

Über die natürliche Drehung des polarisierten Lichtes durch optisch aktive Basen

IV. Die Drehung einiger synthetischer Isochinolinderivate

Von

Wolfgang Leithe

Aus dem II. Chemischen Universitätslaboratorium in Wien

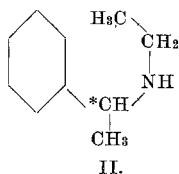
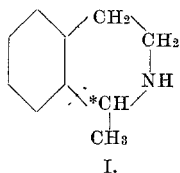
(Vorgelegt in der Sitzung am 11. Juli 1929)

Von den optisch aktiven Alkaloiden mit einem asymmetrischen Kohlenstoffatom kommt der Gruppe der Isochinolinbasen hervorragende Bedeutung zu. In Fortführung dieser Untersuchungsserie über die Drehung aktiver Basen¹ ist daher das Studium der optischen Eigenschaften von einfachen synthetischen Abkömmlingen dieser Körperklasse von Interesse.

Die vorliegende Untersuchung befaßt sich mit dem 1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin und dem 1-Phenyl-tetrahydroisochinolin. Beide Verbindungen wurden in ihrer Linksform rein dargestellt und ihre Drehung in verschiedenen Lösungsmitteln sowie als Chlorhydrat eingehend untersucht.

Die Synthese der beiden Körper nahm ihren Ausgang von den entsprechenden bereits bekannten 3,4-Dihydroisochinolinbasen², welche bei der Hydrierung mit Natrium in absolutem Äthylalkohol glatt die entsprechenden Tetrahydroverbindungen lieferten. Diese wurden auf Grund ihres asymmetrischen Kohlenstoffatoms mit Hilfe von Weinsäure in ihre optisch aktiven Komponenten zerlegt, wobei die Linksformen der beiden Basen rein erhalten werden konnten.

Das 1-Methyl-tetrahydroisochinolin (I) bietet die Möglichkeit, den Einfluß des Ringschlusses auf die Drehung aktiver Basen zu studieren, indem man seine Drehung mit dem Drehwert der entsprechenden ringoffenen Base, dem N-Monoäthyl- α -Phenyl-äthylamin (II) vergleicht.



¹ I., II. und III. Mitt. s. Monatsh. Chem. 50, 1928, S. 40; 51, 1929, S. 381; 52, 1929, S. 151; bzw. Sitzb. Ak. Wiss. Wien (II b) 137, 1928, S. 516; 138, 1929, S. 129; 138, 1929, S. 319.

² Diese Basen wurden auf Grund freundlicher Privatmitteilung des Herrn Prof. Dr. E. Späth nach einer von ihm de nächst zur Veröffentlichung gelangenden Methode dargestellt.

Dieser Körper wurde aus dem aktiven α -Phenyl-äthylamin durch Einführung einer Äthylgruppe dargestellt.

Zum Vergleich der Drehwerte verschiedener Körper muß immer die Molekularrotation $[M]_D = \frac{[\alpha]_D \cdot M}{100}$ herangezogen werden. Diese beträgt für *l*-1-Methyl-tetrahydro-isochinolin $[M]_D = -116.9$, für *l*-N-Äthyl- α -phenyl-äthylamin $[M]_D = -89.5$.

Es zeigt sich somit, daß die Rotation des Isochinolinkörpers etwas höher liegt als die der ringoffenen Base, die Differenz aber bei weitem nicht an jene heranreicht, die bezüglich des Drehvermögens beim Ringschluß von Oxysäuren, Oxyaldehyden usw.³ beobachtet wurde. Der Umstand, daß der Einfluß der Ringbildung nur dort so stark ist, wo damit eine wesentliche (auch bezüglich der Lichtbrechung bemerkbare) Veränderung von drehungsbestimmenden Gruppen (Hydroxyl-, Karboxyl-, Aldehydgruppe) verbunden ist, rechtfertigt die Annahme, daß nicht so sehr die sterische Wirkung der Ringbildung (Ringspannung), sondern die erwähnte Änderung der Gruppenfunktionen als Hauptursache der durch den Ringschluß bewirkten Drehungsverschiebung aufzufassen ist. Es ist ja auch bezüglich des Brechungsvermögens die Bildung fünf- und mehrgliedriger Ringsysteme optisch unwirksam.

Das *l*-1-Phenyl-tetrahydro-isochinolin zeigt eine Molekularrotation von $[M]_D = -86.4$ (in Zylohexan), somit ein geringeres Drehungsvermögen als das 1-Methyl-tetrahydro-isochinolin, obwohl die Zahl der optisch wirksamen Substituenten am Asymmetriezentrum vermehrt worden ist. Die Ursache ist darin zu suchen, daß durch Einführung eines zweiten Phenylrestes nunmehr zwei Valenzen des asymmetrischen Kohlenstoffatoms an Phenylgruppen geknüpft sind. Hiedurch kommt der Molekel an dieser Stelle eine gesteigerte Symmetrie zu, die sich in Abnahme der Drehung äußert. Daß die Wirkungen der beiden Phenylreste einander ausgleichen, geht auch aus dem weiter unten ausgeführten Einfluß des Lösungsmittels und der Drehungsumkehr des Chlorhydrates hervor.

Es wurde auch das Benzyl-tetrahydro-isochinolin, der Stammkörper zahlreicher Isochinolin-alkaloide, dargestellt und die Spaltung in die optisch aktiven Komponenten vorgenommen. Die hiebei erhaltene Base zeigte aber nur eine sehr geringe Drehung, $[\alpha]_D = -5.0$, $[M]_D = -11.2$. Da die natürlichen optisch aktiven Isochinolinbasen dieses Typus, die sich allerdings durch Methyl am Stickstoff sowie sauerstoffhaltige Reste am Benzolkern unterscheiden, wie Laudanosin, Codamin u. a., starkes Drehvermögen zeigen, müssen erst besonders stichhaltige Argumente für die optische Reinheit dieser Base erbracht werden, bevor weitergehende Schlüsse aus diesem Drehwert vorgenommen werden dürfen.

³ Vgl. A. Werner, Lehrbuch der Stereochemie, Jena 1904, S. 137.

Die Drehungsbestimmung der beiden Basen wurde wieder in mehreren Lösungsmitteln ausgeführt, um den Einfluß des Lösungsmittels auf die Drehung dieser Basen untersuchen zu können. Während sich hierbei das 1-Methyl-tetrahydro-isochinolin analog dem Phenäthylamin als wenig beeinflussbar erwies, zeigte sich beim *l*-Phenyl-tetrahydro-isochinolin, daß der Einfluß des Lösungsmittels auf den Drehwert dieser Base sehr stark ist und den beim Pipekolin (vgl. I. Mitt.) beobachteten Erscheinungen auffallend nahekommt, wie aus untenstehender Tabelle zu ersehen ist.

Tabelle 1.

| Lösungsmittel | Äther | Zyklohexan | Benzol | CCl ₄ | CHCl ₃ | Äthylalkohol | Methylalkohol |
|---|--------|------------------|--------|------------------|-------------------|--------------|---------------|
| [α] _D <i>d</i> -Pipekolin .. | + 35·3 | + 35·9 (n.-H) | + 30·0 | + 20·4 | + 18·7 | + 9·4 | + 7·7 |
| [α] _D <i>l</i> -Phenyl-tetrahydro-isochinolin. | - 43·4 | - 41·2 | - 25·1 | - 47·6 | - 12·4 | - 11·4 | - 7·4 |
| <i>v_L</i> <i>l</i> -Phenyl-tetrahydro-isochinolin (spezif. Lösungsvol.)..... | | 0·919 | 0·902 | | 0·891 | 0·871 | 0·860 |

Eine andere sehr bemerkenswerte Erscheinung zeigte sich bei der Untersuchung von Lösungen der beiden Basen in Tetrachlorkohlenstoff. Die Lösung von Methyl-tetrahydro-isochinolin gab gleich nach dem Einfüllen einen gut ablesbaren und übereinstimmenden Drehwert, bald aber wurde der Rohrinhalt durch reichliche Kristallabscheidung undurchsichtig. Beim Phenylderivat zeigte sich erst ein abnorm hoher Drehwert, bevor sich auch hier Kristalle abschieden. Diese erwiesen sich als die Chlorhydrate der Basen. Es wird demnächst Genaueres über diese merkwürdige Reaktion berichtet werden. Damit dürfte auch die Unstimmigkeit der Refraktion von CCl₄-Lösungen verschiedener Basen zu erklären sein, die in früheren Untersuchungsreihen (vgl. III. Mitt.) so störend gewirkt hat.

Es hatte sich früher (III. Mitt.) gezeigt, daß zwischen der Änderung des Drehvermögens und der Refraktion, insbesondere aber dem spezifischen Volumen der Basen in Lösung weitgehende Übereinstimmung besteht. Es wurde deshalb das spezifische Lösungsvolumen v_L des Phenyl-tetrahydro-isochinolins nach der Mischungsregel $v_L = \frac{1}{p} \left(\frac{100}{d_{\text{Gem.}}} - \frac{100-p}{d_{\text{Lsgm.}}} \right)$ bestimmt. Wie früher, zeigt auch hier diese Größe mit der spezifischen Drehung Parallelität. (Siehe Tabelle I.)

Es wurde auch die Drehung der Chlorhydrate der beiden Isochinolinbasen untersucht. Das Chlorhydrat des *l*-Methyl-tetrahydro-isochinolins zeigt eine beträchtliche Drehung im gleichen Sinn wie die Base. Nach der früher (I) ausgesprochenen

Auffassung tritt hier der Anteil der Iminogruppe an der Drehung schon sehr stark zurück. Im Gegensatz hiezu zeigt das Chlorhydrat des 1-Phenyl-tetrahydro-isochinolins in Alkohol Drehungsumkehr. Die relativ niedere Drehung dieser Base, ihre Beeinflussung durch die Lösungsmittel und die Drehung des Salzes stellen das 1-Phenyl-tetrahydro-isochinolin in unmittelbare Beziehung zum Pipekolin. Dies ist wohl nur so zu deuten, daß sich der Einfluß der beiden Phenylgruppen kompensiert hat und die Wirkung der Iminogruppe hiedurch wieder deutlicher hervortritt. Es zeigt sich somit, daß zwei optisch gleichartige Gruppen am Asymmetriezentrum, die für sich allein einen bedeutenden Effekt auf die Drehung ausüben, sich in ihrer Wirkung aufheben. (Bei völliger Identität zweier Reste wird die Drehung naturgemäß gleich Null.) Dieses Ergebnis, das ja mit dem Wesen der Asymmetrie im Einklang steht, erinnert wieder an die alte Theorie vom Asymmetrieprodukt von G u y e, die freilich infolge ihrer einseitigen Betonung der Massenverhältnisse längst verlassen ist.

Schließlich seien noch einige Bemerkungen über die Vergleichbarkeit von Drehwerten verschiedener Substanzen angeschlossen. Die Molekularrotation ist im Gegensatz zur Molekularrefraktion eine Funktion der Temperatur. Ihre Bestimmung sollte daher eigentlich nicht bei gleichen, sondern bei „übereinstimmenden“ Temperaturen vorgenommen werden. Es wird daher noch zu untersuchen sein, wie weit die Temperaturabhängigkeit der Drehung beim Vergleich der Drehwerte verschiedener Basen zu berücksichtigen ist. Eine weitere Beschränkung konnte in der einseitigen Wahl der Lichtart (*D*-Linie) liegen. Ich habe aber an den bisher untersuchten Basen Rotationsdispersionsmessungen vorgenommen, mit dem Ergebnis, daß die Rotationsdispersion dieser Verbindungen als „einfach“ zu bezeichnen ist⁴, da sie sich in befriedigender Weise durch das erste Glied der Drude'schen Dispersionsgleichung ausdrücken läßt. Die *D*-Werte sind daher untereinander vergleichbar. Über diese Messungen wird demnächst berichtet werden.

Darstellung und Beschreibung der Präparate.

d-*l*-1-Methyl-tetrahydro-isochinolin.

8 g 1-Methyl-3,4-dihydro-isochinolin wurden in 150 cm³ absolutem Äthylalkohol gelöst und in die erwärmte Lösung 14 g Natriummetall eingetragen. Nach Abflauen der anfangs stürmischen Reaktion wurde am Wasserbad erwärmt und unter weiterem Alkoholzusatz das Natrium möglichst rasch in Lösung gebracht. Hierauf wurde mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt, mit Salzsäure angesäuert und der Alkohol abgedampft. So dann wurde mit Ätzkali stark alkalisch gemacht und die in Frei-

⁴ Vgl. Lowry, Journ. Chem. Soc. London 125, 1924, S. 2511.

heit gesetzte Base entweder mit Wasserdampf übergetrieben oder mit Äther extrahiert. Die Base siedet bei 233° (745 mm).

Das Pikrat der Base schmilzt bei 187°.

5·330 mg Substanz: 2·020 mg H₂O, 9·950 mg CO₂ (Pregl).

Ber. für C₁₀H₁₃N·C₆H₃N₂O₇: C 51·04, H 4·29%.

Gef.: C 50·91, H 4·24%.

Spaltung in die optisch aktiven Komponenten.

Die Base wird mit der zur Bildung des Bitartrates nötigen Menge (10% Überschuß) Rechtsweinsäure in wässriger Lösung versetzt und zur schwachen Sirupkonsistenz eingedampft. Die nach einigem Stehen ausgeschiedenen Kristalle wurden viermal aus wenig Wasser umgelöst, bis sie schließlich in sehr schön ausgebildeten großen Kristallaggregaten erhalten wurden. Schmelzpunkt des reinen Bitartrates 92°.

Das so gereinigte Bitartrat wurde in Wasser gelöst, die Base mit Ätzkali in Freiheit gesetzt, mit Äther aufgenommen, getrocknet und in einem großen Kugelrohr im Vakuum bei 120° Luftbadtemperatur destilliert.

$$d_{20} = 1·024.$$

6·120 mg Base: 18·180 mg CO₂, 4·815 mg H₂O (Pregl).

Ber. für C₁₀H₁₃N: C 81·57, H 8·91%.

Gef.: C 81·02, H 8·80%.

Das Chlorhydrat der Base schmilzt bei 213°.

Darstellung von N-monoäthyl- α -phenäthylamin.

Reines *l*- α -Phenäthylamin wurde in der 25fachen Menge Chloroform gelöst und mit der berechneten Menge Bromäthyl versetzt. Nachdem auch nach längerem Erwärmen keine Reaktion beobachtet werden konnte, wurde die Hauptmenge des Chloroforms abgedampft, mit Äther aufgenommen und mit einer ätherischen Lösung der berechneten Menge Jodäthyl tropfenweise unter heftigem Schütteln versetzt. Aus dem nach einigem Stehen ausgeschiedenen Salzbrei wurde mit Ätzkali ein Basengemisch in Freiheit gesetzt, das sich durch fraktionierte Kristallisation der Pikrate leicht trennen ließ. Durch mehrfaches Umlösen aus Benzol konnte ein einheitliches Produkt derber Prismen vom Schmelzpunkt 145° isoliert werden, dessen Analysen auf das Pikrat des erwarteten Monoäthylderivates stimmten.

4·610 mg Substanz: 8·525 mg CO₂, 2·055 mg H₂O (Pregl).

Ber. für C₁₀H₁₃N·C₆H₃O₇N₃: C 50·77, H 4·80%.

Gef.: C 50·43, H 4·99%.

Die mit Ätznatron in Freiheit gesetzte Base destillierte im Kugelrohr (16 mm) bei 100° Luftbad.

$$d_{20} = 0·913, [\alpha]_D^{20} = -60·0.$$

Darstellung des 1-Phenyl-tetrahydro-isochinolins.

1-Phenyl-3-4-dihydro-isochinolin wurde wie oben mit Natrium in absolutem Alkohol reduziert. Die nach dem Vertreiben des Alkohols aus der salzsauren Lösung mit Ätzkali in kristallinen Flocken ausgeschiedene Base wurde mit Äther aufgenommen und nach dem Einengen der ätherischen Lösung rein in schön ausgebildeten langen Prismen vom Schmelzpunkt 97° erhalten. Die Base ist leicht löslich in Chloroform, Benzol, schwerer in kaltem Äthylalkohol und Äther.

5·490 mg Substanz: 17·250 mg CO_2 , 3·580 mg H_2O (Pregl).

Ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}$: C 86·07, H 7·23 %.

Gef.: C 85·69, H 7·30 %.

Die inaktive Base wurde wie oben mit Weinsäure in das Bitartrat verwandelt, das nach viermaligem Umlösen aus Wasser den konstanten Schmelzpunkt 187° zeigte. Die mit Ätzkali in Freiheit gesetzte Base wurde aus Petroläther umgelöst und so rein vom Schmelzpunkt 84° erhalten. Sie ist in allen untersuchten Lösungsmitteln viel leichter löslich als die Racembase.

4·090 mg Substanz: 12·840 mg CO_2 , 2·590 mg H_2O (Pregl).

Ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}$: C 86·07, H 7·23 %.

Gef.: C 85·62, H 7·09 %.

Chlorhydrat Schmelzpunkt 204° (aus Äther-Alkohol).

Ausführung der Messungen.

Die Drehungsbestimmungen wurden in dem früher (I) beschriebenen Mikro-Polarisationsapparat in einem Polarisationsrohr von 1 dm Länge und $\frac{1}{2} \text{ cm}^3$ Inhalt ausgeführt. Die Herstellung der Lösungen erfolgte durch Einwägen in kleine Stöpselfläschchen von 1 cm^3 Inhalt.

Die Dichte läßt sich bei leichtflüchtigen Lösungen in so kleiner Menge mit ausreichender Genauigkeit nicht auf direktem Wege bestimmen. Man berechnet diese daher besser aus der Dichte der reinen Substanz und der Dichte des Lösungsmittels nach der

Formel $d_{\text{Gem.}} = \frac{1}{\frac{p}{d_{\text{Subst.}}} + \frac{100-p}{d_{\text{Lsgm.}}}}$. Beim 1-Phenyl-tetrahydro-iso-

chinolin konnten die Dichtebestimmungen am Razemkörper herangezogen werden, da früher gezeigt worden ist, daß Razembasen und aktive Basen bezüglich der Dichte weitgehend übereinstimmen.

Die Genauigkeit der Messungen kann mit ± 0.4 — 0.6 Einheiten der spezifischen Drehung angegeben werden.

Die Dichtebestimmung des *r*-Phenyl-tetrahydro-isochinolins in Lösung wurde in einem Ostwaldschen Pyknometer mit Schliffkappen von 6 cm^3 Inhalt bei genau 20° ausgeführt. Die Werte von v_L sind je nach der Konzentration bis auf ± 2 — 4 Einheiten der 3. Dezimale verlässlich.

Drehung des *l*-1-Methyl-tetrahydro-isochinolins.

| Lösungsmittel | p | d_{20} | c | α | $[\alpha]_D^{20}$ |
|-----------------------|-------|----------|-------|----------|-------------------|
| Reine <i>l</i> -Base | 100 | 1.024 | | — 81.4 | — 79.5 |
| Zyklohexan | 12.62 | 0.803 | 10.13 | — 8.10 | — 79.9 |
| Benzol | 8.20 | 0.890 | 7.30 | — 6.08 | — 83.4 |
| CCl ₄ | 6.30 | 1.548 | 9.75 | — 7.70 | — 79.0 |
| Chloroform | 7.31 | 1.438 | 10.51 | — 7.53 | — 71.6 |
| Äthylalkohol | 13.48 | 0.817 | 11.01 | — 7.87 | — 71.5 |
| Methylalkohol | 10.73 | 0.793 | 8.51 | — 6.03 | — 70.9 |
| Chlorhydrat in Wasser | 5.17 | 1.013 | 5.24 | — 1.78 | — 34.0 |
| Äthylalkohol | 7.05 | 0.813 | 5.73 | — 2.44 | — 42.6 |

Drehung des *l*-1-Phenyl-tetrahydro-isochinolins.

| Lösungsmittel | p | d_{20} | c | α | $[\alpha]_D^{20}$ |
|-----------------------|-------|----------|-------|----------|-------------------|
| Äther | 8.34 | 0.733 | 6.11 | — 2.65 | — 43.4 |
| Zyklohexan | 6.70 | 0.795 | 5.33 | — 2.20 | — 41.2 |
| Benzol | 14.74 | 0.907 | 13.37 | — 3.35 | — 25.1 |
| „ | 4.95 | 0.888 | 4.40 | — 1.05 | — 23.9 |
| CCl ₄ | 4.11 | 1.572 | 6.46 | — 3.07 | — 47.6 |
| Chloroform | 3.69 | 1.462 | 5.40 | — 0.67 | — 12.4 |
| Äthylalkohol | 9.07 | 0.813 | 7.37 | — 0.84 | — 11.4 |
| Methylalkohol | 11.05 | 0.820 | 8.97 | — 0.66 | — 7.4 |
| Chlorhydrat in Wasser | 9.80 | 1.02 | 9.99 | — 0.90 | — 9.0 |
| Äthylalkohol | 6.20 | 0.810 | 5.02 | + 0.31 | + 6.2 |

Volumen des *r*-1-Phenyl-tetrahydro-isochinolins in Lösung bei 20°.

| Lösungsmittel | p | $d_{Lsgm.}$ | $d_{Gem.}$ | v_L |
|-------------------|-------|-------------|------------|-------|
| Zyklohexan | 2.231 | 0.7789 | 0.7838 | 0.919 |
| Benzol | 8.706 | 0.8786 | 0.8948 | 0.902 |
| CHCl ₃ | 3.646 | 1.4838 | 1.4666 | 0.891 |
| Äthylalkohol | 7.324 | 0.7913 | 0.8098 | 0.871 |
| Methylalkohol | 5.186 | 0.7915 | 0.8049 | 0.860 |