

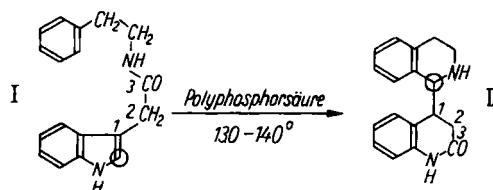
361. Jan Thesing und Friedrich Heinrich Funk: Ringerweiterung eines 3-substituierten Indols zu einem 4-substituierten Hydrocarbostyrol mit Polyphosphorsäure¹⁾

[Aus dem Institut für organische Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt]
(Eingegangen am 17. Juli 1956)

Bei der Einwirkung von Polyphosphorsäure auf Heterauxin- β -phenyl-äthylamid (I) entsteht 4-[1.2.3.4-Tetrahydro-isochinolyl-(1)]-hydrocarbostyryl (II), dessen Konstitution durch Abbau und Synthese bewiesen wird. Diese neuartige Ringerweiterung eines 3-substituierten Indols zu einem Chinolin-Derivat stellt eine weitgehende Analogie zu der von Prelog und Mitarbb. postulierten biosynthetischen Umwandlung von Cinchonamin (XI) in Cinchonin (XII) dar.

Läßt man auf Heterauxin-[β -phenyl-äthylamid] (I), das aus β -Indolyl-essigsäure-methylester und β -Phenyläthylamin leicht gewonnen werden kann, bei 130–140° Polyphosphorsäure einwirken, so erhält man neben amorphen Reaktionsprodukten 2 kristallisierte Basen, die auf Grund ihrer verschiedenen Basizität leicht getrennt werden können:

1. Eine in maximal 26-proz. Ausbeute entstehende, stärkere Base $C_{18}H_{18}ON_2$ vom Schmp. 210–211°, die dem Ausgangsmaterial 1 isomer ist. Diese Verbindung, die im folgenden kurz als „Base 211“ bezeichnet wird, ist Gegenstand dieser Mitteilung.
 2. Eine in nur etwa 6-proz. Ausbeute gebildete, schwächere Base $C_{18}H_{16}N_2$ vom Schmp. 149–150°, die 1 H_2O weniger als I enthält; über diese Substanz wollen wir später berichten.



Die Base 211 enthält 2 Stickstoffatome im Molekül. Hier von ist, wie sich aus der Titration und aus der Bildung eines Monohydrochlorids sowie eines Monopikrats dieser Base ergibt, nur 1 Stickstoffatom basisch. Dieser basische Stickstoff muß weiterhin sekundär sein, da die Base 211 ein nun nicht mehr basisches Nitrosamin liefert.

Über die Bindungsart des nichtbasischen Stickstoffatoms und gleichzeitig über die Natur der Sauerstofffunktion gibt schon das IR-Spektrum der Base 211 (Abbild. 1) Auskunft. Wir finden bei 5.97 μ die Amidbande I²),

¹⁾ Beiträge zur Chemie des Indols, VIII. Mitteil.; VII. Mitteil.: J. Thesing u. C.-H. Willersinn, Chem. Ber. 89, 1195 [1956]. Der Inhalt der vorliegenden Arbeit stellt einen Teil eines am 27. 4. 1956 beim „Chemikertreffen Salzburg“ gehaltenen Vortrags dar; vergl. das Referat Angew. Chem. 68, 387 [1956].

²⁾ Vergl. L. J. Bellamy, Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution (Steinkopf-Verlag, Darmstadt 1955), S. 165 ff.

unsere Substanz enthält also eine Carbonsäureamid-Gruppierung. Das Fehlen der Amidbande II²⁾ bei $6.5\text{ }\mu$ läßt außerdem darauf schließen, daß diese

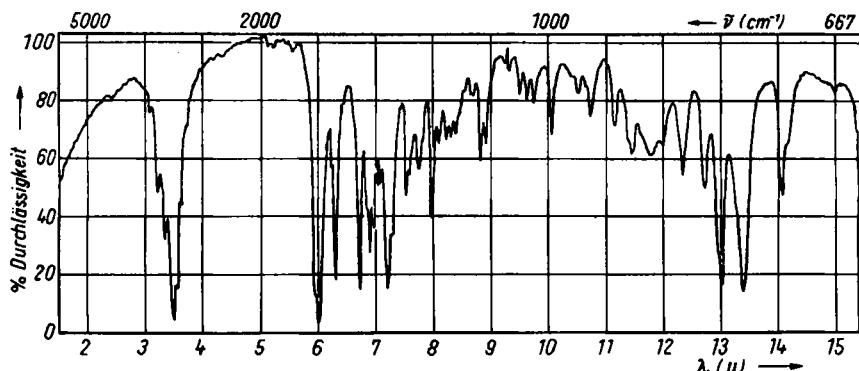


Abbildung 1. IR-Spektrum¹⁴⁾ des 4-[1,2,3,4-Tetrahydro-isochinolyl-(1)]-hydrocarbostyrls (II) in Nujol

Säureamid-Gruppe entweder einem tertiären Amid oder einem Lactam mit höchstens 8 Ringgliedern³⁾ angehört.

Eine weitere Bestätigung für das Vorliegen einer Säureamid-Gruppierung ergibt die Reduktion der Base 211 mit Lithiumalanat in Tetrahydrofuran, die zu einer Desoxobase C₁₈H₂₀N₂ vom Schmp. 88–89° führt. Diese Desoxobase unterscheidet sich also von der Base 211 dadurch, daß in ihr 1 O-Atom durch 2 H-Atome ersetzt ist. Gleichzeitig tritt in diesem Reduktionsprodukt ein zweiter basischer Stickstoff auf, wie die Bildung eines Dihydrochlorids der Base vom Schmp. 88–89° augenfällig macht. Es muß bei dieser Reduktion also ein Übergang $\text{--CO--N} \rightarrow \text{--CH}_2\text{--N}$ erfolgt sein.

Über die Lage dieser Carbonamid-Gruppe im Molekül lassen sich auf Grund des UV-Spektrums der Base 211 (Abbildung 2, Kurve 2) Aussagen machen; das beobachtete Maximum bei $253\text{ m}\mu$ findet sich auch bei Acetanilid ($\lambda_{\max} = 242\text{ m}\mu$)⁴⁾, Oxindol oder Hydrocarbostyryl⁵⁾. Wir müssen also annehmen, daß auch unsere Base 211 eine Carbonsäure-anilid-Gruppierung enthält. Aus dem Fehlen eines Maximums bei $280\text{ m}\mu$ im UV-Spektrum läßt sich gleichzeitig entnehmen, daß die Base 211 im Gegensatz zum Ausgangsmaterial 1 (Abbildung 2, Kurve 1) keinen Indol-Chromophor⁶⁾ mehr enthält.

Da im Ausgangsmaterial I nur innerhalb des Indolkerns ein am Arylrest befindliches Stickstoffatom vorkommt, kann man erwarten, daß der Arylaminanteil der nachgewiesenen Säureanilid-Gruppierung ebenfalls aus dem Indol-

³⁾ U. Schiedt, Angew. Chem. **66**, 609 [1954].

⁴⁾ R. Huisgen, I. Ugi, H. Brade u. E. Rauenbusch, Liebigs Ann. Chem. **586**, 35 [1954].

⁵⁾ P. Ramart-Lucas u. D. Biquard, Bull. Soc. chim. France [5] **2**, 1387 [1935].

⁶⁾ P. Grammaticakis, C. R. hebdo. Séances Acad. Sci. **210**, 569 [1940]; B. G. Edwards, Arch. Biochemistry **21**, 103 [1949].

kern von I stammt. Demnach sollte der basische Stickstoff der Base 211 aus dem Säureamid-Stickstoff von I hervorgegangen sein. Aus dem Säureamid-Stickstoff in I kann hier ein basischer Stickstoff aber, da eine Verseifung sicher

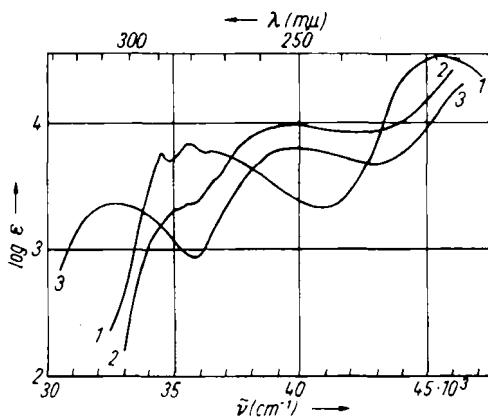
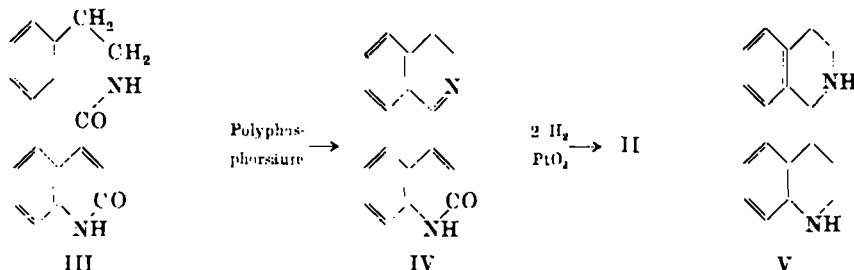


Abbildung 2. UV-Spektren¹⁴⁾ des Heteroauxin-[β -phenyl-äthylamids] (I, Kurve 1), 4-[1.2.3.4-Tetrahydro-isochinolyl-(1)-hydrocarbostyrls (II, Kurve 2) und des 4-[1.2.3.4-Tetrahydro-isochinolyl-(1)]-1.2.3.4-tetrahydro-cholinins (V, Kurve 3), alle in absol. Äthanol

nicht eingetreten ist, nur durch Ringschluß zu einem Isochinolin-Derivat gebildet werden. Daß dieser Ringschluß tatsächlich erfolgt ist, zeigt das Ergebnis der Zinkstaub-Destillation, bei der wir Isochinolin finden. Wir können weiterhin sagen, daß in der Base 211 ein 1.2.3.4-Tetrahydro-isochinolin-Kern vorliegen muß, weil eine basische sekundäre Aminogruppe bereits nachgewiesen ist und sich die Base 211 mit Platinoxyd in wäßriger salzsaurer Lösung nicht hydrieren läßt, was ein 1.2-Dihydro-isochinolin-System ausschließt.

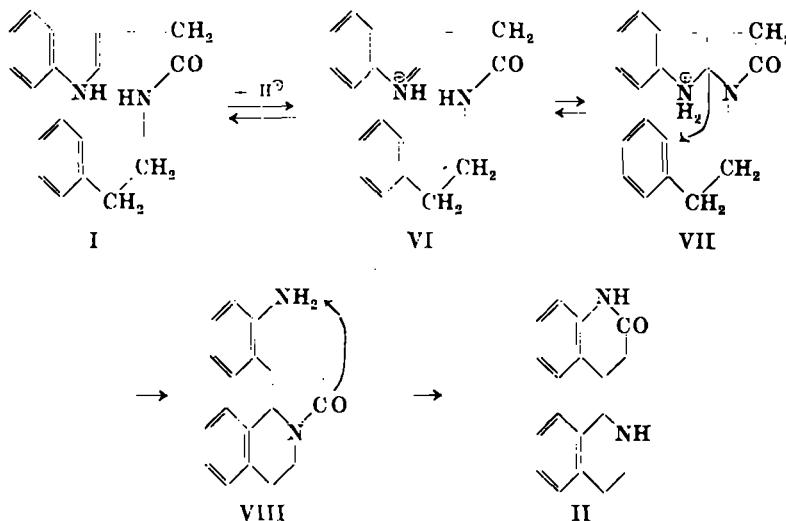
Die Zinkstaub-Destillation gibt auch über die Umgebung der durch das UV-Spektrum nachgewiesenen Säureanilid-Gruppierung Aufschluß: Wir erhalten Hydrocarbostyrol. Unsere Base 211 besteht also aus einem 1.2.3.4-Tetrahydro-isochinolin- und einem Hydrocarbostyrol-Kern. Die Verknüpfung des Tetrahydro-isochinolin-Kernes mit dem Rest des Moleküls läßt sich einfach daraus ableiten, daß das Isochinolin auf Grund seiner Bildung aus einem β -Phenyläthylamin-Derivat nur in 1-Stellung substituiert sein kann. Was andererseits die Frage nach der Substitution des Hydrocarbostyrol-Kerns angeht, so wird sie durch folgende Überlegungen beantwortet: Man kann erwarten, daß das β -C-Atom des Indolkerns, das sich in α -Stellung zum Indol-Stickstoff von I befindet, auch im Reaktionsprodukt α -ständig zu diesem Stickstoff angeordnet sein wird. Da dieses C-Atom im Ausgangsmaterial I an der Verzweigung der Kohlenstoffkette steht, sollte es auch im Reaktionsprodukt den Substituenten tragen; d. h. unser Hydrocarbostyrol-Kern sollte 4-substituiert sein, die Base vom Schmp. 211° dürfte die Konstitution eines 4-[1.2.3.4-Tetrahydro-isochinolyl-(1)-hydrocarbostyrls (II) haben.

Um die Richtigkeit dieser Überlegungen zu beweisen, haben wir II noch auf einem eindeutigen Wege synthetisiert: Carbostyryl-carbonsäure-(4)-methyl-ester wurde mit β -Phenyläthylamin zum Amid III umgesetzt, das sich mit



Polyphosphorsäure in praktisch quantitativer Ausbeute zum entspr. 1-substituierten 3,4-Dihydro-isochinolin IV cyclisieren ließ. Durch Hydrierung von IV mit Platinoxyd in Methanol bis zur Aufnahme von 2 Moll. Wasserstoff erhielten wir II⁷), das in allen Eigenschaften mit der Base vom Schmp. 210 bis 211° identisch war. Damit ist die Konstitution II für die aus I und Polyphosphorsäure erhältliche Base vom Schmp. 210–211° bewiesen; für die Desoxobase vom Schmp. 88–89° ergibt sich die Konstitution eines 4-substituierten 1,2,3,4-Tetrahydro-chinolins der Formel V.

Es ist nun nicht schwer, die Bildung dieses unerwarteten Reaktionsproduktes bei der Umsetzung von I mit Polyphosphorsäure zu verstehen. Nimmt man an, daß das Ausgangs-Indolderivat I in der Polyphosphorsäure ganz oder

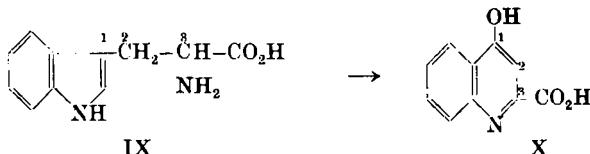


7) Von einer Verbindung der Formel II sind 2 diastereomere Racemate zu erwarten. Während wir aus I und Polyphosphorsäure lediglich das eine Diastereomere vom Schmp. 210-211° erhielten, konnte aus IV außerdem noch ein Isomeres vom Schmp. 184-185° isoliert werden, das das gleiche UV-Spektrum wie die Verbindung vom Schmp. 210 bis 211° besitzt und das offenbar das andere Diastereomere von II ist.

teilweise als Indoleninium-Ion VI vorliegt⁸⁾, so sind in VI alle Voraussetzungen für das Gelingen einer Pictet-Spenglerschen Tetrahydro-isochinolin-Synthese⁹⁾ erfüllt: Wir haben im Molekül sowohl eine β -Phenyläthylamin-Gruppierung als auch eine als Immoniumsalz verkappte Aldehydgruppe. Aus dem Indolenin VI könnte also, über die das Ringsystem des Eserins enthaltende Zwischenstufe VII, das Tetrahydro-isochinolin VIII entstehen, das sich nun – vielleicht über ein cyclisches Zwischenprodukt – zum Hydrocarbostyryl II umlactamisiert.

Es liegt nahe, diese Ringerweiterung, für die es in vitro keine Analogie gibt¹⁰⁾, mit 2 biosynthetischen Umwandlungen zu vergleichen, die auch in der Erweiterung eines 3-substituierten Indolkerns zu einem Chinolin-System gipfeln:

Einmal mit dem Übergang des Tryptophans (IX) in die Kynurensäure (X)¹¹⁾, die ja bekanntlich im Organismus des Hundes oder der Ratte erfolgen kann. Wir erkennen sofort eine gewisse (rein formale) Verwandtschaft der beiden Umwandlungen I → II und IX → X. In beiden Fällen wird der Pyrrol-Ring von I bzw. IX geöffnet, und die C-Atome 2 sowie 3 der Seitenkette bilden mit dem β -ständigen C-Atom (hier C-Atom 1) und der Arylamin-Hälfte des Indolkerns das Chinolin-Derivat. Während aber beim Übergang IX → X



das α -C-Atom im Indolkern des Tryptophans durch eine Oxydation – die ihre Spuren am Nachbar-C-Atom in Gestalt der 4-ständigen Hydroxylgruppe der Kynurensäure (X) hinterläßt – und durch Hydrolyse eliminiert wird¹¹⁾, bleibt dieses α -C-Atom bei der von uns gefundenen Ringerweiterung erhalten; wir finden es als Ligand der 4-Stellung wieder.

Damit entspricht die Ringerweiterung I → II aber weitgehend dem von V. Prelog und Mitarbb.¹²⁾ postulierten Übergang von Cinchonamin (XI) in

⁸⁾ Wie M. Koizumi u. T. Titani (Bull. chem. Soc. Japan 18, 307 [1938]; zit. nach C. 1938 II, 880) fanden, wird das β -ständige H-Atom im Indol erst im p_H -Bereich unterhalb p_H 2.5 gegen Deuterium ausgetauscht. Da die Protonenbeweglichkeit des β -ständigen Wasserstoffs im Indoleninium-Ion zweifellos größer ist als im Indol kann man aus diesem Ergebnis auf eine Verschiebung des Indol-Indolenin-Gleichgewichts in saurer Lösung zu Gunsten der Indolen-Form schließen.

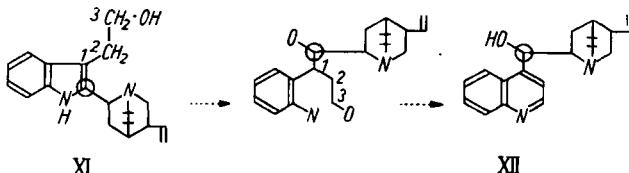
⁹⁾ Lit. vergl. W. M. Whaley u. T. R. Govindachari, Org. Reactions, Bd. 6 (Wiley & Sons, Inc., New York 1951), S. 151.

¹⁰⁾ Bekannt sind dagegen Ringerweiterungen von 3-substituierten Oxindolen zu Chinolin-Derivaten. So wandelt sich z. B. Oxindolyl-essigsäure wahrscheinlich über cyclische Zwischenprodukte in Hydrocarbostyryl-carbonsäure-(4) um; vergl. E. Wenkert u. T. L. Reid, Experientia [Basel] 10, 417 [1954], dort weitere Literatur.

¹¹⁾ Über den Mechanismus dieser Umwandlung vergl. A. Butenandt, Angew. Chem. 65, 519 [1953]; weitere Lit. bei D. M. Greenberg, Chemical Pathways of Metabolism, Bd. II (Academic Press, Inc. New York 1954), S. 90 f.

¹²⁾ R. Goutarel, M. M. Janot, V. Prelog u. W. I. Taylor, Helv. chim. Acta 33, 150 [1950].

Cinchonin (XII)¹³⁾, für den es bis jetzt keine Analogie gab. Auch hier wird der Chinolinkern von den C-Atomen 1, 2 und 3 sowie von der Arylamin-Hälfte des Indolkerns aufgebaut. Weiterhin erscheint auch hier das α -C-Atom des Indolkerns im Cinchonamin (XI) als Ligand der 4-Stellung im Cinchonin (XII).



Den Farbwerten Hoechst, insbesondere Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. G. Ehrhart sind wir für die Aufnahme des IR-Spektrums sehr zu Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche¹⁴⁾

β -Indolyl-essigsäure-methylester wurde nach R. W. Jackson¹⁵⁾ aus 13.0 g Heterauxin¹⁶⁾, 125 ccm absol. Methanol und 0.95 g Chlorwasserstoff dargestellt. Man erhielt 98% d. Th. eines hellgelben Öls, das i. Hochvak. bei 165–167°/0.3 Torr ohne Vorlauf und unter Zurücklassung eines dunklen, harzigen Rückstandes überging; Reinausbeute: über 95% d. Theorie. Der in der Literatur^{15, 17, 18)} bisher nur als Öl beschriebene Ester erstarnte beim Erkalten zu farblosen, sechseckigen Blättchen vom Schmp. 51 bis 52°. Eine Umkristallisation aus Cyclohexan veränderte den Schmp. nicht mehr.

Das Trinitrobenzolat des Esters zeigte den in der Lit.¹⁸⁾ angegebenen Schmp. 135°.

Indolyl-(3)-acet-[β -phenyl-äthylamid] (I): 10.6 g des destillierten β -Indolyl-essigsäure-methylesters wurden mit der doppelt molaren Menge (13.6 g) β -Phenyl-äthylamin 3 Stdn. auf 145–150° erhitzt, wobei Methanol und geringe Mengen des Amins abdestillierten. Anschließend destillierte man das überschüssige β -Phenyläthylamin i. Vak. ab, löste das erhaltene, sehr zähe, bernsteinartige Reaktionsprodukt (15.9 g) in 20 ccm warmem Methanol, kühlte wieder auf Zimmertemp. ab und gab zur methanolischen Lösung tropfenweise Wasser zu. Hierbei entstand eine grüngelbe Schmiere, die beim Reiben kristallisierte und die abgesaugt und mit Wasser gewaschen wurde. Ausb. 15.0 g (96% d. Th.) vom Schmp. 87–95°. Zur Entfernung noch anhaftenden β -Phenyl-äthylamins wurde das Rohprodukt mit 2n Essigsäure durchgerieben; man erhielt so 14.4 g I vom Schmp. 100–102°. Aus Benzol/Cyclohexan (1:1) vierseitige Blättchen vom Schmp. 101–102°.

$C_{18}H_{15}ON_2$ (278.3) Ber. C 77.67 H 6.52 N 10.07 Gef. C 77.85 H 6.60 N 10.37

Ein Versuch, I durch trockene Destillation des β -Phenyläthylammonium-indolyl-acetats-(3) (Schmp. 159–160°), das man durch Vereinigen ätherischer Lösungen von Heterauxin und β -Phenyläthylamin leicht erhalten kann, führte nicht zum Ziel. Man erhielt neben Phenyläthylamin, dessen Carbaminat und Kohlendioxyd, lediglich Skatol.

¹³⁾ Wir benutzen hier das von R. B. Woodward, Angew. Chem. 68, 16 [1956], angegebene Formelschema.

¹⁴⁾ Alle Schmelzpunkte unkorrigiert. Die UV-Spektren wurden mit einem Unicam-Spektrophotometer SP 500, das IR-Spektrum mit einem Perkin-Elmer-Spektrophotometer, Modell 21, aufgenommen. ¹⁵⁾ J. biol. Chemistry 88, 659 [1930].

¹⁶⁾ Dargestellt nach J. Thesing, S. Klüssendorf, P. Ballach u. H. Mayer, Chem. Ber. 88, 1300 [1955].

¹⁷⁾ F. Kögl u. D. Kostermans, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 235, 201 [1935].

¹⁸⁾ C. T. Redemann, S. H. Wittwer u. H. M. Sell, J. Amer. chem. Soc. 73, 2957 [1951].

Umsetzung von I mit Polyphosphorsäure

Die Polyphosphorsäure (PPS)¹⁹⁾ wurde so hergestellt, daß man zu 23.5 g P_2O_5 in einem mit Rührverschluß und Tropftrichter versehenen Dreihalskolben unter Röhren und Feuchtigkeitsausschluß 17.6 g 89-proz. Phosphorsäure ($d = 1.750$) zutropfen ließ. Dann wurde bei 80–90° Badtemp. solange gerührt, bis die PPS homogen war, was 5 bis 6 Stdn. erforderte²⁰⁾. Vor dem Gebrauch bewahrte man die PPS noch 12 Stdn. bei Zimmertemp. auf.

Man gab nun 5.56 g (0.02 Mol) I bei 120° in etwa 10 gleichen Anteilen unter Röhren innerhalb von 20 Min. zu. Dann erhitzte man im Verlauf $\frac{1}{2}$ Stde. auf 135–140° Badtemp. und rührte das Gemisch 6 Stdn. bei dieser Temperatur. Das noch heiße Reaktionsgemisch wurde nun durch (zuerst tropfenweise) Zugabe von 300 ccm Wasser hydrolysiert, von wenigen amorphen Flocken abgesaugt und mit insgesamt 600 ccm Äther ausgezogen²¹⁾.

Base $C_{18}H_{16}N_2$ vom Schmp. 149–150°: Nach dem Abdampfen des Äthers erhielt man 300 mg (5.8% d. Th.) einer farblosen, in Säulen kristallisierenden Substanz vom Schmp. 147–149°. Aus Methanol Nadeln vom Schmp. 149–150°.

$C_{18}H_{16}N_2$ (260.3) Ber. C 83.05 H 6.20 N 10.76 Gef. C 82.76 H 6.45 N 10.75

Die Substanz ist sowohl in verd. Säuren als auch in Äther und Wasser schwer löslich.

Base $C_{18}H_{18}ON_2$ vom Schmp. 210–211° (II): Die phosphorsaure, wäßrige Lösung wurde mit 300 ccm Äther überschichtet und unter Röhren mit verd. wäßriger Ammoniak-Lösung ammoniakalisch gemacht. Hierbei schied sich wieder eine hellgelbe Schmiere ab, aus der sich keine kristallisierte Base gewinnen ließ. Man schüttelte noch zweimal mit je 200 ccm Äther aus und dampfte das Lösungsmittel nach dem Trocknen über Kaliumcarbonat ab. Man erhielt 4.2 g (75.6% d. Th.) einer moosartigen, grünlich-braunen, amorphen Substanz, die beim Anreiben mit Benzol kristallisierte. Sie wurde abgesaugt und gut mit Benzol gewaschen; Ausb. 1.43 g (25.8% d. Th.) vom Schmp. 199–201°. Aus Benzol oder Äthanol farblose Stäbchen oder Blättchen vom Schmp. 210–211°.

$C_{18}H_{18}ON_2$ (278.3) Ber. C 77.67 H 6.52 N 10.07 Gef. C 77.76 H 6.67 N 9.90

Die Base ist leicht löslich in verd. Säuren.

Das Mononitrosamin von II fiel bei Zugabe von 1 mMol wäßriger Natriumnitrit-Lösung zur Lösung von 1 mMol II in 7.5 ccm 2n Essigsäure mit über 90% Ausbeute aus; Schmp. 243–247° (Zers.). Aus Äthanol farblose Rhomben vom Schmp. 259–260° (Zers.).

$C_{18}H_{17}O_2N_3$ (307.3) Ber. C 70.34 H 5.58 N 13.67 Gef. C 70.15 H 5.81 N 13.66

Dieses Nitrosamin ist im Gegensatz zu II nicht mehr in verd. Säuren löslich.

Das Hydrochlorid von II wurde im Methanol/Äther dargestellt; Schmp. 274–275°. Es wurde durch Umkristallisieren aus Alkohol gereinigt und in Form farbloser Stäbchen vom Schmp. 287–288° (Kupferblock) erhalten.

$C_{18}H_{18}ON_2 \cdot HCl$ (314.8) Ber. C 68.67 H 6.08 N 8.90 Gef. C 68.44 H 6.12 N 8.63

Die Substanz nahm in wäßriger Lösung bei Anwesenheit von Platin keinen Wasserstoff auf.

Das Pikrat von II wurde aus wäßrig-essigsaurer Lösung gefällt und aus Äthanol umkristallisiert; gelbe, ovale Blättchen vom Schmp. 221–222° (Zers., Schwarzfärbung ab 217°).

$C_{18}H_{18}ON_2 \cdot C_6H_3O_3N_3$ (507.4) Ber. C 56.80 H 4.17 N 13.80

Gef. C 56.78 H 4.39 N 13.82

4-[1.2.3.4-Tetrahydro - isoquinolyl - (1)]-1.2.3.4-tetrahydro - chinolin (V): 0.71 g (2.55 mMol) II wurden mit 0.285 g (7.5 mMol) Lithiumalanat in 100 ccm Te-

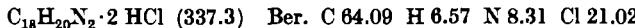
¹⁹⁾ Vergl. H. R. Snyder u. F. X. Werber, J. Amer. chem. Soc. 72, 2962 [1950]. S. a. R. N. Bell, Ind. Engng. Chem. 40, 1464 [1948], sowie die zusammenfassende Darstellung von F. Uhlig, Angew. Chem. 66, 435 [1954].

²⁰⁾ Die Zugabe von Phosphoroxychlorid¹⁹⁾ brachte keine Verbesserung der Ausbeute an II.

²¹⁾ Hierbei bildet sich eine aus amorphen Flocken bestehende Ausfällung, die meist am Gefäßrand klebt und die nicht weiter untersucht wurde.

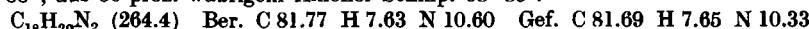
trahydrofuran 2 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten dampfte man das Tetrahydrofuran ab, hydrolysierte und nahm mit 2n HCl, sowie der ber. Menge Weinsäure auf. Die klare Lösung wurde nun ammoniakalisch gemacht und ausgefällt. Als Äther-Rückstand verblieben 0.61 g (90.5% d. Th.) eines hellgelben, zähen Öls, das nicht kristallisierte und deshalb über das Dihydrochlorid gereinigt wurde.

Hierzu löste man es in 12 ccm absol. Methanol, kühlte mit Eis/Kochsalz und fügte ätherische HCl zu. Das Dihydrochlorid kristallisierte nach längerem Stehenlassen und Reiben mit dem Glasstab; Ausb. 0.45 g (52.3% d. Th.) vom Schmp. 257–259° (dunkelt ab 210°). Zur weiteren Reinigung löste man in Methanol und füllte wieder mit ätherischer HCl, wobei man das Dihydrochlorid in rhombischen Blättchen vom gleichen Schmp. erhielt.



Gef. C 64.31 H 6.69 N 8.14 Cl 20.86

Aus der wäßrigen Lösung des Hydrochlorids erhielt man V kristallin. Rohschmp. 50–55°; aus 50-proz. wäßrigem Alkohol Schmp. 88–89°.

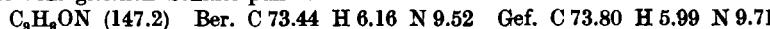


Bei einem Versuch, II in siedendem Äther mit Lithiumalanat zu reduzieren, konnte die Base nahezu quantitativ unverändert zurückgewonnen werden.

Zinkstaub-Destillation von II: In einer nach den Angaben von B. Witkop²²⁾ zusammengestellten Apparatur wurden 0.88 g (3.17 mMol) der aus I erhaltenen Base vom Schmp. 210–211°, die mit 25 g Zinkstaub (p. a., Merck) innig vermischt waren, einer Zinkstaub-Destillation unterworfen. Man heizte den elektrischen Ofen innerhalb von 20 Min. auf eine Temp. von 300° auf, bei der eine farblose Flüssigkeit überging. Die Temperatursteigerung wurde nun verlangsamt. Ab 350° ging dann ein gelbliches Destillat über, das sich nach einigen Minuten röthlich färbte. Nach insgesamt 40 Min. waren 360° erreicht, es ging nichts mehr über, und die Destillation wurde abgebrochen.

Unmittelbar hinter der Einbuchtung des U-Rohres hatten sich etwa 2 mg farbloser Kristalle vom Schmp. 159–163° abgesetzt, die mit Hydrocarbostyrol vom Schmp. 163° (Lit.-Schmp. 163²³⁾) keine Schmp.-Erniedrigung gaben.

Das Destillat wurde mit 125 ccm absol. Äther aus dem U-Rohr herausgelöst und der Äther verdampft. Man erhielt 0.71 g (81% des Ausgangsproduktes) eines teils ölichen, teils kristallinen, stark nach Isochinolin riechenden Rückstandes, der mit 20 ccm Äther versetzt wurde. Hierbei blieben die Kristalle weitgehend unlöslich, sie wurden abgesaugt und mit wenig Äther gewaschen; Ausb. 95 mg (10.8% d. Th.) vom Schmp. 140–165°. Aus Wasser Schmp. 163°; keine Schmp.-Erniedrigung mit authent.²³⁾ Hydrocarbostyrol vom gleichen Schmelzpunkt.



Das äther. Filtrat wurde nun mit insgesamt 45 ccm 2n Essigsäure ausgeschüttelt und die wäßrige Schicht fraktioniert mit kalt gesättigter, wäßriger Pikrinsäure gefällt. Es wurden hierbei folgende Fraktionen erhalten:

Fraktion	ccm zugesetzte Pikrinsäure	Pikrat			
		Farbe	Kristall- form	Schmp.	mg Ausb.
1	9	orange	Rosetten	202–203°	95
2	9	gelb	Nadeln	213–216°	120
3	10	"	"	211–212°	100
4	11	"	"	202–203°	90
5	30	"	"	175–177°	80
6	50	"	"	154–155°	70

²²⁾ Liebigs Ann. Chem. 554, 122 [1943].

²³⁾ P. Friedländer u. A. Weinberg, Ber. dtsch. chem. Ges. 15, 1423 [1882].

Frakt. 2 lieferte beim Umkristallisieren aus Äthanol gelbe Nadeln vom Schmp. 220 bis 221° (Zers.), die keine Schmp.-Erniedrigung mit authent. Isochinolin-pikrat vom Schmp. 222° (Lit.-Schmp. 223²⁴)) gaben.

$C_8H_7N \cdot C_6H_5O_2N_3$ (358.3) Ber. C 50.28 H 2.81 N 15.64 Gef. C 50.45 H 2.86 N 15.40

Die anderen Pikrat-Fraktionen bestanden gleichfalls im wesentlichen aus Isochinolin-pikrat.

Die mit 2n Essigsäure ausgeschüttelte Äther-Lösung wurde dann mit 2n HCl ausgezogen. In der äther. Phase verblieben lediglich 50 mg Hydrocarbostyryl. Der salzaure Auszug wurde dann auf p_H 3–4 gebracht und wiederum ausgeäthert, wobei 120 mg einer schmierigen, nicht weiter untersuchten Substanz in den Äther gingen. Beim Alkalisch-machen der wäßrigen Phase konnten schließlich noch 50 mg (6%) des unveränderten Ausgangsprodukts II wiedergewonnen werden.

Carbostyryl-carbonsäure-(4)-[β -phenyl-äthylamid] (III): Eine Suspension von 4.06 g (0.02 Mol) Carbostyryl-carbonsäure-(4)-methylester²⁵) in 45 ccm (0.35 Mol) β -Phenyläthylamin wurde innerhalb von 45 Min. auf 175° erhitzt, wobei der Ester vollständig in Lösung ging. Die Temperatur wurde dann auf 160° erniedrigt und das Reaktionsgemisch 4 Stdn. bei dieser Temperatur gehalten. Beim Abkühlen entstand ein dicker Kristallbrei, den man zur Entfernung überschüssigen Phenyläthylamins zweimal mit 2n Essigsäure gut durchrieb, absaugte und mit Wasser wusch. Ausb. 5.05 g (86.5%) III vom Schmp. 287–290°. Aus Dioxan farblose, verfilzte Nadeln vom Schmp. 292° (Kupferblock).

$C_{18}H_{16}O_2N_2$ (292.3) Ber. C 73.95 H 5.52 N 9.58 Gef. C 73.61 H 5.60 N 9.75

4-[3.4-Dihydro-isochinolyl-(1)]-carbostyryl (IV): 4.38 g (0.015 Mol) des rohen Amids III wurden unter Rühren innerhalb von 10 Min. in 6 etwa gleichen Anteilen in auf 120° erhitzte PPS²⁶) eingetragen. Die Temp. wurde innerhalb von 110 Min. auf 175° gesteigert und noch 5 Stdn. 40 Min. bei dieser Temp. gerührt, wobei das zuerst gelbbraune Reaktionsgemisch sich langsam nach Dunkelbraun verfärbte. Man zerlegte das noch heiße Gemisch mit 300 ccm Wasser, filtrierte von wenigen schwarzen Flocken ab und gab 90 ccm konz. Ammoniak zu. Hierbei fielen 4.11 g (100% d. Th.) IV vom Schmp. 265–268° (Sint. ab 262°). Aus Äthanol erhielt man farblose, lange Nadeln vom Schmp. 280° (Kupferblock).

$C_{18}H_{14}ON_2$ (274.3) Ber. C 78.81 H 5.15 N 10.21 Gef. C 78.73 H 5.15 N 10.17

4-[1.2.3.4-Tetrahydro-isochinolyl-(1)]-hydrocarbostyryl (II): 0.94 g (3.43 m Mol) IV wurden in 100 ccm absol. Methanol mit 0.31 g Platinoxyd bei Zimmertemp. und Atmosphärendruck hydriert. Nach 14 Min. war die für eine Doppelbindung berechnete Menge Wasserstoff (83.6 ccm) aufgenommen, dann verlangsamte sich die Wasserstoffaufnahme merklich und hörte nach weiteren 66 Min. völlig auf. Nach dieser Zeit waren 155 ccm H_2 (90% d. Th.) aufgenommen worden. Es wurde vom Katalysator abfiltriert, eingedampft und die erhaltene honiggelbe, zähe Masse (0.95 g) mit Äthanol angerieben. Man erhielt so 0.28 g (29.3% d. Th.) Base II vom Schmp. 208–210°. Durch Umkristallisieren aus Äthanol änderte sich der Schmp. nicht mehr. Weder die so erhältliche Base II, noch ihr Mononitrosamin, ihr Pikrat oder Hydrochlorid gaben mit den entsprechenden Substanzen, die aus I und PPS erhalten worden waren und die jeweils gleiche Schmelzpunkte hatten, Schmp.-Erniedrigungen.

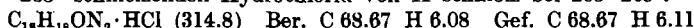
$C_{18}H_{18}ON_2$ (278.3) Ber. C 77.67 H 6.52 N 10.07 Gef. C 77.70 H 6.47 N 9.91

Durch Einengen der Mutterlauge auf $1/3$ ließen sich noch weitere 19% II gewinnen, beim weiteren Einengen kristallisierte dann nichts mehr aus. Es wurde zur Trockne eingedampft, in 2.5 ccm Methanol gelöst, mit ätherischer HCl neutralisiert und hierbei weitere 38% Hydrochlorid von II mit dem Rohschmp. 250–265° erhalten; aus absol. Methanol Schmp. 287–288° (Kupferblock).

²⁴) A. Pictet u. S. Popovici, Ber. dtsch. chem. Ges. 25, 734 [1892], dort weitere Literatur. ²⁵) B. Mulert, Ber. dtsch. chem. Ges. 39, 1902 [1906].

²⁶) Wie oben beschrieben, hergestellt aus 23.7 g Diphosphorpentoxyd und 17.8 g 89-proz. Phosphorsäure.

Aus der methanolisch-ätherischen Mutterlauge erhielt man durch Zugabe von 5 ccm Äther nochmals 80 mg (7.4%) Hydrochlorid vom Schmp. 245–260°; aus wenig absol. Alkohol farblose Nadeln vom konst. Schmp. 263–265°. Eine Mischprobe mit dem reinen, bei 287–288° schmelzenden Hydrochlorid von II schmolz bei 263–265°.



Aus der wäßrigen Lösung dieses Hydrochlorids erhält man mit Alkali eine in farblosen Blättchen kristallisierende Base vom Schmp. 183–184°; aus 96-proz. Alkohol Schmp. 184–185°. Diese Base, die das wahrscheinlich schon reine, andere Diastereomere von II darstellt, gibt mit der Base vom Schmp. 210–211° eine Schmp.-Erniedrigung und besitzt das gleiche UV-Spektrum wie diese Substanz.

362. Wilhelm Friedrich und Konrad Bernhauer: Beiträge zur Chemie und Biochemie der „Cobalamine“, II. Mitteil.¹⁾: Über den Abbau der „Cobalamine“ mit Cer(III)-hydroxyd. 7-[D-Ribofuranosido]-adenin, ein Abbauprodukt des Pseudovitamins B₁₂

[Aus dem Biochemischen Forschungslaboratorium der Aschaffenburger

Zellstoffwerke A.G., Stockstadt a. M.]

(Eingegangen am 19. Juli 1956)

Unter der katalytischen Wirkung des Cer(III)-hydroxyds in wäßrigem Medium bei 95° und neutralem p_{H} werden die meisten Vitamine der B₁₂-Gruppe rasch zu Ätiocobalamin, Nucleosid und Phosphorsäure abgebaut. Ein Zusatz von CN^G beschleunigt den Abbau und beseitigt weitgehend die Unterschiede in der Abbaugeschwindigkeit der einzelnen B₁₂-Arten. Der Cer-Abbau ist eine sehr schonende Methode zur Gewinnung von reinstem Ätiocobalamin und vor allem von schwer zugänglichen Nucleosiden der B₁₂-Faktoren. Das Nucleosid des Pseudovitamins B₁₂ wird in kristallisiertem Zustand gewonnen und als 7-[D-Ribofuranosido]-adenin charakterisiert.

E. Bamann und Mitarbb.²⁾ sowie M. Shimomura und F. Egami³⁾ zeigten, daß unter der katalytischen Wirkung von Hydroxyden der Seltenen Erden unter milden Bedingungen (p_{H} 8–9) zahlreiche physiologisch wichtige Phosphorsäureverbindungen gespalten werden. Wie wir zeigen konnten⁴⁾, lassen sich das Nucleotid des B₁₂-Faktors III sowie Vitamin B₁₂ und Faktor III mittels der Hydroxyde der Seltenen Erden, vor allem des Cers, katalytisch spalten unter Bildung von Ätiocobalamin (Faktor B, Faktor I), Phosphat und Nucleosid. Unsere seinerzeitige Arbeitsweise, die den Versuchen anderer Autoren mit Nucleinsäuren und verschiedenen einfacheren Phosphorsäureverbindungen angeglichen war (Verwendung von Puffersubstanzen vom p_{H} 8–9), eignete sich zwar für die Spaltung der Nucleotide der B₁₂-Vitamine, der Abbau von B₁₂-Arten selbst ging jedoch sehr langsam vor sich, auch wenn bei 95° gearbeitet wurde.

¹⁾ I. Mitteil.: W. Friedrich u. K. Bernhauer, Chem. Ber. 89, 2030 [1956].

²⁾ E. Bamann u. M. Meisenheimer, Ber. dtsch. chem. Ges. 71, 1711, 1980 [1938]; E. Bamann, F. Fischler u. H. Trapmann, Biochem. Z. 325, 413 [1954]; E. Bamann, H. Trapmann u. F. Fischler, ebenda 326, 89 [1954]; E. Bamann, Dtsch. Apotheker-Ztg. 94, 528 [1953]. ³⁾ Bull. chem. Soc. Japan 26, 263 [1953].

⁴⁾ W. Friedrich u. K. Bernhauer, Z. Naturforsch. 9b, 685 [1954].