

Mit Wasserstoffsuperoxyd reagirt das Isovalerylpiridin ebenso-wenig wie die übrigen acylirten Basen. Es wurde quantitativ zurück-erhalten.

0.1923 g Sbst.: 0.5015 g CO₂, 0.1959 g H₂O.

C₁₀H₁₉NO. Ber. C 71.0C, H 11.24.

Gef. » 71.08, » 11.31.

Benzoylpiperidin.

Auch das mit 10-prozentigem Wasserstoffsuperoxyd (10 g) und Aceton (10 g) angesetzte Benzoylpiperidin (4.5 g) wurde in angewandter Menge wiedergewonnen. Aus der ätherischen Lösung krystallisierte es in schönen Nadelchen aus.

0.2233 g Sbst.: 0.6226 g CO₂, 0.1651 g H₂O.

0.1614 g Sbst.: 0.0012 g N (8.6 $\frac{1}{10}$ -norm. H₂SO₄).

C₁₂H₁₅NO. Ber. C 76.19, H 7.94, N 7.46.

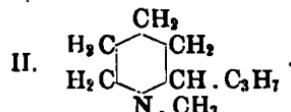
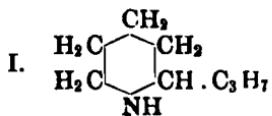
Gef. » 76.04, » 8.21, » 7.45.

Organisches Laboratorium der Kgl. Technischen Hochschule zu Berlin.

396. W. Hohenemser und R. Wolfenstein: Zur Stereochemie der Piperidinreihe.

(Eingegangen am 15. August.)

Das Coniin erfährt, wie der Eine¹⁾ von uns fand, bei der Einführung einer Methylgruppe am Stickstoff eine auffallend grosse Erhöhung seines polarimetrischen Drehungsvermögens. Während nämlich das Coniin (I) eine specifische Drehung von 15.7° besitzt, zeigt das N-Methylconiin (II) eine solche von 81.33°.

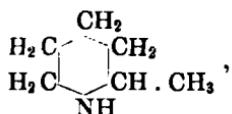


Es fragte sich nun, ob diese starke Erhöhung im Drehungsvermögen nur eine zufällige war, oder der Ausdruck einer Gesetzmässigkeit, nach der die am Stickstoffatom des Piperidinringes befindlichen Alkylgruppen einen viel grösseren Einfluss auf das Drehungsvermögen ausüben, als es durch Eintritt am α- oder β-Kohlenstoffatom²⁾ geschieht. Experimentelles Material liegt darüber noch garnicht vor.

¹⁾ Diese Berichte 27, 2614.

²⁾ γ-substituirte optisch-active Piperidinderivate sind bisher unbekannt.

Wir haben deshalb in der vorliegenden Arbeit zur systematischen Durchführung dieser Frage das α -Methylpiperidin (Pipecolin),



gewählt, haben das Imidwasserstoffatom durch die Aethyl-, Propyl- und Isoamyl-Gruppe ersetzt und dann diese Verbindungen activirt. Dabei erwies sich in der That durch den Zutritt der Alkylgruppe stets ein unverhältnismässig starkes Auwachsen des Polarisationsvermögens der ursprünglichen Verbindungen, z. B.:

α -Methylpiperidin $[\alpha]_D = 32^\circ$,

N -Aethyl- α -methylpiperidin $[\alpha]_D = 101.06^\circ$.

Führt man dagegen die Aethylgruppe nicht zum Stickstoffatom, sondern zum asymmetrischen Kohlenstoffatom des α -Methylpiperidins, wobei man zum α -Propylpiperidin (Coniin) gelangt, so ist dadurch das Drehungsvermögen nicht stärker, sondern sogar schwächer geworden:

α -Propylpiperidin $[\alpha]_D = 15.7^\circ$.

Einen noch geringeren Einfluss, als die Alkyle in α -Stellung auf das Drehungsvermögen der Piperidine haben, besitzen sie in der β -Stellung; so zeigt β -Methylpiperidin $[\alpha]_D = 3.98^\circ$, β -Propylpiperidin $[\alpha]_D = 6.39^\circ$.

Es scheint uns nicht ausgeschlossen, dass der starke richtende Einfluss, den das Stickstoffatom auf das Drehungsvermögen in den vorliegenden tertiären Basen gegenüber den secundären ausübt, direct zusammenhängt mit dem erheblichen Auwachsen¹⁾ des Stickstoffvolumens beim Uebergang vom secundären in den tertiären Zustand. Bei dieser Volumenvergrösserung des Stickstoffatoms findet gewöhnlich zugleich ein Ansteigen des Molekularvolumens der betreffenden Verbindung statt, und es zeigt sich auch in der That bei den vorliegenden Basen das Molekularvolumen vom N -Methylconiin grösser, als das des Coniins und von den N -alkylierten Pipecolinen grösser, als das des Pipecolins.

Weitere Untersuchungen in dieser Richtung, wie besonders auch beim Uebergang des dreierthigen Stickstoffatoms in das fünfwerthige, wobei auch eine Volumenvergrösserung des Stickstoffatoms stattfindet¹⁾, werden wir vornehmen.

In der vorliegenden experimentellen Untersuchung gelangten die Basen stets als solche ohne Lösungsmittel zur Polarisation. Wir

¹⁾ Traubé, Ueber den Raum der Atome. 1899. Verlag von Enke, Stuttgart.

haben ferner eine optische Spaltung erst dann als beendigt angesehen, wenn der Drehungswinkel, auch bei erneuter Hindurchführung der Base durch das Bitartrat, keine Erhöhung mehr zeigte.

Zur Darstellung der nötigen Menge α -Picolin wurde das käufliche Steinkohlentheer- α -Picolin nach vorhergehender fractionirter Destillation durch das Quecksilberdoppelsalz¹⁾ geführt. Hierdurch erhielt man aus 1 kg des Ausgangsmaterials ca. 200 g reines α -Picolin, welche durch Reduction mit Natrium und Alkohol in α -Pipecolin verwandelt wurden. Zur Reinigung wurde das α -Pipecolin als salzsäures Salz wiederholt aus Alkohol und Aether bis zur Constanz seines Schmelzpunktes (205°) umkrystallisiert. Die daraus gewonnene freie Base sott in ihrer ganzen Masse von 118.3—119° bei 753 mm.

Die *N*-Alkylierung des α -Pipecolins geschah durch Erhitzen mit dem betreffenden Alkylbromid ($\frac{1}{2}$, Ueberschuss der theoretischen Menge) unter Zusatz von festem Kali in Einschlusssröhren 16 Stunden auf 125—130°. Nach dieser Zeit war sämmtliches α -Pipecolin alkyliert. Der gelb gefärbte Röhreninhalt wurde salzsauer gemacht, mit Aether zur Entfernung überschüssigen Alkylbromids extrahirt und die wässrige Lösung etwas eingeeengt. Durch Zusatz von Kali wurde daraus die Base frei gemacht, getrocknet und überdestillirt. Es sei hierbei bemerkt, dass während des Ganges dieser Arbeit das *inactive* *N*-Aethyl- und *N*-Propyl- α -Pipecolin auf anderem Wege von Ladenburg²⁾ erhalten worden sind.

N-Aethyl- α -pipecolin. — Siedepunkt 148—149°, 758 mm.
 $d^{18} = 0.8361$.

0.2597 g Sbst.: 0.7201 g CO₂, 0.3165 g H₂O.

0.1821 g Sbst.: 13.1 ccm N (19°, 755 mm).

C₈H₁₇N. Ber. C 75.6, H 13.4, N 11.07.

Gef. » 75.6, • 13.5, » 11.3.

Zur Activirung der Base wurde dieselbe in das Bitartrat übergeführt, indem 34.6 g *N*-Aethyl- α -pipecolin mit 41 g *d*-Weinsäure in wässriger Lösung zusammengebracht und mit etwas Aceton versetzt wurden. Der erste Krystallanschuss betrug 19 g Bitartrat. Die daraus frei gemachte Base drehte im 33.3 mm-Rohr + 21°25'. Bei erneutem Ansetzen mit *d*-Weinsäure erhielt man folgende Krystallisationen:

1. 14.5 g. Drehungswinkel der Base + 26°15'. Daraus
2. 9.1 g. » » » + 27°35'. Daraus
3. 6.2 g. » » » + 28°10'.
4. 4 g. » » »' + 28°10',

also $[\alpha]_D = 101.06^\circ$.

¹⁾ Ladenburg, Ann. d. Chem. 247, 1.

²⁾ Ladenburg, Ann. d. Chem. 304, 54.

Aus den obigen Zahlen geht hervor, dass eine verhältnismässig grosse Menge Base angesetzt werden muss, um die Spaltung bis zur Erlangung eines constanten Winkels durchführen zu können. Dies röhrt davon her, dass bei diesen *N*-alkylierten Piperidinbasen oftmals die *d*-Base-*d*-Tartrate und die *l*-Base-*d*-Tartrate ungefähr dieselbe Löslichkeit und Krystallisationsfähigkeit besitzen und dadurch zusammen auskrystallisiren. So erhielten wir z. B. aus der Mutterlauge des oben erwähnten ersten Krystallanschusses (19 g) sofort eine neue Krystallisation von 5.2 g Bitartrat, aus dem die frei gemachte Base —15° drehte.

N-Propyl- α -pipecolin. — Siedepunkt 167—168°, 744 mm.
 $d^{20} = 0.8296$.

0.1887 g Sbst.: 0.5302 g CO₂, 0.2191 g H₂O.

C₉H₁₉N. Ber. C 76.6, H 13.5.

Gef. » 76.6, » 13.7.

Bei der Darstellung dieser Base bildete sich daneben stets ein höher siedendes Product, welches sich nach längerer Zeit als rothbraunes Harz zu Boden setzte. Die darüber befindliche Flüssigkeit ergab dann den richtigen Siedepunkt des *N*-Propyl- α -pipecolins.

Zur optischen Spaltung gelangten 35 g Base, die mit 36.6 g *d*-Weinsäure angesetzt wurden. Der erste Krystallanschuss von 22.2 g lieferte eine Base vom Drehungswinkel +16°30'. Dieser Winkel stieg bei wiederholter Behandlung der Base mit *d*-Weinsäure auf 27°40' und schliesslich auf 27°45', sodass damit die Spaltung als beendet angesehen werden konnte, also $[\alpha]_D = +100.34^\circ$.

Da auch die Spaltung dieser Base verhältnismässig schwierig vor sich ging, haben wir zur Anreicherung unseres Materials an *d*-*N*-Propyl- α -pipecolin die aus den Mutterlaugen erhaltenen *l*-Basen mit *l*-Weinsäure angesetzt und auf diese Weise das *l*-Base-*l*-Bitartrat zum Theil entfernt.

N-Isoamyl- α -pipecolin. — Siedepunkt 204—205° bei 774 mm.
 $d^{19} = 0.8310$.

0.1878 g Sbst.: 0.5375 g CO₂, 0.2366 g H₂O.

C₁₁H₂₃N. Ber. C 78.10, H 13.6.

Gef. » 78.05, » 13.99.

Die Spaltung in die optischen Isomeren verlief hierbei in etwas anderem Sinne, als bei den bisher besprochenen Basen; es krystallisierte nämlich zuerst *l*-Base-*d*-Bitartrat aus, nicht, wie sonst, *d*-Base-*d*-Bitartrat. Daher erhielten wir vom *N*-Isoamyl- α -pipecolin die Linksmodification in völliger Reinheit und die Rechtsmodification nur theilweise gespalten. 16 g Base in Acetonlösung wurden mit 14.2 g Weinsäure in concentrirt wässriger Lösung versetzt. Der erste Kry-

stallanschuss betrug 13.6 g, dieser wurde umkristallisiert und ergab 10 g, die daraus frei gemachte Base drehte $-24^{\circ}37'$, welcher Winkel nach nochmaligem Ueberführen in das Bitartrat unverändert blieb, also $[\alpha]_D = -88.86^{\circ}$.

Die ursprüngliche Mutterlauge erstarrte nach mehreren Tagen und stellte so ein sehr hygroskopisches Salz dar, welches zur weiteren Reinigung mit Aceton verrieben wurde; die zurückbleibende Krystallmasse wurde mit Kali zerlegt und die so gewonnene Base drehte $+16^{\circ}40'$.

Beim *N*-Isoamyl- α -pipecolin haben wir von Salzen folgende Schmelzpunkte gefunden:

Pikrat,	inaktiv	105° ,	aktiv (-)	116° ,	aktiv (+)	115° ,
Platindoppelsalz,	»	$130-135^{\circ}$,	(-)	$187-188^{\circ}$,	»	(+) $181-182^{\circ}$,
Bromhydrat,	»	zerflüsslich,	»	(-) 163° ,	»	(+) 161° unsch:
Chlorhydrat,	»	zerflüsslich,	»	(-) 155° ,	»	(+) 150° ,
Quecksilberdoppelsalz,	»	ölig,	»	(-) ölig,	»	(+) ölig.

Was den Einfluss der einzelnen Alkylgruppen auf das Drehungsvermögen der vorliegenden Verbindungen betrifft, so ergibt sich aus dem specifischen Drehungsvermögen — *N*-Aethylpipecolin 101.06° , *N*-Propylpipecolin 100.34° , *N*-Isoamylpipecolin 88.86° — keinerlei Regelmässigkeit. Wohl aber gelangt man zu einer solchen, wenn man statt des specifischen Drehungsvermögens ($[\alpha]_D$) die *Molekulärrotation* ($M.[\alpha]_D$) in Rechnung zieht, wie Tschúgaeff¹⁾ auch mit vollem Recht diesen Factor bei vergleichenden Versuchen wieder mehr berücksichtigt sehen möchte. Man erhält dann folgende Werthe: *N*-Aethylpipecolin $[M]_D = 128.3^{\circ}$, *N*-Propylpiperidin $[M]_D = 141.4^{\circ}$, *N*-Isoamylpipecolin $[M]_D = 150.1^{\circ}$. Diese Zahlen bewegen sich nach einer Richtung. Um ihre Gesetzmässigkeit genauer kennen zu lernen, wie auch zur weiteren Erforschung der anfangs dieser Arbeit erwähnten Verhältnisse, werden wir noch einige *N*-Alkyl- α - und - β -Pipecoline, sowie *N*-Alkylconine untersuchen.

Organisches Laboratorium der Kgl. Technischen Hochschule zu Berlin.

¹⁾ Tschúgaeff, diese Berichte 31, 360.