

## 347. M. Scholtz:

**Stereoisomerie bei Verbindungen mit asymmetrischem Kohlenstoff und fünfwertigem asymmetrischem Stickstoff.**

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Greifswald, Pharm. Abteilung.]

(Eingegangen am 2. Juni 1908.)

Vor einiger Zeit zeigte ich, daß bei der Addition von Halogenalkyl an alkyliertes  $\alpha$ -Coniin zwei verschiedene Additionsprodukte erhalten werden, die sich durch Schmelzpunkt, Löslichkeit, Krystallform und optisches Drehungsvermögen unterscheiden<sup>1)</sup>. Die Erscheinung tritt nur bei Verschiedenheit der fünf mit dem Stickstoff verbundenen Radikale auf und findet ihre Erklärung in der Asymmetrie des fünfwertigen Stickstoffatoms. Dieselbe Stereoisomerie ließ sich beim Conhydrin<sup>2)</sup> und beim  $\alpha$ -Methyl- $\alpha'$ -phenyl-piperidin<sup>3)</sup> beobachten. Im Gegensatz hierzu steht die Tatsache, daß bei der Addition von Halogenalkylen an optisch aktive Alkaloide (mit Ausnahme des alkylierten Coniins und Conhydrins) stets nur eine Ammoniumverbindung entsteht<sup>4)</sup>. Will man diese Erscheinung auf die Konstitution der bisher untersuchten Basen zurückführen, so findet man, daß das Auftreten beständiger Stereoisomeren bisher nur bei Piperidinderivaten beobachtet worden ist, die in der  $\alpha$ -Stellung zum Stickstoff einen größeren Substituenten besitzen. Die von H. O. Jones<sup>5)</sup> beobachtete Entstehung je zweier Verbindungen bei der Vereinigung von Methyl-*l*-amylanilin mit Allyljodid und mit Benzyljodid ist allerdings auf stereochemische Verhältnisse derselben Art zurückzuführen, führt aber nur zu unbeständigen, sehr zur Racemisierung geeigneten Formen, während die stereoisomeren Piperidinderivate durchaus beständig sind und erst beim Schmelzen zum Teil in einander übergeführt werden können. Es liegt nahe, das Auftreten zweier beständiger Formen bei den  $\alpha$ -substituierten Piperidinderivaten auf die Raumerfüllung des  $\alpha$ -Substituenten zurückzuführen, der der Atomgruppierung am benachbarten Stickstoffatom Stabilität verleiht, zumal, da E. Fischer und Windaus<sup>6)</sup> den Nachweis geführt haben, daß die Vereinigung tertiärer Basen mit Halogenalkylen zu den zahlreichen Reaktionen gehört, bei denen sich die sterische Hinderung bemerkbar macht. Die

<sup>1)</sup> Diese Berichte **37**, 3627 [1904]; **38**, 593 [1905].

<sup>2)</sup> M. Scholtz und P. Pawlicki, diese Berichte **38**, 1289 [1905].

<sup>3)</sup> M. Scholtz und C. Wassermann, diese Berichte **40**, 685 [1907].

<sup>4)</sup> M. Scholtz und K. Bode, Arch. d. Pharm. **242**, 568 [1904].

<sup>5)</sup> Proc. Cambridge Phil. Soc. **14**, 466; Chem. Zentralbl. **1904**, 2, 952.

<sup>6)</sup> Diese Berichte **33**, 345; 1967 [1900]

Richtigkeit dieser Auffassung von dem Einfluß des  $\alpha$ -Substituenten läßt sich prüfen, wenn es gelingt, das Verhalten zweier optisch aktiver Piperidinderivate zu vergleichen, die sich nur durch die Stellung eines Substituenten im Piperidinring unterscheiden. Als solche boten sich das  $\alpha$ - und das  $\beta$ -Pipicolin dar. Beide wurden durch Äthylierung in tertiäre Basen übergeführt, diese in die optischen Komponenten zerlegt und die eine aktive Form durch Addition von Benzyljodid bzw. Benzylbromid in die quartäre Ammoniumverbindung übergeführt. Es zeigte sich indessen, daß keine der beiden tertiären Basen zwei stereoisomere Additionsprodukte liefert. Das  $\alpha$ -Pipicolin verhält sich also anders als die Piperidinderivate mit größerem  $\alpha$ -Substituenten. In einer kürzlich erschienenen Abhandlung zeigen E. und O. Wedekind<sup>1)</sup>, das durch Addition von Jodessigsäure-*l*-menthylester an *N*-Äthyl-tetrahydroisochinolin zwei quartäre Verbindungen entstehen. Hier handelt es sich ebenfalls um die Kombination eines asymmetrischen Kohlenstoffatoms mit einem asymmetrischen Stickstoffatom, doch gehört das optisch aktive Kohlenstoffatom dem Halogenalkyl an. Einen ähnlichen Versuch habe ich, von andern Gesichtspunkten ausgehend, vor mehreren Jahren durch Anlagerung von optisch aktivem Amyljodid an inaktives *N*-Methyl- $\alpha$ -pipicolin ausgeführt<sup>2)</sup>. Hier enthält die inaktive Base ein asymmetrisches Kohlenstoffatom, außerdem wird aber das Stickstoffatom durch Anlagerung des aktiven Halogenalkyls asymmetrisch; es konnte also bei der Entstehung der quartären Verbindung sowohl Kohlenstoff-, als Stickstoff-Stereoisomerie eintreten, doch führte der Versuch nur zu einem Anlagerungsprodukt. Es scheint demnach, daß die Methylgruppe, sei es, daß sie direkt am asymmetrischen Stickstoff steht oder als  $\alpha$ -Substituent im Piperidinring auftritt, nicht den genügenden Einfluß besitzt, um die Entstehung zweier beständiger Stereoisomeren zu sichern. Schon in der ersten Abhandlung über die isomeren Coniniumjodide erwähnte ich<sup>3)</sup>, daß das Mengenverhältnis, in dem die beiden Stereoisomeren entstehen, ein sehr verschiedenes ist und von der Größe der Radikale abzuhängen scheint. So entstanden beide Formen bei der Addition von Benzyljodid an *N*-Amylconiin etwa in gleicher Menge, während bei der Addition von Methyljodid an *N*-Benzylconiin das eine Isomere außerordentlich zurücktrat.

### Experimentelles

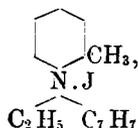
Reines  $\alpha$ -Picolin wurde auf dem von Ladenburg<sup>4)</sup> angegebenen Wege aus Roh-Picolin gewonnen, indem die zwischen 128° und 134° übergehende

<sup>1)</sup> Diese Berichte **41**, 456 [1908]. <sup>2)</sup> Diese Berichte **34**, 3015 [1901].

<sup>3)</sup> Diese Berichte **37**, 3630 [1904]. <sup>4)</sup> Ann. d. Chem. **247**, 6 [1888].

Fraktion in das Quecksilbersalz übergeführt wurde, das nach wiederholtem Umkrystallisieren den Schmp. 154° zeigte. Die daraus abgeschiedene Base soll bei 129.5° (korr.). Sie wurde durch Natrium und Alkohol reduziert. Das  $\alpha$ -Pipocolin wurde zur Reinigung nach Hohenemser und Wolfenstein<sup>1)</sup> in das chlorwasserstoffsäure Salz (Schmp. 205°) verwandelt. Die daraus zurückgewonnene Base zeigte den Sdp. 118–119°. Die Äthylierung geschah ebenfalls nach den eben genannten Autoren durch Erhitzen der Base mit Äthylbromid und Ätzkali in Einschmelzröhren, etwa noch vorhandene sekundäre Base wurde durch Behandlung mit salpetriger Säure entfernt. Das *N*-Äthyl- $\alpha$ -pipocolin ist schon von Hohenemser und Wolfenstein durch Überführung in das Bitartrat in die optischen Komponenten gespalten worden, die hierbei beobachteten, daß sich zunächst das Bitartrat der rechtsdrehenden Base abscheidet, und zwar fanden sie nach wiederholter Überführung in das Bitartrat ein spezifisches Drehungsvermögen der Base von + 101.06°. Ich erhielt hingegen bei zwei Spaltungsversuchen aus dem zuerst abgeschiedenen Bitartrat eine linksdrehende Base. Nun erwähnen Hohenemser und Wolfenstein schon, daß die Löslichkeitsverhältnisse der optischen Antipoden sich sehr ähnlich zu sein scheinen, denn aus der Mutterlauge des Bitartrats der *d*-Base erhielten sie eine neue Krystallisation, die aus dem Bitartrat der *l*-Base bestand. Der Verlauf war bei meinen Spaltungsversuchen gerade der entgegengesetzte. Aus der Mutterlauge des zuerst abgeschiedenen Bitartrats der *l*-Base schieden sich Krystalle ab, aus denen eine Base gewonnen wurde, die im Dezimeterrohr eine Drehung von + 48° zeigte. Es hängt daher offenbar von sehr geringen Temperaturunterschieden ab, welche Form zuerst auskrystallisiert, und durch Impfung mit der einen oder anderen Form hat man es vermutlich ganz in der Hand, entweder das Bitartrat der *d*-Base oder das der *l*-Base zuerst zur Abscheidung zu bringen. Die von mir abgeschiedene Base zeigte nach viermaliger Überführung in das Bitartrat im Dezimeterrohr einen Drehungswinkel von – 83.04°.  $d_{18} = 0.8364$ , mithin  $[\alpha]_D = - 98.3^\circ$ .

6 g dieser Base wurden mit 11 g Benzyljodid gemischt. Es tritt unter mäßiger Erwärmung sofort Trübung ein, und nach einiger Zeit hat sich die Mischung in eine Krystallmasse verwandelt. Die Krystalle sind in Wasser, Alkohol und Chloroform sehr leicht löslich. Zur Reinigung erwies sich die Fällung durch Äther aus alkoholischer Lösung am geeignetsten. Man erhält die Verbindung dann, ebenso, wie beim Verdunsten der wäßrigen Lösung, in farblosen Prismen. Das entstandene Äthyl-benzyl- $\alpha$ -pipocoliniumjodid,



ist durchaus einheitlich. Bei der fraktionierten Krystallisation aus

<sup>1)</sup> Diese Berichte 32, 2520 [1899].

verschiedenen Lösungsmitteln wurde stets dieselbe Form vom Schmp. 230° erhalten.

0.2036 g Sbst.: 0.3906 g CO<sub>2</sub>, 0.1308 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>NJ. Ber. C 52.1, H 6.9.

Gef. » 52.3, » 7.2.

Die Verbindung ist linksdrehend, und zwar beträgt die Drehung im 200-mm-Rohr in 10-prozentiger absolut-alkoholischer Lösung — 10.5°, woraus sich berechnet  $[\alpha]_D = -52.5^\circ$ .

Die Addition des linksdrehenden *N*-Äthyl- $\alpha$ -pipercolins an Benzylbromid erfolgt ebenso leicht. Das Äthyl-benzyl- $\alpha$ -pipercoliniumbromid ist ebenfalls in Wasser, Alkohol und Chloroform sehr leicht löslich. Auch hier konnte nur das Entstehen einer Form beobachtet werden, die farblose Nadeln bildet. Schmp. 237°.

0.2204 g Sbst.: 0.4862 g CO<sub>2</sub>, 0.1606 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>NBr. Ber. C 60.4, H 8.0.

Gef. » 60.1, » 8.2.

Im Gegensatz zum Jodid ist das Bromid in absolut-alkoholischer Lösung rechtsdrehend. In 10-prozentiger alkoholischer Lösung ist  $[\alpha]_D = +20^\circ$ .

Nach theoretischen Erwägungen sollten auch schon bei der Addition eines Halogenalkyls an das inaktive *N*-Äthyl- $\alpha$ -pipercolin zwei stereoisomere, aber inaktive Ammoniumverbindungen entstehen, wofür die 5 am Stickstoff stehenden Radikale verstrichen sind. Benzylbromid und inaktives *N*-Äthyl- $\alpha$ -pipercolin führt aber nur zu einer Form, zu einem bei 204° schmelzenden inaktiven Äthyl-benzyl- $\alpha$ -pipercoliniumbromid.

Das zu den weiteren Versuchen erforderliche  $\beta$ -Picolin wurde nach dem von Ladenburg<sup>1)</sup> und Schwarz<sup>2)</sup> angegebenen Verfahren aus Glycerin, Ammoniumphosphat und Phosphorpentoxyd dargestellt. Das durch Reduktion mit Natrium und Alkohol daraus gewonnene  $\beta$ -Pipercolin zeigte den von Ladenburg<sup>3)</sup> angegebenen Sdp. 125–126°.

Zur Überführung in das noch nicht bekannte *N*-Äthyl- $\beta$ -pipercolin wurde die Base mit Ätzkali und Bromäthyl behandelt. Die Reaktion vollzieht sich mit großer Heftigkeit, das Bromäthyl wurde daher unter starker Kühlung in die mit der erforderlichen Menge Kali versetzte Base eingetragen. Nach dem Nachlassen der zuerst eintretenden Erwärmung wurde die Mischung noch 10 Stunden auf dem Wasserbade erwärmt. Die aus dem Reaktionsgemisch isolierte Base wurde durch Behandlung mit salpetriger Säure von sekundärer Base befreit. Sie zeigte den Sdp. 145.5–146.5°.

<sup>1)</sup> Diese Berichte **23**, 2688 [1890].    <sup>2)</sup> Diese Berichte **24**, 1676 [1891].

<sup>3)</sup> Ann. d. Chem. **247**, 67 [1888].

0.1095 g Sbst.: 0.3020 g CO<sub>2</sub>, 0.1319 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>N. Ber. C 75.6, H 13.4.

Gef. » 75.2, » 13.5.

Das *N*-Äthyl- $\beta$ -pipercolin wurde durch Weinsäure gespalten. Die Mischung der Base mit einer konzentrierten Lösung der berechneten Menge Weinsäure schied bei Zimmertemperatur im Laufe einiger Tage Krystalle ab. Die daraus gewonnene Base zeigte im 25-mm-Rohr eine Drehung von  $-0.6^\circ$ . Dieselbe Base, nochmals durch das Bitartrat hindurchgeführt, drehte nunmehr im 25-mm-Rohr  $-0.65^\circ$ , es hatte also nur noch eine unwesentliche Erhöhung des Drehungswinkels stattgefunden. Das spez. Gewicht der Base ist  $d_{17} = 0.8095$ , mithin  $[\alpha]_D = -3.2^\circ$ . Es ist nicht gewiß, ob hiermit das Maximum der Drehung erreicht ist, mit Rücksicht auf die geringe Zunahme des Drehungswinkels sah ich von einer nochmaligen Überführung in das Bitartrat ab, da das Material zu sehr zusammenzuschrumpfen drohte. Es stimmt aber der niedrige Drehungswinkel damit überein, daß Ladenburg<sup>1)</sup> auch für das nicht äthylierte  $\beta$ -Pipercolin nur ein spezifisches Drehungsvermögen von  $3.98^\circ$  fand. Es scheint demnach die Rotationskraft der  $\beta$ -Pipercolinderivate im Verhältnis zu der der  $\alpha$ -Verbindungen nur schwach ausgeprägt zu sein. Die Reaktion zwischen dem aktiven *N*-Äthyl- $\beta$ -pipercolin und Benzyljodid führt zu einem nur sehr langsam erstarrenden Produkt. Erst nach mehreren Tagen und nach langem Erwärmen auf dem Wasserbade erstarrte das Gemisch vollständig, als es unter Eiskühlung mit einem Glasstabe verrieben wurde. Es besitzt die Löslichkeitsverhältnisse der  $\alpha$ -Verbindung. Zur Reindarstellung eignet sich auch hier die Fällung durch Äther aus alkoholischer Lösung. Die Verbindung besteht aus farblosen Nadeln vom Schmp.  $174^\circ$ . Die Bildung einer zweiten Form konnte nicht beobachtet werden.

Äthyl-benzyl- $\beta$ -pipercoliniumjodid. 0.2430 g Sbst.: 0.4672 g CO<sub>2</sub>, 0.1560 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>NJ. Ber. C 52.1, H 6.9.

Gef. » 52.4, » 7.1.

Bei diesen Versuchen wurde ich von Hrn. Dr. Detoros bestens unterstützt, wofür ich ihm meinen wärmsten Dank ausspreche.

<sup>1)</sup> Diese Berichte 27, 76 [1894].