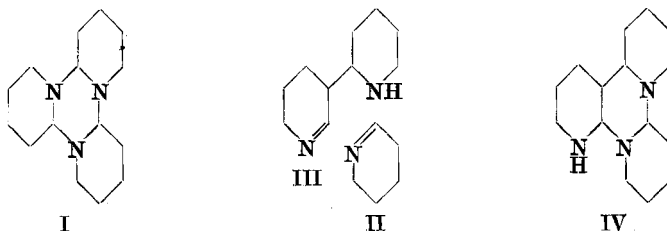


146. Clemens Schöpf, Helmut Arm und Franz Braun: Die Umlagerung von α -Tripperidein in Isotripperidein*)**)

[Aus dem Institut für organische Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt]
(Eingegangen am 10. April 1952)

α -Tripperidein lagert sich in wäßriger Lösung bei 25° und p_H 9–10 in einer raschen Reaktion 1. Ordnung fast quantitativ in das unter diesen Bedingungen tagelang beständige Isotripperidein um. Der Reaktionsmechanismus der Umlagerung wird diskutiert.

Die Konstitution des α -Tripperideins (I) und des Isotripperideins (IV), zweier Trimerer des Δ^1 -Piperideins (II), ist von uns bereits vor längerer Zeit aufgeklärt worden¹⁾. Inzwischen sind auch die Bedingungen ausgearbeitet worden, die es ermöglichen, bei der Salzsäureabspaltung aus *N*-Chlor-piperidin mit alkoholischer Kalilauge α -Tripperidein mit Sicherheit in guter Ausbeute zu erhalten²⁾. Für dessen Umwandlung in Isotripperidein stand bisher nur die Methode des Kochens von α -Tripperidein mit wenig Ammoniumchlorid in Aceton zur Verfügung¹⁾, ein Verfahren, das keine besonders guten Ausbeuten liefert.



Wir haben jetzt eine in 90-proz. Ausbeute verlaufende Umwandlung von α -Tripperidein in Isotripperidein aufgefunden, die eine bequeme Darstellung des letzteren ermöglicht. Sie besteht darin, daß man α -Tripperidein in wäßriger Lösung vom p_H 9–10 5 Stdn. bei 25° aufbewahrt. Macht man dann stark alkalisch und äthert aus, so kann man aus dem Ätherrückstand über 84 % d. Th. völlig reines Isotripperidein präparativ isolieren. Bei seiner Bildung haben sich 2 Moll. Δ^1 -Piperidein im Sinne einer Aldim-Kondensation zu Tetrahydro-anabasin (III) vereinigt, das nun mit einem dritten Mol. Δ^1 -Piperidein (II) aldehydammoniakartig zu Isotripperidein (IV) zusammentritt, das, wovon wir uns in eigenen Versuchen überzeugt haben, bei p_H 9–10 und 25° tagelang unverändert bleibt.

Wie wir bereits früher festgestellt haben, tritt das als Salz bei Zimmertemperatur bei $p_H \leq 2$ beständige Δ^1 -Piperidein, in das α -Tripperidein in saurer Lösung glatt zerfällt, im p_H -Bereich 3–12 in einer in ihrer Geschwin-

*) Meinem verehrten Lehrer Heinrich Wieland zum 75. Geburtstag in Dankbarkeit gewidmet. C. Schöpf.

**) III. Mitteilung über Δ^1 -Piperidein und verwandte Verbindungen; I. Mitteil.: A. 559, I. [1948], II. Mitteil.: B. 84, 698 [1951].

¹⁾ C. Schöpf, A. Komzak, F. Braun u. E. Jacobi, A. 559, I [1948]; dort frühere Literatur. ²⁾ C. Schöpf, H. Arm u. H. Krimm, B. 84, 698 [1951].

digkeit stark pH -abhängigen Aldim-Kondensation zu Tetrahydro-anabasin (III) zusammen³⁾ Dieses wird z.B. bei pH 7.8 in besonders rascher Reaktion in einer Ausbeute von 88 % d.Th. erhalten. Bemerkenswert ist nun, daß bei dem in der vorliegenden Arbeit angewandten schwach alkalischen pH die Aldim-Kondensation zwar noch eintritt, daß diese durch Kondensation des Reaktionsgemisches mit *o*-Amino-benzaldehyd^{1,2)} leicht quantitativ verfolgbare Reaktion aber zum Stillstand kommt, wenn rund 67 % d.Th. Tetrahydro-anabasin gebildet sind; die restlichen 33 % Δ^1 -Piperidein liegen auch nach Tagen noch unverändert vor. Das ist nur verständlich, wenn sie in der wäßrigen Lösung bei pH 9–10 in nicht reaktionsfähiger Form gebunden sind. Sie können nur im Isotripiperidein festgelegt sein, das demnach bei diesem pH und bei 25° nicht merklich in seine Komponenten zerfallen sein kann. Daß der Hexahydropyrimidin-Ring des Isotripiperideins stabiler ist als der Hexahydrotriazin-Ring des α -Tripiperideins, haben wir bereits früher beobachtet; er wird bei der Titration mit Säuren weniger rasch aufgespalten.

Überlegungen über den Reaktionsmechanismus der Isomerisierung des α -Tripiperideins zu Isotripiperidein bei pH 9–10 müssen von der folgenden Tatsache ausgehen: Die bei der Isomerisierung vor sich gehende Aldim-Kondensation von 2 Moll. Δ^1 -Piperidein zu Tetrahydro-anabasin (III) setzt voraus, daß im Ring eines der an der Kondensation beteiligten Δ^1 -Piperidein-Moleküle die CH_2 -Gruppe in β -Stellung zum Stickstoff für eine Aldol- bzw. Aldim-Kondensation reaktionsfähig wird. Wie man allgemein von Aldol-Kondensationen weiß, ist das bei gesättigten Verbindungen wie z.B. im α -Tripiperidein selbst (I) nicht der Fall; es muß sich vielmehr erst eine ungesätt-

tigte Atomgruppierung, hier also die Gruppe $-N:CH \cdot \overset{\alpha}{CH} \cdot \overset{\beta}{CH_2}-$ herausbilden. Das ist aber auf zweierlei Weise möglich: entweder zerfällt α -Tripiperidein auch noch in der schwach alkalischen Lösung zunächst vollständig in 3 Moll. Δ^1 -Piperidein, die alle die fragliche reaktionsfähige Atomgruppierung enthalten und von denen 2 die Aldim-Kondensation zu Tetrahydro-anabasin erleiden, oder es bildet sich, was, wie wir weiter unten zeigen werden, auch denkbar ist, ohne Zerfall des Moleküls des α -Tripiperideins in Bruchstücke die Gruppierung $-N:CH \cdot CH_2-$ in einem der drei Piperidein-Reste heraus.

Eine sichere Entscheidung zwischen diesen beiden Möglichkeiten läßt sich unseres Erachtens z.Zt. noch nicht fällen. Zwar haben wir festgestellt, daß die Umlagerung des α -Tripiperideins in Isotripiperidein unter unseren Versuchsbedingungen in bezug auf das α -Tripiperidein nach einer Reaktion 1. Ordnung verläuft. Diese Tatsache allein genügt aber noch nicht zur Entscheidung, da sie unter bestimmten Voraussetzungen mit beiden Möglichkeiten zu vereinbaren ist.

Nehmen wir an, daß entsprechend der ersten Möglichkeit das α -Tripiperidein zunächst vollständig in das Monomere aufgespalten wird, so dürfte dafür ein ähnlicher Reaktionsmechanismus maßgebend sein, wie er für die Aufspaltung des α -Tripiperideins in monomeres Δ^1 -Piperidein bei der Destillation diskutiert wurde²⁾.

³⁾ Vergl. das Referat Angew. Chem. 59, 29 [1947]

Dieser Zerfall erfolgt unter dem Einfluß von H-Ionen, und es wurden zwei Wege des Zerfalls in Betracht gezogen. Nach dem ersten behält das primär angelagerte Proton seinen Platz beim Zerfall des Moleküls bei; der Zerfall erfolgt ausschließlich durch Elektronenverschiebung. Nach dem zweiten Weg erfolgt der Zerfall des Moleküls unter Wanderung des angelagerten Protons; es wurde wahrscheinlich gemacht, daß, wenn dieser Reaktionstyp der richtige ist, insgesamt zwei Protonen angelagert werden müssen, um den völligen Zerfall des Trimeren herbeizuführen. Wir verwenden im folgenden nur die einfachere erste Vorstellung über den Weg des Zerfalls, ohne ihr deshalb den Vorzug vor der zweiten geben zu wollen.

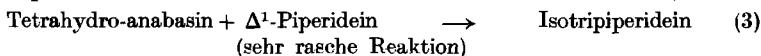
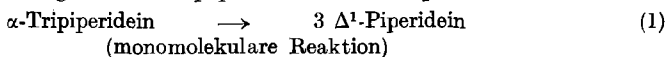
Verläuft die Aufspaltung des α -Tripperideins in wäßriger Lösung nun analog wie bei der Destillation, dann ist, da ja die H-Ionen-Konzentration konstant bleibt, für die Aufspaltung eine in Bezug auf das α -Tripperidein monomolekulare Reaktion zu erwarten. Auch wenn sich das Wasser an der Aufspaltung etwa unter primärer Bildung des Hydrats des Δ^1 -Piperideins, der tautomeren Form des δ -Amino-valeraldehyds, beteiligt, so ändert sich, da die Konzentration des Wassers praktisch konstant ist, nichts an der Reaktionsordnung.

Die zweite Phase der Reaktion, der Zusammentritt zweier Moleküle Δ^1 -Piperidein, die die zur Aldim-Kondensation erforderliche Atomgruppierung $-N:CH \cdot CH_2-$ enthalten, zu Tetrahydro-anabasin, muß eine dimolekulare Reaktion sein. Damit aber die Gesamtreaktion der Umlagerung als Reaktion 1. Ordnung abläuft, muß man annehmen, daß dieser Zusammentritt entweder außerordentlich rasch — was unwahrscheinlich ist — oder pseudomonomolekular nach einem noch nicht formulierbaren Mechanismus abläuft, so wie auch die Aldol-Kondensation des Acetaldehyds in wäßriger Lösung mit Alkali als Katalysator pseudomonomolekular verläuft⁴⁾.

Die letzte Phase der Umwandlung des α -Tripperideins, der Zusammentritt des gebildeten Tetrahydro-anabasins mit Δ^1 -Piperidein zu Isotripperidein kann als Aldehydammoniak-Bildung unmeßbar rasch erfolgen, da allgemein Aldehydammoniake in wäßriger Lösung sich außerordentlich rasch bilden.

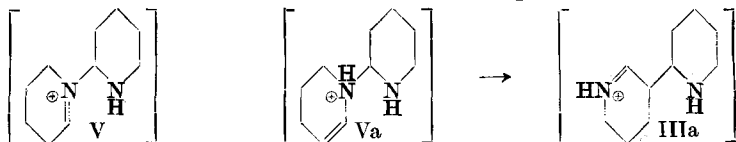
Die Kinetik der Gesamtreaktion würde dann dem nachstehenden Schema entsprechen; sie würde trotz der Annahme einer völligen Aufspaltung des α -Tripperideins monomolekular erscheinen.

Kinetik der Isotripperidein-Bildung bei Annahme einer völligen Aufspaltung von α -Tripperidein in Δ^1 -Piperidein



Nach der zweiten Möglichkeit bildet sich, wie bereits erwähnt, die Gruppierung $-N:CH \cdot CH_2-$ im Molekül des α -Tripperideins heraus, ohne daß dieses in Bruchstücke zerfällt. Das ist in folgender Weise denkbar:

⁴⁾ R. P. Bell, Journ. chem. Soc. London 1937, 1637. Von dem a.a.O. diskutierten Zwischenprodukt der untenstehenden Formel V aus eine monomolekulare Umwandlung in Tetrahydro-anabasin zu formulieren, sehen wir keine Möglichkeit, es sei denn, daß man eine unseres Erachtens analogielose Art einer Allylumlagerung der Enaminform (Va \rightarrow IIIa) annimmt, die sich natürlich auch schon an Ib abspielen könnte.



Nehmen wir wieder an, daß die Aufspaltung des α -Tripperideins im Reaktionsmedium des Wassers grundsätzlich demselben Reaktionsmechanismus folgt wie die Aufspaltung bei der Destillation im Reaktionsmedium der überschüssigen Base, so haben wir die zwei seinerzeit²⁾ diskutierten Reaktionswege, zwischen denen noch keine Entscheidung gefällt werden konnte. Bei beiden tritt als erste Phase der Aufspaltung des α -Tripperideins die Bildung von Ib ein.

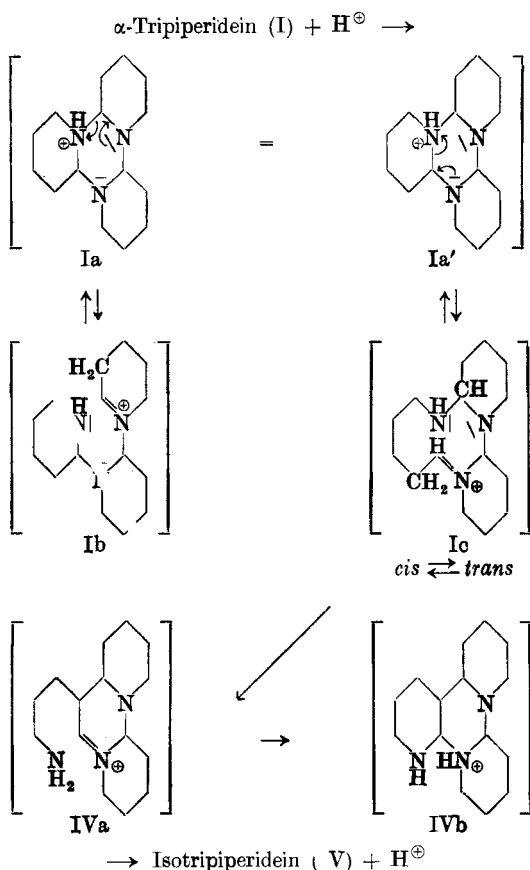
Dieses Zwischenprodukt entsteht aus dem primären Anlagerungsprodukt eines Protons an α -Tripperidein (Ia) nach der ersten, hier allein für unsere Überlegungen benutzten³⁾ Theorie durch bloße Elektronenverschiebung, wobei zunächst eine C—N-Bindung im Sinne der in Ia eingezeichneten Pfeile aufgespalten wird. Bei der Destillation muß, damit der beobachtete Zerfall in monomeres Δ^1 -Piperidein eintreten kann, die Elektronenverschiebung die in Ia angezeichnete Bindung, d.h. eine von den drei zwischen den Stickstoffatomen und den Piperidin-Ringen befindlichen C—N-Bindungen betreffen. Im so entstandenen Ib, das im übrigen wieder durch Aldehydammoniak-Bildung in Ia übergehen kann, hat sich nun bereits die für das Eintreten einer Aldim-Kondensation nötige Atomgruppierung $-N:CH\cdot CH_2-$ herausgebildet. Es ist also in Ib die ausgeschriebene CH_2 -Gruppe im obersten Piperidin-Ring zwar reaktionsfähig, sie hat aber aus räumlichen Gründen keine Möglichkeit, eine innere Aldim-Kondensation mit einer Aldehydammoniak-Gruppierung desselben Moleküls einzugehen. Eine Umwandlung in die im Isotripperidein vorliegende Tetrahydro-anabasin-Gruppierung von hier aus erscheint ohne den vorstehend diskutierten weiteren Zerfall des Moleküls unmöglich.

Nun ist aber in dem zuerst gebildeten Salz des α -Tripperideins (Ia) — von dem das Proton tragenden Stickstoffatom aus gesehen — dem am Übergang in Ib beteiligten, die Bindung nach dem linken Piperidinring vermittelnden Elektronenpaar gleichwertig das Elektronenpaar, das wiederum in einer C—N-Bindung diesem linken Piperidinring selbst angehört. Eine dem Übergang von Ia in Ib völlig analoge Elektronenverschiebung im Sinne der in Ia' (identisch mit Ia) eingezeichneten Pfeils zu Ic läßt auch in Ic die für eine Aldim-Kondensation wesentliche Atomgruppierung $-N:CH\cdot CH_2-$ entstehen, diesmal aber in einem 10-Ring, in dem eine innere Aldim-Kondensation stereochemisch von der *cis*-Konfiguration aus möglich ist.

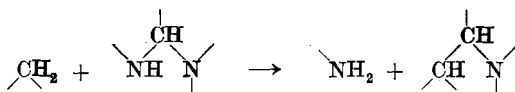
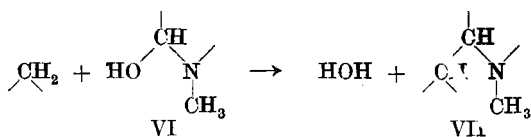
Diese Konfiguration ist entgegengesetzt der in der Formel Ic eingezeichneten sterischen Anordnung an der C:N-Doppelbindung, die wir willkürlich als *trans*-Form bezeichnen, weil in ihr die bei der angenommenen Aldim-Kondensation reagierenden Gruppen maximal voneinander entfernt sind⁴⁾. Da bei der Aufspaltung von I zu Ic die in I vorgebildete *trans*-Konfiguration zunächst entstehen dürfte, müssen wir eine Umlagerung in die *cis*-Form annehmen, in der nun die in Ic ausgeschriebene, durch die benachbarte Doppelbindung aktivierte CH_2 -Gruppe mit der von der gleichfalls in der Formel hervorgehobenen CH -Gruppe ausgehenden Aldehydammoniak-Gruppierung ebenso reagiert, wie z.B. die Pseudobasen des Hydrastinins und Kotarnins mit der Atomanordnung VI mit Verbindungen mit reaktionsfähigen

⁵⁾ Die Annahme des zweiten Reaktionsweges führt zu den gleichen Ergebnissen.

⁶⁾ Über die relative Stabilität der als *cis*- bzw. *trans*-Form bezeichneten stereoisomeren Zwischenstufen sagen unsere Bezeichnungen natürlich nichts aus.



Methylengruppen reagieren⁷⁾. Während hier die Gruppierung VI mit einer reaktionsfähigen Methylengruppe unter Abspaltung von Wasser VII liefert, reagiert in Ic die analoge Gruppierung VIII mit der einzigen reaktionsfähigen



VIII (Teilausschnitt aus Ic)

IX (Teilausschnitt aus IV.)

⁷⁾ C. Liebermann u. F. Kropf, B. **37**, 211 [1904]; C. Liebermann u. A. Glawe, B. **37**, 2738 [1904]; F. Kropf, B. **37**, 2744 [1904]; W. H. Perkin jr. u. R. Robinson, Journ. chem. Soc. London **99**, 775 [1911]; E. Hope u. R. Robinson, Journ. chem. Soc. London **99**, 1153, 2114 [1911], **103**, 361 [1913]; G. M. Robinson u. R. Robinson, Journ. chem. Soc. London **105**, 1456 [1914].

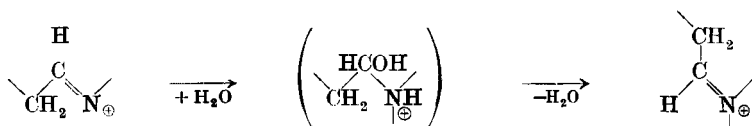
CH_2 -Gruppe des Moleküls in gleicher Weise unter einer der Wasserabspaltung analogen Aminabspaltung zu IX. Die neu entstandene Aminogruppe kann jedoch in IVa das Molekül nicht verlassen. Es bildet sich vielmehr durch innere Aldehydammoniak-Bildung ein Salz des Isotripiperideins (IVb), das durch Abgabe des Protons in dieses selbst (IV) übergeht.

Alle Reaktionen des durch die Formeln $\text{Ia}' \rightarrow \text{Ic} \rightarrow \text{IVa} \rightarrow \text{IVb}$ wiedergegebenen Schemas sind monomolekulare Umwandlungen. Die Kinetik der Gesamtreaktion muß danach auch eine monomolekulare sein, so wie es experimentell beobachtet wird.

Eine Frage bedarf noch der Erörterung: Wie wir früher fanden²⁾, besteht das bei der Destillation von α -Tripiperidein bei Gegenwart von etwas Säure erhaltene Destillat ausschließlich aus Δ^1 -Piperidein-Resten, während zu erwarten wäre, daß wenigstens etwas Tetrahydro-anabasin auftritt, wenn wirklich die Vorgänge bei der Destillation bei Gegenwart von etwas Säure mit denen bei der Umlagerung in wäßriger Lösung ohne Einschränkung vergleichbar sind. Daß kein Tetrahydro-anabasin auftritt, kann mehrere Gründe haben:

Bei der ersten Annahme einer völligen Aufspaltung von α -Tripiperidein in 3 Moll. Δ^1 -Piperidein, bei der also angenommen wird, daß eine Aufspaltung im Sinne der Formel Ic überhaupt nicht eintritt, ist leicht einzusehen, warum sich kein Tetrahydro-anabasin bildet: Das Monomere destilliert ab, bevor es Zeit findet, sich zu III zu kondensieren.

Nach der zweiten Annahme sollte aber die Verbindung Ic auch bei der Destillation sich im Gleichgewicht herausbilden. Wenn nun hier die Tetrahydro-anabasin-Bildung ausbleibt, so müssen wir zur Erklärung annehmen, daß die innere Aldim-Kondensation zu IVa von Ic unter den Bedingungen der Destillation sehr langsam verläuft. Das könnte z.B. daran liegen, daß bei der verhältnismäßig hohen Destillationstemperatur, die aus stereochemischen Gründen zum Ringschluß nicht befähigte *trans*-Form von Ic im Gleichgewicht begünstigt ist, oder auch daran, daß für die rasche Umwandlung von Ic in IVa die Mitwirkung von Wasser erforderlich ist. Dieses könnte z.B. in der Weise eingreifen, daß es durch Anlagerung und Wiederabspaltung an die C:N-Doppelbindung nach dem Schema



(Teilausschnitt aus Ic;
trans-Konfiguration)

(Teilausschnitt aus Ic;
cis-Konfiguration)

die Umlagerung der *trans*- in die *cis*-Form beschleunigt, die allein zum Übergang in IVa und damit in Isotripiperidein befähigt ist.

Das System würde in wäßriger Lösung bei 25° und pH 9–10 demnach über Ic in rascher Reaktion in IVa und IVb und damit in das unter diesen Bedingungen stabile Isotripiperidein übergehen, während bei der Destillation der reinen Base unter Zusatz von etwas Säure der Übergang von Ic in IVa so langsam erfolgen würde, daß hierbei über Ib ein vollständiger Zerfall des Moleküls zu Δ^1 -Piperidein eintritt.

Die Umwandlung von α -Tripiperidein in Isotripiperidein findet im übrigen auch noch in stärker alkalischer Lösung statt, in der ja immer noch H-Ionen vorliegen. Sie verläuft aber um so langsamer, je stärker alkalisch die Lösung ist. Während bei 25° in 60 Min. bei pH 9.1 die Umwandlung bereits quantitativ erfolgt ist, werden in der gleichen Zeit bei pH 9.7 erst 89% und bei pH 12.0 in 5 Stdn. sogar nur 5.4% umgewandelt.

Beschreibung der Versuche

Stabilität einer wäßrigen Lösung von Isotripiperidein bei pH 9.1 und 25° (Arm)

1.000 g feinst gepulvertes Isotripiperidein vom Schmp. 97–98° wurden mit 20 ccm Wasser und 40 ccm eines auf 25° erwärmten Phosphat-Zitrat-Puffers vom pH 7.8 (dargestellt durch Auflösen von 27.6 g sek. Natriumphosphat und 0.538 g Zitronensäure in 1 l Wasser) heftig geschüttelt, wobei sich die Substanz rasch löste. Das pH stellte sich auf 9.1 ein⁸⁾. Die im Bezug auf Δ^1 -Piperidein 0.2*m* Lösung wurde bei 25° im Thermostaten aufbewahrt. Zur Kondensation mit *o*-Amino-benzaldehyd wurden jeweils 6.0 ccm (entspr. 0.100 g Isotripiperidein) nach den angegebenen Zeiten entnommen.

Zur quantitativen Bestimmung des Tetrahydro-anabasin-Anteils wurden entsprechend den früheren Erfahrungen⁹⁾ 0.150 g *o*-Amino-benzaldehyd in 77.5 ccm eines Zitratpuffers vom pH 4.6 (hergestellt durch Auflösen von 14.0 g Zitronensäure und 5.40 g Natriumhydroxyd in 640 ccm Wasser) bei 40° unter heftigem Schütteln gelöst und die Lösung rasch auf 25° abgekühlt. Hierzu wurden unmittelbar nach der Entnahme die 6 ccm der Isotripiperidein-Lösung gegeben; es trat sofort ein Farbumschlag nach Orangefarot ein. Nach 24stdg. Stehenlassen im Thermostaten bei 25°, wobei das pH unverändert blieb, wurden unter Umschwenken nach und nach 0.340 g feinst gepulverte Pikrinsäure zugesetzt. Es fielen sofort die Pikrate der Dihydro-chinazolinium-Salze aus. Die Lösung blieb samt dem Niederschlag einen Tag bei Zimmertemp. und anschließend 6 Stdn. in Eis stehen. Dann wurde abgesaugt und im Exsiccator getrocknet. Die Trennung des Pikratgemisches erfolgte durch Übergießen mit der in der Tafel angegebenen Menge siedenden, wasserfreien Methanols, 5 Min. Kochen, Absaugen der heißen Lösung, Nachwaschen mit wenig kaltem und etwas heißem Methanol und Trocknen des ungelöst gebliebenen Dipikrats des Kondensationsprodukts aus Tetrahydro-anabasin und *o*-Amino-benzaldehyd, dessen Gewicht in der Spalte 4 der Tafel 1 angegeben ist.

Tafel 1. Isotripiperidein in Wasser bei 25° und pH 9.1

Zeit Stdn.	Insgesamt erhaltenes Pikratgemisch g ^{*)}	Ausge- kocht mit Methanol ccm	Dipikrat des Dihydro-chinazoli- nium-Salzes aus Tetrahydro-anabasin g	% Tetra- hydro- anabasin	Isotripi- peridein % d. Th.
1	0.4506	12	0.2804	64.1	96
2	0.4494	12	0.2786	63.5	95
3	0.4508	12	0.2788	63.5	95
6	0.4380	12	0.2780	63.4	95
24	0.4422	12	0.2768	63.2	95
48	0.4214	12	0.2698	61.4	92
72	0.4294	12	0.2694	61.4	92

^{*)} Ber. 0.4583 g für das äquimolekulare Gemisch aus dem roten 2.3-Tetramethylen-1.2-dihydro-chinazolinium-pikrat und dem orangefarbenen Dipikrat des analogen Kondensationsprodukts aus Tetrahydro-anabasin.

Die Zahlen der Spalte 5 liegen von Anfang an unter dem theoretischen Wert von 66.7% Tetrahydro-anabasin für reines Isotripiperidein, nämlich bei 64% entsprechend 96% d. Theorie. Auch in früheren Versuchen haben wir nicht mehr als 96% d. Th. des erwarteten Dipikrats gefaßt⁹⁾. Es ist in Methanol nicht völlig unlöslich und dementsprechend ist der in Methanol leicht lösliche Anteil des Pikratgemisches, der sich aus der Differenz der Spalten 2 und 4 ergibt, etwas höher, als der erwarteten Menge 2.3-Tetramethylen-1.2-dihydro-chinazolinium-pikrat entspricht.

Die nach 1 Stde. — unter Berücksichtigung der Fehlerquellen der Aufarbeitungsmethode — der angewandten Menge Isotripiperidein genau entsprechend gefundene Menge Tetrahydro-anabasin nimmt im Laufe von 24 Stdn. nur etwas mehr als 1%, im Laufe

⁸⁾ Wie alle pH-Werte dieser Arbeit mit Lyphanpapier bestimmt.

⁹⁾ A. 559, 4, 16 [1948].

von insgesamt 72 Stdn. etwas mehr als 4% des ursprünglichen Wertes ab, eine Abnahme, die durch unsere Aufarbeitungsmethode gerade nachweisbar ist. Die Bestimmung des Tetrahydro-anabasins zeigt demnach, daß Isotripiperidein nach 72stdg. Aufbewahren in wäBr. Lösung bei pH 9.1 und 25° noch zu 96% unverändert vorliegt.

Quantitative Verfolgung der Umwandlung von α -Tripiperidein in Isotripiperidein bei 25° und pH 9–10 in wäBriger Lösung (Arm, Braun)

Versuch bei pH 9.1: Der Versuchsansatz wurde mit 4.150 g α -Tripiperidein vom Schmp. 61–62° mit 83 ccm Wasser und 167 ccm des angegebenen Phosphat-Zitrat-Puffers vom pH 7.8 genau wie beim Isotripiperidein beschrieben durchgeführt (es stellte sich pH 9.1 ein), ebenso die Bestimmung des gebildeten Tetrahydro-anabasins und damit des Isotripiperideins in der in Bezug auf Δ^1 -Piperidein 0.2 m Lösung durch Kondensation mit je 0.625 g von in der entsprechenden Puffermenge gelöstem *o*-Aminobenzaldehyd in jeweils 25 ccm des Ansatzes. Die Ergebnisse sind in der Tafel 2 niedergelegt.

Tafel 2. α -Tripiperidein in Wasser bei 25° und pH 9.1

Zeit Min.	Insges. erhaltenes Pikratgemisch g ^{*)}	Ausgekocht mit Methanol ccm	Dipikrat des Dihydro-chinazolinium-Salzes aus Tetrahydro-anabasin g	Pikrat des Dihydro-chinazolinium-Salzes aus Δ^1 -Piperidein aus d. Methanol g	% Tetrahydro-anabasin	Gebildetes Isotripiperidein % d. Th.	k
10	1.908	100	0.561	1.329	30.9	46.3	0.0622
15	1.889	90	0.747	1.121	41.2	61.7	0.0639
20	1.864	80	0.869	0.982	47.8	71.8	0.0632
25	1.856	75	0.965	0.874	53.1	79.7	0.0637

^{*)} Ber. für reines 2,3-Tetramethylen-1,2-dihydro-chinazolinium-pikrat (beim ausschließlichen Vorliegen von α -Tripiperidein) 2.0788 g, für das beim Vorliegen von Isotripiperidein zu erwartende Gemisch aus äquimolekularen Mengen der Dihydro-chinazolinium-pikrate aus Δ^1 -Piperidein und Tetrahydro-anabasin 1.9049 g.

Für die Zahlen der Spalten 2–4 gelten die Bemerkungen zu den gleichen Spalten der Tafel 1. Die gebildete Menge Isotripiperidein (Spalte 7) ist aus der Spalte 4 ohne Anbringung einer Korrektur an den etwas zu niedrigen Zahlen der Spalte 4 errechnet; eine quantitative Bildung von Isotripiperidein würde 66.7% Tetrahydro-anabasin entsprechen.

In weiteren Versuchen haben wir festgestellt, daß die Ausbeute an Isotripiperidein nach 60 Min. bereits quantitativ ist. Sie ändert sich in 6 Stdn. nicht merklich; dann nimmt sie entsprechend dem schon aus der Tafel 1 ersichtlichen Verhalten des Isotripiperideins sehr langsam in analoger Weise wie dort ab.

Die Berechnung der Reaktionskonstanten erfolgte nach der Gleichung für eine Reaktion erster Ordnung ($k = -\frac{2.3}{t} \cdot \log \frac{c}{c_0}$). Als Ausgangskonzentration wurden 100% α -Tripiperidein eingesetzt; die Konzentration von α -Tripiperidein nach der Zeit *t* wurde als Differenz Ausgangskonzentration abzüglich des als Tetrahydro-anabasin erfaßten Isotripiperideins (Spalte 7 der Tafel 2) errechnet. Der so gewonnene Wert für *k* liegt etwas zu tief.

Versuch bei pH 9.7: 2.078 g feinst gepulvertes α -Tripiperidein wurden in der auf 25° vorgewärmten Mischung von 130 ccm eines Natriumhydrogencarbonat-Puffers vom pH 10.0 (dargestellt durch Eintragen einer eisgekühlten Mischung von 50 ccm 0.10*n* HCl und 75 ccm Wasser in 125 ccm eisgekühlte, wäBr., 0.1 *m* Natriumcarbonat-Lösung) und 50 ccm einer 0.5 *m* Natriumchlorid-Lösung¹⁰⁾ innerhalb von 1–2 Min. unter heftigem Schütteln gelöst. Es wurde dann mit der auf 25° erwärmten Puffer-Lösung vom pH 10 auf 250 ccm aufgefüllt, wodurch sich das pH auf 9.7 einstellte und die in Bezug

¹⁰⁾ Dieser Zusatz erfolgte nur, um die Werte der Tafel 3 mit denen der Tafel 4 in jeder Hinsicht vergleichbar zu machen.

auf Δ^1 -Piperidein 0.1 *m* Lösung bei 25° im Thermostaten aufbewahrt. Zur Kondensation mit *o*-Amino-benzaldehyd wurden jeweils 50 ccm (entspr. 0.415 g Base) mit der Pipette nach den angegebenen Zeiten entnommen und mit 0.625 g *o*-Amino-benzaldehyd analog wie oben in entsprechend mehr Puffer kondensiert. Die Ergebnisse sind in der Tafel 3 niedergelegt.

Tafel 3. α -Tripperidein in Wasser bei 25° und pH 9.7

Zeit Min.	Insges. erhaltenes Pikratgemisch g ^{*)}	Ausgekocht mit Methanol ccm	Dipikrat des Dihydro-chinazolinium-Salzes aus Tetrahydro-anabasin g	Pikrat des Dihydro-chinazolinium-Salzes aus Δ^1 -Piperidein aus d. Methanol g	% Tetrahydro-anabasin	Gebildetes Isotripperidein % d. Th.	k
15	1.965	120	0.451	1.495	24.9	37.3	0.031
30	1.924	100	0.778	1.113	42.8	64.2	0.034
45	1.914	80	0.970	0.919	53.3	80.0	0.036
60	1.909	70	1.076	0.800	59.1	88.7	0.036

^{*)} Ber. für reines 2.3-Tetramethylen-1.2-dihydro-chinazolinium-pikrat (beim ausschließlichen Vorliegen von α -Tripperidein) 2.0768 g, für das beim Vorliegen von Isotripperidein zu erwartende Gemisch aus äquimolekularen Mengen der Dihydro-chinazolinium-pikrate aus Δ^1 -Piperidein und Tetrahydro-anabasin 1.9049 g.

Für die Werte der Tafel 3 gelten die gleichen Anmerkungen wie für die Werte der Tafeln 1 und 2. Bei den Versuchen der Tafeln 2 und 3 wurde außerdem zur Kontrolle das zum Auskochen des Rohpikratgemisches benutzte Methanol zunächst in einer Kältemischung gekühlt, wobei 2.3-Tetramethylen-1.2-dihydro-chinazolinium-pikrat vom Schmp. 178–180° (Sintern ab 177°) auskristallisierte; eine weitere, wesentlich geringere Menge wurde durch Eindampfen der Methanollutterlange i. Vak. zur Trockne erhalten. Der Schmelzpunkt dieser gleichfalls durchkristallisierten Anteile lag im Durchschnitt etwas niedriger, bei 174–179°. In der Spalte 5 ist jeweils die Summe des so erhaltenen roten Pikrats angegeben.

Der Schmelzpunkt des Dipikrats des Dihydro-chinazolinium-Salzes aus Tetrahydro-anabasin lag bei 186–188° (Sintern ab 185°). Die Schmelzpunkte liegen höher als früher angegeben, da sie nicht in Schmelzpunktsröhrchen aus gewöhnlichem, sondern in solchen aus Jenaer Glas bestimmt wurden.

Daß der erste Wert für k in der Tafel 3 gegenüber dem Durchschnitt merklich zu niedrig ist, dürfte daran liegen, daß es eine gewisse Zeit (1–2 Min.) dauerte, bis das α -Tripperidein restlos gelöst war, während die Zeit vom Augenblick des Eintragens an gerechnet wurde.

Geht man bei dem vorstehenden Versuch in das noch stärker alkalische Gebiet (pH 10.2 oder 12.0), so tritt auch dann noch die Umwandlung in Isotripperidein ein, wenn auch wesentlich langsamer als bei pH 9.1 oder 9.7. Bei pH 10.2 wurden nach 5 Stdn. 63.0% Tetrahydro-anabasin, entsprechend einer mindestens 95-proz. Bildung von Isotripperidein, nach 25 Stdn. 63.1 und nach 67 Stdn. 61.2% Tetrahydro-anabasin bestimmt. Bei pH 12.0 wurden nach 5 Stdn. erst 3.6%, nach 25 Stdn. 21.4% und nach 146 Stdn. 51.1% Tetrahydro-anabasin (entspr. einer 77-proz. Bildung von Isotripperidein) bestimmt. Auch bei dem letzten Versuch wurde aus dem zur Trennung des Pikratgemisches benutzten Methanol noch krist. 2.3-Tetramethylen-1.2-dihydro-chinazolinium-pikrat erhalten, das den noch unverändert vorliegenden Δ^1 -Piperidein-Resten entstammt.

Quantitative Verfolgung der Umwandlung von zunächst in Salzsäure gelöstem α -Tripperidein in Isotripperidein bei 25° und pH 9.7 in wäßriger Lösung (Braun)

Um festzustellen, ob es für die Geschwindigkeit und den Verlauf der Reaktion etwas ausmacht, wenn das verwandte α -Tripperidein zunächst durch Lösen in Salzsäure zum Salz des Δ^1 -Piperideins depolymerisiert wird, wurde der folgende Vergleichsversuch angestellt.

2.078 g feinst gepulvertes α -Tripperidein wurden durch Eintragen in 25.0 ccm 1.0*N*HCl unter Umschwenken rasch gelöst und diese Lösung sofort in eine Mischung aus 155 ccm des im vorstehenden Abschnitt erwähnten Natriumhydrogencarbonat-Puffers von 25° eingetragen, dem zur Neutralisation der zum Lösen der Base verwandten Salzsäure 25 ccm 1.0*N*NaOH zugesetzt waren. Es wurde dann mit der Puffer-Lösung vom pH 10 auf 250 ccm aufgefüllt, wobei sich das pH 9.7 einstellte, und wie im vorhergehenden Versuch nach verschiedenen Zeiten mit *o*-Amino-benzaldehyd kondensiert. Die Ergebnisse sind in der Tafel 4 niedergelegt.

Tafel 4. α -Tripperidein, das zunächst in Salzsäure gelöst war, in Wasser bei 25° und pH 9.7

Zeit Min.	Insges. er- haltenes Pikratge- misch g	Ausge- kocht mit Methanol ccm	Dipikrat des Dihydro- chinazolini- um-Salzes aus Tetrahy- dro-anabasin g	Pikrat des Dihydro-chin- azolinium- Salzes aus Δ^1 -Piperidein aus d. Methanol g	% Tetra- hydro- anabasin	Gebilde- tes Isotri- piperidein % d.Th.	k
15	1.952	120	0.550	1.375	30.2	45.4	0.040
30	1.915	100	0.817	1.065	44.9	67.4	0.037
45	1.908	80	0.998	0.876	54.9	82.3	0.038
60	1.900	70	1.084	0.774	59.6	89.4	0.037

Das Ergebnis dieses Versuches, der in jeder Hinsicht mit dem in der Tafel 3 niedergelegten Versuch vergleichbar ist, ist, daß es praktisch keinen Unterschied ausmacht, ob das α -Tripperidein fest zu der Puffer-Lösung zugegeben (Tafel 3) oder zunächst — unter Depolymerisation — in der äquiv. Menge Salzsäure gelöst wird (Tafel 4). Es stellt sich anscheinend in beiden Fällen unmeßbar rasch das gleiche System ein. Wenn die im theoretischen Teil diskutierte monomolekulare Umwandlung des α -Tripperideins zutrifft, dann muß das Ergebnis so gedeutet werden, daß beim Eingießen der salzsauren Lösung in eine alkalische Puffer-Lösung das Δ^1 -Piperidein sich so rasch wieder zum α -Tripperidein trimerisiert, daß die Geschwindigkeit der Umwandlung in Isotripperidein nur durch die Umwandlung des α -Tripperideins bestimmt wird.

Präparative Darstellung von Isotripperidein aus α -Tripperidein (Arm)¹¹⁾

Da die völlige Reinigung von α -Tripperidein verlustreich ist, weil die Verbindung sich in Aceton relativ leicht löst, haben wir für die präparative Umwandlung in Isotripperidein ein nicht so sorgfältig bis zur Schmelzpunktskonstanz gereinigtes Präparat verwandt wie für die vorstehenden Messungen. Das nach C. Schöpf, H. Arm und H. Krimm²⁾ dargestellte rohe α -Tripperidein war zweimal aus Aceton umkristallisiert worden und schmolz bereits bei 56° (Sintern ab 52°)¹²⁾.

50.0 g dieses fein gepulverten Präparats werden unter heftigem Schütteln rasch in 2 l einer *m*/₁₀ Phosphatpuffer-Lösung vom pH 7.8 und 25° eingetragen und durch Schütteln in Lösung gebracht; das pH der Lösung steigt auf 9.1. Man hält 5 Stdn. im Thermostaten bei 25°, sättigt dann unter Eiskühlung mit Kaliumcarbonat und äthert erschöpfend aus. Der Ätherrückstand (47.5 g = 95.0% d.Th.) erstarrt zu Kristallen, die bei 86 bis 88° schmelzen (Sintern ab 80°). Durch Umkristallisieren aus Aceton werden 35.2,

¹¹⁾ Der hier geschilderte Versuch wurde von cand. chem. H. Koop durchgeführt.

¹²⁾ Wir haben neuerdings mehrfach beobachtet, daß der Schmelzpunkt so gewonnener Präparate von α -Tripperidein nicht rasch auf den konstanten Wert 61–62° zu bringen war. Vermutlich lag in diesen Fällen neben dem α - auch das stereoisomere β -Tripperidein vor, das, wohl wegen der Abwesenheit von Säurespuren (vergl. 2)), sich beim Umkristallisieren nicht spontan in die α -Verbindung umwandelte.

beim Stehen der Mutterlauge über Nacht weitere 3.6 g Isotripiperidein vom scharfen Schmp. 97–98° erhalten, die jeweils abgesaugt und mit 10 ccm eiskaltem Aceton nachgewaschen werden. Die Mutterlauge wird in der Form aufgearbeitet, daß man auf dem Wasserbad auf $\frac{1}{3}$ eindampft, bei 0° kristallisieren läßt, absaugt, mit wenig kaltem Aceton nachwäscht, mit dem Filtrat die Operation nochmals wiederholt, schließlich völlig eindampft, mit 1 ccm Aceton anreibt, absaugt und auch diese Operation mit dem Filtrat noch einmal wiederholt. Es werden so zusätzlich zu den zuerst auskristallisierten 35.2 + 3.6 g weitere 1.0, 0.8, 0.7 und 0.4 g, insgesamt also 41.7 g (83.4% d.Th.) Isotripiperidein jeweils vom scharfen Schmp. 97–98° erhalten. Die letzte Mutterlauge hinterläßt nach dem Eindampfen ein zähes Öl, das nicht mehr kristallisiert. Es enthält neben etwaigen Verunreinigungen des verwandten α -Tripiperideins und noch gelöstem Isotripiperidein offenbar auch noch nicht kristallisierende Nebenprodukte der Umwandlung von α -Tripiperidein in Isotripiperidein.

Zusatz vom 24. 7. 1952: Inzwischen wurde der Versuch zur präparativen Darstellung von Isotripiperidein in der gleichen Weise mit 50.0 g reinstem α -Tripiperidein vom scharfen Schmp. 61–62° wiederholt und die Mutterlauge quantitativ aufgearbeitet¹⁾.

Das erhaltene rohe Isotripiperidein (47.3 g = 94.6% d.Th.) gab bei der fraktionierten Kristallisation aus Aceton insgesamt 42.1 g (= 84.2% d.Th.) reines Isotripiperidein vom scharfen Schmp. 97–98°.

Der aus den vereinigten Mutterlaugen durch Abdampfen erhaltene ölige Anteil (5.2 g) wurde zur Feststellung seiner Zusammensetzung zum Teil mit *o*-Amino-benzaldehyd kondensiert, zum Teil katalytisch hydriert.

Kondensation mit *o*-Amino-benzaldehyd: 0.415 g der öligen Basen wurden in 15 ccm *n* HCl gelöst zu einer mit 10 ccm *n* NaOH versetzten Lösung von 0.625 g *o*-Amino-benzaldehyd in 300 ccm des erwähnten Phosphat-Zitrat-Puffers vom pH 4.6 gegeben, wobei sich das pH 4.8 einstellte und die Lösung nach 24 stdg. Aufbewahren bei 25° wie üblich mit Pikrinsäure gefällt. Beim Auskochen der erhaltenen 1.508 g des Rohpikrats vom Schmp. 171–173° mit 57 ccm Methanol blieben 1.104 g Dipikrat des Dihydro-chinazolinium-Salzes aus Tetrahydro-anabasin vom Schmp. 187–188° (Mischprobe) ungelöst. Aus dem Methanol wurden durch Eindampfen i.Vak. 0.397 g rotes 2.3-Tetramethylen-1.2-dihydro-chinazolinium-pikrat vom Schmp. 174° (Mischprobe) erhalten.

Auf die gesamten 5.2 g der öligen Basen umgerechnet, entspricht dies einem Gehalt von 2.9 g Isotripiperidein und 1.3 g überschüss. Tetrahydro-anabasin, für das die äquiv. Menge Δ^1 -Piperidein nicht gefunden wurde. Der Rest (1.0 g) kondensierte sich offenbar nicht mit *o*-Amino-benzaldehyd und gab auch kein schwer lösliches Pikrat; er könnte danach z.B. Aldotripiperidein oder ein Stereoisomeres davon sein.

Katalytische Hydrierung: Die Lösung von 4.78 g der öligen Basen in 40 ccm *n* HCl wurde mit dem Platin aus in 20 ccm *n* HCl vorhydrierten 0.15 g Platinoxid unter Wasserstoff geschüttelt. Es wurden 667 ccm Wasserstoff (korr.) aufgenommen, also so viel, wie bei der Hydrierung von 4.78 g eines im vorstehend gefundenen Verhältnis (2.9 g Isotripiperidein : 1.3 g Tetrahydro-anabasin : 1.0 g Aldotripiperidein) zusammengesetzten Gemisches zu erwarten ist (ber. insgesamt 670 ccm).

Die Aufarbeitung erfolgte durch Wasserdampfdestillation der vom Katalysator filtrierten, mit 40 ccm 2*n* NaOH alkalisch gemachten Lösung, wobei, wie durch Titration festgestellt wurde, mit etwa 3 l Wasser 3.79 g Base (ber. auf Δ^1 -Piperidein-Reste) übergingen. Das Destillat wurde salzsauer gemacht und i.Vak. eingedampft. Der Rückstand (5.46 g) hinterließ beim Auskochen mit 40 ccm wasserfreiem Alkohol 1.21 g des darin unlöslichen Dihydrochlorids des α,β -Dipiperidyls (Schmp. < 360°)¹⁾. Die alkohol. Lösung wurde zur Trockne eingedampft, der in 20 ccm Wasser aufgenommene Rückstand mit 15 ccm 50-proz. Kalilauge versetzt und die Lösung 10 mal mit je 25 ccm Äther ausgeschüttelt. Beim Abdestillieren des mit Natriumsulfat getrockneten Äthers geht das bei der Hydrierung aus Δ^1 -Piperidein-Resten gebildete Piperidin mit den Äther-

¹⁾ A. 559, 34 [1948].

dämpfen über. Man läßt so lange frischen Äther zutropfen, bis im übergehenden Äther mit äther. Pikrinsäure kein Piperidinpikrat mehr gefällt werden kann, versetzt dann den gesamten überdestillierten Äther mit äther. Pikrinsäure, solange noch ein Niederschlag entsteht, und saugt ab. Es wurden so 3.04 g Piperidinpikrat vom Schmp. 148–149° (Mischprobe mit einem bei 151° schmelzenden Kontrollpräparat) erhalten. Das entspricht auf Isotripiperidein und die Gesamtmenge der öligen Basen umgerechnet 2.8 g Isotripiperidein in guter Übereinstimmung mit der aus der Kondensation mit *o*-Amino-benzaldehyd errechneten Menge (2.9 g).

Die mit den Ätherdämpfen nicht flüchtige Base (2.0 g) kristallisiert durch; Schmp. des Roh-Produkts 89–90° nach Sintern bei 83° (Schmp. des Epi- α,β -dipiperidyls 92–94°). Die Base wurde in das Hydrochlorid vom Schmp. 258° und in das Pikrolonat vom Schmp. 268–270° (Zers.) übergeführt; die Salze gaben keine Schmp.-Erniedrigung mit den entsprechenden Salzen des Epi- α,β -dipiperidyls¹⁴⁾. Wie bereits früher festgestellt wurde, entstehen die beiden stereoisomeren Dipiperidyle bei der Hydrierung des Isotripiperideins nebeneinander.

Aus den angegebenen Ausbeuten berechnet sich für die Gesamtmenge der öligen Basen neben einem Gehalt von 2.8 g Isotripiperidein ein Gehalt von 1.2 g Tetrahydroanabasin, für das auch hier die äquiv. Menge Δ^1 -Piperidein nicht gefunden werden konnte. Die Kondensation geht also zum kleinen Teil über die Stufe des Isotripiperideins hinaus.

Bei der Wasserdampfdestillation der hydrierten Basen bleibt ein nicht flüchtiges Öl zurück, das aus dem Anteil entstanden sein muß, der sich mit *o*-Amino-benzaldehyd nicht kondensierte und darin dem Aldotripiperidein gleich. Der Rückstand der Wasserdampfdestillation wurde 6 mal mit je 50 ccm Äther und dann noch 2 mal mit je 50 ccm Chloroform ausgeschüttelt und die nach dem Abdampfen zurückbleibenden Öle in Alkohol mit alkohol. Pikrinsäure versetzt, wobei zunächst amorphe Pikrate ausfielen, die beide beim Anreiben mit heißem Isopropylalkohol kristallisierten; Schmp. der Rohprodukte (0.27 + 0.13 g) 92–93° bzw. 95–96° (Zers.). Das Pikrat ließ sich nur aus $n/_{10}$ HCl umkristallisieren, wobei der Schmelzpunkt sofort auf 144–145° stieg. Nach dreimaligem Umkristallisieren lag er konstant bei 158–159°. Die Verbindung erwies sich als aschehaltig (5.2% Glührückstand); aus ihren Analysenwerten (gef. nach Abzug des Rückstands von der Einwaage C 44.04, 44.04 H 4.45, 4.52 N 16.50, 16.76) läßt sich keine brauchbare Summenformel errechnen. Dihydro-aldotripiperidein liegt bestimmt nicht vor.

Die Gesamtausbeute an in Substanz isoliertem und durch die vorstehend geschilderten Umsetzungen indirekt nachgewiesenem Isotripiperidein beträgt 42.1 + 2.9 = 45.0 g, entsprechend 90% d. Theorie. Die Umsetzung ist also nicht ganz quantitativ; die Ausbeute-Zahlen der Tafeln 2, 3 und 4 werden hiervon nicht berührt.

¹⁴⁾ A. 559, 35 [1948].