Dieses Phänomen ließe sich so deuten, daß die Monokieselsäure die Phosphorsäure durch Umesterung verdrängt. Wenn der entstehende Kieselsäureester ebenfalls hydrolysiert wird, beschleunigt die Kieselsäure lediglich „katalytisch" den Zerfall der Ribonucleinsäure[20]). Hand in Hand mit der Erhöhung der Leitfähigkeit nimmt die Phosphorsäure in der Lösung zu. Dies läßt sich analytisch verfolgen (s. Tabelle 4).

Lösungsmittel	mg% Si i. L. M.	Versuchs-dauer	Porenweite des Filters	mg% P im Filtrat*)
Wasser	—	9 Tage	< 5 mμ	2,4
Quarzwasser ..	4,5	9 Tage	< 5 mμ	3,1
Wasser	—	3 Tage	~ 10 mμ	2,8
Monokiesel-säure-Lösung	4,2	3 Tage	~ 10 mμ	4,4
Wasser (p_H 8,6)	—	9 Tage	~ 10 mμ	1,5
Natriumsilicat-Lösung (p_H 8,8)	4,9	9 Tage	~ 10 mμ	1,3

*) Einwaage je 100 mg Ribonucleinsäure mit 8,8 mg P in 200 cm³ Lösungsmittel. Völlige Hydrolyse → 4,4 mg% im Filtrat.

Tabelle 4

Gehalt der Ultrafiltrate an Phosphorsäure bei der Hydrolyse der Ribonucleinsäure in Wasser und Monokieselsäurelösung bei 37 °C

Wenn es richtig ist, daß die Phosphorsäure durch die Kieselsäure verdrängt wird, müßte ein Zusatz von Phosphorsäure den Vorgang im Sinne des Massenwirkungsgesetzes abschwächen oder gänzlich unterbinden. Dies ist in der Tat der Fall. Setzt man dem gemessenen System Dinatriumphosphat zu, so wird sowohl die Hydrolyse der Ribonucleinsäure in Wasser zurückgedrängt als auch die steigernde Wirkung der Monokieselsäure unterbunden. Bild 7 und 8 zeigen den Verlauf der Leitfähigkeit der Ribonucleinsäure bei 75 und 83 °C. Die zugesetzte Menge Natriumphosphat entsprach 34 mg% H_3PO_4, das p_H lag bei 6,5.

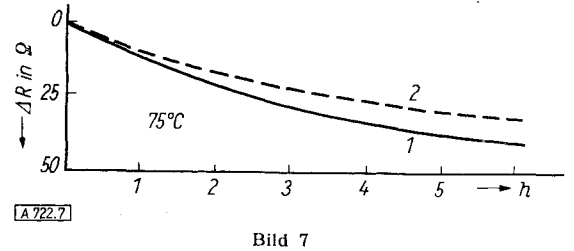


Bild 7

Verlauf der Leitfähigkeit der Ribonucleinsäure-Lösung. Zusatz: 115 mg $Na_2HPO_4 \cdot 12\ H_2O$; Kurve 1: Quarzwasser mit 8,4 mg% SiO_2; Kurve 2: Wasser; ΔR nach 5 h: 8 Ω

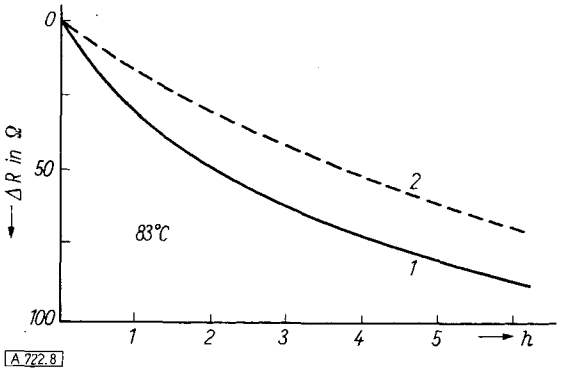


Bild 8

Verlauf der Leitfähigkeit der Ribonucleinsäure-Lösung. Zusatz: 115 mg $Na_2HPO_4 \cdot 12\ H_2O$. Kurve 1: Quarzwasser mit 8,4 mg% SiO_2; Kurve 2: Wasser; ΔR nach 5 h: 20 Ω

Im Anschluß an die von uns *in vitro* gemachten Beobachtungen haben wir Herrn Prof. *Hj. Staudinger* zu entsprechenden Versuchen im physiologisch-chemischen Sinne angeregt. Er hat untersucht, inwieweit meßbare Zellfunktionen, insbes. die Zellatmung, durch Monokieselsäure geschädigt werden[21]).

Unsere Versuchsergebnisse rechtfertigen es, eine Theorie zu formulieren, nach der Silicose auf einem Antagonismus Phosphorsäure-Kieselsäure im Organismus beruht. Wird in den Phosphor-haltigen Verbindungen der Zelle Phosphorsäure durch Kieselsäure verdrängt (wobei offen bleibt, ob diese eingebaut wird), so entartet diese und wird funktionsuntüchtig. Normalerweise wirkt der bedeutende Überschuß an PO_4^{3-}-Ionen im flüssigen Medium des Organismus einer Kieselsäure-Wirkung entgegen, wird jedoch durch Einatmen von Quarzstaub ein ständiger Lieferant für echt gelöste Kieselsäure geschaffen, so kann diese Verbindung lokal überwiegen, die Phosphorsäure verdrängen und damit eine Schädigung hervorrufen.

Da der Versuch *in vitro* zeigt, daß zusätzliche PO_4^{3-}-Ionen dem Massenwirkungsgesetz entsprechend der Kieselsäure entgegenwirken, ergibt sich ein Hinweis für die Therapie bzw. Prophylaxe. Möglicherweise kann das Einatmen eines Phosphat-Aerosols einen positiven Effekt zeitigen.

Eingegangen am 24. Februar 1956 [A 722]

[20]) *E. Bamann* und Mitarb. zeigten, daß Dephosphorylierung von Nucleotiden durch Cer- und Lanthanhydroxyd katalytisch beeinflußt wird; *E. Bamann, F. Fischler* u. *E. Trapmann*, Biochem. Z. *325*, 413 und *326*, 89 [1954].

[21]) *Hj. Staudinger* u. *W. Kersten*, Naturwissenschaften *43*, 68 [1956].

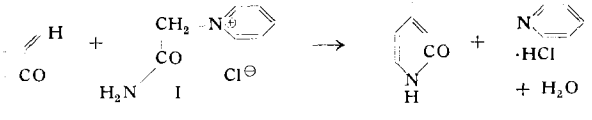
Zuschriften

Synthese des Nicotellins

Von Doz. Dr. J. THESING
und Dipl.-Chem. ALFRED MÜLLER
Aus dem Institut für Organische Chemie der T.H. Darmstadt

Für das von *A. Pictet* und *A. Rotschky*[1]) entdeckte Tabak-Nebenalkaloid Nicotellin ist kürzlich von *F. Kuffner* und Mitarbeitern[2]) die Konstitution eines 2,4-Bis-[pyridyl-(3)]-pyridins (VIII) gesichert worden. Wir beschreiben nachstehend die erste Synthese dieses Alkaloids, die zugleich die durch Abbauversuche ermittelte Konstitution des Nicotellins (VIII) bestätigt.

Wir verwendeten hierzu eine von uns ausgearbeitete neue Methode zur Darstellung von α-Pyridonen, bei der man α,β-ungesättigte Carbonyl-Verbindungen (oder Mannich-Basen aus Ketonen[3])) mit N-Acetamidopyridinium-chlorid (I) zu α-Pyridonen umsetzt[4]).



3-Acetyl-pyridin (II)[5]) und Nicotinaldehyd (III) als Ausgangsmaterial wurden in wäßrig-alkalischer Lösung zum α,β-ungesättigten Keton IV kondensiert (s. S. 578). IV lagert nun in Gegenwart von Alkali die reaktivierte[6]) Methylen-Gruppe des N-Acetamidopyridinium-chlorids (I) im Sinne einer *Michael*-Kondensation zum nicht in Substanz isolierten Additionsprodukt V[7]) an, das sich schon beim Erwärmen in essigsaurer alkoholischer Lösung zum Pyridon VI vom Fp 282 °C cyclisiert (Ausbeute: 80% d.Th.).

Dieses Pyridon ließ sich nun nach bekannten Methoden durch Erhitzen mit Phosphoroxychlorid auf 160 °C in das Chlornicotellin

[1]) Ber. dtsch. chem. Ges. *34*, 696 [1901]; *A. Pictet*, Arch. pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. *244*, 388 [1906].

[2a]) *F. Kuffner* u. *E. Kaiser*, Mh. Chem. *85*, 896 [1954]; [b]) *F. Kuffner* u. *N. Faderl*, ebenda *87*, 71 [1956].

[3]) Vgl. *J. Thesing*, diese Ztschr. *68*, 338 [1956].

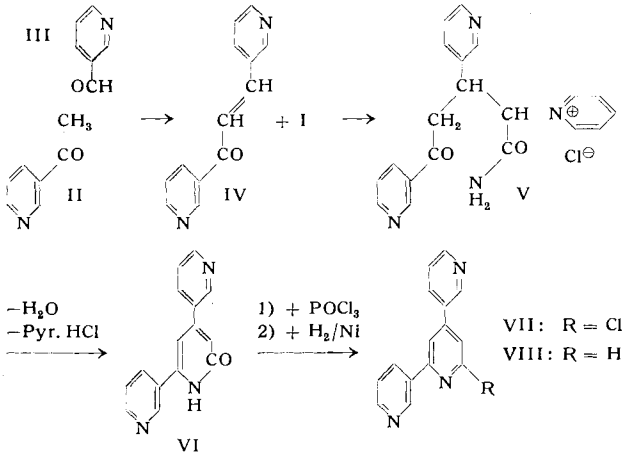
[4]) Wir werden über diese Methode demnächst ausführlich berichten.

[5]) Dargestellt nach *F. B. LaForge*, J. Amer. chem. Soc. *50*, 2477 [1928].

[6]) Vgl. *F. Kröhnke*, diese Ztschr. *65*, 605 [1953].

[7]) Offenbar entsteht im alkalischen Medium zuerst ein Betain; wir werden auf den Mechanismus dieser Umsetzung noch eingehen.

VII vom Fp 206 °C überführen, das bei der Hydrierung mit *Raney*-Nickel bei 50 °C und 100 atm Wasserstoff-Druck sowie Anwesenheit von Natriumalkoholat das Terpyridyl VIII[8]) vom



Fp 147–148 °C lieferte. Die so erhaltene Base sowie ihr Pikrat (Fp 216–217 °C) gaben mit authentischem[9]) Nicotellin bzw. dessen Pikrat[2a]) vom gleichen Fp keine Schmelzpunktserniedrigungen.

Der Badischen Anilin- und Sodafabrik sowie Herrn Prof. Dr. Cl. Schöpf sind wir für die freundliche Förderung dieser Arbeit sehr zu Dank verpflichtet.

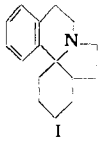
Eingegangen am 21. Juli 1956 [Z 368]

Synthese des 15,16-Dimethoxy-erythrinans

Von Dozent Dr. A. MONDON

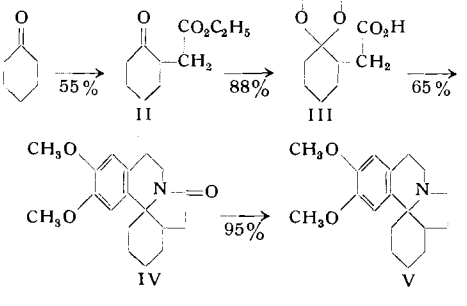
Institut für organische Chemie der Universität Kiel

Das Grundgerüst I der aromatischen Erythrina-Alkaloide – das Erythrinan – wurde vor einigen Jahren durch die schöne Synthese von *Belleau*[1]) zugänglich. Die tertiäre Base kann nicht unmittelbar durch Abbau aus den Naturstoffen gewonnen werden, daher ist der letzte Beweis für die ungewöhnliche Spiran-Struktur der Erythrina-Alkaloide durch den Vergleich mit synthetischem Material noch nicht erbracht. Werden zwei Methoxyl-Gruppen in den aromatischen Ring des Erythrinans eingeführt, so entsteht ein Derivat, das mit natürlichen Abbauprodukten aus aromatischen Erythrina-Alkaloiden[2]) verglichen werden kann. Entgegen der Erwartung ist die Synthese von *Belleau* in dieser Richtung bisher nicht erweitert worden.



I

Das zu dem Vergleich erforderliche Derivat, das 15,16-Dimethoxy-erythrinan (V) läßt sich ganz einfach über folgende Synthese aus Cyclohexanon aufbauen:



Die Schlüsselverbindung der Synthese ist Cyclohexanon-2-essigsäureäthylester (II), der nach dem Enamin-Verfahren von *Stork*[3]) aus Cyclohexanon bequem zugänglich ist; die Ausbeute beträgt 55 % d.Th. über beide Stufen[4]). Durch Ketalisierung mit Äthylenglykol und alkalische Verseifung erhält man die Cycloketalsäure III, die mit β-3,4-Dimethoxy-phenyläthylamin erhitzt Wasser und Äthylenglykol abspaltet und das tetracyclische Spirolactam IV liefert (Fp 118 °C).

Auch die Ester der Cycloketalsäure III lassen sich direkt zu dem Lactam IV umsetzen; hierbei ist die Verwendung von aktivierten Estern, z. B. des Cyanomethylesters[5]) vorteilhaft, da man in Lösungsmitteln bei Temperaturen unter 100 °C arbeiten kann.

Das Lactam IV wird durch Lithium-aluminiumhydrid fast quantitativ zum 15,16-Dimethoxy-erythrinan (V) reduziert. Die ölige, tertiäre Base (Kp 110 °C/10^{-4} Torr) läßt sich vorzüglich durch ihr Perchlorat (Fp 250 °C), ihr Pikrat (Fp 181 °C) und ihr Jodmethylat (Fp 200 °C) charakterisieren.

β-Phenyläthylamin und Cyclohexanon-2-essigsäureäthylester (II) können durch Erhitzen mit Polyphosphorsäure – unter den von *Belleau* angegebenen Bedingungen[1]) – direkt zu einem Vierring-lactam cyclisiert und mit Lithium-aluminiumhydrid zum Erythrinan(I) reduziert werden. Überträgt man das Verfahren auf das β-3,4-Dimethoxy-phenyläthylamin, so läßt sich keine Spur des Lactams IV nachweisen. Die Empfindlichkeit der Dimethoxy-Base gegenüber heißer Polyphosphorsäure, die z. B. auch vom Veratrol bekannt ist, dürfte die Ursache sein, daß die Synthese von *Belleau* unter diesen Ringschlußbedingungen nicht erweiterungsfähig ist.

Die Spaltung des 15,16-Dimethoxy-erythrinans in die optisch aktiven Komponenten und die Übertragung des neuen Ringschlußverfahrens auf Verbindungen, die für die Totalsynthese der aromatischen Erythrina-Alkaloide geeignet erscheinen, wird bearbeitet.

Eingegangen am 27. Juli 1956 [Z 372]

Zur Kenntnis der Adenosinphosphate

Von Dr. H. GOMAHR, Dr. W. MIEDREICH und Dr. A. REUTER

Battelle-Institut e. V., Frankfurt/Main

Im Laufe von Arbeiten über Nucleinsäuren wurden im Battelle-Institut phosphorsaure Salze des Adenosins hergestellt. Dabei erhielten wir in hoher Reinheit zwei Modifikationen eines Monoorthophosphats, die sich durch Schmelzpunkt, Infrarotspektrum und Kristallstruktur unterscheiden.

Diese beiden Salze wurden in guter Ausbeute erhalten durch Umsetzen von äquivalenten Mengen Phosphorsäure mit Adenosin in wäßrigem Milieu und anschließende Fällung mit organischen Lösungsmitteln (z. B. Aceton), lediglich durch Variation der Versuchsbedingungen (z. B. der Konzentration). N- und P-Bestimmungen zeigten, daß es sich um Monoorthophosphate handelt. Durch einfaches Umlösen lassen sich beide Formen ineinander umwandeln. Die Schmelzpunkte liegen bei 196 °C und 188 °C (unkorr.), wobei die hochschmelzende Form durch Fällung einer Lösung von 5,0 g Adenosin „Merck" (Fp = 227–230 °C) in 100 ml

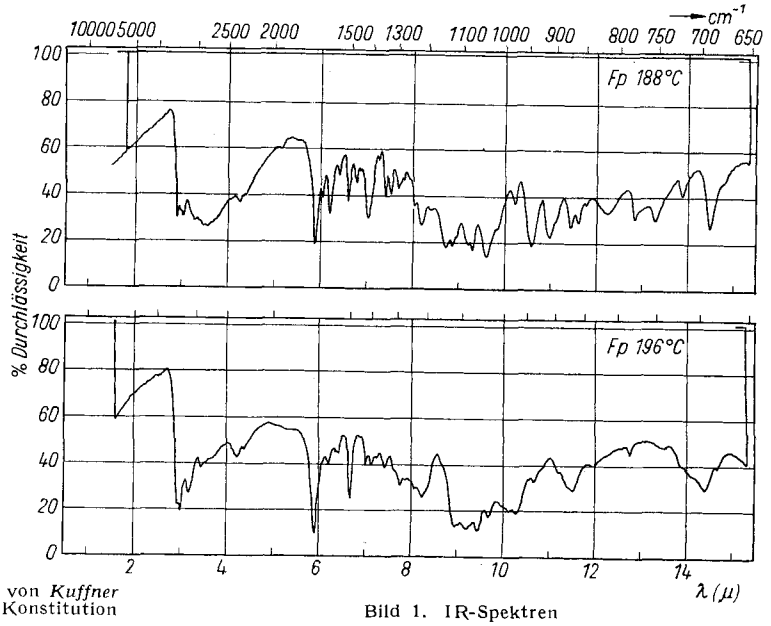


Bild 1. IR-Spektren

[8]) Wie *Kuffner* u. *Faderl*[2b]) festgestellt haben, ist die von *Kuffner* u. *Kaiser*[2a]) dargestellte Substanz der angeblichen Konstitution VIII ein Gemisch verschiedener Pyridin-Derivate.

[9]) Für die Überlassung eines Nicotellin-Präparates von Dr. *E. Noga* danken wir Herrn Prof. *Schöpf*, der dieses Original-Präparat Herrn Priv.-Doz. Dr. *F. Kuffner*, Wien, verdankt.

[1]) *B. Belleau*, J. Amer. chem. Soc. *75*, 5765 [1953].

[2]) *M. Carmack, B. C. McKusick* u. *V. Prelog*, Helv. chim. Acta *34*, 1601 [1951].

[3]) *G. Stork, R. Terell* u. *J. Szmuszovicz*, J. Amer. chem. Soc. *76*, 2029 [1954].

[4]) Vgl. *G. Zander*, Diplomarbeit, Kiel 1956.

[5]) *R. Schwyzer, M. Feurer, B. Iselin* u. *H. Kägi*, Helv. chim. Acta *38*, 80 [1955].