

Umwandlung der *l*-Xylose in *l*-Xyloketose.

Die Reaktion wurde mit dem Pyridin-Verfahren genau nach den Vorschriften von O. Th. Schmidt und R. Treiber⁷⁾ ausgeführt, nur haben wir an Stelle der *d*-Xylose *l*-Xylose verwendet. Daher verzichteten wir auf die nähere Beschreibung, sondern verweisen auf die zitierte Publikation der genannten Forscher. Das von uns isolierte *l*-Xyloketose-*p*-Bromphenyl-hydrason besaß die von Levene und La Forge⁸⁾ bzw. von Schmidt und Treiber aufgefundenen Eigenschaften. Schmp. 128^o.

Anfangs-Drehung: $[\alpha]_D^{20} = -25.8^{\circ}$, Gleichgewichts-Drehung nach 6 Tagen: $[\alpha]_D^{20} = +31.5^{\circ}$ (Pyridin, $c = 2.16$).

8. Georg Hahn und Otto Schales: Über β -[Oxy-phenyl]-äthylamine und ihre Umwandlungen, III. Mitteil.: Synthese von Benzylisochinolininen unter physiologischen Bedingungen.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Frankfurt a/M.]

(Eingegangen am 28. November 1934.)

In den beiden vorangehenden Mitteilungen¹⁾ haben wir zeigen können, daß man, ausgehend von [Oxy-phenyl]-allylverbindungen, mit gutem Erfolg zu (auf keinem anderen Wege leicht erhältlichen²⁾) [Oxy-phenyl]-acetaldehyden gelangen kann, aus denen man dann in glatter Reaktion über ihre Oxime die entsprechenden [Oxy-phenyl]-äthylamine erhält. Wie wir in der I. Mitteilung ankündigten, sollte die Frage untersucht werden, mit welchen Komponenten der Isochinolin-Ringschluß in der Pflanze vor sich geht. Von den vier von uns erwogenen Möglichkeiten: 1) [Oxy-phenyl]-äthylamin + Aldehyd, 2) [Oxy-phenyl]-äthylamin + α -Keto-säure, 3) [Oxy-phenyl]-alanin + Aldehyd und 4) [Oxy-phenyl]-alanin + α -Keto-säure, ist die Kondensation 1) von Pictet und Spengler³⁾, Winterstein und Trier⁴⁾, sowie von R. Robinson⁵⁾ bereits als die wahrscheinlichste formuliert worden, ohne daß sie von ihnen durch ein — unter physiologischen Bedingungen angestelltes — Experiment bestätigt worden wäre.

Der erste, der allgemein die Forderung erhob, die Biogenese der Naturstoffe durch Versuche unter physiologischen Bedingungen zu untersuchen, war C. Schöpf⁶⁾. Am Beispiel der Bildung der Chinolinring-Alkaloide konnte er zeigen, daß die Kondensation von *o*-Amino-benzaldehyd und Acetessigsäure in der Zelle möglich sein kann. Vor Abschluß unserer Arbeitsreihe erschien seine zweite Abhandlung⁷⁾, in der Schöpf die Robinsonsche Ansicht, daß nur [Oxy-phenyl]-äthylamine — bei denen also das am Ringschluß beteiligte Wasserstoffatom durch die freie *para*-ständige Hydroxylgruppe aktiviert ist — für die Biosynthese der Isochinolin-Alkaloide in Frage kommen, der experimentellen Nachprüfung unterzieht. Er stellte fest, daß

1) I. Mitteil. B. **67**, 696 [1934]; II. Mitteil. B. **67**, 1486 [1934].

2) vergl. z. B. Weerman, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **37**, 1 [1918].

3) Pictet u. Spengler, B. **44**, 2030 [1911].

4) Winterstein u. Trier, „Die Alkaloide“, Berlin 1910.

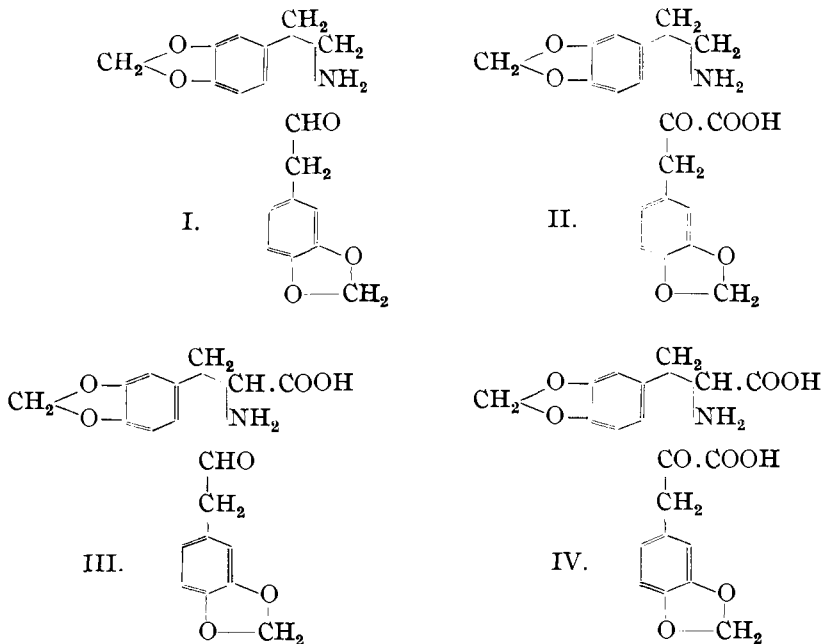
5) R. Robinson, Journ. chem. Soc. London **1917**, 894; vergl. auch den zusammenfassenden Vortrag von Barger, IX. Congreso Internacional de Química Pura y Aplicada, Conferencias de Introduccion, Madrid 1934, S. 177.

6) Schöpf u. Lehmann, A. **497**, 7 [1932].

7) Schöpf u. Bayerle, A. **513**, 190 [1934].

bei $p_H = 5$ und bei einer Temperatur von 25° die Kondensation von [Dioxyphenyl]-äthylamin und Acetaldehyd innerhalb von 3 Tagen in guter Ausbeute verläuft.

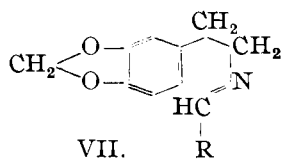
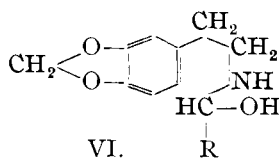
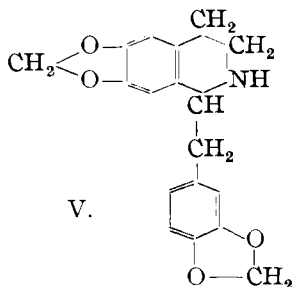
Wir konnten uns der Auffassung, daß nur Phenyl-äthylamine mit freier *para*-ständiger Hydroxylgruppe für die Biosynthese in Frage kämen, nicht anschließen. Es war uns unwahrscheinlich, daß die zahlreichen Methoxy- und Methylendioxy-Analoga, die sich in der Natur finden, nicht als Ausgangsmaterialien in Frage kommen sollten. Wir haben deshalb folgende 4 Paare unter physiologischen Bedingungen zusammengebracht: 1) Homo-piperonylamin und Homo-piperonal, 2) Homo-piperonylamin und [3,4-Methylendioxy-phenyl]-brenztraubensäure, 3) [3,4-Methylendioxy-phenyl]-alanin und Homo-piperonal und 4) [3,4-Methylendioxy-phenyl]-alanin und [3,4-Methylendioxy-phenyl]-brenztraubensäure.



Es zeigte sich hierbei einerseits, daß, wie wir vermutet hatten, die Kondensation zu V eintritt, daß also auch alle [Oxy-phenyl]-äthylamine mit blockierten Hydroxylgruppen als Ausgangsstoffe bei der Biosynthese der Tetrahydro-isochinoline anzusehen sind⁸⁾, wengleich der Kondensations-Vorgang hier langsamer verläuft, als bei den [Oxy-phenyl]-äthylaminen mit freier Hydroxylgruppe. Andererseits fanden wir, daß interessanterweise die Vorstufe des Ringschlusses, als die man entweder das

⁸⁾ Wir werden demnächst zeigen, in welcher Abhängigkeit die Kondensations-Geschwindigkeit von der Art der Blockierung steht.

N-substituierte Aldehyd-Ammoniak VI oder die Schiffsche Base VII ansehen kann, in ihrer Bildungsweise stark p_H -abhängig ist. Wir werteten die



Versuche zunächst so aus, daß wir die nach 8 Tagen noch vorhandene Menge Aldehyd bzw. Keto-säure gegen einen Blindversuch ermittelten. Der Verbrauch beider Substanzen zeigt, wie aus der folgenden Tabelle hervorgeht, ein ausgesprochenes Maximum bei $p_H = 5$.

Vergleich des Umsatzes der verschiedenen Kondensations-Partner in Prozenten der Theorie. Versuchsdauer: 8 Tage, Temperatur: 25°.

p_H	Amin + Aldehyd	Amin + Keto-säure	Amino-säure + Aldehyd	Amino-säure + Keto-säure
4.2	45 %	18 %	11 %	12 %
5.2	90 %	77 %	69 %	52 %
6.2	50 %	12 %	27 %	5 %
7.0	33 %	20 %	14 %	28 %
8.0	34 %	19 %	14 %	22 %

Im Verlauf der Aufarbeitung stellte sich aber heraus, daß der Kondensationsprozeß zum größten Prozentsatz nur bis zur Vorstufe VI bzw. VII gegangen sein konnte, denn es wurden z. B. nach Entfernung des wasserunlöslichen freien Aldehyds bei der Kondensation I nur 5% der theoretisch möglichen Menge an reiner Tetrahydro-isochinolinbase V gefaßt, wogegen der größte Teil des Ausgangs-Amins als Pikrat ausgefällt werden konnte. Der verschwundene Aldehyd bzw. die Keto-säure konnte somit nur in einer der genannten, schon durch Zugabe von Pikrinsäure spaltbaren Vorstufen vorgelegen haben. Rein äußerlich wurde dieses Ergebnis schon dadurch angedeutet, daß bei den Ansätzen mit α -Keto-säure keine Kohlendioxyd-Entwicklung auftrat, wie wir sie in anderen Fällen (z. B. bei der Kondensation von Tryptamin mit α -Keto-säuren unter physiologischen Bedingungen) beobachten konnten⁹⁾.

Die Isolierung der Tetrahydro-isochinoline wurde in Anbetracht der mäßigen Ausbeuten nur bei der Kondensation I durchgeführt. Bei 3 und 4 müssen Amino-säuren entstehen, deren Isolierung später mit größeren Mengen Material und nach längerer Reaktionsdauer mit mehr Aussicht auf Erfolg in Angriff genommen werden soll.

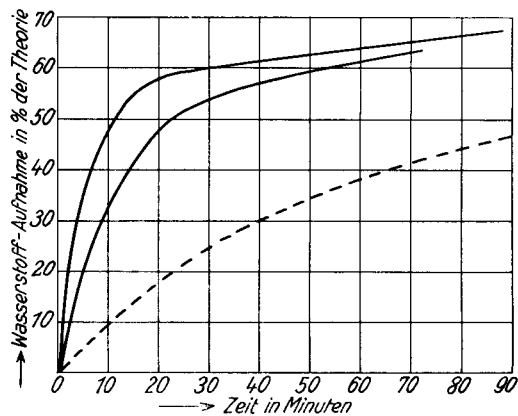
⁹⁾ Hierüber und über die eventuelle carboxylatische Wirksamkeit des Tryptamins wird später im Zusammenhang berichtet werden.

Beschreibung der Versuche.

1) Darstellung von Homo-piperonal.

32.4 g Safrol ($\frac{1}{5}$ Mol) werden in 250 ccm gereinigtem, trockenem Essigester gelöst und 9 Stdn. mit 1.2-proz. Ozon bei einer Strömungs-Geschwindigkeit von 0.75 l pro Minute behandelt. Zur Verteilung des Ozons benutzen wir wieder eine Glasritze von 65 mm Durchmesser mit grober Körnung. Um Über-ozonisation zu vermeiden — die dabei entstehenden Perozonide sind gegen die katalytische Reduktion recht widerstandsfähig und erleiden erst bei späterer Destillation explosions-artige Zersetzung — wird nicht mehr als die berechnete Menge Ozon angewandt. Das Ozonid wird (wie in der vorigen Mitteilung beschrieben) katalytisch hydriert. Nach 1 Stde. ist die Hydrierung beendet, die weitere geringe Wasserstoff-Aufnahme dient lediglich zur Hydrierung der Doppelbindung noch vorhandenen, nicht ozonisierten Safrols.

In der graphischen Darstellung (s. Fig.) ist vergleichsweise die katalytische Hydrierung von Safrol und von safrol-haltigem Ozonid gezeigt; aus dem Verlauf der Kurven läßt sich leicht ersehen, wann bei der Hydrierung eines Gemisches von Safrol und Safrol-ozonid die Reduktion des Ozonids beendet ist und nur noch die Hydrierung des Allylkörpers allein weitergeht. Insbesondere in Fällen, in denen es sich um die Umwandlung kostbarer Allylverbindungen handelt (z. B. Myristicin) ist es an Hand der graphischen Darstellung nicht schwer, die Hydrierung rechtzeitig abzubrechen und dadurch das wertvolle Material vor unerwünschter Hydrierung zu schützen und zurückzugewinnen.



Vergleich der Hydrier-Geschwindigkeit von Safrol (gestrichelt) und Safrol-ozonid-Safrol-Gemisch. Die obere Kurve zeigt den Reduktionsverlauf des hier beschriebenen Ansatzes; die mittlere Kurve gibt den Verlauf der Hydrierung eines Ansatzes wieder, bei dem 1.8-proz. Ozon in der theoretisch notwendigen Menge mit einer Strömungs-Geschwindigkeit von 0.5 l pro Minute angewandt wurde. An beiden Kurven sind deutlich Knickpunkte zu erkennen; an dieser Stelle ist die Ozonid-Reduktion beendet, und die Anlagerung von Wasserstoff an die Safrol-Doppelbindung wird zur Alleinreaktion, wie aus dem parallelen Verlauf zur gestrichelten Kurve hervorgeht.

Zur Gewinnung des freien Aldehyds wird die Essigester-Lösung vom Katalysator abfiltriert, mit 5 ccm Wasser und 12 g frisch gefälltem Calciumcarbonat versetzt und 3 Stdn. geschüttelt. Auf diesem Wege werden kleine Mengen Säure entfernt, die bei der Hydrierung als Nebenprodukt entstanden sind, und deren Gegenwart die Ursache bildet für die von verschiedenen Autoren¹⁰⁾ beobachtete weitgehende Verharzung des der Destil-

¹⁰⁾ vergl. z. B. Harries u. Adams, B. 49, 1030 [1916].

lation unterworfenen Aldehyds. Nach dem Abfiltrieren vom Calciumcarbonat und dem Trocknen über Natriumsulfat wird die Aldehyd-Lösung im Vakuum bei 30° vom Essigester befreit und dann der Vakuum-Destillation unterworfen. Nach 11.9 g Vorlauf bei 105—108°/12 mm, der aus unverändertem Safrol besteht, geht Homo-piperonal bei 130—137°/12 mm über. Ausbeute 14.9 g = 45% d. Th. (Bringt man das zurückgewonnene Safrol bei der Ausbeute-Berechnung in Abzug, ergeben sich 72% d. Th.) Es bleiben 1.7 g Rückstand in Form einer zähen, bernstein-farbenen, glasklaren Masse. Bei nochmaliger Destillation der Hauptmenge erhält man 14.5 g Homo-piperonal bei 135—137°/14 mm.

2) Darstellung von Homo-piperonylamin-Chlorhydrat¹¹⁾.

6.6 g Homo-piperonylamin, die wir auf die in der vorigen Mitteilung beschriebene Weise gewannen, werden in 80 ccm absol. Äther gelöst und mit trockenem Chlorwasserstoff behandelt. Das ausgefallene Chlorhydrat wird durch Absaugen isoliert, mit absol. Äther nachgewaschen und getrocknet. Erhalten 8.0 g vom Schmp. 213°, Ausbeute quantitativ.

3) Kondensationsversuche bei verschiedenen Wasserstoff-Ionen-Konzentrationen des physiologischen Bereichs (s. die tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse im Theoretischen Teil).

a) Amin und Aldehyd: In 5 Reagensgläser werden je 5 ccm Wasser, 1/2 Millimol Homo-piperonylamin-Chlorhydrat und 1 Millimol Homo-piperonal gegeben. Durch je 3 ccm Pufferlösung werden die Ansätze auf $p_{\text{H}} = 4.2, 5.2, 6.2, 7.0$ und 8.0 gebracht. Nach 8-tägigem Aufbewahren der festverkorkten Gläser im Thermostaten bei 25° wird das noch vorhandene Homo-piperonal durch Ausäthern zurückgewonnen und aus der Menge des verschwundenen Aldehyds der Kondensationsvorgang in % d. Th. berechnet. Beim Versetzen der aldehyd-freien Lösungen mit Alkali scheidet sich das entstandene Isochinolin-Derivat in kleiner Menge in Form voluminöser Flocken aus. Einer der Ansätze wird, nachdem der freie Aldehyd durch Ausäthern entzogen ist, mit wäßriger Pikrinsäure-Lösung versetzt. Es fallen 188 mg Homo-piperonylamin-Pikrat, d. s. 90% d. Th., vom Schmp. 176° aus.

b) Amin und Keto-säure: In 5 Reagensgläser werden je 5 ccm Wasser, 1/2 Millimol Homo-piperonylamin-Chlorhydrat und 1/2 Millimol [3.4-Methyldioxy-phenyl]-brenztraubensäure¹²⁾ gegeben. Die Pufferung erfolgt wiederum durch Zusatz von je 3 ccm Pufferlösung. Nach 8-tägigem Stehen im Thermostaten bei 25° wird so aufgearbeitet, daß man die noch unverbrauchte und ungelöste Keto-säure durch Absaugen isoliert und den Kondensationsvorgang (unter Berücksichtigung der Korrektur, die durch geringe Löslichkeit der Keto-säure bedingt wird) in % d. Th. berechnet.

c) Amino-säure und Aldehyd: In 5 Reagensgläser werden je 5 ccm einer $m/10$ wäßrigen Lösung von [3.4-Methyldioxy-phenyl]-alanin¹³⁾ (enthaltend 1/2 Millimol Amino-säure), 1 Millimol Homo-piperonal und je

¹¹⁾ vergl. dazu die Darstellung des Bromhydrates vom [Dioxy-phenyl]-äthylamin bei Schöpf u. Bayerle, A. **513**, 196 [1934].

¹²⁾ dargestellt nach Kropp u. Decker, B. **42**, 1184 [1909].

¹³⁾ dargestellt nach Deulofeu u. Mendive, Ztschr. physiol. Chem. **211**, 1 [1932].

3 ccm Pufferlösung gegeben. Die festverkorkten Gläser werden 8 Tage im Thermostaten bei 25° belassen, dann der unverbrauchte Aldehyd durch Ausäthern zurückgewonnen und bestimmt. Der Kondensationsvorgang wird wie oben in % d. Th. berechnet.

d) Amino-säure und Keto-säure: In 5 Reagensgläser werden je 5 ccm einer $m/_{10}$ wäßrigen Lösung von [3.4-Methylenedioxy-phenyl]-alanin, $1/2$ Millimol [3.4-Methylenedioxy-phenyl]-brenztraubensäure und je 3 ccm Pufferlösung gegeben. Nach 8-tägigem Aufbewahren bei 25° wird die unverbrauchte Keto-säure wie oben bestimmt und der Umsatz in % d. Th. berechnet.

4) Gewinnung von 6.7,3'.4' - Bis-methylenedioxy-1.2,3,4-tetrahydro-benzyl-isochinolin unter physiologischen Bedingungen.

1.05 g Homo-piperonylamin-Chlorhydrat ($1/_{200}$ Mol) werden in 200ccm Wasser gelöst und mit 0.82 g Homo-piperonal ($1/_{200}$ Mol) versetzt. Die Wasserstoff-Ionen-Konzentration der Lösung wird durch Vergleich mit Farb-indicatoren und Pufferlösungen zu $p_H = 5$ ermittelt. Nach 8-tägigem Stehen des Ansatzes im Thermostaten bei 25° wird der unverbrauchte Aldehyd durch Ausäthern entfernt und die wäßrige Lösung mit Ammoniumhydroxyd alkalisch gemacht. Die voluminös abgeschiedene Base wird durch Absaugen isoliert und auf Ton getrocknet. Das Rohprodukt schmilzt bei 98°¹⁴⁾. Ausbeute 87 mg, d. s. 5 % d. Th. Die Base wird in wenig Äther gelöst, die Lösung filtriert und durch Einleiten von Chlorwasserstoff das Chlorhydrat der Base ausgefällt. Das Rohprodukt schmilzt bei 235°.

Zur Analyse wird das Chlorhydrat aus Methylalkohol umkristallisiert und in der Vakuum-Trockenpistole 2 Stdn. bei 80° getrocknet. Der Schmp. bleibt bei 235°.

2.820 mg Sbst.: 6.40 mg CO₂, 1.26 mg H₂O.

C₁₈H₁₈O₄NCl (347.9). Ber. C 62.10, H 5.21. Gef. C 61.90, H 5.00.

9. R. Malachowski und Z. Jerzmanowska Sienkiewiczowa: Über die Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf Äthylen-tetracarbonsäure.

[Aus d. Organ.-chem. Institut d. Universität Lwów.]

(Eingegangen am 22. November 1934.)

In dem Äthylen-tetracarbonsäure-tetrachlorid (I) hofften wir einen reaktionsfähigen, zu verschiedenen Synthesen geeigneten Körper zu gewinnen. Wider Erwarten begegneten wir aber bei Versuchen zur Darstellung dieser Verbindung ganz besonderen Schwierigkeiten. Thionylchlorid war ohne Wirkung, dagegen reagierte Phosphorpentachlorid leicht mit der Säure, es entstand aber in dieser Reaktion — gleichwohl, ob genau die berechnete Menge von 4 Molen oder ein Überschuß vom Reagens angewandt wurde — immer ein Gemenge verschiedener Säure-chloride, das sich durch mehrmalige Destillation nicht zerlegen ließ. Um die Bestandteile dieses Gemisches kennen zu lernen, haben wir es mit Anilin¹⁾ kondensiert.

¹⁴⁾ Buck, Perkin u. Stevens, Journ. chem. Soc. London **127** 1467 [1925], fanden als Schmelzpunkt der Base 84—85°.

¹⁾ Nach Bischoff, B. **40**, 3164 [1907], soll beim Kochen des Äthylen-tetracarbonsäure-methylesters mit Anilin ein Tetraanilid vom Schmp. 270° entstehen; zum Beweis wird nur eine N-Bestimmung angeführt.