

Wir möchten es nicht unterlassen, dem hochverehrten Hrn. Prof. Dr. Julius Stoklasa unseren schuldigen Dank abzustatten.

Aus d. Chem.-physiol. Versuchsstation d. böhm. Sektion d. Landes-kulturrats für Böhmen an d. Böhm. Techn. Hochschule in Prag.

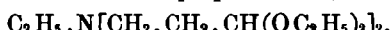
672. A. Wohl:

Zur Kenntnis der Amido-acetale und Amido-aldehyde.

[Mitteilung aus dem Organ.-chem. Laboratorium der Techn. Hochschule Danzig.]

(Eingegangen am 11. November 1907.)

Vor einiger Zeit¹⁾ habe ich die Ergebnisse dargelegt, die bei der Spaltung des äthylirten Imido-dipropionacetals,



erhalten wurden und die zu einem äthylirten Piperidinaldehyd und seinen Derivaten geführt hatten. Die weitaus schwierigere Aufgabe, die entsprechenden nicht substituierten Verbindungen zu gewinnen, hatte ich zurückgestellt, um an den besser krystallisierenden Stickstoff-substituierten Derivaten erst Erfahrungen über das Verhalten dieser bisher unbekanntenen Körperklasse zu erwerben. Auf Grund dieser Erfahrungen ist es nun auch gelungen²⁾, den eigentlichen Piperidin-aldehyd und Tetrahydropyridin-aldehyd zugänglich zu machen, und von diesem aus den ersten Schritt in ein Gebiet zu tun, dessen Aufschließung das Ziel der Arbeit bildet, nämlich die Synthese der zum Loiponreste des Chinins in Beziehung stehenden Piperinderivate.

Nach wesentlich derselben Arbeitsmethode, die bei den äthylirten Verbindungen zur Anwendung kam, kann man bei sehr sorgfältiger Ausarbeitung der Versuchsbedingungen aus dem Imidodiacetal $\text{HN}[\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2]_2$ in guter Ausbeute das salzsaure Salz des Tetrahydropyridinaldehyds-3,



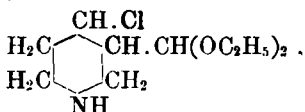
krystallisiert erhalten. Der freie Aldehyd läßt sich nach dem früher beschriebenen Verfahren mittels Kaliumcarbonat und Äther nicht ge-

¹⁾ Diese Berichte 38, 4154 [1905].

²⁾ Vergl. die nächstfolgende Abhandlung von A. Wohl und M. S. Losanitsch.

winnen, wohl aber unter Benutzung der Methode, die Breuer¹⁾ zuerst für das Glucosamin angewandt hat und die kürzlich für die Darstellung des freien Isoserinaldehyds (Amidomilchsäurealdehyds) von Wohl und Schweitzer²⁾ mit Erfolg verwendet worden ist, durch Einwirkung von Diäthylamin auf das Hydrochlorid. Der so erhaltene freie Aldehyd ist polymolekular und amorph; sehr beständig und leicht krystallisierbar erwiesen sich der am Stickstoff benzoyleerte und nitrobenzoyleerte freie Aldehyd, deren basische Eigenschaften soweit abgeschwächt sind, daß sie sich aus verdünnten Säurelösungen frei und nicht als Salze abscheiden.

Von dem Hydrochlorid des Tetrahydropyridinaldehyds als Ausgangspunkt aus wurde nun einerseits das Oxim, andererseits das Chlor-aldehydacetal,



nach früher beschriebenen Methoden gewonnen. Die Reduktion dieses Acetals führte unter Ersatz von Chlor durch Wasserstoff zum Acetal des Piperidinaldehyds, das bei der Verseifung ein öliges Hydrochlorid lieferte und deshalb als Platinsalz gekennzeichnet wurde. Auch hier ließ sich der freie Aldehyd erhalten (in bimolekularer Form) und, da er nicht krystallisierte, durch Umfällung reinigen.

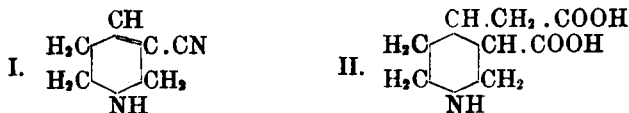
Zahlreiche Versuche, mittels Cyankalium oder Natriummalonester usw. im Chloracetal oder seinem Benzoylderivat das Halogen durch eine Kohlenstoffbindung zu ersetzen, führten nicht zum Ziel, da unter allen Versuchsbedingungen, ebenso übrigens beim Erhitzen oder längeren Aufbewahren des Chloracetals für sich, stets Salzsäureabspaltung eintrat. Ebensowenig gelang es, in dem sehr beständigen Benzoylaldehyd Natriummalonester an die doppelte Bindung anzulagern. Dagegen glückte ein Anlagerungsversuch bei Anwendung des vom Tetrahydropyridinaldehyd abgeleiteten ungesättigten Nitrils³⁾ (I), das über das Oxim erhalten worden war⁴⁾. Hier liefert die Einwirkung

¹⁾ Diese Berichte 31, 2193 [1898]. ²⁾ Diese Berichte 40, 93 [1907].

³⁾ Vergl. die zweitfolgende Abhandlung von A. Wohl und M. S. Losanitsch. Auf ungesättigte Nitrile ist die Anlagerungsmethode bisher nicht angewendet worden.

⁴⁾ Die Einwirkung von Thionylchlorid auf das salzsaure Salz des Oxims führt abweichend von den Erfahrungen bei den N-Äthylverbindungen (diese Berichte 38, 4168 [1905]) zunächst zum Hydrochlorid eines 4-Chlorpiperidin-nitrils, indem sich Salzsäure an die doppelte Bindung anlagert. Erst bei Einwirkung von Alkali auf das Salz spaltet sich zugleich auch diese Salzsäure wieder ab, und man erhält das freie ungesättigte Nitril.

von Natriummalonester in alkoholischer Lösung ein öliges Additionsprodukt. Dieses verliert bei kurzem Verseifen mit wenig Baryt zunächst eine Carboxylgruppe, und es werden dann je nach der weiteren



Behandlung die Nitrilsäure, Säureamidcarbonsäure oder zwei Dicarbonsäuren (II) erhalten, letztere nämlich, wie die Theorie erwarten läßt, in zwei stereoisomeren Formen. Zusammensetzung, Eigenschaften und Abbau zum γ -Methylpyridin zeigten, daß hier 4-Pipecolin-3- ω -dicarbonsäuren, d. i. die beiden inaktiven Formen der racemischen Cincholoiponsäure, vorliegen, von denen sich die höher schmelzende nach dem von Königs an der aktiven Cincholoiponsäure erprobten Verfahren in die niedriger schmelzende umlagern läßt.

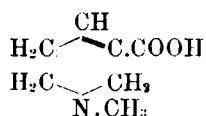
Durch diese Darstellung der Cincholoiponsäure vom Acrolein aus ist zum erstenmal ein Piperidinderivat, das als Produkt der oxydativen Spaltung dem Loiponrest des Chinins zugehört, wenn auch zunächst in inaktiver Form, synthetisch erhalten worden. Es ist wohl anzunehmen, daß damit auch ein Weg zum Merochinen und den weiteren Loiponderivaten des Chinins sich eröffnet, wenn auch bei den vielfachen Komplikationen, die insbesondere durch das Vorliegen stereoisomerer Formen hier bedingt werden, nur ein langsames Fortschreiten in dieser Richtung zu erhoffen ist.

Durch die Synthese der Cincholoiponsäure, deren Struktur auf Grund des Abbaus sicher feststeht, wird zugleich, wenn das auch kaum mehr erforderlich schien, die Lage der doppelten Bindung in den hier beschriebenen Tetrahydropyridinaldehyd-Derivaten außer Zweifel gesetzt. Eine umfassende Erfahrung zeigt ja, daß Aldehydkondensationen immer nur so vor sich gehen, daß der Angriff in α -Stellung zu einer Aldehydgruppe erfolgt, und daß am gleichen Kohlenstoffatom dann auch die doppelte Bindung Platz greift. Demnach mußte hier das in α, β zur Cyangruppe ungesättigte Nitril anlagefähig sein und die Addition des Malonesters so erfolgen, daß die neue Kohlenstoffbindung in β -Stellung zur Cyangruppe, d. i. am 4-Kohlenstoffatom des Piperidins, angreift, und das wird durch die Bildung der Cincholoiponsäure bestätigt.

Eine weitere Reihe von Versuchen ist mit dem am Stickstoff methylierten¹⁾ Imidodipropionacetal ausgeführt worden und führte zum methylierten Tetrahydropyridinaldehyd. Die diesem Aldehyd

¹⁾ Vergl. die drittfolgende Abhandlung von A. Wohl und A. Johnson.

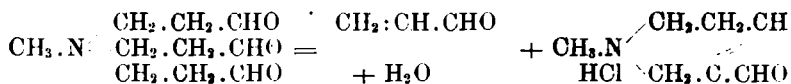
entsprechende stickstoff-methylierte β^3 -Tetrahydropyridincarbonsäure-4 konnte, falls die doppelte Bindung gerade die richtige Lage hatte, das von Jahns entdeckte und auch synthetisch gewonnene Arecaidin sein, ein Alkaloid der Betelnuß, die Muttersubstanz des officinellen Arecolins, das ebenfalls in der Betelnuß vorkommt. Arecolin ist der Methyläther des Arecaidins. Die Synthese von Jahns¹⁾, die auf Reduktion der β -Pyridincarbonsäure beruhte, ließ die Lage der doppelten Bindung im Arecaidin ungewiß, und diese Lücke ist jetzt durch die neue Synthese ausgefüllt worden. Das Hydrochlorid des methylierten Tetrahydropyridinaldehyds läßt sich über das Oxim und Nitril in guter Ausbeute in die zugehörige Säure überführen, und diese erwies sich mit dem natürlichen Arecaidin in allen Punkten identisch. Damit ist die Struktur des Arecaidins gemäß der Formel



festgelegt, während Jahns, allerdings vorläufig und ohne weitere Begründung, eine andere Lage der doppelten Bindung angenommen hatte.

Ferner ist²⁾ die tertiäre Acetalbase, $\text{N}[\text{CH}_2.\text{CH}_2.\text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2]_3$, die bei der Einwirkung von Chlorpropionacetal auf Ammoniak neben der primären und sekundären Base regelmäßig entsteht, näher untersucht worden; solche tertiären Acetalbasen wurden bisher noch nicht studiert. Die zunächst unternommene Verseifung der Acetalgruppen an der Base selbst führte aber nicht zu krystallisierten Aldehydsalzen.

Durch Addition von Jodmethyl an die tertiäre Acetalbase entsteht nun ein krystallisiertes Methylammoniumjodid, das durch Chlorsilber in das entsprechende Chlorid übergeführt werden kann; letzteres ist zerfließlich und wurde als Goldsalz gekennzeichnet. Bei der Spaltung dieses Chlorids mit Salzsäure werden die drei Acetalgruppen verseift, zwei der Aldehydgruppen kondensieren sich in bekannter Weise zu einem Tetrahydropyridinring, die dritte aber wird in eigenartiger Weise, indem die unbeständige Aldehydammoniumverbindung wieder in eine tertiäre Base übergeht, als Acrolein abgespalten. So entsteht gemäß der Gleichung



das krystallisierte salzsaure Salz des Methyltetrahydropyridinaldehyds, des Arecainaldehyds, das zuvor (vergl. oben) aus der Methylacetal-

¹⁾ Arch. Pharm. **229**, 669—704.

²⁾ Vergl. die viertfolgende Abhandlung von A. Wohl und E. Grosse.

base, $\text{CH}_3 \cdot \text{N}[\text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2]_2$, durch Verseifung gewonnen war; es wurde in Substanz wie durch Überführung in das gut kristallisierte, salzsaure Oxim identifiziert.

Aus dem so gewonnenen Material wurde der freie Arecainaldehyd dargestellt, der im hohen Vakuum unzersetzt destilliert und sich, wie die entsprechende Äthylverbindung als monomolekular erwies.

Bezüglich der Beständigkeit der freien Amidoaldehyde lassen sich die bisherigen Erfahrungen demnach dahin zusammenfassen, daß bei tertiärem Stickstoff Amidoaldehyde in freier Form und monomolekular erhalten werden können. Die Beständigkeit ist um so größer, je schwächer basisch die tertiäre Amidogruppe ist; während der äthylierte¹⁾ und der methylierte²⁾ Tetrahydropyridinaldehyd wie der äthylierte Piperidinaldehyd³⁾ bei Aufbewahrung bald verharzen, sind die Benzoyl- und Nitrobenzoylaldehyde⁴⁾ durchaus haltbare Substanzen, die ohne Zersetzung schmelzen. Ist am basischen Stickstoff des Amidoaldehyds beweglicher Wasserstoff, so findet intermolekulare Addition dieses Wasserstoffatoms an die Aldehydgruppe, eventuell sogar unter Wasserabspaltung, statt. So ist der Äthylamidopropionaldehyd⁵⁾, $\text{C}_2\text{H}_5 \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CHO}$, trimolekular, der Piperidinaldehyd⁶⁾ und wahrscheinlich auch der Tetrahydropyridinaldehyd bimolekular. Der freie Oxyamidopropionaldehyd⁷⁾, $\text{CH}_2(\text{NH}_2) \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CHO}$, stellt ein trimolekulares Anhydroprodukt dar. Der von Bamberger und Djerdjan⁸⁾ schon früher erhaltene Pyrrolaldehyd verdankt seine Zugänglichkeit nach den dabei angewendeten Methoden und seine Beständigkeit wohl nur dem Umstande, daß er, wie Pyrrolerivate überhaupt, kaum mehr eine Base ist, da die zwei an Stickstoff gebundenen, ungesättigten Gruppen stark acidifizierend wirken und der Reihe den Amincharakter nehmen, der sonst mit dem an Stickstoff gebundenen Wasserstoff oder Alkyl verknüpft ist. Auch das abweichende Verhalten des Glucosamins, das gegen Natriumalkoholat beständig ist⁹⁾; erscheint leicht verständlich, wenn man in Rücksicht zieht, daß hier wohl überhaupt keine freie Aldehydgruppe vorliegt, sondern die Base sich von der Oxydnebenform¹⁰⁾ des Zuckers ableitet.

1) Diese Berichte 38, 4170 [1905].

2) Vergl. die drittfolgende Abhandlung.

3) Diese Berichte 38, 4170 [1905].

4) Vergl. die nächstfolgende Abhandlung.

5) Diese Berichte 38, 4172 [1905].

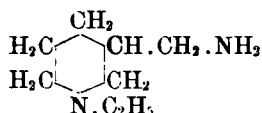
6) Vergl. die nächstfolgende Abhandlung.

7) Diese Berichte 40, 100 [1907]. 8) Diese Berichte 33, 536 [1900].

9) Lobry de Bruyn, diese Berichte 31, 2476 [1898].

10) vergl. Lobry de Bruyn, diese Berichte 28, 3084 [1895].

In der fünftfolgenden Arbeit¹⁾ werden einige schon früher beim Studium der stickstoff-äthylirten Piperidinaldehyde beobachteten Tatsachen beschrieben, die nur in einem Punkte über die vorstehend zusammengefaßten allgemeinen Ergebnisse hinausgehen. Es ist — um auch in diesem Falle den neuen Weg an den stickstoff-substituierten krystallisationsfähigeren Derivaten zu studieren — die Reduktion des *N*-Äthyltetrahydropyridinaldoxims untersucht worden. Dieselbe führte unter gleichzeitiger Wasserstoffanlagerung an die Oximgruppe und an die doppelte Bindung zu einem ω -Pipekolinamin,



dem ersten Vertreter einer Körperklasse, die von mehreren Gesichtspunkten aus nicht ohne Interesse erscheint.

Endlich ist noch in der sechstfolgenden Abhandlung²⁾ auf eine Aufgabe zurückgegriffen worden, die mich schon bei der Auffindung des Amidoacetals³⁾, $\text{NH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$, damals ohne Erfolg, beschäftigt hatte, die Reaktion zwischen dem Chloracetal der Zweikohlenstoffreihe, $\text{CH}_2\text{Cl} \cdot \text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$, und Anilin, also die Darstellung eines stickstoff-arylierten Amidoacetals, $\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$, das eine bequeme Indolsynthese erschließen sollte.

Die Gewinnung des Acetals gelang nun, als an Stelle des Anilins das Natriumanilin, aus Anilin und Natriumamid dargestellt, verwendet wurde. Aber die hydrolytische Spaltung der so in guter Ausbeute zugänglichen Verbindung lieferte ein polymeres Anhydroprodukt des Phenylamidoacetaldehyds, ohne daß sich die erwartete Ringschließung zum Indol herbeiführen ließ.

¹⁾ A. Wohl und M. S. Losanitsch.

²⁾ A. Wohl und M. Lange. ³⁾ Diese Berichte 21, 616 [1888].