

Filtrat von den roten Krystallen durch Schwefelwasserstoff kein Kupfer mehr nachweisbar ist.

0.6372 g Sbst.: 0.0745 g Cu₂S, 0.6262 g TIJ. — 0.2428 g Sbst.: 26.18 ccm N (18°, 755 mm). — 0.2612 g Sbst.: 0.0672 g CO₂, 0.0234 g H₂O.

(C₂O₂N₃H₃)₂CuTI₂. Ber. Cu 9.42, TI 60.89, N 12.47, C 7.12, H 0.90.

Gef. „ 9.34, „ 60.63, „ 12.37, „ 7.03, „ 1.00.

Ersetzt man das Kupferacetat des letzten Versuches durch Nickelacetat, so erhält man in gleicher Weise das gelbe Thallium-nickel-biuret, das der Kupferverbindung in bezug auf Schwerlöslichkeit durchaus gleicht.

0.4956 g Sbst.: 0.2062 g Nickel-dimethylglyoxim. — 0.4008 g Sbst.: 0.3908 g TIJ. — 0.3958 g Sbst.: 42.6 ccm N (18°, 754 mm). — 0.3025 g Sbst.: 0.0750 g CO₂, 0.0309 g H₂O.

(C₂O₂N₃H₃)₂NiTI₂. Ber. Ni 8.86, TI 60.56, N 12.58, C 7.14, H 0.90.

Gef. „ 8.45, „ 60.16, „ 12.61, „ 6.76, „ 1.14.

Diphenyljodonium-cupri-biuret: Zu einer konz. Diphenyljodoniumhydroxyd-Lösung fügt man vorsichtig so viel Biuret, wie sie in der Kälte aufnimmt, und dann pro Mol Biuret $\frac{1}{2}$ Mol Kupfersulfat, in möglichst wenig Wasser gelöst. Die Lösung färbt sich tiefrotviolett, und je nach der Konzentration fallen sofort oder erst nach einiger Zeit leuchtend rote Krystalle aus. Sobald die Flüssigkeit farblos geworden ist, werden die Krystalle abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und auf Ton getrocknet.

0.6536 g Sbst.: 0.0591 g Cu. — 0.1360 g Sbst.: 11.06 ccm N (20°, 768 mm). — 0.1044 g Sbst.: 0.1424 g CO₂, 0.0355 g H₂O.

(C₂O₂N₃H₃)₂Cu(C₆H₅)₄J₂ + 4H₂O. Ber. Cu 7.07, N 9.34, C 37.34, H 3.81.

Gef. „ 7.22, „ 9.41, „ 37.20, „ 3.80.

Das auf analoge Weise dargestellte Diphenyljodonium-nickel-biuret ist der eben beschriebenen Kupferverbindung analog zusammengesetzt und enthält wie diese 4 Mol Krystallwasser.

Der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft sprechen wir für die uns gewährte Unterstützung unseren verbindlichsten Dank aus.

320. Ernst Späth und Franz Berger: Über eine für die Phytochemie bemerkenswerte Synthese des *d,l*-Tetrahydropapaverins.

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

(Eingegangen am 18. Juli 1930.)

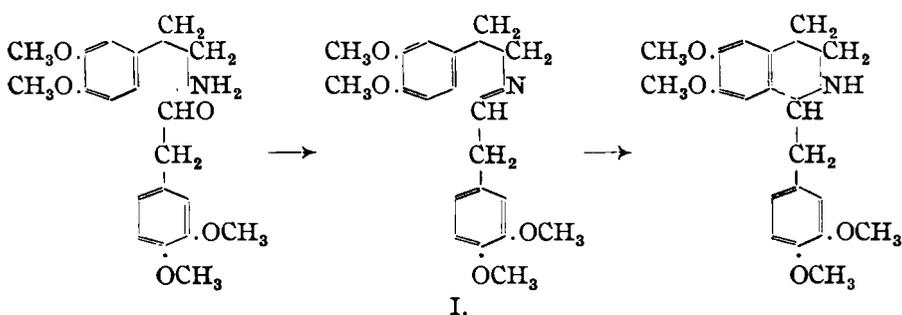
Über die Entstehung der Alkaloide in den Pflanzen hat die Pflanzenphysiologie noch keine wesentlichen Ergebnisse erzielt. Man steht hier vielmehr erst am Anfang einer Entwicklung, die vielleicht in den nächsten Jahrzehnten, befruchtet durch die rein chemische Forschung, einen Aufschwung erleben wird. Als Vorbereitung für diese Arbeitsrichtung kann man unter anderem ansehen: Die Ermittlung der Konstitution vieler Alkaloide, das Auffinden von Synthesen dieser Stoffe und von Reaktionen zur Bestimmung der Alkaloide in den einzelnen Teilen der Pflanze, das Untersuchen von Reaktionen, die möglicherweise in der Pflanze sich abspielen, und schließlich Spekulationen über die Umwandlung anderer natürlicher Stofftypen in Verbindungen von Alkaloidcharakter.

Eine Anzahl von Chemikern, so z. B. Pictet¹⁾ und Robinson²⁾, ha die Ansicht ausgesprochen, daß die Alkaloide in naher Beziehung zu den in den Pflanzen befindlichen Aminosäuren und Eiweißkörpern stehen. Während diese Vermutung für eine Reihe von Alkaloiden, namentlich für die Anhalonium-Basen, wegen der hier klar erkennbaren Übergänge zwischen Aminosäuren und Pflanzenbasen besonders plausibel erscheint, liegen die Verhältnisse bei den komplizierter gebauten natürlichen Basen verwickelter. Aber auch bei diesen Verbindungen haben bereits Hypothesen über die Entstehung derselben eingesetzt, wodurch die Konstitutionsermittlung dieser Stoffe gelegentlich wirksam gefördert wurde.

Eine größere Gruppe von Pflanzenbasen ist die vom Papaverin-Typus. Sie leitet sich vom 1-Benzyl-isochinolin ab und liegt in vielerlei Varianten dieser Stammsubstanz vor. Besonders häufig befinden sich im Benzolkern des Isochinolins bei 6 und 7 und im Benzylkern bei 3 und 4 Hydroxyl-, Methoxyl- oder Methylendioxy-Reste angeordnet. Für die Entstehung dieser Basen bringt Robinson die Vorstellung, daß das aus einer Aminosäure oder anderweitig gebildete α -[3,4-Dioxy-phenyl]- β -amino-äthan mit 3,4-Dioxy-phenylacetaldehyd zu Norlaudanosin zusammentritt, das dann durch weitere einfache Umwandlungen zu natürlichen Alkaloiden führt.

Wir haben nun versucht, die von Robinson angenommene Reaktionsfolge experimentell durchzuführen, indem wir an Stelle der Phenole ihre Methyläther zur Anwendung brachten. Solche Ringschlüsse sind wohl von Pictet, Decker und Späth mit Homoaminen und Formaldehyd öfter vorgenommen worden. Andere Aldehyde jedoch scheinen bei dieser Reaktion ungünstige Ergebnisse zu liefern, wenigstens sind Ringschlüsse von Homoaminen mit diesen Stoffen uns nicht bekannt geworden, auch sprechen eigene frühere Versuche für diese Annahme.

Trotz dieser Feststellung waren wir bestrebt, eine dem folgenden Reaktionsschema entsprechende Synthese vorzunehmen.



Zu diesem Zwecke ließen wir auf Homoveratrylamin den durch Ozonisieren von Eugenol-methyläther erhältlichen Homoveratrumaldehyd einwirken, wobei allem Anschein nach die Bildung der Verbindung I, die eine Schiffsche Base vorstellt, glatt von statten ging. Der weitere Reaktionsverlauf, der Ringschluß mit Salzsäure, erfolgte unter Schwierigkeiten,

¹⁾ Arch. Sciences physiques nat. Genève **1905**, 329.

²⁾ Journ. chem. Soc. London **111**, 876 [1917].

weil einerseits die Schiffsche Base keine genügende Widerstandsfähigkeit gegen Salzsäure aufwies und ziemlich leicht in Homoamin und Homoaldehyd zerfiel, andererseits dieser Aldehyd, wie die meisten Phenylacetaldehyde, durch Salzsäure rasch verharzt wurde und so für die weitere Beteiligung an dieser Reaktion verloren ging. Bei Beachtung dieser Hemmungen war daher kein günstiger Reaktionsverlauf zu erwarten. Immerhin waren wir imstande, aus der bei der Erhitzung von Homoveratrylamin und Homoveratrumaldehyd gebildeten Schiffschen Base durch Erwärmen mit 19-proz. Salzsäure die Bildung von *d, l*-Tetrahydro-papaverin mit einer Ausbeute von 8⁰/₁₀ zu erzielen. Die synthetische Base wurde als Pikrat und als saueres Oxalat charakterisiert und durch den Vergleich mit den entsprechenden Salzen des Tetrahydro-papaverins, das durch Reduktion von natürlichem Papaverin erhalten worden war, identifiziert.

Damit ist ein Modellversuch geschaffen, der die Möglichkeit der bisher angenommenen Reaktionsfolge für die Entstehung dieser Basengruppe in der Pflanze bestätigt. Die für unsere Synthese verwendeten Ausgangsstoffe können als einfache Umwandlungsprodukte aus bereits bekannten oder in der Pflanze wahrscheinlich vorhandenen Aminosäuren hervorgegangen sein. Man darf vermuten, daß die Pflanze den Isochinolin-Ringschluß der papaverin-ähnlichen Alkaloide besonders leicht durchführen kann, da die Agenzien der Pflanze die als Zwischenprodukt auftretende Schiffsche Base wohl nicht mehr zurückspalten, und weil ferner der Ringschluß mit den wahrscheinlich nicht methylierten phenolischen Ausgangsstoffen glatter vor sich geht als mit den hier vorliegenden Methyläthern.

Beschreibung der Versuche.

Das für die vorliegenden Versuche verwendete Homoveratrylamin wurde nach den Angaben von Rosenmund, Mannich und Jacobsohn³⁾ dargestellt.

Homoveratrumaldehyd wurde nach Harries und Adam⁴⁾ durch Ozonisieren von Eugenol-methyläther in Form der Bisulfitverbindung rein abgeschieden. Die Umwandlung der Bisulfitverbindung in den freien Aldehyd bereitete zunächst Schwierigkeiten, weil dieser Stoff sowohl durch saure als auch alkalische Reagenzien leicht weiter verändert wird. Kurzes Kochen der wäßrigen Lösung der Bisulfitverbindung mit verd. Salzsäure, Ausziehen mit Äther und Destillation des Äther-Rückstandes im Hochvakuum gab Ausbeuten von 17–39⁰/₁₀ an Homoveratrumaldehyd. Wir kamen besser zum Ziele, als wir die Lösung der Bisulfitverbindung in wenig Wasser mit überschüssiger gesättigter Sodalösung vermischten und sogleich mit Äther energisch ausschüttelten. Der nach dem Abdampfen des Äthers erhaltene Rückstand ging bei 0.02 mm und 140–150⁰ Luftbadtemperatur als farblose Flüssigkeit über, die in einer Ausbeute von 63⁰/₁₀ vorlag und sofort weiter verarbeitet wurde.

3.57 g Homoveratrumaldehyd und 3.60 g Homoveratrylamin wurden in 15 ccm Äther durch 3 Stdn. stehen gelassen. Bald trat Trübung und Ausscheidung eines öligen Produktes auf, das wahrscheinlich die Schiffsche Base vorstellte. Zur Vollendung der Reaktion wurde der Äther verdampft und der erhaltene Rückstand $\frac{1}{2}$ Stde. auf dem Wasserbade erhitzt. Hierauf

³⁾ C. 1912, II 213.

⁴⁾ B. 49, 1029 [1916].

wurde ein Gemisch von 25 ccm rauchender Salzsäure und 25 ccm Wasser hinzugegeben und 1 Stde. auf dem Wasserbade reagieren gelassen. Dann wurde mit Wasser verdünnt, vom ausgeschiedenen Harz filtriert und das Filtrat zur Entfernung der nichtbasischen Bestandteile mit Äther ausgeschüttelt. Die nun mit Kalilauge stark alkalisierte Lösung wurde mit Äther ausgezogen, der nach dem Abdampfen des Äthers verbleibende Rückstand in ein Destillationsröhrchen gebracht und im Hochvakuum fraktioniert. Bei 0.01 mm und 130—150° Luftbadtemperatur wurden beträchtliche Mengen von Homoveratrylamin übergetrieben. Die höher siedende Fraktion wurde nicht sofort destilliert, sondern vorher neuerlich in Base und Nichtbase getrennt. Hierzu wurde in wenig Methylalkohol gelöst, mit heißer 5-proz. Salzsäure versetzt und der Methylalkohol vertrieben. Die erkaltete, klar filtrierte Flüssigkeit wurde mit Äther ausgeschüttelt, vom Äther getrennt, mit überschüssiger Kalilauge versetzt und wieder mit Äther ausgezogen. Der letztere Auszug wurde nach dem Abdestillieren des Äthers im Hochvakuum destilliert. Ein kleiner Vorlauf von Homoveratrylamin ging bis 160° über. Die Hauptmenge destillierte bei 0.01 mm und 210—230° Luftbad als farbloses Harz, während ein beträchtlicher höher siedender Rückstand im Kölbchen zurückblieb. Die Ausbeute an der Fraktion 210—230° betrug 0.68 g. Zur Reinigung wurde dieses Produkt mit 1¹/₂-proz. wäßriger Salzsäure gelöst und die hierbei auftretende geringe Trübung mit Äther ausgeschüttelt. Dann wurde die saure Lösung mit überschüssiger Kalilauge versetzt und mit Äther ausgezogen. Nach dem Vertreiben des Äthers wurde der Rückstand im Hochvakuum destilliert. Bis gegen 170° und bei 0.01 mm ging ein kleiner Vorlauf von Homoveratrylamin über, bei 200—210° destillierte die Hauptmenge. Ein geringer Rückstand einer höher siedenden Fraktion blieb in der Kugel zurück. Die Ausbeute war 0.50 g. Die Methoxyl-Bestimmung stimmte auf Tetrahydro-papaverin.

1.914 mg Sbst.: 5.218 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

$C_{20}H_{23}O_4N$. Ber. CH_3O 36.15. Gef. CH_3O 36.01.

Zur besseren Charakterisierung des Tetrahydro-papaverins, das bekanntlich eine amorphe harzige Verbindung vorstellt, wurden Pikrat und saures Oxalat hergestellt und mit den Salzen, die aus der synthetischen Base erhalten worden waren, verglichen.

0.062 g der in wenig Methylalkohol gelösten synthetischen Base wurden mit einer filtrierten methylalkoholischen Lösung von 0.05 g Pikrinsäure versetzt und hierauf vorsichtig Wasser hinzugegeben, bis eine schwache Trübung entstand, die durch Hinzufügen von einigen Tropfen Methylalkohol wieder zum Verschwinden gebracht wurde. Nach längerem Stehen schieden sich gelbe Kryställchen aus, die bei 153—155° (Vakuumröhrchen) schmolzen und nach mehrfachem Umlösen den Schmp. 157—159° zeigten. Im Gemisch mit dem Pikrat des Tetrahydro-papaverins, das durch Reduktion von Papaverin mit Zinn und Salzsäure dargestellt worden war, wurde derselbe Schmelzpunkt beobachtet, wodurch die Identität beider Stoffe wahrscheinlich wird. Auch die Analysen des Pikrats des von uns erhaltenen Tetrahydro-papaverins zeigen die Anwesenheit dieser Verbindung an.

2.377 mg Sbst.: 0.211 ccm N (20°, 746 mm) (Pregl). — 2.314 mg Sbst.: 3.809 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

$C_{26}H_{28}O_{11}N_4$. Ber. N 9.79, CH_3O 21.68. Gef. N 9.95, CH_3O 21.75.

Zur Darstellung des sauren Oxalats des Tetrahydro-papaverins wurden 0.501 g der synthetischen Verbindung mit etwas mehr als der äquimolekularen Menge Oxalsäure in äthylalkoholischer Lösung längere Zeit stehen gelassen, wobei die Ausscheidung von

Krystallen dieses charakteristischen Salzes erfolgte. Die Verbindung schmolz bei 204° bis 205° unter Bläschenbildung und zeigte die erwartete Zusammensetzung.

3.151 mg Sbst.: 7.041 mg CO₂, 1.828 mg H₂O (Pregl). — 6.342 mg Sbst.: 0.185 ccm N (20°, 745 mm) (Pregl). — 2.633 mg Sbst.: 5.713 mg AgJ (Zeisel-Pregl).

C₂₂H₂₇O₈N. Ber. C 60.94, H 6.28, N 3.23, CH₃O 28.64.

Gef. „ 60.95, „ 6.49, „ 3.26, „ 28.65.

Das saure Oxalat des Tetrahydro-papaverins, das durch Reduktion von Papaverin erhalten worden war, zeigte die gleichen Eigenschaften. Es schmolz bei 204—205° und gab im Gemisch mit dem Oxalat des synthetischen Tetrahydro-papaverins keine Erniedrigung des Schmelzpunktes.

3.094 mg Sbst.: 6.895 mg CO₂, 1.761 mg H₂O (Pregl).

C₂₂H₂₇O₈N. Ber. C 60.94, H 6.28. Gef. C 60.75, H 6.37.

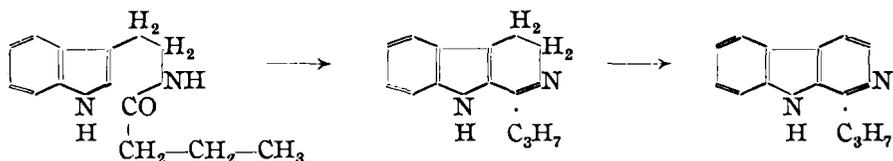
321. Ernst Späth und Edgar Lederer: Synthesen von 4-Carbolinen.

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

(Eingegangen am 18. Juli 1930.)

Da das Harmin als Heilmittel gegenwärtig von Interesse ist und andere Derivate des 4-Carbolins nur in sehr geringer Zahl bekannt sind, schien es wichtig, die bei der Synthese des Harmins von uns¹⁾ ausgearbeitete Methode auch zum Aufbau anderer Carboline zu verwenden. Es ist zu erwarten, daß unter den hierbei erhaltenen Verbindungen pharmakologisch bemerkenswerte Stoffe vorhanden sind.

Bei der im Folgenden beschriebenen Synthese von substituierten 4-Carbolinen zeigte sich, daß das beim Harmin ausgearbeitete Verfahren in jedem Fall zum Ziele führte. Ausgangsmaterial ist Tryptamin oder ein substituiertes Tryptamin, das durch Erhitzen mit einer organischen Säure oder ihrem Anhydrid am primären Stickstoff acyliert wird. Das erhaltene *N*-Acylprodukt wird durch Kochen mit Phosphorpentoxyd in Xylol-Lösung zum 5,6-Dihydro-4-carbolin ringgeschlossen und durch darauffolgendes Erhitzen mit Palladium-Mohr zum 4-Carbolin dehydriert. Der allgemeine Gang der Synthese wird durch das folgende Beispiel der Darstellung des 3-*n*-Propyl-4-carbolins erläutert:



Zunächst wurde Tryptamin mit Propionsäure, *n*-Buttersäure Isobuttersäure und Benzoesäure umgesetzt und so die Bildung der entsprechenden *N*-Acyl-tryptamine erzielt. Die daraus durch Ringschluß gebildeten 5,6-Dihydro-4-carboline und die durch Dehydrierung entstandenen 4-Carboline zeigten die folgenden Schmelzpunkte:

¹⁾ B. 63, 120 [1930].