

117. Ödön Kovács und Gábor Fodor: Beitrag zur Synthese der Tetrahydroisochinolin-Alkaloide unter physiologischen Bedingungen

[Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Szeged, Ungarn]
 (Eingegangen am 5. Juni 1951)

Nach einer einfachen Darstellungsmethode des Homovanillyl- und Homoisovanillylamins wurde die Kondensation des letztgenannten mit Acetaldehyd unter „zellmöglichen“ Bedingungen zu *d,L*-Salsolin durchgeführt. Bei Tyramin, Homoveratrylamin und Homovanillylamin tritt unter denselben Versuchsbedingungen mangels eines nucleophilen Kohlenstoffatoms kein Ringschluß ein.

Im Aufbau von Isochinolinringen *in vivo* wurde von A. Pictet¹⁾ als erste Reaktionsstufe die Kondensation von β -Aryl-alkylaminen mit Formaldehyd angenommen. R. Robinson²⁾ ist dagegen der Ansicht, daß jeder in der Pflanze vorkommende, z.B. fettaromatische Aldehyd einer ähnlichen Reaktion mit phenolische Oxygruppen enthaltenden β -Aryl-äthylaminen zugänglich sei. Ein Modellversuch von E. Späth und F. Berger³⁾ führte gemäß dieser Theorie zu einer Synthese des Tetrahydropapaverins aus Homoveratrylamin und Homoveratrumaldehyd. Die hierzu erforderlichen Versuchsbedingungen (Erhitzen mit konz. Salzsäure) entsprachen aber keineswegs zellmöglichen Reaktionen. C. Schöpf und seinen Mitarbeitern^{4,5)} gelang es zum ersten Male, die Synthese zahlreicher Alkaloide unter tatsächlich physiologischen Bedingungen zu verwirklichen. Unter anderem haben C. Schöpf und H. Bayerle⁶⁾ β -[3,4-Dioxy-phenyl]-äthylamin-hydrobromid (IVa) mit Acetaldehyd zu *d,L*-6-Dioxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin (nor-Salsolin bzw. nor-Carnegin) kondensiert. Da Salsolin⁸⁾ und Carnegin⁷⁾ in der Pflanze stets als Racemate auftreten, wurde mit Recht angenommen, daß diese Verbindungen auf ähnlichem Wege, ohne Mitwirkung von Enzymen aufgebaut werden^{6,8)}, oder aber aus dem 6,7-Dioxy-Derivat infolge nachträglicher, teilweiser oder vollständiger Methylierung entstanden⁹⁾ seien.

Trotz dieser Annahme wurde u. W. kein Versuch gemacht, um die Frage, ob sich Salsolin (V) unmittelbar aus Homoisovanillylamin (β -[3-Oxy-4-methoxy-phenyl]-äthylamin; IVe) unter physiologischen Bedingungen bildet, zu entscheiden.

Die reduktive Aminierung von Oxyarylglyoxalen mit Alkylaminen^{10,11)} bzw. Benzylamin¹²⁾ ermöglichte eine einfache Synthese des nor-Sympatols, nor-Adrenalins und ihrer *N*-substituierten Derivate. Die katalytische Hydrierung der Oxy- ω -benzylamino-acetophenone kam aber nach der Absättigung der Oxogruppe nicht zum Stillstand; es entstanden dabei infolge hydrierender

¹⁾ A. Pictet u. T. Spengler, B. 44, 2030 [1911]; vergl. a. A. Pictet, Arch. Pharmaz. 244, 389 [1906]; B. 40, 3881 [1907].

²⁾ Journ. chem. Soc. London 111, 876 [1917].

³⁾ B. 63, 2098 [1930].

⁴⁾ C. Schöpf u. G. Lehmann, A. 497, 7 [1932].

⁵⁾ A. 513, 190 [1934].

⁶⁾ A. P. Orechoff u. N. Proskurnina, B. 66, 841 [1933]. Erste Synthese des Salsolins: E. Späth, A. P. Orechoff u. F. Kuffner, B. 67, 1214 [1934].

⁷⁾ E. Späth, B. 62, 1021 [1929].

⁸⁾ L. F. Small in Gilman, Organic Chemistry, 2. Ausg. [1947], New York, S. 1254.

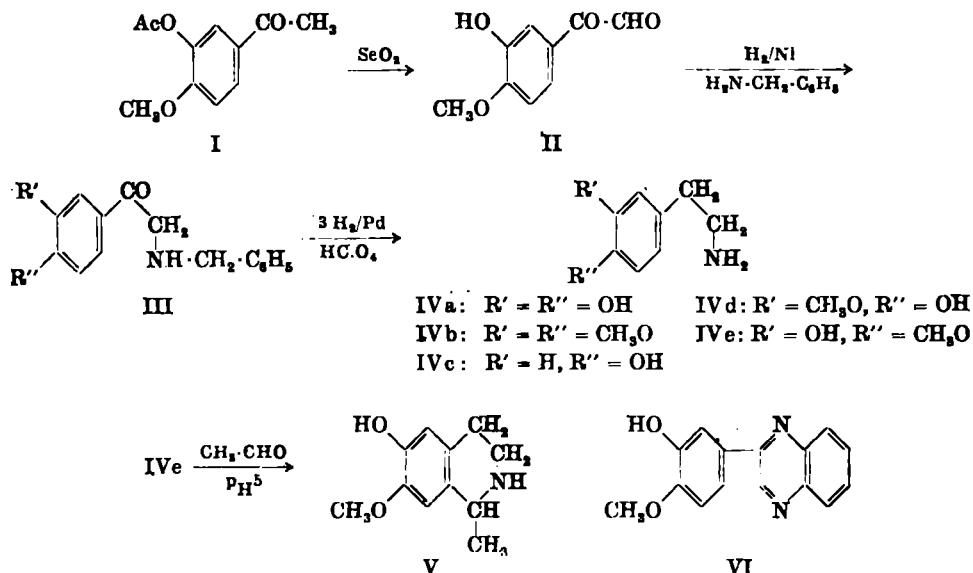
⁹⁾ H.-G. Boit, Scientia Chimica, Bd. 2, „Fortschritte der Alkaloidchemie seit 1933“ (Berlin 1950), S. 136.

¹⁰⁾ G. Fodor u. Ö. Kovács, Journ. Amer. chem. Soc. 71, 1045 [1949].

¹¹⁾ G. Fodor, D. Beke u. Ö. Kovács, Acta Chim. Acad. Hungar. 1951, 136.

¹²⁾ G. Fodor, Ö. Kovács u. T. Mecher, Acta Chim. Acad. Hungar. (im Druck); s. a. Research 4, 241 [1951].

Abspaltung der α -ständigen OH-Gruppe β -Oxyaryl-äthylamine. Die letzte Phase der Reduktion konnte durch einige Tropfen Perchlorsäure nach K. W. Rosenmund und W. Karg¹³⁾ weitgehend beschleunigt werden. Als so die β -Aryl-äthylamine, unter anderen Homoisovanillylamin (IVe), auf diesem Wege von 3-Oxy-4-methoxy- ω -benzylamino-acetophenon (III; R' = OH, R'' = OCH₃) ausgehend, in einem Schritt mit nahezu quantitativer Ausbeute erhältlich waren, versuchten wir die Kondensation des letztgenannten Amins zum Salsolin (V) unter physiologischen Bedingungen. Dies schien uns schon allein wegen der wertvollen therapeutischen Eigenschaften^{14,15)} des Salsolins lohnend zu sein.



Der Auffassung von Robinson²⁾ und Schöpf^{4,5)} entsprechend besteht die Grundreaktion der Biogenese¹⁶⁾ in einer gleichzeitigen Kondensation zwischen einer Amino-(oder Imino-)Gruppe, einer Oxogruppe¹⁷⁾ und einem anionoiden (nucleophilen) Kohlenstoffatom.

Als anionoides Zentrum kann im Falle der β -Aryl-äthylamine nur ein Benzolkohlenstoffatom betrachtet werden, zu dem sich eine Atomgruppe positiven mesomeren Effektes in *p*- oder *o*-Stellung befindet, eine Vermutung, die durch Versuche von Hahn¹⁷⁾ im Falle der α -Ketosäuren experimentell gestützt wurde. Dieser Bedingung zum Ringschluß entspricht allein das β -[3,4-Dioxyphenyl]-äthylamin (IVa)⁸⁾ und sein 4-Methyläther (IVe); der 3-Methyl- (IVd)

¹³⁾ B. 75, 1850 [1942]. ¹⁴⁾ G. S. Gvishiani, Journ. Physiol. U.S.S.R. 24, 1174 [1938].

¹⁵⁾ H. Wastl, Hahnemannian Monthly 81, 243 [1946].

¹⁶⁾ R. B. Woodward, Nature (London) 162, 155 [1948].

¹⁷⁾ Nach G. Hahn u. F. Rumpf, B. 71, 2141 [1938], erfordert der günstige Ablauf der Reaktion — zumindest im Falle von α -Ketonsäuren — die Gegenwart einer enolisierbaren Oxogruppe.

und 3,4-Dimethyläther (IVb), wie auch die 3-Desoxy-Verbindung (IVc) erfüllen diese Voraussetzungen dagegen nicht.

Wir stellten nun Kondensationsversuche mit den Salzen dieser fünf β -Aryl-äthylamine und Acetaldehyd unter den von Schöpf und Bayerle⁵⁾ für nor-Salsolin angewandten Versuchsbedingungen an. Die Abnahme der Acetaldehyd-Konzentration wurde analytisch verfolgt¹⁸⁾ und die Produkte als Hydrochloride und Pikrate isoliert.

Erwartungsgemäß blieben IVb, c und d unverändert. IVa lieferte sowohl in $m/_{50}$ als auch in $m/_6$ Lösung nor-Salsolin⁵⁾. Aus Homoisovanillylamin-hydrochlorid entstand unter denselben Bedingungen ausschließlich das Hydrochlorid des *d,l*-Salsolins (V). Hierdurch ist gezeigt, daß Salsolin (V) aus Homoisovanillylamin (IVe) auch durch unmittelbare Kondensation mit Acetaldehyd unter zellmöglichen Bedingungen gebildet werden kann.

Auf das als Ausgangsstoff verwendete Guajacol berechnet, betrug die Ausbeute 11.9% d.Th.; die Synthese stellt also demgemäß eine praktisch verwertbare Synthese des Salsolins dar¹⁹⁾.

Salsolidin²⁰⁾ und Carnegin⁷⁾, die keine 6-ständige freie Oxygruppe haben, können dagegen nur aus dem 6,7-Dioxy-Derivat oder aus Salsolin durch nachträgliche Methylierung entstanden sein.

Frln. Dr. M. Kovács Oskolás und: Frln. Dr. F. Eva Varga sind wir für die Ausführung der Mikroanalysen, Hrn. Dr. T. Mecher für die Bereitung einiger Ausgangsstoffe zum Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

β -[4-Oxy-3-methoxy-phenyl]-äthylamin-hydrochlorid (IVd)

In einen mit Normalschliffstopfen versehenen Dreihals-Kolben, dessen mittlerer Tubus einen K.P.G.-Rührer und dessen seitliche Tuben einen geeichten Tropftrichter und ein Gaseinleitungsröhrchen tragen, werden im 45° warmen Wasserbad 75 g Raney-Nickel in 500 ccm 83-proz. Äthanol suspendiert und das Ganze mit Wasserstoff gesättigt.

45 g (0.15 Mol) [4-Oxy-3-methoxy-phenyl]-glyoxal-Kaliumhydrogensulfit^{21,22)} werden in 180 ccm Wasser eingerührt und auf einmal mit 40 g (0.375 Mol) Benzylamin versetzt. Die gelbrote Lösung wird mit 83-proz. Äthanol auf 330 ccm aufgefüllt, dann durch den Tropftrichter unter lebhaftem Röhren in den Hydrierapparat gegeben, wobei darauf zu achten ist, daß die eingeführte Substanzmenge der Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff proportional ist (auf 10 ccm Lösung sollen 100 ccm Wasserstoff verbraucht werden). Die Hydrierung dauert 105 Minuten. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wird die schwach violettfarbene Lösung mit 0.52 Mol alkohol. Salzsäure angesäuert und i. Vak. bei 50° auf 150 ccm eingeeengt. Nach 24 stdg. Stehenlassen werden 34.9 g (76% d.Th.) rohes 4'-Oxy-3'-methoxy- ω -benzylamino-acetophenon-hydrochlorid (III, R' = OCH_3 , R'' = OH) isoliert; Schmp. 205–211°. Bei mehrmaligem Umkristallisieren aus Wasser steigt der Schmelzpunkt auf 230°.

$\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{N} \cdot \text{HCl}$ (307.6) Ber. C 62.42 H 5.90 N 4.55 Gef. C 62.18 H 5.75 N 4.63

¹⁸⁾ C. Neuberg u. A. Gottschalk, Biochem. Ztschr. 146, 175 [1924].

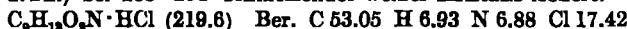
¹⁹⁾ Diese neue Darstellungsmethode des Homovanillylamins hat gegenüber der von Isovanillin ausgehenden Synthese (Hahn u. Rumpf¹⁷⁾) infolge der Verwendung von Guajacol anstatt Isovanillin als Ausgangsstoff gewisse Vorteile. Eine diesbezügliche vorläufige Mitteilung befindet sich in Doklady (U.S.S.R.) bereits im Druck.

²⁰⁾ N. Proskurnina u. P. Orechoff, Bull. Soc. chim. France 6, 44 [1939].

²¹⁾ H. Haakn u. A. Smola, Österr. Pat. 141159 [1933].

²²⁾ G. Fodor, D. Beke, Gy. Gaál, Ö. Kovács u. G. Tokár, Erg.-Pat. zu dem Ungar. Pat. 139554.

15.4 g (0.05 Mol) 4-Oxy-3-methoxy- ω -benzylamino-acetophenon-hydrochlorid werden in Gegenwart von 5 g Pd-Tierkohle (10.5% Pd) in 300 ccm 97.5-proz. Essigsäure bei Zimmertemperatur bis zur Aufnahme der 2 Moll. entspr. Menge Wasserstoff hydriert (Hydrierungsdauer 18 Stdn.); dann wird mit 3 ccm 70-proz. Perchlorsäure in 30 ccm Essigsäure versetzt und bei 85° weiter unter Wasserstoff geschüttelt, wobei innerhalb von 8 Min. ein drittes Mol. Wasserstoff aufgenommen wird. Zu der vom Katalysator abfiltrierten warmen, farblosen Lösung wird dann die der Perchlorsäure äquiv. Menge Kaliumacetat in Eisessig gegeben, das ausgefallene Kaliumperchlorat warm abfiltriert und das Filtrat nach Ansäuern mit 5 ccm konz. Salzsäure bei 50° i. Vak. eingedampft. Man erhält so 10.5 g rohes β -[4-Oxy-3-methoxy-phenyl]-äthylamin-hydrochlorid (IVd) vom Schmp. 195°–196°. Nach Umkristallisieren aus absol. Äthanol + Äther werden 9.56 g (94% d.Th.) bei 203°–204° schmelzender weißer Kristalle isoliert.



Gef. C 52.62 H 6.93 N 6.87 Cl 17.32

Pikrat: Orangegelbe Kristalle vom Schmp. 197°–198°²³⁾.

β -[3-Oxy-4-methoxy-phenyl]-äthylamin-hydrochlorid (IVe)

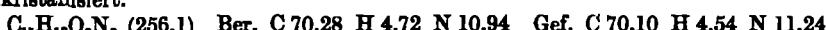
Das als Ausgangsmaterial dienende 4-Methoxy-3-acetoxy-acetophenon (I) wurde nach A. W. Schneider und E. Kraft²⁴⁾ unter gewisser Abänderung der Versuchstechnik hergestellt. Dr. T. Mecher führte die Extraktion des Ketons mit Benzol anstatt Äther aus und neutralisierte die benzolischen Auszüge mit festem Natriumcarbonat anstatt mit Natriumcarbonat-Lösung auszuschütteln. Hierdurch konnte die Ausbeute von 24 auf 36% erhöht werden. Aus 250 g Guajacol wurden 159 g 4-Methoxy-3-acetoxy-acetophenon (I) gewonnen. Bei Anrechnung des zurückgewonnenen Acetylguajacols (85 g = 25.4%) betrug die Gesamtausbeute 50.5%.

Zur Herstellung von [3-Oxy-4-methoxy-phenyl]-glyoxal (II) wurden 55 g (0.5 Mol) Selendioxyd in einem Gemisch von 300 ccm Dioxan und 10 ccm Wasser bei 60° unter Rühren gelöst, dann auf einmal 104 g (0.5 Mol) 4-Methoxy-3-acetoxy-acetophenon (I) zugegeben und das Reaktionsgemisch 6 Stdn. gekocht. Nach Beendigung der Reaktion wurde die von dem ausgeschiedenen Selen dekantierte Lösung i. Vak. eingedampft und der rote, ölige Rückstand 10 Stdn. mit 800 ccm Wasser auf dem siedenden Wasserbad gerührt. Der größte Teil geht hierbei unter Verseifung der Acetylgruppe in Lösung. Die Beendigung der Hydrolyse lässt sich durch die sofortige Bildung des kristallisierten Chinoxalins VI mit *o*-Phenyldiamin feststellen: Die wässr. Lösung wird auf das Zweifache verdünnt, k. lt mit Tierkohle entfärbt und der Glyoxalgehalt mit Hilfe von *o*-Phenyldiamin an einer kleinen Probe quantitativ bestimmt.

Die Ausbeute an II beträgt 54.5 g (60.5% d.Th.). Die wässr. Lösung wird i. Vak. eingengt und von dem halbfesten Rückstand eine einfach normale alkohol. Stammlösung bereitet.

Ein Teil des Verdampfungs-Rückstandes wird aus Äther + Petroläther (1:1) umkristallisiert; das [3-Oxy-4-methoxy-phenyl]-glyoxal (II) kristallisiert in Nadeln. Durch wiederholtes Umlösen werden citronengelbe Nadeln vom Schmp. 126° gewonnen.

Chinoxalin VI: 1.8 g (0.01 Mol) II werden in 10 ccm Wasser gelöst und mit einer heißen wässr. Lösung von 1.20 g (0.01 Mol) *o*-Phenyldiamin in 10 ccm Wasser versetzt. Die sofort entstehenden Kristalle des 2-[3-Oxy-4-methoxy]-chinoxalins (VI) werden abfiltriert; 2.18 g vom Schmp. 142°–143°. Zur Analyse wird aus verd. Äthanol umkristallisiert.



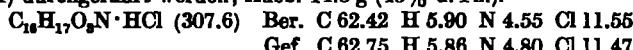
Reduktive Aminierung: In dem oben beschriebenen Hydrierapparat werden 25 g Raney-Nickel-Katalysator in 200 ccm Äthanol suspendiert, die Suspension bei 45° mit Wasserstoff gesättigt und dann 16 g (0.15 Mol) Benzylamin in 100 ccm Äthanol in den Apparat eingebracht. Inzwischen werden 18 g (0.1 Mol) [3-Oxy-4-methoxy-phenyl]-glyoxal (II) in 220 ccm Alkohol gelöst und, wie bei der Darstellung von IVd beschrieben,

²³⁾ G. Hahn u. K. Stiehl, B. 71, 2154 [1938].

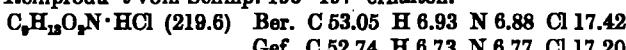
²⁴⁾ B. 55, 1892 [1922].

innerhalb von 45 Min. in den Hydrierapparat gegeben und hydriert. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wird mit der ber. Menge alkohol. Salzsäure neutralisiert und bei 50° i. Vak. eingedampft. Der krist. Rückstand wird mit kaltem Aceton gewaschen. Auf diese Weise werden 16.6 g (54% d.Th.) 3-Oxy-4-methoxy- ω -benzylamino-acetophenon-hydrochlorid (III, R' = OH, R'' = OCH₃) vom Schmp. 218° gewonnen.

Die Reaktion kann auch mit der oben erwähnten äthanol. Stammlösung des Glyoxal-Derivates (II) durchgeführt werden; Ausb. 14.8 g (48% d.Th.).



Die Herstellung des Hydrochlorids des β -[3-Oxy-4-methoxy-phenyl]-äthylamins (IVe) wurde unter analogen Versuchabedingungen vorgenommen wie bei der isomeren Verbindung. Auf diese Weise werden aus 15.4 g (0.05 Mol) 3-Oxy-4-methoxy- ω -benzylamino-acetophenon-hydrochlorid (III, R' = OH, R'' = OCH₃) nach Aufnahme von 3 Mol. Wasserstoff 10.2 g rohes β -[3-Oxy-4-methoxy-phenyl]-äthylamin-hydrochlorid (IVe) gewonnen; Schmp. 168–188°. Aus Äthanol + Äther wurden 9.3 g (92% d.Th.) Reinprodukt vom Schmp. 196–197° erhalten.



Pikrat: Goldgelbe Blättchen vom Schmp. 202–203⁰¹⁾.

Umsetzung von oxy- bzw. alkoxy-substituierten β -Phenyl-äthylaminen mit Acetaldehyd

Zunächst haben wir die klassischen Versuche von C. Schöpf und H. Bayerle⁸⁾ mit β -[3,4-Dioxy-phenyl]-äthylamin-hydrobromid (IVa) und Acetaldehyd wiederholt. Die Konzentrationsverhältnisse wurden planmäßig abgeändert. Die Serienversuche zeigten erwartungsgemäß, daß die Reaktion bei höheren als den physiologischen Konzentrationen von 72 Stdn. abnehmend bis zu 7 Stdn. abläuft. In den bei höheren Konzentrationen vorgenommenen Versuchen wurden wegen der infolge des kleineren Volumens verkürzten Eindampfungszeit besser kristallisierte, reinere Stoffe erhalten. Wir haben daher unsere weiteren Versuche bei 12.5 Mol/l Aryl-äthylaminsalz-Konzentration vorgenommen.

In unseren Vergleichsversuchen gelangten folgende Verbindungen zur Anwendung: β -[3,4-Dioxy-phenyl]-äthylamin-hydrobromid (IVa)⁹⁾, β -[3,4-Dimethoxy-phenyl]-äthylamin-hydrochlorid (IVb)¹⁰⁾, β -[4-Oxy-phenyl]-äthylamin-hydrochlorid (IVc)¹¹⁾, β -[4-Oxy-3-methoxy-phenyl]-äthylamin (IVd), β -[3-Oxy-4-methoxy-phenyl]-äthylamin-hydrochlorid (IVe). Von jeder Substanz wurden 0.0125 Mol in mit Schliffstopfen versehenen Kolben eingewogen, in 20 ccm Wasser gelöst, mit 25 ccm 1.0 n Acetaldehyd-Lösung versetzt und die erhaltene Lösung auf 50 ccm ergänzt. Während des 72 stdg. Stehens bei 20° wurde alle 24 Stdn. der Acetaldehydgehalt der Lösungen nach der Methode von C. Neuberg und A. Gottschalk^{12,13)} bestimmt. Nach 72 Stdn. wurden die Lösungen bei 50° i. Vak. eingedampft, der Schmelzpunkt der Verbindungen bestimmt und aus einem Teil derselben ein Pikrat hergestellt. Außerdem wurden die Schmelzpunkte der Ausgangsstoffe und der Endprodukte, sowie deren Pikrate bestimmt. Die folgende Tafel enthält die Ergebnisse unter Angabe der im Schrifttum angegebenen Werte und unserer eigenen Analysenwerte. Parallel mit den obigen Versuchsserie haben wir die Kondensationsreaktion zwischen dem β -[3-Oxy-4-methoxy-phenyl]-äthylamin-hydrochlorid (IVe) und Acetaldehyd auch unter physiologischen Bedingungen (bei 25° in m/50 Lösung in Bezug auf das Aminsalz, 72 Stdn.) durchgeführt. Die Ausbeute war um wenige Prozente geringer als bei den für präparative Zwecke besser geeigneten Konzentrationen. Die in der Tafel angegebenen zurückgewonnenen Substanzmengen sind der leichteren Übersichtlichkeit halber auf das volle Gewicht umgerechnet, ohne Berücksichtigung der entnommenen Proben.

⁸⁾ C. Mannich u. W. Jacobson, B. 48, 196 [1910].

⁹⁾ G. Fodor u. Ö. Kovács, Pharmaz. Zentralhalle (im Druck).

Tafel. Kondensation von β -Aryl-äthylamin-Derivaten mit Acetaldehyd

β -Aryl-äthylamin-Derivat	Einwage in g (erste Zeile) u. mMol	Verbr. Acetaldehyd in g (erste Zeile) u. mMol nach Ende der Reaktion und Reaktion und Zeit	Aggregatzustand und Farbe der am Ende d. Reaktion zurück- gewonnenen Sbst.	Gewonnene Sbst.		Misch-Schmp. d. Ausgangs- u. d. gewonnenen Substanz	Ausb.				
				24 Stdn.	48 Stdn.	Schmp.	Pikrat-Schmp.				
				Schmp.	Pikrat-Schmp.	Schmp.	Pikrat-Schmp.				
β -[3,4-Dioxy-phenyl]-äthylamin-hydrobromid	2,94 12,5 mM	1,18 5 mM	0,5410 0,5658 mM	0,5545 12,80 mM	3,45 12,55 mM	Bräunl. Öl kristallisiert nach 1 Woche	212— 214° ^b) 190° ^a)	189— 183° ^a) 205,5° ^a)	204,5— 181— 138° ^a)	159— 120— 122° ^a)	79%
β -[3,4-Dimethoxy-phenyl]-äthylamin-hydrochlorid	2,73 12,5 mM	1,18 5 mM	0,00 0,0385 mM	0,0230 0,878 mM	2,71 0,523 mM	Gelblich- braune Kristalle	153— 163° ^a) 155° ^a) 164° ^a) 152° ^a)	151— 159— 162° ^a)	150° ^a)	158— 162° ^a)	—
β -[4-Oxy-phenyl]-äthylamin-hydrochlorid	2,17 12,5 mM	1,18 4,5 mM	0,0230 0,523 mM	0,0280 0,660 mM	2,15 1,10 mM	Weisse Kristalle	266— 268° ^a) 269° ^a)	266— 267° ^a)	201— 203° ^a)	266— 267° ^a)	201— 202° ^a)
β -[4-Oxy-3-methoxy-phenyl]-äthylamin-hydrochlorid	2,55 12,5 mM	1,18 5 mM	0,0380 0,820 mM	0,0620 1,400 mM	0,0740 1,680 mM	Gelbe Kristalle	203— 204° ^a) 197— 198° ^a)	200— 202° ^a)	193— 195° ^a)	262— 263° ^a)	192— 194° ^a)
β -[3-Oxy-4-methoxy-phenyl]-äthylamin-hydrochlorid	2,55 12,5 mM	1,18 5 mM	0,5372 1,21 mM	0,5426 12,3 mM	3,03 12,5 mM	Schwach gelbliche Kristalle	196— 197° 203° ^a) 136—	186— 140° ^a)	127— 188° ^a)	134— 131° ^a)	89% ^c

^a) K. Kindler u. W. Peschke, Arch. Pharmaz. 270, 351 [1925].^b) E. Waser, Helv. chim. Acta 8, 767 [1925].^c) J. S. Buck, Journ. Amer. chem. Soc. 55, 3388 [1933].^d) G. Barger, Journ. chem. Soc. London 95, 1128 [1969].

Wenn das rohe Hydrochlorid des Salsolins (V) mit geringem Verlust aus absolutem Äthanol + Äther umkristallisiert wird, steigt der Schmelzpunkt auf 147–149°^c.

Salsolinpikrat: Citrongelbe Nadeln; aus Wasser umkristallisiert und bei 80° getrocknet Schmp. 189–191°.

$C_{17}H_{18}O_9N_4$ (422.2) Ber. C 48.32 H 4.30 N 13.28 Gef. C 48.53 H 4.37 N 13.45

Aus den Angaben der Tafel ersieht man, daß die Kondensation sich nur bei β -[3,4-Dioxy-phenyl]-äthylamin-hydrobromid (IVa) und β -[3-Oxy-4-methoxy-phenyl]-äthylamin-hydrochlorid (IVe) vollzog. Bei den übrigen Phenyläthylamin-Derivaten kam die Bildung des Isochinolinringes praktisch nicht zustande.

118. Rudolf Tschesche und Friedhelm Korte: Über Pteridine, V. Mitteil.*): Die Konstitution des Ichthyopterins

[Aus der Biochemischen Abteilung des Chemischen Staatsinstitutes
der Universität Hamburg]

(Eingegangen am 28. Juni 1951)

Es wurde papierchromatographisch erkannt, daß das von R. Hüttel und G. Sprengling beschriebene Ichthyopterin aus den Häuten von Cypriniden des Bodensees nicht vollkommen einheitlich ist. Die Hauptkomponente ist die 6,9-Dioxy-2-amino-pteridyl-(8)-essigsäure; sie wurde synthetisch bereitet und stimmt in allen Eigenschaften mit dem Naturprodukt überein, soweit ein Vergleich bei den vorliegenden geringen Mengen des letzteren möglich war.

Im Laufe der letzten Jahrzehnte sind von verschiedenen Arbeitsgruppen blau fluoreszierende Naturstoffe isoliert worden, die jedoch nur zu einem Teil in ihrer Konstitution erkannt werden konnten. Unter ihnen interessierte uns

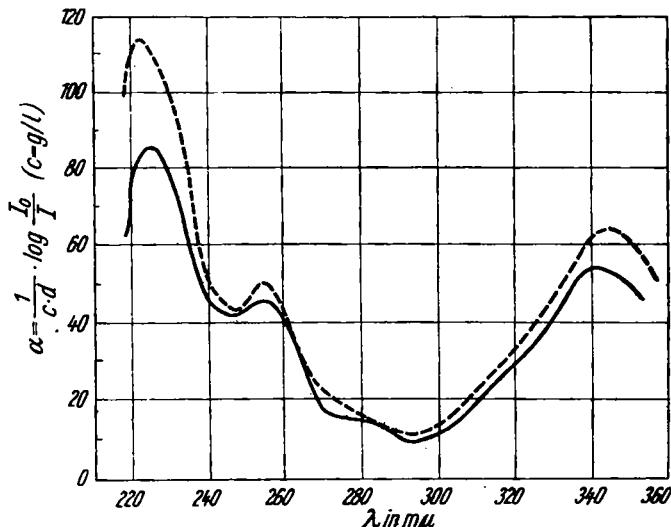


Abbildung 1. Lichtabsorption in $n/20$ NaOH (d = 1 cm) von Ichthyopterin ($c = 0.0262$ g/l) — und Isoxanthopterin ($c = 0.0215$ g/l) - - -

* IV. Mitteil.: B. 84, 641 [1951].