

Über Opiumalkaloide

VII. Mitteilung¹

Synthese des Laudanins und des Laudanidins

Von

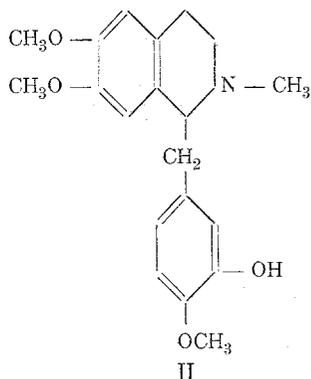
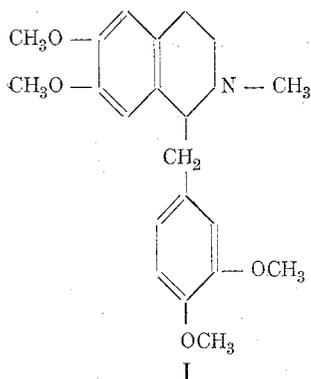
Ernst Späth w. M. d. Akad. d. Wiss. und Alfred Burger

(Aus dem II. Chemischen Laboratorium der Universität in Wien)

(Vorgelegt in der Sitzung am 25. November 1926)

Allgemeines.

Laudanin und Laudanidin sind bekanntlich Alkaloide, die im Opium in kleiner Menge vorkommen und von O. Hesse² isoliert worden sind. Die Aufklärung der Konstitution dieser Basen ist lange Zeit neben anderen Gründen deshalb nicht geglückt, weil den Untersuchungen über diese Stoffe stets nur geringe Quantitäten zur Verfügung standen. Erst 50 Jahre nach der Auffindung des Laudanins hat der eine von uns feststellen können, daß bei der Methylierung dieser Base das bereits bekannte und genauer untersuchte *razemische* Laudanosin (Formel I) entsteht und daß bei der Oxydation des *O*-Äthyllaudanins Äthylätherisovanillinsäure erhalten wird. Dadurch war sowohl der Aufbau des Laudanins als auch die Lage der phenolischen Hydroxylgruppe in dieser Base gemäß der Formel II eindeutig geklärt.



¹ I. Mitt.: Monatshefte für Chemie, 41, 297 (1920); II.: daselbst, 42, 273 (1921); III.: Ber. der Deutschen chem. Ges., 58, 200 (1925); IV.: daselbst, 58, 1272 (1925); V. und VI.: daselbst, 59, (1926).

² O. Hesse, Ann. der Chem., 153, 53 (1870); Suppl., 8, 272 (1872); Ann. der Chem., 176, 201 (1875); Ber. der Deutschen chem. Ges., 4, 694 (1871); Ann. der Chem., 282, 208 (1894).

Die durch Abbau ermittelte Konstitutionsformel des Laudanins wurde durch die von Späth und Lang durchgeführte Synthese dieses Alkaloids vollauf bestätigt. Der hiebei beschrittene Weg verlief über die alte von Bischler und Napieralski aufgefundene Synthese von Isochinolinabkömmlingen, die in verbesserter Form namentlich von Pictet zur künstlichen Darstellung des Laudanosins verwendet worden war. Diese Synthese des Laudanins ermöglichte, die Lage der phenolischen Hydroxylgruppe unabhängig von den Ergebnissen des oxydativen Abbaues zu bestimmen und die Übereinstimmung dieser beiden Ergebnisse erhöhte die Sicherheit der ermittelten Formel.

Das Laudanin enthält ein asymmetrisches Kohlenstoffatom. Es ist aber bemerkenswerterweise optisch inaktiv, obwohl die meisten Naturstoffe, welche derartige Kohlenstoffatome besitzen, optische Aktivität aufweisen. Zur Erklärung dieses Befundes kann man annehmen, daß das Laudanin zunächst im Mohn optisch aktiv gebildet wird, sich aber im Laufe der Zeit durch Inhaltsstoffe der Pflanze oder bei der Aufarbeitung des Opiums razemisiert. Es wäre aber auch möglich, daß das Laudanin bereits bei der Synthese in der Pflanze in inaktiver Form vorliegt, eine Frage, die namentlich K. Heß in ausführlicher Weise, wenn auch nicht ohne Widerspruch durch andere Fachkollegen, diskutiert hat. Wir konnten diese Verhältnisse genauer prüfen, als wir¹ im Laudanidin und im Tritopin Alkaloide fanden, welche als die Linksform des Laudanins angesehen werden mußten. Die Aufklärung der Konstitution des Laudanidins wurde in der gleichen Weise durch oxydativen Abbau vorgenommen wie die Bestimmung der Formel des Laudanins. Auf Grund dieses Ergebnisses war zu erwarten, daß man durch Razemisierung des Laudanidins zum Laudanin kommen müsse. Die von uns vorgenommenen Razemisierungsversuche des Laudanidins verliefen aber ohne Erfolg, wobei wir allerdings angeben müssen, daß mit Rücksicht auf die kleinen zur Verfügung stehenden Substanzmengen nur wenig Versuche vorgenommen werden konnten. Jedenfalls kann man sagen, daß die optisch aktiven Formen des Laudanins keine leicht razemisierbaren Verbindungen vorstellen und daß daher die Razemisierung dieser Stoffe in der Pflanze oder bei der Verarbeitung der Droge wenig wahrscheinlich ist. Zur Klärung dieser Frage wird es notwendig sein, Opium gleichartiger Provenienz auf das Vorkommen laudanosinähnlicher Basen zu untersuchen und auch zur Tatsache Stellung zu nehmen, daß Codamin und natürliches Laudanosin sich von der Rechtsform des Laudanosins, dagegen Laudanidin von der Linksform dieser Base sich ableiten.

Da wir seinerzeit bei der Aufklärung der Konstitution des Laudanidins nur sehr geringe Mengen dieser Base zur Verfügung

¹ Späth und Bernhauer, Ber. der Deutschen chem. Ges., 58, 200 (1925); Späth und Seka, Ber. der Deutschen chem. Ges., 58, 1272 (1925).

hatten, waren wir bemüht, die Formel dieser Verbindung durch Synthese zu erhärten. Ein voller Aufbau des Laudanidins wäre denkbar gewesen, wenn es gelungen wäre, eine Spaltung des von uns synthetisch erhaltenen Laudanins in die optisch aktiven Komponenten zu bewerkstelligen. Doch bereits Hesse¹ hat vergebliche Versuche angestellt, ausgehend vom natürlichen inaktiven Laudanin zum Laudanidin zu gelangen. Auch unsere Bemühungen, durch Salzbildung des synthetischen razemischen Laudanins mit optisch aktiven Säuren Verbindungen zu erhalten, welche eine Spaltung der Razemform erlaubt hätten, waren ohne Erfolg. Wir haben daher diese Versuche, die zumeist ein großes Material erfordern, unterbrochen und sind dann auf anderem Wege zur künstlichen Darstellung des Laudanidins gelangt.

Wie kürzlich Späth und Holter² gezeigt haben, lassen sich Corybulbin und Iso-corybulbin, zwei Phenolbasen aus *Corydalis cava*, durch partielle Verseifung der Methoxylgruppen des vollständig methylierten Corydalins durch rauchende Salzsäure bei 100° darstellen. Derselbe Weg wurde auch bei der Synthese des Laudanins und des Laudanidins eingeschlagen.

Als Ausgangsmaterial für die Synthese des Laudanins diente das razemische Laudanosin, das von Pictet und Finkelstein³ synthetisiert und in die optisch aktiven Komponenten gespalten worden war. Die Darstellung des razemischen Laudanosins aus Papaverin nach den Angaben von Pictet und Athanasescu,⁴ ferner Pyman und Reynolds⁵ ist mit schlechten Ausbeuten verbunden und sehr mühsam, wenn es sich um die Gewinnung größerer Mengen dieser Base handelt. Wir kamen besser zum Ziel, indem wir Dimethylsulfat an Papaverin lagerten und das erhaltene rohe quaternäre Produkt an einer Bleikathode elektrolytisch reduzierten. So erhielten wir razemisches Laudanosin in einer Ausbeute von 70%, Laudanosin wird bereits bei 100° durch rauchende Salzsäure im Einschlußrohr langsam verseift. Wenn man razemisches Laudanosin mit Salzsäure nur so lange erhitzt, daß etwa die Hälfte dieser Base durch Alkalilöslichkeit als Phenolbase erkannt werden kann, durfte man vermuten, daß der größere Teil dieser Verbindungen noch drei Methoxylgruppen enthalten wird. Zur völligen Lösung war nur noch notwendig, die durch Verseifung gebildeten Phenolbasen in einheitliche Stoffe zu zerlegen. Glücklicherweise sind die Eigenschaften des Laudanins von denen der begleitenden isomeren Basen so verschieden, daß die Abscheidung leicht gelang. Zur Spaltung des Laudanosins wurde diese

¹ Hesse, Journ. f. pr. Chem., [2], 65, 42 (1902).

² Späth und Holter, Ber. der Deutschen chem. Ges., 59 (1926).

³ Pictet und Finkelstein, Compt. rend. de l'Acad. d. Sc., 148, 925 (1909).

⁴ Pictet und Athanasescu, Compt. rend. del'Acad. d. Sc., 131, 689 (1900).
Ber. der Deutschen chem. Ges., 33, 2346 (1900).

⁵ Pyman und Reynolds, Journ. of the Chem. Soc., 97, 1323 (1910).

Base mit der zehnfachen Menge rauchender Salzsäure (d 1:19) 20 Minuten auf 100° erhitzt, wobei etwa 50% der Ausgangsbasis in Phenolbasen verwandelt wurde. Die Trennung derselben von unverändertem Laudanosin erfolgte auf Grund ihrer Löslichkeit in verdünnter Lauge. Durch Wiederholung der Salzsäureeinwirkung wurde der Hauptteil des Laudanosins in Phenolbasen übergeführt. Beim Lösen der rohen Phenolbasen in Methylalkohol erhielt man eine krystallinische Abscheidung, die etwa 20% ausmachte und nach dem Umlösen bei 166 bis 167° schmolz. Sie war in jeder Hinsicht identisch mit dem natürlichen Laudanin und zeigte sich völlig gleich mit dem von Späth und Lang¹ erhaltenen synthetischen Produkt. Da das razemische Laudanosin aus einfachen Verbindungen künstlich aufgebaut werden kann, liegt in der beschriebenen Umwandlung des Laudanosins in das Laudanin eine zweite Synthese dieses Alkaloids vor.

Wie wir früher zeigen konnten, ist das Laudanidin die Linksform des Laudanins. Wenn man *l*-Laudanosin in gleicher Weise wie razemisches Laudanosin mit konzentrierter Salzsäure auf 100° erhitzt, konnte man erwarten, daß hierbei *l*-Laudanin, das mit Laudanidin identisch sein mußte, auftreten werde. Zur Vornahme dieser Versuche haben wir zunächst nach Pictet razemisches Laudanosin mittels der chinasäuren Salze in *l*- und *d*-Laudanosin gespalten. Zur Reinigung wurde aus Äther krystallisiert, wobei die inaktive Verbindung zuerst zur Ausscheidung gelangte. Durch partielle Verseifung des *l*-Laudanosins wurde eine gleichfalls in Methylalkohol schwerlösliche Phenolbase erhalten, die nach Schmelz- und Mischschmelzpunkt mit Laudanidin (Tritopin) völlig identisch war.

Das *d*-Laudanin, das wir in derselben Weise aus *d*-Laudanosin darstellen konnten, war ebenso wie das *l*-Laudanin eine bei 184 bis 185° schmelzende Verbindung. Daß das Laudanidin tatsächlich die Linksform des Laudanins vorstellt, wurde in zwingender Weise dadurch bewiesen, daß beim Vermischen von gleichen Teilen Laudanidin und *d*-Laudanin (Schmelzpunkt 184° bis 185°) eine bei 166 bis 167° schmelzende Base erhalten wurde, die inaktives Laudanin vorstellte.

Experimentelles.

Synthese des Laudanins.

Das zur Darstellung des Laudanins verwendete razemische Laudanosin wurde durch Reduktion von Papaverinmethylmethosulfat an einer Bleikathode gewonnen.

¹ Späth und Lang, Monatshefte für Chemie, 42, 273 (1921).

Hiezu wurde 21 g Papaverin nach der Vorschrift von Decker und Pschorr¹ mit Dimethylsulfat zur Reaktion gebracht und das in 800 cm^3 35-volumprozentiger Schwefelsäure gelöste rohe quaternäre Produkt im Tafel'schen Apparat reduziert. Die Temperatur wurde auf etwa 30° gehalten. Es wurde durch 3 Stunden bei 13 Volt und 42 Ampère reduziert. Das mit Wasser verdünnte Reaktionsprodukt wurde nach dem Filtrieren von Bleisalzen unter Kühlung mit Soda neutralisiert, wobei der Hauptteil des gebildeten razemischen Laudanosins als bald krystallinisch erstarrende Fällung erhalten wurde. Ein kleiner Teil dieser Base wurde noch durch Ausschütteln der wässerigen Lösung mit Äther gewonnen. Die gesammelten rohen Basen wurden in einem Soxhlet-Extraktionsapparat mit Äther ausgezogen und der nach dem Abdestillieren des Äthers verbleibende Rückstand in Alkohol gelöst und durch Versetzen mit Wasser zur Ausfällung gebracht. Man erhielt verfilzte Nadeln, die bei 115° schmolzen und nach dem Vermischen mit razemischem Laudanosin, das nach Pictet gewonnen worden war, keine Erniedrigung des Schmelzpunktes zeigten. Die Ausbeute war bis zu 70%₀ der theoretischen.

Einige Vorversuche zeigten, daß beim Erhitzen von razemischem Laudanosin durch 20 Minuten mit der zehnfachen Menge konzentrierter Salzsäure ($d = 1.19$) im Einschlußrohr auf 100° etwa die Hälfte des Laudanosins in Phenolbasen übergeführt wird. Die folgenden Spaltversuche wurden unter ähnlichen Bedingungen durchgeführt.

Zur Überführung von razemischem Laudanosin in Laudanin wurden 7 g¹ der ersteren Base mit 70 cm^3 konzentrierter Salzsäure von der Dichte 1.19 im Bombenrohr genau 20 Minuten auf 100° erhitzt. Hiezu wurde das Bombenrohr in siedendes Wasser, das sich in einem großen Kolben befand, rasch eingeführt und nach Ablauf der genannten Zeit sogleich gekühlt. Im Rohr war deutlicher Druck, der durch Aufschmelzen abgelassen wurde. Das mit Wasser verdünnte Reaktionsgemisch wurde nach dem Alkalisieren durch Soda erschöpfend mit Äther ausgezogen. Die vereinigten ätherischen Auszüge wurden nun mit 5prozentiger Kalilauge geschüttelt, wobei die Phenolbasen unter Bräunung in die wässerige Lösung hineingingen. Nach mehrmaligem Behandeln der ätherischen Lösung mit Kalilauge waren die Phenolbasen dem Äther völlig entzogen. Das im Äther gelöste unveränderte razemische Laudanosin blieb nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels in einer Menge von 3.5 g zurück. Die alkalischen Auszüge wurden zur Vermeidung einer merklichen Autoxydation der gelösten Basen sogleich mit Salzsäure angesäuert. Nach dem Abkühlen der Lösung wurde mit Soda alkalisch gemacht und dann mit Äther völlig erschöpft. Nach dem Abdestillieren des Äthers blieben 3 g einer bereits teilweise krystallinischen Masse zurück, welche das Gemisch der Phenolbasen

¹ Decker und Pschorr, Ber. der Deutschen chem. Ges., 37, 3401 (1904).

vorstellte. Durch Erhitzen des zurückgewonnenen razemischen Laudanosins mit konzentrierter Salzsäure und Aufarbeitung des Reaktionsgemisches in der bereits beschriebenen Weise wurden noch 1·5 g Phenolbasen gewonnen. Die vereinigten Phenolbasen wurden mit 10 cm^3 absolutem Methylalkohol einige Zeit zum gelinden Sieden auf dem Wasserbad erwärmt, wobei die amorphen Stoffe in Lösung gingen, während die Krystalle in der Hauptsache ungelöst zurückblieben. Nach 24stündigem Stehen dieser Lösung bei niedriger Temperatur hatten sich reichlich Krystalle ausgeschieden, die durch Abgießen der Mutterlauge und Waschen mit eiskaltem Methylalkohol teilweise gereinigt wurden. Sie stellten bereits ziemlich reines Laudanin vor, wogen 0·88 g und schmolzen nach vorangehendem Sintern bei 160 bis 163°. Durch Umlösen aus möglichst wenig heißem Methylalkohol wurde das Produkt völlig rein vom Vakuumschmelzpunkt 166 bis 167° erhalten. Diese Base zeigt also denselben Schmelzpunkt wie Laudanin. Da der Mischschmelzpunkt der eben erhaltenen synthetischen Base mit natürlichem Laudanin und mit synthetischem Laudanin, welches nach Späth und Lang dargestellt worden war, gleichfalls bei 166 bis 167° lag, die Methoxylbestimmung den richtigen Wert zeigte und ferner die Krystallformen der genannten Basen nach der Beurteilung unter dem Mikroskop gleich waren, kann man sicher annehmen, daß das bei der Spaltung des razemischen Laudanosins durch konzentrierte Salzsäure erhaltene Produkt Laudanin vorstellt.

1·930 mg gaben nach Zeisel-Pregl 3·960 mg AgJ.

Ber. für $C_{20}H_{25}O_4N = C_{17}H_{15}(OH)(OCH_3)_3N$: 27·12% CH_3O .

Gef.: CH_3O 27·11%.

Synthese des Laudanidins.

Zur Gewinnung der optisch aktiven Formen des Laudanins wurde vorerst *l*- und *d*-Laudanosin aus der Razembase mit Hilfe der chinasäuren Salze entsprechend den Angaben von Pictet und Athanasescu dargestellt. Das rohe *l*-Laudanosin zeigte als freie Base noch nicht den richtigen Schmelzpunkt, konnte aber durch Krystallisation aus niedrig siedendem Petroläther leicht völlig rein erhalten werden. Hierzu wurde die im Soxhletapparat befindliche Base durch Extraktion mit Petroläther ausgezogen, wobei im Auszug allmähliche Abscheidung von Krystallen eintrat. Dieselben wurden von Zeit zu Zeit von der Lösung getrennt und durch Schmelzpunkt auf Reinheit geprüft. Etwas schwieriger verläuft die Darstellung der Rechtsform des Laudanosins, deren chinasäures Salz infolge der Leichtlöslichkeit nicht gut gereinigt werden konnte. Durch Krystallisation der Rohbase aus Äther, wobei zunächst Abscheidung der Razembase eintritt, und darauffolgende Krystallisation aus Petroläther erhielten wir reines *d*-Laudanosin. Jedenfalls bewährt sich das von Pictet angegebene Verfahren zur Darstellung der optisch aktiven Laudanosine.

Zur Synthese des *l*-Laudanins, welches nach unseren analytischen Arbeiten mit dem Laudanidin identisch sein mußte, wurden 3 g *l*-Laudanosin vom Schmelzpunkt 88 bis 89° mit 30 cm³ konzentrierter Salzsäure der Dichte 1·19 im Einschlußrohr durch 20 Minuten auf 100° erhitzt und auch im übrigen genau so verfahren wie bei der Synthese des Laudanins. Beim Umkrystallisieren der rohen Phenolbasen, die 1·942 g wogen und durch zweimalige Verseifung von *l*-Laudanosin erhalten worden waren, aus 5 cm³ absolutem Methylalkohol wurden nach 24stündigem Stehen 0·375 g weißer Krystalle erhalten, die im evakuierten Röhrchen bei 179° sinterten und bei 180 bis 182·5° schmolzen. Durch Umlösen aus heißem Methylalkohol und Einengen der erhaltenen Lösung auf etwa 5 cm³ bekam man nach längerem Stehen ziemlich große, sehr glänzende Krystalle, die im evakuierten Röhrchen bei 184 bis 185° schmolzen. Das Gemisch gleicher Teile der synthetischen Base und des Laudanidins schmolz gleichfalls bei 184 bis 185°. Da auch Drehung und Methoxylzahl mit denen des Laudanidins übereinstimmen, liegt sicher synthetisches Laudanidin vor.

4·993 mg gaben nach Zeisel-Pregl 10·315 mg AgI.

Ber. für C₂₀H₂₅O₄N = C₁₇H₁₅(OH)(OCH₃)₃N: CH₃O 27·120%.

Gef.: CH₃O 27·300%.

0·2291 g Base in Chloroform auf 10 cm³ aufgefüllt, drehten im 1-dm-Rohr die Ebene des polarisierten Lichtes um $\alpha_D^{20} = -2·17^\circ$. $[\alpha]_D^{20} = -94·8^\circ$. Gelegentlich unserer früheren Versuche fanden wir für Laudanidin $[\alpha]_D^{20} = -90·6^\circ$, während für das damit identische Tritopin der Wert $-85·7^\circ$ beobachtet wurde. Diese Werte wurden mit Vorbehalt angegeben, weil bei den damaligen Bestimmungen nur wenig Substanz zur Verfügung stand. Das in der vorliegenden Arbeit ermittelte Ergebnis darf als die richtige Drehung des Laudanidins angesehen werden.

In der gleichen Weise wurden 3·3 g *d*-Laudanosin durch Erhitzen mit Salzsäure auf 100° in Phenolbasen umgewandelt. Das nach der ersten Spaltung zurückgewonnene *d*-Laudanosin wurde von neuem der Einwirkung der Salzsäure unterworfen. Insgesamt wurden 2·02 g des Gemisches der Phenolbasen erhalten. Durch Erwärmen derselben mit 5 cm³ Methylalkohol und längerem Stehenlassen wurden 0·346 g von ziemlich reinem *d*-Laudanin abgeschieden. Durch Umlösen aus Methylalkohol erhielt man glänzende bei 184 bis 185° schmelzende Krystalle, welche das reine *d*-Laudanin vorstellten.

3·413 mg gaben nach Zeisel-Pregl 7·180 mg AgI.

Ber. für C₂₀H₂₅O₄N = C₁₇H₁₅(OH)(OCH₃)₃N: CH₃O 27·120%.

Gef.: CH₃O 27·800%.

0·1102 g Base in Chloroform auf 10 cm³ aufgefüllt, drehten im 1-dm-Rohr die Ebene des polarisierten Lichtes um $\alpha_D = +1·03^\circ$. Daraus $[\alpha]_D^{20} = +93·5^\circ$. Für das *l*-Laudanin wurde $[\alpha]_D^{20} = -94·8^\circ$ gefunden.

Im Opium ist das *d*-Laudanidin noch nicht aufgefunden worden, es ist aber wahrscheinlich, daß gewisse Opiumsorten diese Base enthalten.

Daß in dieser Base das *d*-Laudanin vorliegt, ist aus dem beobachteten Schmelzpunkt, der Schwerlöslichkeit der Base in Methylalkohol, die auch dem razemischen Laudanin und dem *l*-Laudanin zukommt, der optischen Aktivität und schließlich dem Ergebnis der Vermischung derselben mit der gleichen Menge *l*-Laudanin deutlich erkennbar. 5 mg *l*-Laudanin und dieselbe Menge der Base, die wir als *d*-Laudanin angesehen hatten, wurden aus wenig Methylalkohol krystallisiert, wobei eine bei 166 bis 167° schmelzende Verbindung ausgeschieden wurde. Denselben Schmelzpunkt zeigt das natürliche Laudanin. Vermischt man gleiche Quantitäten beider Stoffe, so beobachtet man den gleichen Schmelzpunkt, so daß die Anwesenheit von razemischem Laudanin festgestellt erscheint.
