

Product ein Gemisch von α - und β -Form war. — Verschieden sind jedoch die aus beiden Isomeren hervorgehenden Producte der Verseifung in Sodalösung. Wird das α -Derivat in Sodalösung mehrere Stunden auf etwa 60° erwärmt und das noch unveränderte Hydrazon durch Kohlensäure ausgefällt, so erhält man im Filtrat durch Salzsäure Glyoxylsäure-Hydrazon $\text{COOH} \cdot \text{CHN}_2 \cdot \text{H} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$, gelbe Krystalle aus Benzol vom Schmp. 137°. Das β -Derivat liefert dagegen unter gleichen Bedingungen neben unverändertem Ausgangsmaterial und Glyoxylsäure-Hydrazon auch Mesoxalsäure-Hydrazon $\text{COOH} \cdot \text{CN}_2 \cdot \text{HC}_6\text{H}_5 \cdot \text{COOH}$ vom Schmp. 162—163°. Somit wird die Haftfestigkeit der Carboxylgruppe durch die räumliche Nähe bzw. Ferne der Hydrazongruppe ähnlich beeinflusst, wie dies bei gewissen stereoisomeren Oximen, z. B. den Oximidobernsteinsäuren¹⁾, schon längst nachgewiesen worden ist.

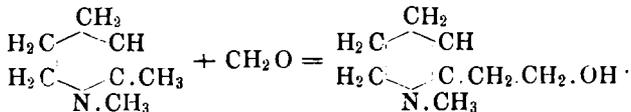
Schliesslich versuchten wir, die bei den Hydrazonen $\text{CN} \cdot \text{CN}_2 \cdot \text{H} \cdot \text{Ar} \cdot \text{COOR}$ auftretende Stereoisomerie auch bei dem zugehörigen Oxim $\text{CN} \cdot \text{CNOH} \cdot \text{COOR}$ nachzuweisen, jedoch ohne Erfolg; es entstand bei allen Umlagerungsversuchen stets nur die eine, längst bekannte Form. Während also in der Regel stereoisomere Hydrazone trotz der Existenz stereoisomerer Oxime fehlen, erstere also den selteneren Isomeriefall darstellen, ist hier das umgekehrte der Fall: es fehlt die Stereoisomerie der Oxime trotz der Existenz der entsprechenden stereoisomeren Hydrazone.

398. A. Lipp und E. Widmann: Ueber die Einwirkung des Formaldehyds auf *N*-Methyl- Δ^2 -tetrahydropikolin.

[1. Mittheilung.]

(Eingegangen am 25. Mai 1905.)

Vor mehreren Jahren kam der Eine²⁾ von uns zu der Ansicht, dass die Einwirkung von Formaldehyd auf *N*-Methyltetrahydropikolin in folgender Weise verlaufe:

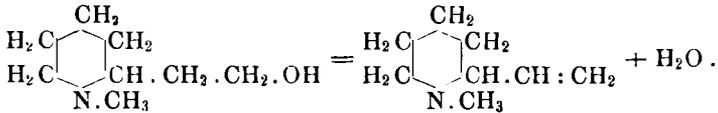


Wegen der ähnlichen Constitution der genannten Base mit der des Chinaldins und Pikolins konnte man von vornherein diesen Reactions-

¹⁾ Diese Berichte 24, 1201 [1891].

²⁾ Diese Berichte 25, 2197 [1892] und Ann. d. Chem. 294, 135.

verlauff erwarten. Als besondere Stütze für diese Annahme musste man aber die Thatsache betrachten, dass die neue Base bei der Reduction mit Natrium und Alkohol 2 Wasserstoffatome aufnimmt und in ein Piperidinderivat übergeht, das beim Erhitzen mit rauchender Salzsäure auf 180° glatt unter Wasserabspaltung eine Verbindung liefert, welche nach den damals vorliegenden Angaben als identisch mit einer Base angesehen werden konnte, die Ladenburg¹⁾ aus dem *N*-Methylpiperidylalkin durch Erhitzen mit concentrirter Schwefelsäure und Eisessig erhielt:



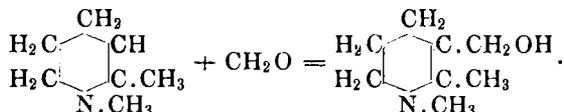
Beide Basen lieferten demnach dasselbe *N*-Methyl- α -vinylpiperidin, daher musste man auch annehmen, dass das reducirte Condensationsproduct des Formaldehyds mit *N*-Methyltetrahydropikolin die Constitution von Ladenburgs *N*-Methylpiperidylalkin besitze. Auffallend war freilich, dass letztere Base mit der aus dem *N*-Methyltetrahydropikolin in ihren Eigenschaften nicht übereinstimmte. Aus verschiedenen Gründen glaubte der Eine²⁾ von uns, dass diese Verschiedenheit auf einer Verunreinigung der Ladenburg'schen Verbindung beruhe. Indess führte Ladenburg³⁾ den Nachweis, dass dies nicht der Fall war, und dass thatsächlich die aus dem *N*-Methyltetrahydropikolin gewonnene Base verschieden von dem *N*-Methylpiperidylalkin ist. Da auch Stereoisomerie ausgeschlossen war, so mussten beide Verbindungen verschiedene Constitution haben. Ladenburg suchte dann durch Abbau der Base aus dem *N*-Methyltetrahydropikolin deren Constitution definitiv aufzuklären. Zu diesem Zweck wurde das schon erwähnte *N*-Methylvinylpiperidin mit Zinn und Salzsäure reducirt und die so erhaltene Base bezw. ihr Chlorhydrat durch Destillation im Salzsäurestrom entmethylirt. Dadurch wurde eine secundäre Base erhalten, die sehr nahe mit dem β -Aethylpiperidin übereinstimmte. Bei der Destillation des salzsauren Salzes dieser Base mit Zinkstaub wurde β -Aethylpyridin erhalten. Unter der Voraussetzung, dass bei letzterer Operation keine Wanderung der Alkylgruppe stattfindet, musste daher auch das Ausgangsproduct eine andere Constitution besitzen, als der Eine von uns angenommen hatte, denn sonst hätte bei diesem Abbau α -Aethylpyridin entstehen müssen.

¹⁾ Diese Berichte 26, 1061 [1893].

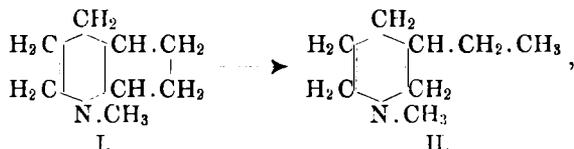
²⁾ Diese Berichte 25, 2197 [1892] und Ann. d. Chem. 294, 135.

³⁾ Diese Berichte 26, 1060 [1893] und Ann. d. Chem. 301, 117.

Nach Feststellung dieser Resultate kam Ladenburg zu der Ansicht, dass die Einwirkung des Formaldehyds auf *N*-Methyltetrahydro-pikolin in folgender Weise verlaufe:



Aus dieser Verbindung entstände dann bei der Reduktion mit Natrium und absolutem Alkohol *N*-Methyl- α -pipekolin- β -alkin und nicht *N*-Methyl- α -pipekolyalkin. Bei der Wasserabspaltung sollte dann *N*-Methyl- $\alpha\beta$ -äthylenpiperidin (Formel I) sich bilden, welches bei



längerer Behandlung mit Zinn und Salzsäure zwei Wasserstoffatome aufnehmen und fast ausschliesslich *N*-Methyl- β -äthylpiperidin liefern würde (Formel II). Ohne Zweifel wird auf diese Weise die Entstehung der letzteren Base erklärlich, allein es kann nicht gelegnet werden, dass wenigstens das Verhalten des *N*-Methyl- $\alpha\beta$ -äthylenpiperidins zu Zinn und Salzsäure ein kaum verständliches ist.

Von vornherein hätte man erwarten sollen, dass hierbei die einfache Kohlenstoffbindung nicht gesprengt werde. Wenn bei der Behandlung von Pyridin- und Chinolin-Derivaten mit Zinn und Salzsäure Doppelbindungen zwischen zwei Kohlenstoffatomen auch in einfache Bindungen verwandelt werden, ähnlich wie dies bei verschiedenen Tetrahydropyridinabkömmlingen beobachtet wurde¹⁾, so ist doch eine Sprengung der einfachen Bindung zwischen Kohlenstoffatomen durch diese Reagentien kaum constatirt. Ebenso unwahrscheinlich ist eine solche beim Methyl- $\alpha\beta$ -Aethylenpiperidin in dem Ring von vier Kohlenstoffatomen. Sollte aber dennoch bei dieser Verbindung durch Zinn und Salzsäure eine solche Sprengung stattfinden, so ist nicht einzusehen, warum dabei gerade *N*-Methyl- β -äthylpiperidin gebildet wird, ebenso gut könnte die entsprechende α -Verbindung oder *N*-Methyl- $\alpha\beta$ -Dimethylpiperidin entstehen. Ferner war nicht ausgeschlossen, dass bei der Zinkstaubdestillation eine Wanderung des Alkyls stattfinde, wie auch R. Willstätter²⁾ wiederholt hervorgehoben hat. Daher war es

¹⁾ Ann. d. Chem. 289, 173.

²⁾ Diese Berichte 30, 2696 [1897] und Berichte der Deutschen Pharm. Ges. 13, Heft 2 [1903].

immer noch zweifelhaft, ob die Einwirkung des Formaldehydes auf *N*-Methyltetrahydropikolin so verläuft, wie Ladenburg annimmt. Allerdings konnte die frühere Ansicht des Einen von uns über den Verlauf dieser Reaction nicht mehr aufrecht erhalten werden, weil nämlich das *N*-Methyl- α -pipekolyalkin Ladenburgs verschieden von der empirisch gleich zusammengesetzten Verbindung aus *N*-Methyltetrahydropikolin ist. Ausserdem fiel auch die Hauptstütze für diese Ansicht mit der Richtigstellung einer irrthümlichen Angabe Ladenburgs¹⁾. Letzterer konnte nämlich bei Wiederholung seiner Versuche über die Wasserabspaltung aus dem *N*-Methyl- α -pipekolyalkin die früher erhaltenen Resultate nicht bestätigen. Er erhielt hierbei mit grösseren Mengen des Ausgangsmaterials nur geringe Mengen einer bei etwa 150° siedenden Base, die nicht mit dem oben erwähnten *N*-Methylvinylpiperidin identisch sein kann.

Die erwähnten Ueberlegungen schienen uns genügenden Anlass zu geben, die Frage nach der Constitution des Einwirkungsproductes von Formaldehyd auf *N*-Methyltetrahydropikolin nochmals aufzunehmen, und wir erlauben uns im Folgenden die gewonnenen Resultate mitzutheilen.

Zunächst stellten wir uns die Aufgabe, einwandfrei nachzuweisen, ob bei dieser Reaction die aus dem Formaldehyd sich bildende Methylolgruppe CH_2OH in der α - oder β -Stellung in das *N*-Methyltetrahydropikolin eintrete. Es wurde ein Weg eingeschlagen, auf welchem eine Wanderung der Seitenkette im Pyridin- oder Piperidin-Kern ausgeschlossen war. Das Einwirkungsproduct von Formaldehyd auf *N*-Methyltetrahydropikolin wurde mit Natrium und Alkohol reducirt, dann mittels Salzsäure Wasser abgespalten²⁾ und die erhaltene Vinylbase, welche der Eine von uns früher irrthümlicher Weise als ein α -Piperidinderivat betrachtete, mit Zinn und Salzsäure³⁾ in ein *N*-Methylpiperidinderivat übergeführt. Da diese Reactionen ohne besondere gewaltsame Eingriffe und glatt verlaufen, so sind wohl auch auffallende Wanderungen von Atomgruppen ausgeschlossen.

Andererseits stellten wir nach Stöhr⁴⁾ Aethylpiperidin und daraus dessen Methylverbindung dar, gelangten daher zu einem *N*-Methyl-Aethylpiperidin von ganz bestimmter Constitution.

Das β -Aethylpiperidin, $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{N}$ ⁵⁾, bildet eine wasserbelle, leicht bewegliche Flüssigkeit von eigenthümlichem, ammoniakalischem

¹⁾ Ann. d. Chem. 301, 117.

²⁾ Ann. d. Chem. 294, 135.

³⁾ Ann. d. Chem. 301, 147.

⁴⁾ Journ. f. prakt. Chem. 43 [2], 153 u. 45 [2], 20.

⁵⁾ Alle in dieser Abhandlung mit der Formel angegebenen Verbindungen sind analysirt.

Geruch. Es siedet unter 721 mm bei 149—154° (corr.). Stöhr giebt den corrigirten Siedepunkt zu 154—155° an.

Das Goldsalz, $C_7H_{15}NHCl \cdot AuCl_3$ scheidet sich aus der heissen concentrirten Lösung in platten gelben Nadeln, aus der verdünnten Lösung in rhombischen, orange gelben Täfelchen ab. Sein Schmelzpunkt liegt bei 105° bis 107° (Stöhr 112^o).

N-Methyl- β -Aethylpiperidin, $C_7H_{14}N \cdot CH_3$. Um zu dieser Base zu gelangen, haben wir das oben erwähnte β -Aethylpiperidin in gewöhnlicher Weise in das Jodmethylat und letzteres in das Chlormethylat übergeführt. Die Eigenschaften dieser Verbindungen werden weiter unten beschrieben werden. Das Chlormethylat des *N*-Methyl- β -Aethylpiperidins wurde zunächst in einem Fractionskolben bei 115° bis 120° in einem wasserfreien Luftstrom getrocknet und hierauf stärker erhitzt. Bei 230—235° schmilzt die Substanz, bei 240—250° zersetzt sie sich unter Aufschäumen, man erhält ein klares Destillat, während Chlormethyl entweicht. Durch nochmalige Destillation wurde die Base gereinigt.

Sie stellt eine wasserhelle, leicht bewegliche Flüssigkeit von intensivem Piperidingeruch dar. Die Base ist sehr schwer löslich in kaltem und noch schwerer in heissem Wasser. Ihre Zusammensetzung stimmt auf die oben angeführte Formel; ihr Siedepunkt liegt unter 726 mm Druck bei 148—151° (corr.), das specifische Gewicht beträgt bei 0° auf Wasser von 0° bezogen 0.8433. Die schwefelsaure Lösung der Base entfärbt Kaliumpermanganat innerhalb 10 Sekunden.

Die empirisch ebenso zusammengesetzte Base aus dem *N*-Methyltetrahydropikolin hat übereinstimmende Eigenschaften. Siedepunkt 150—151° (corr.) bei 715 mm Druck, spec. Gewicht 0,8389 bei 0° auf Wasser von 0° bezogen. Diese Beobachtungen stimmen mit den Angaben Ladenburg's¹⁾ überein.

Salzsaures *N*-Methyl- β -Aethylpiperidin, $C_7H_{14}N \cdot CH_3 \cdot HCl$. Um dasselbe ganz rein zu erhalten, haben wir zunächst das Quecksilberchloriddoppelsalz hergestellt und daraus das Chlorhydrat der Base gewonnen. Aus der alkoholischen Lösung erhält man es in zu Drusen vereinigten Nadeln und Prismen, die etwas hygroskopisch sind. Sie schmelzen bei 170—172°. Bei wiederholtem Erhitzen zeigen sie denselben Schmelzpunkt. In Wasser und absolutem Alkohol ist die Verbindung leicht löslich.

Das salzsaure Salz der Base aus dem *N*-Methyltetrahydropikolin verhält sich ebenso. Bei sehr langsamem Erhitzen wurde der Schmelzpunkt dieses Salzes zu 170—171°, bei rascherem zu 173—174° gefunden. Ladenburg giebt 174—176° an.

¹⁾ Ann. d. Chem. 301, 147.

N-Methyl- β -Aethylpiperidin-Chloraurat, $C_7H_{14}N.CH_3$, $HCl.AuCl_3$, krystallisirt aus der wässrigen Lösung in büschelförmig gruppirten langen Nadeln, ist in kaltem Wasser schwer, in heissem leichter löslich. Sein Schmelzpunkt liegt bei $100-101^\circ$.

Ebenso verhält sich das Goldsalz der Base aus *N*-Methyltetrahydropikolin. Ladenburg fand den Schmelzpunkt dieses Salzes bei $104-105^\circ$.

N-Methyl- β -Aethylpiperidin-Chlorplatinat ($C_7H_{14}N.CH_3$, HCl) $_2.PtCl_4$, wird aus wässriger Lösung nur ölig erhalten. Aus der Lösung in gewöhnlichem Alkohol scheidet es sich in orangerothern, glänzenden, prismatischen Krystallen aus, die nach dem Trocknen über Schwefelsäure bei $145-148^\circ$ schmelzen. In Wasser, auch in kaltem, sind sie leicht, in kaltem absolutem Alkohol schwer, etwas leichter in heissem löslich. In 96-procentigem Alkohol lösen sie sich in der Wärme ziemlich leicht, in der Kälte schwieriger auf.

Ebenso verhält sich das Chlorplatinat der empirisch gleich zusammengesetzten Base aus *N*-Methyltetrahydropikolin. Ladenburg erhielt dieses Salz nicht krystallisirt.

Quecksilbersalz des *N*-Methyl- β -Aethylpiperidins, ($C_7H_{14}N.CH_3$, HCl) $_2.3HgCl_2$. Es krystallisirt aus der heissen wässrigen Lösung in langen, schwach glänzenden Nadeln; seine Löslichkeit in kaltem Alkohol ist grösser als in kaltem Wasser, leichter noch löst es sich in der Wärme in diesen beiden Agentien. Aus der alkoholischen Lösung scheidet es sich ölig aus. Schmp. $91-92^\circ$.

Dieselben Eigenschaften besitzt das Quecksilbersalz der Base aus dem *N*-Methyltetrahydropikolin.

Pikrat des *N*-Methyl- β -Aethylpiperidins, $C_7H_{14}N.CH_3$, $C_6H_2(NO_2)_3OH$. Aus der ätherischen Lösung krystallisirt es in kleinen Nadeln, welche in kaltem Wasser schwer, in heissem ziemlich leicht löslich sind, aus dieser Lösung scheidet es sich in längeren Nadeln aus. In Alkohol löst es sich leicht, in Aether sehr schwer. Sein Schmelzpunkt liegt bei $133-134^\circ$.

Ebenso verhält sich das Pikrat der Base aus dem *N*-Methyltetrahydropikolin.

N-Methyl- β -Aethylpiperidin-Jodmethylat, $C_7H_{14}N.CH_3$, CH_3J . Dieses sowie seine im folgenden beschriebenen Derivate stellen wir direct aus dem nach Stöhr gewonnenen β -Aethylpiperidin in gewöhnlicher Weise dar. Das Chloraurat des entsprechenden Chlor-methylats erhielten wir ausserdem noch auf anderem Wege, wie weiter unten angegeben wird. Das Jodmethylat krystallisirt aus verdünnter absolut alkoholischer Lösung in lebhaft glänzenden Oktaëdern, aus der heissen concentrirten Lösung in demselben Lösungsmittel in langen, zu Balken vereinigten, matten Nadeln. Die eine Form lässt sich durch

Umkrystallisiren unter geeigneten Bedingungen in die andere umwandeln. Die Verbindung ist sehr leicht in Wasser, schwieriger in kaltem, leicht in heissem absoluten Alkohol löslich, fast unlöslich in Aether. Beide Formen schmelzen bei 194—195°.

Das Jodmethylat der Base aus *N*-Methyltetrahydropikolin, welches auf gewöhnlichem Wege dargestellt wurde, zeigte dasselbe Verhalten, nur wurde der Schmelzpunkt bei 197—198° gefunden. Ein Gemisch beider Jodmethylate schmolz bei 195—196°.

Die Chlormethylate beider Basen krystallisiren aus absolutem Alkohol in stern- oder büschel-förmig gruppirten Nadeln, welche an der Luft rasch zerfließen und daher nicht weiter untersucht wurden.

Goldsalz des *N*-Methyl- β -äthylpiperidin-chlormethylats, $C_7H_{14}N.CH_3, CH_3Cl, AuCl_3$. Aus der heissen, wässrigen Lösung scheidet sich dasselbe in atlasglänzenden, gelben Blättchen aus. Es ist in kaltem Wasser schwer, leichter in heissem löslich, beim Erhitzen unter Wasser schmilzt es. Der Schmelzpunkt des trockenen Salzes liegt bei 135—137°.

Ebenso verhält sich das Goldsalz des Chlormethylats der Base aus dem *N*-Methyltetrahydropikolin.

Wie schon erwähnt, wurde das *N*-Methyl- β -äthylpiperidin durch Destillation seines Chlormethylats erhalten, welches aus dem direct aus β -Aethylpiperidin gewonnenen Jodmethylat bereitet wurde. Um den Beweis zu erbringen, dass hierbei keine Wanderung der Alkylgruppen stattfindet, stellten wir aus dem *N*-Methyl- β -äthylpiperidin wieder das Jod- und dann das Chlor-Methylat und daraus dessen Goldsalz dar, welches vollständig mit dem eben beschriebenen Goldsalz übereinstimmt, weshalb bei der Destillation des Chlormethylats keine Wanderung der Alkylgruppen eingetreten sein kann.

Platinsalz des *N*-Methyl- β -äthylpiperidin-chlormethylats, $(C_7H_{14}N.CH_3, CH_3Cl)_2.PtCl_4$. Es krystallisirt aus wässriger Lösung in glänzenden Nadeln bis wohlausgebildeten Prismen, ist schwer in kaltem, leichter in heissem Wasser löslich, unlöslich in absolutem Alkohol und in Aether. Beim Erhitzen bräunt es sich von 245° an und schmilzt unter Aufschäumen bei 250°.

Uebereinstimmende Eigenschaften zeigt das Platinsalz des Chlormethylats der Base aus dem *N*-Methyltetrahydropikolin, nur war das Schmelzen unter Aufschäumen erst bei 255° zu beobachten.

Beide Basen sowie die beschriebenen Derivate derselben verhalten sich also gleich, sodass an deren Identität nicht mehr gezweifelt werden kann. Daher ist die aus dem Condensationsproduct des Formaldehyds mit *N*-Methyltetrahydropikolin auf dem oben erwähnten Wege erhaltene Base *N*-Methyl- β -äthylpiperidin. Bei der Einwirkung des Formaldehyds auf erstere Verbindung entsteht daher thatsächlich ein

β - oder ein $\alpha\beta$ -Derivat des Pyridins bzw. Piperidins. In einer weiteren Abhandlung werden wir zeigen, wie diese Reaction verläuft.

Ferner ist durch die beschriebenen Versuche festgestellt, dass eine Wanderung der Alkylgruppe bei der von Ladenburg¹⁾ ausgeführten Destillation der als β -Aethylpiperidin angesehenen Verbindung mit Zinkstaub nicht stattfindet.

Ausführlichere Mittheilungen werden seinerzeit andernorts gemacht werden.

München, 24. Mai 1905. Gasanalytisches Laboratorium der technischen Hochschule.

**399. An. Medwedew: Berichtigung zur Mittheilung:
Ueber ein Derivat der Glucuronsäure und des *p*-Nitrophenyl-
hydrazins.**

(Eingegangen am 10. Juni 1905.)

In meiner oben genannten Mittheilung²⁾ sind Resultate angegeben, welche sich bei der weiteren Nachprüfung als unrichtig erwiesen haben. Es hat sich nämlich bei der Bestimmung des Stickstoffs in der Substanz ein Fehler eingeschlichen, welcher, rechtzeitig nicht bemerkt, die Veranlassung zum Verluste einer bedeutenden Menge von gasförmigem Stickstoff gegeben hat. Die neuerdings erhaltenen analytischen Daten, sowie die Bestimmung des Molekulargewichtes nach der Gefriermethode in Nitrobenzol lassen keine Zweifel darüber aufkommen, dass die von mir erhaltene Substanz in der Hauptsache aus Acetaldehyd-*p*-Nitrophenylhydrason bestand.

Was die Anwesenheit resp. Entstehung von Acetaldehyd in den Lösungen von Glucuronsäure, mit welchen ich arbeitete, anbetrifft, so kann ich nur mehr oder weniger wahrscheinliche Vermuthungen aussprechen. Da nun aber diese Frage keinen Zusammenhang mit der Methode des Nachweises von Glucuronsäure hat, so beschränke ich mich auf die gemachte Berichtigung. Ich halte es für meine Pflicht, mein aufrichtiges Bedauern über die Veröffentlichung irrtümlicher Resultate auszudrücken, umso mehr, falls die Nachprüfungen meiner Angaben den mit der Glucuronsäure Beschäftigten Zeit oder Mühe gekostet haben sollten.

Odessa, Mai 1905.

¹⁾ Ann. d. Chem. 301, 151.

²⁾ Diese Berichte 38, 1646 [1905].