

418. A. Ladenburg: Ueber die Piperidincarbonsäuren.

[Aus dem Chem. Institut der Universität Breslau.]

(Eingeg. am 9. August).

II. Ueber die Nipecotinsäure von Ladenburg und Wendler.

Anschliessend an die Darstellung der Pipecolinsäure, welche der eine von uns kürzlich beschrieb ¹⁾, haben wir in ganz analoger Weise auch die Nipecotinsäure oder Hexahydronicotinsäure erhalten. Die zu den Versuchen nöthige Nicotinsäure wurde theils aus β -Picolin, theils aus Nicotin gewonnen. Die Reduction wurde in der Weise ausgeführt, dass 10 g der Säure in 500 ccm heissen absoluten Alkohols gelöst und auf 46 g in Scheiben geschnittenes Natrium gegossen wurden, die sich in einem auf dem angeheizten Wasserbad stehenden, mit Tropftrichter und schräg aufwärts gerichteten Kühler versehenen Kolben befanden. Durch Nachgiessen von kochendem absolutem Alkohol wird die Reaction stets in lebhaftem Gang gehalten und schliesslich zu Ende geführt. Nach dem Erkalten wird mit conc. Salzsäure neutralisirt, von dem ausgeschiedenen Kochsalz abgesaugt und dieses noch wiederholt mit Alkohol gewaschen, das Filtrat eingedampft und dem Rückstand die salzsaure Nipecotinsäure durch wiederholtes Auskochen mit absolutem Alkohol entzogen. Um eine Bräunung des Reactionsproductes zu vermeiden ist es nöthig, ganz reines Ausgangsmaterial anzuwenden, nach beendeter Reduction rasch abzukühlen und das Eindunsten des Filtrats vom Kochsalz im Vacuum bei 50° vorzunehmen. Man erhält dann das Chlorhydrat der Nipecotinsäure als schwach gelb gefärbte Masse, die in wässriger Lösung durch Kochen mit wenig reiner Thierkohle und Eindampfen als farblose spröde Krystallmasse in einer Ausbeute von ca. 80 pCt. erhalten wird. Zusatz von conc. Salzsäure beschleunigt und vermehrt die Ausscheidung.

Die Analysen ergaben folgende Resultate:

	Gefunden		Ber. für C ₅ H ₁₀ (CO ₂ H)N.HCl	
C	43.63	43.59	—	43.50 pCt.
H	7.66	7.55	—	7.25 »
HCl	—	—	22.11	22.05 »

Das Chlorhydrat schmilzt bei 239—240°, ist in Wasser auch in der Kälte leicht löslich, in conc. Salzsäure weniger, in heissem Alkohol sehr leicht, in kaltem schwerer löslich. Einmal gelöst, scheidet es sich erst aus sehr concentrirter Lösung wieder ab. In Chloroform ist es selbst in der Wärme wenig löslich, in Aether, Benzol, Aceton und Amylalkohol nicht löslich.

¹⁾ Diese Berichte XXIV, 640.

Die Nipicotinsäure selbst, $C_6H_{11}NO_2$, wurde aus dem Chlorhydrat durch Digeriren desselben mit überschüssigem, feuchtem Silberoxyd gewonnen. Das Filtrat vom Chlorsilber wird zum Kochen erhitzt, durch Schwefelwasserstoff geringe Mengen in Lösung gegangenen Silbers gefällt, abfiltrirt und die letzten Spuren von Schwefelsilber durch Kochen mit Thierkohle entfernt. Die erhaltene Lösung wird zunächst auf dem Wasserbad, dann im Vacuum verdunstet. Die Säure krystallisirt dann in durchscheinend weissen, äusserst harten Massen aus. Löst man dieselben in wenig Wasser und überschichtet die Lösung mit absolutem Alkohol, so krystallisiren Krusten von durchsichtigen, stark lichtbrechenden sehr harten Krystallen, welche kein Krystallwasser enthalten.

Die Nipicotinsäure schmilzt bei $249-250^{\circ}$, ist in Wasser ausserordentlich leicht, in absolutem Alkohol unlöslich, in absolutem Methylalkohol schwer, in Aether nicht löslich. Ihre wässrige Lösung hat in der Wärme einen schwachen Geruch. Die Analyse der bei 105° getrockneten Substanz gab mit der Formel $C_6H_{11}NO_2$ übereinstimmende Resultate:

	Gefunden	Berechnet
C	55.60	55.81 pCt.
H	8.70	8.53 »
N	11.24	10.85 »

Die Nipicotinsäure zeigt nur in concentrirten Lösungen deutlich saure Reaction und giebt mit Ausnahme eines amorphen zerfliesslichen Natriumsalzes keine Metallsalze, auch Ammoniak vermag die Säure beim Abdampfen nicht festzuhalten. Dagegen bildet sie eine Reihe gut krystallisirter Doppelsalze, in denen sie als Base fungirt.

Das Platinsalz wird durch Eindampfen eines mit überschüssigen Platinchlorid versetzten, salzsauren Lösung des Chlorhydrats erhalten. Nach dem Waschen mit Aetheralkohol wird es durch Umkrystallisiren aus Wasser in flachen an den Enden zugespitzten Prismen von orangerother Farbe und dem Schmelzpunkt $212-213^{\circ}$ (corr.) erhalten. Es ist in heissem Wasser leicht, in kaltem weniger, in absolutem Alkohol nicht löslich. Bei 100° getrocknet, gab es bei der Analyse folgende Resultate:

	Gefunden		Ber. für $(C_6H_{11}NO_2HCl)_2PtCl_4$
C	21.62	—	21.59 pCt.
H	3.82	—	3.60 »
Pt	29.14	28.90	29.08 »

Das Goldsalz wird durch Einengen einer mit überschüssigem Goldchlorid versetzten, stark sauren Lösung des Chlorhydrats beim Erkalten in goldgelben, beiderseits zugespitzten Nadelchen erhalten.

Ist die Lösung nicht stark sauer, so scheidet sich das Salz ölig aus. Es krystallisirt wie alle hier beschriebenen Körper, wasserfrei, schmilzt bei 197° (corr.) anscheinend ohne Zersetzung und ist in Wasser und Alkohol leicht löslich. Die Zusammensetzung entspricht der Formel $C_6H_{11}NO_2HClAuCl_3$.

	Gefunden	Berechnet
C	15.56	15.38 pCt.
H	2.88	2.56 »
Au	42.08	41.88 »

Erhitzt man eine wässrige Lösung des Chlorhydrats mit überschüssigem Goldchlorid oder eine neutrale Lösung des Goldsalzes zum Kochen, so tritt zwar reichliche Goldabscheidung ein, Kohlensäureentwicklung ist aber nicht wahrzunehmen, da Kalkwasser nicht getrübt wird. Ein unter den nöthigen Vorsichtsmaassregeln vorgelegter Kaliapparat zeigte nach sehr lange fortgesetztem Kochen eine Gewichtszunahme von 0.006 g, während 0.034 g Kohlensäure hätten entbunden werden müssen, wenn die Carboxylgruppe vollständig ausgetreten wäre.

Das Quecksilberdoppelsalz der Nipicotinsäure krystallisirt erst aus concentrirter Lösung in rauhfächigen, würfelförmlichen Krystallen aus. Es ist weniger löslich wie Gold- und Platinsalz, enthält kein Krystallwasser und schmilzt bei 229—231°, doch beginnt es schon bei 100° sich zu zersetzen. Es wurde daher zur Analyse im Vacuumexsiccator getrocknet:

	Gefunden		Ber. für $C_6H_{11}NO_2HCl, 5 HgCl_2$
C	—	4.28	4.28
H	—	1.51	1.34
Hg	65.64	—	—
			4.74 pCt.
			0.79 »
			65.83 »

Die Versuchsfehler bei der Wasserstoffbestimmung erklären sich wohl durch ungenügendes Trocknen der Substanz.

Das Jodwismuthdoppelsalz ist auch leicht löslich, beim freiwilligen Verdunsten erhält man es in rubinrothen, durchsichtigen Krystallkörnern. Es wurde nicht näher untersucht, ebenso wie das leicht lösliche, in beiderseits zugespitzten Prismen krystallisirende Zinn-doppelsalz.

Die secundäre Natur der Nipicotinsäure $C_5H_9(CO_2H)NH$ wurde durch die Darstellung einer Nitrosoverbindung erwiesen. Zu ihrer Bildung bedarf es einer nachhaltigen Einwirkung von salpetriger Säure. Daher wurde in die angesäuerte Lösung des Chlorhydrats bei gewöhnlicher Temperatur Natriumnitrit eingetragen, bis die Lösung von salpetriger Säure dunkelgrün gefärbt war, und dann bis zur freiwilligen Entfärbung stehen gelassen. Im Ganzen wurde etwa die 10fache Menge des Chlorhydrats an Natriumnitrit verbraucht, dann die salpetrige Säure verjagt und die Nitrosoverbindung mehrfach

mit reichlichen Mengen Aethers ausgeschüttelt. Nach dem Abdampfen des letzteren bleibt ein bald fest werdendes Oel zurück. Die schwach gelb gefärbte Substanz wird durch Waschen mit wenig absolutem Alkohol rein weiss. Aus Wasser, worin sie leicht übersättigte Lösungen bildet, krystallisirt die Nitroso-nipecotinsäure in kurzen, dicken, wasserhellen Prismen, die krystallwasserfrei sind, obgleich sie beim Aufbewahren ein verwittertes Aussehen annehmen. Sie schmelzen bei $111-112^{\circ}$. Die Analyse bestätigte die Formel $C_5H_9(CO_2H)NNO$.

	Gefunden	Ber. für $C_5H_{11}N_2O_3$
C	45.78	45.50 pCt.
H	6.65	6.33 »
N	18.05	17.72 »

Zur Gewinnung von Estern wurden zahlreiche fruchtlose Versuche gemacht, so dass sich die bei der Nicotinsäure gemachten Erfahrungen wiederholten (Hantzsch, Ber. XIX, 31) bis die Umsetzung des Natriumsalzes mit Jodmethyl zum Ziele führte.

Genau abgewogene Mengen des Chlorhydrats und Natriumcarbonat — 1 Molekül auf 1 Molekül — wurden in wässriger Lösung eingedampft, bei 130° getrocknet, die braune äusserst hygroscopische Masse im heissen Mörser gepulvert und mit 1 Molekül Jodmethyl im Einschmelzrohr 5—6 Stunden auf 100° erhitzt. Das Reactionsprodukt wird mit absolutem Alkohol ausgezogen, nach Wasserzusatz der Alkohol verdampft und mit überschüssigem frisch gefälltem Chlorsilber geschüttelt. Das Filtrat der Silbersalze wird durch Sublimat in ein schwerlösliches Quecksilberdoppelsalz verwandelt und dieses mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Nach dem Filtriren und Eindampfen erhält man ein in zugespitzten Nadeln krystallisirendes Chlorhydrat. Dasselbe ist in Wasser und Alkohol leicht löslich, schmilzt bei $215-217^{\circ}$, besitzt die Zusammensetzung des Nipecotinsäuremethyl-esterchlorhydrats $C_5H_9CO_2CH_3NH \cdot HCl$, wie folgende Analyse zeigt:

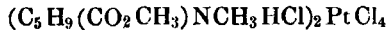
	Gefunden	Ber. für $C_7H_{14}NO_2Cl$
C	46.62	46.80 pCt.
H	8.18	7.80 »

Das entsprechende Platindoppelsalz ist in heissem Wasser leicht, in kaltem Wasser schwerer löslich, krystallisirt in rechtwinkligen Tafeln und schmilzt bei $207-208^{\circ}$. Die Platinbestimmung gab mit der Formel $(C_7H_{14}NO_2Cl)_2PtCl_4$ nahe übereinstimmende Werthe:

	Gefunden	Berechnet
Pt	28.02	27.91 pCt.

Wendet man bei der Darstellung des Esters einen Ueberschuss von Jodmethyl (mehr als 2 Moleküle) an und erhitzt auf ca. 120° , so erhält man bei der Verarbeitung wie oben ein syrupöses Chlorhydrat, aus welchem ein höher schmelzendes Platindoppelsalz ge-

wonnen wurde. Es krystallisirt in Tafelchen mit abgestumpften Ecken, ist in kaltem Wasser ziemlich schwer, in heissem leicht löslich und zeigt nach wiederholtem Umkrystallisiren den Schmelzpunkt 233^o bis 235^o. Wie die Analyse der bei 110^o getrockneten Substanz darthut, enthält sie eine Methylgruppe mehr als das oben beschriebene Platinsalz des Esters, und ist also wohl als das Platinsalz des *n*-Methylnipecotinsäuremethylesters



aufzufassen.

	Gefunden			Berechnet für (C ₅ H ₁₆ NO ₂ Cl) ₂ PtCl ₄
C	26.90	26.91	—	26.56 pCt.
H	4.91	4.68	—	4.43 »
Pt	—	—	26.95	26.83 »

Dieses Platinsalz ist vielleicht identisch mit dem von Jahns dargestellten Platinsalz des Dihydroarekolins.¹⁾

III. Ueber die Isonipecotinsäure von A. Ladenburg und G. Karau.

Die Isonicotinsäure wurde durch Oxydation von γ -Aethylpyridin dargestellt. Dabei wurde genau die Methode befolgt, welche der eine von uns (L.) früher angegeben hat²⁾. Doch ist es zu dem hier vorliegenden Zweck nicht nöthig, das γ -Aethylpyridin vollständig von dem gleichzeitig entstehenden α -Aethylpyridin zu trennen. Die Oxydation des γ -Aethylpyridins geschah durch 5 procentiges Kaliumpermanganat in der Kälte. Zur Reinigung der Isonicotinsäure wurde dieselbe in das Kupfersalz verwandelt, dieses durch Schwefelwasserstoff zerlegt und die Säure aus heissem Wasser umkrystallisirt..

Die Reduction wurde zunächst durch Natrium und Aethylalkohol vorgenommen und als sich hier die Ausbeute als zu gering erwies, statt des Aethylalkohols Amylalkohol benutzt, indem die heisse Lösung der Säure auf das fein zerschnittene und erwärmte Natrium gegossen wurde. Nach beendeter Reaction wurde das Product mit concentrirter Salzsäure neutralisirt, vom Chlornatrium abgesaugt und der Amylalkohol im Vacuum abdestillirt. Die Trennung der entstandenen Säure von Isonicotinsäure und Kochsalz geschah mit Hülfe der Nitrosoverbindung, indem der nach dem Abdestilliren des Amylalkohols bleibende Rückstand in concentrirter wässriger Lösung mit Natriumnitrit versetzt, längere Zeit auf dem Wasserbad digerirt und nach und nach etwas Salzsäure hinzugefügt wurde. Die gebildete Nitrosoverbindung, welche

¹⁾ vergl. Archiv d. Pharm. 229. 676 (und diese Berichte XXV, 198).

²⁾ vergl. Ladenburg, Ann. Chem. Pharm. 247, 14.

sich erst ölig abscheidet, löst sich in Wasser wieder auf und wird durch Schütteln mit Chloroform entzogen. Das Nitrosamin wurde dann wieder durch gasförmige Salzsäure in Chlorhydrat und letzteres durch frisch gefälltes Silberoxyd in die freie Isonipecotinsäure umgewandelt.

Die Isonipecotinsäure $C_6H_{11}NO_2$ ist in Wasser und verdünntem Alkohol sehr leicht, in absolutem Alkohol fast gar nicht löslich. Sie krystallisirt in breiten, baumartig verästelten Nadeln, die zunächst wasserhell sind, aber bald undurchsichtig werden. In concentrirter wässriger Lösung reagirt sie schwach sauer, schwärzt sich beim Erhitzen gegen 300° und ist bei 320° noch nicht geschmolzen.

Die Analysen bestätigten die Formel $C_5H_9(CO_2H)NH$.

	Gefunden		Berechnet
C	55.50	55.68	55.81 pCt.
H	8.61	8.85	8.53 »

Die Nitroverbindung der Säure, $C_5H_9CO_2HN.NO$, krystallisirt in glänzenden weissen Nadelchen, die sich am Licht leicht gelb färben. Sie ist in Wasser, verdünntem und absolutem Alkohol leicht löslich, schwerer in Aether. Sie fühlt sich fettig an, wird beim Zerdrücken mit dem Glasstab weich, sintert beim Erhitzen bei 98° zusammen, schmilzt bei 101° und zersetzt sich unter Gasentwicklung bei 110° .

Ihre Zusammensetzung ward durch eine Stickstoffbestimmung controlirt.

	Gefunden	Ber. für $C_5H_9NO_3$
N	18.00	17.72 pCt.

Das Chlorhydrat krystallisirt in schönen bis 2 cm langen wasserhellen Prismen, die in Wasser und Alkohol namentlich in der Wärme sehr leicht, in absolutem Alkohol sehr schwer löslich sind. Das Salz schmilzt bei 228° unter Zersetzung. Die Formel ist $C_5H_9CO_2H.NHCl$, wie durch folgende Analyse bestätigt wird:

	Gefunden	Berechnet
C	43.67	43.50 pCt.
H	7.59	7.25 »

Die krystallographische Bestimmung des Salzes wurde von Hrn. Dr. Milch ausgeführt, wofür wir demselben bestens danken.

Krystallsystem rhombisch.

Axenverhältniss: $a:b:c = 0.9217:1:0.9787$.

Beobachtete Formen:

$b = (010) \propto \check{P} \infty$, $c = (001) 0 P$, $m = (110) \propto P$, $v = (011) \check{P} \infty$
 $x = (012) \frac{1}{2} \check{P} \infty$.

Winkeltabelle:

	berechnet	gemessen
$m : m = (110) : (110) -$	—	$\cdot)85^{\circ}20'$
$v : v = (011) : (0\bar{1}1)$	—	$\cdot)88^{\circ}46'$
$m : v = (110) : (011)$	$61^{\circ}38'$	appr. $61^{\circ}55'$
$m : x = (110) : (012)$	$72^{\circ}45\frac{1}{2}'$	$72^{\circ}40'$
$x : c = (012) : (001)$	$26^{\circ}4'$	$25^{\circ}56'$

Die farblosen Krystalle sind säulenförmig nach der Vertikalen, seltener tafelförmig nach b (010) ausgebildet. Die Brachydomen sind gewöhnlich klein, x (012) nicht häufig ausgebildet, dagegen ist b (010) stets durch oscillatorische Combination mit den Domen gestreift und oft sogar gerundet.

Die Ebene der optischen Axen ist das Macropinakoïd $(100) \infty \bar{P} \infty$, aus b (010) tritt die Axe der kleinsten Elasticität aus.

Die Brom- und Jodhydrate bilden kleine weisse Nadelchen, die sehr leicht in Wasser und verdünntem Alkohol löslich sind.

Das Platindoppelsalz $(C_3H_{10}NCO_2HHCl)_2PtCl_4$ krystallisirt in kleinen gelben Prismen, die in Wasser ziemlich leicht löslich sind, sich beim Erhitzen bei 230° schwärzen und bei 239° schmelzen. Die Analysen bestätigen die Formel:

	Gefunden	Berechnet
C	21.68	21.56 pCt.
H	3.75	3.59 »
Pt	29.09	29.17 »

Das Golddoppelsalz ist nicht frei von reducirtem Gold zu erhalten. Am besten stellt man es in stark salzsaurer Lösung dar, wo es in hübschen rhombischen Tafeln gewonnen wird, die bei $195-197^{\circ}$ schmelzen. Beim Kochen der wässrigen Lösung des Salzes entweicht Kohlensäure und es hinterbleibt ein Chlorhydrat, dessen Base leicht flüchtig ist und ein bei 222° schmelzendes Goldsalz liefert, also vielleicht Piperidin ist.

Metallsalze der Isonipicotinsäure darzustellen, ist nicht vollständig gelungen. Die Alkalisalze sind sehr zerfliesslich und konnten nicht im krystallisirten Zustand gewonnen werden, die Erdalkalisalze wurden schon durch Kohlensäure wieder zersetzt.

Jetzt, nachdem die 3 durch die Theorie vorgesehenen Piperidincarbonsäuren synthetisch dargestellt sind, zeigt ein Vergleich ihrer Eigenschaften mit 2 inzwischen aus natürlich vorkommendem Material durch Abbau erhaltenen als Piperidincarbonsäuren angesprochenen Verbindungen, (nämlich der von Liebermann erhaltenen Hygrinsäure (diese Berichte XXIV, 407) und der von Zucco aus Chrysanthem in dargestellten Säure (Ricerche del Istit. Chimico Di Roma, S. 18), dass diese mit keiner der synthetischen Säuren identisch sind. Dies geht deutlich aus folgender Tabelle hervor:

	Pipecolin- säure	Nipeco- tinsäure	Isonipecotin- säure	Hygrinsäure	Säure aus Chrysanthem
Säure . . .	Kryst. Schmp. 258 ⁰	Kryst. Schmp. 249–250 ⁰	Kryst. Schmp. über 320 ⁰	Kryst. Schmp. 164 ⁰ (?)	?
Chlorhydrat	Kryst. Schmp. 264 ⁰	Kryst. Schmp. 239–240 ⁰	Rhombische Prismen. Schmp. 228 ⁰	Kryst. Schmp. 188 ⁰	Hygroskopische Krystalle Schmp. 184 ⁰
Platindoppel- salz . . .	Monokl. grosse Kryst. Schmp. 184 ⁰	Kryst. Schmp. 212–213 ⁰	Kryst. Schmp. 239 ⁰	Leicht löslich	?
Goldsalz . .	Kryst. Zersetzt sich beim Kochen unter Kohlen- säureent- wicklung und Ab- scheidung von Gold.	Kryst. Schmp. 197 ⁰ . Zer- setzt sich beim Kochen unter Ab- scheidung von Gold.	Kryst. Zer- setzt sich schon in der Kälte unter Goldabschei- dung, beim Erwärmen auch Kohlen- säureent- wicklung.	Kryst. Zer- setzt sich beim Erwärmen unter Gold- ausscheidung und Kohlen- säureent- wicklung.	Kryst. Schmp. 150–151 ⁰ . Zersetzt sich nicht beim Er- wärmen.

Einstweilen lässt sich eine Erklärung für die Isomerie noch nicht geben, namentlich da sowohl Liebermann wie Zucco mittheilen, dass durch Zerlegung ihrer Säuren resp. deren Derivate Pyridin resp. Piperidin erhalten werden kann. Man könnte allerdings an eine Stereoisomerie denken, doch sind dieser Hypothese die bisher gefundenen Thatsachen nicht gerade günstig.

Es soll jedoch hier ausdrücklich hervorgehoben werden, dass schon bei Monosubstitutionsproducten des Piperidins Raumisomerie möglich ist, über die man sich eine ganz ähnliche Vorstellung machen kann, wie sie van t'Hoff für die Isomeren der Hydromellithsäuren etc. eingeführt hat¹⁾. Das Radical, welches die dritte, nicht dem Ring angehörende Valenz des Stickstoffs bindet, kann zu der, das Piperidin monosubstituierenden Gruppe in cis- oder in trans-Stellung sich befinden²⁾, worauf bisher soviel mir bekannt, nicht hingewiesen wurde und woraus sich wohl einige bisher unverständene Differenzen in der Piperidinreihe werden erklären lassen. Ich glaube sogar ein solches Isomeres des Coniins schon in Händen gehabt zu haben und hoffe dasselbe demnächst eingehend beschreiben zu können.

Ladenburg.

¹⁾ Vergl. La Chimie dans l'espace 1875. S. 41.

²⁾ Vergl. die von Baeyer eingeführte Nomenclatur. Ann. Chem. Pharm. 258, 000.