

## 200. Hexahydro-p-aminobenzoesäure als Antagonist der Sulfanilsäure

von H. v. Euler und P. Karrer.

(20. X. 44.)

Vor kurzem<sup>1)</sup> haben wir zeigen können, dass Guvacin (Tetrahydro-nicotinsäure) und Hexahydro-nicotinsäure für verschiedene Mikroorganismen, die Nicotinsäure benötigen, ebenso gute Wachstumsfaktoren sind wie letztere. Diese Mikroorganismen (*Staphylococcus aureus*, *Proteus vulgaris*) besitzen demnach die Fähigkeit, die beiden genannten hydrierten Pyridinderivate mit grosser Leichtigkeit zur Nicotinsäure zu dehydrieren.

Es schien uns von Interesse, in diesem Zusammenhang auch die Dehydrierbarkeit der Hexahydro-p-aminobenzoesäure durch Mikroorganismen zu prüfen. p-Aminobenzoesäure ist bekanntlich ein Antagonist der meisten Sulfanilamid-Derivate und hebt in genügenden Mengen die bakteriziden Eigenschaften dieser Verbindungen auf. Falls Hexahydro-p-aminobenzoesäure dieselbe Funktion erfüllen kann, darf man folgern, dass auch sie durch den Kokken- oder Bakterienstamm dehydriert wird.

Der Versuch an Kulturen von *Staphylococcus aureus* hat gezeigt, dass Hexahydro-p-aminobenzoesäure die bakteriostatische Wirkung der Sulfanilsäure in analoger Weise aufhebt wie p-Aminobenzoesäure, man braucht nur etwas grössere Dosen. An der Dehydrierung der Verbindung durch *Staphylococcus aureus* ist daher nicht zu zweifeln.

Versuche mit *Staphylococcus aureus*.

Substrat und Methodik wie bei den früheren Versuchen mit *Staphylococcus aureus*<sup>1)</sup>. — Für jeden Versuch Aneurin in der Konzentration  $M \times 10^{-7}$  und Nicotinsäureamid in der Konzentration  $M \times 10^{-6}$ .

Sulfanilsäure $x \times 10^{-3}$ g/ml	p-Aminobenzoesäure $x \times 10^{-3}$ g/ml	Hexahydro-p-aminobenzoesäure $x \times 10^{-3}$ g/ml	Zuwachs nach 48 Stunden
0	0	0	85
0	100	0	86
0	0	100	81
1	1	0	0
1	10	0	11
1	50	0	27
1	100	0	56
1	150	0	71
1	1000	0	82
1	0	1	0
1	10	10	trübe
1	0	50	16
1	0	150	61
1	0	1000	80

<sup>1)</sup> Helv. 27, 382 (1944).

Hexahydro-p-aminobenzoessäure ist somit ein fast ebenso wirksamer Antagonist der Sulfanilsäure wie p-Aminobenzoessäure.

Unsere Versuche mit Guvacin, Hexahydro-nicotinsäure und Hexahydro-p-aminobenzoessäure zwingen zur Schlussfolgerung, dass Vitaminbestimmungsmethoden, die auf dem Wachstumstest mit Mikroorganismen beruhen, nicht in jedem Fall richtige Resultate verbürgen, indem der Mikroorganismus bisweilen aus Stoffen, die für das Tier keine Vitaminwirkung zeigen, solche Vitamine herzustellen in der Lage ist. In solchen Fällen können die auf dem mikrobiologischen Test beruhenden Vitaminbestimmungsmethoden u. U. zu hohen Vitamingehalt vortäuschen.

Biochemisches Institut der Universität Stockholm  
und Chemisches Institut der Universität Zürich.

## 201. Umsetzungsprodukte des Arecolins (N-Methyl-tetrahydro-nicotinsäure-methylester) mit Ammoniak

von P. Karrer und H. Ruckstuhl.

(20. X. 44.)

Im Anschluss an einige frühere Versuche mit Guvacin<sup>1)</sup> prüften wir das Verhalten des Arecolins gegenüber Ammoniak. Während sich flüssiges und alkoholisches Ammoniak in der Kälte mit Arecolin, auch nach längerer Zeit, nicht umsetzen, erfolgt durch Erhitzen mit alkoholischem Ammoniak eine Anlagerung an die Doppelbindung und zugleich eine Amidierung der Estergruppe. Bei längerem Erhitzen wird die Ammoniakanlagerung zur Nebenreaktion.

Es konnten dabei folgende Verbindungen isoliert werden:

N-Methyl-4-amino-piperidin-3-carbonsäure-amid,

N-Methyl-4-amino-piperidin-3-carbonsäure,

N-Methyl-tetrahydro-nicotinsäure-amid (Arecaidinamid).

Die beiden erstgenannten Substanzen könnten in zwei diastereomeren Formen auftreten. Wir haben aber nur je eine Form isolieren können. Aus dem N-Methyl-4-amino-piperidin-3-carbonsäure-amid liess sich durch salpetrige Säure in chlorwasserstoffsaurer Lösung das Amid der N-Methyl-4-oxy-piperidin-3-carbonsäure<sup>2)</sup> darstellen; die Amidgruppe blieb dabei unangegriffen. 15-proz. wässrige Salzsäure verseifte das N-Methyl-4-amino-piperidin-3-carbonsäureamid zur entsprechenden Säure.

### Experimenteller Teil.

Erhitzt man das Reaktionsgemisch von Arecolin und alkoholischem Ammoniak 18—20 Std. auf 115—120°, so erhält man aus 9 g Arecolin: 1,5 g reines N-Methyl-4-

<sup>1)</sup> Helv. 27, 382 (1944).

<sup>2)</sup> Über eine Synthese des N-Methyl-4-oxy-piperidin-3-carbonsäure-esters vgl. Am. Soc. 46, 1721 (1924); B. 68, 506 (1935).