

Peptide (Leucyl-leucin) und Hühner-Eiweiß katalysieren ebenfalls, allerdings sehr schwach. Auch primäre und sekundäre aliphatische Amine beschleunigen unter den von uns angewandten Bedingungen (in gepufferten, fast neutralen Lösungen) die Aldol-Kondensation. Zwischen der p_H -Abhängigkeit der Reaktions-Geschwindigkeit und der Basizität der Amine sind keine einfachen Zusammenhänge zu erkennen. Acylierte Amino-säuren (Hippursäure) katalysieren dagegen im untersuchten p_H -Bereich (6–8) nicht.

Über die Katalyse der Aldol-Kondensation durch Amino-säuren, Peptide und Eiweiß-Stoffe werden wir noch eingehender zu berichten haben.

463. Wolfgang Leithe: Die Konfiguration des optisch aktiven α -Phenyl-äthylamins, sowie der Basen vom Typus des Laudanosins und des Tetrahydro-berberins.

[Aus d. II. Chem. Laborat. d. Universität Wien.]
(Eingegangen am 21. Oktober 1931.)

In zwei Untersuchungen über die Konfiguration der optisch aktiven Basen vom Typus des Laudanosins und des Tetrahydro-berberins¹⁾ konnten auf Grund des Einflusses von Lösungsmittel und Salzbildung auf das optische Drehungsvermögen Schlüsse auf die konfigurative Zusammengehörigkeit der einzelnen Substanzen, sowie der beiden Gruppen gezogen werden. Insbesondere hatte sich gezeigt, daß das natürliche Laudanosin, bisher als *d*-Laudanosin bezeichnet, den linksdrehenden Basen dieser Reihe zuzuordnen ist. Als nächster Schritt war nunmehr eine Einordnung dieser Substanzen in die *d* und *l*-Reihe im Sinne der Bezeichnung von Wohl und Freudenberg durchzuführen. Dazu mußten sterische Beziehungen zwischen diesen Basen und einer geeigneten Bezugssubstanz aufgefunden werden, deren konfigurative Ableitung vom Glycerinaldehyd bekannt war.

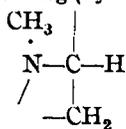
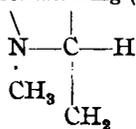
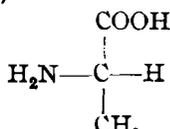
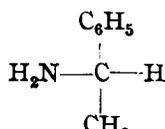
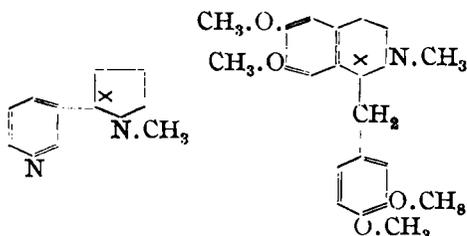
Als vorläufiger Versuch wurde zu diesem Zwecke an eine Untersuchung von Karrer und Widmer²⁾ angeknüpft, nach welcher für das natürliche (–)-Nicotin durch Abbau zur *l*-Hygrinsäure die *l*-Konfiguration sichergestellt ist. Dieser Abbau liefert, wie leicht ersichtlich, unmittelbar die Richtung, nach welcher die konfigurative Zuordnung zum Alanin, für Basen wohl die geeignetste Bezugssubstanz, vorzunehmen ist. Da nun Laudanosin und Nicotin, so verschieden auch ihr chemischer Aufbau ist, bezüglich ihrer Asymmetrie-Zentren doch einige Analogie zeigen (s. S. 2828), so durfte mit großer Wahrscheinlichkeit angenommen werden, daß diejenige Antipode des Laudanosins öem *l*-Nicotin zuzuordnen ist, bei der Lösungsmittel und Salzbildung das Drehungsvermögen gleichsinnig beeinflussen. Dies ist für das natürliche Laudanosin (in CS₂ linksdrehend) und *l*-Nicotin der Fall. Als Grundlage für eine sterische Nomenklatur wäre diese Beziehung

¹⁾ W. Leithe, B. **63**, 1498, 2343 [1930].

²⁾ Helv. chim. Acta **8**, 364 [1925].

freilich noch nicht ausreichend, ihre Berechtigung ist auch von Freudenberg, W. Kuhn und Bumann³⁾ bestritten worden.

aromat. Ring (Pyridin) aromat. Ring (Benzol)

*l*-Nicotin*l*-Laudanosin*l*-Alanin*l*- α -Phenäthylamin

Eine exakte sterische Zuordnung des Laudanosins könnte durch direkten Abbau zu einer in ihrer Konfiguration sichergestellten Substanz unter Wahrung ihres Asymmetrie-Zentrums geschehen, so zwar, daß der Benzolkern des Isochinolins, der in den stereochemischen Bezugssubstanzen kein Analogon hat, etwa zu einer Carboxylgruppe, abgebaut wird. Dieser Weg dürfte im vorliegenden Falle nicht gangbar sein, da Oxydationsmittel in der Regel am 1-Isochinolin-Kohlenstoff angreifen und das Asymmetrie-Zentrum zerstören.

Eine andere Möglichkeit besteht darin, den vorgezeichneten Abbau an einer stabileren Base mit möglichst analoger Anordnung des optisch wirksamen Benzol- und Aminorestes durchzuführen. Ist dann für diese Hilfsbase die Konfiguration unmittelbar sichergestellt und gelingt es, die konfigurativen Beziehungen zwischen ihr und Laudanosin aufzuklären, dann darf diese sterische Zuordnung auch für das Laudanosin und die von ihm ableitbaren Basen gelten. Als derartige Hilfsbase hat sich das (–)- α -Phenyl-äthylamin bewährt, dessen Benzoylverbindung sich zum *l*-(+)-Benzoyl-alanin abbauen ließ.

Um die Oxydation in die gewünschte Richtung zu leiten, mußte der Benzolring durch Einführung von OH-Gruppen (Nitrierung, Reduktion, Verkochung) gelockert werden, um dessen Auf-oxydation unter Bildung der Carboxylgruppe zu erleichtern. Von einer genauen Charakterisierung der Zwischenprodukte, welche nur in amorphem Zustande erhalten wurden, konnte abgesehen werden, da Zahl und Stellung der in den Benzolkern eingetretenen Gruppen für die vorliegende Frage ohne Interesse sind. Es genügte, sich davon zu überzeugen, daß die optische Aktivität erhalten geblieben war. Als Oxydationsmittel hat sich nach zahlreichen Versuchen Chromsäure in Eisessig als geeignet erwiesen. Die Isolierung des Benzoyl-

³⁾ B. 63, 2380 [1930].

alanins, welches naturgemäß nur in untergeordneter Menge neben anderen Substanzen entsteht, gelang schließlich durch Kochen der in Äther löslichen Oxydationsprodukte mit konz. Salzsäure, Extraktion des nunmehr vorliegenden Alanin-Chlorhydrates mit wenig Wasser und neuerliches Benzoylieren. Die erhaltene Substanz stimmte bezüglich äußerer Eigenschaften, Analysenzahlen, Drehungsvermögen, Schmelzpunkt und Misch-Schmelzpunkt völlig mit einem *l*-(+)-Benzoyl-alanin überein, welches aus natürlichem *l*-(+)-Alanin dargestellt worden war.

Für das (-)- α -Phenyl-äthylamin ist demnach die *l*-Konfiguration sichergestellt, wobei auf Grund der Bedingungen des Abbaues die Phenylgruppe die Stelle der Carboxylgruppe des Alanins einnimmt.

Die Konfigurations-Bestimmung der Basen vom Laudanosin- und vom Canadin-Typus läuft nunmehr darauf hinaus, festzustellen, welche Antipode dieser Basen konfiguratив mit dem *l*-(-)- α -Phenyl-äthylamin übereinstimmt. Eine solche sterische Bezugnahme ist zweifellos berechtigt, da die Asymmetrie-Zentren dieser Substanzen sämtlich analog gebaut sind, nämlich alle ein H-Atom, einen Benzolkern, einen amin-artigen Stickstoff und einen gesättigten CH_2 -Rest tragen. Der Nachweis der sterischen Zugehörigkeit läßt sich im vorliegenden Fall durch direkte Überführung der Substanzen wohl nicht erbringen, man ist auf indirekten optischen Vergleich angewiesen. Zur größeren Sicherheit wurde aus früheren Untersuchungen eine Anzahl linksdrehender Basen mit einbezogen, die alle ein Asymmetrie-Zentrum vom genannten Typus enthalten, und die in ihrem chemischen Aufbau zwischen dem α -Phenyl-äthylamin und den erwähnten Isochinolin-Basen stehen. Wenn nun an einer solchen Reihe mit analog gebauten Asymmetrie-Zentren gleichartige äußere Veränderungen chemischer oder physikalischer Natur oder gleichartige Derivat-Bildungen eine gleichsinnige Änderung des Drehungsvermögens hervorrufen, so darf man diese Reihe als sterisch analog gebaut ansehen. Im vorliegenden Fall darf man dann diejenige Antipode des Laudanosins, die sich dieser Reihe zwanglos einfügt, als *l*-Laudanosin bezeichnen.

Die Anwendung optischer Vergleichsmethoden zur Konfigurations-Bestimmung ist dann statthaft, wenn der Grundsatz der analogen Asymmetrie-Zentren streng gewahrt ist, wie es in der vorliegenden Reihe der Fall ist. Fehlschlüsse sind nur dann vorgekommen, wenn in den verglichenen Asymmetrie-Zentren unmittelbar fremde oder nicht analoge, optisch wirksame Gruppen vorhanden waren (Mandelsäure, Vergleich von Halogensäuren mit Oxy-säuren).

Als gleichartige äußere Veränderung bzw. Derivat-Bildung wurde wieder der Einfluß von Nachbar-Molekeln (Lösungsmittel) und der Salz-bildung auf das optische Drehungsvermögen herangezogen, welcher sich auf Grund eines reichlichen Untersuchungsmaterials⁴⁾ bei optisch aktiven Basen dieses Typus als charakteristisch erwiesen hat. Es ließ sich nämlich zeigen, daß die Lösungsmittel in bezug auf ihren Einfluß auf das Drehungsvermögen einer aktiven Base sich in eine Reihe einordnen lassen, die für alle bisher untersuchten Basen dieser Art Geltung hat. Cyclohexan als Beispiel eines unpolaren, chemisch inerten Lösungsmittels verschiebt den Drehwert einer Base nach der einen Seite, in Chloroform, noch mehr in Alkohol und am stärksten als Salz tritt Verschiebung in der entgegen-

⁴⁾ W. Leithe, Monatsh. Chem. 50, 40 [1928], 51, 381, 52, 151, 53/54, 956 [1929].

gesetzten Richtung auf. Bezüglich Messungen mit weiteren Lösungsmitteln, sowie theoretischer Betrachtungen dieser Erscheinungen muß auf die zitierten Abhandlungen verwiesen werden. Diese Regelmäßigkeit in der optischen Beeinflussbarkeit durch Nachbar-Molekeln und durch Salzbildung ist nur unter der Annahme verständlich, daß die einander in ihrer optischen Wirkung entsprechenden Gruppen in analoger Weise räumlich angeordnet sind.

	C_6H_{13}	Base	Chlf.	Äthyl- alkohol	Salz in Wasser
<i>l</i> -Phenäthylamin	—42.6	—40.7	—35.2	—30.4	—5.4
<i>l</i> - <i>N</i> -Äthyl-phenäthylamin ..	—	—61.2	—	—53.2	—12.2
<i>l</i> -1-Methyl-tetrahydro-iso- chinolin	—79.9	—79.5	—71.6	—71.5	—34.0
<i>l</i> -Proto-laudanosin.....	—46.8	—29.4	+30.0	+64.0	+72.0
<i>l</i> -Tetrahydro-proto-berberin .	—462	—	—386	—377	—255

Das *l*-(-)-Phenäthylamin geht durch Äthylieren in das erheblich stärker linksdrehende *N*-Äthyl-Derivat über, welches sehr ähnliches Drehungsvermögen und Lösungsmittel-Einfluß wie das (-)-1-Methyl-tetrahydro-iso-chinolin zeigt. Bei der nahen Verwandtschaft dieser Basen steht ihr konfigurativer Zusammenhang außer Frage. Der Ersatz von Methyl durch Benzyl zum Proto-laudanosin (*N*-Methyl-1-benzyl-tetrahydro-iso-chinolin) führt wohl eine neue optisch wirksame Gruppe (Phenylrest) ein, doch ist sie nicht unmittelbar an das Asymmetrie-Zentrum angegliedert, so daß eine völlige Umstellung des optischen Verhaltens nicht anzunehmen ist. Dementsprechend wird zwar der Absolutwert des Drehungsvermögens erheblich verändert, die charakteristische Reihenfolge der Lösungsmittel und die Wirkung der Salzbildung bleibt aber erhalten, weshalb bezüglich der konfigurativen Zuordnung kaum ein Zweifel bestehen dürfte.

Beispielsweise zeigt auch das analoge Paar *l*(+)-Alanin und *l*(-)-Phenylalanin, deren konfigurative Zusammengehörigkeit von Karrer und Kehl⁶⁾ sichergestellt worden ist, bei verschiedenem Drehungssinn doch im allgemeinen gleichsinnige Beeinflussbarkeit des Drehungsvermögens⁶⁾. Nur wo der Phenylrest unmittelbar in das Asymmetrie-Zentrum eintritt (Mandelsäure), treten Störungen des optischen Verhaltens auf.

Dasselbe gilt bezüglich des zweiten Ringschlusses zum Tetrahydro-proto-berberin.

Da der konfigurative Zusammenhang der natürlichen Basen mit dem Proto-laudanosin und dem Tetrahydro-proto-berberin schon in den früheren Abhandlungen¹⁾ festgelegt werden konnte, kann jetzt ihre konfigurative Bezeichnung in Sinne des Wohl-Freudenberg'schen Systems angegeben werden: Die Opiumbasen *l*-(in Chloroform +)-Laudanosin, *l*(+)-Kodamin, *d*(-)-Laudanidin; ferner *l*(-)-Canadin aus *Hydrastis canadensis*, die *Corydalis*-Alkaloide *d*(+)-Tetrahydro-palmin, *d*(+)-Corypalmin und die neustens von Späth und Julian⁷⁾ entdeckten *d*(+)-Canadin und *d*(+)-Tetrahydro-coptisin; schließlich das *l*(-)-Sinactin aus *Sinomenium acutum*⁸⁾.

⁵⁾ Helv. chim. Acta **13**, 50 [1929].

⁶⁾ Clough, Journ. chem. Soc. London **113**, 539 [1918].

⁷⁾ B. **64**, 1131 [1931].

⁸⁾ Späth u. Mosettig, B. **64**, 2048 [1931].

Allen diesen sterischen Beziehungen zum Alanin liegt als Richtlinie der am α -Phenäthylamin durchgeführte Abbau zugrunde, so daß, vom Asymmetrie-Zentrum aus betrachtet, der Carboxylgruppe des Alanins der substituierte Benzylrest der Basen entspricht.

Beschreibung der Versuche.

Nitrierung, Reduktion und Verkochung von *l*-*N*-Benzoyl- α -phenyl-äthylamin.

6 g *l*-*N*-Benzoyl- α -phenyl-äthylamin⁹⁾, $[\alpha]_D^{20} = -44.7^\circ$ ($c = 2.15$, in Benzol) wurden in 30 g rauchender Salpetersäure unter Kühlung in Eis-Kochsalz-Mischung in kleinen Portionen eingetragen, wobei die Temperatur der Mischung unter 5° gehalten wurde. Die Mischung wurde in Eiswasser gegossen, die ausgeschiedenen weißen Flocken abgesaugt und gewaschen. Sie sintern bei Zimmer-Temperatur zu einer amorphen Masse. Es gelang nicht, durch Umlösen aus Alkohol eine definierte Substanz kristallinisch abzuscheiden. Die Substanz zeigt in Alkohol Rechtsdrehung: $[\alpha]_D^{20} = +50^\circ$ ($c = 7.87$).

Der erhaltene Nitrokörper wurde in wenig warmem Alkohol gelöst, 10 g Stanniol und etwa 20 ccm konz. Salzsäure in kleinen Portionen zugefügt. Nachdem das Zinn fast vollständig in Lösung gegangen war, wurden 100 ccm Wasser zugegossen, der Alkohol mit Wasserdampf abgeblasen, mit Ätzkali im Überschuß versetzt und die Base durch mehrmaliges Ausschütteln mit reichlich Äther extrahiert. Nach dem Abdampfen des Äthers bleibt sie als farbloses Harz zurück. Nach dem Lösen in warmer verd. Schwefelsäure scheidet sich beim Erkalten das Sulfat als Gallerte ab. Die Base in Pyridin, $c = 7.13$, gelöst, zeigt $[\alpha]_D^{20} = -44^\circ$.

Die Gesamtmenge der Base wurde in 50 ccm verd. Schwefelsäure, mit der gleichen Menge Wasser verdünnt, in der Wärme gelöst und in die fast siedende Lösung etwas mehr als die berechnete Menge Na-Nitrit eingetropfelt. Nach kürzerem Stehen am Wasserbade hatte sich die Phenol-Verbindung als tief braunrotes Harz abgeschieden. Es wurde ohne weitere Reinigung der Oxydation zugeführt.

Oxydation des Hydroxy-*l*-benzoyl-phenäthylamins.

5 g des erhaltenen Phenols wurden in 100 ccm Eisessig in der Wärme gelöst und in eine Lösung von 35 g CrO_3 in etwa 1 l Eisessig am Wasserbade tropfenweise unter Umschütteln eingeführt. Nach 2-stdg. Stehen am Wasserbade wurde der Überschuß von CrO_3 durch Einleiten von SO_2 reduziert, mit etwa 200 ccm Wasser versetzt und im Vakuum die Hauptmenge der Essigsäure abgedampft. Hierauf wurde in Wasser unter Zugabe von verd. Schwefelsäure im Überschuß gelöst und sofort erschöpfend mit Äther extrahiert. Da der nach dem Abdampfen von Äther und mitgeführter Essigsäure verbleibende Rückstand nur Benzoesäure als kristallinen Bestandteil isolieren ließ, wurde er mit konz. Salzsäure zur Abspaltung der Benzoylgruppe 4 Stdn. am Rückflußkühler gekocht und hierauf zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mit etwa 3 ccm kaltem Wasser verrührt, abfiltriert und der wasser-lösliche Anteil, der das Alanin als Chlorhydrat

⁹⁾ Marckwald u. Meth, B. 88, 801 [1905].

enthalten mußte, nach E. Fischer¹⁰⁾ zur neuerlichen Benzoylierung mit 10 ccm Wasser, 10 g gepulvertem Natriumcarbonat und 5 g Benzoylchlorid etwa 2 Stdn. geschüttelt. Hierauf wurde mit Wasser verdünnt, abfiltriert, im Filtrat die Säuren mit Salzsäure ausgefällt und mit Äther restlos aufgenommen. Aus dem Rückstand nach dem Abdampfen des Äthers wurde die Benzoesäure durch mehrmaliges Auskochen mit Ligroin entfernt und der verbleibende Rest in ca. 10 ccm Benzol gelöst. Nach längerem Stehen hatten sich, neben einer pulvrigen Trübung, kleine Mengen (etwa 0.1 g) einer Substanz in schönen Krystallwarzen abgeschieden, die nochmals aus Benzol, sowie aus Wasser umgelöst wurden. Schmp. 144–146°.

0.0211 g Sbst., in 0.2435 g wäbr. Kalilauge (enthaltend 0.0073 g KOH) gelöst, zeigten $[\alpha]_D^{20} = +31.4^\circ$.

3.574 mg Sbst.: 0.235 ccm N (750 mm, 17°, Pregl).

$C_{10}H_{11}O_3N$. Ber. N 7.26. Gef. N 7.64.

Ein nach E. Fischer durch Hydrolyse von Seide hergestelltes Präparat von *l*(+)-Alanin wurde benzoyliert und zeigte nach mehrmaligem Umlösen aus Benzol und Wasser einen Schmp. von 145–146°, $[\alpha]_D^{20} = +33.0^\circ$ (E. Fischer¹⁰⁾ gibt für eine Säure, die er durch optische Spaltung von *racem.* Benzoylalanin erhalten hatte, die demnach sicher frei von Racemverbindung war, einen Schmp. von 150–151° und $[\alpha]_D^{20} = +37.1^\circ$ an). Der Mischschmelzpunkt mit der durch Hydrolyse erhaltenen Säure und dem durch Oxydation gewonnenen Präparat lag bei 145°.

464. Walter Hieber und Fritz Leutert: Äthylendiamin-substituierte Eisencarbonyle und eine neue Bildungsweise von Eisencarbonylwasserstoff (XI. Mitteil. über Metallcarbonyle¹⁾).

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

(Eingegangen am 31. Oktober 1931.)

Amin-substituierte Eisencarbonyle, in denen neben 2–3 Mol. Kohlenoxyd pro Atom Eisen nur koordinativ an das Metallatom gebundene Moleküle auftreten — sog. „reine Koordinations-Verbindungen“ — sind bisher stets nur durch Einwirkung von Pyridin auf Eisenpenta- und -tetracarbonyl erhalten worden, dessen Anwesenheit selbst für die Bildung ammoniak- und äthylendiamin-haltiger Eisencarbonyle notwendig war²⁾. Die Abbaureaktion der Eisencarbonyle kann entsprechend auch mit Pyridin am weitesten geführt werden, indem hierbei letzten Endes sich das Dieisen-tripyridin-tetracarbonyl, $Fe_2(CO)_4Pyr_3$, mit nur 2 Mol. CO/Fe bildet. Ein analoges Derivat mit Äthylendiamin konnte noch nicht erhalten werden, vielmehr entsteht gewöhnlich stets das besonders stabile Dieisen-diäthylendiamin-pentacarbonyl, $Fe_2(CO)_5en_2$, mit 2.5 Mol. CO/Fe³⁾.

Im folgenden wird die Reaktion des Eisentetracarbonyls mit Äthylendiamin-Monohydrat untersucht. Sie erbrachte insbesondere

¹⁰⁾ B. 32, 2451 [1899].

¹⁾ X. Mitteil.: W. Hieber, Ztschr. anorgan. u. allgem. Chem. 1931, 202; IX. Mitteil.: W. Hieber u. H. Vetter, B. 64, 2340 [1931].

²⁾ W. Hieber u. Mitarb., B. 63, 973 [1930].

³⁾ W. Hieber u. F. Sonneckalb, B. 61, 558, 2421 [1928].