

99. Edgar Wedekind: Ueber das fünfwerthige asymmetrische Stickstoffatom.

III. Das Piperidiniumessigsäureoxydhydrat.

[Dritte, vorläufige Mittheilung aus dem chemischen Laboratorium des Polytechnicums zu Riga.]

Im Anschluss an die im vorigen Heft beschriebenen Versuche W. Marckwald's und A. v. Droste-Huelshoff's¹⁾ über die Methyl-äthyl-propyl-isobutyl-ammoniumbase seien in Kürze Angaben gemacht über die bisherigen Ergebnisse, welche ich bei analogen Versuchen in der aromatischen Reihe erhalten habe.

Seitdem Le Bel²⁾ die Activität des Isobutyl-propyl-äthyl-methyl-ammoniumchlorids behauptet hat, sind keine weiteren Fälle von activen asymmetrischen Stickstoffverbindungen bekannt geworden, so dass die Analogie mit dem asymmetrischen Kohlenstoffatom³⁾ experimentell sehr einseitig gestützt erscheint.

Es lag daher nahe, die schön krystallisirenden, asymmetrischen Ammoniumsalze, welche ich in den vorigen Mittheilungen beschrieben habe, sämmtlichen Spaltungsmethoden zu unterwerfen, welche für die Activirung asymmetrischer Kohlenstoffverbindungen bisher mit Erfolg verwandt worden sind.

Mit Rücksicht auf die basischen Eigenschaften der Untersuchungs-objecte kamen zunächst nur diejenigen Methoden in Betracht, welche auf der spontanen Spaltung durch Krystallisation, auf der Pilzwucherung und auf der Anwendung von activen Säuren beruhen.

Die zuletzt genannte Methode bot am wenigsten Aussicht auf Erfolg, da es bisher, wie schon früher erwähnt, nicht gelang, die

¹⁾ Diese Berichte 32, 560.

²⁾ Compt. rend. 112, 725. Vergl. auch Le Bel, Revue scientifique 48, 609 (C. A. Bischoff, Handbuch der Stereochemie, S. 413): »bei Stickstoffverbindungen gelingt der Nachweis des Drehvermögens und zuweilen der Isomerie nur, wenn die Molekel des mit vier kohlenstoffhaltigen Radicalen gebundenen Stickstoffs eine genügende Stabilität erlangt hat.« . . . Der asymmetrische Kohlenstoff oder der asymmetrische Stickstoff entspricht der optischen Activität.«

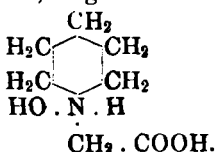
³⁾ Den inzwischen eingetretenen Meinung-wechsel charakterisirt eine Aeusserung van't Hoff's in einem Vortrage, gehalten im naturwissenschaftlichen Feriencurs zu Berlin: »Vollständigkeithalber sei in Bezug auf Stickstoff- und Kohlenstoff-Derivate noch erwähnt, dass Le Bel die Verbindung $N(CH_3)(C_2H_5)(C_3H_7)(C_4H_9)Cl$ optisch-activ erhalten haben will, dass jedoch die Drehung sich verlor und seitdem die betreffende Form nicht mehr erhalten werden konnte«. (Zeitschr. für d. physik. u. chem. Unterricht XI (1898), Heft I, S. 28.)

sauren weinsäuren bzw. camphersäuren Salze des Benzyl-allyl-methyl-phenyl-ammoniums in krystallisirtem Zustande zu erhalten.

Eine grössere Reihe von Versuchen, welche bezweckte, verdünnte wässrige Lösungen des α -Benzyl-allyl-methyl-phenyl-ammoniumbromids mit Hilfe von Pilzculturen zu activiren, kann noch nicht als abgeschlossen gelten, zumal Hr. Geheimrath Prof. Ludimar Hermann in Königsberg noch damit beschäftigt ist, die eventuellen toxischen Eigenschaften des » α -Bromids« zu ermitteln. Zur Anwendung gelangten — bisher mit negativem Erfolg — *Penicillium glaucum*, *Mucor mucedo*, *Aspergillus fumigatus* und *Sacharomyces ellipsoidens*¹⁾. Ein deutliches Wachstum von *Penicillium gl.* konnte erst bei sehr starker Verdünnung (ca. 3 promille) beobachtet werden.

Ich beschränke mich daher für diese Mittheilung auf die Beobachtungen, welche ich an dem Piperidiniumessigsäureoxydhydrat gemacht habe.

Dieser Körper ist zuerst von K. Kraut²⁾ durch Einwirkung von Monochloressigsäure auf wässriges Piperidin dargestellt worden und soll mit Rücksicht auf die Thatsache, dass er bei vorsichtigem Erhitzen unverändert sublimirt, folgende Constitution besitzen:



Später hat C. A. Bischoff³⁾ denselben Körper durch Verseifung des Piperidyloessigsäureäthylesters, $(\text{CH}_2)_5\text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOC}_2\text{H}_5$, mit Baryhydrat dargestellt, constatirte aber, dass das »Constitutionswasser« beim Trocknen bis zum constanten Gewicht bei 125° entweicht und erhielt so die wasserfreie Piperidyloessigsäure vom Schmp. 215—217°.

Da letztere aber äusserst leicht wieder ein Molekül Wasser aufnimmt und das gebildete Hydrat bei gelindem Erhitzen unverändert sublimirt, so erscheint es nicht ausgeschlossen, dass der Kraut'sche Körper die erwähnte Constitution und damit ein asymmetrisches⁴⁾ Stickstoffatom besitzt.

¹⁾ Sämmtliche Mikroorganismen wurden in vorzüglichen Reinculturen vom Král'schen bacteriologischen Institut in Prag bezogen und in starken Sätzen, welche auf Würze-Gelatine oder Kartoffel gezogen waren, zur Verwendung gebracht.

²⁾ Annal. d. Chem. und Pharmac. 157, 66—71.

³⁾ Diese Berichte 31, 2840.

⁴⁾ Die Asymmetrie ist am Besten am Modell erkennbar, da der Piperidinring nicht in einer Ebene liegt.

Da nun die genannte Substanz einerseits zugleich basische und saure Eigenschaften aufweist, somit auch Salze mit activen Basen geben konnte, andererseits nach Guthe's ¹⁾ Angaben in hemiëdrischen Prismen krystallisiren soll, so wurde dieselbe einer erneuten chemischen, krystallographischen und physiologischen Untersuchung unterworfen.

Die Darstellung des Piperidiniumessigsäureoxydhydrats geschah nach beiden erwähnten Methoden; für grössere Mengen ist aber die in letzter Linie genannte entschieden vorzuziehen, zumal die Verseifung des Piperidyl-essigsäureäthylesters schon durch 1–2-stündiges Kochen mit 20-procentigem Barytwasser erreicht wird: 10 g Ester lieferten durchschnittlich 6–7 g Säure. Der Schmelzpunkt ist nicht scharf und hängt ganz von der Schnelligkeit des Erhitzens ab: bei sehr langsamem Erhitzen beobachtet man von ca. 125° ab ein deutliches Sintern (beginnende Abspaltung des Hydratwassers), während ein vollständiges Schmelzen erst zwischen 211–216° erfolgte. Bei schnellem Erhitzen schmilzt die Substanz bei 208–209°, durch gelindes Erwärmen auf dem Sandbade zwischen zwei Uhrgläsern lässt sie sich unverändert sublimiren. Die Substanz ist nach einmaliger Krystallisation aus Alkohol analysenrein:

0.1244 g Sbst.: 0.2372 g CO₂, 0.1032 g H₂O.

0.1346 g Sbst.: 10.6 ccm N (20°, 755 mm).

C₇H₁₅NO₃. Ber. C 52.17, H 9.32, N 8.69.

(bei 100° getrocknet) Gef. » 52.01, » 9.25, » 8.95.

Schöne wohlausgebildete Krystallindividuen erhält man durch langsame Verdunstung einer absolut-alkoholischen Lösung in nicht allzu flachen Schalen; dieselben erreichen oft eine Länge von 1 cm und sind vollständig durchsichtig und glänzend.

Hr. Dr. A. Fock hatte auf meine Bitte die Freundlichkeit, dieselben einer erneuten krystallographischen Untersuchung zu unterziehen, namentlich in Hinsicht auf die eventuell zu erwartende Hemiëdrie und Enantiomorphie; das Ergebniss war:

Krystallsystem: rhombisch, sphenoidisch, hemiëdrisch.

a : b : c = 0.9462 : 1 : 0.5887.

Beobachtete Formen: $m = \{110\} \infty P$, $b = \{010\} \infty \check{P} \infty$
und $o = k \{013\} \frac{P}{2}$.

Die farblosen Krystalle sind meist prismatisch nach der Verticalaxe, seltener tafelförmig nach einer Fläche des Prismas. Das Pinakoid $b \{010\}$ tritt nur untergeordnet auf oder fehlt auch häufig ganz.

¹⁾ Ann. d. Chem. 157, 67, cf. diese Berichte 31, 2840.

In dem Präparat finden sich rechte und linke Krystalle neben einander.

	Beobachtet	Berechnet
$m : m = (110) : (\bar{1}\bar{1}0) = 86^{\circ} 50'$		—
$o : o = (111) : (\bar{1}\bar{1}\bar{1}) = 81^{\circ} 10'$		—
$o : m = (111) : (\bar{1}\bar{1}0) = 88^{\circ} 6'$		$87^{\circ} 56'$

Spaltbarkeit ziemlich vollkommen nach $m \{110\}$.

Ebene der optischen Axen = $\{001\}$.

Erste Mittellinie = Axe b.

Durch jede Prismenfläche tritt eine optische Axe aus und zwar scheinbar um ca. 12° geneigt gegen die zugehörige Normale in der Richtung zur Axe b.

Das Piperidiniumessigsäureoxydhydrat krystallisirt demzufolge wirklich in enantiomorphen Formen, welche man durch Auslese trennen musste, um jede Modification auf Activität prüfen zu können.

Da der Prismenwinkel aber angenähert 90° beträgt, nämlich $86^{\circ} 50'$, so stiess eine Auslese nach dem blossen Ansehen in Hinsicht auf die Grösse der Krystalle auf Schwierigkeiten; Herr Dr. Fock hatte jedoch auf meine Bitte die Freundlichkeit auch diese Operation auszuführen. Zur Untersuchung gelangte ein Material, welches durch langsame Krystallisation in drei aufeinander folgende Fractionen zerlegt war, um zu erfahren, ob sich vielleicht eine Modification in einer Fraction allein ansammelt. Das unerwartete Resultat war, dass alle Fractionen fast ausschliesslich linke Krystallformen aufwiesen: in der ersten Fraction fand sich ein rechter Krystall, in der zweiten zwei und in der dritten keiner; wahrscheinlich werden sich in dem nicht ausgelesenen Restbestand, dessen Verarbeitung wegen Unvollkommenheit des Materials nicht mehr möglich war, noch einige Rechtskrystalle befunden haben. Dieser auffallende Befund liess schon vermuthen, dass auf eine Activität der ausgelesenen Modificationen nicht zu rechnen sei.

0.824 g Links-Krystalle wurden in 20 ccm Chloroform gelöst und im 2 dm-Rohr in einem Landolt'schen dreitheiligen Polarisationsapparat auf Activität geprüft; die Lösung erwies sich als inactiv.

Die Gegenprobe mit Rechtskrystallen konnte bei der geringen, zur Verfügung stehenden Menge nicht ausgeführt werden; Schmelzpunkte und sonstige physikalische Eigenschaften waren natürlich bei beiden Modificationen dieselben.

Nach diesen Ergebnissen erübrigte noch, einen Spaltungsversuch mit Hilfe von Mikroorganismen vorzunehmen. Vorher aber war es wünschenswerth zu wissen, ob dem Beobachtungsobject keine toxischen Eigenschaften zukommen. Herr Dr. O. Weiss, der im physiologischen

Institut des Herrn Geheimraths L. Hermann in Königsberg diese Untersuchung auf meine Bitte hin ausführte, theilt mir hierüber freundlichst mit, dass selbst Dosen von $\frac{1}{4}$ g des Piperidiniumessigsäureoxydhydrats auf Frösche ohne jeden Einfluss sind. Nach der bacteriologischen Seite ergab sich, dass eine 1-procentige Lösung im Blute die Fäulniss desselben nicht zu behindern vermag.

Auf Grund dieser Angaben wurde eine fünfprocentige wässrige Lösung des Piperidiniumessigsäureoxydhydrats während 3 Wochen der Wirkung eines kräftigen Satzes von *Penicillium glaucum*, der auf Würze-Gelatine gezüchtet war, ausgesetzt.

Der Pilz war in dieser Zeit gut gediehen, während die wässrige Lösung eine bräunliche Farbe angenommen hatte; nach dem Concentriren und Entfärben durch Kochen mit Blutkohle erwies sich auch diese Lösung im 2 dem-Rohr als inactiv.

Was nunmehr die merkwürdige Thatsache des Auftretens von enantiomorphen Formen ohne optische Activität betrifft, so scheint hier ein ähnlicher Fall vorzuliegen, wie in dem Propyl-äthyl-piperidiniumbromid von C. de Brereton Evans,¹⁾ welches auf zwei verschiedenen Wegen hergestellt, stets ein Gemisch von enantiomorphen Krystallen liefert. Das Piperidiniumessigsäureoxydhydrat krystallisirt demnach nach Art des Natriumchlorats, nur mit dem Unterschied, dass eine Form (die Links-Modification) als die begünstigtere erscheint, denn nach Pope soll eine Natriumchloratlösung gleiche Mengen rechter und linker Formen geben, und erst durch den Zusatz einer activen Substanz zur Lösung eine Verschiebung zu Gunsten der einen Form bewirkt werden. Möglicherweise könnte das vorwiegende Auftreten der einen Modification durch die Natur des ersten Krystalls bestimmt werden, der die Uebersättigung aufhebt und so die Bildung einer grösseren Anzahl von Individuen einleitet. Ob beim Stickstoff, speciell bei Piperidinderivaten, besondere, bisher nicht bekannte Factoren mitwirken, konnte nicht festgestellt werden, zumal es bei den geringen Mengen Rechts-Modification vorläufig aussichtslos ist, dieselben mit Sicherheit durch Umkrystallisiren in die Antipoden zu verwandeln.

Dass aber Piperidinabkömmlinge besondere Neigung zeigen, in der angegebenen Art zu krystallisiren, geht u. A. daraus hervor, dass auch das Piperidinbromhydrat, welches augenblicklich von Dr. Fock²⁾ in dieser Richtung untersucht wird, höchst wahrscheinlich hemiëdrische Flächen aufweist.

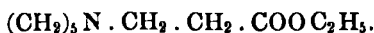
Die Homologen der Piperidyloessigsäure sind von C. A. Bischoff dargestellt worden, das α -Propionsäurederivat, $(\text{CH}_3)_3\text{N}.\text{CH}(\text{CH}_3).\text{COOH}$, enthält lufttrocken 3 Moleküle Krystallwasser, das Buttersäurederivat scheint $\frac{1}{2}$ Molekül Wasser zu binden.

¹⁾ Journal. of the chemical Society 71, 522.

²⁾ Diese Berichte 31, 2841.

Die Piperidyl- α -Isobuttersäure und - α -Isovaleriansäure sind ohne Weiteres wasserfrei: mit zunehmender Kohlenstoffzahl bezw. beginnender Verzweigung sinkt also die Tendenz zur Hydratbildung. In der Hoffnung, noch eine dem Piperidiniumessigsäureoxydhydrat analog krystallisierende Säure zu gewinnen, wurde wässriges Piperidin nach dem Kraut'schen Verfahren mit β -Jodpropionsäure erwärmt und dann der Reihe nach mit Silberoxyd und Schwefelwasserstoff behandelt, ohne dass es gelang, ein krystallisirbares Piperidinium- β -propionsäureoxydhydrat zu gewinnen. Ebenso versagte die Verseifung des zu diesem Zweck hergestellten

Piperido- β -propionsäureäthylesters,



29.8 g Piperidin wurden in Benzol gelöst und langsam mit 40 g β -Jodpropionsäureäthylester, der vorher mit demselben Volumen Benzol verdünnt war, versetzt. Durch Filtriren und Waschen des ausgeschiedenen Jodhydrats, sowie Abdestilliren des Benzols wird der rohe Ester erhalten, derselbe siedet unter gewöhnlichem Druck von 217—219° und bildet nach zweimaliger Rectification ein farbloses, analysenreines Oel von basischem Geruch.

0.1129 g Sbst.: 7.2 ccm N (21°, 775 mm).

$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}$. Ber. N 7.06. Gef. N 7.39.

Werden 17 g Ester 8 Stunden mit 30 g Barythydrat in wässriger Lösung gekocht, so erhält man nach dem Einleiten von Kohlensäure, Abfiltriren des Baryumcarbonats und Eindampfen zur Trockne einen nicht krystallisirbaren Syrup.

Versucht man nach der Kraut'schen Methode aus 25 g Tetrahydrochinolin und 9 g Chloressigsäure ein Tetrahydrochinoliniumessigsäureoxydhydrat darzustellen, so lässt sich aus dem Reaktionsgemisch nur ein fester Körper isoliren: derselbe krystallisirt aus Alkohol in schönen gelben Nadeln und schmilzt bei 181—182°. Er wird bei 100° getrocknet und ist der Analyse nach Tetrahydrochinolinchlorhydrat.

0.0978 g Sbst.: 0.229 g CO_2 , 0.065 g H_2O .

$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{NCl}$. Ber. C 63.71, H 7.06.

Gef. » 63.87, » 7.38.

Versucht man das letzte Wasserstoffatom am Stickstoff des Piperidiniumessigsäureoxydhydrats durch ein Alkyl zu ersetzen, um zu einer stabileren, asymmetrischen Verbindung zu gelangen, so bildet sich stets das einfache Salz des Ammoniumhydrats mit der entsprechenden Halogenwasserstoffsäure. Als das Piperidoessigsäureoxydhydrat z. B. in der Druckflasche 2 Stunden bei 100° mit Jodmethyl erwärmt wurde, hatte sich das Jodhydrat gebildet; nach successiver Behandlung mit Silberoxyd und Schwefelwasserstoff wurde das Ausgangsmaterial vom

Schmp. 208—209° zurückerhalten. Charakteristisch ist das Verhalten gegen Benzylchlorid:

2 g Piperidiniumessigsäureoxydhydrat werden mit 1.6 g Benzylchlorid während 1½ Stunden bis zum beginnenden Sieden des letzteren erhitzt, die anfängliche Lösung ist zu einem Krystallkuchen erstarrt, der ausgepresst und zweimal aus Alkohol-Aether umkrystallisiert wird: glänzende, weisse Blättchen, die bei 215—216° schmelzen. Die Analyse ergab, dass das schon von Kraut erwähnte Chlorid des Piperidiniumhydrats vorlag:

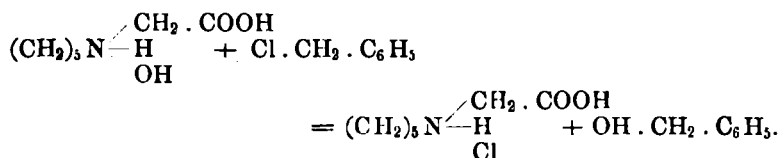
0.101 g Sbst.: 0.173 g CO₂, 0.0685 g H₂O.

0.109 g Sbst.: 0.1876 g CO₂, 0.0752 g H₂O.

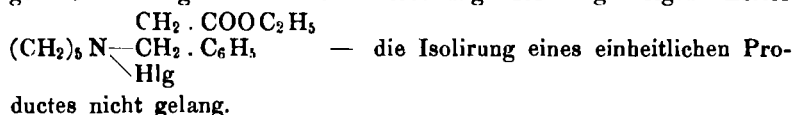
C₇H₁₄NO₂Cl. Ber. C 46,79, H 7,79.

Gef. » 46,73, 47,02, » 7,53, 7,62.

Behandelt man die wässrige Lösung mit Silberoxyd, so wird das Piperidiniumessigsäureoxydhydrat zurückgewonnen. Der ganze Vorgang ist jedenfalls auf die zersetzende Wirkung des Hydratwassers in der Hitze zurückzuführen:



Es besteht überhaupt offenbar eine geringe Neigung zur Bildung eines Benzylpiperidiniumessigsäureoxydhydrats, da auch auf dem umgekehrten Wege — durch Verseifung des zugehörigen Esters



Die Piperidylloessigsäure bildet auch mit Basen Salze: z. B. mit Kupferoxyd blaue glänzende Blätter des Kupfersalzes¹⁾, welches sich aber von der wasserfreien Säure ableitet; wohlcharakterisirte Salze mit organischen Basen, namentlich mit Strychnin, herzustellen, war bisher nicht möglich.

Schliesslich möchte ich auch an dieser Stelle den HHrn. Dr. A. Fock, Geheimrath Prof. L. Hermann und Dr. O. Weiss für ihre liebenswürdige Beihülfe meinen herzlichen Dank ausdrücken.

¹⁾ Ann. d. chem. 157, 68.