

Über das Laudanin

von

Guido Goldschmiedt.

Aus dem chemischen Laboratorium der k. k. deutschen Universität in Prag.

(Mit 1 Textfigur.)

(Vorgelegt in der Sitzung am 21. Juli 1892.)

Das Laudanin wurde von Hesse¹ im Jahre 1870 im Opium entdeckt und ihm nach den damals ausgeführten Analysen die Formel $C_{20}H_{25}NO_3$ zugeschrieben. In einer späteren Abhandlung,² in welcher die ersten Beobachtungen über das chemische und physikalische Verhalten des neuen Alkaloids im Wesentlichen bestätigt werden und eine Reihe neuer Salze desselben beschrieben wird, gelangt Hesse für dasselbe zu der um ein Atom Sauerstoff reicheren Formel $C_{20}H_{25}NO_4$. Schliesslich macht Hesse³ noch Mittheilungen über das Verhalten des Laudanins in chloroformischer und alkalisch-wässriger Lösung, zu polarisirtem Licht.

Nach Hesse's Beobachtungen gab eine Lösung in Chloroform, in welcher $p = 2$, $l = 200$ und $t = 22 \cdot 5^\circ$, $\alpha = -0 \cdot 54^\circ$, woraus sich $\alpha D = -13 \cdot 5^\circ$ berechnet.

Die wässerig-alkalische Lösung enthielt $p = 1$, 2 Moleküle Na_2O und lieferte bei $t = 22 \cdot 5^\circ$ und $l = 220$ eine Ablenkung von $-0 \cdot 25^\circ$ oder $\alpha D = -11 \cdot 36$.

Das salzsaure Laudanin wurde hingegen von Hesse in wässriger und alkoholischer Lösung, sowie auch in salzsaurer Lösung inactiv befunden und er äussert sich hierüber in folgender Weise:

¹ Liebig's Annalen, Bd. 153, S. 53.

² Liebig's Annalen, Supplbd. 8, S. 272.

³ Liebig's Annalen, Bd. 176, S. 201.

»Das Rotationsvermögen unseres Alkaloids ist also, nachdem sich letzteres mit Salzsäure verband, völlig verschwunden, allein dasselbe kommt sogleich wieder zum Vorschein, wenn die Säure durch eine stärkere Base, etwa Natron gebunden wird.«

Für das Papaverin lagen ähnliche Angaben Hesse's vor; auch diese Base sollte optisch activ, ihr Chlorhydrat inactiv sein, und Landolt¹ bezeichnete deshalb diese beiden Alkaloide als Ausnahmen von der Regel, dass active Substanzen auch active Derivate liefern, wenn bei den chemischen Veränderungen denen sie unterworfen werden, die Constitution des Moleküles erhalten bleibt.

Vor mehr als vier Jahren habe ich,² veranlasst durch den Umstand, dass die von mir ermittelte Structurformel des Papaverins kein asymmetrisches Kohlenstoffatom enthält, das absolut reine Alkaloid auf sein optisches Drehungsvermögen untersucht und in Übereinstimmung mit dessen Formel, im Gegensatz aber zu Hesse's Angaben, gefunden, dass reines Papaverin inactiv ist.

Schon damals habe ich darauf hingewiesen, dass es wünschenswerth wäre, wenn auch reines Laudanin diesbezüglich nochmals untersucht würde, da es nach Hesse's Angaben, wie Papaverin, ein der Theorie und der Erfahrung in gleicher Weise widersprechendes Verhalten zeigen sollte, insoferne, als die freie Base ein Drehungsvermögen zeige, das Chlorhydrat aber inactiv wäre.

Da auf diesen Punkt seither nicht zurückgekommen worden ist, habe ich die Untersuchung nun selbst ausgeführt.

Das von der Firma E. Merck bezogene Laudanin zeigte alle diesem Alkaloide von Hesse³ und von Kauder⁴ zugeschriebenen Eigenschaften. Der Schmelzpunkt liegt bei 166°, es löst sich sehr leicht in Chloroform, leicht in heissem Alkohol, aus welchem Lösungsmittel es beim Erkalten in ziemlich grossen Körnern auskrystallisirt.

¹ Das optische Drehungsvermögen. Braunschweig 1879. S. 33, Fussnote.

² Monatshefte für Chemie, 9. Bd., S. 42.

³ L. c.

⁴ Archiv für Pharmacie, Bd. 228, S. 420 und E. Merck's Circular, Jänner 1890.

In reiner concentrirter Schwefelsäure löst es sich in der Kälte mit sehr schwach rosenrother Färbung, in eisenoxydhältiger concentrirter Schwefelsäure ebenso, beim Erwärmen werden beide Flüssigkeiten, besonders aber die eisenoxydhältige, dunkelviolett.

Wenn man Krystalle von Laudanin mit Eisenchlorid übergießt, so entsteht eine smaragdgrüne Lösung. In verdünnter Kali- oder Natronlauge löst es sich beim Erwärmen auf, und nach Zusatz concentrirter Laugen scheidet sich die Kaliumverbindung in Form sehr feiner zarter Nadelchen ab.

Bei der Verbrennung der über Schwefelsäure getrockneten Base wurden Zahlen erhalten, welche mit der späteren Hesse'schen Formel in befriedigender Übereinstimmung sind.

0·1920 g Substanz gaben 0·4909 g Kohlensäure und 0·1278 g Wasser.

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für $C_{20}H_{25}NO_4$
C	69·73	69·95
H	7·40	7·30

Diese Substanz wurde nochmals aus Alkohol umkrystallisiert; sie gab dann in einer Lösung von Chloroform, worin $p = 3·035$ bei $t = 21^\circ$ und $l = 22$ cm, $\alpha = +0·0038$ als Mittel von zahlreichen Ablesungen, die theils positiv, theils negativ waren.

Dies entspricht $[\alpha D] = +0·057^\circ$, ein Werth, der innerhalb der Grenzen unvermeidlicher Beobachtungsfehler liegt.

Reines Laudanin ist demnach optisch inactiv, und es sind daher keine Ausnahmen von der oben erwähnten Regel mehr bekannt.

Aus einer Mischung von Chloroform und Alkohol konnten bei langsamem Verdunsten des Lösungsmittels ziemlich gut ausgebildete Krystalle von Laudanin erhalten werden.

Herr Prof. Becke hatte die Güte, dieselben durch seinen Assistenten Herrn Josef Blumrich krystallographisch unter-

suchen zu lassen. Den beiden genannten Herren bin ich für nachstehende Mittheilungen zu Dank verpflichtet:

»Krystallsystem: Rhombisch

$$a : b : c = 0.7846 : 1 : 0.6124.$$

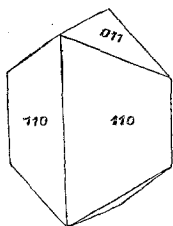


Fig. 1.

Kleine, bis 1 *mm* hohe Säulchen von einfacher Begrenzung: m (110) ∞P vorwaltend, e (011) $P\infty$.

Durch Vicinalflächen waren die Reflexbilder häufig gestört; indessen lässt die regelmässige Vertheilung der Reflexe, namentlich der Domenflächen, keinen Zweifel zu, dass die Laudaninkrystalle der holoëdrischen Abtheilung zuzuweisen sind.

Eine deutliche Spaltbarkeit ist nach e (011) vorhanden.

	Gemessen	Berechnet
$m : m = (110) : (\bar{1}10) = 103^\circ 43'$		$103^\circ 58'$
$m : m = (110) : (1\bar{1}0) = 76^\circ 13'$		$76^\circ 2'$
$e : e = (011) : (0\bar{1}1) = 63^\circ 1'$		$62^\circ 48'$
$e : e = (011) : (01\bar{1}) = 116^\circ 57'$		$117^\circ 12'$
$m : e = (110) : (011) = 71^\circ 24'$		$71^\circ 17'$
$m : e = (110) : (0\bar{1}1) = 108^\circ 50'$		$108^\circ 43'$

Zur Berechnung des Axenverhältnisses wurden alle gemessenen Winkel herangezogen.

Die Ebene der optischen Axen liegt parallel (010). In der Richtung der Verticalen c tritt die erste, negative Mittellinie aus. Der Axenwinkel ist klein, die Dispersion deutlich $\rho > \nu$.

Methoxybestimmung im Laudanin.

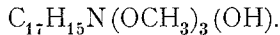
Die Bestimmung wurde nach dem bekannten Zeisel'schen Verfahren, in der von Benedikt vorgeschlagenen Modification ausgeführt.

0.3229 *g* Substanz gaben 0.6401 *g* Jodsilber.

In 100 Theilen:

	Gefunden	Berechnet für 3 (OCH ₃) in C ₂₀ H ₂₅ NO ₄
(—OCH ₃)	26.15	27.11

Das Resultat lässt keinen Zweifel darüber aufkommen, dass im Molekül des Laudanins 3(OCH₃) enthalten sind. Da die Gegenwart Einer Hydroxylgruppe durch die Bildung einer Kalium- und Natriumverbindung, aus welchen sich ein Methyl-ester durch Behandlung mit Jodmethyl darstellen lässt, erwiesen ist, so kann man die Formel des Laudanins auf Grund dieser beiden Beobachtungen in folgender Weise schreiben:



Oxydation des Laudanins mit Kaliumpermanganat.

Diese, als Vorversuch anzusehende Oxydation wurde mit nur 2 g Substanz ausgeführt und es gelang desshalb auch nicht, alle hiebei entstehenden Oxydationsproducte zu isoliren und auf ihre chemische Natur zu untersuchen; der Versuch wird aber trotzdem mitgetheilt, weil es möglich war, wenigstens Eine Verbindung mit vollkommener Sicherheit zu identificiren und die Bildung derselben es gestattet, mit grosser Wahrscheinlichkeit Schlüsse zu ziehen, die für die Ermittlung der Structur des Laudanins von Wichtigkeit sind.

2 g Laudanin wurden in 100 cm² Wasser eingetragen und so viel Kalilauge hinzugefügt, als zur Lösung erforderlich war, dann mit einer 4⁰/₀ igen Chamäleonlösung in der Wärme oxydirt, bis die Reduction nur mehr sehr langsam erfolgte.

Die alkalische Lösung wurde vom Braunstein abfiltrirt, dieser in Wasser suspendirt mit Schwefeldioxyd in Lösung gebracht; es bleibt ein organischer Rückstand ungelöst, der seiner geringen Menge wegen nicht untersucht werden konnte.

Das Filtrat vom Braunstein wurde mit Schwefelsäure angesäuert und oft mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Abdestilliren hinterlässt derselbe einen krystallinischen Rückstand, der einmal aus Wasser umkrystallisirt den Schmelzpunkt 180—181° hatte und sich hiebei unter heftiger Gasentwicklung zersetzte; die geschmolzene Probe wurde nach dem Erstarren abermals bis zur Verflüssigung erhitzt, die nun bei 174° erfolgte. Dies ist das Verhalten der Metahemipinsäure, die ich auch bei der Oxydation des Papaverins¹ erhalten hatte. Ich über-

¹ Monatshefte, 6. Bd., S. 380.

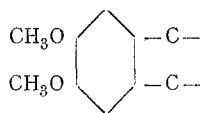
zeugte mich durch einen weiteren Versuch, dass das Oxydationsproduct, wenn recht langsam erhitzt wird, sich schon bei 175° verflüssigt, wie ich es seinerzeit bei der Metahemipinsäure¹ beobachtet hatte.

Zur weiteren Bestätigung wurden die für die genannte Säure charakteristischen Reactionen mit Eisenchlorid, Silbernitrat und Bleizucker ausgeführt und auch hierin die vollkommenste Übereinstimmung mit Metahemipinsäure constatirt.

Schliesslich wurde der noch vorhandene kleine Rest in wässrigem Äthylamin gelöst, die Flüssigkeit zur Trockene gebracht und der Rückstand in einem Röhrchen destillirt. Das erhaltene Destillat verflüssigte sich im Haarröhrchen bei $226-227^{\circ}$. Für Metahemipinsäureäthylimid direct durch Destillation des metahemipinsauren Äthylamins erhalten, hatte ich seinerzeit den Schmelzpunkt 225° , nach dem Umkrystallisiren aus Alkohol 230° beobachtet.

Es ist demnach sichergestellt, dass unter den eingehaltenen Bedingungen bei der Oxydation von Laudanin mit Kaliumpermanganat Metahemipinsäure entsteht.

Im Moleküle Laudanin $C_{20}H_{25}NO_4$ ist die Gegenwart von drei OCH_3 und von Einem $-OH$, durch die Methoxylbestimmung und die Möglichkeit der Bildung eines Laudaninmethylethers erwiesen, so dass dessen Formel aufgelöst werden konnte in $C_{17}H_{15}N(OCH_3)_3(OH)$. Durch den weiteren Nachweis der Bildung von Metahemipinsäure bei der Oxydation von Laudanin ist die Gegenwart des Atomencomplexes



unzweifelhaft festgestellt, welcher höchst wahrscheinlich einem Isochinolinkerne angehört.

Das Laudanin ist isomer mit dem Tetrahydropapaverin, mit demselben aber gewiss nicht identisch.

Die Untersuchung wird fortgesetzt.

¹ Monatshefte, 9. Bd., S. 762.