

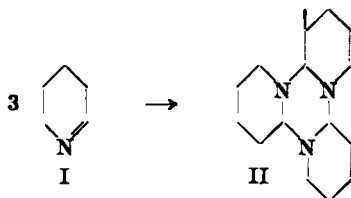
108. Clemens Schöpf, Helmut Arm und Heinrich Krimm: Das Verhalten der Trimeren des Δ^1 -Piperideins bei der Destillation*)

[Aus dem Institut für organische Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt]

(Eingegangen am 4. Juni 1951)

Das Verhalten der Trimeren des Δ^1 -Piperideins bei der Destillation ist auf eine mehr oder weniger rasche Depolymerisation durch Säurespuren zurückzuführen, bei deren Ausschluß durch Zugabe von festem Kaliumhydroxyd scharfe Siedepunkte beobachtet werden. Es wird der Mechanismus der Depolymerisation und Trimerisation sowie des Übergangs von β - in α -Tripiperidein diskutiert und ein Übergang von α - in das labile β -Tripiperidein beschrieben. Einige Verbesserungen der Darstellung des α -Tripiperideins werden mitgeteilt.

Unterwirft man das schön kristallisierte, scharf bei 61–62° schmelzende und zweifellos einheitliche, aus 3 Moll. Δ^1 -Piperidein (I) aldehydammoniakartig aufgebaute α -Tripiperidein (II) der Destillation, so beobachtet man, daß die Verbindung keinen konstanten, reproduzierbaren Siedepunkt besitzt, sondern daß sie je nach der Temperatur des Heizbades, d. h. also je nach der Geschwindigkeit der Wärmezufuhr, bei verschiedenen Temperaturen, im Wasserstrahlvakuum z. B. zwischen 130 und 220° übergetrieben werden kann. E. Lellmann und R. Schwaderer, die diese Erscheinung als erste beobachteten¹⁾, schreiben: „... es lag ... eine Base vor, welche keinen festen Siedepunkt besaß und sich, wie es schien, innerhalb gewisser Grenzen bei jeder beliebigen Temperatur destillieren ließ.“



Alle späteren Bearbeiter des α -Tripiperideins haben die Richtigkeit dieser Beobachtung bestätigt²⁾; auch wir fanden, daß α -Tripiperidein im Hochvakuum von 0.1 Torr ohne festen Siedepunkt bei Temperaturen zwischen 60 und 140° übergetrieben werden kann³⁾.

*) II. Mitteil. über Δ^1 -Piperidein und verwandte Verbindungen. Auszugsweise vorgetragen auf der Hauptversammlung der Gesellschaft Deutscher Chemiker in Frankfurt-Main 1950; vergl. das Referat Angew. Chem. **62**, 452 [1950]; I. Mitteil.: A. **559**, 1 [1947].

¹⁾ B. **22**, 1319 [1889]; die Autoren geben das obige Siedeintervall für die Destillation „im Vakuum“ an. Die nach unseren Erfahrungen zu hohen Temperaturen von „bis 220°“ müssen wohl auf Überhitzungserscheinungen beruhen.

²⁾ So beschreibt Fr. Heusler, A. **260**, 243 [1890], für sein aus Phenylidiazopiperidid erhaltenes „Isopiperidein“ die gleiche Inkonsistenz des Siedepunktes, desgl. R. Wolfenstein, B. **25**, 2782 [1892], für sein allerdings nicht reines „Piperidein“. Über die Natur dieser Präparate vergl. A. **559**, 39, 40 [1947].

³⁾ C. Schöpf, A. Komzak, F. Braun u. E. Jacobi, A. **559**, 7, 24 [1947].

Nachdem von H. Krimm zuerst beim Δ^1 -Pyrrolin und seinem Trimeren die Verhältnisse geklärt werden konnten⁴⁾, ist es nun auch beim α - und β -Tripperidein sowie beim Isotripperidein gelungen, die chemischen Komplikationen aufzuklären, die das anomale Verhalten bei der Destillation bewirken. Es handelt sich darum, daß Säurespuren, die aus der Laboratoriumsluft oder auch aus der Glasoberfläche stammen können, zugegen sein müssen, damit das anomale Siedeverhalten beobachtet wird. Schließt man bei der Destillation von α -Tripperidein durch Zusatz von festem gepulvertem Kaliumhydroxyd jede Spur von Säure aus, so siedet es völlig konstant bei 128–130°/0.1 Torr bzw. 184–186°/12 Torr, also bei Temperaturen, die seinem Molekulargewicht entsprechen. Das Destillat erstarrt sofort wieder zu reinem α -Tripperidein. Setzt man andererseits absichtlich etwas Säure, z.B. Kaliumhydrogensulfat, selbstverständlich in einer zur Neutralisation aller Stickstoffatome unzureichenden Menge zu, so destilliert nunmehr das eingesetzte Material mit einem viel niedrigeren Siedepunkt, nämlich bei 135–138°/760 Torr über. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß das der Siedepunkt des monomeren Δ^1 -Piperideins (I) ist. Unter der Einwirkung der Säure tritt also beim Destillieren eine Aufspaltung zum Monomeren ein, das sich allerdings im Destillat rasch wieder trimerisiert. Kühlt man das beim Destillieren unter Zusatz von Kaliumhydrogensulfat erhaltene Destillat gut, so daß die Polymerisationswärme rasch abgeführt wird, so erhält man aus dem überdestillierten Monomeren neben etwas α - das labile, stereoisomere β -Tripperidein⁵⁾. Dieses ist, wie wir schon früher vermutet haben, offenbar das Primärprodukt der Trimerisation des Δ^1 -Piperideins; es geht allerdings, wie bereits beschrieben, äußerst leicht in α -Tripperidein über⁵⁾.

Der bei der Destillation des α -Tripperideins bei Gegenwart von Kaliumhydrogensulfat beobachtete Siedepunkt dürfte gegenüber dem wahren Siedepunkt des monomeren Δ^1 -Piperideins aus zwei Gründen etwas zu hoch liegen: einmal muß auch bei Zusatz von Kaliumhydrogensulfat das α -Tripperidein verhältnismäßig hoch — auf 220° Badtemperatur — erhitzt werden, damit eine einigermaßen rasche Destillation erfolgt, so daß eine Überhitzung des Dampfes kaum vermeidbar sein dürfte. Dann könnte sich das Monomere möglicherweise aber auch schon am Thermometer z.Tl. wieder trimerisieren. Die dabei freiwerdende Wärme könnte gleichfalls einen höheren Siedepunkt vortäuschen als dem Monomeren tatsächlich entspricht.

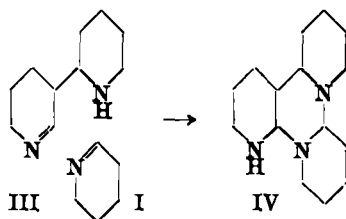
β -Tripperidein verhält sich bei der Destillation ganz analog wie das α -Tripperidein. Destilliert man es unter Zusatz von festem, gepulvertem Kaliumhydroxyd, so geht es konstant und reproduzierbar bei 128–130°/0.1 Torr bzw. bei 184–186°/12 Torr, also bei den gleichen Temperaturen wie das α -Tripperidein, über. Das Destillat erstarrt in beiden Fällen beim Anreiben sofort zu β -Tripperidein vom unveränderten Schmelzpunkt. Eine Umwandlung in α -Tripperidein, die sonst so leicht, z.B. schon beim Aufbewahren oder beim Umkristallisieren, eintritt⁵⁾, ist hier trotz der verhältnismäßig hohen Temperatur bei der Destillation auch nicht spurenweise zu beobachten.

Diese Feststellungen erklären nun die merkwürdigen Erscheinungen, die auftreten, wenn man α - oder β -Tripperidein in üblicher Weise destilliert.

⁴⁾ H. Krimm, Dissertat., Techn. Hochschule, Darmstadt, 1950; die Ergebnisse dieser Arbeit werden später veröffentlicht. ⁵⁾ A. 559, 12 [1947].

Der Siedepunkt, den man dann beobachtet, ist offenbar abhängig von der Säuremenge, die zufällig eingeschleppt wurde, und die die Depolymerisation bewirkt. Bei Anwesenheit von geringen Säuremengen ist die Geschwindigkeit der Depolymerisation gering. Da man aber bei der Destillation immer so hoch erhitzt, daß eine einigermaßen rasche Destillation erfolgt, so muß man bei Anwesenheit von nur geringen Säuremengen angesichts der geringen Geschwindigkeit der Depolymerisation hoch erhitzen, um die Entwicklung einer bestimmten Menge des Monomeren pro Zeiteinheit zu erreichen. Dabei wird der Dampf stärker überhitzt als bei Gegenwart etwas größerer Säuremengen, die eine ebenso rasche Depolymerisation und damit Destillation schon bei wesentlich niedrigeren Temperaturen und so eine geringere Überhitzung des überdestillierenden Monomeren bewirken. Bei Ausschluß jeder Spur von Säure durch Alkalizusatz sind α - und β -Tripiperidein, wie bereits erwähnt, thermisch bis zu Badtemperaturen von 200° völlig beständig.

Auch das bei 97–98° schmelzende, aus 1 Mol. Tetrahydro-anabasin (III) und 1 Mol. Δ^1 -Piperidein (I) aldehydammoniakartig aufgebaute Isotripiperidein (IV) zeigt bei der üblichen Destillation im Wasserstrahl- oder Hochvakuum keinen konstanten Siedepunkt. Wir konnten es bei 15 Torr zwischen 100 und 190°, bei 0.06 Torr zwischen 100 und 150° übertreiben⁶⁾.



Auch hier verschwindet dieses anomale Verhalten aber sofort, wenn bei der Destillation etwas gepulvertes, festes Kaliumhydroxyd zugesetzt wird. Isotripiperidein siedet dann völlig konstant bei 130–134°/0.1 Torr bzw. bei 186–190°/12 Torr, also bei nur wenig höheren Temperaturen als α - und β -Tripiperidein. Das Destillat erstarrt auch hier sehr rasch zu Kristallen von unverändertem Schmelzpunkt. Setzt man dagegen bei der Destillation etwas Kaliumhydrogensulfat zu, so gehen bei nicht zu rascher Destillation zwischen 140 und 150°/756 Torr 80% des eingesetzten Isotripiperideins als Öl über, das nach dem Ergebnis der Kondensation mit *o*-Amino-benzaldehyd zu 99% Δ^1 -Piperidein-Reste und nur zu 1% Tetrahydro-anabasin enthält. Da Isotripiperidein aus 33.3 Gewichtsprozent Δ^1 -Piperidein und 66.7 Gewichtsprozent Tetrahydro-anabasin aufgebaut ist, so bedeutet dieses Ergebnis, daß nicht nur die im Isotripiperidein vorhandenen Aldehydammoniak-Gruppierungen aufgespalten werden, sondern daß auch das in ihm enthaltene Tetrahydro-anabasin in Δ^1 -Piperidein zerfällt. Die Aldim-Kondensation⁷⁾ von Δ^1 -Piperidein zu

⁶⁾ A. 559, 33 [1947].

⁷⁾ Entsprechend einem Vorschlag von Hrn. Prof. B. Eistert bezeichnen wir eine Aldol-Kondensation, bei der eine C=N-Doppelbindung eine Verbindung mit reaktionsfähigem Wasserstoff anlagert, als „Aldim-Kondensation“ und die der Aldol-Spaltung entsprechende Reaktion als „Aldim-Spaltung“.

Tetrahydro-anabasin ist also unter diesen Bedingungen rückläufig im Sinne einer Aldim-Spaltung, für die wir früher bereits Beispiele beigebracht haben⁹⁾.

Ein geringer Teil des Tetrahydro-anabasins wird bei der Destillation unverändert mitgerissen. Destilliert man in Gegenwart von Kaliumhydrogensulfat sehr rasch, so tritt die Aldim-Spaltung des Tetrahydro-anabasins zurück, und man erhält ein in einem größeren Intervall siedendes Destillat, das nach dem Ergebnis der Kondensation mit *o*-Aminobenzaldehyd nur zu 40–45% aus Δ^1 -Piperidein, im übrigen aber aus Tetrahydro-anabasin besteht. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß das Tetrahydro-anabasin das primäre Spaltstück der Depolymerisation des Isotripiperideins ist. Denn würde Isotripiperidein zunächst in 3 Moll. Δ^1 -Piperidein zerfallen und wäre das Tetrahydro-anabasin das Ergebnis einer Aldim-Kondensation von 2 Moll. Δ^1 -Piperidein, so wäre nicht einzusehen, warum bei der Destillation des α -Tripiperideins bei Gegenwart von Kaliumhydrogensulfat die Tetrahydro-anabasin-Bildung ausbleibt.

Im Gegensatz zu α - und β -Tripiperidein, die entsprechend der Formel I nur tertiäre Stickstoffatome enthalten, als Basen also keinen Wasserstoff am Stickstoff tragen, enthält das Isotripiperidein (IV) ein sekundäres Stickstoffatom in der Aldehydammoniak-Gruppierung --NH--CH--N< . Bemerkenswert ist, daß diese Atom-Gruppierung bei der Destillation in Gegenwart von Kaliumhydroxyd nicht analog dem Zerfall eines Halbacetals aufgeht zu $\text{--N=CH--} + \text{HN<}$ und so über eine Zwischenstufe, die VIIIa analog zu formulieren wäre, aber kein Wasserstoffatom an dem doppelt gebundenen Stickstoff trägt, durch nochmaligen analogen Zerfall eine Aufspaltung in Δ^1 -Piperidein (I) und Tetrahydro-anabasin (III) bewirkt. Isotripiperidein ist vielmehr bei Gegenwart von Kaliumhydroxyd bis zu einer Badtemperatur von 210° thermisch beständig. Auch hier tritt thermischer Zerfall offensichtlich erst nach vorheriger Anlagerung eines Protons ein.

Für den Reaktionsmechanismus der thermischen Depolymerisation zunächst des α - und β -Tripiperideins kann man zwei Vorstellungen entwickeln, von denen die erste als wesentlichen Schritt nur Elektronenverschiebungen annimmt⁹⁾, während eine zweite außer Elektronenverschiebungen die Wanderung eines Wasserstoffatoms annimmt. Beiden Theorien ist gemeinsam, daß entsprechend den experimentellen Befunden als erster Schritt des Zerfalls die Anlagerung eines Protons an ein Stickstoffatom des α - bzw. β -Tripiperideins zu IIa¹⁰⁾ formuliert wird.

Nach der ersten Annahme bewirkt das Erhitzen von IIa im Medium des überschüssigen Tripiperideins eine Elektronenverschiebung zu V, wobei das ursprünglich quartäre Stickstoffatom tertiär wird. Es bildet sich so ein neues quartäres Stickstoffatom heraus, von dem aus derselbe Vorgang sich noch einmal abspielen kann ($V \rightarrow VI + I$), wobei sich 1 Mol. monomeres Δ^1 -Piperidein (I) bildet, das abdestilliert. VI zerfällt nach demselben Prinzip nochmals in I und Ia, welch letzteres sein Proton an ein neues Molekül α -Tripiperidein abgibt, worauf der Prozeß von neuem beginnt.

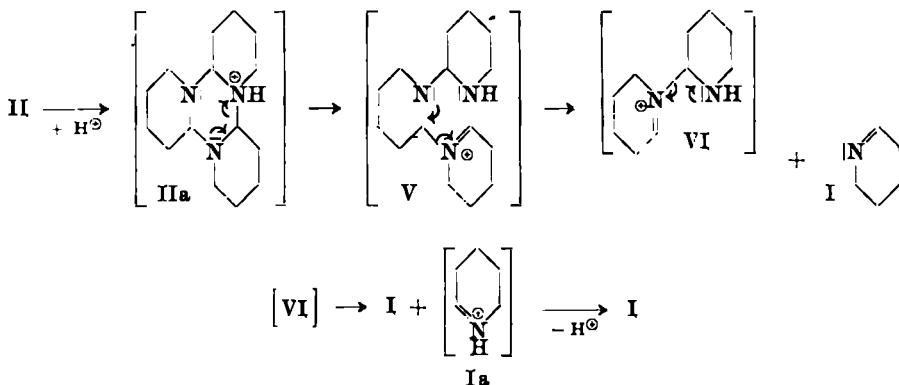
Um 1 Mol. Tripiperidein zum Zerfall in 3 Moll. Δ^1 -Piperidein zu bringen, ist nach dieser Annahme die Anlagerung von nur einem Proton erforderlich. Es behält seinen

⁹⁾ A. 559, 20 [1947].

⁹⁾ Wir verdanken diese Theorie einer Diskussion mit Hrn. Prof. B. Eistert.

¹⁰⁾ Formeln, die sich von einer anderen nur durch ein Mehr von einem Wasserstoffatom und einer positiven Ladung unterscheiden, tragen die Nummer der ersten Formel mit dem Index a. Ionen sind immer in eckige Klammern gesetzt; in Klammern stehende Verbindungen sind als Ionen natürlich nicht destillierbar.

Platz beim Zerfall bei; nur die positive Ladung wandert entsprechend der Elektronenverschiebung von Stickstoff- zu Stickstoff-Atom.



Eine zweite Möglichkeit der Deutung der Depolymerisation des α - und β -Triperideins besteht in der Annahme, daß der wesentliche Schritt der Depolymerisation in einer Wanderung eines Wasserstoffatoms vom Stickstoff an das nächste Stickstoffatom besteht, wobei die treibende Kraft die Abstoßung des Protons vom positiv geladenen Stickstoff in IIa sein würde. Nach dieser Annahme würde IIa in etwas anderer Weise als bei der ersten Annahme aufgehen¹¹⁾. Man erkennt aber leicht, daß das nach diesem Prinzip entstehende erste Zwischenprodukt (V) identisch ist mit dem, das auch nach der ersten Annahme aus IIa zunächst entsteht. Während aber nach der ersten Annahme V nach demselben Prinzip, das zu seiner Bildung geführt hat, weiter zerfallen kann, erscheint dies nach der zweiten Annahme fraglich. Das Stickstoffatom, das den „wandernden“ Wasserstoff in V trägt, besitzt nämlich keine positive Ladung. Wir wissen aber aus dem Verhalten des Isotripiperideins bei der Destillation unter Zusatz von festem Kaliumhydroxyd, daß das Vorhandensein der auch in V vorliegenden Atom-Gruppierung $-\text{NH}-\text{C}-\text{N}<$ allein noch nicht genügt, um einen thermischen Zerfall an dieser Stelle einzuleiten. Hält man also an der zweiten Annahme fest, daß der Zerfall als wesentlichen Schritt eine Wasserstoffwanderung in sich schließt, dann muß man annehmen, daß V noch einmal ein Proton anlagert zu Va, das nun in völliger Analogie zur ersten Stufe des Zerfalls in Ia und VI übergeht. Letzteres muß nach der zweiten Hypothese aus den erwähnten Gründen nochmals ein Proton anlagern, das es dem gerade abgespaltenen, räumlich noch in nächster Nähe befindlichen Ion Ia entnehmen kann. Dadurch würde monomeres Δ^1 -Piperidein (I) und VIa gebildet, das in 2 Moll. Ia zerfallen würde, von denen jedes unter Bildung des herausdestillierenden monomeren Δ^1 -Piperideins ein Proton an unverändertes Tripiperidein oder an ein Zwischenprodukt abgeben würde, das noch ein Proton aufnehmen kann.

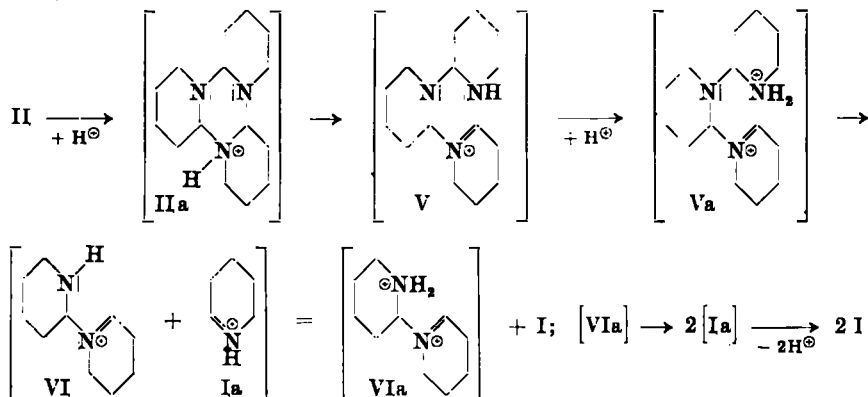
Nach dieser zweiten Hypothese würde demnach bei jedem Schritt ein Wasserstoffatom wandern, während die positive Ladung ihren Sitz beibehalten würde. Um 1 Mol. Tripiperidein zum Zerfall zu bringen, müßte von außen zweimal ein Proton herangeführt werden.

Wenn diese zweite, zunächst komplizierter erscheinende Hypothese richtig ist, dann würde das eine interessante Analogie zur Depolymerisation des dem α - und β -Triperidein analog gebauten¹²⁾ Paraldehyds bedeuten. Für die Depolymerisation des letzteren

¹¹⁾ Die Wanderung des Wasserstoffatoms an das zweite, in analoger Entfernung befindliche N-Atom würde nur zur vorübergehenden Aufspaltung des linken Piperidinrings in IIa, nicht aber zum Zerfall des Moleküls führen.

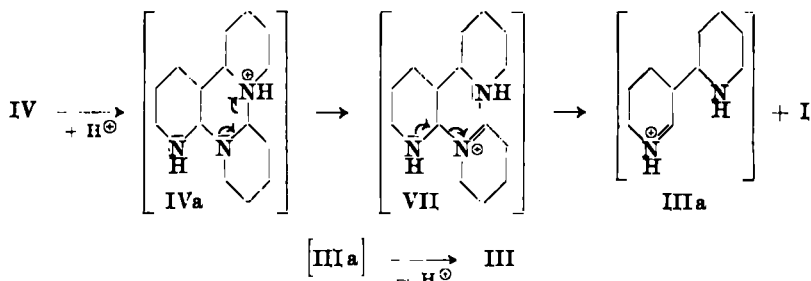
¹²⁾ Vergl. A. 559, 17 [1947].

durch Säuren in nicht wäßrigen Lösungsmitteln haben R. P. Bell, O. M. Lidwell und M. W. Vaughan-Jackson aus kinetischen Messungen geschlossen, daß zwei Protonen an 1 Mol. Paraldehyd angelagert werden müssen, damit es in 3 Moll. Acetaldehyd zerfällt¹³⁾.



Für den Reaktionsmechanismus der thermischen Depolymerisation des Isotripiperideins, von der zunächst nur die Stufe des primären Zerfalls in Δ^1 -Piperidein und Tetrahydro-anabasin besprochen werden soll, gibt es grundsätzlich gleichfalls die beiden für die Aufspaltung des α - und β -Tripiperideins diskutierten Möglichkeiten.

Nach der ersten Hypothese würde die Aufspaltung ausgehen von einem Anlagerungsprodukt eines Protons an Isotripiperidein von der Formel IVa. Der Übergang von IVa über VII in monomeres Δ^1 -Piperidein (I) und Tetrahydro-anabasin (III) ist ohne weiteres in Analogie zu den Übergängen von IIa in V und VI verständlich.

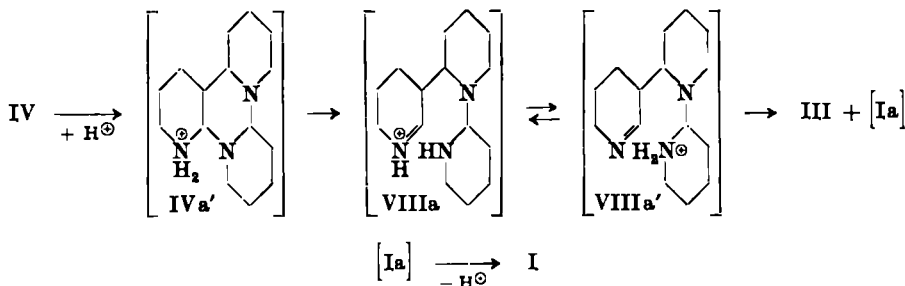


Nach der zweiten Hypothese sollte auch beim Zerfall des Isotripiperideins die Wanderung eines Wasserstoffatoms den wesentlichen Schritt darstellen. In diesem Fall müßte die Depolymerisation von dem Anlagerungsprodukt eines Protons an Isotripiperidein der Formel IVa' ihren Ausgang nehmen¹⁴⁾. IVa' müßte dann in Analogie zum Zerfall von

¹³⁾ Journ. chem. Soc. London 1936, 1792.

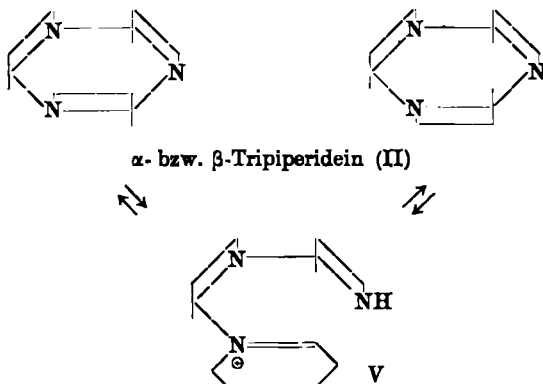
¹⁴⁾ Die Formel IVa' unterscheidet sich von IVa nur dadurch, daß in ihr das Proton und damit die positive Ladung an einem anderen N-Atom sitzt. Da aber alle drei N-Atome um das Proton konkurrieren können, so daß Gleichgewichte zwischen den drei theoretisch möglichen Anlagerungsprodukten eines Protons an Isotripiperidein vorliegen müssen, so darf man irgendeines der drei möglichen Anlagerungsprodukte, von denen in IVa und IVa' zwei formuliert sind, als Ausgangsverbindung in Betracht ziehen.

IIa unter Wasserstoffwanderung aufgehen zu VIIIa. In diesem ersten Zwischenprodukt, das hier das Salz einer tertiären Base ist¹⁵⁾, kann das Proton intramolekular an den sekundären Stickstoff abgegeben werden zu VIIIa', das wiederum die zum Zerfall bereite Atomgruppierung trägt, die unter Wasserstoffwanderung aufgeht zu den primären Spaltstücken des Isotripiperideins, dem Tetrahydro-anabasin (III) und Δ^1 -Piperidein, das zunächst als Salz (Ia) vorliegend, schließlich sein Proton an ein neues Molekül Isotripiperidein abgibt.



Die Frage, nach welchem Reaktionsmechanismus bei der Destillation bei Gegenwart von Säurespuren der weitere Zerfall des primär entstandenen Tetrahydro-anabasins in 2 Moll. Δ^1 -Piperidein erfolgt, wird in einer späteren Arbeit über die Bildung von Tetrahydro-anabasin aus Δ^1 -Piperidein behandelt werden.

In engem Zusammenhang mit der Aufspaltung des α -Tripiperideins in Gegenwart von Säurespuren steht die Umlagerung des labilen β -Tripiperideins in das stabile stereoisomere α -Tripiperidein⁵⁾. Da β -Tripiperidein beim Erhitzen bei Gegenwart von gepulvertem Kaliumhydroxyd unverändert bleibt, handelt es sich offenbar auch bei dieser Umlagerung um eine Katalyse durch Säurespuren. β -Tripiperidein unterscheidet sich vom α -Tripiperidein nur durch die Konfiguration an einem der drei Kohlenstoffatome des Hexahydrotriazin-Rings.



Rings. Wird dieses Kohlenstoffatom von der Aufspaltung zu dem ersten Zwischenprodukt der Depolymerisation (V) betroffen, so verschwindet, wie die vorstehende schematisierte Stereoformel zeigt, in V der Unterschied zwischen α - und β -Tripiperidein, und die Rückbildung des Hexahydrotriazin-Rings

¹⁵⁾ In V, dem ersten Zwischenprodukt des Zerfalls des α -Tripiperideins, liegt im Gegensatz dazu ein quartäres Salz vor.

(V \rightarrow IIa \rightarrow II) kann von der ursprünglichen Konfiguration des labilen β - zu der des stabilen α -Tripiperideins führen. Die Aufspaltung des Hexahydrotriazin-Rings an einer Stelle und seine Rückbildung tritt dabei schon bei Zimmertemperatur ein.

Welche Konfiguration dem α - und welche dem β -Tripiperidein zukommt, ist noch ungeklärt. Stehen im labilen β -Tripiperidein entsprechend der ersten der vorstehenden schematisierten Stereoformeln alle drei Piperidin-Ringe auf derselben Seite des Hexahydrotriazin-Rings, so kann jede Anlagerung eines Protons an irgendeines der drei gleichwertigen Stickstoffatome unter Aufgehen des Hexahydrotriazin-Rings zu V zur Umlagerung führen. Kommt dem β -Tripiperidein aber die zweite der vorstehenden Stereoformeln zu, in der zwei Piperidin-Ringe auf der einen, der dritte aber auf der entgegengesetzten Seite des Hexahydrotriazin-Rests liegen, dann führt nur die Anlagerung an ein bestimmtes Stickstoffatom zur Umlagerung. Nach der ersten Theorie der Elektronenverschiebung muß die Anlagerung an dem Stickstoffatom erfolgen, das rechts neben dem die Stereoisomerie bedingenden Kohlenstoffatom steht. Nach der zweiten Theorie der Wasserstoffwanderung muß die Anlagerung an dem unteren Stickstoffatom erfolgen, das dem Piperidin-Ring angehört, der nach der entgegengesetzten Seite gerichtet ist wie die beiden anderen.

Auch über die Trimerisation des monomeren Δ^1 -Piperideins zum α - bzw. β -Tripiperidein¹⁶⁾ kann man sich nun bestimmtere Vorstellungen machen. Da bei Abwesenheit von Protonen eine Trimerisation nur durch einen äußerst unwahrscheinlichen Dreierstoß zustandekommen kann, so dürfte auch hier der Prozeß mit der Anlagerung eines Protons an den Stickstoff des Monomeren zu Ia beginnen. Dieses Ion kann sich dann an die Doppelbindung eines zweiten Moleküls des Monomeren zu VI anlagern, das nochmals in gleicher Weise sich an ein drittes Mol des Monomeren zu V anlagert, das nun den Ring zu IIa schließt, womit die Trimerisation beendet ist. Es erscheint uns durchaus möglich, daß die Trimerisation einen etwas anderen Weg einschlägt, als die oben eingehend diskutierte Depolymerisation beim Erhitzen. Nach dem Verhalten des Δ^1 -Piperideins, das bei Zimmertemperatur als Monomeres (I) nicht zu erhalten ist, dürften die geringsten Spuren von Protonendonatoren, also z.B. von Wasser oder auch Alkoholen, sowie die geringsten Spuren von Ansolvosäuren¹⁷⁾ genügen, um die Trimerisation auszulösen.

Es sei schließlich noch darauf hingewiesen, daß die thermische Depolymerisation des α -Tripiperideins und des Isotripiperideins, deren Reaktionsmechanismus in dieser Arbeit behandelt wurde, sich im Milieu der überschüssigen trimeren Basen abspielt. Sie ist also von vornherein nicht ohne weiteres vergleichbar mit der Aufspaltung, die bei der Salzbildung der Trimeren in wäßriger Lösung – beim α -Tripiperidein praktisch augenblicklich, beim Isotripiperidein an der ziehenden Titration erkennbar etwas langsamer – eintritt¹⁸⁾.

Im Versuchsteil sind einige wesentliche Verbesserungen der Darstellung des α -Tripiperideins aus Piperidin über das N-Chlor-piperidin beschrieben, bei deren Beachtung mit Sicherheit nur α -Tripiperidein erhalten wird.

¹⁶⁾ Das von J. N. Ivastchenko u. A. V. Kirsanov, Bull. Soc. chim. France [5] 8, 2292 [1936], für die Trimerisation des Δ^1 -Piperideins ohne nähere experimentelle Begründung angegebene Schema nimmt eine vorhergehende Aufspaltung zum ω -Amino-valeraldehyd an, die unter unseren Versuchsbedingungen natürlich nicht möglich ist.

¹⁷⁾ Auch alle übrigen hier diskutierten Aufspaltungsmechanismen lassen sich so formulieren, daß man die Anlagerung einer Ansolvosäure (z.B. von BF₃) an Stelle der Anlagerung eines Protons an ein N-Atom annimmt.

¹⁸⁾ A. 559, 19 [1947].

Beschreibung der Versuche

Zur Darstellung von α -Tripperidein¹⁹⁾

Beim Abdestillieren des Äthers vom *N*-Chlor-piperidin ist es zweckmäßig, eine kleine Kolonne anzuwenden, damit möglichst wenig *N*-Chlor-piperidin mit dem Äther übergeht. Wie bereits angegeben, beläßt man zweckmäßig etwa 20% Äther im *N*-Chlor-piperidin, dessen Gehalt jodometrisch bestimmt wird.

Bei der Chlorwasserstoff-Abspaltung ist darauf zu achten, daß immer überschüss. Alkali vorhanden ist. Wird nämlich etwa pH 9–10 erreicht, so tritt sehr rasch, wie wir in einer späteren Arbeit genauer beschreiben werden, eine Umwandlung von α -Tripperidein in Isotripperidein ein. Damit beim Zutropfen des *N*-Chlor-piperidins auch nicht lokal an einigen Stellen vorübergehend ein Unterschub an Alkali vorliegt, muß beim Zutropfen, insbesondere bei größeren Ansätzen, intensiv gerührt werden. Die alkohol. Kalilauge muß titriert werden; das käufliche Kaliumhydroxyd ist meistens nur etwa 90-prozentig. Die Menge der alkohol. Kalilauge ist, wie früher angegeben, so zu bemessen, daß außer der für die Chlorwasserstoff-Abspaltung erforderlichen Kaliumhydroxyd-Menge ein 10-proz. Überschuß vorhanden ist. Es hat sich weiter gezeigt, daß das rohe α -Tripperidein um so heller und reiner ist, je öfter der bei der Chlorwasserstoff-Abspaltung verwandte Alkohol nach dem Abdestillieren wiederverwandt wurde. Offenbar enthielt unser käuflicher „reiner“ Alkohol Verunreinigungen, die die Dunkelfärbung des rohen α -Tripperideins bewirkten und, die durch mehrstündiges Kochen mit Kaliumhydroxyd nicht entfernt, sondern erst durch mehrfaches Erhitzen mit Kaliumhydroxyd und Abdestillieren zerstört wurden.

Beim Ausäthern des α -Tripperideins ist, wie ebenfalls bereits angegeben, noch Alkali zuzusetzen. Das rohe α -Tripperidein wird, wenn es nicht von selbst zu einem harten Kristallkuchen erstarrt, am besten zunächst unter Zusatz von etwas festem Kaliumhydroxyd im guten Hochvakuum destilliert, wobei dunkel gefärbte Verunreinigungen zurückbleiben. Lag, was manchmal der Fall war, ein Gemisch von α - und β -Tripperidein vor, dann kristallisierte das Destillat nur langsam und nicht vollständig und die Kristalle zeigten einen schlechten Schmelzpunkt. Durch einfaches Umkristallisieren aus Aceton trat aber auch in diesen Fällen eine glatte Umwandlung in α -Tripperidein ein.

Destillation von α - und β -Tripperidein sowie von Isotripperidein unter Zusatz von Kaliumhydroxyd

α -Tripperidein: 2.0 g reines, bei 61–62° schmelzendes α -Tripperidein (II) wurden unter Zusatz von 0.1 g fein gepulvertem Kaliumhydroxyd aus einem Claisen-Kölbehen destilliert; i. Hochvak. destillierte die Verbindung bei einer Badtemp. von 140–150° bei 128–130°/0.1 Torr, i. Wasserstrahlvak. bei einer Badtemp. von 190–200° bei 184–186°/12 Torr. In beiden Fällen destillierte die gesamte Menge konstant und ohne Rückstand über; die Destillate kristallisierten beim Reiben sofort zu einer harten Kristallmasse vom Schmp. 61–62° durch.

β -Tripperidein: 2.0 g, bei 68–70° schmelzendes, also nicht ganz reines²⁰⁾ β -Tripperidein (II) wurden wie vorstehend unter Zusatz von 0.1 g fein gepulvertem Kaliumhydroxyd destilliert. Es wurden bei gleichen Badtemperaturen die gleichen Siedepunkte wie beim α -Tripperidein beobachtet. Auch hier ging jeweils die gesamte Menge konstant und ohne Rückstand über. Die Destillate kristallisierten beim Anreiben sofort zu einer harten Kristallmasse von unverändertem Schmp. 68–70° durch.

Isotripperidein: 2.0 g reines, bei 97–98° schmelzendes Isotripperidein (IV) wurden wie vorstehend unter Zusatz von 0.1 g fein gepulvertem Kaliumhydroxyd destilliert; i. Hochvak. destillierte die Verbindung bei einer Badtemperatur von 140–150° bei 130–134°/0.1 Torr, i. Wasserstrahlvak. bei einer Badtemp. von 200–210° bei 186–190°/12 Torr. Auch hier ging jeweils die gesamte Menge konstant und ohne Rückstand über; die Destillate erstarrten z.Tl. schon im Rohr des Claisen-Kölbehs zu einer harten Kristallmasse vom unveränderten Schmp. 97–98°.

¹⁹⁾ Ergänzung zu den Vorschriften A. 559, 21–23 [1947].

²⁰⁾ Ganz reines β -Tripperidein schmilzt bei 72–74°.

Destillation von α -Tripiperidein sowie von Isotripiperidein unter Zusatz von Kaliumhydrogensulfat

β -Tripiperidein aus α -Tripiperidein: 2.0 g α -Tripiperidein wurden mit 0.1 g fein gepulvertem trockenen Kaliumhydrogensulfat (entspr. $\frac{1}{30}$ der allen Stickstoffatomen äquiv. Menge) vermischt und im Ölbad bei normalem Druck aus einem 20 ccm Claisen-Kölbechen, über dessen Destillationsrohr ein kleiner Liebig-Kühler gezogen war, destilliert. Die Vorlage wurde mit Eis gekühlt. Bei einer Badtemperatur von 200–220° gingen 1.8 g zunächst öliges Destillat zwischen 135 und 138° Innentemperatur über. Aus dem Destillat konnten nach Anreiben mit 0.9 ccm eiskaltem Aceton 1.5 g (75% d.Th.) Kristalle vom Rohschmp. 65–68° abgesaugt werden. Zur Reinigung wurde die fein gepulverte Substanz in 2 ccm siedendes Aceton eingetragen, die Lösung sofort ohne weiteres Erwärmen abgesaugt und in einer Kältemischung gekühlt. Es kristallisierte β -Tripiperidein vom Schmp. 68–70°, das mit α -Tripiperidein und Isotripiperidein eine starke Schmelzpunktsniedrigung gab.

Bei einer zweiten, unter den gleichen Bedingungen durchgeführten Destillation wurde das noch ölige Destillat in der früher beschriebenen Weise²¹⁾ sofort bei p_H 4.6 mit *o*-Aminobenzaldehyd kondensiert. Die Fällung der Kondensationslösung mit Pikrinsäure ergab 98% d.Th. an reinem rotem 2.3-Tetramethylen-1.2-dihydro-chinazolinium-pikrat vom Schmp. 167–170°. Das Pikrat war in Methanol leicht ohne Rückstand löslich; es enthielt also kein schwerlösliches Pikrat des Kondensationsprodukts mit Tetrahydro-anabasin.

Destilliert man α -Tripiperidein in gleicher Weise nur mit einem Luftkühler in eine ungekühlte Vorlage, führt also die freiwerdende Kondensations- und Polymerisationswärme nicht rasch ab, so erhält man ein unscharf bei 40–50° schmelzendes Gemisch von α - und β -Tripiperidein.

Isotripiperidein: 1.) 4.0 g reines, bei 97–98° schmelzendes Isotripiperidein wurden mit 0.2 g (entspr. $\frac{1}{30}$ der allen Stickstoffatomen äquiv. Menge) fein gepulvertem Kaliumhydrogensulfat vermischt und aus einem Claisen-Kölbechen von 20 ccm bei normalem Druck destilliert. Bei einer Badtemp. von zunächst 210°, gegen Ende der Destillation von 230° konnten bei einer Innentemperatur von 140–150° innerhalb einer Stde. 3.2 g (80%) eines farblosen Öles überdestilliert werden, dessen Kondensation mit *o*-Aminobenzaldehyd bei p_H 4.6, Ausfällung als Pikrat und Trennung mit Methanol²¹⁾ zeigte, daß es aus 98.8% Δ^1 -Piperidein-Resten und 1.2% Tetrahydro-anabasin-Resten bestand.

Der Destillationsrückstand (0.8 g = 20%) wurde in wenig *n*HCl gelöst und in gleicher Weise mit *o*-Aminobenzaldehyd kondensiert, wobei nur eine verhältnismäßig schwache Gelbfärbung auftrat. Die anschließende Fällung mit Pikrinsäure ergab ein amorphes, harziges Pikrat, das nicht zur Kristallisation zu bringen war.

2.) Wurden 4.0 g Isotripiperidein in derselben Weise aus einem Bad destilliert, dessen Temperatur rasch auf 240° gesteigert wurde, so gingen innerhalb von 10 Min. 1.7 g (43%) eines farblosen Öls bei einer Innentemp. von 140–150° über. Da die Innentemperatur dann anstieg, wurde die Destillation i. Wasserstrahlvak. fortgesetzt, wobei weitere 1.8 g (48%) eines zähflüssigen Öls bei einer Innentemp. von 170–195°/12 Torr. und einer Badtemp. von 200–220° übergingen.

Die erste Fraktion bestand, wie die Kondensation mit *o*-Aminobenzaldehyd zeigte, aus 1.67 g Δ^1 -Piperidein und 0.03 g Tetrahydro-anabasin. Die Kondensation einer Probe von 0.1 g der zweiten Fraktion mit *o*-Aminobenzaldehyd und Fällung der Kondensationslösung mit Pikrinsäure ergab 71% des orangeroten Pikrats des Kondensationsprodukts aus Tetrahydro-anabasin und *o*-Aminobenzaldehyd und 29% eines in Methanol leicht löslichen Pikrats, das nicht zur Kristallisation zu bringen war. Insgesamt enthielten die Destillate also 42% Δ^1 -Piperidein-Reste und 34% Tetrahydro-anabasin-Reste. Der Destillationsrückstand betrug 10% des eingesetzten Isotripiperideins.

Beim Anreiben der zweiten Fraktion mit 2 ccm Aceton konnten 0.47 g Aldotripiperidein²²⁾ vom Rohschmp. 118–120° isoliert werden, das nach dem Umkristallisieren aus Aceton bei 120–121° schmolz.

²¹⁾ A. 559, 4, 16 [1947].

²²⁾ Vergl. das Referat Angew. Chem. 62, 452 [1950], sowie C. Schöpf, H. Arm, G. Benz u. H. Krimm, Naturwiss. 38, 186 [1951]. Die ausführliche Mitteilung über Aldotripiperidein folgt später.