

Brèves communications - Kurze Mitteilungen Brevi comunicazioni - Brief Reports

Les auteurs sont seuls responsables des opinions exprimées dans ces communications. - Für die kurzen Mitteilungen ist ausschliesslich der Autor verantwortlich. - Per le brevi comunicazioni è responsabile solo l'autore. - The editors do not hold themselves responsible for the opinions expressed by their correspondents.

Trennung von optischen Antipoden über Komplexverbindungen ohne Zuhilfenahme asymmetrischer Moleküle

Bekanntlich gibt es bisher, von der Anwendung des Cottonprinzips abgesehen, kein chemisches Verfahren, optisch inaktives Material anders in aktives zu verwandeln als unter Benützung optisch aktiver Hilfsstoffe. Die Unmöglichkeit, ohne vorgegebene Hilfsstoffe dieser Art auszukommen, war nicht nur eine Erfahrungstatsache, sondern schien geradezu eine Denknöwendigkeit zu sein, wenn anders in unseren Vorstellungen über den Bau der Moleküle und das Wesen der optischen Aktivität nicht ein prinzipieller Fehler enthalten wäre.

Es könnte daher auf den ersten Blick als völlig abwegig erscheinen, wenn wir nunmehr berichten, dass es uns geglückt ist, Antipoden auf dem Weg über Komplexverbindungen *ohne* Zuhilfenahme vorgebildeter optisch aktiver Systeme zu trennen. Im folgenden soll gezeigt werden, welche Überlegungen uns dazu bestimmt haben, derartige Versuche auszuführen, und wie der gefundene Effekt gedeutet werden kann.

Im Kristallgitter der von BENGEN (1940) entdeckten¹ und durch Arbeiten der BASF² in ihrer Struktur aufgeklärten Harnstoff-Einschlussverbindungen liegen die Harnstoffmoleküle in den Kanten hexagonaler, wabenartig angeordneter Prismen, welche die Moleküle der addierten Verbindungen röhrenartig umschliessen. Das Gitter der Harnstoffaddukte gehört zur Symmetrieklasse D_6 , also zu einer der 15 Symmetrieklassen ohne Symmetriezentren. Wie beispielsweise das Raumgitter des Quarzes, weist auch das der Harnstoffaddukte eine Schraubenachse als Symmetrieelement auf. In der zitierten Mitteilung über die Harnstoffaddition² ist ein Gitterausschnitt mit einer Molekülanordnung im Sinne einer *rechtsgängigen* Schraube wiedergegeben. Ebenso gut hätte man die spiegelbildliche Anordnung im Sinne einer *linksgängigen* Schraube abbilden können, denn für die Existenz beider Gitter besteht *a priori* die gleiche Wahrscheinlichkeit, und das gewöhnliche Röntgendiagramm lässt nicht entnehmen, welche der beiden spiegelbildlichen Formen das Gitter des untersuchten Kristalles tatsächlich besitzt.

Wie die Erfahrung an anderen Beispielen - zum Beispiel Natriumchlorat, Benzil, Mesityloxyd-oxalsäuremethylester - gelehrt hat und energetisch verständlich ist, bilden sich im Einzelfall bei der Ausscheidung von Kristallen dieser Art die beiden Spiegelbildformen gewöhnlich in verschiedener Menge. Je nach der ersten Keimbildung ordnen sich die vorhandenen Moleküle überwiegend, ja ausschliesslich entweder im Sinne der einen oder im Sinne der entgegengesetzten Schraubenachse an.

Lässt man auf eine Harnstofflösung ein racemisches Gemisch, dessen Moleküle mit Harnstoff eine Einschlussverbindung liefern können, zum Beispiel *d*, *l*-2-Chlorok-

tan, einwirken, so sind zwei verschiedene Additionsprodukte denkbar, wenn man unterstellt, dass sich die Harnstoffmoleküle, durch den ersten Kristallisationskeim dirigiert, bei der Adduktbildung im Sinne der *einen* Schraubungsrichtung, sagen wir der rechtsgängigen Schraube, anordnen:

Harnstoff-Rechtsgitter + *d*-2-Chloroktan und
Harnstoff-Rechtsgitter + *l*-2-Chloroktan.

Diese beiden Addukte sind nicht spiegelbildisomer, können sich also in ihren skalaren Eigenschaften, zum Beispiel Energieinhalt und Löslichkeit, voneinander unterscheiden. Demgemäss war mit der Möglichkeit zu rechnen, dass bei partieller Kristallisation das eine dieser beiden Addukte überwiegen würde, das heisst, dass bei der Zerlegung des Kristallisates 2-Chloroktan zu erhalten wäre, das den einen der beiden Antipoden im Überschuss enthält. (Im Idealfall würde *nur* das schwerer lösliche der beiden Addukte gebildet und demgemäss *nur* der eine der beiden 2-Chloroktanantipoden gebunden.)

Die Erwartungen haben sich erfüllt. Wir erhielten aus racemischem 2-Chloroktan bei partieller Harnstoffbehandlung wirklich Addukte, deren Zerlegung optisch aktives 2-Chloroktan lieferte. In der Mutterlauge war der entgegengesetzte Antipode angereichert. Überliessen wir die Keimbildung der Kristallisation dem Zufall, so war es, erwartungsgemäss, bald der eine Antipode, bald der andere, der bevorzugt in das Addukt aufgenommen wurde. Durch Impfung mit so gewonnenen (+)- oder (-)-Adduktkristallen hatten wir es in der Folge in der Hand, die Art der Addukte vorherzubestimmen. Bisher konnte zwar bei einmaliger Harnstoffbehandlung nicht entfernt eine 100prozentige Trennung der Antipoden erreicht werden; jedoch lagen die ablesbaren Drehwerte bzw. Drehwertverschiebungen weit ausserhalb der Grenzen der Ablesungsfehler üblicher Halbschattenapparate. Sowohl die Mutterlauge wie das aus dem Addukt gewonnene 2-Chloroktan können in beliebig oftmaliger Wiederholung erneut mit Harnstoff behandelt werden. Auf diese Weise lässt sich die Anreicherung sehr weit treiben; wir konnten zum Beispiel ein Präparat darstellen, das zu 95,6% aus dem rechtsdrehenden 2-Chloroktan bestand.

In erster Linie haben wir bisher auf diesem Weg Razemate sekundärer Chloride zerlegt. Dabei hat sich gezeigt, dass das asymmetrische Kohlenstoffatom nicht in Stellung 2 zu stehen braucht, ferner dass der Erfolg nicht auf Verbindungen mit der Kettenlänge des 2-Chloroktans beschränkt ist. Weiterhin konnte sichergestellt werden, dass ausser Halogeniden auch racemische Gemische andersartiger Verbindungen nach dem neuen Verfahren getrennt werden können.

Den eingangs gekennzeichneten Verfahren liegt das von PASTEUR aufgefundenen Prinzip zugrunde:

Bildung diastereomerer Produkte aus den Molekülen des Razemgemisches und vorgegebenen asymmetrischen Molekülen von Hilfssubstanzen.

Das den neuen Befunden zugrunde liegende Prinzip lässt sich folgendermassen formulieren:

¹ M. F. BENGEN und W. SCHLENK jr., Exper. 5, 200 (1949).

² W. SCHLENK jr., Liebigs Ann. Chem. 565, 204 (1949).

Bildung diastereomerer Produkte aus den Molekülen des Razemgemisches und einem spontan entstehenden asymmetrischen Einschlussgitter.

Wir sind überzeugt, dass das neue Diastereomerieprinzip für alle weiteren noch aufzufindenden Einschlussverbindungen gelten wird, deren Grundgitter einer der 15 Symmetrieklassen ohne Symmetriezentrum angehören und eine schraubenförmig asymmetrische Anordnung der Moleküle aufweisen.

Es liegt nahe, angesichts des mitgeteilten Befundes spontaner Trennung von Razemgemischen ohne Hilfe vorgebildeter optisch aktiver Substanzen einen Blick auf das uralte Problem zu werfen, «wie die erste optisch aktive organische Verbindung in der Natur entstanden sein könnte».

Wie die anderen für diesen Geschehensablauf bisher in Betracht gezogenen Erklärungen bedeutet natürlich auch die Vorstellung, die Natur könnte sich zu diesem Ende des Mittels von Einschlussverbindungen mit asymmetrischem Gitter bedient haben, nur eine Denkmöglichkeit. Was jedoch dafür spricht, das Einschlussprinzip in diesem Zusammenhang besonders im Auge zu behalten, ist zweierlei. Die Zahl der organischen Substanzen, die sich auf dem Umweg über diastereomere Einschlussprodukte in Antipoden zu trennen vermögen, dürfte, so viel lässt sich schon jetzt absehen, um ein Vielfaches grösser sein als die Zahl derer, die sich unmittelbar durch spontane Kristallisation in Antipoden aufspalten können. Zum zweiten: Die in Rede stehende Erzeugung optischer Aktivität kann unter völlig «biologischen» Bedingungen geschehen, nämlich bei gewöhnlicher Temperatur, in neutralem Medium, aus wässriger Lösung und ohne Inanspruchnahme von besonderen Energiearten in Beträgen, die sich ausserhalb des Laboratoriums bisher nicht realisiert gefunden haben.

Ein ausführlicher Bericht über unsere Untersuchungen ist zur Publikation in «Liebigs Annalen der Chemie» vorgesehen.

W. SCHLENK jr.

Ammoniaklaboratorium der Badischen Anilin- und Soda-Fabrik Ludwigshafen a. Rhein, den 20. Juni 1952.

Summary

It has been found that it is possible to separate optical antipodes by means of building inclusion compounds with urea. This result has been explained by the conception of a new principle of diastereomery.

Reserpin, der sedative Wirkstoff aus *Rauwolfia serpentina* Benth.

Aus *Rauwolfia serpentina* Benth. haben SIDDQUI und SIDDQUI¹ die folgenden fünf Alkaloide isoliert: *Ajmalin* ($C_{20}H_{26}O_2N_2$, Smp. 158–160°, $[\alpha]_D^{25} + 128^\circ$), *Ajmalinin* ($C_{20}H_{26}O_3N_2$, Smp. 180–181°, $[\alpha]_D^{25} - 97^\circ$), *Ajmalicin* (Smp. 250–252°), *Serpentin* ($C_{21}H_{22}O_3N_2$, Smp. 157–158°) und *Serpentinin* ($C_{20}H_{20}O_5N_2$ [?], Smp. 263–265°). In einer späteren Arbeit haben die gleichen Autoren festgestellt², dass eine unter andern klimatischen Verhältnissen wachsende *Rauwolfia serpentina* die Alkaloide *Isoajmalin* ($C_{20}H_{26}O_2N_2$, Smp. 264–266°), *Neoajmalin*

($C_{20}H_{26}O_2N_2$, Smp. 205–207°) und zwei weitere Basen vom Smp. 220° und 234° enthält. In einer Arbeit von VAN ITALLIE und STEENHAUER¹ werden die drei Alkaloide *A* ($C_{21}H_{26}O_2N_2$, Smp. 160°, $[\alpha]_D + 131^\circ$), *B* (Smp. 262°) und *C* (Smp. 177°, $[\alpha]_D - 76,4^\circ$) isoliert. Wahrscheinlich ist *A* mit Ajmalin und *B* vielleicht mit Serpentinin identisch. Schliesslich ist vor kurzem² von CHATTERJEE und BOSE aus *Rauwolfia serpentina* noch das Alkaloid *Rauwolfinin* isoliert worden, von welchem ausser einem Schmelzpunkt (235–236°) keine chemischen Charakteristika gegeben werden.

Da die Bearbeitung der *Rauwolfia*-Alkaloide seit längerer Zeit zu unserem Arbeitsgebiet gehört³, haben wir uns zur Aufgabe gemacht, den sedativen Wirkstoff der rohen *Rauwolfia*-Extrakte zu isolieren. Dieses hypnotische Prinzip ist bereits früher von indischen Autoren untersucht worden⁴, ohne dass es damals gelang, über die rohen «Oleoresin-Fractionen» hinauszukommen. Ausgehend von diesen Fractionen ist es uns nun gelungen, den Träger der sedativen Wirkung in reiner, kristallisierter Form zu isolieren. Es handelt sich um ein relativ schwachbasisches Alkaloid vom Schmelzpunkt 262–263° und der Drehung $[\alpha]_D^{25} - 117$ – 118° (in absolutem Chloroform). Wir nennen dieses neue Alkaloid *Reserpin*. Die Elementaranalyse ergibt folgende Werte: C = 65,00; 65,10; H = 6,62; 6,37; O = 24,05; 23,97; N = 4,35; 4,46%. Die tatsächliche Bruttoformel des Reserpins ist bis heute noch nicht völlig abgeklärt, und wir verzichten darauf, sie hier bereits anzuführen. Das Ultraviolett-spektrum des Reserpins besitzt ein flaches Maximum bei 215 m μ (log ϵ ca. 4,5), ein ausgeprägtes Maximum bei 269 m μ (log ϵ ca. 3,9) und eine daran angrenzende Schulter bei 295 m μ (log ϵ ca. 3,7). Ein Minimum befindet sich bei 246 m μ (log ϵ ca. 3,7). Der kürzerwellige Teil des Infrarotspektrums zeichnet sich durch folgende starke Banden aus: 2,90 μ ; 5,79 μ ; 5,85 μ ; 6,16 μ ; 6,31 μ ; 6,67 μ .

Das pharmakologische Wirkungsbild des Reserpins ist vorwiegend durch eine starke und langdauernde zentral-sedative Wirkung beherrscht. Niedere Dosen (0,1 mg/kg intravenös beim Kaninchen und 1 mg/kg per os beim Hund) genügen, um die Tiere für mehrere Stunden in einen ruhigen Schlaf zu versetzen. Es ist auffallend, dass auch nach hohen Dosen von Reserpin die Tiere aufweckbar bleiben.

J. M. MÜLLER, E. SCHLITTLER und H. J. BEIN

Forschungslaboratorien der Ciba Aktiengesellschaft, pharmazeutische Abteilung, Basel, den 19. Juli 1952.

Summary

The sedative principle of *Rauwolfia serpentina* Benth. has been isolated in pure crystalline form and its chemistry and pharmacology has been studied.

¹ L. VAN ITALLIE und H. J. STEENHAUER, Arch. Pharm. 270, 313 (1932).

² A. CHATTERJEE und S. BOSE, Science and Culture 17, 139 (1951).

³ D. MUKHERJI, R. ROBINSON und E. SCHLITTLER, Exper. 5, 215 (1949). – E. SCHLITTLER und H. SCHWARZ, Helv. chim. Acta 33, 1463 (1950). – E. SCHLITTLER, H. SCHWARZ und F. BADER, Helv. chim. Acta 35, 271 (1952). – F. BADER und H. SCHWARZ, Helv. chim. Acta (im Druck).

⁴ Vgl. zum Beispiel R. N. CHOPRA, J. C. GUPTA et al., Indian J. Med. Res. 31, 71 (1943). – J. C. GUPTA et al., Indian J. Med. Res. 32, 183 (1944). – J. C. GUPTA et al., Indian J. Pharm. 9, 54 (1947); J. Amer. Pharm. Ass. 36, 416 (1947).

¹ S. S. SIDDQUI und R. H. SIDDQUI, J. Ind. Chem. Soc. 8, 667 (1931); 9, 539 (1932); 12, 37 (1935).

² S. S. SIDDQUI, J. Ind. Chem. Soc. 16, 421 (1939).