

Tabelle 9.

	Dos. let. min
10 0/0 ig. Rohfilizinöl	
Untersucht sofort nach Herstellung .	0.0150
Untersucht nach 9 monat. Lagern . .	0.0150
Untersucht nach 18 monat. Lagern .	0.0175
10 ⁰ ig. Filmaronöl	
Untersucht sofort nach Herstellung .	0.0125
Öl des Handels. Lagerzeit unbekannt	0.0150
Dasselbe Handelsöl, 9 Monate später	0.0175

Überblicken wir noch einmal die Ergebnisse unserer Stabilisierungsversuche, so müssen wir zu dem Schluß kommen, daß das Vorrätighalten der Filixrhizome unzweckmäßig ist, die Droge vielmehr sofort, am besten noch im frischen Zustand verarbeitet werden sollte. Das aus vollwertiger Droge hergestellte Filixextrakt ist außerordentlich wirksam, behält aber diese Wirksamkeit nur bei sorgfältiger Aufbewahrung in Ampullen oder im Exsikkator. Bei der üblichen Aufbewahrung in Flaschen büßt das Extrakt innerhalb eines Jahres etwa $\frac{1}{3}$ seiner Wirksamkeit ein. Durch eine überraschend gute Stabilität zeichnet sich das im Vakuum getrocknete Rohfilizin aus. Die Art der Aufbewahrung ist dabei offenbar ohne Einfluß auf die Haltbarkeit des Rohfilizins. Sehr haltbar ist des weiteren das Rohfilizin in Ol. Olivarum.

Literaturverzeichnis.

- Flückiger und Hanbury, Pharmakognosie des Pflanzenwesens. Berlin, 1891. 3. Ausg., S. 572.
 A. Lobeck, Arch. Pharmaz. 242 (1901).
 Stamm und Killinen, Sonderdruck der „Pharmacia“, 6 (1933).
 Stamm und Killinen, ebenda 3 (1934).
 A. Tschirch, Handbuch der Pharmakognosie. Leipzig, 1923, Bd. III, Abt. I.
 R. Wasicky, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmakol 97, (1923).
 C. Zoltau, Ber. d. ungar. pharm. Ges., S. 85 (1930).

839. C. Mannich und P. Schaller:

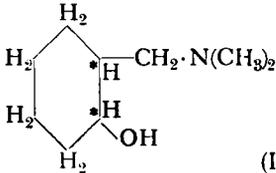
Über die stereoisomeren Formen des (Piperidino-methyl)-zyklopentanols(2) und des (Dimethylamino-methyl)-zyklopentanols(2).

(Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin.)

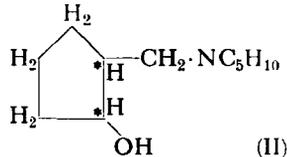
Eingegangen am 12. August 1938.

Stereoisomere Substanzen haben nicht selten stark verschiedene physiologische Wirkung. Es soll hier nur ein Fall angeführt werden, weil er in gewissem Zusammenhang mit dem Ergebnis dieser Unter-

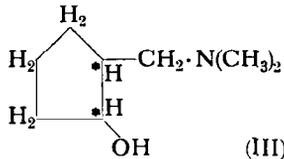
suchung steht; von den Benzoesäure-estern der beiden Razemformen des (Dimethylamino-methyl)-zyklohexanols (I) steht der eine an anästhetischer Wirkung dem Kokain nicht nach, der andere ist fast wirkungslos¹⁾. Wir haben untersucht, wie die Verhältnisse bei den Benzoesäure-estern von Basen liegen, die sich vom zyκλο-Pentanol ableiten. Zu dem Zweck haben wir (Piperi-



(I)



(II)



(III)

dino-methyl)-zyklo-pentanol (II) und (Dimethylamino-methyl)-zyklo-pentanol (III) hergestellt, das bei der Synthese jeweils erhaltene Gemisch zweier Razemformen (die wegen der beiden asymmetrischen Kohlenstoffatome möglich sind) getrennt und die einzelnen sterisch einheitlichen Alkoholbasen mit Benzoesäure verestert. Beim (Piperidino-methyl)-zyklo-pentanol (II) anästhesierten die Benzoylverbindungen beider Formen stark; beim (Dimethyl-amino-methyl)-zyklo-pentanol (III) wirkte der Ester der einen Form (β -Form) kräftig, der Ester der anderen Form (α -Form) schwach.

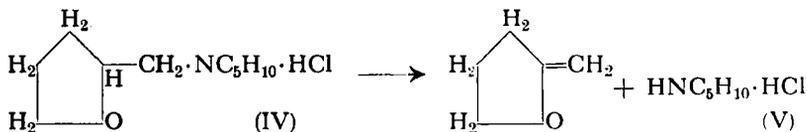
Es scheint mithin, als ob die anästhesierende Wirkung der Benzoesäureester der stereoisomeren Formen von derartigen Alkalinen in weiten Grenzen schwanken kann. Bei den drei bisher untersuchten Fällen hat sich immer eine der beiden Formen als stark wirksam erwiesen, von den anderen Formen hat sich je eine als stark, schwach und kaum wirksam gezeigt.

Die den Alkoholbasen II und III entsprechenden Ketone erhält man gemäß einer von C. Mannich angegebenen Methode²⁾ zur Synthese von β -Ketobasen durch Kondensation von zyκλο-Pentanon mit Formaldehyd und salzsaurem Piperidin bzw. Dimethylamin (IV). Sie sind nicht sehr beständig; z. B. zerfällt das salzsaure Salz des (Piperidino-methyl)-zyklo-pentanon (IV) beim Schmelzen in salz-

1) Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 265, 251 (1927).

2) Arch. Pharmaz. 255, 261 (1917).

saures Piperidin und Methylen-zyklopentanon (2) (V), das sich rasch zu einem Harz polymerisiert.



Durch Reduktion der Ketobasen erhält man die Alkoholbasen (II bzw. III), und zwar jeweils ein Gemisch zweier Razemformen, die sich über die p-Nitro-benzoesäure-ester haben trennen lassen. Die Form, welche die höher schmelzenden und schwerer löslichen Salze liefert und welche in beiden Fällen nur zu $\frac{1}{5}$ bis $\frac{1}{7}$ vorhanden ist, haben wir α -Form genannt, die andere β -Form. Welche der cis-, welche der trans-Konfiguration entspricht, ist nicht entschieden worden.

Ein beachtenswerter Unterschied zwischen den beiden Formen besteht in dem Verhalten gegen Thionylchlorid. Die beiden α -Formen tauschen glatt die OH-Gruppe gegen Chlor aus, wobei die chlorierten Basen VI und VII entstehen; die β -Formen reagieren unübersichtlich. Das Chlor in VI und VII ist reaktionsträge gegen Kalilauge^{a)} und gegen katalytisch angeregten Wasserstoff.



Beschreibung der Versuche.

(Piperidino-methyl)-zyklopentanon (2) (IV).

Eine Mischung von 6.0 g salzsaurem Piperidin, 3.7 g 40%iger Formaldehydlösung und 8.4 g Zyklopentanon wird im Rundkolben mit Steigrohr auf dem Wasserbad erhitzt. Nach etwa 25 Minuten ist die Reaktion beendet, denn eine Probe gibt mit einigen Tropfen einer 1%igen Anilinazetatlösung nur noch eine leichte Trübung. Das überschüssige Zyklopentanon wird durch Ausäthern entfernt und das Reaktionsprodukt im Vakuum zur Trockne verdampft. Ausbeute 90% d. Th. Nach dem Umkristallisieren aus Isopropylalkohol schmelzen die farblosen Nadeln bei 145° u. Zers.

0.1512 g Sbst.: 0.3354 g CO₂, 0.1229 g H₂O. — 0.1401 g Sbst.: 0.0929 g AgCl.

C₁₁H₂₀NOCl. Ber.: C 60.65. H 9.26. Cl 16.29.

Gef.: C 60.5. H 9.09. Cl 16.4.

^{a)} Ber. Dtsch. Chem. Ges. 29, 1431 (1896); 68, 273 (1935).

Die schwach ammoniakalisch riechende Base destilliert unter 16 mm bei 123 bis 125°.

Semikarbazon. Es löst sich leicht in Äther und Azeton, schwerer in Alkohol, aus dem es umkristallisiert wird. Die weißen Nadelchen schmelzen bei 195°.

0.1766 g Sbst.: 36.0 ccm N (21°, 758 mm).

$C_{12}H_{22}N_4O$. Ber.: N 23.52. Gef.: N 23.6.

Oxim. Es bildet prismatische Kristalle, die bei 132 bis 133° schmelzen. Sie sind leicht löslich in Äther und Azeton.

0.1510 g Sbst.: 18.1 ccm N (20°, 766 mm).

$C_{11}H_{20}N_2O$. Ber.: N 14.28. Gef.: N 14.1.

Phenylhydrazon. Das Hydrochlorid scheidet sich bald aus, wenn man eine konz. Lösung von 2.2 g salzsaurem Salz mit 1.2 g Phenylhydrazin versetzt. Aus Isopropylalkohol erhält man nadelförmige Kristalle vom Schmp. 161 bis 162°.

0.1274 g Sbst.: 0.3090 g CO_2 , 0.0952 g H_2O . — 0.1401 g Sbst.: 16.8 ccm N (220°, 754 mm). — 0.1424 g Sbst. verbr.: 4.6 n_{10} -Silbernitratlösung K_2CrO_4 als Indikator).

$C_{17}H_{28}N_3Cl$. Ber.: C 66.30. H 8.52. N 13.66. Cl 11.52.

Gef.: C 66.2. H 8.4. N 13.8. Cl 11.5.

Das freie Phenylhydrazon ist empfindlich. Es bildet prismatische Kristalle vom Schmp. 88 bis 89°.

Thermische Spaltung des salzsauren Salzes. Wenn man das Salz im Vakuum allmählich auf etwa 160° erhitzt, so destilliert 1-Methylen-zyklopentanon als stechend riechendes Öl über, während salzsaures Piperidin im Rückstand bleibt. Das Öl, das wenig haltbar ist, liefert ein Semikarbazon, das aus verd. Alkohol in Prismen vom Schmp. 219 bis 220° (Zers.) kristallisiert.

0.1124 g Sbst.: 0.2247 g CO_2 , 0.0751 g H_2O . — 0.1512 g Sbst.: 35.7 ccm N (21°, 754 mm).

$C_7H_{11}N_3O$. Ber.: C 54.86. H 7.20. N 27.45.

Gef.: C 54.5. H 7.5. N 27.2.

Beim Versuch, das Öl im Vakuum zu destillieren, erstarrt es in kurzer Zeit zu einer äußerst harten, glasartigen Masse, die in keinem der gebräuchlichen Lösungsmittel löslich ist. Offenbar bildet sich ein Polymerisationsprodukt des ungesättigten Ketons.

(Piperidino-methyl)-zyklopentanol(2) (II) und
Trennung von α - und β -Form durch die Nitro-
benzoesäureester.

Man reduziert das salzsaure Salz des (Piperidino-methyl)-zyklopentanons in schwach sauer gehaltener, gekühlter Lösung mit Natriumamalgam (6 Atome Na). Aus der stark eingeeengten Lösung erfolgt die Abscheidung der Base durch konzentrierte Kalilauge. Sie siedet unter 15 mm bei 136 bis 138° und stellt eine ölige Flüssigkeit von eigentümlichem, basischem Geruch dar. Das salzsaure Salz kristallisiert in großen Nadeln, die unscharf zwischen 206° und 211°

schmelzen. Ein Teil des Salzes löst sich viel schwerer als die Hauptmenge. Es gelang jedoch nicht, die beiden stereoisomeren Salze durch Kristallisation scharf zu trennen.

0.1136 g Sbst.: 0.2490 g CO₂, 0.1043 g H₂O. — 0.1872 g Sbst.: 0.1242 g AgCl.
 C₁₁H₂₂NOCl. Ber.: C 60.09. H 10.09. Cl 16.15.
 Gef.: C 59.8. H 10.3. Cl 16.4.

Das Gemisch der Alkoholbasen (1 Mol) wird mit Chloroform verdünnt und langsam mit einer Lösung von p-Nitrobenzoylchlorid (1.1 Mol) in der dreifachen Menge Chloroform versetzt. Nach dreistündigem Stehen wird das Chloroform im Vakuum abdestilliert; der sirupöse Rückstand zerfällt beim Anreiben mit Äther pulvrig. Ausbeute an Hydrochlorid der Nitrobenzoesäureester fast quantitativ. 20.0 g Rohprodukt werden mit 450 ccm Azeton ausgekocht. Es bleiben 8.0 g ungelöst, die beim Auskochen mit weiteren 100 ccm Azeton nur noch Spuren an das Lösungsmittel abgeben. Dieses in Azeton fast unlösliche Salz läßt sich aus 160 ccm einer Mischung von gleichen Teilen Essigester und Alkohol umkristallisieren. Man erhält 5.6 g ganz reines Salz, das scharf bei 226 bis 227° unter Zersetzung schmilzt und rhombische Kristalle bildet. Dieses höher schmelzende und schwerer lösliche Salz soll als α -Form bezeichnet werden.

Die Azetonauskochung des Rohproduktes enthält in der Hauptsache ein zweites Salz, welches in reinem Zustand bei 187 bis 188° schmilzt und in folgendem als β -Form bezeichnet wird.

α -Form des (Piperidino-methyl)-zyklopentanols (2).

Die α -Form des p-Nitrobenzoesäureesters wird mit einer 10%igen Lösung von Kaliumhydroxyd in Methanol durch zweistündiges Kochen verseift. Dann wird das Methanol abdestilliert, der Rückstand in wenig Wasser gelöst und die Alkoholbase mit Petroläther isoliert. Sie siedet unter 11 mm Druck bei 130 bis 132°. Das salzsaure Salz kristallisiert aus Azeton in Nadeln vom Schmp. 210 bis 211°.

Benzoessäureester. Das salzsaure Salz entsteht leicht mit Benzoylchlorid in Chloroformlösung. Die nadelförmigen Kristalle, welche stark anästhesierende Eigenschaften besitzen, schmelzen (aus Azeton) bei 182 bis 183°.

β -Form des (Piperidino-methyl)-zyklopentanols (2).

Die durch Verseifung des p-Nitrobenzoesäureesters erhaltene Alkoholbase destilliert unter 14 mm bei 133 bis 135°. Das salzsaure Salz bildet (aus Azeton) prismatische Kristalle, die bei 204° schmelzen.

Benzoessäureester. Das salzsaure Salz bildet (aus Essigester) nadelförmige Kristalle, welche kräftig anästhesieren und bei 135 bis 137° schmelzen. Es ist leichter löslich als das Salz der α -Form.

(Piperidino-methyl)-2-chlor-zyklopentan (VI).

Eine Lösung von 1.1 g α -Form des salzsauren Piperidino-methyl-zyklopentanol in 2.5 ccm Chloroform, das zuvor mit konzentrierter Schwefelsäure durchgeschüttelt wurde, mit mit 1.8 g Thionylchlorid 4 Stunden am Rückfluß erwärmt. Nach dem Abdestillieren des überschüssigen Thionylchlorids und des Chloroforms im Vakuum hinterbleibt ein pulveriger Rückstand, der sich gut aus Azeton umkristallisieren läßt. Die prismatischen Kristalle schmelzen bei 186 bis 187°. Die Ausbeute beträgt 1.1 g = 90% d. Th.

0.1465 g Sbst.: 0.1746 g AgCl (Carius). — 0.1452 g Sbst. verbrauchten: 6.18 ccm n_{10}^2 -Silbernitratlösung.

$C_{11}H_{21}NCl_2$. Ber.: Cl 29.79, Cl' 14.89. Gef.: Cl 29.5, Cl' 15.1.

(Dimethylamino-methyl)-zyklopentanon(2).

8.1 g salzsaures Dimethylamin (0.1 Mol), 7.5 g einer 40%igen Formaldehydlösung, 16.8 g Zyklopentanon (0.2 Mol) und 5 ccm Methanol werden auf dem Wasserbad erhitzt. Die nach etwa 5 Minuten einsetzende Reaktion kommt nach $\frac{1}{2}$ Stunde zum Stillstand. Aus der homogenen Flüssigkeit scheidet sich beim Abkühlen ein dicker Kristallbrei aus, der sich auf Zusatz von wenig Wasser wieder löst. Nach dem Entfernen des überschüssigen Zyklopentanons durch Ausäthern wird die Ketobase durch Zusatz von konzentrierter Kalilauge und durch Ausschütteln mit Äther isoliert. Sie stellt eine ölige Flüssigkeit von eigentümlichem Geruch dar und siedet unter 15 mm Druck bei 88 bis 90°. Das salzsaure Salz kristallisiert aus Isopropylalkohol in Nadeln, die bei 131 bis 132° schmelzen.

0.1483 g Sbst.: 0.2942 g CO_2 , 0.1204 g H_2O .

$C_8H_{16}NOCl$. Ber.: C 54.05. H 9.08.
Gef.: C 54.1. H 9.1.

Semikarbazon. Aus einer Lösung der Base in einer konz. Auflösung von salzsaurem Semikarbazid scheidet sich das salzsaure Salz beim Eindunsten aus. Es schmilzt bei 170° u. Zers. und Gasentwicklung. Das freie Semikarbazon kristallisiert aus Isopropylalkohol in Prismen, die bei 184 bis 185° u. Zers. schmelzen.

0.1144 g Sbst.: 28.0 ccm N (24°, 769 mm).

$C_9H_{18}N_4O$. Ber.: N 28.27. Gef.: N 28.5.

Oxim. Das salzsaure Salz bildet Nadeln vom Schmp. 164 bis 165°. Das freie Oxim kristallisiert aus verdünntem Alkohol in Prismen, die bei 158 bis 159° schmelzen.

0.1480 g Sbst.: 23.0 ccm N (24°, 773 mm).

$C_8H_{16}N_2O$. Ber.: N 17.94. Gef.: N 18.2.

(Dimethyl-amino-methyl)-zyklopentanol(2) (III)
und Trennung von α - und β -Form durch die
p-Nitrobenzoesäureester.

Durch Reduktion der entsprechenden Ketobase mit Natrium-amalgam (dreifacher Überschuß) in schwach saurer, gekühlter Lösung

erhält man ein Gemisch von 2 Alkoholbasen. Es siedet unter 15 mm bei 98 bis 100° als eigenartig riechende Flüssigkeit. Das daraus gewonnene salzsaurer Salz kristallisiert aus Azeton in hygroskopischen Nadeln, die unscharf zwischen 138° und 141° schmelzen. Die Trennung der beiden stereoisomeren Formen gelang trotz sorgfältiger Kristallisation nicht.

0.1368 g Sbst.: 0.2688 g CO₂, 0.1245 g H₂O.

C₈H₁₈NOCl. Ber.: C 53.45. H 10.1.

Gef.: C 53.6. H 10.2.

Das Gemisch der Alkoholbasen liefert mit p-Nitrobenzoylchlorid in Chloroform leicht und quantitativ ein Gemisch der Hydrochloride der Nitrobenzoesäureester. Diese können folgendermaßen getrennt werden: 11.5 g Rohprodukt werden mit 230 ccm Azeton ausgekocht. Hierbei verbleibt ein Rückstand von 2.4 g, der in der Hauptsache das schwerer lösliche und höher schmelzende Salz enthält, welches als α -Form bezeichnet werden soll. Es kristallisiert in schönen Nadeln und schmilzt nach wiederholtem Umkristallisieren aus Isopropylalkohol bei 220° unter Zersetzung.

Aus der siedend heiß abfiltrierten Azetonlösung kristallisiert nach dem Einengen und Erkalten die β -Form zunächst noch keineswegs rein aus. Das Salz wird daher nochmals kurze Zeit mit 180 ccm Azeton ausgekocht und von dem etwa 1 g betragenden Rückstand (in der Hauptsache α -Form) abfiltriert. Aus dem Filtrat scheiden sich bei längerem Stehen bei Zimmertemperatur noch geringe Mengen α -Form ab. Durch weitgehende Abdestillation des Azetons wird der in Lösung gebliebene Anteil zum Auskristallisieren gebracht und noch mehrmals aus demselben Lösungsmittel umkristallisiert. Die β -Form bildet Prismen und schmilzt bei 178 bis 179°.

α -Form des (Dimethylamino-methyl)-zyklopentanols (2).

Die durch Verseifung des Nitrobenzoesäureesters gewonnene Base siedet unter 12 mm Druck bei 95 bis 97°. Das Hydrochlorid kristallisiert aus Azeton in hygroskopischen Nadeln vom Schmp. 144 bis 145°.

Benzoessäureester. Das Hydrochlorid entsteht leicht mit Benzoylchlorid in Chloroform. Es schmeckt wenig bitter, anästhesiert nur schwach, bildet Prismen und schmilzt (aus viel Azeton) bei 199 bis 200°.

β -Form des (Dimethylamino-methyl)-zyklopentanols (2).

Die durch Verseifung des p-Nitrobenzoesäureesters erhaltene Base siedet unter 14 mm Druck bei 96 bis 98°. Das Hydrochlorid bildet hygroskopische Nadeln vom Schmp. 134 bis 136°.

Benzoessäureester. Das Hydrochlorid bildet (aus Azeton) Nadeln vom Schmp. 177°. Es schmeckt stark bitter, anästhesiert kräftig und ist erheblich leichter löslich als das Salz der α -Form.

(Dimethylamino-methyl)-2-chlor-
zyklopentan (VII).

1.8 g des salzsauren Salzes der α -Form des Dimethylamino-methyl-zyklopentanols werden in 3.6 ccm Chloroform, das zuvor mit konzentrierter Schwefelsäure geschüttelt wurde, mit 3.6 g Thionylchlorid versetzt und 4 Stunden am Rückflußkühler erhitzt. Das im Vakuum zur Trockne verdampfte Reaktionsprodukt kann aus Azeton umkristallisiert werden. Die plättchenförmigen Kristalle schmelzen bei 176 bis 177°. Sie sind sehr leicht löslich in Wasser und Alkohol. Die mittels Kalilauge freigemachte Base destilliert als farbloses Öl bei 180 bis 183° unter gewöhnlichem Druck, bei 80 bis 82° unter einem Druck von 14 mm. Analysiert wurde ein Hydrochlorid.

0.1604 g Sbst.: 0.2837 g CO₂, 0.1204 g H₂O. — 0.1730 g Sbst.: 0.2476 g AgCl (Carius). — 0.1182 g Sbst.: verbrauchen 6.03 ccm n_{10}^2 -Silbernitratlösung.

C₉H₁₇NCl₂. Ber.: C 48.47. H 8.65. Cl 35.81, Cl' 17.90.
Gef.: C 48.2. H 8.4. Cl 35.4, Cl' 18.1.

Jodmethylat. Es bildet sich leicht und kristallisiert schön aus Azeton. Schmp. 164 bis 165° und Braunfärbung. Durch Schütteln seiner wässrigen Lösung mit Silberchlorid kann es leicht in das Chloromethylat übergeführt werden. Die federförmig angeordneten Kristalle schmelzen nach dem Umkristallisieren aus Azeton plus wenig Äther bei 144 bis 146°.

0.1443 g Sbst.: 0.1924 g AgCl (Carius).

C₉H₁₉NCl₂. Ber.: Cl 33.14. Gef.: Cl 33.0.

840. C. Mannich und O. Schilling:

Über Derivate des Chinolins mit basischer Seitenkette.

(Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin.)

Eingegangen am 12. August 1938.

Unter den natürlichen Stickstoffbasen findet sich eine bestimmte, den Alkaloiden nahestehende Gruppe, welche am zweiten Kohlenstoffatom einer an einem Benzolring sitzenden Seitenkette ein Stickstoffatom trägt. Diese Substanzen sind meist durch beträchtliche physiologische Wirkung ausgezeichnet. Genannt seien: Ephedrin, Tyramin, Hordenin, Adrenalin und Mezkalin. Eine gewisse Wahrscheinlichkeit spricht dafür, daß auch heterozyklische Substanzen mit derartiger Seitenkette sich als physiologisch wirksam erweisen werden; doch sind derartige Substanzen bisher nur wenig bekannt und kaum studiert worden. Wir haben es daher unternommen, Substanzen synthetisch herzustellen, welche an einem Chinolinring eine Seitenkette besitzen, die am β -Kohlenstoffatom einen basischen Rest trägt.