

304. Julius v. Braun und Anni Jacob: Optische Isomerie und blutdruck-senkende Wirkung.

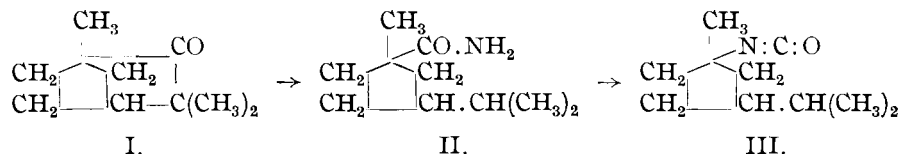
[Aus d. Chem. Institut d. Universität Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 29. August 1933.)

Der Einfluß der Konfiguration auf den Grad der pharmakologischen Wirkung ist bei Stoffen, die sich im Organismus blutdrucksteigernd äußern, wohl bekannt; wir brauchen nur auf die Verhältnisse beim Adrenalin hinzuweisen, wo der Unterschied in der Wirkung des links- und rechtsdrehenden Isomeren ein besonders großer ist. Wie die Verhältnisse bei Stoffen liegen, die den Blutdruck zu senken vermögen, ist unseres Wissens noch nie geprüft worden.

Um ein für die Untersuchung geeignetes Material zu beschaffen, griffen wir in die Cholin-Reihe ein: acetyliert man das Hydroxyl des Cholins, so gelangt man zu dem längst bekannten, sehr kräftig blutdruck-senkend wirkenden Acetyl-cholin, $\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_3 \cdot \text{Cl}$; führt man in das Hydroxyl die Gruppe $\text{NH}_2 \cdot \text{CO}-$ ein, so resultiert das erst kürzlich dargestellte Lentin¹⁾, $\text{NH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_3 \cdot \text{Cl}$, welches das Acetylcholin in seiner Wirkung noch übertrifft.

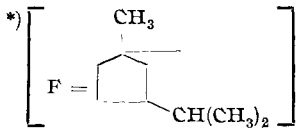
Um zu Cholin-Derivaten zu gelangen, die an einer Stelle des Moleküls eine Asymmetrie besitzen, boten sich demnach zwei Wege: der Ersatz des Essigsäure-Restes durch den Rest $\text{R} \cdot \text{CO}-$ einer Säure mit einem (oder mehreren) asymmetrischen Kohlenstoffatom, oder der Ersatz des Carbinsäure-Restes durch einen gleichfalls asymmetrischen Rest $\text{R} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO}-$. Die erste Lösung haben wir einstweilen zurückgestellt, und zwar mit Rücksicht auf Erfahrungen, die Fourneau und Le Page²⁾ in pharmakologischer Beziehung bei Cholin-estern höherer Fettsäuren gemacht haben³⁾: es war zu befürchten, daß die typische Acetylcholin-Wirkung vielleicht stark vermindert und das pharmakologische Bild durch hämolytische Wirkung getrübt erscheinen würde. Wir wandten uns daher zunächst der zweiten Lösung zu, um an einem Beispiel überhaupt erst festzustellen, ob die Rechts- oder Links-Orientierung in einer Verbindung $\text{R} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{O} \cdot [\text{CH}_2]_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_3 \cdot \text{Cl}$ sich pharmakologisch bemerkbar macht, und zwar griffen wir in die verhältnismäßig leicht zugängliche Gruppe von Abkömmlingen der Fenchon-Reihe. Rechtsdrehendes Fenchon (I) läßt sich bekanntlich mit $\text{Na} \cdot \text{NH}_2$ zum Amid der rechtsdrehenden Fencholsäure (II) abbauen, aus der mit Brom und Alkali das rechtsdrehende Fenchelylisocyanat (III) resultiert:



¹⁾ E. Merck, Dtsch. Reichs-Pat. 539 329 und Schweiz. Pat. 154 952 (C. 1932, I 2867, 1933, I 1654).

²⁾ Bull. Soc. chim. France [4] 15, 544 [1914].

³⁾ vergl. ähnliche Beobachtungen von Karrer, Helv. chim. Acta 5, 469 [1922], bei komplizierteren Verbindungen vom Typus $\text{R} \cdot \text{CO} \cdot \text{O} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{R}') \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_3 \cdot \text{Cl}$.

Wir stellten zunächst fest, daß der Antipode des rechtsdrehenden Fenchons, das Links-fenchon, bei einer gleichartigen Umformung den Antipoden des Rechts-Fenchelylisocyanats liefert, daß also die Übergänge von *)  I in II und von II in III ohne merkliche Racemisierung an den zwei asymmetrischen C-Atomen des Fenchon-Moleküls stattfinden, und konnten weiterhin durch Vereinigung des einen und anderen Isocyan säure-esters mit *N*-Dimethyl- $[\beta$ -oxy-äthyl]-amin, $\text{OH} \cdot [\text{CH}_2]_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_2$, und Jodmethylierung zu den optisch isomeren Cholin-Derivaten $\text{F} \cdot \text{NH} \cdot \text{CO} \cdot \text{O} \cdot [\text{CH}_2]_2 \cdot \text{N}(\text{CH}_3)_3 \cdot \text{J}^*$ kommen.

Die pharmakologische Untersuchung der beiden Substanzen, für die wir Hrn. Dr. Ludwig im pharmakologischen Laboratorium der Firma J. D. Riedel-E. de Haën zu großem Dank verpflichtet sind, ergab zunächst, daß sie beide der Erwartung gemäß blutdruck-senkend wirken, und zwar, daß die linksdrehende Form der rechtsdrehenden in der Wirkung nachsteht. Für den quantitativen Vergleich wurde die peristaltik-steigernde Wirkung auf die glatte Muskulatur des Regenwurms herangezogen, und hier konnte ein überraschend großer Unterschied festgestellt werden: denn während das linksdrehende Cholin-Derivat erst bei einer Verdünnung 1:1000 eine Wirkung erkennen ließ, war beim rechtsdrehenden die Wirkung schon bei 1:50000 erkennbar. In Wirklichkeit ist das Verhältnis der Wirkung der beiden Stoffe sogar noch größer als 50:1, denn während wir das Links-fenchon für diese Versuchsreihe in optisch reiner Form benutzen konnten, war es uns z. Zt. nicht möglich, uns völlig reines Rechts-fenchon zu beschaffen, und wir mußten uns mit einem Präparat begnügen, das zu etwa 20 % racemisiert war. So viel ist jedenfalls aus dem ersten, von uns untersuchten Beispiel zu ersehen, daß die Konfiguration bei den Stoffen der Cholin-Reihe einen mächtigen Einfluß auf die pharmakologische Wirkung ausübt, und daß es sich lohnen wird, diesen Einfluß an weiteren, passend gewählten Beispielen zu verfolgen.

Beschreibung der Versuche.

I. Rechts-fenchon-Reihe.

Das von uns benutzte, von Schimmel & Co. bezogene Fenchon war analysenrein und besaß eine spez. Drehung von $+53.18^\circ$ gegenüber rund $+65^\circ$ für das optisch ganz einheitliche Präparat. Bei der nach Semmlers Methode⁴⁾ durchgeführten $\text{Na} \cdot \text{NH}_2$ -Behandlung resultierte ein unscharf bei $94-97^\circ$ schmelzendes Fencholsäure-amid, das durch Krystallisation aus Benzol einen nur schwach nach rechts drehenden, schwerer löslichen Teil vom Schmp. 104° abzuscheiden erlaubte. Dieser sonderte beim nochmaligen Umkrystallisieren das optisch inaktive, bei 116° schmelzende Amid der *racem.* Fencholsäure ab. Da eine restlose Entfernung des linksdrehenden Amids nicht zu erreichen war, benutzten wir zur Brom-Alkali-Umformung⁵⁾ das gesamte Präparat und erhielten den Isocyan säure-ester III, wie zu erwarten, mit einer etwas zu geringen Drehung ($+2.5^\circ$, statt $+3.04^\circ$). Beim Vermischen mit β -Oxyäthyl-dimethyl-amin findet schwache Erwärmung statt. Man vervollständigt die Umsetzung durch 10-stdg. Erwärmen

4) B. 39, 2578 [1906].

5) vergl. Walläch, A. 369, 80 [1909].

auf 40° in geschlossenem Gefäß, digeriert die von Krystallen durchsetzte Masse mit Äther (wobei der bei 169° schmelzende Di-fenchyl-harnstoff der Hauptsache nach ungelöst bleibt) und fraktioniert, wobei der basische Carbaminsäure-ester $C_9H_{17}.NH.CO.O.[CH_2]_2.N(CH_3)_2$ nach einem kleinen Vorlauf unter 14 mm bei 168–171° als ziemlich dickes Öl übergeht. Die Verbindung enthält noch ein wenig Harnstoff und gibt daher keine ganz sauberen Analysen-Resultate. Bei 1-tägigem Stehen mit Jodmethyl in wenig Holzgeist wird quantitativ das Cholin-Derivat $C_9H_{17}.NH.CO.O.[CH_2]_2.N(CH_3)_3.J$ gebildet, das nach dem Ausspritzen mit Äther und Umlösen aus Holzgeist-Äther rein ist. Schmp. 74°.

0.0993 g Sbst.: 0.0576 g AgJ.

$C_{15}H_{31}O_2NJ$. Ber. J 31.88. Gef. J 32.08.

$[\alpha]_D^{20} = (+2.05 \times 100) : (0.5 \times 0.8130 \times 9.735) = +5.18^0$ (in Holzgeist).

II. Links-fenchon-Reihe.

Das Links-fenchon ist bekanntlich im Thujaöl enthalten, aus dem es nach der Vorschrift von Wallach⁶⁾ durch fraktionierte Destillation und Wegoxydation des in der Fraktion 190–200° mitenthaltene Thujons mit Salpetersäure gewonnen werden kann. Es enthält dann noch eine kleine Menge Campher, von dem es über das Semicarbazon abgetrennt werden kann⁷⁾. In der von uns verarbeiteten Probe Thujaöl (von Schimmel & Co.) scheint noch eine weitere Verunreinigung enthalten gewesen zu sein, denn das durch sorgfältige Destillation, Salpetersäure-Behandlung und Semicarbazid-Umsetzung erhaltene Keton zeigt eine spez. Drehung von nur -56.5^0 , die Dichte 0.9902 (statt 0.948) und den Schmp. $+2.5^0$ (statt $+5.5^0$), und alle unsere Bemühungen, diese Verunreinigung, die kein Rechts-fenchon sein konnte, wegzuschaffen, blieben ohne Erfolg. Wir fanden schließlich, daß dies in einfacher Weise durch Behandlung mit wenig Natrium-amid in Benzol-Lösung gelingt: es findet Gasentwicklung und Braunfärbung der Flüssigkeit statt, und wenn man nach 4-stdg. Erwärmen auf dem Wasserbade in Wasser gießt, von dem gebildeten, an der Gefäßwand fest haftenden Harz abgießt und in normaler Weise weiter verarbeitet, erhält man Links-fenchon zwar nur in 60% Ausbeute, aber ganz rein⁸⁾: $[\alpha]_D^{20} = -66.8^0$, $d_4^{20} = 0.9484$, Schmp. $+5.2^0$, $n_D^{20} = 1.4630$. Welch eine durch Natrium-amid leicht angreifbare Verunreinigung im Thujaöl vorkommen kann, scheint nicht bekannt zu sein. Campher, welcher, wie wir uns überzeugten, unter den geschilderten Bedingungen von Natrium-amid nicht angegriffen wird, kann es nicht sein, und ebenso wenig kommt Rechts-fenchon in Frage.

Das Amid der Links-fencholsäure ist aus Links-fenchon bereits von Bouveault und Lavallois⁹⁾ dargestellt, aber optisch nicht charakterisiert worden. Wir fanden für unser glatt entstehendes Produkt vom Schmp. 94°:

$[\alpha]_D^{20} = (-0.334^0 \times 100) : (1 \times 0.8074 \times 7.07) = -5.85^0$ (in Methanol), und $[\alpha]_D^{20} = (-0.269^0 \times 100) : (1 \times 0.8818 \times 4.996) = -6.67^0$ (in Benzol).

Die noch nicht beschriebene *l*-Fencholsäure entsteht aus dem Amid, sowohl beim Verseifen mit Alkali als auch beim Erhitzen mit HCl auf 120°,

⁶⁾ A. 272, 102 [1893].

⁷⁾ Wallach, A. 353, 213 [1907].

⁸⁾ Ein Teil wird natürlich durch das Natrium-amid auch angegriffen.

⁹⁾ Compt. rend. Acad. Sciences 148, 1401.

als eine in beiden Fällen gleich (bei 144–145° unter 13 mm) siedende und gleich (bei 16–18°) erstarrende Flüssigkeit¹⁰⁾.

0.0239 g Sbst.: 0.0618 g CO₂, 0.0226 g H₂O.

C₁₀H₁₈O₂. Ber. C 70.52, H 10.66. Gef. C 70.60, H 10.57.

Auch die Dichten (0.9762 bzw. 0.9749) und Drehungen (–1.79° bzw. –1.76°, $[\alpha]_D^{20} = -3.66^\circ$ bzw. -3.61°) sind untereinander fast identisch und entsprechen den Werten der Rechts-säure.

Das mit Thionylchlorid dargestellte Säure-chlorid besaß den Sdp.₃₄ 118–119°, die Dichte 1.0050 und die spez. Drehung +4.04° (der Wert für das mit PCl₅ dargestellte Chlorid der Rechts-säure wurde früher zu –2.43° ermittelt), der aus dem Chlorid mit NaOC₂H₅ gewonnene Äthylester sott unter 25 mm bei 115–117°, zeigte $d = 0.9115$ und $[\alpha]_{20}^D = -3.753^\circ$, während der letztere Wert für die Rechts-fencholsäure früher zu +3.50° ermittelt worden war. Der Links-fenchylisocycansäure-ester bildet sich völlig analog der Rechts-Verbindung. Sdp.₁₃ 82–83°.

0.0329 g Sbst.: 2.45 ccm N.

C₁₀H₁₇ON. Ber. N 8.38. Gef. N 8.50.

$[\alpha]_D^{18.5} = (-1.378^\circ) : (0.5 \times 0.9304) = -2.96^\circ$ (unverdünnt).

Die Umsetzung mit (HO)·[CH₂]₂·N(CH₃)₂ erfolgt in gleicher Weise und führt zu dem gleich siedenden und auch durch etwas Harnstoff verunreinigten basischen Carbaminsäure-ester. Seine Vereinigung mit Jodmethyl endlich ergibt das linksdrehende Cholin-Derivat vom fast gleichen Schmp. 75° und gleichen Löslichkeits-Eigenschaften, wie das Rechts-Präparat.

0.0255 g Sbst.: 0.0425 g CO₂, 0.0176 g H₂O. — 0.0965 g Sbst.: 0.0564 g AgJ.

C₁₅H₃₁O₂NJ. Ber. C 45.20, H 7.84, J 31.88. Gef. C 45.45, H 7.72, J 32.22.

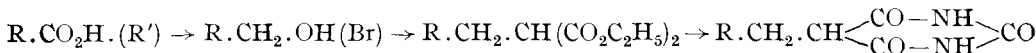
$[2]_D^{21} = (-0.169^\circ \times 100) : (1 \times 0.7493 \times 7.05) = -6.39^\circ$ (in Holzgeist).

305. Julius v. Braun und Johannes Nelles: Synthese von Zimtsäuren.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Frankfurt a. M.]

(Eingegangen am 29. August 1933.)

Die im folgenden beschriebenen Versuche sind eng mit Untersuchungen verknüpft, die auf zwei heterogenen Gebieten, dem der Naphthensäuren und dem des Chrysens, liegen. Ein Gemisch isomerer Naphthensäuren läßt sich im Sinne der Formeln:



in ein Gemisch isomerer Barbitursäuren verwandeln, aus dem sich in manchen Fällen Einzel-individuen herauspräparieren lassen¹⁾, während eine Trennung des ursprünglichen Säure-Gemisches in Einzelbestandteile nicht zu bewältigende Schwierigkeiten bietet. Eine solche Barbitursäure gibt bei der alkalischen Verseifung eine Dicarbonsäure R·CH₂·CH(CO₂H)₂ und, um daraus zu einer einheitlichen Säure R·CO₂H zurück-

¹⁰⁾ Erstarr.-Pkt. der Rechts-fencholsäure 18°.

¹⁾ vergl. A. 490, 100 [1931].