

Isostrychnin, Braunstein und schweflige Säure.

1 g Isostrychnin löste man eben in 120 ccm Wasser durch Einleiten von Schwefeldioxyd. Nach Zufügung von 7 g gefälltem Mangandioxyd bei 20° entstand wieder eine klare Lösung, die weder durch Abkühlen, noch nach dem Einengen Krystalle abschied außer anorganischen Salzen. Doch ließ sich ihr durch Chloroform kein Isostrychnin mehr entziehen. Auch nach Entfernung des Mangansulfats durch Baryt erhielt man nur in Wasser leicht lösliche amorphe, jedoch stark schwefelhaltige Stoffe.

Oxydation des Isostrychnins.

2 g getrocknete Substanz in 200 ccm reinem Aceton versetzte man bei 0° nach und nach mit 3 g Permanganat, indem man mit Glasperlen durchschüttelte. Der Manganschlamm wurde wie sonst mit schwefliger Säure und Chloroform aufgearbeitet. Der orangegelbe Rückstand des Auszuges war nicht krystallisierbar.

Bei einem anderen Versuch extrahierte man den Schlamm mit Eiswasser, neutralisierte (evtl. nach dem Aussehütteln mit Chloroform) durch Essigsäure und fällte mit Bleiacetat. Dieses gab im Gegensatz zu anderen Metallsalzen einen Niederschlag bräunlicher Nadeln (0.24—0.3 g), die aber stets amorphe Flocken enthielten, ob man kalt oder heiß oder fraktioniert fällte. In heißem Wasser sehr schwer löslich, gingen sie beim Umlösen daraus zum größten Teil verloren, ohne daß der Rest rein wurde.

Das lufttrockne Rohprodukt, das chlorfrei war, aber viel Stickstoff enthielt, verlor bei 100° und 15 mm 9.33%. Das wasserfreie Salz enthielt: C 25.37, H 1.68, Pb 52.1%. Die Formel $C_{17}H_{12}O_8N_2Pb_2$ (786.4) verlangt C 25.94, H 1.53, Pb 52.70%.

348. Erich Radde: Über Abkömmlinge von Aminoaldehyden.

[Aus d. Berliner Univ.-Laborat.]

(Eingegangen am 19. September 1922.)

Aminoaldehyde der aliphatischen Reihe sind schwer zugänglich: Zu ihrer Darstellung haben E. Fischer, C. Haries, C. Neuberg, G. W. Heimrod, Th. Curtius und einige später erwähnte Autoren Verfahren angegeben.

Ich habe versucht, zu dieser Körperklasse zu gelangen durch Reduktion von Aminosäuren, deren Aminogruppe durch die Phthalylgruppe geschützt war. Letztere sollte nach vollendeteter Reaktion wieder abgespalten werden. Die benutzten Methoden der Reduktion sind im Folgenden unter I—VII kurz erwähnt, von denen nur die letzte zu Phthalimido-aldehyden geführt hat: Ihre Aufspaltung ist aber nicht gelungen.

I. Ähnlich wie α -Oxysäuren durch Schwefelsäure zu Aldehyden gemäß der Gleichung: $X.CH(OH).COOH = X.CH(O) +$

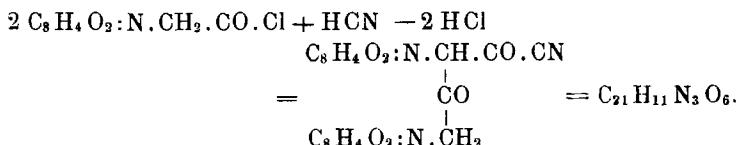
$\text{CO} + \text{H}_2\text{O}$ aufgespalten werden, sollten aus Phthalimido- α -oxysäuren Phthalimido-aldehyd entstehen. Nach Mitteilung des Hrn. Geh. Rat Gabriel geben in der Tat Phthalimido- α -oxy-propion- und -buttersäure, $\text{C}_8\text{H}_4\text{O}_2 \cdot \text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CO}_2\text{H}$ und $\text{C}_8\text{H}_4\text{O}_2 \cdot \text{N} \cdot [\text{CH}_2]_2 \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CO}_2\text{H}^1$, die er aus den betreffenden bromierten Säuren durch Behandlung mit Silbernitrat und Kaliumacetat herstellte, mit Schwefelsäure bei 100° etwa 80% der berechneten Menge Kohlenoxyd, aber aus dem dunklen Rückstand war nichts zu isolieren. Ebensowenig Erfolg brachte die Verwendung von Phosphorsäure, Thionylchlorid oder Chlorwasserstoff statt der Schwefelsäure.

II. Da nach W. Sonn und Müller²) das Anilid der Benzoesäure über das Imidchlorid durch Reduktion mit Zinnchlorür schließlich Benzaldehyd ergibt, wurden analoge Versuche mit Phthalyl-glycylanilid, $\text{C}_8\text{H}_4\text{O}_2 \cdot \text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$, ange stellt. Zur Gewinnung des letzteren bringt man ätherische Lösungen von Phthalyl-glycylchlorid und Anilin unter Kühlung zusammen, saugt den Brei ab, wäscht ihn mit Wasser und krystallisiert das Ungelöste aus 5—6 Tln. Alkohol um. Das Anilid bildet Nadelbüschel vom Schmp. 227° und löst sich in heißem Wasser. (Analyse.) Zur Überführung in Phthalyl-glycylanilid-chlorid, $\text{C}_8\text{H}_4\text{O}_2 \cdot \text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}(\text{Cl}) \cdot \text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$, wird es (2.8 g) feingepulvert in 20 ccm Benzol mit 2.1 g Pentachlorphosphor auf 75° erwärmt, die Lösung im Vakuum verdunstet und der bald erstarrte Rückstand aus Ligroin in Nadeln vom Schmp. ca. 90° erhalten (Analyse).
-- Die Reduktion des Imidchlorids mit Zinnchlorür mißlang.

III. Eine Säure kann nach Claisen³) und Mauthner⁴) über ihr Cyanid gemäß dem Schema: $\text{X} \cdot \text{CO} \cdot \text{CN} \rightarrow \text{X} \cdot \text{CO} \cdot \text{COOH} \rightarrow \text{X} \cdot \text{CH} \cdot \text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_5 + \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \rightarrow \text{X} \cdot \text{CHO}$ zum Aldehyd werden. Ich versuchte daher das Cyanid des Phthalyl-glycins, $\text{C}_8\text{H}_4\text{O}_2 \cdot \text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{CN}$ zu gewinnen, indem ich 3 g Phthalyl-glycylchlorid in 30 ccm Äther mit 2 ccm absol. Blausäure versetzte und 8 ccm Pyridin unter Eiskühlung eintropfte. Nach 10 Min. langem Schütteln ließ man das Gemisch über Nacht stehen, sog den Niederschlag ab, wusch ihn mit verd. Salzsäure und krystallisierte ihn aus 5 Tln. Eisessig um. Die dabei erhaltenen Nadelsterne schmelzen bei 203.5 — 205.5° unter Zerfall und sind nicht das erwartete Cyanid $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_3\text{N}_2$, sondern haben die Formel $\text{C}_{21}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_6$ (Analysen), die sich wie folgt deuten läßt:

¹⁾ Gabriel, B. 40, 2648 [1907]; Gabriel und Colman, B. 41, 514 [1908]; E. Fischer, B. 34, 2902 [1901]; 43, 3273 [1910].

²⁾ B. 52, 1927 [1919]. ³⁾ B. 31, 1024 [1898]. ⁴⁾ B. 41, 920 [1908].



Das einfache Cyanid war nicht zu erhalten.

IV. Versuche, aus dem Phthalyl-glycylanilid-chlorid das entspr. Amid zu erhalten, um es nach G. Merling¹⁾ zum Aldehyd zu reduzieren, blieben erfolglos; ebenso wenig gelang es

V. Phthalyl-glycine ester mit Natrium-amalgam in saurer Lösung gemäß C. Neuberg²⁾ und E. Fischer³⁾ zu reduzieren.

VI. Imidoäther können nach Henle⁴⁾ zu Aldehyden reduziert werden; erstere werden aus der Säure über das Amid und Nitril gewonnen. Ich bereitete deshalb zunächst das

Phthalyl-glycylamid, $\text{C}_8\text{H}_4\text{O}_2:\text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$, indem ich in eine benzolische Lösung von Phthalyl-glycylchlorid Ammoniakgas leitete, den Brei absog, mit Wasser wusch und aus Alkohol umkrystallisierte. Sechsstrahlig gefiederte Sterne vom Schmp. 257°. (Analyse.) Zur Überführung in

Phthalyl-glycynitril, $\text{C}_8\text{H}_4\text{O}_2:\text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CN}$, kocht man das Amid in Benzol mit Thionylchlorid oder zweckmäßiger destilliert man es mit Phosphorpentoxyd gemischt bei 15 mm. Das Nitril krystallisiert aus Alkohol in viereckigen Tafeln vom Schmp. 124—126°. (Analyse.) Es kann auch aus Chloracetonitril, $\text{Cl} \cdot (\text{CH}_2) \cdot \text{CN}$ und Phthalimid-kalium bei 120° gewonnen werden. Die Überführung des Nitrils in den entsprechenden Imidoäther mißlang.

VII. Das Verfahren zur Reduktion von Säurechloriden mit Wasserstoff und Palladium von K. Rosenmund und F. Zetzsche⁵⁾ konnte ich mit Erfolg verwenden, während die Verwendung von Nickelkatalysatoren nach Kelber⁶⁾ nicht zum Ziele führte; ebenso wenig ein Nickelpräparat, das mir von Hrn. Hofrat Schlenk gütigst zur Verfügung gestellt und aus Chlornickel und Lithiumäthyl in Toluol in einer Stickstoffatmosphäre bereitet war.

Ich verfuhr schließlich unter Anlehnung an die Vorschrift von Rosenmund und Zetzsche wie folgt: 3 g Phthalyl-glycylchlorid wurden in 10 ccm Toluol mit 1.5 g Palladium-Bariumsulfat (5% Pd-

¹⁾ B. 41, 2064 [1908]. ²⁾ B. 41, 956 [1908].

³⁾ B. 41, 1019 [1908]. ⁴⁾ B. 35, 3039 [1902]; 38, 1362 [1905].

⁵⁾ B. 51, 585 [1918]; 54, 430 [1921]. ⁶⁾ B. 49, 59 [1916].

haltig) und 0.3 ccm der Toluol-Lösung von geschwefeltem Chinolin (1 ccm) 5 Stdn. bei 130—140° unter Durchleiten von Wasserstoff erhitzt, wobei etwa 80—90 % des Halogens entwichen. Die heiß abfiltrierte Lösung hinterließ verdunstet ein Produkt, das aus Ligroin in Nadelbüscheln vom Schmp. 113—114.5° anschoß, Fehlingsche Lösung reduzierte und sich durch Analysen als

Phthalimido-acetaldehyd, $C_8H_4O_2:N.CH_2.COH$, erwies.

Das zugehörige Phenyl-hydrazon, $C_8H_4O_2:N.CH_2.CH:N_2H.C_6H_5$, fiel aus der alkoholisch-essigsauren Lösung der Komponenten in gelben Nadeln vom Schmp. 163—165°, das Oxim, $C_8H_4O_2:N.CH_2.CH:N.OH$, bildet Nadelsterne vom Schmp. 166—168°, das Semicarbazon, $C_8H_4O_2:N.CH_2.CH:N.NH.CO.NH_2$, Nadeln vom Schmp. 233—244° (Analysen).

Beim Versuch, aus dem Phthalimido-acetaldehyd durch Hydrolyse den Säurerest abzuspalten, trat immer gleichzeitig Ammoniak aus.

Um zu prüfen, ob das höhere Homologe beständiger wäre, stellte ich auf analogem Wege aus 5 g α -Phthalimido-propionylchlorid¹⁾ in 25 ccm Toluol mit 2.5 g Palladium-Bariumsulfat und 1 ccm Lösung von geschwefeltem Chinolin

α -Phthalimido-propionaldehyd, $C_8H_4O_2:N.CH(CH_3).COH$, her, das aus Ligroin in Nadeln vom Schmp. 108.5—111° krystallisiert.

Ein Oxim und Phenyl-hydrazon desselben konnte ich nicht fassen, dagegen erhielt ich das entspr. Semicarbazon, $C_8H_4O_2:N.CH(CH_3).CH:N_2H.CO.NH_2$, das aus Wasser in Nadeln vom Schmp. 225.5—226.5° anschießt (Analysen).

Auch dieser Aldehyd zerfiel bei der Hydrolyse mit Salzsäure unter Abgabe von Ammoniak.

Ich dehnte nunmehr die Versuche auf solche Homologen des Phthalyl-glycylchlorids aus, welche den Phthalimidrest in β -, γ - und δ -Stellung enthalten. Sie blieben erfolglos. Ich beschränke mich daher darauf, einige Verbesserungen kurz anzuführen, die ich bei der Bereitung der nötigen Ausgangsmaterialien aufgefunden habe.

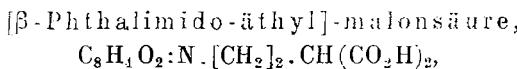
γ -Phthalimido-*n*-buttersäure²⁾, $C_8H_4O_2:N.[CH_2]_3.CO_2H$, bisher aus ihrem Nitril bereitet, stellte ich her, indem ich rohen [β -Phthalimido-äthyl]-malonester (20 g), $C_8H_4O_2:N.CH_2.CH_2.CH(CO_2Ae)_2$ ³⁾ mit 5 Tln. Bromwasserstoffsäure ($d = 1.49$) 48 Stdn. schüttelte, die Lösung filtrierte, im Vakuum bei 40—50°

¹⁾ S. Gabriel, B. 42, 248 [1909].

²⁾ S. Gabriel, B. 41, 513 [1908].

³⁾ W. Aschan, B. 24, 2449 [1891].

eindampfte, den Rückstand in 40 ccm Alkohol löste und mit 10 ccm alkoholischem Ammoniak versetzte. Es fiel das Ammoniumsalz der

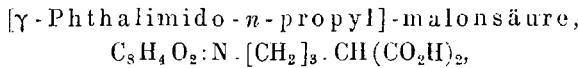


aus, das, abgesogen, an der Luft getrocknet, in 2 Th. Wasser gelöst und mit der berechneten Menge Salzsäure versetzt, bei Eiskühlung die freie Säure in Nadeln falleu ließ. (Analyse.) Die Dicarbonsäure schmilzt bei 168° und zerfällt dabei in CO_2 und γ -Phthalimido-*n*-buttersäure.

Die Ausbeute an [β -Phthalimido-äthyl]-malonsäure beträgt bis zu 60% der Theorie; sie geht beim Verestern in Äthyl- resp. Methylalkohol mittels Salzsäuregas in den bereits bekannten Äthylester vom Schmp. 44° über bzw. in den Methylester, $C_8H_4O_2:N.[CH_2]_2.CH(CO_2CH_3)_2$, der aus Ligroin Krystalle vom Schmp. $64--65^\circ$ liefert. (Analyse.) Um

δ -Phthalimido-*n*-valeriansäure¹⁾

zu gewinnen, wurde [γ -Phthalimido-*n*-propyl]-malonester nicht wie bisher mit Jodwasserstoff gespalten, sondern auf gleichem Wege wie beim vorigen Versuch durch kalte Brownwasserstoffsäure zunächst lediglich verseift zur

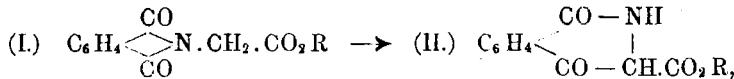


(Analyse); sie schmilzt bei 165° , indem sie in CO_2 und δ -Phthalimido-*n*-valeriansäure zerfällt.

Anhang.

Verhalten des Phthalyl-glycylnitrils und Phthalyl-alanylnitrils gegen Natriummethylat.

Da sich nach S. Gabriel und J. Colman²⁾ Phthalyl-glycyl-ester (I.) durch Natriumalkoholat in 4-Oxy-isocarbostyryl-2-carbonester (II.) umlagert:



sollte unter gleichen Bedingungen aus dem Phthalyl-glycylnitril (III.) auch ein Isochinolinderivat (IV.) hervorgehen:

¹⁾ Gabriel, B. 41, 2011 (1908).

²⁾ B. 33, 980 (1900).



Das ist, wie aus Folgendem ersichtlich, nicht der Fall.

I. Phthalyl-glycylnitril (III.).

3.7 g Nitril (Darst. s. oben) gaben mit 25 ccm 22-proz. Natrium-methylat-Lösung gekocht, eine gelbe Lösung; im Vakuum bei 40° verdunstet, läßt sie einen Rückstand, der, in Wasser gelöst und mit Salmiak versetzt, einen Brei weißlich gelber Prismen liefert, die sich nicht umkristallisieren lassen und aus ihrer Lösung in kaltem Alkali durch Salmiak oder verd. Essigsäure wieder ausfallen. Sie haben die Formel $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$, schmelzen bei etwa 240° unter Zerfall und sind das Ammoniumsalz der Glycylnitril-phthaloylsäure, $\text{NH}_4 \cdot \text{CO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CN}$ (Analysen), so daß also das Natriumalkylat lediglich eine Aufspaltung unter Einlagerung von Na OH bewirkt hat.

Ebenso, nur unvorteilhafter, wirkt das Natriumalkoholat bei 100° im Rohr, weil dabei ein unreines Produkt entsteht. Das Natriumsalz, das im Gegensatz zum Ammoniumsalz leicht löslich ist, gibt mit Silbernitrat das Silbersalz, $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_2\text{AgO}_3$, aus warmem Wasser in Nadeln anschließend. Die freie Säure, aus konzentrierten Lösungen des Natriumsalzes und Salzsäure bereitet, scheidet sich in Nadeln ab, die bei 138—139° unter Schäumen schmelzen (Analyse); sie wurde im Vakuum getrocknet, da sie bereits bei 100° allmählich in Phthalyl-glycylnitril zurückgeht; der gleiche Vorgang findet bei kurzem Kochen mit Wasser statt.

II. Phthalyl- α -alanylnitril

gewinnt man aus dem Phthalyl- α -alanylamid, $\text{C}_8\text{H}_4\text{O}_2 \cdot \text{N} \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}_2$, das aus dem Chlorid in benzolischer Lösung und Ammoniakgas entsteht und aus 30 Tln. Alkohol in Sternchen vom Schmp. 211—212° anschließt (Analyse). Mit Phosphorpentoxyd verrieben und bei 15 mm Druck destilliert, gibt es das Nitril, $\text{C}_8\text{H}_4\text{O}_2 \cdot \text{N} \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot \text{CN}$, in viereckigen Tafeln vom Schmp. 139—140° aus 200 Tln. Wasser anschließend. Es liefert, analog dem Phthalyl-glycylnitril mit Natriumalkoholat usw. behandelt, das schwerlösliche Ammoniumsalz der α -Alanylnitril-phthaloylsäure, $\text{NH}_4 \cdot \text{CO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}(\text{CH}_3) \cdot \text{CN}$, in kleinen Prismen. (Analyse.) Aus der alkalischen Lösung des Salzes fiel durch Salzsäure nicht die entsprechende Säure, sondern das um $1 \text{H}_2\text{O}$ ärmere Ausgangsprodukt aus.