

## 548. A. Ladenburg: Synthese der activen Coniine.

[Mittheilung aus dem chem. Institut der Universität Kiel.]

(Eingegangen am 11. October; mitgetheilt in der Sitzung von Hrn. A. Pinner.)

Anschliessend an eine frühere Veröffentlichung (vergl. diese Berichte XIX, 439), will ich heute die dort gemachten vorläufigen Angaben bestätigen und vervollständigen.

Ich habe die damals mitgetheilten Versuche jetzt in grösserem Maassstab und mit chemisch reinem Material wiederholt, so dass die folgenden Angaben auf Sicherheit Anspruch machen können.

Das zu den Versuchen verwendete  $\alpha$ -Picolin war nach der von Lange<sup>1)</sup> angegebenen Methode gereinigt und sott constant von 128°—129°. Daraus wurde durch je 10 stündiges Erhitzen mit Paraldehyd auf 250°—260° in zugeschmolzenen Röhren  $\alpha$ -Allylpyridin dargestellt. Die Ausbeute ist eine ziemlich schlechte. Sie konnte dadurch erhöht werden, dass das unverändert gebliebene  $\alpha$ -Picolin von dem Reactionsproduct getrennt und wieder der Einwirkung von Paraldehyd ausgesetzt, und dieses noch zweimal wiederholt wurde. So gelang es aus 1 kg Rohpicolin 380 g reines  $\alpha$ -Picolin und daraus 45 g Allylpyridin zu gewinnen.

Zur Abscheidung des letzteren wurde das Reactionsproduct zunächst in stark saurer Lösung mit Wasser destillirt, bis kein Oel mehr übergang. Der Rückstand ward mit Alkali übersättigt und abermals der Destillation unterworfen. Zunächst geht eine klare wässrige Flüssigkeit über, welche namentlich unverändertes Picolin enthält, später destillirt daneben ein Oel, welches besonders aufgefangen wurde. Aus den Destillaten wurde durch Kali die Base abgeschieden und über Kali getrocknet. Daraus wurde durch vielfache Fractionirung das Allylpyridin als eine zwischen 187.5°—192.5° siedende Flüssigkeit gewonnen.

Die Analyse des von 189°—190° siedenden Antheils gab folgende Resultate:

	Gefunden	Berechnet
C	81.04	80.67 pCt.
H	7.72	7.56 »
N	11.49	11.77 »

Das spezifische Gewicht der Base bei 0° ist 0.9595. Sie ist stark lichtbrechend, in Wasser schwer löslich, besitzt einen deutlichen Conyriengeruch und färbt beim Stehen mit Kali sich und das Kali roth.

Das Platindoppelsalz ist schwer löslich und krystallisirt selbst aus verdünnten Lösungen in schönen Nadeln aus. Es schmilzt bei

<sup>1)</sup> Diese Berichte XVIII, 3436.

185°—186° unter Zersetzung und besitzt bei 100° getrocknet die Formel:



	Gefunden	Berechnet
Pt	29.84	30.06 pCt.

Das Goldsalz fällt ölig, erstarrt aber fast momentan zu kleinen Nadeln, die aus heissem salzsäurehaltigem Wasser, in welchem sie übrigens schwer löslich sind, ohne Zersetzung umkrystallisirt werden können. Der Schmelzpunkt des Salzes liegt bei 135°—136°.

Das Quecksilberdoppelsalz ist besonders schwer löslich und fällt sofort krystallinisch. Es löst sich in heissem Wasser, fällt aber nicht wieder aus.

Das Jodcadmiumsalz fällt ölig, erstarrt aber langsam zu unschönen Krystallen.

Um festzustellen, dass dieses Allylpyridin noch der  $\alpha$ -Reihe angehöre, wurde dasselbe in üblicher Weise d. h. nach Weidel's Vorschrift oxydirt. Dabei wurde ein in heissem Wasser vollständig lösliches Kupfersalz erhalten, das seinem ganzen Verhalten nach als picolinsaures Kupfer betrachtet werden durfte. Die daraus dargestellte, in Wasser leicht lösliche Säure schmolz bei 133°, war also mit Picolinsäure identisch.

Die Reduction des  $\alpha$ -Allylpyridins zu  $\alpha$ -Propylpiperidin geschah durch Natrium in alkoholischer Lösung bei Siedetemperatur und lieferte nahezu quantitative Ausbeute. Das direct gewonnene Chlorhydrat ist nach Krystallisation aus Alkohol chemisch rein, wie folgende Zahlen zeigen:

	Gefunden	Berechnet für $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NHCl}$
C	59.01	58.75 pCt.
H	11.16	11.02 >
Cl	21.28	21.66 >
N	8.69	8.57 >
	<hr/> 100.14	<hr/> 100.00 pCt.

Der Schmelzpunkt dieses Salzes lag bei 203°—205°. Es krystallisirt in weissen seideglänzenden luftbeständigen Nadeln. Die daraus abgeschiedene Base sott der Hauptmenge nach bei 166°—167° und gab bei der Analyse folgende Resultate:

	Gefunden	Berechnet
C	75.71	75.60 pCt.
H	13.61	13.39 >

Diese Base zeigt die grösste Aehnlichkeit mit Coniin und darf als chemisch identisch damit betrachtet werden. Ihr Geruch und ihr Verhalten gegen Wasser stimmen durchaus überein, das spezifische Ge-

wicht bei 0° wurde zu 0.8626 gefunden, das von Coniin habe ich früher (diese Berichte XVII, 1679) zu 0.8625 angegeben.

Das Platindoppelsalz des  $\alpha$ -Propylpiperidins ist in Wasser ungemein löslich und wird beim Eindampfen zunächst als Oel erhalten, das beim Stehen zu krystallinischen Warzen erstarrt, welche auch in Aether-Alkohol sehr löslich sind. Das Golddoppelsalz fällt als Oel. Ueber das Jodcadmiumdoppelsalz ist früher schon (loc. cit.) berichtet worden, ebenso über das Verhalten gegen salpetrige Säure. Obgleich alle diese Angaben mit den bei Coniinsalzen beobachteten Eigenschaften übereinstimmen, so schien es mir doch nöthig, die chemische Identität beider Basen noch durch einen besonderen Versuch nachzuweisen, was ich durch die Verwandlung des Propylpiperidins in Conyryn ausführte.

Schon vor einigen Jahren, kurz nach ihrer Entdeckung<sup>1)</sup> habe ich diese Reaction unter Anwendung von natürlichem Coniin wiederholt und die Eigenschaften des Conyryns näher studirt. Die Angabe, dass dieses eine fluorescirende Base sei, war mir namentlich auffallend, da weder die Homologen noch die Isomeren diese Eigenschaft besitzen und ich konnte schliesslich auch constatiren, dass dem reinen Conyryn die blaue Fluorescenz nicht zukommt, während das Rohproduct dieselbe sehr deutlich zeigt. Offenbar rührt diese Fluorescenz von einem Nebenproduct her, das ziemlich hartnäckig dem Conyryn anhaftet.

Scheidet man aber aus dem Rohproduct das unveränderte Coniin durch salpetrige Säure ab, verwandelt die zurückbleibende Base in Platinsalz und regenerirt daraus wieder das Conyryn, so erhält man eine selbst in directem Sonnenlicht nicht mehr fluorescirende Base.

Genau die gleichen Erscheinungen beobachtet man bei der Darstellung von Conyryn aus  $\alpha$ -Propylpiperidin. Auch hier zeigt das Rohproduct die blaue Fluorescenz, während die gereinigte Base frei davon ist. Diese besitzt auch denselben Geruch und dieselbe Schwerlöslichkeit in Wasser. Das daraus dargestellte Platinsalz schmilzt bei 158°—160°, während ich den Schmelzpunkt des Conyrynplatins zu 159°—160° bestimmt habe. Die Zusammensetzung entspricht der des Conyrynplatins, wie die Platinbestimmung beweist:

	Gefunden	Berechnet
Pt	29.94	29.87 pCt.

Auch die Krystallform beider Salze stimmt überein. Das Conyrynplatin aus natürlichem Coniin hat Hr. Prof. Hiortdahl schon vor zwei Jahren zu messen die Güte gehabt, und hat mir darüber u. A. folgende Angaben gemacht: die Krystalle sind monoklin und es ist

$$a : b : c = 1.0614 : 1 : 1.5374$$

$$\beta = 87^{\circ}8'.$$

<sup>1)</sup> Vergl. Hofmann, diese Berichte XVII, 825.

Die krystallographische Untersuchung der aus der synthetischen Base gewonnenen Krystalle verdanke ich Hrn. Coll. Laspeyres, der dabei den obigen durchaus ähnliche Resultate fand. Es wurden allerdings Winkeldifferenzen bis  $\frac{1}{2}$  Grad und selbst darüber constatirt, die aber durch die ungünstige Beschaffenheit der Krystalle, welche keine genaue Messung gestatteten, ihre Erklärung finden. Das optische Verhalten beider Krystalle war dasselbe.

Aus der Gesammtheit dieser Thatsachen darf man den Schluss ziehen, dass das  $\alpha$ -Propylpiperidin mit dem Coniin chemisch identisch ist, wobei ich besonderen Werth darauf lege, dass nicht nur die daraus darstellbaren Propylpyridine, sondern auch die gleichzeitig als Nebenproduct auftretenden fluorescirenden Körper identisch sind.

Die physiologische Wirkung des  $\alpha$ -Propylpiperidins ist mit der des Coniins durchaus identisch, was aus Versuchen meines Collegen des Hrn. Prof. Falck hervorgeht. Derselbe konnte nachweisen, dass nicht nur die qualitativen Erscheinungen nach der Vergiftung eines Thieres durch diese Basen dieselben sind, sondern dass auch die letalen und aletalen Dosen beider gleich sind.

Bei Versuchen mit weissen Mäusen fand er diese auf 1 kg Körpergewicht berechnet:

	Letal	Aletal
Bei Coniin $\frac{1}{2}$ . . .	0.07583	0.07495
Bei $\alpha$ -Propylpiperidin	0.07580	0.07483

Doch ist das  $\alpha$ -Propylpiperidin mit dem Coniin physikalisch isomer, denn abgesehen von der früher (l. c.) schon erwähnten Schmelzpunktdifferenz der beiden Chlorhydrate, ist auch das erstere optisch inactiv, während das Coniin den polarisirten Lichtstrahl nach rechts ablenkt.

Es blieb also noch die Aufgabe zu lösen, das  $\alpha$ -Propylpiperidin event. in seine beiden optisch activen Isomeren zu spalten.

Zunächst versuchte ich dies durch Anwendung von *Penicillium glaucum* zu erreichen. Hr. College Reinke hatte die Güte feststellen zu lassen, dass die Entwicklung dieses Pilzes in einer geeigneten Nährlösung nicht wesentlich beeinträchtigt wurde, so lange sie mit weniger als 0.001 Coniinsalz versetzt war. Es wurden daher in Lösungen, etwa 0.05 pCt. weinsaures  $\alpha$ -Propylpiperidin, etwas überschüssige Weinsäure, einige unorganische Nährsalze enthaltend, nach Sterilisation einige Sporen von *Penicillium glaucum* ausgesät. Es fand eine mässige Entwicklung des Pilzes statt, die nach etwa 6 Wochen stillstand. Der Versuch wurde dann unterbrochen und die zurückgebliebene Base, deren Gewicht dem der angewandten nahezu gleich war, wiedergewonnen. Sie erwies sich als vollständig inactiv.

Nun wurde versucht, eine Trennung der Isomeren durch Krystallisation der Salze zu erreichen. Dabei dachte ich zunächst an das

rechtsweinsaure Salz, da nach Pasteur Löslichkeitsunterschiede von Salzen der Rechts- und Linksweinsäure mit optisch activen Körpern beobachtet wurden.

Das saure rechtsweinsaure Coniin ist von Schorm<sup>1)</sup> dargestellt und untersucht worden und dieser hatte schon vor längerer Zeit die Freundlichkeit, mir einige Krystalle dieses schönen Salzes zuzusenden. Bringt man einen Splitter desselben in eine durch rasches Eindampfen sehr concentrirte Lösung von  $\alpha$ -Propylpiperidinbitartrat<sup>2)</sup>, so beginnt diese langsam zu krystallisiren, was durch Rühren befördert werden kann. Nach 5—6 Tagen wurde so ein in einem Syrup eingebetteter Krystallbrei erhalten, der auf Fliesspapier gebracht wurde, das den Syrup langsam aufsaugte. Die Krystalle wurden dann wiederholt stark abgepresst, bis eine ganz trockene weisse Krystallmasse hinterblieb. Diese wurde durch Kali zerlegt, die Base abdestillirt und nach dem Trocknen im Laurent'schen Halbschattenapparat auf ihr optisches Verhalten untersucht. Sie war optisch activ, rechtsdrehend und zeigte fast genau denselben Drehungswinkel ( $11^{\circ}46'$  bei 1 dcm Länge), wie das natürliche unter denselben Bedingungen ( $11^{\circ}40'$  für 1 dcm Länge).<sup>3)</sup> Daraus berechnet sich für die synthetische Base  $\alpha_D = 13^{\circ}.87$ ,  
für Coniin  $\alpha_D = 13^{\circ}.79$ .

Der Schmelzpunkt des Chlorhydrates der synthetischen activen Base ward in Roth's Apparat zu  $217^{\circ}.5$ , der des Coniins zu  $217^{\circ}.5$  bis  $218^{\circ}.5$  gefunden.

Damit ist die vollständige Identität des Coniins mit dem rechtsdrehenden  $\alpha$ -Propylpiperidin erwiesen.

Ich versuchte nun, aus den Mutterlaugen des krystallinischen Bitartrats, dem vom Fliesspapier aufgenommenen Syrup, das linksdrehende Coniin zu isoliren. Dasselbe wurde daher auf Base verarbeitet und diese auf ihre optischen Eigenschaften untersucht. Sie zeigte im dcm-Rohr eine Linksdrehung von  $4^{\circ}30'$ , was darauf hinwies, dass sie noch Rechtsconiin enthielt. Sie wurde deshalb wieder in Bitartrat verwandelt und in die übersättigte Lösung ein Kryställchen von rechtsweinsauerm Coniin gelegt. Jetzt aber krystallisirte selbst nach 24stündigem Stehen nichts mehr aus, sodass diese Methode zur Herstellung von reinem Linksconiin nicht verwendbar ist. Ich versuchte daher dieses Ziel durch ein anderes Salz zu erreichen, wobei mich folgende Ueberlegung leitete. Vielfach, so bei den verschiedenen activen Modificationen der Mandelsäure<sup>4)</sup> und der Wein-

<sup>1)</sup> Diese Berichte XIV, 1765.

<sup>2)</sup> Vergl. Gernez, Comptes rendus 63, 843.

<sup>3)</sup> Im natürlichen Coniin scheint bisweilen inactives Propylpiperidin vorzukommen, da der Drehungswinkel bisweilen geringer gefunden wird.

<sup>4)</sup> Lewkowitsch, Diese Berichte XVI, 1568.

säureäther<sup>1)</sup>, hat man beobachtet, dass die Schmelzpunkte der optisch activen und optisch inactiven Isomeren verschieden sind. Dies hat sich auch in dieser Untersuchung bei den Schmelzpunkten der Chlorhydrate (s. o.) gezeigt. Dagegen hatte ich schon früher (l. c.) nachgewiesen, dass die Schmelzpunkte der Jodcadmiumsalze von Coniin und synthetischem  $\alpha$ -Propylpiperidin identisch sind. Sollte diese Uebereinstimmung nur eine zufällige sein, oder durfte man annehmen, dass bei der Krystallisation des Jodcadmiumsalzes die Linksmodification in Lösung geblieben war und die Krystalle bereits das Salz des Rechtsconiins darstellten? Der Versuch musste darüber entscheiden. Die oben erwähnte linksdrehende Base wurde in Jodcadmiumsalz verwandelt, welches ölig ausfiel, aber alsbald krystallinisch wurde. Die Krystalle wurden von der Mutterlauge getrennt und umkrystallisirt. Dann wurden sie sowohl als die Mutterlauge auf Base verarbeitet und diese auf ihre optischen Eigenschaften untersucht. Dabei ergab sich die Drehung der aus den Krystallen gewonnenen Base zu  $-2^{\circ} 48'$  im dcm-Rohr. Die Base aus der Mutterlauge genügte nicht zur Füllung des Rohrs und wurde deshalb in 50 procentiger absolut alkoholischer Lösung benutzt. So wurde eine Drehung von  $-3^{\circ} 30'$  constatirt, während natürliches Coniin in nahezu 50 procentiger alkoholischer Lösung eine Drehung von  $3^{\circ} 10'$  zeigte. Daraus geht hervor, dass es mir gelungen war, auch das Linksconiin in nahezu reinem Zustand zu isoliren.

Hier darf ich noch darauf hinweisen, dass durch diese Untersuchungen die erste vollständige Synthese eines Alkaloids realisirt ist, wenn man Alkaloide als diejenigen Pflanzenbasen definirt, welche mit dem Pyridin in näherer Beziehung stehen, oder überhaupt einen stickstoffhaltigen Kern besitzen.

Ich kann diese Mittheilung nicht schliessen, ohne in dankbarer und wehmüthiger Erinnerung meines früheren Assistenten Dr. Laun zu gedenken, der mich bei dem ersten Theil dieser Untersuchungen, ebenso wie bei vielen früheren mit seltenem Eifer und Geschick unterstützte, und dessen früher und tragischer Tod allein ihn an der Vollendung einer mit Glück begonnenen Carrière hinderte.

<sup>1)</sup> Anschütz, Diese Berichte XVIII, 1397.