

Die Konstitution des Laudanins

Von

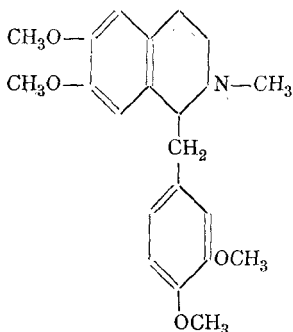
Ernst Späth

Aus dem I. Chemischen Laboratorium der Universität Wien

(Vorgelegt in der Sitzung am 17. Juni 1920)

Allgemeines.

Zu denjenigen Alkaloiden des Opiums, die in dieser Droge in ganz untergeordneter Menge vorkommen und daher weniger untersucht worden sind, gehört das von O. Hesse¹ isolierte Laudanin $C_{20}H_{25}NO_4$. Über die Konstitution dieser Base war bisher bekannt, daß sie drei Methoxygruppen und einen phenolischen Hydroxylrest enthält und daß ihr das Gerüste des bereits genau erforschten Laudanosins $C_{21}H_{27}NO_4$



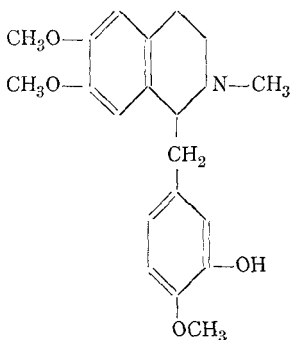
zukommt, da O. Hesse² durch Methylieren von Laudanin razemisches Laudanosin darstellen konnte. Über die Lage der phenolischen Hydroxylgruppe gibt eine Arbeit von Guido

¹ O. Hesse, *Ann. d. Chem.*, 153, 53 (1870); *Suppl.*, 8, 272 (1872); *Ann. d. Chem.*, 176, 201 (1875); *Ber. Deutsch. chem. Ges.*, 4, 694 (1871).

² O. Hesse, *Journ. f. prak. Chem.*, [2] 65, 42 (1902).

Goldschmiedt¹ teilweisen Aufschluß, nach welcher bei der Oxydation des Laudanins Metahemipinsäure aufgefunden wurde. Demnach waren im Laudanin die beiden Hydroxylgruppen des Isochinolinkernes methyliert und die freie phenolische Hydroxylgruppe mußte am Benzylrest hängen. Die bei der Oxydation des Laudanins neben der isolierten Metahemipinsäure zu erwartende Oxybenzolkarbonsäure, welche die Konstitution des Laudanins völlig klarstellen mußte, erhielt Guido Goldschmiedt wahrscheinlich deshalb nicht, weil die meisten Phenolkarbonsäuren bekanntlich der Einwirkung von Kaliumpermanganat nicht Stand halten und weiter abgebaut werden.

Im Folgenden habe ich gleichfalls die Oxydation von Laudanin mit Kaliumpermanganat durchgeführt, nur habe ich vorher die phenolische Hydroxylgruppe durch eine Äthyl- beziehungsweise Carbäthoxygruppe geschützt und gekennzeichnet. Beim Oxydieren von 0·27 g Äthyllaudanin, das ich aus Laudanin und Diazoäthan darstellte, erhielt ich eine in Wasser schwer lösliche Säure, die sich als Äthylisovanillinsäure (3-Äthoxy, 4-methoxybenzoesäure) erwies. Durch Behandeln von 0·25 g Carbäthoxyaudanin mit Kaliumpermanganat bekam ich Carbäthoxyisovanillinsäure, die ich durch Verseifen in die von R. Wegscheider² aus Hemipinsäure erhaltene Isovandillinsäure überführen konnte. Auf Grund dieser Resultate ist bewiesen, daß sich die phenolische Hydroxylgruppe des Laudanins in der Stellung 3 des Benzylrestes befindet und daß daher dem Laudanin folgende Konstitutionsformel zukommen muß:



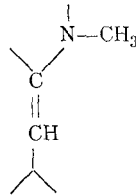
¹ Guido Goldschmiedt, *Mon. f. Chem.*, 13, 695 (1892).

² R. Wegscheider, *Mon. f. Chem.*, 4, 271 (1883); 16, 125 (1895).

Alle sonstigen beiläufigen Formeln des Laudanins, z. B. die von Hermann Decker und Theodor Eichler¹ angegebene, welche die Hydroxylgruppe in die Stellung 4 des Benzylrestes verlegt, und noch mehr die letzthin von K. Hess² vermutete, in welcher in Unkenntnis der Arbeit G. Goldschmidt's der Hydroxylrest im Isochinolinkern angenommen wird, sind unrichtig und daher zu streichen.

Schließlich habe ich noch aus Laudanin und Diazomethan-razemisches Laudanosin erhalten und damit die Angabe von O. Hesse über die Zusammengehörigkeit dieser beiden Alkaloide bestätigt gefunden.

Das Laudanin gehört zu der geringen Anzahl von Alkaloiden, welche trotz der Anwesenheit eines asymmetrischen Kohlenstoffatoms keine optische Aktivität zeigen. Ob die Inaktivität dieses Alkaloids darauf beruht, daß, wie K. Hess³ annimmt, beim Aufbau der Base ein Zwischenprodukt der Formel



entsteht, welches dann durch eine Hydrierung ohne Enzymwirkung razemisches Laudanin gibt, oder ob aktives Laudanin wie etwa Hyoscyamin leicht razemisierbar ist, werden erst Razemisierungsversuche an aktivem Laudanin, dessen Darstellung vergeblich von O. Hesse⁴ unternommen worden ist, lehren.

Experimentelles.

Das in dieser Arbeit benützte 1 g Laudanin (Merck) verdanke ich Herrn Professor Herzig (Wien).

¹ Herm. Decker und Th. Eichler, Ann. d. Chem., 395, 378 (1913).

² K. Hess, Ber. Deutsch. Chem. Ges., 53, 122 (1920).

³ K. Hess, l. c.

⁴ O. Hesse, Journ. f. pr. Chemie, [2], 65, 42 (1902).

Das Äthyliren des Laudanins erfolgte mit dem nach H. von Pechmann¹ hergestellten Nitrosoäthylurethan. 0·5 g Laudanin wurden in 20 cm³ 96prozentigem Äthylalkohol gelöst, 1 cm³ Nitrosoäthylurethan hinzugefügt und unter Eiskühlung im Laufe einer Stunde 8 cm³ 5prozentige äthylalkoholische Kalilauge eingetragen. Dann wurde nochmals dieselbe Menge Nitrosoäthylurethan und äthylalkoholische Lauge hinzugegeben. Nach fünfstündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurde der Alkohol abgedunstet, der mit wenig Wasser versetzte Rückstand mit Äther aufgenommen und zur Entfernung des unveränderten Laudanins mehrmals mit Kalilauge ausgeschüttelt. Nach dem Abdestillieren des Äthers hinterblieben 0·27 g Äthyllaudanin als eine amorphe harzige Masse, übereinstimmend mit den Angaben von O. Hesse² über Äthyllaudanin aus Laudaninnatrium und Jodäthyl.

Zur Oxydation wurde das erhaltene Äthyllaudanin in 10 cm³ zehnpromentiger Schwefelsäure gelöst, 100 cm³ Wasser hinzugefügt und allmählich unter Umschütteln 50 cm³ wässriges Kaliumpermanganat (1 cm³ enthielt 0·0176 g KMnO₄) bei Zimmertemperatur zutropfen gelassen. Der abgeschiedene Braunstein wurde nun durch schwefelige Säure in Lösung gebracht und das Gemisch im Extraktionsapparat erschöpfend mit Äther ausgezogen. Beim Abdestillieren des Äthers hinterblieb eine schwach gelb gefärbte krystallinische bei 158 bis 161° schmelzende Säure, die durch Lösen in wenig Lauge, Filtrieren, Wiederausfällen, Destillieren im evakuierten Röhrchen und Umlösen aus wenig wässrigem Äthylalkohol bei 164 bis 165° schmolz.

Diese Säure erwies sich identisch mit der noch nicht bekannten 3-Äthoxy, 4-methoxybenzoesäure, welche ich aus der nach R. Wegscheider³ bequem erhältlichen Isovanillinsäure auf folgende Weise darstellte. Zunächst wurde durch Einleiten von Salzsäuregas in eine Lösung von 2 g Isovanillinsäure in 100 cm³ 96prozentigem Äthylalkohol 2·1 g

¹ H. v. Pechmann, Ber. Deutsch. chem. Ges., 31, 2643 (1898).

² O. Hesse, Journ. f. pr. Chem., [2] 65, 44 (1902).

³ R. Wegscheider, l. c.

des noch nicht beschriebenen Isovanillinsäureäthylesters vom Schmelzpunkte 51 bis 52° erhalten.

0·1004 g gaben bei der Alkoxybestimmung nach Zeisel 0·2370 g AgJ. Ber. für $C_6H_3(OH)(OCH_3)(COOC_2H_5)$ 0·2404 g AgJ.

0·5 g dieses Esters wurden mit einer Lösung von 0·06 g Natrium in 12 cm^3 96prozentigem Äthylalkohol und 2 cm^3 Jodäthyl 2 $\frac{1}{2}$ Stunden im Einschlußrohr auf 100° erhitzt und der nach dem Abtreiben des Alkohols erhaltene Rückstand mit verdünnter Lauge behandelt, wobei 0·45 g Äthylisovanillinsäureäthylester als Öl, welches bald krystallinisch erstarrte und dann bei 58 bis 60° schmolz, zurückblieb. Durch Lösen in Äthylalkohol und Versetzen mit Wasser stieg der Schmelzpunkt auf 62°. Die Alkoxybestimmung stimmt auf die erwartete Verbindung.

0·1188 g gaben hiebei 0·3689 g AgJ. Ber. für $C_6H_3(OCH_3)(OC_2H_5)(COOC_2H_5)$ 0·3734 g AgJ.

Durch Verseifen dieses Esters mit Kalilauge bekam ich leicht die bei 166° schmelzende Äthylisovanillinsäure.

0·1831 g gaben 0·4367 g AgJ. Ber. für $C_6H_3(OCH_3)(OC_2H_5)(COOH)$ 0·4386 g AgJ.

Der Mischschmelzpunkt der bei 164 bis 165° schmelzenden durch Oxydation von Äthyllaudanin erhaltenen Säure mit der synthetisch gewonnenen Äthylisovanillinsäure lag bei 165 bis 166°. Der Schmelzpunkt der Äthylisovanillinsäure liegt in der Nähe der Temperatur (165 bis 166°), bei welcher nach J. Herzig¹ die Diäthylprotocatechusäure schmilzt. Ich stellte diese Säure her, fand den Schmelzpunkt 165 bis 166°, doch den Mischschmelzpunkt mit Äthylisovanillinsäure zu 138 bis 140°, so daß eine Verwechslung beider Säuren ausgeschlossen erscheint. Die der Äthylisovanillinsäure isomere Äthylvanillinsäure, die seinerzeit von Tiemann² dargestellt worden ist, kommt ebenso wie die Veratrumsäure wegen des höher liegenden Schmelzpunktes nicht in Betracht.

¹ J. Herzig, Mon. f. Chem., 5, 78 (1884).

² Tiemann, Ber. Deutsch. Chem. Ges., 8, 1130 (1875).

Der Befund, daß beim Oxydieren von Äthyllaudanin Äthylisovanillinsäure entstand, erfuhr eine Bestätigung durch die Oxydation des Reaktionsproduktes von chlorkohlensaurem Äthyl und Laudanin.

Das durch zehn Minuten langes starkes Schütteln von 0·21 g Laudanin mit der fünffachen der berechneten Menge Chlorkohlensäureäthylester und wässrigem Ätzkali erhaltene Produkt wurde zunächst durch Evakuieren bei mäßiger Temperatur vom chlorkohlensauren Äthyl befreit, dann stärker alkalisch gemacht, um Spuren unveränderten Laudanins aufzunehmen, und mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Abtreiben des Äthers hinterblieben 0·25 g einer harzigen Substanz, in welcher wegen der Nichtlöslichkeit in verdünnter Kalilauge die phenolische Hydroxylgruppe des Laudanins jedenfalls als Carbäthoxygruppe vorliegen mußte. Wegen ihrer geringen Löslichkeit in verdünnten Mineralsäuren wäre nicht unmöglich, daß auch der Stickstoff eventuell nach erfolgter Ringspaltung azyliert worden ist und seinen basischen Charakter verloren hat. Das rohe Reaktionsprodukt wurde in 30 cm^3 Eisessig gelöst, 5 cm^3 40prozentige Schwefelsäure hinzugefügt und dann langsam unter Umschütteln 70 cm^3 Kaliumpermanganat (1 cm^3 enthielt 0·0176 g $KMnO_4$) hinzutropfen gelassen. Nach dem Auflösen des Braunsteins durch schwefelige Säure wurde im Extraktionsapparate mit Äther erschöpft und die so erhaltene Äther-Essigsäurelösung zur Vermeidung einer Verseifung der darin gelösten Carbäthoxysäure im Vakuum über Schwefelsäure bei Zimmertemperatur eindunsten gelassen. Der Rückstand wurde mit verdünnter Kalilauge gut verrieben, vom Harz filtriert und dann angesäuert. Es fiel eine weiße flockige Masse aus, die bei 175 bis 178° schmolz und nach dem Lösen in wenig Azeton, Verdünnen mit Wasser und teilweisem Abdunsten im Vakuum Krystalle gab, die bei 185 bis 186° schmolzen.

Diese Säure ist identisch mit der Carbäthoxyisovanillinsäure (3-Carbäthoxy, 4-methoxybenzoesäure), die ich aus Isovanillinsäure darstellte.

0·4 g Isovanillinsäure wurden in 10 cm^3 *n*-Natronlauge gelöst und mit 1·2 cm^3 Chlorkohlensäureäthylester fünf

Minuten lang stark geschüttelt. Nach dem Entfernen des nicht angegriffenen Chloresters durch Äther oder Petroläther wurde die alkalische Lösung angesäuert und eine voluminöse flockige Masse gefällt, die nach dem Umlösen aus Azeton und Wasser bei 186 bis 187° schmolz.

0·1138 g gaben bei Verbrennung 0·2293 g CO₂ und 0·0478 g H₂O.
Gef.: C 54·97, H 4·70%. Ber. für C₁₁H₁₂O₆ C 54·99, H 5·04%.

Der Mischschmelzpunkt dieser Verbindung, welche nach Darstellung und Analyse 3-Carbäthoxy, 4-methoxybenzoesäure sein muß, mit der bei 185 bis 186° schmelzenden aus dem carbäthoxylierten Laudanin erhaltenen Säure lag bei 186 bis 187°.

Zur Sicherstellung der gewonnenen Resultate stellte ich noch die isomere 4-Carbäthoxy, 3-methoxy, benzoësäure (Carbäthoxyvanillinsäure) her, welche glänzende Krystalle vom Schmelzpunkt 149 bis 150° bildet.

0·1489 g gaben bei der Verbrennung 0·2984 g CO₂ und 0·0662 g H₂O.
Gef.: C 54·68, H 4·97%. Ber. für C₁₁H₁₂O₆ C 54·99, H 5·04%.

Diese Säure ist sowohl im Schmelzpunkt als auch in den sonstigen Eigenschaften verschieden vom Oxydationsprodukt des Carbäthoxylaudanins.

Durch Verseifen der durch Oxydation von Carbäthoxylaudanin erhaltenen Carbäthoxyisovanillinsäure mit wenig Kalilauge erhielt ich eine bei 250 bis 251° schmelzende Säure, welche nach dem Umlösen aus wenig heißem Wasser bei 251 bis 252° schmolz. Der Mischschmelzpunkt mit einer reinen bei 252 bis 253° schmelzenden Isovanillinsäure, die ich Herrn Professor Wegscheider verdanke, lag bei 252°.

Durch die Feststellung der Oxydationsprodukte der beschriebenen Laudaninabkömmlinge als Äthylisovanillinsäure, Carbäthoxyisovanillinsäure und Isovanillinsäure erscheint der Ort der Hydroxylgruppe im Laudanin experimentell festgelegt. Beim Aufarbeiten der Oxydationsprodukte verzichtete ich auf die Isolierung der Metahemipinsäure mit Rücksicht auf die geringe Menge, die größere Löslichkeit in Wasser, das sichere Auffinden derselben durch G. Goldschmiedt und die Überführung des Laudanins in Laudanosin durch O. Hesse.

Ich prüfte aber noch diese Angabe, indem ich 0·18 g Laudanin mit 1·5 g Nitrosomethylurethan und methylalkoholischer Kalilauge behandelte. Hierbei bekam ich 0·07 g, das ist 28 Prozent einer bei 115° schmelzenden Base, die nach dem Vermischen mit razemischem Laudanosin, das ich aus natürlichem Papaverin nach Pictet und Athanasescu herstellte, bei derselben Temperatur schmolz. Auch die Krystallform beider Basen war dieselbe. Demnach ist die Angabe von O. Hesse richtig.
