

Bezüglich der Darstellung des einfachen *o*-Chinolinaldehyds sei uns zum Schlusse noch die Bemerkung gestattet, dass derselbe nicht nur aus dem *o*-Jod-*o*-Toluchinolin, sondern auch aus dem durch Verseifen des *o*-Brom-*o*-Toluchinolins mit alkoholischem Kali gewonnenen *o*-Oxy-*o*-Toluchinolin (*o*-Chinobenzylalkohol) durch Kochen mit Salpetersäure erhalten werden kann. Dagegen ist es nicht möglich, das *o*-Brom-*o*-Methylchinolin selbst mittels concentrirter Salpetersäure in den Chinolinaldehyd zu verwandeln, da dieses Product sich gegen Salpetersäure äusserst beständig zeigt.

Gegenwärtig ist der Eine von uns in Gemeinschaft mit Hrn. Philipp damit beschäftigt, den *p*-Chinolinaldehyd, den wir aus den Bromproducten des *p*-Toluchinolins gewinnen konnten, in seinen Eigenschaften und seinen Derivaten zu studiren.

Freiburg i. B., philosophische Abtheilung des Universitätslaboratoriums. März 1905.

## 225. M. Scholtz und P. Pawlicki: Ueber die stereoisomeren Conhydriniumjodide.

[Mittheilung aus der pharmaceutischen Abtheilung des chem. Instituts zu Greifswald.]

(Eingegangen am 24. März 1905.)

Nachdem es sich gezeigt hatte, dass bei dem am Stickstoff alkylierten Coniin durch Addition eines Halogenalkyls stets dann zwei verschiedene Ammoniumjodide entstehen, wenn die fünf an Stickstoff gebundenen Radicale verschieden sind<sup>1)</sup>, war die Frage zu beantworten, ob in ähnlichen Fällen ähnliche Isomerien auftreten. Bei der Addition hochmolekularer Halogenalkyle an optisch-active, tertiäre Alkaloide war stets nur die Entstehung einer einzigen Ammoniumverbindung zu beobachten<sup>2)</sup>, hingegen fanden wir in den Derivaten des dem Coniin so nahe stehenden Conhydrins eine völlige Analogie mit den entsprechenden Coniinderivaten. Wir führten die folgenden Combinationen aus:

*N*-Aethylconhydrin + Benzyljodid;  
*N*-Propylconhydrin + Benzyljodid;  
*N*-Isoamylconhydrin + Benzyljodid;  
*N*-Aethylconhydrin + Aethyljodid.

In den drei ersten Fällen, also bei Verschiedenheit der fünf Substituenten, entstanden zwei durch Schmelzpunkt, Löslichkeit, opti-

<sup>1)</sup> M. Scholtz, diese Berichte 37, 3627 [1904] und 38, 595 [1905].

<sup>2)</sup> M. Scholtz und K. Bode, Archiv d. Pharm. 242, 568 [1904].

sches Drehungsvermögen und physiologische Wirkung unterschiedene Isomere, während das Diäthylconhydriniumjodid nur in einer Form auftritt. Bei den Coniinderivaten hatte es sich gezeigt, dass die stereoisomeren Jodide beim Behandeln mit Silberoxyd Ammoniumbasen lieferten, die z. Th. identische, z. Th. aber verschiedene Metall-doppelsalze und Pikrate lieferten, sodass in einigen Fällen eine Umwandlung der einen Form in die andere stattgefunden hatte. Bei den Conhydrinverbindungen erhielten wir stets aus beiden stereoisomeren Formen dieselben Derivate, und zwar auch dann, wenn die Ueberführung des Jodids in das Chlorid nicht durch Behandeln mit Silberoxyd und Ansäuern mit Salzsäure, sondern durch Behandeln mit Chlorsilber geschah. Ganz analog wie bei den Coniinderivaten war hingegen wieder das bei den *N*-Propyl-benzylconhydriniumjodiden untersuchte Verhalten beim Erhitzen, indem die niedriger schmelzende Verbindung beim Erhitzen auf ihren Schmelzpunkt in die höher schmelzende übergeht, während die umgekehrte Umwandlung nicht stattfindet.

Da die Untersuchung der Halogenalkyladditionsproducte anderer Alkaloide nicht zur Auffindung ähnlicher Verhältnisse geführt hatte, so scheint das Auftreten solcher Isomeren eng an die Constitution des Coniins und Conhydrins geknüpft zu sein. Wir untersuchten daher eine synthetisch dargestellte, optisch-active Base, die wie diese Alkaloide, einen zum Stickstoffatom orthoständigen Substituenten besitzt. Hierzu wählten wir das *N*-Aethyl-tetrahydrochinaldin, das wir durch Spaltung des Tetrahydrochinaldins mittels Weinsäure und Aethylierung der optisch-activen, secundären Base gewannen. Die Combination dieser Verbindung mit Benzyljodid führte indessen nur zu einer Form, sodass die eigenartige Stereoisomerie vorläufig auf die Derivate des Coniins und Conhydrins beschränkt bleibt.

Aethyl-benzyl-conhydriniumjodide,  $C_8H_{16}ON(C_2H_5)(C_7H_7)J$ .

Das zu unseren Versuchen verwandte Conhydrin war ein von Merck bezogenes Präparat, das den Schmp. 120° zeigte.

Ueber das optische Verhalten des Conhydrins konnten wir in der Literatur keine Angabe finden. Wir bestimmten das Drehungsvermögen in 10-procentiger Lösung in absolutem Alkohol. Diese Lösung ruft im Decimeterrohr eine Drehung von +1° hervor, mithin ist  $[\alpha]_D = +10^\circ$ .

Durch Einwirkung von Aethyljodid auf Conhydrin stellte Wertheim<sup>1)</sup> 1863 das *N*-Aethylconhydrin dar, machte aber keine genaueren

<sup>1)</sup> Jahresberichte über die Fortschritte der Chemie 1863, 435.

Angaben darüber. Wir gewannen die Base durch mässiges Erwärmen von 7 g Conhydrin mit 4 g Kaliumcarbonat und 10 g Aethyljodid. Es erfolgt alsbald lebhaftere Reaction, die ohne Wärmezufuhr zu Ende geht. Die auf die übliche Weise isolirte Base stellt eine farblose Flüssigkeit dar, die bei 227–228° (corr.) siedet.

$$D_4^{20} = 0.9345, [\alpha]_D = -45.20, [M]_D = -770.$$

Ein Gemisch molekularer Mengen *N*-Aethylconhydrin und Benzyljodid trübt sich sofort unter sehr mässiger Erwärmung, und nach wenigen Minuten beginnt eine krystallinische Ausscheidung. Am nächsten Tage hat sich das Gemisch in einen festen Krystallkuchen verwandelt. Die beiden Stereoisomeren lassen sich durch fractionirte Fällung der Chloroformlösung durch Aether trennen, können aber erst durch mehrmaliges Umkrystallisiren dieser Fractionen aus Wasser rein erhalten werden. Die aus der Chloroformlösung durch Aether zuerst ausgefallene Krystallmasse besitzt nach mehrmaligem Umkrystallisiren aus Wasser den Schmp. 188°. Die Verbindung, die in heissem Wasser sehr leicht löslich ist, zeigt in hervorragendem Grade die Erscheinung der Unterkältung, indem sie sich aus der concentrirten Lösung beim Erkalten als Oel abscheidet, das erst durch Schütteln zum Erstarren gebracht wird. Sie löst sich sehr leicht in Alkohol, Methylalkohol, Aceton und Pyridin. Die zweite aus der Chloroformlösung durch Aether erhaltene Fällung enthält in überwiegender Menge eine niedriger schmelzende Verbindung, die nach wiederholtem Umkrystallisiren aus Wasser den Schmp. 163° zeigt.

$\alpha$ -Jodid (Schmp. 163°)<sup>1)</sup>: 0.2137 g Sbst.: 0.4111 g CO<sub>2</sub>, 0.1365 g H<sub>2</sub>O.  
C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>ONJ. Ber. C 52.4, H 7.2.  
Gef. » 52.5, » 7.2.

$\beta$ -Jodid (Schmp. 188°): 0.2576 g Sbst.: 0.4930 g CO<sub>2</sub>, 0.1704 g H<sub>2</sub>O.  
C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>ONJ. Ber. C 52.4, H 7.2.  
Gef. » 52.2, » 7.4.

Durch Schütteln der wässrigen Lösung mit Silberoxyd, Ansäuern des stark alkalischen Filtrats mit Salzsäure und Versetzen mit Platinchlorid gaben beide Verbindungen einen scheinbar amorphen, rothen, in kaltem Wasser schwer löslichen Niederschlag, der nach wiederholtem Umkrystallisiren krystallisirt erhalten wurde. Die beiden Platinsalze erwiesen sich als identisch. Schmp. 191°.

0.0358 g Sbst.: 0.0200 g Pt.  
(C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>ON)<sub>2</sub>PtCl<sub>6</sub>. Ber. Pt 20.9. Gef. Pt 20.8.

<sup>1)</sup> Es sollen auch hier, wie bei den Coniniumjodiden (diese Berichte 37, 3632 [1904]), die niedriger schmelzenden Isomeren als  $\alpha$ -Verbindungen, die höher schmelzenden als  $\beta$ -Verbindungen bezeichnet werden.

Die Quecksilbersalze und Pikrate fallen ölig aus.

Das *N*-Aethylconhydrin vereinigt sich beim Erwärmen leicht mit Aethyljodid. Es entsteht hierbei das schon von Wertheim<sup>1)</sup> dargestellte Diäthylconhydriniumjodid. Ein Isomeres dieser Verbindung konnte nicht aufgefunden werden.

Propyl-benzyl-conhydriniumjodide,  $C_8H_{15}ON(C_3H_7)(C_7H_7)J$ .

Das *N*-Propylconhydrin wurde aus Normalpropyljodid, Conhydrin und Aetzkali in derselben Weise gewonnen wie die Aethylverbindung. Die Base stellt, frisch destillirt, eine farblose Flüssigkeit dar. Ihr Siedepunkt liegt bei 240—241° (corr.).

$$D_4^{20} = 0.9172, [\alpha]_D = -50.10, [M]_D = -930.$$

Die Vereinigung mit Benzyljodid vollzieht sich leicht. Es entsteht ein harzartiger Kuchen, der sich in Chloroform leicht löst. Aus dieser Lösung fällt Aether einen Krystallbrei, aus dem durch mehrmaliges Umkrystallisiren aus Wasser farblose Nadeln vom Schmp. 180° erhalten werden. In den wässrigen Mutterlaugen befindet sich eine zweite Verbindung, welche bei langsamerem Verdunsten der Lösung in glänzenden Stäbchen krystallisirt, die nicht ganz scharf bei 55° schmelzen. Die Differenz der Schmelzpunkte zwischen  $\alpha$ - und  $\beta$ -Verbindung, die in allen anderen beobachteten Fällen nur 20—40° betrug, war hier erstaunlich gross.

Die bei 55° schmelzende Verbindung stellt aber nicht das reine Ammoniumjodid dar. Im Exsiccator verwittern die Krystalle sehr bald, und es zeigte sich, dass die bei 55° schmelzende Substanz, wenn sie andauernd auf 100° erwärmt wird, allmählich wieder erstarrt, um dann glatt bei 161° zu schmelzen. Eine Gewichtsbestimmung vor und nach dem Trocknen bei 100° ergab einen Gehalt von 2 Mol. Krystallwasser. Die krystallwasserfreie Substanz wurde zur Analyse benutzt.

$\alpha$ -Jodid (Schmp. 161°): 0.2526 g Sbst.: 0.4972 g  $CO_2$ , 0.1726 g  $H_2O$ .

$C_{18}H_{30}ONJ$ . Ber. C 53.6, H 7.4.

Gef. » 53.6, » 7.6.

$\beta$ -Jodid (Schmp. 180°): 0.2134 g Sbst.: 0.4179 g  $CO_2$ , 0.1472 g  $H_2O$ .

$C_{18}H_{30}ONJ$ . Ber. C 53.6, H 7.4.

Gef. » 53.4, » 7.7.

Beide Jodide wurden durch Schütteln ihrer wässrigen Lösungen mit Chlorsilber in die Chloride verwandelt. Diese geben mit Platinchlorid dasselbe gut krystallisirende, in heissem Wasser leicht, in kaltem schwer lösliche, bei 201—202° schmelzende Platinsalz.

0.2540 g Sbst.: 0.0516 g Pt.

$(C_{18}H_{30}ON)_2PtCl_6$ . Ber. Pt 20.3. Gef. Pt 20.3.

<sup>1)</sup> loc. cit.

Durch den Krystallwassergehalt unterscheidet sich die  $\alpha$ -Verbindung von allen bisher untersuchten Coninium- und Conhydrinium-Verbindungen. Es verdient ferner erwähnt zu werden, dass, während bei den Aethyl-benzyl-conhydriniumjodiden und bei den noch zu beschreibenden Isoamyl-benzyl-conhydriniumjodiden die Ausbeute an  $\alpha$ -Verbindung zu der an  $\beta$ -Verbindung sich etwa verhält wie 1:3, das Verhältniss bei den Propylverbindungen ein umgekehrtes ist. Es wird nachher gezeigt werden, dass auch im physiologischen Verhalten die Propylverbindungen von den anderen abweichen.

Bei den Propylverbindungen prüfte wir ferner, ob durch Erhitzen auf den Schmelzpunkt, wie bei den Coniniumjodiden<sup>1)</sup>, Umwandlung der einen Form in die andere stattfindet. Der Vorgang ist derselbe wie bei den Coniniumjodiden, indem die niedriger schmelzende  $\alpha$ -Verbindung anscheinend quantitativ in die  $\beta$ -Verbindung übergeht, während die umgekehrte Umwandlung nicht stattfindet.

Isoamyl-benzyl-conhydriniumjodide,  $C_8H_{16}ON(C_5H_{11})(C_7H_7)J$ .

Das *N*-Isoamyl-conhydrin, wie die Propylverbindung gewonnen, ist ein farbloses Oel vom Sdp. 272—273° (corr.).

$$D = 0.9087, [\alpha]_D = -45.1^\circ, [M]_D = -96^\circ.$$

0.1116 g Sbst.: 0.2990 g CO<sub>2</sub>, 0.1288 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>13</sub>H<sub>27</sub>ON. Ber. C 73.2, H 12.7.

Gef. » 73.0, » 12.9.

Ein Vergleich des optischen Verhaltens der drei, in dieser Arbeit beschriebenen, alkylirten Conhydrine zeigt, dass hier ebenso, wie beim Coniin<sup>2)</sup>, mit zunehmendem Gewicht des an das Stickstoffatom tretenden Alkyls eine Zunahme des molekularen Drehungsvermogens stattfindet:

*N*-Aethylconhydrin . . . . . [M] = -77°,

*N*-Propylconhydrin . . . . . [M] = -93°,

*N*-Isoamylconhydrin . . . . . [M] = -96°,

während aber das Conhydrin selbst rechtsdrehend ist, drehen seine *N*-Alkylderivate nach links.

*N*-Isoamylconhydrin vereinigt sich mit Benzyljodid zu einer Krystallmasse, die zunächst durch Fällung der Chloroformlösung durch Aether gereinigt wurde. Die beiden Stereoisomeren lassen sich durch ihre verschiedene Löslichkeit in Wasser trennen. Man erhält so eine in kaltem Wasser sehr wenig lösliche Verbindung vom Schmp. 185° und eine beträchtlich leichter lösliche vom Schmp. 165°. Die nied-

<sup>1)</sup> Diese Berichte 38, 596 [1905].

<sup>2)</sup> Hohenemser und Wolfenstein, diese Berichte 34, 2420 [1901].

riger schmelzende Verbindung fällt beim Erkalten der wässrigen Lösung zunächst ölig, die andere sofort krystallinisch aus.

$\alpha$ -Jodid (Schmp. 165°): 0.1397 g Sbst.: 0.2856 g CO<sub>2</sub>, 0.0997 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>NOJ. Ber. C 55.7, H 7.9.

Gef. » 55.7, » 8.0.

$\beta$ -Jodid (Schmp. 185°): 0.1426 g Sbst.: 0.2896 g CO<sub>2</sub>, 0.1030 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>NOJ. Ber. C 55.7, H 7.9.

Gef. » 55.4, » 8.1.

Die beiden Verbindungen geben identische Platinsalze und Quecksilbersalze. Das Platinsalz zeigt den Schmp. 195°.

0.1054 g Sbst.: 0.0202 g Pt.

(C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>NO)<sub>2</sub>PtCl<sub>6</sub>. Ber. Pt 19.2. Gef. Pt 19.2.

Das Quecksilbersalz schmilzt bei 197°.

0.1082 g Sbst.: 0.0266 g HgS.

(C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>NO)<sub>2</sub>HgCl<sub>4</sub>. Ber. Hg 21.0. Gef. Hg 21.2.

Gegen das polarisirte Licht verhalten sich die beiden Jodide verschieden. Die Prüfung geschah in 5-procentiger, alkoholischer Lösung (10 ccm der Lösung enthielten 0.5 g Jodid). Hierbei betrug die Drehung bei 20° für das  $\alpha$ -Jodid — 2°, für das  $\beta$ -Jodid — 2.5°; hieraus berechnet sich für das

$\alpha$ -Jodid:  $[\alpha]_D^{20} = -40^\circ$ ,

$\beta$ -Jodid:  $[\alpha]_D^{20} = -50^\circ$ .

Einen Vergleich der physiologischen Wirkung der drei Paare stereoisomerer Conhydrinderivate verdanken wir Hrn. Privatdocent Dr. Hildebrandt in Halle, der uns hierüber Folgendes mittheilt:

»Bei den Aethyl- und Propyl-Derivaten des Conhydrins ist in physiologischer Hinsicht nur bezüglich der hochschmelzenden Körper ein erheblicher Unterschied nachweisbar. Beide Isoamylderivate zeigen gegenüber den Aethylderivaten eine wesentliche Verminderung der Giftwirkung. Die bei mittelgrossen Fröschen eben Lähmung erzeugenden Dosen sind folgende:

	Aethylverb.	Propylverb.	Isoamyl
$\alpha$	3.9 mg	4.0 mg	5.2 mg
$\beta$	3.5 »	4.8 »	4.3 »

Auffallend ist, dass im Gegensatz zu dem bisher Beobachteten<sup>1)</sup> bei den Propylderivaten die geringere Giftigkeit dem höher schmelzenden Isomeren ( $\beta$ -Verbindung) zukommt, und dass der Unterschied in der Wirkung der Isomeren auch bei den Aethylderivaten nur gering ist. Die geringere Giftigkeit des Conhydrins gegenüber dem Coniin

<sup>1)</sup> Diese Berichte 38, 597 [1905].

kommt auch in den Ammoniumbasen zum Ausdruck, und zwar besonders bei den Isoamylderivaten.«

Versuche mit *optisch-activem N*-Aethyl-tetrahydrochinaldin.

Zur Darstellung dieser Verbindung gingen wir vom optisch-activen Tetrahydrochinaldin aus, das von Ladenburg<sup>1)</sup> durch Spaltung des Tetrahydrochinaldins durch Weinsäure gewonnen wurde. Ladenburg erhielt durch sehr oft wiederholtes Umkrystallisiren ein Bitartrat vom Schmp. 94° und durch dessen Zerlegung eine Base mit dem Drehungswinkel 58.3°. Durch mehrmaliges Umkrystallisiren des Bitartrats gelangten wir zu einem ziemlich glatten Schmelzpunkt von 93°, mit dem wir uns, um das Material nicht zu sehr zu schmälern, begnügten. Die aus dem Salz abgeschiedene Base drehte im Decimeterrohr +56°. Durch zweistündiges Kochen der Base mit der berechneten Menge Aethyljodid und Kalihydrat entsteht das active *N*-Aethyl-tetrahydrochinaldin, das bei 256° (corr.) siedet.

$$D_4^{20} = 0.9942, [\alpha]_D^{20} = +12.1^{\circ}$$

0.3272 g Subst.: 0.9850 g CO<sub>2</sub>, 0.2895 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N. Ber. C 82.3, H 9.7.

Gef. » 82.0, » 9.9.

Das *N*-Aethyl-tetrahydrochinaldin reagirt mit Benzyljodid wesentlich träger als die bisher besprochenen tertiären Basen. Mässiges Erwärmen beschleunigt die Reaction. Das krystallinische Reactionproduct bildet nach dem Umkrystallisiren aus Wasser orangerothe Blättchen vom Schmp. 161°. Aus den Mutterlaugen wurde lediglich dieselbe Verbindung isolirt, ein Isomeres liess sich nicht beobachten.

0.3482 g Subst.: 0.7422 g CO<sub>2</sub>, 0.1968 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>NJ. Ber. C 58.0, H 6.1.

Gef. » 58.1, » 6.4.

<sup>1)</sup> Diese Berichte 27, 75 [1894].