Die Moleküle verhalten sich mithin wie 2:3 und der Chemismus vollzieht sich nach der Formel:

Das basische Zinkborat entspricht somit der Formel $\text{Zn}_3(\text{B}_4\text{O}_7)_2(\text{OH})_2$ und besteht in Prozenten aus:

44,90	Zinkoxyd
3,30	Wasser
51,80	Borsäureanhydrid
<hr/>	
100,00.	

Wenn man das in dem vorstehenden Dargelegte berücksichtigt und daraus ein praktisches Rezept zur Darstellung des Zinkborates ableiten will, so wird ein solches lauten:

„500 g Zinkvitriol — oder ex tempore eine Lösung von etwa 115 g met. Zink in einer Mischung von 175 g konzentrierter Schwefelsäure und 2 l Wasser — werden in etwa 5–10 l Wasser gelöst und eine Lösung von 443,6 g Borax und 309 g 15%ige Natronlauge unter Umrühren zugesetzt, der entstandene Niederschlag auf einem Nutschfilter gesammelt und auf demselben mit Wasser bis zum Verschwinden der Sulfatreaktion ausgewaschen und nach dem Absaugen getrocknet“.

Mitteilung aus der pharmazeutischen Abteilung des chemischen Instituts in Greifswald.

Ueber die quaternären Ammoniumverbindungen der Alkaloide.

Von M. Scholtz und K. Bode.

(Eingegangen den 6. X. 1904.)

Seitdem durch die Untersuchungen A. W. Hofmanns die Eigenschaft der tertiären Basen bekannt geworden ist, sich mit Halogenalkylen zu den sogenannten quaternären Ammoniumverbindungen zu vereinigen, die sich von den Salzen des Ammoniums durch Ersatz der vier Wasserstoffatome durch Kohlenwasserstoffradikale ableiten, ist namentlich aus der Reihe der Alkaloide eine große Reihe dieser Verbindungen dargestellt worden. Da die Alkaloide zum größten Teile optisch aktiv sind, und da auch Verbindungen mit fünfwertigem asymmetrischem Stickstoffatom in optisch aktiven Formen aufzutreten

vermögen, so lassen es theoretische Erwägungen als möglich erscheinen, daß bei der Bildung der quaternären Verbindungen nicht einfache Addition zu einer neuen Verbindung stattfindet, sondern daß in Analogie mit den Verhältnissen bei asymmetrischen Kohlenstoffatomen zwei neue Verbindungen entstehen. Wird eine Verbindung mit asymmetrischem Kohlenstoffatom auf synthetischem Wege hergestellt, so ist sie bekanntlich stets inaktiv, da die rechtsdrehende und linksdrehende Modifikation zu dem inaktiven symmetrischen Ausgangsprodukt in demselben Verhältnis stehen, also beide in gleichen Mengen entstehen müssen. Ganz anders aber ist das Resultat, wenn in einer optisch aktiven, also asymmetrischen Verbindung ein bisher symmetrisches Kohlenstoffatom zu einem asymmetrischen wird. Derartige Versuche sind von E. Fischer in der Zuckergruppe ausgeführt worden¹⁾. Wird z. B. eine Hexose durch die Cyanhydrinreaktion in eine Heptose verwandelt:

so wird das durch gesperrten Druck hervorgehobene Aldehydkohlenstoffatom der Hexose in der Heptose asymmetrisch. Ist die Hexose rechtsdrehend, so vereinigt sich sowohl die Rechtsform, wie die Linksform des neuen asymmetrischen Kohlenstoffatoms mit dem rechtsdrehenden Atomkomplex der Hexose, und es entstehen zwei neue Verbindungen. Diese unterscheiden sich aber in ganz anderer Weise, wie die beiden optischen Antipoden (Rechts- und Linksform) einer Verbindung mit einem asymmetrischen Kohlenstoffatom. Die beiden optischen Antipoden gleichen sich in ihren chemischen und physikalischen Eigenschaften, bis auf die Wirkung auf das polarisierte Licht, dessen Ebene sie in entgegengesetzter Richtung, aber gleich stark drehen. Die sterischen Formeln zweier solcher Verbindungen sind Spiegelbilder. Die sterischen Formeln der beiden aus einer rechtsdrehenden Hexose entstandenen Heptosen aber stehen nicht zu einander im Verhältnis von Bild und Spiegelbild, die gegenseitige Lagerung der Atome ist in beiden Verbindungen verschieden, sie werden mithin auch Verschiedenheit der Eigenschaften zeigen. Tatsächlich unterscheiden sich solche Verbindungen durch den Schmelzpunkt, durch die Löslichkeit, überhaupt durch alle physikalischen Eigenschaften. Auch das Drehungsvermögen ist verschieden, aber nicht entgegengesetzt, da ja die beiden antipodischen Formen des neuen asymmetrischen Kohlenstoffatoms mit demselben aktiven Molekülrest vereinigt sind. Die Entstehung zweier Verbindungen bei einer solchen Synthese ist aber nicht in allen Fällen beobachtet worden, auch ist das Mengenverhältnis, in denen sie sich

¹⁾ Liebig's Annalen 270, 68 [1892].

bilden, verschieden und von äußeren Umständen, wie von der Temperatur, abhängig.

Addiert man ein Halogenalkyl an ein optisch aktives Alkaloid, so spielt das nunmehr fünfwerthig gewordene Stickstoffatom dieselbe Rolle, wie bei dem obigen Beispiele das asymmetrisch gewordene Kohlenstoffatom. Ist das Alkaloid rechtsdrehend, so entstehen die beiden Kombinationen:

deren sterische Formeln keine Spiegelbilder sind, die also auch verschiedene Eigenschaften aufweisen müssen. Würde nun die Bildung solcher stereoisomerer Formen stets erfolgen, so wäre es im höchsten Grade überraschend, daß sie bei der Darstellung der außerordentlich zahlreichen bisher bekannten Halogenadditionsprodukte der Alkaloide niemals beobachtet worden ist. Aber eine einfache Ueberlegung zeigt, daß die Fälle, wo die Isomerie auftreten könnte, keineswegs so zahlreich sind, wie es auf den ersten Blick scheinen könnte. Zunächst sind natürlich die optisch inaktiven Alkaloide, also von den bekannteren Piperin, Atropin, Papaverin, Berberin auszuschließen. Sodann sind von allen Alkaloiden die Jodmethylate am besten, bei einigen nur diese untersucht worden. Nun ist aber das Stickstoffatom der Jodmethylate aller derjenigen Alkaloide nicht asymmetrisch, die eine Methylgruppe am Stickstoff tragen. Das ist der Fall beim Morphin, Thebain, Narkotin, Hydrastin, Hyoseyamin, Scopolamin, Kokain, Bebeerin, Nikotin. (Beim Nikotin kommt nur das eine Stickstoffatom in Betracht, da das andere nicht asymmetrisch ist.) So blieb also nur eine beschränkte Zahl von Halogenalkyladditionsprodukten, bei denen man das Auftreten einer Stereoisomerie hätte erwarten können. Aber auch in denjenigen Fällen, in denen alle Bedingungen hierzu vorhanden gewesen wären, ist sie niemals beobachtet, freilich wohl auch niemals gesucht worden. Hingegen gelang es, bei einem Alkaloid, bei dem man nicht nur die vierte und fünfte, sondern auch die dritte Valenz des Stickstoffs beliebig besetzen kann, das Auftreten einer Isomerie zu beobachten, die vielleicht in den obigen Ueberlegungen ihre Erklärung findet. M. Scholtz¹⁾ hat das durch Alkylierung des Koniins gewonnene N-Aethylkoniin, $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N} \cdot \text{C}_2\text{H}_5$, N-Isoamylkoniin, $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N} \cdot \text{C}_5\text{H}_{11}$, N-Benzylkoniin $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ und den Koniin-N-essigsäuremethylester $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CO}_2 \cdot \text{CH}_3$ mit verschiedenen Halogenalkylen vereinigt und immer dann zwei durch Löslichkeit, Schmelzpunkt und optisches Verhalten verschiedene Verbindungen

¹⁾ Ber. d. d. chem. Ges. 37, 3627.

erhalten, wenn die fünf an Stickstoff gebundenen Radikale verschieden waren, während die Isomerie bei Gleichheit zweier Radikale, z. B. beim Dibenzylkoniumjodid $C_6H_5N(CH_2 \cdot C_6H_5)_2J$, ausblieb. Auch das dem Koniin nahe verwandte Konhydrin zeigt dieselbe Erscheinung. Dieses Verhalten steht im Widerspruch mit dem Ausbleiben der Isomerie bei den anderen Alkaloiden. Wir haben nun eine Anzahl Alkaloide in dieser Richtung untersucht, und zwar sowohl optisch aktive wie inaktive, da die Isomerie bei den Koniinderivaten auch auf der Verschiedenheit der räumlichen Anordnung der Radikale am Stickstoffatom beruhen könnte¹⁾ und dann von dem Vorhandensein eines asymmetrischen Kohlenstoffatoms unabhängig wäre. Von M. Scholtz ist früher eine große Zahl von Alkaloiden mit o-Xylylenbromid kombiniert worden²⁾, sonst hat man bisher nur selten Halogenalkyle mit großen Kohlenwasserstoffresten zur Addition an Alkaloide benutzt, gerade diese müssen aber am geeignetsten sein, um beständige stereoisomere Ammoniumverbindungen zu bilden, falls solche überhaupt existenzfähig sind. Wir wissen heute, daß die Raumerfüllung der Atomgruppen von wesentlichem Einfluß auf den Verlauf chemischer Reaktionen ist³⁾, andererseits hat es sich gezeigt, daß diejenigen Verbindungen, deren optische Aktivität auf der Asymmetrie des Stickstoffs beruht, eine starke Neigung zur Autoracemisierung besitzen. Diese muß mit einem Platzwechsel der an Stickstoff gebundenen Radikale verbunden sein, den kleine Radikale vermutlich leichter vollziehen, wie große. Will man also das Auftreten von Stereoisomeren bei der Addition von Halogenalkylen an Alkaloide beobachten, so wird man vorzugsweise Halogenalkyle mit großen Radikalen anzuwenden haben. Wir benutzten Benzylbromid $C_6H_5 \cdot CH_2Br$, Benzyljodid $C_6H_5 \cdot CH_2J$ und Jodessigsäuremethylester $CH_2J \cdot CO_2CH_3$.

Die N-Alkyllderivate des Koniins sind sämtlich flüssig und können daher durch einfache Mischung mit den ebenfalls flüssigen Halogenverbindungen in Reaktion gebracht werden. Bei anderen Alkaloiden war die Anwendung eines Lösungsmittels erforderlich. Wir benutzten entweder Chloroform oder Alkohol. Das Reaktionsprodukt wurde sorgfältig untersucht, aber in allen Fällen wurde nur ein einziges Additionsprodukt erhalten. Es scheint demnach, daß die Atomgruppierung des Koniins und Konhydrins, vielleicht wegen der zum

¹⁾ Wedekind, Ber. d. d. chem. Ges. 32, 518 [1899].

²⁾ Arch. d. Pharm. 237, 200 [1899].

³⁾ Vergl. M. Scholtz, Der Einfluß der Raumerfüllung der Atomgruppen auf den Verlauf chemischer Reaktionen. Sammlung chemischer und chemisch-technischer Vorträge. Stuttgart 1899.

Stickstoff orthoständigen Propyl- bzw. Oxypropylgruppe, für das Auftreten der Isomerie besonders günstig ist.

Die bei diesen Versuchen zur Darstellung gelangten Verbindungen sollen nachstehend zur Beschreibung gelangen.

Brucinbrombenzylat: $C_{28}H_{26}N_2O_4 \cdot C_6H_5CH_2Br$.

Molekulare Mengen Brucin und Benzylbromid wurden in Chloroform gelöst. Die Reaktion verläuft unter geringer Wärmeentwicklung. Nach dem Verdunsten des Chloroforms hinterbleibt eine weiße, in Wasser leicht lösliche Krystallmasse, die aus Alkohol umkrystallisiert, farblose Nadeln bildet. Oberhalb 200° wird die Verbindung braun und zersetzt sich allmählich.

Die Brombestimmung wurde nach Carius ausgeführt. 0,1104 g Substanz gaben 0,0362 g AgBr.

Berechnet für $C_{30}H_{38}O_4N_2Br$:
Br 14,2

Gefunden:
14,0%.

Strychninbrombenzylat: $C_{21}H_{22}N_2O_2 \cdot C_6H_5CH_2Br$.

Die alkoholische Lösung molekularer Mengen von Strychnin und Benzylbromid wurde auf dem Wasserbade gekocht. Nach dem Erkalten schieden sich Nadeln aus, die sich aus Wasser gut umkrystallisieren ließen. Bei 300° ist die Verbindung noch nicht geschmolzen, doch beginnt sie bei dieser Temperatur sich zu schwärzen und zersetzt sich bei höherem Erhitzen.

0,1400 g Substanz gaben 0,0512 g AgBr.

Berechnet für $C_{28}H_{29}N_2O_2Br$:
Br 15,8

Gefunden:
15,6%.

Strychnin-Jodessigsäuremethylester: $C_{21}H_{23}O_4N_2 \cdot JCH_2CO_2CH_3$.

Wird die Chloroformlösung des Strychnins und Jodessigsäuremethylesters auf dem Wasserbade erwärmt, so tritt nach kurzer Zeit Trübung ein und es beginnt Krystallausscheidung. Die Krystalle schmelzen, aus Wasser umkrystallisiert, bei 240° unter Zersetzung.

Die Jodbestimmung geschah durch Titration. 0,1492 g Substanz verbrauchten 2,8 ccm $\frac{1}{10}$ Normal-Silberlösung.

Berechnet für $C_{34}H_{27}O_4N_2J$:
J 23,6

Gefunden:
23,8%.

Cinchonin-Jodessigsäuremethylester: $C_{19}H_{22}N_2O \cdot JCH_2CO_2CH_3$.

Molekulare Mengen von Cinchonin und Jodessigsäuremethylester wurden in Chloroformlösung auf dem Wasserbade erhitzt. Nach dem

Erkalten bleibt die Lösung klar, beim Eindunsten hinterbleibt das Jodid als eine in Wasser und Alkohol lösliche Krystallmasse, die nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 200° schmilzt.

0,0854 g Substanz gaben 0,1678 g CO_2 und 0,0458 g H_2O .

Berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{N}_2\text{J}$:

C 53,5
H 5,6

Gefunden:

53,6%
5,9 „

Nikotindijodbenzylat: $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2 \cdot (\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{J})_2$.

Das Nikotin enthält, ebenso wie das Cinchonin, zwei tertiäre Stickstoffatome, es kann sich daher sowohl mit einem, wie mit zwei Molekülen Halogenalkyl vereinigen. Bei der Vereinigung mit einem Molekül können ferner zwei isomere Verbindungen entstehen, da die beiden Stickstoffatome ganz verschieden gebunden sind und mithin zwei Monojodalkylate existieren müssen. Das eine Stickstoffatom des Nikotins gehört einem Pyridinring an und kam mithin für unsere Untersuchungen nicht in Betracht, da es beim Uebergange in den fünfwertigen Zustand nicht asymmetrisch wird. Von Pictet und Genequand¹⁾ ist der Nachweis geführt worden, daß bei der Einwirkung eines Moleküls Halogenalkyl auf freies Nikotin zuerst das dem Pyrrolidinring des Nikotins angehörige Stickstoffatom in Reaktion tritt, dieses vermag aber in fünfwertigem Zustande asymmetrisch aufzutreten, mithin waren die Monojodalkylate des Nikotins, die durch direkte Vereinigung des Alkaloids mit Halogenalkyl entstehen, für unsere Untersuchung geeignet.

Bei der Einwirkung von Nikotin auf Jodessigsäuremethylester wurde stets ein Oel erhalten, der Versuch durch Ueberführung in das Chlorid und Darstellung von Metaldoppelsalzen zu reinen Verbindungen zu gelangen, mißlang.

Auch das Monojodbenzylat, $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{J}$, gab kein analysenreines Produkt. Die Vereinigung erfolgt ohne Verdünnungsmittel mit explosiver Heftigkeit und selbst in Chloroformlösung unter lebhafter Erwärmung, das Reaktionsprodukt bleibt stets schmierig. Hingegen bildet sich durch Einwirkung zweier Moleküle Benzyljodid auf ein Molekül Nikotin in Chloroformlösung eine gut krystallisierende Verbindung. Die Verbindung $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2(\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2\text{J})_2$ war für unsere Untersuchungen ebenso geeignet, wie das nur mit dem Pyrrolidinstickstoff in Reaktion getretene Monojodbenzylat, da das Auftreten zweier Verbindungen infolge der Asymmetrie des Pyrrolidinstickstoffs durch die gleichzeitige Anlagerung von Benzyljodid an den Pyridinstickstoff nicht beeinflusst worden wäre. Auch hier war nur eine

1) Ber. d. d. chem. Ges. 30, 2117 [1897].

Verbindung zu beobachten, die, aus Alkohol umkrystallisiert, farblose Blättchen vom Schmp. 214—215° bildet.

0,1101 g Substanz gaben 0,1941 g CO₂ und 0,0427 g H₂O.

Berechnet für C ₂₄ H ₂₈ N ₂ I ₂ :	Gefunden:
C 48,2	48,1 %
H 4,6	4,4 „

Schließlich wurden aus dem oben ausgeführten Grunde auch einige inaktive Verbindungen untersucht, und zwar wählten wir hierzu das Atropin und Tropin.

Tropin-Jodessigsäuremethylester: C₈H₁₅NO · JCH₂CO₂CH₃.

Werden molekulare Mengen Tropin und Jodessigsäuremethylester in wenig Alkohol gelöst, so scheiden sich nach kurzer Zeit schon bei Zimmertemperatur Krystalle aus. Sie sind leicht löslich in warmem Alkohol und warmem Wasser. Aus Wasser umkrystallisiert schmelzen sie bei 212°.

0,1421 g Substanz gaben 0,2003 g CO₂ und 0,0776 g H₂O.

Berechnet für C ₁₁ H ₂₀ NO ₂ J:	Gefunden:
C 38,7	38,4 %
H 5,9	6,1 „

Tropinjodbenzylat: C₈H₁₅NO · C₆H₅CH₂J.

Ebenfalls ohne Wärmezufuhr vereinigt sich Tropin in alkoholischer Lösung mit Benzyljodid. Die Krystalle schmelzen bei 236°. Sie lassen sich aus Wasser gut umkrystallisieren.

0,1868 g Substanz gaben 0,3415 g CO₂ und 0,1027 g H₂O.

Berechnet für C ₁₅ H ₂₂ NOJ:	Gefunden:
C 50,1	49,9 %
H 6,3	6,4 „

Atropinbrombenzylat: C₁₇H₂₃NO₃ · C₆H₅ · CH₂Br.

Atropin und Benzylbromid vereinigen sich beim Kochen der alkoholischen Lösung. Das Reaktionsprodukt bildet weiße Blättchen, die sich in Alkohol und warmem Wasser leicht lösen. Aus Wasser umkrystallisiert schmelzen sie bei 215°.

0,1255 g Substanz gaben 0,0504 g AgBr.

Berechnet für C ₂₄ H ₃₀ NO ₃ Br:	Gefunden:
Br 17,4	17,1 %