

Die Theorie verlangt in diesem Falle aus der angegebenen Substanzmenge die Entbindung von 0.1263 g CO<sub>2</sub> und 0.0976 g H<sub>2</sub>S.

Alle Anzeichen deuten darauf hin, daß es sich hier um die Verseifung eines Senföls zum entsprechenden primären Amin handelt.

Nach dem Ausgeführten dürfte es wohl nicht mehr angebracht sein, das Cheirolin nach dem Vorgange Wagners als ein Alkaloid im eigentlichen Sinne zu bezeichnen, wenn es wohl auch sicherlich den Hauptträger der physiologischen Wirkung des Goldlacksamen-Extraktes darstellt. Ich besitze experimentelle Anhaltspunkte für die Annahme, daß das Cheirolin, ähnlich wie das gewöhnliche Allylsenföl, in Form eines Glykosids im Samen gebunden ist. Vielleicht handelt es sich dabei um das schon von Reeb aus dem Goldlacksamen isolierte Cheiranthin<sup>1)</sup>. Mit dem Studium dieser Frage, sowie mit der weiteren analytischen Untersuchung des Cheirolins bin ich zurzeit beschäftigt.

**501. Karl Löffler und Max Flügel: Über das  $\omega$ -Oxy- $\alpha$ -propyl-piperidin und eine neue Synthese des Piperolidins ( $\delta$ -Coniceins).**

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Breslau.]

(Eingegangen am 12. August 1909.)

Von den drei theoretisch möglichen  $\omega$ -Oxy- $\alpha$ -*n*-propylpiperidinen waren bis jetzt nur zwei bekannt, nämlich das von Engler und Bauer<sup>2)</sup> dargestellte  $\alpha$ -Piperidyl-äthylalkin, C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>N.CH(OH).CH<sub>2</sub>.CH<sub>3</sub>, und das von Ladenburg<sup>3)</sup> synthetisch gewonnene  $\alpha$ -Pipocolyl-methylalkin, C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>N.CH<sub>2</sub>.CH(OH).CH<sub>3</sub>.

Das primäre Alkin oder  $\omega$ -Oxy- $\alpha$ -*n*-propyl-piperidin, C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>N.CH<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>.OH, war dagegen bisher noch unbekannt. Seine Darstellung erschien uns aus zweierlei Gründen interessant. Der eine<sup>4)</sup> von uns hatte durch Wasserabspaltung aus  $\alpha$ -Pipocolyl-methylalkin mit Hilfe von Phosphorpenoxyd zwei ungesättigte Basen

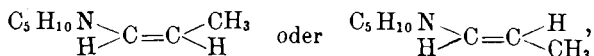
<sup>1)</sup> Archiv für exper. Pathol. u. Pharmak. **41**, 302 [1898].

<sup>2)</sup> Engler und Bauer, diese Berichte **24**, 2530, 2536 [1891].

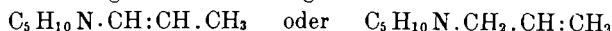
<sup>3)</sup> Ladenburg, Ann. d. Chem. **301**, 144.

<sup>4)</sup> Löffler und Friedrich, diese Berichte **42**, 107 [1909].

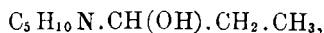
erhalten, die ihrer Bildung nach entweder stereoisomer im folgenden Sinne:



oder aber stellungsisomer nach folgenden Formeln:



sein konnten. Heute ist diese Frage bereits dadurch entschieden, daß beide Basen in ihren linksdrehenden, optisch-aktiven Formen identisch sind mit den beiden aus Conhydrin gewonnenen, ungesättigten Basen. Da dem Conhydrin nach Untersuchungen, die der eine von uns in Gemeinschaft mit R. Tschunke<sup>1)</sup> durchgeführt hat, folgende Forme zukommt:

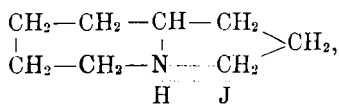


können aus letzterem bei der Wasserabspaltung nur zwei stereoisomere, optisch-aktive Allylpiperidine entstehen, und da diese mit den aus dem  $\alpha$ -Pipecolymethylalkin gewonnenen Basen identisch sind, müssen auch diese stereoisomer sein.

Bei Beginn vorliegender Arbeit stand diese Frage noch offen, und wir suchten daher, mit Hilfe des  $\omega$ -Oxy- $\alpha$ -propylpiperidins die Entscheidung über die Isomerie der beiden Allylpiperidine herbeizuführen, und zwar auf folgende Weise: Durch Wasserabspaltung konnte aus dem  $\omega$ -Oxy- $\alpha$ -propylpiperidin nur folgende ungesättigte Base entstehen:  $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}:\text{CH}_2$ . War diese nun identisch mit einer der beiden aus dem  $\alpha$ -Pipecolymethylalkin gewonnenen Basen, welche bei der Wasserentziehung entstehen, so lag naturgemäß Stellungsisomerie vor; war es nicht der Fall, so mußten sie *cis-trans*-Isomere sein. Der Versuch bestätigte nun die bereits gefundene Tatsache, daß die neben einander aus  $\alpha$ -Pipecolymethylalkin entstehenden Allylpiperidine *cis-trans*-isomere Verbindungen sind, da die aus  $\omega$ -Oxy- $\alpha$ -propylpiperidin entstehende ungesättigte Base mit keiner der beiden obigen identisch ist, letzterer aber nur folgende Formel zukommen kann:



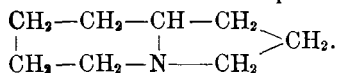
Weiter konnte man erwarten, daß aus dem  $\omega$ -Oxy- $\alpha$ -propylpiperidin nach Ersatz des Hydroxyls durch Jod und nachfolgender Abspaltung von Jodwasserstoff mittels Natronlauge Ringschluß im Sinne der Gabrielschen Pyrrolidin-Synthese eintreten werde,



<sup>1)</sup> Löffler und Tschunke, diese Berichte **42**, 929 [1909].

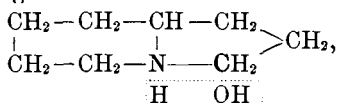
so daß man auf diese Weise zu einer neuen Synthese des Piperolidins gelangen konnte.

Löffler und Kaim<sup>1)</sup> erhielten dasselbe aus  $\alpha$ -Piperidylpropionsäure, welche beim Erhitzen Wasser abspaltet und unter Ringschluß in ihr inneres Lactim — Piperolidon — übergeht, welches letzteres bei der Reduktion mit Natrium und Alkohol Piperolidin lieferte:

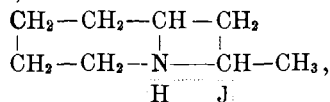


Der Versuch lehrte nun in der Tat, daß die Bildung des Fünfringes aus der jodhaltigen Base beim Erhitzen mit Natronlauge äußerst leicht eintritt.

Aber nicht nur in dieser Reaktion zeigte sich die leichte Bildung des fünfgliedrigen Ringes; noch viel markanter tritt dies bei der Wasserabspaltung mit Phosphorpenoxyd und konzentrierter Schwefelsäure hervor, wo unter direktem Austritt von Wasser zum größten Teil das Piperolidin gebildet wird:



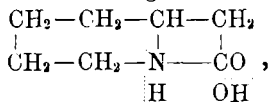
während die ungesättigte Base  $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH} : \text{CH}_2$  nur in untergeordneter Menge entsteht. Hier zeigt sich deutlich die starke Tendenz zur Bildung fünfgliedriger Ringe; denn das entsprechende  $\alpha$ -Pipecolymethylalkin liefert wohl nach Ersatz des Hydroxyls durch Halogen beim Erwärmen mit Natronlauge den Vierring unter Bildung des 2-Methyl-conidins,



dagegen keine Spur dieser Base beim Versuche der direkten Wasserabspaltung mit Phosphorsäureanhydrid oder Schwefelsäure, wobei nur die ungesättigten Basen entstehen:



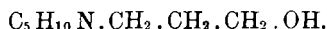
So schließt sich auch bei der  $\alpha$ -Piperidylpropionsäure der Ring äußerst leicht zu dem Piperolidon, während der Ringschluß bei der Piperidyllessigsäure, wo ein Vierring zu erwarten wäre:



überhaupt nicht eintritt, sondern diese sich beim Erhitzen zersetzt.

<sup>1)</sup> Löffler und Kaim, diese Berichte **42**, 94 [1909].

Die Bildung des  $\omega$ -Oxy- $\alpha$ -propylpiperidins geschah aus der von Einhorn und Liebrecht<sup>1)</sup> zuerst dargestellten Pyridyl-acrylsäure. Diese führten wir in den Äthylester,  $C_5H_4N.CH:CH.COOC_2H_5$ , und letzteren nach der Ladenburgschen Reduktionsmethode in  $\omega$ -Oxy- $\alpha$ -propylpiperidin über:



#### Experimentelles.

Die Pyridyl-acrylsäure wurde nach den Angaben von Einhorn<sup>2)</sup> aus dem Pyridyl-trichlor- $\alpha$ -oxypropan dargestellt, das gleichfalls nach der von Einhorn entdeckten Methode erhalten wurde.

#### Pyridyl-acrylsäure-äthylester.

50 g salzsaures Salz der Pyridylacrylsäure wurden in heißem, absolutem Alkohol gelöst und ca. 1 Stunde trocknes Salzsäuregas eingeleitet. Dann wurde die salzsaure alkoholische Lösung zur Trockne verdampft. Der Rückstand, eine schneeweiße, flimmernde Krystallmasse, wurde in Wasser gelöst, der Ester mit gekühlter konzentrierter Pottaschelösung in Freiheit gesetzt und mit Äther dreimal ausgeschüttelt; die gut mit Glaubersalz getrocknete ätherische Lösung wurde dann verdunstet und der Ester im Vakuum destilliert. Er siedet unter 25 mm Druck bei 161° äußerst konstant und bildet eine fast farblose Flüssigkeit, die bei ca. 4° zu Nadeln erstarrt, welche bei Körpertemperatur aber wieder schmelzen. Ausbeute 42 g.

Das Goldsalz bildet schöne, gelbe Nadelchen, die bei 149° schmelzen. 0.1608 g Sbst.: 0.0612 g Au.

$C_{10}H_{11}NO_2.HCl.AuCl_3$ . Ber. Au 38.15. Gef. Au 38.06.

Das Platinsalz fällt auf Zusatz von Platinchloridlösung 1:10 zur wäßrigen Lösung des salzsauren Salzes als eigelber Niederschlag aus; beim langsamen Verdunsten bilden sich aus verdünnter Lösung feine, rosettenartig verwachsene Nadelchen. Schmp. 114°.

0.0914 g Sbst.: 0.0232 g Pt.

$(C_{10}H_{11}NO_2.HCl)_2PtCl_4$ . Ber. Pt 25.51. Gef. Pt 25.38.

#### $\omega$ -Oxy- $\alpha$ -propyl-piperidin.

42 g Ester wurden in 4 Portionen der Ladenburgschen Reduktion unterworfen. Die heiße, absolut-alkoholische Lösung des Esters wurde auf blaues Natrium (4-fache Menge) fließen gelassen; nach Beendigung der stürmischen Reaktion wurde Wasser zugefügt

<sup>1)</sup> Einhorn und Liebrecht, Ann. d. Chem. **265**, 208.

<sup>2)</sup> *ibid.*

und der Alkohol abdestilliert. Aus dem stark alkalischen Rückstand wurde das Alkin durch vielfaches Schütteln mit Äther extrahiert und die ätherische Lösung mit verdünnter Salzsäure durchgeschüttelt, wobei die Base in die salzsaure Lösung geht, während die Kohlenwasserstoffe und andere neutrale Zersetzungsprodukte im Äther gelöst bleiben. Die salzsaure Lösung wurde nun wieder alkalisch gemacht, mit Äther extrahiert und die ätherische Lösung mit Kaliumcarbonat getrocknet. Nach dem Verdunsten des Äthers hinterbleibt ein rötlichbraunes Öl, das der Hauptmenge nach bei 254—255°, 748 mm sctt. Da das auf diese Weise gewonnene Alkin keine scharf stimmenden Analysenwerte lieferte, wurde es zunächst über das salzsaure Salz gereinigt. Zu diesem Zweck lösten wir das Alkin in trockenem Äther und fügten bis zur neutralen Reaktion absolut-alkoholische Salzsäure-Lösung zu. Das Salz fällt in feinen, schwach rötlich gefärbten Nadelchen aus. Diese wurden abgesaugt, mehrfach aus heißem Aceton und wenig absolutem Alkohol umkrystallisiert, wobei man schneeweiße Nadeln vom Schmp. 128° erhält; das Salz ist an trocknen Orten beständig, zerfließt aber an feuchter Luft.

0.1340 g Sbst.: 0.2614 g CO<sub>2</sub>, 0.1194 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>NO.HCl. Ber. C 53.43, H 10.12.

Gef. » 53.20, » 9.97.

Das salzsaure Salz wurde nun mit Natronlauge zerlegt, die freie Base mit Äther extrahiert und das Alkin nach dem Trocknen und Verdunsten des Äthers destilliert. Es sctt jetzt äußerst konstant bei 248° und war wasserhell; etwas dickflüssig, ließ es sich dennoch nicht in feste Form bringen, im Gegensatz zu seinen isomeren Alkinen — dem  $\alpha$ -Äthylpiperidylalkin und  $\alpha$ -Pipecolylmethylalkin —, die beide fest sind;  $d_4^{15} = 1.0043$ .

0.1334 g Sbst.: 0.3274 g CO<sub>2</sub>, 0.1470 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>NO. Ber. C 67.07, H 11.97.

Gef. » 66.93, » 12.23.

Gold- und Platinsalz sind ölig und krystallisierten erst nach langem Stehen im Exsiccator über Schwefelsäure; an der Luft zerfloß das Platinsalz sehr bald; beide eigneten sich nicht zur Analyse. Dagegen bildet das Quecksilbersalz kleine, körnige Krystalle, die luftbeständig sind und bei 182—183° schmelzen.

0.3904 g Sbst.: 0.0750 g CO<sub>2</sub>, 0.0354 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>NO.HCl(HgCl<sub>2</sub>)<sub>6</sub>. Ber. C 5.31, H 1.00.

Gef. » 5.24, » 1.01.

#### Einwirkung von Jodwasserstoffsäure auf das $\omega$ -Oxy- $\alpha$ -propyl-piperidin und Synthese des Piperolidins.

2 g Alkin wurden mit der 10-fachen Menge rauchender Jodwasserstoffsäure in Gegenwart von rotem Phosphor 6 Stunden lang im

Bombenrohr auf 125° erhitzt. Nach dem Erkalten öffnen sich die Röhren unter starkem Druck; der Phosphor ist verschwunden und Jodphosphonium auskrystallisiert. Da es nicht gelang, das jodwasserstoffsäure Jodid in krystallisierter Form zu erhalten, wurde der Bombeninhalt mit Wasser verdünnt, stark alkalisch gemacht und die ausgeschiedene Jodbase längere Zeit (1/2 Stunde) auf dem kochenden Wasserbad in der stark alkalischen Flüssigkeit erwärmt; dabei tritt Abspaltung von Jodwasserstoff und Ringschluß ein; es wird Piperolidin gebildet, das bald als dünne, leicht bewegliche Ölschicht auf der Lauge schwimmt. Nachher treibt man das äußerst leicht flüchtige Piperolidin mit Wasserdampf ab, fängt in einem Schütteltrichter auf, macht stark alkalisch und schüttelt das wasserhelle, basische Öl mit Äther dreimal aus. Zur Reinigung der Base bedienten wir uns auch hier des prachtvoll krystallisierenden Pikrats, das aus der ätherischen Lösung auf Zusatz von alkoholischer Pikrinsäure in feinen Nadelchen ausfiel; nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol erhält man prachtvolle Blättchen des Piperolidinpikrats, das bei 225—226° schmilzt, genau wie es beim Pikrat des Piperolidins gefunden wurde, das aus  $\alpha$ -Piperidylpropionsäure gewonnen worden war.

Zur weiteren Identifizierung wurde aus dem gereinigten Pikrat noch das salzsaure Salz dargestellt: es bildet die für das Piperolidin resp.  $\delta$ -Conicein charakteristischen Nadeln, die an trocknen Orten beständig sind, an feuchter Luft zerfließen.

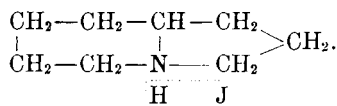
Das Goldsalz bildet federförmig verwachsene Nadelchen, die vollkommen dem Goldsalze des Piperolidins gleichen und auch unscharf bei 196° schmelzen.

Das Platinsalz scheidet sich in rötlichen Nadeln aus, die nach dem Trocknen bei 213° nicht ganz scharf schmelzen. Ebenso verhält sich das Salz des Piperolidins.

0.0537 g Subst.: 0.158 g Pt.

(C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>N.HCl)<sub>2</sub>PtCl<sub>4</sub>. Ber. Pt 29.52. Gef. Pt 29.42.

Somit ergibt sich vollkommene Übereinstimmung mit dem Piperolidin, so daß, wie ja auch zu erwarten war, der Ringschluß in folgendem Sinne eingetreten ist:



Abspaltung von Wasser aus  $\omega$ -Oxy- $\alpha$ -propyl-piperidin mit Hilfe von konzentrierter Schwefelsäure und Phosphorsäureanhydrid.

Die Abspaltung von Wasser mit diesen beiden Mitteln führt zu zwei verschiedenen Basen; einmal entsteht unter Ringschluß der Haupt-

menge nach das Piperolidin und nebenbei in geringerer Ausbeute das  $\alpha$ -Piperidyl-3-propen,  $C_5H_{10}N.CH_2.CH:CH_2$ . Die Trennung beider gelingt leicht mittels der Pikrate.

a) Abspaltung von Wasser mit konzentrierter Schwefelsäure.

4 g Alkin wurden in einer Lösung von 2 g Eisessig und 8 g konzentrierter Schwefelsäure 3—4 Stunden im Metallbade auf  $160-165^\circ$  erhitzt. Nach dem Erkalten haben wir mit Wasser verdünnt, mit Natronlauge alkalisch gemacht und die Basen mit Wasserdampf destilliert: aus dem stark alkalisch gemachten Destillat werden die Basen mit Äther extrahiert und durch Zugabe von alkoholischer Pikrinsäure bis zur neutralen Reaktion das Pikrat des Piperolidins gefällt. In der alkoholisch-ätherischen Mutterlauge befindet sich das ölige Pikrat der ungesättigten Base neben sehr geringen Mengen des äußerst schwer löslichen Piperolidinpikrats.

Auch in diesem Falle wurde die Bildung des Piperolidins durch seinen Siedepunkt, sein spezifisches Gewicht und seine verschiedenen Salze mit Sicherheit festgestellt; eine nochmalige Angabe der Eigenschaften dürfte sich hier erübrigen.

$\alpha$ -Piperidyl-3-propen,  $C_5H_{10}N.CH_2.CH:CH_2$ .

Diese Base gewinnt man aus dem öligen Pikrat zunächst durch Überführung in das salzsaure Salz beim Verreiben mit Salzsäure 1:2; aus diesem scheidet man die Base mit Natronlauge ab, destilliert sie mit Wasserdampf, macht stark alkalisch und hebt die aufschwimmende, farblose Base ab; man trocknet sie dann mit Kali und destilliert. Sie siedet bei  $170-171^\circ$  und zeigt das spezifische Gewicht  $d_4^{15} = 0.8823$ . Sie besitzt den typischen Coniceingeruch und ist äußerst leicht flüchtig; schwefelsaure Kaliumpermanganatlösung entfärbt sie momentan.

Das salzsaure Salz bildet, aus der ätherischen Lösung der Base mit alkoholischer Salzsäure gefällt, feine, weiße Nadelchen, die nach dem Umkrystallisieren aus Aceton-Alkohol bei  $202-203^\circ$  schmelzen. Sie sind, im Gegensatz zu dem Salze des Piperolidins, luftbeständig.

Das Goldsalz fiel auf Zusatz von Goldchlorid zur salzsauren Lösung zunächst ölig aus, krystallisierte aber bald in goldgelben Blättchen, die bei  $101^\circ$  schmolzen.

0.0362 g Sbst.: 0.0153 g Au.

$C_8H_{15}N.HCl.AuCl_3$ . Ber. Au 42.39. Gef. Au 42.27.

Das Platinsalz bildet derbe, tafelförmige Krystalle aus wäßriger Lösung beim langsamen Verdunsten, die nach dem Trocknen bei  $174^\circ$  schmelzen.

0.0599 g Sbst.: 0.0177 g Pt.

$(C_8H_{15}N.HCl)_2PtCl_4$ . Ber. Pt 29.52. Gef. Pt 29.55.

b) Abspaltung von Wasser mittels Phosphorsäureanhydrid.

4 g Alkin wurden tropfenweise in einem Rundkölbchen mit 20 g Phosphorperoxyd innig gemischt; diese Mischung dann ganz allmählich auf 135° durch 3 Stunden erhitzt. Nach dem Erkalten haben wir in Wasser gelöst, mit Natronlauge stark alkalisiert, die Basen mit Wasserdampf abdestilliert und aus dem Destillat genau wie unter a) die Basen mittels der Pikrate getrennt. Auch hier ergab sich, daß neben größeren Mengen von Piperolidin nur geringe Mengen der ungesättigten Base entstanden waren.

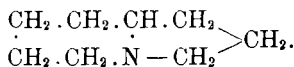
502. Karl Löffler und Curt Freytag:

Über eine neue Bildungsweise von N-alkylierten Pyrrolidinen.

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Breslau.]

(Eingegangen am 12. August 1909.)

A. W. Hofmann<sup>1)</sup> erhielt durch Einwirkung von Brom in alkalischer Lösung auf Coniin ein Bromconiin, welches das Brom in der Imidgruppe substituiert enthält. Durch Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure bei 160° stellte er daraus unter Abspaltung von Bromwasserstoff ein Conicein dar, welches tertiär und gesättigt war. Er hielt die Base für  $\alpha$ -Conicein. Lellmann stellte fest, daß diese Base nicht mit  $\alpha$ -Conicein identisch ist, und nannte sie zur Unterscheidung von den übrigen Coniceinen  $\delta$ -Conicein. Gleichzeitig sprach er die Vermutung aus, daß dem  $\delta$ -Conicein folgende Formel zukommen dürfte:



Die Richtigkeit dieser Anschauung wurde von Löffler und Kaim<sup>2)</sup> bewiesen. Beim Erwärmen von  $\alpha$ -Piperidylpropionsäure auf 200° erhielten sie das Lactim dieser Säure, welches durch Reduktion mit Natrium und Alkohol in das »Piperolidin« überging, dem dieselbe Zusammensetzung und Konstitution zukommt, wie sie von Lellmann für das  $\delta$ -Coniciin vermutet wurde und in obiger Formel zum Ausdruck gelangt. Die Eigenschaften dieser Base stimmten überein mit einem aus inaktivem Coniin nach der Hofmannschen Methode gewonnenem inaktiven  $\delta$ -Conicein. Dadurch war bewiesen, daß das am Stickstoff bromierte Coniin beim Erhitzen mit konzentrierter Schwefelsäure Bromwasserstoff unter Schließung eines Pyrrolidinringes abspaltet.

<sup>1)</sup> A. W. Hofmann, diese Berichte 18, 9, 105 [1885].

<sup>2)</sup> Löffler und Kaim, diese Berichte 42, 94 [1909].