

## Die Synthese von Naturstoffen, insbesondere von Alkaloiden, unter physiologischen Bedingungen und ihre Bedeutung für die Frage der Entstehung einiger pflanzlicher Naturstoffe in der Zelle

Von Prof. Dr. CLEMENS SCHÖPF

Institut für organische Chemie  
der T. H. Darmstadt

Inhalt: I. Lebenswichtige und zufällige Synthesen im Organismus. — II. Allgemeines über die Voraussetzungen für eine Beantwortung der Frage nach der Biogenese der Naturstoffe. — III. Die Synthese einiger Alkaloide der Angosturarinde. — IV. Die Synthese der Tropaalkaloide und des Pseudopelletierins. — V. Die Synthese des Lobelanins.

Eingeg. 16. Juni 1937

### I. Lebenswichtige und zufällige Synthesen im Organismus.

Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß die lebende Zelle, die tierische wie die pflanzliche, sehr viele, vielleicht die meisten der in ihr ablaufenden chemischen Aufbau- und Abbauvorgänge enzymatisch steuert und regelt. Eindrucksvolle Beispiele dafür sind die Synthese des artspezifischen Eiweißes aus den durch Abbau des Nahrungseiweißes erhaltenen Aminosäuren im tierischen Organismus und die Synthese der Stärke aus der Kohlensäure der Luft bei der Assimilation in der Pflanze. Diese Synthesen sind ohne die in jeder einzelnen Phase des chemischen Geschehens eingreifende Mitwirkung von höchst spezifischen Enzymen nicht vorstellbar. Was für diese lebenswichtigen synthetischen Leistungen der lebenden Zelle gilt, gilt auch für die lebenswichtigen Abbauvorgänge im Organismus, z. B. für den Abbau des Glykogens bei der Muskelarbeit oder für die Überführung des Zuckers in Alkohol und Kohlensäure bei der alkoholischen Gärung, der Reaktion, welche der Hefe die zum Leben notwendige Energie liefert.

Es erhebt sich aber nun die Frage, ob wirklich bei allen chemischen Vorgängen in lebenden Zellen Enzyme eingreifen, oder ob es nicht auch solche gibt, bei denen die eine oder andere Stufe infolge der besonders großen Reaktionsfähigkeit der Reaktionsteilnehmer spontan, also ohne Mitwirkung von Enzymen, verläuft. Bei Vorgängen in der tierischen Zelle, seien es nun solche synthetischer oder abbauender Art, hat sich bisher noch in keinem einzigen Fall ein Anhaltspunkt dafür ergeben, daß irgendeine spontan verlaufende chemische Umsetzung eine Rolle spielt; von den chemischen Vorgängen in der tierischen Zelle wird daher im folgenden nicht die Rede sein.

Anders liegen aber allem Anschein nach die Dinge bei manchen chemischen Leistungen der Pflanzenzelle. Was bei der Betrachtung der Stoffwechselprodukte der Pflanzenzelle auffällt, das ist zuerst die ungeheure Fülle und Mannigfaltigkeit jener Naturstoffe, die neben den lebenswichtigen und in allen Pflanzen vorkommenden Naturstoffen, wie den Zuckern, den Aminosäuren des Eiweißes und den Fettsäuren, hervorgebracht werden. Der Fülle z. B. der pflanzlichen Terpene und terpenoiden Verbindungen, der Alkaloide usw. stehen jeweils nur wenige Vertreter dieser Körperklassen tierischer Herkunft gegenüber; bei den tierischen Alkaloiden handelt es sich zudem fast ausschließlich um Verbindungen, die nächste Beziehungen zu überall vorkommenden Aminosäuren erkennen lassen. Was weiter bei der Betrachtung der Naturstoffe des Pflanzenreichs besonders auffällt, ist die Tatsache, daß oft ein Naturstoff, z. B. ein bestimmtes Alkaloid, nur in einer einzigen Pflanze oder in einer Gruppe ganz nahe verwandter Pflanzen vorkommt, während in nahe verwandten Arten schon andere Alkaloide oder auch gar keine mehr gefunden werden. Nicht selten ist auch der Fall,

daß das gleiche Alkaloid in weniger nahe verwandten Arten auftritt, während die nächsten Verwandten dieser beiden Arten dieses Alkaloid nicht führen. Ein Beispiel von vielen ist das Lupinin, das in *Lupinus luteus* und *niger* (Leguminosae) und nur in diesen zwei *Lupinus*-arten vorkommt, und sonst nur noch in *Anabasis aphylla*, einer *Chenopodiacee*, gefunden wird (1).

Man kann sich angesichts dieser Tatsachen nicht des Eindrucks erwehren, daß hier eine gewisse Zufälligkeit herrscht, d. h. daß in einer Pflanzenzelle gerade die Summe der Bedingungen gegeben ist, die zur Bildung und Anreicherung<sup>1)</sup> eines bestimmten Naturstoffs führt, während in verwandten Arten möglicherweise eine oder mehrere dieser Bedingungen fehlen, sodaß dadurch eine Umsteuerung oder ein Ausbleiben der Synthese eintritt. Man kommt so zu der Ansicht, daß man wenigstens für die Pflanzenzelle zwischen zwei Arten von chemischen Vorgängen unterscheiden kann, nämlich solchen, die lebenswichtig sind und von der Zelle in jeder einzelnen Stufe durch spezifische Enzyme gesteuert werden, und solchen, die zufällige Synthesen darstellen. Letztere können ebenfalls durch Enzyme bewirkt werden. Es ist aber auch der bereits oben erwähnte Fall denkbar, daß die Synthese eines Naturstoffs aus Verbindungen, die intermediär im Zellstoffwechsel auftreten, so vor sich geht, daß diese Verbindungen derartig reaktionsfähig sind, daß sie schon unter den, vom Standpunkt des organischen Chemikers aus gesehen, milden Reaktionsbedingungen der Zelle in rascher Reaktion zu einem Kondensationsprodukt zusammentreten. Dieses Kondensationsprodukt muß dann von der Zelle so langsam weiter verändert werden, daß es sich anhäuft und als Naturstoff isolierbar ist. Diese zuletzt erwähnte Möglichkeit ist in bezug auf die Pflanzenalkaloide bereits 1928 von C. Mannich in einem Vortrag (2), von dem wir erst nach unseren ersten Arbeiten auf diesem Gebiet Kenntnis erhielten, folgendermaßen ausgesprochen worden: „Es scheint mir nicht richtig, die erstaunlichen chemischen Künste der Pflanze nur durch die wundertätige Wirkung der Enzyme erklären zu wollen. Mindestens muß man versuchen, chemische Prozesse aufzufinden, welche auch ohne Enzyme die Alkaloidbildung verständlich machen.“

Wenn nun im folgenden fast ausschließlich von den Pflanzenalkaloiden die Rede sein wird, so hat das seinen Grund darin, daß in dieser Gruppe der Fall besonders häufig verwirklicht zu sein scheint, daß diese Naturstoffe ihre Entstehung einer spontanen Reaktion von intermediär in der Zelle auftretenden Verbindungen verdanken. Andere

<sup>1)</sup> Es ist der Fall denkbar, daß die Synthese eines Naturstoffs in einer Zelle langsamer verläuft als dessen weiterer Abbau. Dann kann sich ein solcher Naturstoff nicht anreichern und ist durch Aufarbeiten von Pflanzenmaterial nicht nachzuweisen. Dieser Fall ist z. B. bei den Verbindungen verwirklicht, die als Zwischenprodukte beim Abbau des Zuckers zu Alkohol und Kohlensäure durch Hefe durchlaufen werden.

Gruppen von Pflanzenstoffen, die Gruppe der Terpene z. B., scheiden für unsere Betrachtungen aus. Bei der Entstehung der Terpene in der Zelle dürften Synthesen, die ohne Mitwirkung von Enzymen verlaufen, kaum eine Rolle spielen. Schon die Tatsache, daß den verhältnismäßig wenigen Ausgangsmaterialien, die der Zelle für eine Terpensynthese zur Verfügung stehen<sup>2)</sup>, eine ungeheure Fülle der verschiedensten Typen offenkettiger, cyclischer und bicyclischer Terpene, von Sesquiterpenen, Diterpenen usw. gegenübersteht, zwingt uns zu der Annahme, daß in dieser Gruppe von Pflanzenstoffen eine Vielzahl von Enzymen die Steuerung der Synthese zu den vielfältigen Endprodukten bewirkt. Inwiefern bei weiteren Gruppen von Pflanzenstoffen ohne Mitwirkung von Enzymen verlaufende Synthesen eine Rolle spielen, kann hier im einzelnen nicht besprochen werden, zumal meist noch die experimentellen Unterlagen fehlen. Einige Beispiele werden im Abschnitt XI kurz gestreift werden.

## II. Allgemeines über die Voraussetzungen für eine Beantwortung der Frage nach der Biogenese der Naturstoffe.

Die in den folgenden Abschnitten im Zusammenhang geschilderten Untersuchungen befassen sich mit der Frage, ob und welche unter physiologischen Bedingungen verlaufenden Reaktionen es gibt, und wie weit man sie zur Erklärung der Biogenese pflanzlicher Naturstoffe, in erster Linie der Alkaloide, heranziehen kann. Will man etwas über die Bildung eines Naturstoffes, den man nach seinem sporadischen Vorkommen in Pflanzen für ein Zufallsprodukt des Zellgeschehens hält, in der Zelle erfahren, so kann man nicht den Weg beschreiten, der z. B. bei der Aufklärung der Vorgänge bei der alkoholischen Gärung mit so großem Erfolg beschritten worden ist und der zur Voraussetzung hat, daß man den zu untersuchenden Vorgang außerhalb der Zelle, im vorliegenden Fall also im Hefepreßsaft vor sich gehen läßt. Dieser Weg dürfte, auch wenn die Bildung eines Naturstoffes in einem Preßsaft beobachtet werden könnte, was bisher noch nicht gelang, meist schon deshalb nicht gangbar sein, weil die Mengen der in Frage stehenden Naturstoffe i. allg. verhältnismäßig gering, die zu verfolgenden Umsätze demnach sehr klein sind.

Da uns so die unmittelbare Untersuchung der Entstehung eines Naturstoffes in der Zelle, oder wie wir auch sagen, seiner Biogenese, zurzeit noch nicht möglich ist, so bleibt nur der Weg, auf indirekte Weise etwas darüber zu erfahren. Überlegungen, die hier weiter führen sollen, müssen von dreierlei ausgehen:

1. von der Konstitution der Naturstoffe,
2. von der Tatsache, daß die Naturstoffe in einer lebenden Zelle entstehen, d. h. also, daß ihre Bildung ohne die Mitwirkung aggressiver Reagenzien wie Alkali, konz. Säuren u. dgl. stattfindet, die wir in der synthetischen organischen Chemie als Katalysatoren zu benutzen pflegen. Sie vollzieht sich ferner bei verhältnismäßig niedriger Temperatur, bei großer Verdünnung der Reaktionsteilnehmer und bei einer Wasserstoffionenkonzentration, die sich nach der sauren und alkalischen Seite nicht allzu weit vom Neutralpunkt ( $p_H = 7$ ) entfernt. Wir bezeichnen diese für die lebende Zelle charakteristischen Bedingungen kurz als „physiologische Bedingungen“<sup>3)</sup>,

<sup>2)</sup> In Frage kommen in einigen Fällen der  $\beta$ -Methylcrotonaldehyd (3) und sonst wohl nur Zucker bzw. Triosen und deren Umwandlungsprodukte.

<sup>3)</sup> Diese Bezeichnung ist von E. Späth (4) beanstandet worden mit der Begründung, daß die Vorgänge in der Pflanze „unter weit komplizierteren Bedingungen verlaufen“ (5), und somit von Synthesen unter physiologischen Bedingungen „nicht angenommen werden kann, daß sie das Wesentliche der Synthese im lebenden Organismus vorstellen“ (6). Soweit wir sehen können, fehlen bei den obigen Bedingungen nur noch die Enzyme, um die komplizierten Bedingungen der Zelle voll zu machen. Unsere Untersuchungen befassen sich

3. von unseren Kenntnissen über die Stoffwechselvorgänge in der Zelle, in erster Linie über den Abbau von Aminosäuren, von Fettsäuren usw., die uns Aussagen darüber gestatten, welche organisch-chemischen Verbindungen als Umwandlungs- oder Abbauprodukte von überall vorkommenden Zellbestandteilen zellmöglich sind, für die in Frage stehenden Naturstoffe also als Ausgangsmaterialien in Betracht gezogen werden dürfen.

Ausgehend von diesen Voraussetzungen stellt man nun zuerst auf Grund der Konstitution eines Naturstoffes eine erste Hypothese über seine Biogenese auf. Aus der Konstitution eines einzelnen Naturstoffes kann man nun i. allg. keine weitgehenden Schlüsse auf die Vorstufen ziehen, aus denen er in der Zelle gebildet wird; hat man jedoch eine größere Anzahl von Naturstoffen verwandter Konstitution, wie das heute in vielen Naturstoffgruppen der Fall ist, so ergeben sich durch eine Art „vergleichender Anatomie“ der Naturstoffe Analogien und Gesetzmäßigkeiten im Aufbau, aus denen man mit einiger Wahrscheinlichkeit Rückschlüsse auf die bei der Biosynthese auftretenden Vorstufen ziehen kann. Im folgenden wird dieses Verfahren auf einzelne Gruppen von Alkaloiden angewandt, um so erste Hypothesen über die Biogenese zu gewinnen.

Das Verfahren ist im übrigen schon alt und schon früh in einzelnen Fällen angewandt worden. Das älteste Beispiel stammt, so weit wir sehen, aus dem Jahre 1894, in dem G. de Chalmot auf Grund der Übereinstimmung der Konstitution und Konfiguration der d-Glucose und l-Xylose einerseits, der d-Galaktose und l-Arabinose andererseits die Hypothese ausgesprochen hat, daß die Pentosen Xylose und Arabinose aus den entsprechenden Hexosen über die Stufe der Uronsäuren durch Kohlendioxydabspaltung entstehen (7). Diese Hypothese ist durch das jeweils gemeinsame Vorkommen der einander entsprechenden Hexosen und Pentosen gestützt (8), und ferner spricht für sie die Tatsache, daß es gelingt, d-Glucuronsäure durch Fäulnisbakterien in l-Xylose überzuführen (9).

Hat man auf diese Weise eine erste Hypothese erhalten, so muß geprüft werden, ob sie mit den oben an zweiter und dritter Stelle aufgezählten Voraussetzungen in Einklang steht. Man darf also für die Biogenese eines Naturstoffes nicht einfach irgendeine Reaktion als zellmöglich annehmen, die unter physiologischen Bedingungen nicht verläuft, sondern erst durch starkes Alkali, konz. Säuren, durch Arbeiten bei höherer Temperatur u. dgl. in Gang gebracht wird. Solche Reaktionen als Modellversuche für die Frage der Entstehung der Naturstoffe in der Zelle heranzuziehen, wie das oft geschehen ist, führt deshalb nicht weiter, weil dabei auf die Bedingungen der Zelle in keiner Weise Rücksicht genommen wird. Die Tatsache der Entstehung der Naturstoffe in der Zelle beschränkt vielmehr die Zahl der für die Biosynthese in Frage kommenden Reaktionen auf solche, die an sich unter physiologischen Bedingungen genügend rasch verlaufen, und auf solche, die durch Enzyme oder andere in der Zelle vorhandene Katalysatoren beschleunigt werden. Es muß demnach, wenn man vermutet, daß ein Naturstoff aus besonders reaktionsfähigen Zwischenprodukten des Zellgeschehens durch eine spontane Reaktion entsteht, gezeigt werden, daß diese Zwischenprodukte auch wirklich unter physiologischen Bedingungen zu dem Naturstoff zusammentreten. Solche Versuche sind in diesem Zusammenhang erstmalig von uns angestellt worden.

Die in den folgenden Abschnitten beschriebenen Versuche sind alle in großer Verdünnung und in Pufferlösungen<sup>4)</sup>

aber nicht mit enzymatischen Synthesen, sondern zeigen gerade, daß Synthesen zellmöglich sind, bei denen keine Enzyme mitwirken. Bei diesen Synthesen brauchen demnach die komplizierten Bedingungen der Zelle nicht mitzuwirken, vielmehr genügen die obigen Bedingungen, die für diese Synthesen die physiologischen Bedingungen darstellen. Im übrigen legen wir keinen Wert auf die Bezeichnung und sind ebenso gern mit dem Ausdruck „sogenannte physiologische Bedingungen“ einverstanden; man könnte auch „zellmögliche Bedingungen“ sagen.

<sup>4)</sup> Verwandt wurde Phosphat-, Acetat- und Citratpuffer. Ein Einfluß der Puffersubstanzen auf die Reaktion war nicht festzustellen; nur Boratpuffer war in einigen Fällen unbrauchbar, und zwar dann, wenn die Borsäure mit einer der Ausgangsverbindungen der Synthese, wie z. B. mit der Aceton-dicarbonsäure, einen Komplex geben konnte.

bei Zimmertemperatur oder bei höchstens 25° durchgeführt worden. Selbstverständlich haben wir uns in jedem einzelnen Fall vergewissert, daß die Reaktion schon unter diesen Bedingungen vor sich geht und nicht etwa erst beim Aufarbeiten der Versuchsansätze eintritt, bei dem oft ein Alkalizusatz u. dgl. nicht zu vermeiden ist.

Reagieren die aus der Konstitution erschlossenen Ausgangsstoffe eines Naturstoffs unter physiologischen Bedingungen nicht miteinander, so kann man vielleicht in dem einen oder anderen Fall<sup>5)</sup> gewichtige Gründe für die Annahme haben, daß in der Zelle ein Enzym diese Reaktion in Gang bringt. Ein wesentlicher Fortschritt ist mit dieser Annahme aber nicht erzielt; vielmehr kann man erst die Isolierung eines solchen Enzyms als wirklichen Fortschritt ansehen.

Schließlich muß noch darauf geachtet werden, daß die als Ausgangsstoffe der Biosynthese angenommenen Verbindungen, die wir kurz als „Bausteine“ bezeichnen, auch wirklich zellmögliche Verbindungen sind. Es ist dabei durchaus nicht nötig, daß diese Bausteine tatsächlich auch als Naturstoffe isoliert worden sind. Im Gegenteil werden die Naturstoffe, die sich in der Zelle anreichern und dadurch isolierbar sind, dies einer gewissen Reaktionsfähigkeit zu verdanken haben, die sie aber andererseits zu weiteren Umsetzungen wenig tauglich macht<sup>6)</sup>. Man wird vielmehr von vornherein erwarten müssen, daß die wirklichen Bausteine der Biogenese von Naturstoffen so reaktionsfähig sind, daß sie sich wohl nur in ganz seltenen Fällen anreichern; sie werden vielmehr i. allg. ebenso wenig in Erscheinung treten wie z. B. die Verbindungen, die bei der alkoholischen Gärung, hier als Zwischenprodukte einer Abbaureaktion, durchlaufen werden. Wie die Zellmöglichkeit der angenommenen Bausteine im einzelnen nachgewiesen oder wenigstens wahrscheinlich gemacht werden kann, wird im Abschnitt XI näher auseinandergesetzt. Zu betonen ist noch, daß es sich bei unseren Untersuchungen nicht darum handelt, auch die Biogenese dieser Bausteine weiter zurückzuverfolgen. Es genügt uns für die vorliegende Fragestellung, wenn sich zeigen läßt, daß ein von uns angenommener Baustein als Produkt eines nachgewiesenermaßen von der Zelle durchgeführten Abbaus z. B. einer Aminosäure oder einer Fettsäure zellmöglich ist.

Endlich muß noch darauf hingewiesen werden, daß nur unter Berücksichtigung aller drei erwähnten Gesichtspunkte ein Ergebnis erzielt werden kann, das als Fortschritt zu werten ist. Wenn in der Literatur häufig der Versuch gemacht worden ist, kompliziertere Naturstoffe unmittelbar von den Zuckern dadurch herzuleiten, daß man das Molekül in C<sub>6</sub>- und C<sub>3</sub>-Ketten, nötigenfalls auch in C<sub>2</sub>-Ketten aufteilte, und dann annahm, daß die Zelle diese Zuckerketten passend kondensieren, dehydrieren, dehydratisieren, decarboxylieren und an anderen Stellen wieder hydrieren würde, so geht dieses Verfahren an einer der Grundfragen der Biogenese von Naturstoffen, nämlich der Frage nach der Natur dieser Reaktionen und der Frage, warum sie gerade in dieser Reihenfolge ablaufen, vorbei. Die Lage ist eben so, daß bei vielen Naturstoffen und, wie schon erwähnt, gerade bei den lebenswichtigen, wie den Aminosäuren, Fettsäuren und auch bei anderen, wie den Terpenen, die Zeit zur einigermaßen sicheren Beantwortung der Frage nach ihrer Biogenese noch nicht reif ist. In der Reihe der Alkaloide scheint aber in manchen Fällen heute schon

<sup>5)</sup> Ein derartiger Fall ist z. B. die Methylierung am phenolischen Hydroxyl oder am Stickstoff. Andere Beispiele werden hier nicht weiter besprochen.

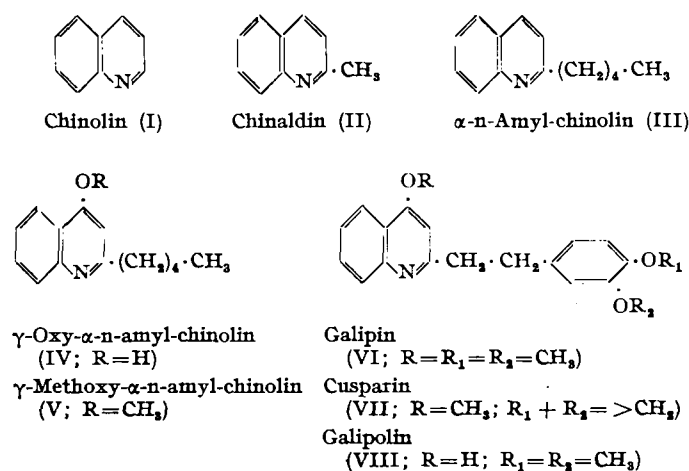
<sup>6)</sup> Unsere Ansicht steht im Gegensatz zu der einmal von G. Hahn (10) vertretenen Meinung, der aus dem Vorkommen z. B. von Methoxylgruppen in Naturstoffen schließt, daß diese auch als solche und nicht als phenolische Hydroxyle in den Zwischenprodukten der Biosynthesen vorliegen. Diese Ansicht hat sich aber im vorliegenden Fall nicht aufrechterhalten lassen (11, 12).

eine befriedigende Antwort möglich zu sein. Wie diese Antwort in den einzelnen Fällen lautet und auf welche experimentellen Tatsachen sie sich stützt, wird nun in den folgenden Abschnitten für die Alkaloide der Angosturarinde, die Tropaalkaloide, die Lobeliaalkaloide, die Alkaloide vom Typus des Hygrins, für einige Isochinolinalkaloide, die Harmalaalkaloide, für das Vasicin und für das Rutaecarpin gezeigt werden.

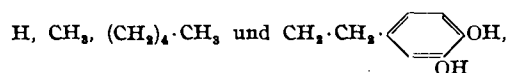
### III. Die Synthese einiger Alkaloide der Angosturarinde unter physiologischen Bedingungen.

(Mit G. Lehmann (13).)

In der Rinde des südamerikanischen Baumes *Galipea officinalis* Hancock, der Angosturarinde, findet sich eine Reihe von Alkaloiden, die insbes. durch eingehende Untersuchungen von E. Späth u. Mitarb. (14) bekannt und in ihrer Konstitution aufgeklärt worden sind. Es sind dies<sup>7)</sup> die folgenden:



Alle diese Alkaloide sind Chinolinderivate, und man sieht, daß am Pyridinkern des Chinolins in  $\alpha$ - und  $\gamma$ -Stellung verschiedene Substituenten auftreten, während die Zelle den Benzolkern des Chinolins hier nicht weiter variiert. In  $\alpha$ -Stellung finden sich die Reste



während in der  $\gamma$ -Stellung H oder OH<sup>8)</sup> steht. Diese Gesetzmäßigkeit führt zu der Annahme, daß die linke Seite der Angosturaalkaloide immer aus demselben Baustein aufgebaut wird, der sich mit verschiedenen anderen Verbindungen, die die variable rechte Seite dieser Alkaloide liefern, kondensiert.

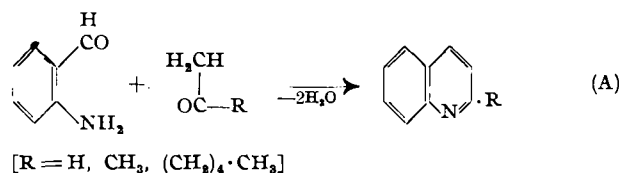
Aus solchen Überlegungen heraus hat schon Späth (15) die Vermutung ausgesprochen, „daß bei der Synthese dieser Stoffe in der Pflanze dasselbe Benzolderivat, und zwar wahrscheinlich ein Abkömmling der Anthranilsäure, als gemeinsames Ausgangsmaterial fungiert“.

Anthranilsäure selbst ist nun nicht reaktionsfähig genug, um sich in der Zelle mit passenden Partnern zu Chinolinderivaten zu kondensieren, wie sie in der Angosturarinde

<sup>7)</sup> Neben dem N-Methyl- $\alpha$ -chinolon, für dessen Entstehung in der Zelle noch keine Modellversuche vorliegen, und das deshalb hier nicht näher besprochen werden soll, obwohl die Theorie seiner Biogenese sich zwanglos an die der anderen Angosturaalkaloide anschließt.

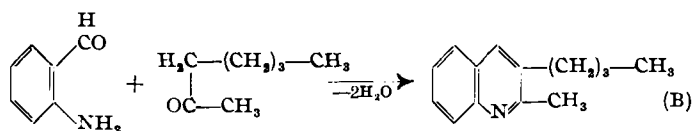
<sup>8)</sup> Die Gruppe OCH<sub>3</sub> wird für unsere Betrachtungen einer OH-Gruppe gleichgesetzt. Wir nehmen an, daß zuerst i. allg. die freien Phenole entstehen, die dann in einer zweifellos zellmöglichen, in ihrem Mechanismus aber noch unbekannten Reaktion methyliert werden. Ferner können zwei benachbarte Hydroxyle am Benzolkern in die Dioxymethylen-Gruppe, wie sie z. B. im Cusparin vorliegt, übergeführt werden.

vorkommen<sup>9)</sup>. Wohl aber käme der der Anthranilsäure entsprechende Aldehyd, der o-Amino-benzaldehyd, als Ausgangsmaterial in Frage. Macht man diese Annahme, so erscheint die Biogenese der Angosturalkaloide, die in  $\gamma$ -Stellung Wasserstoff tragen (I–III) und von denen vorläufig allein die Rede sein soll, als eine Friedländersche Chinolinsynthese, die nach der Gleichung



verläuft. Die Frage, die es zu beantworten galt, war nun die, ob eine solche Kondensation, die bekanntlich mit Alkali als Katalysator durchgeführt wird, auch schon unter physiologischen Bedingungen verläuft. Der Versuch hat ergeben, daß sich o-Amino-benzaldehyd mit Aceton oder Methyl-n-amyl-keton<sup>10)</sup> auch in verhältnismäßig konzentrierter Lösung im p<sub>H</sub>-Bereich 3–9 nicht kondensiert. Erst von p<sub>H</sub> 11 ab tritt, dann auch schon in sehr verdünnten Lösungen<sup>11)</sup>, die Kondensation ein, die dann bei p<sub>H</sub> 13, d. h. also in  $n_{10}$  Alkali glatt verläuft.

Es ergibt sich daraus, daß die Kondensation von o-Amino-benzaldehyd mit Aceton oder Methyl-n-amyl-keton für die Biogenese des Chinaldins bzw.  $\alpha$ -n-Amyl-chinolins der Angosturarinde nicht in Frage kommt. Für diese Ansicht spricht auch, daß die glatt verlaufende Kondensation von o-Amino-benzaldehyd mit Methyl-n-amyl-keton in  $n_{10}$  Alkali nicht das  $\alpha$ -n-Amyl-chinolin, wie das in Gleichung A formuliert wurde, sondern nach Gleichung B in quantitativer Ausbeute das isomere  $\alpha$ -Methyl- $\beta$ -n-butyl-chinolin ergibt, das nicht in der Angosturarinde vorkommt.



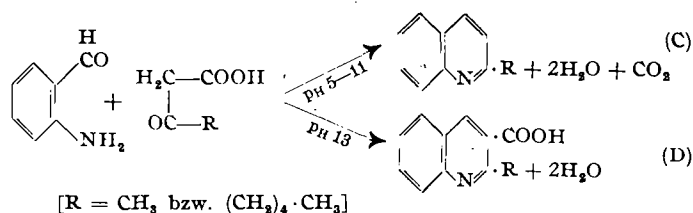
Es zeigt sich also, daß bei p<sub>H</sub> 13 nicht die Methylgruppe des Methyl-n-amyl-ketons reagiert, sondern ausschließlich die der Carbonylgruppe benachbarte Methylengruppe, die demnach unter diesen Bedingungen viel reaktionsfähiger ist als die Methylgruppe. Nun könnte man annehmen, daß die Angosturarinde ein Enzym besitzt, das die an sich bei p<sub>H</sub> 3–9 noch nicht verlaufende Kondensation des o-Amino-benzaldehyds mit Ketonen katalysiert und so zu einer zellmöglichen Reaktion macht. Man muß sich aber darüber klar sein, daß die Annahme eines solchen noch unbekannten Enzyms ad hoc gemacht wäre, und man muß sich fragen, ob nicht eine rein chemische Möglichkeit für die Bildung von  $\alpha$ -n-Amyl-chinolin unter physiologischen Bedingungen vorhanden ist. Das ist nun in der Tat der Fall; man braucht nur im Methyl-n-amyl-keton die Methylgruppe besonders reaktionsfähig zu machen, d. h. man muß statt der Methylketone die entsprechenden  $\beta$ -Ketosäuren anwenden.

Läßt man o-Amino-benzaldehyd in verd. wäßriger Lösung mit Acetessigsäure oder Capronylessigsäure bei verschiedenem p<sub>H</sub> reagieren, so zeigt sich, daß bei p<sub>H</sub> 13 die Synthese in der zu erwartenden Weise quantitativ nach Gleichung D zur  $\alpha$ -Alkyl-chinolin- $\beta$ -carbonsäure führt. Im p<sub>H</sub>-Bereich 5–11, am glattesten etwa am Neutralpunkt, wird aber nicht die Carbonsäure, sondern unter Kohlendioxydabspaltung in ausgezeichneter Ausbeute unmittelbar nach Gleichung C Chinaldin bzw.  $\alpha$ -n-Amyl-chinolin gebildet.

<sup>9)</sup> Außerdem könnten dabei auch nur die  $\gamma$ -Oxy- bzw.  $\gamma$ -Methoxy-chinoline entstehen. Wir haben uns im übrigen auch noch durch den Versuch davon überzeugt, daß auch der voraussichtlich reaktionsfähigere Anthranilsäure-methylester sich unter physiologischen Bedingungen auch mit den besonders reaktionsfähigen  $\beta$ -Ketosäuren nicht kondensiert.

<sup>10)</sup> Acetaldehyd wurde noch nicht geprüft.

<sup>11)</sup>  $m_{100}$  o-Amino-benzaldehyd, das sind 0,6 g/l.



Die bei p<sub>H</sub> 13 entstehende Carbonsäure ist dabei nicht Zwischenprodukt; sie ist, einmal gebildet, völlig beständig und spaltet erst beim Erhitzen auf ihren Schmelzpunkt Kohlendioxyd ab. Es ist demnach im p<sub>H</sub>-Bereich 5–11 die Abspaltung von Kohlendioxyd mit der Kondensation gekoppelt<sup>12)</sup>, sodaß aus o-Amino-benzaldehyd und den erwähnten  $\beta$ -Ketosäuren unmittelbar die in der Natur vorkommenden Basen Chinaldin und  $\alpha$ -n-Amyl-chinolin entstehen. Damit war eine Reaktion gefunden, die von zellmöglichen Ausgangsmaterialien unter streng physiologischen Bedingungen unmittelbar zu den Basen II und III führt, ja die sogar nur im physiologischen p<sub>H</sub>-Bereich so verläuft. In stärker alkalischer Lösung bildet sich, wie schon erwähnt, quantitativ die Carbonsäure, in stärker saurer Lösung wird der o-Amino-benzaldehyd durch Selbstkondensation zum schwer löslichen Tris-anhydro-o-amino-benzaldehyd rasch der Reaktion entzogen. Nach diesen Ergebnissen ist die Annahme berechtigt, daß Chinaldin und  $\alpha$ -n-Amyl-chinolin in der Angosturarinde durch die in Gleichung C wiedergegebene Reaktion entstehen<sup>13)</sup>.

Diese eigenartige Kohlendioxydabspaltung tritt immer ein, wenn Aldehyde mit  $\beta$ -Ketosäuren in einem um den Neutralpunkt liegenden p<sub>H</sub>-Bereich reagieren. Setzt man z. B. Benzaldehyd<sup>14)</sup> mit Acetessigsäure um, so erhält man in der Nähe des Neutralpunktes unter Kohlendioxydabspaltung unmittelbar das 1-Phenyl-butanol-(1)-on-(3) C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>·CHOH·CH<sub>2</sub>·CO·CH<sub>3</sub> (IX) (17). Die bei verschiedenem p<sub>H</sub> erzielten Ausbeuten an der leicht als Semicarbazon annähernd quantitativ bestimmbar Verbindung sind in

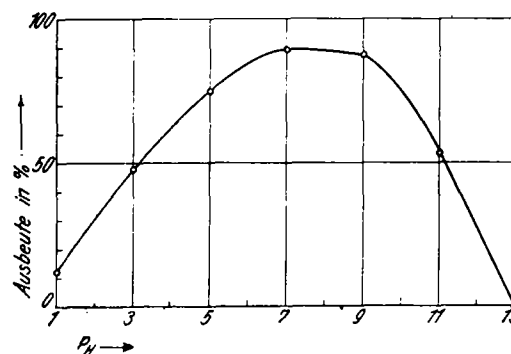


Abb. 1.

Ausbeute an 1-Phenyl-butanol-(1)-on-(3) (IX) aus Benzaldehyd ( $m_{100}$ ) und Acetessigsäure ( $m_{7,8}$ ) nach siebentägigem Stehen bei 25°.

Abb. 1 wiedergegeben. Wie bei der Kondensation des o-Amino-benzaldehyds mit  $\beta$ -Ketosäuren bleibt auch hier im alkalischen Gebiet die Carboxylgruppe erhalten. Bei p<sub>H</sub> 13 wird kein IX mehr erhalten; statt dessen entsteht eine Carbonsäure, offenbar die von IX abgeleitete 2-Carbonsäure, die in freiem Zustand leicht Kohlendioxyd abspaltet. Sie konnte noch nicht kristallisiert erhalten werden.

<sup>12)</sup> Die Frage, ob die CO<sub>2</sub>-Abspaltung mit der wohl zuerst eintretenden Aldolkondensation oder mit der Wasserabspaltung aus der möglicherweise zuerst gebildeten  $\beta$ -Oxysäure gekoppelt ist, ist noch nicht sicher entschieden. Analogien sprechen dafür, daß die CO<sub>2</sub>-Abspaltung mit der ersten Stufe der Reaktion, d. h. also mit der Aldolkondensation, gekoppelt ist.

<sup>13)</sup> Chinolin sollte sich entsprechend aus o-Amino-benzaldehyd und Formylessigsäure bilden; diese Reaktion ist aber noch nicht untersucht.

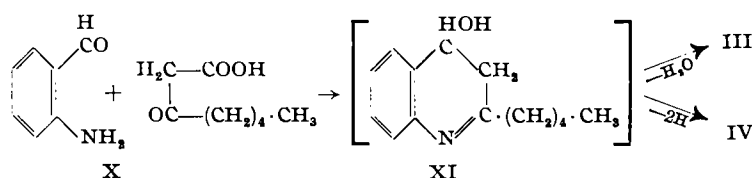
<sup>14)</sup> Unter Stickstoff, um Autoxydation zu vermeiden. Die erste Aldolkondensation zwischen einem Aldehyd und einer  $\beta$ -Ketosäure haben im übrigen M. Henze u. R. Müller (16) beschrieben. Sie erhielten aus Methylglyoxal und Acetessigsäure die Verbindung CH<sub>3</sub>·CO·CHOH·CH<sub>2</sub>·CO·CH<sub>3</sub>. Die pH-Abhängigkeit der Reaktion wurde nicht untersucht.

Der Grund für die starke pH-Abhängigkeit derartiger Synthesen dürfte in dem von der Wasserstoffionenkonzentration abhängigen verschiedenen Zustand der  $\beta$ -Ketosäure zu suchen sein, die im sauren Bereich als schwer oder nicht reagierende<sup>15)</sup> undissoziierte Verbindung der Formel  $R \cdot CO \cdot CH_2 \cdot COOH$  vorliegt, im neutralen Bereich als einwertiges, sich unter Kohlendioxydabspaltung kondensierendes Ion  $R \cdot \overset{O}{\underset{O^-}{C}} \cdot CH_2 \cdot COO^-$  und im alkalischen Bereich als zwei-

wertiges Enolion  $R \cdot \overset{O}{\underset{O^-}{C}} = CH \cdot COO^-$ , bei dessen Kondensation die Carboxylgruppe erhalten bleibt.

War somit für die Verbindungen I—III der Angosturarinde eine zellmögliche Synthese aufgefunden worden, so war doch noch die Frage nach der Biogenese der Angosturaalkaloide offen, die in der  $\gamma$ -Stellung des Chinolinrings eine Hydroxyl- oder Methoxylgruppe tragen (IV—VIII).

Die zuerst aufgestellte Hypothese, daß bei der Kondensation von o-Amino-benzaldehyd z. B. mit Capronylessig-



säure (X) durch Aldolkondensation unter Decarboxylierung ein Zwischenprodukt XI auftritt, das nun entweder durch Wasserabspaltung in das  $\alpha$ -n-Amyl-chinolin (III) oder durch De-

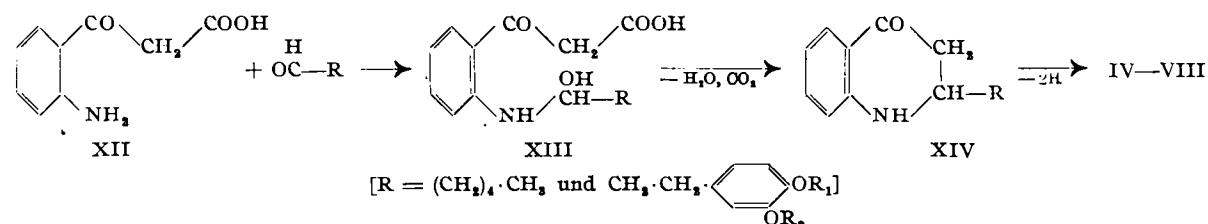


Tabelle 1. Biogenese der Chinoline und  $\gamma$ -Oxy-chinoline der Angosturarinde.

Chinoline		$\gamma$ -Oxy-chinoline	
mit	gibt	mit	gibt
HOOC·CH <sub>2</sub> ·CHO	Chinolin (I)	OHC·(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> ·CH <sub>3</sub>	$\gamma$ -Oxy- u. $\gamma$ -Methoxy- $\alpha$ -n-amyl-chinolin (IV u. V)
HOOC·CH <sub>2</sub> ·CO·CH <sub>3</sub>	Chinaldin (II)	OHC·(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ·C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Galipin u. Galipolin (VI u. VIII)
HOOC·CH <sub>2</sub> ·CO·(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> ·CH <sub>3</sub>	$\alpha$ -n-Amylchinolin (III)	OHC·(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ·C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (OCH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Cusparin (VII)

hydrierung in  $\gamma$ -Oxy- $\alpha$ -n-amyl-chinolin (IV) übergehen sollte, ist aus zwei Gründen nicht zu halten. Einmal ist es so gut wie sicher, daß eine Verbindung der Formel XI spontan unter Wasserabspaltung aromatisch wird, und zwar so rasch, daß neben dieser intramolekularen Wasserabspaltung irgendwelche anderen Reaktionen gar nicht zum Zuge kommen. Dann wäre nicht einzusehen, warum nicht neben dem Chinolin und Chinaldin auch  $\gamma$ -Oxy-chinolin oder  $\gamma$ -Oxy-chinaldin bzw. deren Methyläther in der Angosturarinde auftreten und neben dem Cusparin und Galipin auch die entsprechenden in der  $\gamma$ -Stellung von Hydroxyl freien Alkaloide vorkommen sollten, was aber offenbar nicht der Fall ist.

Man kommt erst dann zu einer befriedigenden Theorie über die Biogenese der Alkaloide IV—VIII, wenn man annimmt, daß hier in den Bausteinen die Aldehyd- und  $\beta$ -Ketosäurefunktionen vertauscht sind, d. h., daß die o-Amino-benzoylessigsäure (XII) und ein Aldehyd die Bausteine sind (17). Diese müssen, wie aus der Ana-

logie mit zahlreichen derartigen Reaktionen hervorgeht, die in den folgenden Abschnitten geschildert werden, in glatter Reaktion über die Zwischenstufen des Aldehydammoniaks (XIII) durch Aldolkondensation unter Decarboxylierung zu Zwischenprodukten der Formel XIV zusammentreten, die nun im Gegensatz zu den durch Formel XI wiedergegebenen Zwischenprodukten beständige Verbindungen sein müssen<sup>16)</sup>.

Damit ist die Voraussetzung dafür gegeben, daß sie durch entsprechende Enzyme an der —NH—CH-Bindung dehydriert werden, worauf dann durch spontane Enolisierung der Carbonylgruppe der Übergang in die  $\gamma$ -Oxy-Verbindungen erfolgt, die dann entweder als solche in der Angosturarinde gefunden werden (IV und VIII) oder durch Methylierung in die  $\gamma$ -Methoxy-chinoline der Angosturarinde (V—VII) übergehen.

Damit sind Theorien über die Entstehung der Alkaloide der Angosturarinde in der Zelle gewonnen, die in jeder Weise befriedigend sind. Daß die angenommenen Bausteine zellmögliche Verbindungen darstellen, wird im Abschnitt XI auseinandergesetzt. Die angenommenen Reaktionen gehen entweder wie die Aldehydammoniakbildung und die Aldolkondensation zwischen Aldehyden oder Aldehydammoniaken und  $\beta$ -Ketosäuren unter physiologischen Bedingungen glatt vor sich, ohne daß Enzyme dabei mitwirken müßten, oder sie sind wie die Dehydrierung

einer —NH—CH-Bindung der Zelle durch Enzyme möglich. Tabelle 1 gibt schließlich noch eine Übersicht über die Bausteine und Endprodukte der Biogenese der Angosturaalkaloide.

#### IV. Die Synthese der Tropaalkaloide und des Pseudopelletierins unter physiologischen Bedingungen.

(Mit G. Lehmann (18) und W. Arnold (19).)

Zahlreiche Pflanzenalkaloide leiten sich von dem bicyclischen System des Tropinons (XVIII) ab. Tropinon kommt nicht als solches in der Natur vor, vielmehr sind die natürlich vorkommenden Alkaloide Abkömmlinge der Reduktionsprodukte des Tropinons, der beiden stereoisomeren Alkohole Tropin und Pseudotropin, in denen das alkoholische Hydroxyl jeweils mit verschiedenartigen

<sup>15)</sup> Dementsprechend wurden bei dem Versuch bei pH 1 der Abb. 1 nach 7 Tagen 60% des eingesetzten Benzaldehyds unverändert zurückgewonnen.

<sup>16)</sup> Experimentell konnte die angenommene Reaktion noch nicht durchgeführt werden, weil die o-Amino-benzoylessigsäure noch nicht dargestellt ist.

Säuren verestert ist. Einen Überblick über die isolierten Alkaloide gibt Tabelle 2 (20).

Tabelle 2.

**Alkaloide, die Ester des Tropins und Pseudotropins sind<sup>17)</sup>.**

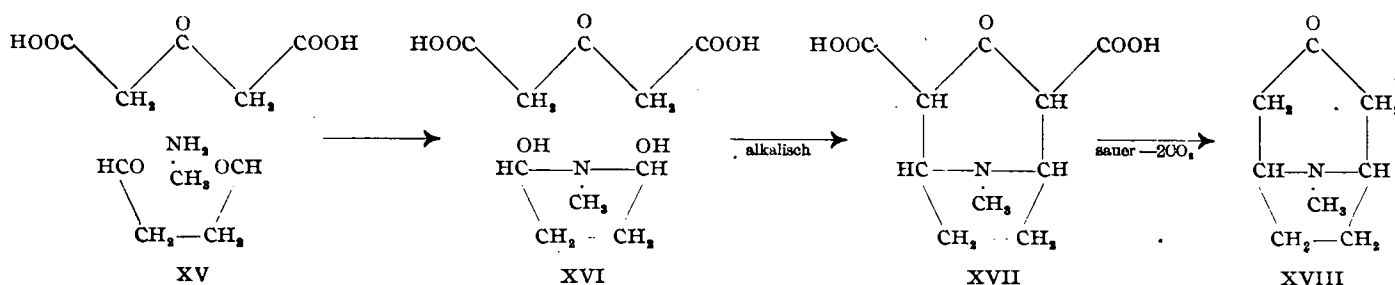
Alkaloid	Basischer Alkohol	Verestert mit
Hyoscyamin	Tropin	(—)-Tropasäure
Atropin <sup>18)</sup>	Tropin	d,l-Tropasäure
Atropamin	Tropin	Atropasäure
Belladonnin	Tropin	polym. Atropasäure
Convolvamin (21)	Tropin	Veratrumsäure
Benzoyltropein (22)	Tropin	Benzoessäure
Tropacocain	Pseudotropin	Benzoessäure

Man kann, da die Reduktion einer Carbonylgruppe und die Veresterung eines alkoholischen Hydroxyls zweifellos zellmögliche, durch Enzyme katalysierte Reaktionen sind, die Frage nach der Biogenese dieser Alkaloide zurückführen auf die Frage nach der Biogenese des Tropinons. Auf diese Frage hat *R. Robinson* bereits 1917 die Antwort gegeben. Er konnte zeigen, daß beim Zusammenbringen von Succin-dialdehyd (XV) und Aceton-dicarbonsäure mit überschüssigem Methylamin sich durch Aldehydammoniak-

Aufbau des Tropinons bedient (24). Gegen diese Auffassung konnte man noch einwenden, daß erstens die *Robinsonsche* Tropinonsynthese in stark alkalischer Lösung, also unter nicht physiologischen Bedingungen vor sich geht, und daß zweitens zuerst die Tropinon-dicarbonsäure entsteht, die erst durch Erwärmen in saurer Lösung zu Tropinon decarboxyliert werden muß. Beide Einwände fallen weg, wenn man die Kondensation nicht im alkalischen Medium, sondern unter physiologischen Bedingungen vor sich gehen läßt. Man erhält dann, wie nach den im vorstehenden Abschnitt geschilderten Ergebnissen zu erwarten war, im  $p_H$ -Bereich 3—11 unmittelbar Tropinon. Abb. 2 zeigt die in einer Versuchsreihe bei verschiedenem  $p_H$  erzielten Ausbeuten an Tropinon.

Bei  $p_H$  13 bildet sich in Übereinstimmung mit den Angaben von *Robinson* die Tropinon-dicarbonsäure; die geringe Menge Tropinon, die hier isoliert wurde, ist offenbar durch Kohlendioxydabspaltung aus primär gebildeter Tropinon-dicarbonsäure hervorgegangen. So ist also die *Robinsonsche* Theorie der Biogenese des Tropinons bestätigt mit der kleinen Abänderung, daß nicht zuerst Tropinondicarbonsäure, sondern unter physiologischen Bedingungen unmittelbar Tropinon gebildet wird.

Eine Reihe weiterer Alkaloide leitet sich von der Tropinon-carbonsäure (XIX) ab, und zwar dadurch,



bildung zwischen dem Succin-dialdehyd und dem Methylamin (XVI) und anschließende Aldolkondensation in guter Ausbeute die Tropinon-dicarbonsäure (XVII) bildet, die als  $\beta$ -Ketosäure beim Ansäuern und Erwärmen leicht Kohlendioxyd abspaltet und Tropinon (XVIII) liefert (23).

daß die Ketogruppe zum Alkohol, dem Ekgonin reduziert, die Carboxylgruppe durch Methanol verestert und die Hydroxylgruppe dieses Ekgonin-methylesters dann mit verschiedenen Säuren verestert ist. Tabelle 3 gibt einen Überblick über diese vom Ekgonin abgeleiteten Alkaloide.

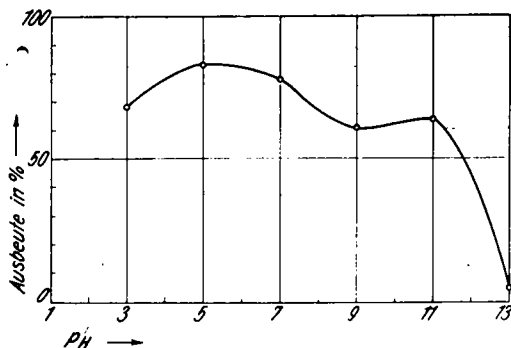


Abb. 2.

Ausbeute an Tropinon aus Succin-dialdehyd ( $\frac{m}{48}$ ), Methylamin ( $\frac{m}{28}$ ), und Aceton-dicarbonsäure ( $\frac{m}{28}$ ) nach dreitägigem Stehen bei 20—22°.

Da nun die verwandten Bausteine zellmögliche Verbindungen darstellen, so schloß *Robinson*, daß die von ihm durchgeführten Übergänge die sind, deren sich die Zelle zum

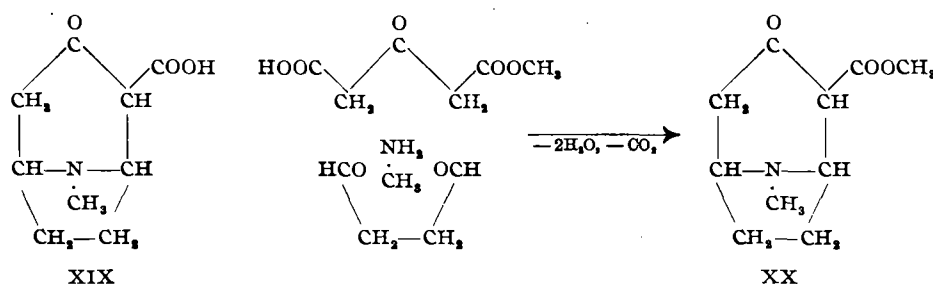
<sup>17)</sup> Für die Norbasen dieser Reihe, die also am Stickstoff Wasserstoff statt Methyl tragen, gelten dieselben Überlegungen wie für die hier besprochenen Basen. Bei der Biogenese tritt nur an die Stelle von Methylamin Ammoniak.

<sup>18)</sup> Atropin entsteht aus dem Hyoscyamin durch Racemisation bei der Isolierung.

Tabelle 3.  
Alkaloide, die sich vom Ekgonin ableiten.

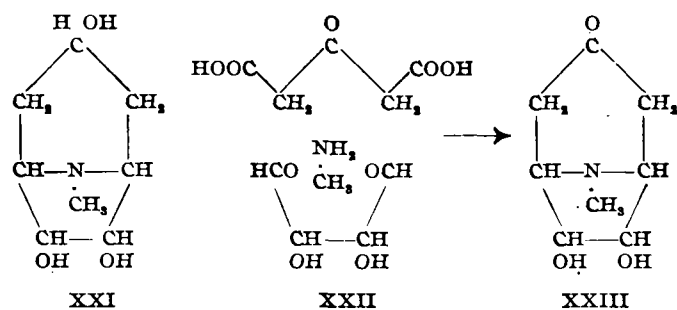
Alkaloid	Basischer Alkohol	Verestert mit
Cocain	Ekgonin-methylester	Benzoessäure
Cinnamylcocain	Ekgonin-methylester	Zimtsäure
$\alpha$ -Truxillin	Ekgonin-methylester	$\alpha$ -Truxillsäure
$\beta$ -Truxillin	Ekgonin-methylester	$\beta$ -Truxinsäure
Benzoylekgonin	Ekgonin	Benzoessäure

Mit Ausnahme des Benzoyl-ekgonins ist in allen Alkaloiden die Carboxylgruppe mit Methanol verestert. Solange man mit *Robinson* bei der Biogenese des Tropinons eine primäre Entstehung von Tropinon-dicarbonsäure annahm, war es möglich, die Bildung der Tropinon-carbonsäure XIX als einseitige Decarboxylierung der Tropinon-dicarbonsäure aufzufassen. Nachdem aber gezeigt ist, daß im physiologischen  $pH$ -Bereich aus Succin-dialdehyd, Methylamin und Aceton-dicarbonsäure unmittelbar Tropinon erhalten wird, ist diese Ansicht nicht mehr haltbar. Vielmehr muß man annehmen, daß die Carboxylgruppe der vom Ekgonin sich ableitenden Alkaloide deswegen erhalten bleibt, weil sie schon in dem Baustein der Synthese, der Aceton-dicarbonsäure, mit Methanol verestert und dadurch vor der Abspaltung geschützt ist.

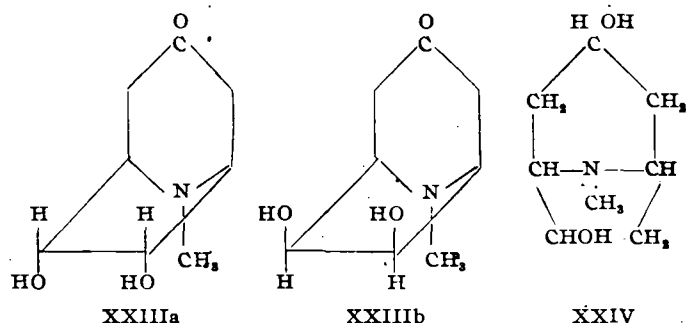


Es läßt sich nun in der Tat zeigen, daß Aceton-dicarbonssäure-monomethylester mit Methylamin und Succinaldehyd bei  $p_H$  5 glatt zum Tropinon-carbonsäure-methylester XX zusammentritt, der von der Zelle dann offenbar weiter reduziert und mit den Säuren der Tabelle 3 verestert wird. Das Benzoylkonin dürfte danach in der Zelle sekundär durch Verseifung der  $COOCH_3$ -Gruppe des Cocains gebildet werden, die auch in vitro viel leichter erfolgt als die Verseifung der  $OCO \cdot C_6H_5$ -Gruppe<sup>19)</sup>.

In neuester Zeit ist es nun auch gelungen, das Teloidin (XXI), das mit Tiglinsäure verestert als Meteloidin zusammen mit Atropin und Scopolamin in *Datura meteloides* vorkommt (25), unter physiologischen Bedingungen synthetisch zu erhalten (19). Für das Teloidin hat King (26) auf Grund der Tatsache, daß es zusammen mit Atropin und Scopolamin<sup>20)</sup> vorkommt, und unter Berücksichtigung des Umstandes, daß Meteloidin nicht in optische Antipoden spaltbar ist, also symmetrisch gebaut sein muß, die Formel XXI vorgeschlagen.



Die beiden benachbarten Hydroxyle müssen dabei in cis-Stellung stehen, und ferner muß im Meteloidin die isoliert stehende Hydroxylgruppe mit Tiglinsäure verestert sein; nur dann ist Meteloidin symmetrisch gebaut und folglich nicht in optische Antipoden spaltbar.



Wenn nun unsere Ansichten über die Biogenese der Tropaalkaloide richtig sind, dann muß es möglich sein, aus Mesoweinsäure-dialdehyd (XXII), Methylamin und

<sup>19)</sup> Das Problem der optischen Aktivität des Ekgonins bzw. Ekgoninmethylesters wird im Abschnitt XII kurz gestreift werden.

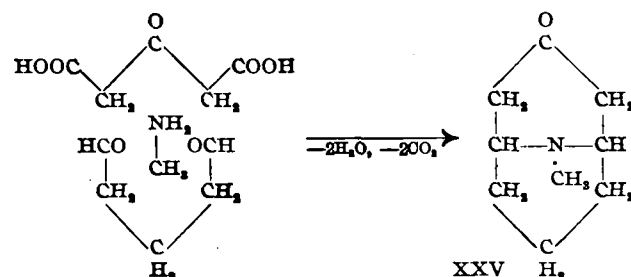
<sup>20)</sup> Das Scopolamin, das an Stelle der beiden benachbarten Hydroxyle des Teloidins eine Äthylenoxydbrücke in dem Rest des basischen Alkohols trägt, soll hier außer Diskussion bleiben, da die Versuche über seine Synthese unter physiologischen Bedingungen noch nicht abgeschlossen sind.

Aceton-dicarbonssäure das dem Teloidin entsprechende Keton XXIII, das wir Teloidinon nennen, unter physiologischen Bedingungen zu erhalten. Vom Teloidinon sind zwei Isomere möglich, die sich entsprechend den räumlichen Formeln XXIIIa und XXIIIb unterscheiden. Von diesen beiden Isomeren darf sich bei der erwähnten Synthese, wenn diese wirklich die

Biogenese des Teloidinons und damit des Teloidins darstellt, nur das bilden, das der Konfiguration des natürlich vorkommenden Teloidins entspricht.

Der Versuch hat ergeben, daß das in der Tat der Fall ist. Aus Mesoweinsäure-dialdehyd (XXII), Methylamin und Aceton-dicarbonssäure wird unter physiologischen Bedingungen in guter Ausbeute ein einheitliches, bei 192° schmelzendes Keton erhalten, dem nach seiner Darstellung Formel XXIII zukommen muß. Bei der Reduktion geht es in ein Gemisch zweier stereoisomerer Alkohole über, deren Isomerie der des Paares Tropin und Pseudotropin entspricht. Der eine davon erwies sich als mit dem Teloidin identisch. Es bildet sich also in der Tat bei der Synthese des Ketons XXIII ausschließlich die Konfiguration heraus, die dem Naturstoff entspricht.

Es ist schließlich auf Grund der durchgeführten Synthesen kein Zweifel möglich, daß auch das Oxytropin der Formel XXIV, das in neuerer Zeit aufgefunden wurde (27), aus Äpfelsäure-dialdehyd, Methylamin und Aceton-dicarbonssäure über das entsprechende Oxyketon zu erhalten sein wird. Die Synthese ist allerdings noch nicht durchgeführt worden, da der Äpfelsäure-dialdehyd noch nicht bekannt ist.



Die in der Tropareihe gewonnenen Ergebnisse lassen sich nun ohne weiteres auf das Pseudopelletierin (XXV) übertragen, das das Ringhomologe des Tropinons darstellt

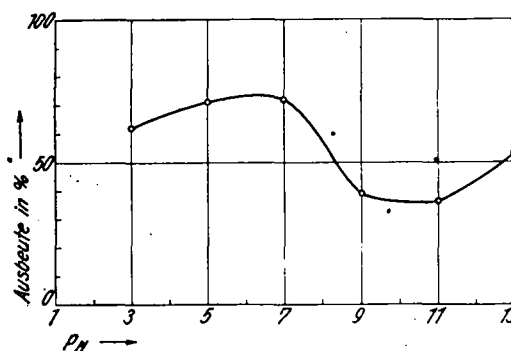


Abb. 3.

Ausbeute an Pseudopelletierin aus Glutardialdehyd ( $m/_{80}$ ), Methylamin ( $m/_{40}$ ) und Acetondicarbonssäure ( $m/_{40}$ ) nach 8-tägigem Stehen bei 25°.

und als solches in der Natur vorkommt. R. Robinson hat es aus Glutardialdehyd, Methylamin und Aceton-dicarbonssäure in alkalischer Lösung über die Stufe der Pseudopelletierin-dicarbonssäure erhalten (28). Im physiologischen  $p_H$ -Bereich bildet es sich aus diesen Komponenten unmittelbar unter spontaner Kohlendioxydabspaltung.



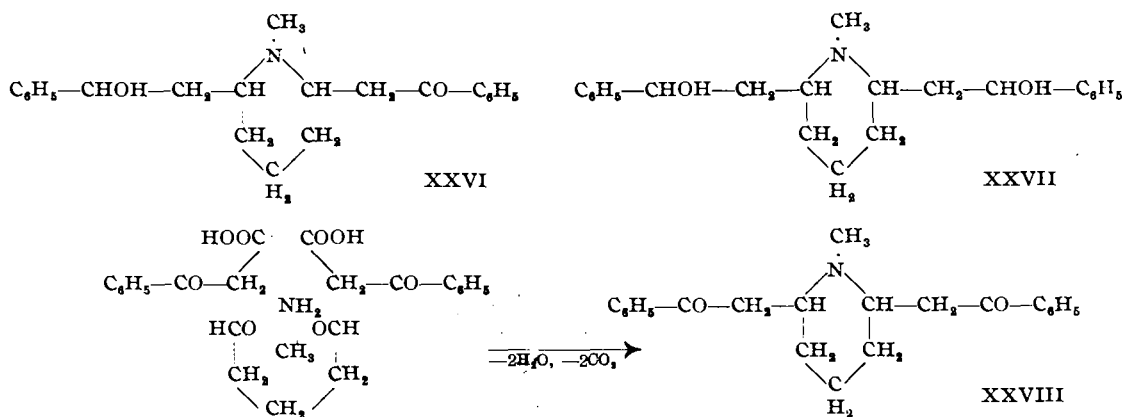
Die bei verschiedenem  $p_H$  erzielten Ausbeuten einer Versuchsreihe sind in Abb. 3 wiedergegeben. Sie lassen sich noch verbessern, wenn die unbeständige Komponente der Synthese, die Aceton-dicarbonsäure, in größerem Überschuß angewandt wird. Wir haben so bei  $p_H$  7 Pseudopelletierin in einer Ausbeute von 95% (bezogen auf Glutardialdehyd) in sofort praktisch reiner Form darstellen können, so daß dieses Alkaloid, für das andere Synthesen nicht zur Verfügung stehen, auf diese Weise bequem zugänglich ist.

Bemerkenswert ist, daß hier im Gegensatz zur Tropinonsynthese auch bei  $p_H$  13 eine erhebliche Menge Pseudopelletierin erhalten wird. Wir führen dies darauf zurück, daß die bei  $p_H$  13 zuerst entstehende Pseudopelletierindicarbonsäure in der alkalischen Lösung rascher Kohlendioxyd abspaltet als die Tropinon-dicarbonsäure.

## V. Die Synthese des Lobelanins unter physiologischen Bedingungen.

(Mit G. Lehmann (18).)

In *Lobelia inflata* kommen nach den Untersuchungen von H. Wieland u. Mitarb. neben entsprechend gebauten Nor-Basen, die hier aus der Betrachtung wegleiben<sup>21)</sup>, als hauptsächlichste Alkaloide das Lobelin (XXVI), Lobelanidin (XXVII) und Lobelanin (XXVIII) vor (20). Die beiden ersteren sind Reduktionsprodukte des Lobelanins. Die Frage nach der Biogenese dieser Alkaloide läßt sich also auf die Frage nach der Biogenese des Diketons Lobelanin zurückführen. Lobelanin zeigt eine bemerkenswerte Analogie im Aufbau mit dem Pseudopelletierin. Es enthält wie diese Base einen Piperidinring, an den in den beiden  $\alpha$ -Stellungen Reste angegliedert sind, die jeweils eine Ketogruppe in  $\beta$ -Stellung zum Stickstoff tragen.



Der Analogie in der Struktur sollte eine Analogie in der Biogenese entsprechen, und es sollte demnach möglich

<sup>21)</sup> Und neben dem Lobelin (29), das hier gleichfalls nicht besprochen werden soll, da seine Konstitution noch nicht mit aller Sicherheit feststeht.

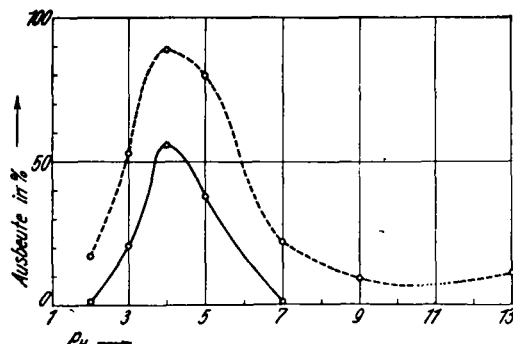
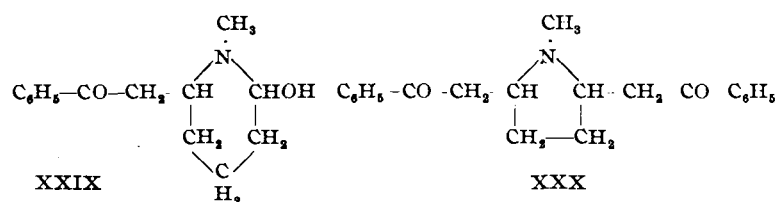


Abb. 4. Ausbeute an Rohbase (---) und reinem Lobelanin (—) aus Glutardialdehyd ( $m/_{80}$ ), Methylamin ( $m/_{80}$ ) und Benzoylessigsäure ( $m/_{80}$ ) nach zweitägigem Stehen bei 25°.

sein, Lobelanin aus Glutardialdehyd, Methylamin und 2 Mol Benzoylessigsäure, die hier, an die Stelle der Acetondicarbonsäure der Pseudopelletierinsynthese treten, unter physiologischen Bedingungen zu erhalten. Das ist in der Tat der Fall.

Die bei verschiedenem  $p_H$  erzielten Ausbeuten an roher Base und an reinem, als Chlorhydrat isoliertem Lobelanin zeigt Abb. 4.

Besonders auffallend ist die außergewöhnlich starke  $p_H$ -Abhängigkeit der Synthese, die nur in einem engen  $p_H$ -Bereich gut verläuft und präparativ am besten mit etwa 80% Ausbeute bei  $p_H$  4 durchgeführt wird. Die starke  $p_H$ -Abhängigkeit der Synthese beruht in diesem Falle auf der Zersetzlichkeit des Zwischenproduktes der Formel XXIX, das bei dieser Synthese auftreten muß, und das durch einseitige Kondensation des Aldehydammoniaks aus Glutardialdehyd und Methylamin mit Benzoylessigsäure zustande kommt. Es scheint, daß diese Verbindung nur etwa im  $p_H$ -Bereich 3–6 so beständig ist, daß sie hier durch Weiterreaktion mit einem zweiten Mol



Benzoylessigsäure in das beständigere Lobelanin übergehen kann, während sie sich in neutraler oder schwach alkalischer Lösung so leicht, vermutlich unter Acetophenonabspaltung, zersetzt, daß die Weiterreaktion zum Lobelanin in diesem  $p_H$ -Bereich nicht merklich in Erscheinung tritt.

Die Tatsache, daß das Lobelanin sich nur im  $p_H$ -Bereich 3–6 einigermaßen glatt bildet, spricht dafür, daß es auch in der Zelle an Stellen entsprechend saurer Reaktion, d. h. also wohl im sauren Zellsaft<sup>22)</sup>, gebildet wird.

Kondensiert man nicht Glutardialdehyd, sondern Succindialdehyd (XV) mit Methylamin und Benzoylessigsäure unter physiologischen Bedingungen, so erhält man das nächst niedere Ringhomologe des Lobelanins der

Formel XXX, das zwar in der Natur noch nicht aufgefunden worden ist, dessen Bildung in irgendeiner Pflanzenzelle, in der zufällig Succindialdehyd, Methylamin

<sup>22)</sup> Über die Rolle des Zellsafts beim chemischen Geschehen in der Pflanze vgl. bei Tschirch (29 a).

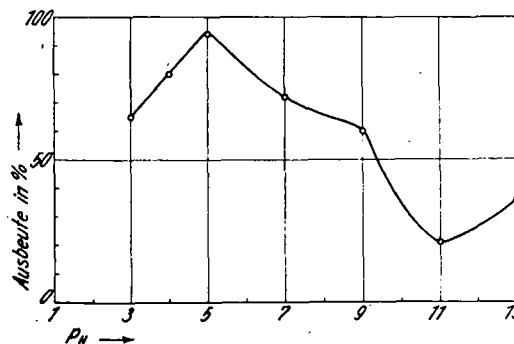


Abb. 5. Ausbeute an N-Methyl- $\alpha, \alpha'$ -diphenacyl-pyrrolidin (XXX) aus Succindialdehyd ( $m/_{78}$ ), Methylamin ( $m/_{80}$ ) und Benzoylessigsäure ( $m/_{80}$ ) nach dreitägigem Stehen bei 20–22°.



und Benzoylessigsäure zusammentreffen, aber 'ebensogut' möglich erscheint wie die des Lobelanins. Die bei verschiedenem  $p_H$  erzielten Ausbeuten sind in Abb. 5 wiedergegeben.

Hier ist die  $p_H$ -Abhängigkeit der Synthese im wesentlichen die, welche man normalerweise bei derartigen Kondensationen beobachtet. Das bedeutet, daß hier das XXIX entsprechende Zwischenprodukt so beständig ist, daß es in

einem weiten  $p_H$ -Bereich die Weiterreaktion mit Benzoylessigsäure erlebt.

Schließlich läßt sich aus Succin-dialdehyd, Methylamin und Acetessigsäure auch glatt das XXX entsprechende N-Methyl- $\alpha,\alpha'$ -diacetonpyrrolidin unter physiologischen Bedingungen erhalten. Die Verbindung ist bisher ebenfalls noch nicht in der Natur gefunden worden. [A. 92.]

(Fortsetzung folgt.)

## VERSAMMLUNGSBERICHTE

### Deutsche Gesellschaft für photographische Forschung

7. Tagung, 18. und 19. Juni 1937, Haus der Technik, Berlin

Wie sich aus den anlässlich der ordentlichen Mitglieder-versammlung gemachten Äußerungen des Vorsitzenden ergab, hat die nach Normblatt 4512 bestimmte Lichtempfindlichkeit von Negativmaterial für bildmäßige Aufnahmen in der Praxis sich sehr gut bewährt. In Deutschland tragen nahezu 90% aller auf dem Markte befindlichen Filme die Empfindlichkeitsangabe in °DIN, und auch einige ausländische Fabriken bedienen sich dieser Methode. Die Kontrolle der auf den Packungen aufgedruckten °DIN-Angabe wurde bis Ende vorigen Jahres an wahllos dem Handel entnommenem Material durch turnusmäßig abwechselnde Prüfungen der Herstellungsfirmen selbst vorgenommen, welche für eine Abstellung gelegentlich vorgekommener unrichtiger Angaben sorgten. Künftig wird die Kontrollprüfung durch die Physikalisch-Technische Reichsanstalt erfolgen. In gemeinsamer Arbeit mit der Deutschen Lichttechnischen Gesellschaft wurde das Normblatt 4519 über „Aktivität von Lichtquellen für bildmäßige photographische Aufnahmen“ herausgegeben, wonach die photographische Aktivität einer Lichtquelle für eine bestimmte photographische Schicht genormt wird. Die Normung der Farbempfindlichkeit photographischer Schichten konnte noch nicht durchgeführt werden, da die diesbezüglichen Arbeiten noch nicht abgeschlossen sind.

Reg.-Rat Dr. W. Meidinger, Berlin-Lichterfelde: „*Neue Messungen über das photolytisch gebildete Silber in photographischen Schichten.*“

Die Arbeit sollte durch quantitative Untersuchungen über die Menge und über die topographische Lage des photolytisch gebildeten Silbers einen kritischen Beitrag zur Beurteilung der Regressionstheorie für Solarisationsvorgänge liefern. Vortr. bestimmte an verschiedenen Untersuchungsemulsionen, die bei möglichst gleicher Herstellung eine sehr verschiedene Korngröße aufwiesen, die Korngrößenverteilung, die Absorption und Reflexion der Schichten für  $\lambda = 436 m\mu$ , den Einfluß der  $NO_2$ -Konzentration auf die Solarisation und schließlich das photolytisch gebildete Silber, und zwar sowohl das durch Chromsäure weglösbare Oberflächensilber sowie das im Innern der Bromsilberkristalle gebildete Innensilber. Er fand, daß die Quantenausbeute, d. h. die pro  $h\nu$  gebildete Photosilbermenge, bei wenig verschiedener Absorption von der Korngröße stärker abhängig ist, und zwar ist diese bei den großen Körnern bis zu 15mal größer als bei den kleinsten Körnern. Die Lichtausbeute wird durch die Gegenwart eines Akzeptors ( $NO_2$ ) ganz erheblich gesteigert (bis um den Faktor 60). Die Wirkung des Akzeptors auf die Menge des Bildsilbers sowie auf die Aufhebung der Solarisation hängt von seiner Konzentration ab. Entgegen der Forderung der Regressionstheorie konnte zwischen der gebildeten Oberflächensilbermenge und der Solarisationsfähigkeit kein Zusammenhang festgestellt werden; in einzelnen Fällen war sogar das Oberflächensilber im Gebiet der Solarisation größer als im nicht-solarisierten Gebiet.

Prof. Dr. R. Luther, Dresden: „*Photographische Wiedergabe von Helligkeitsdetails.*“

Die Untersuchung sollte in einem Modellversuch die Berechnung der nach DIN-Normblatt 4512 ermittelten Empfindlichkeit in °DIN als ausreichend genaue Angabe der Empfindlichkeit von Negativmaterialien für die bildmäßige Tageslichtphotographie erweisen. Es wurde die durch ein sche-

matisches Objekt dem Negativmaterial zu erteilende Mindestbelichtung festgestellt, die bei bestgeeignetem Kopierpapier eine brauchbare positive Kopie ergibt, wobei die Verteilung der erhaltenen positiven Helligkeitsdetails auf die einzelnen Belichtungsstufen des Negativmaterials zahlen- und kurvenmäßig festgestellt wurde. Daraus ergibt sich dann die „Schwellenzahlkurve der Kopie“ mit der Abszisse  $lg E_{Neg}$  und der Ordinate: Zahl der in der Kopie unterscheidbaren Remissions- (Helligkeits-, Ton-) Abstufungen. Erhalten wird die Schwellenzahlkurve durch verschiedene Verfahren, von denen die folgenden erwähnt seien: 1. Verfahren mit Hilfe der Goldberg-Detailplatte, die jedoch zunehmend feinere Abstufung der feineren Schwärzungssprünge aufweist. 2. Nacheinanderbelichten des Prüflings unter zwei Keilen, die zueinander einen rechten Winkel bilden unter gleichzeitigem Mitkopieren eines undurchsichtigen Liniennetzes und darauffolgendes Kopieren des erhaltenen Negativs auf verschiedene Kopiermaterialien und Feststellung der Grenzkurve der Sichtbarkeit des Liniennetzes. Die Ergebnisse berechnen zu der Feststellung, daß die Empfindlichkeitsangabe in °DIN für die Praxis weitaus genügt. Die jede persönliche Willkür ausschließende Bestimmungsmethode nach DIN 4512 und deren gute Reproduzierbarkeit läßt sie allen anderen Meß- und Kennzeichnungsarten überlegen erscheinen.

Reg.-Rat Dr. E. Lau, Berlin-Charlottenburg: „*Physiologisch-psychologische Probleme bei der Bildbetrachtung.*“

Vortr. wies darauf hin, daß die Bildbetrachtung im wesentlichen durch die Erkennung von Kontrasten charakterisiert ist. Der Kontrast ist physikalisch jedoch nicht unabhängig von der Beleuchtung definierbar und wird durch psychologische Faktoren in weiten Grenzen beeinflusst. Ein grauer Kreisring erscheint je nach der Unterlage (schwarz oder weiß) verschieden hell, jedoch nur dann, wenn die Kreisringstücke nicht zusammenhängen. Es ist klar, daß derartige Verhältnisse auf einer Photokopie sehr oft vorliegen und dort zu einer verschiedenen Kontrastempfindung trotz objektiv gleicher Kontraste führen können.

Dipl.-Ing. H. Jaenicke, Berlin: „*Schnellentwicklung photographischer Schichten.*“

Die Schnellentwicklung hat für einige Spezialgebiete der Photographie, z. B. die Fernsehtechnik, und für die Registrierung rasch ablaufender Vorgänge einige Bedeutung, die eine methodische Untersuchung der verschiedenen Verfahren unter besonderer Berücksichtigung der Wasserstoffionenkonzentration zweckmäßig erscheinen läßt. Als bisher geeignetste Entwicklersubstanz hat sich Hydrochinon erwiesen, das in stark alkalischer Lösung und besonders bei erhöhter Temperatur die kürzeste Entwicklungszeit ermöglicht. Der den  $p_H$ -Wert der Entwicklerlösung an sich vermindernde Zusatz von Sulfid ist erforderlich, da durch die andernfalls auftretende Gerbung der Gelatine eine viel größere Entwicklungsverzögerung eintritt. Eine weitere Verringerung der Entwicklungszeit ist möglich durch die Anwendung eines Zweibadverfahrens, wobei auf die Tränkung der photographischen Schicht mit Entwickler-Sulfid-Lösung die Entwicklung in Ätzalkalien folgt. Es hat sich gezeigt, daß bei Verwendung von freier schwefliger Säure an Stelle des Sulfids oder der Sulfidlauge in der Entwicklerlösung eine noch weiter gehende Beschleunigung des Entwicklungsvorganges zu erzielen ist, vermutlich bedingt durch die auftretende Neutralisationswärme. Bei Einhaltung aller günstigen Faktoren läßt sich die Entwicklungszeit bis auf 6 s herabdrücken.

Aldehyde und Hydrosulfid wirken unter bestimmten Bedingungen ebenfalls beschleunigend. Ein bei der Wässerung leicht auftretendes Runzelkorn läßt sich durch Vorschaltung eines Härtebades vermeiden. Die Körnigkeit des entwickelten