

Dibenzoyl-diamin: Aus 80-proz. Äthanol farblose, derbe, in Drusen angeordnete Prismen. Sintern bei 168°, Schmp. 170°. In Wasser sehr schwer, in Äthanol leicht, in Pyridin sehr leicht löslich.

$C_{18}H_{20}N_2O_2$ (296.2). Ber. C 72.93, H 6.80, N 9.46, Mol.-Gew. 296.
Gef. „ 72.91, „ 6.88, „ 9.64, „ 296.

Di-*m*-nitrobenzoyl-diamin¹⁰⁾: Aus wäßrigem Pyridin weiße Nadeln oder Stäbchen, die meist gekrümmt sind. Schmp. 201°. In Äthanol und Methanol schwer löslich, in Wasser nicht löslich.

Der Rockefeller-Foundation danken wir für Unterstützung.

10. Ernst Späth und Eduard Nikawitz: Die Konstitution des Peganins^{*)}.

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

(Eingegangen am 27. November 1933.)

Das in dieser Arbeit beschriebene Alkaloid stammt von der Firma E. Merck (Darmstadt), die es uns im Jahre 1929 zur Untersuchung und Konstitutions-Ermittlung überließ; wir möchten der genannten Firma auch an dieser Stelle dafür unseren besten Dank aussprechen. Die Base, welche aus den Mutterlaugen von der technischen Darstellung der Alkaloide von *Peganum Harmala* erhalten worden war, besaß bisher keinen charakteristischen Namen; wir schlagen für sie die Bezeichnung Peganin vor.

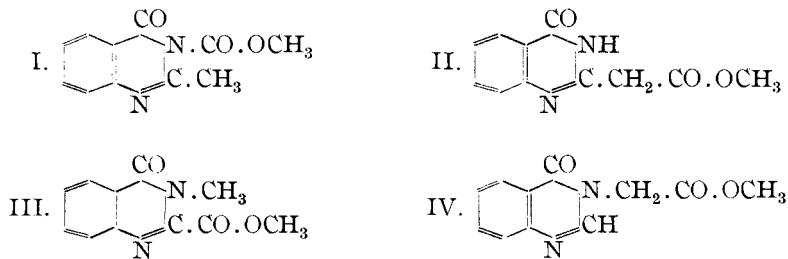
Das nach der Sublimation im Hochvakuum völlig farblose Alkaloid (Schmp. 208–210° im evakuierten Röhrchen) besitzt die Bruttoformel $C_{11}H_{12}ON_2$. Es enthält weder eine Methoxyl-, noch eine Methylimidgruppe und reagiert nicht mit den gebräuchlichen Keton-Reagenzien; auch mit Diazo-methan tritt keine Umsetzung ein. Mit Essigsäure-anhydrid erhält man das ölige, im Hochvakuum destillierbare Acetyl-peganin, das die Acetylgruppe so locker gebunden enthält, daß man schon beim Versuch, das überschüssige Essigsäure-anhydrid durch Schütteln mit Wasser zu zerstören, auch das Acetylderivat verseift und dann nur mehr Peganin isolieren kann. Durch dieses Verhalten ist das Vorliegen eines sekundären (oder primären) Stickstoff-Atoms unwahrscheinlich gemacht. Da die Zerewitinoff-Bestimmung die Anwesenheit eines aktiven Wasserstoff-Atoms in der Peganin-Molekel anzeigt, ist eine Hydroxylgruppe anzunehmen; dementsprechend gewinnt man aus dem Alkaloid durch Erwärmen mit Phosphor-oxychlorid ein Desoxy-chlor-peganin, $C_{11}H_{11}N_2Cl$, (Schmp. 136–137°).

Die Bruttoformel des Peganins machte es zunächst wahrscheinlich, daß diese Base in ihrer Konstitution den übrigen Alkaloiden von *Peganum Harmala* verwandt sei, daß es also in die Gruppe der 4-Carboline einzureihen sein werde. In dieser Erwartung wurden Dehydrierungs-Versuche am Peganin selbst und an dem später näher beschriebenen Desoxy-tetrahydro-peganin durchgeführt, doch ergaben diese Versuche, daß das Alkaloid nicht dem Carbolin-Typ angehören kann.

Einen weitgehenden Einblick in die Konstitution gewährte die Oxydation mit Kaliumpermanganat in schwach alkalischer Suspension bei Zimmer-

^{*)} Die ersten Versuche über diese Frage wurden mit Hrn. Dr. E. Lederer durchgeführt.

Temperatur. Dabei wurde rasch die etwa 5 Sauerstoff-Atomen entsprechende Menge des Oxydationsmittels verbraucht; die entstandenen sauren Produkte wurden mit Diazo-methan verestert und lieferten einen bei 152.5° schmelzenden, farblosen Ester $C_{11}H_{10}O_3N_2$, der eine Methoxylgruppe enthielt. Durch Erhitzen mit 20-proz. Lauge erhielten wir aus dem Ester in fast quantitativer Ausbeute Anthranilsäure. Versucht man das Auftreten derselben mit der Bruttoformel des Esters zur Aufstellung seiner Konstitution zu vereinen, so kann wegen des geringen Wasserstoff-Gehaltes kein Anthranilsäure-Derivat mit aliphatischer Seitenkette in Betracht gezogen werden; denn wegen des Verhaltens der Säure gegen $KMnO_4$ muß das Vorhandensein von typisch ungesättigten Resten ausgeschlossen werden. Als Grundskelett kam vor allem das Chinazolin-Ringsystem in Betracht, welches sich in Übereinstimmung mit dem Verhalten unseres Abbauproduktes durch große Beständigkeit gegenüber Kaliumpermanganat auszeichnet. Sämtliche Ester der Formeln I—IV können bei der alkalischen Spaltung Anthranil-



säure geben; II und III, auch I, sollten jedoch daneben auch Ammoniak oder Methylamin liefern, III überdies Oxalsäure. Ein an der 4-Oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-carbonsäure¹⁾ durchgeführter Modellversuch zeigte die Richtigkeit dieser Voraussage, weil wir Anthranilsäure und Oxalsäure isolieren und die Bildung von Ammoniak feststellen konnten. Dagegen trat bei der Alkali-Spaltung des Esters vom Schmp. 152.5° keine Oxalsäure auf; ebenso wenig ließen sich Ammoniak oder Methylamin in merklicher Menge nachweisen. Formel III kommt überdies auch deshalb nicht in Betracht, weil das dem Abbau-Ester entsprechende Methyramid mit einem nach Bogert¹⁾ dargestellten Vergleichs-Präparat von 3-Methyl-4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin-2-carbonsäure-methyramid nicht identisch war.

Somit verblieb nur mehr Formel IV; ein Körper dieser Konstitution mußte bei der alkalischen Spaltung neben Anthranilsäure Glykokoll ergeben, da dieses nach Jolles²⁾ beim Erhitzen mit Alkalien nur in ganz untergeordnetem Maße Ammoniak verliert. Zur Isolierung der erwarteten Aminosäure wurde aus der bei der Alkali-Spaltung erhaltenen Lösung zunächst die Anthranilsäure entfernt, dann die saure Lösung im Vakuum eingedampft, der Rückstand benzoylet und salzsauer mit Äther extrahiert. Der Extrakt wurde auf dem Wasserbade von Benzoesäure befreit und der Rückstand aus Wasser umgelöst. Das gut krystallisierende Benzoylester-

¹⁾ M. T. Bogert u. R. A. Gortner, Journ. Amer. chem. Soc. **32**, 119 [1910].

²⁾ A. Jolles, Ztschr. physiol. Chem. **31**, 389 [1900].

produkt (Schmp. 189–191°) erwies sich durch Mischprobe und Analyse als Hippursäure. Dem bei 152,5° schmelzenden Ester der bei der Kaliumpermanganat-Oxydation von Peganin entstehenden Säure kommt somit die Konstitution IV mit Sicherheit zu; diese Formel erklärt auch, daß wir bei der Mikro-methylimid-Bestimmung wechselnde, aber stets geringe Niederschläge erhielten: wir halten es für möglich, daß z. T. Decarboxylierung eintritt und dann durch Ringöffnung etwas Methylamin gebildet wird.

Mittels heißer konz. Salzsäure läßt sich der Ester zu der zugehörigen Säure (Schmp. 237° unter schwacher Zersetzung) verseifen. Neben der Analyse ist für ihre Konstitution die Methylierung mittels Diazo-methans beweisend, welche wieder den Ester vom Schmp. 152° ergibt (Mischprobe).

Zur weiteren Sicherung der angenommenen Konstitution des Esters IV versuchten wir die Decarboxylierung der Säure vom Schmp. 237°, um dadurch zu einem bekannten Chinazolin-Derivat zu gelangen; aber weder Erhitzen der Säure über ihren Schmp., noch Behandlung mit rauchender Salzsäure im Rohr führte in ausreichender Menge zu krystallisierenden, einheitlichen Verbindungen. Dagegen gelang es, nach der schon oft erprobten Methode des Erhitzens mit Naturkupfer C in Chinolin³⁾, Kohlendioxyd abzuspalten und dadurch in sehr guter Ausbeute 3-Methyl-4-oxo-3,4-dihydro-chinazolin zu gewinnen, das ebenso wie ein nach Knappe⁴⁾ hergestelltes synthetisches Produkt bei 103–105° schmolz. Dieser Befund läßt keinen Zweifel, daß dem Ester vom Schmp. 152,5° tatsächlich das Chinazolin-System zu Grunde liegt.

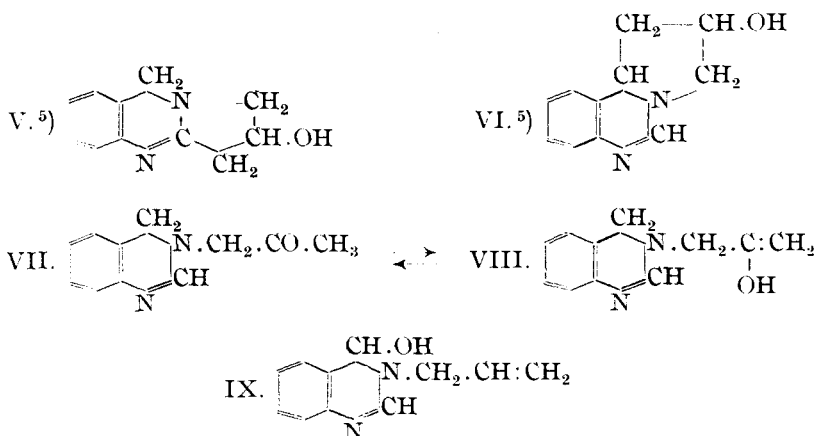
Da die Abbau Säure die Zusammensetzung $C_{10}H_8O_3N_2$ besitzt, fehlt zum vollständigen Skelett des Peganins nur mehr ein C-Atom. Die Leichtigkeit, mit der die Säure aus dem Alkaloid in der Kälte durch verd. Kaliumpermanganat-Lösung entsteht, ließ vermuten, daß der Chinazolin-Kern bereits im Naturstoff vorgebildet ist und nicht etwa erst beim Abbau daraus entsteht. Weiter konnte aber geschlossen werden, daß diejenige Stelle, wo das fehlende C-Atom haftet, bzw. primär die Oxydation einsetzt, sich durch eine empfindliche Atomgruppierung auszeichnet. Wir hofften, durch Reduktions-Versuche darüber Aufklärung zu bekommen. Tagelange Hydrierung mit Pd-Tierkohle bei etwa 50° ließ nur unverändertes Ausgangsmaterial zurückgewinnen; eine Dauer-Reduktion mit Zinn und Salzsäure lieferte, allerdings in geringer Menge, ein im Hochvakuum destillierbares Öl von amin-artigem Geruch, dessen Analysen auf die Formel $C_{11}H_{16}N_2$ hinwiesen (Desoxy-hexahydro-peganin). Zu einem anderen Produkt führte die Reduktion mit Natrium und Amylalkohol: Wir isolierten neben geringen Mengen einer bei 123° schmelzenden Verbindung eine im Hochvakuum destillierbare Base von eigenartigem Geruch, die sich bei 69,5° verflüssigte. Sie ließ sich acetylieren und gab bei der Zerewitinoff-Bestimmung die einem akt. H-Atom entsprechende Menge Methan. Da diese Verbindung die Zusammensetzung $C_{11}H_{14}N_2$ besaß (Desoxy-tetrahydro-peganin), also sauerstoff-frei war, konnte es sich nur um eine NH-Gruppe handeln. Desoxy-tetrahydro-peganin geht durch Reduktion mit Zinn und Salzsäure in Desoxy-hexahydro-peganin über. In alkalischer Suspension ist es gegen

³⁾ A. F. Shepard, N. R. Winslow u. J. R. Johnson, Journ. Amer. chem. Soc. **52**, 2083 [1930].

⁴⁾ E. Knappe, Journ. prakt. Chem. [2] **43**, 209 [1891].

Kaliumpermanganat-Lösung empfindlich, eine Feststellung, welche für die Konstitution des Alkaloids von Bedeutung ist.

Für die Struktur des Peganins kommen vorwiegend die Formelbilder V–IX in Betracht, die jedoch für die Erklärung der Oxydations- und besonders der Reduktions-Ergebnisse nicht gleichwertig sind. Die Formeln V und VI enthalten einen dem Chinazolin-Kern angegliederten Ring. Man muß annehmen, daß bei einer Verbindung solcher Konstitution die Oxydation an der Hydroxylgruppe angreift; bei der schonenden Methode, die wir an-

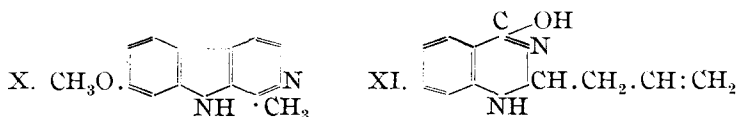


wendeten, sollte primär ein Keton entstehen, das dann unter Ringöffnung und weiterem Abbau eine Dicarbonsäure liefern würde, da Chinazolin-carbonsäuren mit der Carboxylgruppe am Heteroring beständig sind und erst bei längerem Erhitzen mit konz. HCl Kohlendioxyd abspalten. Es ist uns jedoch nie gelungen, ein derartiges Keton oder eine Dicarbonsäure zu fassen, selbst dann nicht, als wir mit KMnO_4 in Aceton bei Zimmer-Temperatur oxydierten. Durch die Abspaltung von Wasser wäre die Entstehung von ungesättigten Verbindungen zu erwarten gewesen, welche vermutlich einen niedrigen Schmelzpunkt und größere Flüchtigkeit aufweisen sollten. Versuche mit konz. HCl bzw. Phosphorpentoxyd lieferten jedoch nur unverändertes Alkaloid zurück. Schließlich wären die aushydrierten Verbindungen im Falle der Formeln V und VI mit $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2$ zu formulieren, während uns das Experiment als Endprodukt der Zinn-Salzsäure-Reduktion das Desoxyhexahydro-peganin, $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2$, lieferte. Von den Formeln VII–IX sind aber die Tautomeren VII und VIII aus verschiedenen Gründen abzulehnen: die Enol-Hydroxylgruppe sollte mit Diazo-methan methylierbar sein, während Peganin von Diazo-methan nicht verändert wird; ferner müßte die Ketogruppe sich mit Phenyl-hydrazin und Grignard-Verbindungen umsetzen. Wir konnten aber kein Phenyl-hydrazon gewinnen und fanden bei der Aufarbeitung der Zerewitinoff-Bestimmung das Peganin in guter Ausbeute wieder. Es verbleibt daher für die Struktur des Peganins

⁵⁾ In den Formeln V und VI könnte die Hydroxylgruppe auch an dem anderen nicht dem Stickstoff-Atom benachbarten Kohlenstoff-Atom des Fünfringes angeordnet sein.

nur die Formel IX, welche eine Allylgruppe aufweist. Da die Doppelbindung sich durch katalytische Hydrierung nicht nachweisen ließ, haben wir das Peganin mit KMnO_4 in Aceton oxydiert; dabei entstand leicht und in besonders guter Ausbeute die 4-Oxo-3,4-dihydro-chinazoly-1-3-essigsäure, die wir in Form ihres Esters IV vom Schmp. 152.5° identifizierten. Diese glatte Reaktion steht in bester Übereinstimmung mit dem Vorhandensein einer sekundären alkohol. Hydroxylgruppe und dem einer aliphatischen Doppelbindung, wie sie in der Peganin-Formel IX vorhanden sind. Die verhältnismäßig große Beständigkeit dieser Doppelbindung gegenüber Reduktionsmitteln steht nicht vereinzelt da, weil Allylreste im allgemeinen nicht leicht reduziert werden⁶⁾. Immerhin ließ sich, wie erwähnt, mit Zinn und Salzsäure auch die Reduktion dieser ungesättigten Bindung durchführen.

Die Formel IX, welche wir dem Peganin zuerteilen, weist mit der Struktur der bisher bekannten Harmala-Alkaloide, die sämtlich dem Typ des Harmins (X) angehören, keine Ähnlichkeit auf. Dagegen haben kürzlich J. N. Sen und Mitarbeiter⁷⁾ einem von ihnen entdeckten Alkaloid aus *Adhatoda vasica* Nees, dem Vasicin, die Konstitution XI zugeschrieben und dafür



einige Beweise beigebracht. Wir haben zunächst vermutet, daß das Vasicin, welches die gleiche Bruttoformel aufweist wie das Peganin, mit unserer Base identisch sei. Diese Vermutung wurde gestützt durch die Ähnlichkeit der Schmelzpunkte der beiden Basen und ihrer Chlor-desoxy-Verbindungen. Da uns aber die von den indischen Forschern beschriebene Isomerisierung des Naturstoffes durch NaOH in Aceton im Falle des Peganins bisher nicht gelang, und da unser Alkaloid im Gegensatz zum Vasicin in Aceton schwer löslich ist, bleibt diese Frage offen.

Beschreibung der Versuche.

Peganin.

Das Peganin schmilzt im Vakuum-Röhrchen bei 208–210°; es löst sich in Methylalkohol, Äthylalkohol und Chloroform, schwerer in Äther, Benzol und Aceton. Nach Angaben der Firma E. Merck besitzt es die Bruttoformel $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ON}_2$ und ist optisch inaktiv. Wir fanden:

3.643 mg Sbst.: 9.375 mg CO_2 , 2.115 mg H_2O . — 2.307 mg Sbst.: 0.308 ccm N (19°, 738 mm). — 0.319 g Sbst.: 42.1 ccm CH_4 (24°, 751 mm).

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ON}_2$. Ber. C 70.17, H 6.42, N 14.89, akt. H 1.00.

Gef. „ 70.18, „ 6.50, „ 15.16, „ „ 1.05.

⁶⁾ G. Ciamician u. P. Silber, B. **23**, 1162 [1890]; A. Klages, B. **32**, 1439 [1899].

⁷⁾ J. N. Sen u. T. P. Ghose, Quart. Journ. Indian chem. Soc. **1**, 315 [1924]; C. **1925**, II 1767. — T. P. Ghose, Quart. Journ. Indian chem. Soc. **4**, 1 [1927]; C. **1927**, II 439. — A. K. De u. J. N. Rây, Quart. Journ. Indian chem. Soc. **4**, 541 [1927]; C. **1928** I 1774. — T. P. Ghose, S. Krishna, K. S. Narang u. J. N. Rây, Journ. chem. Soc. London **1932**, 2740.

Aufarbeitung der Zerewitinoff-Bestimmung: Nach der Durchführung des Versuches versetzten wir den Rückstand mit Wasser und Salzsäure und schüttelten zur Entfernung des Amylähers mehrmals mit Äther aus. Dann wurde mit Ammoniak alkalisiert und mit Äther extrahiert. Die erhaltene Verbindung sublimierte im Hochvakuum bei 180–200° und war mit Peganin identisch (Mischprobe). Ausbeute: 0.28 g.

Acetylierung des Peganins: 0.05 g Peganin wurden in einem Röhrchen mit 1 ccm Essigsäure-anhydrid 2 Stdn. auf 90° erhitzt. Der nach dem Verdampfen des überschüssigen Anhydrids (im Vakuum) verbleibende Rückstand wurde bei 0.01 mm und 230–240° destilliert. Das erhaltene, fast farblose Öl krystallisierte nicht. Ausbeute 0.05 g. Beim Erwärmen mit verd. Sodalösung konnten wir Peganin zurückgewinnen.

2.469 mg Sbst.: 0.273 ccm N (21°, 743 mm).

$C_{13}H_{14}O_2N_2$. Ber. N 12.18. Gef. N 12.53.

Desoxy-chlor-peganin.

0.112 g des Alkaloides wurden in einem Kölbchen mit Steigrohr am siedenden Wasserbade 2 Stdn. mit 5 ccm Phosphoroxychlorid erhitzt. Nach beendeter Reaktion verdampften wir das überschüssige $POCl_3$ im Vakuum und zersetzten den Rückstand mit Eis. Durch schwaches Alkalisieren mit Ammoniak erhielten wir eine grünliche Lösung, der das entstandene Produkt durch wiederholtes Ausäthern entzogen wurde. Nach dem Trocknen mit Kochsalz und dem Filtrieren wurde auf ein geringes Volumen eingedampft. Es fielen glänzende Plättchen von etwas grünlicher Farbe aus. Schmp. 136–137°. Ausbeute 0.114 g.

3.119 mg Sbst.: 7.325 mg CO_2 , 1.555 mg H_2O . — 1.748 mg Sbst.: 1.231 mg AgCl.

$C_{11}H_{11}N_2Cl$. Ber. C 63.89, H 5.36, Cl 17.18.

Gef. „ 64.05, „ 5.58, „ 17.42.

Oxydation des Peganins mit Kaliumpermanganat.

3 g Peganin wurden in möglichst wenig verd. H_2SO_4 gelöst und tropfenweise mit verd. KOH bis zur leichten Trübung versetzt. Nach dem Verdünnen mit 100 ccm Wasser oxydierten wir mit 1-proz. $KMnO_4$ -Lösung bei 20° unter Rühren. Von 15 zu 15 Min. wurden je 100 ccm des Oxydationsmittels in kleinen Portionen einfließen gelassen, die rasch verbraucht wurden. Nach Verbrauch von 800 ccm verlangsamte sich die Reaktion, doch trat Stabilität der Rotfärbung erst nach der Aufnahme von insgesamt 1190 ccm ein. Die Base hatte also etwa 5 O-Atome verbraucht. Wir entfernten nun den Brauneisen durch Einleiten von SO_2 unter Kühlung, säuerten mit konz. HCl schwach an und dampften im Vakuum bei möglichst tiefer Temperatur auf ein kleines Volumen ein. Nach dem stärkeren Ansäuern der klaren, gelben Lösung wurde mit Äther extrahiert. Wir versetzten das Rohprodukt mit 2 ccm absol. Methanol und dann mit überschüssiger absol.-ätherischer Diazomethan-Lösung (aus 24 ccm Nitroso-methylurethan). Nach 24-stdg. Stehen im Dunkeln dampften wir im Vakuum ein. Der zurückbleibende, braune Sirup wurde bei 0.01 mm und 140–160° Luftbad-Temperatur destilliert. Nach neuerlicher Destillation erstarrte das erhaltene Öl vollkommen. Durch 2-maliges Umlösen aus Aceton-Äther oder Methylalkohol-Wasser

erhielten wir eine gut krystallisierende, farblose Verbindung, die sich bei 152.5° verflüssigte.

4.050 mg Sbst.: 8.950 mg CO₂, 1.695 mg H₂O. — 3.857 mg Sbst.: 8.605 mg CO₂, 1.705 mg H₂O. — 4.357 mg Sbst.: 9.700 mg CO₂, 1.870 mg H₂O. — 2.027 mg Sbst.: 0.233 ccm N (18°, 736 mm). — 3.081 mg Sbst.: 3.400 mg AgJ.

C₁₁H₁₀O₃N₂. Ber. C 60.52, H 4.62, N 12.84, CH₃O 14.22.

Gef. „ 60.27, 60.85, 60.72, „ 4.68, 4.95, 4.80, „ 13.06, „ 14.59.

Mit besserer Ausbeute ging die Kaliumpermanganat-Oxydation des Peganins in Aceton vor sich: 0.169 g Peganin wurden in einer Schliffflasche in 120 ccm reinstem, über KMnO₄ destilliertem Aceton in der Kälte gelöst. Wir trugen dann fein gepulvertes KMnO₄ in Mengen, die einem Sauerstoff-Atom entsprachen, ein. Sofort nach der Zugabe der ersten Portion trat beim Schütteln rasche Oxydation ein. Nach je 30 Min. wurde weiter KMnO₄ hinzugefügt, obwohl zum vollkommenen Verbrauch eine bedeutend geringere Zeit erforderlich war. Insgesamt trugen wir die 4 Sauerstoff-Atomen entsprechende Menge ein; das letzte O-Atom wurde jedoch nicht mehr vollkommen aufgenommen, auch nach mehreren Stunden. Die Lösung wurde filtriert und der Braunstein mit heißem Wasser gewaschen, wobei das bis dahin rosa-farbene Filtrat eine blutrote Farbe annahm, die auch nach dem Versetzen mit etwas CH₃.OH und H₂SO₃ nicht verschwand. Nun wurde im Vakuum stark eingeeengt, mit konz. HCl angesäuert und mit Äther extrahiert.

Das Rohprodukt wurde im Vakuum gut getrocknet, mit absol. Methylalkohol befeuchtet und dann mit einer ätherischen Diazo-methan-Lösung methyliert. Nach 12-stdg. Stehen im Dunkeln wurde der Abdampf-Rückstand bei 0.01 mm, 140–160° destilliert. Das Öl erstarrte nach der Wiederholung der Destillation vollkommen. Ausbeute 0.072 g. Durch 2-maliges Umlösen aus Aceton-Äther erhielten wir Krystalle vom Schmp. 152°, die in der Mischprobe mit dem bereits beschriebenen Abbau-ester keine Erniedrigung des Schmp. zeigten.

Ein ganz geringer Vorlauf, den wir nicht vollkommen reinigten, dürfte nach dem Misch-Schmp. mit 3-Methyl-4-oxo-3.4-dihydro-chinazolin identisch gewesen sei.

Alkalische Spaltung des Abbau-esters: 0.05 g Ester wurden in einem Kölbchen mit 10 ccm 20-proz. KOH 30 Min. auf 95° erhitzt. Die Verbindung ging rasch in Lösung. Abspaltung eines flüchtigen, basischen Stoffes konnten wir nicht beobachten. Nach dem Erkalten neutralisierten wir die Lösung mit HCl und extrahierten mit Äther. Der blau fluoreszierende Extrakt wurde zur Trockne verdampft (0.03 g). Bei der Sublimation im Hochvakuum gingen bei 120–135° Luftbad-Temperatur weiße Kryställchen über, die sich bei 144° verflüssigten. Im Gemisch mit Anthranilsäure vom Schmp. 145° trat keine Erniedrigung des Schmp. ein. Oxalsäure konnte bei der Sublimation nicht gefunden werden.

Wir säuerten dann das Extraktionsgut stark mit HCl an und extrahierten längere Zeit mit Äther. Der geringfügige Äther-Rückstand wurde in heißem Wasser gelöst, ammoniakalisch gemacht und mit CaCl₂ versetzt. Diese Prüfung auf Oxalsäure verlief negativ. Ebenso wenig konnte in dem ammoniakalisch gemachten Extraktionsgut Oxalsäure nachgewiesen werden.

Ähnlich verlief ein Spaltungsversuch mit der 4-Oxo-3.4-dihydro-chinazolin-2-carbonsäure, bei der mit Rücksicht auf ihre Konstitution

Anthranilsäure, Oxalsäure und Ammoniak erhalten wurden: 0.2 g der Säure wurden in einem Kölbchen mit 20 ccm 30-proz. KOH 45 Min. auf 95° erhitzt. Die wegziehenden Dämpfe besaßen ammoniakalischen Geruch, bläuten rotes Lackmuspapier und reagierten mit Nesslers Reagens. Wir neutralisierten die Lösung nach dem Erkalten annähernd mit HCl und extrahierten längere Zeit mit Äther. Der blau fluoreszierende Extrakt wurde zur Trockne verdampft und die zurückbleibenden Krystalle bei 0.01 mm und 100–110° Luftbad-Temperatur sublimiert. Schmp. 187°. Durch Mischprobe als Oxalsäure erkannt.

Bei 120–135° sublimierte Anthranilsäure. Schmp. 145°. Keine Erniedrigung des Schmp. mit einem Vergleichs-Präparat. Oxalsäure konnte außerdem noch durch Füllen mit CaCl_2 aus der ammoniakalisch gemachten Mutterlauge des ätherischen Extraktes nachgewiesen werden.

Ein quantitativer Spaltungsversuch des Abbau-esters verlief in folgender Weise: 0.179 g Ester wurden in einer Methoxylbestimmungs-Apparatur mit 15 ccm 20-proz. KOH im Stickstoffstrom durch 1-stdg., mäßiges Kochen gespalten. Die Vorlage war mit 2 ccm konz. HCl, mit etwas Wasser verdünnt, beschickt. Nach beendeter Reaktion leiteten wir noch einige Stdn. Stickstoff durch, säuerten dann mit konz. HCl an und extrahierten mit Äther. Der stechend riechende Extrakt wurde im Hochvakuum bei 120–135° (Luftbad) sublimiert; Ausbeute: 0.104 g. Schmp. 145°. Keine Depression mit Anthranilsäure.

Wir verdampften die Mutterlauge der Extraktion im Vakuum zur Trockne, lösten in wenig Wasser und fällten durch Versetzen mit konz. HCl den Großteil der Salze, während, wie wir feststellten, Glykokoll-Chlorhydrat in HCl löslich ist. Nach neuerlichem Umfällen mit konz. HCl und Eindunsten im Vakuum, wurde in 20 ccm 10-proz. NaOH gelöst und mit 0.75 ccm Benzoylchlorid bis zum Verschwinden des Geruches geschüttelt. Die klare Lösung wurde nach 2 Stdn. mit HCl angesäuert, mehrere Tage mit Äther extrahiert und aus dem Eindampfrückstand die Benzoesäure auf dem siedenden Wasserbade absublimiert. Den festen Rückstand krystallisierten wir aus Wasser um. Die fast rein weißen Krystalle schmolzen bei 189–191° und waren nach dem Misch-Schmp. mit Hippursäure identisch. Ausbeute 0.08 g.

3.543 mg Sbst.: 7.890 mg CO_2 , 1.645 mg H_2O .

$\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_3\text{N}$. Ber. C 60.32, H 5.06. Gef. C 60.73, H 5.20.

In der Vorlage blieben nach dem Eindunsten über H_2SO_4 und KOH im Vakuum nur 0.005 g eines öligen Produktes zurück; mit Nesslers Reagens ließen sich Spuren von Ammoniak nachweisen.

Verseifung des Abbau-esters zur 4-Oxo-3,4-dihydro-chinazoly-3-essigsäure; Rückmethylierung der Säure; Methylamid der Säure.

0.1 g Ester wurden mit 10 ccm konz. HCl 2 Stdn. unter Rückfluß auf dem Wasserbade erhitzt. Nach beendeter Verseifung wurde zur Trockne verdampft. Wir lösten den festen Rückstand in Wasser und extrahierten mehrere Stdn. mit Äther. Das Rohprodukt wog 0.095 g und sublimierte bei 0.01 mm und 180–200° Luftbad-Temperatur. Die Verbindung krystallisierte in kleinen, derben Nadelchen, die sich bei 235–237° unter schwacher Zersetzung verflüssigten. Ausbeute 0.086 g.

3.805 mg Sbst.: 8.270 mg CO_2 , 1.385 mg H_2O .

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_3\text{N}_2$. Ber. C 58.80, H 3.95. Gef. C 59.28, H 4.07.

0.01 g der Abbau-säure wurde mit einem Tropfen absol. Methylalkohol und einem Überschuß einer absol.-ätherischen Diazo-methan-Lösung versetzt. Nach längerem Stehen filtrierten wir und verdampften zur Trockne. Durch Umlösen aus Äther wurde der Ester vom Schmp. 152° zurückerhalten. Keine Depression mit einem Vergleichs-Präparat.

0.01 g des Abbau-esters wurde in einem Schliffkölbchen mit überschüssiger absol.-alkohol. Methylamin-Lösung 30 Min. bei Zimmer-Temperatur geschüttelt. Anfangs löste sich ein Teil auf, dann fiel eine neue Verbindung aus. Der Abdampfrückstand sublimierte im Hochvakuum bei 170—200° Luftbad-Temperatur, neben Spuren eines bei 140° übergehenden Vorlaufes. Das Methylamid bildete glänzende, verfilzte Nadelchen, die einen Schmp. von 233—235° aufwiesen. Die Ausbeute war beinahe quantitativ.

3.212 mg Sbst.: 7.165 mg CO₂, 1.725 mg H₂O. — 1.757 mg Sbst.: 0.302 ccm N (19°, 738 mm).

C₁₁H₁₁O₂N₃. Ber. C 60.80, H 5.10, N 19.36.
Gef. „ 60.84, „ 6.01, „ 19.51.

Entcarboxylierung der Abbau-säure: 0.05 g der Säure wurden in einem Röhrchen mit 0.2 g Chinolin und 0.05 g Naturkupfer C (Kahlbaum) im Metallbade 30 Min. auf 240° erhitzt. Nach beendeter Reaktion vertrieben wir das Chinolin bei 1 mm und 60—70° Luftbad-Temperatur. Bei 90—120° sublimierte eine farblose Verbindung in kleinen Nadelchen, die nach einer neuerlichen Sublimation einen Schmp. von 103—105° besaßen. Der Misch-Schmp. mit synthetischem 3-Methyl-4-oxo-3,4-dihydrochinazolin von gleicher Beschaffenheit, gleichem Übergangspunkt und gleichem Schmp. zeigte keine Depression. Ebenso schmolzen die Hydrate beider Produkte, die beim längeren Liegen an der Luft entstanden, gleich (69—70.5°). Die Ausbeute an Abbauprodukt betrug 80 %.

3.592 mg Sbst.: 8.945 mg CO₂, 1.635 mg H₂O.

C₉H₈ON₂. Ber. C 67.47, H 5.03. Gef. C 67.92, H 5.09.

Reduktion des Peganins mit Natrium und Amylalkohol.

1 g Alkaloid wurde in 50 ccm siedendem Amylalkohol mit 4 g Natrium 2 Stdn. unter Rückfluß reduziert. Nach dem Erkalten versetzten wir unter Kühlung mit Wasser und säuerten mit HCl (1:1) stark an. Der Amylalkohol wurde durch wiederholtes Ausäthern entfernt. Die wäßrige Lösung wurde stark ätzalkalisch gemacht und mit Äther andauernd extrahiert. Der Abdampfrückstand ging im Hochvakuum bei 110—120° Luftbad-Temperatur als gelbliches Öl über, das fast ganz durchkrystallisierte (0.669 g). Durch neuerliche Reduktion des Destillations-Rückstandes ließen sich nach entsprechender Aufarbeitung noch 0.04 g des Reduktionsproduktes isolieren. Durch Umlösen aus viel Äther wurde eine geringe Menge einer darin schwer löslichen Verbindung abgetrennt, welche bei 123° schmolz. Durch Eindampfen des ätherischen Auszuges auf ein kleines Volumen und Versetzen mit tiefsiedendem Petroläther fielen 0.55 g einer farblosen Verbindung von eigentümlichem Geruch aus. Nach der Hochvakuum-Destillation bei 100° bis 110° (Luftbad) schmolz sie bei 69.5°. In alkalischer, wäßriger Suspension

verbraucht das Desoxy-tetrahydro-peganin 1-proz. KMnO_4 -Lösung rasch.

4.128 mg Sbst.: 11.450 mg CO_2 , 2.975 mg H_2O . — 1.537 mg Sbst.: 0.222 ccm N (20°, 740 mm). — 0.213 g Sbst.: 33.4 ccm CH_4 (24°, 751 mm).

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2$. Ber. C 75.82, H 8.10, N 16.09, akt. H 1.00.

Gef. „ 75.65, „ 8.06, „ 16.38, „ „ 1.11.

Acetyl-desoxy-tetrahydro-peganin: 0.05 g der Base wurden mit 1.5 ccm reinstem Essigsäure-anhydrid 2 Stdn. auf 90° erhitzt. Wir verdampften dann das überschüssige Anhydrid im Vakuum und destillierten den Rückstand bei 0.01 mm und 190–200° Luftbad-Temperatur. Das erhaltene gelbe Öl krystallisierte nicht.

1.038 mg Sbst.: 0.120 ccm N (18°, 739 mm).

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ON}_2$. Ber. N 12.96. Gef. N 13.22.

Reduktion des Peganins und des Desoxy-tetrahydro-peganins mit Zinn und Salzsäure.

0.25 g Peganin wurden mit 25 g reinstem Zinn und 60 ccm konz. HCl, die im Verlauf von 24 Stdn. eingetragen wurden, bei 95° unter Rückfluß reduziert; die nach dem Erkalten abgegossene, mit KOH stark alkalisch gemachte Lösung lieferte durch andauernde Extraktion mit Äther ein Rohprodukt, das im Hochvakuum bei 70–90° Luftbad-Temperatur als fast farbloses, leicht bewegliches Öl überging. 0.05 g nach neuerlicher Destillation (Desoxy-hexahydro-peganin).

3.227 mg Sbst.: 8.865 mg CO_2 , 2.710 mg H_2O .

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2$. Ber. C 74.96, H 9.15. Gef. C 74.92, H 9.40.

Die bei 180–200° Luftbad-Temperatur im Hochvakuum als Nachlauf übergehenden Krystalle waren unverändertes Peganin.

0.23 g Desoxy-tetrahydro-peganin wurden mit 20 g gefälltem Zinn und 50 ccm konz. HCl, die im Verlauf von 30 Stdn. eingetragen wurden, auf dem siedenden Wasserbade unter Rückfluß reduziert. Nach dem Alkalisieren mit KOH extrahierten wir mit Äther und destillierten den Abdampfrückstand im Hochvakuum. Bei 70–80° Luftbad-Temperatur gingen 0.19 g eines farblosen, leicht beweglichen Öles über.

3.556 mg Sbst.: 9.820 mg CO_2 , 2.865 mg H_2O . — 1.641 mg Sbst.: 0.229 ccm N (20°, 740 mm).

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2$. Ber. C 74.96, H 9.15, N 15.92.

Gef. „ 75.31, „ 9.02, „ 15.86.

Versuche, aus Peganin Wasser abzuspalten:

I) 0.1 g Peganin wurde in einem Bombenrohr mit 10 ccm konz. HCl 2 Stdn. auf 130–140° gehalten. Dann wurde ätzalkalisch mit Äther extrahiert und so weiße Krystalle erhalten, die bei 180–200° Luftbad-Temperatur im Hochvakuum sublimierten, im Vak.-Röhrchen bei 207° schmolzen und mit dem Ausgangsmaterial nach dem Misch-Schmp. identisch waren. — II) 0.1 g Peganin wurde in 25 ccm reinstem Toluol mit 1 g P_2O_5 1 Stde. im Metallbad auf 120° erhitzt; nach dem Erkalten versetzten wir mit Wasser und schüttelten mit HCl (1:10) kräftig durch. Nach völliger Entfernung des Toluols machten wir mit KOH alkalisch und schüttelten mit Chloroform aus. Der violett gefärbte Chloroform-Auszug wurde zur Trockne verdampft und der feste Rückstand im

Hochvakuum bei 180—200° Luftbad-Temperatur sublimiert. Schmp. im Vak.-Röhrchen 208°. Keine Depression mit dem Ausgangsmaterial.

Versuch der Einwirkung geringer Mengen NaOH auf Peganin: 0.1 g Peganin wurde mit 10 ccm Aceton und 3 Tropfen konz. NaOH 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Wir verdampften im Vakuum zur Trockne und versetzten mit Wasser, ohne daß die bräunliche Substanz in Lösung ging. Durch Extraktion mit Äther erhielten wir weiße Krystalle, die bei 0.01 mm und 180—200° Luftbad-Temperatur sublimierten. Sie stellten unverändertes Peganin vor.

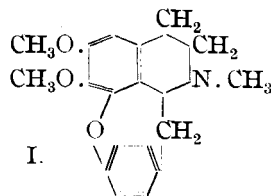
11. Ernst Späth und Friedrich Kuffner: Über Curare-Alkaloide, II.: Zur Konstitution des Curins (Bebeerins).

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

(Eingegangen am 27. November 1933.)

Vor einigen Jahren haben wir¹⁾ zeigen können, daß das von Boehm²⁾ als Bestandteil südamerikanischer Pfeilgifte isolierte, linksdrehende Curin als der optische Antipode des von Scholtz³⁾ beschriebenen Alkaloides aus der Radix Pareirae bravae, des rechtsdrehenden Bebeerins (Pelosins), aufzufassen ist. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse verschiedener Abbau-Reaktionen und der von Boehm und Scholtz ermittelten Zusammensetzung $C_{18}H_{19}O_3N$ des Curins zogen wir für den Curin-methyläther die Konstitutions-Formel I in Betracht, welche den experimentellen Tatsachen weitgehend gerecht wurde.

Es schien schon damals auffällig, daß die Molekelgewichts-Bestimmung des Alkaloides nach der sonst recht verlässlichen Methode von Rast⁴⁾ in Campher Werte ergab, die um etwa 20 % über den nach der Summenformel berechneten lagen. Zur weiteren Prüfung des Molekelgewichts haben wir eine gewogene Menge Curin mit der Hälfte der zur völligen Neutralisation erforderlichen Menge HCl digeriert und stellten fest¹⁾, daß die Hälfte der Base in das Chlorhydrat verwandelt wurde, während der andere Teil als freie Base zurückblieb; eine Tendenz zur Bildung basischer Salze, die beim Vorliegen einer zweisäurigen Base mit dem doppelten Molekelgewicht zu erwarten gewesen wäre, war also beim Curin nicht zu beobachten. Dieses Ergebnis schien um so wertvoller, als Gadamer und W. v. Bruchhausen gezeigt hatten⁵⁾, daß das Oxy-acanthin, das nach dem Ergebnis einer unserer Untersuchungen⁶⁾ der Zusammensetzung $C_{37}H_{40}O_6N_2$ entsprach, zur Bildung eines basischen Salzes befähigt ist⁷⁾.



¹⁾ E. Späth, W. Leithe u. F. Ladeck, B. **61**, 1698 [1928].

²⁾ R. Boehm, Arch. Pharmaz. **235**, 660 [1897].

³⁾ M. Scholtz, Arch. Pharmaz. **244**, 555 [1906], **249**, 416 [1911], **251**, 136 [1913].

⁴⁾ K. Rast, B. **55**, 1051, 3727 [1922].

⁵⁾ J. Gadamer u. W. v. Bruchhausen, Arch. Pharmaz. **264**, 193 [1926].

⁶⁾ E. Späth u. A. Kolbe, B. **58**, 2280 [1925].

⁷⁾ F. v. Bruchhausen u. H. Schultze, Arch. Pharmaz. **267**, 617 [1929], konnten allerdings diesen Versuch nicht reproduzieren.