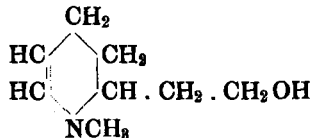


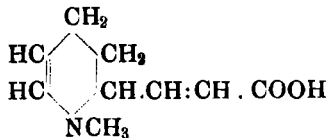
314. A. Lipp: Synthese vierfach hydrirter Pyridinderivate und Ueberführung derselben in Piperidinabkömmlinge.

(Eingegangen am 4. Juli; mitgetheilt in der Sitzung von Hrn. H. Jahn.)

Nach umfassenden Untersuchungen Ladenburg's¹⁾ ist das Tropin, das basische Spaltungsproduct des Atropins, ein Abkömmling eines Tetrahydropyridins, nämlich α -Oxäthylentetrahydro-*n*-Methylpyridin



Die doppelte Kohlenstoffbindung könnte sich auch an einem anderen Ort befinden. Durch Erhitzen mit Wasser entziehenden Substanzen auf höhere Temperatur spaltet sich daraus Wasser ab und es entsteht das Tropidin. Die gleiche Verbindung erhielt Einhorn²⁾ aus dem Anhydroecgonin durch Abspaltung von Kohlendioxyd. Dasselbe ist daher die Carbonsäure des Tropidins



Es mussten demnach auch das Ecgonin und sein Benzoylmethylester, das Cocaïn, Abkömmlinge eines vierfach hydrirten Pyridins sein. Zu den Tetrahydropyridinderivaten gehören ferner die von A. W. v. Hofmann³⁾ zuerst dargestellten Coniceïne, wie Lellmann und W. O. Müller⁴⁾ am γ -Coniceïn nachgewiesen haben, sowie das von Ladenburg⁵⁾ dargestellte Methylpiperideïn und seine Homologen. Es hatte daher die synthetische Darstellung und die genauere Erforschung vierfach hydrirter Pyridinderivate ein grosses Interesse. Da ferner das von mir dargestellte Bromid des Acetobutylalkohols⁶⁾, sowie einige homologe Bromide sich besonders zur Darstellung solcher Verbindungen eignen, so beschäftigte ich mich schon seit mehreren Jahren mit denselben.

¹⁾ Diese Berichte XV, 1028 u. 1141; XX, 1647; XXII, 2587; Ann. Chem. Pharm. 217, 74.

²⁾ Diese Berichte XXIII, 1339.

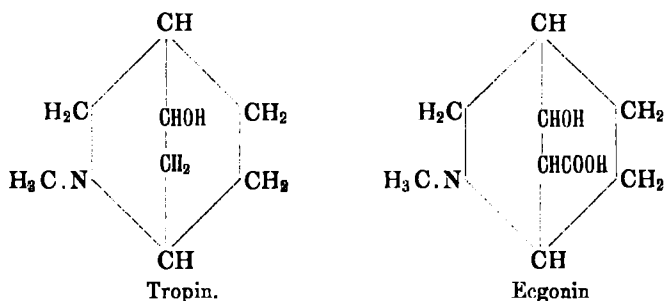
³⁾ Diese Berichte XVIII, 5 und 109.

⁴⁾ Diese Berichte XXIII, 680.

⁵⁾ Diese Berichte XX, 1645.

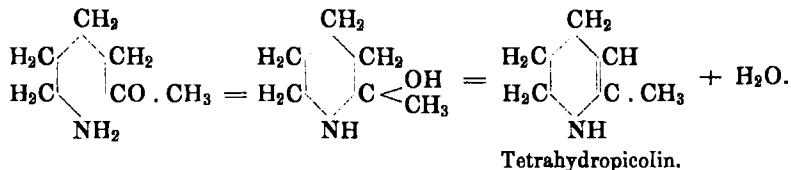
⁶⁾ Diese Berichte XVIII, 3275; XIX, 2844.

Durch die klassischen Arbeiten Merling's¹⁾, die vor noch nicht Jahresfrist erschienen, ist über das Tropin und Ecgonin klareres Licht verbreitet worden. Diese sind danach nicht nur Abkömmlinge eines hydrirten Pyridin- sondern auch eines hydrirten Benzolringes, wie es nachstehende Formeln andeuten.



Damit sind diese Verbindungen meinen Arbeiten etwas ferner gerückt worden; immerhin gelangte ich dabei zu wichtigen Resultaten, die ich mir auf den folgenden Blättern kurz mitzuthellen erlaube. Besonders möchte ich hervorheben, dass es mir gelang, eine Verbindung herzustellen, die bis auf den zweifelhaften Ort der doppelten Kohlenstoffbindung dieselbe Constitution besitzt, wie sie nach Ladenburg dem Tropin zukommen sollte, die aber ganz andere Eigenschaften zeigt, wie dieses. Es muss daher dem Tropin eine andere Constitution zugeschrieben werden, und es ist wohl sicher anzunehmen, dass die von Merling entwickelte der Wirklichkeit entspricht.

Wie schon vor 5 Jahren in einer kurzen Notiz mitgetheilt²⁾, entsteht bei der Einwirkung von Ammoniak auf Brombutylmethylketon ein Tetrahydropicolin. Aus dem jedenfalls zunächst entstehenden Amidoketon bildet sich ein Condensationsproduct, aus dem sich spontan Wasser abspaltet, wie es in folgender Weise angedeutet ist:

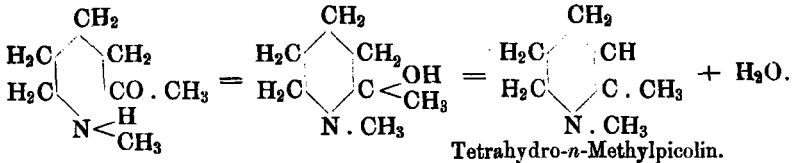


Es findet also der Process nicht einfach so statt, dass die zwei Wasserstoffatome des Stickstoffs mit dem Sauerstoff als Wasser austreten und eine tertiäre Base entsteht, sondern es bildet sich eine secundäre. Deshalb wirken auf das Bromid des Acetobutylalkohols primäre Basen, wie Methylamin und Anilin ganz ähnlich ein, wie das

¹⁾ Diese Berichte XXIV, 3108.

²⁾ Diese Berichte XIX, 2844.

Ammoniak. So reagirt das Methylamin in folgender Weise mit dem Brombutylmethylketon, wobei die erste Phase der Reaction weggelassen ist:



Ist an dem Stickstoff des bei dieser Reaction zunächst entstehenden Amidoketons kein Wasserstoff mehr gebunden, so wird sich auch kein Wasser abspalten, also auch keine ringförmige Bindung mehr entstehen können. Dies ist der Fall bei der Einwirkung secundärer Basen. So wirkt das Dimethylamin nach meinen Versuchen auf das Brombutylmethylketon ein unter Bildung von dimethylirtem Amidoketon, welches beständig ist. Dieser Verlauf der Reaction bei secundären Aminen ist auch ein Beweis für die Richtigkeit meiner Annahme über die Wirkungsweise des Ammoniaks und primärer Amine auf das Bromid des Acetobutylalkohols. Ich möchte dann noch auf das verschiedene Verhalten der α -Amidoketone und des oben erwähnten, jedenfalls als Zwischenproduct entstehenden δ -Amidoketons besonders aufmerksam machen. Erstere condensiren sich spontan unter Zusammentritt zweier Moleküle zu den Aldinen, bei letzterem tritt Condensation innerhalb des eigenen Moleküls zu einem Tetrahydropyridinderivat ein. Ebenso verhalten sich homologe δ -Amidoketone, falls sich an dem Stickstoff noch Wasserstoff befindet. Ganz ähnlich verhält sich das aus dem Bromid des Acetopropylalkohols entstehende γ -Amidoketon, wie ich später mittheilen werde.

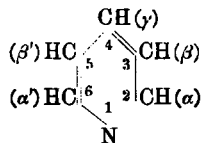
Δ^2 -Tetrahydropicolin, $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NH}$.

Δ^2 -Tetrahydro- α -Methylpyridin¹⁾

(Constitutionsformel oben schon angegeben.)

Dasselbe wird durch Einwirkung von wässrigem oder alkoholischem Ammoniak auf das Brombutylmethylketon erhalten. Es bildet im frisch destillirten Zustand eine farblose, leicht bewegliche Flüssig-

¹⁾ Diese Bezeichnung wurde entsprechend den beiden gebräuchlichen



Schemata mit Zahlen oder Buchstaben für das Pyridin gewählt. Vergl. ferner Bayer, Ann. Chem. Pharm. 243, 111.

keit, die bei $131 - 132^{\circ}$ siedet (Quecksilber ganz im Dampf, Barometerstand 716 mm). Es riecht sehr stark, dem Piperidin ähnlich, aber unangenehmer wie letzteres. In Wasser löst es sich sehr leicht unter Erwärmen auf; die Lösung wirkt kräftig bräunend auf Curcumpapier. Beim Aufbewahren färbt sich die Base bräunlich.

Das salzsaure Salz bildet eine strahligkrystallinische Masse, die sehr hygroskopisch ist.

Das Platinsalz, $(C_6H_{10}NHHCl)_2PtCl_4$, bildet entweder verwachsene kleine Prismen oder rhombische Täfelchen. In Wasser ist es ziemlich leicht löslich, sehr schwer dagegen in Alkohol. Es schmilzt und zersetzt sich bei $193 - 194^{\circ}$.

Das Goldsalz, $C_6H_{10}NHHClAuCl_3$, ist schwer löslich in Wasser und bildet kleine, farnkrautähnlich verwachsene Krystalle, die unscharf bei $144 - 145^{\circ}$ schmelzen.

Die Pikrinsäureverbindung der Base stellt gelbe Nadelchen oder kurze Prismen dar, welche bei $119 - 120^{\circ}$ schmelzen.

Die Base bildet ferner eine Nitroverbindung und ein gut krystallisierendes Thiocarbamat.

Wahrscheinlich ist diese Base identisch mit dem von Ladenburg¹⁾ dargestellten α -Pipecolin, obgleich die Eigenschaften, welche Ladenburg von der freien Base angiebt, nicht ganz mit den von mir gefundenen übereinstimmen. Wie es den Anschein hat, erhielt sie letzterer nicht im ganz reinen Zustand.

Wird das Tetrahydropicolin längere Zeit mit Zinn und Salzsäure erwärmt, so findet Reduction statt und es geht in α -Methylpiperidin über.

Diese Verbindung wurde schon von Ladenburg²⁾ durch Reduction des α -Picolins erhalten. Die von mir dargestellte Base stimmt zwar im Siedepunkt genau mit den Angaben Ladenburg's überein, ebenso in den anderen physikalischen Eigenschaften, nicht aber in dem Schmelzpunkt des Thiocarbamats, des Chlor- und Bromhydrates. Da Ladenburg die Base aus nicht ganz reinem Picolin dargestellt hatte, sah ich mich veranlasst, dieselbe aus reinem Picolin, welches man mittels des Quecksilberchlorid-Doppelsalzes³⁾ leicht erhalten kann, nochmals herzustellen und einige Verbindungen derselben genauer zu untersuchen. Es hat sich dadurch eine völlige Uebereinstimmung der Basen aus Tetrahydropicolin und aus Picolin ergeben, wie aus folgender Zusammenstellung ersichtlich ist.

¹⁾ Diese Berichte XX, 1645.

²⁾ Ann. Chem. Pharm. 247, 62.

³⁾ Ann. Chem. Pharm. 247, 5 und Stöhr, Journ. f. pr. Chemie (NF) 42, 420.

	aus Tetrahydropicolin	aus Picolin
Freie Base	Siedep. 116—117°	116.5°
Salzsaures Salz	luftbeständige flache	ebenso
derselben	Prismen	
	Schmp. 209—216°	Schmp. 209°
	(Ladenburg giebt als	
	Schmp. 189° an)	
Bromwasserstoffsaurer	luftbeständige Prismen	ebenso
Salz	bis Nadeln	
derselben	Schmp. 189—190°	Schmp. 189—190°
	(Ladenburg giebt als	
	Schmp. 182° an)	
Platinsalz	Prismen bis Nadeln,	ebenso
derselben	leicht löslich in Wasser,	
	unlöslich in Weingeist.	
	Schmelzen und zer-	
	setzen sich bei 200—202°	
Goldsalz	Kurze Prismen, ziem-	ebenso
derselben	lich leicht in Wasser	
	löslich, beginnen bei	
	115° zusammenzusin-	
	tern und schmelzen bei	
	127—129°	
Pikrinsäureverbindung	Gelbe Nadelchen	ebenso
derselben	Schmp. 134—135°	
Thiocarbamat	Weisse sternförmig	ebenso
derselben	verwachsene Nadelchen,	
	Schmp., wenn vom	
	Krystallalkohol frei,	
	128—129°	
	(Ladenburg giebt	
	denselben zu	
	118—119° an)	

n-Methyl- Δ^2 -Tetrahydropicolin, C₆H₁₀NCH₃.

(*n*-Methyl- Δ^2 -Tetrahydro- α -Methylpiperidin)

Wässriges Methylamin wirkt bei gewöhnlicher Temperatur noch energischer auf das Bromid des Acetobutylalkohols ein, als Ammoniak. Es entsteht dabei die oben erwähnte Base. Diese bildet frisch destillirt eine farblose, leicht bewegliche Flüssigkeit, welche das Licht stark bricht. Der Geruch ist ebenfalls stark piperidinartig, aber unangenehmer. Sie siedet bei 145° (Quecksilber ganz im Dampf, Barometerstand 720 mm). Beim Aufbewahren färbt sie sich bräunlich. In Wasser gegossen schwimmt sie zunächst ölig auf demselben,

erst nach und nach löst sie sich darin unter Erwärmen in grosser Menge auf. Wird diese Lösung erhitzt, so scheidet sich die Base wieder theilweise aus. Sie reagirt sehr kräftig alkalisch.

Das salzsaure Salz ist strahlig-krystallinisch, sehr zerfliesslich.

Das Platinsalz, $(C_6H_{10}NCH_3HCl)_2PtCl_4$, bildet kurze prismatische Kryställchen, die ziemlich leicht löslich sind in Wasser, unlöslich aber in starkem Alkohol. Es schmilzt bei $200-205^\circ$ unter Zersetzung.

Das Goldsalz, $C_6H_{10}NCH_3HClAuCl_3$, scheidet sich in salmiakähnlichen Krystallaggregaten aus, ist in heissem Wasser ziemlich leicht, schwer aber in kaltem Wasser löslich. Sein Schmelzpunkt liegt bei $180-182^\circ$.

Die Pikrinsäureverbindung ist in kaltem Wasser ziemlich leicht löslich, sie bildet gelbe, stark glänzende Prismen.

Mit Jodmethyl verbindet sich das Methyltetrahydropicolin unter starker Erwärmung zu dem Jodhydrat einer Ammoniumbase, von der ich auch die Hydrochlorverbindung und das Platinsalz darstellte.

Beim längeren Erhitzen mit Zinn und Salzsäure verhält sich das *n*-Methyltetrahydropicolin ebenso, wie die nicht methylyrte Base; es geht nämlich in *n*- α -Dimethylpiperidin oder *n*-Methylpipecolin über.

Dieselbe Verbindung stellte ich auch aus dem reinen α -Methylpiperidin dar durch Methyliren desselben und Trennung der tertiären von der unveränderten secundären Base mittelst der Nitrosoverbindung. Beide Basen stimmen sowohl im freien Zustand, als auch im Verhalten ihrer Salze völlig überein, ihre Eigenschaften sind die folgenden:

Freie Base: $C_6H_{13}NCH_3$, Siedepunkt $125-126^\circ$.

(Quecksilber ganz im Dampf, Barometerst. 720 mm).

Salzsaures Salz: Flach nadelförmige bis prismatische Krystalle, in trockener Luft beständig, in feuchter zerfliesslich, Schmelzpunkt 258° .

Platinsalz: Prismatische bis tafelförmige Kryställchen, ziemlich leicht löslich in Wasser, fast gar nicht in kaltem Alkohol. Schmelzpunkt $194-195^\circ$, ohne sich zu zersetzen.

Goldsalz: Farnkrautähnlich verwachsene Nadelchen; ziemlich schwer löslich in kaltem Wasser, leichter in heissem. Schmelzpunkt $213-214^\circ$ unter Zersetzung.

Pikrinsäureverbindung: Gelbe, lange Nadeln von starkem Glanz, schwer löslich in kaltem Wasser, viel leichter in heissem. Schmelzpunkt $240-241^\circ$.

Ferner stimmen auch die Jod- und Chlormethylate, sowie die Platinsalze der letzteren von beiden Basen überein. Das Methyl- α -pipecolin wurde auch von Merling¹⁾ durch stärkeres Erhitzen des

¹⁾ Ann. Chem. Pharm. 264, 339.

Dimethyl- α -pipercolinammoniumchlorids erhalten und der Siedepunkt der Base bei 126—128°, der Schmelzpunkt des Platinsalzes bei 180—185° gefunden.

n-Phenyl- Δ^2 -Tetrahydropicolin, $C_6H_{10}NC_6H_5 + H_2O$.

(*n*-Phenyl- Δ^2 -Tetrahydro- α -Methylpyridin).

Wird Anilin in molecularen Gewichtsverhältnissen allmählich zu Brombutylmethylketon gesetzt, so findet bedeutende Erwärmung statt und es entsteht in glatter Weise das bromwasserstoffsäure Salz des *n*-Phenyltetrahydropicolins.

Die freie Base stellt farblose, flache Prismen oder Tafelchen dar, die meistens sternförmig verwachsen sind. Sie schmilzt bei 54—55°. Beim Erhitzen bis zum Siedepunkt tritt Zersetzung ein. Bei gewöhnlicher Temperatur fast geruchlos, zeigt sie bei höherer Temperatur einen eigenthümlichen charakteristischen Geruch.

In kaltem Wasser ist sie fast unlöslich, in heissem sehr schwer. Diese Lösung reagirt schwach bräunend auf Curcumapapier. In Weingeist und Aether löst sie sich ziemlich leicht auf, schwer in kaltem, ziemlich leicht dagegen in heissem Petroleumäther. Die freie Base enthält ein Molekül Wasser, von dem ich sie nicht ohne tiefere Zersetzung befreien konnte.

Das salzsaure Salz ist zerfliesslich, mit Platinchlorid, sowie mit Pikrinsäure bildet sie gut krystallisirende Verbindungen. Mit Jodmethyl verbindet sie sich unter Erwärmen.

Dimethylacetobutylamin, $CH_3.CO(CH_2)_4.N(CH_3)_2$.

Wirkt wässriges Dimethylamin auf die äquivalente Menge Brombutylmethylketon, so entsteht die Bromwasserstoffverbindung obiger Base. Das freie dimethylirte Amidoketon bildet eine farblose, leicht bewegliche Flüssigkeit von schwachem ammoniakalischem Geruch, der zugleich etwas an die Ketone erinnert. Es siedet unzersetzt bei 195° (Quecksilber ganz im Dampf, Barometerstand 720 mm). In Wasser ist die Base sehr leicht unter schwacher Erwärmung löslich; diese Lösung bräunt Curcumapapier sehr kräftig. Auch in Aether und Weingeist löst sie sich leicht.

Das salzsaure Salz der Base ist strahlig krystallinisch und sehr zerfliesslich. Das Goldsalz ist schwer löslich in Wasser und fällt ölig aus, auch nach längerer Zeit erstarrt dasselbe nicht. Das Platinsalz konnte ich ebenfalls nicht krystallisirt erhalten, sondern nur als dicken Syrup. Die Pikrinsäureverbindung bildet gelbe krystallinische Blättchen die schwer löslich sind in kaltem Wasser.

Wird das Dimethylacetobutylamin mit der äquivalenten Menge salzsauren Hydroxylamins, welches in wenig Wasser gelöst ist, zusammengebracht, so verbinden sich beide unter beträchtlicher Temperaturerhöhung. Auch mit Phenylhydrazin verbindet es sich.

Ausführlichere Mittheilungen werden seinerzeit in Liebigs Annalen folgen.

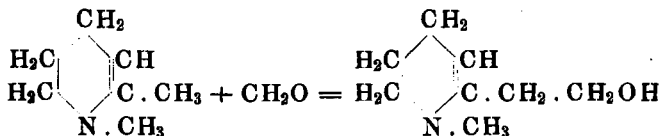
München, den 30. Juni 1892.

315. A. Lipp: Ueber *n*-Methyl- Δ^2 -Tetrahydro- α -Oxäthylenpyridin.

Ein Beitrag zur Kenntniss des Tropins.

(Eingegangen am 4. Juli; mitgetheilt in der Sitzung von Hrn. H. Jahn.)

Wird das in vorstehender Abhandlung kurz beschriebene *n*-Methyltetrahydropicolin in dem doppelten Gewicht Wasser gelöst und dann allmählich die berechnete Menge vierzigprocentigen Formaldehyds hinzugesetzt, so tritt Erwärmung ein und es bildet sich obenerwähnte, in der Seitenkette hydroxylierte Base.



Nach dem Stehen bis zum andern Tage kann dieselbe mit Wasserdampf überdestillirt werden. Wird das Destillat mit Salzsäure angesäuert und eingedampft, so bleibt das salzsaure Salz zurück. Daraus lässt sich die Base mit Aetzkali abscheiden und trocknen.

Diese mit dem Tropin isomere Base bildet frisch destillirt eine farblose, leicht bewegliche Flüssigkeit. Beim Aufbewahren färbt sie sich etwas bräunlich. Ihr Geruch ist schwach ammoniakalisch, nach längerem Stehen der Base wird er etwas unangenehmer. Ihr Siedepunkt liegt bei 198—199° (Quecksilber ganz im Dampf, Barometerstand 710 mm). In Wasser löst sie sich in jedem Verhältniss unter Temperaturerhöhung auf. Die Lösung wirkt stark bräunend auf Curcumapapier. Beim Abkühlen auf -20° wird sie dickflüssig, erstarrt aber nicht.

Das salzsaure Salz, $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{ONCH}_3\text{HCl}$, bleibt beim Verdunsten der wässrigen Lösung auf dem Wasserbad als strahlig krystallinische