

3-Nitro-phthalestersäure des Farnesols.

2 g Farnesol [Firmenich & Co., Genf] wurden mit 2,6 g (1,5 Mol.) 3-Nitro-phthalsäureanhydrid in 80 ccm trockenem Benzol 6 Stdn. im Ölbad auf 90° erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vak. und Verreiben des Rückstands mit Petroläther (45°) wurde aus Benzin (90—100°) 2-mal wie oben umkrystallisiert. Mikrokrystalline, zu Büscheln vereinigte Nadeln (schiefe Auslöschung), nach dem Trocknen im Vak. über P₂O₅ bröcklige Masse vom Schmp. 93—93,5°.

0.119, 0.510 mg Sbst.: 0.192, 0.209 ccm N (23°, 744 mm).

C₂₃H₂₉O₆N (415.24). Ber. N 3.37. Gef. N 3.54, 3.62.

3-Nitro-phthalestersäure des Geraniols.

a) in Benzol: Aus 1 g Geraniol [Schimmel & Co.] und 1,9 g 3-Nitro-phthalsäureanhydrid in 60 ccm absol. Benzol wurden in 4½ Stdn. nach obigem Verfahren glänzende Blättchen vom Schmp. 109—109,5° erhalten.

7.618, 6.770 mg Sbst.: 0.289, 0.260 ccm N (26°, 757 mm).

C₁₈H₂₁O₆N (347.18). Ber. N 4.04. Gef. N 4.31, 4.36.

b) in Pyridin: Man läßt 1 g Geraniol [Schimmel & Co.] mit 1,37 g 3-Nitro-phthalsäureanhydrid in 7 ccm absol. Pyridin 24 Stdn. bei Zimmertemp. stehen, versetzt mit Äther, wäscht die äther. Lösung gründlich mit 2-n. HCl, dann mit Wasser und trocknet sie über Na₂SO₄. Nach dem Verdampfen des Äthers hinterbleiben 2,4 g der rohen krystallisierten 3-Nitro-phthalestersäure. Nach 3-maligem Umkrystallisieren aus Cyclohexan, wobei die Blättchen jeweils auf einer Glasfilternutsche mehrmals mit tiefsiedendem Petroläther gewaschen werden, und Trocknen über P₂O₅ im Vak. liegt der Schmp. bei 108—109°.

3-Nitro-phthalestersäure des Prenols.

Durch 3-stdg. Kochen von 1 g Prenol (2-Methyl-buten-(2)-ol-(4)) mit 2 g 3-Nitro-phthalsäureanhydrid in 60 ccm absol. Benzol und Umkrystallisieren des wie oben isolierten Reaktionsproduktes aus wenig Benzol wurden schöne Blättchen vom Schmp. 129,5° (Zers.) gewonnen. Schwerlöslich in Petroläther.

7.573, 7.145 mg Sbst.: 0.341, 0.324 ccm N (28°, 747 mm).

C₁₃H₁₅O₆N (279.1). Ber. N 5.02. Gef. N 5.02, 5.05.

37. Paul Rabe: Konfiguration und Basizität.

{Aus d. Chem. Staatsinstitut Hamburg, Hansische Universität u. d. Vierjahresplaninstitut für organ. Chemie Danzig-Langfuhr.}
(Eingegangen am 30. Januar 1943.)

Die optischen Isomeren einer organischen Verbindung mit einem asymmetrischen Kohlenstoffatom stimmen in den chemischen Eigenschaften überein. Sind sie Säuren, so haben sie die gleiche Acidität, sind sie Amine, so haben sie oder, genauer, entwickeln sie als Basenanhydride die gleiche Basizität. Demnach sind hier diese Eigenschaften eine Funktion der Konstitution.

Bei den mühsamen Versuchen zur Zerlegung derartiger Gemische ist es bereits A. Nielsen⁶⁾ geglückt, durch fraktionierte Fällung der schwefelsauren Lösung eines solchen Gemisches erst mit Ammoniak, dann mit Soda, dasselbe in höher und niedriger schmelzende Fraktionen zu zerlegen. Hieraus hat W. Hochstätter⁷⁾ den Schluß gezogen: Möglicherweise ließen sich durch Benutzung der fraktionierten Verteilung — sie hatte E. Jantzen in unserem Institut zu einer Methode ausgestaltet⁸⁾ — die höher schmelzenden Naturalkaloide von den niedriger schmelzenden Epibasen trennen. In der Tat gelang die Abtrennung; und zwar erwies sich das Paar Hydrocinchonin—Hydrocinchonidin als schwächer basisch als das Paar Epihydrocinchonin—Epihydrocinchonidin.

Nach weiteren Untersuchungen besteht derselbe Unterschied in der Chinin-Reihe (I mit $R_I = \text{CH}_2 = \text{CH} -$ und $R_{II} = -\text{OCH}_3$): Das Paar Chinin—Chinidin ist schwächer basisch als das Paar Epichinin—Epichinidin.

Daß die Partner der beiden Paare Cinchonin—Cinchonidin und Cainin—Chinidin sich in der Basizität vielleicht wenig voneinander unterscheiden, wußte man durch Veley⁹⁾. Er berechnete elektrolytische Dissoziationskonstanten aus dem durch Initialfällung mit Borax ermittelten Hydrolysengrad bei den Monohydrochloriden, und zwar für die erste Stufe bei 15°:

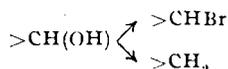
Cinchonin	1.6×10^{-7}	Chinin	2.2×10^{-7}
Cinchonidin	3.7×10^{-7}	Chinidin	2.4×10^{-7}

Später hat Kolthoff¹⁰⁾ aus Titrationen für die erste Stufe bei 15° berechnet:

Cinchonin	1.4×10^{-6}	Chirin	1.08×10^{-6}
Cinchonidin	1.6×10^{-6}	Chiridin	3.7×10^{-6}

Nun lag uns daran, das Untersuchungsmaterial in stofflicher und in methodischer Hinsicht zu erweitern.

Um die Ursache der Unterschiede in der Basizität aufdecken zu können, wurden erstens Abkömmlinge der stereoisomeren Alkohole der Hydrocinchonin-Reihe im Sinne des Schemas



nämlich die sogenannten Bromide¹¹⁾ und Desoxy-Verbindungen¹²⁾ herangezogen. Das bedeutet eine Veränderung der Konstitution an 9 und in bezug auf die Anzahl der asymmetrischen Kohlenstoffatome, daß sie

⁶⁾ Dissertat. Hamburg 1923, in Maschinschrift hergestellt, S. 11.

⁷⁾ Dissertat. Hamburg 1929, S. 46.

⁸⁾ Das fraktionierte Destillieren und das fraktionierte Verteilen als Methode zur Trennung von Stoffgemischen, Dechema-Monographie Nr. 48 [1928]. — Was Amine betrifft, s. Hantzsch u. Vagt, Ztschr. physik. Chem. **38**, 705 [1901].

⁹⁾ Journ. chem. Soc. London **95**, 764, 766 [1909].

¹⁰⁾ Biochem. Ztschr. **162**, 316 [1925].

¹¹⁾ Siehe die spätere Mitteil. von Rabe und Hochstätter: Die Einwirkung von Phosphorbromid auf Hydrocinchonin und die Erweiterung des Chinuclidinringes. Ferner F. Cohanz, Dissertat. Hamburg 1930; K.-Ch. Scheel, Dissertat. Hamburg 1932.

¹²⁾ A. **492**, 248 [1932].

beim Übergang in die vier Bromide vier bleibt, dagegen beim Übergang auf die zwei Desoxy-Verbindungen auf drei heruntergeht. Die betreffenden Versuche sollen noch durch genaue p_{H-} -Bestimmungen (s. u.) ergänzt werden.

Zweitens wurde das Problem stofflich vereinfacht durch Ausschaltung der Asymmetrie an 3 und 4, nämlich durch Ausdehnung der Untersuchung auf andere Abkömmlinge des Rubans, die einfacher gebaut sind als die Chinaalkaloide. Inzwischen war nämlich die Totalsynthese der vier Rubanole¹³⁾ (I mit R_I und $R_{II} = H$) durchgeführt. Ihr hat sich die Totalsynthese der vier 6'-Methoxy-rubanole¹⁴⁾ (I mit $R_I = H$ und $R_{II} = -OCH_3$) angeschlossen.

Was die methodische Seite betrifft, so verdanke ich Hrn. Henry Albers Messungen, die er 1933 mit der Antimon-Elektrode in Auflösungen der Amine in 90-proz. Äthanol ausgeführt hat. Da die Löslichkeit von Sb_2O_3 in 90-proz. Äthanol nicht bekannt ist, erhielt er Werte für die Spannung gegen die gesättigte Kalomel-Elektrode, die zwar nur relative, aber doch für den Vergleich von Basizitäten brauchbar sind. — Dann bedienten wir uns des Universalindicators von Merck, indem wir das p_{H-} von Auflösungen der Amine in verdünntem Äthanol schätzten¹⁵⁾. — Jüngst hat endlich Hr. Wilhelm Schuler p_{H-} -Messungen mit Hilfe der Glaselektrode unter Verwendung des Ultra-Ionographen nach Lautenschläger in dankenswerter Weise durchgeführt.

Das Versuchs-Material ist in der Tafel zusammengestellt. Es zeigt:

Tafel.

Base	Drehungs- sinn von		Antimon- Elektrode Relative Basizität in Millivolt	Glaselektrode				Universal- Indicator Merck geschätzte p_{H-} -Werte
	S	9		MV	p_{H-}	MV	p_{H-}	
Hydrocinchorin	—	—	456					9
Hydrocinchoridin	—	—	488					8.5
Epiphydrocinchorin	—	—	530					über 9
Epiphydrocinchoridin	—	—	524					über 9
Chiridin	—	—						7.7
Chinin	—	—		430	9.47	430	9.47	7
Epichinidin	—	—		468	10.12	469	10.15	8.5
Epichinin	—	—						
(+)-6'-Methoxy-rubanole	—	—		449	9.80	449	9.80	
(-)-"	—	—		448	9.80	449	9.80	
(+)-"	—	—		490	10.52	489	10.50	
(-)-"	—	—		492	10.55	492	10.55	
(+)-Rubanole	—	—	433	478	10.36	476	10.25	
(-)-"	—	—	452					
(+)-"	—	—	520	503	10.75	506	10.80	
(-)-"	—	—	520					

¹³⁾ Rabe u. Riza, A. 496, 151 [1932].

¹⁴⁾ G. Hagen, Dissertat. Hamburg 1934; Rabe u. Hagen, B. 74, 636 [1941].

¹⁵⁾ S. H. Walther, Dissertat. Hamburg 1937.

Vier Reihen von 1.2-Amino-alkoholen sind auf Basizität als Funktion der Konfiguration geprüft worden. Gemeinsam ist den Abkömmlingen des Rubans, eines disubstituierten Methans: Dieses Methankohlenstoffatom, der Bezifferung nach 9, trägt die Hydroxylgruppe und ist asymmetrisch, das benachbarte Kohlenstoffatom 8 ist das andere asymmetrische Kohlenstoffatom und trägt die tertiäre Amingruppe des stark basischen Chinuclidin-Ringes. Bei den Reihen besteht die Regelmäßigkeit: Die enantiostereomeren Formen sind schwächer basisch als die diastereomeren; hier ist die Basizität eine Funktion der Konfiguration.

Die theoretisch wichtigste dieser Reihen ist die der Rubanole, und zwar aus zwei Gründen: Erstens enthalten die Rubanole nur zwei asymmetrische Kohlenstoffatome im Unterschied zu der Hydrocinchonin- und der Chinin-Reihe; zweitens ist der Chinolin-Rest im Molekül der Rubanole unsubstituiert im Unterschied zur Reihe der 6'-Methoxy-rubanole.

Praktisch am wichtigsten ist die Chinin-Reihe: Die als Heilmittel dienenden Alkaloide Chinin und Chinidin sind schwächer basisch als Epichinin und Epichinidin.

Die geschilderten Unterschiede in der Basizität haben wir seit Jahren für präparative Zwecke¹⁶⁾ verwertet. — Welche Bedeutung sie in physiologischer Beziehung, also in phytochemischer und in medizinischer Beziehung besitzen könnten, ist eine offene Frage.

Fragt man schließlich nach der Ursache für diese Regelmäßigkeit — andere wären aufzusuchen —, so ist sie wohl im Wesen der Hydroxylgruppe und ihrer räumlichen Einordnung in das Gesamtmolekül zu suchen. Vielleicht dienen zur Aufklärung, im alten Sinne gesprochen, die Anschauungen von Johannes Wislicenus von den spezifischen Affinitäten¹⁷⁾, im modernen Sinne die Theorie von den Elektronen in Verbindung mit Vorstellungen über Raumerfüllung und freie Drehbarkeit¹⁸⁾.

Bei Versuchen zur Aufklärung hat man die Fähigkeit von Chinaalkaloiden zur Assoziation zu beachten¹⁹⁾. Hat doch Berthold Arendt²⁰⁾ festgestellt, daß bei wäßrigen Lösungen von Chinin, selbst in Quarzgefäßen, die Oberflächenaktivität abnimmt.

Die Untersuchung wird in Gemeinschaft mit Hrn. Wilhelm Schuler fortgesetzt und auf noch einfacher als die Rubanole gebaute Verbindungen, z. B. auf die Ephedrine²¹⁾, ausgedehnt werden. Auch die Weinsäuren sollen einer neuen Untersuchung unterzogen werden.

¹⁶⁾ S. den Hinweis B. 74, 638 [1941], und die Dissertationen: W. Hochstätter, Hamburg 1929; F. Cohanz, Hamburg 1930; K.-Ch. Scheel, Hamburg 1932; H. Häußler, Hamburg 1934; H. Walther, Hamburg 1936.

¹⁷⁾ Das sind „die gegenseitigen inermolekularen Einwirkungen nicht direkt miteinander verbundener Elementaratome und die Wirkungen verschiedenen Molekülen angehörender Atome auf einander“. J. Wislicenus, Über die räumliche Anordnung in organischen Molekülen, Abh. math.-physikal. Kl. d. Kgl. Sächs. Gesellsch. d. Wiss. 14, 201 [1887]; hierzu meinen Vortrag: „Neues über Fumarsäure u. Maleinsäure. Ztschr. angew. Chem. 35, 574 [1922].

¹⁸⁾ S. hierzu: Ch. Lapp, Compt. rend. Acad. Sciences 201, 80 [1905], „Das spezifische Drehungsvermögen der Salze des Chinins, Chinidins, Cinchonins und Cinchonidins“.

¹⁹⁾ Rabe, Journ. prakt. Chem. [2] 154, 67 [1939].

²⁰⁾ Dissertat. Hamburg 1923.

²¹⁾ Rabe, B. 44, 824 [1911].

Beschreibung der Versuche.

Herstellung der Racemate des 9-Oxy-rubans: Für die Bestimmung der Basizität ist es ohne Bedeutung, ob man ein Racemat oder die einzelnen Komponenten verwendet. Das Racemat (+ +)-(— —)-Rubanol ist zwar früher²²⁾ erhalten, aber nicht näher beschrieben worden. Ich habe es aus äquimolekularen Mengen des (+ +)- und des (— —)-Rubanols bereitet. Es ist sehr schwer löslich in Äther und auch in Wasser; es läßt sich aus Äthanol wie aus verd. Äthanol umkrystallisieren. Aus Äthanol erhält man langgestreckte Prismen vom Schmp. 230°. — Das Racemat (+ —)-(— +)-Rubanol fiel bei der Herstellung aus den bei 118° schmelzenden Komponenten ölig an. Das mittels Äthers gesammelte Öl erstarrte nach dem Animpfen mit einem fein zerriebenen Gemenge des (+ —)- und des (— +)-Rubanols sehr langsam beim Stehen in der Nähe eines Wärme ausstrahlenden Heizkörpers. Aus Ligroin erhält man farblose Krystalle vom unscharfen Schmp. 89—92°. Es ist sehr leicht löslich in Äthanol und Benzol, löslich in Wasser und leicht löslich in Äther; aus konz. äther. Lösungen kam es in Blättchen.

Messungen mit der Antimon-Elektrode nach Versuchen von H. Albers: Es wurden jeweils äquimolare Mengen der Verbindungen in 90-proz. Äthanol gelöst. Die betreffende Lösung wurde kurz mit Sb_2O_3 geschüttelt und sofort — nach längerem Stehen verändert sich das Potential — bei 20—22° mit der Antimon-Elektrode unter ständiger Bewegung der Lösung gegen die gesättigte Kalomel-Elektrode gemessen. — Einwaage in der Hydrocinchonin-Reihe je 0.1000 g, in der Rubanol-Reihe je 0.0904 g auf 25 ccm. Die relative Basizität ist in Millivolt angegeben.

Messungen mit der Glaselektrode unter Benutzung des Ultra-Ionographen nach Lautenschläger nach Versuchen von W. Schuler: In der Glaselektrode war $n/_{10}$ -Salzsäure; Vergleichselektrode war die gesättigte Kalomel-Elektrode.

Zuerst wurden die Versuchsbedingungen überprüft. Um festzustellen, wie groß die Fehlerbreite bei verschiedenen Ansätzen ist, wurde 3-mal dieselbe Substanz eingewogen und gemessen.

In drei 100-ccm-Meßkolben wurde $1/_{100}$ -mol. Chinin-Lösung hergestellt. Als Lösungsmittel diente bei diesen wie bei allen Versuchen Äthanol und Leitfähigkeitswasser, und zwar 30 ccm Äthanol in 100 ccm Lösung. Gefunden:

1. Lösung 432 MV; $p_H = 9.5$. — 432 MV; $p_H = 9.5$.
2. Lösung 430 MV; $p_H = 9.47$. — 430 MV; $p_H = 9.47$.
3. Lösung 430 MV; $p_H = 9.47$. — 434 MV; $p_H = 9.52$.

Schätzungen mit Hilfe des Universalindicators von Merck. Hydrocinchonin-Reihe: 0.160 g Hydrocinchonin bzw. 0.167 g Epihydrocinchonin wurden in je 50 ccm 96-proz. Äthanol und 35 ccm ausgekochtem Wasser gelöst, zu je 8 ccm der betreffenden Lösung in einem Reagensglase von 20 ccm Inhalt 2 Tropfen des Indicators gegeben und die Lösungen nebeneinander bei Tageslicht vor der Skala verglichen.

Chinin-Reihe: In ähnlicher Weise wurden je 0.1621 g Chinin, Chinidin und Epi-chinidin in je 50 ccm Äthanol und 35 ccm Wasser gelöst, von jeder Lösung 8 ccm in einer weißen Porzellanschale mit je 2 Tropfen des Indicators versetzt und das p_H geschätzt.

Die bei den Messungen und bei den Schätzungen ermittelten Werte sind der Tafel zu entnehmen.

²²⁾ Rabe u. Riza, A. 496, 158 [1932].