

Über das Peganin (Vasicin)

(XIII. Mitteilung)

Von

E. SPATH

wirkl. Mitglied d. Akad. d. Wissenschaften

Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität Wien

(Eingegangen am 1. 7. 1938. Vorzulegen in der Sitzung am 20. 10. 1938)

Über das Alkaloid Peganin (Vasicin) liegen bisher etwa 40 Arbeiten vor, von denen der weitaus größte Teil aus den Jahren 1932—1936 stammt. Nicht weniger als 8 Arbeitskreise haben sich in letzter Zeit an diesen Untersuchungen beteiligt, was daraus zu erklären ist, daß die Base einem neuen, komplizierteren Ringsystem angehört und daß ihre Aufklärung verschiedene Schwierigkeiten mit sich brachte. Diese Bearbeitung durch mehrere Forscher veranlaßte eine beschleunigte Durchführung der Untersuchungen, so daß heute einwandfreie Beweise für die Konstitution des Peganins (Vasicins), seine Synthese in der Razemform und in den optisch aktiven Komponenten, sowie Angaben über die Struktur der meisten Abbauprodukte vorliegen. Es scheint daher zweckmäßig, die stark verstreuten Resultate zusammenzufassen und dabei eine kritische Durchsicht der Literatur zu geben.

Das Vorkommen eines Alkaloides in den Blättern von *Adhatoda vasica* (L.) Nees ist gerade seit 50 Jahren bekannt. D. HOOPER¹ hat diese Droge, welche über ganz Indien sehr verbreitet vorkommt, als erster genauer chemisch untersucht. Dort wird sie wegen ihrer guten Wirksamkeit als Expectorans, als krampflösendes Mittel und ganz allgemein bei Lungen- und katarthalischen Erkrankungen vielfach verwendet. Die Pflanze soll auch zur Schädlingsbekämpfung dienen, z. B. Fliegen, Flöhe, Moskitos und Tausendfüßler töten, ohne sie vorher zu betäuben. HOOPER findet bei der Untersuchung von *Adhatoda vasica* (L.) Nees auf Inhaltsstoffe eine Säure, die Adhatodasäure, über die nichts weiter berichtet worden ist, und eine nichtflüchtige, bittere Base, welche farb- und geruchlose Kristalle bildet.

Diese Base wurde als *Vasicin* bezeichnet und von J. N. SEN und T. P. GHOSE² näher untersucht. Als Schmp. gaben sie 190—191°

¹ Pharmac. J. (3) 18 (1888) 841; Chem. Zbl. 1888, 726.

² Quart. J. Indian chem. Soc. 1 (1924) 315; Chem. Zbl. 1925, II, 1767.

an, die Bruttoformel bestimmten sie zu $C_{11}H_{12}ON_2$. Ihr Vasicin soll leicht löslich in Aceton, Chloroform, Alkohol und Methylalkohol sein, schwer löslich in Wasser, Äther und Benzol. Es war optisch inaktiv und verhielt sich trotz der Gegenwart von 2 Stickstoff-Atomen in der Molekel als einsäurige Base.

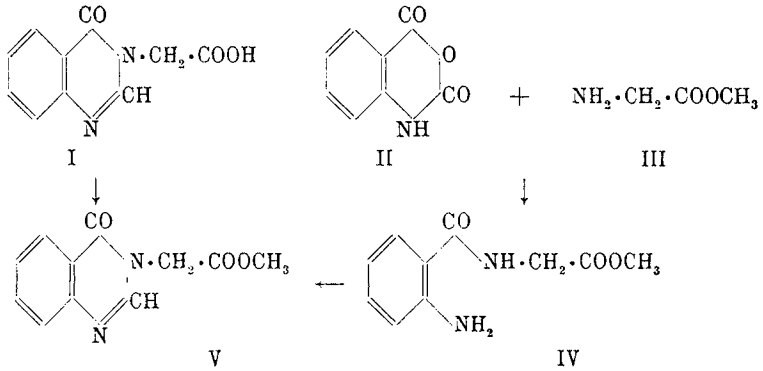
Das *Peganin*, $C_{11}H_{12}ON_2$, wurde in den Laboratorien der Firma E. MERCK entdeckt und zur näheren Untersuchung an E. SPÄTH übersandt. Dieser Autor hat sodann zunächst gemeinsam mit E. LEDERER die Bearbeitung des Peganins, das bei der fabrikmäßigen Gewinnung der therapeutisch wichtigen Alkaloide von *Peganum harmala* L. anfiel, in Angriff genommen. Wegen der Bruttoformel und der übrigen Eigenschaften dieses Alkaloids konnte man zunächst daran denken, daß das Peganin, welches keine phenolische Hydroxylgruppe und keinen Methoxylrest enthielt, gleich dem Harmin und Harmalin in die Reihe der Carbolin-Alkaloide gehöre und z. B. ein Oxy-tetrahydro-carbolin sein könnte. Dehydrierungsversuche³ ergaben jedoch keine Substanz von Carbolin-Charakter, sodaß diese Annahme nicht aufrecht erhalten wurde. Zu einem wohldefinierten Abbauprodukt führte die Oxydation des Peganins mit Kaliumpermanganat. Dabei entstand eine bei 237° schmelzende Säure, deren Methyl ester bei 152°5' schmolz. Da die Säure die Zusammensetzung $C_{10}H_8O_3N_2$ aufwies und beim Erhitzen mit Lauge Anthranilsäure lieferte³, zogen E. SPÄTH und E. NIKAWITZ⁴ dafür mehrere Formeln in Betracht, welche sämtlich den Chinazolinring enthielten. Hiefür sprach das Ergebnis der hydrolytischen Spaltung, bei der Anthranilsäure auftrat, und die Bruttoformel, sowie der gesättigte Charakter der Abbausäure. Zur weiteren Aufklärung ihrer Struktur wurde nach dem zweiten Spaltstück der Hydrolyse gesucht, doch konnte weder Methylamin, noch Ammoniak oder Oxalsäure aufgefunden werden. Schließlich gelang es, aus der Mutterlauge, aus der die Anthranilsäure extrahiert worden war, durch Benzoylierung Hippursäure zu erhalten, so daß hiermit das gesuchte zweite Spaltstück als Glykokoll erkannt war. Die Abbausäure vom Schmp. 237° entsprach also der Formel I, 4-Oxo-3,4-dihydrochinazolyl-(3)-essigsäure. Dieser Befund ließ sich durch die Synthese des Methyl esters (V, Schmp. 152°5') weiter stützen. E. SPÄTH und F. KUFFNER⁵ führten sie in der Weise durch, daß sie den

³ E. LEDERER, Diss. Univ. Wien, 1930.

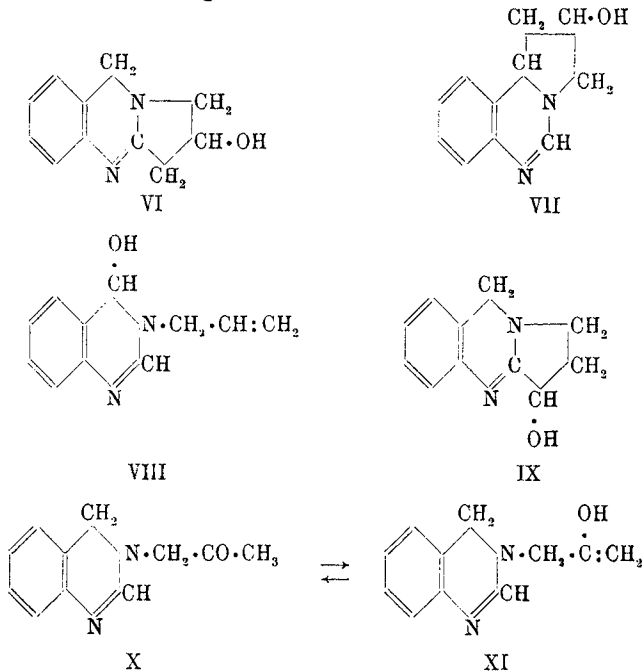
⁴ Ber. dtsch. chem. Ges. 67 (1934) 45.

⁵ Ber. dtsch. chem. Ges. 67 (1934) 1494.

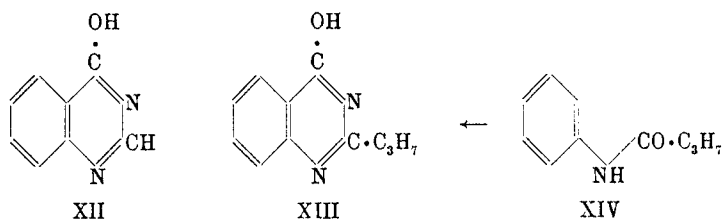
aus Isatosäure-anhydrid (II) und Glykokoll-methylester (III) erhältlichen o-Aminohippursäure-methylester (IV) mit Ameisensäure kondensierten (V).



Die Konstitution der Säure vom Schmp. 237° (I), welche nur um ein C-Atom weniger enthielt als das Peganin, erlaubte natürlich einen weitgehenden Schluß auf die Struktur des Alkaloïds. SPÄTH und NIKAWITZ⁴ diskutierten mehrere Formeln, welche für das Peganin in Betracht kamen (VI—XI u. a.), und gaben schließlich der Formel VIII den Vorzug, weil sie die Bildung der Säure I am zwanglosesten erklärt.



Einige Zeit vorher hatte T. P. GHOSE⁶ mehrere Abbaureaktionen mit dem Vasicin vorgenommen. So ergab die Oxydation mit Kaliumpermanganat 4-Oxy-chinazolin (XII). Vasicin konnte dieser Autor durch Ersatz der Hydroxylgruppe gegen Chlor in „Chlorvasicin“, eine bei 136—137° schmelzende Verbindung, überführen, aus der durch Reduktion eine Base $C_{11}H_{13}N_2$ entstand, deren Hydrat (mit $\frac{1}{2} H_2O$) bei 87—88° schmolz. Aus diesen Befunden schloß er auf die Formel XIII des Vasicins, die er noch dadurch weiter stützte, daß die Kalischmelze des Vasicins Anthranilsäure und Essigsäure lieferte. Über den Rest C_3H_7- in der Formel XIII äußerte GHOSE nur, daß er wegen des Auftretens von Essigsäure bei der Kalischmelze eine CH_3 -Gruppe enthalten müsse. Diese Annahme hat sich aber als irrtümlich erwiesen.



Ein Jahr später haben A. K. DE und J. N. RAY⁷ den Schmp. des natürlichen Vasicins zu 196° gefunden, das Pikrat schmolz bei 199°. Diese Autoren haben durch Kondensation von n-Butyranilid (XIV) bzw. Isobutyranilid mit Urethan die beiden möglichen Isomeren der Formel XIII synthetisch dargestellt und ermittelt, daß sie mit dem natürlichen Vasicin nicht identisch sind, daß also die Formeln von GHOSE (XIII) unrichtig sind. DE und RAY berichten ferner, daß im Gegensatz zu Angaben von SEN und GHOSE² reines Vasicin in Alkohol schwer löslich ist.

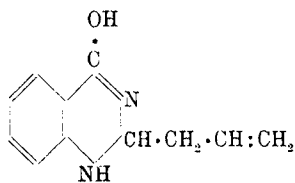
In einer gemeinschaftlichen Mitteilung haben T. P. GHOSE, S. KRISHNA, K. S. NARANG und J. N. RAY⁸ das Vasicin als eine bei 198° schmelzende, optisch inaktive Base beschrieben, sie wiederholten die Kalischmelze, welche wieder Anthranilsäure und Essigsäure lieferte und bestätigten die Oxydation zum 4-Oxy-chinazolin. Sie bemerkten zwar hierzu, daß die Stellung der Oxygruppe in dieser Verbindung nicht mit der des Hydroxyls des Vasicins identisch sein müsse, da bekanntlich viele Chinazoline in der Stellung 4 leicht Sauerstoff aufnehmen. Da sie aber am Vasicin schwach

⁶ Quart. J. Indian chem. Soc. 4 (1927) 1; Chem. Zbl. 1927, II, 439.

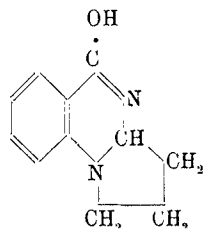
⁷ Quart. J. Indian chem. Soc. 4 (1927) 541; Chem. Zbl. 1928, I, 1774.

⁸ J. chem. Soc. London 1932, 2740.

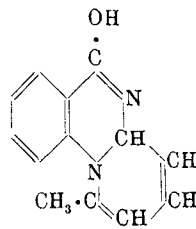
phenolische Eigenschaften gefunden haben wollen, hielten sie am Vorhandensein der 4-Oxygruppe im Vasicin fest. Durch Einwirkung alkalischer Reagenzien unter bestimmten Bedingungen haben diese Autoren eine Isomerisierung des Vasicins zu dem bei 164° schmelzenden Isovasicin erzielt. Da sie das Jodmethylat des Vasicins, welches schon SEN und GHOSE² beschrieben haben, als identisch mit dem Isovasicin-jodmethylat befanden, nahmen sie an, daß das Vasicin auch bei der Methylierung in das Isovasicin umgelagert wird. Schließlich gaben sie dem Vasicin die Formel XV, dem Isovasicin XVI und einem bei energischer Acetylierung des Vasicins entstandenen Produkt vom Schmp. 164° der Zusammensetzung C₁₃H₁₂ON₂ die Formel XVII.



XV



XVI



XVII

Die Vasicinformel XV, welche GHOSE, KRISHNA, NARANG und RAY aufgestellt haben, hat nun große Ähnlichkeit mit der Peganinformel (VIII), welche SPÄTH und NIKAWITZ bevorzugten. Die letztgenannten Autoren waren nun vor die Aufgabe gestellt, auf die Frage der Identität der Alkaloide einzugehen. Für die Identität sprach der Schmp. der freien Basen (Peganin 211—212°, Vasicin 198°), der Schmp. der Verbindungen, die aus beiden Basen durch Ersatz der Hydroxylgruppe gegen Chlor erhalten wurden (136—137°) und die Ergebnisse des Abbaues, da alle von den indischen Forschern beschriebenen Verbindungen, soweit sie eindeutig identifiziert waren, auch von der Formel VIII aus erklärt werden konnten. Die Isolierung der 4-Oxy-3,4-dihydro-chinazolyl-(3)-essigsäure (I) bei der Oxydation des Peganins mit Kaliumpermanganat⁴ hätte im Falle der Identität der beiden Alkaloide zur Ablehnung der indischen Formulierung XV für das Vasicin führen müssen. Gegen die Identität sprachen freilich einige Angaben der indischen Chemiker. Peganin war in Aceton recht schwer löslich, für das Vasicin war von GHOSE² leichte Löslichkeit ermittelt worden. Ferner konnte Peganin unter den von GHOSE, KRISHNA, NARANG und RAY angegebenen Bedingungen nicht in ein

Isomeres umgelagert werden. Schließlich hatten E. SPÄTH und E. NIKAWITZ bei der milden Acetylierung ein normal zusammengesetztes O-Acetyl-peganin $C_{13}H_{14}O_2N_2$ erhalten, das anfangs ölig blieb und für das später E. SPÄTH, F. KUFFNER und N. PLATZER⁹ den Schmp. 122—123° fanden, während die indischen Autoren die oben erwähnte Verbindung (Schmp. 164°) von anderer Bruttoformel beschrieben hatten.

Zunächst haben E. SPÄTH und F. KUFFNER¹⁰ ein von E. MERCK stammendes Vasicin mit dem Peganin direkt verglichen und den Schmp. des Vasicins bei 211—212° gefunden. Durch die Mischprobe der freien Basen, der Chlorhydrate und der Chlorabkömmlinge konnte die Identität des MERCKSchen Vasicins mit dem Peganin sicher nachgewiesen werden. Durch den Austausch von Originalpräparaten von Peganin mit Vasicin (KRISHNA) konnten bald nachher E. SPÄTH, F. KUFFNER und N. PLATZER¹¹ auch die Identität der von den indischen Autoren bearbeiteten und als Vasicin bezeichneten Base mit Peganin eindeutig beweisen. Gleichzeitig wurde allerdings von K. S. NARANG und J. N. RAY¹², die sich ebenfalls mit der Frage der Identität der beiden Alkaloide beschäftigten, wieder die Alkalilöslichkeit des Vasicins hervorgehoben, doch zeigten W. E. HANFORD, P. LIANG und R. ADAMS¹³, daß die Löslichkeit von Vasicin in Wasser und verd. Alkali gleich ist, nämlich 1%. Diese Autoren haben auch festgestellt, daß Vasicin in Gegensatz zu den Angaben von SEN und GHOSE in Aceton schwer löslich ist (0,2%). Also auch die amerikanischen Autoren zweifelten nicht an der Identität von Peganin und Vasicin. SPÄTH und NIKAWITZ⁴ erhielten durch Reduktion von Peganin mit Natrium und Amylalkohol eine bei 69—70° schmelzende Base $C_{11}H_{14}N_2$, die später auch von HANFORD, LIANG und ADAMS aus dem Vasicin gewonnen wurde.

Es ist sehr bemerkenswert, daß das zu den Zygophyllaceen gehörige Peganum harmala L. und die Adhatoda vasica (L.) Nees, welche eine Acanthacee ist, dasselbe Alkaloid führen, obwohl die beiden Familien keinerlei botanische Verwandtschaft erkennen lassen.

Da die beiden Alkaloide miteinander identisch sind, mußten

⁹ Ber. dtsch. chem. Ges. 68 (1935) 935.

¹⁰ Ber. dtsch. chem. Ges. 67 (1934) 868.

¹¹ Ber. dtsch. chem. Ges. 68 (1935) 497.

¹² Current Sci. 2 (1934) 388; Chem. Zbl. 1934, II, 613.

¹³ J. Amer. chem. Soc. 56 (1934) 2780.

sie die gleiche Konstitutionsformel haben. Die Identifizierung der 4-Oxo-3,4-dihydrochinazolyl-(3)-essigsäure (I) als Oxydationsprodukt schloß nach der Argumentation von SPÄTH^{4, 10} die Formel XV aus. Wohl haben später NARANG und RÂY¹² die Bildung der Abbausäure I aus der Formel XV durch einen intermediären Ringschluß zu erklären versucht, doch wiesen SPÄTH und KUFFNER⁵ diese Hypothese zurück.

Verschiedene Autoren waren nun bemüht, die Formel VIII, welche zwar den besten, aber nicht vollkommen befriedigenden Ausdruck der Konstitution des Peganins vorstellte, zu überprüfen. Es handelte sich hier um zwei Hauptfragen:

1. Besitzt das Peganin einen Chinazolinring mit einer Seitenkette oder ein tricyclisches Ringsystem?

2. Ist das O-Atom an der Stelle 4 der Abbausäure I schon im Peganin vorhanden oder tritt es bei der Kaliumpermanganat-Oxydation erst ein?

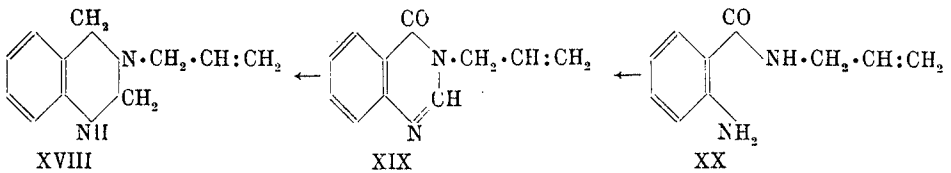
Die Befunde von SPÄTH und NIKAWITZ wiesen ziemlich sicher darauf hin, daß das Peganin kein tricyclisches Gebilde vorstellt, da die Reduktion des Peganins mit Zinn und Salzsäure ebenso wie die der Base $C_{11}H_{14}N_2$ (Schmp. 69—70°, später als Pegan bezeichnet) zu einer Verbindung $C_{11}H_{16}N_2$ führte, die infolge ihrer Elementarzusammensetzung keinesfalls ein tricyclisches Benzolderivat sein konnte. Wenn man aber trotzdem annehmen wollte, daß die Reduktion unter Öffnung eines Ringes zu der Base $C_{11}H_{16}N_2$ vor sich ginge, so sprach doch wieder dagegen, daß bei der Kaliumpermanganat-Oxydation von Peganin stets nur die Säure I auftrat, aber niemals eine Dicarbonsäure gefaßt werden konnte, während doch ein tricyclisches Gebilde noch eine zweite Haftstelle eines Ringkohlenstoffes hätte besitzen sollen, welches ebenfalls als Carboxylgruppe hätte auftreten können.

Eine teilweise Entscheidung brachten zunächst mehrere Synthesen, nämlich eine Synthese der Verbindung VIII, welche TH. M. REYNOLDS und R. ROBINSON¹⁴ beschrieben, ferner Synthesen der Base XXI und der Base XVIII, welche letztere im Falle des Zutreffens der Konstitution VIII für das Peganin mit der Base $C_{11}H_{14}N_2$ vom Schmp. 69—70° identisch sein mußte. Die letztgenannte Synthese wurde auf sehr ähnlichen Wegen von NARANG und RÂY¹², HANFORD, LIANG und ADAMS¹³ und SPÄTH, KUFFNER und PLATZER (nicht veröffentlicht) ausgeführt. REYNOLDS und

¹⁴ Nature 134 (1934) 142.

ROBINSON addierten an Chinazolin Allyljodid und führten das erhaltene quartäre Salz in die Carbinolbase über, der sie die Formel VIII zuschrieben. Sie war vom natürlichen Peganin vollkommen verschieden. Daher lehnten diese Autoren die Formel VIII für das Peganin ab und bevorzugten die auch von SPÄTH und NIKAWITZ⁴ diskutierte Struktur VII. Dabei äußerten die englischen Autoren allerdings Bedenken, namentlich wegen der optischen Inaktivität des Alkaloids. Sie zogen hierbei nicht in Erwägung, daß in manchen Fällen razemische Basen in der Natur vorkommen und daß sich manche Alkaloide bei der Aufarbeitung des Pflanzenmaterials razemisieren.

Noch überzeugender wirkte die Synthese und genauere Untersuchung des 3-Allyl-1, 2, 3, 4-tetrahydro-chinazolins (XVIII) durch Reduktion der Verbindung XIX, die ihrerseits leicht durch Addition von Allyljodid an 4-Oxy-chinazolin (XII), welche M. L. BERI, K. S. NARANG und J. N. RÂY durchführten^{12, 15}, oder aus Isatosäureanhydrid (II) über das Allylamid der Anthranilsäure (XX) (nach HANFORD, LIANG und ADAMS)¹³ dargestellt werden konnte. Übrigens haben schon C. PAAL und K. STOLLBERG¹⁶ die Base XVIII beschrieben.



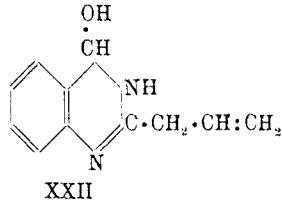
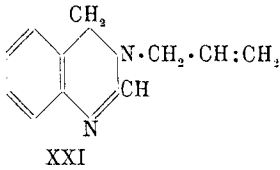
Da die Base XVIII von dem Abbauprodukt des Peganins von der Formel $C_{11}H_{14}N_2$ (Pegan) verschieden war, konnte die Struktur VIII für das Peganin nicht zutreffend sein. Dieses Ergebnis sicherten die amerikanischen Autoren¹³ noch durch Synthesen der Base XXI, die mit dem entsprechenden Reduktionsprodukt des Chlordesoxypeganins nicht identisch war. Sie zogen nunmehr die Formel VI für das Peganin in Betracht.

Auch K. S. NARANG und J. N. RÂY¹⁷ befaßten sich mit der durch die Ergebnisse von TH. M. REYNOLDS und R. ROBINSON geschaffenen Sachlage, indem sie für das Peganin die Formeln VII und XXII diskutierten. Die letztere erklärt die Bildung der SPÄTH-NIKAWITZschen Abbausäure I wieder nur unter der Annahme eines intermediären Ringschlusses.

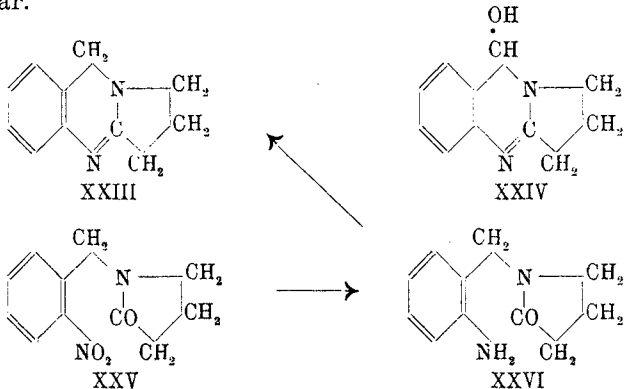
¹³ J. Indian chem. Soc. **12** (1935) 395; Chem. Zbl. 1936 I, 781.

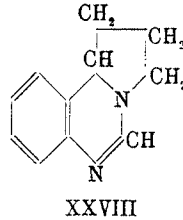
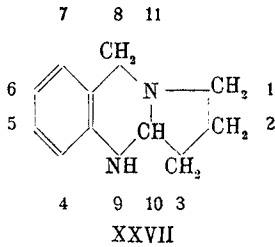
¹⁶ J. prakt. Chem. [2] **48** (1893) 569.

¹⁷ Chem. and Industry **53** (1934) 698; Chem. Zbl. 1935 I, 1557.



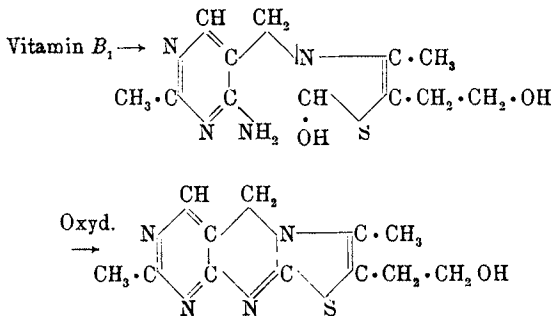
SPÄTH, KUFFNER und PLATZER¹¹ haben dieselbe Synthese des 3-Allyl-1, 2, 3, 4-tetrahydro-chinazolins (XVIII) ausgeführt wie HANFORD, LIANG und ADAMS, aber nicht veröffentlicht. Sie zogen es vielmehr vor, sich der Synthese der Base XXIII zuzuwenden, um zu untersuchen, ob dieses Ringsystem im Peganin vorhanden ist. Wenn man nämlich dem Peganin eine der Formeln VI, IX oder XXIV zuerteilt, so müßte die Base, welche durch Reduktion aus Chlordesoxypeganin entsteht und deren Hydrat GHOSE⁶ sowie HANFORD, LIANG und ADAMS¹³ in Händen gehabt haben, der Konstitution XXIII entsprechen. SPÄTH, KUFFNER und PLATZER¹¹ haben zunächst das gewünschte Abbauprodukt erstmalig wasserfrei als eine bei 101-102° schmelzende Verbindung dargestellt und dann die Synthese von XXIII in der folgenden Weise ausgeführt: Aus Pyrrolidon wurde der 4-Amino-buttersäuremethyl-ester dargestellt und diese Verbindung mit o-Nitrobenzylchlorid zum N-o-Nitrobenzyl-pyrrolidon (XXV) kondensiert. Bei der Reduktion dieser Nitroverbindung mittels Zinnchlorür entstand das N-o-Aminobenzyl-pyrrolidon (XXVI), aus dem schließlich durch Wasserabspaltung die Verbindung XXIII gewonnen werden konnte. Sie erwies sich in jeder Hinsicht als identisch mit dem bei 101-102° schmelzenden Abbauprodukt des Peganins und ließ sich auch weiter zu einer bei 69—70° schmelzenden Verbindung reduzieren, die mit dem schon mehrfach erwähnten Pegan identisch war.





Dieses kann als Grundskelett des Peganins aufgefaßt werden und wird nach dem in XXVII angegebenen Schema beziffert. Auf dieser Nomenklatur fußend erhält die bei 101—102° schmelzende Base XXVIII die Bezeichnung Pegen-(9).

Der Ringschluß von XXVI zum Pegen-(9) (XXVIII) ist auch dadurch interessant, daß er in der Chemie des Vitamins B₁ eine Rolle gespielt hat. K. MAKINO und T. IMAI¹⁸ haben nämlich auf Grund verschiedener Überlegungen angenommen, daß eines der beiden C-Atome, welche von anderen Autoren zuerst als Äthylgruppe, dann als 2 Methylreste formuliert worden waren, eine Methylenbrücke bildet. Unter dieser jetzt allgemein als richtig anerkannten Annahme konnten die japanischen Autoren die Thiochrombildung aus dem Vitamin in folgender Weise in Parallele zu unserer Ringschlußreaktion setzen:



In den Formeln, welche die japanischen Autoren angeben, ist die Methylgruppe im Pyrimidinkern an einer unrichtigen Stelle angeordnet.

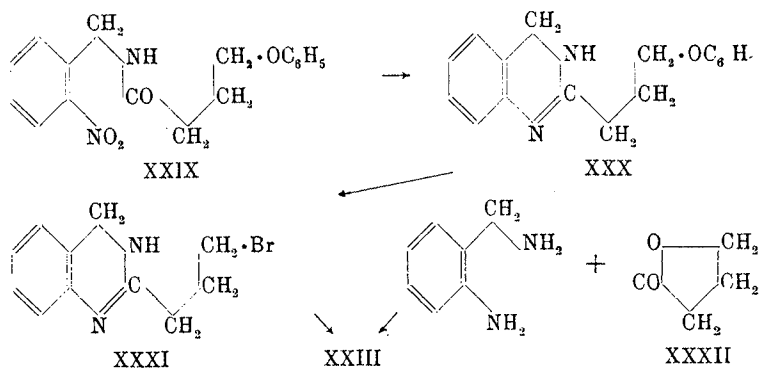
Für die Frage der Konstitution des Peganins war unsere Synthese des Pegens-(9) und des Pegans von größter Wichtigkeit,

¹⁸ Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 239 (1936) I.

da sie der positive Beweis für das dem Alkaloid zugrunde liegende Ringsystem ist.

Kurz nach dieser Arbeit berichteten W. E. HANFORD und R. ADAMS¹⁹ über die Umsetzung einer bei 96°5—97°5° schmelzenden Base, die durch Reduktion von Chlordesoxy-vasicin erhalten wurde — es lag also Pegen-(9) vor — mit Benzaldehyd, die unter Abspaltung von Wasser vor sich ging. Ein solches Verhalten ist mit der Formel XXVIII unvereinbar, weshalb HANFORD und ADAMS für diese Base gleichfalls Formel XXIII annahmen. Den Beweis für diese Struktur führten auch diese Autoren durch Synthese.

Sie reduzierten die Nitrogruppe des o-Nitrobenzylamids der γ -Phenoxy-buttersäure (XXIX) zur Aminogruppe, spalteten aus der entstandenen Aminoverbindung thermisch Wasser ab, wodurch XXX gebildet wurde, ersetzten die Phenoxygruppe in nicht näher beschriebener Weise durch Brom und führten dann den Ringschluß des Zwischenproduktes XXXI zur Base XXIII durch, welche mit der bei 96°5—97°5° schmelzenden Verbindung aus Chlordesoxy-vasicin identisch war. HANFORD und ADAMS haben auch die Verbindung XXV synthetisch dargestellt, um ähnlich wie SPÄTH, KUFFNER und PLATZER über XXVI zu XXIII zu gelangen, doch konnten sie diese Absicht nicht verwirklichen.



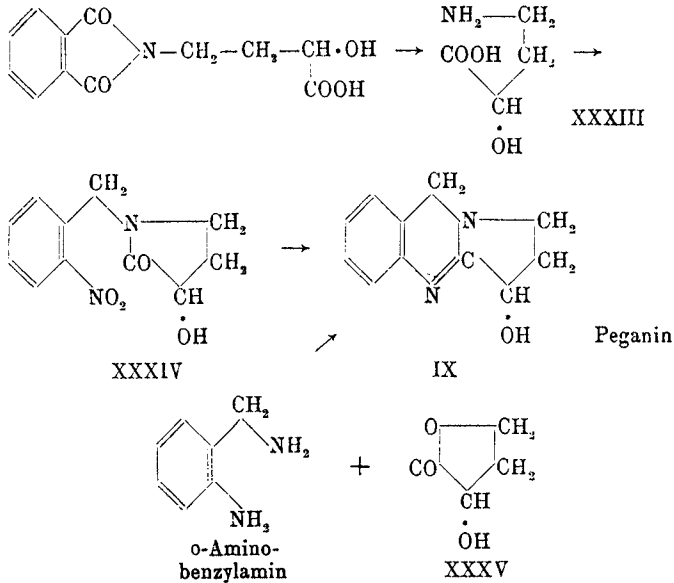
Eine dritte Synthese des Pegens-(9) (XXIII) haben E. SPÄTH und N. PLATZER²⁰ ausgeführt, indem sie o-Aminobenzylamin mit Butyro-lacton erhitzten (XXXII), wobei direkt und sogar in recht befriedigender Ausbeute Pegen-(9) entstand.

Kurz nach ihrer ersten Synthese des Pegens-(9) haben E. SPÄTH,

¹⁹ J. Amer. chem. Soc. 57 (1935) 921.

²⁰ Ber. dtsch. chem. Ges. 69 (1936) 255.

F. KUFFNER und N. PLATZER²¹ auch die letzte Frage der Konstitution des Peganins, nämlich die Lage der Hydroxylgruppe, durch eine Synthese des Alkaloids gelöst. 4-Phthalimido-2-oxybuttersäure wurde verseift und die so erhaltene 4-Amino-2-oxybuttersäure (XXXIII) mit *o*-Nitrobenzylchlorid zum 1-(*o*-Nitrobenzyl)- β -oxy-pyrrolidon (XXXIV) kondensiert. Diese Verbindung ging bei der Reduktion der Nitrogruppe unter Ringschluß in das 3-Oxy-pegen-(9) (IX) über, das bei 211—212° schmolz und in jeder Beziehung mit dem natürlichen Peganin (Vasicin) identisch war. Damit war die Struktur dieses Alkaloids eindeutig und zum erstenmal festgestellt. Sie wurde später von SPÄTH und PLATZER²⁰ durch eine zweite einfache Synthese weiter gesichert: *o*-Aminobenzylamin setzte sich nämlich mit α -Oxy-butylolacton (XXXV) unter direkter Bildung von Peganin [3-Oxy-pegen-(9)] um.



Das Peganin aus den technischen Endmutterlaugen von der Darstellung des Harmins und des Harmalins aus *Peganum harmala* ist nach SPÄTH und NIKAWITZ⁴ optisch inaktiv, das Vasicin aus *Adhatoda vasica* wurde von GHOSE, KRISHNA, NARANG und RAY⁸ gleichfalls als inaktiv beschrieben. Es war nun interessant, die Spaltung des inaktiven, d. i. razemischen Peganins zu versuchen, um festzustellen, ob hier optisch aktive Basen vorliegen, die besonders leicht razemisiert werden können. Diese Spaltung

²¹ Ber. dtsh. chem. Ges. 68 (1935) 699.

führten E. SPÄTH, F. KUFFNER und N. PLATZER²² durch, indem sie in methylalkoholischer Lösung das *d*-Bitartrat des Alkaloids darstellten. Das auskristallisierende Salz lieferte nach mehrfachem Umlösen und Gewinnung der freien Base die *l*-Form des Peganins, die in Chloroform eine konzentrationsabhängige hohe Drehung aufwies. Bei $c=2.44$ wurde $[\alpha]_D^{14}=-254^{\circ}$ gefunden²³. Die Drehungsrichtung kehrt sich in salzsaurer Lösung um. Aus der Mutterlauge des *l*-Peganins konnte durch *l*-Weinsäure das *d*-Peganin rein erhalten werden. Die optisch aktiven Formen des Peganins sind bei Zimmertemperatur recht stabil, durch Hochvakuumsublimation oder durch 40-stündiges Erhitzen mit 5% iger Salzsäure auf 100^o wird aber die Drehung merklich vermindert. SPÄTH, KUFFNER und PLATZER vermuteten, daß das Peganin in Peganum harmala und in Adhatoda vasica ursprünglich optisch aktiv enthalten ist und erst durch den Darstellungsprozeß razemisiert wird. Für besonders aussichtsreich hielten sie die Isolierung des optisch aktiven Peganins aus Adhatoda vasica (L.) Nees, in welcher Pflanze ja das Peganin das Hauptalkaloid vorstellt. Bald darauf haben E. SPÄTH und F. KESZTLER²³ diese Droge beschafft und tatsächlich bei schonender Extraktion reines *l*-Peganin isolieren können. Damit findet die fast vergessene Angabe von HOOPER¹, daß das Vasicin ein schwach rechtsdrehendes Sulfat liefert, ihre Rechtfertigung. Es ist indes wahrscheinlich, daß er ein weitgehend razemisiertes Produkt in den Händen hatte. SPÄTH und KESZTLER fanden einen Peganingehalt von 2.18% in den untersuchten Blättern, während SEN und GHOSE² 0.2—0.4% angegeben haben. Schließlich beobachteten SPÄTH und KESZTLER, daß die Drehung des optisch aktiven Peganins bei der Verwendung von alkoholfreiem Chloroform beträchtlich höher liegt als in gewöhnlichem, mit Alkohol stabilisierten Chloroform für Narkosezwecke.

A. D. ROSENFELD und D. G. KOLESNIKOV²⁴ teilten kurz darauf mit, daß sie schon im Jahre 1932 aus Blüten und Stengeln von Peganum harmala ein Alkaloid isoliert haben, das in seinen Eigenschaften dem Peganin vollkommen gleicht, aber optisch aktiv ist. Die Linksdrehung stimmt mit der Angabe von SPÄTH, KUFFNER und PLATZER überein. Eine vorläufige Mitteilung der

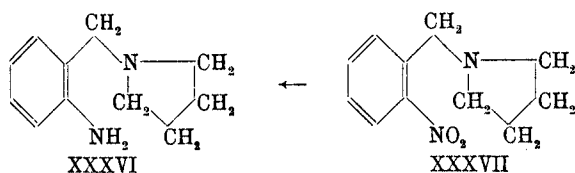
²² Ber. dtsch. chem. Ges. 68 (1935) 1384.

²³ Ber. dtsch. chem. Ges. 69 (1936) 384.

²⁴ Ber. dtsch. chem. Ges. 69 (1936) 2022.

ukrainischen Autoren²⁵ über dieses Ergebnis ist, da sie an einer schwer zugänglichen Stelle erschien, weder vom Chemischen Zentralblatt, noch von den British Chemical Abstracts, noch von anderen größeren Referatenorganen besprochen worden, so daß sie allen übrigen Bearbeitern des Peganins (Vasicins) unbekannt blieb. In ihrer letzten Arbeit²⁴ bemerken die Charkower Autoren weiter, daß E. SPÄTH die Isolierung von optisch aktivem Peganin aus *Peganum harmala* nicht gelungen war, was indes eine vollkommen aus der Luft gegriffene Auffassung dieser Chemiker vorstellt. E. SPÄTH²⁶ hat niemals Pflanzenmaterial von *Peganum harmala* zur Verfügung gehabt und es daher auch nie extrahiert. Er arbeitete vielmehr mit dem *d, l*-Peganin der Firma E. MERCK und mit Vasicin.

Nach der Feststellung der Konstitution des Peganins und der Durchführung der Synthese ergaben sich einige Fragen hinsichtlich einer Reihe von Derivaten dieser Base, welche im Laufe der Untersuchungen verschiedener Autoren eine Rolle gespielt hatten. Durch energische Reduktion von Peganin oder Pegan mit Zinn und Salzsäure erhielten SPÄTH und NIKAWITZ⁴ eine Base $C_{11}H_{16}N_2$, die also noch um zwei Wasserstoffatome mehr enthielt als das gesättigte Pegan. SPÄTH, KUFFNER und PLATZER⁹ stellten zur Bestimmung der Konstitution dieser Base $C_{11}H_{16}N_2$, welche nur durch reduktive Ringsprengung aus Pegan entstanden sein konnte, eine der möglichen Verbindungen, das *N*-*o*-Aminobenzylpyrrolidin (XXXVI) durch Kondensation von *o*-Nitrobenzylchlorid mit Pyrrolidin und Reduktion des entstandenen *N*-*o*-Nitrobenzylpyrrolidins (XXXVII) dar. Sie fanden den Schmp. der synthetischen Base XXXVI zu 30–31° und auch die Abbau-Base $C_{11}H_{16}N_2$ zeigte nach der Hochvakuumdestillation den gleichen Schmp. Durch die Mischprobe wurde die Identität der beiden Basen sichergestellt.

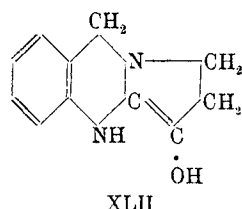
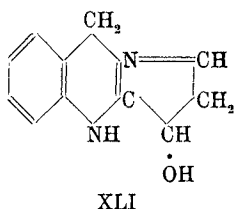
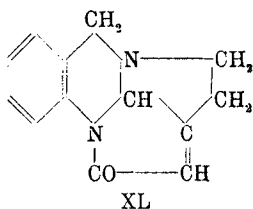
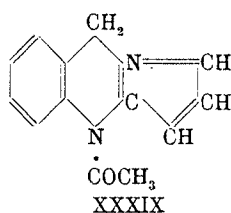
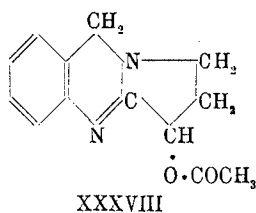


Eine wichtige Rolle hatten auch die Acetylierungsprodukte des Peganins gespielt. Unter milden Bedingungen erhielten SPÄTH

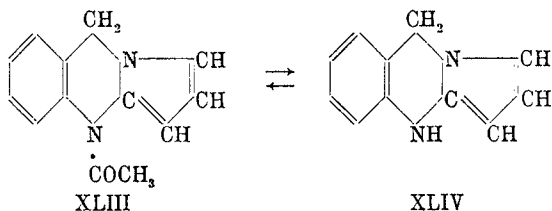
²⁵ Thesen d. Ber. zum VI. Mendelejeff-Kongreß. III. Tl, Ausgabe V, 316 (Verlag Koks u. Chemie, Charkow 1932).

²⁶ E. SPÄTH u. E. ZAJIC, Ber. dtsh. chem. Ges. 69 (1936) 2448.

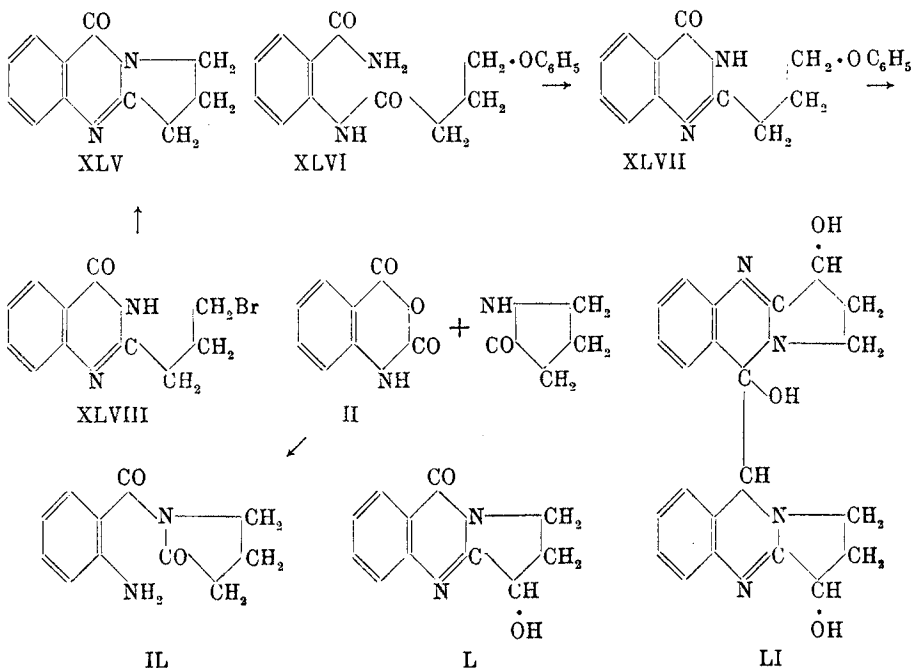
und NIKAWITZ⁴ das O-Acetylpeganin $C_{13}H_{14}O_2N_2$, das sehr leicht verseifbar ist und zweifellos der Formel XXXVIII entspricht. SPÄTH, KUFFNER und PLATZER⁹ fanden, daß diese Verbindung, die anfangs ölig erhalten wurde, gut kristallisiert und bei 122—123° schmilzt. GHOSE, KRISHNA, NARANG und RÂY⁹ konnten bei energischer Acetylierung eine bei 164° schmelzende Verbindung $C_{13}H_{12}ON_2$ darstellen, für die sie zuerst die Struktur XVII annahmen. Später diskutierten diese Autoren²⁷ andere Formeln, welche ein fünfwertiges N-Atom enthielten, z. B. XXXIX, und gaben schließlich der Konstitution XL den Vorzug. Sie faßten das Acetylierungsprodukt als Derivat ihres Isovasicins auf, das sie nunmehr als XLI oder XLII formulierten. SPÄTH, KUFFNER und PLATZER⁹ konnten unter den von den indischen Autoren angewandten Bedingungen gleichfalls die bei 164° schmelzende Verbindung gewinnen und ihre Zusammensetzung bestätigen. Während aber die indischen Autoren bei der Verseifung des Acetylierungsproduktes (Schmp. 164°) keine Essigsäure nachweisen konnten, wurde dieses Spaltstück von SPÄTH, KUFFNER und PLATZER⁹ in Form von Acetanilid einwandfrei identifiziert. Als zweites Spaltprodukt erhielten die Wiener Autoren eine bei 210—211° schmelzende Verbindung $C_{11}H_{10}N_2$, die sich glatt zu dem bei 164° schmelzenden Produkt rückacetylieren ließ. Deshalb haben SPÄTH, KUFFNER und PLATZER⁹ die Base $C_{11}H_{10}N_2$ als XLIV formuliert und Pegadien benannt. Ihrem Acetylierungsprodukt kommt damit die Konstitution XLIII zu, die Strukturen der indischen Chemiker XXXIX und XL sind zu verwerfen.



²⁷ Current Sci. 4 (1935) 158; Chem. Zbl. 1935, II, 3919.



Bei der Oxydation von Peganin mit Wasserstoffperoxyd erhielten GHOSE, KRISHNA, NARANG und RÂY²³ zwei Verbindungen: Die erste schmolz bei 168° und besaß die Zusammensetzung $C_{11}H_{10}ON_2 + \frac{1}{2}H_2O$, das zweite Oxydationsprodukt, $C_{11}H_{10}O_2N_2$, schmolz bei 214°. Bei der Weiteroxydation ließ sich die tiefer schmelzende Verbindung in die höher schmelzende umwandeln. R. C. MORRIS, W. E. HANFORD und R. ADAMS²⁸ haben bei der Einwirkung von H_2O_2 auf Peganin ebenfalls die Verbindung vom Schmp. 214° dargestellt und darin die Anwesenheit der Hydroxylgruppe des Peganins nachgewiesen. Durch Reduktion ihres Chlorderivates ging die Verbindung in Pegen-(9) (XXIII) über, das mit H_2O_2 leicht in ein Oxydationsprodukt vom Schmp. 110–111° verwandelt wurde. Für dieses bewiesen MORRIS, HANFORD und



²³ J. Amer. chem. Soc. 57 (1935) 951.

ADAMS die Formel XLV durch eine Synthese, welche von dem Säureamid XLVI ausging und über die Verbindungen XLVII und XLVIII zu XLV führte. Die Verbindung XLV [Pegen-(9)-on-(8)] wurde später auch von E. SPÄTH und N. PLATZER²⁰ dargestellt, welche Isatosäureanhydrid (II) mit Pyrrolidon umsetzten, aus der erhaltenen Verbindung IL Wasser abspalteten und dadurch XLV erhielten. Bei der Einwirkung von Bleitetraacetat auf XLV entstand nach den Ergebnissen von MORRIS, HANFORD und ADAMS²³ die bei 214° schmelzende Verbindung $C_{11}H_{10}O_2N_2$, die also ein Oxyderivat von XLV sein muß. Die Oxygruppe steht in der gleichen Stellung wie im Peganin, da dieses Oxy-derivat auch aus Peganin dargestellt werden kann. MORRIS, HANFORD und ADAMS meinten nun, daß die Stelle 3 diejenige ist, welche gemäß allen analogen Reaktionen, den Angriffspunkt des Bleitetraacetates vorstellen würde, so daß sie der Verbindung $C_{11}H_{10}O_2N_2$ die Struktur L zuweisen. Aus der Formel L schließen sie dann für das Peganin auf die Konstitution IX. Welcher Art die analogen Reaktionen sind, welche MORRIS, HANFORD und ADAMS zitieren, geht aus ihrer Arbeit nicht hervor und SPÄTH, KUFFNER und PLATZER²² bemerkten hierzu, daß man eine Aussage über den Eintritt eines Substituenten (in diesem Falle OH) in ein bisher fast unbekanntes Ringsystem (XLV) nur mit größter Vorsicht machen könne. SPÄTH, KUFFNER und PLATZER haben den bündigen Beweis für die Peganinformel IX erbracht²¹; sie können in der Schlußfolge von MORRIS, HANFORD und ADAMS zwar eine sehr plausible Auffassung, aber keinen Beweis erblicken. Über die Chronologie dieser Arbeiten siehe SPÄTH, KUFFNER und PLATZER²².

Das zweite Produkt der Einwirkung von H_2O_2 auf Peganin, das nach GHOSE, KRISHNA, NARANG und RÂY⁸ bei 168° schmelzen soll, konnten MORRIS, HANFORD und ADAMS²³ nicht erhalten. Da aber eine äquimolekulare Mischung der Verbindung der Formel L mit Peganin die gleiche Zusammensetzung besitzen würde und auch bei 168° schmilzt, betrachten sie es als wahrscheinlich, daß den indischen Chemikern ein solches Gemisch vorlag. GHOSE, KRISHNA, NARANG und RÂY²⁷ geben an, daß sie ihre Versuche überprüft und wieder das bei 168° schmelzende Produkt erhalten haben. Sie halten an der Einheitlichkeit dieser Verbindung fest und formulieren sie nach dem Ergebnis neuer Analysen und weil sie quantitativ zu L oxydiert werden kann, gemäß der

²⁰ Ber. dtsh. chem. Ges. 68 (1935) 2221.

Formel LI²⁷. Wir glauben, daß diese Angabe weiter überprüft werden muß.

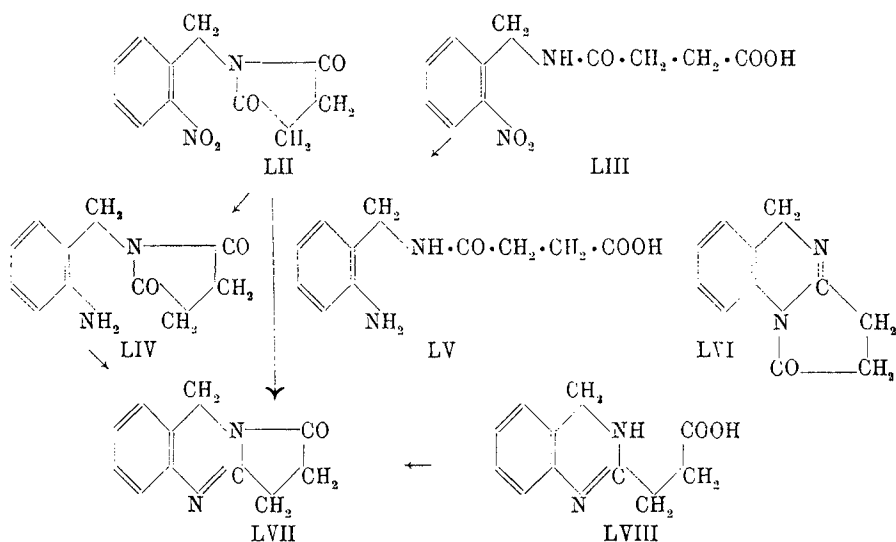
Auch die indischen Autoren waren, wenn auch ohne Erfolg, bemüht, in die Konstitution des Peganins einzudringen. Zu diesem Zwecke haben J. N. RÂY, K. S. NARANG und H. R. JUNEJA³⁰ eine Verbindung dargestellt, der sie die Struktur LVI zuschrieben. Hierzu³¹ wurde N-(o-Nitrobenzyl)-bernsteinamidsäure (LIII) der Reduktion mit Ferrosulfat in ammoniakalischer Lösung unterworfen und aus der entstandenen N-(o-Aminobenzyl)-bernsteinamidsäure (LV) 2 H₂O abgespalten. So erhielten sie die Verbindung LVI, aus der durch elektrolytische Reduktion eine sauerstoff-freie Base gebildet wurde. Auch Peganin haben diese Autoren elektrolytisch reduziert^{31, 32}, doch war die erhaltene Base mit dem sauerstoff-freien Reduktionsprodukt der Verbindung LVI nicht identisch. Dagegen ließ sich die Verbindung LVII, die aus N-(o-Nitrobenzyl)-succinimid (LII) durch Reduktion mit SnCl₂ erhalten wurde und die man als Pegen-(9)-on-(1) bezeichnen kann, elektrolytisch zu derselben Base reduzieren, die auch aus Peganin erhalten worden war^{30, 31, 32}. Zur Identifizierung bzw. Unterscheidung der Elektroreduktionsprodukte bedienten sich JUNEJA, NARANG und RÂY der Pikrolonate, deren Analyse die indischen Autoren zu der Zusammensetzung C₃₁H₃₀O₁₀N₁₀ führte, d. i. C₁₁H₁₄N₂·2 C₁₀H₈O₅N₄. RÂY, NARANG und JUNEJA³⁰ zogen daraus den Schluß, daß im Peganin das Ringsystem, von welchem sich die Verbindung LVI ableitet, nicht vorliegt. Es wäre hierzu zu bemerken, daß dieses Ringsystem von keiner Seite diskutiert wurde, und daß es überdies durch die Entstehung der 4-Oxo-3,4-dihydrochinazolyl-(3)-essigsäure (I) bei der KMnO₄-Oxydation des Peganins⁴ ausgeschlossen war. Die Behauptung der indischen Autoren³⁰, daß HANFORD, LIANG und ADAMS¹³ diese Struktur erörtert haben, beruht offenbar auf einem Irrtum, da in der genannten amerikanischen Arbeit nur von zwei zyklischen Formeln, VI und VII, die Rede ist.

Wegen der Feststellung, daß das Peganin und das Pegen-(9)-on-(1) (LVII) identische Elektroreduktionsprodukte gaben, deren richtige Konstitution sie nicht einmal angeben konnten, schlossen JUNEJA, NARANG und RÂY^{31, 32}, daß das Peganin die Formel IX besitzt, so wie sie SPÄTH, KUFFNER und PLATZER bereits vorher be-

³⁰ Current Sci. 3 (1935) 352; Chem. Zbl. 1935, II, 3390.

³¹ H. R. JUNEJA, K. S. NARANG, J. N. RÂY, J. chem. Soc. London 1935, 1277.

³² Current Sci. 3 (1935) 552; Chem. Zbl. 1936, I, 4012.



wiesen hatten. Die Ergebnisse der indischen Autoren berechtigten aber keinesfalls zu Schlüssen über die endgiltige Konstitution des Peganins.

Die Elektroreduktion des Pegen-(9)-ons-(8) (XLV), welches eine der Verbindung LVII sehr ähnliche Struktur aufweist, hatten SPÄTH und PLATZER²⁹ ausgeführt und dabei das N-(o-Aminobenzyl)-pyrrolidin (XXXVI) erhalten, das die Zusammensetzung C₁₁H₁₆N₂ hat. Es erschien auffällig, daß sich die beiden Lactame XLV und LVII so verschieden verhalten sollten. Bei der Nachprüfung der Angaben von JUNEJA, NARANG und RÂY fanden E. SPÄTH und N. PLATZER³³, daß N-(o-Nitrobenzyl)-succinimid (LII) durch SnCl₂ zu Pegen-(9)-on-(1) (LVII) reduziert wird und daß daneben auch etwas β-[3,4-Dihydrochinazolyl-(2)]-propionsäure (LVIII) entsteht. Beide Verbindungen sind übrigens schon lange bekannt³⁴, was die indischen Chemiker nicht angeben. Verwendet man aber nach SPÄTH und PLATZER³³ zur Reduktion der Verbindung LII Zn in schwefelsaurer Lösung, so kann ein Zwischenprodukt, das N-(o-Aminobenzyl)-succinimid (LIV) in guter Ausbeute gefaßt werden. Da sowohl diese Base als auch die Säure LVIII sehr glatt in Pegen-(9)-on-(1) übergeht, kann an seiner Konstitution LVII nicht gezweifelt werden. Diese Formel haben auch GABRIEL³⁴, sowie JUNEJA, NARANG und RÂY angenommen. SPÄTH und PLATZER³³

³³ Ber. dtsh. chem. Ges. **69** (1936) 387.

³⁴ C. BECK, J. prakt. Chem. [2] **47** (1893) 397; S. GABRIEL, Ber. dtsh. chem. Ges. **45** (1912) 713.

haben ferner die Reduktion der N-(*o*-Nitrobenzyl)-bernsteinamidsäure (LIII) zur N-(*o*-Aminobenzyl)-bernsteinamidsäure (LV) überprüft und unter Beobachtung der indischen Vorschrift³¹ daraus Wasser abgespalten. Das entstandene Produkt zeigte die von JUNEJA, NARANG und RÂY angegebenen Eigenschaften, erwies sich aber im Gegensatz zu den Behauptungen der indischen Chemiker als identisch mit dem Pegen-(9)-*on*-(1) (LVII). Auch das Elektroreduktionsprodukt der so dargestellten Verbindung war mit dem aus Pegen-(9)-*on*-(1) erhaltenen identisch, während die indischen Autoren mehrfach^{30, 31, 35} angaben, daß die Lactame bzw. ihre Elektroreduktionsprodukte nicht identisch sind.

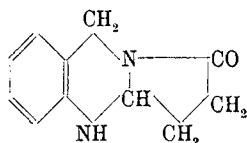
Zur Charakterisierung dieser Elektroreduktionsprodukte haben SPÄTH und PLATZER³³ die Dipikrolonate dargestellt. Die Mischprobe der Dipikrolonate zeigte ihre Identität, ebenso die Mischprobe der freien, bei 30—31° schmelzenden Basen. Diese Verbindung war identisch mit dem N-(*o*-Aminobenzyl)-pyrrolidin (XXXVI). Diese Base entsteht demnach bei der Elektroreduktion der folgenden Verbindungen: Pegen-(9)-*on*-(8) (XLV), Pegen-(9)-*on*-(1) (LVII), das nach mehreren Methoden erhalten wurde, Peganin (IX) und Pegan (XXVII)³³.

Auf diese Befunde haben NARANG und RÂY in ausführlicher Weise erwidert³⁶. Sie haben die Elektroreduktion von Peganin und Pegen-(9)-*on*-(1) (LVII) mit verschiedener Zeitdauer der Elektrolyse ausgeführt und gefunden, daß zunächst aus Pegen-(9)-*on*-(1) das Peganon-(1) (LIX) gebildet wird, analog aus Peganin das Peganol-(3) (LX); das Pikrolonat der letztgenannten Base soll bei 165—168° schmelzen. Bei fortgesetzter Elektroreduktion soll LX Wasser abspalten und in Pegen-(2) (LXI) übergehen, dessen Pikrolonat bei 224—228° schmilzt. Das freie Pegen-(2) (LXI) soll bei 91° schmelzen. Ein Konstitutionsbeweis für diese Base wurde nicht geführt, auch nicht die sekundäre Natur des Stickstoffatoms festgestellt. Die angeführten Schmp. liegen den Zahlen für Pegen-(9) recht nahe. Als Endprodukt erhielten sie bei längerer Reduktion eine diazotierbare Base, die sie nicht rein darstellen, von der sie aber annehmen, daß das von SPÄTH und PLATZER beschriebene N-(*o*-Aminobenzyl)-pyrrolidin (XXXVI) vorliegt. Überdies haben NARANG und RÂY aus ihren früher beschriebenen Pikrolonaten die Base freigemacht. Sie schmolz ohne

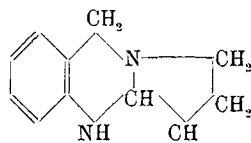
³⁵ *Current Sci.* 4 (1935) 304; *Chem. Zbl.* 1936, I, 4012.

³⁶ *J. chem. Soc. London* 1936, 686.

Umkristallisation bei 65° und ließ sich nicht diazotieren, war also nach der Ansicht der indischen Autoren kein primäres Amin,

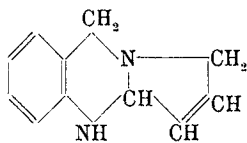


LIX

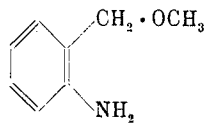


LX

OH



LXI



LXII

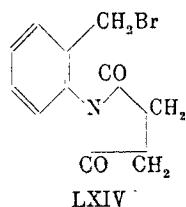
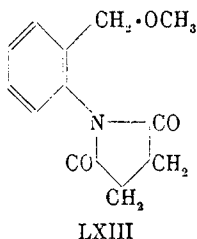
sondern besaß die Konstitution XXVII (Pegan). Zusammenfassend bemerken dann NARANG und RÂY³⁶, daß also die Elektroreduktion des Peganins (IX) über die von ihnen aufgefundenen Stufen LX und LXI zu der von SPÄTH und PLATZER nachgewiesenen Base XXXVI führt, so daß Pegan (XXVII) als Zwischenprodukt durchlaufen werden muß. Diese Base liege ihren Dipikrolonaten zugrunde. Ferner hielten sie daran fest, daß die von ihnen als LVI und LVII angesprochenen Lactame nicht identisch sind, da sie bei der Nachprüfung in der Mischprobe starke Depression zeigten.

Weil diese Angaben in Widerspruch zu den Befunden der Wiener Autoren standen, haben E. SPÄTH, F. KUFFNER und J. LINTNER³⁷ den ganzen Fragenkomplex einer sorgfältigen Überprüfung unterzogen, indem sie zunächst die indischen Vorschriften zur Darstellung der Verbindung LVI neuerlich nacharbeiteten. Dabei erhielten sie aber ebenso wie SPÄTH und PLATZER³³ wieder Pegen-(9)-on-(1) (LVII), wodurch die Angaben von NARANG und RÂY wohl endgiltig widerlegt erscheinen. SPÄTH, KUFFNER und LINTNER konnten weiter zeigen, daß die Tendenz zur Bildung des Pegen-(9)-ons-(1) so groß ist, daß es sogar bei der folgenden Reaktion entsteht, bei der man zunächst mit dem Auftreten des Isomeren LVI hätte rechnen können:

o-Aminobenzyl-methyläther (LXII) wurde mit Bernstein-säure-anhydrid zum o-Succinimido-benzyl-methyläther (LXIII) kondensiert und dann der Methoxylrest gegen Brom ersetzt. Das entstandene Bromid LXIV wurde nun mit flüssigem Ammoniak bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Bei der nachfolgenden Hochvacuumdestillation erhielten SPÄTH, KUFFNER und LINT-

³⁷ Ber. dtsh. chem. Ges. 69 (1936) 2052.

NER wieder Pegen-(9)-on-(1) (LVII), dessen Konstitution von keiner Seite angezweifelt wird, da seine Reduktion zum Pegan (XXVII) feststeht.



Betreffs des Kernpunktes der strittigen Fragen, die von den Wiener und den indischen Autoren behandelt wurden, hat sich eine Klärung insoweit ergeben, daß NARANG und RÂY³⁸ in einer kurzen Notiz ihre früheren Behauptungen z. T. zurücknehmen. Sie erklären nämlich, daß sie bei der Wiederholung ihrer synthetischen Versuche, welche zu den Lactamen LVI und LVII geführt haben sollen, nicht mehr zu verschiedenen, sondern ebenso wie SPÄTH, KUFFNER, PLATZER und LINTNER zu ein und derselben Verbindung, nämlich zum Pegen-(9)-on-(1) (LVII), gelangten.

Aber auch die übrigen von uns bestrittenen Befunde der indischen Chemiker haben sich als unrichtig erwiesen. Bezüglich der Ergebnisse von NARANG und RÂY über die Elektroreduktion des Pegen-(9)-ons-(1) und des Peganins schien es SPÄTH, KUFFNER und LINTNER³⁷ auffällig, daß das erhaltene Produkt, welches von den indischen Autoren als Pegan aufgefaßt wurde, ein Dipikrolonat geliefert hat, welches als solches analysiert wurde. Alle näher bekannten Salze des Peganins, des Pegens-(9) und des Pegans enthalten nämlich nur ein Säureäquivalent pro Molekel der Base. Dagegen ist das von SPÄTH und PLATZER³³ bei der Elektroreduktion erhaltene N-(o-Aminobenzyl)-pyrrolidin (XXXVI) eine zweisäurige Base. SPÄTH, KUFFNER und LINTNER³⁷ haben zur Klärung dieser Frage Peganin, Pegan-3-ol, Pegen-(9) und Pegan in Äthylalkohol mit 2 Mol. Pikrolonsäure umgesetzt und die erhaltenen Salze, sowie den in der Mutterlauge verbliebenen Anteil gewogen. In allen genannten Fällen bewies das Gewicht des Salzes und der in der Mutterlauge gelösten reinen Pikrolonsäure, daß nur 1 Mol. Pikrolonsäure zur Salzbildung diente, während die zweite Molekel der Säure als Überschuß in Lösung blieb. Daß

³⁸ J. chem. Soc. London 1936, 1570.

diese Salze tatsächlich Mono-pikrolonate vorstellen, ging auch aus der Zerlegung der erhaltenen Salze des Peganins und des Pegans hervor, bei der die für ein Mono-pikrolonat berechnete Menge von freier kristallisierter Base und reiner Pikrolonsäure präparativ in schmelzpunktreiner Form gewonnen wurde. Im Gegensatz zu den genannten Basen, welche also auch gegen Pikrolonsäure einsäurig sind, bildet das N-(o-Aminobenzyl)-pyrrolidin ein Dipikrolonat, da unter den gleichen Bedingungen in der Mutterlauge keine freie Pikrolonsäure mehr zurückbleibt und die Ausbeute an Salz, sowie die quantitative Zerlegung des Salzes in Base und Säure die Zusammensetzung des Salzes als Dipikrolonat erwies.

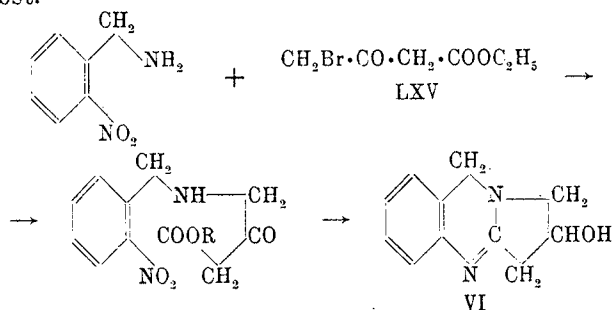
JUNEJA, NARANG und RÄY³¹ haben durch die Analyse aller Elektroreduktionsprodukte das Vorliegen von Dipikrolonaten nachgewiesen. Daher kann in keinem Falle Pegan vorgelegen sein, wie diese Autoren vermeinten, sondern nur das von SPÄTH und PLATZER³³ bei derselben Reaktion nachgewiesene N-(o-Aminobenzyl)-pyrrolidin. Da JUNEJA, NARANG und RÄY über die Konstitution ihres Reduktionsproduktes zunächst nichts Sicheres wußten und später sogar irrige Auffassungen darüber entwickelten, waren sie natürlich nicht berechtigt, über das Ringsystem des Peganins etwas auszusagen, geschweige die Stellung der Hydroxylgruppe dieses Alkaloids anzugeben. Trotzdem aber erklären sie³², daß diese ihre Ergebnisse zu der Formel IX des Peganins führen.

NARANG und RÄY³⁵ sahen sich schließlich veranlaßt, eine Zusammenfassung der Untersuchungen über das Peganin (Vasicin) zu geben. Diese Autoren verwahren sich mehrfach dagegen, daß wir mit dem Peganin ein Problem bearbeitet haben, mit dem sie sich längst beschäftigt hatten. Hierzu muß zunächst bemerkt werden, daß wir dieses Gebiet mit einer Bearbeitung des Peganins betreten, das von der Firma MERCK zuerst dargestellt und uns zur Aufklärung übergeben worden war. Erst später stellte sich durch unsere Untersuchungen heraus, daß das Peganin mit dem Vasicin identisch ist. Es war daher klar, daß dieser Befund uns nicht veranlassen konnte, unsere Arbeiten über das Peganin einzustellen. Übrigens muß konstatiert werden, daß bei der gegenwärtigen energischen Bearbeitung der Naturstoffe nur selten ein Forscher auf den anderen Rücksicht nimmt, wenn es sich um die Auswahl seiner Probleme handelt; sehr oft wurden auch wir davon betroffen, ohne daß wir dagegen Stellung genommen hätten. Bei den Herren NARANG und RÄY und einigen

anderen indischen Bearbeitern des Peganins (Vasicins) liegen aber noch andere Gründe vor, die selbst bei einer strengen Auffassung eines solchen Prioritätsstandpunktes das Recht der Bearbeitung dieses Alkaloids durch andere Autoren durchaus gerechtfertigt hätten. Die Arbeiten der indischen Peganin-Chemiker bringen nicht allein unrichtige Vorstellungen über die Konstitution des Peganins (Vasicins), was immerhin entschuldbar ist, weil solche Annahmen die natürliche Vorstufe auf dem Weg zur richtigen Formel bilden, sondern sie enthalten, was nicht entschuldigt werden kann, so viele experimentelle Fehler, daß eine kritische Nacharbeitung ihrer Ergebnisse durch andere Chemiker notwendig erschien, ja sogar gefordert werden mußte. Im Folgenden führen wir nur die wichtigsten Beispiele an: Der Schmp. des Vasicins wurde stets beträchtlich zu tief angegeben^{2, 7, 8}. Die Ausbeute des Vasicins bei der Isolierung aus der Pflanze betrug bei den indischen Chemikern² nur 10—20% der tatsächlich vorhandenen Menge²³. Sie erhielten aus der Droge stets das *raz.* Vasicin, während bei sachgemäßer Aufarbeitung, wie SPÄTH und KESZTLER zeigen konnten, das *l*-Vasicin erhalten wird. Die Herren GHOSE, KRISHNA, NARANG und RÂY⁸ erhielten durch Behandeln von Vasicin mit Aceton und wenig Ätzkali eine isomere Base, das Isovasicin, für das sie mehrere Formeln diskutierten^{8, 27}. SPÄTH und NIKAWITZ⁴ konnten diesen Versuch nicht reproduzieren. In einer neueren Arbeit wieder geben NARANG und RÂY an, daß ihr Isovasicin unreines Vasicin vorstellt^{12, 36}. Die indischen Autoren stellten ein Azetylderivat des Vasicins dar, in dem sie das Vorhandensein eines Azetylrestes nicht nachweisen konnten⁸. SPÄTH, KUFFNER und PLATZER⁹ haben leicht aus derselben Verbindung Essigsäure abgespalten und identifiziert. Die Frage der Identität des auf verschiedenen Wegen dargestellten Pegan-(9)-ons-(1) und der Konstitution und Identität der Elektroreduktionsprodukte bzw. ihrer Dipikrolonate war eine Kette von groben Fehlern von NARANG und RÂY, die wir oben ausführlicher dargestellt haben und hier nicht näher behandeln wollen. Sie haben die von uns beanstandeten Fehler erst nach langen Diskussionen und nur z. T. zurückgenommen. NARANG und RÂY^{8, 12} behaupteten, daß Peganin (Vasicin) in wässrigen Alkalien löslich ist und zogen daraus Schlüsse auf Funktion und Stellung des Sauerstoffatoms. Wie aber ADAMS nachweisen konnte, zeigt das Alkaloid in Wasser die gleiche Löslichkeit, so daß die voreiligen Folgerungen als zu Unrecht erkannt wurden. Ebenso bestehen experi-

mentelle Unstimmigkeiten hinsichtlich eines H_2O_2 -Oxydationsproduktes des Peganins zwischen den amerikanischen und den indischen Chemikern. Ferner erklären NARANG und RÂY, sie wären nicht imstande, durch Reduktion des Peganins die Base $C_{11}H_{16}N_2$ zu erhalten³⁵. Wir konnten diese Base aus Peganin und einigen seiner Derivate ohne Schwierigkeit darstellen. Wir sind stets bereit, in unserem Laboratorium vor einem Vertrauensmann von NARANG und RÂY Kontrollversuche über die von ihnen behaupteten und von uns abgelehnten experimentellen Ergebnisse durchführen zu lassen. Die von den indischen Autoren erbrachten Befunde, soweit sie sich bei der Nachprüfung als verlässlich erwiesen haben, sind ziemlich dürftig und reichen in keiner Weise aus, die Konstitution dieses Alkaloids aufzustellen.

Im Anhang zu einer ihrer Arbeiten behaupten JUNEJA, NARANG und RÂY³¹, daß sie sich mit einer Synthese des Peganins durch Kondensation von ω -Bromacetessigester (LXV) mit *o*-Nitrobenzylamin und Ringschluß durch Reduktion der Ketogruppe beschäftigt hätten. Abgesehen davon, daß offenbar die experimentelle Durchführbarkeit dieses Planes nicht geprüft wurde, sieht man durch einen Blick auf die Formeln, daß dieser Weg nicht zum Peganin führen kann, da er im besten Fall Pegen-(9)-ol-(2) (VI) liefern müßte, also ein Isomeres des Peganins, nicht den Naturstoff selbst.

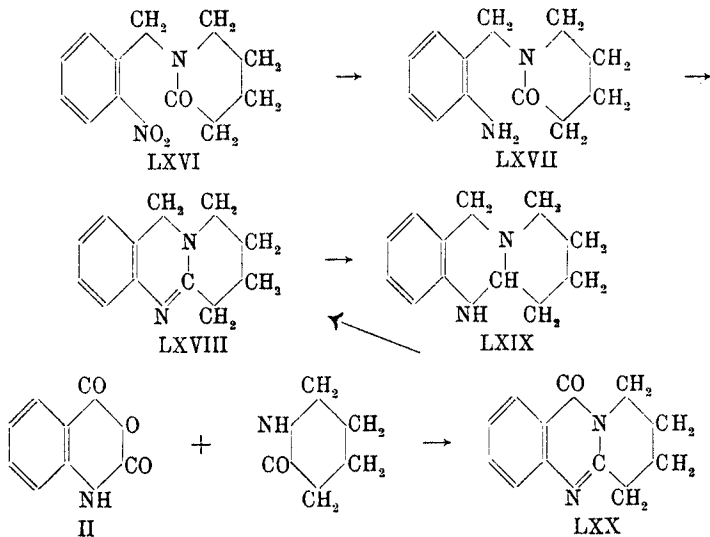


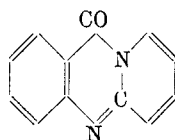
Wenn sie dann auch noch erklären, daß wir ihnen durch eine fast identische Synthese zugekommen seien, so müssen wir diese Behauptung, die, wie wir eben zeigten, völlig unwahr ist, zurückweisen, da unsere Synthese zum Pegen-(9)-ol-(3), also zum Peganin (IX) geführt hat.

Sie kommen immer wieder darauf zurück, daß die von uns zuerst bevorzugte Formel des Peganins nicht völlig richtig war. Wir müssen hiezu bemerken, daß wir auch heute noch entsprechend den damals vorliegenden experimentellen Tatsachen dieselbe

Konstitution aufstellen würden. Daß wir hierbei noch andere Formeln diskutierten, ist eine Vorsicht, die jeder korrekte Chemiker an seine Schlüsse anlegen wird. Zur damaligen Zeit der Peganinbearbeitung wurden überhaupt die verschiedensten Vorschläge für die Konstitution des Peganins gemacht, so von ROBINSON, ADAMS und insbesondere viele von Seiten der indischen Autoren, die alle falsch waren. Es ist daher nicht zu verstehen, warum NARANG und RÂY so hartnäckig von unserem ersten Versuch zur Aufstellung einer Peganin-Konstitution sprechen und hierbei nicht direkt anschließend anführen, daß die richtige Konstitution des Peganins von SPÄTH, KUFFNER und PLATZER ermittelt und auch die Synthese von diesen Autoren ausgeführt wurde.

Im Anschluß an die Synthesen des Pegens-(9) und des Pegans haben SPÄTH und PLATZER²⁹ auch Ringhomologe dieser Verbindungen nach folgenden Methoden synthetisch dargestellt: *o*-Nitrobenzylchlorid wurde mit dem aus Piperidon erhältlichen 5-Amino-*n*-valeriansäure-methylester zum *N*-(*o*-Nitrobenzyl)-piperidon (LXVI) kondensiert, das mittels Zn und HCl zum *N*-(*o*-Aminobenzyl)-piperidon (LXVII) reduziert werden konnte. Aus dieser Verbindung entstand durch Wasserabspaltung das Ringhomologe LXVIII des Pegens-(9). Die gleiche Verbindung LXVIII entstand auch durch Reduktion des Lactams LXX, das sich bei der Einwirkung von Isatosäureanhydrid (II) auf Piperidon bildete. Ein Ringhomologes des Pegans ließ sich durch Absättigung der Doppelbindung der Verbindung LXVIII darstellen: es besaß die Konstitution LXIX.





LXXI

In jüngster Zeit haben O. A. SEIDE und G. W. TSCHELINZEW³⁹ dem Pyracridon (=α-Chinochinolon)⁴⁰ eine Konstitution zugeschrieben, welche der Formel LXXI entsprechen soll und in naher Beziehung zu dem Lactam LXX stehen würde.

Das Verhalten des Peganins gegen Jodmethyl hat F. v. KONEK-NORWALL⁴¹ untersucht. Er erhielt dabei das Peganinmonojodmethylat, welches übrigens von GHOSE, KRISHNA, NARANG und RAY als Jodmethylat ihres „Isovasicins“ aufgefaßt wird. Aus dem Peganin-monojodhydrat ließ sich, wie v. KONEK-NORWALL fand, kein Jodmethylat gewinnen. Er schließt daraus, daß erwiesen ist, daß von den zwei N-Atomen nur das eine CH₃J zu binden vermag, wahrscheinlich jenes, das stärker basisch ist und in den Salzen das Anion bindet. Das zweite N-Atom ist nach der Auffassung von v. KONEK-NORWALL sterisch behindert, da es im Chinazolinring in m-Position zum ersten N-Atom steht.

Über die Frage der Entstehung des Peganins in der Pflanze haben SPÄTH und PLATZER²⁰ die Vermutung geäußert, daß die Umsetzung von o-Aminobenzylamin mit α-Oxybutyrolacton (XXXV), welche auch in vitro zur Peganinsynthese geführt hatte (Seite 126), eine Rolle spielen könne; dabei wurde übrigens die Möglichkeit offen gelassen, daß die Peganinbildung auf einem anderen, wenn auch ähnlichen Wege stattfinden könne.

CL. SCHÖPF und F. OECHLER⁴² haben eine eingehende Untersuchung über die Bildung von Peganin in vitro unter den von ihnen auch in anderen Fällen angewandten zellmöglichen Bedingungen angestellt. Sie kamen hierbei zu dem Schlusse, daß als Baustein des Peganins der o-Aminobenzaldehyd in Betracht kommt, der nach SCHÖPF auch anderweitig eine Rolle spielen dürfte. Als zweiter Baustein wird der α-Oxy-γ-aminobutyraldehyd angesehen. Da diese Verbindung vorläufig unbe-

³⁹ Chem. Zbl. 1938, I, 601.

⁴⁰ A. REISSERT, Ber. dtsch. chem. Ges. 28 (1895) 119; O. SEIDE, Liebigs Ann. Chem. 440 (1924) 311; C. RATH, Liebigs Ann. Chem. 486 (1931) 284; P. K. BOSE und D. Ch. SEN, J. chem. Soc. London 1931, 2840.

⁴¹ Chem. Zbl. 1936, II, 1353.

⁴² Liebigs Ann. Chem. 523 (1936) 1.

kannt ist und auch nicht leicht zugänglich sein dürfte, haben SCHÖPF und OECHLER mit dem γ -Aminobutyraldehyd gearbeitet, wodurch sie eine weitere Synthese des Pegens-(9) (XXIII), also immerhin die künstliche Darstellung des hydroxylfreien Peganin-Grundkörpers, erreichen konnten. Der genannte Aldehyd wurde in Form seines Diäthylacetals bei p_H 5 in verdünnter gepufferter Lösung mit *o*-Aminobenzaldehyd vier Tage stehen gelassen und so eine Lösung erhalten, in der durch Fällung mit Pikrinsäure 75—78 % d. Th. an 2,3-Trimethylen-1,2-dihydrochinazoliniumhydroxyd (LXXII) nachgewiesen werden konnten. Die Konstitution dieser Base ging daraus hervor, daß sie durch Chromsäure in das Pegen-(9)-on-(8) (XLV) umgewandelt werden konnte. Die Verbindung LXXII ließ sich nun unter dem Einfluß wasserstoffverschiebender Reagentien (Pd in Wasserstoff) in einer Ausbeute von 18 % in Pegen-(9) (XXIII) umlagern, das durch die Mischprobe identifiziert wurde. Als Muttersubstanz des *o*-Aminobenzaldehyds kommt in erster Linie das Tryptophan in Betracht, welches seinerseits in naher genetischer Beziehung zu den Alkaloiden vom Typus des Harmins steht, die bekanntlich ebenso wie das Peganin in *Peganum harmala* L. auftreten.

