

466. A. Ladenburg: Synthese sauerstoffhaltiger Pyridin- und Piperidinbasen.

(Eingegangen am 15. October.)

Durch meine früheren synthetischen Untersuchungen in der Pyridinreihe habe ich schon einige bemerkenswerthe Resultate gewonnen, und ich darf hier daran erinnern, dass ich diese namentlich durch 3 Reactionen erlangt habe:

1. Durch Einführung von Alkylen in das Pyridin, beim Erhitzen von Pyridinbasen mit Jodalkylen.

2. Durch Verwandlung der Pyridinbasen in die entsprechenden Piperidinbasen bei der Behandlung mit Natrium und absolutem Alkohol.

3. Durch Einwirkung von Aldehyden auf substituirte Pyridinbasen, wo unter Abspaltung von Wasser ungesättigte Pyridinbasen gebildet wurden.

Der nächste wesentliche Schritt vorwärts musste, meiner Ansicht nach, die Synthese sauerstoffhaltiger Pyridin- und Piperidinbasen sein, und ich habe mich etwa 2 Jahre vergeblich bemüht, eine Methode zu finden, um zu diesem Ziele zu gelangen. Erst vor einigen Wochen ist es mir gelungen, positive Resultate zu erhalten, und zwar indem ich die Bedingungen ermittelte, unter denen die Aldehyde sich direct d. h. ohne Wasserabspaltung mit α substituirten Pyridinbasen verbinden. Bisher habe ich die Reaction nur in 2 Fällen näher studirt, aber offenbar ist sie einer grossen Ausdehnung fähig.

Durch Behandlung von α -Picolin mit Formaldehyd und Acetaldehyd wurden die Verbindungen $C_5H_4NCH_2 \cdot CH_2OH$ und $C_5H_4NCH_2 \cdot CHOH \cdot CH_3$ erhalten.

Was nun die Nomenclatur derartiger Körper betrifft, so verweise ich auf zwei frühere Abhandlungen, in denen ich bereits für stickstoffhaltige Basen, welche Alkoholgruppen enthalten, den Namen Alkine vorgeschlagen habe¹⁾. Ich werde diese Bezeichnung jetzt beibehalten, doch werde ich den Begriff Alkine insofern erweitern, als ich nicht nur tertiäre Amine, sondern alle Amine mit Carbinolgruppen Alkine nenne und die Namen selbst insofern gegen früher verändere, als ich jetzt Alkin ganz ähnlich wie Carbinol für die Gruppe $C(OH)$ gebrauche, so dass nur das resp. die damit verbundenen Radikale im Namen ausgedrückt werden müssen. So werde ich also die früher mit Dimethyläthylalkin bezeichnete Verbindung $N(CH_3)_2CH_2 \cdot CH_2OH$ jetzt Trimethylalkin, das Piperäthylalkin $NC_5H_{10} \cdot CH_2 \cdot CH_2OH$,

¹⁾ Diese Berichte XIV, 1876 und 2406.

Pipermethylnalkin, das Triäthylalkin $N(C_2H_5)_2CH_2 \cdot CH_2OH$ Diäthylmethylnalkin nennen u. s. f.

Die oben erwähnten aus α -Picolin, Formaldehyd und Acetaldehyd entstehenden Körper erhalten daher die Bezeichnungen α -Picolylalkin und α -Picolylmethylnalkin.

α -Picolylalkin, $C_8H_9NCH_2CH_2OH$.

Man erhält die Verbindung in Form eines braunen, dicken Syrups, der nicht zur Krystallisation zu bringen und auch nicht unzersetzt unter gewöhnlichem Druck destillirbar ist. Zur Reinigung wird die Verbindung entweder im luftverdünnten Raum und zwar unter einem Druck von höchstens 20—30 mm Quecksilberdruck destillirt oder besser in das Platinsalz verwandelt, aus diesem wieder abgeschieden und dann unter niedrigem Druck destillirt.

Im reinen Zustand stellt die Base einen ganz farblosen Syrup dar, der unter 25 mm Druck bei 179^0 siedet. Sie ist in Wasser und Alkohol leicht, in Aether schwer löslich. Mit Wasserdämpfen verflüchtigt sie sich nicht. Sie ist ziemlich hygroskopisch und kann nur über geschmolzenem Kaliumcarbonat getrocknet werden, da sich Aetzkali darin unter Braunfärbung auflöst. Bei der Destillation kalihaltiger Base zerfällt dieselbe selbst unter niederem Druck glatt in Wasser und Vinylpyridin (s. u.). Dieselben Producte entstehen auch, wenn reines Picolylalkin unter höherem Druck destillirt wird.

Die Analysen des Picolylalkins führten zur Formel C_7H_9NO :

	Gefunden			Berechnet
	I.	II.	III.	
C	67.99	68.1	—	68.29 pCt.
H	7.95	7.8	—	7.32 »
N	—	—	11.55	11.39 »

Das spezifische Gewicht der Base ist bei 0^0 1.1111.

Das Platinsalz der Base krystallisirt in schönen Prismen, die bisweilen eine beträchtliche Grösse erreichen können. Es ist in kaltem Wasser mässig, in heissem sehr leicht löslich. Es schmilzt bei 170^0 unter Aufschäumen. Die Analysen gaben mit der Formel $(C_7H_9NOHCl)_2PtCl_4$ übereinstimmende Zahlen:

	Gefunden	Berechnet
C	26.02	25.66 pCt.
H	3.56	3.05 »
Pt	29.61	29.68 »

Das Goldsalz ist ziemlich schwer löslich und krystallisirt beim langsamen Verdunsten in gut ausgebildeten Krystallen. Von den übrigen Salzen ist bisher keines in charakteristischem Zustande erhalten worden.

Vinylpyridin, $C_5H_4NC_2H_3$.

Diese Base entsteht sehr leicht aus der eben beschriebenen: bei der Destillation der letzteren unter höherem Druck, bei der Destillation mit Kali, bei der Behandlung mit concentrirter Salzsäure u. s. w.

Die Base bildet eine farblose, leicht bewegliche Flüssigkeit von starkem Conyringeruch, in Wasser nicht leicht löslich, dagegen sehr leicht in Alkohol, Aether, Chloroform u. s. w. Bei der Destillation unter Luftdruck geht immer nur ein kleiner Theil unverändert über, während ein anderer sich in einen braunen Syrup verwandelt, der wahrscheinlich ein Polymeres darstellt. Man reinigt daher die Base zweckmässig durch Destillation im luftverdünnten Raum, wo sie bei $79-82^{\circ}$ unter einem Druck von 29 mm ganz glatt übergeht, während sie bei barometrischem Druck bei $158-159^{\circ}$ siedet. Die Analysen führten zur Formel C_7H_7N .

	Gefunden	Berechnet
C	79.54	80.00 pCt.
H	6.99	6.66 »
N	13.52	13.34 »
	<u>100.05</u>	<u>100.00</u>

Das specifische Gewicht der Base bei 0° ist 0.9985.

Die Doppelsalze der Base, Platinsalz, Goldsalz, Jodcadmiumsalz, Jodwismuthsalz und Quecksilbersalz krystallisiren alle sehr gut und sind mit Ausnahme des Platinsalzes schwer löslich. Auch das Pikrat ist krystallinisch und schwer löslich, das Perjodid wurde bisher nur als Oel erhalten. Näher untersucht wurde vorläufig nur das Platindoppelsalz.

Dieses krystallisirt in Nadeln oder grossen Tafeln, ist in Wasser ziemlich leicht löslich und schmilzt getrocknet bei 174° unter Zersetzung. Seine Zusammensetzung entspricht, bei 100° getrocknet, der Formel $(C_7H_7NHCl)_2PtCl_4$, wie aus folgenden Analysen hervorgeht:

	Gefunden		Berechnet
	I.	II.	
Pt	31.21	51.58	31.42 pCt.

 α -Picolylalkin, $C_5H_9(CH_2 \cdot CH_2OH)NH$.

Das Picolylalkin lässt sich unschwer nach der früher von mir, für die Umwandlung von Pyridinbasen in Piperidinbasen angegebenen Methode, d. h. also durch Natrium und Alkohol reduciren, doch scheint die Ausbeute wesentlich von dem dabei eingehaltenen Verfahren abzuhängen, über das ich a. Orts nähere Mittheilung machen werde. Hier sei nur bemerkt, dass stets, wenn auch bisweilen nur in kleiner Menge eine mit Wasserdampf leicht flüchtige Base entsteht, über die ich aber noch nicht ins Klare gekommen bin.

Das Pipecolylalkin ist eine farblose krystallinische Base, die unter Luftdruck bei 225—228° siedet, während bei Destillation unter niedrigem Druck sehr verschiedene Siedepunkte beobachtet wurden. Nach längerer Zeit erstarrt sie meist von selbst, namentlich, wenn sie vorher stark abgekühlt war. Beim Hineinbringen eines Krystalls der Base wird sie fast augenblicklich fest. Sie ist sehr hygroskopisch. Den Schmelzpunkt fand ich, bei 31—32°. In Wasser, Alkohol und Aether ist sie leicht löslich; die letztere Eigenschaft gestattet eine bequeme Trennung von dem Picolylalkin.

Die Analyse führte zur erwarteten Formel $C_7H_{15}NO$.

	Gefunden	Berechnet
C	64.55	65.10 pCt.
H	12.00	11.62 »

Das α -Pipecolylalkin ist eine starke Base und färbt in wässriger Lösung rothes Lakmuspapier energisch blau. Von den Salzen habe ich bisher nur das Platindoppelsalz krystallisirt erhalten, und auch dies wird nur gewonnen, wenn man die alkoholischen Lösungen des Chlorhydrats und von Platinchlorid mischt und an der Luft verdunsten lässt. Man erhält dann prachtvolle grosse, wie Gyps krystallisirende, scharf ausgebildete und durchsichtige Krystalle, deren Platinbestimmung die Formel $(C_7H_{15}NO)_2PtCl_6H_2$ bestätigen:

	Gefunden	Berechnet
Pt	29.1	29.1 pCt.

Der Schmelzpunkt des getrockneten Salzes liegt bei 158°.

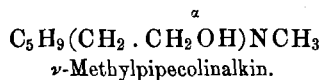
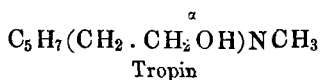
Die Base ist ein sekundäres Amin, wie aus ihrem Verhalten gegen Natriumnitrit hervorgeht, das sie schon bei gelindem Erwärmen in ein, in kaltem Wasser sehr schwer, in heissem Wasser leichter und in Aether leicht lösliches öliges Nitrosamin verwandelt.

Es wurde daher versucht, das Methylderivat der Base darzustellen und zwar durch Behandlung ihrer Lösung in wässrigem Methylalkohol mit Jodmethyl und Natron bei gewöhnlicher Temperatur. Erst nach längerer Zeit war alles Jodmethyl verschwunden, und nun wurde, nachdem der Methylalkohol verdunstet war, mit Aether wiederholt ausgeschüttelt, die davon aufgenommene Base in Chlorhydrat verwandelt und dieses mit Natriumnitrit gelinde erwärmt. Es schied sich nur wenig Nitrosamin ab, das durch Aether entfernt wurde. Aus dem zurückgebliebenen Chlorhydrat ward durch Kali und Aether die tertiäre Base gewonnen, die über festem Kali getrocknet und dann nach Entfernung des Aethers analysirt wurde. Die Analysen stimmen jedoch nur sehr annähernd mit der erwarteten Formel $C_8H_{17}NO$ überein, so dass eine weitere Reinigung nothwendig ist.

Das Platinsalz dieser Base habe ich bisher nicht krystallisirt erhalten, das Golddoppelsalz krystallisirt, ist aber nicht sehr schwer

löslich und daher zur Abscheidung der Base nicht besonders geeignet. Jodcadmiumsalz und Perjodid sind ölig.

Diese Base nimmt ein besonderes Interesse dadurch in Anspruch, dass sie nur 2 Wasserstoffatome mehr als das Tropin besitzt. Vergleicht man ihre Formel mit der, welche ich früher für das Tropin gegeben habe, so treten die nahen Beziehungen beider ohne Weiteres hervor:



Der grossen Wichtigkeit wegen, welche die letztere Base demnach für die beabsichtigte Synthese des Tropins besitzt, habe ich auch versucht, sie direct aus *\nu*-Methylpipercolin und Formaldehyd darzustellen, bisher aber ohne genügenden Erfolg, doch werden diese Versuche fortgesetzt und namentlich soll auch versucht werden, ob das *\nu*-Methylpipercolin $\text{C}_5\text{H}_7(\overset{\alpha}{\text{CH}_3})\text{NCH}_3$ durch Formaldehyd direct in Tropin umgewandelt werden kann.

Da das *\nu*-Methylpipercolinalkin eine tertiäre Base ist, so musste es sich gemäss meinen früheren Ausführungen in ein Alkein, d. h. in einen Ester verwandelt lassen. Die dahin zielenden Versuche, mit Mandelsäure und Salzsäure ausgeführt, scheinen diese Ansicht zu bestätigen, doch ist es mir bisher nicht gelungen, ein solches Alkein in reinem Zustand zu erhalten. Die Versuche werden aber fortgesetzt.

Vinylpiperidin, $\text{C}_5\text{H}_9(\text{C}_2\text{H}_3)\text{NH}$ (?)

Um die Aehnlichkeit des Pipercolylalkin mit dem Tropin ins rechte Licht zu stellen, habe ich versucht, aus dem ersteren ganz ebenso wie früher aus dem letzteren Wasser abzuspalten, und zwar wurde der Versuch genau nach der für die Darstellung des Tropicidins aus Tropin ¹⁾ gegebenen Vorschrift ausgeführt. Und auch hier wurde wie dort eine verhältnismässig leichtflüchtige Base isolirt, nur dass die Ausbeute wesentlich hinter der für Tropicidin gefundenen zurückbleibt.

Als Product wurde schliesslich eine zwischen 146—148° siedende farblose Flüssigkeit erhalten, deren Geruch an Tropicidin und Coniin erinnert, die in Wasser leicht löslich ist und bei der Analyse annähernd auf die Formel $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{N}$ stimmende Zahlen gab:

	Berechnet	Gefunden
C	76.19	75.68 pCt.
H	12.23	11.71 >

¹⁾ Ann. Chem. Pharm. 217, 118.

Golddoppelsalz und Pikrat der Base krystallisiren gut, und sind in Wasser ziemlich löslich, das Perjodid ist ölig, das Platindoppelsalz wurde noch nicht krystallisirt erhalten.

Was die Constitution der Base betrifft, so fragt es sich, ob der zur Wasserbildung nöthige zweite Wasserstoff der Seitenkette oder dem Kern entzogen ist, und ob sie, was im letzteren Falle möglich wäre, secundär oder tertiär ist. Alle diese Fragen sollen demnächst entschieden werden.

α -Picolylmethylalkin, $C_5H_4NCH_2 \cdot CH(OH) \cdot CH_3$.

Diese Base entsteht in ähnlicher Weise wie das α -Picolylalkin, d. h. aus α -Picolin und Acetaldehyd, doch ist die Ausbeute wesentlich geringer. Auch hier ist eine Reinigung mittelst des Platinsalzes zweckmässig.

Die Base habe ich bisher nie farblos, sondern immer etwas gelb gefärbt erhalten. Der bei etwa 18 g Base beobachtete Siedepunkt war $176-181^\circ$ bei 18 mm Druck. Sie ist in Wasser, Alkohol und Chloroform leicht, in Aether schwer löslich. Zum Trocknen derselben eignet sich auch hier wieder nur geschmolzenes Kaliumcarbonat. Die Analyse führte zur Formel $C_8H_{11}NO$.

	Berechnet	Gefunden
C	70.15	70.07 pCt.
H	8.53	8.03 »

Das Platindoppelsalz ist in Wasser ziemlich schwer löslich und fällt aus nicht zu verdünnten Lösungen des Chlorhydrats direct aus. Man reinigt es durch Krystallisiren aus heissem Wasser, wo man es in kleinen Tafeln erhält, die nach dem Trocknen bei 189° unter Zersetzung schmelzen und auf die Formel $(C_8H_{11}NOHCl)_2PtCl_4$ stimmende Zahlen gab:

	Gefunden	Berechnet
C	28.19	28.12 pCt.
H	3.97	3.50 »
Pt	28.38	28.47 »

Das Golddoppelsalz ist in Wasser ziemlich schwer löslich und krystallisirt daraus in guten Krystallen. Andere Salze wurden nicht näher untersucht.

α -Pipecolylmethylalkin, $C_5H_9(CH_2 \cdot CH_2OHCH_3)NH$.

Die Reduction des Picolylmethylalkin durch Natrium und Alkohol giebt hier wesentlich bessere Ausbeute als bei dem Picolylalkin. Doch bleibt sie hinter der theoretischen noch immer zurück. Es entsteht auch hier gleichzeitig eine mit Wasserdampf flüchtige Base, über deren Natur ich noch nicht im Klaren bin.

Die Untersuchung des Pipecolinmethylalkins bot um so grösseres Interesse, als man erwarten durfte, dass dasselbe in seinen Eigenschaften dem von Wertheim entdeckten Conydrin sehr nahe stehen müsste, was sich in der That bestätigte.

Das Pipecolinmethylalkin ist eine krystallisirte Base, die bei 45 bis 47° schmilzt und bei 224—226° siedet (das Conydrin schmilzt bei 120°, siedet bei 226°). Es ist wie das Conydrin in Wasser, Alkohol und Aether leicht löslich, in Benzol scheint es leichter löslich zu sein als das Conydrin.

Die Analysen führten zur Formel $C_8H_{17}NO$ des Conydrins.

	Gefunden	Berechnet
C	67.04	67.14 pCt.
H	12.14	11.89 »
N	9.86	9.78 »

Beide Basen sind secundäre Amine und liefern bei dem Erwärmen ihrer Chlorhydrate mit Natriumnitrit ölige, in Wasser sehr schwer lösliche Nitrosamine. Die wässrigen Lösungen beider Basen reagiren stark alkalisch und beide liefern sehr leicht lösliche Salze.

Das Platindoppelsalz des Pipecolinmethylalkins kann auch nur wie das des Conydrins beim freiwilligen Verdunsten der alkoholischen Lösung krystallisirt werden, doch sind die Krystalle der synthetischen Base kleiner und anders ausgebildet als die des Conydrins. Auch die Schmelzpunkte sind verschieden, der des Pipecolinmethylalkinplatins liegt bei 149°, der des Conydrinsalzes bei 170—171°. Die Verbrennung des ersteren Salzes ergab:

	Gefunden	Ber. für $(C_8H_{17}NOHCl)_2PtCl_4$
C	27.70	27.64 pCt.
H	5.86	5.18 »

Nach diesen Beobachtungen muss die Möglichkeit einer physikalischen (optischen) Isomerie zwischen beiden Basen zugegeben werden, und ich habe daher, da über die Wirkung von Conydrinlösungen gegen das polarisirte Licht nichts bekannt ist, das Conydrin in dieser Beziehung untersucht und gefunden, dass es, wenn auch schwach, rechtsdrehend ist. Unter der Voraussetzung, dass sein Drehungsvermögen von dem Verdünnungsgrad unabhängig ist, habe ich dasselbe zu 7° bestimmt und zwar auf Grund eines Versuches in etwa 8 procentiger alkoholischer Lösung.

Es ist nun möglich, dass die Verschiedenheiten beider Basen durch die optische Activität des Conydrins bedingt ist und dass durch Activirung der Pipecolinmethylalkins dieses in Rechts- und Links-Conydrin zerfällt. Aber auch eine Structurverschiedenheit beider Basen ist nicht ausgeschlossen.

Immerhin glaube ich behaupten zu sollen, dass auch das Conydrin zu den Alkinen gehört, da es der hier beschriebenen synthetischen Base so nahe steht. Wie sehr dies der Fall ist, zeigt die Thatsache, dass das α -Pipicolylmethylalkin, das man nach der Destillation in Form eines syrupösen Oels erhält, sofort erstarrt, falls man einen Krystalsplitter von Conydrin hineinfallen lässt.

Meiner Ansicht nach würde daher das Conydrin entweder α -Lupepidylalkin, $C_3H_9(CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2OH)NH$ oder α -Piperidyläthylalkin, $C_3H_9CHOH \cdot CH_2CH_3NH$ sein müssen, wenn nicht die oben ausgesprochene Hypothese einer physikalischen Isomerie sich bestätigen sollte.

Das α -Lupetidylalkin lässt sich aber voraussichtlich nach der hier beschriebenen Methode gewinnen, nämlich durch Vereinigung von α -Picolin mit Aethylenoxyd, wie denn überhaupt eine Ausdehnung dieser Reaction nach den verschiedensten Richtungen versucht werden soll.

So soll auch die Einwirkung von Ketonen und Ketonsäureäthern auf Pyridinbasen studirt werden, ferner auch die Anwendbarkeit dieser Reaction in der Chinolinreihe u. s. w.

Schliesslich ist es mir Bedürfniss, meinen Assistenten Dr. Bau-rath, Dr. Hensel und Dr. Plath, die mich bei diesen Versuchen eifrigst unterstützt haben, meinen besten Dank auszusprechen.

467. A. Ladenburg und Chr. Hundt:
Ueber die Darstellung optisch activer Tropasäure und optisch
activer Atropine.

[Mitgetheilt von Hrn. A. Ladenburg.]

(Eingegangen am 15. October.)

Die von mir vor etwa Jahresfrist angekündigten Versuche über die Herstellung optisch activer Atropine sind jetzt wenigstens theilweise, gemeinschaftlich mit stud. Hundt ausgeführt worden, und ich will hier darüber kurz berichten.

Nachdem verschiedene Anläufe, das Atropin selbst durch Verwandlung in Salze oder durch Pilze zu spalten erfolglos geblieben waren, versuchten wir eine Spaltung der Tropasäure. Die Versetzung des Ammoniaksalzes derselben in verdünnter wässriger Lösung bei Gegenwart anorganischer Nährsalze mit Spuren von *Penicillium glaucum* erschien Anfangs erfolgreich, doch als nach 6 Wochen der Ver-