

Ber. auf $C_{13}H_{13}N \cdot HCl \cdot HgCl_2$	Gefunden
H 2.86	3.22 pCt.
C 31.80	32.04 »
Hg 40.77	40.91 »

Zahlreiche Versuche durch andere Reactionen wie Oxydation, Reduction, Bromaddition etc. einen besseren Einblick in die Constitution der Base zu gewinnen blieben erfolglos.

Da nun die Base vom Pyridin durch Einwirkung von Jodäthyl bei  $300^{\circ}$  derivirt, so kann unter der Annahme intermediär gebildeten Aethylens ein Tetravinylpyridin  $C_5H(C_2H_3)_4N$  vorliegen <sup>1)</sup>.

### 320. Richard Wolfenstein: Oxydation des Piperidins mit Wasserstoffsperoxyd.

[Aus dem chemischen Institut der Universität Breslau.]

(Eingegangen am 8. August.)

In neuerer Zeit hat man die Einwirkung des Wasserstoffsuperoxyds auf Alkaloide zur Constitutionserforschung der letzteren wiederholt in Anwendung gebracht. Die dabei erhaltenen Verbindungen waren aber indifferenten chemischer Natur und liessen sich ausserdem auf schon bekannte Substanzen in keine Beziehung bringen. Da nun das Piperidin und das Pyridin als Stammsubstanzen der Alkaloïdreihe gelten, untersuchte ich die Reaction des Wasserstoffsperoxyds auf diese Basen, um dadurch zu charakteristischen Atomgruppierungen zu gelangen.

Versetzt man Piperidin mit der doppelten Menge Wasserstoffsperoxyd in dreiprocentiger Lösung, so nimmt dieses Gemenge erst neutrale dann stark saure Reaction an und verliert den Piperidingeuch vollkommen. Beim Eindampfen der Lösung bleibt ein gelblich gefärbter, nach Fettsäuren riechender Syrup zurück.

Zur Isolirung der Reactionsproducte wurde derselbe mit Chloroform behandelt, wodurch etwa ein Drittel der Reactionsmasse in das Extractionsmittel ging. Da aus diesem sauren Syrup krystallisirte Salze auf keine Weise gewonnen werden konnten, so wurde derselbe mit Baryhydratlösung gekocht, wodurch eine Spaltung eintrat, einerseits in Piperidin und Ammoniak, die mit den Wasserdämpfen übergerissen

<sup>1)</sup> Diese Berichte XX, 1643.

wurden und andererseits in eine Säure, die sich mit dem überschüssigen Barythydrat zum Barytsalz verband und in dem Destillationskolben zurückblieb. Der Kolbeninhalt wurde dann durch Kohlensäure von dem überschüssigen Barythydrat befreit und das so erhaltene Baryumsalz durch Umkrystallisiren aus verdünntem Alkohol gereinigt. Die Analyse ergab für das Baryumsalz die Formel  $C_5H_6O_4Ba + 5H_2O$  und die durch genaues Ausfällen mit Schwefelsäure daraus erhaltene freie Säure charakterisirte sich durch die Analyse und durch ihre sämtlichen Eigenschaften als Glutarsäure.

	Gefunden	Ber. für $C_5H_8O_4$
C	45.5	45.4 pCt.
H	5.9	6.0 »

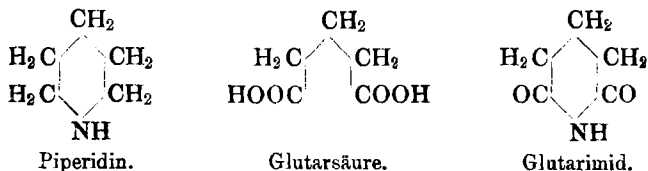
Versuchte man andererseits den oben erwähnten Chloroformauszug durch fractionirte Destillation zu reinigen, so trat zwar eine theilweise Zersetzung ein; in der Hauptsache aber destillirte bei ca.  $270^{\circ}$  eine Verbindung über, die sogleich fest wurde und nach dem Umkrystallisiren aus Alkohol in glänzenden Täfelchen krystallisirte und bei  $154.5^{\circ}$  schmolz.

Die Analyse ergab folgende Zahlen:

	Gefunden	Ber. für $C_5H_7NO_2$
N	12.6	12.4 pCt.
C	53.1	53.1 »
H	6.06	6.1 »

Durch ihr gesammtes chemisches und physikalisches Verhalten zeigte sich die Verbindung als Glutarimid.

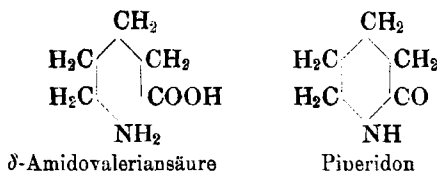
Die Bildung dieser Glutarsäureverbindungen durch Oxydation des Piperidins wird leicht aus den folgenden Formelbildern verständlich:



Diese Reactionen erinnern lebhaft an die von Schotten<sup>1)</sup> und Gabriel<sup>2)</sup> durch Oxydation des Benzoylpiperidins mit Kaliumpermanganat erhaltene  $\delta$ -Amidovaleriansäure, die beim Erhitzen ihrerseits Piperidon liefert:

<sup>1)</sup> Schotten, Diese Berichte 1888, 2235.

<sup>2)</sup> Gabriel, Diese Berichte 1890, 1767 und diese Berichte 1889, 3335.



Denn sowohl das Glutarimid als auch das Piperidon sind als wahre Pyridinderivate anzusehen, die sich durch Schliessen der offenen Kette von ihren Stammsäuren ableiten.

Da die physiologische Wirkung des Glutarimids von diesem Gesichtspunkte aus beobachtet von Interesse war, untersuchte dieselbe Herr Privatdocent Dr. Heinz vom Breslauer Pharmakologischen Universitäts-Institut, wofür ich demselben zu grossem Danke verbunden bin. Beim Experiment an Fröschen tritt centrale Betäubung mit ausgesprochenem Filehne'schen Bukkelreflex ein, späterhin auch Lähmung der motorischen Nervenendungen.

Das Glutarimid bildet sich, wie ich oben bemerkte, aus dem syrupösen Chloroformauszug unter theilweiser Zersetzung desselben. Es destillirt nämlich unter gleichzeitiger Entwicklung von Ammoniak in geringer Menge auch ein Oel über, das niedriger siedet, wie das Glutarimid bei ca. 250°, und bei der Analyse auf das Schotten'sche Piperidon stimmende Zahlen ergiebt, ohne jedoch mit demselben identisch sein zu können, da es eine starke Base vorstellt, die sich mit Salzsäure zu einem gut krystallisirten Salz vereinigt, ausserdem auch die Pyrrolreaction zeigt, mit Salzsäure angefeuchtetes Fichtenholz durch ihre Dämpfe intensiv zu röthen. Durch diese letztere Reaction unterscheidet sie sich aber auch von der ebenfalls isomeren Verbindung, dem Methylpyrrolidon, das Tafel<sup>1)</sup> aus der  $\gamma$ -Amidovaleriansäure erhielt. Bei der geringen Menge dieser im reinen Zustande erhaltenen secundären Base war eine eingehendere Untersuchung noch nicht möglich, doch scheint sie der Pyrrolreaction nach zu schliessen auch in diese Verbindungsreihe zu gehören und will ich sie daher vorläufig *i*-Methylpyrrolidon benennen.

Die Analysen ergaben folgende Zahlen:

	Gefunden			Ber. für C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> NO
C	60.2	60.2	60.6	60.6 pCt.
H	9.04	8.9	8.8	9.09 »
N	13.8	13.9	—	14.4 »

Ob durch diese Reaction demnach eine Ueberführung des Piperidins in ein Pyrrolderivat stattgefunden hat, muss erst die weitere Untersuchung lehren.

<sup>1)</sup> Tafel, diese Berichte 1889, 1860.

Dass diese Ueberführung aber in der That möglich ist, geht aus einer älteren Arbeit von Haitinger<sup>1)</sup> hervor, der aus Glutaminsäure Pyrrol erhielt, und da die Glutarsäure in einfachster Beziehung zum Piperidin steht, so dürfte diese Frage damit gelöst sein.

Denn dass sich bei der energischen Einwirkung des Wasserstoffsperoxyds auf Piperidin in der That nur Glutarsäureverbindungen gebildet hatten, zeigte die weitere Verarbeitung des in Chloroform nicht löslichen Theils des Reactionsproducts. Macht man den sauren Syrup mit Baryt alkalisch und schüttelt ihn mit Aether zur Extrahirung unveränderten Piperidins aus, so wird nach der Entfernung des überschüssigen Baryts mittels Kohlensäure, durch Ausfällen mit Alkohol ein gut krystallisirtes Baryumsalz erhalten. Dieses kann zur weiteren Reinigung erst noch durch das Kupfersalz geführt oder direct durch Umsetzen mit Schwefelsäure in die freie Säure verwandelt werden, die sich wiederum als Glutarsäure erwies. Das alkoholische Filtrat von glutarsaurem Baryum enthielt noch eine äusserst hygroskopische schwache Säure, die durch ihre Neigung zum Verschmieren nicht isolirt werden konnte. Ihre Menge ist nicht bedeutend. Die Glutarsäure kann aus Ligroïn in blendend weissen Nadeln erhalten werden und möchte ich hier nur noch die äusserst leichte Esterificirbarkeit der Glutarsäure hervorheben, die schon durch augenblickliches Erwärmen einer alkoholischen Glutarsäurelösung mit einigen Tropfen *Salpetersäure* vor sich geht.

Die Bildung der Glutarsäure aus dem Piperidin documentirt sich durch die Aufsprengung des Piperidinringes, der Losreissung des Stickstoffs in der Form von Ammoniak und der Ueberführung zweier  $\text{CH}_2$ -Gruppen in die  $\text{COOH}$ -Gruppen, als eine ziemlich energische Reaction und es wurde daher auch die Isolirung der wahrscheinlich intermediär entstandenen Reactionsproducte angestrebt.

Zu diesem Zwecke wurde Piperidin mit einer Menge Wasserstoffsperoxyd versetzt, die nur genügte, ein Atom Sauerstoff in das Piperidinmolekül einzuführen. Nach 24stündiger Einwirkung war die sogar von Wärmeentwicklung begleitete Reaction zu Ende und das Wasserstoffsperoxyd verbraucht. Der Geruch nach Piperidin war fast verschwunden; die Reaction der Lösung indessen noch schwach basisch. Das so erhaltene Reactionsproduct zeigte nun die überraschende Eigenschaft stark reducirend zu wirken; doppelt überraschend, da weder das Piperidin diese Eigenschaft besitzt und durch das zugesetzte oxydirende Wasserstoffsperoxyd aus dem Piperidin nur durch einen tiefgehenden Eingriff eine Verbindung mit solcher Eigenschaft entstanden sein konnte.

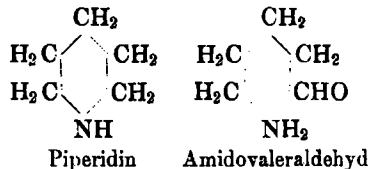
<sup>1)</sup> Haitinger, Monatsh. f. Chem. III, 228.

Durch mehrstündiges Erhitzen mit überhitztem Wasserdampf konnte die reducirende basische Verbindung übergetrieben werden und wurde mit Salzsäure eingedampft. Von dem gleichfalls mit übergerissenen Piperidin wurde das salzsaure Salz der neuen Base durch Versetzen mit Platinchlorid in absolut alkoholischer Lösung getrennt, wodurch nur das Piperidin gefällt wird. Aus dem alkoholischen Filtrat wurde das Platin durch Schwefelwasserstoff niedergeschlagen, die Lösung eingedampft und aus Aceton umkrystallisirt, wodurch prachtvolle Krystalle erhalten wurden, die, wie Herr Prof. Hintze die Güte hatte zu bestimmen, im monoklinen System krystallisirten.

Die Analyse ergab Folgendes:

	Gefunden	Ber. für $C_5H_{12}NOCl$ .
Cl	25.8	25.8 pCt.
N	10.4	10.1 »
C	43.5	43.6 »
H	8.5	8.7 »

Dieser Aldehyd reducirt nicht nur die Edelmetalle, sondern auch Kupferacetatlösung in der intensivsten Weise beim Erwärmen, bildet mit Phenylhydrazin eine in gelblichen Prismen krystallisirte Phenylhydrazinverbindung und färbt durch schweflige Säure entfärbte Fuchsinlösung nach Zusatz einiger Tropfen Kali wieder roth; kurz, er zeigt alle Eigenschaften eines Aldehyds und charakterisirt sich dadurch als das salzsaure Salz des Amidovaleraldehyds,

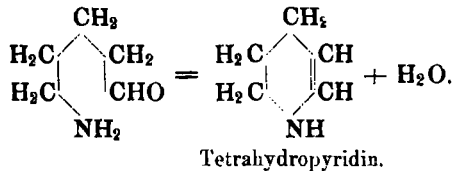


welches insofern von Interesse ist, als bisher Amidosäurealdehyde der Fettreihe nicht bekannt sind. Die Ausbeute an salzsaurem Aldehyd betrug  $\frac{2}{3}$  des angewandten Piperidins. Das krystallisirte bromwasserstoffsaure Salz schmilzt bei  $130^\circ$ , das jodwasserstoffsaure ist syrupförmig. Die Aldehydnatur der Base zeigt sich aber auch noch durch eine andere wichtige Reaction. Macht man aus dem salzsauren Salz den Amidovaleraldehyd durch Zusatz von Kaliumcarbonat frei, so lässt er sich unverändert durch Aether ausziehen und bleibt nach vorsichtigem Verdunsten desselben als eine ölige Masse zurück, die erstarrt in weissen Blättchen, vom Schmelzpunkt  $39^\circ$  krystallisirt, von starkem eigenthümlichen Geruch ist, sehr leicht flüchtig und in allen Lösungsmitteln, in Wasser wie in Ligroin spielend leicht sich löst.

Die Analyse ergab:

	Gefunden	Ber. für C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> NO.
N	14.2	13.8 pCt.
C	59.4	59.4 »
H	10.6	10.8 »

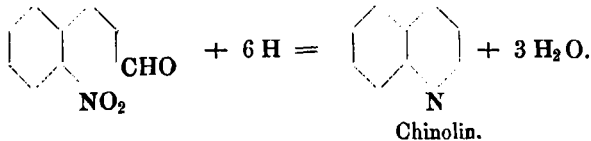
Erhitzt man aber die Base für sich, oder besser mit etwas festem Kali, so condensirt sie sich unter Wasseraustritt wieder zu einem Pyridinderivat, dem Tetrahydropyridin:



Die Analyse ergab:

	Gefunden	Ber. für C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> N
N	16.7	16.8 pCt.
C	71.9	72.2 »
H	10.9	10.8 »

Diese Synthese des Tetrahydropyridins ist der v. Baeyer und Drewsen<sup>1)</sup> durch Reduction des *o*-Nitrozimmtaldehyds erhaltenen Chinolinsynthese ähnlich:



Auch die Umwandlung des Cotarnins in das Hydrocotarnin beruht auf der analogen Reaction.

Dass dem Tetrahydropyridin oder *Piperidein*, einer starken Base, die aus der Luft Kohlensäure anzieht, obige Formel zukommt, beweist die Bildung einer öligen Nitrosoverbindung. Auffallend verhält es sich aber beim Destilliren. Es besitzt keinen constanten Siedepunkt, sondern beginnt bei 109<sup>o</sup> zu destilliren unter langsamem Steigen des Thermometers bis 160<sup>o</sup>. Im Destillationskölbchen bleibt dann noch ein syrupöser Rückstand. Der Geruch aller Destillate ist durchaus gleich; zwischen dem Pyridin und dem Piperidingeruch stehend, erinnert er zugleich selbst in minimalen Mengen an Sperma. Die lange Siedescala der freien Base schien durch eine Zusammenlagerung mehrerer Moleküle der Base bedingt zu sein und es wurde daher eine

<sup>1)</sup> Baeyer und Drewsen, diese Berichte XVI, 2207.

Gefrierpunktserniedrigungsbestimmung nach Beckmann mit der von 109—117° und der von 117—145° siedenden Base gemacht.

Gefunden		Berechnet
I.	II.	für Moleculargewicht $C_5H_9N$ .
84	112	83

Aus diesen Zahlen zeigt sich deutlich die allmähliche Condensation des Piperideïns.

Aus der von 111—145° siedenden Fraction wurde das Goldsalz dargestellt, das bei 141° schmolz, in mikrokrystallinischen Krystallen krystallisirte, und in Wasser und Alkohol ziemlich löslich ist. Die Analyse lieferte folgende Zahlen:

	Gefunden	Ber. für $C_5H_9N \cdot HCl \cdot AuCl_3$
Au	46.7	46.6 pCt.
C	14.2	14.3 »
H	2.4	2.3 »
N	3.7	3.3 »

Das aus absolutem Alkohol gefällte Platinsalz, das in kleinen dicken Prismen krystallisirt, ergab folgende Platinbestimmung:

	Gefunden	Ber. für $2(C_5H_9N \cdot HCl)PtCl_4 + C_2H_5O$
Pt	31.3	31.3 pCt.

Das salzsaure Tetrahydropyridin schmilzt bei 230°, das bromwasserstoffsäure bei 178°, doch fängt die Zersetzung bei beiden Salzen schon etwas früher an, wie diese überhaupt schon beim Eindampfen auf dem Wasserbad den Sperma-Geruch zeigen. Mit Quecksilberchlorid giebt die freie Base eine voluminöse Fällung, das salzsaure Salz geht keine schwerlösliche Verbindung damit ein. Auffallend ist der Unterschied in den Schmelzpunkten des von Lellmann als monomolecular angesehenen salzsauren Piperideïns mit dem des salzsauren Tetrahydropyridins.

In den höchsten Fractionen nähern sich aber die Eigenschaften des Tetrahydropyridins dem Lellmann'schen Dipiperideïn.

Das Pikrin- und das Goldsalz fallen dann ölig aus, das salzsaure Salz wird amorph; auch die dem Dipiperideïn eigenthümlichen starken Reductionswirkungen gegen Silber- und Kupfersalze zeigen sich. Andererseits habe ich aber mit Platinchlorid in alkoholischer Lösung ein amorphes Platinsalz dargestellt, während Lellmann keine Platinverbindung erhielt.

Diese Reactionen des Piperidins  $C_5H_{11}N$ , die Umwandlung desselben in den Amidovaleraldehyd  $C_5H_{11}NO$  und darauffolgend in das Tetrahydropyridin  $C_5H_9N$ , muss uns an die Reactionen er-

1) Lellmann und Schwaderer, diese Berichte XXII, 1318.

innern, die das Nicotin  $C_{10}H_{14}N_2$  unter der Einwirkung von Wasserstoffsperoxyd erleidet <sup>1)</sup>. Auch hierbei tritt zuerst Umwandlung in das um ein Sauerstoffatom reichere Oxynicotin  $C_{10}H_{14}N_2O$  ein, das reducirende Wirkungen gegen Fehling'sche Lösung ausübt, um dann schliesslich in das um ein Wassermolekül ärmere Dehydronicotin  $C_{10}H_{12}N$  überzugehen. Dieses zeigt das vom Nicotin abweichende Verhalten in Wasser schwer löslich zu sein, gerade so wie das Dipiperidein sich dadurch vom Piperidin unterscheidet und wie auch sogar das Tetrahydropyridin, sich in wenig Wasser ölig abscheidet.

Nach diesen Analogien ist für die Anwesenheit eines Piperidinringes im Nicotin ein neuer Beweis erbracht.

Haben wir bisher als directe Reactionsproducte des Piperidins mit Wasserstoffsperoxyd vorzugsweise die Glutarsäure und den Amidovaleraldehyd besprochen, so reiht sich in dritter Linie eine Verbindung an, die dabei nur in geringerer Ausbeute (ca. 5 pCt.) entsteht.

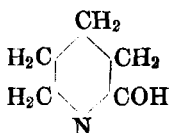
Behandelt man das Piperidin mit etwa der gleichen Gewichtsmenge Wasserstoffsperoxyd und lässt das eingedampfte syrupöse Reactionsproduct im Luftpumpenexsiccator längere Zeit stehen, so krystallisiren feine Nadelchen aus, die durch Zusatz von wenig Wasser aus dem Syrup abgesaugt werden können und nach dem Umkrystallisiren aus Petroleumäther, bei  $129^{\circ}$  ohne Zersetzung schmelzen.

Gegen Lackmus reagirt die Verbindung neutral, ist aber in Säuren leicht löslich, im entgegengesetzten Verhalten zu den Alkalien, mit denen sie auch beim Erhitzen weder Ammoniak noch Pyridingeruch zeigt. Eine Nitrosoverbindung war nicht zu erhalten, die Beckmann'sche Gefrierpunktserniedrigungbestimmung zeigte, dass die Verbindung monomolecular ist.

Die Analysenresultate waren folgende:

	Gefunden		Ber. für $C_5H_9 \cdot NO$
N	14.6	14.4	14.1 pCt.
C	61.0	—	60.6 »
H	8.95	—	9.09 »

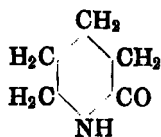
Da die Substanz auch die für die Phenolgruppe charakteristische Violetfärbung mit Eisenchlorid ergibt, so muss man ihr folgende Formel beilegen:



<sup>1)</sup> Pinner und Wolfenstein, diese Berichte XXV, 1428.



Sie ist demnach mit dem schon erwähnten isomeren Schottenschen Piperidon:



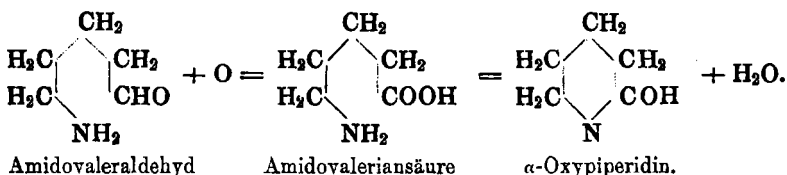
Piperidon,

nahe verwandt.

Aber auch noch auf eine andere Weise konnte ich zu diesem neuen Piperidon, das ich  $\alpha$ -Oxypiperidin nennen will, gelangen. Oxydirt man nämlich den salzsauren Amidovaleraldehyd mit Kupferacetatlösung, so scheidet sich beim Erhitzen Kupferchlorür aus, und die dann ganz salzsäurefreie Lösung giebt nach dem Ausfällen des überschüssigen Kupfers durch Schwefelwasserstoff beim Eindampfen einen Syrup, der sich selbst bei Verarbeitung des analysenreinen salzsauren Amidovaleraldehyds und der vorsichtigsten Behandlung beim Eindampfen tief dunkel färbt, im Luftpumpenexsiccator zwar auskrystallisirt, aber an die Luft gebracht, sofort wieder zerfließt.

Überschichtet man aber die alkoholische Lösung dieser Masse mit Lignoïn, so scheidet sich nach längerem Stehen im Exsiccator ein Aggregat blendend weisser Krystalle aus, die nun nicht mehr hygroskopisch sind, im Gegentheil sich in wenig Wasser nicht einmal lösen und sich bei der weiteren Untersuchung als das  $\alpha$ -Oxypiperidin erwiesen, das sich, statt der erwarteten Amidovaleriansäure, die in den hygroskopischen Krystallen vorliegen muss, gebildet hatte.

Die Reaction war also in zwei Stadien verlaufen:



Ozon wirkt auf Piperidin wie Wasserstoffsperoxyd ein, aber in schwächerem Maasse.

Pyridin, das nur schwierig von Wasserstoffsperoxyd angegriffen wird, bildet dabei nur Ameisensäure.

Die Untersuchung des Amidovaleraldehyds und die Einwirkung von Wasserstoffsperoxyd auf Pyridinbasen wird fortgesetzt.