

Über die Spaltung des synthetischen dl-Suprarenins in seine optisch aktiven Komponenten.

Von
Franz Flächer.

(Aus dem wissenschaftlichen Laboratorium der Farbwerke vorm. Meister
Lucius & Brüning Höchst a/Main.)

(Der Redaktion zugegangen am 25. November 1908.)

Bekanntlich gelangen wir im Laboratorium durch synthetischen Aufbau der in der Natur vorkommenden optisch aktiven Substanzen fast ausschließlich zu deren racemischen Formen. Auch das von den Farbwerken vorm. Meister Lucius & Brüning in Höchst a/M. auf synthetischem Wege nach dem Verfahren von Stolz und Flächer hergestellte und unter der wortgeschützten Bezeichnung «Synthetisches Suprarenin» in den Handel gebrachte o-Dioxyphenyläthanolmethylamin ist optisch inaktiv, während das mit ihm chemisch identische, aber aus Nebenieren gewonnene natürliche Präparat den polarisierten Lichtstrahl nach links dreht.

Da das synthetische Suprarenin in physikalischer und chemischer Beziehung kleine Unterschiede gegenüber dem natürlichen Produkt zeigte, wie niedrigeren Schmelzpunkt, optische Inaktivität, Bildung eines gut krystallisierten oxalsauren und salzsauren Salzes, war es erforderlich, das synthetische Suprarenin im Vergleich mit dem natürlichen einer genauen physiologischen Prüfung¹⁾ zu unterwerfen.

Die ersten vergleichenden pharmakologischen Versuche mit synthetischem und natürlichem Suprarenin wurden von Hans Meyer und Loewi¹⁾ im pharmakologischen Universitätsinstitut

¹⁾ Archiv für experimentelle Pathologie u. Pharmakologie, Bd. LIII, S. 213.

Wien und Biberfeld¹⁾ im pharmakologischen Universitätsinstitut Breslau an Kaninchen ausgeführt und ergaben in bezug auf blutdrucksteigernde, gefäßverengernde, pupillenerweiternde und diuretische Wirkung mit Zuckerausscheidung übereinstimmende Resultate.

A. R. Cushny²⁾ (Pharmacological Laboratory, University College, London), der diese Versuche im Gegensatze zu Biberfeld an Hunden fortsetzte, kam zu dem Resultate, daß die blutdrucksteigernde Wirkung des synthetischen Suprarenins schwächer als die des aus Organen gewonnenen Präparates sei. Das synthetisch dargestellte Suprarenin besteht aus gleichen Teilen d- und l-Suprarenin und glaubte Cushny aus seinen Befunden schließen zu müssen, daß die Rechtsmodifikation unwirksam sei. Diese Ansicht Cushnys stand auch im direkten Widerspruche zu den Resultaten, welche durch klinische Prüfung und praktische Anwendung des synthetischen Suprarenins erhalten wurden. Nach vielen Autoren ist nämlich das synthetische Suprarenin therapeutisch wirksamer als das natürliche Produkt, was jedenfalls auf die größere Reinheit und konstantere Zusammensetzung des synthetisch dargestellten Präparates zurückzuführen ist.

Es mußte daher von wissenschaftlichem Interesse sein, das synthetische racemische Suprarenin in seine beiden optisch aktiven Komponenten zu zerlegen, um jede der beiden einer physiologischen Prüfung unterziehen zu können. Über diese Versuche berichtet Prof. Abderhalden, während ich mich darauf beschränke, die Trennung des synthetischen Suprarenins in seine l- und d-Modifikation zu beschreiben.

Von den 3 Methoden, die Pasteur zur Spaltung der Traubensäure anwandte, hielt ich die 2 folgenden für aussichtsreich:

1. Die Behandlung des gelösten Racemkörpers mit Pilzen, wobei eventuell die eine der Antipoden verschwindet, während die andere unangegriffen bleibt.

¹⁾ Medizinische Klinik, 1906, Nr. 45.

²⁾ Pharmaceutical Journal, 23. Mai 1908, S. 668.

2. Die Herstellung von Salzen des inaktiven Körpers mit optisch aktiven Säuren und deren fraktionierte Krystallisation.

Von der ersten Methode versprach ich mir anfangs am meisten Erfolg, weil bislang vom natürlichen Suprarenin kein krystallisiertes, luftbeständiges Salz bekannt war, vom synthetischen Suprarenin gelang es mir wohl, das gut krystallisierte oxalsaure und später unter gewissen Bedingungen auch das salzsaure Salz herzustellen, dagegen krystallisierten Salze mit aktiven Säuren nicht.

Als der geeignetste Spaltpilz erschien mir der widerstandsfähige Schimmelpilz, *Penicill. glauc.* Die mit Reinkulturen von *Penicill. glauc.* in bekannter Weise ausgeführten Versuche verliefen jedoch resultatlos, da der Pilz schon nach kurzer Zeit selbst in ganz verdünnten Lösungen abstarb.

Inzwischen war es mir geglückt, das saure weinsaure Salz vom natürlichen, aus Nebennieren gewonnenen, Suprarenin in schön krystallisierter Form herzustellen. Mit Hilfe dieses Salzes war es nun möglich, auch das saure weinsaure synthetische Suprarenin in krystallinischem Zustand zu erhalten. Ich verfuhr in der Weise, daß ich ein Molekül synthetisches Suprarenin mit etwas Alkohol durchfeuchtete und es in einer alkoholischen Lösung von einem Molekül d-Weinsäure löste. Die Flüssigkeit wurde unter vermindertem Druck bei gewöhnlicher Temperatur eingedampft. Der sirupartige Rückstand wurde mit einer Spur von dem krystallisierten natürlichen Suprareninbitartrat geimpft, worauf die Krystallisation sofort begann. Das noch etwas weiche krystallinische Produkt preßte ich in einer etwas feuchten Atmosphäre auf Ton oder Filtrierpapier ab und krystallisierte das zurückgebliebene trockene Salz mehrere Male fraktioniert aus absolutem Alkohol und 90%igem Spirit um. Die hierbei erzielte Spaltung war jedoch nur eine teilweise; denn die schwach saure Lösung der aus dem Bitartrat mit Ammoniak abgeschiedenen Suprareninbase ergab ein spezifisches Drehungsvermögen von

$$[\alpha]_D^{16^\circ} = -21^\circ.$$

Aus dem abgepreßten und in den alkoholischen Mutterlaugen befindlichen Gemisch von saurem d-weinsaurem d-Suprarenin,

saurem d-weinsaurem l-Suprarenin und wahrscheinlich etwas saurem weinsaurem racemischen Suprarenin wurde mit Ammoniak die Base ausgefällt und mit Hilfe von l-Weinsäure, die ich durch Spaltung von Traubensäure mit Cinchonin herstellte, in das saure l-weinsaure Salz verwandelt, das mit einer Spur krystallisierten sauren d-weinsauren l-Suprarenins geimpft sofort krystallisierte. Dasselbe wurde ebenfalls in wenig wasserdampfhaltiger Atmosphäre abgepreßt und aus Alkohol verschiedene Male fraktioniert umkrystallisiert. Die in schwach salzsaurer Lösung der aus dem Salz abgeschiedenen Base ausgeführte polarimetrische Messung ergab ein spezifisches Drehungsvermögen von

$$[\alpha]_D^{16^{\circ}} = + 29,2^{\circ}.$$

Im Laufe der weiteren Untersuchungen gelang es mir, auf folgende einfache Weise eine vollständige Spaltung des synthetischen dl-Suprarenins zu erreichen, wobei die einzelnen Komponenten in sehr guter Ausbeute erhalten wurden.

1 Molekül synthetisches dl-Suprarenin wird mit etwas Methylalkohol durchfeuchtet und in einer Lösung von etwas mehr als 1 Molekül d-Weinsäure in heißem Methylalkohol gelöst. Der Alkohol wird im Vakuum bei ca. 35—40° abdestilliert und der Rückstand durch Impfen mit einer Spur sauren d-weinsauren l-Suprarenins zur Krystallisation gebracht. Nach scharfem Trocknen der Krystalle im Vakuum wird das Bitartrat mit wenig Methylalkohol zerrieben, wobei das saure d-weinsaure l-Suprarenin ungelöst bleibt, während das saure d-weinsaure d-Suprarenin in Lösung geht. Es wird alsdann abfiltriert, mit Methylalkohol gewaschen und aus 90%igem Äthyl- oder 95%igem Methylalkohol solange umkrystallisiert, bis es bei 149° schmilzt, was nach ca. 2—3maligem Umlösen erreicht ist.

Das spezifische Drehungsvermögen¹⁾ des aus dem Bitartrat abgeschiedenen synthetischen l-Suprarenins beträgt in salzsaurer Lösung

$$[\alpha]_D^{19,6^{\circ}} = - 51,40^{\circ}.$$

¹⁾ Die polarimetrischen Messungen wurden von Herrn Dr. Korn-dörfer im wissenschaftlichen Laboratorium der Farbwerke ausgeführt, wofür ich ihm auch an dieser Stelle meinen besten Dank ausspreche.

0,7915 g Substanz gelöst zu 25 ccm Wasser mit Hilfe von 6,4 ccm n-Salzsäure. Gesamtgewicht der Lösung 25,3053 g. $p = 3,1278$. $d = 1,01080$ auf H_2O von $+ 4^\circ$ berechnet. $t = 19,8^\circ$. $\alpha = - 3,25^\circ$ bei $19,6^\circ$ im 2 dm-Rohr bei Na-Licht.

Das spezifische Drehungsvermögen des über das kristallisierte Bitartrat gereinigten natürlichen, aus Nebennieren gewonnenen, Suprarenins beträgt

$$[\alpha]_D^{19,8^\circ} = - 51,40^\circ.$$

1,2518 g Substanz gelöst zu 25 ccm Wasser mit Hilfe von 10 ccm n-Salzsäure. Gesamtgewicht der Lösung 25,5013 g. $p = 4,9076$. $d = 1,0189$ auf H_2O von $+ 4^\circ$ berechnet. $t = 19,6^\circ$. $\alpha = - 5,14^\circ$ bei $19,8^\circ$ im 2 dm-Rohr bei Na-Licht.

Emil Abderhalden und Markus Guggenheim¹⁾ bestimmten ebenfalls das spezifische Drehungsvermögen des synthetischen l-Suprarenins und fanden:

$$[\alpha]_D^{20^\circ} = - 50,40^\circ.$$

0,2697 g l-Suprarenin in 1,36 ccm n-Salzsäure $+ 2,64$ ccm Wasser gelöst. Gesamtgewicht der Lösung 4,3864 g. $d = 1,027$. $\alpha = - 1,59^\circ$ im $1/2$ dm-Rohr bei weißem Licht.

Als spezifisches Drehungsvermögen vom natürlichen Suprarenin fanden dieselben Autoren

$$[\alpha]_D^{20^\circ} = - 50,72^\circ.$$

0,3067 g Substanz in 1,56 ccm n-Salzsäure und 2,44 ccm Wasser gelöst. Gesamtgewicht der Lösung = 4,5224 g. $d = 1,029$. $\alpha = - 1,77^\circ$ im $1/2$ dm-Rohr bei weißem Licht.

Pauly²⁾ gibt als spezifisches Drehungsvermögen des natürlichen Suprarenins in essigsaurer Lösung an:

$$[\alpha]_D^{23,5^\circ} = - 43^\circ$$

und Jowett³⁾

$$[\alpha]_D = - 32,6^\circ.$$

Das synthetische l-Suprarenin⁴⁾ ist sowohl in physikalischer

¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. LVII, S. 329—330.

²⁾ Berichte, Bd. XXXVI, S. 2947.

³⁾ Chem. Zentralbl., 1904, Bd. I, S. 816.

⁴⁾ Die Farbwerke vorm. Meister Lucius & Brüning in Höchst am Main werden auf Grund der hier mitgeteilten Untersuchungen von nun

als auch in chemischer und physiologischer Hinsicht vollkommen identisch mit dem aus Nebennieren gewonnenen natürlichen Suprarenin. Es zersetzt sich wie dieses bei 211—212° (unkorr.) und bildet zum Unterschiede vom synthetischen racemischen Produkt mit Oxalsäure und Salzsäure nicht krystallisierende Salze.

Um aus den methylalkoholischen Mutterlaugen das d-Suprarenin zu erhalten, wird die Base mit Ammoniak abgeschieden, und dieselbe mit Hilfe von l-Weinsäure in das saure l-weinsaure d-Suprarenin übergeführt. Die weitere Verarbeitung ist dieselbe wie beim sauren d-weinsauren l-Suprarenin. Die spezifische Drehung des d-Suprarenins beträgt in schwach salzsaurer Lösung

$$[\alpha]_{\text{D}}^{19.8^{\circ}} = + 51,88^{\circ}.$$

0,9868 g Substanz gelöst in 8 ccm n-Salzsäure zu 25 ccm Wasser. Gesamtgewicht der Lösung 25,3778 g. $p = 3,88845$. $d = 1,01369$ berechnet auf H_2O von $+ 4^{\circ}$. $t = 19,8^{\circ}$. $\alpha = + 4,09^{\circ}$ bei $19,8^{\circ}$ im 2 dm-Rohr bei Na-Licht.

Emil Abderhalden und Markus Guggenheim¹⁾ untersuchten das d-Suprarenin ebenfalls und fanden als spezifische Drehung desselben

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20^{\circ}} = + 50,49^{\circ}.$$

0,2982 g d-Suprarenin in 1,53 ccm n-Salzsäure $+ 2,47$ ccm Wasser gelöst. Gesamtgewicht der Lösung 4,4021 g. $d = 1,029$. $\alpha = + 1,76^{\circ}$ im $1/2$ dm-Rohr bei weißem Licht.

Das d-Suprarenin, das äußerlich dem l-Suprarenin vollkommen gleicht, zersetzt sich ebenfalls bei 211—212° (unkorr.) und bildet mit Oxalsäure und Salzsäure nicht krystallisierende Salze.

an unter der Bezeichnung «Synthetisches Suprarenin» das synthetisch dargestellte Links-Suprarenin herausgeben.

¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. LVII, S. 330.
