

88. Bruno Emmert und Wilhelm Dorn: Über 4-Oxy-piperidin und 4-Amino-piperidin.

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Würzburg.]

(Eingegangen am 7. April 1915.)

Atropin, Tropa-cocain, Cocain und viele andere Alkaloide enthalten einen 4-Oxy-piperidin-Ring. Trotz der hierdurch bedingten Wichtigkeit ist das 4-Oxy-piperidin noch unbekannt, und nur eine Reihe seiner alkylierten Derivate ist hergestellt worden. Die von Heintz¹⁾, E. Fischer²⁾ und Harries³⁾ ausgebauten Methoden, welche zu solchen Derivaten führen, sind ungeeignet, das 4-Oxy-piperidin selbst herzustellen.

Da es Emmert und Herterich⁴⁾ gelang, die Chelidamsäure auf elektrolytischem Wege zur 4-Oxy-piperidin-2,6-dicarbonsäure zu reduzieren, so schien die Annahme berechtigt, daß auch das 4-Oxy-pyridin dieser Reduktionsmethode zugänglich sein werde. Derartige Versuche waren jedoch nur von geringem Erfolge begleitet. Denn die Wasserstoffaufnahme erfolgte bei Anwendung von Blei oder Cadmium als Kathodenmaterial und verdünnter Schwefelsäure als Lösungsmittel nur langsam und kam bald ganz zum Stillstand. Dagegen fand sich in der Ladenburgschen Reduktionsmethode mit Natrium und Alkohol ein Mittel, um das 4-Oxy-pyridin in 4-Oxy-piperidin überzuführen.

Um in der neuen Substanz das Vorhandensein von Hydroxylgruppe und sekundärem Stickstoffatom sicher zu stellen, wurden das 4-Benzoyl-oxy-piperidin, dessen nahe Beziehung zum Tropa-cocain besonders hervorgehoben sei, und das 1-Nitroso-4-benzoyl-oxy-piperidin dargestellt.

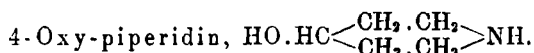
Wie das 4-Oxy-pyridin läßt sich auch das 4-Amino-pyridin nach der Ladenburgschen Methode leicht reduzieren. Dabei entsteht aber nicht nur Amino-piperidin, sondern unter teilweisem Zerfall des Moleküls auch Piperidin und Ammoniak. 4-Amino-pyridin kann auch auf elektrolytischem Wege reduziert werden. Doch führt die Reduktion in 20-prozentiger Schwefelsäure an Bleikathoden nur in einer Ausbeute von 20 % zum Amino-piperidin. Der Rest wird in Piperidin und Ammoniak verwandelt. Werden Quecksilber- oder Cadmiumkathoden verwendet, so geht die letztere Reaktion praktisch allein vor sich.

¹⁾ A. 183, 290 [1876]. ²⁾ B. 16, 2286 [1883]; 17, 1788 [1884].

³⁾ B. 29, 2730 [1896]; A. 294, 336 [1897].

⁴⁾ B. 45, 661 [1912].

Experimentelles.



Das als Ausgangsmaterial verwendete 4-Oxy-pyridin wurde nach Haitinger und Lieben¹⁾ aus Chelidamsäure durch Kohlensäureabspaltung in der Hitze gewonnen. Bei Verarbeitung größerer Mengen — mehrerer 100 g — Chelidamsäure verfährt man am besten so, daß man in einem im Ölbad auf 230—250° vorgeheizten Fraktionskolben mit angeschmolzener Vorlage 20 g trockne Chelidamsäure bringt und erst, wenn sich diese unter Kohlensäureentwicklung verflüssigt hat, 20—30 g neue Säure zusetzt. Ist alle Chelidamsäure in dieser Weise eingetragen, so wird auf 15 mm evakuiert und die Ölbadtemperatur langsam bis 300° gesteigert, wobei das 4-Oxy-pyridin als klare Flüssigkeit übergeht.

Zur Reduktion werden 30 g 4-Oxy-pyridin in einem mit Dimrothschem Rückflußkühler versehenen 5-Liter-Kolben in 300 ccm absolutem Alkohol gelöst und 100 g zerschnittenes Natrium so schnell zugegeben, daß der Kühler die Dampfentwicklung gerade noch bewältigen kann. Um das unverbrauchte Natrium zu lösen, wird alsdann unter ständigem Erhitzen auf dem Wasserbad in Portionen von 100 ccm 1 l absoluter Alkohol zugesetzt. Die ganze Operation nimmt bei möglichst rascher Durchführung etwa zwei Stunden in Anspruch. Ist alles Natrium verschwunden, so wird mit 1 l Wasser verdünnt, mit starker Salzsäure überneutralisiert und auf dem Wasserbade zur völligen Trockne verdampft. Das 4-Oxy-piperidin-Chlorhydrat hinterbleibt vermischt mit viel Kochsalz. Um von diesem zu trennen, wird mehrmals mit absolutem Alkohol ausgezogen, die Lösung mit Wasser verdünnt, mit Tierkoble gekocht und eingedampft. Lösen in Alkohol und Verdampfen zur Trockne wurden noch zweimal wiederholt. Ausbeute an rohem 4-Oxy-piperidin-Chlorhydrat 30 g.

Zur Isolierung der freien Base wurde das Chlorhydrat in 40-prozentiger Kalilauge gelöst und etwa 30—40-mal mit Äther ausgeschüttelt. Beim Verdampfen des sorgfältig über Kali getrockneten Äthers hinterblieb ein hellgefärbtes Öl, welches bald krystallinisch erstarrte. Zur Reinigung wurde bei Kohlensäure- und Feuchtigkeitsabschluß fraktioniert. Nach einem sehr kleinen Vorlauf, welcher der Hauptsache nach aus Piperidin zu bestehen schien, ging die Hauptmenge bei 211—212.5° farblos über. Bei nochmaliger Destillation ergab sich der Siedepunkt zu 211—212° (korr.) bei 745 mm Druck.

¹⁾ M. 6, 300 [1885]

0.2690 g Sbst.: 0.5833 g CO₂, 0.2661 g H₂O.

C₅H₁₁ON. Ber. C 59.35, H 10.97.

Gef. » 59.14, » 11.07.

Das 4-Oxy-piperidin schmilzt bei 86°. Es ist in Wasser, Holzgeist, Äthylalkohol, Aceton, Essigester und Chloroform leicht löslich, schwerer löslich in Äther, unlöslich in Ligroin. Das 4-Oxy-piperidin ist eine starke Base, die an der Luft schnell Kohlensäure und Wasser anzieht. Die 10-prozentige Lösung gibt mit Phosphormolybdänsäure eine in kalter Salpetersäure unlösliche, gelbe Fällung. Phosphorwolframsäure erzeugt bei Gegenwart von Salzsäure einen weißen, gallertartigen Niederschlag, der sich in der Hitze löst, beim Erkalten in wohlausgebildeten Täfelchen auskrystallisiert. Wismutkaliumjodid fällt ein leuchtend zinnberrotes Pulver. Neßlers Reagens ruft einen weißen Niederschlag hervor.

4-Oxy-piperidin-Chlorhydrat. — Das nach der oben beschriebenen Methode erhaltene Salz wurde zur völligen Reinigung in absolutem, warmem Alkohol gelöst, nach Einleiten von etwas Chlorwasserstoffgas durch langsamen Zusatz von Äther gefällt und im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet.

0.2763 g Sbst.: 24.5 ccm N (19°, 743 mm). — 0.2053 g Sbst.: 0.2143 g AgCl.

C₅H₁₀ONCl. Ber. N 10.18, Cl 25.78.

Gef. » 10.13, » 25.82.

Das 4-Oxy-piperidin-Chlorhydrat ist in heißem Alkohol leicht löslich. Beim Erkalten krystallisiert es daraus in oft zentimeterlangen, dünnen Prismen, die an den Enden abgeschrägt sind. Beim Stehen an der Luft zerfließt das Salz schnell.

Das 4-Oxy-piperidin-Chloroaurat wurde in der üblichen Weise dargestellt. Aus Wasser, in welchem es in der Hitze leicht, in der Kälte schwer löslich ist, krystallisiert es in langen Prismen, die sich oft zu Tannenedel-ähnlichen Gebilden zusammenlagern.

0.1892 g Sbst.: 0.0846 g Au.

C₅H₁₀ONCl₂Au. Ber. Au 44.70. Gef. Au 44.72.

4 [Benzoyl-oxy]-piperidin, C₆H₅.CO.O.HC<CH₂.CH₂>NH.

4 g rohes, über Schwefelsäure sorgfältig getrocknetes 4-Oxy-piperidin-chlorhydrat wurden mit 6 g Benzoylchlorid vermischt und bei Feuchtigkeitsabschluß langsam unter häufigem Umschütteln auf 120° erhitzt, wobei sich die Masse unter Chlorwasserstoffentwicklung in eine homogene Flüssigkeit verwandelte. Nachdem die Temperatur fünf Stunden auf 120° gehalten worden war, wurde die Reaktionsmasse mehrmals mit Äther durchgearbeitet, wobei sie krystallinisch erstarrte. Der Äther wurde abgesaugt und der Rückstand zur Vernichtung noch vorhandenen Benzoylchlorids mit 25 ccm abso-

lutem Alkohol unter Zusatz von Tierkohle gekocht. Nach Einengen der filtrierten Lösung fiel das 4-[Benzoyl-oxy]-piperidin-Chlorhydrat als dicker Krystallbrei aus.

Um die Base in Freiheit zu setzen, wurde das Chlorhydrat in wenig Wasser gelöst und mit einem Überschuß konzentrierter Ammoniaklösung versetzt, wobei die Base als Öl zu Boden fiel. Sie wurde mit Äther extrahiert, der Äther über Kali getrocknet und verdampft. Die Base hinterblieb in quantitativer Ausbeute. Bei der Destillation im Vakuum ging sie bei 12 mm Druck zwischen 169—170° über.

0.2686 g Sbst.: 0.6905 g CO₂, 0.1762 g H₂O.

C₁₃H₁₅O₂N. Ber. C 70.20, H 7.37.

Gef. » 70.11, » 7.34.

Das 4-[Benzoyl-oxy]-piperidin ist eine farblose Flüssigkeit, die selbst beim Eintauchen in ein Eis-Kochsalz-Gemisch nicht erstarrt. Es ist leicht löslich in Alkohol, Äther, Chloroform, löst sich aber bei Zimmertemperatur erst in etwa 100 Tln. Wasser.

4-[Benzoyl-oxy]-piperidin-Chlorhydrat. Das nach obiger Angabe bereite Salz wurde zur Analyse nochmals aus Alkohol umkrystallisiert.

0.2431 g Sbst.: 12.0 ccm N (14°, 747 mm). — 0.1830 g Sbst.: 0.1080 g AgCl. — 0.2946 g Sbst.: 0.1742 g AgCl.

C₁₃H₁₆O₂NCl. Ber. H 5.80, Cl 14.68.

Gef. » 5.77, » 14.60, 14.63.

Das Chlorhydrat schmilzt bei raschem Erhitzen ziemlich scharf bei 230°. In Wasser und heißem Alkohol ist es leicht löslich, ziemlich schwer löslich in kaltem Alkohol. Mit Goldchlorid und Platinchlorid bildet es Doppelsalze.

4-[Benzoyl-oxy]-piperidin-Chloroaurat fällt in nadelförmigen Krystallen, wenn man bei Siedehitze 0.5 g des Chlorhydrats gelöst in 100 ccm Wasser mit 1 g Goldchlorid versetzt und erkalten läßt. Das Salz ist krystallwasserfrei.

0.3002 g Sbst.: 0.1090 g Au.

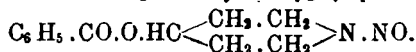
C₁₃H₁₆O₂NCl₄Au. Ber. Au 36.17. Gef. Au 36.31.

4-[Benzoyl-oxy]-piperidin-Chloroplatinat wird durch Vermischung der Lösungen der Komponenten in berechneter Menge erhalten. Das Salz ist in kaltem Wasser fast ganz unlöslich und auch in heißem Wasser ziemlich schwer löslich. Es krystallisiert in kurzen schrägen Prismen.

0.2353 g Sbst.: 0.0556 g Pt.

C₂₄H₃₂O₄N₂Cl₆Pt. Ber. Pt 23.79. Gef. Pt 23.63.

1-Nitroso-4-[benzoyl-oxy]-piperidin,



6 g 4-[Benzoyl-oxy]-piperidin-Chlorhydrat gelöst in 100 ccm Wasser wurden mit einer konzentrierten Lösung von 3 g Kaliumnitrit vermischt und 5 Minuten lang ein Dampfstrom durch die Flüssigkeit ge-

leitet. Es schied sich auf der Oberfläche ein braunes Öl ab, welches beim Abkühlen erstarrte. Es wurde abgesaugt, auf Ton getrocknet und aus absolutem Alkohol umkrystallisiert, wobei ein rein weißes Produkt resultierte.

0.1140 g Sbst.: 11.6 ccm N (17°, 758 mm).

$C_{12}H_{14}O_3N_2$. Ber. N 11.97. Gef. N 11.87.

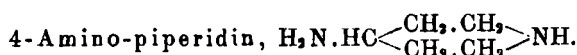
Taucht man die Substanz im Schmelzpunktröhrchen in ein auf 70° vorgewärmtes Bad und erwärmt rasch weiter, so tritt bei 77—79° Verflüssigung ein. Erhitzt man langsamer, so liegt der Schmelzpunkt bedeutend tiefer, da vorzeitige Zersetzung statt hat.

4-Amino-pyridin¹⁾.

Camps²⁾ hat das 4-Amino-pyridin durch Behandeln von Isonicotinsäureamid mit Bromlauge dargestellt. Etwas bequemer erhält man es durch 4—5-stündiges Erhitzen von 4-Chlor-pyridin mit der 5—6-fachen Menge von frisch bereitetem Chlorzink-Ammoniak im Bombenrohr oder Autoklaven auf 220—230°. Die Reaktionsmasse wird in konzentrierter Kalilauge gelöst und mit viel Äther extrahiert. Der mit Kali getrocknete Äther wird verdunstet und der Rückstand im Vakuum destilliert. Der Schmelzpunkt wurde in Übereinstimmung mit Camps zu 158° gefunden.

0.1040 g Sbst.: 26.8 ccm N (17°, 751 mm).

$C_5H_6N_2$. Ber. N 29.79. Gef. N 29.96.



12 g 4-Amino-pyridin wurden in 100 ccm absolutem Alkohol gelöst und unter ständigem Kochen am Rückflußkühler 30 g Natrium in einer Portion zugesetzt. Das überschüssige Natrium wurde durch Zugießen von Alkohol möglichst schnell in Lösung gebracht. Hierauf wurde mit der gleichen Menge Wasser verdünnt und destilliert. Das Destillat enthielt zunächst nur Ammoniak und Piperidin. Nachdem etwa $\frac{2}{3}$ der Flüssigkeit übergegangen waren, wurde die Vorlage gewechselt und dann weiter destilliert, bis der Kolben glühend wurde. Dieses Destillat wurde mit Salzsäure neutralisiert, mit Tierkohle gekocht und zur Trockne verdampft. Der Rückstand wurde zur Entfernung von Piperidin-chlorhydrat und Salmiak mehrmals mit Alkohol ausgekocht, bis er mit Neßlers Reagens keine Ammoniakreaktion, sondern einen rein weißen Niederschlag gab. Ausbeute 8.5 g.

¹⁾ Die folgenden Versuche wurden größtenteils von Hrn. Dr. Herterich ausgeführt.

²⁾ Ar. 240, 362 [1902].

0.2185 g Sbst.: 0.2797 g CO₂, 0.1568 g H₂O. — 0.1392 g Sbst.: 19.8 ccm N (18°, 747 mm). — 0.1655 g Sbst.: 0.2734 g AgCl.

C₅H₁₄N₂Cl₂. Ber. C 34.67, H 8.15, N 16.19, Cl 40.98.

Gef. » 34.91, » 8.03, » 16.40, » 40.87.

4-Amino-piperidin-Chlorhydrat schmilzt bei raschem Erhitzen bei 332—335° unter Zersetzung. In Wasser ist es leicht löslich, unlöslich in Alkohol. Werden einige Gramme des Chlorhydrats mit 40-prozentiger Kalilauge versetzt, so scheidet sich die Base als Flüssigkeitsschicht ab. Die Base hält Wasser derartig fest, daß es bei Anwendung kleinerer Mengen nicht gelang, sie wasserfrei zu erhalten.

4-Amino-piperidin-Chloroplatinat fällt beim Vermischen der wäßrigen Lösung der Komponenten aus. Es ist in Wasser schwer löslich und krystallisiert daraus in derben, an den Enden zugespitzten Prismen. Die bei 100° getrocknete Substanz ergab:

0.2884 g Sbst.: 0.1109 g Pt.

C₅H₁₄N₂Cl₆Pt. Ber. Pt 38.27. Gef. Pt 38.45.

84. Wilhelm Prandtl: Über Heteropolysäuren, welche Vanadinsäure enthalten. III.¹⁾

[Mitteil. aus dem Chem. Lab. der Kgl. Bayr. Akad. der Wissensch. in München.]
(Eingegangen am 7. April 1915.)

Schon vor längerer Zeit habe ich darauf hingewiesen, daß die kompliziert zusammengesetzten Verbindungen, welche neben Vanadinsäure selenige, Molybdän- oder Wolframsäure enthalten, auf verhältnismäßig einfache Formeln gebracht werden können, wenn man sie als Verbindungen von Hexavanadaten mit Seleniten, Molybdaten oder Wolframaten betrachtet. Die experimentelle Begründung dieser Auffassung wurde bisher nur für die Hexavanadat-Selenite und die Hexavanadat-Molybdate gegeben. Die folgende vierte Abhandlung ist den Vanadat-Wolframaten gewidmet; es wird darin gezeigt werden, daß auch für diese die Formulierung gilt, welche den Vanadat-Molybdaten gegeben wurde. Wie die Umgestaltung der Formeln für letztere eine neue Formulierung der Molybdate, besonders der sogenannten Paramolybdate mit sich brachte²⁾, so ist es auch hier erforderlich, ehe auf die Zusammensetzung der Vanadat-Wolframate näher eingegangen werden kann, einiges vorzuschicken:

¹⁾ Z. a. Ch. 73, 223: 79, 97 [1912]. ²⁾ Z. a. Ch. 79, 103 [1912].