

DIE WISSENSCHAFT

SAMMLUNG VON EINZELDARSTELLUNGEN AUS DEN GEBIETEN DER NATURWISSENSCHAFT UND DER TECHNIK

BAND 51

DER HEUTIGE STAND DER SYNTHESE

VON

PFLANZENALKALOIDEN

VON

DR. HUGO BAUER



SPRINGER FACHMEDIEN WIESBADEN GMBH

DER HEUTIGE STAND DER SYNTHESE
VON
PFLANZENALKALOIDEN

VON
DR. HUGO BAUER
PRIVATDOZENT AN DER KGL. TECHNISCHEN HOCHSCHULE
STUTTGART



SPRINGER FACHMEDIEN WIESBADEN GMBH

ISBN 978-3-322-98170-7 ISBN 978-3-322-98841-6 (eBook)
DOI 10.1007/978-3-322-98841-6

Alle Rechte,
namentlich das Recht der Übersetzung in fremde Sprachen, vorbehalten.

© 1913 Springer Fachmedien Wiesbaden
Ursprünglich erschienen bei Friedr. Vieweg & Sohn, Braunschweig, Germany 1913.
Softcover reprint of the hardcover 1st edition 1913

VORWORT.

Die Mannigfaltigkeit, mit welcher die belebte Natur in der Bildung von chemischen Stoffen arbeitet, ist in der Alkaloidchemie besonders deutlich. Die Alkaloide sind mehr oder weniger kompliziert aufgebaute Substanzen, deren chemische Struktur in vielen Fällen erst durch langjährige und mühevollere Untersuchung aufgeklärt werden konnte; in anderen Fällen ist es trotz zahlreicher Arbeiten noch nicht möglich, eine eindeutige Strukturformel aufzustellen. Es ist natürlich, daß auch einer Synthese einzelner Alkaloide sehr große Schwierigkeiten entgegenstehen. Zu ihrer Verwirklichung reichen eben mitunter die bisher bekannten Arbeitsmethoden der organischen Chemie nicht aus und man ist genötigt, nach neuen Reaktionen zu suchen. Immerhin hat sich im Laufe der Jahre die Anzahl der den verschiedenen Körperklassen angehörenden und synthetisch aufgebauten Alkaloide wesentlich vermehrt. Der vorliegende 51. Band der Sammlung Wissenschaft bezweckt eine Zusammenstellung der Resultate, welche in dieser Richtung bis heute erzielt worden sind.

INHALTSVERZEICHNIS.

	Seite
Konstitution der Alkaloide	8
Synthese der Alkaloide	16
I. Alkaloide der Pyridingruppe	17
Coniin	18
Piperin	22
Arecaidin und Arecolin	25
Trigonellin	30
Nicotin	32
II. Alkaloide der Tropangruppe	37
Tropaine	53
Atropin	53
Hyoscyamin	55
Tropacocain	57
Cocain	57
Cinnamoylcocain	66
Truxilline	66
Tropaine	69
III. Alkaloide der Isochinolingruppe	70
Papaverin	70
Laudanosin	74
Berberin	79
Narkotin	83
Hydrastin	92
Stachydrin (Anhang)	95
IV. Alkaloide der Puringruppe	97
Coffein	98
Theobromin	109
Theophyllin	113
V. Oxyphenylalkylaminbasen	117
p-Oxyphenyläthylamin	118
Hordenin	121

	Seite
VI. Übergänge der einzelnen Alkaloide ineinander	124
A. Übergang aus der Benzylisochinolinreihe in die Phenanthrenreihe	126
B. Übergänge der Opiumalkaloide ineinander	129
C. Hydrastinin aus Berberin	131
VII. Synthese von Spaltungsprodukten der Alkaloide	131
1. Synthese der racemischen Chinoloiponsäure	132
2. Synthese des Chinuclidins aus γ -Pikolin	135
3. Synthese des Cinchonins aus Cinchotoxin	136
4. Synthese des Morpholchinons aus Phenanthren	137
5. Synthese des beim Abbau des Thebenins erhaltenen 3,4-Dimethoxy-8-äthoxyphenanthrens	138
Literaturübersicht	142
Sachregister	143

(Scheiblers Reagens), Phosphorantimonsäure, Kaliumquecksilberjodid (Mayers Reagens), Kaliumkadmiumjodid (Marmés Reagens), Kaliumwismutjodid (Dragendorffs oder Krauts Reagens) oder Jodjodkalium.

Organische Alkaloidreagenzien sind z. B. Gerbsäure, Pikrinsäure oder Pikrolonsäure.

Die Farbreaktionen der Alkaloide sind noch weniger allgemeiner Natur als die Fällungsreaktionen, sie sind spezifisch für gewisse Alkaloide. In dieser Gruppe von Reaktionen spielt die Schwefelsäure eine wichtige Rolle, auch die Salpetersäure gibt mit einzelnen Alkaloiden charakteristische Färbungen. Dann kommen noch einige Reagenzien in Betracht, welche aus Schwefelsäure bestehen, die andere Stoffe gelöst enthält, z. B. Fröhdes Reagens, welches Molybdänschwefelsäure ist, Erdmanns Reagens, welches konzentrierte Schwefelsäure mit einem geringen Zusatz von konzentrierter Salpetersäure ist, oder die Vanadinschwefelsäure, bei welcher die Vanadinsäure der zugesetzte Körper ist.

In der vorstehenden Tabelle ist die Art der Färbung einiger wichtiger Alkaloide mit den vier vorgenannten Reagenzien und mit konzentrierter Salpetersäure zusammengestellt.

Konstitution der Alkaloide.

Nachdem man die Alkaloide als chemisch einheitliche Körper erkannt hatte, ging das Bestreben der Chemiker danach, den molekularen Aufbau derselben klarzulegen. Ist dies erreicht, dann kann man noch einen Schritt weiter gehen und daran denken, den betreffenden Körper synthetisch herzustellen. Es hat sich aber bald gezeigt, daß man es bei diesen Naturprodukten mit sehr komplizierten Verbindungen zu tun hat und daß es langjähriger und eingehender Untersuchungen bedarf, um eine eindeutige Strukturformel dafür aufstellen zu können. Immerhin ist dies heutzutage bei einer großen Anzahl von Alkaloiden möglich. Hierbei hat sich ergeben, daß die Alkaloide den verschiedensten Körperklassen angehören können. Es läßt sich infolgedessen auch für diese Arbeitsrichtung kein bestimmter Untersuchungsgang, kein Schema, aufstellen, der Chemiker ist vielmehr gezwungen, unter Umständen alle Erfahrungen, welche auf dem Gebiete der organischen Chemie gemacht worden sind,

hier zu verwerten. Aus der Fülle der hierfür in Betracht kommenden Reaktionen lassen sich aber einige allgemeine auswählen, welche im Verein mit bestimmten speziellen Verfahren zu dem gewünschten Ziele führen.

Um einen Einblick in den Aufbau dieser Körper zu erhalten, ist man gezwungen, zuerst solche Reaktionen anzuwenden, durch welche das Molekül in einfachere Verbindungen, womöglich von bekannter Konstitution gespalten wird. Man nennt dies den Abbau eines Alkaloids. Für diesen Zweck besitzt der Chemiker verschiedene Reaktionen, unter denen in den speziellen Fällen ausgewählt werden muß, denn die gleiche Reaktion kann bei zwei verschiedenen Alkaloiden verschieden wirken. In dem einen Falle wirkt das betreffende Reagens zu heftig, es geht der Abbau zu weit, so daß man aus den Spaltungsprodukten keine Schlüsse auf die Konstitution des Ausgangsmaterials mehr ziehen kann. In dem anderen Falle verläuft dieselbe Reaktion gemäßiger, man erhält Spaltstücke, deren Konstitution bekannt ist und durch deren Bildung im günstigsten Falle die Konstitution schon aufgeklärt sein kann, oder wenigstens sich mit Hilfe einiger einfachen Reaktionen leicht aufklären läßt.

Es sollen nun im folgenden einige Reaktionen aufgezählt werden, welche schon nutzbringend zur Konstitutionsbestimmung in der Alkaloidchemie Verwendung gefunden haben.

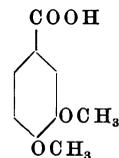
1. Einwirkung von Wasser, Säuren und Basen (Verseifung). Bei einigen Pflanzenalkaloiden gibt schon das Erhitzen mit Wasser, Säuren oder Basen über die Konstitution wertvollen Aufschluß. Dieselben werden hierbei meistens in einen stickstofffreien und in einen stickstoffhaltigen Anteil zerlegt. Diese Zerlegung erfolgt unter Aufnahme von Wasser, sie entspricht also einer Verseifung. Der stickstofffreie Anteil ist eine Säure, man erhält beim Piperin die Piperinsäure, beim Atropin die Tropasäure, beim Cocain die Benzoesäure. Der stickstoffhaltige Anteil ist meist komplizierter zusammengesetzt und muß erneuten Untersuchungen unterzogen werden.

Im ersten Beispiel ist die COOH-Gruppe der Piperinsäure mit einer basischen Gruppe, einer NH-Gruppe, in den anderen Beispielen mit einer alkoholischen Hydroxylgruppe in Verbindung getreten, das Piperin gehört also in die Gruppe der Säureamide, das Atropin oder Cocain zu den Estern.

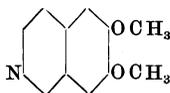
Bei einigen selteneren Alkaloiden kommt es auch vor, daß der stickstofffreie Bestandteil ein Zucker ist, wie z. B. beim Solanin, man spricht in diesem Falle von einem sog. Glucoalkaloid.

2. Zinkstaubdestillation. Das betreffende Alkaloid wird mit Zinkstaub in Wasserstoffatmosphäre erhitzt und das überdestillierende Produkt gesammelt. Der Zinkstaub wirkt im allgemeinen reduzierend, vor allem entzieht er sauerstoffhaltigen Verbindungen den Sauerstoff. Wenn man jedoch Verbindungen, welche reich an Wasserstoff sind, also sehr stark hydrogenisierte Verbindungen, dieser Reaktion unterwirft, so kann der Zinkstaub auch dehydrogenisierend wirken. Mit Hilfe dieser Reaktion erhielt man bei einer ganzen Anzahl von Alkaloiden Pyridin oder dessen Homologe, so bei Nicotin, Coniin, Brucin, Strychnin, Narcotin, bei anderen hat man auch stickstofffreie Produkte erhalten, z. B. beim Morphin das Phenanthren.

3. Kalischmelze. Das betreffende Alkaloid wird mit Ätzkali geschmolzen, man erhält dann vorzugsweise stickstoffhaltige Substanzen, die Chinalkaloide liefern hierbei Chinolin oder Derivate desselben. Das Paperaldin, das Oxydationsprodukt des Papaverins, welches ohne Sprengung der Kohlenstoffkette entstanden ist, liefert dabei Veratrumsäure und Dimethoxyisochinolin:



Veratrumsäure

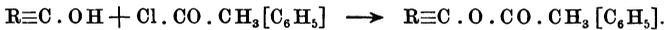


Dimethoxyisochinolin

4. Nachweis von OCH_3 - bzw. NCH_3 -Gruppen. Diese Reaktion ist für die Alkaloidchemie außerordentlich wichtig, weil wir sehr viele Alkaloide kennen, welche Methoxygruppen enthalten oder am Stickstoff methyliert sind. Das Prinzip dieser Bestimmung beruht darauf, die Methylgruppe durch Einwirkung von Jodwasserstoff in Jodmethyl überzuführen, das letztere wird dann durch alkoholische Silbernitratlösung umgesetzt und das gebildete Jodsilber kann gewogen werden. Aus der Menge des letzteren kann man auf die Anzahl der Methylgruppen schließen. Da nun die Methylgruppen sich mit Jodwasserstoff verschieden leicht

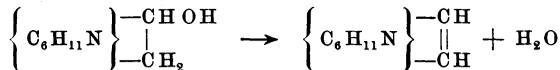
umsetzen, je nachdem sie an Sauerstoff oder Stickstoff gebunden sind, so kann man auch mit dieser Methode CH_3O neben CH_3N bestimmen.

5. Bestimmung der Funktionen des Sauerstoffs. Der Sauerstoff ist in den Alkaloiden in den überwiegenden Fällen in Form von Äthersauerstoff enthalten und wird dann durch den Nachweis der Methoxygruppe nach Herzig und Meyer bestimmt. In anderen Fällen kann er aber auch in Form einer freien alkoholischen oder phenolischen Hydroxylgruppe enthalten sein. Zum Nachweis dieser in einem Alkaloid benutzt man eben die bekannten Reaktionen des Acetylierens und Benzoylierens, d. h. man verestert die Hydroxylgruppe mit Hilfe von Acetylchlorid oder Benzoylchlorid, nach folgender Gleichung:



In manchen Fällen kann man auch die alkoholische Hydroxylgruppe in Form von Wasser abspalten, man erhält auf diese Weise sogenannte Anhydroverbindungen.

Diese Wasserabspaltung läßt sich mit Eisessig und Schwefelsäure erreichen. Ladenburg erhielt auf diese Weise aus dem Tropin das Tropicidin, bzw. nach der neuen Nomenklatur der Tropanreihe aus dem Tropanol das Tropen:



In anderen Fällen gelingt die Wasserabspaltung nicht so leicht, man muß das betreffende Alkaloid daher zuerst mit Phosphorpentachlorid und nachher mit alkoholischem Kali behandeln. Königs konnte auf diesem Wege vom Chinin und Cinchonin zu dem Chinen und Cinchen gelangen.

Vereinzelt kommt auch in den Alkaloiden der Sauerstoff in Form einer Ketogruppe vor und läßt sich dann durch Hydroxylamin oder Phenylhydrazin bestimmen. Diesen Fall hat man z. B. bei dem Methylgranatonin und beim Narcein.

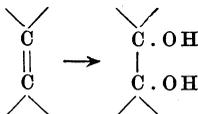
Mit besonderem Vorteil hat Willstätter eine Ketogruppe durch Oxydation der sekundären Hydroxylgruppe in dem Tropin (Tropanol) erst eingeführt und durch weitere Umsetzungen, welche er mit dem so erhaltenen Keton ausführte, die Stellung dieser sekundären Hydroxylgruppe im Tropanring nachgewiesen. Das

so erhaltene Tropanon gab nämlich eine Di-isonitro- und eine Dibenzalverbindung, so daß also in dem Tropanon die Atomgruppierung $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_2-$ und demnach in dem Tropin (Tropanol) diejenige $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2-$ vorhanden sein muß.

6. Oxydative Spaltung. Als Reagenzien zur oxydativen Spaltung kommen in erster Linie in Betracht Kaliumpermanganat, Chromsäure, Salpetersäure, Wasserstoffsperoxyd. Die geeignetsten Angriffsstellen im Alkaloidmolekül sind etwa vorhandene Äthylenbindungen, $>\text{C}=\text{C}<$, ferner die Carbinolgruppe, $>\text{C}<\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \text{OH} \end{smallmatrix}$ oder die Methyliminogruppe $>\text{N}-\text{CH}_3$.

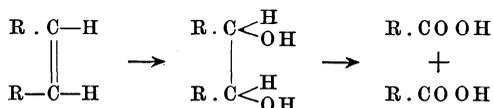
Das Kaliumpermanganat greift besonders leicht die Äthylenbindungen an. Die zuerst entstehenden Oxydationsprodukte sind Glykole.

Es werden von der Äthylenbindung zwei HO-Gruppen aufgenommen.



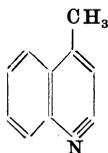
Vielfach zeigt auch das Kaliumpermanganat die Eigenschaft in der Gruppierung $>\text{N} \cdot \text{CH}_3$, welche ja in den Alkaloiden häufig vorkommt, die Methylgruppe wegzuoxydieren.

Die Wirkung der Chromsäure besteht häufig in einer Spaltung des Moleküls. Besonders leicht werden die durch Oxydation der Äthylenbindung mit Kaliumpermanganat erhaltenen Glykole durch Chromsäure in zwei Säuren gespalten:

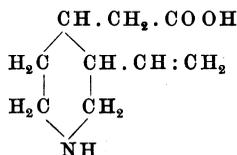


Als besonderes Beispiel für die spaltende Wirkung der Chromsäure soll das Hydrastin angeführt werden. Die beiden Spaltungsprodukte sind das Hydrastinin und die Opiansäure, das erstere ist der stickstoffhaltige Anteil des Hydrastinmoleküls, und zwar ein Aminoaldehyd, die letztere das stickstofffreie Produkt, eine Aldehydsäure:

7. Hydrolytische Spaltung. Hydrolytische Spaltungen sind solche Reaktionen, bei denen unter Aufnahme der Elemente des Wassers eine Spaltung des betreffenden Moleküls stattfindet. Hierher gehören natürlich auch die unter 1. angeführten Reaktionen der Verseifung. Unter diesem Abschnitt soll jedoch derjenigen Spaltungen gedacht sein, bei denen die beiden Spaltungsprodukte nicht aus Alkohol und Säure oder Amin und Säure bestehen, sondern vielmehr bei denen unter der Einwirkung des Wassers eine Spaltung in zwei Körper erfolgt, ohne daß das Ausgangsprodukt aus den beiden Spaltungsprodukten durch Wasserentziehung wieder hergestellt werden kann. Die bekannteste derartige Spaltung ist diejenige, welche Königs bei dem durch Anhydrierung des Cinchonins erhältlichen Cinchen mit Phosphorsäure ausgeführt hat und die zu dem Merochinen und dem Lepidin geführt hat.



Lepidin



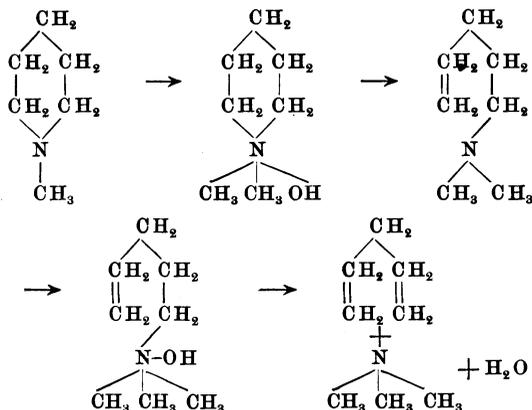
Merochinen

8. Erschöpfende Methylierung. Die Methode der erschöpfenden Methylierung, welche bei der Konstitutionsbestimmung von Alkaloiden mit ganz besonderem Erfolge verwendet wurde, stammt von A. W. Hofmann.

Dieser Chemiker hat beobachtet, daß die quaternären Ammoniumbasen beim Erhitzen für sich oder mit Alkalien in Trialkylamin und ungesättigte Kohlenwasserstoffe zerfallen:



Diese Beobachtung übertrug er auch auf die zyklischen Basen. Man hat nur nötig, die betreffenden Basen über die Dimethylbasen zu den Ammoniumbasen zu methylieren. Werden die letzteren mit Kaliumhydroxyd erhitzt, so findet auch hier die Bildung von Trimethylamin statt, und nebenbei entsteht ein doppelt ungesättigter Kohlenwasserstoff mit offener Kohlenstoffkette. Aus Piperidin entsteht das Piperylen, wobei die Reaktion nach den Untersuchungen von Ladenburg folgende Phasen durchläuft:

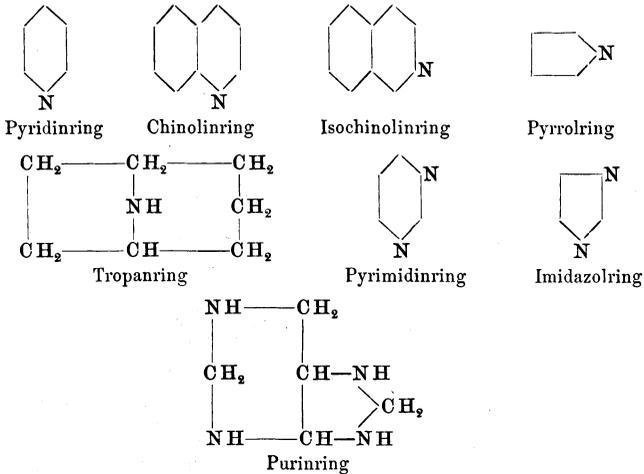


Auf diese Weise hat A. W. Hofmann aus dem Coniin das Conyryn erhalten. Von den übrigen Fällen, bei denen diese Methode der Konstitutionsbestimmung der Alkaloide vorzügliche Dienste geleistet hat, sei nur noch der Abbau der Tropinsäure zu einer zweifach ungesättigten Dicarbonsäure erwähnt. Willstätter reduzierte diese letztere zu der n-Pimelinsäure und konnte dadurch nachweisen, daß in der Tropinsäure und damit auch in dem Tropin (Tropanol) ein Ringsystem von sieben Kohlenstoffatomen in unverzweigter Reihe enthalten ist.

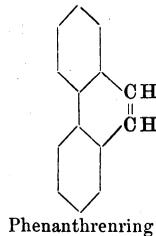
Wenn die im vorstehenden beschriebenen Reaktionen für die Konstitutionsbestimmung der Alkaloide auch nur ganz allgemeiner Natur sind und in den meisten Fällen nur Abbauprodukte liefern, welche für weitere Einwirkungen leichter zugänglich sind, so geben sie doch schon manchen wertvollen Einblick in den Bau des Moleküls.

Königs faßte die Alkaloide durchgehends als Derivate des Pyridins auf. Die späteren Untersuchungen haben aber ergeben, daß eine solche einfache Einteilung nicht möglich ist, daß es vielmehr Alkaloide gibt, welche sich gar nicht auf eine einzige Muttersubstanz zurückführen lassen, bei welchen vielmehr mehrere kombinierte Ringsysteme anzunehmen sind. Die Definition der Alkaloide nach dem heutigen Stande der Untersuchung ist folgende: die Alkaloide sind eine Klasse von stickstoffhaltigen organischen Verbindungen, welche den Stickstoff teils in offener Kette, teils, und zwar in den zahlreicheren Fällen, in Form stickstoffhaltiger Ringsysteme enthalten.

Die wichtigsten Ringsysteme, welche in den Alkaloiden angenommen werden, sind in folgender Übersicht zusammengestellt:



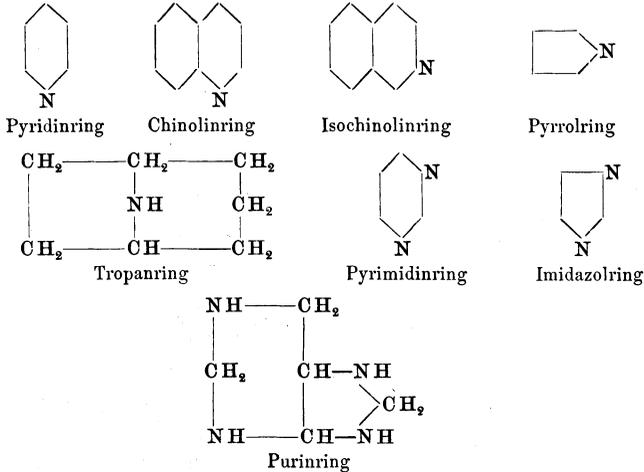
Bei der wichtigen Gruppe des Morphins und seiner Verwandten wird der stickstofffreie Phenanthrenring als Grundlage angenommen:



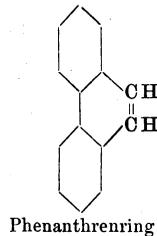
Synthese der Alkaloide.

Von der Klarlegung des molekularen Aufbaues der einzelnen Pflanzenbase bis zum künstlichen Aufbau des Moleküls, bis zur Synthese des betreffenden Alkaloids, ist noch ein weiter Weg. Es mußten teilweise erst neue Methoden ersonnen werden, mit Hilfe derer man die einzelnen Teile zu dem Ganzen zusammenbauen konnte, teilweise auch vorhandene Methoden modifiziert werden, da sie sich bei solch speziellen Fällen nicht ohne weiteres verwenden ließen.

Die wichtigsten Ringsysteme, welche in den Alkaloiden angenommen werden, sind in folgender Übersicht zusammengestellt:



Bei der wichtigen Gruppe des Morphins und seiner Verwandten wird der stickstofffreie Phenanthrenring als Grundlage angenommen:



Synthese der Alkaloide.

Von der Klarlegung des molekularen Aufbaues der einzelnen Pflanzenbase bis zum künstlichen Aufbau des Moleküls, bis zur Synthese des betreffenden Alkaloids, ist noch ein weiter Weg. Es mußten teilweise erst neue Methoden ersonnen werden, mit Hilfe derer man die einzelnen Teile zu dem Ganzen zusammenbauen konnte, teilweise auch vorhandene Methoden modifiziert werden, da sie sich bei solch speziellen Fällen nicht ohne weiteres verwenden ließen.

Ist dann im Laboratorium die Synthese einer physiologisch wichtigen Pflanzenbase gelungen, dann bedarf es noch mancher Arbeit, mancher Umänderung des Verfahrens, um die Synthese auch praktisch, also fabrikmäßig durchzuführen. In den weitaus häufigsten Fällen ist eine solche Synthese viel zu teuer, als daß sie mit den Naturprodukten erfolgreich in Konkurrenz treten könnte. Und so sind es nur einige wenige Pflanzenalkaloide, welche technisch auf synthetischem Wege hergestellt werden.

Im folgenden werden nun die einzelnen Pflanzenalkaloide, von denen eine Synthese durchgeführt ist, in dieser Richtung besprochen. Die Einteilung des Stoffes erfolgt in der allgemein üblichen Weise; es werden daher folgende Kapitel eingehalten werden:

- | | |
|--------------------------------|------------------------------|
| I. Alkaloide d. Pyridingruppe, | V. Oxyphenylalkylaminbasen, |
| II. „ „ Tropangruppe, | VI. Übergänge der einzelnen |
| III. „ „ Isochinolingruppe, | Alkaloide ineinander, |
| IV. „ „ Puringruppe, | VII. Synthese von Spaltungs- |
| | produkten der Alkaloide. |

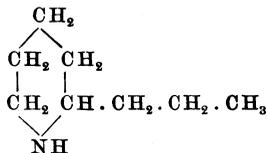
Bei der Synthese selbst unterscheidet man zwischen sogenannter Totalsynthese und zwischen partieller Synthese. Streng genommen müßten bei einer totalen Synthese die Ausgangsmaterialien die Elemente sein. Einer solchen stellen sich aber große Schwierigkeiten in den Weg. Man betrachtet vielmehr eine Synthese schon dann als total, wenn man das Pflanzenalkaloid aus solchen Verbindungen aufbauen kann, welche ihrerseits sich ebenfalls synthetisch erhalten lassen.

Die einfachste partielle Synthese besteht in der Wiedervereinigung der bei der Spaltung des Pflanzenalkaloids erhaltenen Produkte, z. B. die Bildung des Atropins aus dem Tropanol (Tropin) und der Atropasäure. Diese Art der Synthese kann dadurch praktische Bedeutung erlangen, daß man die dem Hauptalkaloid strukturell so nahestehenden Nebenalkaloide in gewisse Spaltungsprodukte zerlegt und diese nun so wieder aufbaut, daß das geschätzte Hauptalkaloid entsteht. Als Beispiele seien hier die verschiedenen Alkaloide der Tropanreihe erwähnt.

I. Alkaloide der Pyridingruppe.

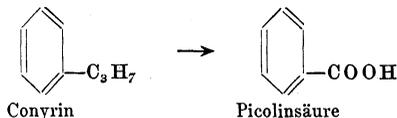
Vom synthetisch-chemischen Gesichtspunkt aus sind in dieser Gruppe zu behandeln das Coniin, Arecaidin, Arecolin, Trigonellin, Piperin und Nicotin.

Coniin.



Das Coniin beansprucht in der Alkaloidchemie ein besonderes Interesse, da es dasjenige Pflanzenalkaloid ist, welches als erstes synthetisch dargestellt werden konnte, und zwar wurde diese Synthese von Ladenburg im Jahre 1886 ausgeführt.

Das Coniin findet sich in den Samen des Wasserschierlings, *Conium maculatum*, neben den ihm nahestehenden Basen N-Methylconiin, γ -Conicein, Conhydrin und Pseudoconhydrin: Es ist optisch-aktiv, und zwar rechtsdrehend, $[\alpha]_D = 18,3^0$. Für die Konstitution war die Beobachtung A. W. Hofmanns¹⁾ wichtig, welcher bei der Destillation des Coniins über Zinkstaub eine 6 At. Wasserstoff weniger enthaltende Base, das sogenannte Conyryn, erhielt, von dem er dann durch Oxydation mit Kaliumpermanganat zu der Picolinsäure, der α -Pyridincarbonsäure, gelangen konnte. Er sprach daher das Conyryn als ein Propyl- oder Isopropylpyridin an.



Reduziert man das Conyryn mit Jodwasserstoffsäure, so geht es in das optisch-inaktive, racemische Coniin über.

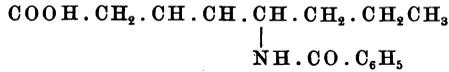
Durch die Reduktion des d-Coniins mit Jodwasserstoffsäure wird dasselbe bei genügend langer Einwirkung in Ammoniak und Octan gespalten²⁾. Bei der erschöpfenden Methylierung entsteht neben Trimethylamin und Wasser das Conylen: eine stickstofffreie, ungesättigte Verbindung der Konstitution



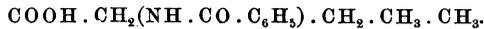
¹⁾ A. W. Hofmann, Berl. Ber. **17**, 825 (1884).

²⁾ Derselbe, ebenda **18**, 1 (1885).

Das Benzoylconiin liefert bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat die δ -Aminobenzoyloctansäure¹⁾

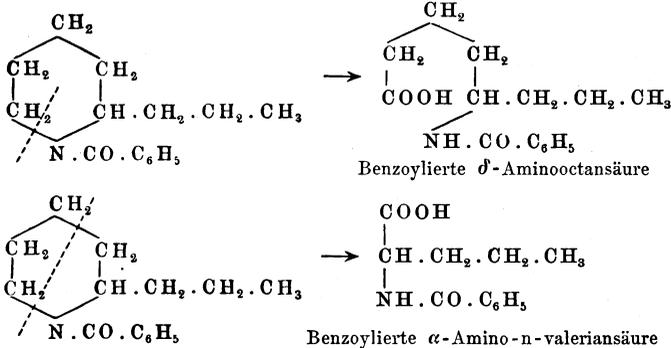


und die benzylierte α -Amino-n-valeriansäure



Diese Resultate führten zu der Strukturformel des Coniins als ein α -n-Propylpiperidin.

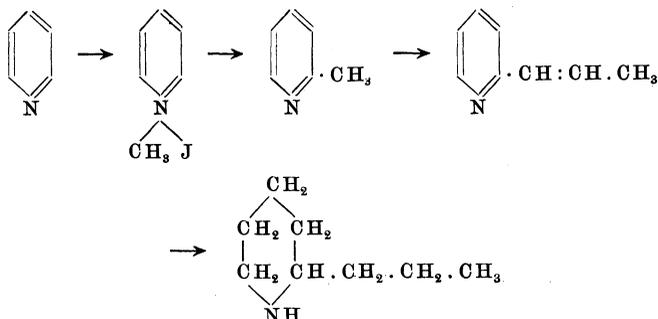
Die letztgenannte Oxydation läßt sich dann durch folgende Formelbilder erklären:



Es ist also durch die Bildung eines Derivates der normalen Valeriansäure auch der Beweis erbracht, daß die Seitenkette in dem Coniin eine n-Propylgruppe ist.

Die Synthese des Coniins wurde, wie schon erwähnt, von Ladenburg durchgeführt. Er ging dabei vom Pyridin aus, führte dieses mit Jodmethyl in das Pyridinjodmethylat über, bei welchem dieses durch Erhitzen auf 300° die Methylgruppe vom Stickstoff zu dem diesem benachbarten Kohlenstoffatom wandert. Man erhält auf diese Weise das α -Methylpyridin, das sogenannte α -Picolin. Dieses läßt sich durch Erhitzen in geschlossenen Röhren mit Acetaldehyd zu dem α -Allylpyridin kondensieren, und wenn man das letztere mit Natrium und Alkohol reduziert, erhält man das α -Propylpyridin, das dl-Coniin:

¹⁾ Baum, Berl. Ber. 19, 502 (1886).



Dieses inaktive, racemische Coniin hat Ladenburg mit Hilfe von Weinsäure in das d- und das l-Coniin spalten können. Er erhielt hierbei eine Base, welche in ihren Eigenschaften völlig mit dem Coniin übereinstimmte, nur zeigte sie gegenüber dem letzteren ein etwa um 4° größeres Drehungsvermögen, welches zuerst auf ein nicht vollkommen reines Präparat zurückgeführt wurde. Bei einer erneuten Untersuchung hat sich aber ergeben, daß das auf diese Weise erhaltene Produkt ein Isomeres des d-Coniins ist und sich durch Erhitzen auf 300° in das d-Coniin umwandelt. Ladenburg nennt es Isoconiin. Zur Darstellung¹⁾ desselben wird α -Picolin mit molekularen Mengen von Acetaldehyd, welches mit dem gleichen Volumen Wasser vermischt ist, abweichend von der früheren Darstellungsmethode im Autoklaven auf 150° erhitzt. Man erhält auf diese Weise das Methylpicolylalkin,



und isoliert dieses aus dem Reaktionsprodukt in der Weise, daß man zuerst schwach alkalisch macht und den unveränderten Aldehyd und das α -Picolin mit Wasserdampf abdestilliert. Der Rückstand wird dann stark alkalisch gemacht und mit Chloroform ausgezogen. Nach dem Abdestillieren des Chloroforms wird im Vakuum rektifiziert.

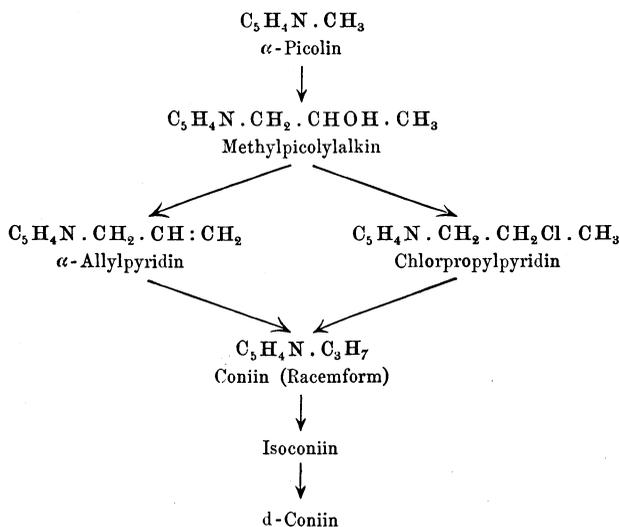
Dem Methylpicolylalkin wird durch Erhitzen mit rauchender Salzsäure auf 185° Wasser entzogen, es entsteht auf diese Weise das α -Allylpyridin neben etwas Chlorpropylpyridin. Eine Trennung beider Körper hat Ladenburg nicht ausgeführt, er hat vielmehr

¹⁾ Ladenburg, Berl. Ber. **39**, 2486 (1907).

das Gemenge direkt in Portionen von 10 g durch Natrium und absoluten Alkohol reduziert. Aus dem Reduktionsprodukt wird das racemische Coniin gewonnen. Man erhält aus 100 g Picolyalkin 36 g Propylpiperidin. Die Spaltung des dl-Coniins in die beiden optischen Antipoden geschieht mit Weinsäure, indem man es in die gleiche Menge dieser Säure, die in dem doppelten Gewicht Wasser gelöst ist, langsam einträgt. Nach längerem Stehen im Exsikkator erhält man einen Kristallkuchen, der nach starkem Absaugen und Abpressen noch zweimal umkristallisiert wird. Die aus diesem weinsauren Salz gewonnene Base zeigt im halben Dezimeterrohr den Drehungswinkel 8,31 bei 16°, woraus sich $[\alpha]_D = 19,6^\circ$ berechnet.

Als Mittelwert ergibt sich $[\alpha]_D = 19,2^\circ$, während reinstes d-Coniin das Drehungsvermögen $[\alpha]_D = 15,6^\circ$ besitzt.

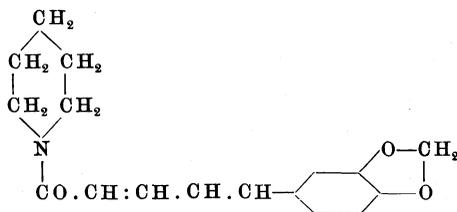
Daß das Isoconiin ein wohlcharakterisierter Körper ist, wurde von Ladenburg durch die Analysen, die Eigenschaften der Base und ihrer Salze bewiesen. Im allgemeinen zeigt es eine außerordentlich weitgehende Übereinstimmung mit dem d-Coniin und besteht eigentlich der einzige Unterschied nur darin, daß das Isoconiin ein um etwa 4° höheres Drehungsvermögen besitzt als das d-Coniin.



Zur Vervollständigung der Synthese des d-Coniins ist es nur noch nötig, das Isoconiin in das d-Coniin überzuführen, das gelingt aber unschwer, man braucht dasselbe nur entweder für sich oder mit festem Kali auf 250 bis 290° zu erhitzen. Hierbei scheinen sich offenbar Gleichgewichtszustände zu bilden, welche, je höher die Temperatur geht, um so mehr zugunsten des d-Coniins verschoben werden.

Die Synthese des d-Coniins läßt sich durch vorstehendes Schema veranschaulichen.

Piperin.



In dem Samen von *Piper nigrum* wurde im Jahre 1819 von Oersted ein Alkaloid entdeckt und Piperin genannt. Für die Beurteilung der Konstitution dieses Alkaloids war die Beobachtung von Babo¹⁾ und von Keller²⁾ sehr wichtig. Diese beiden Chemiker kochten das Piperin 24 Stunden lang mit alkoholischem Kali und zerlegten es dadurch in eine Base und in eine Säure. Die Base ist das Piperidin, die Säure nannten sie Piperinsäure. Dadurch kann das Piperin als ein Piperidid der Piperinsäure angesehen werden. Im Jahre 1882 gelang denn auch Rügheimer³⁾ die Synthese des Piperins aus den beiden Spaltungsprodukten, indem er das Piperinsäurechlorid auf Piperidin einwirken ließ.

Die Konstitution des Piperidins wurde von Königs⁴⁾ aufgeklärt, indem er gefunden hat, daß das Piperidin beim Erhitzen mit Schwefelsäure in Pyridin übergeführt werden kann. Vergleicht

¹⁾ Babo, Ann. d. Chem. **54**, 255.

²⁾ Keller, Journ. f. prakt. Chem. **72**, 53.

³⁾ Rügheimer, Berl. Ber. **15**, 1390; Ann. d. Chem. **159**, 142.

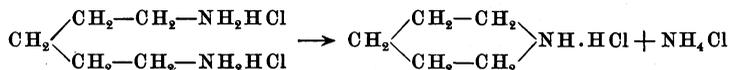
⁴⁾ Königs, Berl. Ber. **12**, 2341.

man die durch die Analyse erhaltene Zusammensetzung dieser beiden Körper,

$C_6H_{11}N$ für Piperidin und C_5H_5N für Pyridin,

so ist leicht zu ersehen, daß das erstere ein um sechs Wasserstoffatome reicheres Pyridin ist. Königs hat daher auch das Piperidin mit den aromatischen Hydroverbindungen verglichen und es als das Hexahydropyridin erklärt.

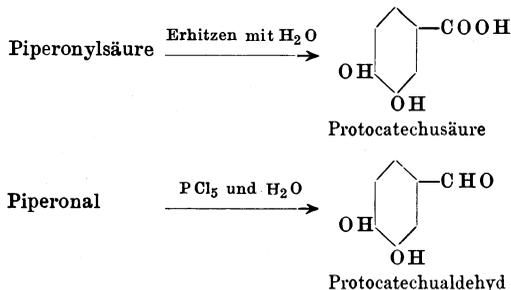
Diese Ansicht von Königs wurde durch die Synthese des Piperidins bestätigt, welche wir Ladenburg verdanken ¹⁾. Unterwirft man das salzsaure Pentamethyldiamin der trockenen Destillation, so erhält man neben Chlorammonium Piperidin.



Der Nachweis der Konstitution der Piperinsäure stammt von Fittig, welcher sie oxydierte und dabei einen Aldehyd, das Piperonal, und bei weiterer Oxydation eine Säure, die Piperonylsäure, erhielt:

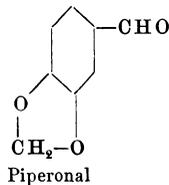
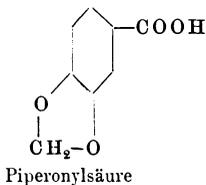


Die Piperonylsäure liefert beim Erhitzen mit Wasser im zugeschmolzenen Rohr unter Abscheidung von Kohlenstoff die Protocatechusäure, und das Piperonal kann durch Behandeln mit Phosphorpentachlorid und Wasser in den Aldehyd der Protocatechusäure übergeführt werden.

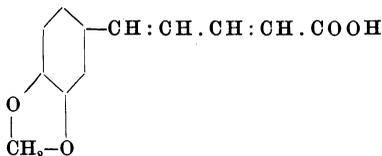


¹⁾ Ladenburg, Berl. Ber. 18, 3100.

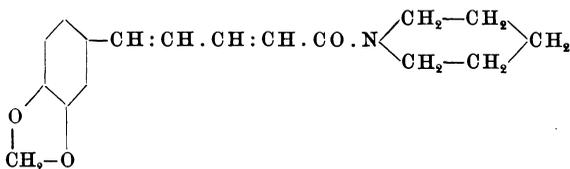
Auf Grund dieser Umsetzungen faßte Fittig¹⁾ die Piperonylsäure als den Methylenäther der Protocatechusäure, und das Piperonal als den Methylenäther des Protocatechualdehyds auf, entsprechend folgenden Strukturformeln:



Damit ist natürlich auch in der Frage nach der Konstitution der Piperinsäure viel gewonnen. Derjenige Anteil des Moleküls, welcher auf den Benzolring kommt, ist jedenfalls festgelegt; es handelt sich daher nur noch um die Seitenkette. Hier ist wichtig, daß die Piperinsäure vier Atome Brom addiert und ein Tetra-bromadditionsprodukt liefert. Man kommt daher zu dem Schluß, daß die Piperinsäure eine $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ ungesättigte Säure ist, so daß Fittig für dieselbe folgende Formel aufstellen konnte:



und demgemäß kommt dann dem Piperin die Strukturformel zu:

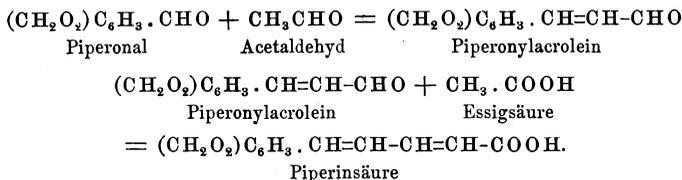


Da das Piperidin durch Reduktion des Pyridins leicht zugänglich ist, so handelt es sich nur um die Synthese der Piperinsäure, und diese ist von Ladenburg und Scholtz²⁾ ausgeführt worden. Als Ausgangsmaterial diente das Piperonal, welches

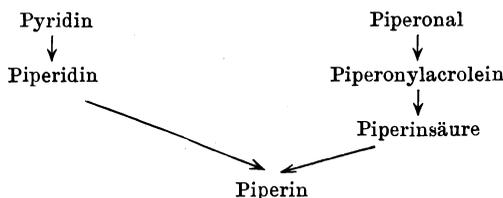
¹⁾ Fittig, Ann. **159**, 142.

²⁾ Ladenburg und Scholtz, Berl. Ber. **14**, 2015.

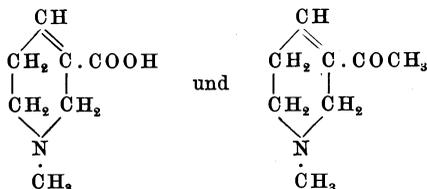
wir oben als den Methylenäther des Protocatechualdehyds kennen gelernt haben. Das Piperonal wird mit Acetaldehyd bei Gegenwart von verdünnter Natronlauge zu dem Piperonylacrolein kondensiert; dieses letztere läßt sich dann nach der Methode von Perkin mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat in die Piperinsäure überführen. Die Synthese der Piperinsäure läßt sich somit durch folgende Gleichungen veranschaulichen:



Da nun, wie eingangs schon erwähnt, von Rügheimer die Synthese des Piperins aus Piperinsäurechlorid und Piperidin ausgeführt worden war, so ist nach dem Aufbau der Piperinsäure durch Ladenburg und Scholtz die Synthese des Piperins als eine vollständige zu betrachten:



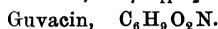
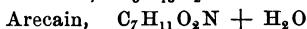
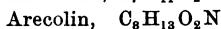
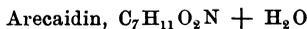
Arecaidin und Arecolin.



Die Areca- oder Betelnüsse sind die Samen der Arecapalme, *Areca Catechu*. Sie wurden von Jahns ¹⁾ zuerst auf ihren Gehalt

¹⁾ Jahns, Arch. f. Pharm. 229, 669 (1891).

an wirksamen Stoffen untersucht, welcher neben 1,5 Proz. Gerbstoff, 14 Proz. Fett, Farbstoff und Cholin folgende stickstoffhaltige Pflanzenbasen fand:



Der Gehalt der Arecanüsse an Arecolin beträgt gegen 0,1 Proz., die der anderen Basen zusammen ungefähr ebensoviel.

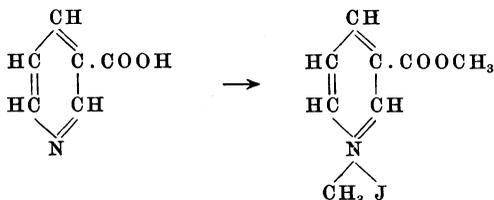
Zwischen dem Arecaidin und dem Arecolin bestehen nahe Beziehungen, da das Arecolin sich bei der Einwirkung von Säuren und Basen zersetzt und hierbei das Arecaidin entsteht. Der Unterschied in der Zusammensetzung beider Körper beträgt CH_2 mehr für Arecolin, und da beim Erhitzen mit Salzsäure im geschlossenen Rohr auf 150° , die Bildung von Chlormethyl nachweisbar ist, so ist das Arecolin als der Methylester des Arecaidins anzusehen. Der Säurecharakter des Arecaidins ist durch die weiteren Untersuchungen von Jahns über allen Zweifel erhoben, und demnach gehören die beiden Sauerstoffatome desselben einer Carboxylgruppe an.

Um den zugrunde liegenden stickstoffhaltigen Kern kennen zu lernen, wurde versucht, durch Erhitzen des Arecaidins mit Ätzbaryt Kohlensäure abzuspalten. Dies gelang jedoch nicht, Jahns erhielt hierbei ziemlich glatt eine solche von Methylamin, und konnte dadurch den Nachweis erbringen, daß im Arecaidin eine Methylgruppe an Stickstoff gebunden ist. Dies wurde durch das Verhalten des Arecaidins gegen konzentrierte Salzsäure bestätigt, da hierbei Chlormethyl und eine flüssige Base von pyridinartigem Geruch entsteht. Die Zusammensetzung des Arecaidins läßt sich hiernach durch die Formel $C_5H_7N(CH_3)(COOH)$ ausdrücken, wobei der den Kern bildende Körper C_5H_9N die Zusammensetzung eines Tetrahydropyridins hat.

Weitere Versuche, welche Jahns zum Abbau des Arecaidins ausgeführt hatte, verliefen resultatlos. Er schlug dagegen mit Erfolg einen anderen Weg zur Feststellung der Konstitution ein, nämlich den der Synthese.

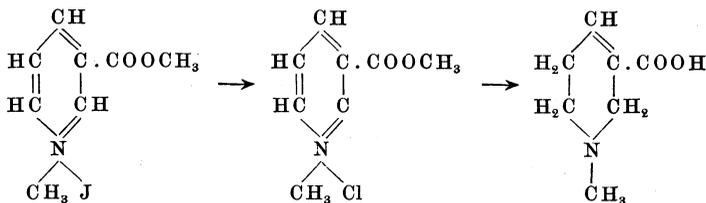
Synthese von Jahns.

Durch Reduktion mit Natrium in amyalkoholischer Lösung konnte Jahns von dem Arecaidin leicht zu einer um zwei Wasserstoffatome reicheren Verbindung gelangen, zu dem Dihydroarecaidin. Dieses letztere wäre dann, unter der Voraussetzung, daß der kernbildende Anteil des Arecaidins ein Tetrahydropyridin ist, ein Piperidinderivat, und zwar ein an Stickstoff methyliertes. Die Überführung der Piperidincarbonsäuren in die Methylate dürfte voraussichtlich keinen besonderen Schwierigkeiten begegnen, wenn jene selbst zur Verfügung stehen. Trotz vielfacher Bemühungen gelang es Jahns nicht, nach dem Ladenburgschen Verfahren, mit Natrium in alkoholischer Lösung aus Pyridincarbonsäuren mehr als Spuren davon zu erhalten. Dagegen konnte er den Pyridincarbonsäuren Wasserstoff anlagern, wenn zuvor eine Methylgruppe an den Stickstoff gebunden wurde, und zwar entstanden hierbei sowohl vierfach als sechsfach hydrierte Produkte nebeneinander. Er ging nun von der Nicotinsäure, der β -Pyridincarbonsäure aus und erhitzte das bei 150° getrocknete Kaliumsalz derselben mit einem Überschuß von Methyljodid mehrere Stunden auf 150°. Bei dieser Behandlung entsteht das zuerst von Hantzsch hergestellte Jodmethylat des Nicotinsäuremethylsters:

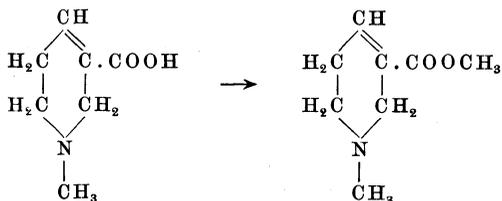


Durch Behandeln mit Chlorsilber wird das Jodmethylat in das Chlormethylat übergeführt und dieses ein bis zwei Tage mit Zinn und Salzsäure erhitzt. Hierbei wird unter Anlagerung von Wasserstoff an den Pyridinkern sowohl das Chloratom herausgelöst, als auch die Verseifung des Esters herbeigeführt. Das Zinn wird mit Schwefelwasserstoff ausgefällt und nach dem Eindampfen zur Trockene durch Schütteln mit Silberoxyd die letzten Anteile von Chlor entfernt und das überschüssige Silber durch erneute Behandlung mit Schwefelwasserstoff abgeschieden. Dampft man jetzt zur Trockene und zieht den Rückstand mit Chloroform aus,

so geht die gebildete Methylhexahydronicotinsäure in Lösung. Durch weiteres Ausziehen des Rückstandes mit absolutem Alkohol werden gewisse Nebenprodukte, unter denen sich auch das Trigonellin befindet, gelöst, während die Methyltetrahydronicotinsäure ungelöst bleibt. Dieselbe läßt sich aus 60- bis 70prozentigem Alkohol umkristallisieren und ist vollkommen identisch mit dem Arecaidin.

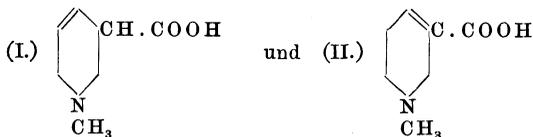


Durch Verestern des Arecaidins mit Methylalkohol und Salzsäure erhält man den Mylester der Methyltetrahydronicotinsäure, das Arecolin, welches ebenfalls mit dem in der Arecanuß sich findenden Produkt identisch ist, so daß auf diese Weise auch die Synthese dieses Alkaloids geglückt ist.



Bei der Synthese von Jahns war die Lage der doppelten Bindung in dem tetrahydrierten Pyridinring nicht bewiesen. Jahns nahm dieselbe in der Stellung α, β an, ohne für diese Annahme Gründe anzuführen.

H. Meyer¹⁾ hat schon darauf hingewiesen, daß für das Arecaidin wegen seiner neutralen Reaktion ausschließlich die beiden Formeln



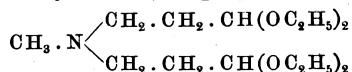
¹⁾ H. Meyer, Monatsh. f. Chem. 21, 940.

in Betracht kommen können. Von diesen ist jedoch die Formel (I.) wieder auszuschließen, da dieselbe ein asymmetrisches Kohlenstoffatom enthält¹⁾. Das synthetische Arecolin sowohl, wie das natürliche lassen sich aber nicht in optisch-aktive Modifikation trennen. Meyer schreibt diesem Alkaloid daher die Formel (II.) zu. Diese Annahme wurde durch die Synthese von Wohl bestätigt.

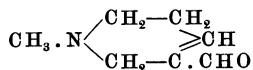
Synthese von Wohl.

Im Gegensatz zu Jahns geht Wohl²⁾ nicht von einem Pyridinderivat aus, sondern von einem aliphatischen Amin, das er durch geeignete Reaktion in ein Piperidinderivat überführt.

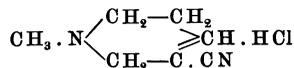
Durch Einwirkung von 3 Mol. wasserfreiem Methylamin auf etwas über 2 Mol. β -Chlorpropionaldehydacetal in Benzollösung unter Druck bei 125 bis 135^o entsteht das bei 112^o unter 0,48 mm Druck siedende Methylamino- β -dipropionaldehydtetraäthylacetal:



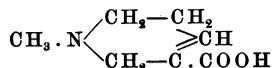
Bei der Einwirkung von rauchender Salzsäure auf diese tertiäre Base findet der Übergang in ein Piperidinderivat statt, es entsteht das Chlorhydrat des N-Methyl- Δ^2 -tetrahydropyridin-3-aldehyds:



Von diesem Aldehyd wird durch Einwirkung von Hydroxylaminchlorhydrat das zugehörige Aldoxim erhalten, welches sich durch Thionylchlorid in das N-Methyl- Δ^2 -tetrahydropyridin-3-nitril bzw. dessen Chlorhydrat überführen läßt:



Das letztere liefert beim Verseifen mit rauchender Salzsäure die entsprechende Carbonsäure, und diese hat sich wieder mit dem Arecaidin als identisch erwiesen:



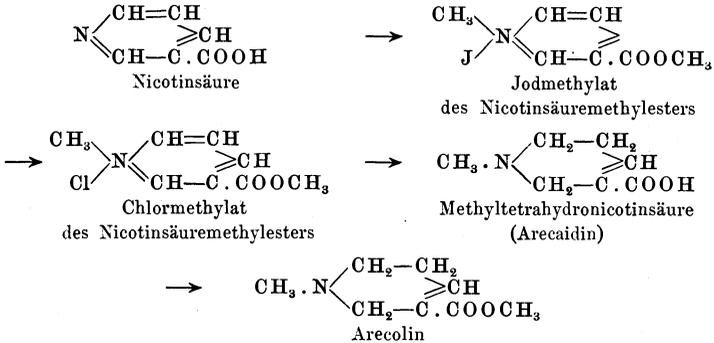
¹⁾ H. Meyer, Monatsh. f. Chem. **23**, 22.

²⁾ Wohl und Johnson, Berl. Ber. **40**, 4712.

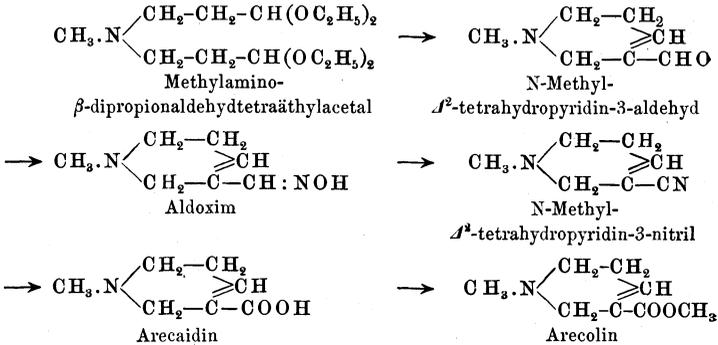
Durch Methylieren kann es ohne Schwierigkeit auch in den Methylester, das Arecolin, übergeführt werden.

Es lassen sich also die beiden Arecolinsynthesen durch folgende Schemata veranschaulichen.

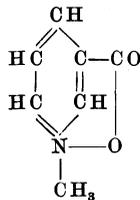
1. Nach Jahns:



2. Nach Wohl:

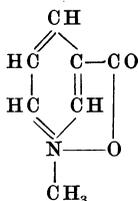


Trigonellin.

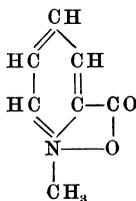


Das Trigonellin ist das Alkaloid des Bockshornsamens, *Trigonellum foenum graecum*, es wurde von Jahns¹⁾ aus demselben isoliert. Außer im Bockshornsamen wird es auch noch in einigen anderen Samen gefunden, wie im Strophanthussamen oder in den Samen der Erbse, auch in dem arabischen Kaffee ist es enthalten.

Jahns stellte für das Trigonellin die Formel $C_7H_7NO_2$ mit einem Molekül Kristallwasser fest, und weist darauf hin, daß dasselbe mit dem von v. Gerichten²⁾ beim Erhitzen von Pyridin mit Monochloressigsäure erhaltenen Pyridinbetain isomer ist. Im Jahre 1886 hatte Hantzsch³⁾ zwei Verbindungen hergestellt, welche ebenfalls dieselbe Zusammensetzung besaßen, wie das von Jahns aus dem Bockshornsamen isolierte Trigonellin. Hantzsch weist in seiner Publikation schon auf die nahen Beziehungen dieses Alkaloids mit den von ihm erhaltenen Verbindungen hin. Dies sind das Betain der Methylnicotinsäure und das Picolinsäurebetain:



Betain der Methylnicotinsäure



Picolinsäurebetain

Durch diese Arbeit von Hantzsch wurde Jahns veranlaßt, die Untersuchung des Trigonellins wieder aufzunehmen, zumal da diese Verbindungen in ihren äußeren Eigenschaften große Ähnlichkeit mit dem von ihm entdeckten Alkaloid zeigten. Hierbei hat sich nun gezeigt, daß das letztere identisch ist mit dem Methylbetain der Nicotinsäure, so daß Hantzsch durch die Synthese dieser Verbindung auch diejenige des Trigonellins gelungen ist. Der Weg, auf dem er zu diesem Körper gelangte, ist folgender: Die Nicotinsäure wird mit der berechneten Menge Kalihydrat eingedampft, der Rückstand bei 150° getrocknet und dann mit überschüssigem Jodmethyl bei derselben Temperatur einige Stunden

¹⁾ Jahns, Berl. Ber. 18, 2518 (1885).

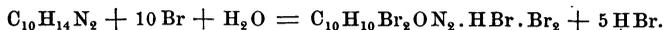
²⁾ v. Gerichten, ebenda 15, 1251.

³⁾ Hantzsch, ebenda 19, 31 (1886).

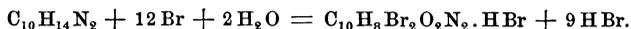
petersäure¹⁾ oder Kaliumpermanganat²⁾ glatt und in guter Ausbeute Nicotinsäure liefert. Das zweite Stickstoffatom im Nicotin muß mit Methyl verbunden sein, da man bei einer ganzen Reihe von Spaltungen Methylamin erhält.

Weiteren Aufschluß über die Konstitution des Nicotins gab die Einwirkung von Brom, Pinner erhielt hierbei Produkte, deren weitere Untersuchung ihm gestattete, eine Konstitutionsformel für dieses Alkaloid aufzustellen.

Pinner fand, daß bei der Einwirkung von Brom auf in Essigsäure oder Bromwasserstoffsäure gelöstes Nicotin das Perbromid des bromwasserstoffsäuren Salzes eines Dibromoxydehydro-nicotins entsteht und letzteres nannte Pinner Dibromcotinin³⁾:



Ein zweites Bromprodukt erhielt er beim Erhitzen einer bromwasserstoffsäuren Lösung von Nicotin mit Brom im geschlossenen Gefäß, es entsteht hier das bromwasserstoffsäure Salz des Dibromdioxydehydro-nicotins oder, nach dem Vorschlag von Pinner, das Bromhydrat des Dibromticonins⁴⁾:



Diese beiden gebromten Derivate des Nicotins geben nun bei der Einwirkung von Basen verschiedene Spaltungsprodukte, welche für die Konstitutionsfrage des Nicotins von Wichtigkeit sind. Aus dem Dibromcotinin, $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{ON}_2$, entstehen:

Methylamin, $\text{CH}_3 \cdot \text{NH}_2$,
Oxalsäure, $\text{COOH} \cdot \text{COOH}$,
 β -Methylpyridylketon, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N} \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_3$.

Aus dem Dibromticonin, $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{Br}_2\text{O}_2\text{N}_2$, entstehen:

Methylamin, $\text{CH}_3 \cdot \text{NH}_2$,
Malonsäure, $\text{COOH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$,
Nicotinsäure, $\text{C}_5\text{H}_4\text{N} \cdot \text{COOH}$.

Nach allen diesen Untersuchungen ist das Nicotin ein Pyridinderivat und enthält das zweite Stickstoffatom als $\text{CH}_3 \cdot \text{N} <$ -Gruppe. Aus dem Dibromcotinin erhält man durch Abbau neben Methylamin Oxalsäure und β -Methylpyridylketon und aus dem Dibrom-

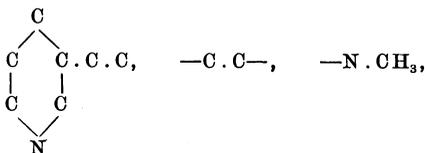
¹⁾ Weidel, Ann. d. Chem. **165**, 328 (1873).

²⁾ Laiblin, Berl. Ber. **10**, 2136 (1877).

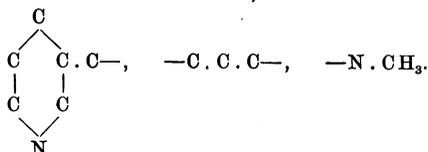
³⁾ Pinner, ebenda **26**, 292 (1893).

⁴⁾ Derselbe, ebenda **26**, 769 (1893).

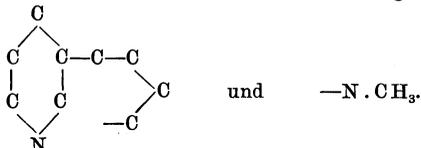
ticonin neben Methylamin Malonsäure und Nicotinsäure. Die drei Bruchstücke:



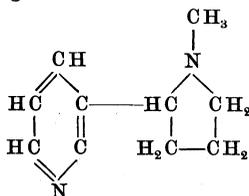
welche sich aus dem Dibromcotinin bilden, müssen so zusammengehören, daß der Kohlenstoff der Oxalsäure sich am letzten Kohlenstoff des Methylpyridylketons befindet, denn sonst wäre es nicht möglich, daß sich aus dem Dibromticonin neben Methylamin Nicotinsäure und Malonsäure bilden, also die Bruchstücke:



Folglich haben wir im Nicotin die zusammenhängende Gruppe:



Nun sprechen alle Tatsachen dafür, daß das Nicotin eine bitertiäre Base ist, folglich würde die Konstitution desselben sein:



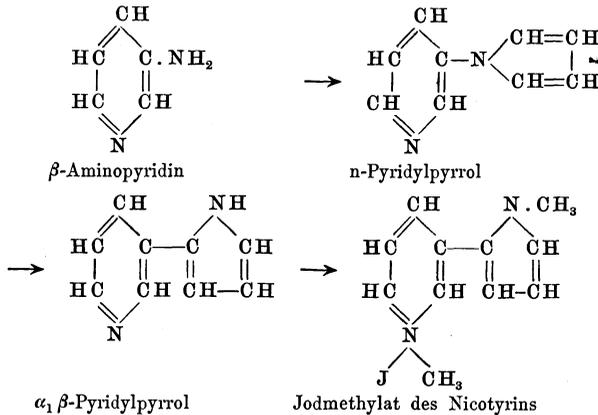
Die Richtigkeit dieser Konstitutionsformel wurde durch die von Pictet ausgeführte Synthese des Nicotins bestätigt.

Pictet¹⁾ und Crépieux²⁾ gingen von dem β -Aminopyridin aus und stellten durch trockene Destillation seines schleimsauren

¹⁾ Pictet und Rotschy, Berl. Ber. **37**, 1228.

²⁾ Pictet und Crépieux, ebenda **28**, 1904.

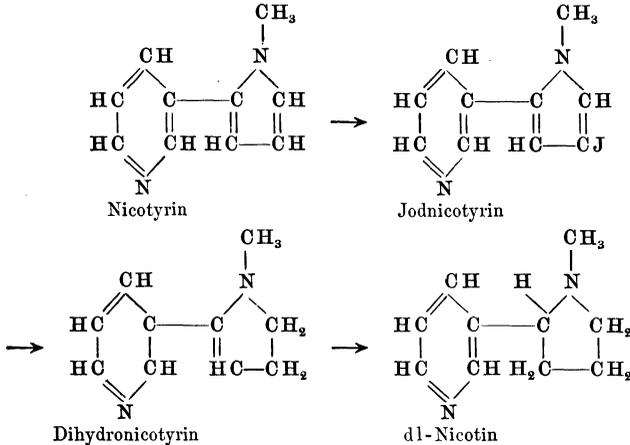
Salzes das n - β -Pyridylpyrrol dar. Beim Durchleiten der Dämpfe dieses Körpers durch ein schwach rotglühendes Rohr erleidet derselbe eine Umwandlung in das isomere α, β -Pyridylpyrrol. Es wird dann durch Behandeln des Kaliumsalzes des letzteren mit Methyljodid das α, β -Pyridyl- n -methylpyrroljodmethylat erhalten, welches sich als identisch mit dem Jodmethylat des durch gemäßigte Oxydation von Nicotin erhältlichen Nicotyryrin erwies:



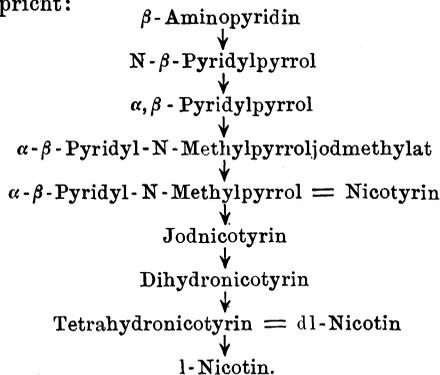
Aus dem Jodmethylat des Nicotyryns erhält man das Nicotyrylat am besten durch Erhitzen mit gebranntem Kalk, so daß jetzt nur noch die Aufgabe besteht, das Nicotyryrin in das Nicotin überzuführen, d. h. den Pyrrolring zu reduzieren, ohne daß der Pyridinring auch reduziert wird. Diese Aufgabe stieß anfangs auf Schwierigkeiten, da bei Anwendung von schwachen Hydrierungsmitteln überhaupt keine Reduktion, bei energischer Hydrierung aber stets beide gleichzeitig angegriffen werden. Sie wurde aber von Pictet dadurch gelöst, daß er das Nicotyryrin durch Jod und Natronlauge in das Jodnicotyryrin überführte und dieses mit Zinn und Salzsäure behandelte. Auf diese Weise werden aber nur zwei Atome Wasserstoff aufgenommen unter Eliminierung des Jods, es entsteht ein Pyrrolinderivat, das Dihydronicotyryrin.

Um die Hydrierung des Pyrrolkernes zu vervollständigen, versuchte Pictet, vom Dihydronicotyryrin ausgehend, einen ähnlichen Weg wie bei Reduktion des Nicotyryns zu Dihydronicotyryrin einzuschlagen. Durch Behandeln der letzteren Base mit Brom erhielt er ein Perbromid, welches er wieder der Reduktion mit

Zinn und Salzsäure unterwarf. Es entstand eine Base, welche dieselbe Zusammensetzung wie das Nicotin besaß, die größte Ähnlichkeit mit demselben zeigte, aber optisch inaktiv war:

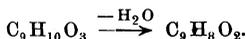


Da das in den Tabaksblättern enthaltene Nicotin linksdrehend ist, so muß das auf synthetischem Wege erhaltene inaktive Produkt noch in seine optischen Antipoden zerlegt werden. Dies gelingt mit Hilfe der weinsäuren Salze, wobei man das Bitartrat des l-Nicotins erhält, aus welchem durch Natronlauge die freie Base in Freiheit gesetzt werden kann. Das so erhaltene l-Nicotin hat sich als völlig identisch mit dem natürlich vorkommenden l-Nicotin erwiesen, so daß die Synthese des l-Nicotins folgendem Schema entspricht:



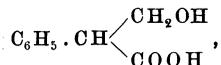
II. Alkaloide der Tropangruppe.

Die Untersuchung einer Reihe von sehr stark wirkenden und deshalb physiologisch sehr wichtigen Pflanzenbasen, wie sie in erster Linie durch Willstätter ausgeführt wurde, hat ergeben, daß diesen Körpern ein gleiches Ringsystem zugrunde liegt. Zu diesen Verbindungen gehören die Alkaloide der Solanaceen, Atropin, Hyoscyamin, Belladonnin, Hyoscin, Scopolamin; ferner das Alkaloid der Cocablätter Cocain. Von diesen sind das Cocain und das Atropin die wichtigsten. Von großer Bedeutung für die Konstitution des Atropins war die im Jahre 1863 von Kraut beobachtete Spaltung desselben beim Kochen mit Barytwasser in eine Säure und einen Alkohol¹⁾. Die Säure nannte er Atropasäure und den Alkohol Tropin. Lossen fand jedoch, daß die Entstehung der Atropasäure eine sekundäre Reaktion ist²⁾, daß vielmehr die Reaktion in zwei Phasen verläuft und daß zuerst eine Säure entsteht, welche er Tropasäure nannte. Diese steht aber in naher Beziehung zu der Atropasäure, denn sie geht durch Wasserabspaltung in die letztere über:



Damit läßt sich aber die Spaltung des Atropins ungezwungen erklären, sie ist nämlich weiter gar nichts anderes, als eine Verseifung, und das Atropin ist eben dann ein Ester der Tropasäure einerseits und des Tropins andererseits. Die Konstitution der Tropasäure wurde bald ermittelt, wogegen diejenige des Tropins nicht so einfach zu bestimmen war und eine große Anzahl von Untersuchungen der verschiedenen Chemiker nötig war.

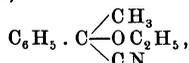
Die Tropasäure wurde von Kraut der Oxydation unterworfen, und er beobachtete hierbei die Bildung von Benzoesäure und Kohlensäure; bei der Einwirkung von schmelzendem Kali erhielt er aber aus ihr Phenylessigsäure und Ameisensäure, und so gab er der Tropasäure die Formel einer α -Phenylhydracrylsäure:



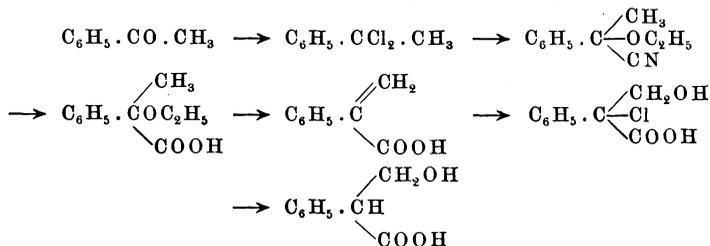
¹⁾ Kraut, Ann. d. Chem. **128**, 280; **133**, 87; **148**, 236.

²⁾ Lossen, ebenda **138**, 230.

welche die Bildung dieser Spaltungsprodukte befriedigend erklärt. Bewiesen wurde diese Konstitution durch die Synthese der Tropasäure, wie sie von Ladenburg und Rügheimer¹⁾ ausgeführt worden ist. Diese beiden Forscher gingen von dem Acetophenon aus und führten dasselbe durch Phosphorpentachlorid in das Acetophenonchlorid über; dieses gibt bei der Einwirkung von Cyankalium in alkoholischer Lösung das Nitril der sogenannten Atrolactinäthyläthersäure,



welches verseift wird, worauf man durch Einwirkung von Salzsäure die Atropasäure erhält. Diese letztere addiert unterchlorige Säure unter Bildung von Chlortropasäure, und kann über dieses Derivat durch Reduktion in die Tropasäure übergeführt werden:



Die Tropasäure enthält ein asymmetrisches Kohlenstoffatom, kann also in zwei optisch aktiven Modifikationen vorkommen. Ladenburg gelang es auch, die synthetische inaktive Tropasäure mit Hilfe der Chininsalze in die beiden aktiven Modifikationen zu spalten²⁾.

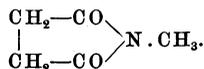
Für die Konstitution des Tropins sind folgende Faktoren maßgebend:

1. Bei der Oxydation des Tropins erhält man ein Keton, das Tropinon. Dieses enthält die Atomgruppierung $\text{CH}_2\text{—CO—CH}_2$, denn Willstätter konnte aus demselben durch Kondensation mit Benzaldehyd eine Dibenzalverbindung erhalten. Die weitere Oxydation des Tropinons führte zu der Tropinsäure, und diese konnte durch Chromsäuregemisch in das Methylsuccinimid übergeführt werden.

¹⁾ Ladenburg und Rügheimer, Berl. Ber. 13, 373.

²⁾ Ladenburg, ebenda 22, 2590.

Das Succinimid besitzt die Formel:

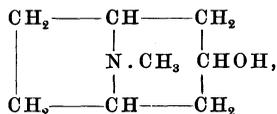


Damit ist aber nachgewiesen, daß in dem Tropin ein Pyrrolidinring enthalten und außerdem an den Stickstoff desselben eine Methylgruppe gebunden ist.

2. Wird die Tropinsäure der erschöpfenden Methylierung unterworfen, so resultiert nach den Beobachtungen von Willstätter eine stickstofffreie ungesättigte Dicarbonsäure der Formel $\text{C}_5\text{H}_6(\text{COOH})_2$, welche auf Grund ihrer Fähigkeit, vier Atome Brom zu addieren, zwei Kohlenstoffdoppelbindungen enthält. Auch die Konstitution dieser Säure konnte Willstätter eindeutig beweisen, da er fand, daß dieselbe bei der Reduktion in n-Pimelinsäure übergeführt werden kann. Damit ist aber nachgewiesen, daß in der Tropinsäure acht Kohlenstoffatome in unverzweigter Kette miteinander verbunden sind.

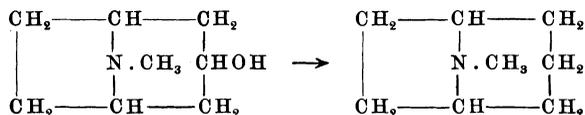
3. Ladenburg konnte durch geeignete Reaktion zu Pyridinderivaten gelangen.

Es muß also nach diesen Untersuchungen in dem Tropin einerseits ein System enthalten sein, welches aus acht Kohlenstoffatomen besteht, andererseits muß es aber auch einen Pyrrolring wegen der Bildung von Methylsuccinimid enthalten und endlich muß noch ein Pyridinring vorhanden sein. Auf Grund dieser Überlegungen ist nun für das Tropin folgende Formel aufgestellt worden:



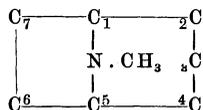
in welcher alle diese Anforderungen gut und ungezwungen zum Ausdruck gebracht sind.

Für unsere späteren Ausführungen ist es nötig, uns zuerst über die Nomenklatur der Abkömmlinge des Tropins zu unterrichten. Als Stammsubstanz wird die dem Tropin als Alkohol entsprechende Wasserstoffverbindung angesehen. Sie leitet sich also von dem Tropin in der Weise ab, daß die CHO H -Gruppe derselben zu einer CH_2 -Gruppe reduziert ist.



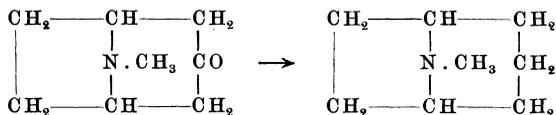
Diese Verbindung nennt man, da sie ein gesättigtes Ring-system enthält, Tropan. Sie wurde früher, weil sie eigentlich ein Hydrierungsprodukt des Tropins ist, Hydrotropidin genannt. Das Tropin ist dann ein Hydroxyderivat des Tropan und führt die Bezeichnung Tropanol. Das um zwei Wasserstoffatome ärmere Tropidin enthält eine Kohlenstoffdoppelbindung und wird deshalb Tropen genannt. Man findet zwar auch die alten Benennungen noch häufig im Gebrauch, wir werden dagegen bei unseren späteren Ausführungen vorwiegend die neue Nomenklatur benutzen.

Für die Bezeichnung verschiedener Tropanderivate benutzt man in diesem Ringsystem folgende Numerierung:



Das Tropin ist demgemäß ein Tropanol-3, sein Jodid ein 3-Jodtropan usw.

Das Tropan (Hydrotropidin) ist übrigens keine hypothetische Verbindung, sie wurde vielmehr zuerst von Ladenburg¹⁾ aus dem Tropanol hergestellt, indem er dasselbe in sein Jodid, das 3-Jodtropan, überführte und dieses mit Zinkstaub und Salzsäure reduzierte. Später erhielt es Merling²⁾, als er Zink und Schwefelsäure auf das Hydrobromid des 3-Bromtropan (Tropinbromid) zur Einwirkung brachte, und endlich erhielten es Willstätter und Iglauer durch Reduktion des Tropanons (Tropinon) mit Zinkstaub—Jodwasserstoffsäure:

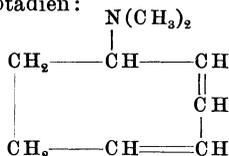


¹⁾ Ladenburg, Berl. Ber. **16**, 1408.

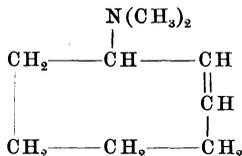
²⁾ Merling, ebenda **25**, 3124.

Die ersten Versuche zur Synthese des Tropans stammen von Ladenburg¹⁾, doch ging derselbe damals noch von falschen Ansichten über die Konstitution des Tropans aus, so daß die bei diesen Versuchen erhaltenen Verbindungen „Paratropin“ und „ α -Tropin“ in keiner Beziehung zu den Atropaalkaloiden stehen. Ähnlich verhält es sich auch mit einem von Lipp²⁾ stammenden Versuch.

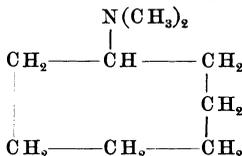
Die vollständige Synthese des Tropans verdanken wir Willstätter. Ehe wir jedoch eingehender auf dieselbe eingehen, müssen wir uns noch über einige spezielle Reaktionen der hier in Frage kommenden Verbindungen unterrichten. Die oben formulierten Verbindungen, wie Tropan, Tropanol, Tropanon usw. bezeichnet Willstätter als bicyclische Tropanbasen (früher Tropinbasen). Neben diesen existieren aber auch sog. monocyclische Tropanbasen, und dies sind Amine mit einem Kohlenstoffsiebenring. Sie stehen in naher Beziehung zu den eigentlichen bicyclischen Tropanbasen, vornehmlich die bei der erschöpfenden Methylierung der letzteren entstehenden ungesättigten Basen und ihre Isomere mit anderem Ort der Doppelbindung. Hierher gehören z. B. das Methyltropidin, d. i. Dimethylaminocycloheptadien:



das Methyltropan oder Methylhydrotropidin, d. i. Dimethylaminocyclohepten:



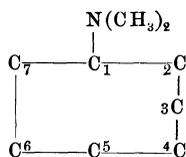
oder das Dimethylaminocycloheptan, als gesättigte Verbindung.



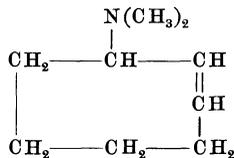
¹⁾ Ladenburg, Berl. Ber. **24**, 1626; **26**, 1063.

²⁾ Lipp, ebenda **25**, 2190, 2197; **31**, 589; Ann. d. Chem. **289**, 173; **294**, 138.

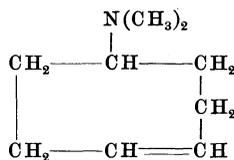
Die Bezeichnung Methyltropidin gebrauchten zuerst Ladenburg¹⁾ und Merling²⁾, und dementsprechend bezeichnete dann Willstätter das Dimethylaminocycloheptan als Methyltropan; sie rühren von der Analogie mit dem Dimethylpiperidin her, das A. W. Hofmann als ein Homologes des Piperidins auffaßte. Um nun bei den Tropanderivaten zum Ausdruck zu bringen, daß diese ungesättigten Amine durch Ringsprengung entstanden sind, schlägt Willstätter die Benutzung der Vorsilbe „des-“ vor. Die Numerierung der einzelnen Kohlenstoffatome des Ringsystems erfolgt in analoger Weise wie bei dem bicyklischen Tropanring, also in folgender Weise:



demgemäß wird die Verbindung der Formel:



als Δ^2 -Methyltropan und diejenige der Formel:



als Δ^4 -Methyltropan bezeichnet.

Für die Synthese der bicyklischen Tropanbasen aus den monozyklischen ist eine Reaktion von großer Wichtigkeit, für welche Willstätter die Bezeichnung „intramolekulare Alkylierung“ vorgeschlagen hat³⁾. Wirkt Halogenalkyl auf eine

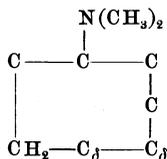
¹⁾ Ladenburg, Ann. d. Chem. **217**, 117.

²⁾ Merling, Berl. Ber. **24**, 3108.

³⁾ Willstätter, Ann. d. Chem. **317**, 314.

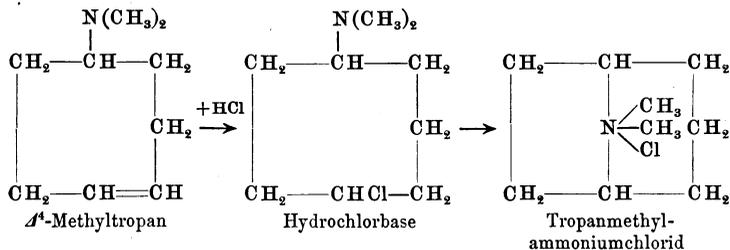
primäre Base ein, so entsteht das halogenwasserstoffsaurer Salz einer sekundären Base, wirkt Halogenalkyl auf eine sekundäre Base, so entsteht entsprechend das halogenwasserstoffsaurer Salz einer tertiären Base, und weiterhin entsteht bei einer tertiären Base das Ammoniumsalz. In ähnlicher Weise ist es nun bei halogenhaltigen Basen möglich, daß der halogenisierte Kohlenwasserstoffrest alkylierend auf die basische Gruppe einwirkt. Dabei tritt an den Stickstoff das Halogen und das ursprünglich mit letzterem verbundene Kohlenstoffatom und es entstehen cyclische Basen, in deren Molekül Stickstoff an der Ringbildung beteiligt ist. Auf diese Weise entstehen aus den primären Halogenaminen Salze von Iminen und aus den tertiären Halogenaminen Ammoniumhaloide.

Diese intramolekulare Alkylierung kann zu bicyklischen Basen führen, wenn Halogenadditionsprodukte gewisser ungesättigter monozyklischer Amine als Ausgangsmaterial dienen. Die Basen, welche einen Ring von sieben Kohlenstoffatomen enthalten, liefern dann Derivate des Tropans, wenn sie in ihren Halogen- oder Halogenwasserstoffadditionsprodukten ein Halogenatom zur Aminogruppe in einer der beiden δ -Stellungen enthalten:



als an Kohlenstoff 4 oder 5, des Ringsystems.

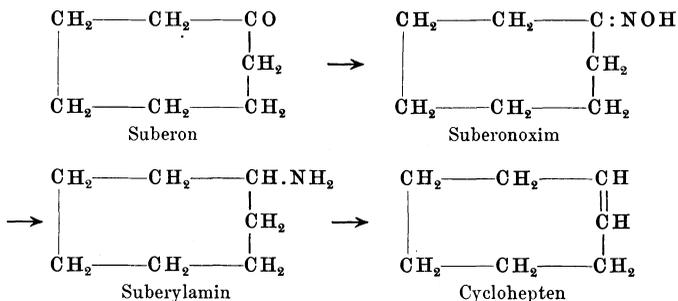
Mit Hilfe dieser Reaktion läßt sich aus dem Δ^4 -Methyltropan als monocyclische Tropanbase über die durch Addition von Chlorwasserstoff an dieses erhältliche Hydrochlorbase eine bicyclische Tropanbase, das Tropanmethylammoniumchlorid, herstellen.



Diese intramolekulare Alkylierung ist für die Synthese der bicyclischen Tropanbasen und damit auch der Tropanalkaloide eine außerordentlich wichtige Reaktion. Denn nur mit ihrer Hilfe ist es möglich, dieses immerhin komplizierte Ringsystem des Tropan künstlich aufzubauen.

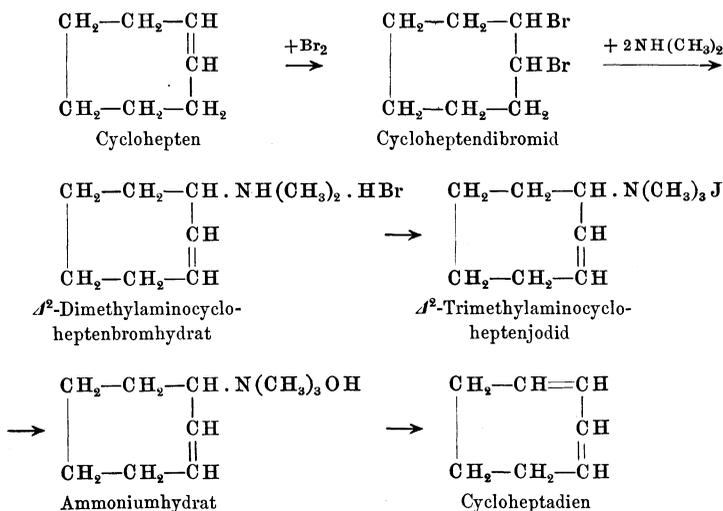
Nachdem wir also die nötigen und gerade für diese Zwecke neu gefundenen Reaktionen kennen gelernt haben, wollen wir uns der Besprechung der Synthese des Tropan zuwenden, wie sie von Willstätter durchgeführt worden ist.

Das Ausgangsmaterial für diese Synthese ist ein Ringsystem mit sieben Kohlenstoffatomen. Von den Verbindungen mit einem derartigen Ringsystem hat sich als am leichtesten zugänglich erwiesen das bei der trockenen Destillation von korksaurem Calcium erhaltliche Suberon, das Cycloheptanon. Dieses letztere wird nun nach Willstätter mit Hydroxylamin oximiert, dann zu dem Suberylamin reduziert und dieses erschöpfend methyliert. Auf diese Weise läßt sich das Suberon in das Cyclohepten überführen:



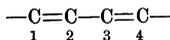
Auf diese Weise wurde in das gesättigte Ringsystem des Suberons eine Doppelbindung eingeführt. Die weitere Aufgabe war nun, in das so erhaltene Cyclohepten eine zweite und später noch eine dritte Doppelbindung einzuführen. Dem standen anfangs große Schwierigkeiten entgegen, doch wurden dieselben mit Hilfe folgender Reaktionen überwunden. Aus dem Cyclohepten erhält man durch Addition von Brom das Cycloheptendibromid. Läßt man nun auf dieses eine Lösung von Dimethylamin in indifferenten Lösungsmitteln einwirken, so findet einerseits eine Abspaltung von Bromwasserstoff in Form von Dimethylamin-

hydrobromid statt und andererseits wird das zweite Bromatom durch den Dimethylaminrest ersetzt. Es entsteht also neben Dimethylaminhydrobromid das bromwasserstoffsaurer Salz des Δ^2 -Dimethylaminocycloheptens. Führt man dieses letztere in die freie Base über, läßt darauf Jodmethyl einwirken und behandelt das so erhaltene Jodmethylat des Δ^2 -Dimethylaminocycloheptens mit Silberoxyd, so erhält man das entsprechende Ammoniumoxydhydrat, und dieses wiederum zerfällt bei der Destillation in Trimethylamin, Wasser und Cycloheptadien, und damit ist in den Cycloheptanring eine zweite Kohlenstoffdoppelbindung eingeführt worden. Die hierbei verwendeten Reaktionen lassen sich durch folgende Formulierung ausdrücken:

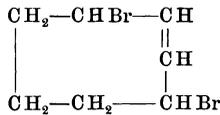


Von diesem Cycloheptadien ausgehend, ist es dann Willstätter gelungen, noch eine dritte Doppelbindung in das Ringsystem einzuführen, also das Cycloheptatrien herzustellen.

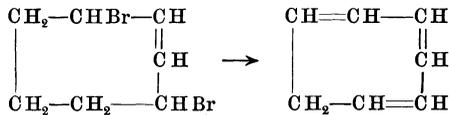
Das Cycloheptadien addiert ein Molekül Brom unter Bildung eines Dibromids. Da in ihm eine sogenannte konjugierte Doppelbindung enthalten ist, bei denen die Addition in der Stellung 1, 4 des Systems



stattfindet, bei gleichzeitiger Bildung einer neuen Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffatomen 2 und 3, so kommt dem Cycloheptadiendibromid die Formel

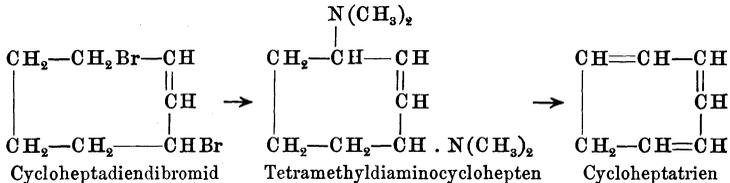


zu. Aus diesem Dibromid läßt sich das Cycloheptatrien durch doppelte Bromwasserstoffabspaltung erhalten:



Diese Abspaltung läßt sich leicht und einfach durch Erhitzen des Dibromids mit Chinolin durchführen.

Ein zweiter, aber etwas umständlicherer Weg vom Cycloheptadiendibromid zu dem Cycloheptatrien zu gelangen, besteht darin, daß sich das Dibromid bei der Einwirkung von Dimethylamin in das Tetramethyldiaminocyclohepten überführen läßt, und dieses liefert bei der erschöpfenden Methylierung das Cycloheptatrien, entsprechend folgenden Formulierungen:



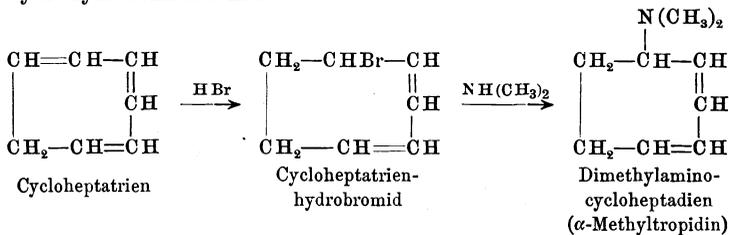
Das auf die eine oder andere Art erhaltene Cycloheptatrien stimmt nun in seinen Eigenschaften völlig mit dem überein, welches Ladenburg durch Zerlegung des Dimethyltropiniodids mit wässrigem Kali erhalten hat und Tropiliden nannte¹⁾.

Nachdem so Willstätter den Weg gezeigt hatte, wie man synthetisch zu einem Kohlenwasserstoff gelangen kann, der bei geeigneter Behandlung sich auch aus einem stickstoffhaltigen Derivat der Tropaalkaloide erhalten läßt, war es nötig, nach

¹⁾ Ladenburg, Berl. Ber. 14, 2129; Ann. d. Chem. 217, 132.

weiteren Reaktionen zu suchen, mit deren Hilfe man Stickstoff in das Ringsystem einführt. Es schließt sich also an die Synthese des Cycloheptatriens die Umwandlung desselben in das Tropen (Tropidin) an. Hierbei ist die oben erwähnte intramolekulare Alkylierung die wichtigste Reaktion, da durch sie ja der Übergang der monocyclischen Tropanbasen in bicyclische möglich ist.

Die Bildung einer monocyclischen Tropanbase aus dem Cycloheptatrien führte Willstätter in der Weise aus, daß er zuerst durch Addition von 1 Mol. Bromwasserstoff an das Heptatrien ein Monohydrobromid herstellte. Mit diesem reagiert dann Dimethylamin in Benzollösung schon ohne Erwärmen unter Bildung des Dimethylaminocycloheptadien oder α -Methyltropidin. Dieses letztere nun ist wieder identisch mit dem α -Methyltropidin, das Merling¹⁾ durch Destillation des Tropidinmethylammoniumhydroxyds erhalten hat:



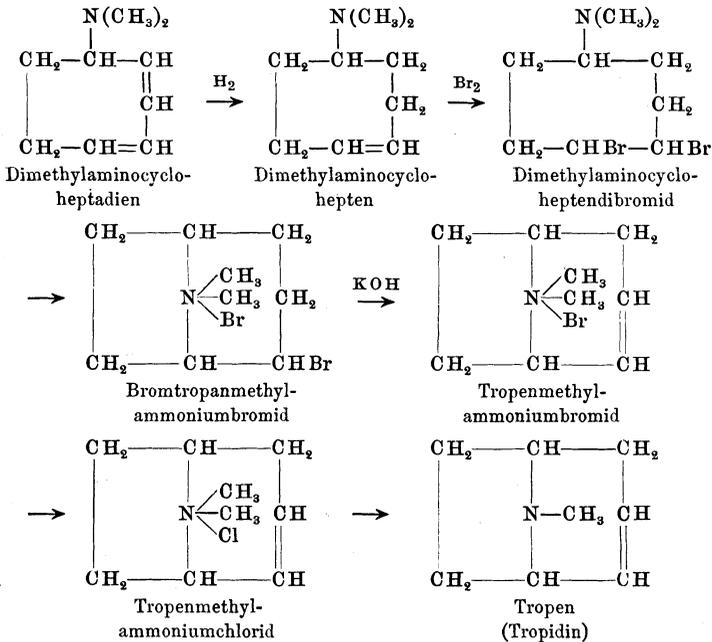
Das α -Methyltropidin nimmt bei der Reduktion mit Natrium in alkoholischer Lösung glatt zwei Atome Wasserstoff auf und geht quantitativ in das Δ^4 -Dimethylaminocyclohepten über²⁾. Das Reduktionsprodukt ist ohne jede Beimengung des Ausgangsmaterials, und andererseits geht die Reduktion auch nicht über die Bildung der einfach ungesättigten Base hinaus. Diese läßt sich nämlich in bromwasserstoffsaurer Lösung mit Brom geradezu titrieren, indem sie sich mit zwei Atomen Brom verbindet. Man erhält so eine bromierte Base als ätherlöslich alkalisches Öl. Dasselbe wandelt sich in der Kälte langsam, in der Wärme rasch zum erheblichen Teil in das Ammoniumsalz um, welches dann eine kristallinische, in Äther unlösliche, neutral reagierende Substanz ist, und der Zusammensetzung von Bromtropanmethyl-

¹⁾ Merling, Berl. Ber. **24**, 3118.

²⁾ Willstätter, Ann. d. Chem. **317**, 285.

ammoniumbromid entspricht. Läßt man auf das letztere Alkalilauge einwirken, so geht es unter Abspaltung von Bromwasserstoff glatt in Tropidinammoniumsalz über. Man führt nun das Bromid über das Jodid in das Chlorid über und unterwirft dieses der trockenen Destillation und erhält so das Tropen (Tropidin). Dieses letztere zeigt in sämtlichen Merkmalen, namentlich in den charakteristischen Eigenschaften der Salze, mit der von Ladenburg dargestellten Base vollkommene Übereinstimmung.

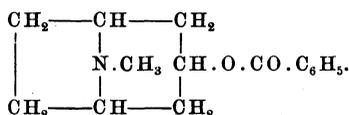
Die letzte Phase der Synthese des Tropens wird durch folgende Formeln veranschaulicht:



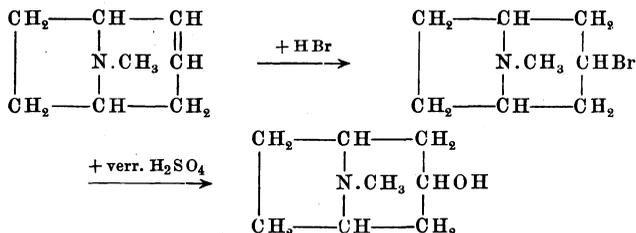
Das Tropen ist nun das Ausgangsmaterial für die letzte Phase der Synthese des Tropanols (Tropins).

Man geht hierbei zweckmäßig von dem bromwasserstoffsäuren Tropen aus, und erhitzt dieses mit Eisessigbromwasserstoffsäure in Einschmelzröhren 80 Stunden lang im siedenden Wasserbade. Durch diese Behandlung entsteht das bromwasserstoffsäure 3-Bromtropan, aus welchem man leicht das freie 3-Bromtropan erhalten

kann. Der Ersatz des Bromatoms gegen die Hydroxylgruppe oder gegen solche Gruppen, aus denen sich eine solche leicht herstellen läßt, gelingt nicht so einfach. Nachdem Natronlauge, Natriumäthylat, Silberoxyd, Silberacetat usw. zu keinem Resultat geführt haben, gelang Willstätter ¹⁾ die Überführung der gebromten Base in das Alkamin durch Erhitzen derselben mit verdünnter Schwefelsäure im Einschlußrohr. Das auf diese Weise erhaltene Alkamin ist aber nicht das Tropanol (Tropin), sondern ein Isomeres desselben, das sogenannte ψ -Tropin. Dieses ψ -Tropin hat Liebermann ²⁾ als Spaltungsprodukt eines Cocaalkaloids, des Tropacocains, entdeckt, welches nach diesen Untersuchungen ein Ester der Benzoesäure und des ψ -Tropins ist:



Die Willstättersche Synthese des ψ -Tropins aus dem Tropan (Tropidin) ist durch folgende Formeln gegeben:



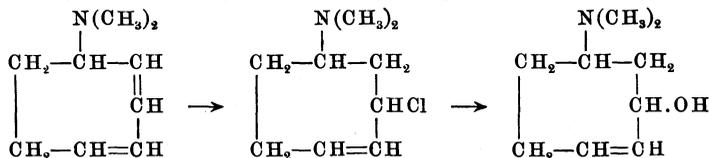
Willstätter und Iglauer haben nun dieses ψ -Tropin zu Tropanon (Tropinon) oxydiert und dieses durch Reduktion mit Zinkstaub und konzentrierter Jodwasserstoffsäure in das Tropanol (Tropin) übergeführt.

Innerhalb des durch die vorstehende Beschreibung skizzierten Ganges der Tropinsynthese sind einige Abweichungen und Variationen möglich. So kann man, von dem aus Suberon nach beschriebener Art erhältlichen α -Methyltropidin ausgehend, durch Chlorwasserstoffaddition in salzsaurer Lösung zu einer Hydrochloridbase gelangen, welche bei achttägiger Einwirkung von

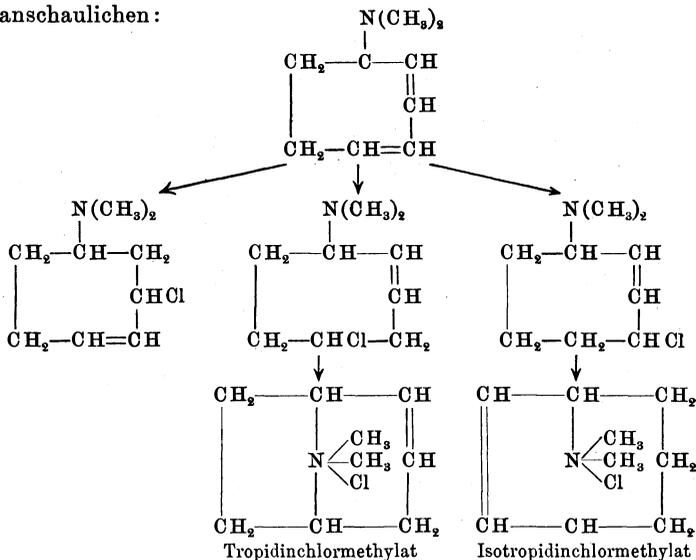
¹⁾ Willstätter, Ann. d. Chem. **326**, 36.

²⁾ Liebermann, Berl. Ber. **24**, 2336.

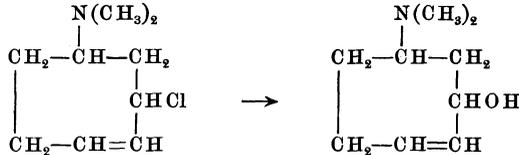
überschüssiger Soda- oder Natriumbicarbonatlösung ihr Chlor gegen die Hydroxylgruppe austauscht und zu dem Des- ψ -Methyltropin oder 1-Dimethylamino- Δ^4 -cycloheptenol-3 führt:



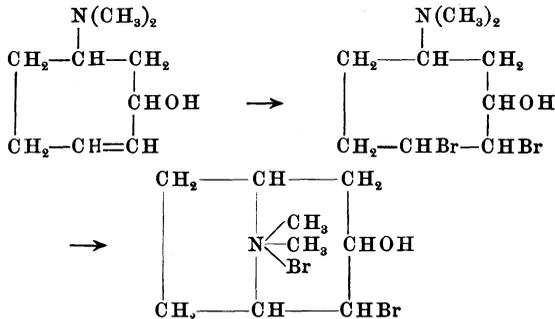
Daß die Addition des Chlorwasserstoffs in dem Methyltropidin (Dimethylaminocycloheptadien) an den Kohlenstoffatomen 2 und 3 erfolgt, geht daraus hervor, daß das entstandene 1-Dimethylamino-3-chlorcyclohepten keine Neigung zur intramolekularen Alkylierung zeigt. In untergeordneter Weise wird auch die Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffatomen 4 und 5 gesättigt, und zwar tritt Chlor sowohl an C⁴, als auch an C⁵. Beide Additionsprodukte sind aber einer intramolekularen Alkylierung fähig, und so entsteht im ersteren Falle ein Derivat des Isotropidinchloromethylats, im letzteren Falle das Tropidinchloromethylat. Die Additionsvorgänge von Chlorwasserstoff an das Dimethylaminocycloheptadien lassen sich durch folgende Strukturformeln veranschaulichen:



In dem 1-Dimethylamino-3-chlorcyclohepten läßt sich durch Natriumbicarbonat in wässriger Lösung schon bei gewöhnlicher Temperatur das Chloratom gegen die Hydroxylgruppe austauschen. Man erhält das Des- ψ -Methyltropin:



Durch Anlagerung von Brom an dieses Des- ψ -Methyltropin erhält man ein Dibromid, welches, aus seinen Salzen in Freiheit gesetzt, schon bei gewöhnlicher Temperatur durch intramolekulare Alkylierung in das entsprechende quaternäre Ammoniumbromid übergeht:



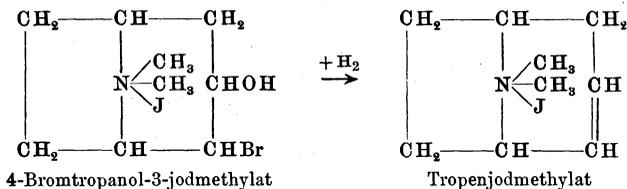
Willstätter hoffte, in diesem Ammoniumbromid durch direkte Reduktion das Brom durch Wasserstoff ersetzen zu können¹⁾, das gelingt aber nicht. Bei der Behandlung mit Natriumamalgam in schwach saurer Lösung, mit Zinkstaub und Ammoniak und anderen Reduktionsmitteln tritt sowohl das an Kohlenstoff wie das an Stickstoff gebundene Bromatom ohne Ersatz aus, indem durch Ringöffnung das monocyclische ungesättigte Alkamin regeneriert wird. Hingegen reduziert Zinkstaub mit konzentrierter Jodwasserstoffsäure die bromierten Ammoniumsalze unter Erhaltung des Tropanringes; doch konnte in diesem Falle Willstätter aber kein Tropinjodmethylat isolieren, sondern hier

¹⁾ Willstätter, Ann. Chem. 326, 4.

treten Brom und Hydroxylgruppe zugleich aus und es entsteht Tropenjodmethylat (Tropidinjodmethylat).

Da dieser Übergang in die ungesättigte Verbindung den Beobachtungen entspricht, welche M. Mokiewsky¹⁾ und J. Jocitsch²⁾ über das Verhalten α -halogensubstituierter Alkohole bei der Reduktion gemacht haben, so geht daraus für die Konstitution der gebromten Ammoniumbase hervor, daß Hydroxyl und Brom an benachbarten Kohlenstoffatomen stehen müssen.

Der Übergang der gebromten Ammoniumbase in das Tropenjodmethylat entspricht folgender Formulierung, wenn wir als erste Phase der Einwirkung der Jodwasserstoffsäure den Übergang des Ammoniumbromids in das Ammoniumjodid betrachten:



Das Tropenjodmethylat läßt sich weiter in das Tropen (Tropidin) überführen, und damit ist eine neue vollständige Synthese dieser Base gelungen, da für das bromierte Ammoniumsalz das Alkamin des α -Methyltropidins als Ausgangsmaterial gedient hat. Das Tropen wird dann nach dem schon beschriebenen Verfahren in das ψ -Tropin (ψ -Tropanol) und dieses in das Tropanol übergeführt.

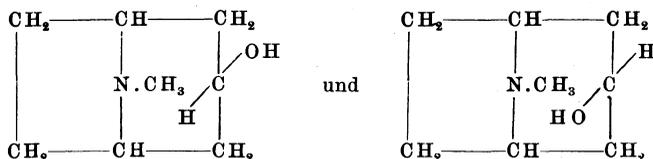
Die Bildung des Tropanols und des ψ -Tropanols bedeutet die totale Synthese der Solanaceenalkaloide Atropin, Hyoscyamin und Belladonnin, welche Ester des Alkohols Tropanol mit der Tropasäure sind, und nach den Untersuchungen Ladenburgs durch Esterifizierung dargestellt werden können. Da ferner das oben erwähnte Cocaalkaloid Tropacocain ein Ester des ψ -Tropins und der Benzoessäure ist, so ist auch dieses auf vollständig synthetischem Wege zugänglich geworden.

Bei der Isomerie des ψ -Tropins und des Tropins liegt geometrische Isomerie vor, wie sie noch bei anderen Verbindungen

¹⁾ Mokiewsky, Chem. Centralbl. 1899, I, 591.

²⁾ Jocitsch, ebenda, S. 777.

der Tropanreihe beobachtet wird. Es ist also das eine die Cisform und das andere die Transform, entsprechend den beiden Formeln:

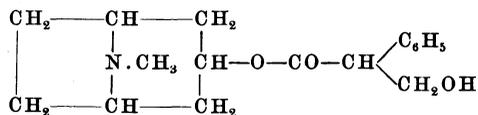


Tropeine.

Nach dem Vorschlag von Ladenburg¹⁾ bezeichnet man alle Ester, bei denen das Tropanol die Alkoholkomponente bildet, als Tropeine. Es gehören demnach zu dieser Klasse von Verbindungen die wichtigen Alkaloide Atropin und Hyoscyamin und Belladonnin, ferner das Atropamin. Dann ist aber auch eine große Anzahl von Tropeinen durch Veresterung des Tropanols mit verschiedenen Säuren synthetisch hergestellt worden und diese stehen teilweise in ihrer physiologischen Wirkung dem Atropin sehr nahe.

Atropin.

Wie wir S. 37 schon gehört haben, ist das Atropin ein Tropein der Tropasäure und entspricht der Formel:



Das Atropin findet sich in einigen Pflanzen, so in der Tollkirsche, *Atropa Belladonna*, und im Stechapfel, *Datura Stramonium*. Das aus diesen Pflanzen gewonnene Atropin ist optisch inaktiv, es ist daher auch die in ihm enthaltene Tropasäure inaktiv. Da nun, wie wir in den vorangegangenen Besprechungen gesehen haben, einerseits die Synthese der Tropasäure durch Ladenburg und Rügheimer und andererseits diejenige des Tropanols (Tropanins) durch Willstätter erfolgreich durchgeführt worden ist, so ist die Gesamtsynthese des Atropins als gelungen anzusprechen.

¹⁾ Ladenburg, Ann. Chem. **217**, 82 (1883).

Sie zerfällt nach den Angaben von Ladenburg¹⁾ in folgende Phasen:

1. Synthese des Glycerins (Faraday, Kolbe, Melseus, Boerhave, Friedel und Silva).
2. Aus Glycerin Glutarsäure (Berthelot und de Luca, Cahours und Hofmann, Erlenmeyer, Lermantoff und Markownikoff).
3. Aus Glutarsäure Suberon (C. Brown und Walker, Boussingault).
4. Aus Suberon Tropen (Willstätter).
5. Aus Tropen Tropanol (Ladenburg, Willstätter).
6. Synthese der Tropasäure (Berthelot, Fittig und Tollens, Friedel, Ladenburg und Rügheimer).
7. Aus Tropanol und Tropasäure Atropin (Ladenburg).

Was diese letzte Phase der Atropinsynthese betrifft, so ist dieselbe, wie ja schon erwähnt, von Ladenburg im Jahre 1883 durch Kondensation der beiden Spaltungsprodukte des Alkaloids mittels verdünnter Salzsäure ausgeführt worden. Ladenburg gibt zwar die Menge des so erhaltenen Atropins nicht an, doch läßt sich ein Schluß auf die Maximalausbeute aus den Arbeiten Amenomiyas²⁾ ziehen, der, wie später noch erörtert wird, die optisch aktiven Tropasäuren mit Tropanol zu dem l- und d-Hyoscyamin kondensierte und hierbei 17,7 Proz. der Theorie erhielt.

Wolfenstein und Mamlock³⁾ haben nun versucht, das Tropanol mit dem Chlorid der Tropasäure zu kondensieren. Nach verschiedenen vergeblichen Versuchen, bei denen sich ergeben hat, daß die alkoholische Hydroxylgruppe der Tropasäure in Mitleidenschaft gezogen wird, haben diese beiden Chemiker gefunden, daß die Bildung des Atropins aus Tropanol und Tropasäure glatt geht, wenn man den Umweg über die Acetyltropasäure wählt.

Tropasäure wird durch überschüssiges Acetylchlorid in die Acetyltropasäure übergeführt, diese gibt mit Thienylchlorid das Acetyltropasäurechlorid, welches sich mit Tropanol auf dem Wasserbade erhitzt, zu dem salzsauren Acetylatropin kondensiert.

¹⁾ Ladenburg, Berl. Ber. **35**, 1162 (1902).

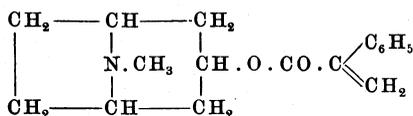
²⁾ Amenomiya, Arch. Pharm. **240**, 498 (1902).

³⁾ Wolfenstein und Mamlock, Berl. Ber. **41**, 723 (1908).

Es ist nun zu berücksichtigen, daß das Atropin optisch inaktiv, das Hyoscyamin dagegen linksdrehend ist. Ferner hat Merck¹⁾ gefunden, daß, wenn man die Verseifung des Hyoscyamins nicht mit Barytwasser, sondern mit heißem Wasser ausführt, neben dem Tropanol eine aktive, und zwar die linksdrehende Tropasäure entsteht¹⁾. Es findet also in alkalischer Lösung eine Racemisierung der aktiven Tropasäure in die inaktive statt. Dieser Vorgang kann aber schon beim Hyoscyamin eintreten; schmilzt man z. B. das Hyoscyamin für sich oder unter Zusatz geringer Mengen von Alkali, so racemisiert sich das Hyoscyamin zu Atropin²⁾. Denselben Übergang des einen Isomeren in das andere hat ohne störende Nebenreaktionen Gadamar in alkoholischen Lösungen des Hyoscyamins beobachtet³⁾. Nachdem durch diese Untersuchungen die Konstitution des Hyoscyamins klargelegt war, und nachdem einerseits von Ladenburg⁴⁾ die Spaltung der inaktiven Tropasäure mit Hilfe des Chininsalzes in die beiden optischen Isomeren durchgeführt und Willstätter die Synthese des Tropanols gelungen war, so stand einer Synthese des Hyoscyamins ebenfalls nichts mehr im Wege.

Amenomiya⁵⁾ hatte sich zu diesem Zwecke aus Atropin das Tropanol hergestellt, dieses mit l-Tropasäure verestert und so das l-Hyoscyamin erhalten.

An diese beiden Alkaloide schließt sich noch das Atropamin an, welches ein Ester der Atropasäure und des Tropanols ist und demgemäß folgende Formulierung besitzt:



Es entsteht aus dem Atropin und Hyoscyamin durch Behandlung mit wasserentziehenden Mitteln, wie Schwefelsäure, Phosphorsäureanhydrid, Essigsäureanhydrid⁶⁾. Durch die Fest-

¹⁾ Merck, Arch. Pharm. **231**, 115 (1883).

²⁾ Will und E. Schmidt, Berl. Ber. **21**, 1717, 2797 (1888).

³⁾ Gadamar, Arch. Pharm. **239**, 294.

⁴⁾ Ladenburg, Berl. Ber. **22**, 2590 (1889).

⁵⁾ Amenomiya, Arch. Pharm. **240**, 498 (1902).

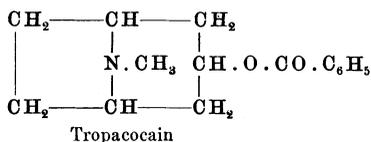
⁶⁾ Hesse, Ann. Chem. **277**, 290 (1893).

legung seiner Strukturformel und die vorgehend erörterten synthetischen Arbeiten Willstätters, Ladenburgs usw. kann also auch dieses Alkaloid synthetisch hergestellt werden.

Isomer mit dem Atropamin ist das Belladonnin, welches als ein Stereoisomeres des Atropamins aufgefaßt wird. Da jedoch dasselbe kein eindeutig festgelegter Körper ist, sondern eine unkrystallisierbare, firnisartige Masse bildet, so ist die Einheitlichkeit dieses Alkaloids auch schon, und mit Recht, bezweifelt worden.

Tropacocain.

Schon S. 49 wurde kurz erwähnt, daß das in den Koka- blättern sich vorfindende Tropacocain ein Benzoyl- ester des ψ -Tropanols ist:



Wir haben ferner kennen gelernt, daß das ψ -Tropanol in vollständiger Synthese durch Willstätter aus dem Suberon aufgebaut worden ist, demzufolge kann auch das Tropacocain synthetisch gewonnen werden, man braucht ja nur das ψ -Tropanol mit Benzoessäureanhydrid zu benzoylieren.

Cocain.

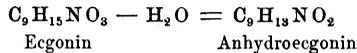
Wie beim Atropin die Einwirkung verseifender Agenzien zu zwei wichtigen Spaltungsstücken des Alkaloids geführt hat, so hat auch beim Cocain die hydrolytische Spaltung schon einen weitgehenden Einblick in den molekularen Aufbau desselben ergeben. Durch Erhitzen von Cocain in zugeschmolzenen Röhren mit Salzsäure entsteht Benzoessäure, Chlormethyl und Benzoessäuremethylester neben einer stickstoffhaltigen Verbindung, für welche Wöhler den Namen Ecgonin eingeführt hat¹⁾. Das Auftreten von Benzoessäuremethylester und Chlormethyl bei dieser Spaltung des Cocains ist auf eine sekundäre Reaktion zurückzuführen. Die primären Spaltungsprodukte sind Benzoessäure, Methylalkohol und

¹⁾ Lossen, Ann. Chem. **133**, 361 (1865).

Ecgonin, das Chlormethyl entsteht durch Einwirkung von Salzsäure auf den Methylalkohol und der Benzoesäuremethylester durch Einwirkung von Methylalkohol auf Benzoesäure.

Eine andere Spaltung des Cocains haben Paul¹⁾ und etwas später Einhorn²⁾ beobachtet. Nach diesen Forschern wird das Cocain beim Kochen mit Wasser in Methylalkohol und eine neue Verbindung gespalten, welche sich vom Ecgonin in der Weise ableitet, daß ein Wasserstoffatom durch die Benzoylgruppe ersetzt ist. Sie wird deshalb Benzoylecgonin genannt. Es ist erwähnenswert, daß derselbe Körper auch aus den bei der Darstellung des Cocains gewonnenen Nebenalkaloiden erhalten werden kann³⁾.

Zur vollkommenen Kenntnis der Konstitution des Cocains war es nun nötig, diejenige des Ecgonins festzulegen. C. E. Merck⁴⁾ beobachtete, daß das Ecgonin bei der Einwirkung von Phosphor-pentachlorid eine neue, um ein Molekül H₂O ärmere Base liefert. Diese hat Einhorn⁵⁾ auch durch Einwirkung von Phosphoroxychlorid oder von mit Salzsäuregas gesättigtem Essigsäureanhydrid erhalten und Anhydroecgonin genannt:



Dieses Anhydroecgonin ist imstande sich mit Basen zu vereinigen. Es kristallisiert z. B. ein Natriumsalz aus, wenn man eine alkoholische Lösung von Anhydroecgonin mit alkoholischem Natrium stehen läßt. Damit war die Vermutung begründet, daß das Anhydroecgonin eine Säure ist. Dies ist von Einhorn⁶⁾ eindeutig festgelegt worden, nachdem es ihm gelungen war, das jodwasserstoffsäure Salz desselben in alkoholischer Lösung durch Salzsäuregas zu verestern. Er erhielt hierbei den Anhydroecgoninäthylester. Derselbe Chemiker erhielt dann bei der Einwirkung von Brom auf diesen Ester ein Dibromid als Additionsprodukt und konnte so nachweisen, daß in dem Anhydroecgonin neben einer Carboxylgruppe noch eine Kohlenstoffdoppelbindung

¹⁾ Paul, Berl. Ber. 19, R., S. 29.

²⁾ Einhorn, ebenda 21, 47.

³⁾ Merck, ebenda 18, 1594.

⁴⁾ C. E. Merck, ebenda 19, 3002.

⁵⁾ Einhorn, ebenda 20, 1221.

⁶⁾ Derselbe, ebenda 20, 1225 (1887).

enthalten ist¹⁾. Die Wasserabspaltung aus dem Ecgonin erfolgt eben unter Bildung dieser Doppelbindung.

Das Auftreten von Methylalkohol bei der Zersetzung des Cocains mit Salzsäure rührt also von einer methylierten Carboxylgruppe her, und damit kann man auch in dem Benzoylecgonin eine COOH-Gruppe annehmen. Dies ließ sich durch das Experiment bestätigen. Benzoylecgonin läßt sich durch Verestern mit Salzsäuregas in alkoholischer Lösung in den Benzoylecgoninäthylester überführen²⁾.

Der Übergang des Ecgonins in das Anhydroecgonin läßt auf eine Hydroxylgruppe in dem ersteren schließen und demgemäß ist das Benzoylecgonin als der Benzoesäureester mit der alkoholischen Hydroxylgruppe des Ecgonins aufzufassen. Wird nun noch die Carboxylgruppe methyliert, so liegt das Cocain vor.

Diese Ansicht wurde durch die Synthese bestätigt. W. Merck³⁾ hat schon vor den Untersuchungen Einhorn's durch Erhitzen von Benzoylecgonin mit Jodmethyl und Methylalkohol in geschlossenen Röhren Cocain erhalten können. Nahezu gleichzeitig wurde auch von Skraup⁴⁾ aus Benzoylecgonin, Jodmethyl und Natriummethylat Cocain erhalten.

Schwieriger zeigte sich die Synthese des Cocains aus Ecgonin. W. Merck suchte dieselbe in der Weise auszuführen, daß er das Ecgonin zuerst in das Benzoylecgonin überführte und dieses dann mit Methylalkohol veresterte. Die dahin zielenden Versuche führten aber nicht zu dem gewünschten Ziele. Ein günstigeres Resultat erhielt er, als er wasserfreies Ecgonin mit Benzoesäureanhydrid und Jodmethyl in geschlossenen Röhren 10 Stunden lang auf 100 Grad erhitzte. Wenn auch hierbei die Ausbeute an Cocain gering ist, so ist doch jedenfalls hierdurch die Synthese dieses Alkaloids aus seinen Spaltungsprodukten gegeben. Sie ist das Analogon der Synthese des Atropins aus Tropanol (Tropin) und Tropasäure, wie sie von Ladenburg⁵⁾ ausgeführt wurde.

Nachdem durch diese Arbeiten der strukturelle Zusammenhang des Cocains mit dem Ecgonin endgültig aufgeklärt war,

¹⁾ Einhorn, Berl. Ber. **20**, 1226 (1887).

²⁾ Derselbe, ebenda **21**, 48 (1888).

³⁾ W. Merck, ebenda **18**, 2265 (1885).

⁴⁾ Skraup, Monatshefte für Chemie **6**, 561 (1885).

⁵⁾ Ladenburg, Berl. Ber. **13**, 109, 254, 607 (1880).

konnte man auch an die Aufklärung der Konstitution des Ecgonins gehen. Einhorn ¹⁾ hat in dieser Richtung die außerordentlich wichtige Beobachtung gemacht, daß das Anhydroecgonin beim Erhitzen mit Salpetersäure auf 280° unter Kohlensäureabspaltung in eine sauerstofffreie Base übergeführt werden kann, welche sich als identisch mit dem Tropen (Tropidin) erwies. Damit ist die Zugehörigkeit des Ecgonins zu der Gruppe des Tropans nachgewiesen, was noch durch den Abbau der aus Ecgonin bei der Oxydation mit Chromsäure erhaltlichen Tropinsäure zur Pimelinsäure bestätigt wurde.

Tropanol und Ecgonin geben bei dieser Reaktion zwei Tropinsäuren, welche sich nur durch ihre optischen Eigenschaften voneinander unterscheiden. Diejenige Tropinsäure, welche aus dem Tropanol erhalten wird, ist optisch inaktiv, diejenige aus dem Ecgonin ist dagegen rechtsdrehend. Beide liefern bei der erschöpfenden Methylierung dieselbe ungesättigte Säure, welche sich ihrerseits wieder zur n-Pimelinsäure reduzieren läßt. Eine weitere Bestätigung, daß auch in dem Ecgonin ein Ringsystem von sieben Kohlenstoffatomen vorliegt, wurde dann noch von Willstätter erbracht, indem er das Ecgonin zu dem Suberon abbaute.

Da sich das Tropen aus dem Ecgonin mit demjenigen aus dem Tropanol als identisch erwiesen hat, so finden natürlich auch alle Beobachtungen, welche man mit demselben gemacht hat, wie der Nachweis des Pyridinringes und des Pyrrolringes, auch auf das Ecgonin Anwendung.

Es ist jetzt nur noch nachzuweisen, welche gegenseitige Stellung die Hydroxylgruppe und die Carboxylgruppe im Molekül einnimmt. Um diese Frage aufzuklären, haben Willstätter und Müller die Carboxylgruppe durch die Aminogruppe ersetzt. Zu diesem Zwecke führten diese beiden Chemiker das Anhydroecgonin durch Reduktion in das Dihydroanhydroecgonin über und erhielten aus dem Amid dieses letzteren sowohl nach der Methode von A. W. Hofmann durch Einwirkung von unterbromigsaurem Alkali, als auch nach der Methode von Curtius über das Hydrazid, Azid und den Harnstoff eine zweisäurige Base, welche sie Isotropylamin nannten ²⁾. Dieselbe ist isomer, also verschieden

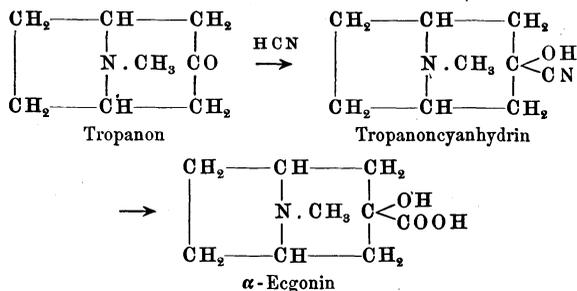
¹⁾ Einhorn, Berl. Ber. **23**, 1339 (1890).

²⁾ Willstätter und Müller, ebenda **31**, 2657 (1898).

von dem durch Reduktion des Tropanonoxims ebenfalls von Willstätter hergestellten Tropylamin. Aus der Verschiedenheit dieser beiden Basen ergibt sich mit großer Wahrscheinlichkeit, daß in dem Isotropylamin die Aminogruppe nicht denselben Ort einnimmt, wie in dem Tropylamin, und daß infolgedessen die Carboxylgruppe im Dihydroanhydroecgonin und im Ecgonin an ein anderes Kohlenstoffatom gebunden sein muß, als die Ketogruppe im Tropanon bzw. die Hydroxylgruppe im Tropanol.

Die Stellung der Hydroxylgruppe im Ecgonin ist dadurch festgestellt, daß man dasselbe durch Oxydation unter Abspaltung von Kohlensäure in Tropanon überführen kann, also in dasselbe Keton, welches auch das erste Oxydationsprodukt des Tropanols und des ψ -Tropanols bildet. Das Produkt der ersten Einwirkung der als Oxydationsmittel dienenden Chromsäure ist eine Ketosäure, welche sich beim Erwärmen in mineralaurer Lösung in Kohlensäure und Tropanon spaltet. Für die Stellungsfrage des Hydroxyls wird durch diese Reaktion bewiesen, daß dasselbe im Ecgoninmolekül den gleichen Platz einnimmt wie im Tropanol und ψ -Tropanol.

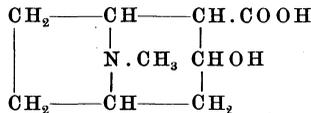
Für die Beurteilung der gegenseitigen Stellung der Hydroxyl- und Carboxylgruppe sind diese beiden Reaktionen insofern von Wichtigkeit, als dadurch nachgewiesen ist, daß das Hydroxyl nicht in α -Stellung zum Carboxyl sich befinden kann. Dies wurde auch noch durch die Verschiedenheit des Ecgonins vom α -Ecgonin bewiesen, welches letzteres von Willstätter¹⁾ aus dem Tropanon durch Blausäureaddition hergestellt wurde:



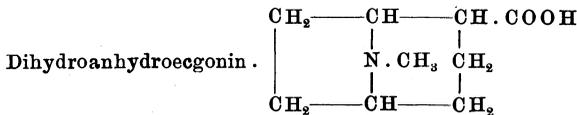
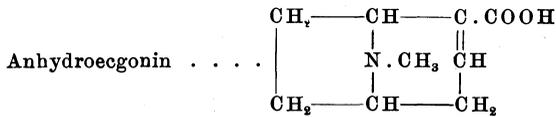
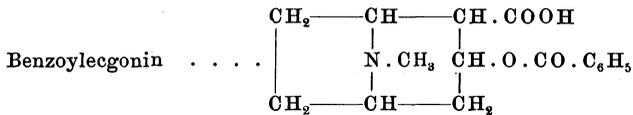
Gegen die Auffassung des Ecgonins als γ -Oxysäure spricht die Schwierigkeit, eine entsprechende Ketosäure zu erhalten und

¹⁾ Willstätter, Berl. Ber. 29, 2216.

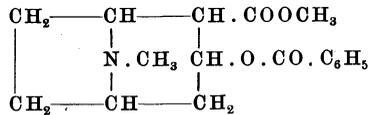
vor allem die leicht stattfindende Kohlensäureabspaltung bei dem in der ersten Phase der Einwirkung von Chromsäure gebildeten Oxydationsprodukte. Dieses Verhalten steht nur im Einklang mit der allein noch übrig bleibenden Annahme der β -Stellung. Das Ecgonin ist also eine β -Carbonsäure des Tropanols, und entspricht folgender Strukturformel:



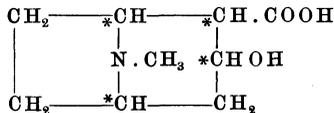
Für seine bei den vorstehenden Versuchen erwähnten Derivaten kommen daher folgende Formulierungen in Betracht:



Für das Cocain als Benzoyl-ecgoninmethylester ergibt sich dann folgende Formulierung:



Das Ecgonin besitzt nach dieser Formulierung vier asymmetrische Kohlenstoffatome, welche in der folgenden Formel durch * bezeichnet sind:

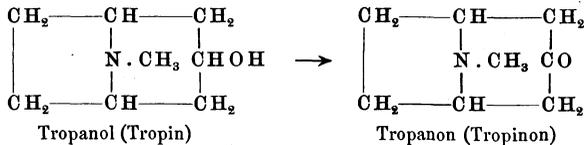


Es sind von ihm daher 16 aktive Isomere möglich. Von diesen ist das gewöhnliche das l-Ecgonin; das d-Ecgonin wurde von Einhorn und Marquardt¹⁾ aus dem l-Ecgonin durch Umlagerung beim Erhitzen mit Ätzalkalien gewonnen und von Liebermann und Giesel²⁾ unter den Nebenprodukten bei der Cocaingewinnung gefunden. Beide Isomere besitzen ganz verschiedene spezifische Drehung, sie sind nicht optische Antipoden. Berücksichtigt man das Verhalten der inaktiven Alkamine Tropanol und ψ -Tropanol gegen Alkalien, so erscheint es höchst wahrscheinlich, daß das l-Ecgonin dem alkalilabilen Tropanol, das d-Ecgonin dem cis-transisomeren alkalistabilen, hochschmelzenden ψ -Tropanol hinsichtlich der Lagerung des Hydroxyls in bezug auf die basische Gruppe entspricht. Es wäre daher zweckmäßig, wenn man das Rechtsecgonin als d- ψ -Ecgonin von dem gewöhnlichen oder l-Ecgonin unterscheiden würde³⁾.

Das synthetische Ecgonin, wie es von Willstätter und Bode hergestellt wurde und im folgenden beschrieben wird, ist gemäß seiner Herkunft optisch inaktiv, es ist in bezug auf seine vier asymmetrischen Systeme racemisch. Demzufolge ist auch das aus diesem erhaltene synthetische Cocain inaktiv und wird daher als r-Cocain bezeichnet. Dieses letztere in seine optische Antipoden zu spalten, ist Willstätter mit Hilfe des Bitartrats nicht gelungen.

Synthese des r-Cocains.

In der beim Atropin beschriebenen Art und Weise läßt sich aus dem Suberon das Tropanol aufbauen. Dieses kann durch geeignete Oxydation in das Tropanon übergeführt werden:

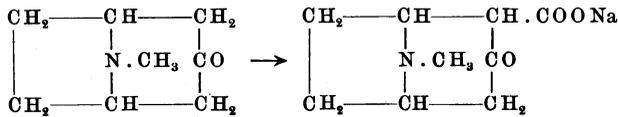


¹⁾ Einhorn und Marquardt, Berl. Ber. **23**, 468 und 981.

²⁾ Liebermann und Giesel, ebenda **23**, 508 und 926.

³⁾ Willstätter und Bode, Ann. Chem. **326**, 47.

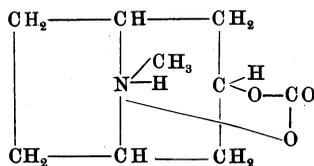
Läßt man auf das Tropanon gleichzeitig Natrium und Kohlensäure einwirken, so erhält man tropanonsaures Natrium¹⁾:



Das rohe tropanonsaure Natrium liefert bei der Reduktion mit Natriumamalgam in kalt gehaltenen, stets schwach saurer Lösung ein Gemenge von zwei isomeren Verbindungen von der Zusammensetzung des Ecgonins ($\text{C}_8\text{H}_{14}\text{ON} \cdot \text{COOH}$), aber von wesentlich verschiedener Konstitution.

Das eine Reaktionsprodukt macht gewöhnlich nur den fünften Teil des Gemenges aus, und kann mit Hilfe seines in Alkohol schwer löslichen Chlorhydrates isoliert werden. Es ist ein wahres Ecgonin und besitzt in seinen physikalischen Eigenschaften große Ähnlichkeit mit dem gewöhnlichen Ecgonin. Willstätter bezeichnet es als r-Ecgonin.

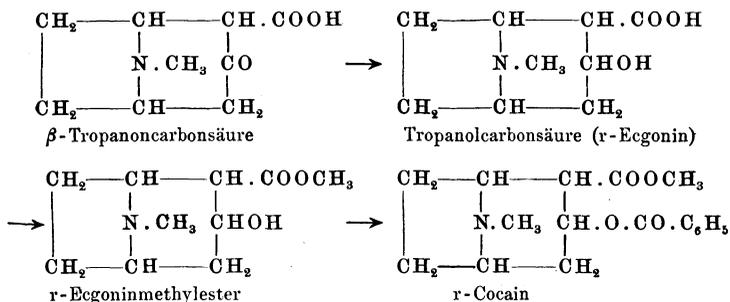
Das in besserer Ausbeute gebildete Ecgoninisomere erinnert gleichfalls in seinem Habitus an Ecgonin. Im Gegensatz dazu weist es aber weder eine freie Hydroxylgruppe auf, noch läßt es sich verestern. Alkohol und Chlorwasserstoff spalten es in Kohlensäure und ψ -Tropanol. Auf Grund dieses Verhaltens faßt es Willstätter¹⁾ als eine ψ -Tropin-O-carbonsäure mit einer betainartigen Bindung zwischen der Carboxylgruppe und der basischen Gruppe auf, entsprechend folgender Formulierung:



Das r-Ecgonin kann durch Salzsäuregas in methyalkoholischer Lösung in reinen Methylester umgewandelt werden. Dieser letztere läßt sich sowohl durch Erhitzen mit Benzoylchlorid auf 150 bis 160°, als auch durch mehrstündiges Kochen mit Benzoesäureanhydrid in Benzollösung benzoylieren und stellt dann den

¹⁾ Willstätter, Ann. Chem. 326, 43 (1903).

benzoylierten r-Ecgoninmethylester, das r-Cocain vor. Die einzelnen Reaktionen lassen sich durch folgende Formelbilder ausdrücken:



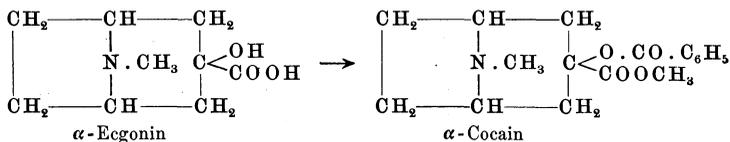
Berücksichtigt man, daß, wie im Abschnitt über die Synthese des Atropins ausgeführt worden ist, das Tropanol (Tropin) von Willstätter aus dem Suberon aufgebaut worden ist, so ist durch die Überführung des Tropanols in Tropanon und weiter in r-Ecgonin und in r-Cocain die Synthese des letzteren eine ebenso vollständige, wie diejenige des Atropins.

Das r-Cocain ist eine Racemform, es dreht die Ebene des polarisierten Lichtes nicht. Eine Spaltung in die optischen Antipoden ist Willstätter nicht gelungen. Dieselbe wurde mit Hilfe ihrer Salze mit Äpfelsäure, Citronensäure, Camphersäure und Weinsäure versucht, es war aber schon bei diesen Salzen, mit Ausnahme des Bitartrats, nicht möglich, Kristallisationen zu erhalten. Das letztere wurde durch wiederholtes Umkristallisieren in mehrere Fraktionen zerlegt, allein die daraus wieder isolierte und in ihr Chlorhydrat übergeführte Base bewirkte keine Drehung der Ebene des polarisierten Lichtes.

Das r-Cocain gleicht sowohl in seinen physikalischen, wie physiologischen Eigenschaften vollkommen dem natürlichen l-Cocain.

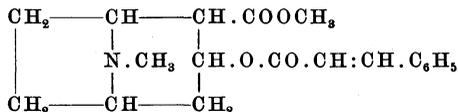
Ein d-Cocain, welches aber nach den Untersuchungen von Willstätter richtig als das d- ψ -Cocain bezeichnet wird, weil es sich von cistransomerem ψ -Tropanol ableitet, läßt sich von dem d- ψ -Ecgonin durch Methylieren und nachheriges Benzoylieren in analoger Weise darstellen, wie das r-Cocain aus dem r-Ecgonin. Das d- ψ -Cocain findet sich auch in der Natur, es begleitet das l-Cocain und ist in den bei der Darstellung des letzteren abfallenden Nebenprodukten zu finden.

Bei anderer Gelegenheit (S. 61) wurde schon angeführt, daß das Tropanon als Keton Blausäure addiert und ein Cyanhydrin liefert, aus welchem durch Verseifung eine α -Oxysäure entsteht¹⁾. Diese letztere ist mit dem Ecgonin strukturisomer und wurde von Willstätter als α -Ecgonin bezeichnet. Durch Methylieren und Benzoylieren läßt sich aus diesem α -Ecgonin das α -Cocain gewinnen, welches nun seinerseits ebenfalls als Strukturisomeres des gewöhnlichen Cocains aufzufassen ist:



Das α -Cocain unterscheidet sich wesentlich von dem gewöhnlichen Cocain, vor allem besitzt es in physiologischer Beziehung keine anästhesierende Wirkung.

Cinnamoylcocain.



Dieses sich fast in allen Cocaarten vorfindende Alkaloid ist von Liebermann zuerst aus dem l-Ecgonin, Zimtsäureanhydrid und Methylalkohol hergestellt worden²⁾. Die Synthese Liebermanns fällt zeitlich früher als die Beobachtung seines Vorkommens in der Natur, welche von Geisel gemacht wurde³⁾. Die Konstitution ist schon durch die Synthese bewiesen und läßt sich durch die Spaltung in Ecgonin, Zimtsäure und Methylalkohol bestätigen.

Synthese der Truxilline.

Die Truxilline, welche zu den Nebenalkaloiden des Cocains zu zählen sind, liefern beim Kochen mit Salzsäure Ecgonin neben Methylalkohol und zwei isomeren Säuren, welche α - und

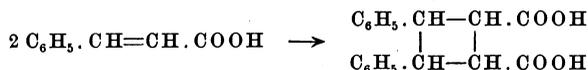
¹⁾ Willstätter, Berl. Ber. **29**, 2216 (1896).

²⁾ Liebermann, ebenda **21**, 3372 (1888).

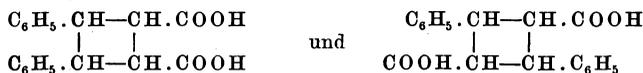
³⁾ Derselbe, ebenda **22**, 2251 (Fußnote) (1889).

β -Truxillsäuren genannt werden. Damit ist die Zugehörigkeit der Truxilline zur Gruppe des Tropans bewiesen. Es bestand deshalb nur noch die Aufgabe, die Konstitution der beiden Truxillsäuren aufzuklären und diese synthetisch aufzubauen.

Die Truxillsäuren zeigen dieselbe Zusammensetzung wie die Zimtsäure und wie die Atropasäure, $C_8H_8O_2$. Liebermann¹⁾ faßte dieselben auch zuerst als Isomere der Atropasäure auf. Auf Grund eingehender experimenteller Untersuchungen kam er aber zu der Ansicht, daß dieselben zu der Zimtsäure in näherer Beziehung stehen als zu der Atropasäure, und nannte sie Truxillsäuren, nach Truxillo, dem Herkunftsort der diese amorphen Basen hauptsächlich liefernden Cocaart. Sie sind als Polymere der Zimtsäure aufzufassen, was daraus hervorgeht, daß sowohl die freien Säuren wie ihre Ester bei der Destillation fast quantitativ in Zimtsäure bzw. ihre Ester übergehen. Diese Ansicht wurde auch durch die Molekulargewichtsbestimmung der Truxillsäureester bestätigt, welche für dieselben Werte ergab, die auf dimolekulare Zimtsäureester schließen lassen. Es sind demgemäß die Truxillsäuren als Tetramethylendervivate zu formulieren:



Von den Truxillsäuren ist außer der im α - und β -Truxillin natürlich vorkommenden α - und β -Truxillsäure noch durch Umlagerung eine γ - und eine δ -Truxillsäure hergestellt worden. Die Möglichkeit zahlreicher isomerer Truxillsäuren läßt sich durch sterische Formeln leicht erklären. Es können bei der Polymerisation der Zimtsäure zwei isomere Truxillsäuren entsprechend den beiden folgenden Formulierungen entstehen:

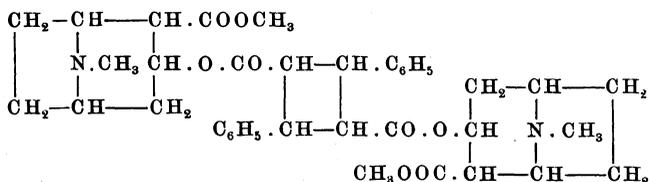


Bei der sterischen Darstellung ergibt jede dieser Formeln noch weitere Möglichkeiten zu isomeren Formen.

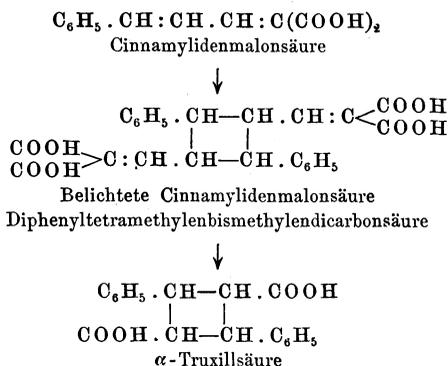
Da also die Truxilline als Verbindungen von Methylalkohol, Truxillsäuren und Ecgonin aufzufassen sind, so werden dieselben

¹⁾ Liebermann, Berl. Ber. **22**, 124, 680, 782, 2240, 2256, 2291 (1889).

als Ecgonin formuliert, dessen Carboxylgruppe methyliert ist und dessen alkoholische Hydroxylgruppe mit den Carboxylgruppen der betreffenden Truxillsäure verestert ist. Es kommt dem α -Truxillin daher folgende Strukturformel zu:



Nachdem auf diese Weise die Konstitution dieser Alkaloide festgelegt war, konnte man auch an ihre Synthese denken. Liebermann ¹⁾, welcher die Spaltung derselben durchgeführt hat, gelang es auch, das Truxillin durch Behandeln von Ecgonin mit Truxillsäureanhydrid und Methylalkohol wieder aufzubauen. Das Ecgonin läßt sich, wie ja schon ausgeführt, aus dem Suberon synthetisch herstellen, und so war es nur noch nötig, die Truxillsäure ebenfalls auf rein chemischem Wege zu erhalten. Liebermann hat gefunden, daß sich die gelbe Cinnamylidenmalonsäure durch Belichtung in eine isomere Säure umlagert ²⁾, und Riiber ³⁾ hat gezeigt, daß die letztere bei der Oxydation mit Kaliumpermanganat in α -Truxillsäure übergeht, wodurch der Nachweis erbracht ist, daß diese beiden erstgenannten Säuren polymer sind:

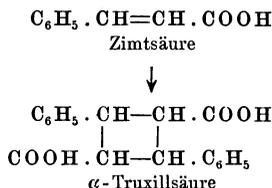


¹⁾ Liebermann, Berl. Ber. **22**, 124 (1889).

²⁾ Derselbe, ebenda **28**, 1440 (1895).

³⁾ Riiber, ebenda **35**, 2411 (1902).

Riiber¹⁾ hat dann weiter gezeigt, daß sich nicht nur die Cinnamylidenmalonsäure durch Belichtung zu einem Tetramethylenderivat polymerisieren läßt, sondern daß auch die Zimtsäure selbst bei dieser Behandlung in ihr dimolekulares Isomeres, und zwar in die α -Truxillsäure, übergeht. Dieses Verfahren geht so glatt, daß es zur Darstellung größerer Mengen von α -Truxillsäure verwendet werden kann:

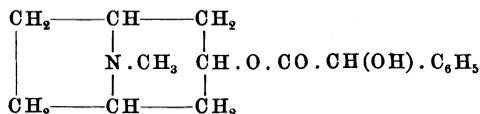


Damit ist also die Möglichkeit, die α -Truxillsäure synthetisch herzustellen, erbracht und demgemäß auch die Synthese des α -Truxillins eine vollständige.

Tropeine.

Im Anschluß an die Synthesen der Tropanreihe soll auch noch erwähnt werden, daß man versucht hat, sowohl vom Tropanol als auch vom Ecgonin aus durch Esterifikation zu Derivaten des Atropins und Cocains zu gelangen und auf diese Weise Verbindungen synthetisch herzustellen, welche sich in ihrer Wirkung an die beiden Alkaloide anschließen bzw. dieselben ersetzen sollen. Es ist aber nicht gelungen, auf diese Weise einen vollwertigen Ersatz für diese beiden Verbindungen zu erhalten.

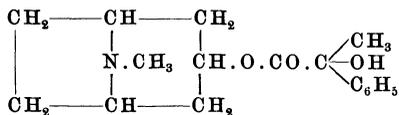
Immerhin finden sich aber unter ihnen Verbindungen, welche in ihrer physiologischen Wirkung dem Atropin sehr nahe stehen. Diese Tropanolderivate werden nach Ladenburg²⁾ Tropeine genannt. Hier wäre zu erwähnen das Homatropin, es ist ein Phenylglykolyltropin der Formel:



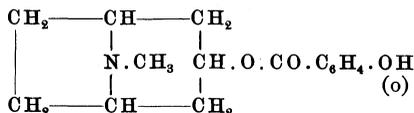
¹⁾ Riiber, Berl. Ber. **35**, 2908 (1902).

²⁾ Ladenburg, Ann. d. Chem. **217**, 82 (1883).

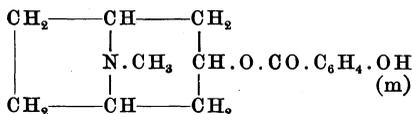
Das Pseudoatropin ist ein Atrolactintropein und dem Atropin isomer:



Andere, wie das Salicyltropein:



oder das m-Oxyphenyltropein:



besitzen nur eine sehr schwache Atropinwirkung.

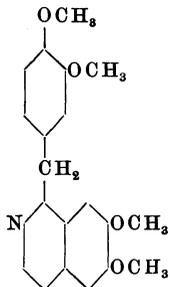
III. Alkaloide der Isochinolingruppe.

Von denjenigen Alkaloiden, welche einen Isochinolinring



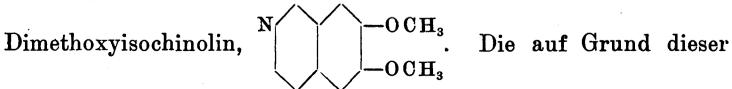
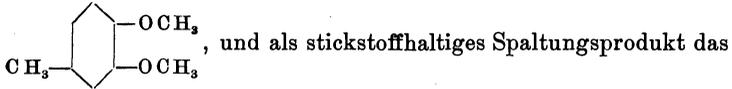
, enthalten, sind synthetisch hergestellt worden das Papaverin, das Narcotin, das Laudanosin, das Berberin bzw. die Umwandlungsprodukte Cotarnin und Hydrastinin.

Papaverin.



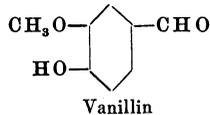
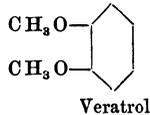
Zu dieser Konstitutionsformel haben vorzugsweise die Arbeiten von Goldschmidt¹⁾ geführt. Derselbe konnte durch Einwirkung von Jodwasserstoffsäure 4 Mol. Jodmethyl abspalten, die entstandene Verbindung wird Papaverolin genannt.

Bei der Einwirkung von schmelzendem Kali erhielt er als stickstofffreies Spaltungsprodukt das Dimethylhomobrenzcatechin,

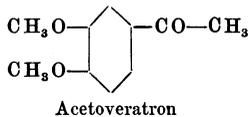


Spaltung aufgestellte Formel des Papaverins steht auch mit verschiedenen anderen Reaktionen desselben völlig im Einklang.

Die Synthese des Papaverins wurde von Amé Pictet und Alfons Gams ausgeführt²⁾. Sie gingen zu diesem Zweck einerseits vom Veratrol und andererseits vom Vanillin aus:



Vom Veratrol aus wurde zuerst mittels Acetylchlorid und Aluminiumchlorid das von Neitzel³⁾ und von Bouveault⁴⁾ zuerst beschriebene Acetoveratron hergestellt:



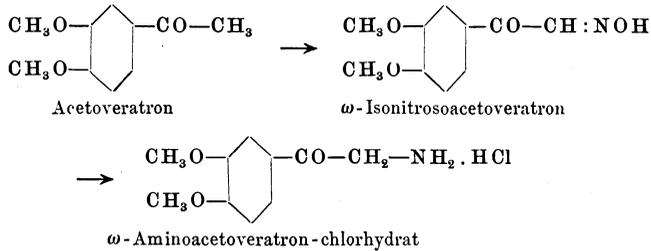
Dieses läßt sich durch Amylnitrit und Natriumäthylat in sein ω -Isonitrosoderivat überführen, welches durch Zinnchlorür und Salzsäure zum Chlorhydrat des ω -Aminoacetoveratrons reduziert wird:

¹⁾ Goldschmidt, Wien. Monatsh. **4**, 704; **6**, 372, 667, 954; **7**, 485; **8**, 510; **9**, 42, 327, 349, 679, 762, 778; **10**, 673, 692.

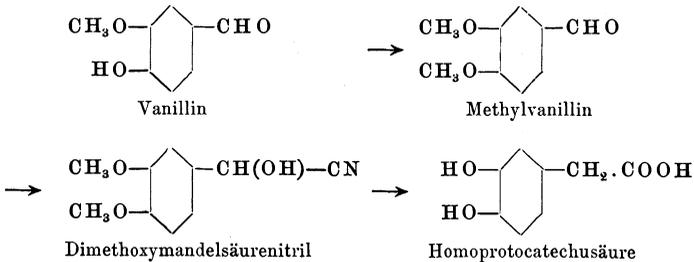
²⁾ A. Pictet und A. Gams, Berl. Ber. **42**, 2943 (1909).

³⁾ Neitzel, ebenda **24**, 2864 (1891).

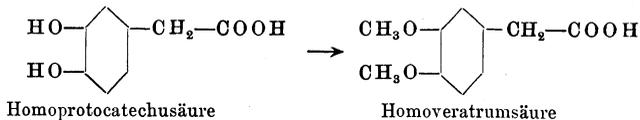
⁴⁾ Bouveault, Bull. soc. chim. [3] **17**, 1021 (1897).



Die entsprechende freie Base ist unbeständig, braucht aber gar nicht isoliert zu werden, indem das Chlorhydrat als Ausgangsmaterial für die weitere Synthese genügt. Hierzu benötigt man Homoveratrumsäure und diese läßt sich aus dem Vanillin erhalten. Das Vanillin wird methyliert und durch Behandeln mit Cyanwasserstoff in das Dimethoxymandelsäurenitril übergeführt. Das letztere wird beim Kochen mit Jodwasserstoff gleichzeitig reduziert, verseift und entmethyliert, wodurch die Homoprotocatechusäure entsteht:

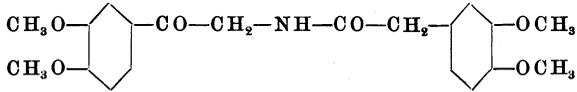


Durch Methylieren mit Jodmethyl oder Dimethylsulfat läßt sich diese letztere wieder methylieren und dadurch in die Homoveratrumsäure überführen:

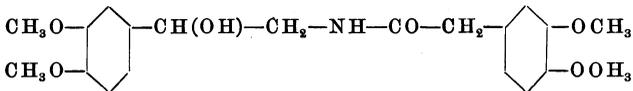


Diese letztere wird nun mit dem ω -Aminoacetoveratron kondensiert. Um dies ausführen zu können, muß man die Homoveratrumsäure mit Phosphorpentachlorid in ihr Chlorid verwandeln.

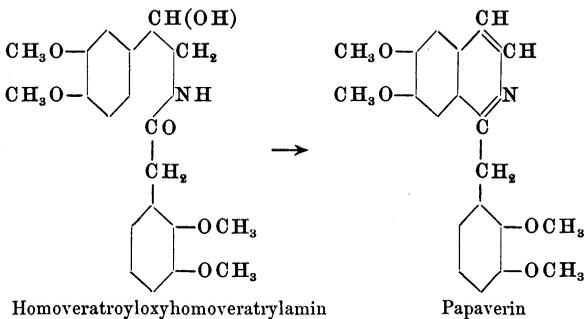
Die Kondensation selbst vollzieht sich dann beim Schütteln des Chlorids mit einer wässrigen Lösung des salzsauren Aminoaceto-
veratrons in Gegenwart von Kalilauge. Es entsteht hierbei das
Homoveratroyl- ω -aminoaceto-
veratron:



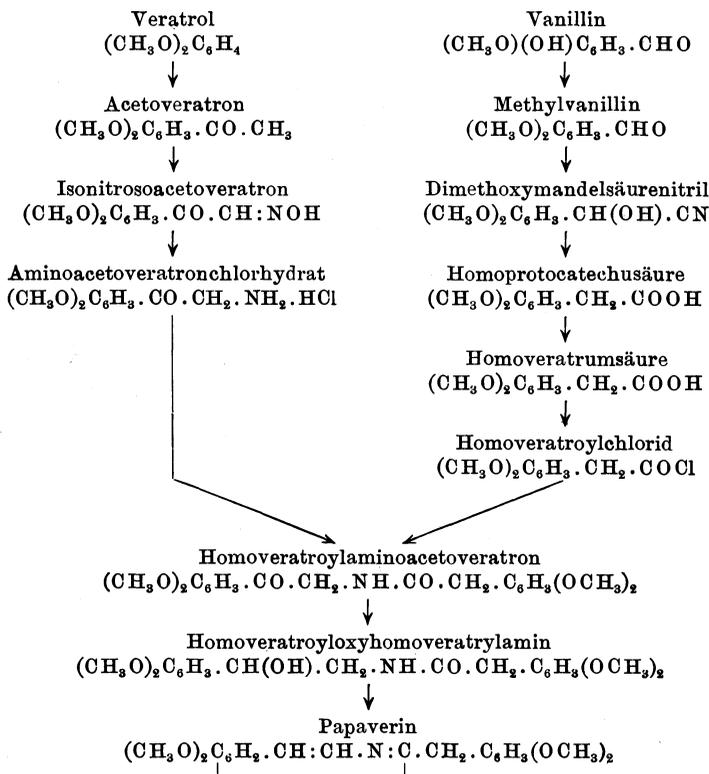
Letzteres wird durch Natriumamalgam bei 40 bis 50° in
neutral gehaltener alkoholischer Lösung reduziert. Von den
beiden Carboxylgruppen, welche im Molekül vorhanden sind, wird
unter diesen Umständen nur die eine, nämlich die Ketoncharakter
tragende, angegriffen und in eine sekundäre Carbinolgruppe ver-
wandelt. Dabei findet keine Abspaltung der Homoveratroylgruppe
statt und das einzige Produkt, welches bei dieser Operation ent-
steht, ist das gesuchte Homoveratroyl- ω -aminoaceto-
veratron:



Durch kurze Behandlung mit Phosphorpentoxyd in kochender
Xylollösung wird diese Verbindung unter Austritt von 2 Mol.
Wasser und Bildung des Isochinolinringes in Papaverin um-
gewandelt:



Die Synthese des Papaverins nach Pictet und Gams läßt
sich also durch folgendes Schema veranschaulichen:



Laudanosin.

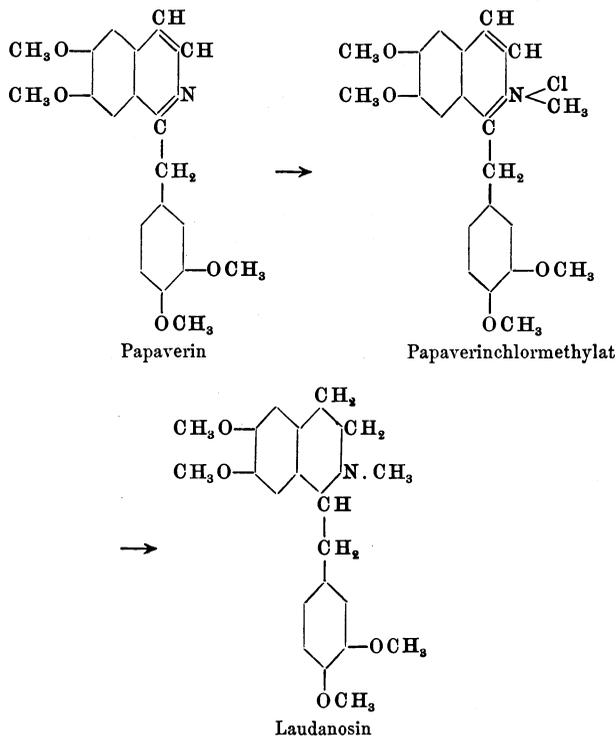
Das Laudanosin steht zu dem Papaverin in naher Beziehung. Es ist ein Methyltetrahydroderivat desselben.

Papaverin = C₂₀H₂₁NO₄, Laudanosin C₂₁H₂₇NO₄ = C₂₀H₂₄NO₄(CH₃).

Dieser Zusammenhang der beiden Alkaloide ist durch die Arbeit von A. Pictet und Athanasescu ¹⁾ synthetisch bestätigt worden. Sie reduzierten das Papaverinchlormethylat mit Zinn und Salzsäure und erhielten hierbei eine Base, welche mit dem natürlichen Laudanosin die größte Ähnlichkeit hatte, sich aber

¹⁾ Pictet und Athanasescu, Berl. Ber. **33**, 2346 (1900).

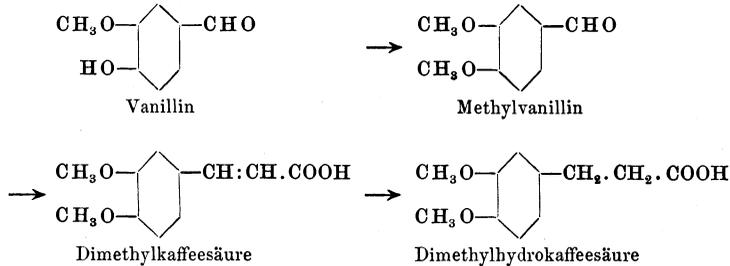
von diesem durch seine optische Inaktivität unterschied. Das so erhaltene Laudanosin läßt sich aber über sein chinasaures Salz in die beiden optisch aktiven Modifikationen trennen, in das l-Laudanosin und in das d-Laudanosin. Von diesen beiden erwies sich nun die rechtsdrehende Modifikation als völlig identisch mit dem im Opium vorkommenden Laudanosin, so daß also eine partielle Synthese aus dem Papaverin vorliegt:



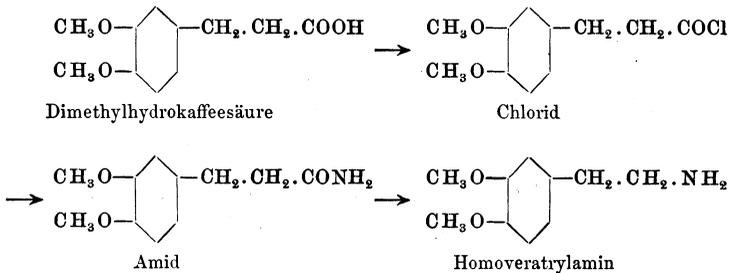
A. Pictet und M. Finkelstein¹⁾ gelang es dann auch, die totale Synthese desselben auszuführen. Als Ausgangsmaterial kommt hierzu einerseits das Vanillin und andererseits das Eugenol zur Verwendung.

¹⁾ Pictet und Finkelstein, Berl. Ber. **42**, 1979 (1909).

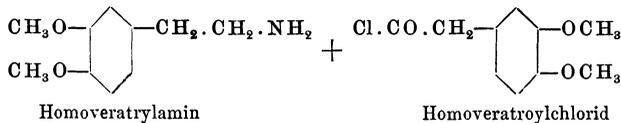
Das Vanillin wurde methyliert und das so erhaltene Methylvanillin mit Natriumacetat und Essigsäureanhydrid zu der Dimethylkaffeensäure kondensiert, welche zu der Dimethylhydrokaffeensäure reduziert werden kann:

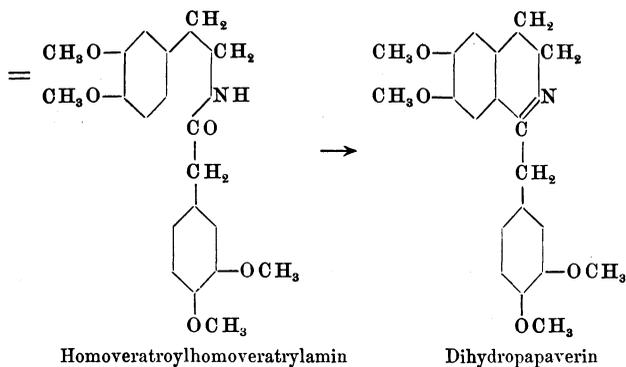


Die letztere Säure läßt sich dann durch Behandeln mit Phosphorpentachlorid in ihr Chlorid und dieses mit Ammoniak in das Amid überführen. Unterwirft man das letztere der Behandlung von Natriumhypochloridlösung, so erhält man das Homoveratrylamin nach folgendem Schema:



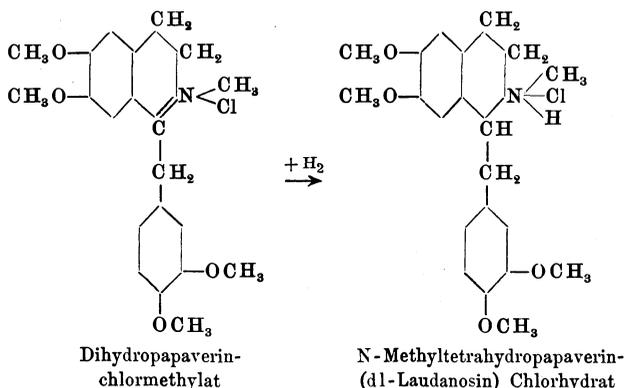
Kondensiert man das Homoveratrylamin mit dem Chlorid der aus Eugenol erhältlichen Homoveratrumsäure, so entsteht das Homoveratrylhomoveratrylamin, und dieses spaltet beim Kochen mit Phosphorpenoxyd in Xylollösung Wasser ab und geht in das Dihydropapaverin über:





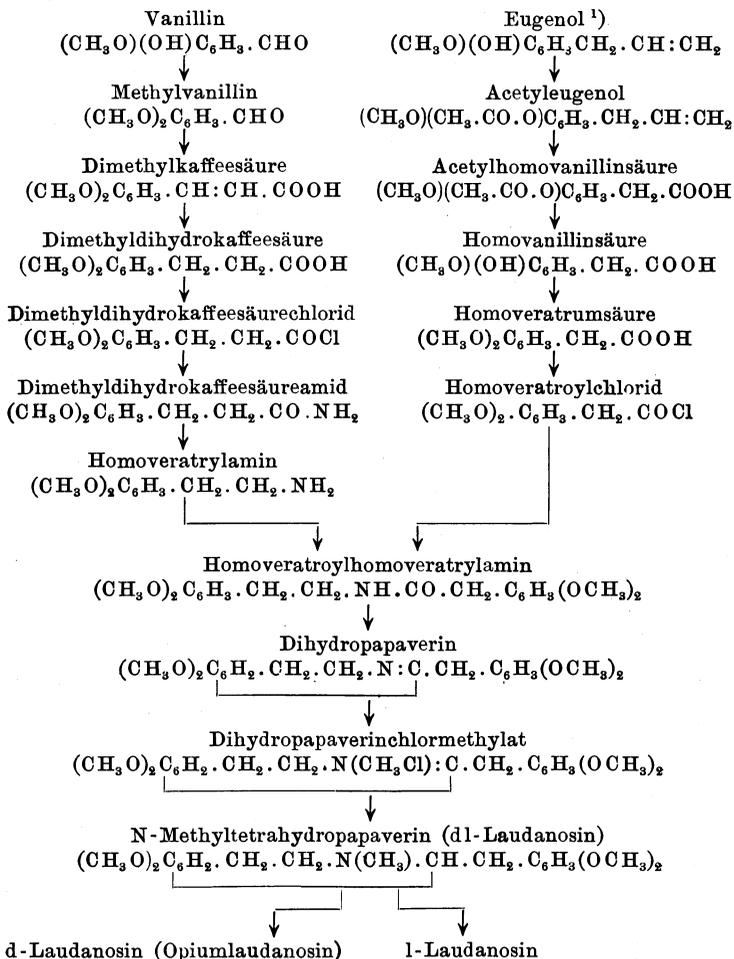
Oben wurde schon erwähnt, daß es Pictet und Athanasescu¹⁾ gelungen ist, das dl-Laudanosin in partieller Synthese aus dem Papaverin durch Reduktion des Papaverinchlormethylats mit Zinn und Salzsäure zu erhalten und dieses über das china-saure Salz in die d- und l-Modifikation zu zerlegen.

Zur Durchführung der Totalsynthese des Laudanosins war es noch notwendig, das aus Homoveratrylhomoveratrylamin erhaltene Dihydropapaverin in analoger Weise über sein Chlor-methylat zu dem Methyltetrahydropapaverin zu reduzieren, was auch von Pictet und Finkelstein durch Reduktion mit Zinn und Salzsäure erreicht wurde:



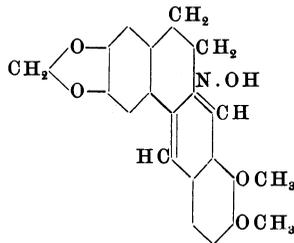
¹⁾ Pictet und Athanasescu, Berl. Ber. **33**, 2336 (1900).

Berücksichtigt man die oben angeführte Zerlegung des synthetisch erhaltenen dl-Laudanosins in die beiden aktiven Modifikationen über die chinasauren Salze, so ist damit auch die totale Synthese dieses Alkaloids geglückt. Sie läßt sich durch folgendes Schema veranschaulichen:



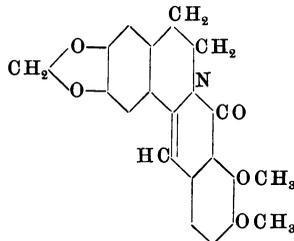
¹⁾ Tiemann und Matsmoto, Berl. Ber. **11**, 143.

Berberin.



Eine Konstitutionsformel für das Berberin wurde zuerst von W. H. Perkin jun.¹⁾ aufgestellt, später wurde dieselbe von Gadamar²⁾ und Faltis³⁾ modifiziert und in die oben stehende Formel umgeändert.

Pictet und Gams beschäftigten sich mit der Synthese des Berberins. Sie versuchten zuerst Abkömmlinge des Berberins künstlich aufzubauen und diese dann in Berberin überzuführen. Unter den hierfür in Betracht kommenden Verbindungen schien ihnen als der Synthese am leichtesten zugänglich das Oxyberberin, welches zuerst von Perkin durch Oxydation, später von Gadamar durch Einwirkung von starker Natronlauge aus dem Berberin erhalten worden ist, und dem folgende Konstitution zukommt:



Wie weiter unten ausgeführt wird, ist ihnen auch die Synthese des Oxyberberins geglückt, aber die Umwandlung des letzteren in das Berberin war ihnen nicht gelungen. Sie schlugen daher den Weg über das Tetrahydroberberin ein, welches von

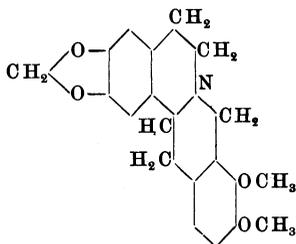
¹⁾ W. H. Perkin jun., Soc. 57, 1006 (1890).

²⁾ Gadamar, Arch. Pharm. 239, 648 (1901).

³⁾ Faltis, Monatsh. 31, 557 (1910).

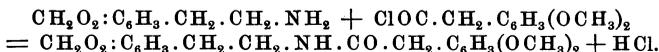
Hlasiwetz und Gilm ¹⁾ durch Reduktion des Berberins mit Zink und Schwefelsäure erhalten wurde und welches durch schwache Oxydationsmittel wieder in das Berberin zurückverwandelt werden kann.

Dem Tetrahydroberberin kommt folgende Konstitutionsformel zu:

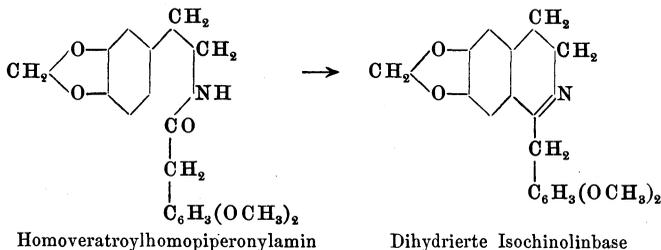


Dieses hydrierte Berberin vermochten nun Pictet und Gams aus dem Homopiperonylamin, $\text{CH}_2\text{O}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH}_2$, Homoveratrumsäure, $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$ und Methylal aufzubauen. Die Synthese vollzieht sich in vier Reaktionen.

1. Homopiperonylamin wird mit Homoveratroylechlorid zu Homoveratroyl-homopiperonylamin kondensiert:



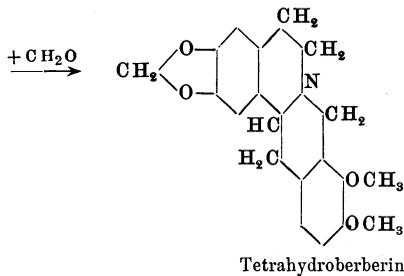
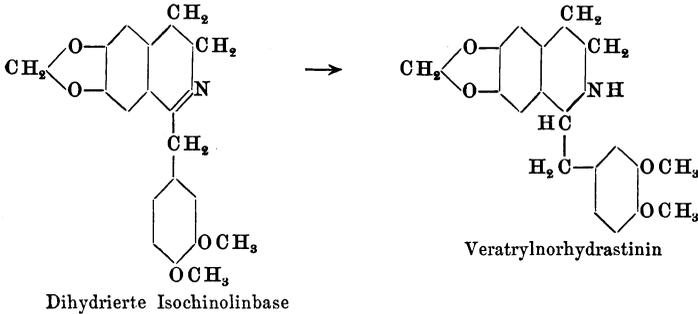
2. Das letztere wird in kochender Xylollösung mit Phosphor-pentoxyd behandelt, wobei unter Austritt von 1 Mol. Wasser Ring-schluß unter Bildung einer dihydrierten Isochinolinbase erfolgt:



3. Diese letztere läßt sich mit Zinn und Salzsäure zu dem Veratrylnorhydrastinin reduzieren, und dieses liefert

¹⁾ Hlasiwetz und Gilm, Ann. d. Chem., Suppl. 2, S. 191 (1863).

4. bei der Einwirkung von Methylal auf eine erwärmte salzsaure Lösung das Tetrahydroberberin:



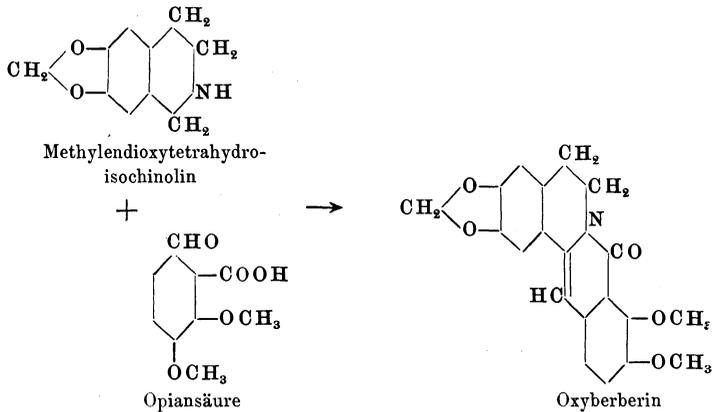
Dieses Tetrahydroberberin läßt sich durch Brom in Schwefelkohlenstofflösung oder durch verdünnte Salpetersäure in das Berberin überführen.

Diese Synthese bildet zugleich das erste Beispiel des Überganges eines Alkaloids der Papaveringruppe in ein solches der Berberingruppe, ein Vorgang, welcher sich möglicherweise auch in der Pflanze unter dem Einfluß des Formaldehyds abspielen kann¹⁾.

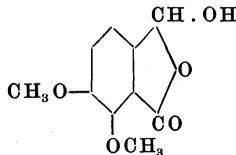
Was die Synthese des Oxyberberins betrifft, so wäre der Aufbau desselben durch Kondensation von Methylendioxytetrahydroisochinolin (Norhydrastinin) mit Opiansäure nach folgender Gleichung denkbar²⁾:

¹⁾ Pictet und Gams, Berl. Ber. **44**, 2482 (1911).

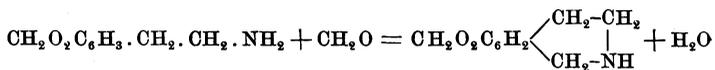
²⁾ Dieselben, ebenda, S. 2036.



Nun haben aber die Arbeiten von Liebermann ¹⁾ gezeigt, daß die Opiansäure bei der Kondensation mit primären und sekundären Aminen nach ihrer Oxyptalidform



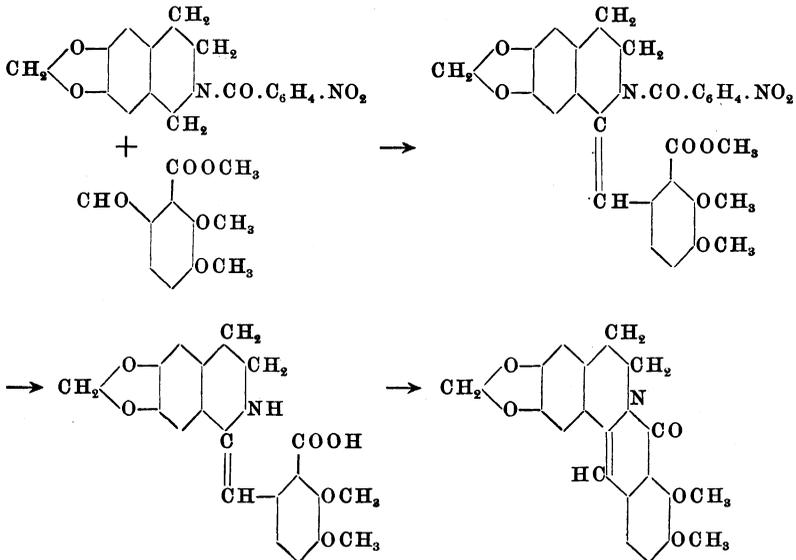
reagiert. Pictet und Gams konnten aber eine Kondensation in der gewünschten Weise erzielen, als sie die beiden störenden Gruppen, die Carboxylgruppe der Opiansäure und die Iminogruppe des Norhydrastinins vorübergehend blockierten. Das zu diesem Zwecke nötige Norhydrastinin stellten sie sich durch Einwirkung von Methylal auf Homopiperonylamin dar:



Diese letztere wurde nach Schotten-Baumann mit *o*-Nitrobenzoylchlorid in sein *N*-*o*-Nitrobenzoylderivat übergeführt und dieses mittels konzentrierter Schwefelsäure mit Opiansäuremethylester kondensiert. Beim Verseifen des Kondensationsproduktes

¹⁾ Liebermann, Berl. Ber. **29**, 174, 183, 2030 (1896).

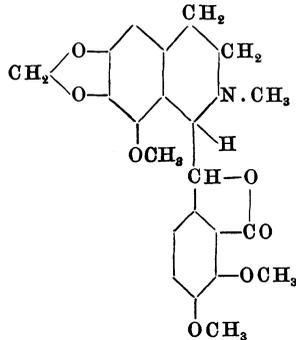
erhielten sie das Oxyberberin. Die Synthese vollzieht sich nach folgendem Schema:



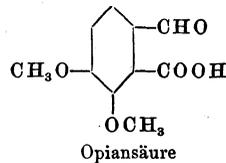
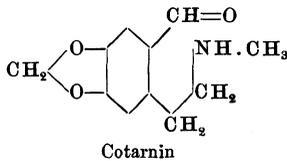
Damit ist zugleich eine Synthese des Isochinolininges im Berberin erzielt und die Stellung der beiden Methoxygruppen in dem Alkaloid gemäß der Ansicht von Perkin und Faltis bestätigt. Die Reduktion des Oxyberberins zu Berberin bzw. Hydroberberin ist bis jetzt trotz vieler Versuche nicht gelungen. Die gewöhnlichen Reduktionsmittel, wie Zinkstaub und Eisessig, Zinn und Salzsäure, Natrium in kochender äthyl- oder amylalkoholischer Lösung sind ohne irgend welche Einwirkung. Auch andere Versuche, wie den Carboxylsauerstoff des Oxyberberins zuerst durch Chlor zu ersetzen und das so gewonnene Produkt zu reduzieren, waren resultatlos.

Narkotin.

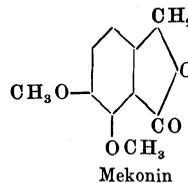
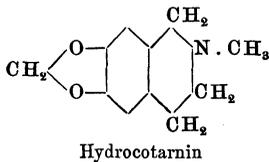
Dem Narkotin kommt folgende Konstitutionsformel auf Grund seiner Spaltungsprodukte bei der Oxydation und bei der Reduktion zu:



Es liefert nämlich beim Behandeln mit Salpetersäure Eisenchlorid oder Bleisuperoxyd, Cotarnin und Opiansäure. Beide Oxydationsprodukte lassen sich durch geeignete Reaktion bis zu einfachen Benzol- bzw. Pyridinderivaten abbauen, so daß die Konstitution des Cotarnins und der Opiansäure eindeutig bestimmt ist:



Entsprechend dieser Reaktion entsteht dann bei der Reduktion von Narkotin mit Zink und Salzsäure oder Natriumamalgam Hydrocotarnin und Mekonin:



Das Narkotin enthält zwei asymmetrische Kohlenstoffatome und ist daher optisch aktiv.

Von Smith ¹⁾ wurde in den Opiummutterlaugen ein Isomeres des Narkotins gefunden, das optisch inaktiv ist und Gnoscopin genannt wird.

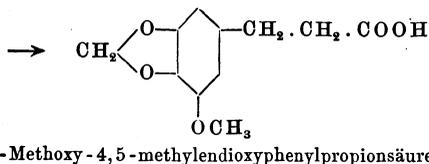
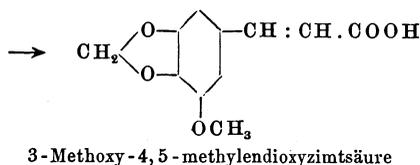
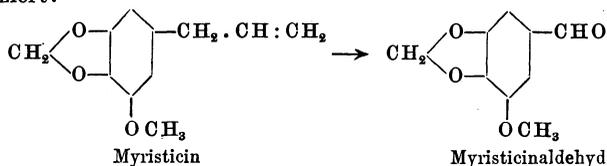
¹⁾ Smith, Pharm. Journ. Trans. 9, 82 (1878).

Die Untersuchungen von Rabe und McMillan¹⁾ haben ergeben, daß das Gnoscopin gar nichts anderes ist, als das racemische Narkotin. Man wird daher bei der Synthese des Narkotins immer das Gnoscopin als die dl-Form erhalten. Die Synthese derselben aus den Spaltungsstücken Cotarnin und Mekonin ist von W. H. Perkin und R. Robinson²⁾ ausgeführt worden. Man hat nur die beiden Körper in Methylalkohol zu lösen und etwa sechs Stunden zu kochen oder einen Monat bei gewöhnlicher Temperatur stehen zu lassen. Zu einer vollständigen Synthese des Narkotins ist also diejenige des Cotarnins und des Mekonins nötig. Die Synthese des Cotarnins wurde von Salway³⁾ ausgeführt.

Als Ausgangsmaterial diente das Myristicin:



Dieses wurde zu dem Myristicaldehyd oxydiert, der letztere mit Essigsäure zu der entsprechenden Zimtsäure kondensiert und diese zu der 3-Methoxy-4,5-methylendioxyphenylpropionsäure reduziert:



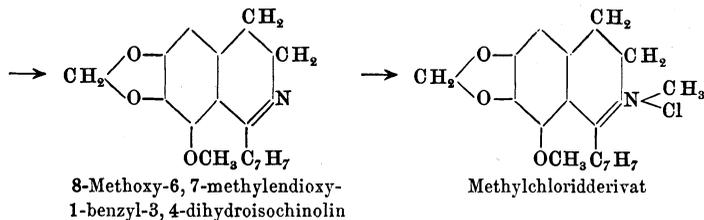
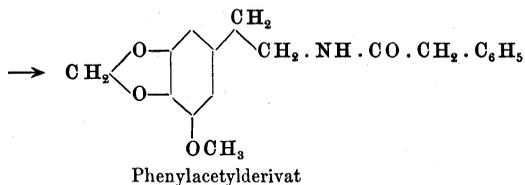
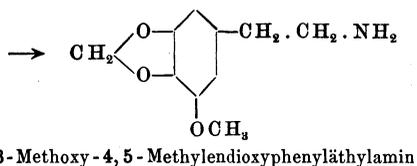
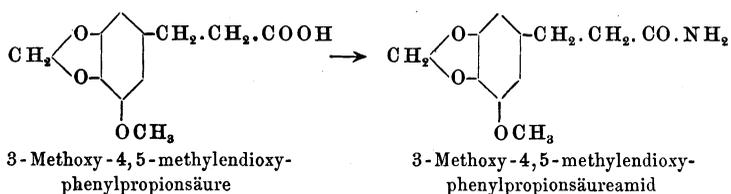
¹⁾ Rabe und McMillan, Berl. Ber. **43**, 800.

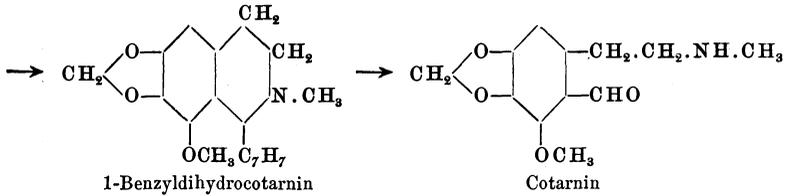
²⁾ W. H. Perkin und Robinson, Journ. Chem. Soc. **99**, 775 (1911); Proc. **26**, 46 u. 131 (1910).

³⁾ Salway, Journ. Chem. Soc. **97**, 1208 (1910).

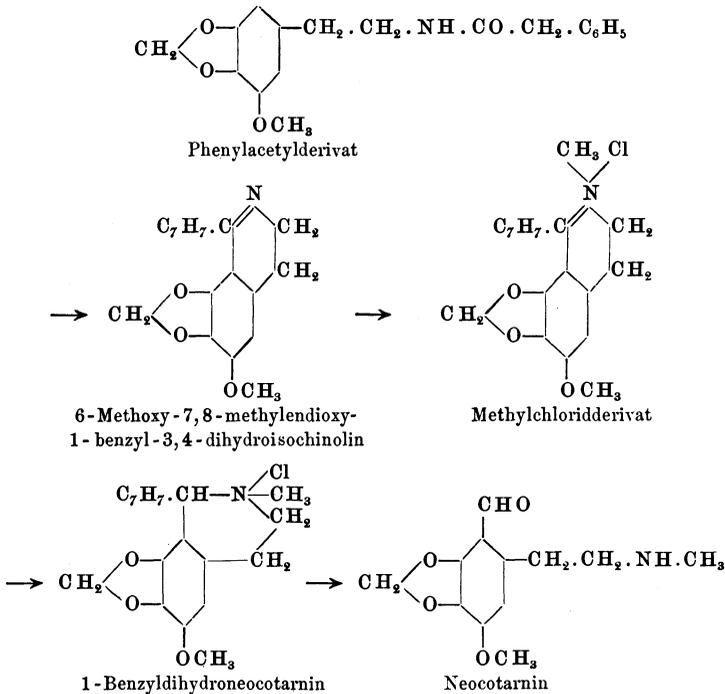
Von dieser letztgenannten Säure wird das Säureamid hergestellt und dieses nach der Reaktion von Hofmann in das 3-Methoxy-4,5-methylenedioxyphenyläthylamin übergeführt. Das Phenylacetylderivat dieser Base gibt beim Kochen mit Phosphorsäure unter Ringschluß das 8-Methoxy-6,7-methylenedioxy-1-benzyl-3,4-dihydroisochinolin.

Dieses wird in sein Methylchloridderivat übergeführt und nun mit Zinn und Salzsäure reduziert. Man erhält so das 1-Benzyl-dihydrocotarnin, welches bei der Oxydation mit Mangansuperoxyd bei Gegenwart von Schwefelsäure in eine Verbindung übergeht, welche sich in allen ihren Eigenschaften als identisch mit Cotarnin erwiesen hat:

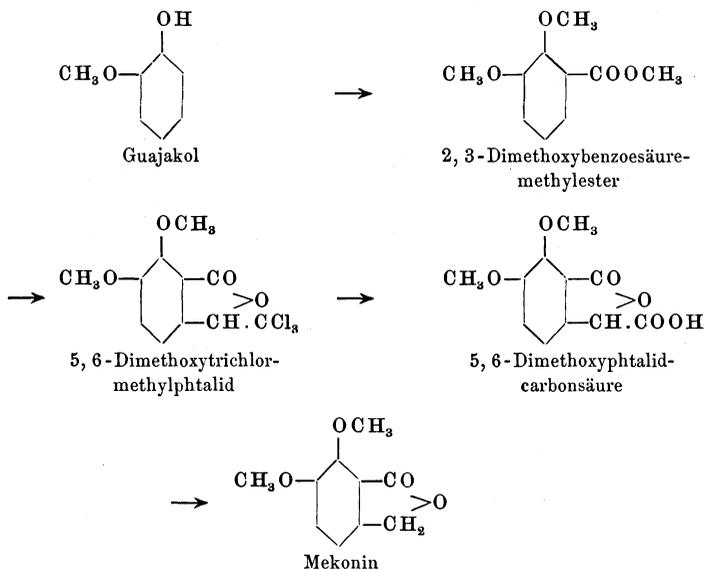




Der Ringschluß des Phenylacetylderivates zu dem Isochinolin-derivat ist aber auch noch anders möglich, man erhält dann kein 8-Methoxy-6,7-methylenedioxy-1-benzyl-3,4-dihydroisochinolin, sondern das 6-Methoxy-7,8-methylenedioxy-1-benzyl-3,4-dihydroisochinolin. Tatsächlich verläuft auch die Reaktion nach beiden Möglichkeiten, so daß man ein Gemenge beider Isochinolin-derivate erhält. Wird nun die letztere Verbindung in analoger Weise methyliert, reduziert und zuletzt oxydiert, so erhält man ein isomeres Cotarnin, das Salway Neocotarnin nennt.

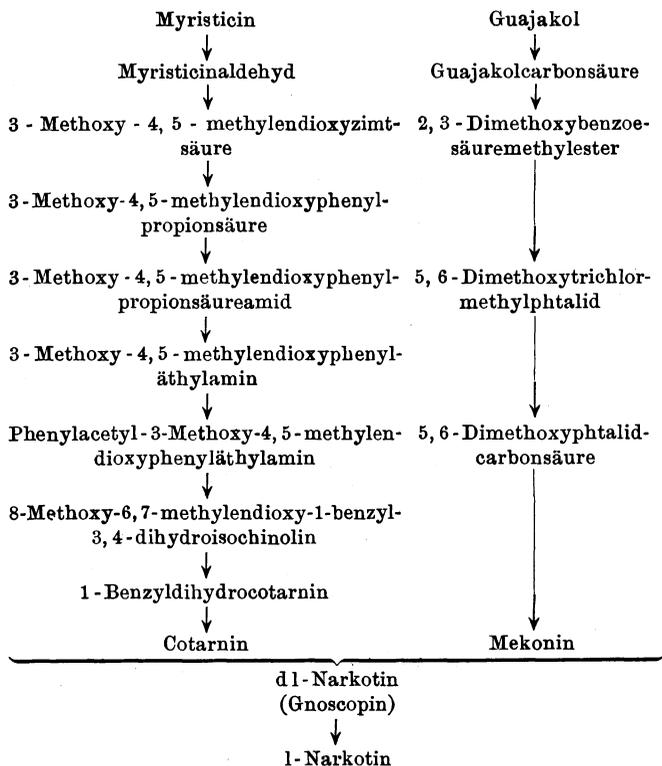


Damit war der synthetische Aufbau des einen Teiles des Narkotins ausgeführt, derjenige des Mekonins war schon früher bekannt. Er wurde von Fritsch ¹⁾ ausgeführt. Als Ausgangsmaterial diente die aus dem Guajakol erhaltliche Guajakolcarbonsäure, welche durch Verestern und Methylieren in den 2,3-Dimethoxybenzoesäuremethylester übergeführt werden kann. Wird dieser mit Chloralhydrat und konzentrierter Schwefelsäure behandelt, so erhält man das 5,6-Dimethoxytrichlormethylphtalid, aus dem beim Verseifen die 5,6-Dimethoxyphtalidcarbonsäure bei Einhaltung gewisser Bedingungen erhalten werden kann. Wenn man nun die letztere in kleinen Portionen erhitzt, so sublimiert unter gleichzeitiger Verkohlung ein Teil in Form von farblosen öligen Tropfen, welche bald kristallinisch erstarren und nach dem Umkristallisieren aus Wasser sich als identisch erwiesen haben mit dem aus dem Opium hergestellten Mekonin.

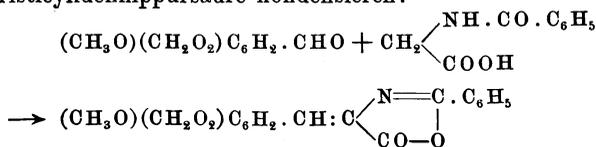


Die Synthese des Narkotins verläuft also nach folgendem Schema:

¹⁾ Fritsch, Ann. d. Chem. **301**, 352.

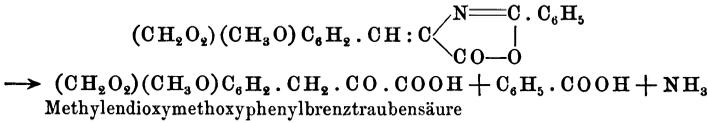


Eine weitere Synthese des Cotarnins ist auch nach dem von Decker ¹⁾ aufgefundenen Wege möglich. Das Ausgangsmaterial bildet hier ebenfalls das Myristicin bzw. der Myristicaldehyd, dieser läßt sich mit Hippursäure bei Gegenwart von wasserfreiem Natriumacetat und Essigsäureanhydrid zu dem Anhydrid der Myristicylidenhippursäure kondensieren:

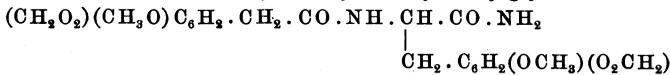


¹⁾ Decker, Verh. d. Ges. Deutscher Naturforscher und Ärzte. Karlsruhe 1911, S. 186.

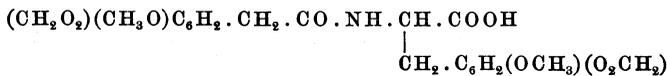
Beim Kochen mit 10 proz. Natronlauge entsteht aus diesem Anhydrid die Methoxymethylendioxyphenylbrenztraubensäure neben Ammoniak und Benzoesäure:



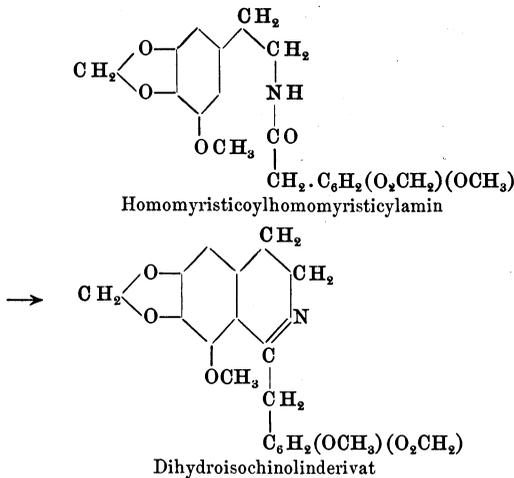
Erhitzt man nun diese Brenztraubensäure mit 25 proz. wässriger Ammoniaklösung im Einschlußrohr, so entsteht aus 2 Mol. der Säure das N-Homomyristicoyl-C-myristicylglykokollamid:

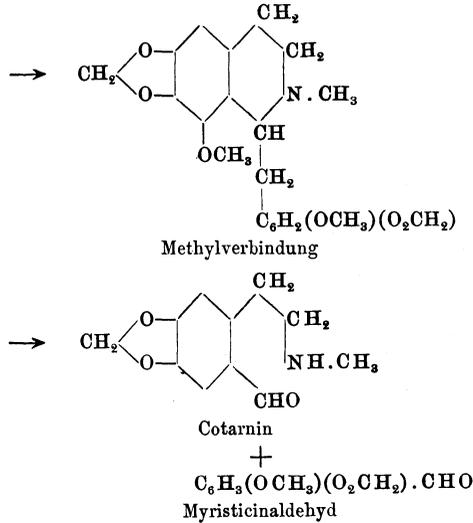


Durch Verseifen mit 15 proz. Natronlauge entsteht die freie Säure:

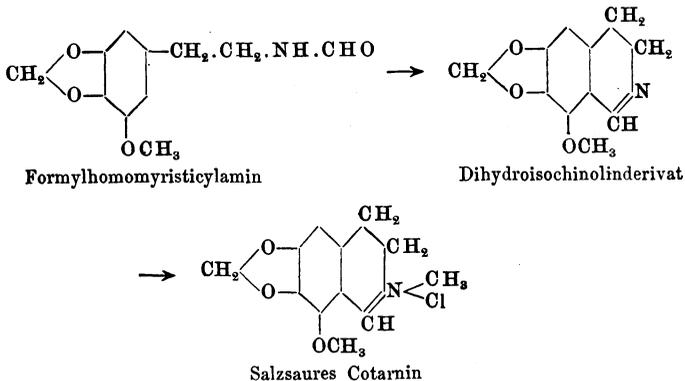


Nach Abspaltung der COOH-Gruppe läßt sich das dadurch entstandene Homomyristicoylhomomyristicylamin nach K r o p p zu dem entsprechenden Dihydroisochinolinderivat kondensieren, welches dann seinerseits, nachdem es am Stickstoff methyliert worden ist, unter Abspaltung von Myristinaldehyd in Cotarnin übergeführt werden kann:

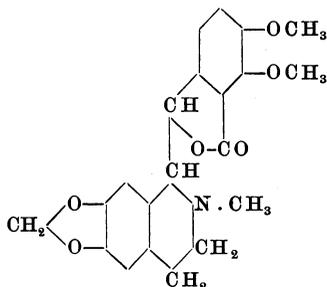




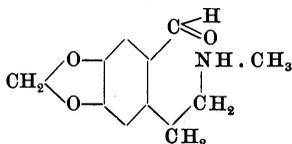
Eine andere Art der Synthese des Cotarnins geht ebenfalls von dem Myristicin aus, dasselbe wird in Homomyristicinsäure übergeführt, und aus diesem kann man das Homomyristicylamin erhalten. Durch Ersatz eines Wasserstoffatoms der NH_2 -Gruppe, durch den Formylrest, erhält man das Formylhomomyristicylamin, welches durch wasserentziehende Mittel sich zu dem Methoxymethylendioxydihydroisochinolin kondensieren läßt. Das Chlor-methylat dieser Base ist dann das salzsaure Cotarnin:



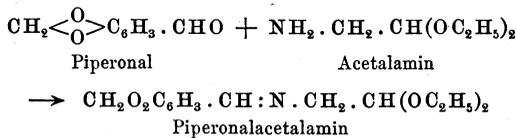
Hydrastin.



Das Hydrastin ist dem Narkotin sehr nahe verwandt, es besitzt nur eine Methoxygruppe weniger als dieses. Die Oxydation des Hydrastins liefert Opiansäure einerseits und Hydrastinin andererseits, für welches folgende Formel durch eine Reihe von Reaktionen festgestellt worden ist:



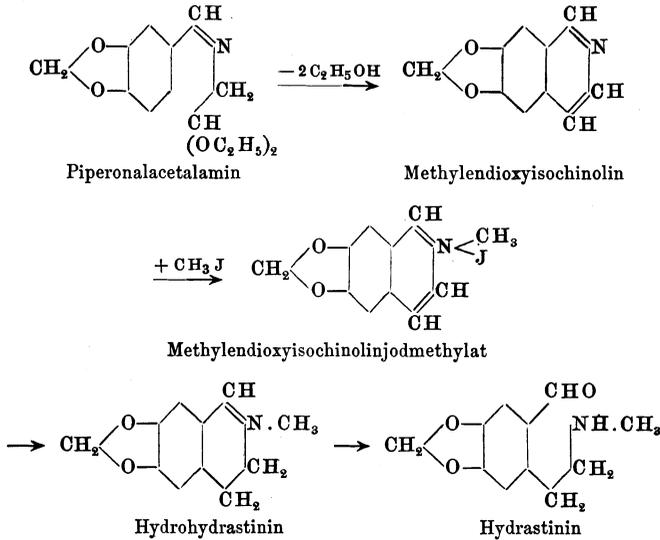
Die Synthese des Hydrastinins ist zuerst von Fritsch¹⁾ ausgeführt worden. Aromatische Aldehyde lassen sich mit Acetalamin leicht kondensieren; so erhält man aus diesem und dem Piperonal das Piperonalacetalamin:



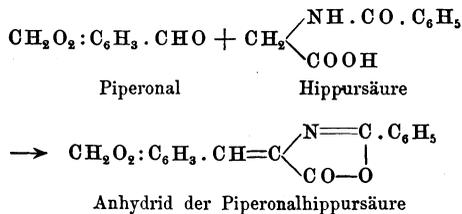
Dieses letztere kann unter dem kondensierenden Einflusse einer 72proz. Schwefelsäure und unter Abspaltung von Alkohol in Methylendioxyisochinolin übergeführt werden. Bei der Einwirkung von Jodmethyl erhält man ein Jodmethylat, welches bei der Reduktion mit Zinn und Salzsäure in das Hydrohydrastinin

¹⁾ Fritsch, Ann. d. Chem. 286, 18.

übergeht; dieselbe Verbindung kann auch aus dem Hydrastinin selber durch Reduktion erhalten werden. Nach den Arbeiten von Freund¹⁾ liefert das Hydrohydrastinin bei der Oxydation mit Kaliumbichromat und Schwefelsäure Hydrastinin, so daß die Synthese des Hydrastinins aus dem Piperonalacetalamin durchführbar ist, sie verläuft nach folgendem Schema:



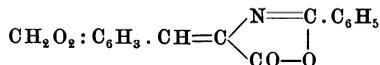
Eine weitere Synthese von Hydrastinin stammt von Decker²⁾. Piperonal läßt sich mit Essigsäureanhydrid und Natriumacetat zu dem Anhydrid der Piperonalhippursäure kondensieren:



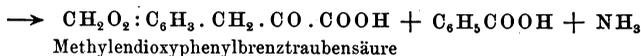
¹⁾ Freund, Ann. d. Chem. 271, 313.

²⁾ Decker, Verh. d. Ges. Deutscher Naturforscher und Ärzte. Karlsruhe 1911. S. 186.

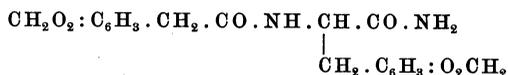
Dieses Anhydrid kann durch Kochen mit 18proz. Natronlauge und Ansäuern in die Methylendioxyphenylbrenztraubensäure übergeführt werden:



Anhydrid der Piperonalhippursäure

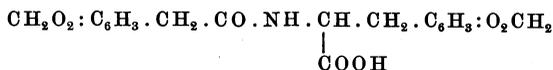


Erhitzt man die letztere mit 25proz. wässriger Ammoniaklösung im Einschlußrohr, so erhält man das N-Homopiperonyl-C-piperonylglykokollamid:

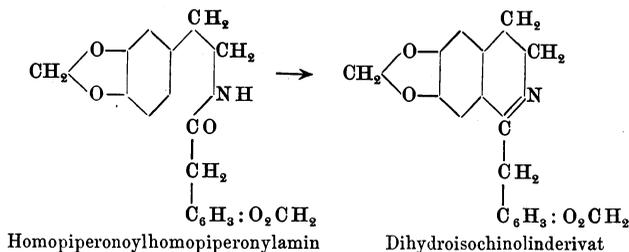


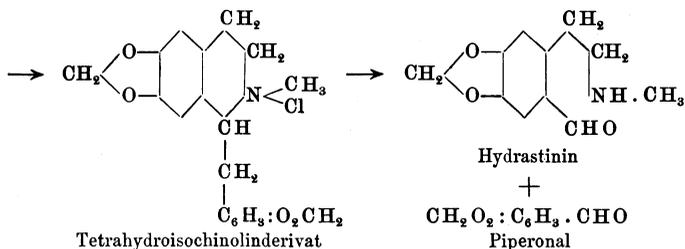
N-Homopiperonyl-C-piperonylglykokollamid

Durch Behandeln mit 15proz. Natronlauge läßt sich aus diesem Amid die freie Säure herstellen, das Homopiperonyl-piperonylalanin:

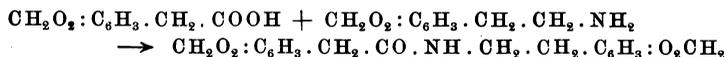


Spaltet man die Carboxylgruppe ab, so gelangt man zu dem Homopiperonylhomopiperonylamin, welches nach der von Kropf gefundenen Methode in ein substituiertes Dihydroisochinolin übergeht. Durch Methylieren am Stickstoff gelangt man zu einem Tetrahydroisochinolinderivat, welches unter Abspaltung von Piperonal Hydrastinin liefert. Das abgespaltete Piperonal kann für eine neue Portion benutzt werden.





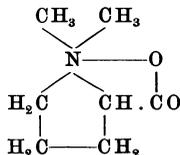
Das nach dieser Reaktion synthetisch hergestellte Hydrastinin wird von den Farbenfabriken vorm. Friedrich Bayer u. Co. in den Handel gebracht. Das Homopiperonyl-homopiperonylamin läßt sich auch durch Kondensation von Homopiperonylamin und Homopiperonylsäure gewinnen:



In entsprechender Reaktion lassen sich das Benzoyl, Phenylacetyl, Acetyl, Formyl- und Oxalylderivat darstellen und können ebenfalls für die Synthese des Hydrastinins Verwendung finden. Das Formylderivat sollte dann direkt das Norhydrastinin geben, welches durch Methylieren in das Hydrastinin übergeht, doch treten hierbei Nebenreaktionen auf, so daß die Reaktion nur zum Teil im gewünschten Sinne verläuft.

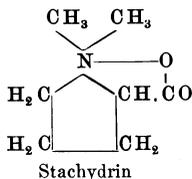
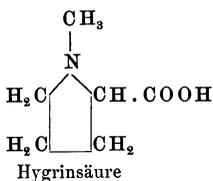
Anhang.

Stachydrin.



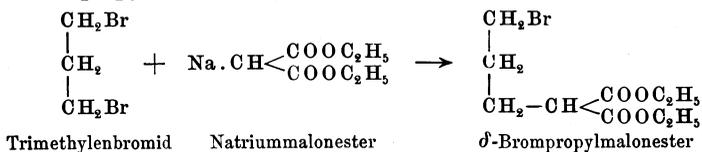
Das Stachydrin findet sich in den Knollen von *Stachys bulbifera* und in den Blättern von *Citrus vulgaris*¹⁾. Die Untersuchungen über seine Konstitution haben ergeben, daß es eine betainartige Verbindung ist, welcher eine zyklische Aminosäure, nämlich die α -Pyrrolidincarbonensäure, die Hygrinsäure, zugrunde liegt:

¹⁾ Eugeland, Arch. f. Pharm. 247, 463.

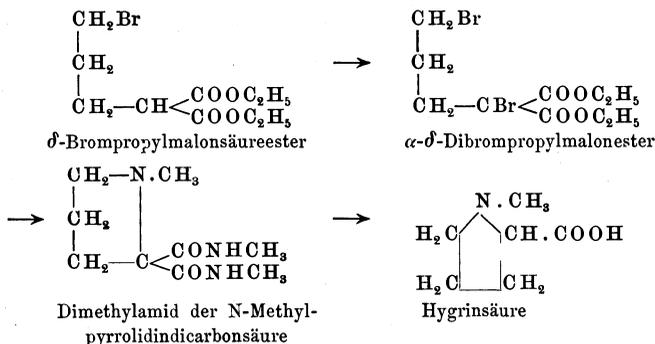


Da nun die Hygrinsäure von Willstätter synthetisch hergestellt worden ist, so bestand für die Synthese des Stachydrins keine besondere Schwierigkeit.

Zur Synthese der Hygrinsäure ging Willstätter¹⁾ von dem Malonsäureester einerseits und dem Trimethylenbromid andererseits aus und stellte daraus mit Hilfe von Natriumäthylat den δ -Brompropylmalonester her:



Der letztere läßt sich durch Einwirkung von Brom in Chloroformlösung bromieren und liefert dann den α - δ -Dibrompropylmalonester, welcher mit Methylamin unter Bildung des Pyrrolidinringes und gleichzeitiger Umwandlung der COOC_2H_5 -Gruppe in die CONHCH_3 -Gruppe reagiert. Dieses Dimethylamid liefert mit konzentrierter Salzsäure im Einschlußrohre auf 150° erhitzt neben salzsaurem Methylamin das Chlorhydrat der Hygrinsäure:

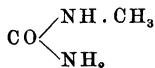
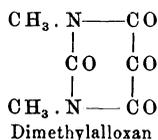


¹⁾ Willstätter, Ann. d. Chem. 326, 91.

allem sei hier die Harnsäure erwähnt, welche eine Sauerstoffverbindung des Purins ist und aus welcher sich auch das Purin herstellen ließ.

1. Coffein.

Die Aufklärung der Konstitution des Coffeins und zugleich auch seine erste Synthese haben wir den Arbeiten E. Fischers zu verdanken. Als sich dieser Chemiker mit der Untersuchung des Coffeins befaßte, lagen über dasselbe noch recht wenige und sehr dürftige Beobachtungen vor. Von Rockleder¹⁾ wurde die Einwirkung von feuchtem Chlor auf Coffein ausgeführt, und an diese Untersuchung knüpfte E. Fischer seine Arbeiten an^{2) 3) 4)}. Er fand, daß bei dieser Reaktion das Coffeinmolekül gespalten wird, und konnte zwei Spaltungsprodukte hierbei erhalten, das Dimethylalloxan und den Monomethylharnstoff.



Monomethylharnstoff

Die empirische Zusammensetzung des Coffeins entspricht der Formel $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$, und wenn man berücksichtigt, daß bei der erwähnten Spaltung des Alkaloids Produkte erhalten worden sind, welche im ganzen drei Methylgruppen enthalten, so ergibt diese Reaktion schon die bemerkenswerte Tatsache, daß in dem Coffein von den zehn Wasserstoffatomen neun in Form von Methylgruppen vorhanden sind, wogegen das zehnte diesem gegenüber eine Sonderstellung einnehmen muß. Dieses Wasserstoffatom zeichnet sich auch sonst noch durch besondere Reaktionsfähigkeit aus, es kann durch Chlor oder Brom ersetzt werden, und die auf diese Weise erhaltenen Halogenprodukte tauschen ihr Halogen bei der Einwirkung von Alkalien gegen die Hydroxylgruppe aus, es entsteht auf diese Weise das Hydroxycoffein. Das letztere addiert mit großer Leichtigkeit Brom und tauscht dasselbe bei der Behandlung

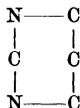
¹⁾ Rockleder, Ann. d. Chem. **71**, 2.

²⁾ E. Fischer, Berl. Ber. **14**, 637 (1881).

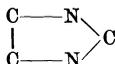
³⁾ Derselbe, ebenda S. 1905 (1881).

⁴⁾ Derselbe, Ann. d. Chem. **215**, 253.

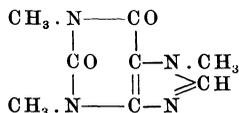
Kombiniert man diese Resultate, so sind aus ihnen in dem Coffein folgende zwei Atomgruppierungen zu erkennen. Die Bildung des Alloxans ist aus dem Atomskelett



erklärlich und die Bildung des Methylhydantoin's bzw. des Caffolin's spricht für folgendes Atomskelett



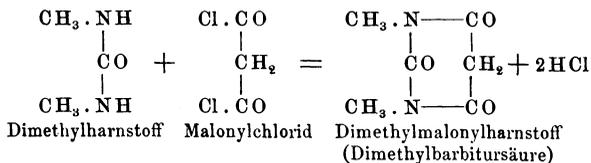
Berücksichtigt man ferner, daß drei Methylgruppen in dem Coffein enthalten sind und daß die Anwesenheit einer Kohlenstoffdoppelbindung wahrscheinlich ist, so ergibt sich für dieses Alkaloid folgende von E. Fischer aufgestellte Formel



Dasselbe ist, wenn man den Purinring zugrunde legt, ein 1, 3, 7-Trimethyl-2, 6-Dioxyapurin.

Synthesen des Coffeins.

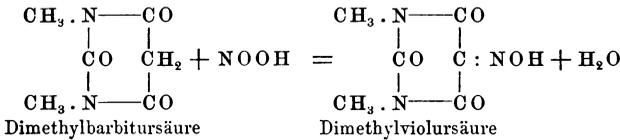
1. Dreizehn Jahre, nachdem E. Fischer die Konstitution des Coffeins aufgeklärt hatte, ist ihm auch die Synthese dieses Alkaloids gelungen¹⁾. Als Ausgangsmaterial für dieselbe diente einerseits das Malonsäurechlorid und andererseits der Dimethylharnstoff. Schon Mulder²⁾ hat durch Einwirkung beider Verbindungen aufeinander den Dimethylmalonylharnstoff oder die Dimethylbarbitursäure erhalten:



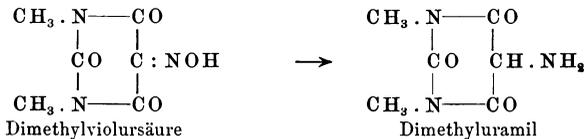
¹⁾ E. Fischer, Berl. Ber. **28**, 3135 (1895).

²⁾ Mulder, ebenda **12**, 466 (1879).

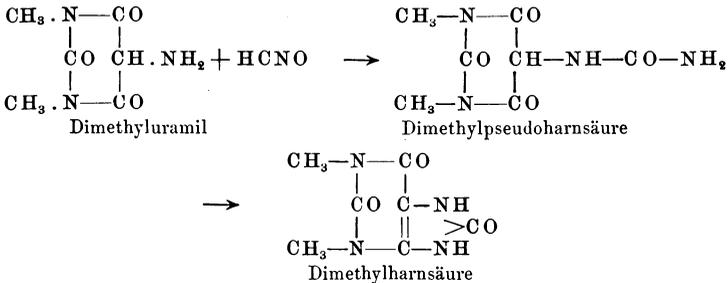
Salpetrige Säure wirkt auf die CH_2 -Gruppe der Dimethylbarbitursäure ein und führt sie in die Dimethylviolursäure über:



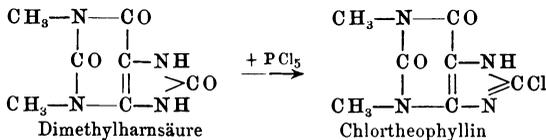
Diese Dimethylviolursäure läßt sich durch Reduktion mit Jodwasserstoff in das Dimethyluramil überführen:

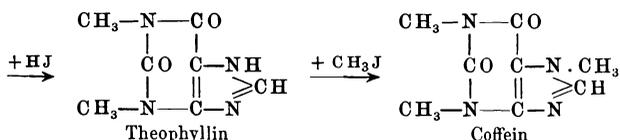


Läßt man nun auf dieses Dimethyluramil Cyansäure einwirken, so erhält man eine Verbindung, welche man als Dimethylpseudoharnsäure bezeichnet und welche durch schmelzende Oxalsäure zu der Dimethylharnsäure kondensiert werden kann:

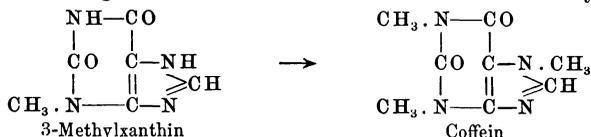


Diese letztere liefert bei der Einwirkung von Phosphorpentachlorid ein Chlorid, welches durch Reduktion mit Jodwasserstoff Theophyllin bildet. Von letzterem kann man ein Silbersalz herstellen und dieses läßt sich bei der Einwirkung von Jodmethylmethylieren und geht damit in das Coffein über:

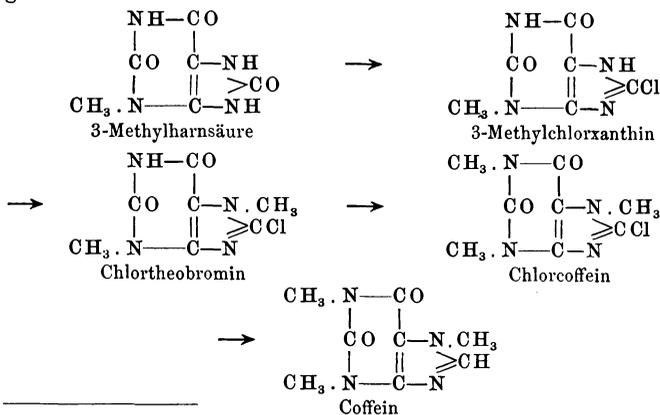




2. Verschiedene Synthesen des Coffeins gehen von Xanthinderivaten aus. Das 3-Methylxanthin¹⁾ läßt sich bei Verwendung von 2 $\frac{1}{4}$ Mol Kalilauge und der entsprechenden Menge Jodmethyl durch 3 stündiges Schütteln bei 80° direkt zu Coffein methylieren:



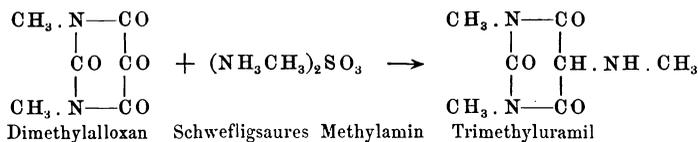
Dazu kommt auch noch die Methylierung anderer Monomethyl- und Dimethyl-derivate des Xanthins, welche zur Bildung von Coffein führen²⁾. Das 3-Methylchlorxanthin, aus 3-Methylharnsäure durch Einwirkung von Phosphoroxchlorid im geschlossenen Gefäß bei 130 bis 140° erhältlich, kann durch dreistündiges Erhitzen mit Normalalkalilauge und Jodmethyl auf 90° in das Chlortheobromin übergeführt werden³⁾. Wird das letztere einer weiteren Methylierung in wässriger Lösung unterworfen, so erhält man das Chlorcoffein, welches nach S. 104 in Coffein umgewandelt werden kann.



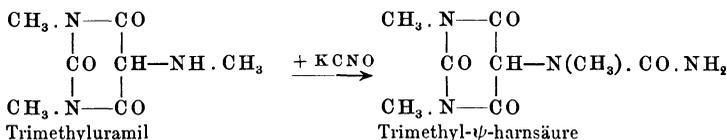
¹⁾ E. Fischer und F. Ach, Berl. Ber. **31**, 1981. — ²⁾ E. Fischer, ebenda **32**, 472. — ³⁾ Derselbe und F. Ach, ebenda **31**, 1980.

3. Eine zweite Synthese des Coffeins, welche ebenfalls von E. Fischer ausgeführt wurde, geht von dem Dimethylalloxan aus.

Die letztere Verbindung liefert mit neutralem schwefligsaurem Methylamin ein Additionsprodukt, welches den Verbindungen der Ketone mit Natriumbisulfit entspricht. Beim Erwärmen auf 60 bis 70° oder beim Behandeln mit Salzsäure geht dasselbe in das Trimethyluramil über.



Das Trimethyluramil geht beim Erwärmen mit einer wässrigen Lösung von Kaliumcyanat sehr leicht in die 1,3,7-Trimethyl- ψ -harnsäure über:

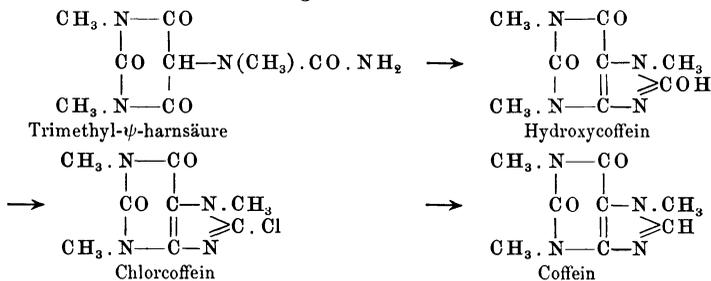


Die Umwandlung der Trimethyl- ψ -harnsäure in das Hydroxycoffein läßt sich außerordentlich leicht erreichen. Man braucht nur die kristallwasserhaltige Säure mit der zehnfachen Menge 1proz. Salzsäure auf dem Wasserbade zu erwärmen. Es tritt sehr bald völlige Lösung ein und nach 25 Minuten erfolgt schon die Kristallisation des Hydroxycoffeins. Für die Gewinnung dieser Verbindung ist die Isolierung der Trimethyl- ψ -harnsäure nicht einmal nötig, man kann vielmehr die Lösung direkt verwenden, welche man beim Erwärmen von Trimethyluramil und Kaliumcyanat erhält; dieselbe wird mit so viel Salzsäure versetzt, daß sie 5 Proz. Säure enthält, und dann eine halbe Stunde auf dem Wasserbade erwärmt. Erwärmt man zwei Teile des Hydroxycoffeins mit vier Teilen Phosphoroxchlorid und drei Teilen Phosphorpentachlorid zum Kochen, so geht die Substanz unter lebhafter Salzsäureentwicklung bis auf eine geringe Menge eines gelben Produktes in Lösung¹⁾. Beim Verdampfen des Filtrats hinterbleibt ein kristallinischer Rückstand, welcher Chlorcoffein ist und durch

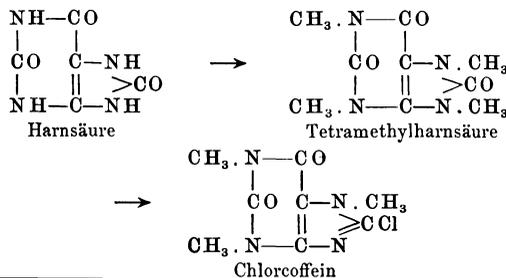
¹⁾ E. Fischer, Ann. d. Chem. **215**, 253.

Umkristallisieren aus Wasser gereinigt wird. Löst man das Chlorcoffein in 20 proz. heißer Salzsäure und trägt unter Umschütteln in kleinen Portionen Zinkstaub ein, bis eine Probe auf Zusatz von Wasser keine Fällung mehr gibt, so ist das Chlorcoffein zu Coffein reduziert. Zur Isolierung wird die eingedampfte Lösung nach dem Verdünnen mit Wasser zwecks Entfernen des Zinks mit Ammoniak und Schwefelammonium behandelt. Aus dem Filtrat des Zinksulfids scheidet es sich beim Konzentrieren der Lösung kristallinisch aus.

Die Überführung der Trimethyl- ψ -harnsäure in das Coffein vollzieht sich also nach folgendem Schema:



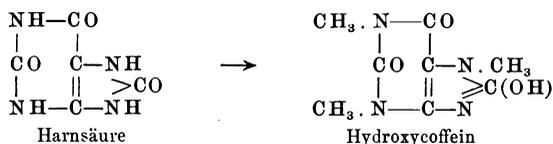
Das Chlorcoffein hat auch bei anderen Synthesen von Coffein als Zwischenprodukt gedient. Die Harnsäure läßt sich durch Methylieren auf nassem Wege leicht in die Tetramethylharnsäure überführen^{1) 2)}. Durch längeres Erhitzen der letzteren mit der fünffachen Menge frisch destillierten Phosphoroxychlorids im geschlossenen Gefäß auf 160° im Ölbad geht dieselbe unter Abspaltung einer Methylgruppe in das Chlorcoffein über, welches dann in oben beschriebener Reaktion das Coffein liefert:



¹⁾ E. Fischer, Berl. Ber. 17, 1784 (1884).

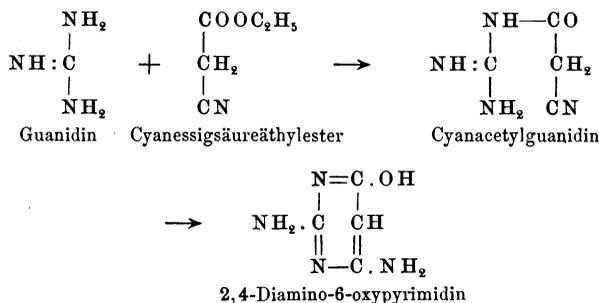
²⁾ Derselbe, ebenda 30, 3009 (1898).

Methyliert man die Harnsäure in wässerig-alkalischer Lösung bei niedriger Temperatur, so erhält man nicht die Tetramethylharnsäure, sondern die Trimethylharnsäure, das Hydroxycoffein, welches wiederum über das Chlorcoffein in das Coffein übergeführt werden kann:



Zu diesen Synthesen kommt dann noch die Bildung des Coffeins durch Methylieren des Xanthins und seiner Monomethyl- und Dimethyl-derivate, welche selbst wieder synthetisch gewonnen werden¹⁾. (Siehe Schema a. f. S.)

4. Einen ganz anderen Weg zur Synthese des Coffeins schlug W. Traube^{2) 3)} ein. Er ging von der Cyanessigsäure bzw. ihrem Äthylester aus und kondensierte denselben mit Guanidin. Das hierbei entstandene Cyanacetylguanidin lagert sich bei Gegenwart von Alkalien leicht in das 2,4-Diamino-6-oxypyrimidin um:

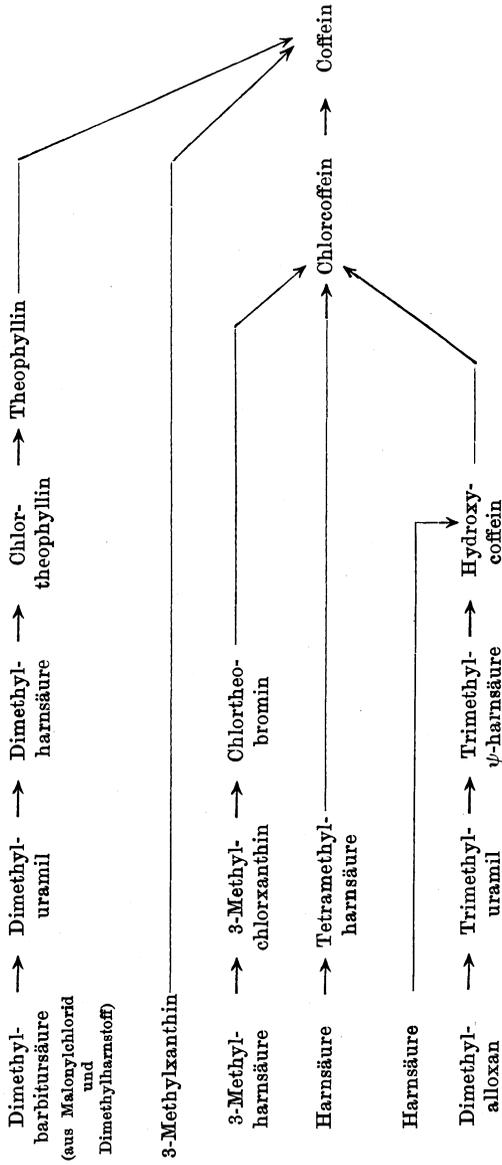


Das 2,4-Diamino-6-oxypyrimidin reagiert mit salpetriger Säure unter Bildung einer Isonitrosoverbindung, und diese letztere kann durch Schwefelammonium zu dem 2,4,5-Triamino-6-oxypyrimidin reduziert werden:

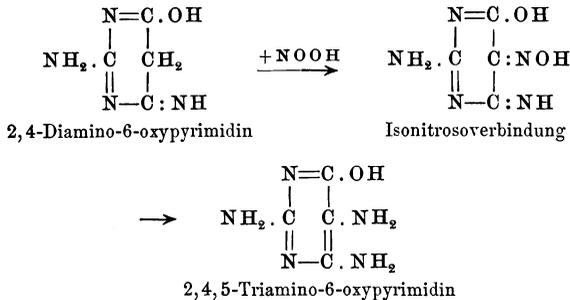
¹⁾ E. Fischer, Berl. Ber. **31**, 472.

²⁾ Traube, ebenda, S. 1373 u. 3035 (1900).

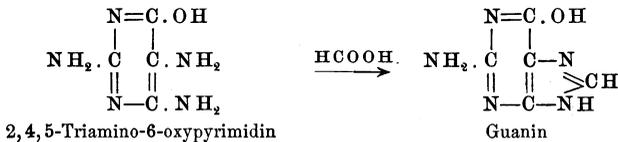
³⁾ Derselbe, Ann. d. Chem. **331**, 64.



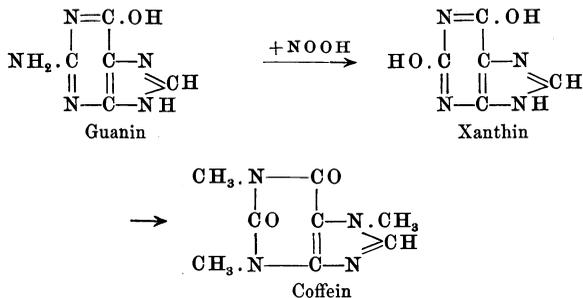
Schema über die Coffeinsynthesen von E. Fischer.



Diese letztere Verbindung ist ein α -Diamin, da sie zwei Aminogruppen an zwei benachbarten Kohlenstoffatomen gebunden enthält, und reagiert daher beim Kochen mit Ameisensäure unter Wasserabspaltung und Ringschluß. Das Reaktionsprodukt ist ein Purinderivat, und zwar das 2-Amino-6-oxypurin, das Guanin:

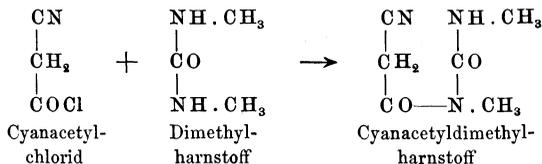


Das Guanin ist nun einer erneuten Einwirkung von salpetriger Säure zugänglich, die Aminogruppe wird dadurch in eine Hydroxylgruppe übergeführt und man erhält das 2,6-Diooxypurin, das Xanthin, aus welchem durch Methylieren das Coffein erhalten werden kann:

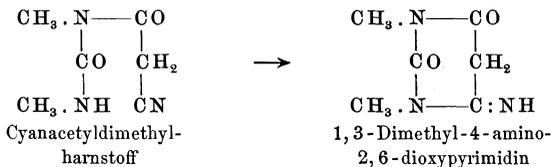


5. Bei einer weiteren Coffeinsynthese dient als Ausgangsmaterial das Cyanacetylchlorid und der symmetrische Dimethyl-

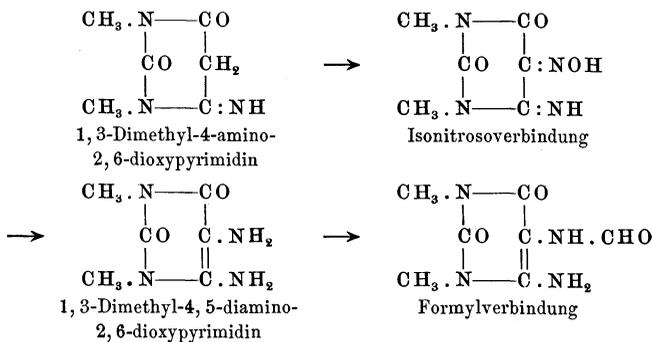
harnstoff, welche unter Bildung von Cyanacetyldimethylharnstoff miteinander reagieren ¹⁾:



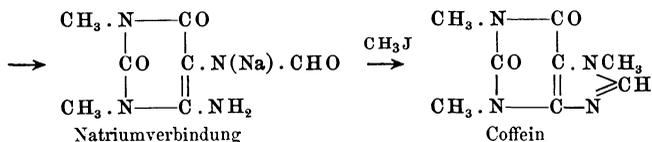
Läßt man diese Reaktion bei Gegenwart von Phosphoroxchlorid in Pyridinlösung vor sich gehen, so geht die Kondensation unter Ringschluß noch weiter zu dem 1,3-Dimethyl-4-amino-2,6-dioxyppyrimidin:



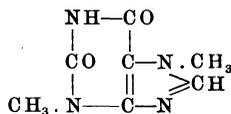
Durch Einwirkung von salpetriger Säure erhält man, wie bei 3., die Isonitrosoverbindung des Dimethylaminodioxyppyrimidins, welche sich zu dem 1,3-Dimethyl-4,5-diamino-2,6-dioxyppyrimidin reduzieren läßt. Das letztere liefert mit Ameisensäure eine Formylverbindung, welche beim Kochen mit Jodmethyl in Natriumäthylat-lösung methyliert wird, gleichzeitig findet aber auch Anhydrierung statt und damit der Übergang in das 1,3,7-Trimethylxanthin, das Coffein:



¹⁾ Mulder, Berl. Ber. 12, 466.

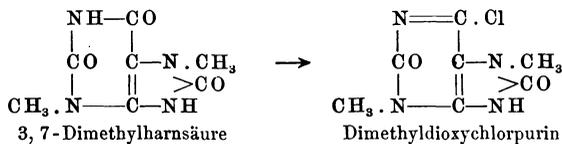


2. Theobromin = 3,7-Dimethylxanthin.



Das Theobromin ist das älteste und wichtigste Dimethylxanthin. Für die Beurteilung der Konstitution dieses Alkaloides ist sein Zusammenhang mit dem Coffein von Wichtigkeit; es läßt sich nämlich durch Einführung einer Methylgruppe in dieses überführen. Da das Coffein aber drei Methylgruppen enthält, so bleibt noch die Frage zu entscheiden, welche derselben in dem Theobromin fehlt.

E. Fischer¹⁾ konnte zeigen, daß bei der Einwirkung von feuchtem Chlor auf Theobromin Monomethylharnstoff und Monomethylalloxan entsteht, von denen das letztere als Dimethylalloxantin isoliert wurde. Das Theobromin enthält demnach einen Alloxankern mit einer Methylamin- und einer Ammoniakgruppe. Die entscheidenden Daten für die Beurteilung der Struktur des Theobromins hat erst die Synthese aus der 3,7-Dimethylharnsäure geliefert^{2) 3)}. Bei der Behandlung der letzteren mit einem Gemisch von Phosphoroxchlorid und Phosphorpentachlorid entsteht das Dimethyldioxychlorpurin:



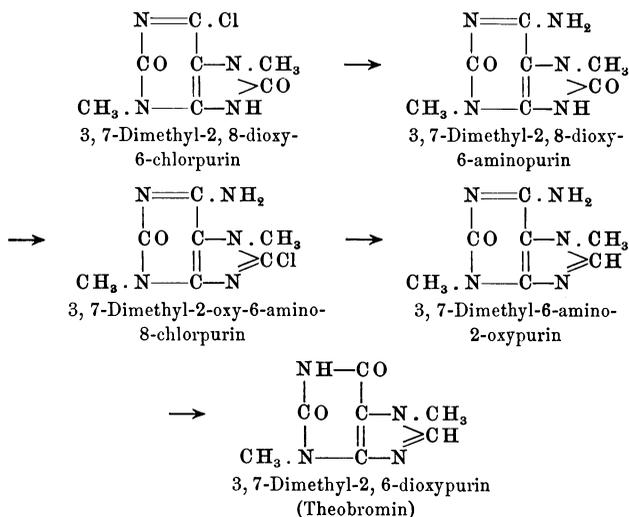
Durch Erhitzen mit Ammoniak wird das Chlor durch die Aminogruppe ausgetauscht, und wenn man nun abermals Phos-

¹⁾ E. Fischer, Berl. Ber. 15, 32 (1882).

²⁾ Derselbe, ebenda 30, 1839.

³⁾ Derselbe, ebenda 32, 469.

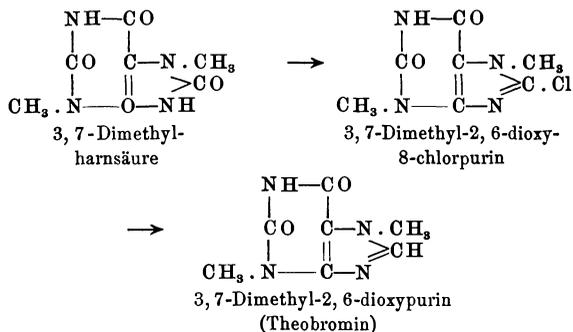
phoroxchlorid zur Einwirkung bringt, so wird das in Stellung 8 befindliche Sauerstoffatom gegen Chlor ausgetauscht und es entsteht das 3,7-Dimethyl-6-amino-2-oxy-8-chlorpurin, welches durch Reduktion in das 3,7-Dimethyl-6-amino-2-oxypurin übergeht. Diese Base aber verliert bei der Behandlung mit salpetriger Säure die Aminogruppe und es entsteht das Theobromin. Diese Synthese, welche sich durch folgende Formelbilder veranschaulichen läßt, hat zugleich auch das entscheidende tatsächliche Material für die Feststellung der Struktur des Theobromins erbracht; denn die beiden Aminokörper geben bei der Oxydation mit Chlor kein Methylguanidin, was der Fall sein müßte, wenn die Methylgruppe im Theobromin in der Stellung 1 sich befinden würde:



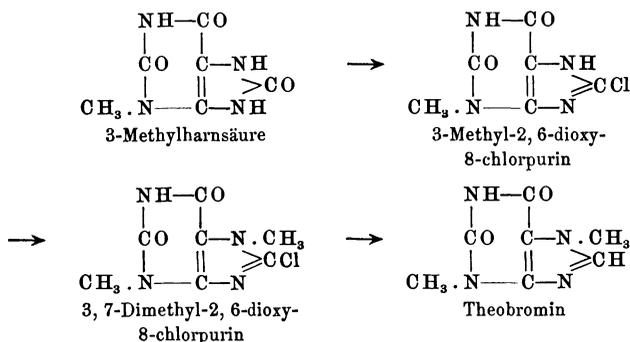
Diese immerhin umständliche Synthese läßt sich nach E. Fischer und F. Ach¹⁾ wesentlich vereinfachen, wenn man zwecks Chlorierung die 3,7-Dimethylharnsäure nicht mit einem Gemisch von Phosphoroxchlorid und Phosphorpentachlorid, sondern mit ersterem allein erhitzt. Der Sauerstoffersatz durch Chlor erfolgt dann nicht in Stellung 6, sondern in Stellung 8, was aber gar nichts anderes bedeutet, als daß man durch diese Reaktion

¹⁾ E. Fischer und F. Ach, Berl. Ber. **31**, 1980 ff.

von der 3,7-Dimethylharnsäure direkt zu dem Chlortheobromin gelangt. Das letztere läßt sich durch Erwärmen mit Jodwasserstoff unter Zusatz von Jodphosphonium auf dem Wasserbade leicht zu dem Theobromin reduzieren. Es wird als das Jodhydrat desselben erhalten und aus diesem durch Ammoniak abgeschieden. Die Ausbeute ist so gut wie quantitativ. Diese Synthese entspricht folgenden Formulierungen:



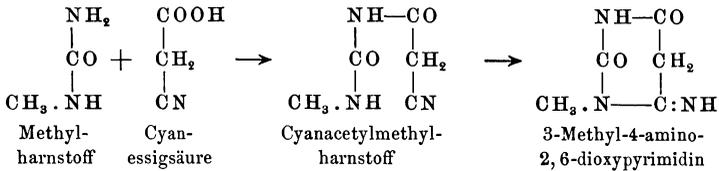
Man kann auch bei dieser Art der Synthese des Theobromins von der 3-Methylharnsäure ausgehen und diese durch Kochen mit Phosphoroxychlorid in das 3-Methyl-2,6-dioxy-8-chlorpurin überführen¹⁾. Das letztere läßt sich in alkalischer Lösung sowohl mit Jodmethyl, wie mit methylschwefelsaurem Kalium in das Chlortheobromin überführen, welches, wie oben schon angeführt, durch Jodwasserstoff zu Theobromin reduziert wird:



¹⁾ E. Fischer und F. Ach, Berl. Ber. **31**, 1982.

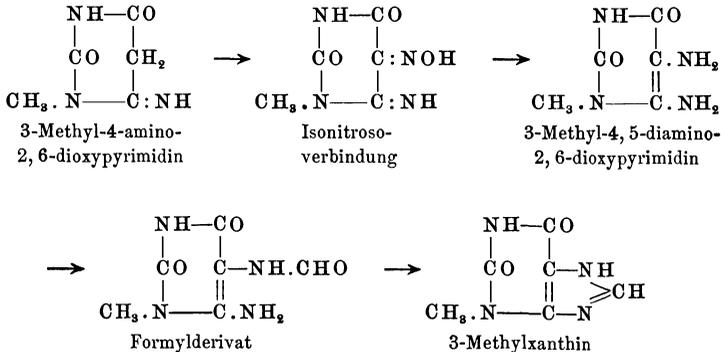
Da nun die 3-Methylharnsäure sich leicht durch direkte Methylierung aus Harnsäure erhalten läßt, so ist man auch imstande, aus dieser durch verhältnismäßig einfache Operationen das Theobromin zu gewinnen.

Die Synthese des Coffeins aus Cyanessigsäure und symmetrischem Dimethylharnstoff läßt sich auf das Theobromin übertragen. Man geht hierbei von Methylharnstoff und Cyanessigester aus, welche sich unter dem Einfluß von Phosphoroxchlorid in Pyridinlösung zu dem Cyanacetylmethylharnstoff kondensieren. Dieser letztere geht beim Erwärmen mit Natronlauge in das 3-Methyl-4-amino-2,6-dioxyypyrimidin über:

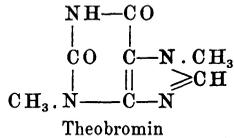


Durch Einwirkung von Natriumnitrit in essigsaurer Lösung erhält man die entsprechende Isonitrosoverbindung, welche ihrerseits durch Schwefelammonium leicht zu dem 3-Methyl-4,5-diamino-2,6-dioxyypyrimidin reduziert werden kann.

Durch Kochen mit 90 proz. Ameisensäure entsteht das Formylderivat, und dieses geht unter Wasserabspaltung in das 3-Methylxanthin über:

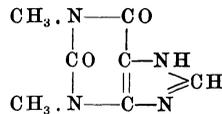


Durch Methylieren in wässrig-alkalischer Lösung bei 80° erhält man dann das 3,7-Dimethylxanthin, das Theobromin:



Die eben besprochenen Synthesen des Theobromins entsprechen dem Schema auf S. 114.

3. Theophyllin = 1,3-Dimethyl-2,6-dioxypurin.



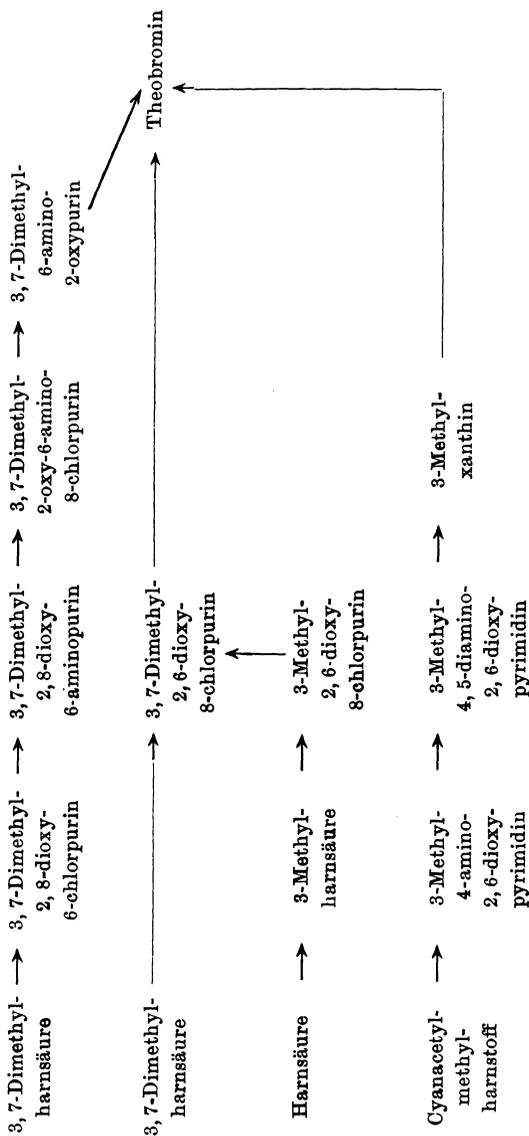
Das Theophyllin ist dem Theobromin isomer, es ist physiologisch besonders wichtig, da es die übrigen Purinbasen an Wirksamkeit erheblich übertrifft. Es liefert bei der Oxydation Dimethylalloxan und Harnstoff¹⁾ und läßt sich durch Methylieren in Coffein überführen. Diese beiden Reaktionen führten zu der oben angegebenen Strukturformel für das Theophyllin, und diese wurde auch durch die Synthese bestätigt.

Die erste Synthese des Theophyllins und zugleich damit auch die erste Synthese eines Xanthinderivates überhaupt wurde von E. Fischer und L. Ach²⁾ ausgeführt. Sie ist in der von diesen beiden Forschern stammenden Coffeinsynthese aus Dimethylharnstoff und Malonylchlorid enthalten und S. 102 schon angeführt. Es sei hier nur kurz wiederholt, daß aus diesen beiden Stoffen in mehreren Operationen die 1,3-Dimethylharnsäure erhalten wird, daß diese sich durch Behandlung mit Phosphoroxychlorid-Phosphorpentachlorid in Chlortheophyllin überführen läßt und daß bei der Reduktion des letzteren mit Jodwasserstoff Theophyllin entsteht.

In einfacherer Weise läßt sich das Theophyllin nach der ebenfalls schon erwähnten Traubeschen Synthese von Xanthin-

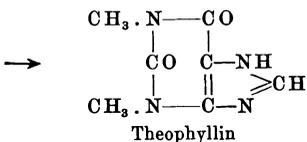
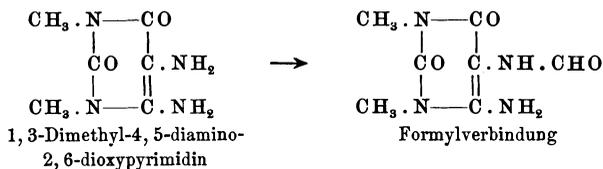
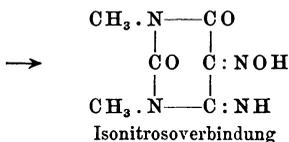
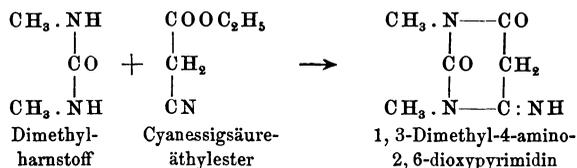
¹⁾ E. Fischer, Berl. Ber. **21**, 2164; Zeitschr. f. phys. Chem. **13**, 288.

²⁾ Derselbe und L. Ach, Berl. Ber. **28**, 3135.



Schema für die Synthesen des Theobromins.

basen gewinnen¹⁾. Sie lehnt sich eng an die Coffeinsynthese an, man geht von dem symmetrischen Dimethylharnstoff und dem Cyanessigester aus und erhält in den bekannten Reaktionsstufen das 1,3-Dimethyl-4-amino-2,6-dioxypyrimidin, die Isonitrosoverbindung, das 1,3-Dimethyl-4,5-diamino-2,6-dioxypyrimidin, dessen Formylderivat und daraus durch Wasserabspaltung das Theophyllin:

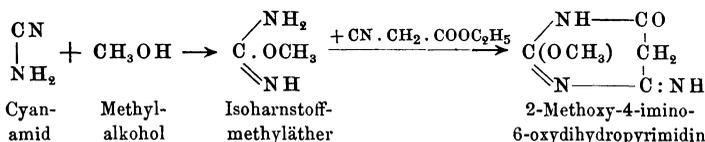


Sowohl bei dem Theophyllin wie bei dem Theobromin wurde diese Synthese von Traube unter Verbesserung der verschiedenen Arbeitsmethoden für eine technische Gewinnung dieser Alkaloide umgearbeitet, so daß beide Alkaloide als synthetische Produkte in den Handel kommen. Das Theophyllin führt dabei den Namen Theocin und übertrifft in seiner diuretischen Wirkung das Theobromin.

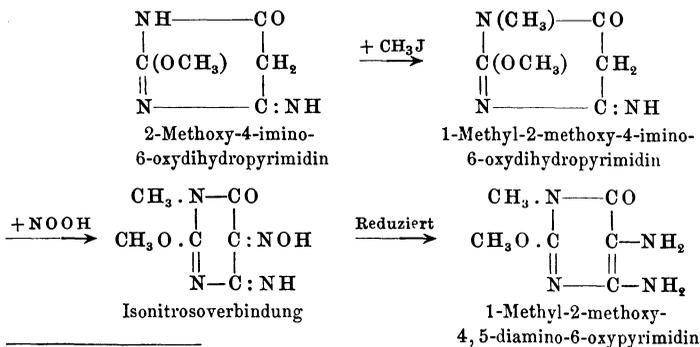
¹⁾ W. Traube, Berl. Ber. **33**, 3052 (1900).

Eine weitere Synthese des Theophyllins stammt von Engelmann¹⁾ und geht über das 1-Methylxanthin. Das Ausgangsmaterial zu dieser Synthese bildet das Cyanamid und der Cyanessigester.

Das Cyanamid verbindet sich mit Methylalkohol unter dem Einfluß von gasförmiger Salzsäure zu dem von Stieglitz und Mc Kee²⁾ zuerst hergestellten Isoharnstoffmethyläther. Diese Base kondensiert sich mit Cyanessigester bei Gegenwart von Natriumäthylat zu einem Pyrimidin, dem 2-Methoxy-4-imino-6-oxydihydropyrimidin, nach folgender Gleichung:

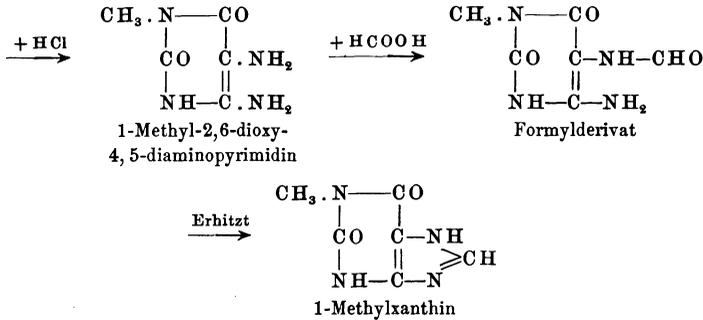


Die letztere Verbindung läßt sich dann methylieren und geht bei der Einwirkung von salpetriger Säure in die lebhaft violett gefärbte 5-Isonitrosoverbindung über, welche bei der Reduktion das 1-Methyl-2-methoxy-4,5-diamino-6-oxypyrimidin liefert. Dies spaltet bei der Behandlung mit konzentrierter Salzsäure unter gemäßigttem Erwärmen Chlormethyl ab und geht in das 1-Methyl-2,6-dioxy-4,5-diaminopyrimidin über. Die Einwirkung von Ameisensäure auf letzteres führt zu einer Monoformylverbindung, welche beim Erhitzen unter Abspaltung von Wasser das 1-Methylxanthin bildet:

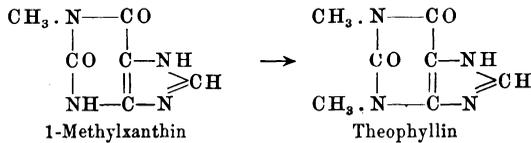


¹⁾ Engelmann, Berl. Ber. **42**, 177 (1909).

²⁾ Stieglitz und McKee, ebenda **33**, 810 (1900).



Dieses 1-Methylxanthin ist identisch mit dem sich als normaler Bestandteil des Menschenharns vorfindenden Methylxanthin und läßt sich, wie Krüger und Salomon¹⁾ gezeigt haben, durch Methylierung in das Theophyllin überführen:



Durch diesen Übergang in das Theophyllin ist aber auch zugleich der Beweis dafür erbracht, daß die Konstitution das Kondensationsprodukt des Cyanessigesters mit dem Isoharnstoffmethyläther, wofür die zwei Formeln



in Betracht gezogen werden müssen, im Sinne der Formel I zu entscheiden ist, denn nur in diesem Falle kann das Theophyllin entstehen. Käme demselben die Formel II zu, so würde man statt Theophyllin das Theobromin erhalten.

V. Oxyphenylalkylaminbasen.

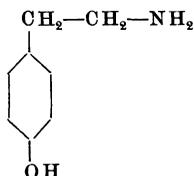
Die Oxyphenyläthylaminbasen haben in den letzten Jahren das Interesse weiter Kreise erregt wegen der starken physiologi-

¹⁾ Krüger und Salomon, Berl. Ber. **33**, 3665 (1900).

schen Wirkung, welche schon sehr geringe Mengen gewisser Repräsentanten dieser Körperklasse auszuüben vermögen.

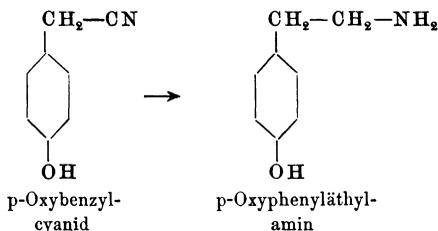
Zu dieser Gruppe von Alkaloiden gehört in erster Linie das Hordenin und das im Mutterkorn sich vorfindende p-Oxyphenyläthylamin. Auch das in der Nebenniere enthaltene Adrenalin gehört in diese Gruppe, doch ist dies als tierisches Alkaloid nicht an dieser Stelle zu behandeln.

p-Oxyphenyläthylamin.



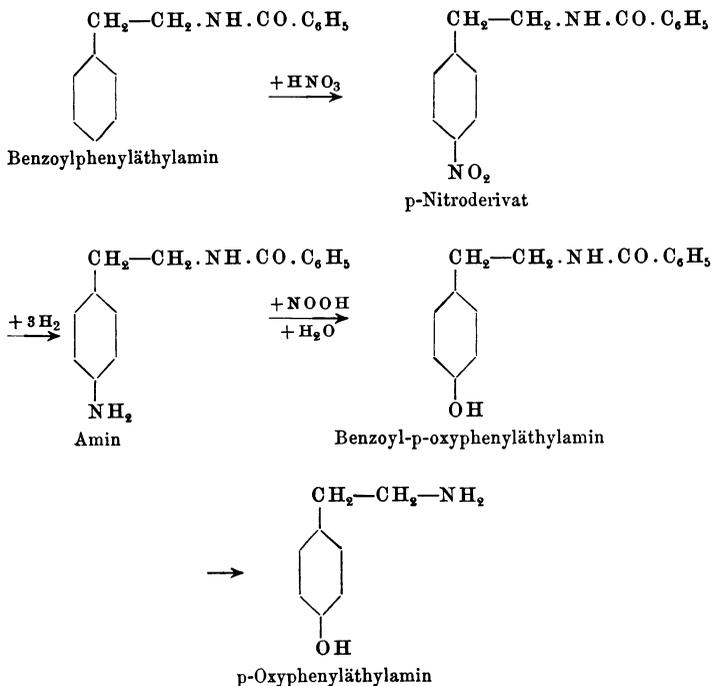
Das p-Oxyphenyläthylamin ist das Alkaloid des Mutterkorns. Es wurde von Barger¹⁾ aus dieser Droge isoliert. Für seine Synthese kommen verschiedene Methoden in Betracht.

1. p-Oxybenzylcyanid läßt sich durch Reduktion mit Natrium und Alkohol in das p-Oxyphenyläthylamin überführen:

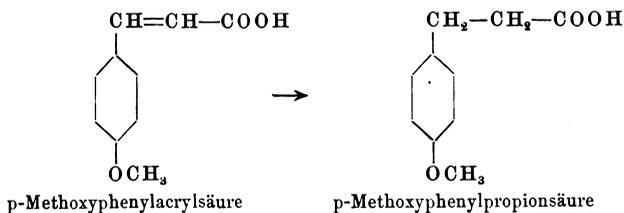


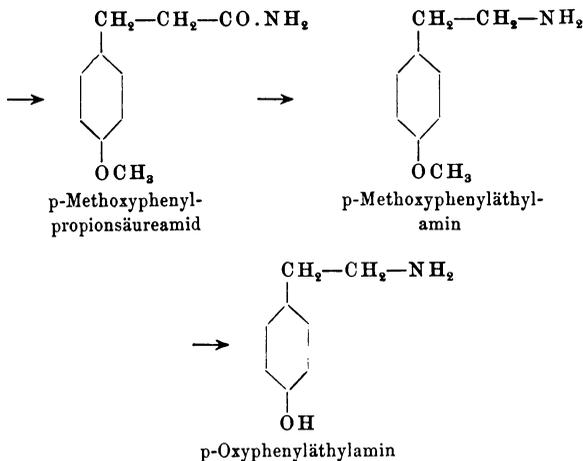
2. Das Benzoylderivat des Phenyläthylamins wird durch Nitrierung mit Salpetersäure in das benzylierte p-Nitrophenyläthylamin übergeführt, welches zu dem entsprechenden Amin reduziert werden kann. Das letztere läßt sich diazotieren und zu dem Phenol umkochen. Wenn man nun die Benzoylverbindung verseift, so erhält man das p-Oxyphenyläthylamin. Diese Synthese läßt sich durch folgendes Schema veranschaulichen:

¹⁾ Barger, Journ. Chem. Soc. 95, 1123.



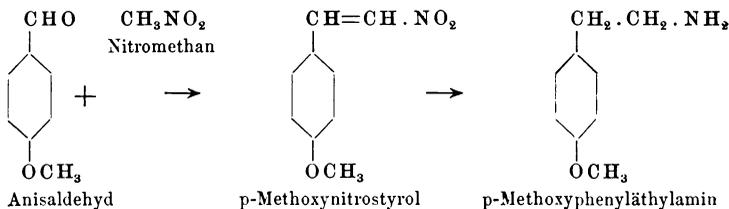
3. p-Methoxyphenylacrylsäure, welche nach der Perkinschen Synthese aus Anisaldehyd, Essigsäureanhydrid und Natriumacetat erhältlich ist, wird zu p-Methoxyphenylpropionsäure reduziert, von dieser über das Chlorid das Amid hergestellt und dieses nach der Methode von A. W. Hofmann zum Amin abgebaut. Nun hat man nur noch das hierbei erhaltene p-Methoxyphenyläthylamin zu entmethylieren, was mit Bromwasserstoffsäure geschieht. Diese Synthese entspricht folgenden Formulierungen:





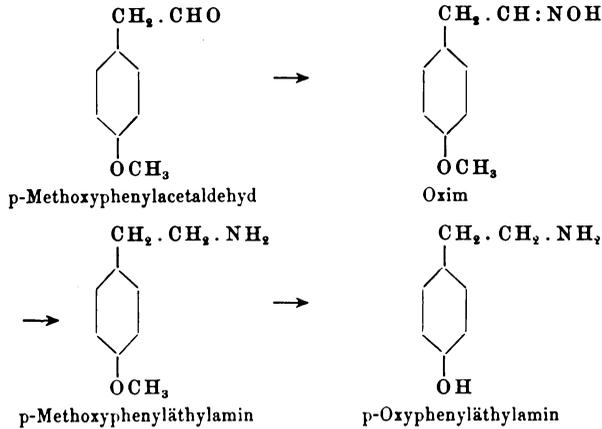
4. Der von Rosenmund ¹⁾ benutzte Weg zur Synthese des Hordenins (siehe dort) läßt sich auch zu derjenigen des p-Oxyphenyläthylamins verwenden. Man hat eben nur nötig, das entweder durch Reduktion des p-Methoxynitrostyrols oder über das Oxim des p-Methoxyphenylacetaldehyds erhältliche p-Methoxyphenyläthylamin mit Jodwasserstoff zu entmethylieren, um das p-Oxyphenyläthylamin auch auf diesem Wege synthetisch zu erhalten.

Im ersteren Falle kondensiert man Anisaldehyd mit Nitromethan, um zu dem p-Methoxynitrostyrol zu gelangen, und unterwirft dieses der Reduktion:



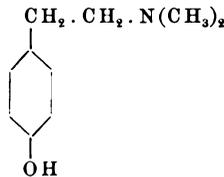
Im zweiten Falle stellt man das Oxim des p-Methoxyphenylacetaldehyds her und reduziert dasselbe:

¹⁾ Rosenmund, Berl. Ber. **42**, 4778.



Hordenin.

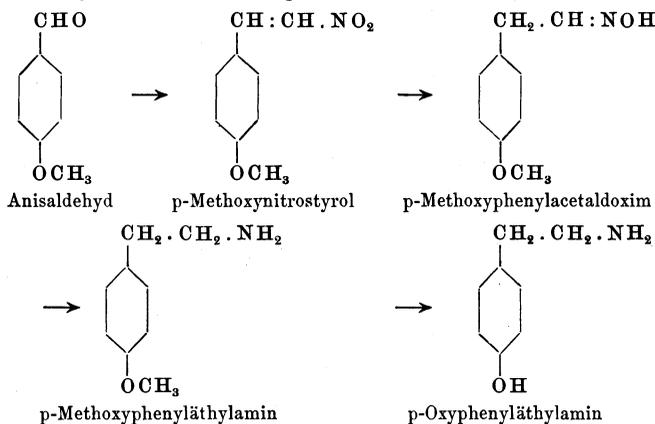
Das Hordenin findet sich in den Gerstenkeimlingen. Die physiologische Wirkung der Gerstenkeimlinge war schon länger bekannt. In einigen südlichen Distrikten Frankreichs wurde der wässrige Auszug derselben mit Erfolg zur Bekämpfung von Diarrhöe, Ruhr und choleraähnlichen Erkrankungen verwendet. Die Nachforschungen nach dem wirksamen Prinzip in diesen Auszügen führten Léger ¹⁾ zu der Entdeckung des Hordenins, welches er auf Grund seiner Untersuchungen als β -p-Oxyphenyläthyl dimethylamin erkannte:



Für die Synthese des Hordenins war die Beobachtung von grundlegender Bedeutung, daß in dem p-Methoxyphenyläthylamin durch Jodwasserstoff die Methoxygruppe leicht in die freie Hydroxylgruppe übergeführt werden kann, ohne daß der übrige Teil des Moleküls durch den Jodwasserstoff verändert wird. Das

¹⁾ Léger, Compt. rend. 142, 108.

p-Oxyphenyläthylamin ist nämlich gegen dieses Reagens beständig. Es lag demgemäß der Synthese des Hordenins der Gedanke zugrunde, aus Anisaldehyd und Nitromethan zu dem p-Methoxynitrostyrol zu gelangen und dieses der Reduktion zu unterwerfen. Als erste Reduktionsstufe erhält man hierbei das Oxim des p-Methoxyphenylacetaldehyds, dieses letztere läßt sich aber dann weiter mittels Natriumamalgam zu dem p-Methoxyphenyläthylamin reduzieren, und aus ihm erhält man das p-Oxyphenyläthylamin durch Erhitzen mit starker Jodwasserstoffsäure unter gleichzeitigem Durchleiten von Kohlensäure. Diese Reaktionen seien durch folgende Formulierungen veranschaulicht ¹⁾:

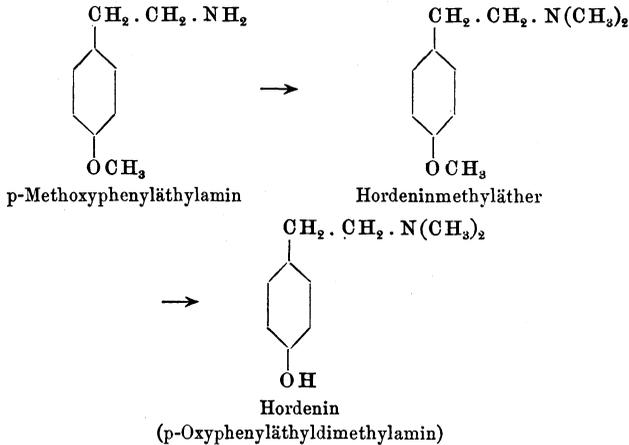


Das p-Methoxyphenyläthylamin wird für die Hordeninsynthese durch Jodmethyl in alkalischer Lösung methyliert. Der praktischen Durchführung dieser Reaktion stehen jedoch beträchtliche Schwierigkeiten entgegen. Selbst bei Anwendung der berechneten Mengen Jodmethyl geht die Methylierung zum größten Teil bis zur quaternären Base vor sich, aus der auf keine Weise die tertiäre Base gewonnen werden kann, da jeder Eingriff weitergehende Zersetzung des Moleküls nach sich zieht. Die Abtrennung der tertiären Base, also des Hordeninmethyläthers, ist nur dadurch möglich, daß man das Produkt der Methylierung, welches sowohl primäre wie sekundäre, tertiäre und quaternäre Basen enthält, auf mechanische Weise trennt. Der feste Bestandteil desselben

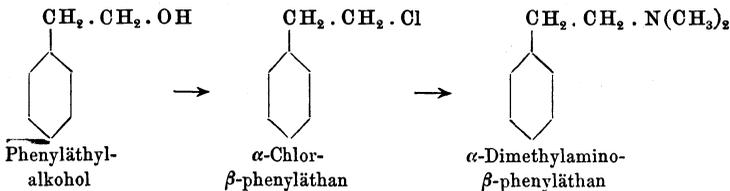
¹⁾ Rosenmund, Berl. Ber. 43, 406.

besteht aus quaternärer Base, während der flüssige Anteil ein Gemenge von primärer, sekundärer und tertiärer Base darstellt. Wird nun dieses Gemenge mit Essigsäureanhydrid behandelt, so werden die primäre und sekundäre Base acetyliert, und der Hordeninmethyläther läßt sich dann leicht isolieren. Behandelt man diesen letzteren mit Jodwasserstoff, so wird er entmethyliert und man erhält das p-Oxyphenyläthyl-dimethylamin, welches sich sowohl in seinem Schmelzpunkt, als auch in seiner Löslichkeit und seinen sonstigen Reaktionen als völlig identisch erwies mit dem natürlich vorkommenden Hordenin.

Die letzten Reaktionen lassen sich durch folgende Formeln ausdrücken:

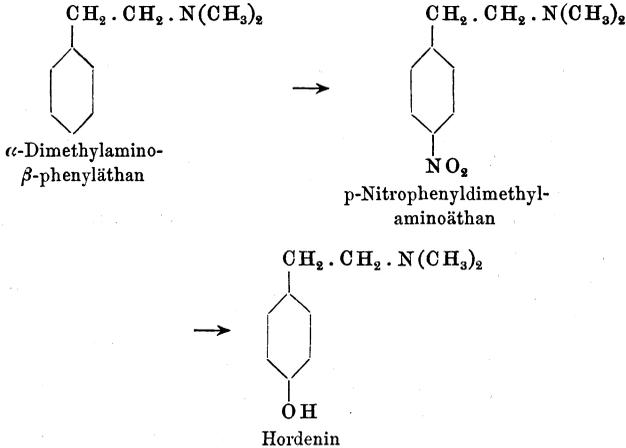


Barger ¹⁾ stellte es aus dem Phenyläthylalkohol her, indem er denselben in das α -Chlor- β -phenyläthan überführte und aus diesem durch Einwirkung von Dimethylamin das α -Dimethylamino- β -phenyläthan erhielt:



¹⁾ Barger, Journ. chem. Soc. 95, 1123.

Das letztere bildet bei der Einwirkung von Salpetersäure ein p-Nitroderivat, welches durch Reduktion mit Zinn und Salzsäure das entsprechende Amin liefert, aus welchem über die Diazoverbindung das p-Oxyphenyläthyldimethylamin (das Hordenin) erhalten wird:

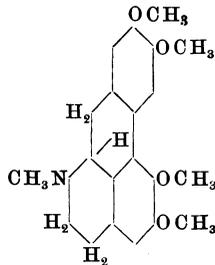


VI. Übergänge der einzelnen Alkaloide ineinander.

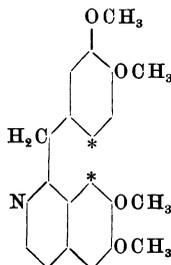
Es ist S. 3 schon darauf hingewiesen worden, daß in den betreffenden Pflanzen nicht ein Alkaloid allein vorkommt, sondern daß neben dem sogenannten Hauptalkaloid auch noch Nebenalkaloide zu finden sind, welche in den meisten Fällen in enger Beziehung zueinander stehen. Es wurde bei dieser Gelegenheit das Kodein und Morphin als Beispiel angeführt. Das erstere ist das Methymorphin und läßt sich auch durch Methylieren aus dem Morphin herstellen. Bei dem geringen Vorkommen des Kodeins in dem Opium und bei seiner großen Wertschätzung als Heilmittel wird diese Reaktion auch im großen ausgeführt, sie entspricht also einer Synthese des Kodeins aus Morphin.

Es gibt nun aber auch Fälle, bei welchen die gegenseitigen Beziehungen der Alkaloide zueinander nicht so enger Natur sind. Das Opium enthält außer dem Morphin und Kodein auch noch verschiedene andere Alkaloide, wie Papaverin, Thebain, Narkotin, Narcein. Von diesen werden das Morphin, Thebain und Kodein

zu den Alkaloiden der Phenanthrengruppe gezählt, da auf Grund der Abbaureaktionen, welche mit ihnen ausgeführt worden sind, das Ringsystem des Phenanthrens in ihnen angenommen wird. Das Papaverin, Narkotin oder Narcein enthält keinen Phenanthrenring, sie werden zur Gruppe des Isochinolins gezählt. Da sie nun aber nebeneinander in der Pflanze gebildet werden, so dürfte es nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen sein, daß dennoch ein genetischer Zusammenhang zwischen ihnen besteht und daß es vielleicht möglich wäre, das eine in das andere überzuführen. Eine Synthese in diesem Sinne ist aber bei den erwähnten Alkaloiden bis jetzt noch nicht geglückt. Nun hat Gadamar gefunden, daß das in *Corydalis cava* und *Glaucium luteum* sich vorfindende Alkaloid Glaucin ebenfalls zu der Phenanthrengruppe gehört, und hat für dasselbe auf Grund seiner Untersuchungen folgende Strukturformel aufgestellt:



Wenn man nun dieser Formel des Glaucins diejenige des Papaverins gegenüberstellt,



so kann man eine enge Beziehung zwischen diesen beiden Alkaloiden unschwer erkennen. Das Glaucin enthält eben zwischen den zwei mit * bezeichneten Kohlenstoffatomen eine Bindung, durch welche das Ringsystem des Phenanthrens gebildet wird.

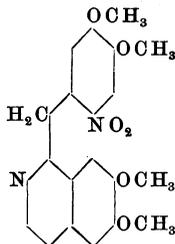
Wenn man also auf synthetischem Wege diese Kohlenstoffbindung herstellen kann, so erhält man eine Base, welche nur noch hydriert und am Stickstoff methyliert zu werden braucht, um auf diese Weise das Glaucin aus dem Papaverin herzustellen. Dies ist Gadamar tatsächlich gelungen, wie im folgenden genauer ausgeführt wird.

A. Übergang aus der Benzylisochinolinreihe in die Phenanthrenreihe.

Synthese des Glaucins aus Papaverin.

Gadamar¹⁾ hat, wie eben angedeutet, gefunden, daß die Corydalisalkaloide zur Gruppe der Alkaloide des Phenanthrens gehören. Es ist ihm fernerhin gelungen, eines dieser Alkaloide, das Glaucin, synthetisch nach einer von Pschorr aufgefundenen Methode aus dem Papaverin zu erhalten und damit zugleich ein Alkaloid der Isochinolingruppe in ein solches der Phenanthrengruppe überzuführen.

Pschorr²⁾ hat zunächst das Papaverin durch Eintragen in konzentrierte Salpetersäure bei 0 bis -5° in Nitropapaverin übergeführt, welchem, wie durch Oxydation des Jodmethylats und Spaltung des letzteren mit Kalilauge nachgewiesen ist, folgende Konstitutionsformel zukommt.

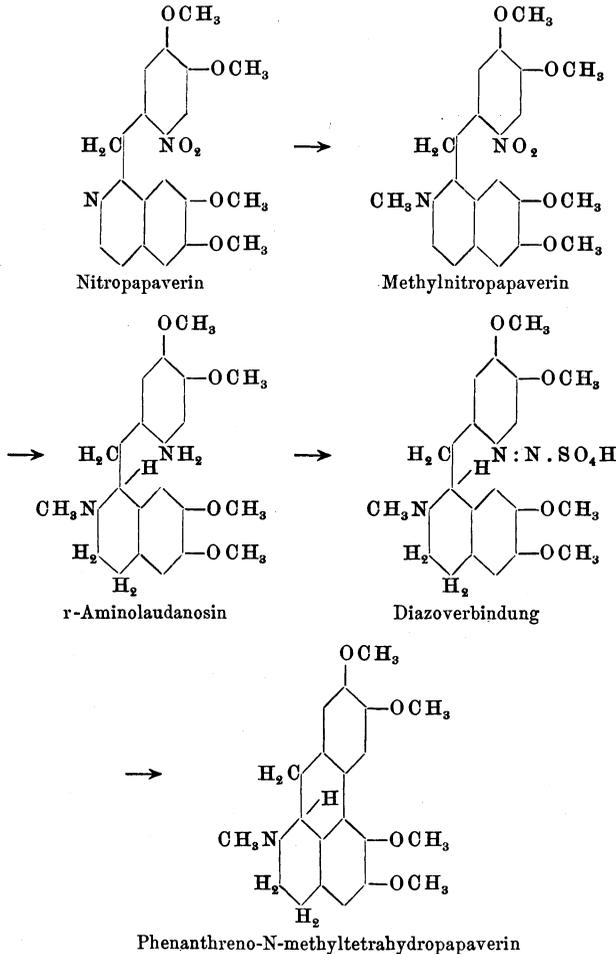


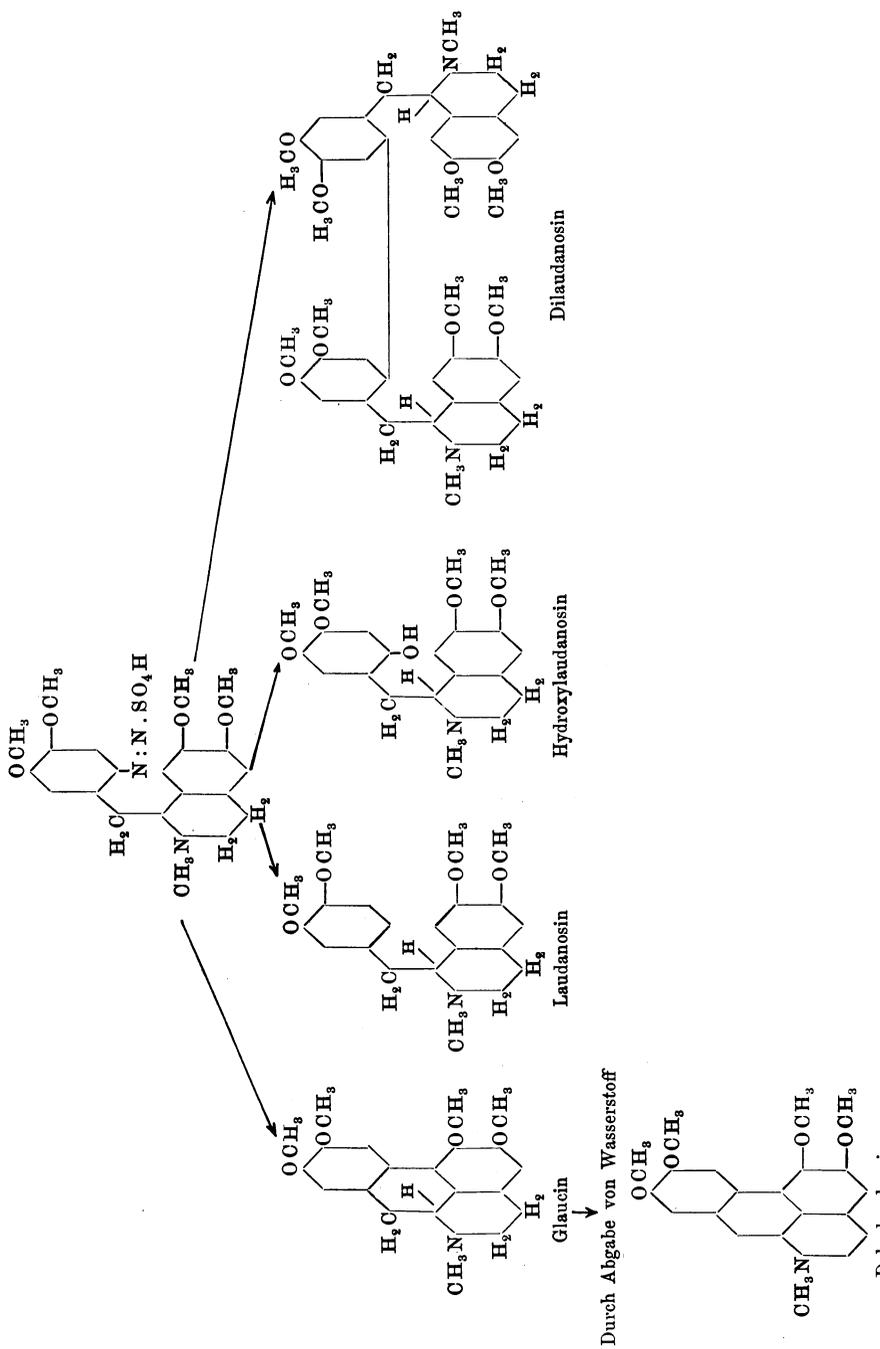
Durch Einwirkung von Dimethylsulfat auf dieses Nitropapaverin erhält man das Methylsulfatmethylat, das durch Umsetzen mit Chlorkalium in wässriger Lösung das Chlormethylat liefert.

¹⁾ Gadamar, Arch. Pharm. **249**, 680.

²⁾ Pschorr, Berl. Ber. **37**, 1926.

Bei der Reduktion mit Zinn und Salzsäure entsteht r-Aminolaudanosin, welches in schwefelsaurer Lösung unter guter Kühlung mit der berechneten Menge Natriumnitrit diazotiert werden kann. Wird nun die Lösung des Diazokörpers mit Kupferpulver versetzt, so erfolgt unter lebhafter Stickstoffentwicklung und Ringschluß die Bildung eines Phenanthrenderivates, des Phenanthreno-N-methyltetrahydropapaverins:





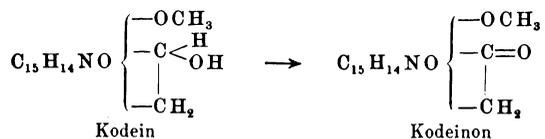
Dieses Phenanthreno-N-methyltetrahydropapaverin ist nun aber gar nichts anderes als die Racemform des Glaucons, welche sich durch Überführung in d- und l-Bitartrate trennen läßt. Die Identität des synthetisch erhaltenen Alkaloids mit dem Glaucon ist durch Bestimmung des Schmelzpunktes, des spezifischen Drehungsvermögens und der Farbreaktionen sichergestellt. Pschorr gelang allerdings die Isolierung dieser Base nicht, da er nur einen zähen rotbraunen Sirup erhalten hat, welcher auf keine Weise zur Kristallisation gebracht werden konnte. Er erhielt aber aus demselben ein kristallinisches Jodmethylat, welches er für das Jodmethylat der Phenanthrenbase ansah. Wie Gadamar ausführt, dürfte Pschorr gar nicht das gewünschte Jodmethylat in Händen gehabt haben, sondern das Jodmethylat des r-Laudanosins, welches neben dem Glaucon bei dieser Reaktion entstanden ist. Dies sind aber nicht die einzigen Reaktionsprodukte, es konnten vielmehr außer diesen beiden auch noch das r-Hydroxylaudanosin und das r-Di-laudanosin von Gadamar isoliert werden. r-Glaucon und r-Laudanosin entstehen in den größten Mengen, die Ausbeute an r-Hydroxylaudanosin ist verhältnismäßig gering.

Der Verlauf der Reaktion läßt sich durch nebenstehendes Schema veranschaulichen.

B. Übergänge der Opiumalkaloide ineinander.

Kodein aus Thebain.

Ach und Knorr haben aus dem Kodein durch Oxydation mit Chromsäure oder Permanganat das Kodeinon erhalten:



Durch geeignete Reduktion läßt sich das Kodeinon wieder in das Kodein zurückverwandeln. Es ist nun sowohl M. Freund ¹⁾ wie Knorr ²⁾ gelungen, das Kodeinon auch aus dem Thebain zu

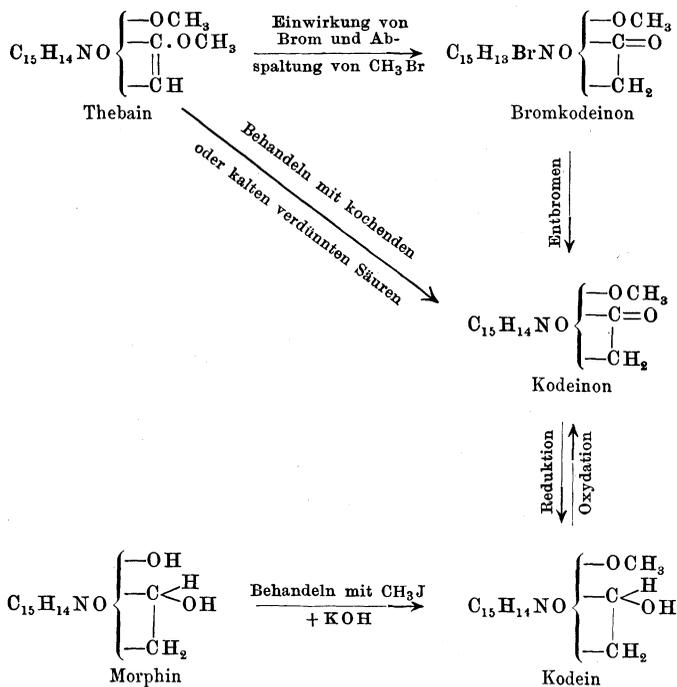
¹⁾ Freund, Berl. Ber. **39**, 844.

²⁾ Knorr, ebenda **39**, 1409.

gewinnen und damit unter Berücksichtigung der Reduzierbarkeit des Kodeinons zu Kodein einen Übergang des Thebains in das Kodein auszuführen.

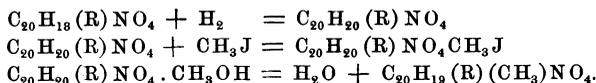
Freund erhielt bei der Einwirkung von Brom auf Thebain in Chloroform- oder Eisessiglösung ein leicht zersetzliches Additionsprodukt. Unter den Zersetzungsprodukten konnte als gut kristallisierender Körper das Bromhydrat eines Bromkodeinons erhalten werden, welches bei der Entbromung durch naszierenden Wasserstoff in Kodeinon verwandelt wird.

L. Knorr erhielt das Kodeinon aus dem Thebain durch einfache Verseifung des letzteren mit kochenden oder kalten verdünnten Säuren. Die Beziehungen dieser Umwandlungen und der entstandenen Umwandlungsprodukte zueinander und zu dem Morphin sind aus folgenden Formeln klar zu ersehen:

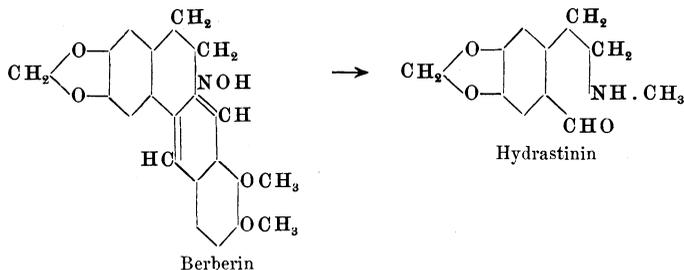


C. Hydrastinin aus Berberin.

Freund¹⁾ hat gefunden, daß man von den α -Alkyl-, α -Alkaryl- und α -Aryldihydroberberinen zu neuen Basen gelangen kann, wenn man dieselben zu den tetrahydrierten Basen reduziert, an diese Alkylierungsmittel anlagert und alsdann die quaternären Verbindungen nach Überführung in die Ammoniumbasen mit Alkalien kocht. Diese Reaktion entspricht folgenden Gleichungen:



Es hat sich dann ergeben, daß bei der Oxydation das als Heilmittel geschätzte Hydrastinin entsteht, und somit die Umwandlung des leicht zugänglichen und billigen Berberins in das kostbare Hydrastinin möglich ist. Die Oxydation der Base zu Hydrastinin wird durch Chromsäure, Salpetersäure oder durch Braunstein bei Gegenwart von Schwefelsäure bewirkt:



VII. Synthesen von Spaltungsprodukten der Alkaloide.

Wie schon mehrfach darauf hingewiesen wurde, hat man beim Studium der Alkaloide zuerst versucht, dieselben in einfachere Verbindungen zu spalten und diese wurden dann wieder mit einander in Reaktion gebracht, so daß dadurch eine partielle Synthese des betreffenden Alkaloids möglich war. Geling es dann, die einzelnen Spaltungsprodukte auf rein synthetischem Wege herzu-

¹⁾ Freund, D. R.-P. 241 136; Chem. Centr. 1912, I, S 176; vgl. auch das Zusatzpatent Merck, D. R.-P. 256 872; Chem. Centr. 1913, I, S. 1904.

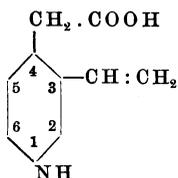
stellen, also aus noch einfacher konstituierten Verbindungen aufzubauen, so wurde aus der partiellen Synthese eine totale. Wir haben hierfür ein sehr schönes Beispiel an dem Atropin kennen gelernt. Dasselbe liefert bei der Hydrolyse Tropanol und Atropabzw. Tropasäure. In partieller Synthese läßt es sich aus diesen beiden Spaltungsprodukten wieder aufbauen, als jedoch Ladenburg und Rügheimer die Atropasäure und Willstätter das Tropanol synthetisch herzustellen vermochten, waren die Voraussetzungen für die totale Synthese des Atropins gegeben, wie wir sie S. 54 kennen gelernt haben.

Während nun aber in dem genannten Falle die Spaltungsprodukte in sehr einfacher Beziehung zu dem betreffenden Alkaloide standen, ist dies bei anderen Alkaloiden nicht immer der Fall. Durch die Abbaureaktionen kann das ganze Molekül des betreffenden Alkaloids derart in Mitleidenschaft gezogen werden, daß eine einfache Vereinigung der Spaltungsprodukte nicht mehr möglich ist, und doch ist die Synthese von solchen Spaltungsprodukten einerseits für die Konstitutionsbestimmung des Alkaloids von großem Wert und bietet andererseits auch für die Synthese in vielen Fällen wichtige Hinweise.

Es sollen daher im folgenden einige Synthesen, durch welche wichtige Spaltungsprodukte von Alkaloiden erhalten wurden, aufgeführt werden.

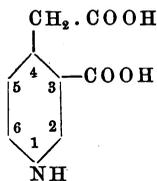
1. Synthese der racemischen Chinoloiponsäuren¹⁾.

Der oxydative Abbau des Chinins und Cinchonins liefert als Spaltungsprodukte Verbindungen, welche sich einerseits von einem Chinolinkern, andererseits vom Piperidin ableiten; die letzteren werden als Loiponderivate bezeichnet. Die Struktur der zur Loiponreihe gehörenden Säuren, insbesondere des Merochinens:

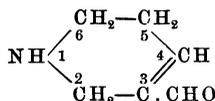


¹⁾ Wohl und Losanitsch, Berl. Ber. **40**, 4698 (1908).

und der Chinoloiponsäure:



ist von Skraup und Königs aus dem weiterem Abbau erschlossen worden. Wohl hat nun in dem Imidodipropionaldehyd bzw. dessen Acetals $\text{NH}[\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2]_2$ ein Ausgangsprodukt gefunden, von welchem man leicht zu dem β -Tetrahydropyridinaldehyd gelangen kann.



Dieser enthält eine Doppelbindung im Pyridinringe, und zwar in der Stellung, daß Additionen an dieselbe zu einer Kohlenstoffbindung am Kohlenstoffatom 4 des Piperidins, also zu 3, 4-Piperidin-derivaten führen müssen, wie sie auf Grund der Arbeiten von Skraup und Königs in den Säuren der Loiponreihe vorliegen.

Die erste diesbezügliche Synthese ist Wohl mit dem Δ^3 -Nitril-3 des Piperidins gelungen und hat zu zwei stereoisomeren 4-Pipecolin-3- ω -Dicarbonsäuren, also zu den beiden möglichen racemischen Formen der Chinoloiponsäure geführt. Die Trennung der racemischen Chinoloiponsäure in die aktiven Formen ist Wohl und Maag¹⁾ mit Hilfe der Brucinsalze gelungen, und die Rechtsform der β -Säure erwies sich nach dem Schmelzpunkt, den polarimetrischen und kristallographischen Daten mit der Chinoloiponsäure aus Chinin durchaus übereinstimmend.

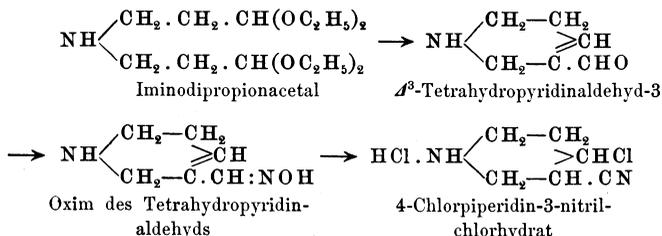
Die einzelnen Phasen der Synthese lassen sich aus folgender Zusammenstellung ersehen.

Das Imidodipropionacetal, aus Chlorpropionacetal und Ammoniak hergestellt, läßt sich durch rauchende Salzsäure hydrolysieren und darauf zu dem Δ^3 -Tetrahydropyridinaldehyd-3 kondensieren, welcher mit Hydroxylamin ein Oxim liefert²⁾. Aus dem salpeter-

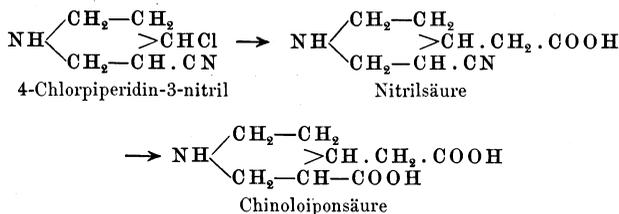
¹⁾ Wohl und Maag, Berl. Ber. **42**, 627 (1909).

²⁾ Wohl und Losanitsch, ebenda **40**, 4685.

sauren Salze desselben kann man durch Behandeln mit Thionylchlorid das 4-Chlor-piperidin-3-nitrilchlorhydrat erhalten:



Dieses Chlorpiperidinnitril spaltet sehr leicht HCl ab und geht in das Δ^3 -Tetrahydropyridinnitril-3 über, welches nun seinerseits an der Doppelbindung Malonester addiert. Das Additionsprodukt wird mit wenig Baryt verseift, spaltet dabei gleichzeitig Kohlensäure ab und bildet je nach der weiteren Verarbeitung ein Gemenge verschiedener Körper, aus welchem sich zwei isomere racemische Chinoloiponsäuren isolieren ließen.



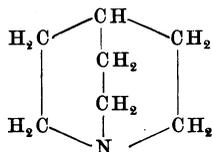
Mit Hilfe der Brucinsalze ließ sich die rac- α -Chinoloiponsäure in die d- und l-Form spalten, bei der rac- β -Chinoloiponsäure war eine Spaltung in die beiden aktiven Formen mit Hilfe der Brucinsalze erst möglich, als man dieselbe in ihr Acetylderivat übergeführt hatte.

Die Übereinstimmung der synthetischen d- β -Chinoloiponsäure mit der aus dem Cinchonin erhaltenen Säure ist von Wohl sowohl durch die Größe der Drehung des Chlorhydrats der Säure, als auch auf kristallographischem Wege ermittelt worden:

Synthetische d- β -Chinoloiponsäure . . .	$\alpha_D^{20} = +38,0^\circ$
Chinoloiponsäure aus Cinchonin	$\alpha_D^{20} = +37,96^\circ$
Originalpräparat von Skraup	$\alpha_D^{20} = +37,87^\circ$

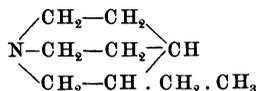
2. Synthese des Chinuclidins aus γ -Pikolin.

Das Ringsystem, welchem die Merochinquenhälfte des Chinins angehört, wird als ein Piperidinring angesehen, welcher in einer Brückenbindung zwischen der NH-Gruppe und dem γ -Kohlenstoffatom die Gruppe $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ enthält, es wird Chinuclidin genannt:



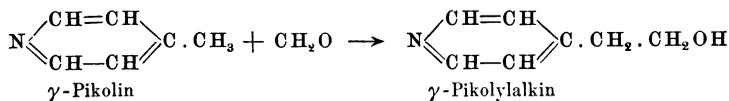
Dieses Ringsystem enthält dann im Chininmolekül noch in β -Stellung zu der NH-Gruppe die Vinylgruppe.

Königs¹⁾ versuchte, um das gesamte chemische Verhalten an Verbindungen mit derartigem Ringsystem zu studieren, die Synthese des β -Äthylchinuclidins:



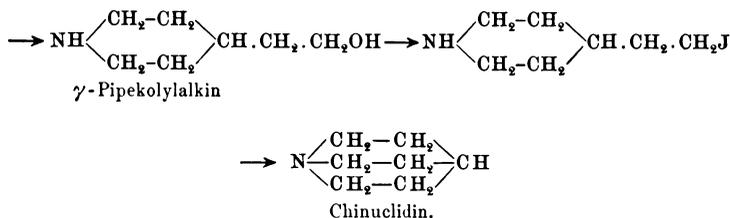
Er konnte dabei auch eine Base in Form ihres Goldsalzes isolieren, mußte aber eine weitere Untersuchung wegen Mangel an Material aufgeben.

Das einfache Chinuclidin haben nun Löffler und Stietzel²⁾ auf synthetischem Wege erhalten. Diese beiden Chemiker gingen vom γ -Pikolin aus, welches sie mit Formaldehyd unter Einhaltung besonderer Bedingungen zu dem γ -Pikolylalkin kondensierten. Durch Reduktion nach der Methode von Ladenburg wurde das γ -Pikolylalkin in das γ -Pipekolylalkin übergeführt, aus welchem durch Erhitzen mit Jodwasserstoffsäure das Jodid dargestellt wurde. Dieses letztere läßt sich unter Abspaltung von Jodwasserstoff in das Chinuclidin überführen:



¹⁾ Königs, Berl. Ber. **35**, 1349.

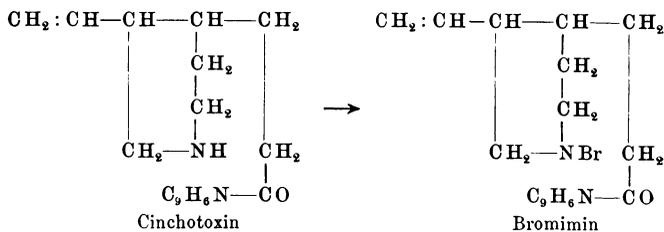
²⁾ Löffler und Stietzel, ebenda **42**, 124.



3. Synthese des Cinchonins aus dem Cinchotoxin.

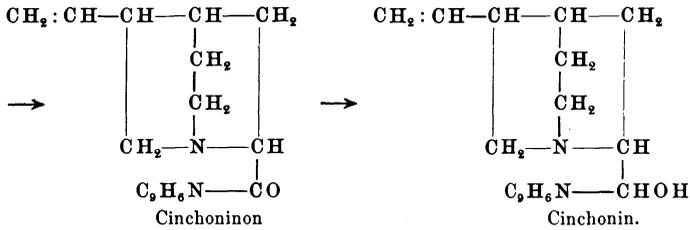
Rabe¹⁾ hat durch Oxydation des Cinchonins das Cinchonin erhalten, welches durch Reduktion wieder Cinchonin liefert; von früheren Chemikern ist schon gefunden worden, daß das Cinchonin sich unter gewissen Bedingungen unter Aufspaltung des Chinuclidinringes in ein Keton überführen läßt, welches Cinchotoxin genannt wurde. Cinchonin und Cinchotoxin sind Isomere, die mit dem Übergang des ersteren in das letztere verbundene Isomerisierung ist nicht völlig geklärt. Es ist aber Rabe gelungen, eine direkte Umkehrung derselben auszuführen.

Das Cinchotoxin geht bei der Behandlung mit unterbromiger Säure unter besonders gewählten Bedingungen in ein Bromimin über, welchem durch Natriumäthylatlösung ein Molekül Bromwasserstoff unter Bildung des Cinchoninons entzogen wird. Das letztere wird nun sowohl von sauren wie alkalischen Lösungsmitteln sehr leicht angegriffen und zu dem Cinchonin reduziert²⁾. Die Synthese des Cinchonins aus dem Cinchotoxin entspricht daher folgenden Formelbildern:



¹⁾ Rabe, Berl. Ber. **44**, 2088.

²⁾ Derselbe, ebenda **41**, 67 (1908).

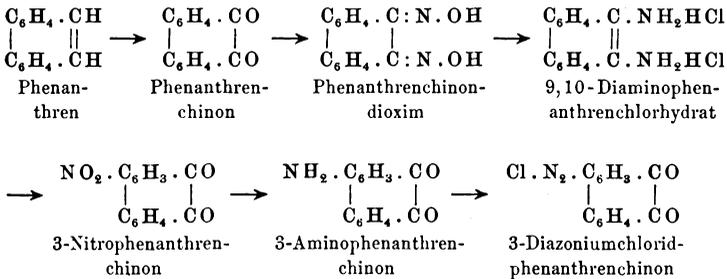


4. Synthese des Morpholchinons aus Phenanthren.

Die Stammsubstanz des stickstofffreien Spaltungsproduktes des Morphins ist das Morphol, ein Dioxyphenanthren¹⁾. Die Zugehörigkeit desselben zum Phenanthren geht daraus hervor, daß sich das Acetyl-Methylmorphol durch Chromsäure in Eisessiglösung zu einem Chinon oxydieren läßt, welches sämtliche Reaktionen eines Phenanthrenchinons zeigt.

J. Schmidt und Söll²⁾ konnten nun, vom Phenanthren ausgehend, zu dem Morpholchinon gelangen. Dieses wurde als Acetyl-derivat charakterisiert, welches in allen Eigenschaften vollständig übereinstimmte mit dem von Vongerichten durch Abbau des Morphins erhaltenen Diacetylmorpholchinon.

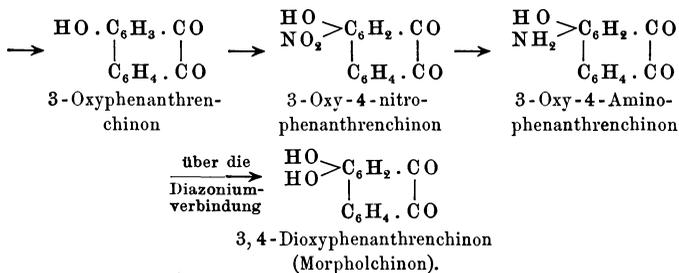
Der Weg, den diese beiden Forscher zur Synthese eingeschlagen haben, läßt sich an folgendem Schema ersehen³⁾:



¹⁾ Vongerichten, Berl. Ber. **30**, 2439.

²⁾ Schmidt und Söll, ebenda **41**, 3696 (1908).

³⁾ J. Schmidt, Die Alkaloidchemie in den Jahren 1907 bis 1911, S. 213.



5. Synthese des beim Abbau des Thebenins erhaltenen 3,4-Dimethoxy-8-äthoxyphenanthrens.

Bei dem Abbau der Opiumalkaloide wurden als stickstofffreie Spaltungsprodukte Verbindungen erhalten, welche nach den eingehenden Untersuchungen von Freund¹⁾, Knorr²⁾ und Vongerichten³⁾ als Phenanthrenderivate anzusehen sind. Für die Aufstellung der Konstitutionsformel der betreffenden Alkaloide ist es nun von großer Wichtigkeit, die Stellung zu erfahren, welche die Substituenten in dem Phenanthrenringe einnehmen. Zur Lösung dieser Fragen hat sich die von Pschorr⁴⁾ entdeckte Phenanthrensynthese mit Vorteil verwenden lassen, da es mit ihrer Hilfe möglich ist, die Stellung der Substituenten eindeutig nachzuweisen. Es soll deshalb in der vorliegenden Zusammenfassung der Synthese von Pflanzenalkaloiden die Pschorrsche Phenanthrensynthese nicht unerwähnt bleiben, da gerade sie gestattete, manche strittige Konstitutionsfrage zu lösen. Das beim Abbau des Thebenins erhaltene stickstofffreie Produkt wurde als ein 3,4-Dimethoxy-8-äthoxyphenanthren durch seine Synthese eindeutig erkannt, ebenso das aus Apomorphin erhaltliche Produkt als das 3,4,8-Trimethoxyphenanthren, oder das aus dem Morphotoebain über die Trimethylphenanthrencarbonsäure erhaltliche Tetramethoxyphenanthren als ein 3,4,6,8-Tetramethoxyderivat.

Pschorr kondensiert nach der Perkinschen Methode o-Nitrobenzaldehyd mit Phenyllessigester und erhält dadurch die α -Phe-

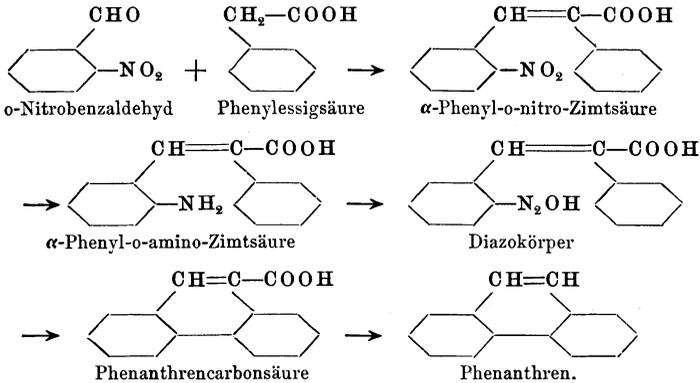
¹⁾ Freund, Berl. Ber. **30**, 1390.

²⁾ Knorr, ebenda **27**, 1148.

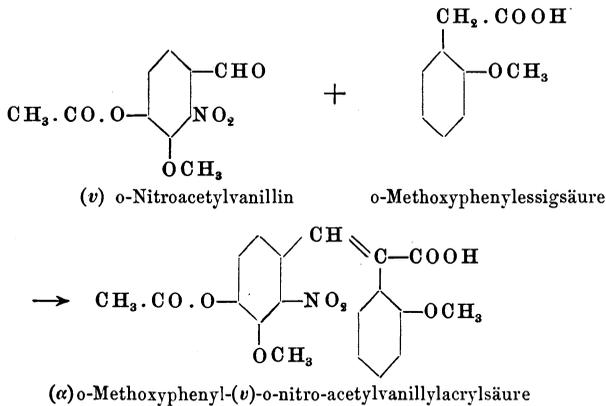
³⁾ Vongerichten, ebenda **31**, 51.

⁴⁾ Pschorr, ebenda **29**, 496 und **33**, 162.

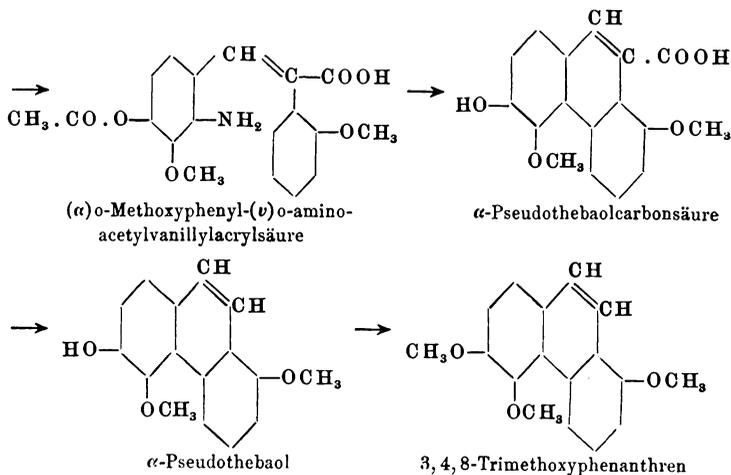
nyl-*o*-nitrozimtsäure, welche sich durch Reduktion leicht in die zugehörige Aminosäure überführen läßt. Die Diazoverbindung der letzteren liefert in schwachsaurer Lösung mit Kupferpulver durchgeschüttelt, unter Abspaltung von Stickstoff und Wasser durch Ringschluß Phenanthrencarbonsäure, welche bei der Destillation Kohlendioxyd verliert und in Phenanthren übergeht:



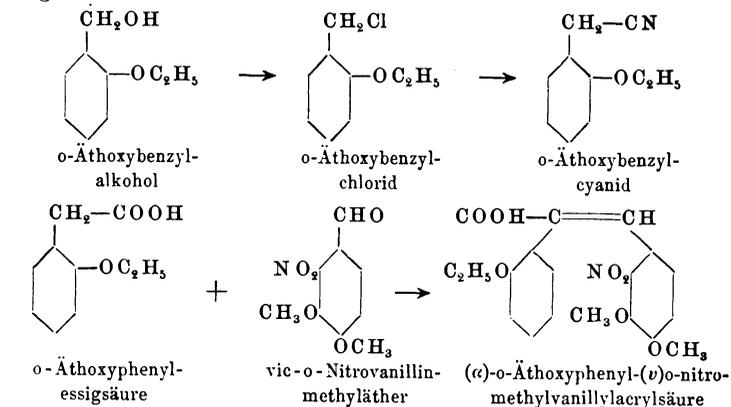
Zur Synthese des 3, 4, 8-Trimethoxyphenanthrens ging dann Pschorr¹⁾ einerseits von der *o*-Methoxyphenylessigsäure und andererseits von dem (*v*) *o*-Nitroacetylvanillin aus. Die Synthese selbst ist durch folgendes Schema ersichtlich:



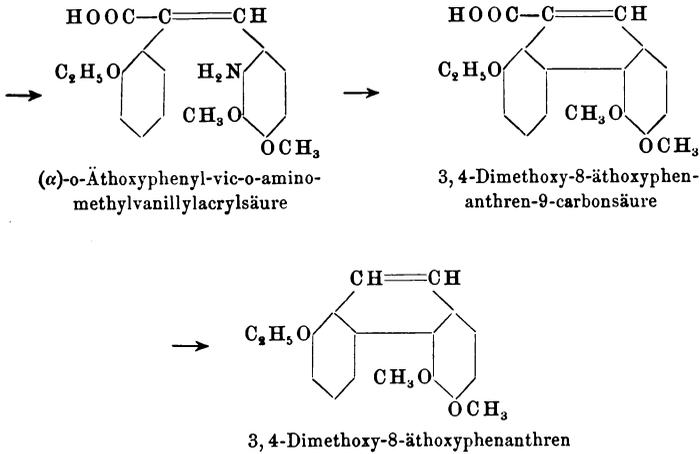
¹⁾ Pschorr, Berl. Ber. **33**, 176 (1900).



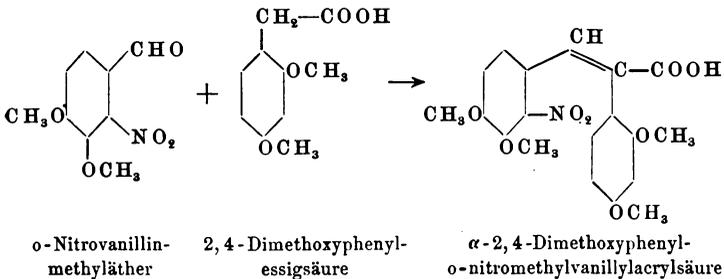
Das 3,4-Dimethoxy-8-äthoxyphenanthren entsteht in derselben Reaktion nach Pschorr und Zeidler¹⁾ aus dem vic-o-Nitrovanillinmethyläther und der o-Äthoxyphenyllessigsäure. Die letztere stellten sie aus dem Saligenin, dem o-Äthoxybenzylalkohol, her, überführten diesen in das Chlorid und erhielten aus dem letzteren das Cyanid, welches durch Verseifung die o-Äthoxyphenyllessigsäure lieferte. Die Synthese verläuft demgemäß nach folgendem Schema:



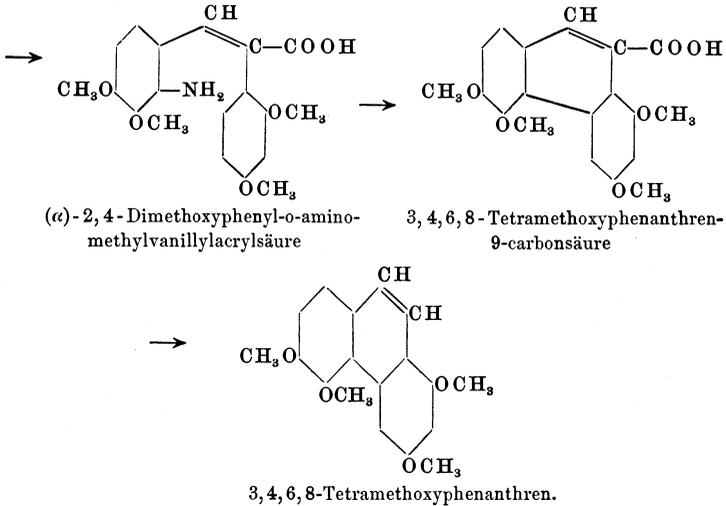
¹⁾ Pschorr und Zeidler, Ann. d. Chem. **373**, 75.



Bei der Synthese des 3, 4, 6, 8-Tetramethoxyphenanthrens¹⁾ diente als Ausgangsmaterial der vic-o-Nitrovanillinmethyläther und die 2, 4-Dimethoxyphenylessigsäure, welche letztere aus dem Dimethyläther des Resorcinaldehyds erhalten wird. Die Perkin'sche Reaktion führte zunächst zu dem entsprechenden o-Nitrozimtsäurederivat, dessen Reduktion eine Aminosäure ergab, deren Diazoniumsalz beim Verkochen mit Kupferpulver die 3, 4, 6, 8-Tetramethoxyphenanthren-9-carbonsäure liefert. Aus ihr kann durch Erhitzen der Lösung in Eisessig unter Kohlensäureabspaltung das Tetramethoxyphenanthren gewonnen werden:



¹⁾ Pschorr und Knöffler, Ann. d. Chem. 382, 50.



Literaturübersicht.

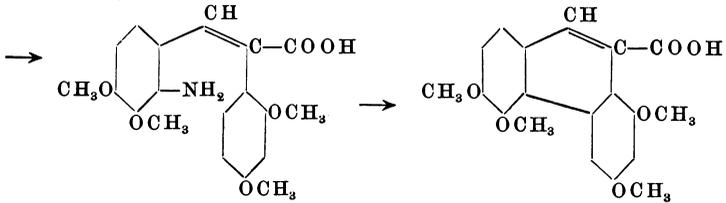
Aberhalden, Biochemisches Handlexikon. Bd. V: Die Pflanzenalkaloide, von J. Schmidt. Berlin.

Schmidt, J., Über die Erforschung der Konstitution und die Versuche zur Synthese wichtiger Pflanzenalkaloide. Stuttgart 1900.

Derselbe, Die Alkaloidchemie in den Jahren 1900 bis 1904. Stuttgart 1904. — Die Alkaloidchemie in den Jahren 1904 bis 1907. Stuttgart 1907. — Die Alkaloidchemie in den Jahren 1907 bis 1911. Stuttgart 1911.

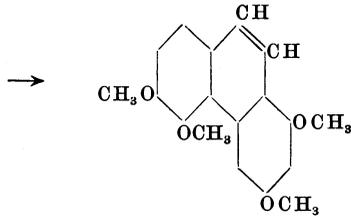
Scholtz, M., Der künstliche Aufbau der Alkaloide. Sammlung chemischer und chemisch-technischer Vorträge, Bd. II. Stuttgart 1898.

Winterstein und Trier, Die Alkaloide. Berlin 1910.



(α)-2,4-Dimethoxyphenyl-o-amino-methylvanillylacrylsäure

3,4,6,8-Tetramethoxyphenanthren-9-carbonsäure



3,4,6,8-Tetramethoxyphenanthren.

Literaturübersicht.

Aberhalden, Biochemisches Handlexikon. Bd. V: Die Pflanzenalkaloide, von J. Schmidt. Berlin.

Schmidt, J., Über die Erforschung der Konstitution und die Versuche zur Synthese wichtiger Pflanzenalkaloide. Stuttgart 1900.

Derselbe, Die Alkaloidchemie in den Jahren 1900 bis 1904. Stuttgart 1904. — Die Alkaloidchemie in den Jahren 1904 bis 1907. Stuttgart 1907. — Die Alkaloidchemie in den Jahren 1907 bis 1911. Stuttgart 1911.

Scholtz, M., Der künstliche Aufbau der Alkaloide. Sammlung chemischer und chemisch-technischer Vorträge, Bd. II. Stuttgart 1898.

Winterstein und Trier, Die Alkaloide. Berlin 1910.

Sachregister.

- A**
Acetalamin 92.
Acetoveratron 91.
Acetylatripin 55.
Alkylierung, intramolekulare 42.
Aminolaudanosin 127.
 β -Aminopyridin 34.
Anhydroecgonin 58, 62.
Arecaidin 25, 26, 28.
Arecaïn 26.
Arecolin 25, 26, 28.
Atropamin 56.
Atropasäure 37.
Atropin 53, 55.
- B**
Benzoyllecgonin 62.
Berberin 79, 131.
- C**
Caffolin 99.
Chinin 133.
Chinoloiponsäure 132, 133, 134.
Chinuclidin 135, 136.
Cinchonin 136, 137.
Cinchoninon 137.
Cinchotoxin 136.
Cinnamoylcocain 66.
Cocain 57, 63, 65, 66.
Coffein 97, 98, 100, 102, 104, 107.
Coniin, Racemform 18, 19, 21.
d-Coniin 21.
Conylen 18.
Conyryn 18.
Cotarpin 87, 91.
Cyanacetylchlorid 108.
- Cyanacetyldimethylharnstoff** 108.
Cyanacetylguanidin 105.
Cyanacetylmethylharnstoff 112.
Cyanamid 116.
Cyanessigsäure 112.
Cyanessigsäureäthylester 105, 115.
Cycloheptadien 45.
Cycloheptatrien 46.
Cyclohepten 44.
- 2,4-Diamino-6-oxypyrimidin** 105.
Dibromcotinin 33.
Dibromticonin 33.
Dihydroanhydroecgonin 62.
Dihydronicotyryn 35.
Dihydropapaverin 77, 78.
Dilaudanosin 129.
3,4-Dimethoxy-8-äthoxyphenanthren 138, 141.
Dimethylalloxan 98, 103.
Dimethylbarbitursäure 101.
1,3-Dimethyl-2,6-dioxypurin 113.
Dimethylharnsäure 101, 109, 111.
Dimethylharnstoff 100, 108, 115.
- Dimethylkaffeesäure** 76.
Dimethyluramil 101.
3,7-Dimethylxanthin 109.
Dragendorffs Reagens 8.
- E**
Ecgonin 58, 59, 61, 66.
Erdmanns Reagens 7, 8.
- F**
Fröhdes Reagens 7, 8.
- G**
Glaucin 125, 126, 129.
Gnoscopin 84.
Guajakol 88.
Guanidin 105.
Guanin 107.
Guvacin 26.
- H**
Harnsäure 104.
Homatropin 69.
Homoprotocatechusäure 72.
Homoveratrumsäure 72, 80.
Hordenin 118, 121, 124.
Hordeninmethyläther 123.
Hydrastin 92.
Hydrastinin 70, 93, 95, 131.
Hydrocotarnin 84.
Hydrotropidin 40.
Hydroxycoffein 104, 105.

- Hydroxylandanosin 129.
 Hygrinsäure 95, 96.
 Hyoscyamin 55.
- I**soconiin 20, 21.
 Isoharnstoffmethyläther 116.
 Isotropylamin 60.
- K**aliumkadmiumjodid 8.
 Kaliumquecksilberjodid 8.
 Kaliumschmelze 10.
 Kaliumwismutjodid 8.
 Kodein 124, 129, 130.
 Kodeinon 130.
 Krauts Reagens 8.
- L**audanosin 70, 74, 75, 78.
- M**armés Reagens 8.
 Mayers Reagens 8.
 Mekonin 84, 88.
 Merochinen 132.
 p-Methoxynitrostyrol 120, 122.
 Methoxyphenylacrylsäure 119.
 p-Methoxyphenyläthylamin 120, 122.
 3-Methylharnsäure 102, 111.
 Methylhydantoin 99.
 Methylierung, erschöpfende 14.
 Methylnitropapaverin 127.
 Methylpicolyalkin 20.
 Methylpyridylketon 33.
 Methylsuccinimid 38.
 Methyltropan 42, 43.
 Methylxanthin 102, 112.
 Molybdänschwefelsäure 8.
- M**onomethylharnstoff 98, 112.
 Morphin 124, 130.
 Morpholchinon 137, 138.
 Myristicin 85.
 Myristicinaldehyd 85, 91.
- N**arcein 124.
 Narkotin 70, 83, 89, 124.
 Neocotarnin 87.
 Nicotin 32.
 Nitropapaverin 127.
 Norhydrastinin 82.
- O**xybenzylcyanid 118.
 Oxyberberin 82.
 Oxyphenyläthylamin 118, 119, 120, 121.
 Oxyphenylalkylaminbasen 117.
 Oxyphenyltropein 70.
- P**apaverin 70, 73, 74, 124, 125.
 Paratropin 41.
 Phenanthren 137, 139.
 Phenylhydracrylsäure 37.
 Phosphorantimonensäure 8.
 Pikolin 135.
 Pikolinsäure 18.
 Pikrinsäure 8.
 Pikrolonsäure 8.
 Piperidin 22.
 Piperin 22.
 Piperinsäure 23.
 Piperonal 23, 92, 95.
 Piperonylsäure 23.
 Pseudoatropin 70.
 Pseudothebaol 140.
 Pyridylpyrrol 35.
- S**alicyltropein 70.
 Scheiblers Reagens 8.
- Spaltung, oxydative 12.
 Stachydrin 95, 96.
 Suberon 44.
 Suberylamin 44.
- T**etrahydroberberin 80, 81.
 Tetramethylharnsäure 104.
 3, 4, 6, 8-Tetramethoxyphenanthren 141, 142.
 Thebain 124, 129, 130.
 Theobromin 97, 109, 110, 111, 113.
 Theophyllin 97, 102, 113, 115, 117.
 2, 4, 5-Triamino-6-oxypyrimidin 107.
 Trigonellin 30.
 3, 4, 8-Trimethoxyphenanthren 140.
 Trimethyl-*ψ*-harnsäure 103.
 Trimethyluramil 103.
 Tropacocain 87.
 Tropan 40.
 Tropanol 40.
 Tropanon 61.
 Tropasäure 37.
 Tropeine 53, 69.
 Tropen 40, 48, 60.
 Tropin 37, 41, 52.
 Tropinsäure 60.
 Truxilline 66.
 Truxillsäure 67, 68, 69.
- V**anadinschwefelsäure 7, 8.
 Vanillin 71, 76.
 Veratrol 71.
 Violursäure 101.
- X**anthin 107.
- Z**inkstaubdestillation 10

DIE WISSENSCHAFT Sammlung von Einzeldarstellungen aus den Gebieten der Naturwissenschaft und der Technik.

35. Band: **Die elektrischen Erscheinungen in metallischen Leitern.** (Leitung, Thermoelektrizität, Galvanomagnetische Effekte, Optik). Von Professor Dr. K. Baedeker. Mit 25 Abbildungen. Preis *ℳ* 4,—, geb. *ℳ* 4,80.
36. Band: **Grundlagen der praktischen Metronomie.** Von Prof. Dr. K. Scheel, Mit 39 Abbildungen. 1911. Preis *ℳ* 5,20, geb. *ℳ* 6,—.
37. Band: **Vergleichende Mond- und Erdkunde** von Prof. Dr. S. Günther. Mit 23 Abbildungen und 4 Tafeln. 1911. Preis *ℳ* 5,—, geb. *ℳ* 5,80.
38. Band: **Das Relativitätsprinzip.** Von Dr. M. Laue. Zweite vermehrte Auflage. Mit 22 Abbild. 1913. Preis *ℳ* 8,—, geb. *ℳ* 8,80.
39. Band: **Das Problem des absoluten Raumes und seine Beziehung zum allgemeinen Raumproblem.** Von Dr. Aloys Müller. Preis *ℳ* 4,—, geb. *ℳ* 4,80.
40. Band: **Die Leuchtgas erzeugung und die moderne Gasbeleuchtung** von Ingenieur Fritz Schmidt. Mit 63 Abbildungen. Preis *ℳ* 2,50, geb. *ℳ* 3,20.
41. Band: **Der Weltäther** von Sir Oliver Lodge. Deutsch von H. Barkhausen. Mit 17 Abbildungen im Text und einer Tafel. Preis *ℳ* 3,—, geb. *ℳ* 3,60.
42. Band: **Wechselstrom-Versuche** von Prof. Dr. Anton Lampa. Mit 54 Abbild. Preis *ℳ* 5,—, geb. *ℳ* 5,80.
43. Band: **Die Telephonie ohne Draht** von Dr. K. Markau. Mit 103 Abbildungen. Preis *ℳ* 4,50, geb. *ℳ* 5,20.
44. Band: **Elektrobiologie.** Die Lehre von den elektrischen Vorgängen im Organismus auf moderner Grundlage dargestellt von Prof. Dr. Julius Bernstein. Mit 62 Abbildungen. 1912. Preis geh. *ℳ* 6,—, geb. *ℳ* 6,80.
45. Band: **Die Physik der Röntgenstrahlen.** Von Dr. Robert Pohl. Mit 72 Abbild. im Text und auf einer Tafel. 1912. Preis geh. *ℳ* 5,—, geb. *ℳ* 5,80.
46. Band: **Physikalische Grundlagen der Elektrotechnik.** Von Prof. Dr. F. F. Martens. Erster Band: Eigenschaften des magnetischen und elektrischen Feldes. Mit 253 Abbildungen. 1912. Preis geh. *ℳ* 7,20, geb. *ℳ* 8,—.
47. Band: **Mimikry und verwandte Erscheinungen.** Von Dr. Arnold Jacobi. Mit 31 zum Teil farb. Abbildungen. 1913. Preis geh. *ℳ* 8,—, geb. *ℳ* 8,80.
48. Band: **Die Entwicklung des Temperaturbegriffs im Laufe der Zeiten, sowie dessen Zusammenhang mit den wechselnden Vorstellungen von der Natur der Wärme.** Von Kirstine Meyer. Aus dem Dänischen übersetzt von Irmgard Kolde und mit einem Vorwort von E. Wiedemann. Mit 21 Abbildungen. 1913. Preis geh. *ℳ* 4,—, geb. *ℳ* 4,80.
49. Band: **Das Leuchten der Gase und Dämpfe mit besonderer Berücksichtigung der Gesetzmäßigkeiten in Spektren.** Von Prof. Dr. H. Konen. Mit 33 Abbildungen im Text und einer Tafel. 1913. Preis geh. *ℳ* 12,50, geb. *ℳ* 13,50.
50. Band: **Die Ökologie der Pflanzen.** Von Prof. Dr. O. Drude. Mit 80 eingedruckten Abbildungen. 1913. Preis geh. *ℳ* 10,—, geb. *ℳ* 11,—.

Weitere Bände in Vorbereitung. — Ausführliches Verzeichnis kostenlos.

Verlag von Friedr. Vieweg & Sohn in Braunschweig.

Beckurts, Dr. H., **Die Methoden der Maßanalyse.** Unter Mitwirkung von Dr. O. Lüning. Zugleich 8. völlig umgearbeitete Auflage von Fr. Mohr's Lehrbuch der Titriermethode. XX, 1112 S. Mit 133 Abbildungen. gr. 8°. 1913. Geheftet *M* 32,—, gebunden *M* 34,—.

Bernthsen, Prof. Dr. A., **Kurzes Lehrbuch der organischen Chemie.** 11. Aufl., bearbeitet in Gemeinschaft mit Prof. Dr. A. Darapsky. XXII, 668 S. 1911. *M* 12,—, in Lnwdbd. *M* 13,—.

Biehringer, Prof. Dr. Joachim, **Einführung in die Stöchiometrie**, oder die Lehre von der quantitativen Zusammensetzung der Körper und ihren mit dieser zusammenhängenden Eigenschaften. Mit Rechenbeispielen. Für Studierende und Chemiker. Mit 18 Abbildungen und 1 Tafel. XVIII, 498 S. gr. 8°. 1900. *M* 9,—, in Lnwdbd. *M* 10,—.

Brühl, Prof. Dr. Jul. Wilh., **Die Pflanzen-Alkaloide.** In Gemeinschaft mit Prof. Edvard Hjelt und Prof. Ossian Aschan. Mit eingedruckten Abbildungen. XXII, 586 S. gr. 8°. 1900. In Lnwdbd. *M* 14,—.

Erdmann, Prof. Dr. H., **Lehrbuch der anorganischen Chemie.** 5. Auflage. (13. bis 16. Tausend.) Mit dem Porträt des Verfassers in Gravure, 319 Abbildungen, 95 Tabellen, 1 Rechentafel und 7 farbigen Tafeln, XXIX, 805 S. gr. 8°. 1910. *M* 16,—, in Lnwdbd. *M* 17,—.

Fresenius, Prof. Dr. C. Remigius, **Anleitung zur qualitativen chemischen Analyse.** Für Anfänger und Geübtere bearbeitet. Mit einem Vorwort von Justus von Liebig. 16. neu bearbeitete und verbesserte Auflage. 4. unveränderter Abdruck. Mit 48 Holzstichen und 1 farbigen Tafel. XXIII, 637 S. gr. 8°. 1910. *M* 12,—, in Hlbfrzbd. *M* 14,—.

— **Anleitung zur quantitativen chemischen Analyse.** Für Anfänger und Geübtere bearbeitet. 6. stark vermehrte und verbesserte Auflage. Mit zahlreichen Holzstichen. gr. 8°.

I. Band. 6. Abdruck. XVIII, 668 S. 1910.

M 12,—, in Hlbfrzbd. *M* 13,50.

II. Band. 4. Abdruck. XVI, 872 S. 1905.

M 18,—, in Hlbfrzbd. *M* 19,50.

Hempel, Prof. Dr. Walther, **Gasanalytische Methoden.** 4. neu bearbeitete Auflage. XIII, 427 S. gr. 8°. Mit 167 eingedruckten Abbildungen. 1913.

M 11,—, in Lnwdbd. *M* 12,—.

Katalog „Reine u. angewandte Chemie“ steht kostenlos zu Diensten.
