

**183. Ernst Späth, Friedrich Kuffner und Friederike Kesztlér:
Über die Synthese von 1-Benzyl-tetrahydro-isochinolin-Basen.**

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

(Eingegangen am 14. April 1937.)

E. Späth und F. Berger¹⁾ haben einen Modellversuch geschaffen, der die Möglichkeit der von R. Robinson und anderen Forschern ausgesprochenen Ansichten über die Entstehung der als Alkaloide häufig vorkommenden 1-Benzyl-1.2.3.4-tetrahydro-isochinoline in der Pflanze bestätigt hat. Sie¹⁾ erhielten das *d,l*-Tetrahydro-papaverin durch Einwirkung von Homo-veratrumaldehyd auf Homo-veratrylamin und Ringschluß des hierbei gebildeten Zwischenproduktes unter dem Einfluß von Salzsäure. Ein solcher Versuch war sicher mehrfach von anderer Seite unternommen, auch angekündigt worden, doch wegen der leichten Zersetzlichkeit der Homo-aldehyde ohne Erfolg geblieben. Da die für unsere Synthese verwendeten Ausgangsstoffe als Umwandlungsprodukte bekannter oder in der Pflanze wahrscheinlich vorhandener Aminosäuren angesehen werden müssen, konnte man vermuten, daß die Pflanze die Synthese dieser Alkaloide in ähnlicher Weise durchführt, hierbei aber voraussichtlich zunächst die phenolischen Ausgangsmaterialien kondensiert und erst im nachhinein methyliert.

Cl. Schöpf hat dann Versuche dieser Art²⁾ und viele andere auf breiter Basis in sehr bemerkenswerten Arbeiten durchgeführt und hat hierbei unter Bedingungen von Konzentration, Temperatur und p_H gearbeitet, welche den Verhältnissen in der Pflanze sehr nahe kamen. Damit wurde eine Reihe von interessanten Ergebnissen erzielt, die für eine künftige strenge Beurteilung der Entstehung der Alkaloide in der Pflanze von Bedeutung sein werden.

G. Hahn und O. Schales³⁾ haben sich sodann gleichfalls mit diesen von Schöpf entdeckten Reaktionen beschäftigt und unter anderem die Umsetzung von Homo-piperonal mit Homo-piperonylamin zum 6.7, 3'.4' - Bismethyldioxy - 1 - benzyl - 1.2.3.4 - tetrahydro - isochinolin beschrieben, ohne auf die grundlegende und völlig analoge Reaktion von Späth und Berger Bezug zu nehmen.

Da nun eine Nachprüfung von unserer Seite⁴⁾ die Unrichtigkeit des Ergebnisses von Hahn und Schales einwandfrei gezeigt hat, haben wir dieselbe Reaktion unter den von Späth und Berger entwickelten Versuchsbedingungen vorgenommen. Analog wie damals haben wir die beiden Komponenten, Homo-piperonal und freies Homo-piperonylamin, miteinander vermischt, wobei unter Wasser-Abspaltung Trübung und Bildung eines Zwischenproduktes eintrat, das wohl die Schiffsche Base vorstellt. Läßt man nun Salzsäure bei 100° einwirken, so entsteht mit 2.33-proz. Ausbeute die erwartete Base, das 6.7, 3'.4' - Bismethyldioxy-1-benzyl-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin, das als Sulfat abgeschieden, als freie Base durch Schmelz- und Mischschmelzpunkt (84—85°) und durch die Überführung in das bei 214° schmelzende Tetrahydroberberin-Derivat, das 2.3, 12.13-Bismethyldioxy-berberin, eindeutig identifiziert wurde. Die von J. S. Buck, W. H. Perkin und Th. St. Stevens gemachten Angaben⁵⁾ über diese beiden Basen decken

1) B. **63**, 2098 [1930].2) Cl. Schöpf u. H. Bayerle, A. **513**, 190 [1934].3) B. **68**, 24 [1935].4) E. Späth, F. Kuffner u. F. Kesztlér, B. **69**, 378 [1936].5) Journ. chem. Soc. London **127**, 1462 [1925].

sich vollkommen mit unseren Befunden. Wie man sieht, ist die Reaktion auf diesem Wege wohl durchführbar, aber mit noch geringerer Ausbeute als im Falle des Tetrahydro-papaverins.

Ohne Bildung von nachweisbaren Mengen der gewünschten Base, des 6.7, 3'.4'-Bismethylenedioxy-1-benzyl-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolins, verläuft, wie wir zeigen konnten, die Umsetzung von Homo-piperonal mit Homopiperonylamin unter den von Hahn und Schales angegebenen Bedingungen, bei welcher Reaktion nach den Mitteilungen dieser Autoren die genannte Base mit 5-proz. Ausbeute entstehen soll. Wir haben diese „Synthese unter physiologischen Bedingungen“ genau nach den Angaben von Hahn und Schales mehrfach wiederholt und konnten selbst bei Anwendung einer von uns ausgearbeiteten exakten Methode zum Nachweis von kleinsten Mengen (0.001 g) dieser Base keine Spur davon auffinden.

Gegen diesen unseren Befund haben G. Hahn und O. Schales⁶⁾ vor Jahresfrist ohne Beibringung von neuem Versuchsmaterial erwidert, womit sie aber unser Hauptergebnis nicht widerlegen konnten. Sie sprechen wohl die Meinung aus, daß der Verlauf ihres Versuches ein anderer war als der der Reaktion, die wir durchgeführt hatten. Darauf kann nur gesagt werden, daß die Vornahme der von Hahn und Schales beschriebenen Umsetzung eine so einfache ist, daß das Auftreten verschiedener Reaktionsprodukte nicht erklärt werden könnte. Was Hahn und Schales ferner zum Vorwurf gemacht werden muß, ist, daß sie die Identifizierung ihrer Verbindung nicht nach den erprobten Regeln der organischen Chemie durchgeführt haben. Die Analyse eines ausgeschiedenen Salzes und sein Schmelzpunkt sind keinesfalls ausreichend, um eine verläßliche Aussage machen zu können. Dieser Mangel ist um so weniger zu verstehen, als die zum Vergleich notwendige Verbindung von Perkin jun. beschrieben war und im Schmelzpunkt mit dem von Hahn und Schales erhaltenen Stoff nicht übereinstimmte.

Wir haben unsere Versuche, welche seinerzeit zur Ablehnung der Angaben von Hahn und Schales geführt haben, zur Sicherheit neuerlich wiederholt und vollauf bestätigt gefunden. Wir halten daher unsere Ergebnisse in jeder Hinsicht aufrecht.

Beschreibung der Versuche.

1.382 g Homo-piperonal wurden in 10 ccm absol. Äther gelöst und mit 1.384 g Homo-piperonylamin versetzt; dabei trat sofort Erwärmung und Trübung auf. Nun wurde 30 Min. bei 15—20° stehen gelassen, eingedampft und 30 Min. auf dem Wasserbade erwärmt. Hierauf wurden 20 ccm HCl (1:1) zugesetzt und unter heftigem Schütteln 1 Stde. auf dem Wasserbade erhitzt. Dann wurde von den reichlich ausgeschiedenen harzartigen Produkten filtriert, diese mehrmals mit heißem Wasser ausgezogen und die saure Lösung durch Ausschütteln mit Äther gereinigt. Nach dem Alkalisieren wurde mit Äther extrahiert; unter 0.02 mm destillierte bei 120° (Luftbad) unverändertes Homo-piperonylamin über, das bei 105—110° redestilliert wurde. Die bis 240° folgenden Anteile (0.0882 g) wurden in Äther gelöst, mit 3-proz. HCl ausgeschüttelt und von neuem alkalisch mit Äther extrahiert. Der Äther-Rückstand destillierte bei 210—220°/0.01 mm; Ausb. 0.0727 g. Diese Base wurde in absol. Äther gelöst und mit 3.5 ccm 12-proz. Schwefelsäure versetzt.

⁶⁾ B. 69, 622 [1936].

Das ausgeschiedene Sulfat wurde einmal aus wenig Wasser umgelöst, dann mit verd. Lauge zersetzt und mit Äther extrahiert. Nach neuerlicher Hochvakuum-Destillation betrug die Ausbeute 0.0606 g. Die Base krystallisierte auf Impfen mit 6.7, 3'.4'-Bismethylenedioxy-1-benzyl-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin, das nach Perkin⁵⁾ dargestellt worden war, und schmolz wie dieses bei 84—85°; in der Mischprobe trat keine Depression auf.

0.0101 g Base wurden in 0.18 ccm Methylalkohol gelöst, 0.03 ccm 33-proz. Formaldehyd zugegeben und 5 Min. auf dem Wasserbade erhitzt. Nach dem Eindampfen und Trocknen im Vakuumexsiccator wurde 15 Min. mit 1 ccm HCl (1:1) im Wasserbade kondensiert, sauer ausgeäthert, mit Ammoniak versetzt und die Base mit Äther erschöpfend ausgezogen. Bei 0.02 mm und 230—250° (Luftbad) ging ein gelbes Öl über, das alsbald erstarrte. Schmp. 213—214°, keine Depression mit 2.3, 12.13-Bismethylenedioxy-berbin.

184. Ernst Späth und Zofia Jerzmanowska-Sienkiewiczowa: Über Fraxidin und Isofraxidin (XXVII. Mitteil. über natürliche Cumarine).

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

(Eingegangen am 14. April 1937.)

Kürzlich haben wir die Vermutung ausgesprochen, daß die Eschenrinde Cumarine in größerer Mannigfaltigkeit enthalten dürfte. Neben dem altbekannten Fraxin fanden wir damals¹⁾ als neuen Inhaltsstoff das Fraxinol, welches als 5.7-Dimethoxy-6-oxy-cumarin erkannt wurde und das wahrscheinlich in der Rinde als Glucosid vorhanden ist. In den Mutterlaugen des Fraxinols entdeckten wir nun noch zwei neue phenolische Naturstoffe, die sich auch als Cumarine erwiesen.

Die erste, schwerer lösliche Verbindung, die wir Fraxidin benannten, schmolz bei 196—197° und gab Methoxylwerte, die im Verein mit dem Schmelzpunkt die Identität mit einem von F. Wessely und E. Demmer²⁾ dargestellten Monomethyl-fraxetin erwarten ließen. Tatsächlich zeigte die Mischprobe, daß das Fraxidin mit dieser Verbindung, deren Konstitution als 6.7-Dimethoxy-8-oxy-cumarin (I) feststeht, identisch ist.

Die zweite Verbindung, die wir isolierten, schmolz bei 148—149°, zeigte die gleiche Zusammensetzung, $C_{11}H_{10}O_5$, wie das Fraxidin und besaß ebenso wie dieses zwei Methoxyreste. Wir haben sie daher als Isofraxidin bezeichnet.

Um zunächst zu entscheiden, ob das Isofraxidin zu den in der Eschenrinde enthaltenen Derivaten des 5.6.7-Trioxy-cumarins oder zu den in demselben Pflanzenmaterial aufgefundenen 6.7.8-Trioxy-cumarin-Abkömmlingen gehört, haben wir es mit Diazomethan methyliert und dabei das bei 104—105° schmelzende 6.7.8-Trimethoxy-cumarin gewonnen. Das Isofraxidin muß demnach als Dimethyläther des 6.7.8-Trioxy-cumarins aufgefaßt werden. Von den 3 möglichen Dimethyläthern dieses Cumarins sind 2 bekannt und ihre Konstitutionen als 6.7-Dimethoxy-8-oxy-cumarin (Fraxidin) (Formel I) bzw. 7.8-Dimethoxy-6-oxy-cumarin (II) durch die Arbeiten von Wessely und Demmer ferner G. Bargellini³⁾ außer Frage gestellt. Da

¹⁾ E. Späth u. Z. Jerzmanowska-Sienkiewiczowa, B. **70**, 698 [1937].

²⁾ B. **62**, 120 [1929].

³⁾ Gazz. chim. Ital. **46** I, 249 [1916].