

Analyse: Ber. für $C_{15}H_{17}NO_3$.

Procente: C 69.49, H 6.56, N 5.40.

Gef. » » 69.26, » 6.80, » 5.64.

Die Base unterscheidet sich vom Piperin durch einen Mindergehalt von 2 CH-Gruppen. Sie kann daher nicht mehr als ein Piperidin bezeichnet werden, da dieser Name die fünfgliedrige Seitenkette der Säure voraussetzt, vielmehr stellt sie das Piperid der Methylenkaffeesäure dar.

Das Methylenkaffeesäurepiperid ist ebenso wie die Piperine eine sehr schwache Base, welche sich in verdünnten Säuren nicht löst und keine gut charakterisirten Salze bildet. In Bezug auf die physiologische Wirkung gleicht sie den Piperinen vollkommen.

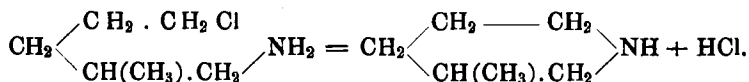
241. J. Darnell Granger: Ueber eine Synthese des β -Propylpiperidins.

[Aus dem I. Berliner Universitäts-Laboratorium.]

(Eingegangen am 15. Mai.)

Im Anschluss an die von S. Gabriel beschriebene künstliche Darstellung des Piperidins hat R. Funk¹⁾ die folgende Synthese des β -Pipecolins ausgeführt:

γ -Chlorpropylphenyläther wurde durch Behandlung mit Natriummalonester in γ -Phenoxypropylmalonester übergeführt; die Natriumverbindung des letzteren ergab mit Methyljodid γ -Phenoxypropylisobornsteinsäureester $C_6H_5O(CH_2)_3C(CH_3)(CO_2C_2H_5)_2$, welcher verseift wurde, und nach Abspaltung der Elemente der Kohlensäure α -Methyl- δ -Phenoxyvaleriansäure $C_6H_5O(CH_2)_3HC(CH_3)CO_2H$ lieferte; ihr Nitril $C_6H_5O(CH_2)_3HC(CH_3)CN$ wurde zu β -Methyl- ϵ -phenoxyamylamin $C_6H_5O(CH_2)_3CH(CH_3)CH_2NH_2$ reducirt, und dessen Phenoxy gegen Chlor ausgetauscht; schliesslich bildete sich durch Einwirkung von wässrigem Kaliumhydroxyd auf das β -Methyl- ϵ -Chloramylamin nach folgender Gleichung β -Pipecolin:



Auf Veranlassung des Hrn. Prof. Dr. S. Gabriel habe ich versucht, auf ähnlichem Wege β -Propylpiperidin, ein Isomeres des von Ladenburg²⁾ nach einem ganz anderen Verfahren synthetisirten α -Propylpiperidins, darzustellen, indem ich in den γ -Phenoxypropylmalon-

¹⁾ Funk, diese Berichte 26, 2568.

²⁾ Ladenburg, diese Berichte 19, 439, 2978.

säureester eine Propylgruppe einführte, und das Product den nämlichen Reactionen unterwarf, welche Funk mit der Methylverbindung vorgenommen hat.

Der Beschreibung dieser Versuche schicke ich einige Worte über die Gewinnung des Ausgangsmaterials voraus.

1. γ -Chlorpropylphenyläther

wurde zunächst nach S. Gabriel¹⁾ aus Phenolnatrium und Trimethylenchlorbromid dargestellt. Das beinahe farblose Reactionsproduct bildet nach wiederholter Destillation als Hauptfraction den reinen Aether vom Sdp. 238—240°. Die Ausbeute an nicht ganz reinem γ -Chlorpropylphenyläther, welcher zwischen 233—244° sott, betrug 68 pCt. der theoretischen Menge, bezogen auf das angewandte Trimethylenchlorbromid. Der reine Aether bildet ein farbloses Oel vom spec. Gewicht 1.1167 bei 20° und ist, wenn frisch dargestellt, ganz farblos, nimmt aber nach längerem Stehen eine gelbliche Farbe an. Das unreine Product hat dagegen, wenn neu bereitet, eine helle Purpurfarbe, welche nach einigen Tagen in Braun übergeht.

Zur Darstellung des γ -Phenoxydipropylmalonsäureesters aus γ -Chlorpropylphenyläther boten sich zwei Wege; entweder konnte man den propylirten Malonester herstellen und diesen mit γ -Chlorpropylphenyläther umsetzen, oder (was sich schliesslich als viel vortheilhafter erwies) den γ -Phenoxypropylmalonsäureester zunächst nach der Vorschrift von Funk²⁾ herstellen, und dann die Propylgruppe einführen.

2. γ -Phenoxydipropylmalonsäureester aus Propylmalonester.

Den Normal-Propylmalonsäureester bereitete ich nach dem Verfahren von Conrad³⁾, und zwar war die hierbei sich ergebende Fraction zwischen 217—224° für die folgende Verarbeitung hinreichend rein.

Zu einer Lösung von 2 g Natrium in 40 ccm Propylalkohol wurden 15.4 g Propylmalonsäureester hinzugefügt, die Mischung alsdann mit 19 g γ -Chlorpropylphenyläther versetzt und das Ganze neun Stunden lang in einem Kolben am Rückflusskühler im Oelbade gekocht. Nunmehr neutralisirte man mit Salzsäure und verjagte den Alkohol und die leichtflüchtigen Antheile mit Wasserdampf. Das im Destillirkolben verbliebene Oel, in welchem der erwartete γ -Phenoxydipropylmalonsäureester $C_6H_5O(CH_2)_3C(C_3H_7)(CO_2C_2H_5)_2$ enthalten ist, wurde mit Aether extrahirt, und der über Chlorcalcium getrock-

¹⁾ Gabriel, diese Berichte 25, 416.

²⁾ Funk, diese Berichte 26, 2569.

³⁾ Conrad, Ann. d. Chem. 204, 144.

nete Auszug, nach Verdunsten des Aethers, unter 100 mm Druck fractionirt.

Die Fraction, welche bei diesem Drucke zwischen 275—285° übergeht, besteht hauptsächlich aus dem erwarteten Phenoxydipropylmalonsäureester, doch lässt er sich nur sehr schwer völlig reinigen. Selbst als das Product unter dem nämlichen Druck nochmals fractionirt und die reinste Fraction, vom Sdp. 279°, der Analyse unterworfen wurde, ergaben sich die folgenden, noch immer zu hohen Werthe:

Analyse: Ber. für $C_{19}H_{28}O_5$.

Procente: C 67.86, H 8.33.

Gef. » » 68.70, 68.78, » 8.70, 8.68.

Die Ausbeute an dem zwischen 275—285° siedenden Antheil betrug 7 g.

Diese Methode wurde, in Folge der Unreinheit des Productes und der Schwierigkeiten, mit denen die Reinigung des rohen Productes verbunden ist, nicht weiter in Anwendung gebracht.

3. γ -Phenoxypropylmalonsäureester.

Die Methode, γ -Phoxymalonsäureester darzustellen, wurde von Gabriel ¹⁾ ausgearbeitet und von Funk ²⁾ verbessert, liess aber viel zu wünschen übrig. Durch einige Modificationen ist es mir gelungen, eine befriedigende Ausbeute an reinem Ester zu erhalten.

Zur Darstellung wurden 36.5 g Natrium in 650 ccm absolutem Alkohol aufgelöst, die Lösung mit 247 g Malonsäureester und alsdann mit 263 g γ -Chlorpropylphenyläther versetzt. Es zeigte sich, dass die Ausbeute durch längeres (10 oder 11 Stunden andauerndes) Kochen wesentlich verbessert wird. Die Mischung, welche nach der angegebenen Zeit noch schwach alkalisch reagirt, wird mit einigen Tropfen Salzsäure neutralisirt und nach dem Verjagen des Alkohols mit Aether ausgeschüttelt. Nach Verdunsten desselben fractionirt man die braune Oelschicht unter 140 mm Druck, wobei man eine zwischen 260—290° destillirende Hauptfraction gewinnt, welche aus fast reinem γ -Phenoxypropylmalonsäureester besteht. Das gelbe Oel erstarrt, wenn man es in einer Kältemischung von Eis und Salz mit einigen Krystallen des reinen Körpers versetzt und einige Stunden stehen lässt, zu einer Krystallmasse, welche man durch Aufstreichen auf einen Thonteller von anhaftendem Oel befreit. Es wurden 250 g der farblosen Krystalle, also 55 pCt. der theoretischen Ausbeute gewonnen.

Die zum Anregen der Krystallisation dienenden Krystalle waren durch Unterkühlen des Oels mit einer Mischung von fester Kohlensäure und Aether hergestellt worden.

¹⁾ Gabriel, diese Berichte 25, 417.

²⁾ Funk, diese Berichte 26, 2569.

Eine kleine Portion des Esters wurde zur völligen Reinigung einigemal umgeschmolzen, krystallisirt und durch Abpressen von den zuletzt erstarrenden Antheilen befreit.

Nach Funk sintern die Krystalle bei 29° und schmelzen bei 32° . Ich fand den Schmelzpunkt bei 30° und den Siedepunkt bei 271° unter 140 mm Druck, also etwas höher, als ihn Funk angiebt, der auch berichtet, der Ester siede unzersetzt, was im Gegensatz zu meiner Beobachtung steht: bei jeder Destillation fand partieller Zerfall statt und blieb ein harziger Rückstand im Siedekolben.

Die Analyse des wie oben angegeben gereinigten γ -Phenoxypropylmalonäthylesters ergab folgendes Resultat:

Analyse: Ber. für $C_{16}H_{22}O_5$.

Procente: C 65.30. H 7.48.

Gef. » » 65.20, 65.20, » 7.68, 7.57.

4. γ -Phenoxydipropylmalonsäureester aus Phenoxypropylmalonester.

Eine Lösung von 10 g Natrium in 250 ccm Propylalkohol wurde mit 120 g γ -Phenoxypropylmalonsäureester vermischt, dann mit 66 g Propyljodid versetzt und das Ganze in einem Kolben am Rückflusskühler 10 Stunden auf dem Wasserbade gekocht.

Zu den ersten Versuchen war Aethylalkohol gebraucht worden, bis sich herausstellte, dass durch Anwendung des Propylalkohols die Ausbeute verbessert wird.

Der von ausgeschiedenem Jodnatrium getrübe Kolbeninhalt wurde mit Salzsäure neutralisirt und von Alkohol durch Destillation befreit. Den braunen, beinahe festen Rückstand wusch man alsdann mit Wasser und schüttelte mit Aether aus.

Das nach Abdunsten des Aethers verbliebene Oel wird unter vermindertem Druck und zwar zweckmässig bei 100 mm destillirt.

Die Hauptmenge des entstandenen γ -Phenoxydipropylmalonsäureesters, $C_6H_5O(CH_2)_3C(C_3H_7)(CO_2C_2H_5)_2$, geht bei 100 mm zwischen 275 — 285° über. Die Ausbeute an dieser Fraction betrug 92 g, also ungefähr 67 pCt. der theoretischen Menge.

Der Ester wurde nochmals unter 100 mm Druck fractionirt und der zähflüssige, beinahe farblose, zwischen 282 — 283° siedende Antheil analysirt.

Alle Versuche, das Oel zum Erstarren zu bringen, waren vergeblich.

Analyse: Ber. für $C_{19}H_{28}O_5$.

Procente: C 67.86, H 8.33.

Gef. » » 67.84, 67.77, » 8.49, 8.44.

5. Zur Verseifung des γ -Phenoxydipropylmalonsäure-esters

kocht man 43 g des Esters mit einer Lösung von 15 g Kaliumhydroxyd in 30 ccm Wasser und 220 ccm Alkohol $\frac{3}{4}$ Stunden im Kolben am Rückflusskühler. Der Alkohol wird abdestillirt und der gallertartige Rückstand in Wasser aufgelöst. Man schüttelt dann die mässig verdünnte Lösung mit Aether aus, um die kleinen Mengen einer öligen Verunreinigung zu entfernen. Salzsäure scheidet die freie γ -Phenoxydipropylmalonsäure, $C_6H_5O(CH_2)_3C(C_3H_7)(CO_2H)_2$, als lichtgelb gefärbtes Oel aus der Lösung ab. Die freie Säure wurde nochmals in Alkali aufgenommen, die Lösung wieder mit Aether extrahirt, mit Salzsäure versetzt und mit Aether ausgezogen. Aus der ätherischen Lösung scheidet sich bei freiwilligem Verdunsten γ -Phenoxydipropylmalonsäure als öliger Rückstand ab, der nach und nach krystallinisch erstarrt.

Der für die Analyse bestimmte Antheil wurde einigemal aus Aether umkrystallisirt. Die farblosen Krystalle ergaben bei der Analyse folgende Werthe:

Analyse: Ber. für $C_{15}H_{20}O_5$.

Procente: C 64.28, H 7.14.

Gef. » » 64.15, 64.15, » 7.20, 7.21.

Die γ -Phenoxydipropylmalonsäure stellt eine in allen gewöhnlichen Lösungsmitteln sehr lösliche, in Wasser beinahe unlösliche, weisse krystallinische Masse dar. Sie sintert bei 95° zusammen und schmilzt unter Zersetzung zwischen 104 — $106\frac{1}{2}^\circ$. Die Zersetzung findet bei 150° sehr schnell statt.

Das Ammoniak Salz konnte beim Verdunsten seiner Lösung im Vacuum nicht krystallisirt erhalten werden. Das Silbersalz bildet ein weisses amorphes Pulver. Das Calciumsalz fällt als ein krystallinisches, in Wasser mässig lösliches weisses Pulver aus, wenn man die Lösung des Ammoniumsalzes mit Chlorcalciumlösung versetzt.

Analyse: Ber. für $CaC_{15}H_{18}O_5$.

Procente: Ca 12.58.

Gef. » » 11.90.

6. Zerfall der γ -Phenoxydipropylmalonsäure in der Hitze.

Man erhitzte ca. 40 g γ -Phenoxydipropylmalonsäure in einem Oelbade auf 180 — 200° bis zum Aufhören der Kohlensäureentwicklung.

Das dunkelbraune zähflüssige Oel, das in dem Kölbchen zurückblieb, wurde mit einer alkoholischen Kalilösung zwanzig Minuten gekocht. Nach Abdestilliren des Alkohols verblieb ein gallertartiger, in Wasser leicht löslicher Rückstand. Die etwas verdünnte, wässrige Lösung wird mit Aether ausgeschüttelt, um etwas ungelöstes Oel zu

entfernen, und dann die α -Propyl- δ -phenoxyvaleriansäure, $C_6H_5O(CH_2)_3CH(C_3H_7)CO_2H$, durch Salzsäure als ein gelbes, bald erstarrendes Oel abgeschieden. Die Ausbeute betrug ca. 20 g. Die Säure liess sich wegen ihrer grossen Löslichkeit in allen gewöhnlichen Lösungsmitteln, ausgenommen Wasser, in welchem sie unlöslich ist, nicht umkrystallisiren.

Analyse: Ber. für $C_{14}H_{20}O_3$.

Procente: C 71.19, H 8.48.

Gef. » » 70.56, 70.57, » 8.46, 8.53.

Die α -Propyl- δ -phenoxyvaleriansäure bildet grosse durchsichtige Krystalle, welche bei $53-54^\circ$ schmelzen.

7. α -Propyl- δ -phenoxyvaleronitril.

Das α -Propyl- δ -phenoxyvaleronitril wurde erhalten, indem man 20 g α -Propyl- δ -phenoxyvaleriansäure mit 14 g Bleirhodanat in einem Fractionirkolben zunächst vier Stunden auf 220° und alsdann über freier Flamme bis zum Aufhören der Schwefelwasserstoffentwicklung erhitzte. Die flüchtigen Antheile destillirte man ab und schüttelte das braune Destillat mit Kalilauge und dann mit Aether aus, welcher das entstandene Nitril aufnimmt. Letzteres siedete bei $317-325^\circ$. Die Ausbeute betrug 8.7 g. Das gelb gefärbte Oel wurde fractionirt und die Fraction $318-322^\circ$ der Analyse unterworfen:

Analyse: Ber. für $C_{14}H_{19}ON$.

Procente: C 77.42, H 8.76.

Gef. » » 76.81, » 8.85.

8. Zur Reduction des α -Propyl- δ -phenoxyvaleronitrils wurden die 8.7 g des rohen Nitrils mit 220 ccm absolutem Alkohol gemischt und heiss mit 18 g Natriumscheiben versetzt. Nachdem alles Metall in Lösung gegangen war, wurde der Alkohol mit Wasserdampf abgeblasen, wobei sich die Flüssigkeit in zwei Schichten trennte.

Die braune obere Schicht nimmt man mit Aether auf, hebt die ätherische Lösung ab und entzieht ihr die Base durch Schütteln mit verdünnter Salzsäure. Beim Eindampfen der sauren Lösung auf dem Wasserbade verbleibt ein braunes Oel, das nach einigen Tagen über Schwefelsäure krystallinisch erstarrt (9.7 g).

Da sich das Hydrochlorid nur schwer reinigen liess, so wurden statt seiner einige andere Salze analysirt.

Um das Pikrat darzustellen, löste man das salzsaure Amin in wenig Wasser und fügte ein paar Tropfen $\frac{1}{10}$ -Normalnatriumpikratlösung hinzu unter kräftigem Umschütteln. Der schmutzige Niederschlag ballte sich dabei zusammen und wurde abfiltrirt. Dies Verfahren wurde so oft wiederholt, bis sich das β -Propyl- ϵ -phenoxy-

n-amylaminpikrat in Form gelber Nadelchen (Schmp. 112°) ausschied.

Analyse: Ber. für $C_{20}H_{36}O_3N_4$.

Procente: C 53.33, H 5.78, N 12.44:

Gef. » » 53.32, » 5.90, » 12.65.

Das Chloroplatinat der Base fällt in hell ockergelben Nadelchen aus.

Analyse: Ber. für $(C_{14}H_{23}ONHCl)_2PtCl_4$.

Procente: Pt 22.85.

Gef. » » 22.92.

9) Spaltung des β -Propyl- ϵ -chloramylamins.

Die Phenoxygruppe des β -Propyl- ϵ -phenoxyamylamins lässt sich in üblicher Weise durch Chlor ersetzen; zu dem Ende erhitzt man die Base resp. ihr Chlorhydrat 15 Stunden lang auf 100° mit einer 6fachen Quantität rauchender Salzsäure. Der braune Rohrinhalt wird auf dem Wasserbade eingedampft, bis der Phenolgeruch verschwunden ist. Der rückständige braune Syrup erstarrt nach einigen Wochen im Exsiccator zu einer sehr hygroskopischen Krystallmasse, welche, wie die Analyse des daraus bereiteten Pikrates erkennen lässt, aus β -Propyl- ϵ -chloramylaminhydrochlorid,



besteht.

Das reine β -Propyl- ϵ -chloramylaminpikrat wurde durch fractionirte Fällung gewonnen und aus heissem 50proc. Alkohol in Form sehr langer dünner Nadeln erhalten. Es schmilzt bei 151°.

Analyse: Ber. für $C_{14}H_{21}O_7N_4Cl$.

Procente: C 42.81, H 5.60, N 14.27, Cl 9.04.

Gef. » » 43.08, » 5.63, » 14.31, » 9.26.

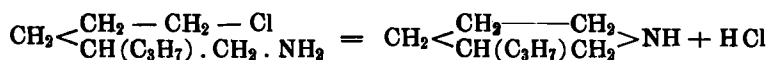
10) Verhalten des freien β -Propyl- ϵ -chloramylamins.

1.2 g salzsaures β -Propyl- ϵ -chloramylamin wurden in wenig Wasser gelöst und mit der zur Isolirung der Base nötigen Quantität Normalnatronlauge versetzt. Die dabei sich abscheidenden Tröpfchen hatten einen coniinartigen Geruch. Das Ganze wurde dann in einer zugepfropften Flasche im Wasserbade erhitzt, bis nach etwa 30 Minuten das ausgeschiedene Amin wieder in Lösung gegangen war.

Die Lösung wurde nunmehr alkalisirt und Dampf hindurchgeleitet.

Dabei ging β -Propylpiperidin, $C_3H_{10}C_3H_7N$, in farblosen Oeltropfen über. Sie wurden mit Salzsäure gelöst und eingedampft. Es blieb ein fast farbloses Oel zurück, welches zu farblosen, sehr leicht löslichen Krystallen erstarrte (1.1 g). Wie die Analysen des daraus bereiteten Pikrates und Chloroplatinats zeigen, liegt das er-

wartete salzsaure β -Propylpiperidin vor, welches aus dem β -Propyl- ϵ -chloramylamin nach der Gleichung:



hervorgegangen ist.

Die freie Base besitzt einen schwachen coniinähnlichen Geruch und bildet Nebel mit Salzsäure.

Das Pikrat, $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$, bildet gelbe Nadelchen, welche bei $121\frac{1}{2}^\circ$ schmelzen.

Analyse: Ber. für $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_7$.

Procente: C 47.19, H 5.62.

Gef. » » 47.30, » 5.81.

Das Chloroplatinat, $(\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N})_2\text{H}_2\text{PtCl}_6$, fällt allmählich in orangegelben Nadeln aus, welche keinen bestimmten Schmelzpunkt zeigen. Langsam erhitzt schmolzen sie bei 94° , schnell erhitzt bei 134° .

Analyse: Ber. für $(\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NHCl})_2\text{PtCl}_4$.

Procente: Pt 29.28.

Gef. » » 28.90.

Ich gedenke nach Beschaffung grösserer Mengen die Base genauer zu studiren und Versuche anzustellen, ob sich die Base in active Componenten spalten lässt.

242. Robert Schiff: Darstellung der Thioessigsäure, deren Bedeutung für gerichtlich-chemische Untersuchungen.

(Eingegangen am 14. Mai.)

Vor einigen Monaten ¹⁾ schlug ich vor, bei den analytischen Operationen die unangenehme und zeitraubende Anwendung des Schwefelwasserstoffs aufzugeben und denselben durch Thioessigsäure zu ersetzen.

Dieses so bequeme Verfahren hat bisher in wenigen Laboratorien Eingang gefunden und zwar, wie ich aus Privatmittheilungen entnehme, hauptsächlich wegen der Schwierigkeit, grössere Mengen Thioessigsäure nach den bekannten Methoden darzustellen.

Ich erlaube mir, meine diesbezüglichen Erfahrungen mitzutheilen. Die in der chemischen Literatur beschriebenen Darstellungsweisen sind alle unbrauchbar. Selbst die von Kekulé und Linnemann ²⁾ aus Phosphorpentasulfid und Eisessig giebt enorm voluminöse, schwarze, aufgeblasene Massen, welche sogleich die grössten Gefässe ausfüllen

¹⁾ Schiff und Tarugi, diese Berichte 27, 3437.

²⁾ Ann. d. Chem. 123, 278.