây und Mitarbeiter über die Konstitution ihrer Elektro-reduktionsprodukte, die sie zum Beweis des Peganin-Ringsystems heranzogen¹⁶⁾, vollkommen im Unklaren, und selbst ihre diesbezüglichen experimentellen Ergebnisse waren im wesentlichen nicht richtig; für die Stellung der Hydroxylgruppe in dem Ringsystem brachten sie nicht einmal einen Wahrscheinlichkeits-Beweis vor. Die Angabe von Reynolds und Robinson über die Ermittlung der richtigen Peganin-Formel durch Rây ist also wohl auf eine unzulängliche Kenntnis der Literatur dieses Gebietes zurückzuführen. Wir verwehren uns ferner gegen die Anschauung der englischen Autoren, daß die Arbeit über das Peganin dem Kreise um Ghose und Rây hätte reserviert werden müssen, denn diese Forscher haben nie über Alkaloide von Peganum Harmala gearbeitet. Wir hingegen schlossen an unsere Synthesen¹⁷⁾ der Harmala-Basen vom Typus des 4-Carbolins die Untersuchung des Peganins an und glaubten sogar anfangs, daß Peganin und Vasicin wegen gewisser, später als unrichtig erkannter Befunde von Ghose und Rây verschieden sein könnten. Wir stellten aber nach Beschaffung von Vergleichs-Material die Identität der beiden Alkaloide sicher, führten die richtige Konstitutions-Ermittlung und 2 Synthesen der neuen Harmala-Base durch und haben in letzter Zeit gefunden¹⁸⁾, daß selbst die Angaben der indischen Autoren über die Menge des in Adhatoda Vasica Nees, einer indischen Acanthacee, vorkommenden Peganins (Vasicins) um etwa eine Größenordnung unrichtig sind, daß ferner das Vasicin nicht racemisch ist wie das Peganin, sondern eine Drehung von $[\alpha]_D^{25} = -254^\circ$ aufweist. Wenn Reynolds und Robinson gegen die von uns längst aufgegebene Formel noch immer auftreten zu müssen glauben, wollen wir sie daran erinnern, daß auch die von ihnen¹⁹⁾ bevorzugte Formel nicht in Betracht kommt, und daß auch

¹¹⁾ B. **68**, 497 (1935).

¹²⁾ Journ. Amer. chem. Soc. **57**, 921 (1935).

¹³⁾ E. Späth, F. Kuffner u. N. Platzer, B. **68**, 699 (1935); E. Späth u. N. Platzer, B. **69**, 255 (1936).

¹⁴⁾ E. Späth u. N. Platzer, B. **69**, 387 (1936).

¹⁵⁾ Journ. Amer. chem. Soc. **57**, 951 (1935).

¹⁶⁾ J. N. Rây, K. S. Narang u. H. R. Juneja, Current Science **3**, 352 (1935); M. L. Beri, K. S. Narang u. J. N. Rây, Journ. Indian chem. Soc. **12**, 395 (1935); K. S. Narang u. J. N. Rây, Current Science **3**, 552 (1935); C. **1935** II, 3390, **1936** I, 781; H. R. Juneja, K. S. Narang u. J. N. Rây, Journ. chem. Soc. London **1935**, 1277.

¹⁷⁾ E. Späth u. E. Lederer, B. **63**, 120, 2102 (1930).

¹⁸⁾ E. Späth u. F. Keszler, B. **69**, 384 (1936).

¹⁹⁾ T. M. Reynolds u. R. Robinson, Nature **134**, 142 (1934).

ihre Bemerkungen über die optische Aktivität des Peganins nicht der Tatsache Rechnung tragen, daß es eine Anzahl Naturstoffe gibt, die trotz des Vorhandenseins eines asymmetrischen C-Atoms in der Racemform auftreten.

Beschreibung der Versuche.

Synthese von Myosmin.

Pyrrolidon wurde aus Succinimid nach der Methode von Tafel²⁰⁾ dargestellt. Zur Benzoylierung wurden 1.06 g Pyrrolidon in einem Kugelhörnchen mit 2.81 g Benzoesäure-anhydrid 3 Stdn. im Metallbade auf 180° erhitzt. Nun wurde bei 1 mm fraktioniert. Nach einem Vorlauf (bei 95—110° Luftbad-Temperatur) ging die Hauptmenge bei 125—140° über. Schmp. des *N*-Benzoyl-pyrrolidons nach Umkrystallisieren aus Äther-Petroläther: 92—93°. Ausbeute an reiner Verbindung: 68.2% d. Th.

3.862 mg Sbst.: 9.895 mg CO₂, 2.010 mg H₂O (Pregl).

C₁₁H₁₁O₂N. Ber. C 69.80, H 5.87. Gef. C 69.86, H 5.82.

0.31 g Natrium wurden in absol. Äthylalkohol gelöst, das erhaltene Äthylat im Vakuum bei 110° getrocknet, dann 1.89 g *N*-Benzoyl-pyrrolidon, 1.51 g Nicotinsäure-äthylester und 5 ccm absol. Benzol zugefügt²¹⁾. Das Gemisch wurde 24 Stdn. in einem Metallbade von 110—115° im gelinden Sieden erhalten. Die entstandene halb feste Masse wurde im Vakuum vom Benzol befreit, mit 30 ccm HCl (*d* = 1.19) in ein Bombenrohr gebracht und 6—7 Stdn. auf 130° erhitzt. Der Bomben-Inhalt wurde mit KOH stark alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Der Extrakt wurde bei 1 mm fraktioniert, wobei von 100—110° Luftbad-Temperatur 0.6 g eines fast farblosen Öles übergangen, welches in wäßriger oder alkohol. Lösung in das Dipikrat verwandelt wurde. Dieses Salz schmolz nach dem Umkrystallisieren aus Methylalkohol bei 184—185° im Vakuum-Rörnchen und gab im Gemisch mit Myosmin-Dipikrat (aus dem Rauch von Britanica-Zigarren) keine Schmelzpunkts-Depression. Ausbeute 0.784 g Dipikrat, d. s. 13% d. Th.

Ein Teil des Myosmin-Dipikrates wurde mit 5-proz. HCl im Scheidetrichter zersetzt, die Pikrinsäure mit Äther aufgenommen, die wäßrige Schicht alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Die freie Base wurde bei 1 mm und 90—100° (Luftbad) übergetrieben. Sie krystallisierte leicht und schmolz im Vakuum-Rörnchen bei 44—45°. Im Gemisch mit natürlichem Myosmin (Schmp. 42—43°) lag der Schmp. bei 43—44°, womit die Identität der beiden Basen weiter gesichert ist.

²⁰⁾ J. Tafel u. M. Stern, B. **33**, 2224 [1900].

²¹⁾ Ähnliche Kondensationen mit Piperidonen hat L. Ruzicka, Helv. chim. Acta **4**, 486 [1921], durchgeführt.