

126. C. Schotten: Ueber die Oxydation des Piperidins.

[Aus der chemischen Abtheilung des physiologischen Instituts zu Berlin.]

(Vorgetragen in der Sitzung vom 26. Februar vom Verfasser.)

Vor einigen Monaten¹⁾ habe ich gezeigt, dass das Coniin in der Form seines Urethans bei der Behandlung mit rauchender Salpetersäure zu einer Säure von der Formel $C_7H_{15}O_2N$ oxydirt wird, welche, wenn man für das Coniin eine ringförmige Structur annimmt, nur unter Zerreißung des Ringes entstanden sein kann, da sie so viele Wasserstoffatome enthält, wie eine Säure mit sieben Kohlenstoffatomen überhaupt enthalten kann. Daraus, dass aus dem Coniin eine Säure von der angegebenen Zusammensetzung entstanden war, ging unmittelbar hervor, dass das Coniin kein Propyl-, sondern entweder ein Aethylmethyl- oder ein Trimethylhydropyridin sei. Für die Säure möchte ich nachträglich den Namen Coniinsäure vorschlagen.

Obwohl nun das Piperidin seinem ganzen chemischen Verhalten nach ein wahres Homologon des Coniins ist, so war nicht vorauszu- sehen, wie es sich bei derselben Behandlung mit Salpetersäure verhalten würde, zumal es bisher nur zu Pyridin oxydirt worden ist, welche Umsetzung Königs²⁾ unter der Einwirkung der concentrirten Schwefelsäure, ich³⁾ unter der Einwirkung des Broms vollzog. Es hat sich herausgestellt, dass das Piperidin, in der Form seines Urethans mit rauchender Salpetersäure oxydirt, eine ebenfalls vollkommen gesättigte Amidosäure, $C_4H_9O_2N$, liefert, welche sich von der Coniinsäure durch den Atomcomplex C_3H_6 unterscheidet, ebenso wie das Piperidin vom Coniin durch den Mindergehalt von C_3H_6 differirt. Auch beim Piperidin ist also ein Kohlenstoffatom aboxydirt worden; ein Verlauf, der bei der Annahme eines vollkommen symmetrischen, ringförmigen Piperidins auffallen muss, der aber vielleicht dadurch erklärt wird, dass zunächst intermediäre Produkte entstehen, welche die Oxydation in der angegebenen Weise vermitteln. Solche intermediäre Oxydationsprodukte werde ich nachher in der That zu beschreiben haben.

Piperidinsäure, $C_4H_9O_2N$.

Lässt man rauchende Salpetersäure unter guter Abkühlung in das früher von mir⁴⁾ beschriebene Piperylurethan tropfen und gießt die salpetersaure Lösung dann in Wasser, so scheidet sich eine ölige

1) Diese Berichte XV, 1947.

2) Diese Berichte XII, 2341.

3) Diese Berichte XV, 427.

4) Diese Berichte XV, 425.

Säure aus. Eine weitere Menge der Säure kann der Lösung durch Aether entzogen werden. Diese Säure enthält noch den äthylirten Ameisensäurerest. Erhitzt man sie mit concentrirter Salzsäure im geschlossenen Rohr über 100°, so spaltet sie Kohlensäure und das Aethyl als Chloräthyl ab und die salzsaure Lösung enthält die Piperidinsäure. Zur Reindarstellung dampft man die salzsaure Lösung ein, nimmt den Rückstand in wenig Wasser auf, filtrirt und versetzt das Filtrat mit Alkohol und etwas Platinchlorid. Nach eintägigem Stehen hat sich gewöhnlich etwas Platinsalmiak ausgeschieden. Das Filtrat dieses Niederschlages wird durch Schwefelwasserstoff von Platin befreit und eingedampft. Nunmehr scheidet sich bei fast vollständigem Verdampfen des Lösungsmittels das salzsaure Salz der Piperidinsäure in derben Prismen aus, welche zwischen Fliesspapier abgepresst und bei 100° getrocknet, zur Analyse geeignet sind. Die Analyse lieferte das folgende Resultat:

	Ber. für C ₄ H ₉ O ₂ N . HCl		Gefunden		
C ₄	48	34.41	34.36	—	pCt.
H ₁₀	9	7.17	7.25	—	»
O ₂	32	22.94	—	—	»
N	14	10.03	—	—	»
Cl	35.5	25.45	—	25.06	»

139.5.

Das Chlorhydrat ist etwas hygroscopisch, leicht löslich in Wasser und Alkohol. Lässt man eine concentrirte wässrige Lösung mit Platinchlorid versetzt einige Zeit stehen, so scheidet sich das Platindoppelsalz in grossen, glänzenden Prismen aus. Dieses Salz enthielt, bei 100° bis zum constanten Gewicht getrocknet, 31.87 pCt. Platin. Die Formel (C₄H₉O₂N . HCl)₂ Pt Cl₄ verlangt 31.88 pCt. — Die Piperidinsäure besitzt keine giftigen Eigenschaften. Ein Kaninchen vertrug die grosse Gabe von 0.3 g, welche ihm auf einmal subcutan beigebracht wurde, ohne jede sichtbare Wirkung. — Die Ausbeute an Piperidinsäure ist nicht ebensogut, wie an der homologen Coniinsäure, da die Salpetersäure auf das Piperylurethan viel heftiger einwirkt.

Nitrodehydropiperylurethan, C₃H₇(NO₂)N . CO₂C₂H₅.

Als ich, um die Einwirkung der Salpetersäure zu mässigen, derselben Harnstoff zugesetzt hatte, erhielt ich nicht mehr die Piperidinsäure, sondern das oben genannte Nitroprodukt. Die Darstellung geschieht in der Weise, dass man in etwa 20 g, durch Aufkochen von Untersalpetersäure befreiter, Salpetersäure 5 g Harnstoff auflöst und tropfenweise 5 g Piperylurethan zugiebt. Wird die Lösung dann in Wasser gegossen, so scheidet sich die Nitroverbindung sofort kry-

stallinisch aus und zwar fast in der von der Theorie geforderten Menge. Sie lässt sich aus viel heissem Wasser und aus heissem Alkohol umkrystallisiren. In kaltem Wasser ist sie unlöslich, in kaltem Alkohol löst sie sich in erheblicher Menge. Aus beiden Lösungsmitteln fällt sie beim Erkalten je nach der Concentration in schwach gelb gefärbten Nadeln oder in Prismen, die bei 51.5° schmelzen. Die Analyse der in vacuo über Schwefelsäure getrockneten Substanz ergab das folgende Resultat. Da die Werthe für Wasserstoff etwas hoch ausgefallen waren, wurde die dritte Wasserstoffbestimmung, ohne Kohlenstoffbestimmung, mit 0.7 g Substanz ausgeführt.

Ber. für $C_8H_{12}N_2O_4$			Gefunden					
C_8	96	48	48.20	48.30	—	—	—	pCt.
H_{12}	12	6	6.62	6.50	6.17	—	—	»
N_2	28	14	—	—	—	14.33	14.28	»
O_4	64	32	—	—	—	—	—	»
	200	100.						

Das Nitrodehydrodiperylyurethan ist also aus dem Diperylyurethan in der Weise entstanden, dass von dem Radical-Diperylyl zwei Wasserstoffatome wegoxydirt worden sind und ein drittes Wasserstoffatom durch die Nitrogruppe ersetzt worden ist. Das Nitroprodukt ist sehr beständig gegenüber Säuren; es lässt sich ohne Veränderung mit rauchender Salzsäure, Eisessig und Essigsäureanhydrid kochen und mit verdünnter Salzsäure oder Eisessig im Rohr auf 160° erhitzen. Von rauchender Salzsäure wird es, im Rohr über 100° erhitzt, zersetzt. Das Rohr enthält Kohlensäure und Chloräthyl; daneben ist aber nicht das Nitrodehydrodiperidin zu erhalten. Vielmehr hat eine weitergehende Zersetzung stattgefunden, die Flüssigkeit hat sich geschwärzt und enthält nachweisbar Ammoniak und, dem Geruche nach zu urtheilen, Pyridin.

Gegenüber Alkalien ist das Nitrourethan sehr unbeständig. Es löst sich schon in der Kälte in Natronlauge und Ammoniak, aber auf Zusatz von Säure ist es aus der Lösung nicht wiederzugewinnen. Ich nehme daher an, dass unter der Einwirkung des Alkalis eine Trennung des Ringes am Stickstoffatom stattgefunden hat unter Wasserzufuhr, sodass ein Körper entstanden ist, der wegen des Wasserstoffs am Stickstoff sich in Säuren und wegen eines hinzugetretenen Hydroxyls in Alkalien löst. Werden die alkalischen Lösungen unter Wärmezufuhr oder in vacuo über Schwefelsäure eingedampft, so scheidet sich ein indifferentes, nicht näher untersuchtes Oel aus. Die alkalischen Lösungen sind, zumal beim Erwärmen, gelb gefärbt. Natriumamalgam löst den Körper unter Entwicklung von Ammoniak. Unter der Einwirkung von Zinn und Salzsäure geht der Körper ebenfalls leicht in Lösung, aber wieder unter Abspaltung von Ammoniak. Dampft man

die durch Schwefelwasserstoff von Zinn befreite Lösung unmittelbar ein, so bleibt neben Salmiak eine harzige Substanz zurück. Erhitzt man aber die noch zinnhaltige Lösung mit rauchender Salzsäure im geschlossenen Rohr über 100°, so wird Kohlensäure und Aethyl abgespalten und die salzsaure Lösung hinterlässt, von Zinn befreit und eingedampft, neben Salmiak, welcher durch absoluten Alkohol zu entfernen ist, das Salz einer neuen, öligen Base, wahrscheinlich Dehydripiperidin. Diese Base giebt, mit Alkali und Chloroform erhitzt, den intensiven Geruch der Isonitrile. Ich glaube, dass die, diese Reaktion liefernde, primäre Base erst durch die Einwirkung des Alkalis aus dem ursprünglich gebildeten Dehydripiperidin entstanden ist unter Wasserzufuhr in derselben Weise, wie ich es für die Lösung des Nitrourethans in Alkali annehme.

Bromhydroxylderivat des Nitrodehydropiperylurethans,
 $C_8H_7(NO_2)N \cdot HOBr \cdot CO_2C_2H_5$.

Wird zu einer Lösung des Nitrourethans in Eisessig in der Kälte Brom hinzugefügt, so wird dasselbe unter schwacher Erwärmung aufgenommen. Auf Zusatz von Wasser fällt aus der farblosen Lösung ein krystallinischer Körper, der sich in heissem Alkohol reichlich löst und beim Erkalten fast vollständig und zwar in Prismen wieder ausfällt. Der Schmelzpunkt dieses Körpers liegt bei 157°. Die Analyse zeigt, dass das Nitrodehydrourethan die Elemente der unterbromigen Säure aufgenommen hat. Es wurden folgende Werthe erhalten:

	Ber. für $C_8H_{13}BrO_5N_2$		Gefunden				
C ₈	96	32.32	32.20	32.29	32.63	—	pCt.
H ₁₃	13	4.38	4.33	4.82	4.70	—	»
Br	80	26.94	—	—	—	27.13	»
O ₅	80	26.93	—	—	—	—	»
N ₂	28	9.43	—	—	—	—	»
	297	100.00.					

Dass das Brom nur lose in der neuen Verbindung gebunden ist geht daraus hervor, dass schon die kalte Lösung in Ammoniak oder in Natronlauge Bromammonium resp. Bromnatrium enthält. Nachdem die Verbindung etwa eine Stunde mit Ammoniak erwärmt worden war, liessen sich nach dem Ansäuern mit Salpetersäure 19.05 pCt. Brom als Bromsilber ausfällen, während die Verbindung 26.94 pCt. Brom enthält.

Um den geschilderten Verlauf der Einwirkung der Salpetersäure in Gegenwart von Harnstoff auf Piperylurethan noch durch ein weiteres Beispiel zu bekräftigen, wurden dieselben Versuche, welche mit dem Piperyläthylurethan angestellt wurden, am Piperylmethylurethan

unternommen. Es hat sich gezeigt, dass die Salpetersäure auf das Methylurethan in derselben Weise wirkt. Auch in diesem Fall werden von dem Radical-Piperyl zwei Wasserstoffatome aboxydirt, ein drittes wird durch die Nitrogruppe ersetzt. Auch das Nitrodehydrourethan der Methylreihe addirt in essigsaurer Lösung die Elemente der unterbromigen Säure unter Bildung eines gut krystallisirten Bromoxylderivates.

Piperylmethylurethan, $C_5 H_{10} N . CO_2 CH_3$.

Das Methylurethan wird auf demselben Wege, wie das Aethylurethan, dargestellt, indem zu 6 g Kalihydrat, in wenig Wasser gelöst, 10 g Piperidin und dann tropfenweise 12 g Chlorkohlensäuremethyläther gefügt werden. Am Schlusse wird das Ganze kurze Zeit auf dem Wasserbade erwärmt, das obenauf schwimmende Urethan mittels Scheidetrichter abgetrennt, mit Kalihydrat getrocknet und destillirt. Das Piperylmethylurethan ist ein farbloses, bei 201° siedendes Liquidum von schwachem, angenehmem Geruch, schwerer als Wasser und darin wenig löslich. Aus einer Lösung in concentrirter Salzsäure wird es durch Wasser ausgefällt. Es lässt sich ohne Zersetzung mit Kalilauge und mit Salzsäure kochen.

Die Analyse ergab folgende Werthe:

	Ber. für $C_7 H_{13} O_2 N$		Gefunden
C ₇	84	58.74	58.68 pCt.
H ₁₃	13	9.09	9.33 »
O ₂	32	22.38	— »
N	14	9.79	— »

Nitrodehydropiperylmethylurethan, $C_5 H_7 (NO_2) N . CO_2 CH_3$.

Wird das Urethan in abgerauchte, concentrirte Salpetersäure getropft, welche einige Gramme Harnstoff gelöst enthält, und die Lösung nachher mit Wasser versetzt, so scheidet sich ein starrer Körper aus, der aus heissem Alkohol oder viel heissem Wasser umkrystallisirt, in starken, ganz wenig gelb gefärbten Nadeln erhalten wird, die bei 102 bis 103° schmelzen. Dieser Körper zeigt gegen Säuren, Alkalien und Reduktionsmittel dasselbe Verhalten, wie der analoge Körper aus dem Aethylurethan. Wird eine essigsaurer Lösung desselben mit Brom versetzt, so löst sich das letztere farblos darin auf. Der auf Zusatz von Wasser ausgefallte und aus heissem Alkohol umkrystallisirte Körper zeigt den Schmelzpunkt 130° . Das Brom ist locker gebunden und wird schon durch kaltes Alkali daraus entfernt.

Bei der Analyse des Nitrodehydrourethans wurden folgende Zahlen erhalten:

	Ber. für $C_7H_{10}N_2O_4$		Gefunden
C_7	84	45.16	45.19 pCt.
H_{10}	10	5.38	5.75 »
N_2	28	15.05	— »
O_4	64	34.41	— »

Es sei hier noch ausdrücklich bemerkt, dass aus dem Urethan des Coniins mittels Salpetersäure und Harnstoff den eben beschriebenen Nitroderivaten analoge Körper nicht erhalten werden.

Einwirkung des Broms auf Piperyläthylurethan.

Bromhydroxyderivat des Bromdehydropiperylurethans,
 $C_5H_7BrN \cdot HOBr \cdot CO_2C_2H_5$.

Erwärmt man eine Lösung von Aethylurethan (1 Mol.) in Eisessig mit Brom (1 Mol.) solange bis die Lösung farblos geworden ist, was unter Entwicklung von Bromwasserstoffsäure vor sich geht, und versetzt dann mit Wasser, so fällt ein krystallinischer Körper aus. Derselbe löst sich ziemlich leicht in heissem Alkohol, fällt aber beim Erkalten fast vollständig wieder aus und zwar in kurzen, harten, glänzenden, unter sich verwachsenen Prismen. Der Schmelzpunkt dieses Körpers liegt bei 140° . Die Analyse ergab folgende Werthe:

	Ber. für $C_8H_{13}Br_2O_3N$		Gefunden	
C_8	96	29.00	28.89	— pCt.
H_{13}	13	3.93	4.06	— »
Br	160	48.34	—	48.58 »
O_3	48	14.50	—	— »
N	14	4.23	—	— »
	331	100.00.		

Der Körper löst sich in kaltem Alkali, beim Erwärmen der Lösung scheidet sich, indem sich dieselbe erst kirschroth, dann braun färbt, ein Oel aus. Schon die kalte Lösung enthält Bromnatrium. Die Entstehung des neuen Körpers wird also so zu deuten sein, dass auch hier unterbromige Säure addirt worden ist, und zwar zu einem bromirten, um zwei Wasserstoffatome ärmer gewordenen Urethan. Die Einwirkung des Broms in erster Phase ist also hier vollkommen analog der Einwirkung der Salpetersäure in Gegenwart von Harnstoff. Zwei Atome Wasserstoff werden aboxydirt, ein drittes wird durch Brom ersetzt. Zu diesem Bromdehydrourethan addirt sich dann die unterbromige Säure in derselben Weise, wie zu dem Nitrodehydrourethan. Wird das Bromderivat mit rauchender Salzsäure im Rohr über 100° erhitzt, so bildet sich Kohlensäure und Chloräthyl. Die salzsaure Lösung ist dunkel gefärbt und enthält ein nach Pyridin riechendes Oel. Durch frei werdendes Brom hat also

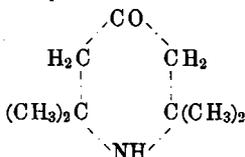
eine weitere Oxydation stattgefunden. Verhindert wird die Braunfärbung, wenn man mit Salzsäure und etwas Phosphor erhitzt. Die hierbei entstehende Base ist indess jetzt nicht näher untersucht worden.

Erwärmt man das Aethylurethan, anstatt mit zwei, mit vier oder mehr Aequivalenten Brom und versetzt, nachdem die Lösung unter Bromwasserstoffentwicklung farblos geworden ist, mit Wasser, so fällt nicht mehr der eben beschriebene Körper aus, sondern Dibrompyridin. Dasselbe wurde an seiner Löslichkeit in starker Salzsäure und Wiederfällbarkeit durch Wasser, an seiner Flüchtigkeit mit Wasserdämpfen und dem Schmelzpunkt 110° sofort erkannt. Zum Ueberfluss wurde eine Platinbestimmung des in kurzen Prismen krystallisirenden Platindoppelsalzes gemacht. Dieselbe ergab 22.07 pCt. Platin, während die Theorie 22.32 pCt. verlangt. Das Dibrompyridin lässt sich auf diese Weise leicht in reichlicher Menge gewinnen. Die von dem Dibrompyridin abfiltrirte saure Lösung enthält ausser noch geringen Mengen des letzteren Pyridin und Piperidin. Das Piperidin ist durch Ueberführen in die Nitroverbindung¹⁾ und Extrahiren derselben aus saurer Lösung durch Aether unschwer nachzuweisen.

127. Emil Fischer: Notiz über das Triacetonalkamin.

(Eingegangen am 16. März.)

Unter den zahlreichen von Heintz entdeckten Acetonbasen verdient das Triacetonamin ein besonderes Interesse. Heintz giebt demselben auf Grund seiner Oxydationsversuche die Formel:



Wenn dieselbe richtig ist, so muss das daraus durch Reduktion entstehende Alkamin ein hydroxylirtes Tetramethylpiperidin sein und dem Tropin, soweit wir dasselbe aus den neueren Untersuchungen von Ladenburg²⁾ kennen, sehr nahe stehen.

Um diese Schlussfolgerungen zu prüfen, habe ich mich zunächst bemüht, das Triacetonalkamin durch Wasserabspaltung in eine sauerstofffreie Base der Piperidinreihe umzuwandeln.

¹⁾ Diese Berichte XV, 425.

²⁾ Ann. Chem. Pharm. 217, 74.