

Auf Zusatz von Kaliumcarbonat scheidet sich aus der salzsauren Lösung die neue Base ab, die man mit Petroläther aufnimmt. Wird diese Lösung mit 2-n. Natronlauge geschüttelt, so fällt das Natriumsalz der Enolform in krystalliner Form aus. Ansbeute 5.3 g. Nach dem Umlösen aus Alkohol liegt der Schmp. bei  $212-213^{\circ}$  (unt. Zers.).

0.1730 g Subst.: 0.3704 g  $\text{CO}_2$ , 0.1216 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — 0.1329 g Subst.: 4.3 ccm N ( $21^{\circ}$ , 757 mm). — 0.2122 g Subst.: 0.0372 g  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ .

$\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_8\text{NNa}$ . Ber. C 58.28, H 7.73, N 3.58, Na 5.89. Gef. C 58.3, H 7.8, N 3.7, Na 5.7.

Aus der salzsauren Lösung läßt sich mit Kaliumcarbonat die freie Base abscheiden. Sie ist ein farbloses, nicht destillierbares, dickes Öl, das sehr zur Zersetzung neigt; so ist es nach 14-tägigem Stehen nicht mehr völlig in Salzsäure löslich.

Die halogenwasserstoffsäuren Salze sind in Lösung ziemlich beständig, konnten aber nicht krystallin erhalten werden. Das Nitrat, Oxalat und vor allem das Acetat zersetzen sich in wäßriger Lösung sehr bald unter Abscheidung von Dimethyl-tetrahydro-pyron-dicarbonsäure-ester. Das schwer lösliche Pikrat krystallisiert aus Methanol in Blättchen vom Schmp.  $133^{\circ}$ . Das Platinsalz bildet hellbraune Nadelchen, die sich bei  $161-162^{\circ}$  zersetzen.

0.2092 g Subst.: 0.036 g Pt.

$\text{C}_{38}\text{H}_{64}\text{O}_{12}\text{N}_2\text{PtCl}_6$ . Ber. Pt 17.00. Gef. Pt 17.2.

Natriumsalz der Enolform des 2.6-Dimethyl-3-[diäthylaminomethyl]-4-oxo-pyran-3.5-dicarbonsäure-esters (IVa).

In ein gekühltes Gemisch von 3 g Diäthylamin, 3 ccm Wasser und 4 ccm 30-proz. Formaldehyd-Lösung trägt man 5.5 g Dimethyl-tetrahydro-pyron-dicarbonsäure-ester ein und schüttelt nach Zusatz von 3 ccm Alkohol etwa  $\frac{1}{2}$  Stde., bis eine Probe klar in verd. Salzsäure löslich ist. Das durch Kaliumcarbonat ausgeschiedene Öl (4.5 g) wird mit Petroläther aufgenommen. Beim Durchschütteln dieser Lösung mit 2-n. Natronlauge scheidet sich das Natriumsalz der Enolform ab. Ausbeute 2.3 g. Der Rest der öligen Base bleibt im Petroläther gelöst und gibt kein festes Na-Salz.

0.1902 g Subst.: 0.0350 g  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . — 0.1440 g Subst.: 4.8 ccm N ( $21^{\circ}$ , 756 mm).

$\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{NO}_8\text{Na}$ . Ber. Na 6.07, N 3.78. Gef. Na 6.0, N 3.8.

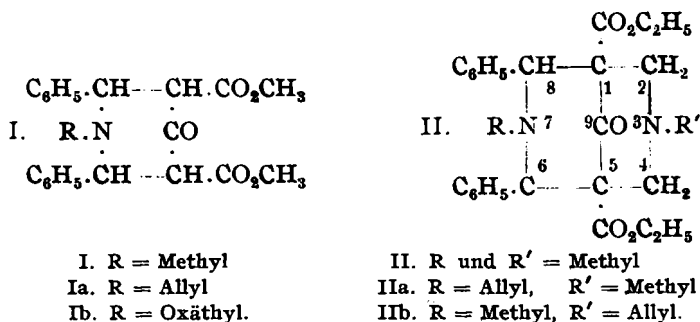
## 89. C. Mannich und Paul Mohs: Über Derivate eines aus zwei Piperidinringen kondensierten bicyclischen Systems.

[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Universität Berlin.]

(Eingegangen am 21. Januar 1930.)

An substituierte Piperidon-dicarbonsäure-ester vom Typus I läßt sich unter Ausnutzung der in 3.5-Stellung befindlichen reaktionsfähigen Wasserstoffatome mit Hilfe von Formaldehyd und primären Aminen (Methylamin, Allylamin) ein Piperidin-Ring anheften. Man gelangt dadurch zu Substanzen vom Typus II, die sich von einem eigenartigen bicyclischen System ableiten; in ihm sind zwei Piperidin-Ringe derart miteinander kondensiert, daß drei Kohlenstoffatome beiden Ringen gemeinsam sind. Um eine bequeme Nomenklatur zu ermöglichen, wird für das

Ringsystem der Name „Bispidin“ vorgeschlagen, da es den Piperidin-Ring 2-mal enthält.



Die Bildung der neuen, schön krystallisierenden Substanzen vollzieht sich sehr leicht. Man braucht die Ausgangsstoffe nur in Methanol zu lösen und den Ansatz einige Zeit stehen zu lassen, um Ausbeuten von 60–70% zu erhalten. Als Diamin gibt die Base II zwar ein Dihydrochlorid, doch wird 1 Mol. Salzsäure sehr leicht abgegeben. Das in Wasser fast unlösliche Monohydrochlorid ist beständig. Die Base selbst ist ziemlich labil; schon Erwärmen mit Methyljodid führt zu weitgehender Zersetzung. Auch mit Alkalien tritt nach einiger Zeit, sofort beim Erwärmen, Benzaldehyd, daneben Methylamin, auf.

Die als Ausgangsmaterial dienenden Ester (I) lassen sich nach der von Petrenko-Kritschenko<sup>1)</sup> angegebenen Synthese aus Aceton-dicarbon-säure-dimethylester, Benzaldehyd und primären Aminen leicht gewinnen; besonders glatt reagiert nach unseren Erfahrungen Allylamin. Die Salze dieser Basen sind meist sehr wenig löslich.

### Beschreibung der Versuche.

**1-Methyl-2,6-diphenyl-4-oxo-piperidin-3,5-dicarbonsäure-  
dimethylester (I).**

Eine Mischung von 4.4 g Benzaldehyd und 3.5 g Aceton-dicarbon-säure-ester gibt man unter Kühlung zu 2 g alkohol. 33-proz. Methylamin-Lösung. Nach 1-tägigem Stehen werden die in etwa 65% Ausbeute gebildeten Krystalle durch Anrühren mit Alkohol isoliert. Die Base ist leicht löslich in Benzol und Essigester, ziemlich schwer in Alkohol und Äther. Aus Alkohol krystallisiert, schmilzt sie bei 137–138°.

0.1280 g Sbst.: 0.3262 g CO<sub>2</sub>, 0.0718 g H<sub>2</sub>O. — 0.1352 g Sbst.: 4.55 ccm N (20°, 758 mm).

$$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{O}_6\text{N}. \text{ Ber. C } 69.26, \text{ H } 6.07, \text{ N } 3.68. \text{ Gef. C } 69.5, \text{ H } 6.3, \text{ N } 3.9.$$

Beim Einleiten von Chlorwasserstoff in die benzolische Lösung fällt das bei 195° sich zersetzende Hydrochlorid. Es ist wasser-unlöslich, sehr schwer löslich in Aceton und Alkohol.

0.1946 g Subst.: 0.0666 g AgCl (Carius).

 $C_{42}H_{33}O_5N$ , HCl. Ber. Cl 8.49. Gef. Cl 8.5.

<sup>2)</sup> B. 89, 1358 [1906], 40, 2884 [1907], 42, 3684 [1909].

1-Allyl-2.6-diphenyl-4-oxo-piperidin-3.5-dicarbonsäure-dimethylester (Ia).

Eine Mischung von 4 g Benzaldehyd und 3 g Aceton-dicarbon-säure-dimethylester gibt man unter guter Kühlung zu 2 g Allylamin: Nach 1-tägigem Stehen werden die in etwa 70% Ausbeute entstehenden prismatischen Krystalle durch Anreiben mit Alkohol isoliert. Die Base ist schwer löslich in den üblichen organischen Solvenzien. Aus Aceton krystallisiert sie mit dem Schmp. 159—160°. Die Salze sind meist sehr schwer löslich.

0.1376 g Sbst.: 0.3560 g CO<sub>2</sub>, 0.0770 g H<sub>2</sub>O. — 0.1195 g Sbst.: 3.6 ccm N (23°, 757 mm).

C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>N. Ber. C 70.56, H 6.19, N 3.36. Gef. C 70.6, H 6.3, N 3.5.

1-Allyl-2.6-bis-*p*-methoxyphenyl-4-oxo-piperidin-3.5-dicarbon-säure-dimethylester.

Eine gekühlte Mischung von 5.5 g Anisaldehyd und 3.5 g Aceton-dicarbon-säure-dimethylester wird zu 1.2 g Allylamin gegeben. Unter lebhafter Erwärmung tritt die Reaktion ein. Am nächsten Tage ist ein Krystallbrei entstanden. Die in etwa 70% Ausbeute erhaltene, wasser-unlösliche Base läßt sich aus Aceton krystallisieren und schmilzt dann bei 158°. Die prismatischen Krystalle sind in Alkohol, Benzol und Äther schwer löslich.

0.1359 g Sbst.: 0.3326 g CO<sub>2</sub>, 0.0757 g H<sub>2</sub>O. — 0.1705 g Sbst.: 4.8 ccm N (20°, 743 mm).

C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>O<sub>8</sub>N. Ber. C 66.78, H 6.26, N 3.00. Gef. C 66.8, H 6.2, N 3.2.

1-[β-Oxy-äthyl]-2.6-diphenyl-4-oxo-piperidin-3.5-dicarbon-säure-dimethylester (Ib).

Setzt man eine Mischung von 8.8 g Benzaldehyd und 7.2 g Aceton-dicarbon-säure-dimethylester unter Kühlung zu 2.6 g β-Amino-äthanol, so bildet sich nach kurzem Stehen ein dicker Sirup, der mit Methanol pulverig zerfällt. Die aus Isopropylalkohol umkrystallisierte Substanz besitzt den Schmp. 123—124°. Die Base ist in Wasser unlöslich, sehr schwer löslich in Äther.

0.1270 g Sbst.: 0.3124 g CO<sub>2</sub>, 0.0734 g H<sub>2</sub>O. — 0.1400 g Sbst.: 4.05 ccm N (20°, 752 mm).

C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>O<sub>6</sub>N. Ber. C 67.12, H 6.13, N 3.41. Gef. C 67.1, H 6.5, N 3.3.

Aus der ätherischen Lösung kann durch Einleiten von Chlorwasserstoff das aus Isopropylalkohol umzkrystallisierende Hydrochlorid vom Schmp. 153—154° dargestellt werden.

0.2314 g Sbst.: 0.0746 g AgCl.

C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>O<sub>6</sub>N, HCl. Ber. Cl 7.92. Gef. Cl 8.0.

Bei Versuchen, die Hydroxylgruppe mit Benzoylchlorid oder Benzoesäure-anhydrid zu benzoylieren, trat in reichlicher Menge ein stickstoff-freies Spaltprodukt, der Bis-benzyliden-aceton-dicarbon-säure-dimethylester vom Schmp. 134°, auf.

3.7-Dimethyl-6.8-diphenyl-9-oxo-bispidin-1.5-dicarbon-säure-dimethylester (II).

Mischt man eine warme Lösung von 19 g des Esters (I) in 300 g heißen Methanol mit 10 g 40-proz. Formaldehyd-Lösung und 5 g 33-proz. alkohol. Methylamin-Lösung, so beginnt nach einiger Zeit die Abscheidung von derben, rhombischen Krystallen. Wird am nächsten Tage filtriert, so läßt

sich durch Einengen der Mutterlauge bei Zimmer-Temperatur ein weiterer Anteil erhalten, im ganzen etwa 17 g. Die Base ist in Alkohol schwer löslich, leichter in Benzol, Äther und Aceton. Aus Methanol krystallisiert, hat sie den Schmp. 184—185°.

0.1246 g Sbst.: 0.3138 g CO<sub>2</sub>, 0.0701 g H<sub>2</sub>O. — 0.1265 g Sbst.: 7.3 ccm N (21°, 768 mm).

C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub>. Ber. C 68.77, H 6.47, N 6.42. Gef. C 68.9, H 6.3, N 6.8.

**Dihydrochlorid:** Wird in die ätherische Lösung der Base Chlorwasserstoff eingeleitet, so scheidet sich ein amorphes Salz ab, das in Wasser mit kongosaurer Reaktion sehr leicht löslich ist. Der Chlor-Gehalt beträgt bald nach der Darstellung etwa 10%. Das Salz dunstet fortwährend Chlorwasserstoff ab, wobei der Schmelzpunkt ständig steigt. Dieses Verhalten deutet darauf hin, daß die Base zwar ein Dihydrochlorid bildet, daß es aber sehr unbeständig ist.

**Monohydrochlorid:** Wird das Dihydrochlorid in wenig Aceton gelöst, so läßt sich durch Kratzen der Gefäßwand die Abscheidung des schwer löslichen Monohydrochlorids bewirken. Es wird aus verd. Alkohol umkrystallisiert und schmilzt bei 191—192° unt. Zers. In Wasser ist es fast unlöslich, geht aber auf Zusatz von Salzsäure sofort in Lösung.

0.2036 g Sbst.: 0.0642 g AgCl (Carius).

C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub>·HCl. Ber. Cl 7.50. Gef. Cl 7.8.

Die Einwirkung von Methyljodid führt nicht zu einem normalen Jodmethylat, vielmehr findet leicht weitgehender Zerfall statt. Erhitzt man 2 g Base, 10 g Methanol und 5 g Methyljodid 8 Stdn. auf 90°, so entstehen Kohlendioxyd, reichlich Benzaldehyd, Tetramethylen-ammoniumjodid und jodwasserstoffsäures Trimethylamin.

### 3-Methyl-7-allyl-6.8-diphenyl-9-oxo-bispidin-1.5-dicarbonsäure-dimethylester (IIa).

Zu einer heißen Lösung von 19 g Ester (I) in 300 g Methanol fügt man 10 g 40-proz. Formaldehyd-Lösung und 3 g Allylamin. Nach einiger Zeit beginnt die Abscheidung von langen, prismatischen Krystallen. Die aus Methanol umgelöste, in verd. Säuren leicht lösliche Base besitzt den Schmp. 171°. Sie ist in den üblichen organischen Solvenzien leicht löslich. Ausbeute 75% d. Th.

0.1300 g Sbst.: 0.3350 g CO<sub>2</sub>, 0.0745 g H<sub>2</sub>O. — 0.1434 g Sbst.: 7.8 ccm N (20°, 757 mm).

C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub>N<sub>2</sub>. Ber. C 70.09, H 6.54, N 6.06. Gef. C 70.3, H 6.4, N 6.3.

### 3-Allyl-7-methyl-6.8-diphenyl-9-oxo-bispidin-1.5-dicarbonsäure-dimethylester (IIb).

Man löst 2 g Ester (Ia) in etwa 50 ccm Aceton, gibt 2 g 40-proz. Formaldehyd-Lösung und 1 g 33-proz. Methylamin-Lösung zu und läßt 1 Tag stehen. Der nach dem Abdestillieren des Acetons verbleibende Rückstand läßt sich, falls er nicht krystallin erstarrt, mit wenig Alkohol zum Zerfall bringen; die so erhaltene Base ist in verd. Säuren, in Benzol, Aceton und Äther leicht löslich. Aus Alkohol umkrystallisiert, zeigt sie den Schmp 145—146°.

0.1288 g Sbst.: 0.3302 g CO<sub>2</sub>, 0.0716 g H<sub>2</sub>O. — 0.1557 g Sbst.: 8.4 ccm N (20° 758 mm).

C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub>N<sub>2</sub>. Ber. C 70.09, H 6.54, N 6.06. Gef. C 69.9, H 6.2, N 6.3.

Hydrierung der Allylgruppe: 2 g Base werden in 10 ccm Aceton gelöst, mit 0.1 g Tierkohle und 0.5 ccm 1-proz. Palladiumchlorür-Lösung versetzt und so lange mit Wasserstoff geschüttelt, bis die nötige Menge aufgenommen ist. Der nach dem Verdunsten des Acetons verbliebende Rückstand zeigt nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol den Schmp. 169—170°.

Bromierung der Allylgruppe: Eine Lösung von 4.6 g Base in 15 ccm Chloroform wird mit einer Lösung von 1.6 g Brom in 10 ccm Chloroform versetzt. Nach 3-stdg. Stehen haben sich 4.5 g Krystalle ausgeschieden. Sie lassen sich gut aus Methanol umlösen. und schmelzen bei 178°. Sie sind in verd. Säuren und Wasser unlöslich, ziemlich schwer löslich in Äther, leicht in Benzol und Aceton.

0.1219 g Sbst.: 0.2348 g CO<sub>2</sub>, 0.0542 g H<sub>2</sub>O. — 0.1674 g Sbst.: 6.9 ccm N (18°, 760 mm). — 0.1268 g Sbst.: 0.0760 g AgBr (Carius).

C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>. Ber. C 52.08, H 4.86, N 4.50, Br 25.69. Gef. C 52.5, H 5.0, N 4.8, Br 25.5.

Die Substanz ist das normale Dibromid. Intramolekulare Alkylierung, die möglich wäre, tritt auch beim Kochen der benzolischen Lösung nicht ein.

---

### 90. Heinz Ohle und Vladimir Marecek: Vergleichende Untersuchungen über die Ring-Stabilität von Derivaten pyroider und furoider Zucker (I. Mitteil.).

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Berlin.]

(Eingegangen am 14. Januar 1930.)

Es ist für viele Fragen der Chemie der Kohlenhydrate von größter Wichtigkeit, einen Maßstab für die Ring-Stabilität der Zucker und ihrer Derivate in die Hand zu bekommen.

Bekanntlich können die freien Zucker in je 2 Formen der furoiden und pyroiden Konstitution existieren, jedoch gelingt es in den meisten Fällen nur, die eine oder andere dieser Formen in krystallisiertem Zustande abzuscheiden, und es erweist sich in der Regel als unmöglich, eine sichere Angabe darüber zu machen, ob in ihren Lösungen alle vier Ring-Isomere vorkommen, und noch viel weniger über die Mengenverhältnisse, in denen sie nach eingetretenem Gleichgewicht vorhanden sind. Das Verhältnis ihrer Gleichgewichts-Konzentrationen würde in der Tat den erwünschten, exakten Maßstab für die relative Ring-Festigkeit der einzelnen Isomeren abgeben, und wir würden somit in der Lage sein, genau bestimmen zu können, welchen Einfluß 1. die Konstitution und 2. die Konfiguration eines Zuckers auf die Stabilität dieser Ringsysteme ausübt.

Da uns aber die Natur durch zurzeit noch unüberwindlich erscheinende experimentelle Schwierigkeiten diesen einfachen Weg verriegelt hat, so bleibt nichts anderes übrig, als die Derivate der Zucker für derartige Untersuchungen heranzuziehen, und zwar speziell solche Derivate, in denen die OH-Gruppe des C-Atoms 1 der Aldosen durch Verätherung oder Veresterung geschützt ist. Diese Verbindungen zeigen bekanntlich in neutralen Lösungsmitteln keine Mutarotation mehr, können also nicht in tautomeren Formen auftreten und erleichtern damit außerordentlich die hier gestellte Aufgabe.