

79. E. Wedekind und O. Wedekind:

Stereoisomerie durch Kombination von asymmetrischem Stickstoff mit asymmetrischem Kohlenstoff und das Problem der asymmetrischen Synthese bei Ammoniumbasen.(XXXI. Mitteilung ¹⁾ über das asymmetrische Stickstoffatom.)

[Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität Tübingen.]

(Eingeg. am 11. Januar 1908; mitgeteilt i. d. Sitzung am 20. Januar 1908 von Hrn. W. Marckwald.)

Das Problem der asymmetrischen Synthese²⁾ in der Reihe des asymmetrischen Kohlenstoffs ist in den letzten Jahren durch Arbeiten von Marckwald³⁾ und McKenzie⁴⁾ bis zu einem gewissen Grade gelöst worden. Indessen ist die prinzipiell einfachste Art der asymmetrischen Synthese, nämlich die Bildung einer aktiven Form eines asymmetrischen Kohlenstoffatoms in einem aktiven Lösungsmittel, trotz vielfacher Bemühungen nicht durchzuführen gewesen, obwohl diese Aufgabe für die Deutung des Auftretens von aktiven Formen in der Natur von großer Wichtigkeit ist⁵⁾.

Da die Bildung von asymmetrischen Ammoniumsalzen bei gewöhnlicher Temperatur in verschiedenen Lösungsmitteln bewirkt werden kann, so lag der Gedanke nahe, das Problem in der Reihe des asymmetrischen Stickstoffs dadurch zu lösen, daß Synthesen asymmetrischer Ammoniumsalze in aktiven Lösungsmitteln vorgenommen wurden. Wenn überhaupt die Ansicht richtig ist, daß eine entstehende asymmetrische Molekel schon durch den Einfluß des aktiven Mediums in eine vorherrschende Schraubenrichtung hineingedrängt werden kann, so war bei Lage der Dinge ein positives Ergebnis nicht unwahrscheinlich. Zu diesem Zwecke wurde das Methyl-allyl-benzyl-phenyl-ammoniumjodid in verschiedenen aktiven Lösungsmitteln, wie *d*-Limonen, *l*-Menthol, *l*-Chlormethylmenthyläther u. a., aus Methylbenzylanilin und

¹⁾ Frühere Mitteilungen s. diese Berichte **32**, 511, 517, 1408, 3561 [1899]; **34**, 3898 [1901]; **30**, 178, 766, 1075, 3580, 3907 [1902]; **36**, 1158, 1163, 3791, 3796 [1903]; **37**, 2712, 3894 [1904]; **38**, 436, 1838, 3438, 3933 [1905]; **39**, 474, 481, 4437 [1906]; **40**, 1001, 1009, 1646, 4450 [1907]. — Ann. d. Chem. **318**, 90 ff. [1901]. — Ztschr. f. physikal. Chem. **45**, 235 ff. [1903] und Ztschr. f. Elektrochem. **1906**, 330, 515.

²⁾ Vergl. E. Fischer und M. Slimmer, diese Berichte **36**, 2575 [1903] und Sitzungsberichte d. Preuß. Akad. d. Wissensch. **1902**, 597.

³⁾ Vergl. diese Berichte **37**, 349, 1368 [1904].

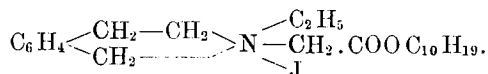
⁴⁾ Vergl. u. a. Journ. Chem. Soc. **87**, 1373 [1905] und Proc. Chem. Soc. **22**, 61, 107.

⁵⁾ Vergl. auch A. Byk, diese Berichte **37**, 4696 [1904] und Ztschr. f. physik. Chem. **49**, 641 [1904].

Allyljodid dargestellt. Obwohl für eine relativ langsame Bildung — durch entsprechende Verdünnung — gesorgt und auch mehrere nach einander entstehende Salzproben für sich untersucht wurden, konnte in keinem Fall ein aktives Ammoniumsalz gewonnen werden¹⁾.

Danach scheint das aktive Medium auch während der Bildung des asymmetrischen Komplexes keinen bestimmenden oder bevorzugenden Einfluß auf einen der optischen Antipoden auszuüben, vielmehr wird eine, wenn auch nur lockere Verknüpfung des kohlenstoffaktiven Restes mit dem betreffenden Ammoniumradikal notwendig sein. Für eine solche Aufgabe bietet sich gerade in der Reihe des asymmetrischen Stickstoffs ein guter Angriffspunkt. Es muß nämlich nur gelingen, an eine tertiäre asymmetrische Base ein solches kohlenstoffaktives Halogenalkyl anzulagern, aus dem ohne starke chemische Eingriffe der aktive Bestandteil entfernt werden kann. Als geeigneter halogenhaltiger Addend erwies sich nach verschiedenen Vorversuchen der bisher unbekannte Jodessigsäure-*l*-menthylester. Derselbe wurde mit den verschiedensten Tertiärbasen zusammengebracht, bis die geeigneten Objekte gefunden waren, welche mit dem Ester in guter Ausbeute normale quartäre Salze²⁾ bilden. Die erforderliche mittlere Basizität zeigten das *N*-Äthyl-tetrahydroisochinolin und das Methylisobutyl-benzylamin.

Genauer untersucht wurde zunächst der *N*-Äthyl-tetrahydroisochinoliniumjodid-essigsäure-*l*-menthylester,



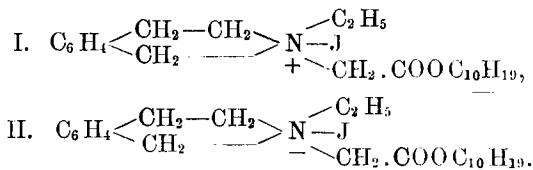
Bei dem Versuch, das rohe Salz durch Umkrystallisieren zu reinigen, teilte es sich in zwei Fraktionen von verschiedener Löslichkeit und optischer Drehung; die beiden so erhaltenen Salze, die sich auch durch verschiedene Schmelzpunkte, sowie durch den Krystallhabitus unterscheiden, haben dieselbe Zusammensetzung.

Demnach hatten sich hier die theoretisch bei der Kombination von aktivem asymmetrischem Kohlenstoff mit inaktivem asymmetrischem

¹⁾ Es sei hier an die Versuche von Pope und Kipping erinnert, welche in Dextroselösung Löslichkeitsunterschiede der Komponenten des Natriumammoniumracemats beobachteten. (Zufolge einer Privatmitteilung an den einen von uns können diese Angaben auf Grund neuerer Versuche nicht mehr aufrecht erhalten werden.)

²⁾ Eine Zusammenstellung der untersuchten Basen findet sich im experimentellen Teil. Es zeigte sich, daß sehr schwache Basen, wie Alkyl-methylanilin, kaum reagieren, sehr starke Basen dagegen, wie Methyl-äthyl-isobutylamin, eine Jodwasserstoffabspaltung bewirken.

Stickstoff zu erwartenden Stereoisomeren gebildet, die sich durch folgende Symbole wiedergeben lassen:



Auf Grund der polarimetrischen Konstanten und der w. u. mitzuteilenden Ergebnisse der Verseifung können die beiden Isomeren auf die Formeln I und II verteilt werden, und zwar entspricht das niedrig schmelzende Jodid (Zersetzungspunkt 153°) mit der spezifischen Drehung -17.57° dem Symbol I (+ —), und das hochschmelzende Jodid (Zersetzungspunkt 173°) mit der spezifischen Drehung -44.87° dem Symbol II (— —). Die bisherigen Versuche, die Isomeren in einander umzuwandeln, sind ergebnislos verlaufen; auch gelang es nicht, identische Derivate herzustellen.

Dieser neue Fall von Stereoisomerie mit asymmetrischem Stickstoff unterscheidet sich von den von H. O. Jones¹⁾, sowie von Scholtz²⁾ entdeckten Isomerien dadurch, daß von einer inaktiven Tertiärbase ausgegangen wird, während Jones und Scholtz kohlenstoffaktive Tertiärbasen (*l*-Methyl-amyl-anilin bzw. *N*-Alkylconiine) mit inaktiven Halogenalkylen kombiniert haben. In der Stereochemie des Kohlenstoffs kommen bei den durch die Anwesenheit von zwei asymmetrischen Atomen bewirkten Isomerien solche Unterschiede nicht in Betracht, da beide asymmetrische Zentren in demselben Element liegen. Daß bei der Kombination von asymmetrischem Stickstoff mit asymmetrischem Kohlenstoff sich Unterschiede zwischen den beiden Zentren bemerkbar machen, geht schon aus der oben zitierten Arbeit von H. O. Jones hervor, welcher beobachtete, daß die betreffenden Salze in chloroformischer Lösung ihre Drehung nur bis zu einem gewissen Betrage einbüßen, d. h. soweit sie auf Kosten des asymmetrischen Stickstoffs zu setzen ist. Im vorliegenden Falle erwiesen sich zwar die chloroformischen Lösungen der beiden stereoisomeren Salze als optisch beständig³⁾, die polarimetrische Labilität des Stickstoffkomplexes kam indessen zum Ausdruck nach Entfernung des asymmetrischen Kohlenstoffs (s. u.).

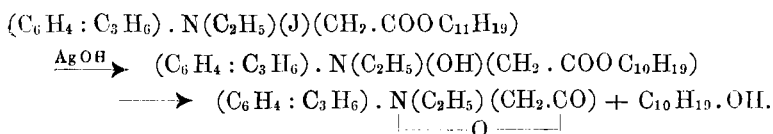
¹⁾ Vergl. Proc. Cambridge Philosoph. Soc. **22**, 466 [1904].

²⁾ Vergl. diese Berichte **37**, 3627 [1904] und **38**, 595 [1905].

³⁾ Es sei darauf hingewiesen, daß auch die *d*-Camphersulfonate von aktiven Ammoniumbasen keine partielle Autoracemisation in Chloroform erleiden.

Obwohl nach erfolgter Trennung der isomeren Äthyl-tetrahydroisochinoliniumjodid-essigsäure-*l*-menthylester¹⁾ an eine eigentliche asymmetrische Synthese im Sinne der eingangs gemachten Überlegungen nicht mehr gedacht werden konnte, haben wir dennoch versucht, aus jedem der beiden Salze den aktiven Kohlenstoffkomplex zu eliminieren, um zu sehen, ob aktiver Stickstoff — mit entgegengesetzten Drehungen — hinterbleibt.

Verseifung auf dem üblichen Wege (durch Alkalien oder Säuren) führt nicht zum Ziel, da einerseits eine völlige Trennung von den anorganischen Salzen nicht möglich ist, andererseits die Einwirkung zu langsam verläuft. Dagegen ermöglichte uns eine eigenartige Reaktion, die wir zufällig fanden, in einfacher Weise den zugrunde liegenden aktiven Stickstoffkomplex zu fassen. Versucht man nämlich, mit Silberoxyd aus den Jodiden die zugehörigen Ammoniumbasen darzustellen, so erhält man nicht die zu erwartende, stark alkalisch reagierende Lösung, sondern eine neutrale, die durch ausgeschiedenes Menthol getrübt ist. Es spielt sich hier offenbar eine Selbstverseifung der im ersten Moment gebildeten freien Ammoniumbasen ab, die mit unmeßbarer Geschwindigkeit Menthol abspaltet¹⁾, wobei direkt Betaine erzeugt werden:



Das Menthol kann auf Grund seiner Flüchtigkeit mit den Wasserdämpfen leicht völlig entfernt werden. Die hinterbleibenden Lösungen erwiesen sich als stickstoffaktiv, und zwar ist die aus dem höher schmelzenden Jodid ($[\alpha]_{\text{D}} = -44.9^\circ$) stammende Lösung linksdrehend, und diejenige aus dem niedrig schmelzenden Jodid ($[\alpha]_{\text{D}} = -17.6^\circ$) rechtsdrehend, also in vollkommener Übereinstimmung mit der Theorie. Daß diese Drehungen auf Kosten des asymmetrischen Stickstoffs zu setzen sind, gab sich auch daran zu erkennen, daß die Lösungen nach kurzer Zeit inaktiv wurden, bekanntlich ein charakteristisches Kennzeichen der aktiven Ammoniumverbindungen.

Die in den Lösungen enthaltenen Betaine konnten wegen ihrer unerquicklichen Eigenschaften nicht in reinem Zustande gewonnen werden; über das Vorliegen derselben kann indessen um so weniger Zweifel herrschen, als es dem einen von uns neuerdings gelungen ist, aus dem niederen Homologen, dem Methyl-tetrahydroisochinolinjodid-essig-

¹⁾ Die isomeren Salze hatten sich annähernd in gleichen Mengen gebildet.

säurementhylester, das entsprechende Betain in schön kristallisierter Form zu gewinnen.

Bei dem Kombinationsprodukt von Methyl-isobutyl-benzylamin mit Jodessigsäure-*l*-menthylester waren nur Andeutungen von Stereoisomerie vorhanden. Das eine Salz war fest und wohl charakterisiert ($[\alpha]_D = -28.9^\circ$), das andere jedoch amorph, so daß es nicht zu reinigen war. Dieses Salz war indessen auch optisch-aktiv und enthielt sowohl Jod als auch Menthol.

Die Untersuchung wird fortgesetzt, einerseits um weitere Isomeriefälle der geschilderten Art aufzufinden, andererseits um eine einwandfreie asymmetrische Synthese in der Reihe des asymmetrischen Stickstoffs auszuführen. Diesbezügliche Versuche mit dem *N*-Methyltetrahydrochinoliniumjodid-essigsäure-*l*-menthylester sind im Gange.

Experimenteller Teil.

Jodessigsäure-*l*-menthylester.

Der für die Darstellung des bisher nicht beschriebenen Jodessigsäurementhylesters erforderliche Chloressigsäure-*l*-menthylester wurde nach den Angaben von Einhorn und Jahn¹⁾ hergestellt.

20 g Chloressigsäurementhylester wurden im dreifachen Volumen Alkohol gelöst und mit 14.3 g Jodkalium 3 Stunden gekocht. Nach dem Abfiltrieren vom Chlorkalium wurde der Alkohol unter stark vermindertem Druck abdestilliert²⁾ und der Ester im Vakuum fraktioniert. Bei 22 mm Druck siedet er konstant bei 165°.

Ausbeute 21 g (ca. 75 % der Theorie).

Nochmals fraktioniert, wurde er als ein fast farbloses Öl erhalten, welches die spezifische Drehung $[\alpha]_D = -47.29^\circ$ bei 20° zeigt und sich beim Aufbewahren braun färbt.

0.1485 g Sbst.: 0.0578 g J (nach dem Dennstedtschen Verfahren bestimmt).

$C_{12}H_{21}O_2J$. Ber. J 39.2. Gef. J 38.92.

Um die für die Versuche mit dem Jodessigsäurementhylester geeignete tertiäre Base herauszufinden, wurden 8 tertiäre, asymmetrische Amine von verschiedener Basizität mit dem Ester bei Zimmertemperatur kombiniert; es waren die folgenden (hinter jedem Namen ist die Einwirkungsdauer und das Aussehen des Additionsproduktes angegeben): Methyläthylanilin, Methyl-äthyl-*p*-toluidin und Kairolin (je 2 Tage, nicht kristallisiert, dickflüssig), Isokairolin (1/2 Std., vollstän-

¹⁾ A. Einhorn und St. Jahn, Arch. f. Pharm. **240**, 646 [1902].

²⁾ Der Jodessigsäurementhylester verträgt das Erwärmen während längerer Zeit nicht; die Temperatur soll nicht über 50° steigen.

dige Umsetzung zu einem harten, durchsichtigen Glas, erstarrt unter Erwärmung), *N*-Äthyltetrahydroisochinolin (5 Stdn., erstarrt unter Erwärmung), Äthyl-propyl-isobutylamin (6 Stdn., krystallinisches Produkt), Methyl-äthyl-isobutylamin ($\frac{1}{4}$ Std., krystallinisch, aber unvollständige Umsetzung), Methyl-isobutyl-benzylamin (3 Tage, zähe Masse, s. u.). Schon das Aussehen der Produkte gab im allgemeinen Aufschluß, ob überhaupt eine merkliche Einwirkung bezw. eine abnorme Reaktion (Abspaltung von Jodwasserstoff¹⁾ oder dergl.) oder eine einigermaßen quantitative Addition stattgefunden hatte. In einem Falle (Methyl-äthyl-isobutylamin + Jodessigsäurementhylester) konnte das Vorliegen einer Ausweichreaktion durch die Analyse des gebildeten Salzes bewiesen werden: das durch Krystallisation aus Aceton gereinigte Salz erwies sich als inaktiv und als das Methyl-äthyl-isobutylamin-hydrojodid.

0.1950 g Sbst.: 0.1902 g AgJ.

$C_7H_{18}NJ$. Ber. J 52.67. Gef. J 52.77.

Das Hydrojodid schmilzt bei 132° und wird durch Kalilauge sofort zerlegt.

Das Produkt aus Äthyl-propyl-isobutylamin ist zweifellos ebenfalls abnormer Natur.

Ein normales Additionsprodukt ist hingegen der

Methyl-isobutyl-benzyl-ammoniumjodid-essigsäure-
l-menthylester,

welcher in Form einer festen, amorphen Masse aus einer Mischung von 8.6 g Methyl-isobutyl-benzylamin (dargestellt durch Methylierung von Isobutylbenzylamin) und 15.7 g Jodessigsäurementhylester gewonnen wurde. Durch Umlösen aus Aceton-Äther erhält man 5 g eines festen, krystallinischen Produktes, das aus siedendem Methylal wiederholt bis zum konstanten Zersetzungspunkt 151.5° umkrystallisiert wurde. Farbloses Pulver.

0.1042 g Sbst.: 0.2203 g CO₂, 0.0723 g H₂O. — 0.1154 g Sbst.: 0.0542 g AgJ.

$C_{24}H_{40}O_2NJ$. Ber. C 57.48, H 7.98, J 25.35.

Gef. » 57.60, » 7.70, » 25.38.

Polarisation: 0.1159 g Sbst. (1-dm-Rohr, 10 cem Alkohol):

$\alpha = -0.25^\circ$, wonach $[\alpha]_D = -28.97^\circ$.

Aus den Mutterlaugen wurde ein in Äther unlösliches, bräunliches, amorphes Salz erhalten, das optisch inaktiv war, obwohl es

¹⁾ Solche Fälle sind namentlich bei der Verwendung von Halogenessigestern schon beobachtet worden; vergl. E. Wedekind und R. Oechslen, diese Berichte **35**, 3580 [1902].

beim Erwärmen mit Kalilauge Menthol entwickelte. Dieses Jodid ließ sich auf keine Weise reinigen.

0.1777 g Sbst.: 0.0965 g AgJ.

$C_{24}H_{40}O_2NJ$. Ber. J 25.35. Gef. J 29.43.

N-Äthyl-tetrahydroisochinolinium-jodessigsäure-*l*-menthylester.

19 g reines Äthyltetrahydroisochinolin¹⁾ wurden mit 38 g Jodessigsäurementhylester versetzt. Unter ziemlich starker Erwärmung, so daß gekühlt werden mußte, wurde die Masse zähflüssig und erstarrte über Nacht vollständig. Nach dem Zerreiben wurde die Masse mit Äther gewaschen, im Aceton-Essigester-Gemisch gelöst und hierauf mit Äther gefällt. Es fielen zuerst kleinschuppige, glänzende Krystalle, die an der Gefäßwand haften, aus. Sie zeigten den Zersetzungspunkt 172—173°. Ausbeute 14 g. Durch mehrfaches Umkrystallisieren aus Methylal wurde der Zersetzungspunkt bei 183° konstant. Die Mutterlaugen, mit Äther versetzt, füllen sich mit feinpulvrigen Kryställchen, welche in der Flüssigkeit suspendiert sind. Sie zeigen den Zersetzungspunkt 145°, welcher durch mehrfaches Umkrystallisieren auf 153° hinaufgeht. Ausbeute 18 g.

Die Analyse der beiden Salze ergab folgende Zahlen:

Jodid vom Zersetzungspunkt 183°.

0.1498 g Sbst.: 0.3137 g CO₂, 0.0999 g H₂O. — 0.1210 g Sbst.: 0.0585 g AgJ.

$C_{23}H_{36}O_2NJ$. Ber. C 56.91, H 7.42, J 26.19.

Gef. » 57.12, » 7.46, » 26.13.

Polarisation: 0.1160 g Sbst. (1-dm-Rohr, 10 ccm Chloroform):

$\alpha = -0.52^\circ$, wonach $[\alpha]_D = -44.87^\circ$ und $[M]_D = -217.7^\circ$.

Jodid vom Zersetzungspunkt 155°.

0.1527 g Sbst.: 0.3183 g CO₂, 0.1034 g H₂O. — 0.2027 g Sbst.: 0.0979 g AgJ.

$C_{23}H_{36}O_2NJ$. Ber. C 56.91, H 7.52, J 26.19.

Gef. » 56.85, » 7.55, » 26.11.

Polarisation: 0.1195 g Sbst. (2-dm-Rohr, 20 ccm Chloroform):

$\alpha = -0.21^\circ$, wonach $[\alpha]_D = -17.54^\circ$ und $[M]_D = -85.07^\circ$.

Diese Lösung wurde 10 Tage polarimetrisch beobachtet; abgesehen von kleinen, durch Temperatureinflüsse bedingten Schwankungen war eine dauernde Veränderung der Drehgröße nicht zu konstatieren.

¹⁾ Dargestellt nach E. Wedekind und R. Oechslen, diese Berichte **34**, 3989 [1901].

Die Chloroformlösung des Jodids vom Zersetzungspunkt 183° konnte nur fünf Tage beobachtet werden, da sich die Lösung nach dieser Zeit so stark gefärbt hatte, daß weitere Beobachtungen nicht möglich waren. Eine Drehungsabnahme fand auch hier nicht statt.

Durch stundenlanges Kochen der acetonischen Lösung des Jodids vom Schmp. 155° wurde keine Umlagerung erzielt; ein Teil des Salzes zersetzte sich dabei.

Alkalilauge verseift beide Salze schon bei gelindem Erwärmen, was sich durch starken Mentholgeruch zu erkennen gibt¹⁾. Sehr schnell verläuft die Verseifung mit alkoholischem Kali: die Reindarstellung der dabei gebildeten Produkte stieß indessen auf Schwierigkeiten, da eine völlige Entfernung der anorganischen Bestandteile nicht möglich war; das Betain aus dem Jodid vom Zersetzungspunkt 183° zersetzte sich bei 232° , dasjenige aus dem Jodid vom Zersetzungspunkt 153° gegen 223° . Diese Produkte waren inaktiv.

Selbstverseifung der stereoisomeren Ammoniumbasen unter Erzeugung stickstoffaktiver Betaine.

Die alkoholischen Lösungen der beiden Jodide wurden mit überschüssigem, feuchtem Silberoxyd geschüttelt; hierbei ließ sich auch nicht einen Moment alkalische Reaktion durch Curcumapapier nachweisen, trotzdem die Jodsilberbildung und der Mentholgeruch sofort eintraten. Nach dem Abfiltrieren von den Silberverbindungen und Auswaschen mit Alkohol wurden die Lösungen verdunstet, mit Wasser versetzt und wiederum eingedampft, bis der Mentholgeruch verschwunden war²⁾. Die hinterbleibenden Rückstände sind amorph und waren bisher nicht zum Krystallisieren zu bringen, ließen sich auch nicht in krystallisierte Chloroplatinate oder Pikrate umwandeln. In alkoholischer Lösung polarisiert, erwies sich das Produkt aus dem Jodid vom Zersetzungspunkt 153° als rechtsdrehend (abgelesener Winkel $+0.21^{\circ}$), dasjenige aus dem Jodid vom Zersetzungspunkt 183° als linksdrehend (abgelesener Winkel -0.19°). Nach zweitägigem Stehen waren beide Lösungen inaktiv.

Für die Überlassung eines größeren Quantum Menthol sind wir Hrn. Geheimrat Lingner in Dresden zu Dank verpflichtet, dem wir auch an dieser Stelle Ausdruck verleihen möchten.

Tübingen, im Dezember 1907.

¹⁾ Verseifungsversuche mit alkoholischer Salzsäure verliefen ergebnislos.

²⁾ Es empfiehlt sich, die Hauptmenge des Menthols vorher durch Ausäthern fortzubringen; die Betaine sind in Äther unlöslich.