

und mehr durch Abscheidungen verdickende Masse, bis schließlich fast der ganze Kolbeninhalt erstarrte. Das etwas harzige, rotgelbe Reaktionsprodukt wurde mit 30–40 ccm Methanol geschüttelt. Hierbei wurde der harzige Anteil mit rotgelber Färbung gelöst und es hinterblieb ein blaßgelbes krist. Pulver, welches abgesaugt und mit Methanol gewaschen wurde. Danach versetzte man dieses krist. Gemisch von Isonicotinsäure und Bis- $[\gamma\text{-pyridyl}]$ -glykol (II) mit Natriumcarbonat-Lösung bis zur alkal. Reaktion, saugte den ungelöst bleibenden Anteil des Glykols ab und wusch mit Wasser und Methanol nach; 1.5 g II. Auskochen des Rückstands mit 50 ccm Wasser führte nach Abkühlen der Lösung zu einer kleinen Menge farbloser Nadeln der niedrigschmelzenden Form von II; Schmp. 178–180°. Der ungelöst gebliebene Anteil wurde aus mehr kochendem Wasser unter Kohlezusatz umkristallisiert; farblose, wohlausgebildete Oktaeder vom Schmp. 214°.

$C_{12}H_{12}O_2N_2$ (216.2) Ber. C 66.65 H 5.59 N 12.96

Gef. C 66.42 H 5.55 N 12.87 (Präp. vom Schmp. 214°)

Gef. C 66.70 H 5.56 N 12.97 (Präp. vom Schmp. 178–180°)

Der in der Natriumcarbonat-Lösung gelöste Anteil des Reaktionsproduktes wurde durch Ansäuern mit Salzsäure bis pH 3.8 wieder ausgefällt und aus siedendem Wasser unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert; 2 g Isonicotinsäure vom Schmp. 315 bis 317° (Subl.) im zugeschmolzenen Rohr.

Die methanol. Lösung der gelbroten, harzigen Anteile des Reaktionsproduktes wurde eingedampft. Das zurückbleibende Harz machte mengenmäßig den Hauptanteil des Reaktionsproduktes aus. Beim Stehen an der Luft schieden sich nach und nach noch weitere Mengen Isonicotinsäure und Glykol II aus.

γ -Pyridinaldehyd aus Bis- $[\gamma\text{-pyridyl}]$ -glykol: 4.3 g II (Schmp. 214°) wurden in 10 ccm Eisessig gelöst bzw. suspendiert und mit 10.2 g Bleitetraacetat bei Zimmertemperatur $\frac{1}{4}$ Stde. geschüttelt. Unter schwacher Erwärmung ging die oxydative Spaltung des Glykols rasch vor sich. Nach Verdünnen mit 100 ccm Wasser wurde wasserfreies Natriumcarbonat bis zur alkal. Reaktion eingetragen und der gebildete Aldehyd mit Chloroform ausgeschüttelt (2×25 ccm). Nach Abdampfen des Chloroforms wurde der Aldehyd i. Vak. destilliert. Es wurden erhalten 3 g γ -Pyridinaldehyd vom Sdp.₃₅ 102 bis 103°; Ausb. 70% d. Theorie.

Durch Zusatz von $\frac{1}{2}$ ccm Wasser kristallisierte nach kurzer Zeit das farblose Hydrat des Aldehyds aus, das nach Absaugen und Trocknen an der Luft den Schmp. 78° zeigte.

$C_6H_5ON \cdot H_2O$ (125.1) Ber. C 57.59 H 5.64 N 11.20

Gef. C 57.88, 57.76 H 5.35, 5.46 N 10.78, 10.81

Die Glykol-Spaltung des niedrigschmelzenden Glykols II verlief völlig gleichartig. Aus 2.15 g II (Schmp. 178–180°) wurden 1.7 g γ -Pyridinaldehyd erhalten; Ausb. 79% d. Theorie.

152. Wolfram Block und Katharina Block: Synthese von ^{14}C -radioaktivem Mescaline

[Aus dem Max-Planck-Institut für Hirnforschung, Abteil. Konstitutionsforschung, Marburg/Lahn*)]

(Eingegangen am 4. April 1952)

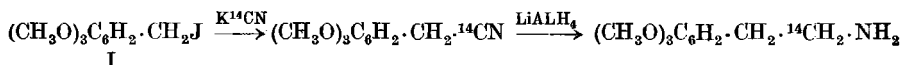
Es wird die Synthese von ^{14}C -markiertem Mescaline (β -Trimethoxyphenyl-äthylamin) hoher spezifischer Aktivität beschrieben.

Für unsere biochemisch-physiologische Probleme betreffenden Arbeiten erwies es sich als notwendig, radioaktives Mescaline hoher spezifischer Aktivität darzustellen. Unter dem Gesichtspunkt der radioaktiven Markierung wird eine Synthese in vielen Fällen grundsätzlich anders verlaufen müssen, als sie in

*) Leiter: Dr. Bernh. Patzig.

der organischen Chemie sonst üblich ist. Die Kostbarkeit des ^{14}C zwingt dazu, den Einbau im Verlaufe einer Synthese erst so spät wie möglich vorzunehmen, um Verluste an ^{14}C zu vermeiden. Es ist selbstverständlich, daß die nach dem Einbau des markierten Kohlenstoffes auszuführenden Schritte so durchgearbeitet werden, daß sie frei von Zufälligkeiten sind.

Aus den eben angeführten Gründen konnten die klassische Mescalinsynthese von E. Späth¹⁾ und andere spätere Synthesen^{2,3,4)} nicht zur Anwendung kommen. Es gelang uns, den Einbau über eine einfache Nitril-Synthese nach Kolbe, mit nachfolgender Reduktion zur Base, zu leiten⁵⁾.



Als radioaktives Ausgangsprodukt standen 704 mg $\text{Ba}^{14}\text{CO}_3$, entsprechend 9.5 Millicurie, zur Verfügung, die ohne Verdünnung mit inaktivem BaCO_3 verwandt werden sollten. Dies entspricht einer 4.4-proz. Anreicherung an ^{14}C und damit fast der überhaupt möglichen Anreicherungsgrenze von 5%⁶⁾. Das $\text{Ba}^{14}\text{CO}_3$ wurde zunächst mit 90-proz. Ausbeute nach einer Vorschrift von J. A. McCarter⁷⁾, in K^{14}CN übergeführt, das mit 3.4.5-Trimethoxy-benzyljodid (I) zur Umsetzung gelangte. Wir erhielten das Jodid nach den üblichen Methoden über das Chlorid aus dem Trimethoxybenzylalkohol, der in Anlehnung an die Vorschriften von E. Späth¹⁾ und M. Marx⁸⁾ dargestellt wurde.

Beschreibung der Versuche

3.4.5-Trimethoxy-benzylchlorid: In 33 ccm wasserfreiem Benzol werden 10 g 3.4.5-Trimethoxy-benzylalkohol gelöst (Fraktion 100–125°/0.01 Torr) und unter Eiskühlung und Rühren langsam trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Nach Beendigung der Reaktion trennt man vom schwarzen Bodensatz ab und verdampft das Lösungsmittel i. Vak. Der Rückstand enthält 10.5 g rohes Chlorid; die Reinigung erfolgt durch Erwärmen und Lösen in Cyclohexan. Weiße Plättchen vom Schmp. 49–50°.

3.4.5-Trimethoxy-benzyljodid (I): 0.8 g des Chlorides werden zu 0.56 g Natriumjodid in 3.2 ccm trockenem Aceton gegeben und kurz aufgeköcht. Nach Verdampfen des Lösungsmittels i. Vak. bei 40° Badtemperatur setzt man 10 ccm absol. Äther zu, filtriert vom Natriumchlorid ab und wäscht mit Äther nach. Nach dem Verdampfen des Äthers kristallisiert das Trimethoxy-benzyljodid aus; Ausb. 1 g. Man reinigt durch Schütteln mit etwas Quecksilber und dann wie beim Chlorid mit Cyclohexan; weiße Plättchen vom Schmp. 57–58° (Zers.). Das Jodid ist, auch unter Vorsichtsmaßnahmen, nur kurze Zeit haltbar.

Umsetzung des Trimethoxy-benzyljodids mit K^{14}CN : 704 mg $\text{Ba}^{14}\text{CO}_3$ (9.5 Millicurie) ergaben 213 mg K^{14}CN (8.55 Millicurie).

Zur Umsetzung mit dem Jodid löst man das K^{14}CN in 0.25 ccm kohlenstoffsaurem Wasser in einem 15-ccm-Zweihalskölbchen, dessen einer Schliff einen Mikrorückflußkühler mit Röhreinrichtung trägt. Man bringt das Kölbchen in ein 90°-Wasserbad, setzt die

¹⁾ Monatsh. Chem. **40**, 139 [1919].

²⁾ G. Hahn u. H. Wassmuth, B. **67**, 701 [1934].

³⁾ K. H. Slotta u. G. Szyszka, Journ. prakt. Chem. [2] **137**, 339 [1933].

⁴⁾ F. Benington u. R. D. Morin, Journ. Amer. chem. Soc. **73**, 1353 [1951].

⁵⁾ Siehe auch Dtsch. Reichs-Pat. 526172 [1931].

⁶⁾ H. Götze, Angew. Chem. **63**, 89 [1951].

⁷⁾ Journ. Amer. chem. Soc. **73**, 483 [1951]. ⁸⁾ A. **263**, 252 [1891].

Röhreinrichtung in Gang und gibt zunächst 2 ccm Alkohol zu der Lösung. Hierauf werden 30 Min. lang jede Minute 33 mg Trimethoxy-benzyljodid durch den Seiteneinsatz eingeführt; 10 Min. nach Beginn fügt man 0.5 ccm Alkohol hinzu. Ist alles Jodid eingetragten, wird noch 15 Min. auf 90° gehalten. Nach dem Abkühlen setzt man 5 ccm Benzol zu und destilliert bei 40° Badtemperatur i. Vak. das ternäre Gemisch Benzol—Alkohol—Wasser ab. Nach weiterem Zusatz von etwas Benzol wird durch eine kleine Glasfritte vom Kaliumjodid getrennt und mit Benzol nachgewaschen. Man überzeugt sich hier wie an anderen Stellen laufend vom Erfolg des Auswaschens unter dem Geiger-Müller-Zählrohr. Die Lösung wird mit Wasser ausgeschüttelt, und das Benzol unter Zusatz von Alkohol verdampft, um Wasserreste zu entfernen.

In Vorversuchen hatte sich herausgestellt, daß eine Reinigung des Cyanids unumgänglich für die Reduktion war. Da es unangenehm ist, Substanzen von so hoher Radioaktivität und so geringer Gewichtsmenge im Hochvakuum zu destillieren, versuchten wir eine Reinigung durch Ausschütteln mit Cyclohexan; dieses gab uns als einziges Lösungsmittel die Möglichkeit, die Destillation zu umgehen. Der Rückstand wird mit 5 ccm Cyclohexan 30 Min. geschüttelt; hierbei wird die Substanz fest. Man gießt das Cyclohexan ab und schmilzt das ¹⁴C-radioaktive Cyanid bei 80° i. Vak., um Reste des Lösungsmittels zu entfernen.

β-[3.4.5-Trimethoxy-phenyl]-äthyl-[α-¹⁴C]-amin (Mescalin). 1. Ansatz: Man löst das vorstehend beschriebene ¹⁴C-radioaktive Cyanid in einem kleinen Kölbchen in 15 ccm absol. Äther, verschließt und kühlt auf 0°. Nach Einführung eines Rührers werden langsam 25 ccm äther. Lithiumalanat-Lösung zuge tropft (1 ccm enthält 10 mg LiAlH₄). 5 Min. nach der Zugabe werden innerhalb von 10 Min. 0.4 ccm Wasser zugegeben. Nach Zusatz von weiteren 3 ccm Wasser und 0.4 ccm 2*n*NaOH wird auf 30° erwärmt und kräftig durchgeschüttelt. Das Aluminiumhydroxyd bleibt an der Glaswand haften, während der Äther, in dem sich die Base befindet, abgegossen werden kann. Man wäscht das Aluminiumhydroxyd mehrere Male mit Benzol aus, vereinigt Äther- und Benzolphasen nach der Filtration und verdampft im Vakuum. Der Rückstand wird mit 5 ccm Äther in einen Scheidetrichter gespült und mit 5 ccm Wasser versetzt. Man bringt mit 1/10*n* H₂SO₄ und der Glaselektrode die wäbr. Phase auf p_H 6, in der sich nun das in Äther unlösliche Mescalinsulfat befindet. Man schüttelt zweimal mit Äther aus und gibt die Ätherphasen zur Wiederholung der Reduktion zusammen. Es hatte sich ergeben, daß durch wiederholte Reduktion mit kleinen Mengen Lithiumalanat in der verwendeten Verdünnung die Ausbeute nicht wesentlich, aber merklich erhöht wurde. Nach Eindampfen der Ätherextrakte wird der Rückstand durch Benzol- und Alkoholdestillation entwässert. Nach Aufnahme in 15 ccm absol. Äther wird wie zu Beginn der Reduktion ein zweites und drittes Mal verfahren mit folgenden Änderungen:

2. Ansatz: Statt 25 ccm LiAlH₄-Lösung 20 ccm, statt 3 ccm Wasser zur Hydrolyse nur 2.5 ccm.

3. Ansatz: 15 ccm LiAlH₄-Lösung. Zu Beginn nur in 15 ccm Äther lösen; zur Hydrolyse 2 ccm Wasser.

Sämtliche Rückstände, die radioaktiven Kohlenstoff enthalten, werden sorgfältig für eine spätere Verbrennung zu BaCO₃ gesammelt.

Reinigung: Für die Reinigung des radioaktiven Mescalinsulfates hat sich der Weg über das Pikrat ausbeutemäßig nicht so gut bewährt wie folgende Aufarbeitung: Die gesammelten wäbr. Phasen werden dreimal mit 5 ccm Chloroform und einmal mit Cyclohexan gewaschen. Nach Eindunsten i. Vak wird der Rückstand mit 1 ccm absol. Alkohol verrührt, durch ein Mikrofilter abgesaugt und mit 1 ccm absol. Alkohol nachgewaschen. Man löst in wenig Wasser, macht mit Natronlauge alkalisch und schüttelt die Base mit Chloroform aus. Dann bringt man wie früher mit 1/10*n* H₂SO₄ auf p_H 6, trennt vom Chloroform ab und dunstet die wäbr. Phase i. Vak. ein.

Es wurden 180 mg radioaktives Mescalinsulfat erhalten, entspr. einer 20-proz. Ausbeute, bez. auf K¹⁴CN. Schmp. 183—186°, Misch-Schmp. mit Mescalinsulfat von Merck 183—186°.

C₁₁H₁₇O₃N·1/2 H₂SO₄·H₂O (278.3) Ber. C 47.47 H 7.24 O 34.49 N 5.03 S 5.76 OCH₃ 33.45
Gef. C 48.30 H 7.22 O 33.84 N 4.95 S 5.68 OCH₃ 32.93

Pikrat: Schmp. 217—218°.

Ausbeute an Radioaktivität: Die erhaltenen 180 mg radioaktives Mescalinsulfat müßten insgesamt 1.7 Millicurie enthalten, die spez. Aktivität müßte $9.45 \mu\text{C}/\text{mg}$ betragen. Wir prüften dies nach und verbrannten 0.25 mg des radioaktiven Mescalinsulfates mit 24.5 mg inakt. Mescalinsulfat zu BaCO_3 . Ein aliquoter Teil (2 mg) wurde nach der üblichen Bariumcarbonatzählmethode in gleichmäßiger Schichtdicke auf Aluminiumplättchen aufgebracht und unter dem Glimmerfensterzählrohr mit dem entsprechenden, verd. Ausgangsbariumcarbonat aus Harwell in gleicher Schichtdicke verglichen. Es ergab sich, daß unser Mescalinsulfat eine spez. Aktivität von $5.97 \mu\text{C}$ aufwies. Bei einem anderen Synthese-Ansatz wurde wahrscheinlich gemacht, daß der nicht erklärbare Aktivitätsverlust von $3.48 \mu\text{C}/\text{mg}$ bei der Reduktion auftritt.

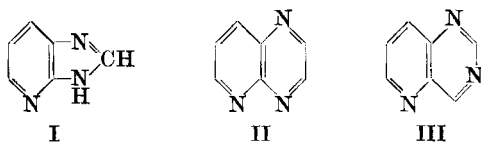
153. Friedhelm Korte: Synthese purinähnlicher Heterocyklen*)

[Aus dem Organisch-chemischen Institut der Universität Göttingen]

(Eingegangen am 7. April 1952)

Es wird über die Synthese von Imidazolo-pyridinen, Pyridino-pyrazinen und Pyridino-pyrimidinen berichtet. Für das Xanthopterin wurde eine vereinfachte Synthese gefunden, ferner wurden das 8-Phenyl-isoxanthopterin und das 9-Phenyl-xanthopterin dargestellt.

Im Rahmen der Arbeiten von H. Lettré¹⁾ über die Konstitutionsabhängigkeit der Mitosegiftwirkung beim Trypaflavin ergab sich die Notwendigkeit der Darstellung von Substanzen, die als abgewandelte Purine oder Pteridine angesehen werden können. Auf Veranlassung von Hrn. Professor H. Lettré²⁾ habe ich einige Verbindungen dargestellt, die sich vom Purin, bzw. Pteridin-System dadurch unterscheiden, daß ein N-Atom des Ringsystems durch CH ersetzt ist. Von Roblin und Mitarbb.³⁾ wurde ein 8-Aza-guanin dargestellt, in dem umgekehrt ein Ring-C-Atom durch ein weiteres N-Atom ersetzt ist. Es wurden nun Derivate des Imidazolo-[5'.4':2.3]-pyridin (I), des 2.3-Pyridino-pyrazins (II), und des 2.3-Pyridino-pyrimidins (III) dargestellt.



Imidazolo-[5'.4':2.3]-pyridine

Das Ausgangsmaterial für die Darstellung der Imidazolo-[5'.4':2.3]-pyridine ist das 2.3-Diamino-pyridin (IV), das Tschitschibabin⁴⁾ durch Reduktion des 2-Amino-3-nitro-pyridins (VII) dargestellt hat.

*) Auszug aus der Dissertat. von F. Korte, Göttingen 1948, z.Zt. Biochem. Abteil. des Chem. Staatsinstituts der Universität Hamburg.

¹⁾ Angew. Chem. **60**, 164 [1948], **63**, 421 [1951]; Ergebnisse der Physiologie **46**, 379 [1950].

²⁾ Hrn. Prof. Dr. H. Lettré möchte ich auch an dieser Stelle für sein liebenswürdiges Interesse, das er dieser Arbeit entgegenbrachte, herzlich danken.

³⁾ R. Roblin, A. Lampen u.a., Journ. Amer. chem. Soc. **67**, 290 [1945].

⁴⁾ A. E. Tschitschibabin u. A. W. Kirsanow, B. **60**, 766 [1927].