

221. Wolfgang Leithe: Über das optische Drehungsvermögen und die Konfiguration einiger Basen vom Typus des Laudanosins.

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]

(Eingegangen am 3. Mai 1930.)

Das Studium des optischen Drehungsvermögens verfolgt in der Strukturforschung der Alkaloide bisher im wesentlichen einen qualitativen Zweck. Die Feststellung der optischen Aktivität bzw. die Spaltbarkeit in aktive Komponenten beweist das Vorhandensein eines oder mehrerer asymmetrischer Kohlenstoffatome. Die spezif. Drehung dient dann zur Unterscheidung optisch isomerer Verbindungen, sowie auch als Stoffkonstante. Es ist aber auch anstrebenswert, aus der Größe des Drehungsvermögens einwandfreie Schlüsse auf den Aufbau einer Substanz ziehen zu können.

Eine weitere Aufgabe hat die Polarimetrie der Alkaloide in dem Studium der sterischen Zusammengehörigkeit verwandter Verbindungen zu erfüllen, was vor allem für unsere Anschauungen über die phytocchemische Bildungsweise der Alkaloide von Bedeutung ist. Diese Einordnung kann in vielen Fällen durch direkte Überführung der aktiven Verbindungen geschehen. Vielfach ist diese aber nicht möglich; in solchen Fällen kann man, wie dies von Clough bei anderen Verbindungen mit Erfolg durchgeführt worden ist, auf Grund gemeinsamer Eigentümlichkeiten des Drehungsvermögens, insbesondere parallel verlaufender Lösungs-Effekte, auf gemeinsame Konfiguration schließen.

Im vorliegenden wird über derartige Versuche auf dem Gebiete der einfacher gebauten Isochinolin-Alkaloide vom Typus des Laudanosins, (6.7-Dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-(3',4'-dimethoxy-benzyl)-isochinolin) berichtet, welche auf ähnliche Typen dieser Klasse ausgedehnt werden sollen. Diesen Verbindungen ist ein Asymmetrie-Zentrum gemeinsam, dessen Valenzen an H, N, Phenyl und Benzyl, letztere auf verschiedene Weise substituiert, gebunden sind. Es ist eine beträchtliche Anzahl von Verbindungen dieser Art bekannt und insbesondere durch ausgedehnte Arbeiten der letzten Jahre (Späth, Gadamer) in ihrer Konstitution sichergestellt. Ihr Drehungsvermögen ist in der Regel nur in einem einzigen Lösungsmittel bestimmt, meist Chloroform oder Alkohol, die Drehung der Salzform fast immer unbekannt.

Gerade darin liegt die Schwierigkeit für den Vergleich der Drehwerte verschiedener Substanzen. Die spezif. Drehung einer einfachen organischen Base ist nämlich, wie eingehende Untersuchungen bestätigt haben¹⁾, keineswegs eine von den Versuchs-Bedingungen unabhängige Stoffkonstante; sie unterliegt vielmehr einer ausgesprochenen Beeinflussung durch das Lösungsmittel. In saurer Lösung zeigt sich in der Regel starke Abnahme des Drehungsvermögens, die häufig mit Umkehr der Drehungsrichtung verbunden ist, aber auch Lösungsmittel wie Benzol, Pyridin, Chloroform, Alkohole und Wasser bewirken erhebliche Abweichungen in der Richtung der Drehung der Salzform, während Lösungsmittel wie Äther, Cyclohexan u. a. die Drehung einer einfachen Base nur wenig verändern. Diese Erscheinungen konnten mit der Abnahme des Brechungsvermögens der Basen in den verschiedenen Solvenzien in Beziehung gebracht werden²⁾.

¹⁾ W. Leithe, Monatsh. Chem. 50, 40 [1928], 51, 381 [1929], 53/54, 956 (Wegscheider-Festschrift).

²⁾ W. Leithe, Monatsh. Chem. 52, 151 [1929].

Da es nun nicht möglich ist, die Bestimmung des Drehungsvermögens im idealen Gaszustand auszuführen, diese bei vielen Alkaloiden infolge zu geringer Löslichkeit nicht einmal in den erwähnten indifferenten Lösungsmitteln durchführbar ist, so ist man oft gerade auf diejenigen Solvenzien angewiesen, die erfahrungsgemäß das Drehungsvermögen der aktiven Substanz stark modifizieren, wie Pyridin, Chloroform und Alkohol. Ein Vergleich derartiger Einzelbestimmungen verschiedener Basen wird daher in der Regel nicht zulässig sein. Eine Möglichkeit, auf den Drehwert einer Base in ideal gelöster Form zu schließen, wird vielmehr darin bestehen, den Körper in einer größeren Reihe von Lösungsmitteln zu untersuchen, deren Wirkungsweise auf den Drehwert von Basen an einfacheren analogen Fällen studiert worden ist, und so ihren absoluten Drehwert näherungsweise abzuschätzen.

Die vorliegende Untersuchung befaßt sich mit der Drehung des natürlichen Laudanosins. Von seinem Entdecker Hesse³⁾ sind folgende Drehungs-Bestimmungen ausgeführt worden:

Chloroform, $c = 2$, $[\alpha]_D = +56^\circ$,
Alkohol, 97-proz., $c = 2$, $[\alpha]_D = +105^\circ$,
2 Mol. HCl + Wasser, $c = 2$, $[\alpha]_D = +108^\circ$.

Sie zeigen die auffallende, mit den bisherigen Ergebnissen nicht vereinbare Erscheinung, daß das Salz stärkeres Rotationsvermögen aufweist als die Base. Zur Aufklärung dieses Umstandes war vorerst der Stammkörper des Laudanosins, das aktive 1-Benzyl-2-methyl-tetrahydro-isochinolin, auf sein Drehungsvermögen zu prüfen. Diese Verbindung wurde auf folgende Weise erhalten: Das nach dem Verfahren von Späth, Berger und Kuntara⁴⁾ leicht zugängliche 1-Benzyl-3,4-dihydro-isochinolin wurde durch Hydrierung mit Zinn und Salzsäure, oder auch mit Natrium und Alkohol, in das entsprechende Tetrahydroproduct umgewandelt.

Auch diese Verbindung wurde mittels *d*- und *l*-Weinsäure in ihre optisch aktiven Komponenten gespalten. Die Drehung dieser Basen ist gering, $[\alpha]_D^{17} = \pm 9.0^\circ$ (in Benzol), auch der Einfluß des Lösungsmittels nur mäßig.

Diese Verbindung ließ sich mittels Jodmethyls und Alkalies glatt methylieren und ergab hierbei das schon von Freund und Bode⁵⁾ auf anderem Wege erhaltene und in seiner Konstitution sichergestellte *N*-Methyl-1-benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin, das nur noch in seine optisch aktiven Komponenten zu trennen war. Die Spaltung erfolgt auf glatte Weise mit *d*- und *l*-Weinsäure. Mit der erhaltenen ölichen Base wurden folgende Drehungs-Bestimmungen ausgeführt:

Tabelle.
l-N-Methyl-benzyl-tetrahydro-isochinolin:

Lösungsmittel	CS ₂	Cyclohexan	Äther	Benzol	reine Base	Pyridin	CHCl ₃	Äthyalkohol	<i>n</i> ₁₇ -HCl
c	7.68	8.42	5.47	6.70	—	5.86	6.82	5.98	8.75
$[\alpha]_D^{17}$	-65.8	-46.8	-41.8	-35.3	-29.4	-25.2	+30.0	+64.0	+72.0

Natürl. Laudanosin:

							absol.	97 %	
c	3.15	—	0.61	2.25	—	1.80	1.67	1.42	1.53
$[\alpha]_D^{17}$	-8.0	—	-0.5	+2.2	—	+8.3	+52	+90	+102

³⁾ A. 176, 202 [1875].

⁴⁾ B. 63, 134 [1930].

⁵⁾ B. 42, 1763 [1909].

Drehungsvermögen und Drehungsrichtung sind sehr stark vom Lösungsmittel abhängig, die Reihenfolge der Solvenzien in bezug auf ihren Drehungseinfluß ist im wesentlichen dieselbe, die bei der Untersuchung einfacherer Basen als typisch erkannt worden ist. Die *l*-Base dreht in reinem Zustand, sowie in den indifferenten Lösungsmitteln nach links, in Chloroform, Alkohol und als Salz zeigt sie zunehmende Rechts-Drehung.

Der Absolutwert der Base ist hier keineswegs durch ihren Drehwert in ungelöstem Zustand gegeben, da hier die Nachbar-Moleküle der Base die drehungsbeeinflussende Rolle des Lösungsmittels übernehmen. Deren Benzolkerne beeinflussen nämlich den Drehwert ebenso, wie dies bei der Drehung des *d*- α -Pipercolins¹⁾ in benzolischer Lösung nachgewiesen ist. In dem unpolaren und polar kaum induzierbaren Cyclohexan dagegen (bei Äther und Schwefelkohlenstoff treten vielleicht Sondereffekte auf) wird diese Wirkung der Nachbar-Moleküle abgeschirmt und dadurch ein Drehwert erzielt, der dem Absolutwert der Base, also dem im idealen Lösungszustand, näherkommen wird. Die Drehungs-Inversion durch Chloroform und Alkohol ist schließlich als Folge einer Beeinflussung des Stickstoffs durch diese Lösungsmittel aufzufassen, dessen optisch wirksame Eigenschaften denen der Salzform dadurch stark angenähert werden.

Die Übertragung der am *l*-Benzyl-2-methyl-tetrahydro-isochinolin gewonnenen Erfahrungen auf das natürliche rechtsdrehende Laudanosin ließ vermuten, daß die von Hesse in Chloroform und Alkohol nachgewiesene Rechtsdrehung auch hier nur dem Einfluß dieser Lösungsmittel zuzuschreiben ist, die Base selbst aber die Linksform vorstellt. Die Bestimmung des Drehungsvermögens von natürlichem Laudanosin⁶⁾ in mehreren indifferenten Lösungsmitteln bestätigte diese Auffassung (s. Tabelle auf S. 1499).

Die Drehung des Präparates in Alkohol und Chloroform wurde in Übereinstimmung mit den Angaben Hesses befunden; in Benzol zeigte sich noch eine geringe Rechtsdrehung, während in Äther und insbesondere in Schwefelkohlenstoff deutliche Linksrotation auftritt. In Cyclohexan ist die Base zu schwer löslich, um brauchbare Resultate zu liefern. Es kann daher als ziemlich sicher angenommen werden, daß das Laudanosin in ideal gelöstem Zustand Linksrotation zeigt. Mit völliger Bestimmtheit aber geht hervor, daß das natürliche, in Alkohol rechtsdrehende Laudanosin bezüglich seiner Konfiguration dem *l*-*l*-Benzyl-2-methyl-tetrahydro-isochinolin zuzuordnen ist, daher richtig als *l*-Laudanosin zu bezeichnen ist.

Bezüglich der Konfiguration der beiden Basen ist an eine Untersuchung von Karre und Widmer⁷⁾ anzuknüpfen, die für das natürliche linksdrehende Nicotin durch Auffindung von direkten Beziehungen zum *l*-Prolin *l*-Konfiguration nachgewiesen haben. Da *l*-Nicotin analoge Beeinflussung seines Drehungsvermögens durch Lösungsmittel erfährt wie die hier beschriebenen *l*-Basen, ($[\alpha]$), ungelöst -164° , in Alkohol -140° , Chlorhydrat $+140^\circ$, auch bezüglich seines Asymmetrie-Zentrums mit diesen einige Analogie zeigt, so kommt mit großer Wahrscheinlichkeit auch dem *l*-Benzyl-2-methyl-tetrahydro-isochinolin und dem *l*-Laudanosin die *l*-Konfiguration zu.

Von Alkaloiden, deren konfigurativer Zusammenhang mit Laudanosin durch direkte Umwandlung sichergestellt ist, ist zu nennen das Laudani-

⁶⁾ Ein älteres Präparat der Fa. Merck vom Schmp. 88° , in liebenswürdiger Weise von Hrn. Prof. Späth zur Verfügung gestellt. ⁷⁾ Helv. chim. Acta 8, 364 [1925].

din⁸) und das mit diesem identische Tritopin⁹), $[\alpha]_D = -88^\circ$ (in Chloroform), welches durch Methylierung in das in CS₂ rechtsdrehende Laudanosin übergeht, daher der *d*-Konfiguration zugehört, sowie das Kodamin¹⁰), das durch Methylierung in das *l*-Laudanosin (in CS₂ linksdrehend) verwandelt werden kann.

Die vorliegende Untersuchung wird auch auf die Alkaloide vom Typus des Tetrahydro-berberins und des Apo-morphins ausgedehnt, worüber demnächst berichtet werden soll.

Beschreibung der Versuche.

Darstellung des *l*-Benzyl-*l*.2.3.4-tetrahydro-isochinolins¹¹).

Das nach den Angaben von Späth, Berger und Kuntara aus Phenyl-essigsäure- ω -Phenyl-äthylamid durch Ringschluß mit P₂O₅ in siedendem Tetralin in guter Ausbeute erhaltene *l*-Benzyl-3.4-dihydro-isochinolin wurde mit etwa der doppelten Menge granulierte Zinn in starker Salzsäure reduziert und die Tetrahydropbase durch erschöpfendes Ausäthern des mit KOH im Überschuß versetzten Reaktionsproduktes erhalten. Die Reduktion kann auch mit der doppelten Menge metallischen Natriums in absol. Äthylalkohol erfolgen. Zur Reinigung der Base ist das in kaltem Wasser schwer lösliche Chlorhydrat vom Schmp. 173° geeignet. Sdp. der Base: 207° bei 20 mm.

4.935 mg Sbst.: 15.630 mg CO₂, 3.530 mg H₂O (Pregl).

C₁₈H₁₇N. Ber. C 86.04, H 7.69. Gef. C 86.38, H 8.00.

Spaltung der Base in die aktiven Komponenten: 5 g Base wurden mit 4 g Rechts-Weinsäure in etwa 40 ccm Wasser in der Wärme gelöst und filtriert. Schon während des Erkaltens schieden sich reichlich Krystalle in harten, warzenförmigen Aggregaten aus, die 5-mal aus heißem Wasser und 2-mal aus Äthylalkohol umgelöst wurden. Es wurden so etwa 2 g Bitartrat erhalten, dessen Schmp. von 181–182° sich auch durch öfteres Umlösen nicht mehr steigern ließ.

Die daraus mit Kalilauge und Äther isolierte *l*-Base wurde im Vakuum destilliert und bildet ein zähflüssiges Öl, das auch bei längerem Stehen im Eisschrank nicht krystallisiert; $d^{17}_D = 1.085$.

$[\alpha]_D^{17}$ (Cyclohexan, c = 9.52) = -9.0° ,

.. (Benzol, c = 9.40) = -9.0° ,

.. (Äthylalkohol, c = 5.70) = -6.1° ,

.. (HCl, n_D²⁰, c = 3.48) = -6.6° .

Bei der Destillation der aktiven Base im Vakuum ist eine Racemisierung nicht eingetreten. Eine vorher entnommene Probe der vom Äther befreiten Base zeigte nahezu identisches Drehungsvermögen.

Aus den Mutterlaugen nach der Spaltung der Racembase mit Rechts-Weinsäure wurde die Base in Freiheit gesetzt und auf ähnliche Weise mit Links-Weinsäure das Bitartrat der *d*-Base vom Schmp. 181° dargestellt. Die daraus in Freiheit gesetzte *d*-Base zeigte $[\alpha]_D^{17} = +8.5^\circ$ (in Benzol, c = 6.64).

⁸) Späth u. Bernhauer, B. 58, 200 [1925].

⁹) Späth u. Seka, B. 58, 1272 [1925].

¹⁰) Späth u. Epstein, B. 59, 2791 [1926].

¹¹) s. Forsyth, Kelly u. Pyman, Journ. chem. Soc. London 127, 1664 [1925].

Darstellung des *l*-Benzyl-*z*-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolins.

8 g obiger Racembase wurden mit 3.5 g (10% Überschuß) Jodmethyl in 100 ccm Äther nach Zugabe von 5 g gepulvertem Ätzkali mehrere Stunden am Rückflußkühler erwärmt. Hierauf wurde angesäuert, die ätherische Schicht abgetrennt, der wäßrige Rückstand alkaliert und ausgeäthert. Die in der Lauge und im Äther unlösliche krystalline Fällung des Jodmethylates der *tert.* Base wurde gesammelt und aus Wasser umgelöst; sie schmolz dann, entsprechend den Angaben von Freund und Bode, bei 242°.

Aus der mit Äther isolierten Base wurde noch vorhandene sek. Base über das Nitrosamin entfernt und die nunmehr reine *tert.* Base im Kugelrohr bei 180—190° (Luftbad) im Vakuum destilliert.

Das Pikrat schmilzt bei 168—169° (Freund und Bode: 166°).

5 g der Base wurden mit 4 g Rechts-Weinsäure und Wasser zur (in der Kälte) dünnen Sirup-Konsistenz eingedampft. Erst nach einigen Tagen begann die Abscheidung von Krystallen, die bald den Inhalt des Gefäßes zum Erstarren brachte. Die abgesaugten Krystalle wurden 4-mal aus Wasser umgelöst, bis sich der Schmp. des wasser-freien Salzes von 157—158°, durch Trocknen des krystallwasser-haltigen Bitartrates im Vakuum bei 100° dargestellt, nicht mehr steigern ließ.

Die aus dem Bitartrat mit Ätzkali und Äther isolierte und durch Destillation im Vakuum gereinigte Base zeigte folgende Konstanten: $d^{17} = 1.049$, $[\alpha]_D^{17} = -29.4^\circ$ (Drehung in Lösung s. Tabelle auf S. 1499).

0.03210 g Base: 13.47 cm n_{100} -HCl (Indicator: Methylrot). Für C₁₇H₁₉N ber. 13.54 ccm.

0.1 g der *l*-Base wurden mit Jodmethyl und Methylalkohol in das Jodmethyлат umgewandelt. Nach dem Abdampfen des Flüchtigen wurde mit heißem Wasser aufgenommen und filtriert. Das anfangs ölig sich ausscheidende Jodmethyлат krystallisiert beim Kratzen. Es schmilzt bei etwa 89° unter Bläschenbildung, erstarrt hierauf wieder und schmilzt neuerlich bei 185 bis 186°. Es enthält 1 Mol. Krystallwasser. Die im Vakuum bei 100° getrocknete Substanz schmilzt bei 186°.

Drehungsvermögen der wasser-freien Substanz in Methylalkohol ($c = 1.70$): $[\alpha]_D^{17} = +112^\circ$.

Aus den Mutterlaugen von der Abscheidung des Bitartrates der *l*-Base wurde die Base in Freiheit gesetzt und mit Links-Weinsäure die *d*-Base in fast reiner Form gewonnen: $[\alpha]_D^{17} = +29.0^\circ$.

Das wie oben erhaltene Jodmethyлат der *d*-Base zeigte ebenfalls doppelten Schmp. bei 89° und 186°. Gleiche Teile *d*- und *l*-Jodmethyлат, in methylalkohol. Lösung gemischt und eingedampft, ergeben eine bei 240 bis 242° schmelzende Verbindung, die mit dem oben erwähnten Jodmethyлат der Racembase identisch ist.

Ausführung der Messungen.

Die Bestimmung des Drehungsvermögens der reinen Basen erfolgte in capillaren Polarisationsröhren von 0.5 dm Länge in einem Mikro-Polarisationsapparat der Fa. Schmidt & Haensch mit unveränderlich auf D-Linie eingestellter Monochromator-Beleuchtung.

Die Messung der Lösungen erfolgte nach dem Einwägen in kleine Wägefläschchen von 2 ccm Inhalt in einem 1-dm-Rohr von ca. 1 ccm Inhalt. Genauigkeit der Ablesungen: $\pm 0.01^\circ$.

Die Bestimmung der Dichte wurde, soweit nicht ganz geringe Drehwerte eine solche entbehrlich machten, in einem Ostwaldschen Pyknometer mit Schliffkappen von 1 ccm Inhalt ausgeführt.

222. Werner Kuhn: Über die Kinetik des Abbaues hochmolekularer Ketten.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Heidelberg.]

(Eingegangen am 11. April 1930.)

Es haben sich in den letzten Jahren eine Reihe von Forschern mit der Struktur von hochpolymeren Verbindungen befaßt. Es ist dabei wiederholt und von verschiedenen Seiten die Auffassung vertreten worden, daß es sich bei diesen Stoffen um ausgedehnte Ketten handelt, die aus lauter gleichartigen Gliedern aufgebaut sind. Die Untersuchungs-Methode besteht in vielen Fällen darin, daß man durch vollständige Aufspaltung der Ketten diese Elemente oder Bausteine feststellt, und daß man versucht, die Kinetik des Abbaus zu verfolgen und auch größere, aber nicht mehr hochmolekulare Spaltstücke festzustellen.

Derartige Untersuchungen sind speziell in letzter Zeit an Stärke und an Cellulose von K. Freudenberg und seinen Mitarbeitern ausgeführt worden, und die nachstehenden Betrachtungen über die Kinetik des Abbaus derartiger Ketten sind auf Grund von gemeinsamen Diskussionen über die dabei gefundenen Ergebnisse entstanden.

Sowohl bei der Stärke, wie bei der Cellulose werden durch die fortschreitende Hydrolyse Carbonylgruppen freigelegt, deren Anzahl quantitativ festgestellt werden kann. Es läßt sich also hier der Grad der Aufspaltung in Abhängigkeit von der Zeit messen. Man kann sich hierbei fragen: In welcher Menge befinden sich zu verschiedenen Zeiten im Hydrolysen-Gemische die verschiedenen möglichen Bruchstücke, und wie stimmt der Reaktions-Verlauf überein mit der Annahme, daß es sich um die Aufspaltung lauter gleichartiger Bindungen handelt? Es hat sich empirisch gezeigt, daß die Annahme gleich leichter Spaltbarkeit sämtlicher Bindungen nicht erfüllt ist, sondern, daß die einzelne Bindung in den ganz kleinen Bruchstücken (Zweier-Stücke) rascher als in den langen Ketten aufspaltet. Es wird darum speziell auch der zeitliche Reaktions-Verlauf für den Fall zu diskutieren sein, wo die Geschwindigkeitskonstante für die Aufspaltung der einzelnen Bindung bei den großen Ketten einen festen Wert, bei den kleinen Bruchstücken, z. B. den Biosen, aber einen neuen, durch Messung etwa an den reinen Biosen zu bestimmenden Wert hat.

1. Die auftretende Menge an möglichen Bruchstücken bei sukzessiver Aufspaltung langer Ketten.

Es sei das Ausgangsprodukt eine Kette mit $N + 1$ Gliedern. Die Anzahl der ursprünglich vorhandenen Bindungen sei also N ; sie werde als sehr