

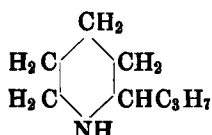
298. Richard Wolfenstein: Einwirkung von Wasserstoff-superoxyd auf Coniin und β -Pipecolin.

(Vorgetragen vom Verfasser in der Sitzung vom 27. Mai.)

In einigen Abhandlungen über Coniumalkaloide¹⁾ habe ich mehrfach die Anwesenheit von Nebenalkaloiden in den käuflichen Coniinpräparaten constatiren können und zugleich die Wege angeben, um daraus reines Rechtsconiin zu gewinnen.

Das in vorliegender Arbeit verwandte Coniin wurde nach einer der früher angeführten Methoden rein dargestellt.

Behandelt man Coniin $C_8H_{17}N$:



mit einer Menge Wasserstoffsuroxyd, welche zur Einführung eines Atoms Sauerstoff genügt, um, wie beim Piperidin und α -Pipecolin²⁾, zu einem Amidoaldehyd zu kommen, so gelingt dies nicht ohne weiteres, wenn man genau nach der dort angegebenen Vorschrift verfährt. Ein Theil des Coniins wird dann nämlich vom Wasserstoffsuroxyd gar nicht angegriffen, während ein anderer Theil bis zu stickstofffreien Säuren oxydirt wird.

So wurden 15 g Coniin mit 190 g 3procentigen Wasserstoffsuroxyds versetzt. Nach einigen Tagen war alles Wasserstoffsuroxyd verbraucht, während noch viel unverändertes Coniin auf der Flüssigkeit schwamm. Dieses wurde im Scheidetrichter abgehoben, mit festem Kali getrocknet und destillirt, wobei es bei 166° C. überging. Das von Coniin befreite Reactionsproduct wurde mit Baryumcarbonat aufgekocht und vom überschüssigen Baryumcarbonat abfiltrirt. Im eingeeengten Filtrat wurden die Baryumsalze durch Alkohol gefällt.

Analyse der bei 130° getrockneten Substanz:

Gef. Procente: C 18.7, H 2.7, Ba 48.2.

Auf diese Werthe liess sich aber kein einheitlich zusammengesetztes Baryum Salz berechnen. Es war also durch die Wasserstoffsuroxydeinwirkung auf Coniin ein Gemisch verschiedener niedriger Fettsäuren entstanden.

Dieser unerwünschte Reactionsverlauf schien aber seine Begründung weniger in Ursachen chemischer Natur zu haben, als vielmehr darin, dass das Coniin in der verdünnten Wasserstoffsuroxydlösung kaum löslich war, sodass der Oxydationsangriff auf die Base ausserordentlich unregelmässig vor sich ging. Ich suchte deshalb

¹⁾ Diese Berichte 1894, 2611; 1895, 302. ²⁾ Diese Berichte 1893, 2991.

nach einem Lösungsmittel für Coniin in verdünnter Wasserstoffsperoxydlösung, welches ausserdem gegen die Oxydationswirkung der letzteren beständig sein musste. Allen diesen Anforderungen entsprach das Aceton ¹⁾.

Es wurden z. B. 30.5 g Coniin in 405 Wasser und 270 g Aceton gelöst und mit 305 g 3procentiger Wasserstoffsperoxydlösung versetzt. Man erhält so eine klare Lösung, in der das Wasserstoffsperoxyd mit etwa 1procentiger Stärke zur Wirkung kommt. Dieses obige Mengenverhältniss wurde auch bei der ferneren Verarbeitung von ca. 150 g Coniin auf den Amidoaldehyd beibehalten. Nach ca. 8 Tagen, besonders bei Zusatz von etwas Platinschwamm, war das Wasserstoffsperoxyd verbraucht und der Geruch nach Coniin fast ganz verschwunden.

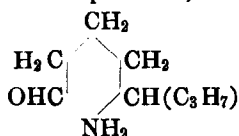
Die Lösung zeigte stark reducirende Eigenschaften, ein Beweis, dass sich nun der gewünschte Amidoaldehyd gebildet hatte. Zur Trennung dieses vom unveränderten Coniin benutzte ich seine schwache Basicität, die es gestattete, ihn aus schwach saurer Lösung mit Aether zu extrahiren. Darnach wurde das Reactionsproduct mit Salzsäure angesäuert, auf dem Wasserbade eingeengt und zuerst die stark saure Lösung mit Aether extrahirt, um die bei der Reaction gebildeten ätherlöslichen Säuren zu entfernen. Ueber diese wird weiter unten berichtet. Darauf wurde die saure Reaction der wässrigen Lösung durch Alkali beinahe abgestumpft und wiederum mit Aether extrahirt. Hierbei ging der Amidoaldehyd nur noch mit wenig Coniin verunreinigt, in das Lösungsmittel. Die so extrahirte Base wurde mit kohlen-saurem Kali getrocknet und im Vacuum destillirt, wobei sie bei 10 mm Druck in der Hauptsache von 103—105° C. übergeht. Indessen ist der Siedepunkt des Amidoaldehyds nicht ganz constant, da sich diese Base bei der Destillation etwas polymerisirt.

Analyse: Ber. für $C_8H_{17}NO$.

Procente: C 67.1, H 11.8, N 9.7.
Gef. » » 67.9, 67.5, » 12.3, 12.04, » 9.8.

(Die etwas zu hoch gefundenen Zahlen der ersten Analyse deuten noch auf eine geringe Verunreinigung der Substanz mit Coniin hin.)

Die vorliegende Verbindung ist demnach der α -Propyl- δ -amidovaleraldehyd (α -Propyl-5-Aminopentanol.)



Ausbeute: Aus 30 g Coniin 5 g Aldehyd.

¹⁾ Ueber die Einwirkung von concentrirtem Wasserstoffsperoxyd auf Aceton werde ich in kurzer Zeit berichten.

Dieser Amidoaldehyd ist ein syrupförmiges, klares Liquidum von eigenthümlichem aminartigen und zugleich erfrischendem Geruch, gänzlich verschieden von dem des Coniins. In einem Kältegemisch von Aether und fester Kohlensäure erstarrt er leicht. In polarimetrischer Beziehung zeichnet er sich durch sein hohes Drehungsvermögen aus. Das specifische Drehungsvermögen berechnet sich bei Berücksichtigung des specifischen Gewichts von 0.9414 bei 20° C. zu $[\alpha]_D^{20} = 59.95^\circ$. Mit Kalium und Chloroform erhitzt, giebt der Amidoaldehyd die charakteristische Isonitrilreaction, was die Anwesenheit einer Amidogruppe beweist. Die in ihm befindliche Aldehydgruppe befähigt ihn zu den stärksten Reductionerscheinungen: Aus Edelmetall-, Quecksilber- und Kupfersalzlösungen scheidet er die Metalle ab.

Sein salzsaures Salz $C_8H_{17}NOHCl$ erstarrt im Exsiccator glasartig amorph, an der Luft zerfließt es. Mit Platinchlorid entsteht kein Niederschlag, die Pikrinsäureabscheidung ist ölig, Quecksilberchlorid bildet eine weisse voluminöse Fällung.

In physiologischer Beziehung ist er weniger giftig wie Coniin, die genauere Prüfung hat Hr. Prof. Langgaard gütigst übernommen.

Die Bildung des α -Propyl- δ -amidovaleraldehyds scheint auch mit der Länge der Zeit durch den Luftsauerstoff bewirkt werden zu können. Wenigstens gaben einige Coniinpräparate aus älteren Jahrgängen, die mir durch die Freundlichkeit der Hrn. Prof. Liebermann und Pinner zur Verfügung gestanden, die für den Amidoaldehyd so charakteristischen Reductionerscheinungen. Mit der Bildung dieser Aldehyde dürfte auch die Verharzung, die manche Alkaloïde beim längeren Aufbewahren erleiden, in enger Beziehung stehen, indem aus diesen Basen primär die Aldehyde hervorgehen, die sich unter Harzbildung dann polymerisiren.

Durch einige besondere Reactionen zeigt der α -Propylamidovaleraldehyd das Charakteristische seiner Constitution: Die Condensationsfähigkeit der Aldehydgruppe mit der Amidogruppe, unter Wasseraustritt. Destillirt man ihn nämlich bei gewöhnlichem Druck, so geht ein Theil zwar unverändert über, zur Hauptsache aber erleidet er eine tief eingreifende Reaction unter sichtbarer Wasserabspaltung. Dieser Reactionsverlauf lässt sich noch vollkommener erzielen, wenn man den Amidoaldehyd mit Aetzkali erhitzt. Der Versuch wird zweckmässig so vorgenommen, dass ca. 3—4 g Amidoaldehyd mit einigen Stückchen Aetzkali in einem Fractionskolben mit kleiner Flamme erhitzt werden. Wiederum tritt augenfällige Wasserabspaltung ein und es destillirt eine Base über, welche zur sicheren Beendigung der Reaction noch zweimal derselben Operation unterworfen wird. Statt des Kalis kann auch das noch exacter wirkende Barythydrat angewandt werden.

Die so erhaltene Base unterscheidet sich in jeder Beziehung vom Amidoaldehyd. Ihr Geruch ist wieder coniinartig, das hohe Polarisationsvermögen des Aldehyds ist bedeutend verringert. Bei Berücksichtigung des spec. Gew. 0.8696 beträgt bei 19°: $[\alpha]_D^{19} = 9.85^\circ$.

Das spezifische Drehungsvermögen der Base ist also unter das des Coniins gesunken.

Analyse: Ber. für $C_6H_{15}N$.	Procente C	76.8	H	12.0.
» » $C_8H_{17}N$.	» »	75.59	»	13.38.
Gef.	» »	76.03	»	13.0.

Aus diesen Analysenzahlen geht hervor, dass sich bei der Destillation des α -Propylamidovaleraldehyds ein Gemisch von Coniin mit wenig Conicein gebildet hatte. Isoliren liess sich hieraus allerdings nur das Coniin, in Form seines gut krystallisirten salzsauren Salzes. (Das salzsaure Conicein stellt eine unansehnliche, schwierig zu reinigende Krystallmasse vor.) Schmelzpunkt des salzsauren Coniins 217° C.

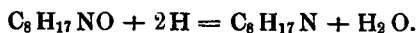
Analyse: Ber. für $C_8H_{18}N \cdot HCl$.	Procente: C	58.68,	H	11.07.
Gef.	» »	58.6,	»	11.1.

Dass bei dieser Reaction überwiegend Coniin statt des Coniceins entsteht, findet seine Erklärung in der sogen. Alkalisplaltung der Aldehyde in Alkohole und Säuren. Das entstandene Coniin stellt den Alkohol vor, während die dabei zugleich gebildete Säure in den Verharzungsproducten des Kolbenrückstandes vorhanden sein muss. Beim Nicotin hat Pinner ¹⁾ Aehnliches gefunden.

Die nahe Beziehung des Aldehyds zum Coniin, die hierbei zum Ausdruck kommt, lässt sich eleganter und quantitativ durch Reduction des Amidoaldehyds mit Zink und Salzsäure auf dem Wasserbade erzielen. 1 g Aldehyd wird mit 5 g Zink und der zur Lösung nöthigen Menge Salzsäure einige Stunden auf dem Wasserbade erwärmt. Die Lösung wird dann mit Natronlauge übersättigt und die Base mit Wasserdampf übergetrieben. Diese hat ihr Reduktionsvermögen gänzlich eingebüsst und erwies sich in jeder Beziehung, auch bei der physiologischen Prüfung, identisch mit Coniin.

Analyse: Ber. für $C_8H_{17}N \cdot HCl$.	Procente: C	58.7,	H	11.00.
Gef.	» »	58.5,	»	10.99.

Das Coniin ist also nach folgender Gleichung aus dem Amidoaldehyd entstanden:



Wenn es nun nicht gelungen war, durch die obige Einwirkung von Kali auf den Amidoaldehyd das Conicein zu erhalten, so gelangte man

¹⁾ Diese Berichte 28, 456.

doch zu demselben auf einem anderen Wege. Es waren 15 g Coniin, in 200 g Wasser und 135 g Aceton gelöst, mit 160 g 3procentiger Wasserstoffsperoxydlösung versetzt worden. Nach Verbrauch des Wasserstoffsperoxyds zeigte das Reactionsproduct aber keine reduci- renden Eigenschaften. Trotz derselben Versuchsbedingungen hatte die Reaction also eine andere Richtung genommen, und zwar wie sich weiterhin zeigte, nach der Gleichung:



Zur Verarbeitung der Reactionsmasse wurde dieselbe salzsauer gemacht, auf dem Wasserbade eingeeengt, mit Kali übersättigt und mit Aether extrahirt. Der Aether wurde abgedunstet, die rückständige Base getrocknet und destillirt. Hierbei ging bei 165° eine beträchtliche Menge unveränderten Coniins über, dann stieg das Thermometer aber continuirlich noch ca. 50° höher, sodass dadurch die Anwesenheit einer neuen, sich fortwährend condensirenden Base angezeigt war. Der Geruch der Base war coniinähnlich, doch dumpfer. Zur Analyse wurde das Platindoppelsalz verwandt, das aus alkoholisch-ätherischer Lösung gefällt wurde.

Analyse: Ber. für $(\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NHCl})_2\text{PtCl}_4$.

Procente: C 29.1, H 4.8, N 4.2, Pt 29.4.

Gef. » » 29.4, » 5.07, » 4.3, » 29.4.

Vom Coniinplatinsalz unterscheidet es sich charakteristisch dadurch, dass es ohne Krystallwasser krystallisirt. Eine genauere Aufklärung der Constitution dieses Coniceïns war wegen Materialmangels nicht weiter möglich; doch ist die Base sicherlich von dem früher beschriebenen γ -Coniceïn verschieden. Beachtenswerth ist, dass auch dieses Coniceïn die für die Tetrahydroverbindungen des Pyridins so charakteristische Polymerisation zeigt.

Coniinsulfosäure. Die Einwirkung des Natriumbisulfits auf α -Propylamidovaleraldehyd verläuft analog der auf α -Methyl- δ -amidovaleraldehyd.

Versetzt man nämlich salzsauren α -Propylamidovaleraldehyd (1 g) mit der molecularen Menge Natriumbisulfit (1.8 g 40procentige Lösung), so tritt eine ölige Abscheidung ein. Nach mehrstündigem Stehenlassen verwandelt sich diese in weisse Nadeln. Ausbeute: 0.8 g. Die mit Wasser gut ausgewaschenen Nadeln enthalten kein Chlor und keine schweflige Säure mehr, sie reagiren sauer und sind im Stande, Kohlensäure auszutreiben. Man kann aus ihnen leicht eine Nitroverbindung erhalten. Schmelzpunkt 135°.

Analyse: Ber. für $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NSO}_3$.

Procente: C 46.3, H 8.21, N 6.7, S 15.46.

Gef. » » 46.1, » 8.4, » 6.6, » 15.7.

Durch die obigen Eigenschaften und die Analyse charakterisiren sich diese Krystalle als Coniinsulfosäure, deren Entstehung folgende Gleichung wiedergiebt:



Die allgemeine Gültigkeit der obigen Reaction zur Darstellung von Sulfosäuren hexahydrirter Pyridinderivate dürfte durch dieses neue Beispiel als erwiesen gelten.

Wir gelangen jetzt zu dem vorhererwähnten sauren Aetherextract, der die bei der ursprünglichen Reaction des Wasserstoffsperoxyds auf Coniin gebildeten Säuren enthält. Zur Entfernung von neutralen Verbindungen wurde dieser Aetherauszug mit verdünnter Natronlauge wiederholt ausgeschüttelt, wodurch kleine Mengen pyrrolartiger Verbindungen abgeschieden wurden. Die Natronsalze der organischen Säuren wurden nun durch Schwefelsäure zerlegt und die freien Säuren durch Aether aufgenommen. Nach dem Verdunsten des Aethers liessen sich diese durch Destillation in eine niedriger und eine höher siedende Fraction zerlegen. Die erstere sott nach dem Trocknen mit Phosphorsäureanhydrid bei ca. 117°. Diese erwies sich dadurch und durch ihre sonstigen Eigenschaften als Essigsäure. Zur Analyse wurde sie in das Silbersalz verwandelt.

Analyse: Ber. für CH_3COOAg .

Procente: Ag 64.6.

Gef. » » 64.4.

Die höher siedende Säure wurde zur weiteren Reinigung in das gut krystallisirende Ammonsalz übergeführt und aus diesem in das Silbersalz.

Analyse: Ber. für $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_3\text{Ag}$.

Procente: C 36.2, H 4.9, Ag 40.5.

Gef. » » 35.8, 36.2, » 4.9, 4.9, » 40.1.

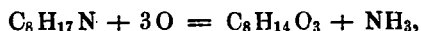
Das Silbersalz ist amorph und im Wasser schwer löslich. Ein anderer Theil des obigen krystallisirten Ammonsalzes wurde durch Schwefelsäure zerlegt und die freie Säure mit Aether extrahirt. Sie sott von 280—285° C.

Analyse: Ber. für $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_3$.

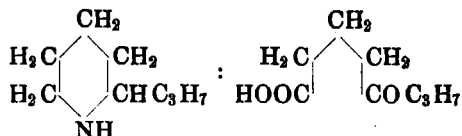
Procente: C 60.7, H_2 8.9.

Gef. » » 60.5, » 8.8.

Die Säure stellt ein helles, im Wasser fast unlösliches Oel vor, von schwachem talgartigen Geruch. Sie erstarrt bei niedriger Temperatur und schmilzt bei 34° C. Ihre Entstehung aus dem Coniin geht nach folgender Gleichung vor sich:



also durch Aufsprengen des Coniinringes nach dem Formelbild:



Die vorliegende Butyrylbuttersäure (δ -Propylketobuttersäure) besitzt eine Ketogruppe und liefert auch dementsprechend eine Ketoximsäure. Es wurden 1.7 g krystallisirte Säure mit 0.9 g salzsaurem Hydroxylamin und der zur basischen Reaction nöthigen Menge Soda 8 Tage lang stehen gelassen, dann mit Schwefelsäure schwach angesäuert und mit Aether extrahirt. Die so erhaltene Ketoximsäure stellt einen Syrup vor. Zur Analyse wurde derselbe im Luftpumpen-exsiccator bis zum constanten Gewicht getrocknet.

Analyse: Ber. für $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_3$.

Procente: C 55.4, H 8.6, N 8.1.

Gef. » » 55.2, » 8.79, » 8.3.

Versuche, diese Ketosäure nach der Wislicenus'schen¹⁾ Methode in 2 Moleküle Buttersäure zu spalten, gelangen nicht, trotz der verschiedensten Variationen der Versuchsbedingungen. Es scheint demnach, dass diese »Spaltung« auf δ -Ketosäuren nicht anwendbar ist.

Bei früheren Oxydationsversuchen des Coniins mit Chromsäure²⁾ hat man als Hauptproduct der Einwirkung Buttersäure isolirt. Diese erscheint nach den vorliegenden Versuchen als ein weiteres Einwirkungsproduct auf die obige Ketosäure. Für die Bildungsweise des Coniins ist die Entstehung dieser intermediären Säure in hohem Maasse bemerkenswerth, da das Coniin darnach als eine stickstoffhaltige Verbindung dieser anzusehen ist.

Oxydation des β -Pipicolins mit Wasserstoffsperoxyd.

Zur Einwirkung des Wasserstoffsperoxyds auf β -Pipicolin wurden 11.3 g Base in 300 g Wasser gelöst und dazu 158 g 3procentiges Wasserstoffsperoxyd hinzugefügt. Nach 2 Tagen war die Einwirkung beendigt und die Lösung zeigte nun stark reducirende Eigenschaften. Der gebildete Amidoaldehyd wurde auf dieselbe Weise isolirt, wie es bei den früher gewonnenen Amidoaldehyden³⁾ schon ausführlich beschrieben wurde. Bei 10 mm Druck destillirte der Aldehyd bei ca. 81° über, ohne jedoch wegen seiner Polymerisation einen ganz festen Siedepunkt zu haben.

Analyse: Ber. für $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}$.

Procente: C 62.6, H 11.3.

Gef. » » 62.3, » 11.5.

¹⁾ Ann. d. Chem. 190, 276.

²⁾ Ann. d. Chem. 70, 73.

³⁾ Diese Berichte 25, 2777; 26, 2991.

Dieser β -Methyl- δ -amidovaleraldehyd (5-Amino- β -methylpentanal) zeigt wie die anderen Aldehyde auch die stärksten Reductionerscheinungen; mit Kali und Chloroform erhitzt, entsteht die Isonitrilreaction, in einem Kältegemisch von Aether und fester Kohlensäure erstarrt er leicht.

Das salzsaure Salz, $C_6H_{13}NO \cdot HCl$, bildet atlasglänzende Nadelchen und schmilzt bei $139^\circ C$. In Wasser ist es sehr leicht löslich, aber nicht hygroskopisch. Durch Zink und Salzsäure wird es in β -Pipicolin zurückverwandelt.

Analyse: Ber. für $C_6H_{13}NO \cdot HCl$.

Procente: N 9.24.

Gef. » » 9.40.

Das Pikrinsalz bildet feine gelbe Prismen, die bei $84^\circ C$. ohne Zersetzung schmelzen. In Wasser ist es leicht löslich.

Durch weitere Oxydation des Amidoaldehyds entstehen Säuren von syrupöser Beschaffenheit.

β -Picolin wird von Wasserstoffsperoxyd kaum angegriffen, nur ein ganz geringer Theil wird bis zur Ameisensäure oxydirt.

Aus den bisherigen Mittheilungen über die Oxydationseinwirkung des Wasserstoffsperoxyds auf Piperidin, α -Pipicolin, Coniin und β -Pipicolin¹⁾ geht hervor, dass bei der Einwirkung des Wasserstoffsperoxyds auf die hexahydrirten Pyridinderivate die Entstehung der Amidoaldehyde eine Reaction von allgemeiner Gültigkeit ist.

Organ. Laboratorium der Technischen Hochschule Berlin.

¹⁾ Hr. cand. Levy untersucht soeben im unterzeichneten Laboratorium die Einwirkung des Wasserstoffsperoxyds auf Copellidin (α -Methyl- β' -äthylpiperidin).