

halten. Das ermöglicht auch Versuche, auf schonendem oxydativem Wege diese Verbindungen abzubauen, was bei Zutreffen der Zeisschen Formulierung nicht nur zur Bildung von Chrom(III)-Salz, sondern ebenfalls zur Entbindung von Diphenyl und Benzol in äquivalenten Mengen führen sollte. Wir haben zur Zeit eine derartige Untersuchung laufen, da der Nachweis von Diphenyl und Benzol¹³⁾ unter diesen Bedingungen u. E. die Formulierung von Zeiss noch viel mehr stützen würde als die Lithiumalanateinwirkung, bei der das Benzol auch durch hydrierende Abspaltung von Phenylgruppen entstanden sein könnte.

Zur Bestätigung der Zeisschen Auffassung gehört unserer Meinung nach aber vor allem die direkte Synthese mittels der Fischerschen Methode unter gleichzeitigem Einsatz von Diphenyl und Benzol.

Abschließend sei hervorgehoben, daß das reduzierende Friedel-Crafts-Verfahren nach den bisherigen Erfahrungen allgemeiner anwendbar erscheint als die Grignard-Reaktion und somit auch in dieser Beziehung eine bemerkenswerte Bereicherung für das Studium der Organochromverbindungen darstellt. Nach den Feststellungen von Fischer und Mitarbb. konnte nämlich durch seine Methode das Chrom auch mit solchen Aromaten kombiniert werden, deren Einführung nach dem Grignard-Verfahren nicht möglich war.

261. Clemens Schöpf, Franz Braun und Alfred Komzak¹⁾: Der Übergang von Δ^1 -Piperidein in Tetrahydro-anabasin unter zellmöglichen Bedingungen

(mitbearbeitet von Hermann Koop)

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

(Eingegangen am 11. April 1956)

Während Δ^1 -Piperidein (I) in wässriger Lösung im p_H -Bereich 9–12 bei 25° nur zu $\frac{2}{3}$ in Tetrahydro-anabasin (III) übergeht, weil dieses hier mit unverändertem Δ^1 -Piperidein zu Isotriptiperidein zusammentritt, geht es im p_H -Bereich 3–8 bei 25° bis zu 88% d.Th. in Tetrahydro-anabasin über. Die Geschwindigkeit dieser auf den p_H -Bereich 3–12 beschränkten Reaktion ist außerordentlich stark p_H -abhängig, wofür eine Theorie gegeben wird.

Die unter zellmöglichen Bedingungen so leicht erfolgende Bildung des Tetrahydro-anabasins könnte bei der Biogenese einiger Alkalioide eine Rolle spielen.

Δ^1 -Piperidein (I), eine als Abbauprodukt des Lysins „zellmögliche“ Verbindung²⁾, ist als Base in monomolekularer Form nicht beständig; es trimertisiert sich spontan zum α -Triptiperidein (II) bzw. bei niedriger Temperatur

¹³⁾ Inzwischen konnte von Hrn. Kurras bei der therm. Zersetzung von $[(C_6H_5)_3CrJ \cdot HgJ_2]$ und auch bei der Selbstzersetzung von $[(C_6H_5)_3CrSO_3F]$ qualitativ u. a. Benzol beobachtet werden.

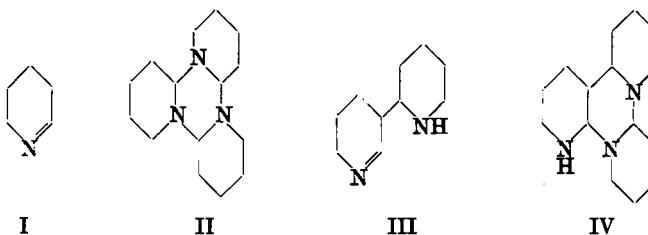
¹⁾ VI. Mitteil. über Δ^1 -Piperidein und verwandte Verbindungen: V. Mitteil.: C. Schöpf u. K. Otte, Chem. Ber. 89, 335 [1956]. Zugleich XV. Mitteil. der Reihe „Synthesen und Umwandlungen von Naturstoffen unter physiologischen Bedingungen“ von

Fortsetzung der Fußnoten auf Seite 1822.

zu dem stereoisomeren, instabilen β -Tripiperidein. Diese Trimeren sind nur bei Abwesenheit von Säuren beständig; durch Säuren werden sie leicht zu Salzen des monomeren Δ^1 -Piperideins (I) aufgespalten³⁾, die in stark saurer Lösung beständig sind. So kann man eine Lösung von Isotripiperidein (IV) in 25-proz. Schwefelsäure 1 Stde. oder eine Lösung in verd. Salzsäure von p_H 0 sogar 3 Stdn. auf 100° erhitzen, ohne daß das in der Lösung als Salz vorliegende Δ^1 -Piperidein (I) verändert wird. Auch das daneben vorliegende Salz des Tetrahydro-anabasins (III) wird nicht verändert.

Zwischen dem stark sauren und dem stark alkalischen p_H -Bereich liegt nun ein Gebiet, in dem bei Zimmertemperatur eine Reaktion eintritt, die in stark saurem und stark alkalischem Gebiet ausbleibt: Im p_H -Bereich 3–12 geht Δ^1 -Piperidein in wäßriger Lösung bei 25° in Tetrahydro-anabasin (III) über. Dabei treten 2 Moll. Δ^1 -Piperidein nach dem Schema einer Aldol- bzw. Aldim-Kondensation in rascher Reaktion zu Tetrahydro-anabasin (III) zusammen, das bei p_H 7.8 zu 88 % d. Th. gebildet wird⁴⁾.

Innerhalb des p_H -Bereiches 3–12 kann man nun nochmals zwei Bereiche (p_H 3–8 und 9–12) unterscheiden. Im p_H -Bereich 9–10 und darüber, in dem wohl bevorzugt schon das Trimere II vorliegt, wird bei 25° ebenfalls Tetrahydro-anabasin gebildet. Dieses lagert hier aber ein drittes Mol. Δ^1 -Piperidein aldehydammoniakartig zu dem im alkalischen Gebiet nicht wieder in die Komponenten zerfallenden und auch schon von p_H 9 ab verhältnismäßig



C. Schöpf u. Mitarbb.; X. Mitteil.: Liebigs Ann. Chem. 558, 124 [1947]. Als XI. Mitteil. bezeichnen wir die Veröffentlichung von C. Schöpf u. A. Schmetterling, Angew. Chem. 64, 591 [1952], als XII. Mitteil. die von C. Schöpf, G. Benz, F. Braun, H. Hinckel u. R. Rokohl, Angew. Chem. 65, 161 [1953], als XIII. und XIV. Mitteil. die Vorträge An. Real Soc. españ. Física Quím., Ser. B 51, 173, 247 [1955].

²⁾ Über den Begriff „zellmögliche Verbindung“ vergl. C. Schöpf, Angew. Chem. 50, 801 [1937]. Δ^1 -Piperidein könnte über Cadaverin entstehen; vergl. die enzymatische Oxydation von Cadaverin zu Δ^1 -Piperidein mit der Diaminoxydase aus Erbsenkeimlingen: K. Hasse u. H. Maisack, Biochem. Z. 327, 296 [1955], sowie P. J. G. Mann u. W. R. Smithies, Biochem. J. 61, 89 [1955].

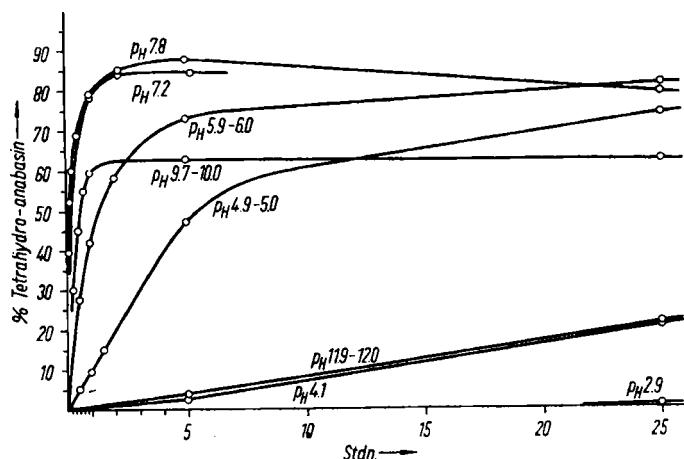
³⁾ Die Aufspaltung ist durch die Flüchtigkeit der mit Alkali aus saurer Lösung in Freiheit gesetzten Base bewiesen; IV. Mitteil.: C. Schöpf, F. Braun u. K. Otte, Chem. Ber. 86, 918 [1953].

⁴⁾ Da sich dieser Vorgang hier zwischen Molekülen mit C=N-Doppelbindungen abspielt, bezeichnen wir ihn nach einem Vorschlag von B. Eistert als Aldimkondensation; vergl. Chem. Ber. 84, 692, Anm. 7 [1951]. Über den Reaktionsmechanismus vergl. weiter unten.

Die Bildung von 88 % d. Th. Tetrahydro-anabasin aus I bei p_H 7.8 ist bereits in dem Vortragreferat Angew. Chem. 59, 29 [1947] erwähnt.

beständigen Isotripiperidein (IV) an, das daher in diesem p_H -Bereich beim Arbeiten bei Zimmertemperatur das Endprodukt der Reaktion darstellt. Wir konnten zeigen, daß dieser Übergang von α -Tripiperidein in Isotripiperidein bei p_H 9.1 so erfolgt, daß das α -Tripiperidein, zu dessen Gunsten das Gleichgewicht α -Tripiperidein \rightleftharpoons 3 Δ^1 -Piperidein unter diesen Bedingungen offenbar liegt, zunächst in Δ^1 -Piperidein bzw. dessen Salze aufgespalten wird, und das Monomere nun sehr rasch die beschriebenen Umwandlungen erleidet⁵⁾.

Im p_H -Bereich 3–8, d. h. also in etwas stärker saurer Lösung als $p_H > 9$ ist auch Isotripiperidein zu den Salzen seiner Bausteine, Δ^1 -Piperidein und Tetrahydro-anabasin, aufgespalten³⁾, von denen, wie eingangs bereits erwähnt, auch das letztere in mineralsaurer Lösung ebenso wie Δ^1 -Piperidein als Salz beständig ist. Zwischen dem stark sauren Bereich, in dem die Salze der Bausteine des Isotripiperideins, des Δ^1 -Piperideins und Tetrahydro-anabasins, keine Veränderung erleiden, und dem p_H -Bereich ≥ 9 , in dem Isotripiperidein bei Zimmertemperatur beständig ist, liegt nun der in der vorliegenden Arbeit näher untersuchte p_H -Bereich 3–8, in dem Isotripiperidein wenigstens teilweise in die Bausteine aufgespalten wird, in dem aber das Spaltstück Δ^1 -Piperidein nicht mehr beständig ist. So kann in diesem p_H -Bereich die Kondensation des Δ^1 -Piperideins zu Tetrahydro-anabasin über die Stufe des Isotripiperideins, die einer Umwandlung von $\frac{2}{3}$ der vorhandenen Δ^1 -Piperidein-Reste entspricht, hinaus weiter fortschreiten. Wie bereits erwähnt, werden bei p_H 7.8 bei 25° in 5 Stdn. maximal 88 % der theoretisch möglichen Menge Tetrahydro-anabasin gebildet.



Ausb. an Tetrahydro-anabasin in % d.Th. beim Aufbewahren einer 0.1 m Lösung von Δ^1 -Piperidein in verdünnten Pufferlösungen bei 25°

Die Geschwindigkeit dieser Reaktion ist dabei sehr stark p_H -abhängig. Die Kurven der Abbildung, die die in 0.1 molarer Δ^1 -Piperidein-Lösung bei 25° erzielten Ausbeuten bei verschiedenen p_H in Abhängigkeit von der Zeit

⁵⁾ V. Mitteil. I. c.¹⁾.

wiedergeben, zeigen, daß bei p_H 2.9 die Bildung von Tetrahydro-anabasin nach 25 Stdn. gerade nachweisbar ist⁶⁾. Bei p_H 7.8 geht die Reaktion am raschesten; hier sind in der 0.1 molaren Lösung bei 25° nach 8 Minuten bereits 50 % der in Lösung befindlichen Δ^1 -Piperidein-Reste zu Tetrahydro-anabasin umgesetzt.

Die Reaktionsgeschwindigkeit ist bei diesem p_H und auch noch bei etwas höheren p_H -Werten so groß, daß dann, wenn man bei Versuchen mit α -Tripiperidein diesen p_H -Bereich auch nur für kurze Zeit erreicht oder durchschreitet, man bereits mit der Bildung nachweisbarer Mengen von Tetrahydro-anabasin rechnen muß. Will man daher Lösungen der Salze des monomeren Δ^1 -Piperideins herstellen, so darf man nicht, wie im allgemeinen z. B. bei einer Titration üblich, die Säure allmählich zu der Lösung der Base zugeben; man muß vielmehr die Base unter gutem Rühren zu überschüssiger Mineralsäure geben, damit sich in der Lösung nie in merklichem Umfang der gefährliche p_H -Bereich der raschen Umwandlung von Δ^1 -Piperidein in Tetrahydro-anabasin einstellt.

Im stärker alkalischen p_H -Bereich verlangsamt sich die Reaktion wieder. Wir halten es für wahrscheinlich, daß das nicht darauf beruht, daß die Kondensation des monomeren Δ^1 -Piperideins zu Tetrahydro-anabasin langsamer verläuft, wofür keine Anhaltspunkte vorliegen, sondern darauf, daß in diesem p_H -Bereich die Konzentration an dem allein reaktionsfähigen Monomeren schon stark herabgesetzt ist, weil merkliche Mengen des Trimeren im Gleichgewicht vorliegen, das umso beständiger wird, je weniger Wasserstoffionen in der Lösung vorliegen. Von p_H 9 ab wird außerdem, wie bereits erwähnt, ein Drittel der Δ^1 -Piperidein-Reste jeweils durch Bildung des Isotripiperideins abgefangen, d. h., daß in diesem p_H -Bereich bei 25° nicht mehr als 66.7 % Tetrahydro-anabasin gebildet werden können.

Die quantitative Verfolgung der Umwandlung von Δ^1 -Piperidein in Tetrahydro-anabasin erfolgte so, daß die in verdünnter Salzsäure gelöste, also als Salz des monomeren Δ^1 -Piperideins vorliegende Base, in die im Versuchsteil angegebenen, auf 25° erwärmten Pufferlösungen gegeben wurde. In den aus der Abbildung zu entnehmenden Abständen wurde eine Probe entnommen und in eine Lösung von *o*-Amino-benzaldchyd in Phosphatpuffer vom p_H 4.7 gebracht. Wie bereits früher gezeigt wurde, entstehen dabei aus Δ^1 -Piperidein bzw. Tetrahydro-anabasin die entsprechenden, als Pikrate quantitativ faßbaren Dihydro-chinazoliniumsalze in so rascher Reaktion, daß keine Verschiebung der Mengenverhältnisse der Komponenten I und III eintritt. Die Bestimmung und Trennung der Verbindungen ist gleichfalls bereits früher beschrieben⁷⁾.

Die Geschwindigkeiten der Bildung von Tetrahydro-anabasin aus Δ^1 -Piperidein, die durch die Kurven der Abbildung wiedergegeben werden, sind bei verschiedenem p_H nicht ohne weiteres vergleichbar. Im p_H -Bereich > 9 bedeuten sie die Geschwindigkeit der Aufspaltung des trimeren α -Tripiperideins in das monomere Δ^1 -Piperidein, dessen Umwandlung in Isotripiperidein hier so rasch erfolgt, daß in 0.2 bis 0.01 molarer Lösung nur die Geschwindigkeit der

⁶⁾ Ausb. dann rd. 1% d.Th.; bei dem etwas stärker sauren p_H 2.3 ist erst nach 125 Stdn. Tetrahydro-anabasin zu 1% d.Th. nachweisbar.

⁷⁾ C. Schöpf, A. Komzak, F. Braun u. E. Jacobi, Liebigs Ann. Chem. 559, 4, 16 [1948]; C. Schöpf, H. Arm u. F. Braun, Chem. Ber. 85, 943 [1952].

pseudomonomolekularen Aufspaltungsreaktion gemessen wird⁸⁾. Im jetzt untersuchten p_H -Bereich erfolgt dagegen die Reaktion bei p_H 4–6 in Bezug auf Δ^1 -Piperidein bzw. α -Tripiperidein nach vorläufigen Messungen nach der 2. Ordnung, also offenbar nach einem etwas anderen Reaktionsmechanismus. Darauf, und auf die p_H -Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit wird weiter unten eingegangen.

Zunächst ist festzustellen, daß in dem Übergang von Δ^1 -Piperidein in Tetrahydro-anabasin in verdünnt wässriger Lösung bei 25° eine Reaktion vorliegt, die in eigenartiger Weise p_H -abhängig ist: In stark saurer Lösung ($p_H \leq 2$) wird das als Salz vorliegende Δ^1 -Piperidein unter den Versuchsbedingungen nicht nachweisbar verändert, in stark alkalischer Lösung ($p_H \geq 13$) trimerisiert es sich zum α - bzw. zum stereoisomeren β -Tripiperidein. Dazwischen liegt ein p_H -Bereich, der den physiologischen p_H -Bereich umfaßt, in dem allein der Übergang von Δ^1 -Piperidein in Tetrahydro-anabasin stattfindet.

Eine Theorie dieser auffallenden Erscheinungen muß von der Beantwortung der Frage ausgehen, in welcher Form Δ^1 -Piperidein in saurer und annähernd neutraler Lösung vorliegt. Optische Methoden geben darüber keine Auskunft; eine saure Lösung von Δ^1 -Piperidein zeigt nur eine uncharakteristische Endabsorption im Bereich ab 2800 Å⁹⁾. So kann man nur aus Analogien auf den Zustand des Δ^1 -Piperideins in Lösungen von verschiedenem p_H schließen.

Diese Analogien finden sich im Verhalten der Verbindungen vom Typus des Cotarnins und Hydrastinins (V), die tautomer im Sinne der Formeln V bis VII reagieren können. Hier ist man wegen des Vorhandenseins eines aromatischen Ringes und wegen der Konjugation der C:N-Doppelbindung in V mit diesem in der Lage, das Vorliegen bestimmter Formen im leicht zugänglichen, langwelligeren Teil des UV erkennen zu können.

Die Untersuchung des UV-Absorptionsspektrums von Cotarnin- und Hydrastinin-Lösungen hat nun ergeben¹⁰⁾, daß in ihnen ein p_H -abhängiges Gleichgewicht zwischen der Imoniumform V und der Pseudobase VI anzunehmen ist, in dem die Aminoaldehydform VII keine Rolle spielt¹¹⁾. Säure und polare Lösungsmittel wie Wasser und Alkohol verschieben das Gleichgewicht nach der Seite der Imoniumform, Alkali verschiebt es nach der Seite der Pseudobase. In Analogie hierzu darf man für den Zustand des Δ^1 -Piperideins in Lösung annehmen, daß es sich im Übergangsbereich zwischen V und VI befindet.

⁸⁾ III. Mitteil.: C. Schöpf, H. Arm u. F. Braun, Chem. Ber. 85, 937 [1952]; V. Mitteil. I. c.^{1).}

⁹⁾ Der log ϵ beträgt da 1 und steigt bis 2000 Å auf rd. 3. Herrn Prof. G. Scheibc, München, danken wir für die schon vor längerer Zeit erfolgte Aufnahme und Diskussion des Absorptionsspektrums einer mineralsauren Lösung von α -Tripiperidein.

¹⁰⁾ J. J. Dobbie, A. Lauder u. Ch. K. Tinkler, J. chem. Soc. [London] 88, 598 [1903]; 85, 121 [1904]; J. J. Dobbie u. Ch. K. Tinkler, ebenda 85, 1005 [1904].

¹¹⁾ Für deren Vorliegen im Gleichgewicht liegen, soweit wir sehen können, keine Anhaltspunkte vor, obwohl natürlich die Verbindungen V bzw. VI im Sinne der Formel VII tautomer reagieren können. Darauf, daß die Gruppierung eines δ -Amino-valeraldehyds wegen der Leichtigkeit der hier räumlich begünstigten Aldehydammoniak-Bildung zur Pseudobase unwahrscheinlich ist, hatte bereits H. Decker, J. prakt. Chem. 47, 223 [1893], hingewiesen.

deins in wäßriger Lösung annehmen, daß dort ein p_H -abhängiges Gleichgewicht zwischen der Imoniumsalzform Ia und der Pseudobase VIII vorliegt, das ebenfalls durch Säuren nach links, durch Alkali nach rechts verschoben wird¹²⁾. Die offene Aminoaldehydform IX dürfte hierbei ebensowenig eine Rolle spielen wie beim Cotarnin und Hydrastinin¹³⁾.

Dabei liegt ein Unterschied zum Cotarnin und Hydrastinin darin, daß bei diesen Verbindungen die Ammoniumform V wegen der Konjugation der C:N-Doppelbindung mit dem Benzolkern stabiler und daher im Gleichgewicht mehr begünstigt sein dürfte als beim Δ^1 -Piperidein, in dem nur eine isolierte C:N-Doppelbindung vorliegt. Wenn daher in $n/10$ Alkali (p_H 13) beim Cotarnin noch etwa 10%, beim Hydrastinin noch etwa 5% der Ammoniumform vorliegen¹⁴⁾, so dürfte dieser Prozentsatz beim Δ^1 -Piperidein angesichts der sonst vergleichbaren Verhältnisse wesentlich geringer sein. Umgekehrt dürfte bei ihm die Ammoniumsalzform Ia erst in stärker saurer Lösung allein vorliegen.

Unter den vorstehenden Voraussetzungen bedeutet die Stabilität des Δ^1 -Piperideins in mineralsaurer Lösung, daß ein Salz der Konstitution Ia unter den Versuchsbedingungen mit sich selbst keine Aldolkondensation eingehen kann. Zwar enthält Ia zweifellos eine reaktionsfähige, in der Formel Ia ausgeschriebene Methylengruppe, deren Reaktionsfähigkeit noch durch die positive Ladung an Stickstoff erhöht sein dürfte. Ein Salz der Formel Ia ist jedoch offenbar nicht imstande, als Carbonylkomponente zu reagieren.

In stark alkalischer Lösung muß aus den Salzen des Δ^1 -Piperideins (Ia) über das quartäre Hydroxyd die Pseudobase VIII entstehen. Sie enthält wegen des Fehlens einer C:N-Doppelbindung keine reaktionsfähige Methylengruppe, kann also keine Aldolkondensation eingehen. Sie ist allerdings in diesem p_H -Bereich nicht beständig, sondern spaltet nach der NH-Gruppe hin Wasser ab zu dem dreifachen inneren Aldehydammoniak, dem α - bzw. β -Triptiperidein, analog wie der Aldehydammoniak aus Formaldehyd und primären Aminen dreimal Wasser abspaltet zu den Trialkyl-trimethylentriaminen¹⁵⁾.

Zwischen dem stark sauren und dem stark alkalischen Gebiet liegt nun der p_H -Bereich, in dem allein in verdünnt wäßriger Lösung 2 Moll. Δ^1 -Piperidein zu Tetrahydro-anabasin zusammentreten. Dieser p_H -Bereich unterscheidet sich von dem stark sauren und dem stark alkalischen Bereich dadurch, daß in ihm allein nebeneinander ein Salz des Δ^1 -Piperideins (Ia) und die durch Hydrolyse über die quartäre Base entstehende Pseudobase VIII sich bilden

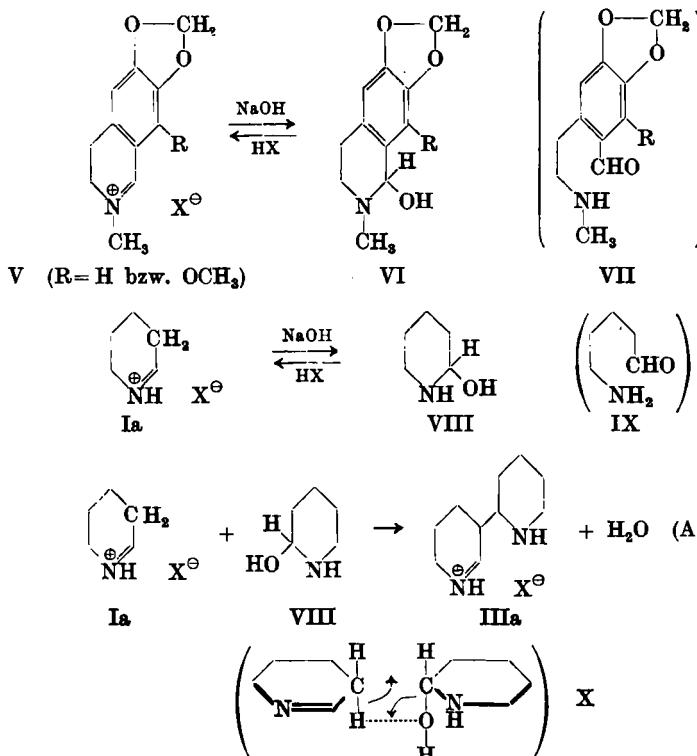
¹²⁾ Für das Vorliegen eines Δ^2 -Piperideins, d. h. der Enaminform von I, gibt es keine Anhaltspunkte. Auch das allerdings einen Pyrrolin-Ring enthaltende Myosmin liegt nach B. Witkop, J. Amer. chem. Soc. **76**, 5597 [1954], als Base wie als Salz ausschließlich als Δ^1 -Pyrrolin- und nicht als Δ^2 -Pyrrolin-Derivat vor.

¹³⁾ In alkalischer Lösung jedenfalls, in der die Bildung von Tetrahydro-anabasin auch nicht spurenweise erfolgt, kann die offene Aldehydform IX gegenüber dem Aldehydammoniak VIII bestimmt keine Rolle spielen. Sonst müßte an der O:CH-(CH_2)-Gruppe die durch Alkali katalysierte, sehr rasch verlaufende Aldolkondensation einsetzen, die letzten Endes auch Tetrahydro-anabasin liefern würde.

¹⁴⁾ Vergl. l. c.¹⁰⁾, letztes Zitat.

¹⁵⁾ Vergl. P. Duden u. H. Scharff, Ber. dtsch. chem. Ges. **28**, 937 [1895]; J. Graymore, J. chem. Soc. [London] 1931, 1490; 1932, 1353; Henry, Bull. Cl. Sci. Acad. roy. Belgique **26**, 200.

können. Das Salz enthält eine reaktionsfähige Methylengruppe, die Pseudobase hat andererseits die Neigung, mit Verbindungen mit reaktionsfähigem Wasserstoff Wasser abzuspalten¹⁶⁾. Beide Formen reagieren miteinander unter Wasserabspaltung im Sinne der Gleichung A zu Tetrahydro-anabasin



(IIIa), wobei die treibende Kraft die Wasserbildung aus dem reaktionsfähigen Wasserstoff der Methylenkomponente und der Hydroxygruppe der Pseudobase ist¹⁷⁾. So ist verständlich, daß nur in einem bestimmten mittleren p_H -Bereich die Bildung von Tetrahydro-anabasin erfolgt.

¹⁶⁾ Vergl. die ohne Katalysator erfolgenden Aldolkondensationen des Cotarnins und Hydrastinins z. B. mit Malonester (C. Liebermann u. A. Glawe, Ber. dtsch. chem. Ges. **37**, 2738 [1904]) und mit zahlreichen anderen Verbindungen mit reaktionsfähiger Methylengruppe (E. Hope u. R. Robinson, J. chem. Soc. [London] **99**, 2114 [1911]; **103**, 361 [1913]; R. P. Foulds u. R. Robinson, ebenda **105**, 1970 [1914]; J. C. Porter R. Robinson u. M. Wyler, ebenda **1941**, 620; N. J. Leonard u. G. W. Leubner, J. Amer. chem. Soc. **71**, 3408 [1949]).

¹⁷⁾ Für die durch Alkali katalysierte Aldolkondensation in wäßriger Lösung kann man im übrigen eine der Gl. A analoge Reaktionsfolge, d. h. eine Wasserabspaltung zwischen der reaktionsfähigen Methylengruppe und dem Anion eines Aldehydhydrats annehmen, eine Ansicht, die der eine von uns in Vorträgen – zuerst vor den Chemikern der Farbwerke Hoechst A.G. am 29. Februar 1952, später in Zürich – bereits mitgeteilt hat, und die auch schon in Lehrbücher übergegangen ist (vergl. Holleman-Richter, Lehrbuch der organischen Chemie, 31.–32. Aufl., S. 103 [1954]; Karrer, Lehrbuch der organischen Chemie 12. Aufl., S. 167 [1954]).

Eine analoge Reaktion ist beim Cotarnin und Hydrastinin wegen des Fehlens einer reaktionsfähigen Methylengruppe in der Imoniumform V nicht möglich. So kann sich hier ein echtes Gleichgewicht einstellen, während beim Δ^1 -Piperidein das Gleichgewicht zwischen dem Imoniumsalz Ia und der Pseudobase VIII durch die Weiterreaktion zu Tetrahydro-anabasin ständig gestört wird.

Bei unseren Versuchen sind wir nun so vorgegangen, daß eine Lösung von α -Tripiperidein in verdünnter Säure, die ausschließlich das Salz Ia enthält, in Pufferlösungen gegeben wurde. Bei Beginn der Versuche ist demnach nur die Methylenkomponente Ia vorhanden. Aus ihr entsteht nun erst allmählich, um so rascher, je mehr das Puffergemisch sich dem alkalischen Bereich nähert, im Gleichgewicht die Pseudobase VIII. Mit deren Entstehen ist aber jetzt die Möglichkeit zur Bildung von Tetrahydro-anabasin nach Gleichung A gegeben. So kommt es, daß die Geschwindigkeit der Tetrahydro-anabasin-Bildung so stark vom p_H abhängig ist und mit steigender OH-Ionenkonzentration zunimmt, bis in stark alkalischer Lösung infolge zu geringer Konzentration an der Methylenkomponente Ia die zu α -Tripiperidein führende Aldehydammoniak-Bildung der Aldimkondensation den Rang abläuft. Die Hydroxylionen-Konzentration kontrolliert nach dieser Auffassung nur die Bereitstellung einer Reaktionskomponente, der Pseudobase VIII. Sie katalysiert dagegen anscheinend nicht das Zusammentreten von Ia mit VIII zu Tetrahydro-anabasin nach Gleichung A. Diese Reaktion betrachten wir als spontan verlaufend; sie könnte über einen Zwischenzustand mit einer Wasserstoff-Brücke (X) vor sich gehen¹⁷⁾.

Die vorstehende Theorie ist mit der Kinetik der Reaktion im p_H -Bereich 4–6 im Einklang. Die Geschwindigkeit der Reaktion, die in Bezug auf Δ^1 -Piperidein 2. Ordnung ist, ist zweifach von dessen Konzentration abhängig: einmal, weil die durch die Hydroxylionen bewirkte Bildung des Aldehydammoniaks VIII, dann weil dessen Reaktion mit dem Salz des Δ^1 -Piperideins (Ia) ebenfalls der Δ^1 -Piperidein-Konzentration proportional sein muß. In stärker alkalischer Lösung gilt, wie bereits erwähnt, eine andere Gesetzmäßigkeit, weil da, insbesondere ab p_H 9 die Umwandlung in Tetrahydro-anabasin und weiter in Isotripiperidein vom trimeren α -Tripiperidein ausgeht, auch wenn man der Pufferlösung nicht das Trimere, sondern eine Lösung des monomeren Salzes zugefügt hat¹⁸⁾.

Auch die außergewöhnlich große Geschwindigkeit der Bildung des Tetrahydro-anabasins ist u. E. zu verstehen: Einerseits spalten Pseudobasen mit Verbindungen mit reaktionsfähigem Wasserstoff immer mit sehr großer Geschwindigkeit Wasser ab¹⁶⁾, andererseits ist in Ia die Methylengruppe neben der C:N-Doppelbindung deshalb besonders reaktionsfähig, weil das Stickstoffatom eine positive Ladung trägt, die durch ihre Feldwirkung die Wasserstoffatome der benachbarten Methylengruppe aktivieren muß¹⁹⁾.

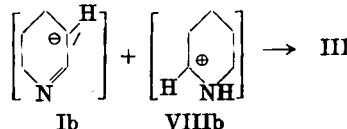
¹⁸⁾ C. Schöpf, H. Arm u. F. Braun, Chem. Ber. 85, 945 [1952].

¹⁹⁾ Mit der besonders großen Reaktionsfähigkeit der Methylgruppe in der α - und γ -Stellung eines Pyridinrings mit quartärem Stickstoff ist die Reaktionsfähigkeit der Methylengruppe in Ia anscheinend nicht ohne weiteres vergleichbar, weil im ersten Fall

Beide Faktoren zusammen erklären hinreichend die hohe Geschwindigkeit der Reaktion.

Der Übergang von Δ^1 -Piperidein in Tetrahydro-anabasin kann als ein Spezialfall einer Mannich-Reaktion aufgefaßt werden, die allerdings zwei Besonderheiten aufweist: In der Methylenkomponente ist die Methylengruppe durch eine zur Salzbildung befähigte C:N-Doppelbindung aktiviert, und in dem Aldehydammoniak vermag sich die Aminkomponente nicht von der Aldehydkomponente zu trennen, weil Aldehyd- und Amino-Gruppe in räumlich günstiger Stellung im 6-Ring als Aldehydammoniak vorliegen.

Für das Zustandekommen einer Mannich-Kondensation wird im übrigen das gleichzeitige Vorhandensein eines Carbeniat-Ions (aus der Methylenkomponente) und eines mesomeren Carbenium-imonium-Ions ($R_2N\overset{\oplus}{-}CH_2 \leftrightarrow R_2\overset{\oplus}{N}=CH_2$ aus dem sekundären Am in Formaldehyd) verantwortlich gemacht²⁰⁾. Im vorliegenden Fall müßte man dementsprechend den Übergang von Δ^1 -Piperidein' in Tetrahydro-anabasin über die Ionen Ib (aus I durch Abspaltung eines Protons) und VIIIb (aus VIII durch Abspaltung eines OH-Ions bzw. aus Ia durch Elektronenverschiebung) formulieren. Der Unterschied dieser Formulierung gegenüber unserer Auffassung liegt darin, daß wir nicht eine in Bezug auf I u. E. unwahrscheinliche vorherige Dissoziation der Reaktionspartner Ia und VIII, sondern eine Wasserabspaltung bei ihrem Zusammentreffen annehmen, bei der nicht die Dissoziation, sondern nur die Neigung zur Dissoziation entscheidend ist.



Mit der vorliegenden Untersuchung dürfte das Verhalten des Δ^1 -Piperideins bzw. des α -Triptiperideins in wäßrigen Lösungen von verschiedenem p_H bei 25° durch Stichproben hinreichend geklärt sein. Erhitzt man solche Lösungen auf 100°, so treten weitere Reaktionen ein, über die wir später berichten werden²¹⁾. Aber auch schon bei langem Stehenlassen der Reaktionsansätze bei 25° treten, wenn auch nur langsam, Weiterreaktionen ein, die sich in den Kurven der Abbildung in einem Abfall der Ausbeute an Tetrahydro-anabasin besonders bei p_H 7.8 äußern; nach 38-tägigem Stehenlassen sind weder Δ^1 -Piperidein noch Tetrahydro-anabasin mehr nachweisbar. Es entstehen Verbindungen,

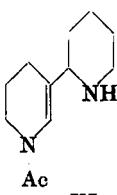
die Kondensation mit Carbonylkomponenten über eine durch Mesomerie stabilisierte Anhydربase erfolgt. Vergl. W. H. Mills u. R. Raper, J. chem. Soc. [London] 127, 2466 [1925]; A. P. Phillips, J. org. Chemistry 18, 622 [1948]; L. G. S. Brooker, S. G. Deut jr., D. W. Heseltine u. E. Van Lare, J. Amer. chem. Soc. 75, 4335 [1953].

²⁰⁾ S. V. Lieberman u. E. C. Wagner, J. org. Chemistry 14, 1001 [1949]; E. C. Wagner, ebenda 19, 1862 [1954]; H. Hellmann u. G. Opitz, Chem. Ber. 89, 81 [1956]. Zur p_H -Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit einer typischen Mannich-Kondensation zwischen Formaldehyd, Dimethylamin und Athylmalonsäure vergl. E. R. Alexander u. E. J. Underhill, J. Amer. chem. Soc. 71, 4014 [1949], sowie A. Dornow, A. Müller u. S. Lüpfert, Liebigs Ann. Chem. 594, 195 [1955].

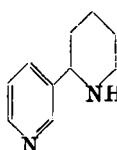
²¹⁾ Die bei 100° erfolgende Bildung von Aldotriptiperidein durch Aldolkondensation von Tetrahydro-anabasin mit einem weiteren Mol. Δ^1 -Piperidein ist bereits in einer kurzen Mitteilung von C. Schöpf, H. Arm, G. Benz u. H. Krimm über die Synthese des Matridins, Naturwissenschaften 38, 186 [1951], erwähnt worden.

die nach der Kondensation mit *o*-Amino-benzaldehyd keine kristallisierten Pikrate mehr liefern; ihre Natur ist noch unbekannt.

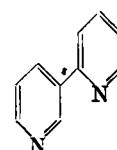
Tetrahydro-anabasin, das nach dem Vorstehenden sich unter zellmöglichen Bedingungen mit größter Leichtigkeit aus zellmöglichem Ausgangsmaterial bildet, könnte die Vorstufe bei der Biogenese zahlreicher natürlicher Alkaloide sein. So kommen z. B. verschiedene Acylverbindungen der Enaminform (XI, H statt Ac) in der Natur vor. Von ihnen sind das von A. Orechoff und N. Proskurnina aufgefunden Ammodendrin²²⁾ und das von I. Ribas und Mitarbb. untersuchte Orensin²³⁾ von uns, das Santiaguin von I. Ribas und Mitarbb.²⁴⁾ vom Isotripiperidein aus synthetisiert worden. Die Bildung dieser Verbindungen in der Zelle könnte durch eine spezifische enzymatische Acylierung des Tetrahydro-anabasins erfolgen.



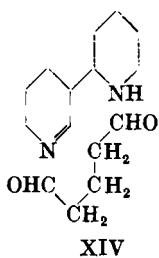
XI



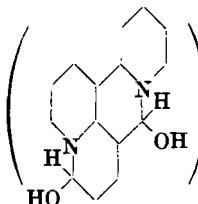
XII



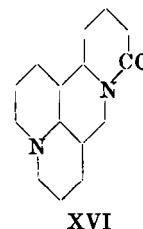
XIII



XIV



XV



XVI

Mit dem Tetrahydro-anabasin aufs nächste verwandt sind weiterhin das Anabasin (XII), das durch partielle Dehydrierung des Isotripiperideins von uns erhalten wurde²⁵⁾, und das 2,3'-Dipyridyl (XIII), ein Nebenalkaloid des Tabaks²⁶⁾, dessen Vorkommen zusammen mit Anabasin sehr dafür spricht, daß die Pflanzenzelle Piperidinringe zu Pyridinringen dehydriert kann.

Schließlich findet sich das Gerüst des Tetrahydro-anabasins auch in dem von H. Kondo und E. Ochiai und deren Mitarbb. aufgeklärten Matrin (XVI),

²²⁾ XI, Ac = $\text{CH}_3\text{-CO}-$; vorl. Mitteilung über die Synthese aus Isotripiperidein: C. Schöpf u. F. Braun, Naturwissenschaften 36, 377 [1949]. Das sog. „Isoammodendrin“ und das Sphärocarpin sind die (+)-Form des Ammodendrins, das von J. Domínguez, I. Ribas u. J. Vega, An. Real Soc. españ. Física Quím., Ser. B 52, 43 [1956], in die optischen Antipoden gespalten wurde.

²³⁾ = *d,l*-Adenocarpin (XI, Ac = $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-CO}-$); C. Schöpf u. K. Kreibich, Naturwissenschaften 41, 335 [1954].

²⁴⁾ Entspr. zweimal der Formel XI, Ac = Rest der α -Truxillsäure, J. Domínguez, M. R. Méndez u. I. Ribas, An. Real Soc. españ. Física Quím., Ser. B 52, 133 [1956].

²⁵⁾ Vergl. das Vortragsreferat Angew. Chem. 59, 29 [1947].

²⁶⁾ E. Späth u. E. Zajic, Ber. dtsch. chem. Ges. 69, 2448 [1936].

das man sich aus Tetrahydro-anabasin (III) und der 5 Kohlenstoffatome enthaltenden Kette des Glutardialdehyds (XIV), eines weiteren zellmöglichen Abbauprodukts des Lysins, durch Aldolkondensation, Aldehydammoniak-Bildung, Reduktion und Oxydation über das hypothetische Zwischenprodukt XV aufgebaut denken kann²¹⁾.

Reaktionen des Δ^1 -Piperideins und Tetrahydro-anabasins unter physiologischen und nicht physiologischen Bedingungen werden in weiteren Abhandlungen besprochen werden, ebenso das Verhalten der Verbindungen bei Temperaturen, die höher liegen als das hier allein behandelte Temperaturgebiet von 25°.

Beschreibung der Versuche

Zur Bestimmung der Umwandlungsgeschwindigkeit von Δ^1 -Piperidein in Tetrahydro-anabasin bei verschiedenem p_H (Abbild.) wurden jeweils 4.150 g (entspr. 50 mMol Δ^1 -Piperidein) feinst gepulvertes α -Tripiperidein vom Schmp. 61–62° durch Eintragen in 50 ccm 1*n* HCl unter Umschwenken rasch gelöst. Diese Lösung wurde sofort anschließend in 430 ccm der auf 25° vorgewärmten Pufferlösung eingetragen und mit dieser auf 500 ccm aufgefüllt, so daß in Bezug auf Δ^1 -Piperidein 0.1 *m* Lösungen resultierten, die im Thermostaten bei 25.0° aufbewahrt wurden.

Die Pufferlösungen für die p_H -Werte 4–7 wurden aus einer Standard-Citratlösung, die 21.02 g Citronensäure und 200 ccm 1.0*n* NaOH im Liter enthielt, durch Zusatz von 0.1*n* HCl bzw. 0.1*n* NaOH bereitet²²⁾. Die p_H -Werte zwischen p_H 7 und 8 wurden mit Puffermischung aus 0.1*m* Citronensäure und 0.2*m sek.* Natriumphosphat eingestellt²³⁾. Für p_H 10 wurde eine Natriumcarbonat-/hydrogencarbonat-Puffermischung verwandt²⁴⁾ und für den p_H -Bereich über p_H 10 0.15*m sek.* Natriumphosphat gemischt mit 0.1*n* NaOH²⁵⁾. Boratpuffer wurde nicht verwandt, um jede Möglichkeit einer Komplexbildung mit der Borsäure auszuschalten. Der p_H -Wert wurde ständig mit Lyphanpapier kontrolliert²⁶⁾.

Zur Kondensation mit *o*-Amino-benzaldehyd⁷⁾ wurden nach den aus der Abbild. ersichtlichen Zeiten jeweils 100 ccm der Lösung (entspr. 0.830 g Base) entnommen und zu einer bei 40° bereiteten, auf 25° abgekühlten Lösung von 1.250 g *o*-Amino-benzaldehyd in 550 ccm Citratpufferlösung von p_H 4.6–4.8 gegeben, die 14.0 g Citronensäure und 5.40 g NaOH enthielt. Um das zu niedrige bzw. zu hohe p_H der zugesetzten Probe auszugleichen, wurden für den Versuch bei p_H 4.1 26 ccm 0.1*n* NaOH, bei p_H 5.0 bzw. 6.0 34 bzw. 59 ccm 0.1*n* HCl, bei p_H 7.2 bzw. 7.8 86 bzw. 105 ccm 0.1*m* Citronensäure, bei p_H 10 bzw. 12 8 bzw. 16 ccm 1*n* HCl zugesetzt. Diesen zugesetzten Volumina Alkali bzw. Säure entsprechend, wurde von vornherein jeweils weniger Wasser zum Ansetzen der Citratpufferlösung verwandt, so daß das Gesamtvolumen bei diesen Kondensationen einschließlich der zugesetzten Probe immer 650 ccm betrug. Es ist dabei zweckmäßig, sich dem p_H 4.6–4.8 dieser Kondensation immer von der stärker sauren Seite her zu nähern.

Nach 24stdg. Aufbewahren im Thermostaten bei 25° wurden wie üblich durch Eintragen von 2.80 g fein gepulverter Pikrinsäure die Pikrate der gebildeten Dihydro-chinazoliniumsalze gefällt, nach 24stdg. Stehenlassen unter der Mutterlauge und weiterem 9stdg. Aufbewahren in Eis abgesaugt, getrocknet, gewogen und durch Auskochen mit

²⁷⁾ S. P. L. Sörensen, Biochem. Z. 21, 131 [1909]; 22, 352 [1909]; vergl. W. Kordatzki, Taschenbuch der prakt. p_H -Messung, 4. Aufl., S. 47 (Verlag R. Müller & Steinicke, München [1949]).

²⁸⁾ Mc Ilvaine, J. biol. Chemistry 49, 183 [1921].

²⁹⁾ I. M. Kolthoff, Der Gebrauch von Farbindikatoren, 3. Aufl., S. 148 (Verlag J. Springer, Berlin [1926]).

³⁰⁾ Alle Einzelheiten finden sich in der Dissertation von F. Braun, Techn. Hochschule Darmstadt 1954, S. 148.

Tafel I. Geschwindigkeitskonstanten für den Übergang von Δ^1 -Piperidein in Tetrahydro-anabasin bei p_H 4–6 in wässriger Lösung von 25°

p_H	Zeit Min.	Aus 50 ccm inges. erhaltenes Pikrat- gemisch g*)	Dipikrat des Di- hydro-chinazolinium- salzes aus Tetra- hydro-anabasin g	Pikrat des Di- hydro-chinazo- liniumsalzes aus Δ^1 -Piperidein aus d. Methanol g	Gebildetes Tetrahydro- anabasin % d.Th.	Unverändertes Δ^1 -Piperidein % d.Th.	k_2
4.1	1500 7500	1.983 1.825	0.378 1.050	1.550 0.703	20.8 57.8	74.7 33.8	0.00175 0.00182
4.9 bis 5.0	30 60 90	1.985 1.980 1.980	0.093 0.170 0.273	1.829 1.722 1.622	5.1 9.4 15.0	88.1 82.9 78.1	0.0180 0.0171 0.0196
5.9	30 60 120	1.849 1.890 1.872	0.501 0.767 1.089	1.318 1.097 0.791	27.5 42.1 58.3	63.5 52.8 38.1	0.127 0.122 0.117

*) Ber. für reines 2,3-Tetramethylen-1,2-dihydro-chinazoliniumpikrat (beim ausschließlichen Vorliegen von Δ^1 -Piperidein) 2.077 g, für reines Dipikrat des Tetrahydro-chinazoliniumsaures aus Tetrahydro-anabasin 1.819 g.

Methanol das darin leichter lösliche rote 2,3-Tetramethylen-1,2-dihydro-chinazoliniumpikrat („rotes Monopikrat“) ausgezogen. Da das orangegelbe Dipikrat des Tetrahydro-chinazoliniumhydroxyds aus Tetrahydro-anabasin in heißem Methanol nicht ganz unlöslich ist, muß man die zum Auskochen verwandte Methanolmenge möglichst klein halten. Man kann sie ungefähr aus der Menge an Rohpikrat abschätzen, die beim Vorliegen von 100% des 2,3-Tetramethylen-1,2-dihydro-chinazoliniumpikrats 4.154 g, beim Vorliegen von 100% des orangegelben Dipikrats, d. h. also nach quantitativem Übergang des Δ^1 -Piperideins in Tetrahydro-anabasin, 3.638 g betragen müßte. 1.0 g des roten Monopikrates geht bei 5 Min. langem Kochen mit 66 ccm wasserfreiem Methanol in Lösung.

Bei den vorliegenden Versuchen wurden für Mengen bis zu 3.950 g Rohpikrat 200–240 ccm, bis zu 3.825 g 150 ccm, bis zu 3.720 g 100 ccm und unter 3.500 g Rohpikrat 50 ccm wasserfreies Methanol zum Auskochen verwendet. Selbstverständlich überzeugte man sich durch nochmaliges Auskochen des Rückstandes mit wenig Methanol, daß kein rotes Pikrat mehr in ihm enthalten war (Schamp. und mikroskopische Kontrolle des Rückstands aus dem Methanol). Die erhaltenen Werte sind in den Tafeln 10–25 der Dissertation von F. Braun³⁰⁾ niedergelegt und mit genügender Genauigkeit aus den Meßpunkten der Abbild. zu ersehen.

Bei längerer Kondensationsdauer in den p_H -Bereichen, in denen Δ^1 -Piperidein rasch reagiert, wird aus der Methanolmutterlauge kein kristallisiertes rotes Pikrat mehr erhalten. Statt dessen entstehen rote, lackartige, amorphe Pikrate, die sich nicht mehr zur Kristallisation bringen lassen. Allem Anschein nach ist hier die Kondensation über die Stufe des Tetrahydro-anabasins hinaus weiter fortgeschritten. Bei dem Ver-

such bei p_{H} 7.8 wurde nach 38-tägigem Stehenlassen nur noch ein amorphes siegel-lackartiges Pikrat erhalten. Diese Nebenreaktionen bewirken, daß eine höhere Ausbeute an Tetrahydro-anabasin als 88% d.Th. nicht beobachtet wird.

Zur annähernden Bestimmung der Reaktionsordnung bei p_{H} 4–6 wurden in der eingangs geschilderten Weise hergestellte, in Bezug auf Δ^1 -Piperidein 0.1 m Lösungen von α -Tripperidein in den angegebenen Pufferlösungen bei 25° im Thermostaten aufbewahrt; in den in der Tafel 1 angegebenen Abständen wurde das gebildete Tetrahydro-anabasin und das unveränderte Δ^1 -Piperidein in je 50 ccm der Ansätze wie angegeben bestimmt. Korrekturen – für Löslichkeit z. B. – sind an den Zahlen der Tafel 1 nicht angebracht.

Die Berechnung der Geschwindigkeitskonstanten erfolgte nach der Gleichung für die bimolekulare Reaktion $2 I \rightarrow III$, d. h. nach $k_2 = 1/t \cdot (1/c - 1/c_0)$, also unter der Annahme daß die Reaktion unter den Versuchsbedingungen irreversibel und quantitativ verläuft. Die Ausgangskonzentration war 0.1 Mol Δ^1 -Piperidein/l; die Konzentration zur Zeit t (c) wurde als Differenz Ausgangskonzentration abzüglich der als schwerlösliches Dipikrat des Dihydro-chinazoliniumsalzes aus Tetrahydro-anabasin bestimmten Δ^1 -Piperidein-Reste errechnet. Der so gewonnene Wert für c liegt etwas zu hoch; k_2 ist dementsprechend etwas zu niedrig. Die weniger genaue Bestimmung des unveränderten Δ^1 -Piperideins erfolgte nur zur Kontrolle; es wurden, wie die Zahlen der Tafel 1 zeigen, jeweils insgesamt 92–96% der eingesetzten Δ^1 -Piperidein-Reste wiedergefunden.

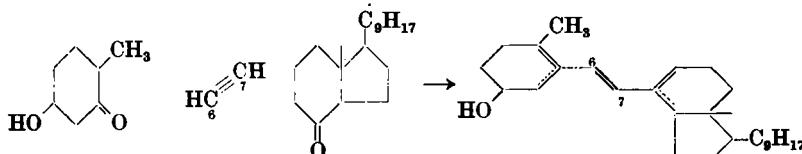
262. Hans Herloff Inhoffen und Klaus Irmscher: Studien in der Vitamin D-Reihe XV¹⁾: Neue Aufbaumethode für 9,10-seco-Steroide mit dem Triensystem des Tachysterins

[Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule Braunschweig]

(Eingegangen am 24. April 1956)

Durch Wittig-Kondensation von 2-Methyl-cyclohexen-(1)-aldehyd-(1) mit Triphenyl-[cyclohexen-(1)-yl-methylen]-phosphin konnte erneut der Modellkohlenwasserstoff mit dem Triensystem des Tachysterins in hoher Reinheit gewonnen werden.

Unsere bisherige Grundkonzeption für den Aufbau von Verbindungen mit dem chromophoren System des Tachysterins basierte darauf, daß die Kohlenstoffatome 6 und 7 und hiermit zugleich die mittlere Doppelbindung des gewünschten Triensystems durch Einführung der Acetylengruppe und deren anschließende Partialhydrierung erzeugt werden sollte. Unsere diesbezüglichen Ergebnisse sind in vorangehenden Mitteilungen bekanntgegeben worden²⁾.



Auf der Suche nach neuen und gegebenenfalls günstigeren Wegen zum Endziel der Synthese des Tachysterins hat sich noch folgende Möglichkeit

¹⁾ XIV. Mitteil.: H. H. Inhoffen, K. Weissermel, G. Quinkert u. D. Bartling, Chem. Ber. 89, 853 [1956].

²⁾ Chem. Ber. 87, 187, 1418 [1954]; 88, 1313, 1321 [1955]; 89, 853 [1956].