

## Anwendung von zellmöglichen Alkaloidsynthesen auf einige Gebiete der Arzneimittelsynthese \*

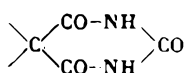
Von Dr. E. JUCKER

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium der Sandoz AG, Basel

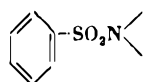
Leitung: Prof. Dr. A. STOLL

### I. Einleitung

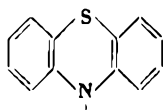
Die Arzneimittelforschung ist zurzeit in rapider Entwicklung begriffen; Forschungslaboratorien der pharmazeutisch-chemischen Industrie setzen ihren Apparat für die Schaffung von neuen totalsynthetischen Arzneimitteln ein, und täglich werden neue Verbindungen als Medikamente auf den Markt gebracht. Viele dieser Produkte sind, biologisch betrachtet, reine Kunstprodukte, d. h. sie stehen in keinem Zusammenhang mit irgendwelchen tierischen oder pflanzlichen Verbindungen. Als Beispiele seien nur die Barbiturate, die Sulfonamide und die in neuester Zeit als Neuroplegika bekanntgewordenen Phenothiazinderivate erwähnt:



Barbiturate

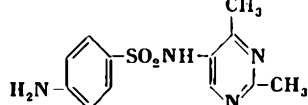
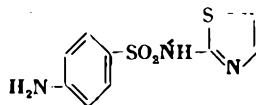
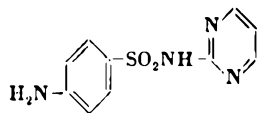
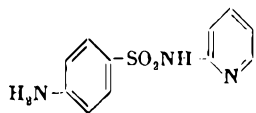


Sulfonamide



Phenothiazine

Vorausgesetzt, daß eine oder mehrere Molekülgruppierungen in einem größeren Verband als für die pharmakologische Wirkung verantwortlich erkannt sind, wird bei der Synthese dieser Heilmittel so vorgegangen, daß Variationen an der charakteristischen Gruppierung vorgenommen werden. So enthalten alle Sulfonamide die Gruppe  $Ar-SO_2N<$ ; um diese sind die mannigfaltigsten Reste angeordnet:

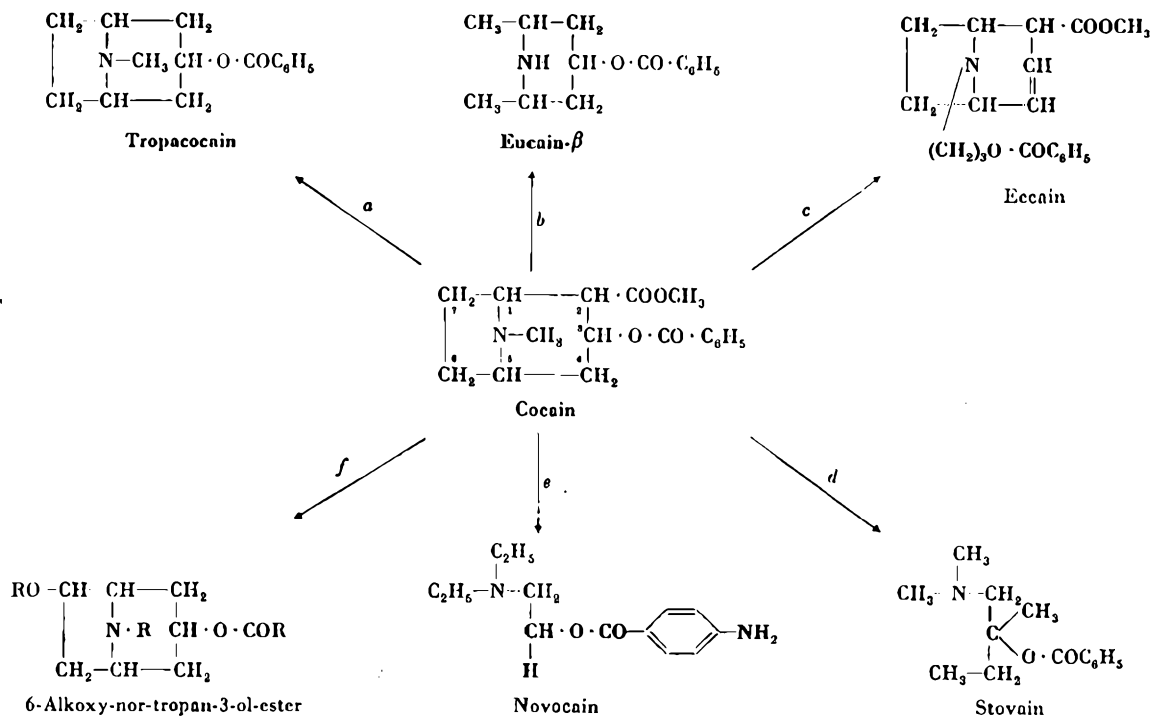


\* Nach einem Vortrag, gehalten am 17. Juni 1955 am Chemischen Institut der Universität Basel.

Eine andere Möglichkeit der Schaffung neuer Heilmittel besteht hingegen darin, daß als wirksam erkannte und in der Medizin als Heilmittel benutzte Verbindungen tierischen oder pflanzlichen Ursprungs auf künstlichem Wege, d. h. synthetisch, nachgebildet werden. Das Ziel der chemisch-synthetischen Arbeit ist dann einerseits die Total- oder Partialsynthese des Naturstoffes selbst, andererseits die Herstellung von Modellsubstanzen. Solche Modellsubstanzen enthalten gewisse Atomgruppierungen des natürlichen Vorbilds, von denen bekannt ist oder angenommen wird, daß sie für die pharmakologische Wirkung verantwortlich sind. Sie besitzen eine dem Aufbau des natürlichen Produktes entsprechende Molekel, die aber diesem gegenüber durch Variierung gewisser Gruppen oder durch Einführung neuer Substituenten verändert ist, oder einen einfacheren, der Synthese leichter zugänglichen Molekülverband. Hierbei wird so vorgegangen, daß die Konstitutionsformel auf dem Papier in Bruchstücke zerlegt und dann versucht wird, diese einzelnen Bruchstücke zu synthetisieren und anschließend auf ihre pharmakodynamischen Eigenschaften hin zu prüfen. Dieses Verfahren ist schon wiederholt mit Erfolg angewendet worden, wobei nur die Beispiele des Cocains und des Morphins zitiert werden sollen. Es sei aber hier schon darauf hingewiesen, daß, wenn auch den einzelnen nach diesen Überlegungen hergestellten Bruchstücken eine ausgesprochene pharmakologische Wirkung zukommt, sich diese nicht unbedingt mit der angestrebten Wirkung des als Vorbild dienenden Naturstoffes zu decken braucht. Vielmehr ist es auf diese Weise oft möglich gewesen, bei den Nachbildungsprodukten unerwartete, zum Teil wertvolle, praktisch verwertbare Wirkungen zu entdecken. Wir wollen diesen Weg zur Schaffung von neuen Heilmitteln an den Beispielen des Cocains<sup>1</sup> und des Morphins<sup>2</sup> schildern:

<sup>1</sup> J. BÜCHI, *Arzneimittelforsch.* 2 (1952) 1.

<sup>2</sup> J. LEE, *Medicinal Chemistry*, Vol. 1, John Wiley & Sons, Inc., New York 1951.



Das obenstehende Schema zeigt, daß die Cocainmolekel in folgenden Richtungen nachgebildet werden kann:

- a Eliminierung der veresterten Carboxylgruppe an C2 und Veresterung des C3-Hydroxyls mit verschiedenen Säuren (Benzoesäure: Tropacocain).
- b «Öffnen» der Bindung C6-C7 führt zu «offenen» Cocainen, z. B. Eucain- $\beta$ .
- c Eliminierung des C3-Hydroxyls und geeignete Substitution am Stickstoff: Ecceain.
- d Nach Aufhebung beider Ringsysteme nur noch entfernte Ähnlichkeit mit Cocain; als Charakteristikum bleibt bestehen die N-CH<sub>3</sub>-Gruppe und ein durch Benzoesäure verestertes Hydroxyl: Stovain.
- e Ähnlich wie bei d beschrieben; als Säure wurde *p*-Amino-benzoesäure verwendet: Novocain.
- f In neuester Zeit aufgehaute<sup>3</sup> 6-Alkoxy-nor-tropanester, die sich vom Cocain durch das Fehlen der Carboalkoxygruppe an C2 und durch das Vorliegen einer Alkoxy-Gruppe an C6 unterscheiden.

Vielfach regen die Eigenschaften solcher Abwandlungsprodukte wiederum zur Weiterentwicklung durch synthetisches Arbeiten an, und so passiert es öfters, daß z. B. von einem einzigen Alkaloid aus eine ganze «Kettenreaktion» ausgeht; im Falle des Cocains ist dies tatsächlich auch der Fall gewesen, und seine Nachbildungsprodukte zählen nach Hunderten. Viele von ihnen sind hervorragende Lokalanästhetika, und Cocain selbst wurde so aus dem Arzneischatz fast verdrängt.

<sup>3</sup> A. STOLL, E. JUCKER und A. LINDENMANN, *Helv. Chim. Acta* 38 (1955) 571.

Ganz ähnlich war es auch mit Morphin und seinen Nachbildungsprodukten. Die bekannten, zum Teil sehr erwünschten, wertvollen, zum Teil aber wegen der Gefahr der Gewöhnung oder gar der Verleitung zum Mißbrauch so gefürchteten Eigenschaften des Morphins führten schon bald nach der Aufklärung seiner Struktur zu Versuchen mit dem Ziel, die Base durch ähnlich wirkende, aber harmlosere Verbindungen zu ersetzen. Die «Aufspaltung» der Morphinformel führte zu mehreren Reihen<sup>4, 6</sup>, von denen die auf der folgenden Seite oben aufgeführten genannt seien:

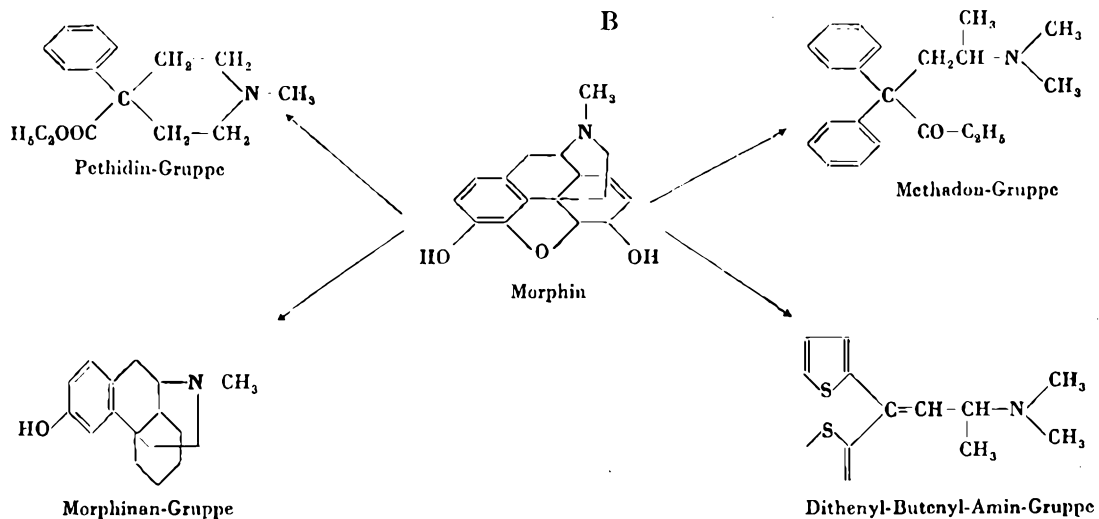
Es würde weit über den Rahmen dieser Arbeit hinausgehen, wollte man sich mit den einzelnen der hier angedeuteten «Nachahnungsrichtungen» befassen; zusammenfassend läßt sich sagen, daß einzelne der nach diesem Gedankengang hergestellten Verbindungen das Morphin hinsichtlich der Wirkungsstärke übertreffen und dabei weniger toxisch und gefährlich zu sein scheinen.

Gerade das eben beschriebene Verfahren scheint uns besonders reizvoll zu sein, und zwar deshalb, weil es einerseits zu Produkten führt, die mit Naturstoffen in genetischem Zusammenhang stehen, und andererseits die an und für sich nicht sehr befriedigende «Konfektionsarbeit»<sup>6</sup> bis zu einem gewissen Grad ausschließt. Mit diesem Ausdruck wird die Synthese von Dutzenden, ja oft von Hunderten von Verbindungen gekennzeichnet,

<sup>4</sup> J. I. FEE, *Medicinal Chemistry*, Vol. 1, John Wiley & Sons, Inc., New York 1951.

<sup>5</sup> O. J. BRAENDEN und P. O. WOLFF, *Bull. Org. Mond. Santé* 10 (1954) 1003.

<sup>6</sup> Meines Wissens wurde dieser treffende Ausdruck zum erstenmal von J. BÜCHI (*Arzneimittelforsch.* 2 [1952] 1) geprägt.



die darauf abzielt, aus einer möglichst großen Anzahl neuer Stoffe einige mit interessanter Wirkung herauszusuchen, wobei die einzelnen Verbindungen selbst nur unter sich in einem Zusammenhang stehen. Der Idealfall des Treffers mit dem Pfeil gegenüber dem Fischzug mit dem Netz läßt sich indessen nur selten verwirklichen.

Wenn man sich nun als Aufgabe die Synthese neuer Heilmittel mit Beziehung zu bestimmten Naturprodukten stellt, so ergeben sich verschiedene Möglichkeiten bei der Auswahl der Modellsubstanzen. Wir wollen bei unsern kurzen Betrachtungen alle Versuche von vornherein ausschließen, die Produkte animalischen Ursprungs, wie z. B. natürliche Östrogene, als Vorbilder verwendeten und dabei zu hochinteressanten Derivaten führten, die eine gewisse Verwandtschaft mit dem Naturprodukt zeigen. Aber auch das Gebiet der pflanzlichen Naturstoffe ist viel zu umfangreich, um eine umfassende Darstellung in diesem Rahmen zu erlauben, und wir werden deshalb nur von einem relativ kleinen Teilgebiet, nämlich von den Alkaloiden, sprechen. Dabei sei nicht gesagt, daß andere pflanzliche Naturstoffe, wie z. B. die gerade heute so wichtig gewordenen Flavonderivate, nicht auch von großem Interesse seien; wir beschränken uns auf die Alkaloide, weil wir dieses Gebiet selbst mit bearbeitet haben.

## II. Theorien der Alkaloidbiogenese und Übersicht über zellmögliche Alkaloidsynthesen

Seit der Entdeckung des Morphins im Jahre 1806 hat das Interesse der Chemiker und Mediziner für die aktiven Prinzipien der alkaloidführenden Drogen stets zugenommen, und etwa seit der Jahrhundertwende ist man bestrebt, das aktive Prinzip solcher Drogen zu isolieren, rein darzustellen und in stets gleichbleibender, wägbarer Form den Kranken zur Verfügung zu stellen. Schon bald nach der Isolierung der ersten Alkaloide begannen die Chemiker sich auch für deren Struktur zu interessieren, und im Anschluß an die ersten Konstitutionsaufklärungen

in der Alkaloidreihe setzten dann auch Versuche zur Totalsynthese ein. Die erste Totalsynthese eines Alkaloids, des Coniins<sup>7</sup>, erschloß dann ein neues Gebiet für die Arzneimittelsynthese. Mit dem Fortschreiten der Kenntnis der Alkaloidstruktur entstand aber auch das Bedürfnis, die Entstehung dieser Basen in der Pflanze zu erkennen, und ebenfalls um die Jahrhundertwende begannen die Chemiker und Biologen ganz bewußt die Frage nach der Biogenese der Alkaloide zu stellen.

In diesem Zusammenhang wurde auch immer wieder die Frage nach der teleologischen Bedeutung der Alkaloide im Pflanzenleben aufgeworfen. Während aber das bisher vorliegende experimentelle Material die Beantwortung dieser letzten Frage noch nicht zuläßt, bestehen immerhin über die Biogenese der Alkaloide durch experimentelle Befunde gut gestützte Theorien, die, wenn sie auch über den wirklichen Entstehungsprozeß der Alkaloide in der pflanzlichen Zelle nichts aussagen können, doch plausible Hypothesen für die Biosynthese mancher Alkaloide darstellen. Wir wollen deshalb im folgenden die teleologische Bedeutung der Alkaloide im pflanzlichen Leben beiseite lassen und wenden uns den Theorien ihrer Biogenese zu.

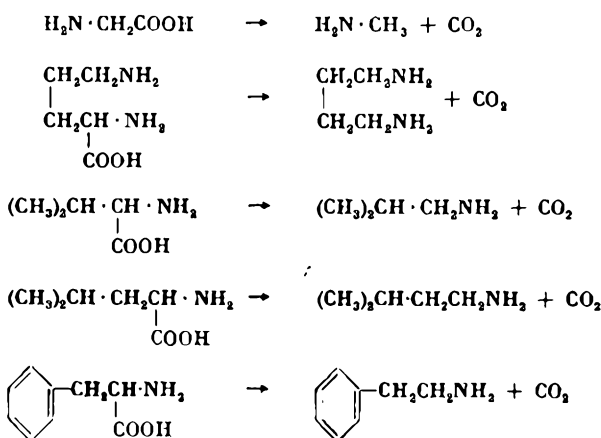
Diese Theorien basieren im wesentlichen auf den Beziehungen zwischen den Aminosäuren des Eiweißes und den Alkaloiden, und so ist es auch nicht verwunderlich, daß es gerade die Arbeiten EMIL FISCHERS waren, die um 1900 den ersten Anstoß in dieser Richtung gaben. Bei der Analyse des Eiweißes und seiner Aminosäuren ist es EMIL FISCHER gelungen, sowohl Prolin als auch Oxyprolin zu isolieren und zu charakterisieren. Eine direkte Beziehung zwischen diesen Verbindungen und Pflanzenalkaloiden entstand dann durch die Feststellung, daß Stachydrin, das von A. VON PLANTA und E. SCHULZE<sup>8</sup> aus den Knollen von *Stachys tuberosa* isoliert wurde, das Betain der N-Methyl-L-hygrinsäure und somit ein ein-

<sup>7</sup> A. LADENBURG, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 19 (1886) 439, 2578.

<sup>8</sup> *Ber. deutsch. chem. Ges.* 26 (1893) 939; *Arch. Pharm.* 231 (1893) 305.

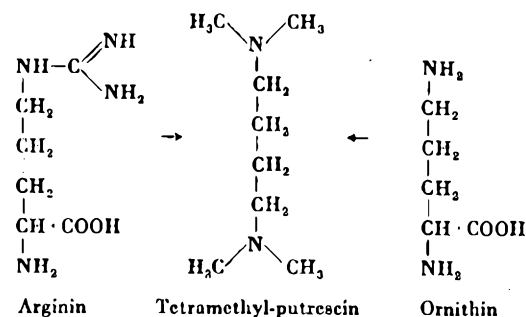
faches Derivat des Prolins<sup>9,10</sup> ist. Später wurden noch weitere Betaine, wie z. B. das Betonin und das Turicin, ebenfalls als einfache Aminosäurederivate erkannt; dadurch wurde der genetische Zusammenhang zwischen Aminosäuren und Alkaloiden weiter gesichert. Inzwischen war aber auch die Konstitutionsaufklärung von komplizierteren Alkaloiden der Pyrrol- und Piperidin-gruppe sowie die Synthese des Nicotins gelungen, und im Zusammenhang mit diesen Arbeiten hatte PICTET<sup>11</sup> seine interessanten und in mancher Beziehung bahnbrechenden Ansichten über die Entstehung der Alkaloide in der Pflanze veröffentlicht. Diese Theorien sind heute überholt, da wir nicht annehmen können, daß in der Pflanze Brenzreaktionen, wie sie im Laboratorium angewendet werden, zur Bildung von Alkaloiden Anlaß geben können. Auch heute noch interessant, wenn auch mehrfach diskutiert, ist hingegen die Ansicht von PICTET, daß Formaldehyd (oder eine formaldehydabspaltende Verbindung) das methylierende Agens sei und bei der Bildung der in den Pflanzen so verbreiteten N-Methyl- und O-Methyl-Verbindungen sowie der Methylendioxy-Verbindungen maßgebend beteiligt sei.

Eine weitere Bestätigung fand der Zusammenhang zwischen Alkaloiden und Aminosäuren, als es gelang, aus Pflanzenextrakten Amine zu isolieren, die als Decarboxylierungsprodukte von Aminosäuren aufzufassen sind. G. TRIER stellte bereits im Jahre 1912 in seiner Arbeit *Über einfache Pflanzenbasen und ihre Beziehungen zum Aufbau der Eiweißstoffe und Lecithine*<sup>12</sup> diese Zusammenhänge klar und übersichtlich dar. So soll z. B. Methylamin aus Glykokoll, Putrescin aus Ornithin, Isobutylamin aus Valin, Isoamylamin aus Leucin,  $\beta$ -Phenyläthylamin aus Phenylalanin entstehen:

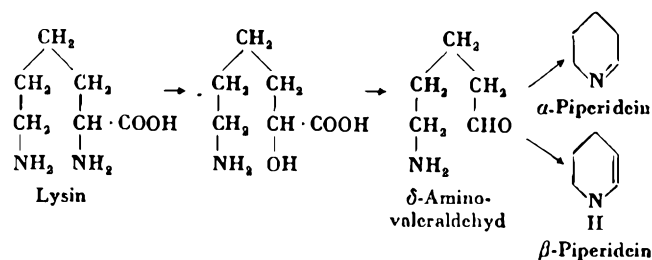


Interessant ist auch der Befund von WILLSTÄTTER und HEUBNER<sup>13</sup>, denen es gelang, eine aus *Hyoscyamus muti-*

*cus* isolierte Base als ein Tetramethylputrescin zu charakterisieren, wobei die genetischen Beziehungen zu Arginin und Ornithin eindeutig gesichert wurden:



Nachdem DREISEL Lysin als Muttersubstanz von Alkaloiden in Betracht gezogen hatte, stellte TRIER die genetische Reihe vom Lysin über den  $\delta$ -Amino-valeraldehyd zu den  $\alpha$ - und  $\beta$ -Piperideinen auf:



Wir werden später sehen, daß diese Theorie TRIERS über die Funktion des  $\delta$ -Amino-valeraldehyds als reaktionsfähige Zwischenstufe unsern heutigen Ansichten schon recht nahe kommt; in der Tat ist es C. SCHÖPF<sup>14,15</sup> und anderen<sup>16,17</sup> gelungen, aus diesem Aminoaldehyd Piperidinalkaloide aufzubauen.

G. TRIER (*l.c.*) war ferner unter den ersten, die vermutet haben, daß der CANNIZZAROSCHEN Reaktion bei der biologischen Synthese auch von Alkaloiden große Bedeutung zukommt. Diese Vermutung ist auch von I. PARNAS<sup>18</sup> übernommen worden, der darauf hinwies, daß eine große Anzahl von in der Natur vorkommenden Verbindungen aus zwei Komponenten mit gleichviel C-Atomen und von gleichem Bau zusammengesetzt sind.

Auch für die Isochinolin-Alkaloide versuchte TRIER eine Entstehungstheorie aufzustellen, indem er ihre Abstammung von einer einzigen Aminosäure postulierte. Dabei nahm er an, daß eine aromatische Aminosäure, z. B. Phenylalanin oder Tyrosin, in zwei Richtungen abgebaut wird, wobei einerseits ein Amin, andererseits ein Aldehyd entsteht. Beide Abbauprodukte können sich nun unter Bildung einer stabileren Benzyl-isochinolin-Verbindung vereinigen:

<sup>9</sup> R. ENGELAND, *Ber. dtsh. chem. Ges.* 42 (1909) 2962.

<sup>10</sup> E. SCHULZE und G. TRIER, *Z. physiol. Chem.* 67 (1910) 59.

<sup>11</sup> A. PICTET, *Arch. Pharm.* 244 (1906) 389; *Ber. dtsh. chem. Ges.* 40 (1907) 3771.

<sup>12</sup> Verlag Gebr. Borntraeger, Berlin 1912.

<sup>13</sup> R. WILLSTÄTTER und W. HEUBNER, *Ber. dtsh. chem. Ges.* 40 (1907) 3869.

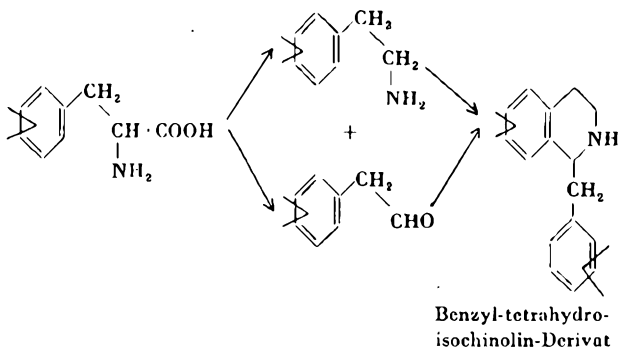
<sup>14</sup> C. SCHÖPF, *Angew. Chem.* 59 (1947) 29.

<sup>15</sup> C. SCHÖPF, A. KOMZAK, F. BRAUN und E. JACOBI, *Liebigs Ann. Chem.* 559 (1948) 1.

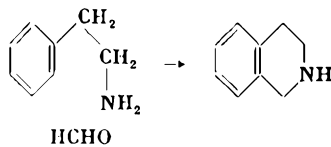
<sup>16</sup> E. ANET, G. K. HUGHES und E. RITCHIE, *Austral. J. Sci. Res., Ser. A*, 3 (1950) 336; vorläufige Mitteilung in *Nature* 164 (1949) 501.

<sup>17</sup> F. CALINOWSKY und R. WEISER, *Experientia* 6 (1950) 377.

<sup>18</sup> *Biochem. Z.* 28 (1910) 275.



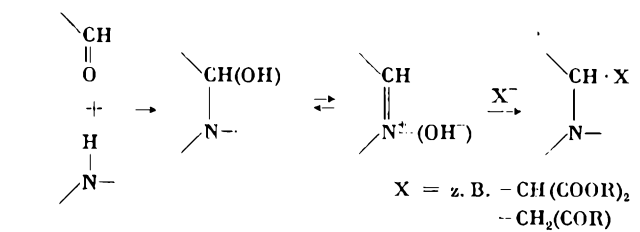
Diese Theorie wurde bald durch PICTET und SPENGLER<sup>19</sup> bestätigt, denen diese Kondensation tatsächlich auch experimentell gelang, indem sie aus  $\beta$ -Phenyl-äthylamin und Formaldehyd Tetrahydro-isochinolin herstellen konnten:



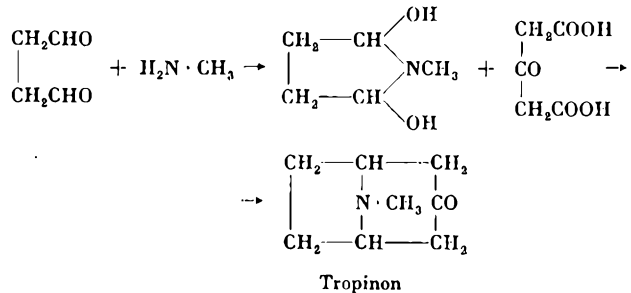
Damit war der genetische Zusammenhang zwischen Aminosäuren und Isochinolinalkaloiden auch experimentell untermauert.

Nachdem schon PICTET, TRIER u. a. den genetischen Zusammenhang zwischen Aminosäuren des Eiweißes und Alkaloiden eindeutig postuliert hatten, gelang es R. ROBINSON<sup>20</sup> 1917, die erste Synthese einer Alkaloidvorstufe (Tropinon) aus zellmöglichen Ausgangsmaterialien durchzuführen. Das Wesentliche dieser Synthese ist einerseits der Befund, daß einfach gebaute, reaktionsfähige Verbindungen ohne Gegenwart von Enzymen in wässriger Lösung zu kompliziert zusammengesetzten Verbindungen vom Alkaloidtypus zusammentreten können, und andererseits die Erkenntnis des Zusammenhangs einzelner dieser reaktionsfähigen Stoffe mit Aminosäuren des Eiweißes. Ausgehend von diesen experimentell untermauerten Erkenntnissen, stellte ROBINSON<sup>21</sup> seine berühmte Theorie der Alkaloidbiogenese auf, die zu den klassischen Leistungen der organischen Chemie gehört und auch heute noch die Theorie ist. Wenn wir auch heute noch weit davon entfernt sind, zu wissen, wie die pflanzliche Zelle die Alkaloide tatsächlich aufbaut, so liegen zurzeit wenigstens auch keine Befunde vor, die dagegen sprechen, daß der von R. ROBINSON, C. SCHÖPF und andern gezeichnete Weg der von den Pflanzen benutzte ist.

Bei seiner Theorie nimmt ROBINSON als Hauptreaktionstyp die Kondensation eines Aldehyds mit Ammoniak oder einem Amin und die Weiterumsetzung der so gebildeten Carbinolamine mit aktiven Methylengruppen eines Ketons oder einer  $\beta$ -Ketocarbonsäure an:

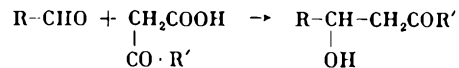


Am obenerwähnten Beispiel der Tropinonsynthese erläutert, sieht dieser Reaktionsverlauf wie folgt aus:

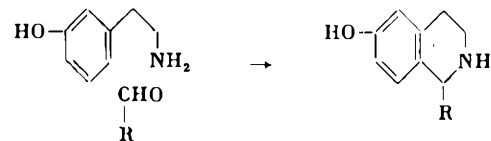


Im Lauf der Zeit wurde diese Theorie auf Grund neuer experimenteller Erkenntnisse immer weiter ausgebaut, und wir unterscheiden heute im wesentlichen außer dem soeben besprochenen Reaktionstypus noch die folgenden zellmöglichen Umsetzungstypen<sup>22</sup>:

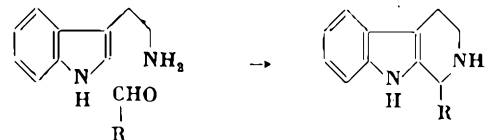
1. Aldol-Kondensation einer Aldehydgruppe und einer  $\beta$ -Ketosäure (pH 3 bis 11), gekuppelt mit CO<sub>2</sub>-Abspaltung (pH > 11: COOH-Gruppe bleibt erhalten):



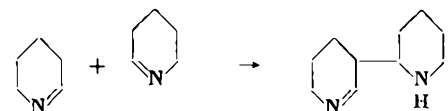
2. Kondensation zwischen  $\beta$ -(3-Oxyphenyl)-äthylaminen mit Aldehyden, wobei ein Tetrahydro-isochinolin entsteht:



3. Kondensation zwischen  $\beta$ -( $\beta'$ -Indolyl)-äthylaminen und Aldehyden, wobei Tetrahydro-norharmane entstehen:



4. «Aldol-Kondensation», wobei eine -CH=N-Doppelbindung mit der reaktionsfähigen Methylengruppe des  $\Delta^1$ -Piperideins kondensiert:



<sup>19</sup> A. PICTET und T. SPENGLER, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 44 (1911) 2030.

<sup>20</sup> R. ROBINSON, *J. Chem. Soc.* 111 (1917) 762.

<sup>21</sup> *J. Chem. Soc.* 111 (1917) 876.

<sup>22</sup> Vgl. C. SCHÖPF, *Angew. Chem.* 61 (1949) 31.

Die Einteilung der zellmöglichen Alkaloidsynthesen in Gruppen kann nach verschiedenen Gesichtspunkten erfolgen. Interessiert man sich in erster Linie für biologische Zusammenhänge, d. h. für Beziehungen zwischen den als Ausgangsmaterialien in Frage kommenden Aminosäuren und den Alkaloiden, dann wird diese Einteilung am besten so vorgenommen, daß man die fraglichen Aminosäuren als Ausgangspunkt betrachtet und die in Frage kommenden Basen um sie gruppiert. Interessiert man sich aber mehr für einen Überblick über die Gruppen von Alkaloiden, die durch zellmögliche Synthese überhaupt zugänglich sind, dann ist es am einfachsten, die einzelnen Basen nach ihrer chemischen Zusammengehörigkeit zu klassieren. Wir wollen hier nach diesem Prinzip vorgehen und folgende Hauptgruppen aufstellen:

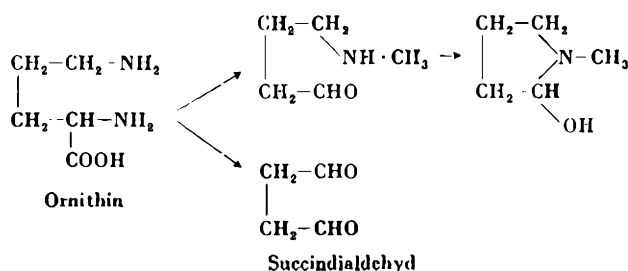
1. Pyrrolidin-Piperidin-Alkaloide:
  - a) Tropan-Alkaloide
  - b) Lobelia-Alkaloide
  - c) Areca-Alkaloide
  - d) Hygrin und Cuskygrin
  - e) Methyl-isopelletierin und Isopelletierin
  - f) Anabasin
  - g) Pseudopelletierin
  - h) Spartein
2. Isochinolin-Alkaloide und Chinolin-Alkaloide
3. Indol-Alkaloide
4. Varia

### 1. Alkaloide der Pyrrolidin-Piperidin-Gruppe

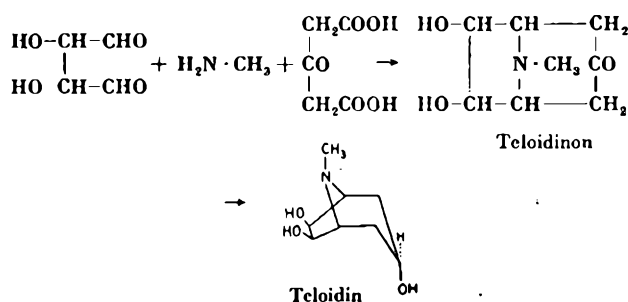
Es sind gerade die Alkaloide dieser Gruppe, die sich durch interessante und praktisch verwertbare pharmakodynamische Eigenschaften auszeichnen und die daher in der Therapie vielfache Anwendung finden. Obwohl wir über einen Teil der zu dieser Gruppe gehörenden Alkaloide noch im letzten Teil dieses Referates sprechen werden, sei hier schon eine kurze Übersicht gegeben, die zeigen wird, welche einzelnen Alkaloide bzw. Alkaloidgruppen dieser Reihe der Synthese unter zellmöglichen Bedingungen zugänglich sind. Wie schon erwähnt, gelang es ROBINSON<sup>23</sup> im Jahre 1917, Tropinon herzustellen, indem er Succindialdehyd, Methylamin und acetondicarbonsaures Calcium aufeinander einwirken ließ. Diese Synthese, so einfach und übersichtlich sie auch verläuft, kann jedoch nicht als zellmöglich bezeichnet werden, da die dabei angewendeten Bedingungen in der Zelle kaum vorliegen dürften. So wurde z. B. das primär gebildete tropinondicarbonsaure Calcium durch Einwirkung von konz. Salzsäure decarboxyliert. Es war aber gerade diese Reaktion, die wenige Jahre später C. SCHÖPF<sup>24</sup> als Grundlage für seine groß angelegten Untersuchungen über zellmögliche Synthesen benutzte. So war C. SCHÖPF der erste, dem eine Alkaloidsynthese unter tatsächlich zellmög-

lichen Bedingungen gelang. Er arbeitete in sehr verdünnten, gepufferten wässrigen Lösungen bei Temperaturen zwischen 20 und 25°C und in einem pH-Bereich, der als zellmöglich zu betrachten ist. Es wird vielfach behauptet, daß das pH-Gebiet von 3 bis 9, das hier als zellmöglich bezeichnet wird, kaum als zellmöglich anzusehen ist. Es sei in diesem Zusammenhang aber daran erinnert, daß es pflanzliche Zellen gibt, deren pH-Wert etwa 2 beträgt, und andere mit pH-Werten von etwa 8. Ohne hier auf weitere Details einzugehen, sei nur festgehalten, daß die Synthese von Tropinon unter obigen Bedingungen Ausbeuten bis zu 85% und darüber liefert. Auf gleiche Weise gelang es SCHÖPF<sup>25</sup>, durch Verwendung von Acetondicarbonsäure-mono- und -diester die entsprechenden Tropinon-monocarbonsäuren bzw. -dicarbonsäuren herzustellen, wodurch der Zusammenhang mit der Cocain-Reihe hergestellt wurde.

Als Ausgangsmaterial für den bei dieser Synthese verwendeten Succindialdehyd kommt nach R. ROBINSON in erster Linie Ornithin in Frage, das entweder durch Formaldehyd in der Zelle methyliert und oxidiert wird<sup>26</sup> oder aber an beiden Enden der Molekel aufoxydiert wird:



Später ersetzte SCHÖPF<sup>27</sup> den Succindialdehyd durch Mesoweinsäure-dialdehyd und gelangte zum Teloidinon, das auf verschiedene Arten reduziert und so in Pseudoteloidin bzw. in Teloidin übergeführt werden konnte.



Wir selber haben vor kurzem den bis dahin unbekanntenen Äpfelsäuredialdehyd hergestellt<sup>28</sup> und auch seine ebenfalls neuen O-Alkyläther aufgebaut und für solche Synthesen verwendet. Dabei ist eine große Zahl von neuartigen Derivaten der Tropan-Reihe entstanden, über die wir im letzten Teil des Referates eingehender, und

<sup>23</sup> J. Chem. Soc. 111 (1917) 762.

<sup>24</sup> C. SCHÖPF und G. LEHMANN, *Liebigs Ann. Chem.* 518 (1935) 1.

<sup>25</sup> C. SCHÖPF und G. LEHMANN, *Liebigs Ann. Chem.* 518 (1935) 1.

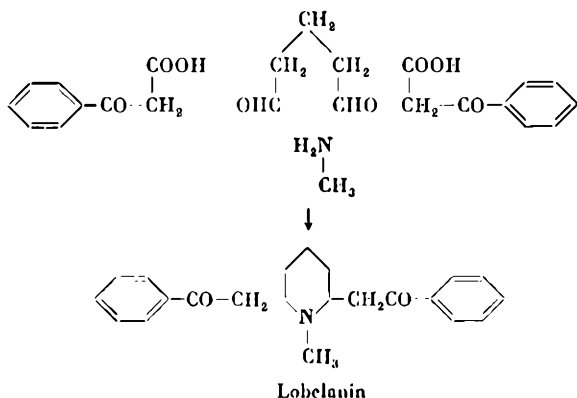
<sup>26</sup> Vgl. K. HESS, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 46 (1913) 4104.

<sup>27</sup> C. SCHÖPF und W. ARNOLD, *Liebigs Ann. Chem.* 558 (1945) 109.

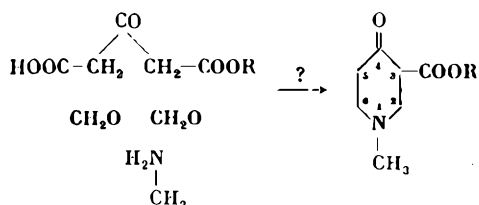
<sup>28</sup> A. STOLL, A. LINDENMANN und E. JUCKER, *Helv. Chim. Acta* 36 (1953) 1506.

zwar im Zusammenhang mit Arzneimitteln, berichten werden.

Ersetzt man nun in diesen Synthesen den Succindialdehyd durch das nächsthöhere Homologe, den Glutaraldehyd, und die Acetondicarbonsäure durch die Benzoylessigsäure, so gelangt man in die Reihe der Lobelia-Alkaloide. Die Synthese verläuft in einem engen zellmöglichen pH-Bereich ebenfalls mit sehr guten Ausbeuten und gestattet die Herstellung des sonst kaum zugänglichen Lobelanins<sup>29</sup>. Auch auf diese Synthese werden wir später noch zu sprechen kommen:

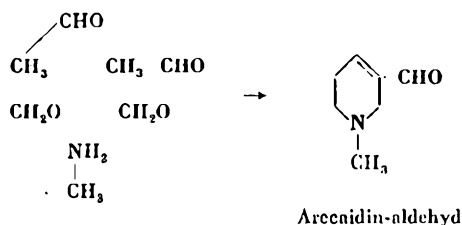


Verschiedene Forscher haben sich ebenfalls für die zellmöglichen Synthesen auf dem Gebiet der Arca-Alkaloide interessiert, und der Versuch lag nahe<sup>30</sup>, Methylamin, Acetondicarbonsäure-halbesther und Formaldehyd zu kondensieren:

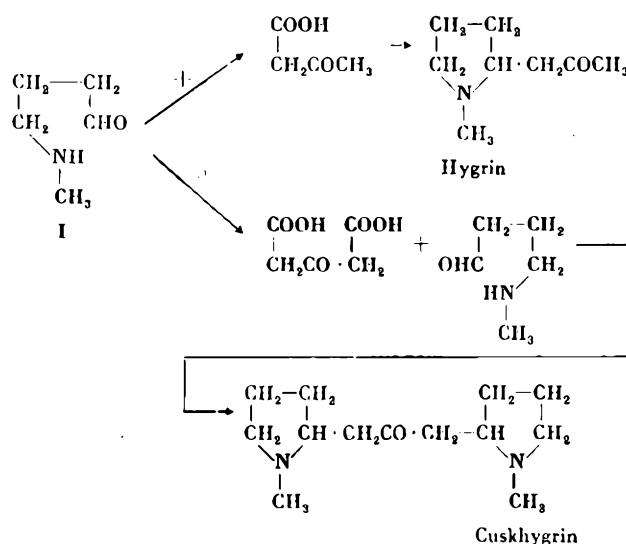


Dabei hätte der N-Methyl-4-piperidon-3-carbonsäure-ester entstehen sollen, der nach Reduktion der CO-Gruppe zur CHOH-Gruppe und anschließender Wasserabspaltung direkt Arccolin hätte liefern müssen. Die erste Stufe dieser Synthese konnte jedoch bisher nicht durchgeführt werden<sup>31</sup>. Man erhielt vielmehr anders zusammengesetzte Produkte<sup>32, 33</sup>. Hingegen ist es MANNICH<sup>34</sup> gelungen, aus Methylamin, Acetaldehyd und Formaldehyd bei verhältnismäßig milden Bedingungen den Arccaidin-aldehyd herzustellen, der über mehrere Zwischenstufen in Arccolin überzuführen ist:

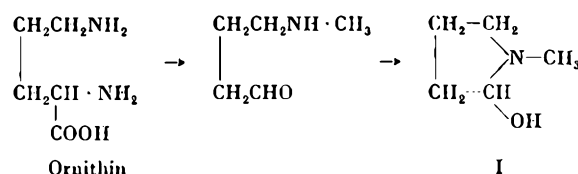
<sup>29</sup> C. SCHÖPF und G. LEHMANN, *Liebigs Ann. Chem.* 518 (1935) 1.  
<sup>30</sup> R. ROBINSON, *J. Chem. Soc.* 111 (1917) 876.  
<sup>31</sup> E. F. L. J. ANET, G. K. HUGHES, D. MAMMON und E. RITCHIE, *Austral. J. Sci. Res., Ser. A*, 3 (1950) 330.  
<sup>32</sup> C. SCHÖPF, *Angew. Chem.* 59 (1947) 174.  
<sup>33</sup> C. SCHÖPF, mit R. DUNTZE, E. SCHOELLER und H. SPÄTHE, unveröffentlicht; zitat aus *Präparative Organische Chemie*, Teil II (1953), S. 122.  
<sup>34</sup> C. MANNICH, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 75 (1942) 1480.



In neuerer Zeit ist namentlich von RITCHIE und seinen Mitarbeitern<sup>35</sup> sowie von GALINOWSKY<sup>36</sup> das Gebiet der Pyrrolidin- und zum Teil auch der Piperidin-Alkaloide eingehender untersucht worden, wobei auch eine zellmögliche Synthese des Hygrins und des Cuskhygrins durchgeführt werden konnte. 4-Methylamino-butanal wurde bei pH 7 mit Acetessigsäure kondensiert, wobei in 70prozentiger Ausbeute Hygrin entstand. Bei der entsprechenden Umsetzung mit Acetondicarbonsäure wurde Cuskhygrin gebildet.

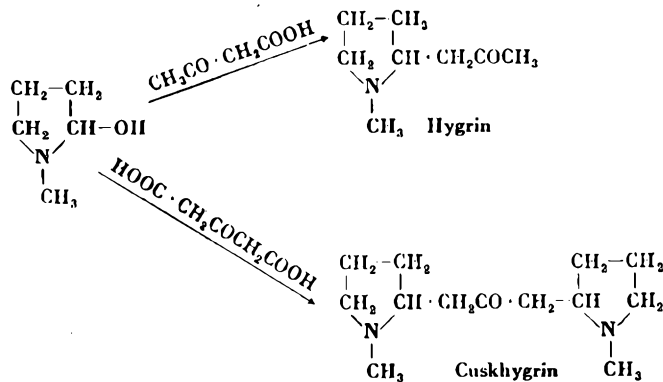


Solche Synthesen hat R. ROBINSON (*l.c.*) in seiner Theorie der Biogenese vorausgesagt. Danach sollen sich aus Ornithin und Formaldehyd die Vorstufen eines Pyrrolidin-Alkaloids wie folgt bilden:

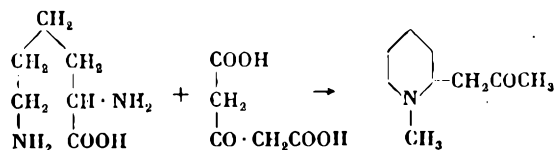


Aus I soll dann durch Kondensation mit Acetessigsäure oder Acetondicarbonsäure und Decarboxylierung Hygrin bzw. Cuskhygrin entstehen:

<sup>35</sup> E. F. L. J. ANET, G. K. HUGHES und E. RITCHIE, *Austral. J. Sci. Res., Ser. A*, 2 (1949) 616; *Nature* 163 (1949) 289.  
<sup>36</sup> F. GALINOWSKY und R. WEISER, *Experientia* 6 (1950) 377.

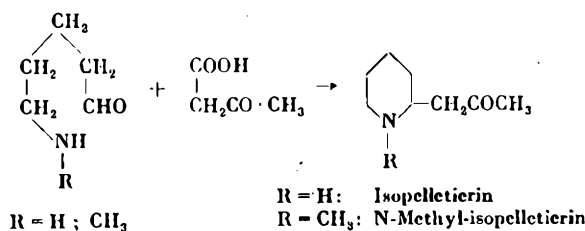


Auch für die Biogenese der Piperidin-Alkaloide stellte ROBINSON Theorien auf, die sich durch neueste Untersuchungen durchaus bestätigen ließen. So nimmt er z. B. als Ausgangsmaterial für Methyl-isopelletierin und Pseudo-pelletierin die Aminosäure Lysin – neben Acetondicarbonsäure und Formaldehyd – an und vermutet einerseits, daß durch Abspaltung von  $\text{CO}_2$  und Oxydation am  $\alpha$ -C-Atom bei gleichzeitiger Methylierung der  $\epsilon$ -ständigen Aminogruppe das Methyl-isopelletierin gebildet wird.

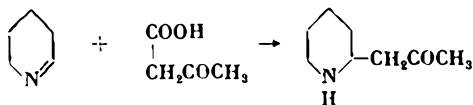


Der gleiche Syntheseweg, verlängert durch die Reduktion der Ketogruppe in der Seitenkette, kann zwanglos auch für Coniin bzw. Methylconiin und ähnlich gebaute Alkaloide der Piperidin-Gruppe angenommen werden.

Die Kondensation<sup>37, 38</sup> von 5-Methylamino-pentanal und Acetessigsäure bei pH 7 lieferte N-Methyl-isopelletierin in einer Ausbeute von über 70%. Isopelletierin entstand bei pH 13 unter Verwendung des nicht methylierten Aldehyds:



Die Synthese des Isopelletierins wurde früher schon von SCHÖPF<sup>39</sup> durchgeführt, der unter zellmöglichen Bedingungen das Tetrahydropyridin an Acetessigsäure anlagern konnte:

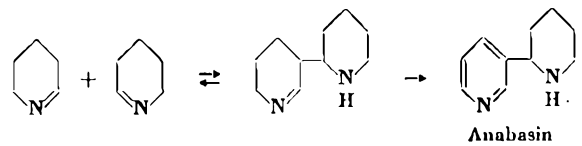


<sup>37</sup> E. F. L. J. ANET, G. K. HUGHES und E. RITCHIE, *Austral. J. Sci. Res., Ser. A*, 2 (1949) 616; *Nature* 164 (1949) 501.

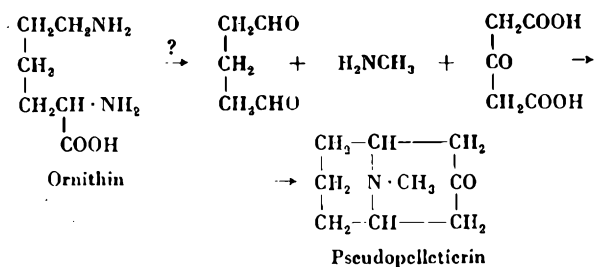
<sup>38</sup> F. GALINOWSKY und R. WEISER, *Experientia* 6 (1950) 377.

<sup>39</sup> C. SCHÖPF, *Angew. Chem.* 61 (1949) 31.

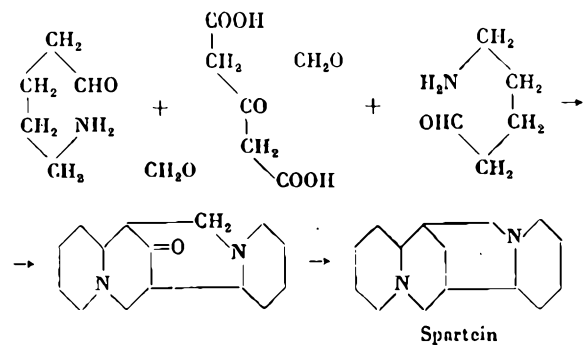
Dieses Tetrahydro-pyridin ist auch noch als Ausgangsmaterial für andere Piperidin-Alkaloide von Interesse, indem es im physiologischen pH-Bereich in praktisch quantitativer Ausbeute polymerisiert. Das zunächst erhaltene dimere Produkt konnte leicht dehydriert werden, wobei Anabasin<sup>40</sup> entstand:



Unter der Annahme der beim Ornithin beschriebenen beidseitigen Umwandlung des Lysins soll nach R. ROBINSON Glutarialdehyd, und aus diesem, Methylamin und Acetondicarbonsäure Pseudopelletierin entstehen; die letzte Stufe dieser Synthese ist auf zellmöglichem Wege bewerkstelligt worden<sup>41, 42, 43</sup>:



Schließlich gelang es RITCHIE und Mitarbeitern<sup>44</sup>, auch Spartein mit Hilfe einer zellmöglichen Synthese aufzubauen:



Amino-pentanal wurde mit Acetondicarbonsäure umgesetzt, dann vom stark basischen pH in das saure Gebiet gewechselt und Formaldehyd zugesetzt. Das dabei entstandene Keton ergab durch Reduktion Spartein, das mit natürlichem D,L-Spartein identisch war.

Die folgende Tabelle enthält eine Zusammenstellung der wichtigsten auf zellmöglichem Weg synthetisierten Alkaloide der Pyrrolidin-Piperidin-Gruppe.

<sup>40</sup> C. SCHÖPF, mit F. BRAUN, M. BULLHEIMER, J. HAGEL, E. JACOB und A. KOMZAK, unveröffentlicht; kurzes Vortragsreferat: *Angew. Chem.* 59 (1947) 29.

<sup>41</sup> R. C. MENZIES und R. ROBINSON, *J. Chem. Soc.* 125 (1924) 2163.

<sup>42</sup> C. SCHÖPF und G. LEHMANN, *Liebigs Ann. Chem.* 518 (1935) 1.

<sup>43</sup> A. C. COPE, H. L. DRYDEN jun., C. G. OVERBERGER und A. A. D'ADDIECO, *J. Amer. Chem. Soc.* 73 (1951) 3416.

<sup>44</sup> E. ANET, G. K. HUGHES und E. RITCHIE, *Nature* 165 (1950) 35.

Tab. 1. Pyrrolidin-Piperidin-Alkaloide

Alkaloid bzw. Vorstufe	Ausgangsstoffe	Literatur
Hygrin	4-Methylamino-butanal + Acetessigsäure	E. F. L. J. ANET, G. K. HUGHES und E. RITCHIE, <i>Austral. J. Sci. Res., Ser. A</i> , 2 (1949) 616; F. GALINOWSKY und R. WEISER, <i>Experientia</i> 6 (1950) 377
Cuskygrin	4-Methylamino-butanal + Acetondicarbonsäure	E. F. L. J. ANET, G. K. HUGHES und E. RITCHIE, <i>Austral. J. Sci. Res., Ser. A</i> , 2 (1949) 616; F. GALINOWSKY und R. WEISER, <i>Experientia</i> 6 (1950) 377
Areceidin-aldehyd	Acetaldehyd, Methylamin + Formaldehyd	C. MANNICH, <i>Ber. dtsch. chem. Ges.</i> 75 (1942) 1480
Lobelanin	Glutardialdehyd, Methylamin + Benzoylessigsäure	C. SCHÖPF und G. LEHMANN, <i>Liebigs Ann. Chem.</i> 518 (1935) 1
Isopelletierin	5-Amino-pentanal + Acetessigsäure	C. SCHÖPF, A. KOMZAK, F. BRAUN und E. JACOBI, <i>Liebigs Ann. Chem.</i> 559 (1948) 1; E. F. L. J. ANET, G. K. HUGHES und E. RITCHIE, <i>Austral. J. Sci. Res., Ser. A</i> , 3 (1950) 336; <i>Nature</i> 164 (1949) 501
Methyl-isopelletierin	5-Methylamino-pentanal + Acetessigsäure	E. F. L. J. ANET, G. K. HUGHES und E. RITCHIE, <i>Nature</i> 164 (1949) 501; F. GALINOWSKY und R. WEISER, <i>Experientia</i> 6 (1950) 377
Tetrahydro-anabasin	5-Amino-valeraldehyd ↓ $\Delta_1$ -Piperidin	C. SCHÖPF, A. KOMZAK und F. BRAUN, <i>Angew. Chem.</i> 59 (1947) 29
Pseudopelletierin	Glutardialdehyd, Methylamin + Acetondicarbonsäure	R. C. MENZIES und R. ROBINSON, <i>J. Chem. Soc.</i> 125 (1924) 2163; C. SCHÖPF, <i>Angew. Chem.</i> 50 (1937) 785; A. C. COPE, H. L. DRYDEN, C. G. OVERBERGER und A. A. D'ADDIECO, <i>J. Amer. Chem. Soc.</i> 73 (1951) 3416
Tropinon	Succindialdehyd, Methylamin + Acetondicarbonsäure	R. ROBINSON, <i>J. Chem. Soc.</i> 111 (1917) 762; C. SCHÖPF und G. LEHMANN, <i>Liebigs Ann. Chem.</i> 518 (1935) 1
4-Carbomethoxy-tropinon	Succindialdehyd, Methylamin + Acetondicarbonsäuremonomethylester	C. SCHÖPF und G. LEHMANN, <i>Liebigs Ann. Chem.</i> 518 (1935) 1
6-Oxy-tropinon	Äpfelsäuredialdehyd, Methylamin + Acetondicarbonsäure	A. STOLL, A. LINDENMANN und E. JUCKER, <i>Helv. Chim. Acta</i> 36 (1953) 1506
6-Alkoxy-tropinone	O-Alkyl-äpfelsäure-dialdehyde, primäre Amine + Acetondicarbonsäure	A. STOLL, E. JUCKER und A. LINDENMANN, <i>Helv. Chim. Acta</i> 37 (1954) 495
Teloidinon	Mesoweinsäuredialdehyd, Methylamin + Acetondicarbonsäure	C. SCHÖPF und W. ARNOLD, <i>Liebigs Ann. Chem.</i> 558 (1945) 109

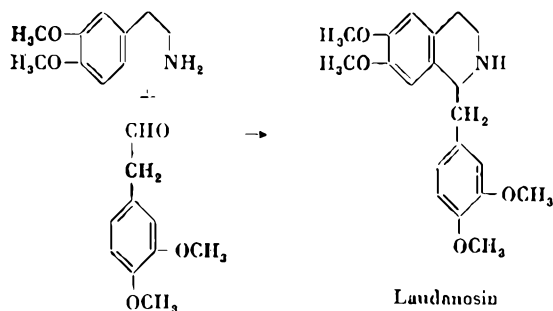
## 2. Isochinolin- und Chinolin-Alkaloide

Die Isochinolin-Alkaloide gehören zu den verbreitetsten Pflanzenbasen, und wichtige Verbindungen, z. B. aus der Morphinreihe, gehören dazu. So ist es auch verständlich, daß das Interesse der Chemiker für die Biogenese dieser Alkaloide schon früh erwachte. A. PICTET<sup>45</sup> hatte bereits 1907 eine Theorie der Biogenese verschiedener Pflanzenbasen der Pyrrol-, Pyridin-, Indol- und Chinolinreihe aufgestellt; die Biogenese der Isochinolin-

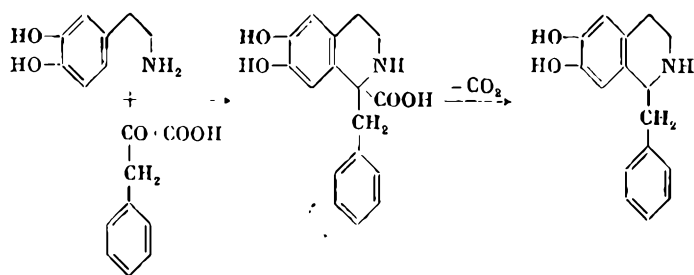
Alkaloide vermochte er indessen nicht zu deuten. Es war dann WINTERSTEIN und TRIER<sup>46</sup> vorbehalten, eine erste solche Hypothese aufzustellen. Sie erkannten frühzeitig die Beziehung dieser Basen zum Phenylalanin und vermuteten, daß das im Opium vorkommende Laudanosin, das chemisch ein N-Methyl-tetrahydro-papaverin ist, in engster Beziehung zu dieser Aminosäure steht. Sie nahmen dann an, daß es durch Kondensation von  $\beta$ -(3,4-

<sup>45</sup> *Ber. dtsch. chem. Ges.* 40 (1907) 3771.<sup>46</sup> *Die Alkaloide*, 1. Auflage (1910), S. 107.

Dimethoxy-phenyl)-äthylamin mit (3,4-Dimethoxy-phenyl)-acetaldehyd nach dem folgenden Schema entsteht:



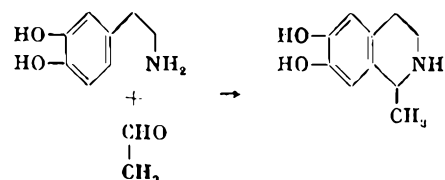
Spätere Untersuchungen, namentlich von SCHÖPF und Mitarbeitern und auch von G. HAHN, brachten experimentelle Stützen für die WINTERSTEIN-TRIEBSche Theorie, allerdings verbunden mit der Einschränkung, daß mindestens eine Hydroxylgruppe im Phenylkern des Phenyl-äthylamins vorliegen muß<sup>47, 48</sup>, damit die Kondensation eintritt. HAHN und STIEHL<sup>49</sup> fanden indessen, daß die Kondensation nur mit Acetaldehyd oder hydroxylierten Phenylacetaldehyden ausführbar ist, mit Phenylacetaldehyd selbst aber keine Benzyl-isochinoline liefert. Sie konnten ferner zeigen, daß die Reaktion allgemeiner Variierung fähig ist, indem als Ausgangsmaterial nicht nur ein Aldehyd, sondern auch eine  $\alpha$ -Ketosäure angewendet werden kann. Hierbei spielt die Substitution dieser Reaktionskomponente keine Rolle, vorausgesetzt, daß die  $\alpha$ -Keto-Gruppe enolisierbar ist.  $\beta$ -(3,4-Dioxy-phenyl)-äthylamin wird unter physiologischen Bedingungen mit Brenztraubensäure oder ihren Homologen zu den entsprechenden Tetrahydro-isochinolin-1-carbonsäuren kondensiert, welche dann leicht decarboxyliert werden können, wobei die gewünschten Benzyl-tetrahydro-isochinoline entstehen:



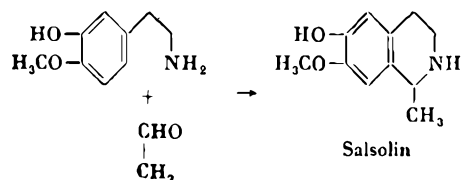
Gegen die entsprechend den soeben ausgeführten experimentellen Tatsachen modifizierte Theorie spricht allerdings, daß bis heute keine solchen Isochinolin-Alkaloide in der Natur aufgefunden werden konnten. Wir werden aber weiter unten sehen, daß diese Hypothese für dieses Gebiet trotzdem von großem Einfluß war: Die Oxyaryl-äthylamine kondensieren sich mit aromatisch-aliphatischen Aldehyden, die im Phenolteil Hydroxyl-

gruppen besitzen, wobei man sich beide Ausgangsprodukte aus Dopa entstanden denken kann, unter physiologischen Bedingungen zu Benzyl-tetrahydro-isochinolin-Derivaten. Erst nachträglich soll die Alkylierung der vorhandenen Hydroxylgruppen eintreten<sup>50</sup>. Es scheint somit, daß eine Sauerstoff-Funktion in beiden Phenylkernen die Aktivierung des in Reaktion tretenden, zum Sauerstoff *para*-ständigen Wasserstoffatoms herbeiführen muß.

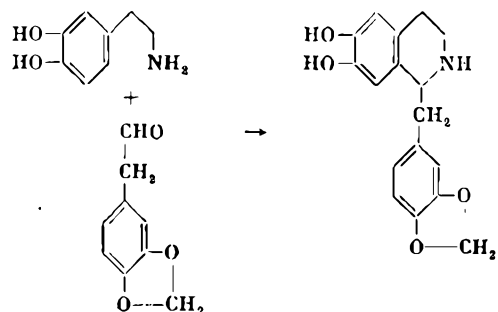
Im folgenden sollen einige Synthesen der beschriebenen Richtung aufgezählt werden, wobei die Untersuchungen von SCHÖPF und BAYERLE<sup>51</sup>, in deren Verlauf die Synthese von 1-Methyl-6,7-dioxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin nach folgendem Schema ausgeführt wurde, als Modellversuche zu betrachten sind.



Nach dem gleichen Prinzip gelang es später KOVÁCS und FODOR<sup>52</sup>, das mit diesen Verbindungen nahe verwandte Salsolin durch Kondensation von  $\beta$ -(4-Methoxy-3-oxy-phenyl)-äthylamin mit Acetaldehyd darzustellen:



In der Folge dehnten SCHÖPF und SALZER<sup>53</sup> ihre Versuche auch auf Benzyl-isochinolin-Verbindungen aus und gelangten durch Kondensation von  $\beta$ -(3,4-Dioxy-phenyl)-äthylamin mit verschiedenen aromatischen Aldehyden, z. B. mit Homopiperonal, zu komplizierteren 1-Benzyl-isochinolininen. Von diesen sei z. B. das folgende erwähnt:



Interessant ist in diesem Zusammenhang auch der Übergang dieser Benzyl-isochinolin-Basen in kompli-

<sup>47</sup> C. SCHÖPF und W. SALZER, *Liebigs Ann. Chem.* 544 (1940) 1.

<sup>48</sup> Ö. KOVÁCS und G. FODOR, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 84 (1951) 795.

<sup>49</sup> *Ber. dtsch. chem. Ges.* 69 (1936) 2627; vgl. auch G. HAHN und O. SCHALES, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 68 (1935) 24.

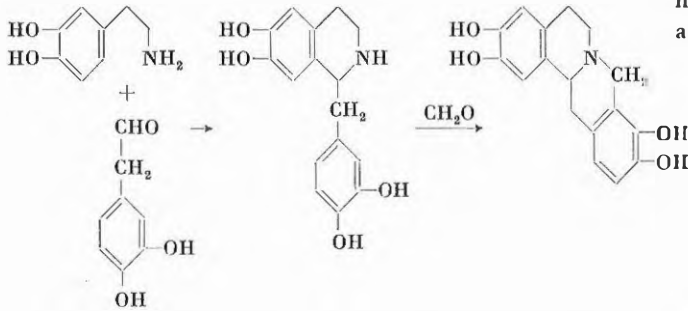
<sup>50</sup> R. H. F. MANSKE, *Angew. Chem.* 66 (1954) 568.

<sup>51</sup> C. SCHÖPF und H. BAYERLE, *Liebigs Ann. Chem.* 513 (1934) 190; ferner C. SCHÖPF, *Angew. Chem.* 50 (1937) 797.

<sup>52</sup> Ö. KOVÁCS und G. FODOR, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 84 (1951) 795.

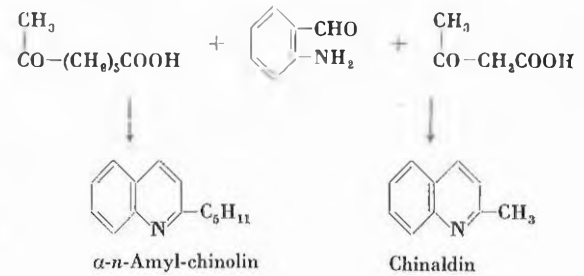
<sup>53</sup> C. SCHÖPF und W. SALZER, *Liebigs Ann. Chem.* 544 (1940) 1.

ziertere Systeme, z. B. durch Kondensation eines aus  $\beta$ -(3,4-Dioxy-phenyl)-äthylamin und 3,4-Dioxy-phenylacetaldehyd hergestellten 1-Benzyl-isochinolins mit Formaldehyd. So gelangt man zu Protoberberin-Alkaloiden<sup>54</sup>:



Dieser Befund ist auch insofern interessant, als damit die Annahme, daß die Benzyl-isochinoline als Vorstufen der Protoberberin-Alkaloiden aufzufassen sind, eine experimentelle Stütze erhält<sup>55</sup>.

Auch die Chinolin-Alkaloide sind zellmöglichen Synthesen zugänglich. Dabei wird im allgemeinen so verfahren, daß *o*-Amino-benzaldehyd mit einer  $\beta$ -Keto-carbonsäure kondensiert wird. Im Falle der Acetessigsäure erhält man das Chinaldin; wendet man die Capronylessigsäure an, so entsteht das auch in den Pflanzen aufgefundene  $\alpha$ -*n*-Amyl-chinolin.



In der Tab. 2 sind die wichtigsten Basen dieser beiden Gruppen zusammengefaßt.

Tab. 2. Isochinolin- und Chinolin-Gruppe

Alkaloid bzw. Vorstufe	Ausgangsstoffe	Literatur
1-(3',4'-Methylen-dioxy-benzyl)-6,7-dioxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin	Homopiperonal oder (3,4-Methylen-dioxy-phenyl)-brenztraubensäure + $\beta$ -(3,4-Dioxy-phenyl)-äthylamin	C. SCHÖPF und W. SALZER, <i>Liebigs Ann. Chem.</i> 544 (1940) 1
1-(3',4'-Methylen-dioxy-benzyl)-6,7-methylen-dioxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin	Homopiperonal + $\beta$ -(3,4-Methylen-dioxy-phenyl)-äthylamin	G. HAHN und O. SCHALES, <i>Ber. deutsch. chem. Ges.</i> 68 (1935) 24
Nor-salsolin	3-Oxytyramin + Acetaldehyd	C. SCHÖPF und H. BAYERLE, <i>Liebigs Ann. Chem.</i> 513 (1934) 190; Ö. KOVÁCS und G. FODOR, <i>Ber. deutsch. chem. Ges.</i> 84 (1951) 795
Salsolin	$\beta$ -(4-Methoxy-3-oxy-phenyl)-äthylamin + Acetaldehyd	Ö. KOVÁCS und G. FODOR, <i>Ber. deutsch. chem. Ges.</i> 84 (1951) 795
1-(3',4'-Dioxy-benzyl)-6-oxy-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin	$\beta$ -(3-Oxy-phenyl)-äthylamin + 3,4-Dioxyphenylacetaldehyd	C. SCHÖPF, <i>Präparative Organische Chemie</i> , Teil II (1948) 117
Chinaldin	<i>o</i> -Amino-benzaldehyd + Acetessigsäure	C. SCHÖPF und G. LEHMANN, <i>Liebigs Ann. Chem.</i> 497 (1932) 7
$\alpha$ - <i>n</i> -Amyl-chinolin (2-Pentyl-chinolin)	<i>o</i> -Amino-benzaldehyd + Capronylessigsäure	C. SCHÖPF und G. LEHMANN, <i>Liebigs Ann. Chem.</i> 497 (1932) 7

### 3. Indol-Gruppe

Dieses Gebiet ist zunächst von HAHN<sup>56</sup> und seinen Mitarbeitern, später von SCHÖPF und STEUER<sup>57</sup> bearbeitet worden, wobei zunächst die Synthese von Tetrahydro-

<sup>54</sup> C. SCHÖPF, *Angew. Chem.* 50 (1937) 797.

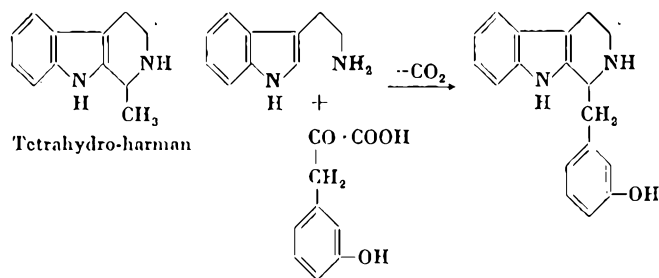
<sup>56</sup> R. H. F. MANSKE, *The Isoquinoline Alkaloids*, Vortrag, gehalten vor der «Chemical Society Liverpool» am 23. April 1954; vgl. *Angew. Chem.* 66 (1954) 568.

<sup>56</sup> G. HAHN und H. LUDWIG, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 67 (1934) 2031.

<sup>57</sup> C. SCHÖPF und H. STEUER, *Angew. Chem.* 50 (1937) 797; *Liebigs Ann. Chem.* 558 (1947) 124.

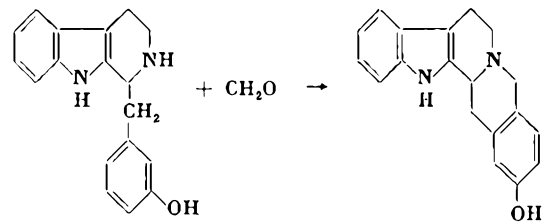
harman und später von weiteren Vertretern dieser komplizierteren Alkaloidklasse verwirklicht wurde. Schon vorher hatten G. BARGER und C. SCHOLTZ die Vermutung ausgesprochen, daß Harmansysteme in der Natur aus Tryptamin und Acetaldehyd entstehen können<sup>58</sup>.

Tetrahydro-harman wurde von HAHN und LUDEWIG unter zellmöglichen Bedingungen aus Tryptamin und Acetaldehyd hergestellt und erst später aus Pflanzen isoliert. Bei einem pH von 5 bis 7 ist die Ausbeute bei dieser Synthese praktisch quantitativ. Ein komplizierteres Tetrahydro-harman-Derivat erhielten HAHN und WERNER<sup>59</sup> durch Kondensation von Tryptamin und *m*-Oxyphenyl-brenztraubensäure und anschließende Decarboxylierung:

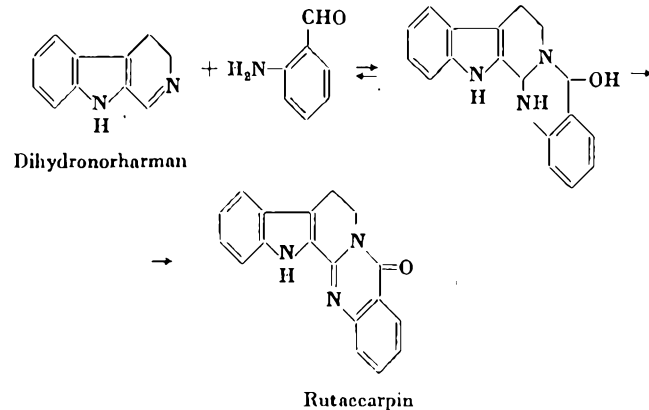


Dieses Produkt ergab durch Kondensation mit Formaldehyd eine Verbindung mit folgendem Ringgerüst, deren Struktur bereits den Yohimbin-Alkaloiden recht nahe steht:

<sup>58</sup> G. BARGER und C. SCHOLTZ, *Helv. Chim. Acta* 16 (1933) 1334.  
<sup>59</sup> G. HAHN und H. WERNER, *Liebigs Ann. Chem.* 520 (1935) 123;  
 ferner G. HAHN, L. BÄRWALD, O. SCHALES und H. WERNER, *Liebigs Ann. Chem.* 520 (1935) 107.



Wie aus der weiter unten aufgeführten Tabelle auch hervorgeht, gelang es SCHÖPF und STEUER<sup>60</sup>, sowohl das Rutaecarpin als auch eine Vorstufe des Evodiamins auf zellmöglichem Weg nach dem folgenden Schema herzustellen:



Tab. 3 faßt die wichtigsten Indol-Basen zusammen, die auf zellmöglichem Weg aufgebaut wurden.

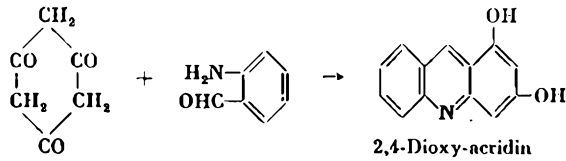
<sup>60</sup> C. SCHÖPF und H. STEUER, *Liebigs Ann. Chem.* 558 (1947) 124.

Tab. 3. Indol-Gruppe

Alkaloid bzw. Vorstufe	Ausgangsstoffe	Literatur
Tetrahydro-harman	Tryptamin + Acetaldehyd	G. HAHN und H. LUDEWIG, <i>Ber. dtsh. chem. Ges.</i> 67 (1934) 2031
a) 3-( <i>m</i> -Oxybenzyl)-3,4,5,6-tetrahydro-4-carbolin (nach Decarboxylierung)	<i>m</i> -Oxyphenyl-brenztraubensäure + Tryptamin	G. HAHN und H. WERNER, <i>Liebigs Ann. Chem.</i> 520 (1935) 123
b) Hexahydro-yohimbol	3-( <i>m</i> -Oxybenzyl)-3,4,5,6-tetrahydro-4-carbolin + Formaldehyd	
17-Methoxy-18-oxy-5,6,3,14-tetrahydro-yobirin	3-(3-Methoxy-4-oxybenzyl)-3,4,5,6-tetrahydro-4-carbolin + Formaldehyd	G. HAHN und A. HANSEL, <i>Ber. dtsh. chem. Ges.</i> 71 (1938) 2193
Vorstufe von Rutaecarpin	Dihydro-norharman (oder 5,6-Dihydro-4-carbolin) + <i>o</i> -Amino-benzaldehyd	C. SCHÖPF und H. STEUER, <i>Liebigs Ann. Chem.</i> 558 (1945) 124
Vorstufe von Evodiamin, Oxydation nicht gelungen!	Dihydro-norharman + <i>o</i> -Methyl-amino-benzaldehyd	C. SCHÖPF und H. STEUER, <i>Liebigs Ann. Chem.</i> 558 (1945) 124

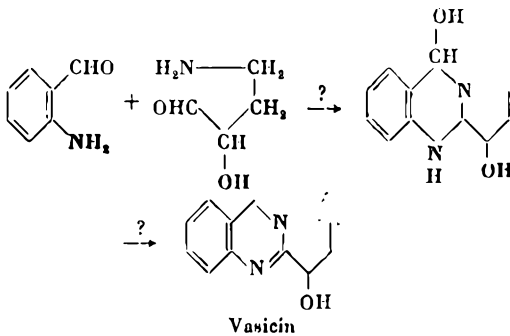
4. Verschiedene Alkaloide

Auch die Acridin-Basen sind wenigstens in ihren Vorstufen der zellmöglichen Synthese zugänglich. Wie RITCHIE<sup>61</sup> und seine Mitarbeiter zeigen konnten, entsteht aus *o*-Amino-benzaldehyd und Phloroglucin das 2,4-Dioxy-acridin selbst:



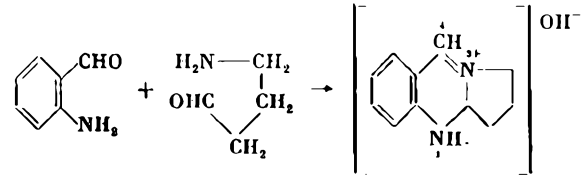
C. SCHÖPF und F. OECHLER<sup>62</sup> haben ausgedehnte Studien zur Abklärung der Frage der Biogenese des Vasicins (Peganin) angestellt. Im Verlauf dieser Untersuchungen gelangten sie nicht nur zu einer zellmöglichen Synthese des Desoxy-vasicins aus *o*-Amino-benzaldehyd und  $\gamma$ -Amino-butyraldehyd, sondern auch zu weiteren interessanten Isochinolinderivaten, die mit Vasicin zwar nichts gemeinsam haben, aber an und für sich, vor allem in Hinblick auf die Arzneimittelsynthese, gewisses Interesse bieten. Vasicin wurde zunächst von D. HOOPER<sup>63</sup> aus *Adhatoda vasica* NEES. isoliert und später von J. ENSEN und T. P. GHOSE<sup>64</sup> näher beschrieben. Dasselbe Alkaloid wurde auch in den Laboratorien der Firma E. Merck aus den Mutterlaugen der Harmala-Alkaloide gewonnen und erst später von E. SPÄTH und F. KUFFNER<sup>65</sup> und E. SPÄTH, F. KUFFNER und N. PLATZER<sup>66</sup> als mit Vasicin identisch befunden.

Im Jahre 1935 wurde Vasicin von E. SPÄTH, F. KUFFNER und N. PLATZER<sup>67</sup> totalsynthetisch aufgebaut, womit seine Konstitution aufgeklärt war. Basierend auf dieser Formel, stellte C. SCHÖPF eine neue Theorie der Vasicinbiogenese auf, wonach das Alkaloid in der Zelle aus *o*-Amino-benzaldehyd und  $\alpha$ -Oxy- $\gamma$ -amino-butyraldehyd auf folgende Weise entstehen könnte:

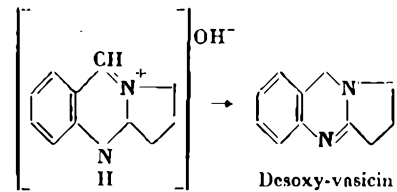


Diese Synthese selbst konnte bis heute jedoch nicht verwirklicht werden, da der hierzu notwendige  $\alpha$ -Oxy- $\gamma$ -

amino-butyraldehyd noch unbekannt ist. Deshalb haben SCHÖPF und OECHLER (*l.c.*) versucht, eine Modellsbstanz totalsynthetisch aufzubauen, die lediglich das unveränderte Skelett des Vasicins enthält. Sie kondensierten *o*-Amino-benzaldehyd mit  $\gamma$ -Amino-butyraldehyd bei einem pH von 5 und erhielten nach dem folgenden Schema



das 2,3-Trimethylen-1,2-dihydro-chinazoliniumhydroxyd bzw. seine Salze in guter Ausbeute. Verzichteten sie indessen auf die Isolierung dieses Stoffes, sondern schüttelten sie die Lösung von *o*-Amino-benzaldehyd und  $\gamma$ -Aminobutyraldehyd-diäthylacetal nach viertägigem Stehen bei pH 5 mit Palladium unter Wasserstoff, dann trat eine Verschiebung von 2 Atomen Wasserstoff aus der 1,2- in die 3,4-Stellung ein, so daß in einer Ausbeute von bis zu 18 % der Theorie das oben erwähnte Desoxy-vasicin entstand:



III. Anwendung der zellmöglichen Alkaloidsynthesen in der Arzneimittelsynthese

Während sich die bisherigen Ausführungen mehr mit allgemeinen Problemen der Arzneimittelsynthese und mit der Biogenese der Alkaloide und mit zellmöglichen Alkaloidsynthesen befaßten, sollen im folgenden einige Beispiele der praktischen Anwendung solcher Synthesen zur Herstellung von verwertbaren Alkaloiden selbst oder von pharmakologisch aktiven Nachahmungsprodukten der Alkaloide aufgeführt werden. Obwohl es sich hier nicht um einen vollständigen Überblick aller zu diesem Zweck durchgeführten Versuche handeln kann, soll trotzdem eine gewisse Vollständigkeit innerhalb der behandelten Gruppen angestrebt werden. Zu diesem Zweck, und vor allem auch aus Gründen eigener praktischer Erfahrung, beschränken wir uns auf die Alkaloide der Pyrrolidin-Piperidin-Gruppe; es ist dies praktisch auch die einzige Basengruppe, innerhalb welcher solche technischen Synthesen mit Erfolg durchgeführt werden.

a) Piperidin-Alkaloide: Arecolin und Lobelin

Wie weiter oben bereits bemerkt wurde, war es nach den bisherigen Erfahrungen zu erwarten, daß die Kondensation von Acetondicarbonsäure-halbestern, Formaldehyd und Methylamin nach dem folgenden Schema einen N-Methyl-piperidon-carbonsäureester liefern sollte,

<sup>61</sup> G. K. HUGHES und E. RITCHIE, *Austral. J. Sci. Res., Ser. A*, 4 (1951) 423.

<sup>62</sup> *Liebigs Ann. Chem.* 523 (1936) 1.

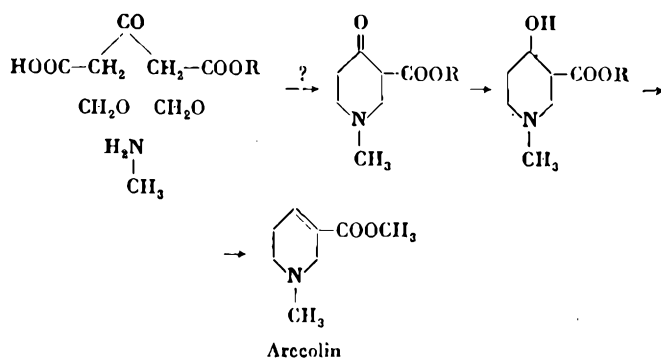
<sup>63</sup> *Pharm. J., Ser. 3*, 10 (1888) 841.

<sup>64</sup> *Quart. J. Ind. Chem. Soc.* 1 (1924) 315; *Chem. Zbl.* 1925, II, 1767.

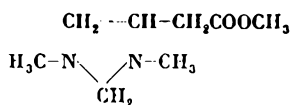
<sup>65</sup> *Ber. dtsh. chem. Ges.* 67 (1934) 868.

<sup>66</sup> *Ber. dtsh. chem. Ges.* 68 (1935) 497.

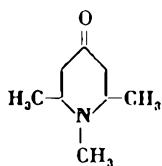
<sup>67</sup> *Ber. dtsh. chem. Ges.* 68 (1935) 699; vgl. auch E. SPÄTH und N. PLATZER, *Ber. dtsh. chem. Ges.* 69 (1936) 255.



wobei die Hydrierung der Ketogruppe und die nachfolgende Wasserabspaltung zum Arecolin hätten führen sollen. Diese Base findet als Anthelmintikum in der Veterinärmedizin ausgedehnte Anwendung, und so ist es zu verstehen, daß die Durchführung ihrer Synthese wiederholt angestrebt wurde. Eigenartigerweise verläuft aber die Kondensation obiger Verbindungen nicht im angedeuteten Sinne, sondern, wie SCHÖPF<sup>68</sup> vor kurzem zeigen konnte, unter Bildung der folgenden Verbindung:



Dieses Verhalten ist um so eigenartiger, als Acetaldehyd, wenn er anstelle des Formaldehyds verwendet wird, mit Acetondicarbonsäure und Methylamin zum 1,2,6-Trimethyl-piperidon-4 kondensiert:

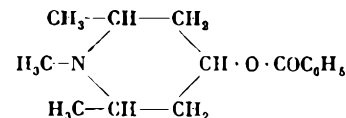


Während MANNICH<sup>69</sup> mit dem Acetondicarbonsäure-diester arbeitete und übliche Laboratoriumsmethoden anwendete, wobei die Decarboxylierung des zunächst entstandenen Piperidon-dicarbonsäure-diester erst anschließend durch Erwärmen mit Salzsäure erfolgte, führten wir diese Kondensation mit gutem Erfolg unter zellmöglichen Bedingungen aus.

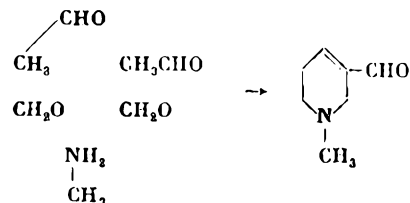
Ferner konnte MANNICH zeigen, daß das «offene» Tropin und Ecgonin, die beide durch Reduktion des entsprechenden Piperidons bzw. Piperidon-carbonsäureesters entstanden waren, nach Veresterung mit verschiedenen Säuren praktisch verwendbare Präparate liefern. So ist z. B. der Benzoesäureester des 1,2,6-Trimethyl-4-oxy-piperidins ein gutes Lokalanästhetikum:

<sup>68</sup> C. SCHÖPF, *Angew. Chem.* 59 (1947) 174; siehe auch *Präparative Organische Chemie*, Teil II (1953) 117.

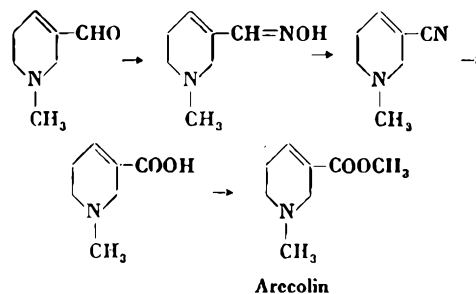
<sup>69</sup> C. MANNICH, *Arch. Pharm.* 272 (1934) 323.



Einen andern Weg zum Arecolin fand MANNICH<sup>70</sup> im Umsatz von Methylamin, Acetaldehyd und Formaldehyd, der nach folgendem Schema zum Arecaidin-aldehyd führt:



Diese Kondensation wurde zwar zunächst bei erhöhter Temperatur und unter Druck durchgeführt, doch konnte MANNICH zeigen, daß sie auch unter zellmöglichen Bedingungen vor sich geht, womit die Vorbedingung für eine zellmögliche Arecolinsynthese geschaffen war. Die Überführung des Arecaidin-aldehyds in Arecolin geschieht dann nach bekannten Methoden, indem zunächst das Oxim und daraus durch Wasserabspaltung das Nitril hergestellt wird, das nach Verseifung zur entsprechenden Säure und Veresterung mit Methanol Arecolin liefert:



Auch in der Reihe der Lobelia-Alkaloide war die zellmögliche Synthese von großer theoretischer Bedeutung. Diese im Jahre 1916 durch WIELAND entdeckten Basen haben schon sehr bald nach ihrer pharmakologisch-klinischen Untersuchung als atmungsanregende Mittel (namentlich das natürliche L-Lobelin) in die Heilkunde Eingang gefunden, doch stieß ihre Beschaffung stets auf Schwierigkeiten, da das am meisten verwendete L-Lobelin nur in außerordentlich geringer Menge in der Droge enthalten ist. Zwar war in den dreißiger Jahren eine komplizierte Totalsynthese des Alkaloids gelungen, die die Beschaffung der Base in größerer Menge erlaubt, doch ist auch diese Synthese noch sehr umständlich und langwierig. 1935 konnten dann SCHÖPF und LEHMANN<sup>71</sup> zeigen, daß eine wichtige Vorstufe des Lobelins, das Lobelanin, auf zellmöglichem Wege mit guter Ausbeute hergestellt werden kann. Sie kondensierten zu diesem Zweck Glutardialdehyd mit Benzoylessigsäure und Methylamin

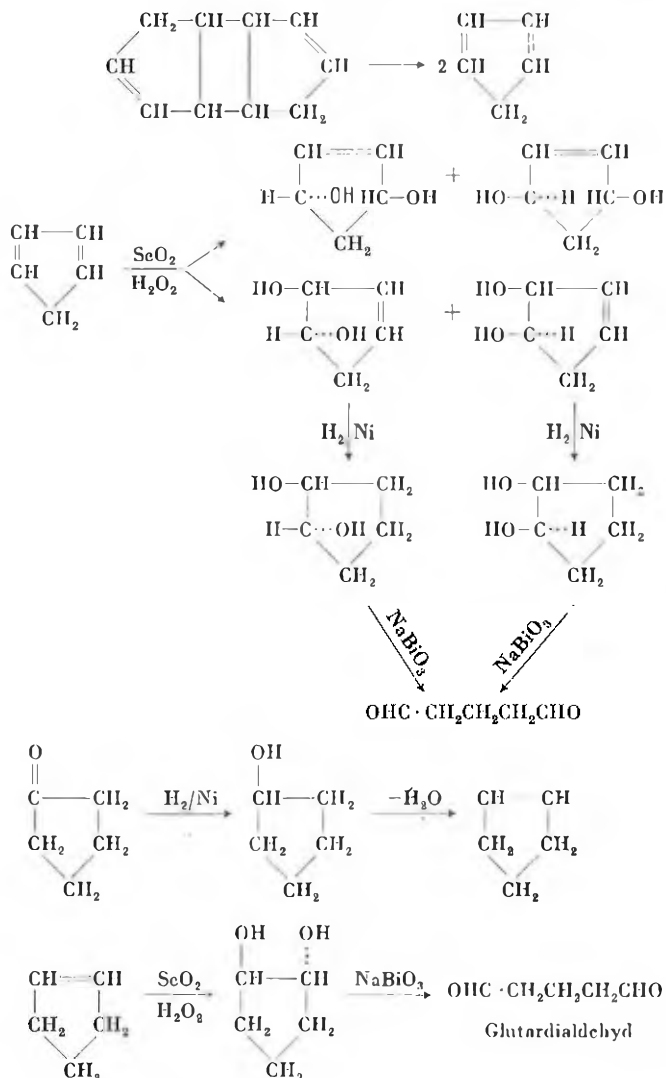
<sup>70</sup> C. MANNICH, *Ber. dtsh. chem. Ges.* 75 (1942) 1480.

<sup>71</sup> C. SCHÖPF und G. LEHMANN, *Liebigs Ann. Chem.* 518 (1935) 1.

in physiologischem pH-Bereich und erhielten Ausbeuten bis zu 50 % an Lobelanin. Auffallenderweise ist diese Reaktion stark an einen bestimmten pH gebunden und geht nur bei pH 3 bis 9 gut vor sich (Formelschema s. S. 201).

Obwohl man damals schon wußte, daß durch Hydrierung des Lobelanins Lobelanidin entsteht, das seinerseits durch partielle Oxydation in Lobelin übergeführt worden war, fand die SCIFFRÖRSche Lobelaninsynthese keine praktische Anwendung. Der Grund hierfür ist in der schwierigen Beschaffung des für die Synthese verwendeten Glutarialdehyds zu suchen.

Als wir das Gebiet der zellmöglichen Alkaloidsynthesen in technischem Maßstab selber zu bearbeiten begannen, stellten wir uns als eine der ersten Aufgaben die rationelle Herstellung des Glutarialdehyds<sup>72</sup>. Wie das folgende Schema zeigt, gingen wir bei den beiden Synthesen vom



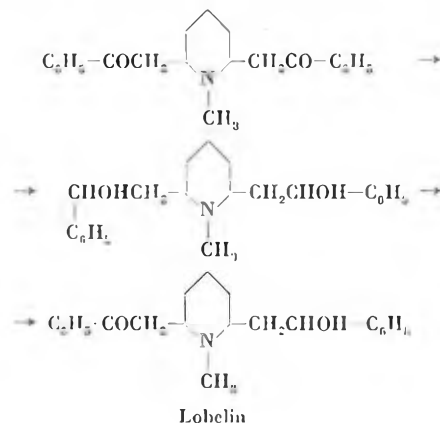
leicht zugänglichen und billigen Di-cyclo-pentadien bzw. Cyclo-pentanon aus. Di-cyclo-pentadien wurde durch

<sup>72</sup> A. STOLL, A. LINDENMANN und E. JUCKER, *Helv. Chim. Acta* 36 (1953) 268.

Destillation über eine Kolonne in fast quantitativer Ausbeute in das monomere Cyclo-pentadien übergeführt und dieses mit Selen-dioxyd und Wasserstoffperoxyd hydroxyliert. Dabei erhielten wir *cis*- und *trans*-Cyclo-pentendiol-1,2 in verhältnismäßig guten Ausbeuten. Die anschließende Hydrierung dieser Verbindungen zu *cis*- und *trans*-Cyclo-pentan-1,2-diolen und die Glykolspaltung mit Natrium-bismutat führten zum gewünschten Glutarialdehyd.

Beim zweiten Verfahren wird das Cyclo-pentanon katalytisch zum Alkohol reduziert, aus diesem Wasser abgespalten, mit Wasserstoffperoxyd und Selen-dioxyd an die so entstandene Doppelbindung zwei Hydroxyle angelagert, und das Cyclo-pentan-diol-1,2 wiederum mit Natrium-bismutat gespalten.

Diese und andere neue Herstellungsmöglichkeiten des Glutarialdehyds haben Lobelanin zu einem leichter zugänglichen Produkt gemacht. Ausgehend von Lobelanin ist es möglich, z. B. auf folgendem Wege zu L-Lobclin zu gelangen:



Lobelanin wird katalytisch zu Lobelanidin durch-reduziert und dieses partiell z. B. mit Braunstein zum rac. Lobelin oxydiert, das z. B. mit Weinsäure in die Antipoden getrennt werden kann.

### b) Tropan-Derivate

#### 1. Tropinon und seine Umwandlungsprodukte

Die erste Synthese des Tropinons stammt von WILLSTÄTTER<sup>73</sup>; sie ist jedoch wegen ihrer Kompliziertheit nicht praktisch anwendbar. Später<sup>74</sup> gelang es ROBINSON, Tropinon auf übersichtliche Weise aus Succindialdehyd, Methylamin und acetondicarbonsaurem Calcium aufzubauen, womit der Weg für spätere Versuche angedeutet war. 1935 zeigten C. SCHÖPF und G. LEHMANN<sup>75</sup>, daß die ROBINSONSche Tropinonsynthese mit Ausbeuten bis zu 85 % auf zellmöglichem Wege durchgeführt werden kann; daß diese Versuche nicht zu einer technischen Synthese des Tropinons und seiner Umwandlungsprodukte geführt haben, liegt einzig und allein in der Tatsache begründet,

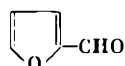
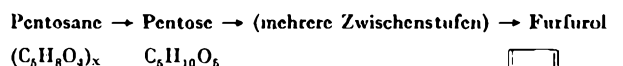
<sup>73</sup> R. WILLSTÄTTER, *Liebigs Ann. Chem.* 29 (1896) 396.

<sup>74</sup> R. ROBINSON, *J. Chem. Soc.* 111 (1917) 762.

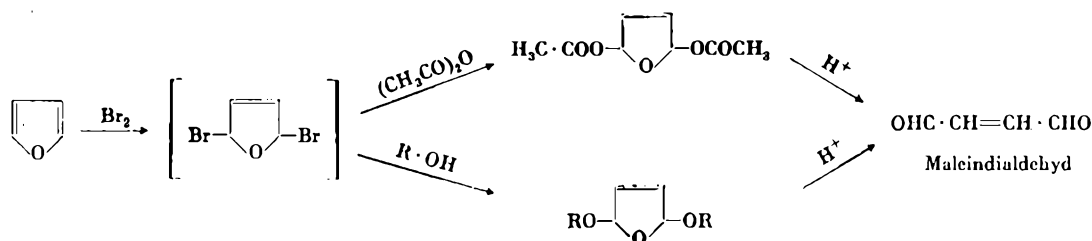
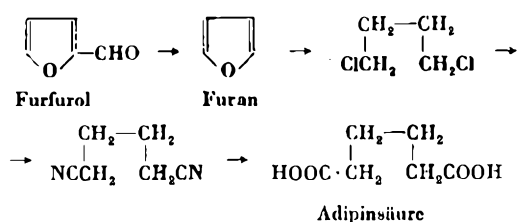
<sup>75</sup> C. SCHÖPF und G. LEHMANN, *Liebigs Ann. Chem.* 518 (1935) 1.

daß der als Ausgangsmaterial verwendete Succindialdehyd nicht in technischem Maßstab zugänglich war.

Ein Wendepunkt trat eigentlich erst dann ein, als das mit den Alkaloiden scheinbar in keinem Zusammenhang stehende Furan zu einem großtechnischen Produkt wurde. Seit vielen Jahren fallen in den Agrargebieten riesige Mengen landwirtschaftlicher Abfallprodukte, wie z. B. Maiskolben, Baumwollsamenhülsen, Hafer- und Reiskleie usw., an, und es waren namentlich in den Vereinigten Staaten schon seit langem intensive Bestrebungen im Gang, diese Abfallprodukte zu verwerten. Es gelang dann, diese Pflanzenstoffe, die im allgemeinen einen hohen Gehalt an Hemicellulosen aufweisen, zu Furfurol abzubauen:



Praktisch wird dieses Verfahren so durchgeführt, daß z. B. Maiskolben in der Hitze mit Säure und Wasserdampf behandelt werden. So liefern 100 kg Maiskolben etwa 20 bis 25 kg Furfurol, ebenso Haferkleie und Baumwollsamenhülsen. Dieses Verfahren führte zu einer großtechnischen Synthese von Furfurol; eigenartigerweise fand dieser interessante Aldehyd vorerst keine technische Verwertung. Erst als beim großartigen Aufschwung der synthetischen Fasern, wie z. B. Nylon, sich der Bedarf an riesigen Mengen von billiger Adipinsäure bzw. Adipinsäurenitril einstellte, setzten Versuche ein zur Überführung des Furfurols in Furan, das als Ausgangsmaterial für diese Säure in Frage kam. Die großtechnische Synthese der Adipinsäure wurde in den Laboratorien der Du Pont<sup>76</sup> durchgeführt und verläuft nach dem folgenden Schema:



Furfurol wird katalytisch decarboxyliert, was durch Überleiten bei höheren Temperaturen über Chromit, Zink-, Mangan- oder Nickeloxyd geschieht. Das so erhaltene Furan wird hydriert und in 1,4-Dichlorbutan und dieses schließlich in Adipinsäure-nitril bzw. die Adipinsäure selbst verwandelt.

Diese Überführung des Furfurols in Furan ist als eine chemische Glanzleistung zu werten und hat zu einem großartigen Aufschwung der Furanchemie geführt. Außerdem darf diese Synthese als ein Schulbeispiel dafür angesehen werden, daß oft das Vorliegen von großen Mengen billiger Ausgangsstoffe, in diesem Fall landwirtschaftlicher Abfallprodukte, nach geeigneten Verwertungsmöglichkeiten ruft und letzten Endes zur Erschließung eines von verschiedenen Gesichtspunkten aus hochinteressanten Gebietes führt.

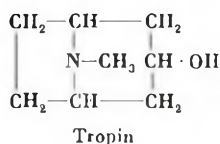
Ein eigenartiger Zufall wollte es, daß gerade um die Zeit, als Furan in jeder beliebigen Menge zugänglich wurde, theoretische Versuche<sup>77</sup> durchgeführt wurden, die zum Ziel hatten, die Konstitution einer schon vor vielen Jahren synthetisierten Verbindung, des Nitroacetins<sup>78</sup>, aufzuklären. Im Gegensatz zu anderen Forschern hat NIELS CLAUSON-KAAS vermutet, daß Furan nicht nach dem Schema der 1,2-, sondern nach dem Schema der 1,4-Addition reagiert. Um diese Theorie zu prüfen, hat er dann einerseits das Nitroacetin untersucht, andererseits selbst Additionsreaktionen mit Furan durchgeführt, wobei Halogen als die zu addierende Komponente in Frage kam. Diese Versuche lieferten den Beweis, daß Furan tatsächlich in 1,4-Stellung addiert und daß bei solchen Umsätzen 2,5-disubstituierte Dihydrofurane entstehen. Die bei Anwendung von Halogenen zunächst gebildeten 2,5-Dihalogen-dihydrofurane sind jedoch so reaktionsfähig, daß sie sich mit dem als Lösungsmittel verwendeten Essigsäureanhydrid oder aliphatischen Alkoholen umsetzen, wobei die entsprechenden 2,5-Diacyloxy- bzw. 2,5-Dialkoxy-dihydrofurane entstehen. Ihre Struktur wurde in erster Linie durch die hydrolytische Spaltung bewiesen, wobei der Malein-dialdehyd entstand:

<sup>76</sup> E. I. Du Pont de Nemours, Amer. Pat. 2374 149 (1943).

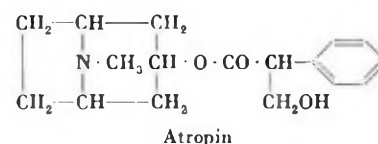
<sup>77</sup> N. CLAUSON-KAAS und J. FAKSTORP, Acta Chem. Scand. 1 (1947) 210.

<sup>78</sup> R. MARQUIS, C. R. Acad. Sci. 132 (1901) 140, 134 (1902) 776; Ann. Chim. Phys. [8] 4 (1905) 196.

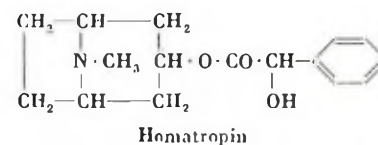
Ganz analog verlief auch die seinerzeit von MARQUIS<sup>70</sup> durchgeführte Nitrierung des Furans, und das Nitroacetin von MARQUIS ist, wie von CLAUSON-KAAS bewiesen wurde (l.c.), nichts anderes als ein 2-Acetoxy-5-nitro-dihydrofuran:



Verestern mit  
Tropasäure

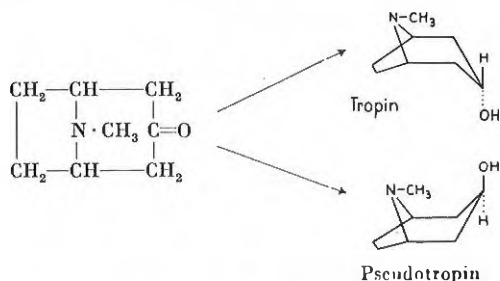


Verestern mit  
Mandelsäure



Auch wir selbst haben uns etwa zu gleicher Zeit mit ähnlichen Untersuchungen in der Furanreihe beschäftigt, und es gelang uns schon 1948, sowohl das 2,5-Diacetoxy- als auch das 2,5-Dialkoxy-dihydrofuran durch katalytische Hydrierung unter bestimmten, wegen der leichten Aufspaltbarkeit des Furanrings genau einzuhaltenden Bedingungen in die entsprechenden Tetrahydrofuranverbindungen überzuführen. Die Hydrolyse dieser Stoffe lieferte den gesuchten Succindialdehyd, der so zum erstenmal in technischem Maßstab zugänglich wurde. Damit war aber auch Tropinon durch Anwendung der SCHÖPFERSchen zellmöglichen Synthese in jeder beliebigen Menge erhältlich geworden, und breit angelegte Untersuchungen zur Herstellung von mannigfaltigen Derivaten konnten in Angriff genommen werden.

Vorerst lag es nahe, Tropinon durch Reduktion in Tropin und Pseudotropin überzuführen:



Diese beiden Alkanolamine unterscheiden sich lediglich durch die sterische Anordnung des am C 3 haftenden Hydroxyls in bezug auf das Stickstoffatom voneinander<sup>80</sup>. Sie sind selbst pharmakologisch nicht spezifisch wirksam; verschiedene Derivate, wie z. B. Ester mit aromatischen Oxy-Säuren und deren quartäre Salze, besitzen aber eine ausgesprochene physiologische Aktivität. Sowohl vom Tropin als auch vom Pseudotropin sind seit jeher viele verschiedenartige Ester bekannt, und es erübrigt sich deshalb, noch besonders auf diese Verbindungen einzugehen. Es lag hingegen nahe, sowohl das natürliche Alkaloid Atropin als auch sein in der Medizin, vor allem in der Augenheilkunde, in großer Menge verwendetes Ersatzprodukt, das Homatropin, nun total-synthetisch herzustellen:

<sup>70</sup> R. MARQUIS, *C.R. Acad. Sci.* 132 (1901) 140, 134 (1902) 776; *Ann. Chim. Phys.* [8] 4 (1905) 196.

<sup>80</sup> R. WILLSTÄTTER und M. BOMMER, *Liebigs Ann. Chem.* 422 (1921) 15; vgl. auch H. BARROWCLIFF und F. TUTIN, *J. Chem. Soc.* 95 (1909) 1966.

Die leichte Zugänglichkeit des Tropinons und seiner Reduktionsprodukte, des Tropins und des Pseudotropins, warf naturgemäß die Frage nach weiteren Verwendungsmöglichkeiten auf. Durch Ersatz des Methylamins bei der Tropinonsynthese durch verschiedenartige aliphatische, oxyaliphatische, aromatisch-aliphatische und heterozyklische primäre Amine bei der Kondensation gelangten wir zu einer größeren Zahl von N-substituierten Nortropinonen<sup>81, 82</sup>, die ihrerseits wieder zu entsprechend N-substituierten Nor-tropinen bzw. Pseudotropinen reduziert werden konnten. Damit war eine interessante Änderung in bezug auf die N-Substituenten gelungen.

Praktisch wichtiger waren indessen die Versuche, die Ketogruppe in der Tropinonmolekel durch andere Funktionen zu ersetzen, da dadurch der chemische Charakter der neuen Verbindungen eine grundlegende Änderung erfahren würde. Zu diesem Zweck beschränkten wir zwei voneinander verschiedene Wege, indem wir erstens die Ketogruppe über das Oxim in eine Aminogruppe umwandelten<sup>83</sup> und das so erhaltene Tropylamin bzw. Pseudotropylamin durch Umsatz mit Säuren in neuartige basische Säureamide<sup>84</sup> überführten, und indem wir zweitens die Ketogruppe in eine cis- bzw. trans-ständige Oxygruppe überführten und diese mit Alkoholen<sup>85</sup> verätherten. Wir werden weiter unten die entsprechenden Umsetzungen in der Reihe des 6-Alkoxy-tropans eingehend beschreiben, und beide soeben angedeuteten Reihen sollen zusammen mit diesen Verbindungen dort erfaßt werden.

Wir haben uns seinerzeit mit dem Problem der Synthese von Scopolamin und seinen Ersatzprodukten befaßt und beabsichtigten, zunächst einmal eine Reihe von Estern herzustellen, bei denen im basischen Molekülteil die beim Scopolamin in Stellung 6,7 befindliche Oxidogruppe durch einen einfachen Alkyläther in Stellung 6 des Tropangerüsts ersetzt war:

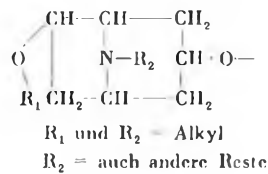
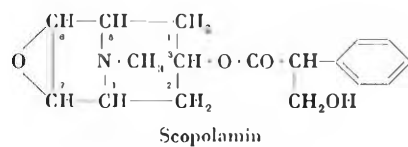
<sup>81</sup> A. STOLL, E. JUCKER und A. LINDENMANN, *Helv. Chim. Acta* 37 (1954) 495.

<sup>82</sup> A. STOLL, E. JUCKER und A. LINDENMANN, *Helv. Chim. Acta* 37 (1954) 649.

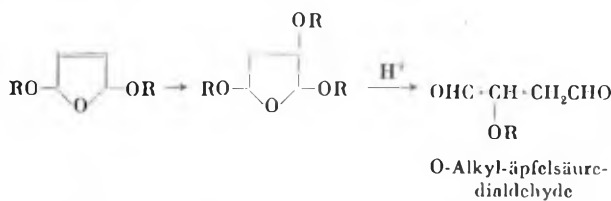
<sup>83</sup> R. WILLSTÄTTER und W. MÜLLER, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 31 (1898) 1202.

<sup>84</sup> A. STOLL, E. JUCKER und A. EBNÖTHER, *Helv. Chim. Acta* 38 (1955) 559.

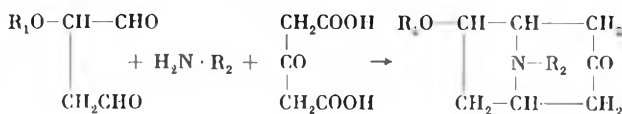
<sup>85</sup> Schweiz. Pat. Anm. Nr. 16 047.



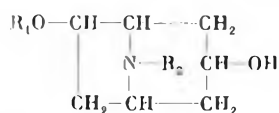
Als Arbeitshypothese nahmen wir an, daß die einfache Äthergruppierung unter Umständen die physiologische Funktion des Epoxydrings übernehmen könnte. Über die Versuche, die wir zwecks Herstellung dieser neuartigen basischen Ester angestellt haben, wurde schon früher berichtet<sup>86</sup>, und wir begnügen uns hier mit einer summarischen Wiederholung der Reaktionsstufen:



Aus 2,5-Dialkoxy-dihydrofuran wurde durch Behandlung mit einer Säure und einem aliphatischen Alkohol ein 2,3,5-Trialkoxy-tetrahydrofuran erhalten, das bei der hydrolytischen Spaltung einen O-Alkyl-äpfelsäure-dialdehyd<sup>87</sup> lieferte. Die Kondensation einer größeren Zahl der so erhaltenen O-Alkyl-äpfelsäure-dialdehyde ergab eine entsprechende Anzahl von 6-Alkoxy-tropinonen, wobei wir auch die Möglichkeit benutzten, bei dieser Synthese verschiedene primäre Amine (aliphatische, oxyaliphatische, aromatisch-aliphatische und heterozyklische) einzusetzen<sup>88, 89</sup>:



Die so hergestellten 6-Alkoxy-tropinone reduzierten wir auf verschiedene Arten, z. B. mit naszierendem oder mit katalytisch angeregtem Wasserstoff oder nach MEERWEIN-PONNDORF und gelangten so zu einer großen Zahl von 6-Alkoxy-tropinen bzw. -pseudotropinen:



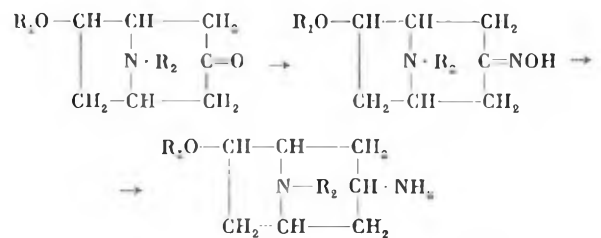
<sup>86</sup> A. STOLL und E. JUCKER, *Chimia* 9 (1955) 25.

<sup>87</sup> A. STOLL, A. LINDENMANN und E. JUCKER, *Helv. Chim. Acta* 36 (1953) 1500.

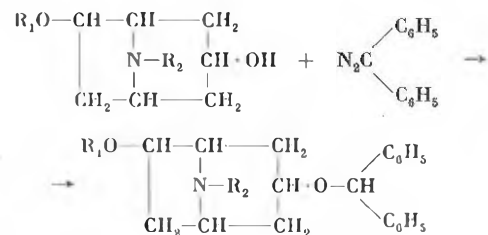
<sup>88</sup> A. STOLL, E. JUCKER und A. LINDENMANN, *Helv. Chim. Acta* 37 (1954) 495.

<sup>89</sup> A. STOLL, E. JUCKER und A. LINDENMANN, *Helv. Chim. Acta* 37 (1954) 649.

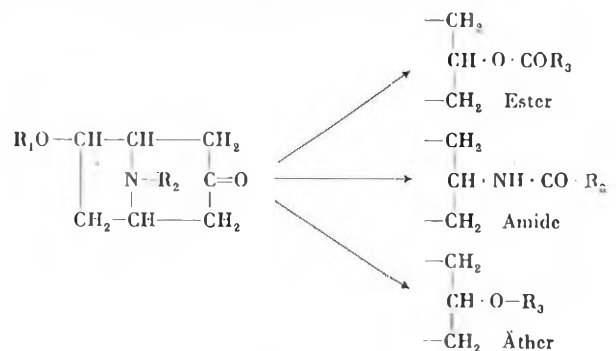
Eine andere Verwendungsmöglichkeit der weiter oben erwähnten 6-Alkoxy-tropinone bestand in ihrer Überführung (über die Oxime) in die 6-Alkoxy-tropylamine bzw. -pseudotropylamine. Wir stellten so eine größere Anzahl dieser neuartigen basischen Basen dar und benützten sie zur Herstellung von säureamidartigen Derivaten der Tropanreihe<sup>90</sup>.



Eine dritte Richtung ergab sich schließlich aus der Möglichkeit, 6-Alkoxy-tropan-3-ole und die entsprechenden Pseudoverbindungen mit Alkoholen zu veräthern. Zu diesem Zweck haben wir die basischen 6-Alkoxy-tropan-3-ole direkt auf Diazomethanverbindungen einwirken lassen<sup>91</sup>.



Wie die folgende Übersichtsformel zeigt, bildet Tropinon bzw. 6-Alkoxy-tropinon den Ausgangspunkt für die drei kurz besprochenen Reihen: Ester, Säureamide und Äther. Im Rahmen dieser Zusammenfassung ist es überflüssig, auf alle Verbindungen dieser drei Reihen einzutreten, und wir begnügen uns deshalb mit einem summarischen Überblick über die wichtigsten Verbindungstypen, die so erhalten wurden.



#### a) Ester und quartäre Salze

Aus der allgemeinen Formel der 6-Alkoxy-tropan-3-ole ist ersichtlich, daß drei Stellen in der Molekel vorhan-

<sup>90</sup> A. STOLL, E. JUCKER und A. EDNÖTHER, *Helv. Chim. Acta* 38 (1955) 559.

<sup>91</sup> Schweiz. Pat. Ann. Nr. 16047.

den sind, die eine Variation zulassen. Es ist dies das Stickstoffatom, das verschiedenartig substituiert werden kann, das Hydroxyl an C 3, das *cis*- oder *trans*-ständig angeordnet und mit den verschiedenartigsten Säuren verestert sein kann, und schließlich die Alkylgruppe, mit der das Hydroxyl an C 6 veräthert ist. Wir haben alle diese Möglichkeiten ausgenutzt und eine große Anzahl von basischen Estern dieser Reihe aufgebaut<sup>92, 93</sup>. Diese leiten sich entweder von *cis*- oder von *trans*-Aminoalkoholen ab, besitzen am Stickstoff nicht nur verschiedene Alkylreste, wie z. B. Methyl, Äthyl, Isopropyl, Butyl, sondern zum Teil auch aromatisch-aliphatische Reste, wie z. B. Benzyl, oder heterozyklische Reste. Andererseits variiert das Alkyl am Hydroxyl des C-Atoms 6 zwischen Methyl, Äthyl und Isopropyl. Alle diese basischen Ester wurden in die entsprechenden quartären Salze übergeführt, und zwar durch Umsatz mit Halogenalkylen, wie z. B. Brommethyl, Bromäthyl, Brombutyl usw. Als Säuren haben wir verwendet: Benzoesäure, Veratrumsäure, Mandelsäure, Benzilsäure, Phenyl-cyclohexyl-essigsäure, Phenyl-cyclohexyl-glykolsäure, ferner *p*-Butoxy-benzoesäure,  $\alpha$ -Äthoxy- $\alpha, \alpha$ -diphenyl-essigsäure, *o*-Phenoxy-benzoesäure, Fluoren-9-carbonsäure, Xanthen-9-carbonsäure und Phtalsäure-monoäthylester. Da diese Reihe kürzlich in einer zusammenfassenden Arbeit<sup>94</sup> besprochen wurde, wollen wir hier nicht näher darauf eingehen. Es sei lediglich festgehalten, daß die pharmakologische Untersuchung bei einer großen Zahl dieser quartären Verbindungen recht interessante spasmolytische Wirkungen aufgedeckt hat.

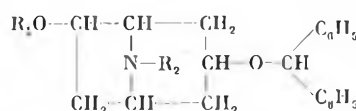
#### $\beta$ ) Säureamidartige Tropanderivate

Während die Synthese des Tropyamins und des Pseudotropylamins bereits vor mehr als fünfzig Jahren von R. WILLSTÄTTER und W. MÜLLER<sup>95</sup> beschrieben wurde, ist unseres Wissens bisher nie versucht worden, säureamidartige Derivate aus der Tropanreihe aufzubauen. Von der Erkenntnis ausgehend, daß verschiedene Säureamide aliphatischen, aromatischen und heterozyklischen Charakters in der Heilkunde einerseits als Sedativa, andererseits bei Herzrhythmusstörungen ausgedehnte Anwendung gefunden haben, versuchten wir die Herstellung solcher Verbindungen aus der Tropanreihe<sup>96</sup>. Als Säurekomponenten haben wir die Nicotinsäure, die Salicylsäure, die Benzilsäure, die Malonsäure und die Dimethylcarbaminsäure sowie die Kohlensäure und ihre Halbestere gewählt.

Die Synthese dieser Verbindungen füllt eine Lücke in der Reihe der Tropanverbindungen aus. Darüber hinaus hat sie aber zu einer größeren Anzahl von Verbindungen

geführt, die sich zum Teil durch in dieser Reihe nicht erwartete und interessante Eigenschaften auszeichnen. Auch hier sieht man, wie durch die leichte Zugänglichkeit eines Grundkörpers plötzlich eine größere Reihe von neuartigen Verbindungen auf einfache Weise hergestellt werden konnte.

$\gamma$ ) In neuerer Zeit haben verschiedene basische Äther auf einigen Gebieten der modernen Medizin (z. B. als Antihistaminika) Anwendung gefunden, und die Herstellung solcher Äther war deshalb auch in der Tropanreihe von Interesse. Abgesehen von Benzhydryl-tropin- und Benzhydryl-pseudotropin-äther<sup>97</sup>, waren solche Verbindungen bisher nicht bekannt und pharmakologisch auch nicht geprüft worden. Wir haben deshalb unter Ausnutzung verschiedener Variationsmöglichkeiten eine größere Anzahl dieser Äther hergestellt<sup>98</sup>:



$R_1 = CH_3; C_2H_5$   
 $R_2 = CH_3; C_2H_5; C_6H_5$  } Hydroxyl an  $C_3$  *cis*- oder *trans*-ständig

Diese unterscheiden sich voneinander einerseits durch Variation der Alkylgruppe, die zur Verätherung des Hydroxyls an C 6 dient, andererseits durch die Substitution am Stickstoff. Als Alkohol haben wir vorläufig immer Benzhydrylalkohol gewählt.

Mit diesen Ausführungen glauben wir gezeigt zu haben, daß die zellmöglichen Alkaloidsynthesen auch vom praktischen Standpunkt aus interessant sind, indem sie einerseits zu therapeutisch verwertbaren Alkaloiden selbst oder aber zu Vorstufen von neuartigen basischen Verbindungen führen können. Wir sind jedoch der Ansicht, daß diese neue Art der Synthese von zum Teil kompliziert zusammengesetzten Verbindungen auch ausgedehnter Anwendung fähig ist, und es sind auch tatsächlich Anzeichen dafür vorhanden, daß die präparative organische Chemie sich in vermehrtem Maß mit der zellmöglichen Synthese auch auf einem Gebiet befaßt, das über das der reinen Alkaloide hinausgeht. Im Rahmen dieser kurzen Übersicht ist es nicht möglich, auf alle Versuche dieser Art näher einzugehen, und wir beschränken uns deshalb auf einen kurzen Hinweis auf die Untersuchungen von F. LIONS und A. M. WILSON<sup>99</sup> und von C. A. C. HALEY und P. MAITLAND<sup>100</sup>. Die zuerst genannten Autoren konnten nämlich zeigen, daß verschiedene Aldehyde, wie z. B. Formaldehyd, Acetaldehyd, Isobutyraldehyd und Benzaldehyd, mit  $\gamma$ -Amino-butyr-aldehyd und Acetondicarbonsäureester nach dem folgenden allgemeinen Schema kondensieren:

<sup>92</sup> A. STOLL, E. JUCKER und A. LINDENMANN, *Helv. Chim. Acta* 37 (1954) 495.

<sup>93</sup> A. STOLL, E. JUCKER und A. LINDENMANN, *Helv. Chim. Acta* 38 (1955) 571.

<sup>94</sup> A. STOLL, E. JUCKER und A. LINDENMANN, *Helv. Chim. Acta* 38 (1955) 571.

<sup>95</sup> *Ber. dtsch. chem. Ges.* 31 (1898) 1202.

<sup>96</sup> A. STOLL, E. JUCKER und A. EBNÖTHER, *Helv. Chim. Acta* 38 (1955) 559.

<sup>97</sup> Merck & Co., Inc., Amer. Pat. 2595405 vom 12. Februar 1949.

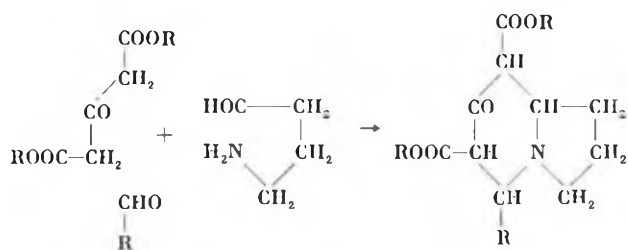
<sup>98</sup> Schweiz. Pat. Ann. Nr. 16047.

<sup>99</sup> *J. & Proc. Roy. Soc. N. S. W.* 73 (1939) 240.

<sup>100</sup> *J. Chem. Soc.* 1951, 3155.

Tab. 4. Säureamidartige Tropanderivate

	Bruttoformel	Schmelzpunkt
1. Benzilsäure-tropyl-(3)-amid	$C_{22}H_{20}O_2N_2, \frac{1}{2} H_2O$ (354,94)	201–202°C Stäbchen aus Methanol/Äther
2. Benzilsäure-tropyl-(3)-amid-hydrochlorid	$C_{22}H_{20}O_2N_2, HCl$ (386,90)	225–230°C (Zers.) stabförmige Prismen aus Äthanol/Äther
3. Nicotinsäure-tropyl-(3)-amid	$C_{11}H_{10}ON_3$ (245,32)	122–123°C Prismen
4. Nicotinsäure-tropyl-(3)-amid-dihydrochlorid	$C_{11}H_{10}ON_3, 2HCl$ (318,25)	230–250°C (Zers.) hygroskopische Stäbchen aus Methanol/Äther
5. Salicylsäure-tropyl-(3)-amid	$C_{15}H_{20}O_2N_2, \frac{1}{2} H_2O$ (264,83)	188–189°C aus Methanol/Aceton u. a. Äthanol
6. Salicylsäure-tropyl-(3)-amid-hydrochlorid	$C_{15}H_{20}O_2N_2, HCl$ (296,80)	245–251°C (Zers.) lange Nadeln aus Methanol/Äther
7. N-Tropyl-(3)-carbaminsäure-äthylester-hydrochlorid [N-Tropyl-(3)-urethan-hydrochlorid]	$C_{11}H_{20}O_2N_2, HCl, H_2O$ (266,78)	211–214°C (Zers.) hygroskopische Nadeln aus Äthanol/Äther und Äthanol/Aceton
8. Di-tropyl-(3)-harnstoff	$C_{17}H_{30}ON_4$ (306,45)	220–230°C (Zers.) aus Methanol/Äther
9. Di-tropyl-(3)-harnstoff-dihydrochlorid	$C_{17}H_{30}ON_4, 2HCl, 2H_2O$ (415,41)	> 300°C aus Methanol/Äther
10. Nicotinsäure-pseudotropyl-(3)-amid	$C_{14}H_{10}ON_3$ (245,32)	195–196°C Nadeln aus Methanol/Äther
11. Nicotinsäure-pseudotropyl-(3)-amid-dihydrochlorid	$C_{14}H_{10}ON_3, 2HCl, H_2O$ (336,27)	Methanol/Äther
12. Salicylsäure-pseudotropyl-(3)-amid-hydrochlorid	$C_{15}H_{20}O_2N_2, HCl$ (296,80)	258–264°C (Zers.) Nadeln aus Methanol/Äther
13. Benzilsäure-pseudotropyl-(3)-amid	$C_{22}H_{20}O_2N_2$ (350,44)	210–211°C Würfel aus Methanol/Äther
14. Benzilsäure-pseudotropyl-(3)-amid-hydrochlorid	$C_{22}H_{20}O_2N_2, HCl$ (386,90)	250–252°C (Zers.) Nadeln aus Methanol
15. Malonsäure-di-[pseudotropyl-(3)-amid]	$C_{19}H_{32}O_4N_4$ (348,48)	258–264°C (Zers.) aus Methanol/Äther
16. Malonsäure-di-[pseudotropyl-(3)-amid]-dihydrochlorid	$C_{19}H_{32}O_4N_4, 2HCl, 2H_2O$ (457,44)	> 250°C (Zers.) aus Methanol/Äther und Methanol
17. N-Pseudotropyl-(3)-carbaminsäureäthylester [N-Pseudotropyl-(3)-urethan]	$C_{11}H_{20}O_2N_2$ (212,29)	93–94°C lange Nadeln aus Hexan
18. N-Pseudotropyl-(3)-carbaminsäure-äthylester-hydrochlorid	$C_{11}H_{20}O_2N_2, HCl$ (248,76)	240–241°C Prismen aus Methanol/Äther
19. Di-pseudotropyl-(3)-harnstoff	$C_{17}H_{30}ON_4$ (306,45)	200–210°C (Zers.) aus Aceton, dann aus Methylchlorid/Äther
20. Di-pseudotropyl-(3)-harnstoff-dihydrochlorid	$C_{17}H_{30}ON_4, 2HCl$ (379,38)	> 330°C (Zers.) aus Methanol/Äther
21. Pseudotropyl-(3)-dimethyl-harnstoff	$C_{11}H_{21}ON_3$ (211,30)	145–146°C quadratische Plättchen aus Methylchlorid/Äther
22. Pseudotropyl-(3)-dimethyl-harnstoff-hydrochlorid	$C_{11}H_{21}ON_3, HCl, H_2O$ (265,78)	224°C (Zers.) aus Chloroform/Aceton
23. 6-Äthoxy-pseudotropyl-(3)-nicotinsäureamid	$C_{16}H_{23}O_2N_3, 2H_2O$ (325,40)	etwa 80°C Prismen aus Aceton/Äther
24. 6-Äthoxy-pseudotropyl-(3)-nicotinsäureamid-hydrochlorid	$C_{16}H_{23}O_2N_3, HCl$ (325,83)	228–231°C (Zers.) Stäbchen aus Aceton, dann aus Äthanol/Äther
25. 6-Äthoxy-pseudotropyl-(3)-salicylsäureamid-hydrochlorid	$C_{17}H_{24}O_3N_2, HCl, H_2O$ (358,86)	105–108°C (Zers.) aus Aceton/Äther
26. 6-Äthoxy-pseudotropyl-(3)-benzilsäureamid	$C_{24}H_{30}O_3N_2$ (394,50)	164–166°C flache, rechteckige Platten aus Aceton/Äther
27. 6-Äthoxy-pseudotropyl-(3)-benzilsäureamid-hydrochlorid	$C_{24}H_{30}O_3N_2, HCl, \frac{1}{2} H_2O$ (435,45)	214–216°C (Zers.) feine Nadeln aus Methanol/Äther
28. 6-Äthoxy-pseudotropyl-(3)-carbaminsäure-äthylester	$C_{13}H_{24}O_3N_2$ (256,34)	73–74°C Nadeln aus Hexan
29. N-[6-Äthoxy-pseudotropyl-(3)]-urethan-äthylester-hydrochlorid	$C_{13}H_{24}O_3N_2, HCl$ (292,81)	quadratische flache hygroskopische Plättchen aus Aceton
30. Malonsäure-di-[6-methoxy-pseudotropyl-(3)-amid]	$C_{21}H_{30}O_4N_4$ (408,53)	195–201°C aus Methylchlorid/Aceton



Auf diese Weise erhielten diese Forscher die sonst nicht ganz leicht zugänglichen Octahydro-pyrocholin-Verbindungen, zum Teil in ausgezeichneter Ausbeute. Obwohl diese Versuche in erster Linie stereochemischen Untersuchungen dienen sollten, eröffnen sie aber auch vom praktischen Gesichtspunkt aus interessante Möglichkeiten.

Die Arbeiten von HALEY und MAITLAND befassen sich hingegen viel allgemeiner mit zellmöglichen Synthesen, in der Absicht, zu zeigen, daß es unter Umständen möglich ist, recht komplizierte und sonst nur schwer zugängliche Verbindungen durch Kondensation von reaktionsfähigen Zwischenprodukten in wässrigem Medium bei Zimmertemperatur herzustellen. Auch aus dieser Arbeit geht hervor, daß zellmögliche Synthesen unter Umständen recht breiter Anwendung zugänglich sind und zum Teil neue Aspekte in der präparativen organischen Chemie eröffnen.

Überblickt man nun die Entwicklung der zellmöglichen Alkaloidsynthesen in den letzten fünfzig Jahren, so kann man feststellen, daß zunächst nur eine rein theoretische Fragestellung das Interesse von Chemikern und Biologen auf dieses Gebiet hinlenkte. Im Zusammenhang mit der Entwicklung der Eiweißchemie, die um die Jahrhundertwende ihren größten Impuls durch die Arbeiten EMIL FISCHERS erhielt, traten die ersten Zusammenhänge zwischen den Abbauprodukten des Eiweißes, den Aminosäuren, und den Alkaloiden in Erscheinung.

und diese Zusammenhänge führten dann zur Aufstellung verschiedener Theorien über die Biogenese von Alkaloiden, die alle auf Beziehungen zwischen diesen Pflanzenbasen und den Aminosäuren des Eiweißes hindeuteten. In der Folgezeit wurde dann von verschiedenen Seiten, zunächst von ROBINSON, dann von SCHÖPF und von HAHN, später noch von andern Forschern, versucht, diese vorerst einmal als Theorie aufgestellten biogenetischen Zusammenhänge durch Experimente zu stützen; so entstanden die ersten Synthesen unter den sogenannten zellmöglichen Bedingungen. Heute wissen wir, daß in den Pflanzen gewisse Verbindungen, wie z. B. das N,N'-Tetramethyl-putrescin, vorkommen, die in direkter Beziehung zu den Alkaloiden stehen und die ganz eindeutig auf die Genese verschiedener Pflanzenbasen hinweisen. Andererseits ist es aber bis heute noch nicht gelungen, diejenigen Zwischenprodukte, wie z. B. Succindialdehyd, Formaldehyd, Acetondicarbonsäure usw., die wir als Ausgangsmaterialien für zellmögliche Synthesen verwendet haben, aus Pflanzen zu isolieren, und so haben wir auch keine Beweise dafür, daß die Synthesen, über die wir in diesem Übersichtsreferat berichtet haben, und die wir als zellmöglich bezeichnet haben, auch in den Pflanzen auf dem gleichen Weg vor sich gehen. Es wird vielleicht im Verlauf der nächsten Jahre möglich sein, z. B. durch Anwendung von radioaktiven Isotopen, genauere Kenntnisse über die Biogenese von Alkaloiden zu erhalten.

Eines ist indessen sicher: Die beschriebenen zellmöglichen Synthesen bilden einerseits eine der Möglichkeiten für das nähere Verständnis der Vorgänge, die sich in pflanzlichen Zellen abspielen können; andererseits aber haben sie zur Verbesserung von verschiedenen präparativen Methoden geführt und haben erlaubt, sonst nur schwer zugängliche Alkaloide herzustellen und neuartige Arzneimittel zu schaffen.