

hochmolekularen Schmieröl-Kohlenwasserstoff-Chemie zu lenken. Es ist ja nicht die Aufgabe der Industrie, reine Forschungsarbeit zu treiben. Diese gehört in den Bereich der auf reine Erkenntnis ausgerichteten Arbeit des Wissenschaftlers. Dagegen ist es eine Pflicht der sich der Lebensgemeinschaft des Volkes verbunden wissenden Industrie, auf das Vorhandensein eines wichtigen Problems hinzuweisen und seine Bedeutung klarzulegen. Diese Pflichterfüllung ist besonders notwendig in einer Zeit wie der gegenwärtigen, wo reine und angewandte Wissenschaft, Forschung

und Technik in reibungsloser Zusammenarbeit voll und ganz eingesetzt werden müssen im Daseinskampf unseres Volkes und der Sicherung seines Lebens. Hier steht neben Düngemitteln, Kautschuk, Treib- und Kunststoffen auch das Schmieröl an hervorragender Stelle, denn ohne Schmieröl stehen alle Räder still.

Mögen meine Ausführungen zur Folge haben, daß in einigen Jahren bei einem Überblick über die Chemie der Schmieröle die Zahl deutscher Forschernamen bei weitem überwiegt!

[A. 103.]

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

Eingeg. 16. Juni 1937

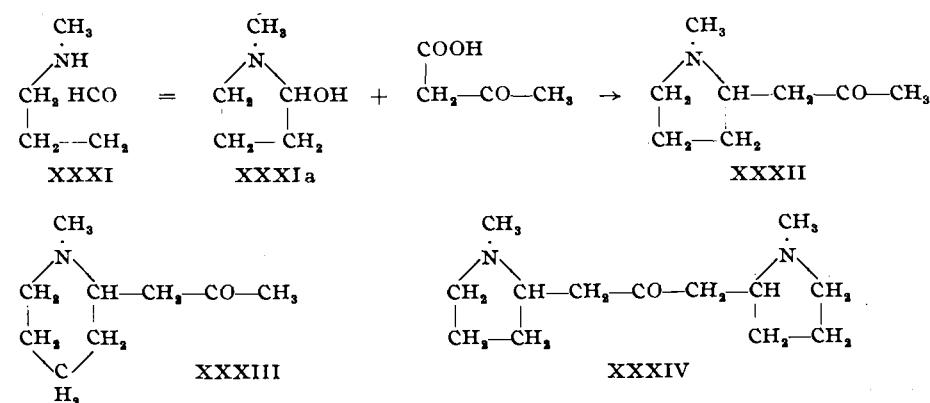
(Fortsetzung und Schluß aus Heft 40, S. 787.)

Inhalt: VI. Zur Frage der Synthese des Hygrins, Cuskhygrins und Methylisopelletierins. — VII. Die Synthese einiger Isochinolinalkaloide. — VIII. Die Synthese des Tetrahydroharmans. — IX. Die Synthese des Desoxyvasicins. — X. Die Synthese des Rutaeprins. — XI. Die Zellmöglichkeit der für die Synthesen unter physiologischen Bedingungen verwandten Bausteine. — XII. Die optische Aktivität der behandelten Alkalioide. — XIII. Schlußbetrachtungen. — Schrifttum.

VI. Zur Frage der Synthese des Hygrins, Cuskhygrins und Methylisopelletierins unter physiologischen Bedingungen.

(Mit K. Koch (19).)

Denkt man sich im Tropinon den Sechsring durch Anlagerung von zwei Wasserstoffatomen geöffnet, so erhält man die Formel des aus Cocablättern isolierten Hygrins (XXXII). Dem Pseudopelletierin entspricht in ganz gleicher Weise das zusammen mit ihm vorkommende Methylisopelletierin (XXXIII) (29b). Mit dem Hygrin ist schließlich das Cuskhygrin, das der Formel XXXIV entsprechen dürfte, nahe verwandt.

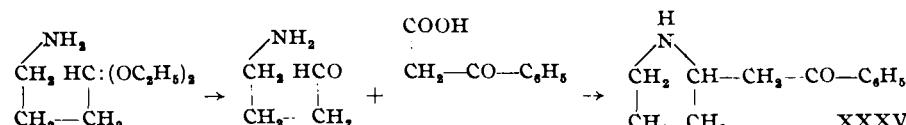


Es liegt nahe, für alle diese Alkalioide eine analoge Entstehung in der Zelle anzunehmen, wie für das Tropinon und Pseudopelletierin. In der Tat hat R. Robinson (24) schon die Hypothese aufgestellt, daß das Hygrin aus dem γ -Methylamino-butyraldehyd (XXXI), der in der tautomeren Form des Aldehydammoniaks (XXXIa) reagiert, und Acetessigsäure entsteht. Analog sollte Cuskhygrin aus 2 Mol des γ -Methylamino-butyraldehyds und Acetondicarbonsäure und Methylisopelletierin aus dem XXXI homologen δ -Amino-valeraldehyd und Acetessigsäure entstehen.

Es kann nach den in den vorstehenden Abschnitten wiedergegebenen Synthesen kaum einem Zweifel unterliegen, daß diese Synthesen glatt verlaufen müssen. Die Schwierigkeit, die aber der Ausführung dieser Versuche im Wege steht, ist die, daß die für die Synthese nötigen

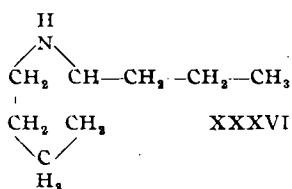
ω -Methylamino-aldehyde noch nicht bekannt sind. Robinson hat nach einer Angabe in einem Vortrag (30) diese Schwierigkeit dadurch überwunden, daß er den γ -Amino-butyraldehyd durch Oxydation der entsprechenden Aminosäure, des Ornithins, im Reaktionsgemisch selbst erzeugt und durch die gleichzeitig vorhandene Acetessigsäure zum am Stickstoff entmethylierten Hygrin abgefangen hat. Wir haben versucht, das verhältnismäßig leicht darstellbare Diäthylacetal des γ -Amino-butyraldehyds zur Synthese heranzuziehen und durch Verseifung mit Säure zuerst eine Lösung des freien Aldehyds zu erhalten. Es zeigte sich aber, daß in dieser Lösung der gesuchte Aldehyd nicht in merklichem Betrag, auch nicht als Aldehydammoniak vorhanden ist; er ist offenbar durch Wasserabspaltung und möglicherweise auch durch Wanderung der Doppelbindung weiter verändert worden (43). Wir haben daher weiter versucht, die Verseifung des Acetals bei p_H 5 in Gegenwart von Acetessigsäure durchzuführen, die den entstehenden Aldehyd abfangen sollte. Das erwartete Reaktionsprodukt ließ sich aber auch so nicht nachweisen. Ein Erfolg wurde erst erzielt, als wir die verhältnismäßig zersetzbare Acetessigsäure durch die beständige Benzoylessigsäure ersetzen, die zudem, wie wir aus der Reaktion

mit α -Amino-benzaldehyd wußten (13), etwa 5mal rascher reagiert als Acetessigsäure. Unter diesen Bedingungen konnte ohne Schwierigkeiten die Bildung der Verbindung XXXV nachgewiesen werden, sodaß damit grundsätzlich die Durchführbarkeit der für die Biogenese der erwähnten Alkalioide angenommenen Reaktion dargelegt ist.



Daß diese Synthesen noch nicht glatt durchführbar sind, liegt offenbar daran, daß hier ein Baustein, nämlich der γ -Aminoaldehyd, so empfindlich ist, daß er seinerseits bereits unter physiologischen Bedingungen dargestellt werden muß, so wie das bei dem Versuch von Robinson der Fall ist.

Ganz neue Fragen treten nun auf, wenn die Frage nach der Biogenese eines solchen Alkaloids diskutiert werden soll, das wie das Coniin (XXXVI) offenbar mit



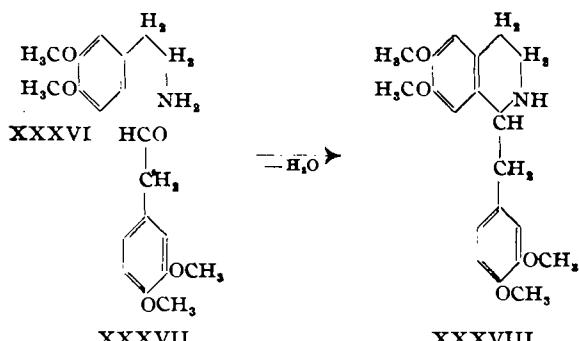
dem Methyl-isopelletierin nahe verwandt ist, dessen Formel aber wegen des Fehlens von Sauerstoff es nicht gestattet, die Bausteine herauszulesen. Hier versagt das im Abschnitt II geschilderte Vorgehen, und es bleibt viel Spielraum für Hypothesen, die experimentell nicht weiter zu stützen sind. So kann man annehmen, daß das Coniin ein Produkt energetischer enzymatischer Reduktion primär gebildeten Isopelletierins ist, eine Annahme, die sich möglicherweise durch Fütterungsversuche könnte beweisen lassen. Man kann aber auch annehmen, daß die Zelle auf irgendeine Weise den Ketoaldehyd $\text{OHC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ aufbaut, der durch doppelte Aldehydammoniakbildung mit Ammoniak und Reduktion Coniin liefert. Da es offen bleibt, ob die Zelle zur Synthese einer solchen Verbindung befähigt ist, so führt diese Betrachtung nicht weiter, zumal man sich schließlich auch noch andere, umständlichere Wege ausdenken könnte, für die aber immer jede experimentelle Stütze fehlt.

VII. Die Synthese einiger Isochinolinalkaloide unter physiologischen Bedingungen.

(Mit H. Bayerle (31) und K. Falk (19).)

Bei der außerordentlich großen Zahl der vom Isochinolin sich ableitenden Pflanzenbasen, zu denen ja auch so komplizierte Verbindungen wie die Chelidoniumalkaloide und die Morphiumalkaloide gehören, sind die Fragen der Biogenese dieser Naturstoffgruppe ganz besonders mannigfaltig und verwickelt. Im Rahmen dieser Übersicht kann nur eine beschränkte Anzahl von Isochinolinalkaloiden besprochen werden, in erster Linie diejenigen verhältnismäßig einfach gebauten Verbindungen, bei denen experimentelle Unterlagen vorhanden sind.

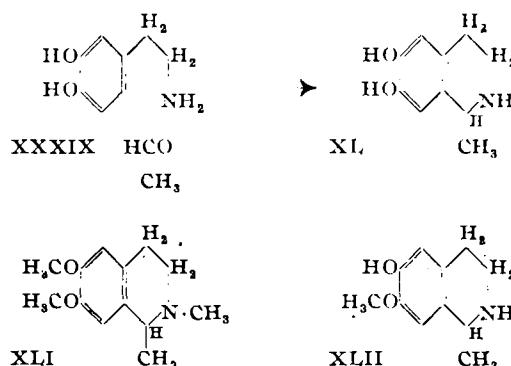
Bereits 1910 haben Winterstein u. Trier (32) für ein Alkaloid dieser Gruppe, das Tetrahydro-papaverin (XXXVIII), dessen N-Methyl-Verbindung, das Laudanolin, im Opium vorkommt, auf Grund der konstitutionellen Beziehungen zum Phenylalanin die Hypothese aufgestellt, daß es in der Zelle aus dem β -(3,4-Dimethoxyphenyl)-äthylamin (XXXVI) und dem 3,4-Dimethoxy-



phenylacetaldehyd (XXXVII) durch Aldehydammoniakbildung und Kondensation nach dem Wasserstoffatom in p-Stellung zu der einen Methoxygruppe entsteht. Diese Hypothese hat sich für die Tetrahydro-isochinolin-alkaloide allgemein als brauchbar erwiesen (33). Nur wissen wir

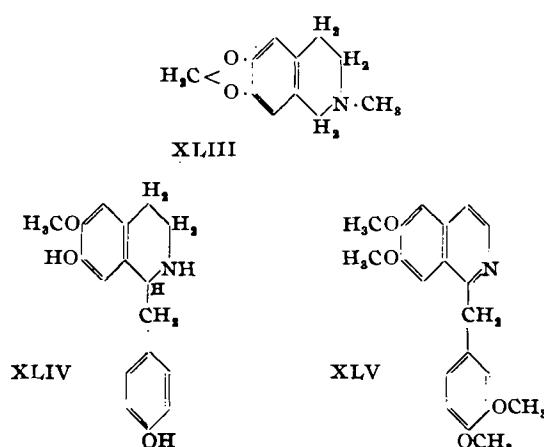
heute, daß an Stelle des unter physiologischen Bedingungen nicht oder höchstens mit außerordentlicher Langsamkeit reagierenden β -(3,4-Dimethoxy-phenyl)- oder β -(3,4-Methyldioxy-phenyl)-äthylamins (10) (11) das β -(3,4-Dioxy-phenyl)- oder auch das β -(3-Oxy-4-methoxy-phenyl)-äthylamin als Bausteine angenommen werden müssen, Verbindungen, in denen der Wasserstoff in der 6-Stellung des Benzolkerns infolge des freien p-Hydroxyls viel reaktionsfähiger ist.

Experimentell untersucht ist die Bildung des 1-Methyl-6,7-dioxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolins (XL), einer Verbindung, die man, da die Methylierung am Stickstoff und am Sauerstoff eine zellmögliche Reaktion darstellt, als die Vorstufen zweier in der Natur vorkommender Basen, des Carnegins (XL,I) (34) und des Salsolins (XLII) (35) betrachten kann.



Bringt man ein Salz des β -(3,4-Dioxy-phenyl)-äthylamins (XXXIX) mit Acetaldehyd bei $p_{\text{H}} 5$ in verd. wässriger Lösung zusammen, so erhält man nach dreitägigem Stehen bei 25° in praktisch quantitativer Ausbeute die Verbindung XL. Damit ist gezeigt, daß die von Winterstein und Trier zuerst formulierte Bildungsweise der Tetrahydro-isochinolin-alkaloide unter physiologischen Bedingungen eintritt, wenn man nicht das Dimethoxy-, sondern das Dioxy-phenyl-äthylamin verwendet.

Es liegt nahe, diese Reaktion auch für die Biogenese aller anderen in der Natur vorkommenden Tetrahydroisochinoline anzunehmen. Danach sollte z. B. das von Späth aus Corydalis cava isolierte Hydrohydrastinin (XLIII) (36)



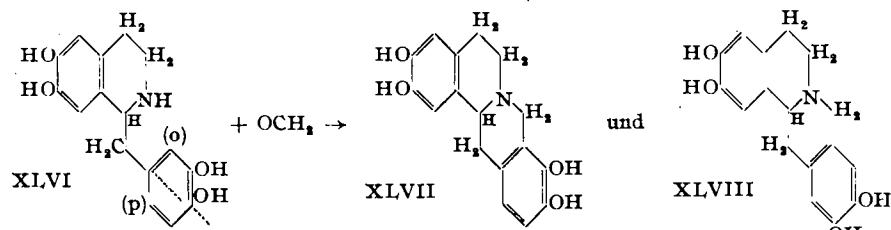
aus XXXIX durch Ringschluß mit Formaldehyd hervor-gehen, wobei anschließend noch am Stickstoff methyliert und die benachbarten Hydroxyle in die Dioxy-methylengruppe übergeführt werden müßten²³⁾. In ganz analoger Weise sollte Coclaurin (XLIV) (20) aus XXXIX durch Ringschluß mit p-Oxy-phenyl-acetaldehyd und Laudanolin, die N-Methyl-Verbindung des Tetrahydropapaverins (XXXVIII) aus

²³⁾ Dieselben Überlegungen gelten für die besonders von E. Späth und seinen Mitarbeitern erforschte Gruppe der Anhaloniumbasen, die sich vom β -(3,4,5-Trioxy-phenyl)-äthylamin ableiten lassen. Synthesen unter physiologischen Bedingungen sind in dieser Reihe noch nicht durchgeführt worden.

XXXIX durch Ringschluß mit 3,4-Dioxy- oder 3,4-Dimethoxy-phenylacetaldehyd und nachfolgende Methylierung hervor-gehen. Experimentell unter physiologischen Bedingungen durchgeführt sind diese Synthesen bis jetzt noch nicht. Nimmt man sie als möglich an, so erscheint das Papaverin (XLV) als ein Produkt der Dehydrierung von primär gebildetem Tetrahydropapaverin (XXXVIII).

Eine weitere Möglichkeit der Biogenese von Tetrahydro-isochinolinen, die G. Hahn in Betracht gezogen hat, wäre die, daß nicht die Aldehyde, sondern die entsprechenden α -Ketosäuren die Bausteine ihrer Biogenese darstellen. In der Tat konnte er zeigen (37), daß sich z. B. Brenztraubensäure, wie allgemein α -Ketosäuren, deren Carbonylgruppe enolisierbar ist, mit β -(3,4-Dioxy-phenyl)-äthylamin (XXXIX) zu den entsprechenden Tetrahydroisochinolin-1-carbonsäuren (z. B. XI, mit COOH an C₁) unter physiologischen Bedingungen kondensieren. Derartige Carbonsäuren sind aber in der Natur noch nicht aufgefunden worden. Sie zeigen keine Neigung, unter Kohlendioxydabspaltung in die Tetrahydro-isochinoline überzugehen, und es ist auch keinerlei Anhaltspunkt dafür da, daß die Zelle etwa imstande wäre, diese Carbonsäuren zu decarboxylieren. So besteht wenigstens zurzeit noch kein Anlaß, diese an sich unter physiologischen Bedingungen verlaufende Reaktion zur Erklärung der Biogenese der Tetrahydroisochinolin-alkaloide heranzuziehen.

Von komplizierteren Isochinolinalkaloiden seien hier nur die Verbindungen erwähnt, die wie das Tetrahydropalmatin oder Tetrahydroberberin, Methyl- bzw. Methylenäther der Verbindung XLVII sind. Es liegt nahe, anzunehmen, daß diese Basen vom Tetrahydropapaverin (XXXVIII = Tetramethyläther von XLVI) aus durch Ringschluß mit Formaldehyd entstehen. Dabei gibt es zwei Möglichkeiten.



Da der Benzolkern des Benzylrestes um die in XLVI ge-strichelte Linie frei drehbar ist, so kann die Kondensation nach der p- oder o-Stellung erfolgen. Im ersten Fall entsteht eine Verbindung, die sich von XLVIII ableitet, einem Verbindungstyp, der noch nicht in der Natur aufgefunden worden ist. Im zweiten Fall entsteht die Verbindung XLVII, von der sich die erwähnten natürlich vorkommenden Basen ableiten.

Es hat sich nun gezeigt, daß das verhältnismäßig schwer kondensierbare Tetrahydropapaverin sich ausschließlich nach p kondensiert, als Baustein der Biogenese des von XLVII abgeleiteten Tetrahydropalmatins also nicht in Frage kommt (20). E. Späth hat nun die überraschende Beobachtung gemacht (38), daß dann, wenn man nicht Tetrahydropapaverin, sondern die entmethylierte Verbindung XLVI, das Tetrahydropapaverin, mit Formaldehyd kondensiert, die Kondensation auch nach der o-Stellung verläuft, sodaß neben XLVIII die Verbindung XLVII entsteht. Wir haben diese Synthese bei pH 5 durchgeführt und festgestellt, daß dabei zu 80% die den in der Natur vorkommenden Basen zugrunde liegende Verbindung XLVII, das Isomere XLVIII aber nur zu 10% sich bildet²⁴⁾. So ist an sich die Möglichkeit, daß die Biogenese des Tetrahydro-palmatins und -berberins den geschilderten Weg geht, gegeben. Bedenklich stimmt allerdings, daß die Kondensation von XLVI nicht, wie das bei allen bisher geschilderten Kondensationen unter physiologischen Bedingungen der Fall ist, ausschließlich zu einer einzigen Verbindung führt, sondern daß daneben auch die Verbindung XLVIII auftritt, die in der Zelle sich anscheinend nicht bildet. So muß man zweifellos erst noch andere Möglichkeiten der Biogenese dieser Alkalioide durchprüfen, bevor man einigermaßen Sicheres aussagen kann. Da unsere Versuche in dieser Richtung noch nicht abgeschlossen sind, so sollen diese anderen Möglichkeiten hier nicht weiter diskutiert werden.

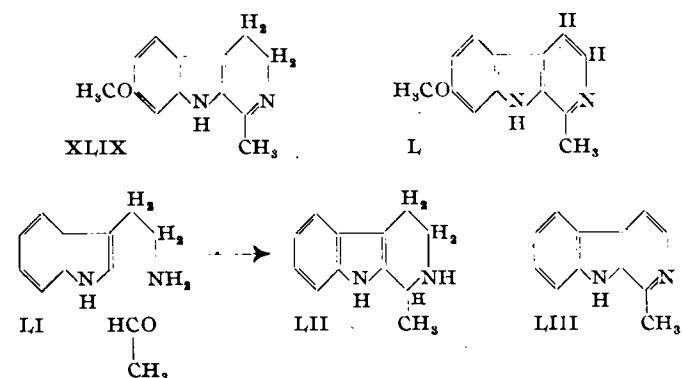
²⁴⁾ Der Rest ist Verlust beim Aufarbeiten.

Auf die schwierigen Fragen der Biogenese der Isochinolin-alkaloide vom Typus des Glaucins und Corytuberins, die das Phenanthrengerüst haben, der Morphiumalkaloide, die sich von einem hydrierten Phenanthrengerüst ableiten, und anderer Isochinolinalkaloide kann im Rahmen des vorliegenden Aufsatzes nicht eingegangen werden. Die Hypothesen, die man in der Literatur über die Biogenese dieser Alkalioide findet, befriedigen keineswegs; Versuche über die Synthese dieser Basen unter physiologischen Bedingungen fehlen oder haben, wie die Dehydrierung des Laudanosolins (XLVI mit Methyl am Stickstoff), gezeigt, daß auf diese Weise das Skelett des Glaucins oder Corytuberins nicht entsteht (39). Etwas durchsichtiger scheinen dagegen die Dinge bei den dimolekularen Isochinolinalkaloiden zu liegen, die man sich von den einfachen 1-Benzyl-tetrahydro-isochinolinbasen aus z. B. aus dem Coclaurin (XLIV) durch Dehydrierung an den phenolischen Hydroxylen entstanden denken kann (40). Aber auch hier fehlen bisher die experimentellen Unterlagen, sodaß auch diese Gruppe von Alkaloiden nicht näher besprochen werden soll.

VIII. Die Synthese des Tetrahydroharmans unter physiologischen Bedingungen.

Konstitutionell nahe verwandt mit den im vorstehenden Abschnitt besprochenen Alkaloiden Carnegin (XL I) und Salsolin (XLII) sind die Harmala-alkaloide Harmalin (XLIX)²⁵⁾ und Harmalin (L), sowie das einfachste hierher gehörige Alkaloid, das Harman (LIII) (20). Man kann in Analogie zur Biogenese der Tetrahydroisochinoline annehmen, daß hier das Tryptamin (LI) bzw. das 6-Oxy- oder 6-Methoxy-tryptamin der Baustein ist, der sich in der Zelle mit Acetaldehyd zum Tetrahydroharman (LII) — bzw. der entsprechenden Methoxyverbindung — kondensiert, die nun enzymatisch zuerst an der CH-NH-Bindung dehydriert (Harmalin und Harmalol) wird und schließlich durch Verlust von zwei weiteren Wasserstoffatomen in das völlig aromatische System des Harmins und Harmans übergeht.

Unsere Vermutung, daß Tryptamin sich mit Acetaldehyd unter physiologischen Bedingungen zum Tetrahydroharman (LII) kondensieren würde (31), hat sich als richtig erwiesen. G. Hahn hat unabhängig von uns gezeigt,



daß Tryptamin ($m/14$) mit Acetaldehyd ($m/1$) bei 25° in wässriger Lösung bei pH 5–6 glatt zum Tetrahydroharman (LII) zusammentritt (41). Damit ist die Zellmöglichkeit der formulierten Reaktion nachgewiesen, die wohl die Reaktion der Biogenese der Harmalaalkaloide sein dürfte.

Schließlich hat G. Hahn noch gezeigt, daß ebenso wie mit β -(3,4-Dioxy-phenyl)-äthylamin auch mit Tryptamin alle α -Ketosäuren, deren Carbonylgruppe enolisierbar ist, unter physiologischen Bedingungen glatt reagieren, wobei mit Brenztraubensäure z. B. die LII entsprechende Carbonsäure entsteht (42). Bemerkenswert ist, daß diese Konden-

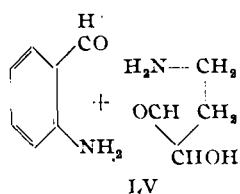
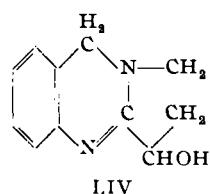
²⁵⁾ Auch das entsprechende Phenol, das Harmalol, kommt in der Natur vor.

sation nur unter physiologischen Bedingungen mit guter Ausbeute verläuft, und schon das Arbeiten bei 100° nur mehr ölige Kondensationsprodukte liefert. Die so gewonnenen Carbonsäuren lassen sich z. T. schon durch Einleiten von Salzsäure in ihre alkoholische Lösung decarboxylieren. Ob die Kohlensäureabspaltung allerdings auch in der Zelle möglich ist, muß dahingestellt bleiben. Anhaltspunkte dafür sind nicht vorhanden, und so ist es fraglich, ob die Kondensation von Tryptamin mit α -Ketosäuren in der Zelle eine Rolle spielt.

IX. Die Synthese des Desoxyvasicins unter physiologischen Bedingungen.

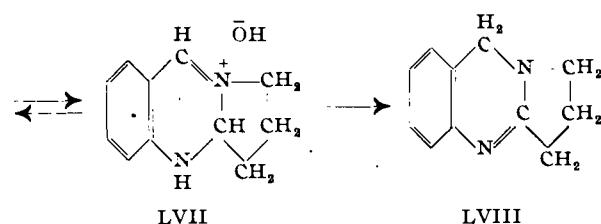
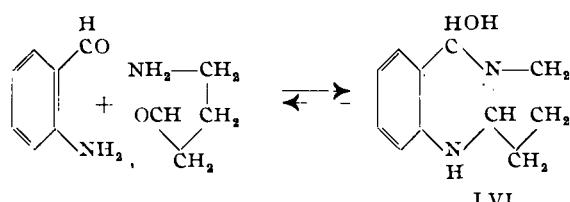
(Mit Fr. Oehler (43).)

Durch zahlreiche Arbeiten, insbes. von E. Späth u. Mitarb., ist die Konstitution des Vasicins (= Peganins) im Sinne der Formel LIV schließlich durch eindeutige Synthesen sichergestellt worden (44). Man erkennt leicht, daß sich das Molekül in zwei Bausteine aufteilen läßt, die bereits in früheren Abschnitten gebraucht wurden, in o-Amino-benzaldehyd und das α -Oxyderivat des γ -Amino-butyraldehyds (LV). Es fragt sich nun, ob diese beiden Verbindungen tatsächlich zum Gerüst des Vasicins zusammen treten. Die experimentelle Prüfung dieser Frage ist deshalb noch nicht möglich, weil der α -Oxy- γ -amino-butyraldehyd (LV) noch nicht bekannt ist und auch kaum leicht darstellbar sein dürfte.



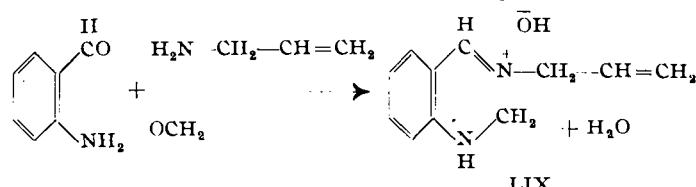
Die Verhältnisse wurden daher vorläufig zuerst am Desoxyvasicin (LVIII) untersucht, das aus Vasicin beim Ersatz des alkoholischen Hydroxyls durch Wasserstoff erhalten wird.

Bringt man o-Amino-benzaldehyd bei p_{H} 5 mit dem Diäthylacetal des γ -Amino-butyraldehyds, das bei diesem p_{H} bereits verseift wird, in wässriger Lösung zusammen, so färbt sich die Lösung bald tief orangegelb. Die Farbe



beruht auf der Bildung der Verbindung LVII, die durch Aldehydammoniabildung unter Wasserabspaltung und Übergang der so gebildeten Pseudobase LVI in die quartäre Base LVII zustande kommt; sie läßt sich als Pikrat aus der Lösung in einer Ausbeute von bis zu 80% d. Th. isolieren. In ganz analoger Weise erhielten wir aus o-Amino-benzaldehyd, Allylamin und Formaldehyd die Verbindung LIX,

die sich hier in wenigen Minuten bildet, da der Aldehyd nicht erst aus dem Acetal durch Verseifung entstehen muß.



Damit war gezeigt, daß sich aus o-Amino-benzaldehyd und γ -Amino-butyraldehyd unter physiologischen Bedingungen das Ringsystem des Vasicins in rascher Reaktion bildet. Wenn nun die LVII entsprechende Oxyverbindung tatsächlich die letzte Vorstufe des Vasicins in der Zelle darstellt, dann muß sie von der Zelle weiter so umgewandelt werden, daß zwei Wasserstoffatome von der $-\text{NH}-\text{CH}$ -Bindung in 1,2-Stellung weggenommen und an die $-\text{N}=\text{C}$ -Bindung in 3,4-Stellung angelagert werden, wodurch dann unter Wasserabspaltung die Bildung des Vasicins zustande käme. Diese Wasserstoffverschiebung wird in der Zelle zweifellos durch Enzyme bewirkt. Da nun aber bei der Verbindung LVII keine weiteren hydrierbaren oder dehydrierbaren Gruppen vorhanden sind, so erschien es möglich, daß hier die Wasserstoffverschiebung auch ohne Enzyme durchführbar ist, wenn man nur durch die Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, der ja auch die Dehydrierung katalysieren muß, für die Lockerung der Wasserstoffatome an der $-\text{NH}-\text{CH}$ -Bindung und für eine leichte Wasserstoffaufnahme an der $-\text{N}=\text{C}$ -Bindung sorgt. In der Tat ließ sich beim Schütteln einer Lösung von LVII unter Wasserstoff die Bildung von Desoxyvasicin (LVIII) nachweisen. Damit ist gezeigt, daß ein Molekül der Konstitution LVII die Neigung besitzt, in die offenbar stabilere Verbindung LVIII überzugehen, wenn man durch einen Katalysator für eine leichte Verschiebbarkeit der Wasserstoffatome an den Kohlenstoff-Stickstoff-Bindungen Sorge trägt.

Nun besteht kein Grund für die Annahme, daß der α -Oxy- γ -amino-butyraldehyd (LV) anders reagieren sollte als der von uns untersuchte γ -Amino-butyraldehyd. Es ist demnach die Annahme berechtigt, daß das Vasicin in der Zelle aus o-Amino-benzaldehyd und α -Oxy- γ -amino-butyraldehyd (LV) durch die von uns unter physiologischen Bedingungen durchgeföhrten Reaktionen entsteht. Das Besondere und Neuartige dieser Reaktionsfolge liegt darin, daß nicht wie in den vorangehenden Abschnitten irreversible Reaktionen das Zusammentreten der Bausteine zu den Naturstoffen oder ihren Vorstufen, dem Tropinon z. B., bewirken, sondern daß es reversible Reaktionen sind, die vom o-Amino-benzaldehyd zur Vorstufe des Vasicins (analog LVII) führen. Erst durch das Eingreifen eines Enzyms, das den Wasserstoff von der Stellung 1,2 nach 3,4 verschiebt, tritt die irreversible Stabilisierung zum Vasicin ein.

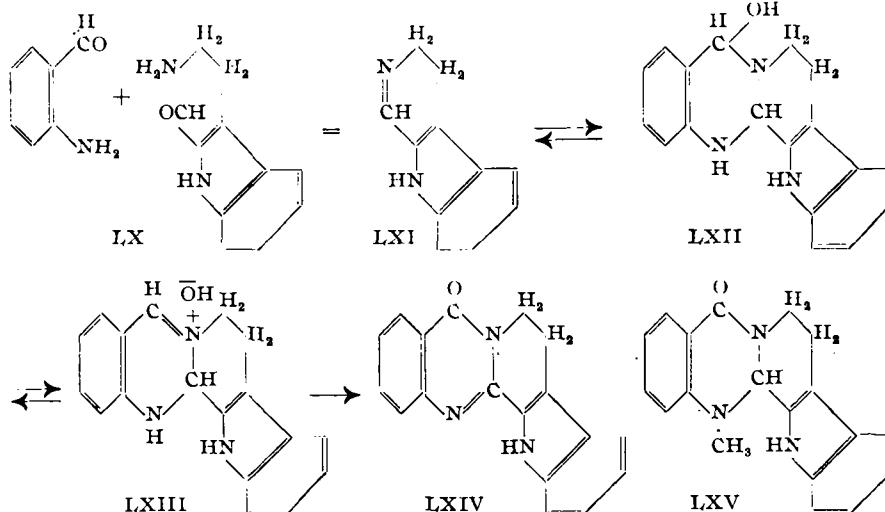
X. Die Synthese des Rutaecarpins unter physiologischen Bedingungen.

(Mit H. Steuer (19).)

Die Formel des Rutaecarpins (LXIV), die wir, um den Vergleich mit der Formel des Vasicins (LIV) zu erleichtern, in der angegebenen Weise schreiben, weist große Ähnlichkeit mit dieser auf, und man wird versuchen, die Theorie der Biogenese des Vasicins auf das Rutaecarpin zu übertragen. Das ist ohne Schwierigkeiten möglich; es tritt nur an die Stelle des α -Oxy- γ -amino-butyraldehyds (LV) der Aminoaldehyd LX, der allerdings in dieser Form nicht darstellbar sein dürfte, sondern wohl sofort unter Wasserabspaltung in das Dihydro-norharman (LXI) übergehen muß.

Es war nun zu prüfen, ob diese Verbindung unter physiologischen Bedingungen mit o-Amino-benzaldehyd zu analogen Verbindungen, wie sie bei der Vasicinsynthese

als Zwischenprodukte anzunehmen sind, zusammentreten würde. Gibt man das gelbe Perchlorat von LXI, das wir uns nach bekannten Methoden durch Ringschluß aus dem N-Formyl-tryptamin bereiteten, in Wasser ($^m/100$) mit einer wäßrigen Lösung von o-Amino-benzaldehyd bei Zimmertemperatur zusammen, so vertieft sich die Farbe augenblicklich, und nach wenigen Sekunden kristallisiert aus der Lösung, die p_H 5 zeigt, beim Anreiben das schwer lösliche orangegelbe Perchlorat des Kondensationsprodukts LXIII aus. Es entsteht, wie das in der Formelreihe angegeben ist, durch eine Gleichgewichtsreaktion; dementsprechend zerfällt es leicht, z. B. beim Durchleiten von Wasserdampf durch seine wäßrige Lösung, unter Wasseraufnahme wieder in die Komponenten. Durch Oxydation mit Chromsäure wird es in Rutaecarpin (LXIV) übergeführt, wodurch seine Konstitution bewiesen ist.



Es ist nun durchaus nicht nötig, so energische Oxydationsbedingungen anzuwenden. Vielmehr gelingt es ohne Schwierigkeiten, das Zwischenprodukt LXIII auch schon unter physiologischen Bedingungen zum Rutaecarpin zu oxydieren. Wir ließen einfach eine Lösung von o-Amino-benzaldehyd und dem Chlorhydrat des Dihydro-norharinans (LXI), in der sich rasch das Gleichgewicht mit LXIII einstellt, bei Zimmertemperatur mit Kaliumferrocyanid in Phosphatpuffer von p_H 7 zwei Wochen stehen und konnten dann 70 % d. Th. an reinem Rutaecarpin (LXIV) isolieren. Seine Bildung ist am einfachsten von LXII aus durch Wegnahme von vier Wasserstoffatomen zu formulieren.

Damit ist gezeigt, daß die von uns bei der Biogenese des Rutaecarps als Zwischenprodukt angenommene Verbindung LXII bzw. LXIII tatsächlich die Neigung hat, unter Übergang in Rutaecarpin vier Wasserstoffatome abzugeben. In der Zelle wird diese Oxydation zweifellos durch Enzyme bewirkt; sie verläuft daher dort voraussichtlich auch viel rascher als in unserem Modellversuch.

Im übrigen kann die Theorie der Biogenese des Rutaecarps ohne weiteres auf das Evodiamin (LXV) übertragen werden, das zusammen mit Rutaecarpin vorkommt. Nur tritt hier an die Stelle des o-Amino-benzaldehyds der o-Methylamino-benzaldehyd und die Zwischenverbindung (analog LXIII; $N \cdot CH_3$ statt der NH-Gruppe des Chinazolinrings) verliert bei der Oxydation nur zwei Wasserstoffatome. Die Kondensation von o-Methylamino-benzaldehyd mit dem Perchlorat von LXI gelingt ebenso leicht wie die des o-Amino-benzaldehyds. Die Oxydation zum Evodiamin ist uns aber bisher noch nicht gelungen, vermutlich, weil wir noch nicht die Oxydationsbedingungen anwandten, die analog wie das in der Zelle die Oxydation besorgende Enzym wirken.

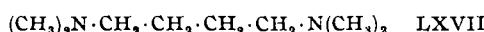
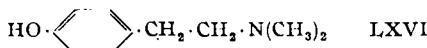
XI. Die Zellmöglichkeit der für die Synthesen unter physiologischen Bedingungen verwandten Bausteine.

In den vorstehenden Abschnitten ist die für unsere Betrachtungen grundlegende Frage nach der Zellmöglichkeit der verwandten Bausteine noch nicht besprochen worden; dies soll jetzt zusammenhängend geschehen.

Bei den Alkaloiden ist die Frage nach ihrer Biogenese deshalb verhältnismäßig durchsichtig, weil sich bei vielen Alkaloiden aus der Konstitution Beziehungen zu Verbindungen herauslesen lassen, von denen wir wissen, daß sie in der Zelle aus den α -Aminosäuren des Eiweißes entstehen können.

Eine der einfachsten Umwandlungen²⁶⁾ einer α -Aminosäure $R-CH \cdot NH_2-COOH$ in der Zelle ist die Kohlendioxydabspaltung zum sog. biogenen Amin $R-CH_2 \cdot NH_2$.

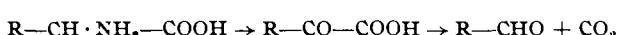
Bakterien vermögen z. B. diese Decarboxylierung durchzuführen; sie ist zweifellos auch bei den höheren Pflanzen möglich, in denen Methylierungsprodukte solcher Amine vorkommen, wie das mit dem Tyrosin aufs engste verwandte Hordenin (LXVI) oder das vom Ornithin durch Decarboxylierung und Methylierung sich ableitende Tetramethyl-1,4-diaminobutan (LXVII).



Als Bausteine der Biogenese der behandelten Alkalioide haben wir das dem 3,4-Dioxy-phenylalanin entsprechende β -(3,4-Dioxy-phenyl)-äthylamin (XXXIX) für Isochinolinalkaloide und das dem Tryptophan entsprechende Tryptamin (LI) für das Harman benötigt.

Für Harmin, Harmalin und Harmalol käme ebenfalls das Tryptamin als Baustein in Frage, wenn man annimmt, daß die Zelle das Hydroxyl in der 6-Stellung nachträglich durch ein spezifisch wirkendes oxydierendes Enzym einführt; vielleicht ist aber auch das einem noch unbekannten 6-Oxy-tryptophan entsprechende 6-Oxy-tryptamin der Baustein. Eine Entscheidung darüber läßt sich nicht treffen. Das schließlich für das Rutaecarpin und Evodiamin benötigte Dihydro-norharman der Formel LXI könnte vielleicht aus Tryptamin und Formaldehyd und anschließende Dehydrierung entstehen; experimentell geprüft ist diese Möglichkeit noch nicht. Auf jeden Fall folgt aber aus der Tatsache, daß LXI dem Harmalin (XLIX) in ganz analoger Weise entspricht, wie das Hydrohydrastinin (XLIII) dem Carnegin (XLII), daß es in einer Pflanzenzelle auftreten kann.

Ein weitergehender Abbau der α -Aminosäuren führt über die α -Ketosäuren zum Aldehyd (45):



Durch diesen Abbau können in der Zelle die Aldehyde entstehen, die mit dem β -(3,4-Dioxy-phenyl)-äthylamin den Ringschluß zu Tetrahydroisochinolinen geben, nämlich der Formaldehyd (vgl. Hydrohydrastinin) aus Glykokoll, der Acetaldehyd (Carnegin, Salsolin, ferner Harmin, Harmalin und Harman) aus Alanin, der p-Oxy-phenyl-acetaldehyd (Coclaurin) aus Tyrosin und der 3,4-Dioxy-phenylacetaldehyd (Laudanosin, Papaverin) aus dem

²⁶⁾ Von dem Mechanismus des Aminosäureabbaus im Organismus ist in den obigen Betrachtungen nicht die Rede; es genügt hier, das Ergebnis der möglichen Umwandlungen von α -Aminosäuren im Organismus zu kennen.

3,4-Dioxy-phenylalanin (= Dopa), die demnach alle als zellmögliche Verbindungen erscheinen. Durch den gleichen Abbau kann Ornithin $\text{H}_2\text{N}\cdot\text{CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}\cdot\text{NH}_2\text{—COOH}$ in den γ -Amino-butyraldehyd $\text{H}_2\text{N}\cdot\text{CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CHO}$ und das homologe Lysin in den δ -Amino-valeraldehyd $\text{H}_2\text{N}\cdot\text{CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CHO}$ übergehen, Verbindungen, die als Bausteine für Hygrin, Cuskygrin und Methylisopelletierin benötigt wurden.

Wenn man annimmt, daß die endständige Aminogruppe des Ornithins und Lysins in derselben Weise abgebaut werden kann wie die α -Aminogruppe einer α -Aminosäure beim Abbau zur α -Ketosäure, so würde durch eine solche doppelte Desamidierung aus Ornithin der Succin-dialdehyd $\text{OHC—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CHO}$ und aus Lysin der Glutar-dialdehyd $\text{OHC—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CHO}$ hervorgehen, von denen mit R. Robinson der erste als Baustein der Tropoalkaloide, der zweite als Baustein des Pseudopelletierins und des Lobelanins angenommen wurde. Für die Ableitung sowohl der ω -Aminoaldehyde als auch der Dialdehyde von jeweils derselben Diaminosäure²⁷⁾ spricht, daß Alkalioide, die sich nach dieser Ansicht vom Ornithin oder Lysin ableiten, jeweils gemeinsam vorkommen (Hygrin, Cuskygrin und Cocain; Methylisopelletierin und Pseudopelletierin), und ferner (28), daß gemeinsam mit dem Tropinonabkömmling Hyoscyamin das oben erwähnte Tetramethyl-1,4-diamino-butan (LXVII) vorkommt, das nächste Beziehungen zu dem biogenen Amin Putrescin und damit zum Ornithin aufweist.

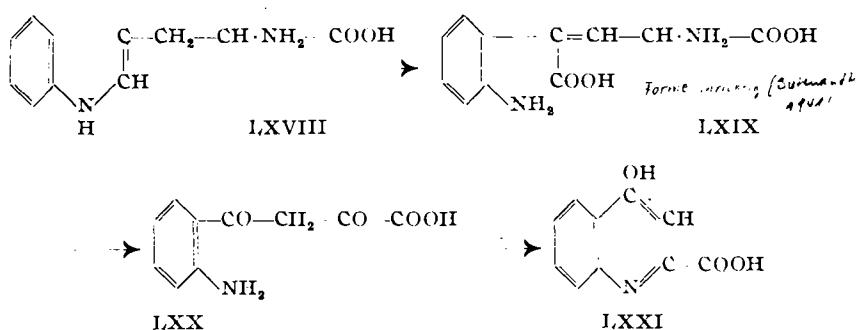
Wenn sich aus dem Gesagten ergibt, daß sowohl der γ -Amino-butyraldehyd als auch der Succindialdehyd sich vom Ornithin ableiten lassen, so wird man umgekehrt aus der Konstitution des α -Oxy- γ -amino-butyraldehyds $\text{H}_2\text{N}\cdot\text{CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}\cdot\text{OH—CHO}$, der für das Vasicin (LIV) als Baustein gefordert wird, und des Äpfelsäure-dialdehyds $\text{OHC—CH}_2\text{—CH}\cdot\text{OH—CHO}$, der einen Baustein des Oxytropins (XXIV) darstellt, auf die Existenz eines noch unbekannten Oxyornithins der Formel $\text{H}_2\text{N}\cdot\text{CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}\cdot\text{OH—CH}\cdot\text{NH}_2\text{—COOH}$ schließen (43). Ein gleicher Analogieschluß läßt uns von der Formel des Mesowinsäure-dialdehyds $\text{OHC—CH}\cdot\text{OH—CH}\cdot\text{OH—CHO}$, dem Baustein des Teloidins (XXI), aus die Existenz eines Dioxyornithins der Formel $\text{H}_2\text{N}\cdot\text{CH}_2\text{—CH}\cdot\text{OH—CH}\cdot\text{OH—CH}\cdot\text{NH}_2\text{—COOH}$ vermuten, von dem weiter noch ausgesagt werden kann, daß die beiden die Hydroxylgruppen tragenden Kohlenstoffatome, vom Carboxylenende des Moleküls aus gesehen, gleiche sterische Konfiguration besitzen müssen.

Weniger einfach erscheint die Beantwortung der Frage, ob der o-Amino-benzaldehyd, der Baustein der Chinoline der Angosturarinde und des Vasicins und Rutaecarpins, und die o-Amino-benzoylessigsäure, der Baustein der γ -Oxy-chinoline der Angosturarinde, zellmögliche Verbindungen darstellen. Man kann jedoch auch hier zeigen, daß beide Verbindungen von der Zelle erzeugt werden können, wenn man annimmt, daß sie ihre Entstehung in der Zelle einem Abbau des Tryptophans (LXVIII) verdanken. Für die dem o-Amino-benzaldehyd entsprechende Säure, die Anthranilsäure, die ja als Ester in ätherischen Ölen vorkommt, und die auch beim Abbau des Tryptophans durch Bakterien entsteht, ist das schon von Trier (20) angenommen worden.

Den Schlüssel für das Verständnis des Auftretens von o-Amino-benzaldehyd und o-Amino-benzoylessigsäure in der Zelle bilden die Arbeiten von Y. Kotake u. Mitarb. über den Abbau des Tryptophans zur Kynurensäure

²⁷⁾ Eine Ableitung der Dialdehyde von Diamino-dicarbonsäuren käme nach Robinson vielleicht auch in Frage.

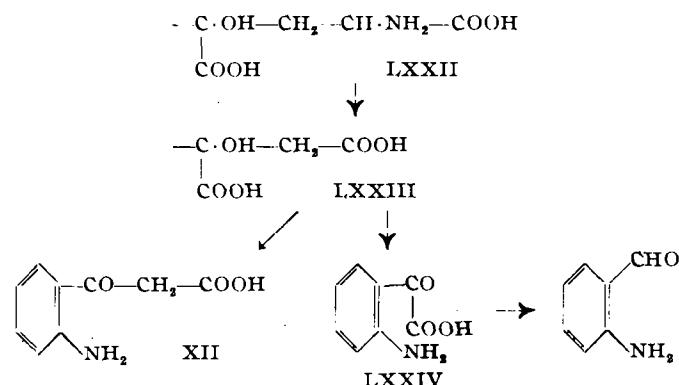
(LXXI) im tierischen und pflanzlichen Organismus²⁸⁾. Kotake hat gezeigt (46), daß als erstes faßbares Zwischenprodukt dabei das Kynurenin (LXIX) auftritt, das weiter über die o-Amino-benzoyl-brenztraubensäure (LXX), die schon früh als Vorstufe der Kynurensäure formuliert wurde (47), durch Wasserabspaltung und Enolisation der einen Carbonylgruppe in die Kynurensäure (LXXI) übergeht



Beim Übergang von LXIX in LXX muß dabei noch eine Reihe von Zwischenstufen durchlaufen werden, über die noch nichts Näheres bekannt ist. Wesentlich ist, daß dabei die Gruppe $\text{—C}=\text{CH—}$ in $\text{—CO—CH}_2\text{—}$ übergeht,

COOH

ein Vorgang, den man über eine primäre Wasseranlagerung an die Doppelbindung zur durch LXXII wiedergegebenen Seitenkette formulieren kann. Von diesem Zwischenprodukt



aus könnte einerseits der Abbau zur o-Amino-benzoylessigsäure (XII) erfolgen, wenn man eine Verkürzung des Aminosäurerestes um ein Kohlenstoffatom annimmt (LXXIII), wofür Analogien vorhanden sind, und einen Abbau der Gruppe $\text{—C}(\text{OH})\text{—}$ zu $=\text{CO}$, wie er beim Über-

COOH

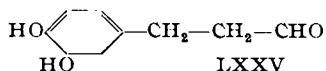
gang von Kynurenin in Kynurensäure auf jeden Fall eintritt. Andererseits könnte die angenommene Zwischenstufe LXXIII wie bei der β -Oxydation eine Verkürzung um zwei Kohlenstoffatome erleiden, wobei durch Aldolspaltung neben Essigsäure die o-Amino-phenylglyoxylsäure (LXXIV) entstehen könnte, die durch Kohlendioxyd-abspaltung den o-Amino-benzaldehyd ergibt. Wir glauben so gezeigt zu haben, daß das Auftreten der beiden im Abschnitt III angenommenen Bausteine der Angostura-alkaloide im Rahmen eines Tryptophanabbaus in der Zelle möglich ist.

Was die als Bausteine angenommenen β -Ketosäuren angeht, so könnten sie in der Zelle durch β -Oxydation natürlich vorkommender Fettsäuren entstehen. Die Acetessigsäure, der Baustein des Chinaldins, Hygrins und Methylisopelletierins, könnte so aus Buttersäure, die Capronylessigsäure (X), der Baustein des α -n-Amyl-

²⁸⁾ Eine Bedeutung des Tryptophanabbaus für die Biogenese von Alkaloiden ist schon von A. Ellinger, allerdings nur in ganz allgemeiner Form, vermutet worden (48).

chinolins, aus der Caprylsäure, und die Benzoylessigsäure, der Baustein der Lobeliaalkaloide, aus dem Hydrierungsprodukt der Zimtsäure, der Hydrozimtsäure, entstehen. Auch Aceton-dicarbonsäure, der Baustein der Tropalkaloide, des Pseudopelletierins und des Cuskygrins, dürfte, vielleicht als Umwandlungsprodukt der Citronensäure, zellmöglich sein.

So bleiben noch zwei Aldehyde, deren Zellmöglichkeit nachzuweisen ist, der Capronaldehyd und der als Baustein des Cusparins und Galipins benötigte Aldehyd der Formel LXXV. Capronaldehyd ist der Aldehyd, der der natürlich vorkommenden Capronsäure entspricht, und danach wohl eine zellmögliche Verbindung.



Der Aldehyd LXXV schließlich gehört zu jener großen Gruppe von Naturstoffen, die an einem nicht oder mit 1-4 Hydroxylen²⁹⁾ substituierten Benzolkern eine normale Kette aus 3 Kohlenstoffatomen tragen. Beispiele sind der Zimtaldehyd, das Anethol, das Eugenol, das Apiole und viele andere Naturstoffe. Für die Zellmöglichkeit des Aldehyds LXXV lassen sich besonders noch Überlegungen über die Biogenese von Inhaltsstoffen von Zingiberaceen ins Feld führen, für die der entsprechende ungesättigte Aldehyd benötigt wird, auf die aber hier nur hingewiesen sei³⁰⁾.

Im ganzen kann es keinem Zweifel unterliegen, daß alle in den vorstehenden Abschnitten diskutierten Bausteine zellmögliche Verbindungen sind, so daß damit auch die letzte der im Abschnitt II angegebenen Voraussetzungen erfüllt ist. Es mag noch darauf hingewiesen werden, daß für die Synthesen unter physiologischen Bedingungen nur reaktionsfähigste organische Verbindungen, wie Aldehyde und β -Ketosäuren, als Ausgangsmaterialien in Frage kommen, an deren Stelle Carbonsäuren und Methylketone nicht treten können.

XII. Die optische Aktivität der behandelten Alkalioide.

Von den Alkaloiden, für die in den vorstehenden Abschnitten eine ohne Mitwirkung eines Enzyms verlaufende Entstehung in der Zelle angenommen wurde, sind die meisten symmetrisch gebaut, können also nicht in optisch aktiven Formen auftreten. Bei einigen wenigen, dem Hyoscyamin z. B., wird die optische Aktivität erst durch die Veresterung des optisch inaktiven Tropins mit der optisch aktiven Tropasäure in das Molekül hineingetragen. Beim Vasicin (L.IV), das in der Pflanze in optisch aktiver Form vorkommt (49), wird das einzig vorhandene asymmetrische Kohlenstoffatom von dem Baustein der Biogenese, dem α -Oxy- γ -amino-butyraldehyd, offenbar schon in optisch aktiver Form mitgebracht. Ähnlich liegen die Verhältnisse beim Oxytropin (XXIV), wo ebenfalls der Baustein der Biogenese, der Äpfelsäure-dialdehyd, das erste asymmetrische Kohlenstoffatom mitbringt. Daß sich dann bei der Reduktion der Ketogruppe des primär entstehenden Ketons von den beiden möglichen Konfigurationen genau wie bei der Reduktion des Tropinons nur die eine der beiden möglichen Formen bildet, kann auf den stereochemisch spezifischen Verlauf dieser enzymatischen Reduktion zurückgeführt werden. In ganz ähnlicher Weise dürfte aus dem nicht spaltbaren Lobelanin (XXVIII) durch asymmetrische Reduktion das optisch aktive Lobelin (XXVI) entstehen. So bildet die Tatsache der optischen Aktivität dieser Verbindungen kein Hindernis für die

²⁹⁾ Die natürlich auch als Methoxyl- oder Methylendioxy-Gruppen vorliegen können.

³⁰⁾ Curcumin z. B.; vgl. (17).

Annahme, daß das erste Kondensationsprodukt in der Zelle ohne die Mitwirkung von Enzymen zustande kommt.

Schwierigkeiten treten erst auf bei den Verbindungen, bei denen durch die von inaktiven Bausteinen ausgehende Synthese an der neuen Verknüpfungsstelle ein asymmetrisches Kohlenstoffatom erzeugt wird, wenn diese nicht, wie man bei einer Entstehung auf nicht enzymatischem Wege erwarten sollte, als Racemformen, sondern als optisch aktive Verbindungen in der Natur gefunden werden. Beispiele sind in erster Linie die Tetrahydroisochinolinbasen, die wie das Laudanosin (XXXVIII); $\text{N}\cdot\text{CH}_3$ statt NH in optisch aktiver Form vorkommen, oder bei denen man wie beim Carnegin (XL.I) und Salsolin (XLII) Grund zu der Annahme hat, daß die aus der Pflanze gewonnene Racemform erst beim Aufarbeiten durch Racemisation der ursprünglich optisch aktiven Base entsteht (50), ferner auch das Cocain. Die entscheidende Frage ist die, ob die optische Aktivität dieser Verbindungen die in den Abschnitten VII und IV über ihre Biogenese aufgestellten Theorien ausschließt.

Wir glauben, daß das nicht der Fall ist, denn es gibt zwei Möglichkeiten, das Auftreten optisch aktiver Verbindungen in den oben genannten Fällen zu verstehen. Die erste Möglichkeit ergibt sich, wenn man berücksichtigt, daß die Bausteine dieser Synthesen, 3,4-Dimethoxyphenylacetaldehyd, Acetaldehyd und Succin-dialdehyd, nach dem im vorigen Abschnitt Gesagten durch enzymatischen Abbau von Aminosäuren entstehen. Diese Aminosäuren stehen aber offenbar der Zelle nur in optisch aktiver Form zur Verfügung, und auch die Wirkgruppen der sie abbauenden Enzyme dürften asymmetrisch gebaut sein. Wenn nun der zweite Baustein den an der asymmetrischen Enzymoberfläche gebildeten Aldehyd schon an dieser und nicht erst nach dem Wegdiffundieren von der Enzymoberfläche abfängt, so wäre es denkbar, daß dabei eine asymmetrische Synthese eintritt³¹⁾. Die zweite Möglichkeit, die optische Aktivität zu verstehen, ergibt sich, wenn man bedenkt, daß die Alkalioide nicht Exkrete sind, die ausgeschieden werden, sondern daß sie wieder in den Stoffwechsel der Pflanzenzelle einbezogen werden können und werden. Sie können demnach auf enzymatischem Wege wieder abgebaut werden, und dieser Abbau wird sich, wie das so gut wie immer bei enzymatischen Reaktionen der Fall ist, wohl so vollziehen, daß dabei der eine Antipode eines vielleicht primär entstandenen Racemats rascher abgebaut wird als der andere, der sich in der Zelle anreichern wird und so allein isolierbar ist. Es erscheint nicht unmöglich, diese Frage in geeigneten Fällen durch Fütterungsversuche experimentell anzugehen. Auf jeden Fall scheint uns, daß sich aus der optischen Aktivität eines Tetrahydroisochinolin-alkaloids z. B. kein entscheidender Einwand gegen die im Abschnitt VII vertretene Theorie seiner Biogenese ableiten läßt.

XIII. Schlußbetrachtungen.

Überblickt man die in den vorstehenden Abschnitten geschilderten Synthesen unter physiologischen Bedingungen, so zeigt sich, daß für eine ganze Reihe der verschiedenartigsten Alkalioide durch die Anwendung der im Abschnitt II dargelegten Grundsätze Theorien über ihre Biogenese gewonnen wurden, die in jeder Weise befriedigen. Es wird die Aufgabe der weiteren Arbeit sein, zu sehen, bei welchen anderen Alkaloiden und in welchen anderen Natur-

³¹⁾ In diesem Fall würde also doch ein Enzym an der Biogenese des Alkaloids direkt beteiligt sein, wenn auch nur in der Weise, daß es die optische Auswahl der Synthese bedingt. Wieweit möglicherweise durch eine Reaktion an der Enzymoberfläche außerdem noch eine Beschleunigung der an sich verlaufenden Kondensation eintreten kann, entzieht sich unserer Kenntnis.

stoffgruppen sich diese Grundsätze anwenden und Synthesen unter physiologischen Bedingungen durchführen lassen. Es besteht begründete Aussicht, daß sich das noch in zahlreichen Fällen wird durchführen lassen; allerdings wird die Weiterarbeit deshalb verhältnismäßig langsam voranschreiten, weil als Vorarbeit oft die Synthese besonders labiler Bausteine nötig ist, die bisher noch nicht dargestellt sind.

Andererseits darf nochmals betont werden, daß wir weit davon entfernt sind, die in den besprochenen Alkaloidgruppen bewährten Methoden auf alle Alkaloide oder auf alle Naturstoffgruppen anzuwenden³²⁾. Die Art unseres Vorgehens versagt schon dann, wenn sich aus der Konstitution eines Naturstoffs keine charakteristischen Atomgruppen herauslesen lassen, wie das für den Fall des Coniins (XXXVI) bereits im Abschnitt VI kurz geschildert wurde. Sie versagt ebenso im Falle der Chinaalkaloide, bei denen der Rest des Vinyl- oder Äthyl-chinuclidins etwas so Einzigartiges darstellt, daß ein Konstitutionsvergleich mit konstitutionell verwandten Naturstoffen nicht möglich und damit die erste Voraussetzung für die Bildung einer Hypothese über ihre Entstehung in der Zelle nicht gegeben ist.

Weiter ist es vielleicht nicht überflüssig, zu betonen, daß man nicht jeder unter physiologischen Bedingungen verlaufenden Reaktion deshalb auch schon eine Bedeutung für das chemische Geschehen in der Zelle zuschreiben darf. Beispiele dafür, daß es sehr fraglich sein kann, ob eine unter physiologischen Bedingungen verlaufende Kondensation in der Zelle eine Rolle spielt, sind in den Abschnitten VII und VIII besprochen. Ein besonders eindrucksvolles Beispiel dafür, daß nicht jede unter zellmöglichen Bedingungen verlaufende Kondensation von der Zelle benutzt wird, findet sich in einer Arbeit von O. Meyerhof, K. Lohmann u. Ph. Schuster (51), in der gezeigt wird, daß die zuerst von H. O. L. Fischer mit Hilfe von $n/100$ Barytwasser durchgeführte Aldolkondensation von d-Glycerinaldehyd mit Dioxyaceton zu einem Gemisch von d-Fructose und d-Sorbose (52) auch schon bei pH 7,5—8, also unter physiologischen Bedingungen vor sich geht. Trotzdem benutzt die tierische Zelle diese Reaktion offenbar nicht; vielmehr existiert in ihr ein Enzym, die Aldolase, die spezifisch auf Dioxyaceton-phosphorsäure eingestellt ist, und deren Kondensation mit Aldehyden z. B. mit Glycerinaldehyd katalysiert. Es ist also hier durch das Vorhandensein eines Katalysators, der Aldolase, die chemisch weniger reaktionsfähige Dioxyaceton-phosphorsäure, die sich ohne Ferment nicht mit Glycerinaldehyd kondensiert, dem rein chemisch reaktionsfähigeren Dioxyaceton gegenüber in der Zelle überlegen.

Was schließlich als sicheres Ergebnis der oben geschilderten Untersuchungen bleiben wird, ist die Erkenntnis, daß sich das Prinzip der Aldehydammoniabildung und der Kondensation von Aldehyden und Aldehydammoniaken mit β -Ketosäuren in der vielfältigsten Weise für die glatte Synthese zahlreicher Alkaloiden oder ihrer Vorstufen unter mildesten Reaktionsbedingungen nutzbar machen läßt. Worüber noch Meinungsverschiedenheiten herrschen können, das ist die Frage, inwieweit man annehmen darf, daß die von uns durchgeführten Synthesen die sind, deren sich auch die Pflanze zum Aufbau der entsprechenden Verbindungen bedient. Angesichts der Tatsache, daß die von uns angenommenen Bausteine zellmögliche Verbindungen sind, daß die Reaktionen unter zellmöglichen Bedingungen mit sehr guter, oft mit praktisch quantitativer Ausbeute verlaufen, und daß schließlich die Geschwindigkeit dieser Reaktionen so groß ist, daß sie wohl sicher mit anderen Umwandlungen der Bausteine in der Zelle, wie Reduktion und Oxydation,

³²⁾ Vgl. dazu die kritischen Betrachtungen der Arbeit (17).

konkurrieren können³³⁾, scheint uns gegen die Ansicht, daß unsere Synthesen tatsächlich den von der Pflanzenzelle beschrittenen Weg darstellen, kein entscheidender Einwand möglich zu sein. Ein positiver Beweis für die Richtigkeit unserer Ansicht liegt andererseits nicht vor; er ist, wie wir von vornherein betont haben (53), in jedem einzelnen Falle nur durch Versuche, z. B. Fütterungsversuche, an der lebenden Zelle zu erbringen. Solche Versuche stoßen aber noch auf Schwierigkeiten, die z. T. noch unüberwindlich erscheinen und hier nicht diskutiert werden sollen. Ganz einerlei aber, wie sie ausfallen werden: sicher ist, daß der organische Chemiker von der Zelle lernen kann. Und zwar geht die hier geschilderte Entwicklung, wenn man sie einmal nur mit den Augen des reinen Chemikers betrachtet, dahin, daß die synthetischen Methoden der organischen Chemie, die meist mit energisch wirkenden Katalysatoren, wie konz. Säuren und Alkalien, und bei hoher Temperatur arbeiten, ergänzt werden durch synthetische Methoden, die der lebenden Zelle abgelauscht sind. Diese neuen Methoden sollen und werden die bisher bewährten synthetischen Methoden sicherlich nicht verdrängen; das können sie schon deshalb nicht, weil die Ausgangsmaterialien der Synthesen unter physiologischen Bedingungen heute meist noch verhältnismäßig schwer zugänglich sind. Sie werden sie aber sicherlich in wesentlichen Punkten ergänzen, insbes. dann, wenn es sich um die Synthese besonders empfindlicher organischer Verbindungen handelt.

Schrifttum.

- (1) A. Orehoff u. G. Menschikoff, Ber. dtsch. chem. Ges. **64**, 266 [1931]. — (2) C. Mannich, Die Synthese der Alkalioide in und außerhalb der Pflanze. Auszug in den Mitt. Dtsch. Pharmaz. Ges. **5**, 93 [1928]. — (3) Vgl. z. B. F. G. Fischer, I. Ertel u. K. Löwenberg, Ber. dtsch. chem. Ges. **64**, 30 [1931]. — (4) E. Späth u. F. Kuffner, ebenda **68**, 1745 [1935]. — (5) Ebenda **68**, 496 [1935]. — (6) Ebenda **69**, 378 [1936]. — (7) Ebenda **27**, 2723 [1894]; vgl. ferner C. F. Cross, E. J. Bevan u. C. Beadle, ebenda **26**, 2523 [1893]; W. N. Haworth, diese Ztschr. **40**, 1019 [1927]. — (8) Vgl. F. Ehrlich, Cellulosechem. **11**, 164 [1930]; vgl. ferner E. Schmidt u. Mitarb., Glucose- und Galaktoseanteil des Holzes, ebenda **10**, 126 [1929], **11**, 49 [1930], **12**, 66 [1931]. — (9) E. Salkowski u. C. Neuberg, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **36**, 261 [1902], **37**, 466 [1903]. — (10) G. Hahn u. O. Schales, Ber. dtsch. chem. Ges. **68**, 25 [1935]. — (11) Vgl. E. Späth, F. Kuffner u. F. Keszler, ebenda **69**, 378 [1936], **70**, 1017 [1937]. — (12) G. Hahn u. K. Stiehl, ebenda **69**, 2627 [1936]. — (13) Liebigs Ann. Chem. **497**, 7 [1932]. — (14) Ber. dtsch. chem. Ges. **57**, 1243, 1678 [1924]; Mh. Chem. **52**, 129 [1929]; Ber. dtsch. chem. Ges. **62**, 2244 [1929]; Mh. Chem. **55**, 352 [1930]. — (15) Ber. dtsch. chem. Ges. **62**, 2246 [1929]. — (16) Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **189**, 121 [1930], **193**, 88 [1930]. — (17) C. Schöpf u. K. Thierfelder, Liebigs Ann. Chem. **518**, 127 [1935]. — (18) Ebenda **518**, 1 [1935]. — (19) Noch unveröffentlicht. — (20) Vgl. G. Trier: Die Alkalioide, Bornträger, Berlin 1931. — (21) A. Orehoff u. R. Konowalowa, Ber. dtsch. chem. Ges. **67**, 1153 [1934]. — (22) Mercks Jber. **47**, 53, Anm. 1 [1933]. — (23) J. chem. Soc. London **111**, 762 [1917]. — (24) Ebenda **111**, 876 [1917]. — (25) F. L. Pyman u. W. C. Reynolds, ebenda **93**, 2077 [1908]. — (26) Ebenda **115**, 486, 501 [1919]. — (27) O. Wolfs u. H. Hromatka, Mercks Jber. **47**, 45 [1934]; Chem. Ztrbl. 1934, II, 1307. — (28) R. Ch. Menzies u. R. Robinson, J. chem. Soc. London **125**, 2163 [1924]. — (29) H. Wieland u. M. Ishimasa, Liebigs Ann. Chem. **491**, 14 [1931]. — (29a) Helv. chim. Acta **17**, 992 [1934]. — (29b) J. Meisenheimer

³³⁾ Diese Aussage ist natürlich gefühlsmäßig. Wollte man zu sicheren Aussagen kommen, so müßte man einmal die Reaktionsgeschwindigkeit der obigen Reaktionen messen, andererseits feststellen, wie rasch die Bausteine in der betreffenden Zelle, in der die Synthese der Alkalioide erfolgt, andersartigen Umwandlungen anheimfallen. Da letzteres noch nicht möglich ist, so ist zurzeit nur diese qualitative Aussage möglich.

- u. E. Mahler, Liebigs Ann. Chem. **462**, 301 [1928]. — (30) 5. Pedler Lecture, „Synthesis in Biochemistry“, J. chem. Soc. London **1936**, 1082. — (31) Liebigs Ann. Chem. **513**, 190 [1934]. — (32) „Dic Alkaloid“ 1. Auflage, 1910, S. 307. — (33) Vgl. den Vortrag von G. Barger, IX Congreso Internacional de Química Pura y Aplicada, Conferencias de Introducción, Madrid 1934, S. 177. — (34) G. Heyl, Arch. pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. **239**, 459 [1901], **266**, 668 [1928]; E. Späth, Ber. dtsch. chem. Ges. **62**, 1021 [1929]. — (35) A. Orechoff u. N. Proskurnina, ebenda **66**, 841 [1933], **67**, 878 [1934]; E. Späth, A. Orechoff u. F. Kuffner, ebenda **67**, 1214 [1934]. — (36) E. Späth u. P. L. Julian, ebenda **64**, 1131 [1931]. — (37) G. Hahn u. K. Stiehl, ebenda **69**, 2627 [1936]. — (38) E. Späth u. E. Kruta, Mh. Chem. **50**, 341 [1928]; vgl. ferner Ber. dtsch. chem. Ges. **62**, 1024 [1929]. — (39) R. Robinson u. S. Sugawara, J. chem. Soc. London **1932**, 789; C. Schöpf u. K. Thierfelder, Liebigs Ann. Chem. **497**, 22 [1932]. — (40) F. Faltis, K. Kadiera u.

- F. Doblhammer, Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 1269 [1936]. — (41) G. Hahn u. H. Ludewig, ebenda **67**, 2031 [1934]. — (42) G. Hahn, L. Bärwald, O. Schales u. H. Werner, Liebigs Ann. Chem. **520**, 107 [1935]. — (43) Ebenda **523**, 1 [1936]. — (44) E. Späth, F. Kuffner u. N. Platz, Ber. dtsch. chem. Ges. **68**, 699 [1935], **69**, 255 [1936]. — (45) O. Neubauer u. K. Fromherz, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **70**, 348 [1910]; vgl. ferner F. Ehrlich, Ber. dtsch. chem. Ges. **40**, 1046 [1907]. — (46) Y. Kotake u. Mitarb., Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **195**, 139 [1931], **214**, 1 [1933], **243**, 237 [1936]. — (47) A. Ellinger u. Z. Matsuoka, ebenda **109**, 261 [1920]. — (48) A. Ellinger, Ber. dtsch. chem. Ges. **37**, 1805 [1904]; Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **43**, 336 [1904]. — (49) E. Späth u. Fr. Keszler, Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 384 [1936]. — (50) Vgl. die leichte Racemisierbarkeit des Pellotins: E. Späth u. Fr. Keszler, ebenda **69**, 755 [1936]. — (51) Biochem. Z. **286**, 319 [1936]. — (52) Helv. chim. Acta **19**, 519 [1936]. — (53) Liebigs Ann. Chem. **497**, 6 [1932]. [A. 92.]

VERSAMMLUNGSBERICHTE

Deutsche mineralogische Gesellschaft.

Tagung in Idar-Oberstein und in Aachen vom 16. bis 21. August.

K. Chudoba, Bonn: „Isotropisierung und Rekristallisation im Zirkon.“

Während Zirkon, $ZrSiO_4$, normalerweise mit einer Dichte von $4,7 \text{ g/cm}^3$ vorkommt, wurden einzelne Zirkonvorkommen mit wesentlich geringerer Dichte beobachtet. Es werden Zirkone beschrieben mit einer Dichte von $4,15-4,7$, bei denen das Zirkongitter durch Einlagerung einer amorphen Substanz (SiO_2) stark gestört zu sein scheint. Zirkone mit einer noch geringeren Dichte (3,975) enthalten neben amorpher Substanz im wesentlichen noch ZrO_2 -Reste. Die Zirkone mit der kleinsten Dichte (3,942) sind völlig isotrop und ergeben kein Debye-Scherrer-Diagramm mehr. Es wird vermutet, daß die völlige Zerstörung und Isotropisierung des Zirkongitters unter dem Einfluß radioaktiver Strahlen erfolgt ist. Rückbildung des Gitters und Rekristallisation werden bei Erhitzen auf 1500° beobachtet, wobei die Dichte wieder entsprechend ansteigt.

E. Kordes, Leipzig: „Untersuchungen über die Eigenschaften von Metalloxyden im glasigen Zustand.“

Lichtbrechung und Dichte von Boratschmelzen werden gemessen und durch Extrapolation daraus Daten für PbO , CdO , ZnO , As_2O_3 , Sb_2O_3 , TiO_2 , BaO abgeleitet.

G. Strunz, Berlin: „Zur Klassifikation der Silicate.“

Das gebräuchliche Einteilungsprinzip der Silicate geht auf Strukturuntersuchungen der Braggschen Schule zurück und ist von Náray-Szabó, Machatschki und Schiebold ausgebaut worden. Es beruht darauf, daß das Si-Ion in allen Silicatstrukturen tetraedrische Sauerstoffkonfiguration einnimmt. Je nachdem, ob diese Tetraeder durch gegenseitige Verknüpfung ein Raumwerk, Schichten oder Ketten bilden, oder ob sie voneinander isoliert sind, unterscheidet man Raumgerüst-, Schichten-, Ketten- oder Inselstrukturen. Dieses Grundprinzip wird vom Vortragenden beibehalten; es wird erweitert durch Berücksichtigung der anderen Kationen, die eine ähnliche koordinative Aktivität haben wie das Si und analoge Tetraederverknüpfungen bilden können (Al, Ge, P, As, Be). Es wird eine anschauliche Schreibweise der chemischen Formeln vorgeschlagen, bei der die Kationen mit der Viererkoordination und die am Tetraedernetzwerk beteiligten Anionen (O, OH, F) in einer eckigen Klammer zusammengefaßt werden, während alles übrige, allenfalls unter Angabe der Koordinationszahl, außerhalb, rechts der Klammer geschrieben wird. Beispiel: Beryll $[Be_3Si_4O_{18}]Al_2$. Das hier in Sechserkoordination befindliche Al steht außerhalb der eckigen Klammer.

W. Eitel, Berlin-Dahlem: „Über die Klinkermineralien im Zement.“

Die Gleichgewichtsuntersuchungen im Vierstoffsystem $CaO \cdot SiO_2 \cdot Al_2O_3 \cdot Fe_2O_3$ haben die Auffassungen über die im Zement vorliegenden Klinkermineralien besonders in quanti-

tativer Hinsicht auf eine neue Grundlage gestellt. Es wird über Messungen von E. Radczewski und H. E. Schwiete berichtet, die mittels Integrationstisch die Zusammensetzung technischer Zementklinker in bezug auf die wichtigsten Komponenten ($3CaO \cdot SiO_2$, $2CaO \cdot SiO_2$) und sog. Grundmasse mit $4CaO \cdot Al_2O_3 \cdot Fe_2O_3$ mit guter Genauigkeit bestimmt haben. Im wesentlichen stimmten die Ergebnisse mit den neuesten Mineralberechnungsformeln überein.

W. Büssel, Berlin-Dahlem: „Über die Struktur des Tetracalciumaluminatferrits.“

Tetracalciumaluminatferrit $4CaO \cdot Al_2O_3 \cdot Fe_2O_3$, der Träger des Eisens im Portlandzement, geht aus dem Dicalciumferrit $2CaO \cdot Fe_2O_3$ durch isomorphen Ersatz der Hälfte des Eisens durch Aluminium hervor. Die Struktur macht verständlich, daß nur die Hälfte des Eisens ersetzt werden kann; $2CaO \cdot Fe_2O_3$ enthält nämlich zwei Arten von Fe-Ionen, eine in oktaedrischer und eine in tetraedrischer Sauerstoffkoordination. Aus Raumerfüllungsgründen kann nur die zweite Art ersetzt werden. Eine dem $2CaO \cdot Fe_2O_3$ analoge Verbindung $2CaO \cdot Al_2O_3$ existiert demnach nicht. Die locker gepackte Tetraederschicht vermag geringe Mengen MgO (bis 2 Gew.-%) ins Gitter einzulagern, wobei die bräunliche Farbe des $4CaO \cdot Al_2O_3 \cdot Fe_2O_3$ in Olivgrün umschlägt. Da Portlandzement immer MgO enthält, ist das im Klinker enthaltene $4CaO \cdot Al_2O_3 \cdot Fe_2O_3$ olivgrün gefärbt und teilt seine Farbe dem ganzen Klinker mit.

NEUE BUCHER

Julius Ruska und die Geschichte der Alchemie. Mit einem vollständigen Verzeichnis seiner Schriften. Festgabe zu seinem 70. Geburtstage am 9. Februar 1937. Heft 19 der „Abhandlungen zur Geschichte der Medizin und der Naturwissenschaften“, herausgegeben von P. Diepgen, J. Ruska, J. Schuster, W. Artelt. I.: R. Winderlich, Verschüttete und wieder aufgegrabene Quellen der Alchemie des Abendlandes. II.: Chronologisches Verzeichnis der Arbeiten Julius Ruskas. Verlag Dr. Emil Ebering, Berlin 1937.

Als Festgabe zur Vollendung des 70. Geburtstages spricht der Oldenburger Chemiehistoriker Winderlich in knappen und wohlgelegenen Worten über das Lebenswerk Julius Ruskas. Unser Wissen von der Alchemie, ihren Quellen und ihrem Werden erfuhr durch die viel zu wenig beachteten Arbeiten Ruskas eine entscheidende Weitung, Vertiefung und grundsätzliche Klärung. Bereits die Nachforschung nach den Quellen für das „Steinbuch des Aristoteles“ führt Ruska zu dem für ihn entscheidenden Fragenkreis: auf welchem Wege haben die ursprünglich ungelehrten Araber ihr Wissen aufgenommen? 1921 entdeckt er in Göttingen eine bisher unbeachtet gebliebene arabische Handschrift, in der er das Hauptwerk des *ar-Razi* erkennt. Damit nähert er sich dem Höhepunkt seiner wissenschaftlichen Erkenntnis: daß nicht die Griechen, sondern die Araber den lateinischen Westen mit der Alchemie bekanntgemacht haben, und daß sie ihr Wissen der syro-persischen Bildung des nordöstlichen Iran verdanken, in der