

119. Wolfgang Leithe: Über Beziehungen zwischen Drehungsvermögen und Refraktion einfacher Amine und Alkohole.

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

(Eingegangen am 20. Februar 1930.)

Vor einiger Zeit wurde anlässlich einer Untersuchung von Rotation und Refraktion des *d*- α -Pipicolins in Lösung¹⁾ gezeigt, daß zwischen den Abweichungen der Molarrefraktion dieser Base, die von der Deformierung der Iminogruppe durch das Lösungsmittel herrühren, und dem Einfluß des Lösungsmittels auf das optische Drehungsvermögen eine bemerkenswerte Parallelität besteht, die auf einen engen Zusammenhang der beiden optischen Eigenschaften schließen ließ. Solche Beziehungen sind inzwischen auch von anderer Seite²⁾ auf Grund theoretischer Überlegungen postuliert worden.

Es war nun von Interesse, an einer Versuchsreihe mit verschiedenen optisch aktiven Substanzen zu untersuchen, ob auch hier zwischen der Größe des Drehungsvermögens und des Brechungsvermögens ähnliche Beziehungen bestehen.

Für die Wahl des Untersuchungsmaterials waren Überlegungen maßgebend, die, unmittelbar aus der Erfahrung hervorgehend, beim Vergleich der beiden optischen Erscheinungen zu berücksichtigen sind. Die Größe des Drehungsvermögens einer optisch aktiven Kohlenstoffverbindung ist durch die Art und die Anordnung der vier Substituenten am Asymmetrie-Zentrum bedingt. Sie ist abhängig von der Distanz optisch wirksamer Gruppen (Kohlenstoffketten mit Doppelbindung, Phenylresten usw.) vom Asymmetrie-Zentrum, ferner vom Grade der Verschiedenheit der vier Substituenten. Letztere Aussage hat Nernst³⁾ in zwei einfache algebraische Ausdrücke gekleidet. Ein ähnlicher Ausdruck ist in der von Guye und Crum Brown aufgestellten Hypothese des Asymmetrie-Produktes enthalten, die aber infolge Einführung einer ungeeigneten physikalischen Größe, nämlich der Masse der Radikale, zu falschen Schlüssen geführt hat.

Ein typisches Beispiel für das Entgegenwirken zweier gleichartiger Substituenten konnte unlängst⁴⁾ im *l*-1-Phenyl-1.2.3.4-tetrahydro-isochinolin erbracht werden, wo unter gegenseitiger Ausschaltung des Drehungsanteiles der beiden Phenylgruppen die charakteristischen optischen Eigenschaften des Iminorestes in den Vordergrund treten.

Derartige durch Distanz und Anordnung optisch wirksamer Gruppen in bezug auf das Asymmetrie-Zentrum verursachte Differenzierungen haben auf das Brechungsvermögen naturgemäß keinen Einfluß. Um also den Vergleich beider Erscheinungen einigermaßen übersichtlich zu gestalten, ist es notwendig, nur einen einzigen Substituenten des Asymmetrie-Zentrums konstitutiv zu variieren, die anderen drei dagegen konstant zu halten. Damit dies erreicht wird, müssen aber diese drei Bindungen so beschaffen sein, daß sie durch die an der vierten Bindung vorgenommenen Änderungen selbst möglichst wenig beeinflusst werden und daher in der ganzen Reihe einen

¹⁾ W. Leithe, *Monatsh. Chem.* **52**, 151 [1929].

²⁾ W. Kuhn, *Ztschr. physikal. Chem. (B)* **4**, 14 [1929]; *B.* **68**, 190 [1930]; s. auch Malleman, *Compt. rend. Acad. Sciences* **181**, 299 [1926].

³⁾ *Theoret. Chemie*, 11.—15. Aufl., S. 394.

⁴⁾ Leithe, *Monatsh. Chem.* **54**, 956 [1929, Wegscheider-Festschrift].

möglichst konstanten Beitrag zum Gesamteffekt liefern. Hierfür sind zweifellos C—H-, sowie gesättigte C—C-Bindungen am geeignetsten. Der variable Substituent muß unmittelbar am Asymmetrie-Zentrum angeordnet sein und starke Beeinflußbarkeit der optischen Eigenschaften erwarten lassen, außerdem aber zwecks einfacher Durchführung der Spaltung in die optisch aktiven Komponenten polarer Natur sein. Diesen Bedingungen entsprechen sehr gut die einfachen aliphatischen und hydro-aromatischen Amine, für deren Wahl auch die im hiesigen Laboratorium vorliegenden Erfahrungen bezüglich Darstellung und Behandlung organischer Basen ausschlaggebend waren.

Die ausgeführte Meßreihe enthält das *d*-sek.-Butylamin, (CH₃)(C₂H₅)CH₂.NH₂, seine bisher unbekannt optisch aktiven *N*-Mono- und -Diäthyl-Derivate, ferner das *d*-*N*-Methyl- α -pipecolin von Ladenburg⁵⁾ und das *d*-*N*-Äthyl- α -pipecolin von Wolfenstein⁶⁾.

	$[\alpha]_D^{25}$	$[M]_D^{25}$	RM _D	R(N)
<i>d</i> -sek.-Butylamin.....	+7.80	5.70	24.05	2.28
Äthyl- „	+18.0	18.2	33.46	2.45
Diäthyl- „	+89.3	115.4	42.78	2.54
<i>d</i> - α -Pipecolin	+36.0	35.7	31.48	2.67
<i>N</i> -Methyl-pipecolin	+68.8	77.8	36.43	3.00
<i>N</i> -Äthyl-pipecolin	+101.9	129.5	40.88	2.84

RM_D bedeutet die Molekularrefraktion (Lorenz-Lorentz), R(N) die daraus durch Subtraktion der Eisenlohrschen C- und H-Äquivalente erhaltene Atomrefraktion des Stickstoffs.

Es zeigt sich somit, daß mit der durch die grundlegenden Arbeiten Brühls sichergestellten Zunahme des Brechungsvermögens in der Reihe: primäres Amin — sekundäres Amin — tertiäres Amin auch eine sehr ausgeprägte Zunahme der Molarrotation verbunden ist. Die cyclischen Amine zeigen hierbei regelmäßig das stärkere Drehungsvermögen als die entsprechenden aliphatischen Basen. Aber auch bezüglich der Stickstoff-Refractionen geht aus allen bisherigen Messungen deutlich hervor, daß den cyclischen Aminen in der Regel ein wesentlich höheres R(N) zukommt als den Amino-paraffinen, eine Tatsache, die bisher bei der Ermittlung der Atomrefractionen des Stickstoffs vernachlässigt worden ist. Auf feinere Unterschiede, wie den zwischen *N*-Methyl- und -Äthyl-pipecolin, läßt sich obige Parallelität offenbar nicht ausdehnen.

Der Grund für die große Mannigfaltigkeit der Stickstoff-Refractionen in gesättigten Aminen ist (abgesehen von experimentellen Fehlern und mangelnder Reinheit der Präparate) zum Teil in den Abweichungen der C- und H-Refractionen von der strengen Additivität zu suchen. In der Hauptsache dürfte aber als Ursache die verschiedene räumliche Anordnung der Stickstoff-Bindungen in den verschiedenen substituierten Basen in Betracht kommen. Berechnungen aus Messungen der Dielektrizitätskonstante aliphatischer Amine⁷⁾ zeigen, daß mit Zunahme der Anzahl und Größe der Alkylreste eine starke Abnahme des Dipolmomentes verbunden ist, z. B.:

	NH ₃	NH ₂ .C ₂ H ₅	NH(C ₂ H ₅) ₂	N(C ₂ H ₅) ₃
$\mu \cdot 10^{18}$	1.48	1.31	0.94	0.76
(elektrostat. E.)				

⁵⁾ Ladenburg, B. 27, 855 [1894].

⁶⁾ Hohenemser u. Wolfenstein, B. 32, 2520 [1899].

⁷⁾ Højendahl, Dissertat. Kopenhagen [1928] nach Messungen von Pohrt, Ann. Physik 42, 569 [1913]. Die Messungen dürften infolge ungenügender Wasser-Freiheit (direkte Verwendung von Handelspräparaten) noch etwas zu hoch liegen.

Zunehmende Alkylierung hat demnach zunehmende Symmetrie der Ladungsverteilung, sowie auch erhöhte Deformierbarkeit (Molarrefraktion) zur Folge. Die Anwendung des für NH_3 sichergestellten Pyramiden-Modells auch auf höher substituierte, insbesondere monocyclische Amine stößt ja auch bekanntlich in der Stereochemie auf große Schwierigkeiten.

Weiteres Material für die Prüfung des Zusammenhanges zwischen Rotation und Refraktion liefern diese sehr umfangreichen und mühevollen Untersuchungen von Pickard und Kenyon⁸⁾ an optisch aktiven Derivaten des *sek.*-Butylalkohols. Die dort angegebenen Bestimmungen von Brechungsindex und Dichte erlauben eine Berechnung der Molarrefraktion (n^2 -Formel) und im Sinne der eingangs aufgestellten Gesichtspunkte eine Gegenüberstellung der Sauerstoff-Refraktionen mit dem Drehungsvermögen der Substanzen. Die $R(O)$ wurden durch Subtraktion der Eisenlohrschen Äquivalente für Kohlenstoff, Wasserstoff und (bei den Estern) Keto-Sauerstoff von der Molarrefraktion erhalten; sie enthalten daher auch alle experimentellen Fehler, sowie alle Abweichungen der subtrahierten Äquivalente von der strengen Additivität.

Das β -Octanol, $[M]_D + 12.7^0$ liefert bei seiner Veresterung Acyl-Derivate vom molaren Drehungsvermögen $[M]_D + 18.7^0$ (Mw. = Mittelwert), bei Verätherung *O*-Alkyl-Derivate von $[M]_D + 29.8^0$ (Mw.). Das *O*-Refraktions-Äquivalent ist durch diese Substitutionen von 1.43

Alkyl	$\text{CH}_3, \text{CH}_2, \text{ALK}$ (<i>l</i> -Konfigur.)		$\text{CH}_3, \text{CH}, \text{C}_6\text{H}_5$		$\text{CH}_3, \text{CH}, \text{C}_6\text{H}_5$		$\text{C}_2\text{H}_5, \text{CH}, \text{ALK}$		$\text{C}_2\text{H}_5, \text{CH}, \text{C}_6\text{H}_5$		$\text{C}_2\text{H}_5, \text{CH}, \text{C}_6\text{H}_5$	
	OH [$M]_D$	$R_D(O)$	$[M]_D$	$R_D(O)$	$[M]_{25}$	$R_D(O)$	OH [$M]_D$	$R_D(O)$	$[M]_D$	$R_D(O)$	$[M]_D$	$R_D(O)$
CH_3	—	—	+11.77	1.59	+12.44	1.43	+10.3	1.33	+19.1	1.52	+9.69	1.53
C_2H_5	+10.3	1.33	+12.99	(0.92)	+32.1	1.86	± 0	1.30	-4.37	1.61	+11.74	1.51
C_2H_7	+12.1	1.38	17.90	1.45	+35.3	1.65	-2.01	1.16	-4.31	1.43	+7.24	1.53
C_4H_9	11.8	1.36	19.60	1.58	41.8	1.47	-9.43	1.24	-6.72	1.56	+7.11	1.50
C_6H_{11}	12.0	1.44	20.42	1.60	36.4	1.68	-10.69	1.23	-7.04	1.51	+6.45	1.61
C_8H_{15}	12.7	1.43	20.78	1.60	34.9	1.80	-10.63	1.37	-7.26	1.40	+6.03	1.50
$\text{C}_{10}\text{H}_{17}$	12.9	1.48	21.12	1.60	42.1	1.59	-10.58	1.38	-7.22	1.63	+5.67	1.55
C_8H_{17}	13.7	1.59	21.50	1.49	37.1	1.79	-10.74	1.35	-7.53	1.44	+5.50	1.61
C_8H_{19}	14.0	1.54	—	—	39.6	2.04	—	—	-7.81	1.71	+5.68	1.62
$\text{C}_{30}\text{H}_{61}$	14.5	1.68	21.91	1.59	—	—	—	—	—	—	+5.70	1.54
Arithm. Mittelwert	—	—	18.66	1.56	34.6 [$M]_{29.8}$	1.70	—	—	-5.56	1.53	+7.08	1.56

⁸⁾ Journ. chem. Soc. London 99, 45 [1911], 105, 830, 2226 [1914], 128, 14 [1923], 125, 1395 [1924].

für das β -Octanol auf 1.56° (Mw.) für die Ester und 1.70° für die Äther angestiegen, also in guter Übereinstimmung mit der Zunahme des Drehungsvermögens.

Die Derivate der Alkohole vom Typus $C_2H_5 \cdot CH(OH) \cdot R$ zeigen optisch ein von der Methylreihe in einigen Punkten abweichendes Verhalten. Nach einer Annahme von Clough⁹⁾, die neuerdings durch Untersuchungen von Levene und Haller¹⁰⁾ bestätigt worden ist, kommt den rechtsdrehenden Carbinolen der C_2H_5 -Reihe die umgekehrte Konfiguration zu wie den rechtsdrehenden Gliedern der CH_3 -Reihe. Dem der *l*-Konfiguration zugehörigen rechtsdrehenden β -Octanol entspricht also im vorliegenden Falle das linksdrehende γ -Nonanol, da es ebenfalls der *l*-Konfiguration angehört. Interessanterweise sind auch die *O*-Refraktionen der C_2H_5 -Reihe durchwegs bedeutend niedriger als die der CH_3 -Reihe. Somit bewirkt die *O*-Alkylierung des γ -Nonanols hier eine mäßige Steigerung der Molarrotation von -10.6° auf -5.6° , die Acylierung erhöht weit stärker von -10.6° auf $+7.1^{\circ}$. Dem entspricht hier eine Steigerung der *O*-Refraktion von 1.37 für den Alkohol auf 1.53 für die Äther und 1.56 für die Ester. Auch in den wenig übersichtlichen Verhältnissen dieser Reihe findet sich die Parallelität zwischen Drehung und Refraktion somit qualitativ bestätigt.

Die Gänge von $[M]_D$ und $R(O)$ innerhalb der einzelnen homologen Reihen verlaufen bei den Alkoholen der Methyl-Serie gleichsinnig, ebenso bei den Anfangsgliedern der Äthyl-Serie. Im allgemeinen gestatten die erheblichen Schwankungen aber nur eine Verwertung der Mittelwerte.

Der an den letzteren Beispielen abgeleiteten Parallelität zwischen Drehungs- und Brechungsvermögen mag in manchen Fällen mit Rücksicht auf die Nähe der refraktometrischen Fehlergrenze, auf den Temperatur-Effekt der Drehung, sowie auf die von Pickard und Kenyon stellenweise nachgewiesene, schwach anomale Rotationsdispersion nicht immer strenge Realität zukommen. Sie wird auch noch durch weitere Untersuchungen auf dem beschrifteten Gebiet zu erhärten sein.

Immerhin erlauben die bisher aufgefundenen Übereinstimmungen, auch das natürliche Drehungsvermögen einer Substanz gleich der Molekularrefraktion mit der Polarisierbarkeit ihrer Bindungs-Elektronen in Beziehung zu bringen, wobei die Verteilung und Entfernung der Verschiebungs-Polarisationen bezüglich des Asymmetrie-Zentrums hier besonders ins Gewicht fallen.

Eine gemeinsame Anwendung von Molarrefraktion und Molarrotation auf chemische Struktur-Probleme kann demnach in geeigneten Fällen erfolgreich sein; denn während einerseits die Molarrefraktion über die Gesamtheit der in der Molekel optisch wirksamen Erscheinungen Aufschluß gibt, läßt die Molarrotation andererseits diejenigen Vorgänge in den Vordergrund treten, die sich in der unmittelbaren Nähe des Asymmetrie-Zentrums abspielen. Übersichtliche Verhältnisse dürfen jedoch nur bei Körpern mit einem einzigen asymmetrischen Kohlenstoffatom erwartet werden, oder auch bei Verbindungen, wo ein Asymmetrie-Zentrum in seiner Wirkung über die anderen vorherrschend ist.

⁹⁾ Proceed. chem. Soc. London **29**, 357 [1913].

¹⁰⁾ Journ. biol. Chem. **76**, 415 [1928].

Beschreibung der Versuche.

Darstellung des *d*-sek.-Butylamins.

Zur Darstellung der *racem.* Base wurde im wesentlichen die Vorschrift von Thomé¹¹⁾ (Reduktion von Methyl-äthyl-ketoxim mit Natrium und Alkohol) eingehalten. Die Ausbeute bei dieser Reaktion ist bedeutend besser, wenn man folgendermaßen vorgeht: 30 g Oxim werden mit etwa 200 ccm absol. Äthylalkohol am Rückflußkühler erwärmt und, anfangs vorsichtig, später möglichst rasch, 60 g Natrium-Metall in ccm-großen Stücken eingeführt. Der aus dem Rückflußkühler entweichende Wasserstoff wird durch ein mit starker Salzsäure beschicktes Absorptionsgefäß geleitet, um die in beträchtlicher Menge entweichenden Basen-Dämpfe zurückzuhalten. Die Lösung des Natriums wird durch Zufügen weiterer Mengen Alkohols (insgesamt etwa 1 l) möglichst rasch durchgeführt und auf normalem Wege die Base in 70–80-proz. Ausbeute erhalten.

Die Spaltung der Racembase wurde mit *d*-Weinsäure durchgeführt. Das nach 4-maligem Umlösen aus Wasser rein erhaltene Bitartrat schmilzt bei 98–99°, nach dem Trocknen bei 80° im Vakuum bei 146–147°. Die daraus mit Kalilauge in Freiheit gesetzte, mit Stangenkali und schließlich mit Na-Metall getrocknete Base siedet bei 63°. Der Drehwert der Base $[\alpha]_D^{15} = +7.80^\circ$ (Thomé findet $[\alpha]_D = +7.44^\circ$) läßt sich durch öfteres Umlösen des Bitartrates nicht mehr steigern.

Äthylierung von *d*-sek.-Butylamin.

10 g reiner *d*-Base wurden mit 20 g gepulvertem Ätzkali versetzt und am Rückflußkühler allmählich 25 g Jodäthyl zugetropft. Hierauf wurde etwa 4 Stdn. erwärmt, bis das Gemisch am Wasserbade nur mehr sehr schwache Siede-Erscheinungen zeigte. Sodann wurde mit verd. Salzsäure angesäuert, geringe Mengen unverbrauchten Jodäthyls abgedampft, mit Kalilauge übersättigt und die Basen in der Kälte mit Äther aufgenommen. Die schwach-salzsäure Lösung der dem Äther wieder entzogenen Basen wurde hierauf mit einer gesättigten wäßrigen Lösung von Natriumnitrit im Überschuß versetzt, das gebildete Nitrosamin der sekundären Base mit Äther aufgenommen, mit konz. Salzsäure unter späterer Zugabe von granuliertem Zink am Wasserbade zersetzt, bis die Lösung fast farblos war. Hierauf wurde die Base mit Ätzkali in Freiheit gesetzt, mit Wasserdampf abgeblasen, isoliert und unter Zufügen von alkohol. Oxalsäure-Lösung das Binoxalat dargestellt. Nach dem Umlösen aus Alkohol schmilzt dieses Salz bei 155–156°. Die daraus in Freiheit gesetzte, wie oben getrocknete Base siedet, entsprechend den Literatur-Angaben für den Racemkörper¹²⁾ bei 98°. $[\alpha]_D^{15} = +18.0^\circ$. Ausbeute etwa 5 g an sekundärer Base.

Aus der schwach sauren Lösung nach der Abtrennung des Nitrosamins wurde das *d*-Diäthyl-*sek.*-butylamin mit Ätzkali in Freiheit gesetzt, mit Äther aufgenommen, mit Pikrinsäure in benzolischer Lösung das Pikrat gefällt, das nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 117° schmolz.

4.255 mg Sbst.: 7.375 mg CO₂, 2.450 mg H₂O (Pregl).

C₈H₁₇N, C₈H₁₇O₇N₃. Ber. C 46.90, H 6.19. Gef. C 47.27, H 6.44.

Die aus dem Pikrat mit Ätznatron im Wasserdampf-Strom isolierte Base wurde wie oben getrocknet und siedet bei 131°. $[\alpha]_D^{15} = +89.3^\circ$. Ausbeute etwa 5 g.

Es wurde versucht, aus beiden Basen krystallisierte Bitartrate zu gewinnen, was aber nicht gelungen ist. Daß bei der Äthylierung keine Racemisierung eingetreten ist, geht daraus hervor, daß bei einer Wiederholung des Versuches unter abgeänderten Bedingungen Basen gleichen Drehwertes erhalten wurden.

¹¹⁾ B. 36, 582 [1903].

¹²⁾ Bewald, Journ. prakt. Chem. [2] 63, 197 [1901].

Brechungsindices (n_D^{15}) und Molekular-Refractionen.

Substanz	d_4^{15}	n_D	n_F	n_G	M_x	M_D	M_β	M_γ	$M_\gamma - M_\alpha$	$M_\beta - M_\alpha$
<i>d</i> -sek.-Butylamin.....	0.7308	1.39626	1.40155	1.40591	23.93	24.05	24.33	24.57	0.64	0.40
<i>d</i> - <i>N</i> -Äthyl- <i>sek.</i> -butylamin.....	0.7396	1.40428	1.40975	1.41414	33.30	33.46	33.86	34.18	0.88	0.56
<i>d</i> - <i>N</i> -Diäthyl- <i>sek.</i> -butylamin.....	0.7567	1.41534	1.42111	1.42589	42.56	42.78	43.30	43.73	1.17	0.74
<i>d</i> - <i>N</i> -Methyl- α -pipercolin.....	0.8233	1.44306	1.44951	1.45504	36.25	36.43	36.89	37.28	1.03	0.64
<i>d</i> - <i>N</i> -Äthyl- α -pipercolin.....	0.8365	1.45038	1.45677	1.46220	40.67	40.88	41.38	41.80	1.13	0.71

Methylierung von *d*- α -Pipercolin.

8 g reinstes *d*- α -Pipercolin $[\alpha]_D^{15} = +36.0^\circ$ wurden in etwa 100 ccm Äther gelöst und mit 10 g gepulvertem Ätzkali und 12 g Jodmethyl 3 Stdn. am Rückfluß gekocht. Geringe Mengen unveränderter Ausgangsbasis wurden als Nitrosamin entfernt, die tertiäre Base in das Pikrat überführt und dieses durch Umlösen aus reichlich Methylalkohol rein vom Schmp. 240° (unt. Zers.) erhalten.

Die Base, wie oben getrocknet, siedet bei 127° ; $[\alpha]_D^{15} = +68.8^\circ$. Ladenburg⁵⁾ findet: Sdp. $128 - 131^\circ$, $[\alpha]_D = +64.99^\circ$.

Ein kristallisierendes Bitartrat konnte nicht erhalten werden.

Darstellung von *d*-*N*-Äthyl- α -pipercolin.

Diese Verbindung wurde nach der ausgezeichneten Vorschrift von Hohenemser und Wolfenstein⁶⁾ aus reinstem *d*- α -Pipercolin durch Äthylierung mit Äthylbromid in fast quantitativer Ausbeute erhalten. Über das Bitartrat gereinigt, zeigte die Base nach dem Trocknen den von obigen Autoren angegebenen Sdp. 148° .

Ausführung der Messungen.

Die Drehungs-Bestimmungen wurden in einem modernen Lippichschen Halbschatten-Apparat mit unveränderlich auf *D*-Linie abgeblendeter Monochromator-Beleuchtung der Fa. Schmidt & Haensch¹³⁾ in capillaren Polarisationsröhren von 0.5 und 1 dm Länge ausgeführt. Ablesfehler nicht über $\pm 0.02^\circ$.

Zur Dichte-Bestimmung diente ein Sprengel-Ostwaldsches Pyknometer mit Schliiffkappen von ca. 1 ccm Inhalt. Die Meßfehler betragen etwa ± 3 Einheiten der 4. Dezimale.

Die Brechungs- und Dispersions-Bestimmungen wurden im Pulfrichschen Totalrefraktometer (Zeiß, Neukonstruktion) unter Beobachtung der loc. cit.¹⁾ angeführten Vorichtsmaßregeln ausgeführt.

¹³⁾ Über Bestimmung der Rotations-Dispersion obiger Basen mit einer anderen Anordnung wird demnächst a. a. O. berichtet werden.