

Dibenzoylderivat (entspr. Formel IX): 1 g des vorigen Produktes in 10 ccm 2-*n*.Natronlauge wird unter Kühlung mit Benzoylchlorid behandelt. Es scheiden sich gelbe Krystalle aus. Schmelzpunkt undeutlich.

0.1171 g Sbst.: 0.3400 g CO₂, 0.0462 g H₂O.

C₄₆H₃₀O₇ (694). Ber. C 79.54, H 4.32. Gef. C 79.19, H 4.41.

Hrn. Prof. Dr. C. V. Gheorghiu danken wir herzlichst für seine Unterstützung. Wir gedenken an dieser Stelle des uns durch den Tod entrissenen Prof. Dr. An. Obregia.

382. Peter P. T. Sah*): Eine neues, allgemeines Verfahren zur Umwandlung von Aminosäuren und Polypeptiden in Alkaloide vom Ephedrin- und Adrenalin-Typus (Vorläufige Mitteilung).

[Aus d. Abteil. für Chemie d. Kathol. Universität Peking, China.]

(Eingegangen am 23. September 1938.)

Die Aminosäuren besitzen im allgemeinen keine pharmakologische Wirkung, obwohl ein Teil von ihnen zur Ernährung unentbehrlich ist. Sie können indessen durch Decarboxylierung in physiologisch hochwirksame Amine übergehen, wie z. B. Tyrosin in Tyramin, Tryptophan in Tryptamin und Histidin in Histamin. Pharmakologisch hochwirksame Stoffe entstehen auch, wenn in einer Aminosäure das Hydroxyl der Carboxyl-Gruppe durch einen aromatischen oder aromatisch substituierten Rest ersetzt und die Carboxyl-Gruppe zu einer sek. Alkohol-Gruppe reduziert wird. Die bekanntesten Beispiele sind das Ephedrin und das Adrenalin.

In einer eingehenden Untersuchung über die strukturellen Zusammenhänge zwischen Protein-Abbauprodukten und den in der Natur vorkommenden Alkaloiden und den Hormonen haben wir eine neue und allgemeine Methode zur Umwandlung von Aminosäuren in Alkaloide von der Art des Ephedrins und Adrenalins entwickelt mit Hilfe der Reaktion von M. Bergmann, die diesem zur Synthese von Polypeptiden gedient hatte¹⁾. „Benzylesterkohlen säure-chlorid“, C₆H₅.CH₂.O.CO.Cl, lieferte, mit Alanin kondensiert, *N*-Carbobenzoxy-*d,l*-alanin, C₆H₅.CH₂.O.CO.NH(CH₃).CO₂H. Mit PCl₅ entstand ein Säurechlorid, welches entweder mit Phenyl-magnesiumbromid in trockenem Äther oder mit Benzol und wasserfreiem Aluminiumchlorid zum *N*-Carbobenzoxy-Derivat des α -Amino-propio-phenons, C₆H₅.CH₂.O.CO.NH.CH(CH₃).CO.C₆H₅ kondensiert wurde. Bei dessen katalytischer Reduktion in Gegenwart von Palladium erfolgte Zersetzung zu Toluol, Kohlendioxyd und α -Aminoäthyl-phenyl-carbinol, H₂N.CH(CH₃).CH(OH).C₆H₅²⁾. Dieses war wohl ein Gemisch von optischen Isomeren, von *d,l*-Norephedrin und *d,l*-Norisoephedrin³⁾.

*) Hr. Lung-Hsiang Chang, jetzt an der Lignan-Universität in Kanton, danke ich für seine Beteiligung an mit der vorliegenden Untersuchung zusammenhängenden Arbeiten.

¹⁾ M. Bergmann u. I. Zervas, B. **65**, 1192 [1932].

²⁾ Beilsteins Handb. d. organ. Chem., Bd. XIV, 1. Erg.-Werk, S. 252 [1933].

³⁾ W. Nagai u. S. Kanao, A. **470**, 157 [1929].

Das Rohprodukt gab bei sorgfältiger Methylierung ein sekundäres Amin, $C_6H_5 \cdot CH(OH) \cdot CH(CH_3) \cdot NH \cdot CH_3$, das ein Gemisch von *d,l*-Ephedrin und *d,l*-Pseudo-ephedrin darstellte. Nach Umwandlung in das Hydrochlorid und Extraktion mit Chloroform wurde reines *d,l*-Ephedrin-hydrochlorid erhalten. Das in Freiheit gesetzte Amin wurde mit Hilfe von optisch aktiver Mandelsäure⁴⁾ gespalten. Das so synthetisierte *l*-Ephedrin zeigte die Eigenschaften des im Schrifttum⁵⁾ beschriebenen. Um die Identität sicherzustellen, wurden folgende charakteristischen Derivate bereitet: 1) *l*-Mandelsaures *l*-Ephedrin⁴⁾. Farblose 6-eckige Tafeln aus 95-proz. Äthylalkohol; Schmp. 168⁰ (unkorr.). 2) 3.5-Dinitro-*o*-toluylsaurer *l*-Ephedrin⁶⁾. Farblose Nadeln aus 95-proz. Äthylalkohol; Schmp. 180—182⁰ (unkorr.). 3) 3.6-Dinitro-*p*-toluylsaurer *l*-Ephedrin⁷⁾. Blaßgelbe Nadeln aus 95-proz. Äthylalkohol; Schmp. 168—170⁰ (unkorr.).

Das beschriebene Verfahren ist ausgedehnter Anwendung fähig. Benützt man bei der Darstellung des Bergmannschen Säurechlorids Glykokoll anstelle von Alanin und als Komponente bei der Friedel-Craftsschen Reaktion Veratrol (oder als Grignard-Reagens 4-Brom-veratrol und Magnesium), so erhält man nach der katalytischen Reduktion den Dimethyläther des Arterenols, $(CH_3O)_2C_6H_3 \cdot CH(OH) \cdot CH_2 \cdot NH_2$, der nach bekannten Methoden in Adrenalin umgewandelt werden kann. Weiterhin können nicht nur andere natürlich vorkommende Aminosäuren von biochemischer Bedeutung wie Tyrosin, Tryptophan, Histidin oder Thyroxin, sondern auch Polypeptide wie Carnosin oder Glutathion zur Darstellung des Bergmannschen Säurechlorids verwendet werden. Für das Grignard-Reagens kann man neben aromatischen auch aliphatische und alicyclische Halogenderivate heranziehen; besonders interessant wäre die Verwendung von Halogen-derivaten der biochemisch wichtigen Sterine wie Cholesterin, Stigmasterin, Ergosterin oder 7-Dehydro-cholesterin⁸⁾⁹⁾ und der Sexualhormone z. B. von α -Chlorandrosteron¹⁰⁾¹¹⁾. Aus derartigem Ausgangsmaterial dargestellte Verbindungen lassen interessante physiologische Eigenschaften erwarten. Systematische Untersuchungen darüber sind in unserem Laboratorium im Gang. Die Ergebnisse sollen später veröffentlicht werden.

4) R. H. F. Manske u. T. B. Johnson, Journ. Amer. chem. Soc. **51**, 580, 1908 [1929].

5) Beilsteins Handb. d. organ. Chem., Bd. XIII, 636 [1930]; 1. Erg.-Werk, S. 252 [1933].

6) P. P. T. Sah u. C.-H. Tien, Journ. Chin. chem. Soc. **4**, 490 [1936].

7) P. P. T. Sah u. K.-H. Yuin, Journ. Chin. chem. Soc. **5**, 129 [1937].

8) L. F. Fieser, „Chemistry of Natural Products Related by Phenanthrene“, Journ. Amer. chem. Soc., Monographie, S. 111—186 [1936].

9) H. Lettré u. H. H. Inhoffen, „Über Sterine, Gallensäuren u. verwandte Naturstoffe“, S. 14, 97, 110, 121, 312 [1936].

10) R. E. Marker, Journ. Amer. chem. Soc. **57**, 1755 [1935]; R. E. Marker, F. C. Whitmore u. O. Kamm, Journ. Amer. chem. Soc. **57**, 2358 [1935].

11) L. Ruzicka, H. Wirz u. J. Meyer, Helv. chim. Acta **18**, 998 [1935].