

331. M. Scholtz:

Zur Stereochemie des fünfwertigen Stickstoffs.

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

(Eingegangen am 28. Juni 1910.)

Das Auftreten zweier Stereoisomeren bei der Bildung eines asymmetrischen fünfwertigen Stickstoffatoms durch Anlagerung eines Halogenalkyls an eine optisch-aktive tertiäre Base ist bisher nur in einigen Fällen beobachtet worden. Ich habe früher gezeigt, daß solche Stereoisomere auftreten, wenn die Anlagerung des Halogenalkyls an ein optisch-aktives α -substituiertes Piperidin stattfindet, wobei aber die Größe des α -Substituenten im Piperidinring nicht ohne Einfluß ist¹⁾. Während die alkylierten Coniine und Conhydrine in allen untersuchten Fällen zu je zwei durch Löslichkeit, Schmelzpunkt und optisches Verhalten verschiedenen Verbindungen führen, bleibt die Isomerie bei der Addition von Benzyljodid an *d,N*-Äthyl- α -pipecolin aus, während sie bei der Vereinigung von Halogenalkyls sowohl mit dem rechtsdrehenden, als mit dem linksdrehenden α -Methyl- α' -phenylpiperidin wiederum eintritt. Es machen sich hierbei vermutlich sterische Einflüsse geltend, große Atomgruppen als α -Substituenten im Piperidinring bedingen eine genügende Asymmetrie der Molekel, um das Auftreten von Stereoisomeren der bezeichneten Art herbeizuführen, während der Einfluß des Methyls hierzu nicht ausreicht. Während die Untersuchung einer großen Zahl von Halogenalkylaten der natürlich vorkommenden optisch-aktiven Alkaloide ergab, daß sich bei ihnen keine Andeutungen ähnlicher Isomeren finden²⁾, ist ganz neuerdings das Auftreten derselben Stereoisomeren von A. Voß und J. Gadamer bei den Jodalkylaten des *d*- und *l*-Canadins (oder Hydroberberins) beobachtet worden³⁾. Diese Autoren machen darauf aufmerksam, daß die Konstitution des Canadins mit den vorher erwähnten Verbindungen darin übereinstimmt, daß das asymmetrische Kohlenstoffatom sich in ringförmiger Bindung befindet und in der Nachbarstellung zum asymmetrischen Stickstoff steht. Auch den bei den Coninium- und Conhydriniumjodiden beobachteten Übergang des niedriger schmelzenden

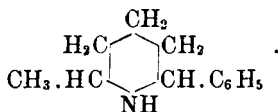
¹⁾ Diese Berichte **37**, 3627 [1904]; **38**, 595 und 1289 [1905]; **41**, 2005 [1908]; ferner M. Scholtz und E. Wassermann, diese Berichte **40**, 685 [1907].

²⁾ M. Scholtz und K. Bode, Arch. d. Pharm. **242**, 568 [1904].

³⁾ Arch. d. Pharm. **1910**, 43. Hier findet sich auch die Angabe der Literatur über die Hydroberberinjodalkylate. In den früheren Arbeiten sind diese Isomeren schon angedeutet.

Stereoisomeren in das höher schmelzende beim Erhitzen über den Schmelzpunkt konnten Voß und Gadamer bei den Canadinderivaten feststellen.

In allen diesen Fällen handelt es sich um die Kombination einer optisch-aktiven mit einer inaktiven Verbindung, wobei ein neues asymmetrisches System, eben das des fünfwertigen Stickstoffatoms entsteht. Aus theoretischen Gründen läßt sich aber erwarten, daß auch dann zwei, natürlich inaktive, Verbindungen entstehen werden, wenn man von einer inaktiven Base mit asymmetrischem Kohlenstoffatom ausgeht und sie mit einem ebenfalls inaktiven Halogenalkyl vereinigt, wenn hierbei das Stickstoffatom zu einem asymmetrischen wird. Um diesen Fall zu prüfen, ging ich wiederum von dem schon früher benutzten α -Methyl- α' -phenyl-piperidin aus. Diese Verbindung besitzt zwei asymmetrische Kohlenstoffatome und existiert daher in zwei optisch-inaktiven Stereoisomeren, deren Trennung ich früher gemeinsam mit Helmut Müller beschrieben habe¹⁾.

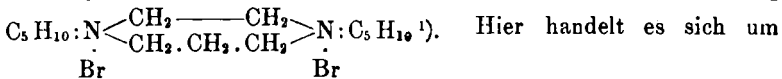


Die beiden Stereoisomeren wurden damals als α -Methyl- α' -phenyl-piperidin und Iso- α -methyl- α' -phenyl-piperidin unterschieden. Von ihnen ist die erste in besserer Ausbeute in reinem Zustande zu erhalten, sie wurde daher dieser Untersuchung zugrunde gelegt. Die früheren Versuche mit optisch-aktiven Basen waren mit *N*-Äthylmethylphenylpiperidin ausgeführt worden, jetzt versuchte ich die *N*-Propylverbindung zu verwenden, erhielt aber durch dessen Kombination mit Benzyljodid ein öliges Produkt, aus dem sich nur in geringer Menge ein festes Jodid abschied, die Hauptmenge blieb ölig, so daß es sich zur Trennung in Isomere nicht eignete. Ebenso verhielt sich das aus dem Jodid durch Silberchlorid gewonnene Chlorid. Ich benutzte daher das inaktive *N*-Äthylmethyl-phenyl-piperidin, das früher in den aktiven Formen verwandt worden war, und kombinierte es mit Allyljodid. Aus dem Reaktionsprodukt ließen sich zwei quartäre Ammoniumjodide isolieren, von denen das eine fest, das andere ölig war, doch gaben sie nach der Überführung in die Chloride gut krystallisierende, und zwar verschiedene Platinsalze.

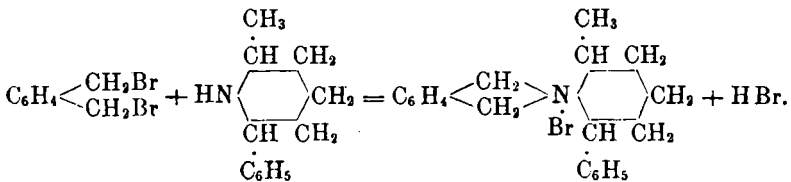
Wenn die Entstehung dieser beiden Verbindungen von neuem die weitgehende Analogie der sterischen Verhältnisse des asymmetrischen fünfwertigen Stickstoffs mit denen des Kohlenstoffs zeigt, so

¹⁾ Diese Berichte **33**, 2842 [1900].

gab ein anderer Versuch ein überraschendes Ergebnis. Bei allen bisher bekannten Verbindungen, deren Stereoisomerie auf das fünfwertige Stickstoffatom zurückzuführen ist, handelt es sich um Stickstoffverbindungen, bei denen alle fünf Valenzen verschiedenartig gesättigt sind. Der Analogie mit dem asymmetrischen Kohlenstoffatom könnte vielleicht schon durch das System Na_2bcd entsprochen werden, die bisher bekannten Tatsachen widersprechen dem aber. Ein einziger Fall ist bekannt, der eine Ausnahme von der allgemeinen Regel macht, das ist die von Aschan durch Vereinigung von Äthylendipiperidid mit Trimethylenbromid und andererseits durch Vereinigung von Trimethylenpiperidid mit Äthylendibromid dargestellte Verbindung



zwei Verbindungen, die auf verschiedenen Wegen erhalten werden und deren Stereoisomerie sich mit der der Traubensäure und Mesoweinensäure vergleichen läßt. Ich habe nun früher gezeigt, daß das *o*-Xylylenbromid mit sekundären Basen unter Bildung von Ammoniumbromiden reagiert¹⁾, jetzt kombinierte ich es mit dem, selbstverständlich von der Isoverbindung sorgfältig getrennten, α -Methyl- α' -phenylpiperidin, wobei die folgende Reaktion zu erwarten war:



Die Verbindung entspricht dem System Na_2bcd , doch ist eine Analogie mit der Aschanschen Verbindung nicht vorhanden, da sie nur ein Stickstoffatom enthält. Tatsächlich liefert aber das *o*-Xylylenbromid mit Methylphenylpiperidin zwei isomere Verbindungen, die sich durch Schmelzpunkt und Löslichkeit unterscheiden, und auch bei ihrer Überführung in andere Salze bleibt die Isomerie erhalten. Das Stickstoffatom gehört in diesen Verbindungen zwei Ringsystemen an, und ferner sind beide dem Stickstoff benachbarte Kohlenstoffatome des Piperidinrings asymmetrisch, eine Konstellation, die sich schon bei den Coniniumjodiden und verwandten Verbindungen der Bildung stereoisomerer Formen als günstig erwiesen hat. Ferner kommt auch die reaktionserschwerende Wirkung der beiden zum Stickstoff orthoständigen Substituenten des Piperidinringes in Betracht. Alle

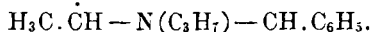
¹⁾ Ztschr. f. physikal. Chem. **46**, 302 [1903].

²⁾ Diese Berichte **31**, 414, 1700, 1707 [1898].

diese Umstände müssen das Auftreten stabiler stereoisomerer Formen, wenn solche überhaupt möglich sind, begünstigen, und es wird zu untersuchen sein, ob sich die Stereoisomerie in ähnlichen Fällen wiederfindet.

Experimentelles.

N-Normalpropyl- α -methyl- α' -phenyl-piperidin,



Die Darstellung des α -Methyl- α' -phenyl-piperidins und seine Trennung von der gleichzeitig entstehenden Isoverbindung ist früher beschrieben worden¹⁾. 7 g dieser sekundären Base wurden mit 7 g *n*-Propyljodid und 4 g Kalihydrat eine Stunde in mäßigem Sieden erhalten, und aus dem Reaktionsgemisch wurde die tertiäre Base isoliert. Sie siedet bei 264—265° (korr.), ist wasserhell, von deutlich basischem Geruch. $D_4^{20} = 0.9101$.

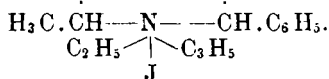
$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}$. Ber. N 6.4. Gef. N 6.3.

Wird die Base mit der molekularen Menge Benzyljodid gemischt, so tritt bald Trübung und Abscheidung eines Öls ein, in das sich schließlich beinahe die ganze Menge des Gemisches umwandelt. In heißem Wasser löst sich das Öl, fällt aber wieder ölig aus. Die zuerst ausfallenden Bestandteile erstarren allmählich und geben schließlich, aus Alkohol durch Äther gefällt, farblose Krystalle vom Schmp. 105°. Sie stellen das Benzyl-*n*-propyl- $[\alpha$ -methyl- α' -phenyl]-piperidiniumjodid dar.

$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NC}_7\text{H}_7\text{J}$. Ber. N 3.2. Gef. N 3.4.

Aus dem ölig gebliebenen Anteil der tertiären Base ließ sich kein krystallinisches Derivat gewinnen, auch das Chlorid und die Metalldoppelsalze konnten nur als Öle erhalten werden, es wurde daher von einem weiteren Vergleich der hier vermutlich vorliegenden stereoisomeren Ammoniumverbindungen abgesehen.

Stereoisomere *N*-Äthyl-*N*-allyl- $[\alpha$ -methyl- α' -phenyl]-piperidinium]-jodide.



Das *N*-Äthyl- α' -methyl- α -phenylpiperidin ist bisher nur in seinen beiden optisch-aktiven Formen bekannt gewesen, da es früher durch Äthylierung von *d*- und *l*- α -Methyl- α' -phenyl-piperidin gewonnen

¹⁾ M. Scholtz, diese Berichte **28**, 1723 [1895] und M. Scholtz und Helmut Müller, diese Berichte **33**, 2842 [1900].

worden war¹⁾. Die inaktive Base, durch Äthylierung des racemischen α -Methyl- α' -phenyl-piperidins dargestellt, zeigt denselben Siedepunkt wie die aktiven Verbindungen (258°), für das spez. Gewicht ergab sich $D_4^{20} = 0.9520$.

6.5 g der tertiären Base wurden mit 5.5 g Allyljodid gemischt, wobei sofortige Trübung und allmähliche Krystallabscheidung eintrat, indessen blieb die Hauptmenge ölig. Die vom Öl getrennten Krystalle geben, aus Wasser umkrystallisiert, farblose Prismen vom Schmp. 198°.

$C_{17}H_{26}NJ$. Ber. N 3.8. Gef. N 3.9.

Der ölige Bestandteil des Reaktionsprodukts ließ sich zwar auch aus Wasser umlösen, wurde aber, ebenso wie bei der Fällung aus Alkohol oder Chloroform durch Äther, stets wieder als Öl erhalten. Es soll, wie in früheren Fällen, das niedriger schmelzende Jodid, also hier das ölige, als α -Verbindung, das höher schmelzende als β -Verbindung bezeichnet werden. Beide Jodide wurden durch Schütteln mit Chlorsilber in die Chloride verwandelt, die beim Eindampfen krystallinisch, aber sehr hygroskopisch zurückbleiben. Hingegen geben beide Verbindungen gut krystallisierende Platinsalze von charakteristischer Verschiedenheit. Das Platinsalz der α -Verbindung ist in kaltem Wasser schwer, in heißem ziemlich leicht löslich und krystallisiert in orangefarbenen Nadeln, die bei 211° unter Zersetzung schmelzen.

$(C_{17}H_{26}N)_2PtCl_6$. Ber. Pt 21.7. Gef. Pt 21.7.

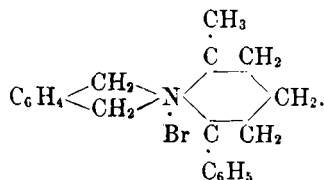
Das Platinsalz der β -Verbindung ist auch in heißem Wasser schwer löslich, es bildet ebenfalls orangefarbene Nadeln und schmilzt bei 223°.

$(C_{17}H_{26}N)_2PtCl_6$. Ber. Pt 21.7. Gef. Pt 21.6.

Das Gemisch beider Platinsalze beginnt schon bei 180° zu sintern und ist bei 195° geschmolzen. Auch die Goldsalze sind verschieden. Die α -Verbindung gibt ein öliges Goldsalz, das allmählich harzartig erstarrt, sich aber beim Umkrystallisieren stets wieder ölig abscheidet, das Goldsalz der β -Verbindung krystallisiert aus Wasser in goldgelben Nadeln vom Schmp. 136°.

$C_{17}H_{26}NAuCl_4$. Ber. Au 33.8. Gef. 33.9.

Stereoisomere *o*-Xylylen-[α -methyl- α' -phenyl-piperidinium]-bromide.



13 g *o*-Xylylenbromid, 9 g α -Methyl- α' -phenyl-piperidin und 3 g Kalihydrat wurden in alkoholischer Lösung zwei Stunden auf dem

¹⁾ M. Scholtz und E. Wassermann, diese Berichte **40**, 685 [1907].

Wasserbad erwärmt, das Reaktionsprodukt wurde durch Eindampfen von Alkohol befreit, der Rückstand in Wasser aufgenommen und die Lösung mit Ätzkali gesättigt. Das Ammoniumbromid scheidet sich als Öl ab, das in Chloroform aufgenommen wurde. Wird die Chloroformlösung bis zur beginnenden Trübung mit Äther versetzt, so scheiden sich sehr allmählich farblose Krystalle aus, die sich sehr leicht in Wasser lösen. Man erhält bei wiederholtem Umkrystallisieren aus sehr wenig Wasser rhombische Prismen vom Schmp. 226°. Noch leichter als in Wasser ist die Verbindung in Alkohol löslich, aber unlöslich in Äther.

Versetzt man die Chloroformlösung, aus der diese Krystalle gewonnen wurden, von neuem mit Äther, so scheidet sich noch eine geringe Menge derselben Verbindung ab, die Hauptmenge fällt jedoch als Öl. Dieses ist in Wasser ebenfalls sehr leicht löslich und scheidet sich beim Erkalten der heißen Lösung stets zuerst wieder ölig aus, erstarrt aber beim Reiben mit dem Glasstab. Auch beim Fällen der alkoholischen Lösung durch Äther wird es zuerst als Öl abgeschieden und zeigt, wenn es ruhig aufbewahrt wird, nur geringe Neigung zum Erstarren, kann aber durch Reiben stets schnell zur Krystallisation gebracht werden. Nach wiederholtem Umkrystallisieren zeigt es den Schmp. 228°, er ist also von dem der anderen Verbindung nur um 2° verschieden, und zwar ist der Schmelzpunkt der schwieriger erstarrenden Verbindung der höhere. Auch hier soll die niedriger schmelzende Verbindung (226°) als α -Verbindung, die andere (228°) als β -Verbindung bezeichnet werden. Das Gemisch der beiden Bromide schmilzt unscharf zwischen 215° und 220°. Da die α -Verbindung sowohl aus Wasser, als auch aus Alkohol und aus Chloroform sofort in krystallisiertem Zustand, die β -Verbindung aber stets zunächst als Öl ausfällt, so ist dieser Unterschied in der Abscheidung der beiden Bromide ganz charakteristisch.

α -Verbindung. $C_{20}H_{24}NBr$. Ber. N 3.9, Br 22.3.

Gef. » 4.2, » 22.1.

β -Verbindung. $C_{20}H_{24}NBr$. Ber. » 3.9, » 22.3.

Gef. » 4.0, » 22.2.

Die Chloride, durch Behandlung der beiden Bromide mit Chlorsilber gewonnen, geben sehr schwer lösliche Platinsalze, die sich nur aus sehr viel Wasser umkrystallisieren lassen. Das Platinsalz der α -Verbindung scheidet sich hierbei in sternförmig zusammenstehenden Nadeln aus, die bei 238° schmelzen, das der β -Verbindung bildet rhombische Prismen vom Schmp. 259°. Beide beginnen wenige Grade unterhalb des Schmelzpunkts sich zu bräunen und schmelzen dann plötzlich unter Zersetzung. Die Goldsalze beider Verbindungen fallen ölig aus.