

115. Ernst Koenigs und Ludwig Neumann:
Über γ -substituierte Piperidine¹⁾.

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Breslau.]

(Eingegangen am 14. Mai 1915.)

Die im vorletzten Hefte der Berichte erschienene Abhandlung von B. Emmert und W. Dorn: »Über 4-Oxy-piperidin und 4-Amino-piperidin«²⁾ veranlaßt uns, schon heute die Ergebnisse einer noch nicht ganz zu dem geplanten Ende gebrachten Untersuchung mitzuteilen. Wir haben, von ähnlichen theoretischen Gesichtspunkten wie Emmert und Dorn ausgehend, neue in γ -Stellung substituierte Piperidine, unter anderen auch das Oxy-piperidin und Amino-piperidin, dargestellt. Ferner versuchten wir, die Äther des γ -Pyridins, von denen Methyl- und Äthyläther bekannt waren, Propyl- und Phenyläther von uns neu dargestellt wurden, zu den entsprechenden Piperidinäthern zu reduzieren. Dies mißlang jedoch, indem in der Hauptsache (90 %) unter zu weitgehender Reduktion Piperidin gebildet wurde, während zum geringeren Teil (10 %) die Reaktion schon beim entsprechenden Piperidinäther stehen blieb. Weiter haben wir aus dem Oxypiperidin durch Behandeln mit Brom- und Jodwasserstoffsäure das Brom- und Jod-piperidin als Halogenwasserstoffsalz erhalten³⁾. Dabei trat Jod leichter ein als Brom, während γ -Chlorpiperidin gar nicht zu erhalten war. Der Eintritt des Halogens zeugt für das Vorhandensein einer Hydroxylgruppe im Oxypiperidin und ergänzt die von Emmert und Dorn dafür erbrachten Beweise. Von den als Ausgangsmaterial dienenden γ -Pyridinderivaten erhielten wir das γ -Oxypyridin über das γ -Pyron⁴⁾, die Pyridinäther aus dem durch Behandeln des γ -Oxypyridins mit Phosphorpentachlorid entstehenden γ -Chlorpyridin⁵⁾ und Natriumalkoholat⁶⁾, das γ -Aminopyridin nach Kinne⁷⁾ über die Chelidamsäure, Chlorchelidamsäure, Aminochelidamsäure.

¹⁾ Diese Veröffentlichung hat sich etwas verzögert, weil Hr. Dr. Koenigs im Felde steht. Die Einzelheiten unserer Untersuchung sollen in meiner Dissertation veröffentlicht werden. L. Neumann.

²⁾ B. 48, 687 [1915].

³⁾ Vergl. H. Pauly und C. Harries, B. 31, 666 [1898].

⁴⁾ Haitinger und Lieben, M. 5, 363 [1884].

⁵⁾ Haitinger und Lieben, M. 6, 317 [1885].

⁶⁾ Haitinger und Lieben, M. 6, 320 [1885].

⁷⁾ Kinne, Über einige γ -Derivate des Pyridins, Dissertation, Breslau 1914, S. 14—15, 23—24, 28.

Experimentelles.

1. γ -Oxy-piperidin.

10 g wasserfreies γ -Oxy-pyridin (dargestellt nach Haitinger und Lieben¹⁾) durch wiederholtes Abdampfen von γ -Pyron mit verdünntem Ammoniak, Abfiltrieren des meist entstehenden braunen Nebenproduktes und Trocknen des Rückstandes im Vakuum) wurden in 250 g heißem, absolutem Alkohol gelöst und durch portionsweises Eintragen von 40 g Natrium, anfangs unter Kühlung, später unter Erhitzen auf dem Wasserbade, reduziert. Wir behandelten die Flüssigkeit mit Wasserdampf, so lange das Destillat noch basisch reagierte, dampften letzteres mit verdünnter Salzsäure ein und gewannen das freie Oxypiperidin aus dem Rückstand durch Behandeln mit konzentrierter Natronlauge und wiederholtes Ausäthern. Ausbeute 30 %. Das unverändert gebliebene Oxypyridin wurde nach Eindampfen mit verdünnter Salzsäure durch Ausziehen des Rückstandes mit absolutem Alkohol wiedergewonnen (etwa 50 % des ursprünglich verwendeten).

γ -Oxy-piperidin. Schmp. 86—87°; Sdp. 212—213°₇₄₈ mm, 136°₈₂ mm. Unsere Beobachtungen über Löslichkeit usw. stimmen mit denjenigen von Emmert und Dorn überein.

0.1872 g Sbst.: 0.4090 g CO₂, 0.1871 g H₂O. — 0.1290 g Sbst.: 15.6 ccm N (17°, 760 mm).

C₅H₁₁ON. Ber. C 59.35, H 10.97, N 13.86.

Gef. » 59.59, » 11.18, » 14.03.

Chlorhydrat. Aus Alkohol-Äther weiße, hygroskopische Nadelchen die oberhalb 142° erweichen, bei 146—148° schmelzen.

0.1736 g Sbst.: 0.2784 g CO₂, 0.1402 g H₂O. — 0.1631 g Sbst.: 14.85 ccm N (21°, 741 mm). — 0.1830 g Sbst.: 0.1890 g AgCl.

C₅H₁₂ONCl. Ber. C 43.61, H 8.80, N 10.18, Cl 25.78.

Gef. » 43.74, » 9.04, » 10.13, » 25.55.

Goldsalz. Lange, in kaltem Wasser ziemlich schwer lösliche, gelbe Nadeln. Schmp. 206—209°.

0.1888 g Sbst.: 0.0839 g Au.

C₅H₁₁ONAuCl₄. Ber. Au 44.70. Gef. Au 44.44.

Platinsalz. Scheidet sich beim Versetzen der alkoholischen Lösung des Chlorhydrates mit alkoholischer Platinchloridlösung sofort krystallinisch aus. Aus heißem Alkohol lange, glänzende, gelbrote Nadeln, die zur Analyse auf dem Wasserbade getrocknet wurden. Schmp. 184—187° unter Aufschäumen und Zersetzung.

0.1305 g Sbst.: 0.0413 g Pt. — 0.1073 g Sbst.: 0.0343 g Pt.

C₁₀H₂₄O₂N₂PtCl₆. Ber. Pt 31.89. Gef. Pt 31.65, 31.97.

¹⁾ Siehe S. 956, Fußnote 4.

Sulfat. Durch Neutralisieren der wäßrigen Lösung der freien Base mit verdünnter Schwefelsäure, Eindampfen, Aufnehmen mit absolutem Alkohol und Fällen mit Äther. Weiße, bei 263—266° schmelzende Nadelchen. Nicht hygroskopisch. In Wasser leicht löslich.

0.1592 g Sbst.: 0.2350 g CO₂, 0.1154 g H₂O. — 0.1428 g Sbst.: 0.1099 g BaSO₄.

C₁₀H₂₁O₆N₂S. Ber. C 39.96, H 8.06, S 10.68.
Gef. » 40.26, » 8.11, » 10.57.

2. Äther des γ -Oxy-pyridins.

Methyl- und Äthyläther wurden nach der Vorschrift von Haitinger und Lieben¹⁾, die neuen Propyl- und Phenyläther in entsprechender Weise dargestellt.

a) γ -Oxy-pyridin-propyläther. Gewonnen durch achtstündiges Erhitzen von γ -Chlorpyridin mit einer Lösung von Natrium in überschüssigem Propylalkohol im Einschlußrohr auf 150°, Behandeln mit Wasserdampf, Versetzen des Destillates mit Natronlauge und Ausäthern. Sdp. 218—220°_{742 mm}. In Wasser merklich, in Alkohol und Äther leicht löslich; wasserhelle, alkalisch reagierende Flüssigkeit.

0.0824 g Sbst.: 0.2114 g CO₂, 0.0607 g H₂O. — 0.2122 g Sbst.: 19.0 ccm N (18°, 749 mm).

C₈H₁₁ON. Ber. C 70.02, H 8.09, N 10.22.
Gef. » 69.97, » 8.24, » 10.19.

Chlorhydrat. Durch Eindampfen der Base mit verdünnter Salzsäure, Umkrystallisieren aus Alkohol-Äther. Lange, weiße, sternförmig angeordnete Nadeln. Schmp. 156—157°.

0.1229 g Sbst.: 8.7 ccm N (16°, 737 mm). — 0.1767 g Sbst.: 0.1467 g AgCl.

C₈H₁₂ONCl. Ber. N 8.07, Cl 20.43.
Gef. » 8.00, » 20.54.

Goldsalz. Hellgelbe, feine Nadeln, in Wasser und Alkohol nur wenig löslich. Schmp. 147—150°.

0.1478 g Sbst.: 0.0608 g Au.

C₈H₁₂ONAuCl₄. Ber. Au 41.33. Gef. Au 41.14.

Platinsalz. Ockergelbe, meist federfahnenartig angeordnete Prismen, in Wasser und Alkohol ziemlich schwer löslich. Schmp. 192—195°.

0.1399 g Sbst.: 0.0399 g Pt.

C₁₆H₂₄O₂N₂PtCl₆. Ber. Pt 28.53. Gef. Pt 28.52.

Pikrat. Durch Vermischen der freien Base mit alkoholischer Pikrinsäurelösung und Umkrystallisieren aus Alkohol. Moosartig verwachsene Prismen, in Wasser ziemlich schwer, in Alkohol leichter löslich. Schmp. 120—124°.

¹⁾ Siehe oben.

0.1534 g Subst.: 20.6 ccm N (18°, 759 mm).

$C_{14}H_{14}O_2N_4$. Ber. N 15.31. Gef. N 15.48.

b) γ -Oxy-pyridin-phenyläther. Dargestellt durch zehnstündiges Erhitzen von γ -Chlorpyridin mit Natriumphenolat in konzentriert wäßrig-alkalischer Lösung auf 150°, Behandeln mit Wasserdampf und Ausäthern der als Öl übergehenden Base.

(Benutzt man bei der Darstellung alkoholische Lösungen, so entsteht auch γ -Äthoxyl-pyridin.) Schmp. 45—46°; Sdp. 134—136°/10mm, 277—279°/760 mm unter schwacher Zersetzung. In Wasser schwer, in Alkohol und Äther leicht löslich.

0.1858 g Subst.: 0.5272 g CO_2 , 0.0920 g H_2O . — 0.1680 g Subst.: 12.3 ccm N (19°, 750 mm).

$C_{11}H_9ON$ Ber. C 77.16, H 5.30, N 8.19.

Gef. » 77.38, » 5.54, » 8.29.

Chlorhydrat. Ebenso wie das Chlorhydrat des Propyläthers gewonnen. Schmp. 177—178°; in Wasser sehr leicht löslich.

0.2003 g Subst.: 0.1371 g AgCl.

$C_{11}H_{10}ONCl$. Ber. Cl 17.09. Gef. Cl 16.93.

Goldsalz. Gelb, in Wasser ziemlich schwer löslich. Schmp. 159—162°.

0.1054 g Subst.: 0.0405 g Au.

$C_{11}H_{10}ONAuCl_4$ Ber. Au 38.58. Gef. Au 38.43.

Platinsalz. Orange, in Wasser mäßig löslich. Schmp. 196—197°.

0.2005 g Subst.: 0.0524 g Pt.

$C_{22}H_{20}O_2N_2PtCl_6$. Ber. Pt 25.95. Gef. Pt 26.13.

Chromat. Durch Mischen einer wäßrigen Suspension der Base mit konzentrierter wäßriger Chromtrioxyd-Lösung. Orangerot, in Wasser ziemlich schwer löslich. Sintert bei 125°, Schmp. 130° unter Zersetzung.

0.1753 g Subst.: 0.0466 g Cr_2O_3 .

$C_{11}H_{11}O_3NCr$. Ber. Cr 17.99. Gef. Cr 18.19.

3. Reduktion der Äther.

Die Reduktion der Äther nach Ladenburg mit Natrium und Alkohol führte nicht zu dem beabsichtigten Ergebnis. Es entstand als Hauptprodukt immer Piperidin, welches bei der Wasserdampfdestillation zuerst überging und durch Überführung in das Chlorhydrat identifiziert wurde; als Nebenprodukte bildeten sich Piperideinäther. Die Reduktion ging also zum Teil zu weit:

z. B. C_6H_7ON (Methoxyl-pyridin) + 8H

→ $C_5H_{11}N$ (Piperidin) + $CH_3.OH$,

zum Teil nicht weit genug:

C_6H_7ON + 4H → $C_6H_{11}ON$ (Methoxyl-piperidein),

verlief aber nicht in der gewünschten Weise:

C_6H_7ON + 6H → $C_6H_{12}ON$ (Methoxyl-piperidin).

Die Piperideinäther sind aus den letzten Wasserdampfdestillaten durch Zugeben von festem Alkali, Ausäthern und Destillieren zu gewinnen. Genauer untersucht haben wir den Methyläther. Daß es sich hier um Abkömmlinge des Piperideins und nicht des Piperidins handelt, ließ sich außer durch die Bestimmung des Wasserstoffs im Methoxyl-piperidein auch dadurch beweisen, daß die Äther beim Abdampfen mit Salzsäure durch Verseifung Oxy-piperidein-Chlorhydrat lieferten, welches sich vom Oxypiperidin-Chlorhydrat im Wasserstoffgehalt und durch Schmelzpunkt und Krystallwassergehalt deutlich unterschied. Die Verseifung der Äther durch Säuren war besonders gut beim Phenoxy-piperidein am Auftreten des charakteristischen Phenolgeruches zu beobachten; die Piperideinäther selbst riechen piperidinartig. Das aus den Salzen in Freiheit gesetzte Oxy-piperidein ließ sich nicht destillieren. Es erstarrte, auch bei Luftabschluß, allmählich zu einer Gallerte. Möglicherweise lagerte es sich hierbei in γ -Piperidon um.

γ -Methoxyl-piperidein. Wasserhelle, piperidinartig riechende Flüssigkeit, zieht leicht Wasser und Kohlendioxyd aus der Luft an. Sdp. 61—65°_{11 mm} (etwas unsicher, da mit nur kleiner Menge bestimmt).

0.2798 g Sbst.: 0.6489 g CO₂, 0.2562 g H₂O.

C₆H₁₁ON. Ber. C 63.66, H 9.81.

Gef. » 63.36, » 10.03.

Methoxylpiperidin müßte 11.38% H enthalten.

Goldsalz. Durch genaues Neutralisieren der freien Base mit Salzsäure und sofortiges Zugeben von Goldchlorid. Rote, leicht zersetzliche Krystalle.

0.1622 g Sbst.: 0.0702 g Au.

C₆H₁₂ONAuCl₄. Ber. Au 43.52. Gef. Cl 43.28.

γ -Phenoxy-piperidein. Gelbliche Flüssigkeit von Piperidin-geruch. Sdp. etwa 143—146°_{13 mm}.

γ -Oxy-piperidein-Chlorhydrat. Krystallisiert mit einem Mol Wasser, das es bei 10-stündigem Erhitzen im Vakuum auf 80° verliert. Schmelzpunkt des Hydrats 94—96°, des wasserfreien Salzes 147—149°, in Wasser sehr leicht löslich.

Hydrat: 0.1758 g Sbst.: 0.2499 g CO₂, 0.1263 g H₂O. — 0.1739 g Sbst.: 13.7 ccm N (17.5°, 760 mm). — 0.3476 g Sbst.: 0.3260 g AgCl. — 0.0857 g Sbst.: 0.0099 g Krystallwasser. — 0.1962 g Sbst.: 0.0226 g Krystallwasser.

C₅H₉ON, HCl + H₂O = C₅H₁₂O₂NCl.

Ber. C 39.07, H 7.88, N 9.12, Cl 23.09, H₂O 11.73.

Gef. » 38.77, » 8.04, » 9.11, » 23.20, » 11.55, 11.52.

Wasserfreies Salz: 0.1461 g Sbst.: 12.7 ccm N (19°, 764 mm). — 0.1703 g Sbst.: 0.1797 g AgCl.

$C_5H_{10}ONCl$. Ber. N 10.33, Cl 26.16.
Gef. » 10.04, » 26.10.

4. γ -Amino-piperidin.

Wir reduzierten γ -Amino-pyridin, das nach Kinne¹⁾ aus Aminochelidamsäure dargestellt war, vorsichtig mit Natrium und Alkohol, behandelten das Reaktionsgemisch mit Wasserdampf, dampften das Destillat mit Salzsäure ein, versetzten den Rückstand mit Natronlauge, isolierten die ätherlöslichen Bestandteile und destillierten sie fraktioniert. Sie enthielten neben Aminopiperidin unverändertes Aminopyridin und durch weitergehende Reduktion entstandenes Piperidin. Ersteres ließ sich aus der bei 170—190° übergehenden Fraktion als Chlorhydrat gewinnen. Die Ergebnisse unserer Untersuchung der Base decken sich mit den Angaben von Emmert und Dorn. Das Amino-piperidin reagiert stark alkalisch, ist sehr hygroskopisch und empfindlich gegen Kohlendioxyd und erwärmt sich stark beim Zusammenbringen mit Wasser. Es ist im Gegensatz zum Aminopyridin eine zweisäurige Base. Wir haben es erst oberflächlich untersucht.

Chlorhydrat. In Wasser leicht, in Alkohol schwer löslich. Schmp. 333—334° unter Zersetzung.

0.1333 g Sbst.: 18.5 ccm N (16°, 747 mm).

$C_5H_{14}N_2Cl_2$. Ber. N 16.19. Gef. N 15.90.

Goldsalz. Gelbrot, in Wasser und Alkohol mäßig löslich.

0.0872 g Sbst.: 0.0442 g Au.

$C_5H_{14}N_2Au_2Cl_6$. Ber. Au 50.55. Gef. Au 50.69.

Platinsalz. Ockergelb, in Alkohol kaum, in Wasser etwas leichter löslich. Es scheidet sich daher aus alkoholischer Lösung sofort krystallinisch ab. Färbt sich oberhalb 240° braun, schmilzt bei 266—267° unter völliger Zersetzung.

0.1044 g Sbst.: 0.0398 g Pt.

$C_5H_{14}N_2PtCl_6$. Ber. Pt 33.27. Gef. Pt 38.12.

5. Halogen-piperidine.

a) γ -Brom-piperidin-Bromhydrat. Wir erhitzen 3 g Oxy-piperidin mit 24 g 66-proz. Bromwasserstoffsäure 8 Stunden im Einschlußrohr auf 150°, brachten den Rohriehalt zur Trockne und krystallisierten das hinterbleibende Bromhydrat aus Alkohol-Äther um. Ausbeute 4.5 g = 62%. In Wasser sehr leicht löslich. Schmp. 192—193°.

¹⁾ Siehe oben.

0.1658 g Sbst.: 0.1479 g CO₂. — 0.1643 g Sbst.: 8.4 ccm N (18°, 758 mm).
— 0.1376 g Sbst.: 0.2107 g AgBr.

C₅H₁₁NBr₂. Ber. C 24.50, N 5.72, Br 65.26.
Gef. » 24.33, » 5.89, » 65.16.

γ-Brom-piperidin-Chlorhydrat. Durch Zersetzen des Bromhydrats mit nicht zu viel überschüssigem Natriumcarbonat in kalter wäßriger Lösung, Ausäthern, Durchschütteln der ätherischen Lösung mit Salzsäure, Eindampfen und Umkrystallisieren aus Alkohol-Äther. Weiße, in Wasser sehr leicht lösliche Prismen: nicht hygroskopisch, Schmp. 188—189°.

0.1635 g Sbst.: 10.05 ccm N (18.5°, 751 mm).

C₅H₁₁NBrCl. Ber. N 6.99. Gef. N 6.99.

Goldsalz. Orangegelbe Prismen, in Wasser mäßig löslich. Schmp. 171—172°.

0.1846 g Sbst.: 0.0722 g Au.

C₅H₁₁NBrAuCl₄. Ber. Au 39.12. Gef. Au 39.11.

Platinsalz. Gelbe, moosartig verwachsene Nadelchen, in Wasser ziemlich schwer löslich. Schmp. 213—214°.

0.1003 g Sbst.: 0.0265 g Pt.

C₁₀H₂₂N₂Br₂PtCl₆. Ber. Pt 26.45. Gef. Pt 26.42.

Auch ein Quecksilberdoppelsalz wurde dargestellt. Das freie *γ*-Brompiperidin haben wir bisher noch nicht isoliert.

b) *γ*-Jod-piperidin-Jodhydrat. Aus Oxy-piperidin durch fünfständiges Erhitzen mit überschüssiger Jodwasserstoffsäure (D = 1.96) auf 150° im Einschlußrohr. Reinigung wie beim Brompiperidin-Bromhydrat. Ausbeute 6.9 g aus 2.7 g Oxypiperidin = 76%. In Wasser sehr leicht löslich. Schmp. 170—172°. Nadelförmige Prismen.

0.1813 g Sbst.: 0.1196 g CO₂, 0.0542 g H₂O. — 0.2195 g Sbst.: 8.6 ccm N (25°, 744 mm). — 0.1464 g Sbst.: 0.2023 g AgJ.

C₅H₁₁NJ₂. Ber. C 17.70, H 3.27, N 4.13, J 74.89.
Gef. » 17.99, » 3.35, » 4.34, » 74.69.

γ-Jod-piperidin-Chlorhydrat. Dargestellt wie das Chlorhydrat des *γ*-Brom-piperidins. Weiße, in Wasser sehr leicht lösliche Nadeln. Schmp. 5—178°.

0.1448 g Sbst.: 0.1275 g CO₂, 0.0565 g H₂O. — 0.1559 g Sbst.: 8.15 ccm N (23°, 746 mm).

C₅H₁₁NJCl. Ber. C 24.24, H 4.48, N 5.66.
Gef. » 24.01, » 4.37, » 5.79.

Goldsalz. Rötlichgelbe Nadelchen, in Wasser wenig löslich. Schmp. 147° unter Zersetzung.

0.1288 g Sbst.: 0.0460 g Au.

C₅H₁₁NJAuCl₄. Ber. Au 35.79. Gef. Au 35.71.

Platinsalz. Kleine, sternförmig angeordnete, ockergelbe, in Wasser mäßig lösliche Nadeln. Schmp. 187° unter Zersetzung.

0.0917 g Subst.: 0.0217 g Pt.

$C_{10}H_{22}N_2J_2PtCl_6$. Ber. Pt 23.46. Gef. Pt 23.66.

Auch hier ließ sich ein Quecksilberdoppelsalz darstellen.

γ -Jod-piperidin. Durch Zersetzen des Jodpiperidin-Jodhydrats mit Sodalösung in der Kälte und Ausäthern. Die von uns erst oberflächlich untersuchte Base ist in Methyl- und Äthylalkohol leicht, in Äther weniger, in Wasser schwer löslich. Sie reagiert alkalisch und ist in trockenem festem Zustande geruchlos; feucht riecht sie nach Piperidin und unreinem Acetamid. Beim Destillieren, auch im Vakuum, zersetzt sie sich. — In alkalischer Lösung spalten die Halogenpiperidine, wie zu erwarten war, leicht Halogenwasserstoff ab und gehen in Piperidein über.

Berichtigung.

Jahrgang 48, Heft 5, S. 408, 74 mm v. o. lies: »Salpetersäure«
statt »Schwefelsäure«.