

Mittheilungen.

269. S. Gabriel: Synthese der Homopiperidinsäure und der Piperidinsäure.

(Aus dem I. Berl. Univ.-Laborat. No. DCCLXXXII; vorgetragen in der Sitzung vom 9. Juni vom Verfasser.)

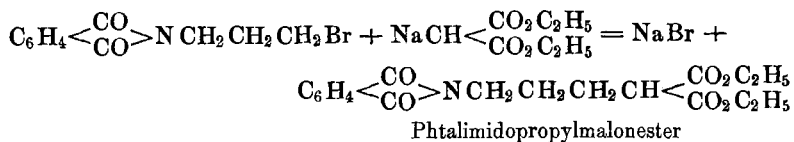
Durch Oxydation und darauf folgende Spaltung mit Salzsäure hat C. Schotten aus Säurederivaten des Piperidins, $C_5H_{10}:NH$, zwei Säuren, die Homopiperidinsäure, $C_5H_{11}NO_2$, und die Piperidinsäure, $C_4H_9NO_2$, erhalten. Erstere¹⁾ entsteht, wenn man Benzoylpiperidin, $C_5H_{10}:N \cdot CO C_6H_5$, mit Chamäleon zu der Säure $C_5H_{10}O_2:NCOC_6H_5$ oxydirt und das Oxydationsproduct mit Salzsäure erhitzt, wobei neben Benzoësäure das Chlorhydrat der Homopiperidinsäure, $C_5H_{11}NO_2 \cdot HCl$, gewonnen wird. Um Piperidinsäure²⁾ zu erhalten führt man Piperylurethan, $C_5H_{10}NCO_2 C_2H_5$ mittelst Salpetersäure in $C_4H_8O_2 NCO_2 C_2H_5$ über, welches beim Erhitzen mit Salzsäure in Chloräthyl, Kohlensäure und salzsaure Piperidinsäure, $C_4H_9NO_2 \cdot HCl$, zerfällt.

Die Constitution der Piperidinsäure war bisher unbekannt; sie wird durch die weiter unten mitgetheilten Versuche aufgeklärt.

Dagegen hat sich die Homopiperidinsäure bereits durch die von Schotten ausgeführten Untersuchungen unzweifelhaft als δ -Amidovaleriansäure³⁾, $NH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CO_2H$ ausgewiesen; zu demselben Ergebniss führen die in den nachfolgenden Zeilen beschriebenen synthetischen Versuche.

Homopiperidinsäure (δ -Amidovaleriansäure).

Als Ausgangsmaterial für die vorliegende Untersuchung benutzte ich γ -Brompropylphtalimid, $C_8H_4O_2:NCH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 Br$, und Natriummalonester in der Erwartung, dass sie sich nach der Gleichung



¹⁾ Diese Berichte XVII, 2545; XXI, 2238.

²⁾ Diese Berichte XVI, 643.

³⁾ Diese Berichte XXI, 2235.

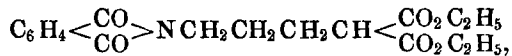
umsetzen würden. Diese Reaction vollzieht sich in der That unter folgenden Bedingungen.

1.1 g Natrium wird in 10 ccm absolutem Alkohol gelöst, der entstandene Brei mit etwa 15 g Malonsäureäthylester versetzt und in die heisse, klare Flüssigkeit 10 g Brompropylphthalimid eingeschüttet. Die anfangs klare Lösung trübt sich während des Erhitzens sehr bald unter Abscheidung von Bromkalium. Nach einstündigem Kochen am Rückflusskühler bläst man mit Wasserdampf den Alkohol und den unveränderten Malonester ab. Im Kolben verbleibt ein schweres Oel, welches man abhebt oder mit Aether auszieht; es erstarrt beim Stehen zu einer strahlig krystallinischen Masse, welche sich nicht in Wasser, schwer in Ligroin und äusserst leicht in den übrigen üblichen Lösungsmitteln auflöst. Zur Reinigung wird die Substanz mit 20—30 Theilen Ligroin wiederholt ausgekocht, wobei sie sich grösstentheils löst; die abgossene Lösung trübt sich beim Erkalten und scheidet beim Stehen über Nacht farblose, glasglänzende, derbe Krystalle ab, welche bei 46—48° schmelzen. Die Analyse derselben ergab folgende Werthe:

	Ber. für $C_{18}H_{21}NO_5$	Gefunden
C	62.25	62.70 pCt.
H	6.05	6.40 »
N	4.04	4.46 » ,

aus denen hervorgeht, dass der erwartete

γ -Phthalimidopropylmalonester,



vorliegt.

Hr. Dr. A. Fock, Privatdocent an der hiesigen Universität, theilt mir über die Krystallform der Verbindung Folgendes mit:

Krystallsystem: monosymmetrisch.

$$a : b : c = 3.2601 : 1.6444.$$

$$\beta = 81^\circ 4'.$$

Beobachtete Formen:

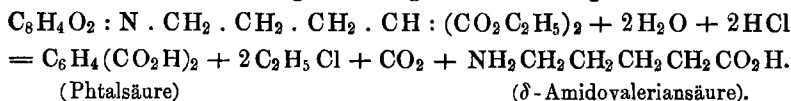
$$a = \{100\} \infty P \infty, \quad c = \{001\} 0P, \quad q = \{011\} P \infty, \quad m = \{110\} \infty P \text{ und} \\ r = \{\bar{1}01\} + P \infty.$$

Die farblosen Krystalle sind dick tafelförmig nach dem Orthopinakoid und bis $2\frac{1}{2}$ mm breit bzw. lang und 1 mm dick. Von den Querflächen herrscht neben dem Orthopinakoid das Hemidoma vor, während die Basis nur selten und ganz untergeordnet erscheint. Auch das Prisma tritt nicht regelmässig auf und ist stets von geringer Ausdehnung. Die Querflächen, besonders aber das Orthopinakoid, sind vielfach geknickt und geben schlechte Bilder.

	Beobachtet	Berechnet
$m : m = (110) : (\bar{1}10) = 34^{\circ} 30'$		—
$q : q = (011) : (0\bar{1}1) = 63^{\circ} 14'$		—
$q : m = (011) : (110) = 33^{\circ} 8'$		—
$q : m = (011) : (\bar{1}10) = 37^{\circ} 59'$		$37^{\circ} 54'$
$q : a = (011) : (100) = 85\frac{1}{2}^{\circ}$		$85^{\circ} 20'$
$c : a = (001) : (100) = \text{ca. } 81^{\circ}$		$81^{\circ} 4'$
$c : m = (001) : (110) = \text{» } 87^{\circ}$		$87^{\circ} 22'$
$m : r = (\bar{1}10) : (\bar{1}01) = 84^{\circ} 15'$		$84^{\circ} 20'$
$q : r = (011) : (\bar{1}01) = 62^{\circ} 29'$		$62^{\circ} 32'$

Spaltbarkeit vollkommen nach dem Orthopinakoid a.

In Uebereinstimmung mit der angegebenen Constitution ist die Zersetzung, welche der neue Körper bei der Behandlung mit Säuren erleidet, denn er zerfällt gemäss folgender Gleichung:



Erhitzt man nämlich 5 g des Esters mit 25 ccm reiner Salzsäure vom spec. Gewicht 1.13 3 Stunden lang auf 180—190° und lässt dann erkalten, so entweicht beim Oeffnen des Digestionsrohres reichlich Chloräthyl und Kohlensäure und erstarrt der flüssige Rohrinhalt zu einem Krystallbrei von Phtalsäure.

Letztere wird abfiltrirt und mit kaltem Wasser ausgewaschen; die vereinigten Filtrate geben beim Eindampfen auf dem Wasserbade einen Syrup, welcher beim Erkalten zu einer faserigen, etwas hygroskopischen Krystallmasse erstarrt und ein leicht lösliches Chlorhydrat darstellt.

Dass in letzterem das salzsaure Salz der δ-Amidovaleriansäure vorlag, wurde auf verschiedenen Wegen erwiesen.

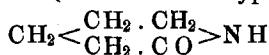
Einerseits verwandelte man einen Theil des Salzes nach der von Schotten¹⁾ angegebenen Methode mittelst Natronlauge und Benzoylchlorid in Benzoyl-δ-amidovaleriansäure, welche genau den angegebenen Schmelzpunkt von 94° zeigte.

Die Hauptmenge des Salzes wurde mittelst Silberoxyd u. s. w.²⁾ in die freie Säure verwandelt und diese ohne weitere Reinigung der Destillation unterworfen, wobei zunächst Wasser und dann zwischen 253—255°

¹⁾ Diese Berichte XVII, 2545; XXI, 2238.

²⁾ Diese Berichte XXI, 2240.

Piperidon (Schotten's Oxyperidin)



übergang, welches beim Erkalten zu einer faserigen Krystallmasse vom Schmelzpunkt 39—40° erstarrte. Eine von Hrn. stud. Otto Seitz ausgeführte Analyse ergab:

Berechnet für C ₅ H ₉ NO	Gefunden
N 14.14	14.40 pCt.

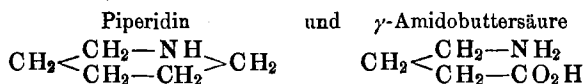
Zum Ueberfluss führte man einen Theil des Piperidons durch Kochen mit Salzsäure in salzsaure δ-Amidovaleriansäure über, isolirte die letztere mittelst Silberoxyd und krystallisirte sie aus wasserhaltigem Alkohol um; sie schmolz nunmehr bei 154—156° (statt bei 157—158°) und ergab bei der Analyse:

Berechnet für C ₆ H ₁₁ NO ₂	Gefunden
N 11.97	12.09 pCt.

Hiernach ist es bewiesen, dass die auf dem geschilderten Wege erhaltene δ-Amidovaleriansäure mit der von Schotten aus dem Benzoylpiperidin erhaltenen durchaus identisch ist.

Piperidinsäure (γ-Amidobuttersäure).

Am Schluss der kürzlich erschienenen Notiz ¹⁾ habe ich die Vermuthung ausgesprochen, dass sich γ-Amidobuttersäure mit der aus Piperidin erhältlichen Piperidinsäure identisch erweisen würde. Diese Vermuthung drängt sich auf, wenn man die Formeln von



mit einander vergleicht; sie wird zur Gewissheit durch die folgenden Beobachtungen.

Salzsaure Piperidinsäure wurde nach Maassgabe der Vorschrift von Schotten ²⁾ bereitet, indem man 10 Theile Piperylurethan in 20 ccm rauchende Salpetersäure eintröpfelte, die Lösung in Wasser goss, die entstandene Emulsion mit Benzol (statt mit Aether ³⁾) extrahirte, das ölige Extract mit circa 15 ccm Salzsäure auf 140° etwa 2 Stunden lang erhitze und das Reactionsproduct auf dem Wasserbade eindampfte. Den erstarrten Syrup löst man in Wasser, kocht ihn mit Silbercarbonat, filtrirt, entsilbert das Filtrat mit Schwefel-

¹⁾ Diese Berichte XXII, 3339.

²⁾ Diese Berichte XVI, 643.

³⁾ Wenn man Flüssigkeiten, welche nitröse Gase enthalten, mit Aether extrahirt, tritt beim Verdunsten des Extractes bekanntlich leicht Selbstentzündung ein.

wasserstoff, dampft das Filtrat auf ein geringes Volum ein, setzt das mehrfache Volumen Holzgeist hinzu, filtrirt von Neuem, mischt Aether bis zur beginnenden Trübung hinzu und klärt wieder durch einige Tropfen Holzgeist. Werden nun einige Stäubchen γ -Amidobuttersäure eingeeimpft, so scheidet sich über Nacht ein farbloses Krystallpulver ab, welches alle Eigenschaften der γ -Amidobuttersäure zeigt; denn es schmilzt bei 184° unter Schäumen, liefert ein leicht lösliches Platinsalz und giebt bei der Destillation ein Oel vom Siedepunkt 245° mit allen Eigenschaften des Pyrrolidons ¹⁾.

Ich ergreife die Gelegenheit, noch einmal auf die

Darstellung der γ -Amidobuttersäure.

zurückzukommen, um einige Abänderungen mitzuthellen, welche die Ausbeute vergrössern und das Verfahren wesentlich erleichtern.

Wie bereits früher ²⁾ erwähnt, kann man zur Bereitung des γ -Cyanpropylphthalimids $C_8H_4O_2 : N \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CN$ sich entweder des γ -Chlorbutyronitrils (Henry) oder des γ -Brombutyronitrils bedienen. Bequemer ist es, die Chlorverbindung anzuwenden, da sie sich in besserer Ausbeute als der Bromkörper bereiten lässt, und zwar verfährt man zur

Darstellung des γ -Chlorbutyronitrils

zweckmässig wie folgt. Zu einer heissen Lösung von 80 g Cyankalium in 125 ccm Wasser giebt man 500 ccm heissen 96 procentigen Alkohol, versetzt die klare heisse Mischung mit 200 g Trimethylenchlorobromid und kocht das Ganze circa $1\frac{1}{2}$ Stunden lang im Wasserbade am Rückflusskühler. Darnach wird am absteigenden Kühler so lange weiter erhitzt, als noch Alkohol abdestillirt, welcher die gesammte Menge des unangegriffenen Chlorobromids mit sich führt. Den Rückstand im Kolben versetzt man zur Lösung des abgeschiedenen Kaliumsalzes mit Wasser, hebt die Oelschicht ab und destillirt sie nach dem Trocknen mit Chlorcalcium. Nach 2—3 maligem Fractioniren beträgt der zwischen 192 — 205° aufgefangene Antheil, welcher für vorliegende Zwecke genügend reines γ -Chlorbutyronitril (Siedepunkt 195 — 197°) darstellt, circa 67 g, d. h. 50 pCt. der theoretischen Ausbeute. Aus dem höher siedenden Antheil (circa 20 g) werden etwa 12 g Trimethylcyanid $(CH_2)_3(CN)_2$ erhalten. — Zur

Gewinnung des γ -Cyanpropylphthalimids

werden äquimoleculare Mengen γ -Chlorbutyronitril und Phthalimidekalium etwa 1 Stunde lang auf 150 — 180° erhitzt und das Reactions-

¹⁾ Diese Berichte XXII, 3339.

²⁾ Diese Berichte XXII, 3337.

product durch Auskochen mit Wasser vom Chlorkalium befreit. — Die Ueberführung des γ -Cyanpropylphtalimids in γ -Amidobuttersäure

lässt sich bequemer als durch Salzsäure in folgender Weise mittelst Schwefelsäure bewerkstelligen, wobei man die Anwendung des Silberoxydes umgeht. 100 g Cyanpropylphtalimid werden mit 100 ccm Vitriolöl etwa 10 Minuten lang auf dem Wasserbade erhitzt, wobei eine klare Lösung entsteht. (Eine Probe dieser Lösung giebt nach Zusatz von Wasser beim Reiben mit dem Glasstabe schöne Krystalle, welche sich nicht in Ammoniak lösen und wahrscheinlich das dem Cyanid entsprechende Säureamid darstellen.) Die schwefelsaure Lösung wird nun mit 200 ccm Wasser vermischt und in einem Paraffinbade am Rückflusskühler zum lebhaften Kochen erhitzt. Die anfangs klare Lösung trübt sich dabei sehr bald unter Abscheidung eines braunen Oels, welches erst nach etwa 2stündigem Kochen völlig verschwunden ist, um einer reichlichen Abscheidung von Phtalsäure Platz zu machen. Nachdem man im Ganzen 3 Stunden lang gekocht hat, lässt man über Nacht erkalten, filtrirt die Phtalsäure ab, verdünnt das Filtrat und kocht es mit überschüssigem Baryumcarbonat, wobei zunächst die Schwefelsäure gebunden und alsdann das entstandene Ammoniak verjagt wird. Die vom Baryumsulfat abfiltrirte Mutterlauge lässt nach völligem Eindampfen auf dem Wasserbade einen bräunlichen, krystallinischen, halbflüssigen Rückstand von nicht völlig reiner γ -Amidobuttersäure, welche man entweder nach dem früher angegebenen Verfahren mittelst Holzgeist und Aether umkrystallisirt oder auch aus wasserhaltigem Alkohol umkrystallisiren kann. Mit letzterem Lösungsmittel wurden erhalten als I. Anschuss 17 g, als II. Anschuss 9 g krystallisirte Amidobuttersäure; beim Verdunsten der alkoholischen Mutterlauge verblieben 8 g öliges Rückstand aus welchem durch Destillation Pyrrolidon gewonnen werden konnte. Im Ganzen sind also 26 g krystallisirter Amidosäure, d. h. über 50 pCt. der Theorie (48 g) gewonnen worden.

Physiologische Wirkung des Pyrrolidons.

C. Schotten hat auf die merkwürdige Wandlung des physiologischen Verhaltens hingewiesen, welche beim Uebergang der δ -Amidovaleriansäure in ihr Anhydrid d. i. Piperidon (Oxypiperidin) eintritt. Die Amidosäure wirkt nämlich nicht toxisch, während das Oxypiperidin ein ziemlich heftiges und zwar ein Rückenmarks- oder Krampfgift¹⁾ ist. Derselbe Forscher hat nun

¹⁾ Diese Berichte XXI, 2243.

seiner Zeit auch die Ungiftigkeit ¹⁾ der Piperidinsäure d. i. der γ -Amidobuttersäure festgestellt: es erschien deshalb von Interesse, auch die physiologische Wirkung des Anhydrids dieser Säure, d. i. des Pyrrolidons zu prüfen.

Ueber das Ergebniss dieser Versuche hat mir Hr. Privatdocent Dr. Schotten folgendes gütigst mitgetheilt:

»Die physiologische Wirkung des Pyrrolidons ist derjenigen des homologen Oxypiperidins ausserordentlich ähnlich. Beide Substanzen wirken in erster Linie auf das Rückenmark. Die Erscheinungen, welche sich nach subcutaner Injection bei Mäusen zeigen, sind fast dieselben. Bei Gaben von 0.05 und weniger, zeigt sich schon nach einigen Minuten Lähmung der hinteren Extremitäten bei steil in die Höhe gerichtetem Schwanz. Diese Erscheinung dauert mehrere Stunden an; tödtlich wirkt die angegebene Dosis nicht. Wählt man aber die Dosen grösser, bis zu 0,2, so treten zwar zunächst dieselben Erscheinungen auf, später gesellen sich dazu die heftigsten klonischen Krämpfe des ganzen Körpers, unter welchen das Thier zu Grunde geht.

Auch bei Fröschen besteht die Wirkung kleiner Dosen in tetanischen Krämpfen der hinteren Extremitäten, denen sich bei grösseren Dosen klonische Krämpfe des wie bei der Strychninvergiftung in Opisthotonus gestellten Körpers zugesellen.«

**270. Robert Behrend und Ernst König:
Ueber ein dimoleculares Isomeres des Benzaldoxims.**

(Eingegangen am 21. Juni).

Vor einiger Zeit zeigten Behrend und Leuchs²⁾, dass das β -Dibenzylhydroxylamin durch Oxydation glatt in den Benzylester des Isobenzaldoxims übergeführt wird. Inzwischen haben wir die Versuche, von den alkylirten Hydroxylaminen ausgehend, zu Derivaten der Aldoxime zu gelangen, weiter ausgedehnt und werden dieselben demnächst ausführlicher beschreiben. Vorläufig theilen wir nur die Ergebnisse der Oxydation des β -Benzylhydroxylamins in Kürze mit, da wir dabei zu einem Körper gelangt sind, welcher als Isomeres oder vielmehr Polymeres der Benzaldoxime und wegen seiner Beziehungen zu diesem Körper einiges Interesse beansprucht.

¹⁾ Diese Berichte XVI, 644.

²⁾ Diese Berichte XXII, 1433, und Ann. Chem. Pharm. 257, 222.