

Nehmen wir nun aber diesen Standpunkt an, so erwächst von selbst die Frage, ob in dem von Cotton entdeckten Typus der anomalen Rotationsdispersion nicht etwa ein Grundtypus vorliegt, und ob man nicht die beiden anderen Typen als sekundäre Unregelmäßigkeiten in der allgemeinen Dispersionskurve zu betrachten hat.

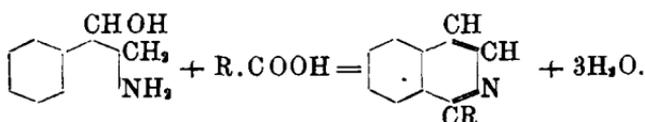
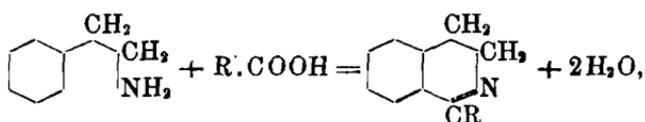
St. Petersburg, Ende Mai 1911.

264. Amé Pictet und Theod. Spengler:

Über die Bildung von Isochinolin-derivaten durch Einwirkung von Methylal auf Phenyl-äthylamin, Phenyl-alanin und Tyrosin.

(Eingegangen am 20. Juni 1911.)

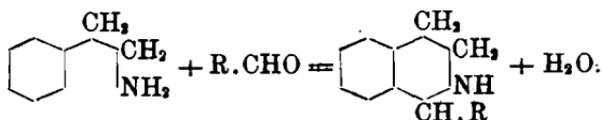
Die zwei bis jetzt zur Synthese von Opiumalkaloiden benutzten Methoden von Bischler und Napieralski und von Pictet und Gams beruhen auf der Kondensation von substituierten ω -Phenyl-äthyl-aminen mit organischen Säuren. Beide führen, unter Austritt von 2 resp. 3 Molekülen Wasser zu Isochinolinen, welche im Pyridinkerne ungesättigt sind:



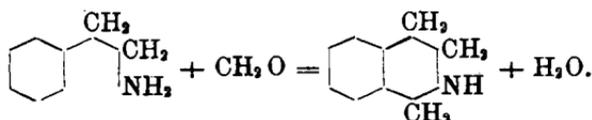
Nun sind aber bekanntlich die meisten natürlichen Alkaloide dieser Gruppe Derivate eines im Pyridinkerne vollständig hydrierten Isochinolins. Bei Anwendung obiger Verfahren zu ihrer synthetischen Darstellung ist es also notwendig, das zuerst erhaltene Kondensationsprodukt einer nachfolgenden Hydrierung zu unterziehen, was in gewissen Fällen (siehe die folgende Abhandlung) mit Schwierigkeiten verknüpft sein dürfte.

Es war also wünschenswert, ein Verfahren zu finden, welches zur direkten Bildung von Tetrahydro-isochinolinen führen konnte. Dieses Ziel schien uns dadurch erreichbar, daß man in der Bischler-

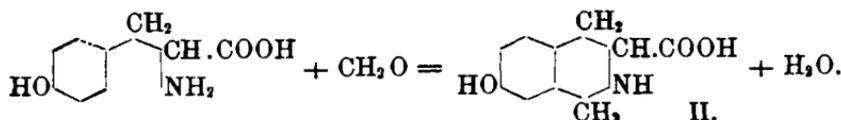
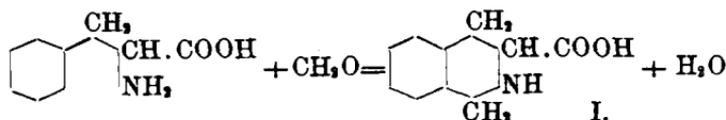
Napieralskischen Synthese die Säure durch den entsprechenden Aldehyd ersetzt:



Den ersten Versuch in dieser Richtung machten wir mit Formaldehyd. Denselben wandten wir jedoch nicht als solchen an, sondern in Form eines Gemisches von Methylal mit einer starken Mineralsäure; das bekanntlich eine Quelle von Formaldehyd (resp. Methylenglykol) im Entstehungszustande darstellt. ω -Phenyläthylamin wurde in überschüssige, konzentrierte Salzsäure eingetragen, die Lösung auf dem Wasserbade erwärmt und Methylal in kleinen Portionen und in schwachem Überschuß zugegeben. Nach 5-stündigem Digerieren wurde die Lösung zur Trockne eingedampft und das zurückbleibende Chlorhydrat durch Alkali zersetzt. So erhielten wir mit ziemlich guter Ausbeute eine flüssige, sekundäre Base, die sich als Tetrahydroisochinolin erwies. Die Reaktion verläuft in folgender sehr einfacher Weise:



Diesen Versuch werden wir auf andere Aldehyde ausdehnen; zuerst zogen wir aber vor, die Einwirkung des Methylals auf substituierte Phenyläthylamine zu studieren, und als nächste Versuchsobjekte wählten wir, aus weiter unten zu ersiehenden Gründen, zwei carboxylierte Derivate dieser Base, nämlich Phenylalanin und Tyrosin. Beide lieferten uns, bei derselben Behandlung mit Methylal und Salzsäure, und zwar mit noch größerer Leichtigkeit und besserer Ausbeute, die entsprechenden Tetrahydro- resp. Oxytetrahydro-isochinolin-carbonsäuren:



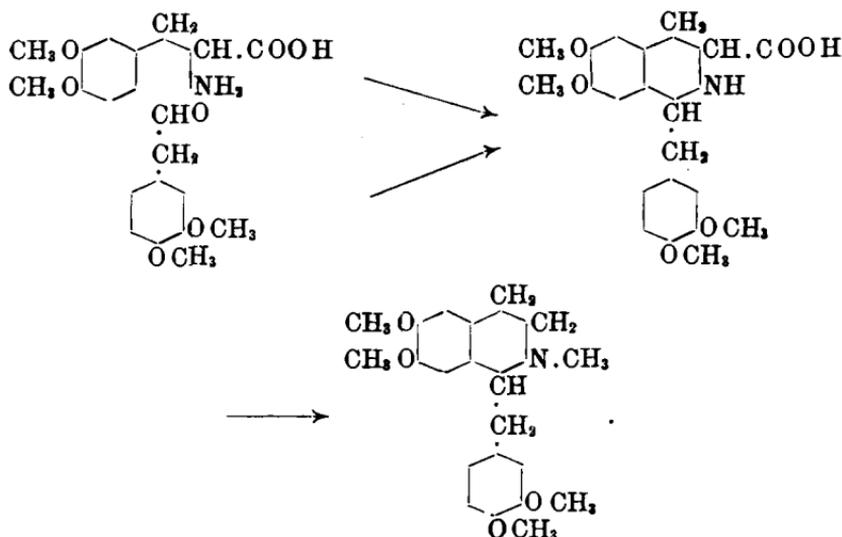
Dieses Resultat scheint uns von Interesse in Bezug auf die Entstehungsweise der Isochinolinalkaloide in der Pflanze zu sein. Vor einigen Jahren hat der eine von uns¹⁾ die Meinung ausgesprochen, daß alle vegetabilischen Alkaloide als Zerfallprodukte von komplizierter zusammengesetzten stickstoffhaltigen Stoffen zu betrachten seien, daß aber die bei diesem Zerfall primär entstehenden, einfacheren Basen (Protoalkaloide) nachträglichen Kondensationen mit anderen Verbindungen unterliegen, die neben ihnen in der Pflanze vorkommen und unter denen der Formaldehyd, der fortwährend sich in den Blättern bildet, in erster Linie zu nennen ist. Auf Grund dieser Voraussetzungen wurde versucht, die Abstammung der Alkaloide der verschiedenen Hauptgruppen (Pyrrol-, Pyridin-, Indol-, Chinolingruppen) aus den Eiweißstoffen zu erklären. Nur für die Alkaloide der Isochinolingruppe konnte seinerzeit keine befriedigende Interpretation aufgefunden werden. Mit allem Vorbehalt wurde an eine mögliche Bildung derselben aus dem Chlorophyll durch Ringerweiterung des in demselben nach den Arbeiten von Küster anzunehmenden Isoindolkomplexes hingewiesen, aber auf diese Hypothese, die übrigens von keiner experimentellen Tatsache gestützt war, kein besonderer Wert gelegt.

Unsere jetzigen Versuche führen, wie wir glauben, zu einer näherliegenden Erklärung der Entstehung des Isochinolinringes in den pflanzlichen Geweben. Die von uns beobachtete große Leichtigkeit der Bildung dieses Ringes bei der Einwirkung von Formaldehyd auf zwei Hauptprodukte der Eiweißhydrolyse, läßt wohl als annehmbar erscheinen, daß ein solcher Vorgang sich auch in der lebenden Pflanze abspielt. Die so aus den aromatischen Aminosäuren und Formaldehyd gebildeten, relativ einfachen Tetrahydroisochinolin-Verbindungen würden sich dann (nach Verlust der Carboxylgruppe) durch weitere Kondensationen, Methylierungen usw. verschiedentlich komplizieren und so die große und mannigfaltige Reihe der Isochinolin-alkaloide liefern. Letztere würden dann, mit gleicher Berechtigung wie die meisten natürlichen Basen anderer Gruppen, als modifizierte Abbauprodukte der pflanzlichen Eiweißkörper erscheinen.

In ihrer im vorigen Jahre erschienenen Monographie »die Alkaloide« sprechen E. Winterstein und G. Trier eine ähnliche Hypothese über den Ursprung der natürlichen Isochinolinbasen aus. Ihre Erklärung unterscheidet sich aber von der unsrigen dadurch, daß sie die Rolle des Formaldehyds nicht in Betracht zieht. Nach ihrer Ansicht würden die durch Zerfall der Eiweißstoffe entstehenden Amino-

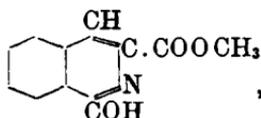
¹⁾ A. Pictet, Ar. 244, 389 [1906]; B. 40, 3771 [1907].

säuren (resp. ihre bereits hydroxylierten oder methoxylierten Derivate) sich mit substituierten Phenylacetaldehyden zu 1-Benzylisochinolinen kondensieren. So würde z. B. das Laudanosin nach folgendem Schema entstehen :



Gegen diese Hypothese könnte man, unserer Ansicht nach, einwenden, daß die betreffenden substituierten Phenylacetaldehyde in den Pflanzen noch nie aufgefunden worden sind, während dagegen ihre niederen Homologe, die substituierten Benzaldehyde, häufig darin vorkommen. Wir glauben daher, daß es zutreffender ist, die Entstehung der Alkaloide der Benzylisochinolingruppe als einen in zwei auf einander folgenden Stufen sich abspielenden Vorgang zu betrachten: erstens Umsetzung der aromatischen Aminosäuren mit Formaldehyd, unter Bildung relativ einfacher Tetrahydro-isochinoline, und zweitens Kondensation derselben in Stellung 1 mit substituierten Benzaldehyden (Vanillin, Methylvanillin, Anisaldehyd, Piperonal, Opiansäure usw.) resp. mit den entsprechenden, aus ihnen durch vorhergehende Reduktion entstandenen Alkoholen. Die folgende Abhandlung bringt den Beweis, daß eine derartige Kondensation tatsächlich möglich ist.

Als Vertreter der ersten Stufe des Vorganges hätte man dann das Hydrokotarnin des Opiums zu betrachten, sowie das unbeannt gebliebene Alkaloid der Formel



das F. S. Beattie¹⁾ in *Syndesmon thallicroides* entdeckt hat, und welches außerdem das besondere Interesse besitzt, daß es die ursprüngliche Carboxylgruppe des Phenylalanins in sich noch erhalten zeigt.

Experimentelles.

Tetrahydro-isochinolin aus Phenyläthylamin.

5 g ω -Phenyläthylamin werden in ca. 30 ccm konzentrierter Salzsäure gelöst, die Lösung in einem mit Rückflußkühler versehenen Kolben auf dem Wasserbad erwärmt und nach und nach 5 g Methylal eingetragen. Nach 5—6-stündiger Einwirkung dampft man die klare Lösung zur Trockne ein, nimmt den Rückstand, welcher die Chlorhydrate von Tetrahydroisochinolin und von unangegriffenem Phenyläthylamin enthält, in wenig Wasser auf und versetzt die Lösung bei gelinder Wärme mit Natriumnitrit. Das sich abscheidende Öl, ein Gemisch von Nitrosamin und Phenyläthylalkohol, wird durch Äther extrahiert und ohne weiteres mit granuliertem Zinn und konzentrierter Salzsäure behandelt. Nach Entfernung des Zinns mittels Schwefelwasserstoff und Eindampfen der Lösung bleibt reines, salzsaures Tetrahydroisochinolin zurück. Die durch Kali in Freiheit gesetzte Base geht bei der Destillation unter gewöhnlichem Druck bei 229—230° über. Ausbeute ca. 2 g.

0.1532 g Sbst.: 0.4553 g CO₂, 0.1158 g H₂O.

C₉H₁₁N. Ber. C 81.20, H 8.27.

Gef. » 81.05, » 8.40.

Zur weiteren Identifizierung wurden einige Salze der Base mit denjenigen von Tetrahydroisochinolin, erhalten durch Hydrierung des Steinkohlenteerisochinolins, verglichen.

Die beiden Pikrate stellen gelbe Nadeln dar (aus Alkohol) und schmelzen ebenso wie ihr Gemisch bei 195—196°.

Die Chlorplatinate krystallisieren aus verdünntem Alkohol in roten Prismen. Beide schmelzen bei 230°. Mischprobe 230°.

Die Pikrolonate, durch Vermischen der alkoholischen Lösungen der Komponenten hergestellt, bilden hellgelbe Schuppen. Schmelzpunkt des Salzes aus Isochinolin 260° unter Zersetzung, aus Phenyläthylamin 258—260°, Mischprobe 258°.

Tetrahydro-isochinolin-3-carbonsäure aus Phenylalanin. (Formel I, S. 2031.)

5 g Phenylalanin (racemisches, Schmp. 263°), gelöst in ca. 30 ccm konzentrierter Salzsäure, werden 3—4 Stunden mit 5 g Methylal auf

¹⁾ Am. 40, 415 [1909].

dem Wasserbad erwärmt und die Lösung zur Trockne verdampft. Man nimmt den Rückstand in wenig Wasser auf, sättigt mit Ammoniak, verjagt den Überschuß desselben durch Kochen und filtriert von etwas unverändertem Phenylalanin und etwas gebildetem Phenyllactimid ab. Die Lösung, welche die neue Säure als Ammoniumsalz neben Chlorammonium enthält, wird mit Kupferacetatlösung versetzt. Es fällt ein blaßblaues, in Wasser auch in der Wärme fast unlösliches Kupfersalz aus. Dieses wird abfiltriert, in heißem Wasser suspendiert und mit Schwefelwasserstoff zersetzt. Die vom Schwefelzinn abfiltrierte Lösung wird zur Trockne eingedampft, der Rückstand in wenig Wasser wieder aufgenommen und die Lösung mit 3—4 Volumina Alkohol versetzt. Dabei setzt sich die freie Säure in großen, perlmutterglänzenden, farblosen Schuppen ab. Nach einmaligem Umkrystallisieren aus verdünntem Alkohol ist sie analysenrein. Ausbeute 2 g.

0.1027 g Sbst.: 0.2551 g CO_2 , 0.0594 g H_2O .

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$. Ber. C 67.80, H 6.21.

Gef. > 67.74, > 6.43.

Die so gewonnene Säure schmilzt bei 311° unter Aufbrausen. Sie ist unlöslich in Äther und Alkohol, schwer löslich in Chloroform, ziemlich leicht in warmem Wasser. Beim Erhitzen über ihren Schmelzpunkt verliert sie Kohlendioxyd und geht in Tetrahydro-isochinolin über, welches durch sein Pikrat (Schmp. 195°) und sein Platinsalz (Schmp. 230°), sowie durch die Mischproben mit den entsprechenden Salzen aus Steinkohlenteerisochinolin charakterisiert wurde.

7-Oxy-tetrahydro-isochinolin-3-carbonsäure aus Tyrosin. (Formel II, S. 2031.)

Zu diesem Versuch wurde racemisches Tyrosin von Kahlbaum (Schmp. 307°) verwendet. 2 g des Körpers, in gleicher Weise mit 2—3 g Methylal bei Gegenwart von konzentrierter Salzsäure behandelt, lieferten eine klare, farblose Lösung. Durch Eindampfen derselben erhält man einen Rückstand, welcher in Wasser vollständig löslich ist, also kein Tyrosin, dessen Chlorhydrat durch Wasser hydrolysiert wird, mehr enthält. Ammoniak erzeugt in dieser Lösung einen Niederschlag, welcher sich in einem Überschuß wieder auflöst. Durch Zusatz von Essigsäure bekommt man dann eine beständige, fast weiße, mikrokrySTALLINISCHE Fällung der freien Säure. Man reinigt sie, indem man dieselbe Behandlung wiederholt; ein Umkrystallisieren ist wegen der Unlöslichkeit der Säure in allen gebräuchlichen Solvenzien nicht ausführbar. Ausbeute 1.5 g. Die Substanz schmilzt bei $336\text{—}338^\circ$ unter Zersetzung. An der Luft oxydiert sie sich ziemlich rasch. Zur Analyse wurde sie kurze Zeit bei 110° getrocknet.

0.1974 g Sbst.: 0.4487 g CO₂, 0.0937 g H₂O.

C₁₀H₁₁O₃N. Ber. C 62.18, H 5.70.

Gef. » 62.00, » 5.31.

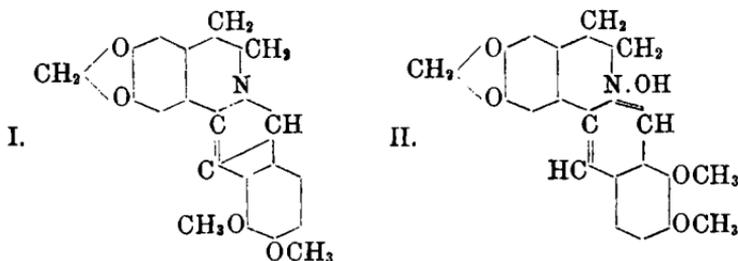
Beim Erhitzen über ihren Schmelzpunkt zersetzt sich die Säure unter Gasentwicklung und hinterläßt ein dickes, gelbliches, leicht oxydierbares Öl. Dieses wurde durch Vakuumdestillation gereinigt. Bei 18 mm Druck geht es bei 210–220° über. Es besitzt die Eigenschaften eines Phenols und einer sekundären Base, stellt also offenbar 7-Oxy-tetrahydro-isochinolin dar. Es ist in Äther wenig, in Alkohol leicht und mit violettblauer Fluorescenz löslich. Sein Pikrat schmilzt bei 198–201°. Sein Chlorhydrat, über Zinkstaub destilliert, liefert Isochinolin, welches durch sein Platinsalz (Schmp. 263°) identifiziert wurde.

Genf, Organisches Laboratorium der Universität.

265. Amé Pictet und Alfons Gams: Synthese des Oxy-berberins.

(Eingegangen am 20. Juni 1911.)

Die zuerst von W. H. Perkin jun.¹⁾ für das Berberin aufgestellte Konstitutionsformel I ist bekanntlich später von J. Gadamer²⁾ und F. Faltis³⁾ nach zweifacher Richtung hin modifiziert und in Formel II umgeändert worden:



Was die in der neuen Formel zutage tretende quaternäre Natur des Berberins betrifft, so scheint sie durch die Untersuchungen von Gadamer außer Zweifel gesetzt zu sein. Nicht ganz so endgültig festgestellt dürfte, unserer Ansicht nach, die abgeänderte Stellung der

¹⁾ Soc. 57, 1006 [1890].

²⁾ Ar. 239, 648 [1901].

³⁾ M. 31, 557 [1910].