

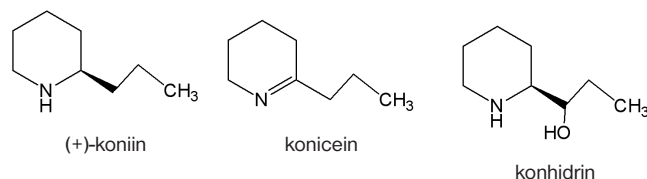


Hosztafi Sándor

hosztafi.sandor@semmelweis.hu

Koniin: az első alkaloidszintézis

A piperidinvázas alkaloidok nagy számban előfordulnak a növényvilágban és jellemző módon erős fiziológiai hatással rendelkeznek [1–4]. Ilyen tulajdonságú alkaloid a koniin, amely a bürök (*Conium maculatum*) fő alkaloidja. A bürök vizes kivonatának mérgező hatását már az ókorban is ismerték, a görögök a halálra ítélteteket bürökkivonat megivására kényszerítették. Ennek jól ismert esete a híres politikus és gondolkodó Szókratész kivégzése i. e. 309-ben. A koniin kémiai történeti szempontból is jelentős, mivel ez volt az első alkaloid, melynek a szintézisét megvalósították, és mivel a vegyület C2-helyzetben királis szénatomot tartalmaz, sikerült a racém vegyület rezolválása is diasztereomer sópár képzésével. Ezenkívül a koniin volt az első alkaloid, melynek a szerkezetét lebontással igazolták.



A bürök fontosabb alkaloidjai

Izolálás

Giseke [5] a növényt meszes vízben áztatta, majd desztillációval az alkaloid vizes kivonatát kapta, a bázikus anyagot kénsavval semlegesítette, azután bepárolta és alkohollal extrahálta. Brandes és Giseke ténylegesen izolálta a növényi bázist sósavas só formában, majd a leválasztott bázisról kiderült, hogy szobahőmérsékleten folyadék, viszonylag illékony vegyület. Brandes javaslatára az alkaloidot koniinnak nevezték el, utalva a növényi eredetre. A koniin olvadáspontja $-2\text{ }^{\circ}\text{C}$, forráspontja $166\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Schorm [6] a koniin előállítására dolgozott ki új eljárást bürökből, az alkaloidokat éterrel extrahálta, az éterből erős hűtésre kivált a konhidrin, melyet szűrővel távolított el. Az éteres oldat bepárlása után a koniint frakcionált desztillációval ($168\text{--}169\text{ }^{\circ}\text{C}$) izolálta, megmérte a sűrűségét, melyet 0,866-nak talált. Előállította a koniin hidrogén-bromidos, hidrogén-jodidos, valamint oxálsavas és savanyú borkósavas sóit. A sók elemvizsgálata alapján a koniin összegképletére $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}$ értéket mért, feltehetően nem volt tudomása Hofmann 1881-ben megjelent korábbi közleményéről.

Szerkezetvizsgálat

Blyth [7] a rendelkezésre álló mintát desztillációval tisztította, és a koniinnal forráspontját $168\text{--}171\text{ }^{\circ}\text{C}$ -nak mérte. Megmérte a vegyület sűrűségét is, ez 0,875-nek adódott. A sósavas sóból platina-dikloriddal kettős sókat állított elő, melyeket analizált, és a koniinnal összegképletére $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}$ adódott. A koniin atomtömege, mérései alapján, 166,4. Blyth vizsgálta a koniin reakcióját klórral, brómmal és jóddal vizes oldatban, és minden esetben kristályos termékeket kapott. A sósavas só mellett előállította a koniinnal kénsavas sóját, és megállapította, hogy mindkét só jól oldódik vízben és alkoholban.

A koniin és sóinak elemvizsgálata a következő eredmények születtek [8]:

Geiger és Liebig (1831):	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}$
Ortigosa (1842):	$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}$
Gerhardt (1849):	$\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}$
Planta és Kekulé (1854):	$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}$
Hofmann (1881):	$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}$

Az eltérések az elemvizsgálataiban elsősorban azzal magyarázhatóak, hogy 1860-ig a kémikusok egy része egyenértékűtömeget



Bürök (Otto Wilhelm Thomé: Flora von Deutschland, Österreich und der Schweiz, 1885)



(C = 6, O = 8) számolt, míg mások olyan atomtömegeket használtak, ahol C = 12 és O = 16 volt. Ettől is voltak eltérések, például Liebig C = 6 és O = 8 egyenértékűséggel számolt, de Dumas C = 6 és O = 16 atomtömeget használt.

Planta és Kekulé [8] vizsgálatai alapján a koniini összegképlete $C_{16}H_{15}N$. A kereskedelemben kapható koniinból néhány új származék előállítását közölték. A koniint zárt csőben 100 °C-on etiljodiddal reagáltatták, és HI-os sójának elemanalízise alapján $C_{20}H_{19}N$ -ként jellemezték. A HI-os só anyalúgijából izoláltak egy kristályos anyagot, amely kvaterner só volt, és szerkezetére N-metil-N-etilkoniinium-jodidot találtak. Ebből arra a következtetésre jutottak, hogy a vizsgált koniinminta nem egységes anyag, tartalmaz egy másik alkaloidot, az N-metilkoniint. Az N-etilkoniint és az N-metilkoniint bázis formában is előállították, mindkét vegyület folyadék. A koniin feleslegben vett etil-jodiddal N,N-dietilkoniinium-jodidot adott. Az elemanalízis eredményeivel kapcsolatban megemlíthetjük, hogy a hibás összegképlet abból adódott, hogy a szén atomtömegét C = 6 értékkel, az etil-jodidot C_4H_5I képlettel számolták. Az N-metilkoniinra $C_{18}H_{17}N$ képlettel adtak meg, és megállapították, hogy a koniin homológia. Ha C = 12 atomtömeget számolunk, a koniin összegképlete így is rossz, mivel két hidrogénatommal kevesebbet mértek. Ebből adódik, hogy az összes elemanalízis pontatlan.

A piperidin szerkezete

A koniin szerkezetvizsgálatát jelentősen hátráltatta, hogy a kutatók csak később ismerték fel az alapváz piperidingyűrűs szerkezetét. Röviden áttekintjük [9] a piperidin szerkezetvizsgálatával kapcsolatos eredményeket.

H. C. Oersted és Joseph Pelletier 1820-ban izoláltak a borsból egy nem bázikus jellegű alkaloidot, amit piperinnek neveztek el. A vegyület lúggal melegítve egy savra és egy bázikus vegyületre hidrolizálható, a bázis folyadék. A francia kémikus A. T. Cahours 1853-ban megállapította, hogy ennek a bázisnak a forráspontja 106 °C, és utalva eredetére piperidinnak nevezte el. Cahours a piperidin több kristályos sóját állította elő. A következő években a piperidin számos új származékát preparálták, de a szerkezet meghatározást hátráltatta, hogy a piperidin elemanalízise pontatlan volt. A. W. Hofmann 1879-ben közölte a pontos összegképletet, majd 1881-ben megpróbálta alkalmazni az aminokra általa kidolgozott kimerítő metilézési lebontást, de a reakcióban kapott végtermék szerkezetét nem tudta bizonyítani. Hofmann a piperidint dialkil-amin-szerkezettel számolt. A piperidin szerkezetét elsősorban Albert Ladenburg vizsgálatai igazolták. 1884-ben Ladenburg arról számolt be a *Bericht*-ben, hogy a piridin és magban szubsztituált származékai vízmentes etanolban nátriummal forráshőmérsékleten redukálhatók [10], és piperidinszármazékok keletkeznek. Ekkor már a kémikusok elfogadták Körner és Dewar javaslatát, azaz a piridin a benzollal analóg módon gyűrűs szerkezetű. Tehát a piperidin hattagú gyűrűs vegyület, szekunder amin. Ladenburg 1885-ben további bizonyítékot közölt a piperidin gyűrűs szerkezetére: az 1,5-pentametilén-diamin bisz-hidroklorid-sóját melegítve gyűrűzáródással a piperidin sósavas sója képződött [11].

Hofmann [12] határozta meg először a koniin pontos összegképletét, az elemanalízis az eddigi eredményekhez képest 2 hidrogénnel többet talált a sósavas és hidrogén-bromidos só analízisei alapján. A koniinból metil-jodiddal dimetil-ammónium-jodid keletkezett, és ennek az analízise is a várt eredményt hozta. A kvaterner sóból ezüst-oxiddal N,N-dimetilkoniin-ammónium-

hidroxidot kapott, és ebből kristályos tetrakloroplatina só vált le csapadék formában. A só elemanalízise igazolta a koniin $C_8H_{17}N$ összegképlet helyességét. Hofmann koniin és salétromosav reakciójában N-nitroso-koniint kapott, az összegképletre $C_8H_{16}N_2O$ értéket állapított meg az elemanalízis alapján.

A koniin szerkezetbizonyítására Hofmann [13] további vizsgálatokat végzett. A koniin sósavas sóját (10 g) cinporral (15 g) melegítette: tulajdonképpen száraz desztillációt végzett. Egy bázikus vegyületet izolált, amely folyadék volt, és 166–168 °C-on forrt. A vegyületet konirinnak nevezte el, vizsgálatai alapján ez egy piperidinszármazék. A konirin összegképlete alapján 6 hidrogénnel kevesebbet tartalmaz, mint a koniin, vagyis a koniin piperidinszármazék. Az elemanalízis alapján a konirin 2-propil-szubsztituált piridin. Mivel az ásványi savakkal képezett sói vízben és alkoholban jól oldódnak, illetve a sók higroszkóposak, ezért a sósavas só vizet oldatából leválasztotta a Pt(IV)-kloriddal képzett kettős só, ami stabil kristályos anyag és jól analizálható. A konirin metil-jodiddal kvaterner sőt képez, de ezt nem lehetett analizálni, ezért vizet oldatban ezüst-kloriddal reagáltatta, és a jodid-anion kloridra cserélődött. Ez a kvaterner só platina(IV)-kloriddal jól kristályosodó és jól analizálható kettős sőt adott. A konirint kálium-permanganáttal oxidálva az alkilcsoport karboxilcsoporttá oxidálódott, és pridin-2-karbonsav képződött. Ezt a vegyületet már korábban előállították, így olvadáspontja és a réz(II)-só elemanalízise alapján lehetett igazolni a szerkezetét. A konirin szerkezetére és a szénatomszámára Hofmann további bizonyítékot közölt: a konirint zárt csőben tömény hidrogén-jodiddal melegítette 280–300 °C-on, és a redukció során normál-oktán képződését tapasztalta.

Hofmann [14] tanulmányozta a koniinsók reakcióját brómmal lúgos oldatban. A reakcióban több termék képződését észlelte, és sikerült izolálnia egy olajos terméket, melyből sósavval kristályos sőt kapott, ez a koniin sósavas sójának és egy új származék sósavas sójának a keveréke volt. A sókeveréket a cink-kloriddal képződő kettős sók átkristályosításával választotta szét, a koniin kettős só nem válik le kristályosan. Az új vegyületet koniceinnek nevezte el, forráspontja 173 °C, elemanalízise alapján két hidrogénnel kevesebbet tartalmaz, mint a koniin. A konicein platina-kloriddal jól kristályosodó kettős sőt képez, melynek az elemanalízisét is elvégezték. Az új vegyület állatkísérletekben a koniinhez hasonlóan erősen toxikus. Hofmann ebben a közleményben nem tesz javaslatot a konicein szerkezetére, ugyanakkor először a szakirodalomban hattagú gyűrűs képlettel ábrázolja a koniin szerkezeti képletét, azaz 2-propilpiperidinnak tekinti. A koniinból nyerhető konirin szerkezetére szintén a gyűrűs 2-propilpiridin képletet adja meg. Említést érdemel még, hogy a koniceint Wolfenstein izolálta a bürökből.

Szintézis

A piperidin és piridinszármazékok kémiájában szerzett tapasztalatokra alapozva Albert Ladenburg célul tűzte ki a koniin szintézisét. Jelentős eredménynek bizonyult Ladenburg [15] azon megfigyelése, hogy amikor N-alkilpiridinium-bromidokat (jodidokat) hevített zárt csőben 300 °C-on, C2- és C4-szubsztituált piridineket kapott. Ezt a reakciót később a névreakciók közé sorolták: ez a Ladenburg átrendező reakció.

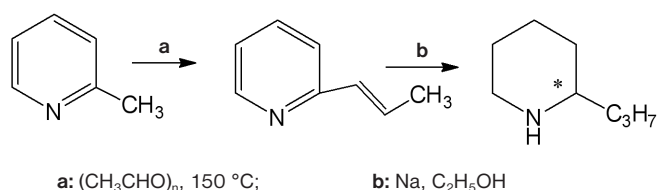
A koniin szintézisének megvalósításához jelentősen hozzájárult még Ladenburg új és jó hozamú módszere a piperidinnel előállítására: Ladenburg azt tapasztalta, hogy a piridin és a magban szubsztituált származékai nátriummal etil-alkoholban forráshő-



mérsékleten a megfelelő piperidinszármazékokká redukálhatók [10]. A 4-etilpiperidin tulajdonságai, köztük a szaga, a koniinnra emlékeztet.

Ladenburg célkitűzése az volt, hogy a koniint a Hofmann által leírt konirin vagy 2-propilpiperidin redukciójával állítja elő [16]. Az első szintézis tervezésekor a 2-propilpiperidint az általa felfedezett piridinszintézissel valósítja meg. A piridin és propil-jodid reakciójában képződő kvaterner só termikus átrendeződése nem a várt terméket eredményezte, hanem 2-izopropilpiperidint és kis mennyiségben 4-izopropilpiperidint. A két regioizomert frakcionált desztillációval, valamint a platínával alkotott kettős sók frakcionált kristályosításával izolálta. A kettős sók olvadáspontja jelentősen eltért, és így a sók tisztaságát tudta ellenőrizni. Az N-izopropilpiperidinium-jodid termikus átrendeződésével szintén a fenti két vegyülethez jutott, ezért új szintézismódszert dolgozott ki.

Ladenburg a 2-propenilpiridin szintézisét tűzte ki célul, és az általa kidolgozott módszerrel előállított 2-metilpiridint paraldehiddel megéltette 250 °C-on. A kondenzációval keletkező terméket gyenge hozammal nyerte, a 2-propenilpiridint desztillációval tisztította. A 190–195 °C forráspontú frakció elemzésével igazolta a szerkezetét. A 2-propenilpiridint további tisztítás nélkül redukálta (Na, etil-alkohol), és az így kapott 2-propilpiperidinből sósavas sót választott le. Mivel a koniinn sósavas sója a kadmium-jodiddal jól kristályosodó kettős sót képez, ugyanezt a kettős sót leválasztotta a szintetikus 2-propilpiperidinből is. Mindkét kettős só olvadáspontja azonosnak bizonyult, valamint azonosak voltak a C- és H-analízisek értékei. A szintetikus 2-propilpiperidin forráspontja 166–170 °C volt, a sósavas só olvadáspontja 203 °C. A koniinn sósavas sójának olvadáspontja ennél magasabb, 210–211 °C. A fenti eredmények alapján Ladenburg megállapította, hogy a szintetikus 2-propilpiperidin kémiai összetételben és egyes fizikai kémiai tulajdonságaiban egyezik a természetes koniinn tulajdonságaival, azaz sikerült megvalósítani egy alkaloid szintézisét. További feladatokat is megfogalmazott közleménye zárószóiban: például a 2-metilpiridin tisztaságát ellenőrizni kell, ki kell zárni a C4-izomer jelenlétét, illetve a 2-metilpiridinből nagyobb mennyiséget szükséges előállítani, hogy a paraldehiddel történő kondenzációs reakció hozama javuljon [17].



A koniinn szintézise

Ladenburg [18] a szintézis folytatásaként 2-metilpiridint állított elő nagyobb mennyiségben, melyet frakcionált desztillációval (fp.: 128–129 °C) tisztított. A kondenzációs reakcióban a 2-metilpiridint paraldehiddel 10 órán át hevítette zárt csőben 250–260 °C-on. A reakcióelegy feldolgozása után a változatlan 2-metilpiridint visszanyerte, és újra reagáltatta paraldehiddel. A hozam azonban így is alacsony volt, 380 g tisztított 2-metilpiridinből 45 g 2-propenilpiperidint kapott. A terméket desztillációval tisztította (fp.: 187,5–192,5 °C), majd elemeléssel (C, H, és N) bizonyította a vegyület szerkezetét. Megmérte az anyag sűrűségét (0,9595), és platina-kloriddal leválasztotta a kettős sót. A só olvadáspontja 185–186 °C volt, a platinaanalízis is a várt értéket adta. A 2-propenilpiperidin szerkezetét azzal is igazolta, hogy oxidációval a már ismert piridin-2-karbonsav képződött, melynek az olvadáspontja

133 °C. A 2-propenilpiridin redukciójával (Na, etil-alkohol) 2-propilpiperidin képződött, az ebből leválasztott sósavas só olvadáspontja 203–205 °C. A sóból visszaválasztott bázis forráspontja 166–170 °C volt. A sósavas só és a bázis elemzése a várt eredményt hozta. A szintetikus 2-propilpiperidin hidrokloridból platina-kloriddal előállított kettős sót nem sikerült kristályosan kinyerni. A szintetikus 2-propilpiperidin szerkezetét Lindenburg azzal is igazolta, hogy a Hofmann által közölt módszerrel koniint (2-propilpiperidin) kapott, melyből platina-kloriddal sikerült jól kristályosodó (olvadáspont: 158–160 °C) kettős sót preparálnia. A szintetikus 2-propilpiperidin állatkísérletekben a koniinnal hasonló tulajdonságot mutatott, a két vegyület letális dózisa egereken közel azonos volt.

Ladenburg rámutatott, hogy a szintézissel előállított 2-propilpiperidin két, optikailag aktív izomerre választható szét, mivel a szintetikus 2-propilpiperidin C-2 szénatomja aszimmetriás szénatom, és a kísérleti eredmények igazolják Le Bel és van 't Hoff hipotézisét. Az elmélet szerint aszimmetriás az a szénatom, melyhez négy különböző szubsztituens kapcsolódik. Térben ez úgy képzelhető el, hogy a szénatom egy tetraéder középpontjában helyezkedik el, a négy szubsztituens pedig a tetraéder csúcsain. Aszimmetriás szénatom esetében két, egymással fedésbe nem hozható izomer létezik, melyek tükörképi párok és a poláros fény síkját ellenkező irányba térítik el. Mivel a szintetikus 2-propilpiperidin majdnem minden tulajdonságában azonosnak bizonyult a természetes koniinnal, Ladenburg célul tűzte ki a vegyület szétválasztását optikailag aktív izomerekre. Először a Pasteur által közölt módszerrel, *Penicillium glaucum* gombával próbálta szelektíven lebontani csak az egyik izomert, de a kísérletek sikertelenek voltak.

Ezután a Pasteur által javasolt sóképzést vizsgálta. Pasteur kísérletei szerint az optikailag inaktív borkósvából optikailag aktív bázissal (cinkotoxin) való sóképzéssel optikailag aktív borkósva állítható elő. Ladenburg a szintetikus 2-propilpiperidinből vízes oldatban jobbra forgató borkósvával savanyú borkósvas sót preparált, majd az oldatot bepárlással töményítette. A szirupszerű oldatot a koniinn savanyú borkósvas só oltókristállyal beoltva, 5-6 nap elteltével kristályosodást tapasztalt, és a savanyú borkósvas sót kiszűrte. A kristálytömegből szárítás után lúggal leválasztotta a bázist, amely optikai aktivitást mutatott. A szintetikus 2-propilpiperidin izomer fajlagos forgatóképessége +13° 87' volt, míg a természetes koniinnal ez az érték +13° 79'. A jobbra forgató d-borkósvával tehát az optikailag aktív jobbra forgató (+)-koniinn képezett kristályos sót, a d-borkósva és a balra forgató koniinn izomer sója az oldatban maradt. Az optikailag aktív 2-propilpiperidinből sósavval nyert só olvadáspontja 217,5–218,5 °C, vagyis azonos a koniinn sósavas sójának olvadáspontjával. Ladenburg megkísérelte a balra forgató koniinn kinyerését is a borkósvas só anyalúgójából, de nem járt eredménnyel, mivel a kinyert koniinn izomer fajlagos forgatóképessége, $[\alpha]_D = -4^\circ$ volt.

A dolgozat végén Ladenburg hangsúlyozta, hogy először sikerült megoldani egy természetes anyag, egy alkaloid szintézisét, és emellett sikerült az aszimmetriás szénatomot tartalmazó vegyületet szétválasztani optikailag aktív izomerekre. A szakirodalomban Ladenburg szintézisét megelőzően nem találunk utalást a koniinn optikai aktivitására, a kutatók elemeléssel közöltek forráspontot és sűrűséget mértek.

A (+)-koniinn szintézisét tárgyaló publikációt követő közleményekben Ladenburg [19,20] beszámolt egy másik optikailag aktív alkaloid, az α -pipekolinn szintéziséről, vagyis Ladenburg elsőként két alkaloid szintézisét is megvalósította. (Az α -pipekolint



csak később izolálták.) A 2-metilpiridin redukciójában keletkező 2-metilpiperidinből jobbra forgató borkósavval való sóképzéssel jobbra forgató 2-metilpiperidint kapott. Ennek fajlagos forgatóképessége $+21,8^\circ$. Ladenburg megoldotta a szintetikus 2-etilpiperidin szétválasztását is optikailag aktív izomerekre.

1889-ben Ladenburg [21] a *Bericht*-ben megjelentetett egy rövid közleményt, melyben nehezményezte, hogy a koniinszintézis nem kapott kellő figyelmet és elismerést. 1886-ban a szintézist ismertető két közleménnyel egy időben beszámolt eredményeiről a természettudományi ülésen, majd az előadásokat a *Chemiker Zeitung* folyóirat referálta. A *Liebigs Annalen* kémiai folyóiratban Ladenburg 88 oldalas, részletes kísérleti részt tartalmazó összefoglaló közleményben ismertette kutatási eredményeit a piridin- és piperidinszármazékok kémiajában [16]. Nagyon felbosszantotta, hogy Prof. Schorlemmer *A szerves kémia eredete és fejlődése* című könyvében tárgyalta a koniin reakcióit és szerkezetigazolását, de tévesen úgy vélte, hogy a koniin szintézise még nincs megoldva.

A következő években Ladenburg a koniinnal izomer izokoniinnel (4-propilpiperidin) kapcsolatos vizsgálatokat végzett, majd 1894-ben újra felülvizsgálta a koniinszintézissel kapcsolatos eredményeit, mivel több kutató magasabb fajlagos forgatóképességi értéket közölt a tiszta koniinnal. Mivel a Ladenburg által vizsgált standard koniin forgatóképessége, $[\alpha]_D = +13^\circ$ volt, és ehhez viszonyított, ezért a (\pm)-szintetikus koniin savanyú borkósavas sóját többször átkristályosította vízből [22,23]. A só olvadáspontja 56°C volt, a leválasztott bázis fajlagos forgatóképessége magasabb lett, $[\alpha]_D = 15,6^\circ$ 20°C -on mérve. (A szakkönyvekben a tiszta koniin fajlagos forgatóképessége ugyanennyi.)

Wolffenstein [24,25] és más kutatók rámutattak, hogy a koniin fajlagos forgatóképességére szinte minden vizsgálatnál eltérő értéket mértek, de nemcsak a fajlagos forgatóképesség, hanem a sűrűség is különböző volt, és az egyes minták feltehetően nem azonos kémiai összetételűek. Kritizálták Ladenburg eredményeit, és valószínűsítették, hogy sem a természetes, sem a szintetikus d-koniin nem volt tiszta – ezért mért Ladenburg alacsony fajlagos forgatóképességet. Wolffenstein a Merck vállalat által rendelkezésére bocsájtott koniinnintát vizsgálta, melyből frakcionált desztillációval 4 frakciót ($165\text{--}173^\circ\text{C}$) különített el. Azt tapasztalta, hogy a forráspont emelkedésével nőtt a fajlagos forgatóképesség. A $165\text{--}169^\circ\text{C}$ forráspontú frakcióból jól kristályosodó savanyú borkósavas sót választott le, és a sóból leválasztott koniin bázis forráspontja $165,7\text{--}165,9^\circ\text{C}$ volt, fajlagos forgatóképessége $+15,7^\circ$. (Ladenburg hasonló módon rezolválta a racém koniint, a racém koniinnal kapott, optikailag aktív savanyú borkósavas sót átkristályosítva a d-koniin bázisra $+15,7^\circ$ értéket mért.) Wolffenstein a koniin savanyú borkósavas sójának anyalúgijából leválasztott bázist tovább vizsgálta, és frakcionált desztillációval három komponensre választotta szét. Ezek különböző koncentrációban tartalmazták a koniint, de nagyon magas fajlagos forgatóképességet mutattak. Feltételezte, hogy a koniinnint tartalmaz egy rokon alkaloidot kisebb koncentrációban, amely tercier amin szerkezetű. Ezért a koniinnintát salétromossavval reagáltatta, és mivel a képződő N-nitrozo-koniin nem oldódott a vizes oldatban, szűrővel el tudta távolítani, majd a savas oldat lúgosításával és a bázikus anyag desztillációjával izolált egy másik alkaloidot, amely $173\text{--}174^\circ\text{C}$ -on forrt, és az elemzés alapján N-metilkoninnek bizonyult, vagyis a tercier amin helyesen feltételezte. Meghatározta az új anyag sűrűségét és fajlagos forgatóképességét.

Wolffenstein az N-metilkonin szerkezetét szintézissel is igazolta: koniint vizes oldatban zárt csőben reagáltatott kálium-me-

til-szulfáttal vízfürdőn, és az N-metilézési reakció 70 óra melegítés után végbement. A kapott terméket forráspont és fajlagos forgatóképesség alapján azonosította. A polarimetriás mérések alapján Wolffenstein számítása szerint a Merck-féle koniin 95% koniint és 5% N-metilkoniint tartalmaz. A Planta és Kekulé által leírt N-metilkonin szerkezetét kétségbe vonta, mivel a közölt elemáanalízis-értékek pontatlanok.

Wolffenstein közölte a koniin sósavas sójának, hidrogén-bromidos sójának, savanyú borkósavas és hidrogén-jodidos sójának előállítását, és meghatározta a sók olvadáspontját. A sósavas sóból platina-kloriddal a koniin $\times\text{HCl}$ -platina-tetraklorid kettős előállításáról is beszámolt. A só elemáanalízisekor vizsgálta a kristályvízzel kristályosodó és a vízmentes kettős sókat. Korábban több kutató, Ladenburg is ezt a kettős sót olajos állapotban kapta, nem sikerült a kristályosítása.

Passon [26] már Wolffenstein vizsgálatai előtt beszámolt arról, hogy a koniint kálium-metil-szulfáttal reagáltatta 100°C hőmérsékleten 19 órán át. A változatlan koniinnal salétromossavval N-nitrozo-koniint állított elő, és ezt a vizes oldatból étérrel extrahálta. A nyers N-metilkonin desztillációval tisztította. Az elemáanalízis alapján $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}$ összetételt kapott. A sósavas só előállítását, megmérte az olvadáspontját és az elemáanalízist is elvégezte. A sósavas sóból platina-kloriddal jól kristályosodó N-metilkonin-platina-klorid kettős sót preparált.

Ladenburg [23] 1894-ben gyorsan reagált Wolffenstein dolgozatára, és egészen tiszta 2-metilpiridinnel ismételte meg a szintézist. 700 g 2-metilpiridin sósavas sóból higany (II)-kloriddal leválasztotta a kettős sót, melyet kristályosítással tisztított, így 465 g tiszta 2-metilpiridint kapott. A paraldehiddel történő kondenzációs reakcióban a nyers terméket desztillációval (fp: $186\text{--}191^\circ\text{C}$) tisztította, és 38 g tiszta 2-propenilpiridint kapott. A nátriumos, etil-alkoholos redukcióval 30 g (fp: $165\text{--}169^\circ\text{C}$) racém koniin keletkezett. Ebben a közleményben Ladenburg [27] az inaktív koniinnal bevezette a racém jelölést, a (+)-koniint pedig d-koniinnak nevezte. Emil Fischer egy szénhidrátokkal foglalkozó cikkében kritizálta Ladenburg koniinszintézisét, és hiányolta a szintetikus koniin karakterizálását, mivel úgy vélte, hogy a desztillációval kapott termék annak ellenére sem tiszta, hogy Ladenburg az elemáanalízisre elfogadható értéket közölt. Ladenburg szerint ez tévedés volt, mivel a szintetikus 2-propilpiperidinből leválasztotta a kettős sót kadmium-jodiddal, és ezt többször átkristályosította. A racém koniinnal savanyú borkósavas sót képzett, amelyet kétszer átkristályosított (olvadáspont: $55\text{--}57^\circ\text{C}$). A d-koniin forráspontja $167,7^\circ\text{C}$, a fajlagos forgatóképesség, $[\alpha]_D = +18,3^\circ$ volt 23°C -on. Ladenburg szerint a magas fajlagos forgatóképesség izokoniin-szennyezéssel magyarázható.

A következő évben [27] Ladenburg a racém koniin szétválasztásával kapcsolatban újra megvizsgálta a balra forgató l-izomer tisztítását, de a kapott izomer fajlagos forgatóképessége sokkal alacsonyabb volt, mint a d-izomeré. Bizonyítani akarta, hogy ha a két izomer azonos mennyiségűt összekeveri, a forgatóképesség nulla lesz. Összehasonlította a tiszta d-izomer és a racém vegyület fizikai kémiai tulajdonságait. Korábban tapasztalta, hogy a sósavas sók olvadáspontjában jelentős az eltérés, és a bázisok refrakcióját meghatározva szintén eltérő értékeket mért. A bázisok vízben való oldhatósága viszont majdnem azonos volt.

1906-ban további vizsgálatokat végzett [28] a d-koniin magas forgatóképességével kapcsolatban. Bizonyította, hogy ezt az izokoniin-szennyezés okozta, mivel a 2-propenilpiridin szintézise során a reakció magas hőmérséklete miatt 4-propenilpiridin is keletkezik. Az izomerizáció végbemegy piperidinváz esetén is, a



tiszta izokoniinból 300 °C-on d-koniin képződik. Ezért kidolgozott egy új koniinszintézist, melyben a C2-szubsztituált piridin szintézisét alacsonyabb hőmérsékleten hajtotta végre. A szintézis során a 2-metilpiridint frakcionált desztillációval tisztította, majd vizes oldatban ekvimoláris acetaldehiddel reagáltatta 150 °C-on autoklávban. A nem reagált 2-metilpiridint és az acetaldehidet vízgőzdesztillációval távolította el, és a terméket (2-(β-hidroxi-propil)-piridin) frakcionált desztillációval nyerte. Alacsony (5–7%) hozamot kapott az átalakult 2-metilpiridinre számolva. A kapott szekunder alkoholt sósavval melegítette 185 °C-on, és ekkor a hidroxilcsoportot klóratommal helyettesítette. Ezt a vegyületet tisztítás nélkül redukálta fémnátriummal etanolban forralva, és megkapta a szintetikus racém koniint. A d-izomer előállítását a korábban közölt eljárással végezte, a d-koniin savanyú borkősavas sóját kétszer átkristályosította vízből, majd leválasztotta lúggal a d-koniin bázist. A fajlagos forgatóképességre 19° értéket mért, amit szintén a 4-szubsztituált izomer- (izokoniin) szennyezéssel magyarázott. Miután korábban megoldotta az izokoniin-szintézist és a d-izomer előállítását d-borkősavval, az izokoniin fajlagos forgatóképességét kb. 4 fokkal magasabbnak mérte. A két vegyület savanyú borkősavas sóinak az olvadáspontja azonos, 54–55 °C, abban viszont különbözik a két anyag, hogy az izokoniinból platina-kloriddal jól kristályosodó kettős só (o. p.: 174 °C) kapható, míg a d-koniinból ez a kettős só nem kristályosítható.

Ladenburg vizsgálatai szerint az izokoniin lúg hozzáadása nélkül 290 °C-on izomerizálható és d-koniin képződik. Ekkor a fajlagos forgatóképesség csökken, $[\alpha]_D = +16,45^\circ$ (20 °C), vagyis majdnem tiszta d-koniin keletkezik. Ezt a vegyületet 290–300 °C-ra melegítve 8 órán át, majd a bázist desztillációval tisztítva a d-koniin fajlagos forgatóképessége, $[\alpha]_D = +16,67^\circ$ -nak adódik. A tiszta d-koniint 300 °C-ra hevítve nem történik változás, azaz nincs racemizáció. Ladenburg az új koniinszintézis során (1906) a kísérleteihez használt 2-metilpiridint (α-pikolin) kőszénkárányból nyerte desztillációval. A piridint és a 2-metilpiridint a piridinbázisok sósavas sójából higany(II)-kloriddal képződő kettős sók frakcionált kristályosításával választotta el.



IRODALOM

- [1] K. T. Finley: Ladenburg and the cup of hemlock. *Chemistry* (1968) 41, 18–21.
- [2] T. A. Henry: *The plant alkaloids*. 4th edition Churchill Ltd. London, 1949, 13–17.
- [3] T. Reynolds: Hemlock alkaloids from Socrates to poison aloes. *Phytochem.* (2005) 66, 1399–1406.
- [4] H. Hotti, H. Rischer: The killer of Socrates: Coniine and related alkaloids in the plant kingdom. *Molecules* (2017) 22, 1962.
- [5] A. Giseke: Über das wirksame Princip des Schierlings Conium maculatum. *Arch. Pharm.* (1827) 20, 97–111.
- [6] J. Schorm: Beitrag zur Kenntniss des Coniins und seiner Verbindungen. *Berichte* (1881) 14, 1765–1769.
- [7] J. Blyth: Über die Zusammensetzung und die Zeretzungsproducte des Coniins. *Ann. Chem. Pharm.* (1849) 70,73–91.
- [8] A. Planta, A. Kekulé: Beiträge zur Kenntniss zur einiger flüchtiger Base. *Ann. Chem. Pharm.* (1854) 89,129–156.
- [9] E. W. Warnhoff: When piperidine was a structural problem. *Bull. Hist. Chem.* (1998) 22, 29–34.
- [10] A. Ladenburg: Synthese des Piperidins und seiner Homologen. *Berichte* (1884) 17, 388–391.
- [11] A. Ladenburg: Piperidin aus Pentamethylendiamin. *Berichte* (1885) 18, 3100–3102.
- [12] A. W. Hofmann: Einwirkung der Wärme auf die Ammoniumbasen. *Berichte* (1881) 14, 705–713.
- [13] A. W. Hofmann: Zur Kenntnis des Coniins. *Berichte* (1884) 17, 825–833.
- [14] A. W. Hofmann: Zur Kenntniss der Coniin gruppe. *Berichte* (1885) 18, 109–131.
- [15] A. Ladenburg: Methode zur Synthese in der Pyridinreihe. *Berichte* (1883) 16, 1410–1411.
- [16] A. Ladenburg: Über Pyridin- und Piperidinbasen. *Justus Liebig's Annalen der Chemie* (1888) 247, 1–98.
- [17] A. Ladenburg: Versuche zur Synthese des Coniins. *Berichte* (1886) 19, 439–441.
- [18] A. Ladenburg: Synthese der activen Coniin. *Berichte* (1886) 19, 2578–2583.
- [19] A. Ladenburg: Ueber das spezifische Drehungsvermögen der Piperidinbasen. *Berichte* (1886) 19, 2584.
- [20] A. Ladenburg: Ueber das spezifische Drehungsvermögen der Piperidinbasen.II. *Berichte* 1886, 19, 2975–2977.
- [21] A. Ladenburg: Nachtrag zu der Mitheilung über die Synthese der activen Coniin. *Berichte* (1889) 22, 1403–1404.
- [22] A. Ladenburg: Ueber reines d-Coniin. *Berichte* 1894, 27, 858–859.
- [23] A. Ladenburg: Ueber reines d-Coniin. *Berichte* (1894) 27, 3062–3066.
- [24] R. Wolfenstein: Ueber Conium-Alkaloids. *Berichte* (1894) 27, 2611–2615.
- [25] R. Wolfenstein: Ueber Coniin. *Berichte* (1894) 27, 2615–2621.
- [26] M. Passon: Ueber Alkylirungen secundärer und primärer Basen mit alkylschwefelsaurem Kalium. *Berichte* (1891) 24, 1678–1682.
- [27] A. Ladenburg: Ueber r-Coniin. *Berichte* (1895) 28, 163–165.
- [28] A. Ladenburg: Ueber das Isoconiin und die Synthese des Coniins. *Berichte* (1906) 39, 2486–2491.



A CHEMISTRY EUROPE
TAGJAI

