

## 76. C. Schotten: Beitrag zur Kenntniss des Piperidins.

[Aus der chem. Abtheilung des physiol. Instituts zu Berlin.]

Vorgetragen in der Sitzung vom 13. Februar vom Verfasser.

(Eingegangen am 27. Februar.)

Aus der im vorigen Jahre in diesen Berichten veröffentlichten Untersuchung A. W. Hofmann's über das Piperidin weiss man, dass das Methylpiperidin sich mit Jodmethyl zu einer krystallisirten Verbindung vereinigt, welche bei der Behandlung mit Silberoxyd in eine Ammoniumbase übergeht, die ihrerseits in der Wärme in Wasser und das flüchtige Dimethylpiperidin zerfällt; dass weiter das Dimethylpiperidin sich neuerdings mit den Elementen des Methylalkohols zu einer Ammoniumbase verbindet, die sich in der Wärme in Wasser, Trimethylamin und den Kohlenwasserstoff Piperylen spaltet. In derselben Abhandlung ist gezeigt worden, dass die aus Aethylpiperidin und Jodmethyl und nachherige Behandlung mit Silberoxyd hergestellte Ammoniumbase beim Erhitzen nicht in Methyl-Aethylpiperidin und Wasser zerfällt, sondern in Methylpiperidin, Aethylen und Wasser. Um zu erfahren, wie sich Ammoniumbasen anderer substituirt Piperidine in der Wärme verhielten, habe ich das Amyl- und das Benzylpiperidin der Behandlung mit Jodmethyl unterworfen und gefunden, dass die resultirenden Ammoniumbasen in der Wärme nicht wie das Aethylderivat in Methylpiperidin und einen Kohlenwasserstoff zerfallen, sondern dass sowohl das Methylamyl-, wie das Methylbenzylpiperidin unzersetzt flüchtige Basen sind, welche sich wieder mit Jodmethyl zu krystallisirten Verbindungen vereinigen. Ich habe ferner gefunden, dass die Dimethylbenzylammoniumbase in der Wärme in Wasser, Dimethylbenzylamin und Piperylen zerfällt.

Hrn. Professor Hofmann, der mir die Bearbeitung dieses Gebietes freundlichst überlassen hat, spreche ich hier meinen Dank aus.

### Amylpiperidin.

Das Amylpiperidin ist schon von Cahours<sup>1)</sup>, und zwar aus Piperidin und Amyljodid dargestellt worden. Ich stellte es durch kurze Digestion von Piperidin, Amylbromid und wässriger Kalilauge her. Es ist ein farbloses Liquidum, im Geruch dem Amylamin ähnlich, leichter als Wasser und in diesem kaum löslich. Als Siedepunkt fand ich bei 188°, Cahours giebt 186° an. Die Platinbestimmung des bei 100° getrockneten Platindoppelsalzes ergab 27.06 pCt. Platin, die Theorie verlangt 27.29 pCt.<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Cahours, Ann. Chim. Phys. [3] XXXVIII, 76.

<sup>2)</sup> In allen in dieser Arbeit vorkommenden Berechnungen ist das Atomgewicht des Platins noch zu 197 angenommen.

## Methylamylpiperidin.

Das Amylpiperidin vereinigt sich mit Jodmethyl unter starker Erwärmung zu einer harten, krystallinischen Masse. Das Methylamylpiperilylammoniumjodid krystallisirt aus heissem, absolutem Alkohol beim Erkalten fast vollständig in derben Prismen wieder aus. Der Rest kann aus den Mutterlaugen durch Aether gefällt werden. Der Schmelzpunkt des Jodids liegt bei 195°. Bei der Analyse wurden die folgenden Werthe erhalten:

	Berechnet für		Gefunden		
	$C_5H_{10}N \cdot C_5H_{11} \cdot CH_3J$				
$C_{11}$	132	44.44	44.54	—	pCt.
$H_{24}$	24	8.42	8.30	—	»
N	14	4.38	—	—	»
J	127	42.76	—	42.69	»
	297	100.00			

Das Destillationsprodukt der aus dem Jodid mittels Silberoxyd hergestellten Ammoniumbase löste sich fast vollständig in Salzsäure. Eine geringe Menge Amylen, die sich durch den Geruch bemerkbar machte, wurde der salzsauren Lösung durch Aether entzogen. Die aus ihrer Salzlösung durch Kali in Freiheit gesetzte Base begann bei etwa 120° zu destilliren; das Thermometer stieg dann rasch bis über 190°. Der Siedepunkt des Methylamylpiperidins liegt zwischen 190 und 193°. Die neue Base ist wenig löslich in Wasser und specifisch leichter als dieses; sie riecht mehr ammoniakalisch, als das Amylpiperidin. Ihr salzsaures Salz ist durchaus verschieden von dem des Amylpiperidins, leicht schmelzbar und sehr hygroskopisch. Auch das Platinsalz unterscheidet sich scharf von dem des Amylpiperidins; es ist schwieriger in Wasser löslich; bei etwa 100° wird es weich; im Capillarrohr schmilzt es bei 140° zu einer klaren Flüssigkeit. Unter Wasser schmilzt es schon weit unter 100°. Die Analyse des Platinsalzes ergab das folgende Resultat. Zur zweiten Platinbestimmung war das Salz 4 Stunden bei 100—115° getrocknet worden und im geschmolzenen Zustand; zur ersten Platinbestimmung und zur Verbrennung war es *in vacuo* über Schwefelsäure getrocknet worden.

	Berechnet für		Gefunden		
	$C_5H_9N \cdot C_5H_{11} \cdot CH_3 \cdot HClPtCl_2$				
$C_{11}$	132	35.20	35.02	—	pCt.
$H_{24}$	24	6.40	6.54	—	»
N	14	3.73	—	—	»
$Cl_3$	106.5	28.40	—	—	»
Pt	98.5	26.27	—	26.14	26.27 »
	375	100.00			

Das Methylamylpiperidin lässt sich mit rauchender Salzsäure im geschlossenen Rohr erhitzen, ohne sich zu verändern. Erhitzt man das trockne, salzsaure Salz im Salzsäurestrom, so zerfällt es zum Theil. Es destillirte ein Kohlenwasserstoff über und eine gewisse Menge von salzsaurem Salz. Die aus dem Salzgemisch, welches übergegangen und im Destillationsgefäß zurückgeblieben war, in Freiheit gesetzte Base begann schon bei  $100^{\circ}$  zu destilliren; die letzten Antheile gingen bei  $190^{\circ}$  über und enthielten, nach dem Ansehen und Verhalten des Platinsalzes, noch Methylamylpiperidin; der niedrig siedende Theil enthielt Methylpiperidin und etwas Piperidin. Um Piperidin neben Substitutionsprodukten, wie Methylpiperidin, nachzuweisen, behandelt man zweckmässig die zu untersuchende Base mit verdünnter Säure und Kaliumnitrit. Piperidin geht dabei in das weiter unten eingehender besprochene Nitrosopiperidin über, welches sich aus verdünnter, saurer Lösung durch Aether extrahiren lässt und an dem eigenthümlichen Geruch leicht erkannt werden kann.

Mit Jodmethyl verbindet sich das Methylamylpiperidin unter schwacher Erwärmung zu einem krystallinischen Additionsprodukt.

### Benzylpiperidin.

Benzylchlorid wirkt heftig auf Piperidin ein. Setzt man nach beendigter Reaktion Wasser zu dem Einwirkungsprodukt, so scheidet sich das Benzylpiperidin als Oel an der Oberfläche ab. Es ist leichter als Wasser und in diesem fast gar nicht löslich; es siedet bei  $245^{\circ}$ . Der Geruch ist der der Benzylverbindungen und zugleich schwach ammoniakalisch. Die Analyse des schwer löslichen Platindoppelsalzes ergab folgende Werthe:

	Berechnet für		Gefunden	
	$C_5H_{10} \cdot N \cdot C_7H_7 \cdot HCl \cdot ptCl_2$			
$C_{12}$	144	37.80	38.04	— pCt.
$H_{18}$	18	4.72	5.01	— »
N	14	3.68	—	— »
$Cl_3$	106.5	27.95	—	— »
Pt	98.5	25.85	—	25.63 »
	<u>381</u>	<u>100.00</u>		

### Methylbenzylpiperidin.

Das Benzylpiperidin vereinigt sich mit Jodmethyl unter Erwärmung. Das entstehende Ammoniumjodid krystallisirt aus heissem, absolutem Alkohol beim Erkalten in derben Prismen. Beim Erhitzen über den Schmelzpunkt ( $145^{\circ}$ ) zersetzt es sich unter Entwicklung von Benzyljodid. Die Analyse ergab die für die Formel  $C_5H_{10} \cdot N \cdot C_7H_7 \cdot CH_3J$  berechneten Zahlen:

	Berechnet		Gefunden		
C <sub>13</sub>	156	49.21	49.16	48.97	— pCt.
H <sub>20</sub>	20	6.31	6.99	6.59	— »
N	14	4.42	—	—	— »
J	127	40.06	—	—	39.95 »
	317	100.00			

Durch Silberoxyd wird das Jodid in eine Ammoniumbase verwandelt, die mit Platinchlorid ein schwerlösliches Doppelsalz bildet. Das letztere enthielt 24.72 pCt. Platin; die Theorie fordert 24.94 pCt. In der Hitze zerfällt die Ammoniumbase in Wasser und das flüchtige Methylbenzylpiperidin. Dasselbe siedet ungefähr bei derselben Temperatur wie das Benzylpiperidin (245°) und gleicht ihm auch in mancher andern Eigenschaft. Seine Zusammensetzung wurde durch die Analyse des gut krystallisirten Platinsalzes festgestellt.

	Berechnet		Gefunden		
	für C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> N C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> . C H <sub>3</sub> . H Cl pt Cl <sub>2</sub>				
C <sub>13</sub>	156	39.49	39.02	—	— pCt.
H <sub>20</sub>	20	5.06	5.38	—	— »
N	14	3.54	—	—	— »
Cl <sub>3</sub>	106.5	26.97	—	—	— »
Pt	98.5	24.94	—	24.56	24.60 »
	395	100.00.			

In ganz geringer Menge entstand bei der Destillation der Ammoniumbase Benzylalkohol und eine niedrig siedende Base, wahrscheinlich Methylpiperidin.

Mit Jodmethyl verbindet sich die neue Base unter nur schwacher Erwärmung. Das Jodid lässt sich aus heissem Alkohol umkrystallisiren. Ueber den Schmelzpunkt erhitzt entwickelt es, wie das oben beschriebene Homologe, Benzyljodid. Die Formel C<sub>5</sub>H<sub>9</sub> . N . C<sub>7</sub>H<sub>7</sub> . CH<sub>3</sub> . CH<sub>3</sub>J verlangt 38.37 pCt. Jod; gefunden wurden 38.35 pCt. Die aus dem Jodid mittelst Silberoxyd hergestellte Ammoniumbase zersetzt sich unter dem Einflusse erhöhter Temperatur. Unter den Destillationsprodukten wurde mit Bestimmtheit Piperylen nachgewiesen durch Ueberführen in das bei 114.5° schmelzende Tetrabromid C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>Br<sub>4</sub>. Die neben Piperylen übergegangene Base wurde in Salzsäure gelöst und mit Platinchlorid versetzt. Nachdem sich zuerst ein Salz ausgeschieden, welches, nach der Analyse zu urtheilen, grösstentheils aus dem Doppelsalz des Methylbenzylpiperidins bestand (es enthielt 25.33 pCt. Pt.), setzte sich aus den Mutterlaugen bei längerem Stehen ein zweites gut krystallisirtes Salz ab, welches nach der Platinbestimmung das Benzyl dimethylamin enthielt. Es wurden 28.59 und 28.41 pCt. Platin gefunden, während die Theorie 28.89 pCt. verlangt. In geringer Menge war wiederum Benzylalkohol nachweisbar.

## Nitrosopiperidin.

Durch Destillation der Nitrosoverbindung des dem Piperidin homologen Coniins mit Phosphorsäureanhydrid hat Wertheim<sup>1)</sup> den Kohlenwasserstoff Conylen erhalten. Derselbe Autor hat das von Cahours zuerst beobachtete Nitrosopiperidin durch Einwirkung von salpetriger Säure auf Piperidin dargestellt und eingehend untersucht, von einer Behandlung mit Phosphorsäureanhydrid aber in diesem Fall nichts mitgeteilt. Da Wertheim, nach der Angabe der Siedetemperatur zu urtheilen, das Nitrosopiperidin nicht im ganz reinen Zustand in Händen hatte, habe ich dasselbe nochmals dargestellt und der Einwirkung wasserentziehender Mittel ausgesetzt; ich habe dabei gefunden, dass sowohl beim Erhitzen mit Phosphorsäureanhydrid als mit Chlorzink nur Spuren von Piperylen gebildet werden, dass die Masse aber grösstentheils verharzt. — Fast die theoretische Ausbeute an Nitrosopiperidin erhält man durch Aufkochen einer verdünnten salzsauren oder schwefelsauren Lösung von Piperidin mit etwas mehr als der berechneten Menge Kaliumnitrit. Die so dargestellte Verbindung ist ein schwach gelb gefärbtes, aromatisch riechendes Liquidum, welches bei 218<sup>o</sup> siedet. In concentrirter Salzsäure löst sich das Nitrosopiperidin, wird aber durch Wasser wieder gefällt; es ist specifisch schwerer als Wasser. Mit Säuren im geschlossenen Rohr erhitzt und bei der Behandlung mit Natriumamalgam zerfällt es in Piperidin und salpetrige Säure, resp. Piperidin und Ammoniak. Wertheim zerlegte es durch Erhitzen in Salzsäuregas in Piperidin und NOCl, durch Behandlung mit Zink und Salzsäure in Piperidin und Ammoniak. Ich habe bei der Behandlung mit Natriumamalgam neben den erwähnten Produkten in geringer Menge mit Wasserdämpfen flüchtige, bei 58<sup>o</sup> schmelzende Krystalle erhalten, die noch basische Eigenschaften hatten. Zu einer Untersuchung der Substanz reichte die Menge nicht aus.

## Piperylurethan.

Lässt man Chlorkohlensäureäther zu Piperidin tropfen, so bildet sich unter bedeutender Wärmeentwicklung neben salzsaurem Piperidin das Urethan. Man scheidet das letztere durch Wasser aus dem Reaktionsgemisch ab. Es ist ein farbloses Liquidum, welches bei 211<sup>o</sup> unzersetzt siedet; es ist schwerer wie Wasser und darin fast unlöslich. Aus einer Lösung in concentrirter Salzsäure wird es durch Wasserezusatz wieder ausgeschieden. Es lässt sich mit concentrirter Salzsäure und mit concentrirter Kalilauge kochen, ohne Zersetzung zu erleiden; mit Salzsäure im geschlossenen Rohr auf etwa 100<sup>o</sup> erhitzt, zerfällt es in Piperidin, Kohlensäure und Chloräthyl. Bei der Behandlung mit

<sup>1)</sup> Ann. Chem. Pharm. 123, 157; 130, 269.

Ammoniak und mit Piperidin liefert es die in Wasser leicht löslichen Harnstoffe.

Die Analysen lieferten das folgende Resultat:

	Berechnet		Gefunden	
	für $C_5H_{10}N \cdot COOC_2H_5$			
C <sub>8</sub>	96	61.15	60.99	60.67 pCt.
H <sub>15</sub>	15	9.55	9.62	9.84 »
N	14	8.92	—	— »
O <sub>2</sub>	32	20.38	—	— »
	157	100.00.		

Ich hoffte, durch Erhitzen des Piperylurethans mit Phosphorsäureanhydrid, analog der bei andern Urethanen verlaufenden Reaktion, Alkohol abzuspalten und so zu einem Cyanat des Radikals  $C_5H_9$  zu gelangen; allein dieser Körper entsteht nicht, das Gemisch verharzt beim Erhitzen sehr bald vollständig<sup>1)</sup>. Das Urethan hat einen schwach bitteren, adstringirenden Geschmack und einen angenehmen Geruch; ein in hohem Grade unangenehmer, intensiver Geruch haftet Einem dagegen nach dem Arbeiten mit diesem Körper an den Händen und in den Kleidern. Das Urethan wirkt nicht oder wenig giftig. Ein Kaninchen vertrug ohne Nachtheil 6 g, welche ihm in einem Zeitraum von fünf Tagen in den Magen eingegeben wurden. Ein Theil des Urethans scheint unverändert durch den Organismus zu gehen; als ich den eingedampften Harn mit Salzsäure im geschlossenen Rohr erhitzt hatte, entwich beim Öffnen ein mit grüner Flamme brennendes Gas, wohl Chloräthyl, und aus der salzsauren Lösung wurde durch Alkali eine brennbare, piperidinähnlich riechende Base abgeschieden. Ich habe vor, den Versuch mit einem andern Derivat des Piperidins, dem Benzoylpiperidin oder dem Piperin zu wiederholen.

#### Acetyl- und Oxalylpiperidin.

Von Verbindungen des Piperidins mit Säureradikalen hat Cahours (loc. cit.) das Benzoyl- und das Cuminylpiperidin beschrieben. Ich habe noch das Acetyl- und das Oxalylpiperidin dargestellt. Ersteres, aus Piperidin und Acetylchlorid gewonnen, ist ein bei 224° siedendes Liquidum, mit Wasser in jedem Verhältniss mischbar und daher nur schwierig vollständig davon zu befreien. Zur Darstellung des Oxalylpiperidins wurden äquivalente Mengen Piperidin und Oxalsäureäthyläther mit einander erhitzt und das Reaktionsprodukt der Destillation unterworfen.

Das Oxalylpiperidin siedet oberhalb 360°; es erstarrt in der Kälte, nach dem Pressen zwischen Fliesspapier krystallisirt es aus

<sup>1)</sup> Ich beabsichtige den analogen Versuch mit dem Urethan des Coniins auszuführen.

Aether in Nadeln, die bei  $90^{\circ}$  schmelzen. Es ist in Wasser, Alkohol und Aether sehr leicht löslich, unlöslich in concentrirter Alkalilauge.

Bei der Analyse wurden folgende Werthe erhalten:

	Berechnet für $(C_5H_{10}N \cdot CO)_2$		Gefunden
$C_{12}$	144	64.29	64.32 pCt.
$H_{20}$	20	8.93	9.16 »
$N_2$	28	12.50	— »
$O_2$	32	14.28	— »
	224	100.00.	

#### Ueberführung des Piperidins in Pyridin.

Durch Erhitzen einer concentrirten, wässrigen Lösung von salzsaurem Piperidin mit Brom im geschlossenen Rohr hat A. W. Hofmann <sup>1)</sup> einen Körper von der Formel  $C_5H_3Br_2(OH)N$  dargestellt, welcher sich vom Pyridin ableiten lässt, aber durch Bromiren des Pyridins nicht erhalten werden kann. Aus dem Pyridin entsteht unter der erschöpfenden Einwirkung des Broms, wie Hofmann bei derselben Gelegenheit gezeigt hat, das Dibrompyridin,  $C_5H_3Br_2N$ . W. Königs <sup>2)</sup> hat Pyridin durch längeres Erhitzen von Piperidin mit concentrirter Schwefelsäure auf  $300^{\circ}$  erhalten. Ich bin in der von Hofmann angedeuteten Richtung vorgegangen und habe durch Behandeln von trockenem salzsaurem Piperidin mit Brom das oben erwähnte Dibrompyridin erhalten. Hat man das trockne Salz in Quantitäten von etwa 2 g mit Brom, und zwar so, dass 10 Atome Brom auf ein Molekül Piperidin kommen, 4 Stunden im geschlossenen Rohr auf etwa  $180^{\circ}$  erhitzt, so entweichen beim Oeffnen des Rohrs Ströme von Bromwasserstoff. Bringt man nun den Röhreninhalt mit Wasser in einen Kolben und leitet einen Strom von Wasserdampf durch die saure Lösung, so geht, nachdem etwa überschüssig angewendetes Brom ausgetrieben ist, das Dibrompyridin mit den Wasserdämpfen über, um schon im Kühler krystallinisch zu erstarren. Die übrigbleibende saure Lösung enthält nur geringe Mengen einer basischen, nach Pyridin riechenden Materie. Ich habe trotzdem aus 2 g Piperidin nicht mehr als ein halbes Gramm reinen, aus Alkohol umkrystallisirten Dibrompyridins erhalten; ich vermuthe, dass ein Theil des Körpers sich mit der Bromwasserstoffsäure verflüchtigt; denn auch wenn man ihn aus dem Pyridin darstellt, bleibt die Ausbeute weit hinter der von der Theorie angedeuteten zurück.

<sup>1)</sup> Diese Berichte XII, 984.

<sup>2)</sup> Diese Berichte XII, 2341.