

CLEMENS SCHÖPF, HERMANN KOOP und GERHARD WERNER
(mitbearbeitet von FRANZ BRAUN)

Darstellung und Konstitution kristallisierter, vom Δ^1 -Piperidein abgeleiteter Salze*)

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt
(Eingegangen am 2. Mai 1960)

Herrn Professor Dr. Wilhelm Treibs zum 70. Geburtstag gewidmet

Es werden die Bedingungen beschrieben, unter denen es gelingt, kristallisierte, 1 Mol. Wasser, Methanol oder Äthanol enthaltende Salze des Δ^1 -Piperideins mit Chlor- bzw. Bromwasserstoffsäure herzustellen. Infrarotspektroskopisch wird nachgewiesen, daß in den festen Salzen das Wasser bzw. der Alkohol an die C=N-Doppelbindung des Δ^1 -Piperideins angelagert ist, so daß tatsächlich Salze des 2-Hydroxy- bzw. eines 2-Alkoxy-piperidins vorliegen. In Lösung stellt sich, am Auftreten der C=N-Doppelbindungsbande erkennbar, ein Gleichgewicht mit den Salzen des Δ^1 -Piperideins ein. Das Chloraurat und Bromaurat ist jeweils ein Salz des Δ^1 -Piperideins.

Bisher wurde das als Base bei Raumtemperatur in monomerer Form nicht beständige Δ^1 -Piperidein (I) immer nur in Form des aldehydammoniakartig aus 3 Moll. Δ^1 -Piperidein aufgebauten α - bzw. β -Tripiperideins für Reaktionen benutzt oder auch in Form von wäßrig-sauren Lösungen, in denen die stereoisomeren Trimeren in die Salze des monomeren Δ^1 -Piperideins zerfallen sind, wie durch die Flüchtigkeit der durch Eintropfen der sauren Lösung in Alkali in Freiheit gesetzten Basen mit Wasserdampf nachgewiesen wurde¹⁾. In solchen Lösungen ist das Δ^1 -Piperidein durch Kondensation mit *o*-Amino-benzaldehyd zu dem als Pikrat isolierbaren Dihydro-chinazolinium-hydroxyd leicht quantitativ bestimmbar²⁾. Für präparative Zwecke haben wir uns nun bemüht, halogenwasserstoffsäure Salze des Δ^1 -Piperideins in Substanz darzustellen.

Dampft man eine Lösung von α -Tripiperidein in überschüssiger wäßriger Salzsäure³⁾ im Vakuum zur Trockne, so hinterbleibt ein kristallisiertes *Hydrochlorid*; es schmilzt jedoch äußerst unscharf und ist offenbar nicht ganz einheitlich. Schön kristallisierte und gut charakterisierte Salze mit Chlor- bzw. Bromwasserstoffsäure erhält man erst, wenn man mit methanolischer oder äthanolischer Chlor- bzw. Bromwasserstoffsäure arbeitet; die so gewonnenen Salze enthalten ein Mol. Methanol oder Äthanol.

*) X. Mitteil. über Δ^1 -Piperidein und verwandte Verbindungen; IX. Mitteil.: C. SCHÖPF, F. BRAUN, K. BURKHARDT, G. DUMMER und H. MÜLLER, Liebigs Ann. Chem. **626**, 123 [1959].

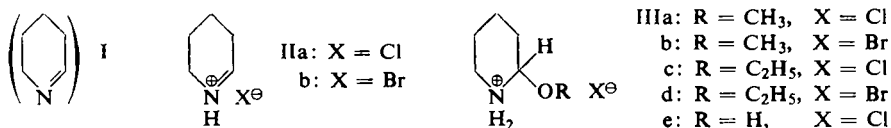
¹⁾ C. SCHÖPF, F. BRAUN und K. OTTE, Chem. Ber. **86**, 918 [1953].

²⁾ C. SCHÖPF, A. KOMZAK, F. BRAUN und E. JACOBI, Liebigs Ann. Chem. **559**, 4 [1948]; C. SCHÖPF, H. ARM und F. BRAUN, Chem. Ber. **85**, 937 [1952].

³⁾ Damit die Bildung von Tetrahydroanabasin vermieden wird, muß sie durch Eintragen der Base in überschüssige Säure (nicht umgekehrt) hergestellt werden; vgl. C. SCHÖPF, F. BRAUN und A. KOMZAK, Chem. Ber. **89**, 1824 [1956].

Zur Darstellung des *Hydrochlorids* kann man so verfahren, daß man α -Tripiperidein in überschüssige methanolische oder äthanolische Chlorwasserstoffsäure einträgt und auskristallisieren läßt oder mit Äther fällt. Man kann auch eine Lösung in überschüssiger wäßriger Salzsäure i. Vak. zur Trockne dampfen und den Rückstand in Chlorwasserstoff enthaltendem Methanol oder Äthanol lösen; man erhält beim Fällen mit Äther dieselben, bei 103° bzw. 95° schmelzenden, 1 Mol. Kristallmethanol bzw. -äthanol enthaltenden Hydrochloride, wie wenn man von vornherein mit alkoholischer Chlorwasserstoffsäure arbeitet. In dieser Weise wurde auch das ebenfalls mit 1 Mol. Methanol bzw. Äthanol kristallisierende *Hydrobromid* vom Schmp. 108° bzw. 115–116° erhalten. Die Salze lassen sich aus alkoholischer Chlorwasserstoff- bzw. Bromwasserstoffsäure unter Zusatz von Äther umkristallisieren. Sie zeigen, wenn man unter den nachstehend angegebenen Vorsichtsmaßregeln arbeitet, die richtige analytische Zusammensetzung und den richtigen Alkoxygehalt.

Wesentlich ist, daß bei der Darstellung sowohl wie beim Umkristallisieren immer überschüssige Säure vorhanden ist; sonst tritt ähnlich leicht wie in Wasser die in neutralem Medium besonders rasch verlaufende Umwandlung in Tetrahydroanabasin³⁾ in merklichem Umfang ein, was sich u. a. in einer Verschlechterung des Schmelzpunktes äußert.



Der in den Hydrochloriden und Hydrobromiden gebundene Alkohol wird über Diphosphorpentoxyd im Vakuumexsikkator nicht abgegeben; er entweicht auch im Hochvakuum bei Raumtemperatur noch nicht, was dafür spricht, daß die erwähnten Salze des Δ^1 -Piperideins nicht der Formel II mit 1 Mol. Kristallalkohol entsprechen, sondern daß in ihnen der Alkohol an der C:N-Doppelbindung im Sinne der Formel III (R = CH₃ oder C₂H₅, X = Cl oder Br) angelagert ist. Gegen diese Annahme scheint wiederum zu sprechen, daß in dem mit 1 Mol. Methanol kristallisierten, bei 103° schmelzenden *Hydrochlorid* schon beim Aufbewahren an der Luft bei 20° und bei 62% relativer Luftfeuchtigkeit das Methanol durch das Wasser der Luft verdrängt wird. Dabei nimmt das Gewicht zunächst etwas zu, offenbar weil das Salz etwas hygroskopisch ist; dann wird jedoch das Methanol so schnell ausgetauscht, wie Wasser absorbiert wird, wobei, da das Molekulargewicht des Wassers kleiner ist als das des Methanols, das Gewicht unter das der ursprünglichen Einwaage sinkt. Ein solches schließlich bei 85° schmelzendes Hydrochlorid, das zur Analyse über Diphosphorpentoxyd im Exsikkator zur Konstanz getrocknet wurde, zeigte bei der Methoxylbestimmung keinen Gehalt an Methanol mehr; seine analytische Zusammensetzung entsprach der Formel des *Hydrats* C₅H₉N·HCl·H₂O.

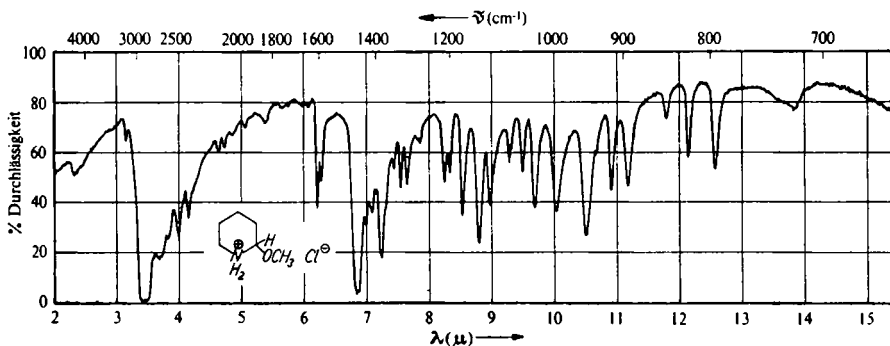
Von den übrigen Salzen haben wir nur noch das mit 1 Mol. Methanol kristallisierende *Hydrobromid* näher untersucht. Es zeigt die anfängliche Gewichtsabnahme des Hydrochlorids nicht und zerfließt an der Luft, wobei der Methoxylgehalt ebenfalls schnell sinkt. Die mit Äthanol kristallisierenden Salze sind gleichfalls so hygroskopisch, daß sie an der Luft zerfließen.

Die Frage, ob bei den erwähnten Umsetzungen auch schon Tetrahydroanabasin gebildet wird, haben wir zunächst bei dem mit 1 Mol. Methanol kristallisierenden Hydrochlorid des

Δ^1 -Piperideins und dem bis zum Verlust des Methanols an der Luft aufbewahrten Präparat in der Weise untersucht, daß wir es unter den für die quantitative Bestimmung erprobten Bedingungen mit *o*-Amino-benzaldehyd kondensierten²⁾. Es zeigte sich, daß die Salze nur verschwindende Mengen (0.9 und 1.4%) Tetrahydroanabasin enthielten.

Was die *Konstitution* der mit Alkohol kristallisierenden Salze angeht, so ist zu entscheiden, ob sie der Formel II entsprechen und demnach den Alkohol als Kristallalkohol im Kristallgitter tragen — wobei eine Wasserstoffbrücke zwischen der $^{\oplus}\text{NH}$ -Gruppe und dem Sauerstoff des Alkohols denkbar ist —, oder ob sich der Alkohol im Sinne der Formel III an die $\text{C}=\text{N}$ -Doppelbindung angelagert hat, so daß tatsächlich Salze von 2-Alkoxy-piperidinen vorliegen. Zur Entscheidung dieser Frage haben wir das *Infrarotspektrum* des mit Methanol kristallisierenden Hydrochlorids und des mit Äthanol kristallisierenden Hydrobromids herangezogen.

In einer Verbindung der Formel II sollte sich das Vorliegen einer $\text{C}=\text{N}$ -Doppelbindung durch eine Bande bei $5.92\text{--}6.10\ \mu$ ($1690\text{--}1640/\text{cm}$) bemerkbar machen⁴⁾; z. B. findet sich in 1,2-disubstituierten Δ^1 -Piperidein-perchloraten eine Bande bei $5.94\ \mu$ ($1685/\text{cm}$)⁵⁾. In dem in Paraffinöl (Nujol) aufgenommenen, in Abbild. 1 wieder-



Abbild. 1. 2-Methoxy-piperidin-hydrochlorid (IIIa) in Nujol

gegebenen IR-Spektrum des mit 1 Mol. Methanol kristallisierten Δ^1 -Piperidein-hydrochlorids liegt in der Nähe von $5.9\ \mu$ ($1695/\text{cm}$) keine Bande. Dagegen tritt bei 6.22 und $6.29\ \mu$ (1608 und $1590/\text{cm}$) eine Doppelbande auf; daß diese aber nicht einer $\text{C}=\text{N}$ -Valenzschwingung, sondern der $^{\oplus}\text{NH}_2$ -Gruppierung zukommt, geht aus folgendem hervor:

Salze sekundärer Amine absorbieren im Bereich von 6.18 bis $6.50\ \mu$ ($1620\text{--}1540/\text{cm}$)^{6,7)}; diese Absorption wird durch eine Deformationsschwingung der $^{\oplus}\text{NH}_2$ -Gruppe hervorgerufen⁸⁾. Um mit aller Sicherheit zu beweisen, daß auch im vor-

4) L. J. BELLAMY, *The Infrared Spectra of Complex Molecules*, Methuen & Co. Ltd., London 1958, S. 263.

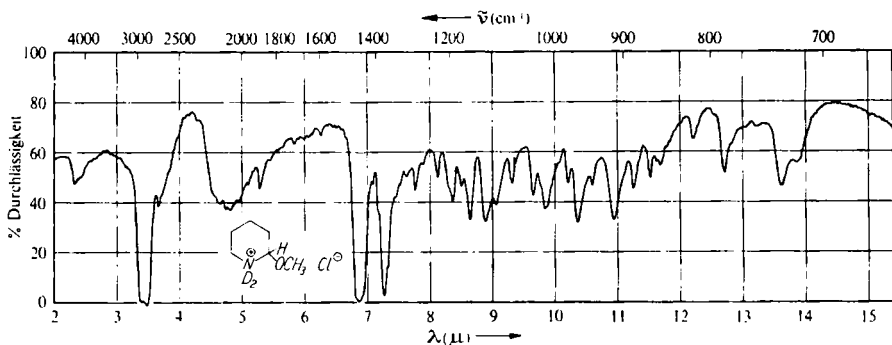
5) N. J. LEONARD und V. W. GASH, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 2781 [1954].

6) B. WITKOP, J. B. PATRICK und H. M. KISMAN, *Chem. Ber.* **85**, 949 [1952].

7) R. A. HEACOCK und LEO MARION, *Canad. J. Chem.* **34**, 1782 [1956].

8) Salze primärer Amine absorbieren ebenfalls bei etwa $6.25\ \mu$ ($1600/\text{cm}$); ein Salz eines primärenamins kann hier aber nach der Konstitution und der analytischen Zusammensetzung des untersuchten Salzes nicht vorliegen. Salze gesättigter tertiärer Amine zeigen in diesem Bereich keine durch eine $\delta(^{\oplus}\text{NH})$ -Schwingung hervorgerufene Absorption; vgl. I. c.⁷⁾, S. 1792.

liegenden Falle diese Gruppierung und nicht etwa eine $C \equiv N$ -Valenzschwingung, die bei 6.22 und 6.29 μ beobachteten Banden bedingt, haben wir das Deuterochlorid des Δ^1 -Piperideins in CH_3OD mit DCl hergestellt und so die leicht austauschbaren Wasserstoffatome am Stickstoff durch Deuterium ersetzt. Hat die bei 103–104° schmelzende Verbindung die Konstitution III, dann müssen in ihrem IR-Spektrum die der $^{\oplus}NH_2$ -Gruppierung zukommenden Banden fehlen; hat sie die Konstitution II, so müßte in ihr die $C \equiv N$ -Valenzschwingung praktisch unverändert vorliegen.



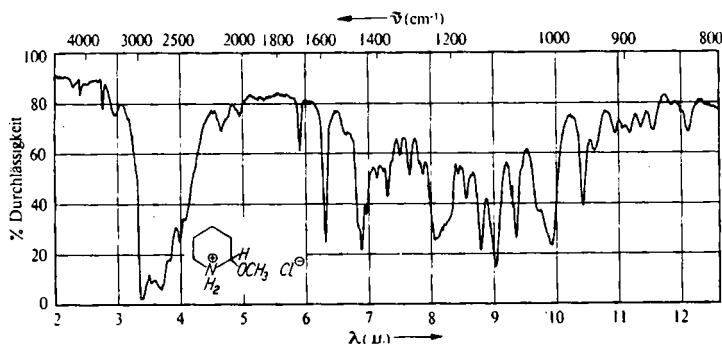
Abbild. 2. 2-Methoxy-piperidin-[1-D]-deuterochlorid in Nujol

Das in Abbild. 2 wiedergegebene, gleichfalls in Nujolsuspension aufgenommene IR-Spektrum zeigt, daß in der deuterierten Verbindung die fraglichen Banden verschwunden sind; sie müssen also der $^{\oplus}NH_2$ -Gruppierung zukommen. Das Fehlen der fraglichen Banden beweist zusammen mit dem Fehlen einer der $C \equiv N$ -Gruppierung zuschreibbaren Bande im Spektrum des deuterierten Salzes, daß dem mit 1 Methanol kristallisierten Hydrochlorid des Δ^1 -Piperideins in festem Zustand die Konstitution IIIa des 2-Methoxy-piperidin-hydrochlorids zukommt.

Löst man dieses Salz in Chloroform, so fällt zunächst auf, daß die Lösung statt der $^{\oplus}NH_2$ -Doppelbande bei 6.22 und 6.29 μ nur eine Bande bei 6.32 μ (1582/cm) zeigt. Die Aufspaltung der $\delta(^{\oplus}NH_2)$ -Bande in festem Zustand, die auch beim Hydrochlorid des γ -Conhydrins⁷⁾ und bei ω -Aminosäuren mit primärer Aminogruppe⁹⁾ beobachtet wurde, wird offenbar durch eine Kopplung im Kristallzustand hervorgerufen, die in der Chloroformlösung nicht mehr vorhanden ist. Beim Aufbewahren der Chloroformlösung bei Raumtemperatur tritt aber nun eine rasche Veränderung des IR-Spektrums ein, und zwar taucht bei 5.91 μ (1692/cm) eine neue Bande auf, die der $C \equiv N$ -Schwingung zugeordnet werden muß. Gleichzeitig treten bei 2.77 und 2.95 μ (3610 und 3390/cm) zwei neue Banden auf, die durch die freie und die assoziierte Hydroxy-Gruppe des Methanols hervorgerufen werden. Diese Banden wachsen jedoch nur bis zu einem Grenzwert, der bei Raumtemperatur nach 8 Min. erreicht ist; gleichzeitig nimmt die Intensität der $\delta(^{\oplus}NH_2)$ -Bande bei 6.32 μ ab. Der nach 8 Min. erreichte Endzustand des IR-Spektrums der Chloroformlösung von IIIa ist in Abbild. 3 wiedergegeben.

⁹⁾ T. GÄUMANN und Hs. H. GÜNTARD, *Helv. chim. Acta* **35**, 53 [1952].

Aus der Größe der Abnahme kann man errechnen, daß in der 4-proz. Lösung des Hydrochlorids IIIa in Chloroform nach 8 Min. etwa 30% des Salzes als Δ^1 -Piperidein-hydrochlorid (IIa) vorliegen. Tetrahydroanabasin hatte sich nach dieser Zeit, wie durch Kondensation mit *o*-Amino-benzaldehyd festgestellt wurde, nur zu insgesamt 2.1% gebildet. Der ursprüngliche Gehalt des Präparates an Tetrahydroanabasin (1.3%) hatte sich also nur unwesentlich vermehrt, und die Neubildung des Tetrahydroanabasins kann nicht für die erwähnte große Änderung im IR-Spektrum der Chloroformlösung verantwortlich gemacht werden.

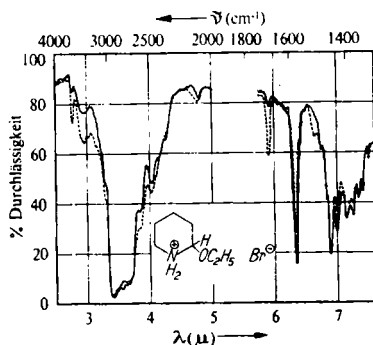


Abbild. 3.

2-Methoxy-piperidin-hydrochlorid (IIIa; 39.4 mg) in Chloroform (1 ccm) nach 8 Min. im Gleichgewicht mit Δ^1 -Piperidein-hydrochlorid (IIa) und Methanol; Schichtdicke 200 μ

Das analog dem 2-Methoxy-piperidin-hydrochlorid darstellbare, bei 115° schmelzende 2-Äthoxy-piperidin-hydrobromid (III d) besitzt in festem Zustand ebenfalls die Konstitution III d; das Spektrum des mit Paraffinöl (Nujol) verriebenen Salzes zeigt gleichfalls keine Bande bei 5.9 μ und im Gegensatz zum 2-Methoxy-hydrochlorid nur eine $\delta(\text{NH}_2^+)$ -Bande bei 6.32 μ .

Die Einstellung eines Gleichgewichts in Chloroformlösung läßt sich an diesem Salz besonders schön zeigen, da das Gleichgewicht sich hier etwas langsamer einstellt



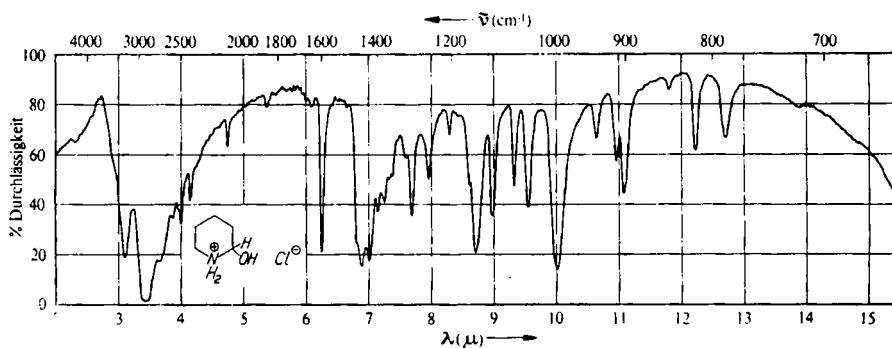
Abbild. 4.

2-Äthoxy-piperidin-hydrobromid (III d; 60 mg) in Chloroform (1 ccm) nach 2 Min. (—) und 25 Min. (-----) im Gleichgewicht mit II b und Äthanol; Schichtdicke 200 μ

und mehr auf der Seite des Hydrobromids des Δ^1 -Piperideins (II b) liegt. Löst man das Salz rasch in alkoholfreiem Chloroform und mißt in den Bereichen von 2.5–5.0 und 5.75–7.5 μ (4000–2000 bzw. 1740–1330/cm) so schnell wie möglich, so beobachtet man zunächst die starke Bande der $\delta(\text{NH}_2^+)$ -Schwingung bei 6.34 μ (1577/cm) und nur eine sehr schwache, der $\text{>C}=\text{N}$ -Schwingung entsprechende

Bande bei $5.92\ \mu$ ($1689/\text{cm}$). Beim Aufbewahren der Chloroformlösung bei Raumtemperatur wird die Intensität der Bande bei $6.34\ \mu$ schwächer, während gleichzeitig die Absorption bei $5.92\ \mu$ ($\text{C}=\text{N}^-$), $2.95\ \mu$ (assoziertes OH) und $2.77\ \mu$ (freies OH) wächst. Aus der Abnahme der $\delta(\text{NH}_2)$ -Bande bei $6.34\ \mu$ läßt sich berechnen, daß nach 25 Min. in der Lösung mehr als 50% des Salzes als Hydrobromid des Δ^1 -Piperideins (IIb) vorliegen. Gleichzeitig mit der $\delta(\text{NH}_2)$ -Schwingung verringert sich auch die Extinktion der Bande bei $7.0\ \mu$ ($1429/\text{cm}$), die man deshalb analog zur CH_2 -Gruppierung als (NH_2) -wagging- oder -twisting-Schwingung deuten kann (s. Abbild. 4).

Auch das oben erwähnte Hydrat des Δ^1 -Piperidein-hydrochlorids, das sich beim Aufbewahren von festem 2-Methoxy-piperidin-hydrochlorid an feuchter Luft bildet, zeigt keine $\text{C}=\text{N}$ -Bande bei $5.92\ \mu$ (s. Abbild. 5); es liegt demgemäß in festem Zustand als 2-Hydroxy-piperidin-hydrochlorid (IIIe) vor. Die Umwandlung der 2-Methoxy- in die 2-Hydroxy-Verbindung läßt sich im übrigen leicht IR-spektroskopisch verfolgen; beim Aufbewahren des festen Salzes an der Luft wächst die OH-Bande bei $3.16\ \mu$ ($3165/\text{cm}$) und verschiebt sich dabei zu kürzeren Wellen ($3.10\ \mu = 3226/\text{cm}$). Von den zwei (NH_2) -Banden (bei 6.22 und $6.29\ \mu$) in der Methoxy-Verbindung bleibt in der Hydroxy-Verbindung nur noch eine bei $6.25\ \mu$ ($1600/\text{cm}$) übrig.



Abbild. 5. 2-Hydroxy-piperidin-hydrochlorid (IIIe) in Nujol

Das Vorhandensein von $\delta(\text{NH}_2)$ -Banden im Bereich von 6.22 bis $6.34\ \mu$ (1608 bis $1577/\text{cm}$) in allen erwähnten Salzen beweist, daß sie sich vom monomeren Δ^1 -Piperidein ableiten; das entspricht unserer früheren Feststellung, daß die Trimeren, von denen die Darstellung ausgeht, durch überschüssige Säure glatt in Salze des Monomeren aufgespalten werden¹⁾.

Die Verhältnisse in wäßriger Lösung durch Infrarotspektroskopie zu klären, ist deshalb besonders schwierig, weil die Eigenabsorption des Wassers bei $6.08\ \mu$ ($1645/\text{cm}$) sehr stark stört. Über verdünnte wäßrige Lösungen läßt sich daher keine Aussage machen. Hochkonzentrierte Lösungen von reinem 2-Methoxy-piperidin-hydrochlorid in Wasser oder konz. Salzsäure¹⁰⁾ zeigen jedoch im Spektrum der sofort gemessenen Lösungen eine gerade erkennbare $\text{C}=\text{N}$ -Bande bei $5.90\ \mu$ ($1695/\text{cm}$). Angesichts der bereits erwähnten raschen Verdrängbarkeit des Methanols durch

¹⁰⁾ Die wäßrigen bzw. salzsauren Lösungen wurden als Film zwischen As_2S_3 -Fenstern gemessen.

Wasser im festen Salz dürfte auch in der wäßrigen Lösung das 2-Hydroxy-piperidin-hydrochlorid (IIIe) vorliegen; nach dem Auftreten der Bande bei $5.90\ \mu$ muß es jedoch im Gleichgewicht mit II stehen.

Der Wasserüberschuß in den gesättigten Lösungen, deren IR-Spektrum allein gemessen werden konnte, scheint also nicht ausreichend zu sein, um das Gleichgewicht ganz auf die Seite von III zu verschieben. Wieviel von dem im pH -Bereich 5–10 sich rasch bildenden Tetrahydroanabasin in der gemessenen gesättigten Lösung vorlag, haben wir im übrigen nicht eigens geprüft.

Aus den wäßrig-salzsauren bzw. -bromwasserstoffsauren Lösungen der Salze läßt sich mit Gold(III)-chlorid oder -bromid ein schön kristallisiertes *Chloroaurat* bzw. ein *Bromoaurat* fällen. Das bei 139 – 140° schmelzende Chloroaurat des Δ^1 -Piperideins entspricht der Summenformel $C_5H_9N \cdot HAuCl_4$; es enthält also kein Kristallwasser. Seiner Zusammensetzung entsprechend zeigt es im IR-Spektrum eine $C \equiv N$ -Doppelbindungsbande bei $5.97\ \mu$ ($1675/cm$). Offenbar kristallisiert aus dem Gleichgewicht zwischen den Salzen des Δ^1 -Piperideins und des 2-Hydroxy-piperidins das erstere als besonders schwer lösliches Chloroaurat aus. Da dieses in Wasser schwerer löslich ist als das bei 218 – 229° schmelzende Chloroaurat des Piperidins, läßt sich Piperidein so neben Piperidin nachweisen. Das Chloroaurat ist neben dem Chloroplatinat als bisher einziges kristallisiertes Salz, das sich einwandfrei vom Δ^1 -Piperidein ableitet, schon in der Literatur beschrieben worden¹¹⁾. Das Bromoaurat vom Schmp. 207 – 209° leitet sich gleichfalls nicht vom 2-Hydroxy-piperidin, sondern vom Δ^1 -Piperidein ab. Es entspricht exsikkatortrocken der Summenformel $C_5H_9N \cdot HAuBr_4$ und zeigt im IR-Spektrum genau wie das Chloroaurat die $C \equiv N$ -Doppelbindungsbande bei $5.97\ \mu$.

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT danken wir für die Unterstützung der vorstehenden Arbeit.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Salze des 2-Hydroxy-, 2-Methoxy- und 2-Äthoxy-piperidins

Hydrochloride

2-Methoxy-piperidin-hydrochlorid (IIIa): $16.6\ g$ ($0.2\ Mol$) *α -Tripiperidein* vom Schmp. 62° wurden unter Umschütteln in $50\ ccm$ 35 -proz. absol. *methanolische HCl* eingetragen und dabei die Temperatur der sich erwärmenden Lösung durch Kühlen mit Wasser auf etwa 40° gehalten; bei stärkerer Kühlung kristallisierte dabei schon ein Teil des Hydrochlorids aus. Nach Zugabe von $200\ ccm$ absol. Äther erhielt man $27.5\ g$ ($91\ \% d. Th.$) lange Nadeln vom Schmp. 94 – 96° (Sintern ab 92°).

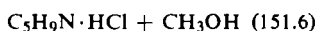
Das gleiche Salz wurde erhalten, wenn man $16.6\ g$ *α -Tripiperidein* unter Umschütteln in $250\ ccm$ wäßrige $2\ n\ HCl$ eintrug und die Lösung i. Vak. bei 60 – 70° Badtemperatur innerhalb von etwa $3\ Stdn.$ zur Trockne eindampfte. Der fast völlig durchkristallisierte, aber noch überschüssige Säure enthaltende Rückstand wurde in $40\ ccm$ 10 -proz. absol. *methanolischer*

¹¹⁾ R. WOLFFENSTEIN, Ber. dtsch. chem. Ges. **25**, 2783 [1892]; vgl. ferner C. PAAL und M. HUBALECK, ebenda **34**, 2761 [1901]. Für ein Hydrochlorid ist teils der Schmp. 150 bzw. 80° [E. LELLMANN und R. SCHWADERER, ebenda **22**, 1329 [1889]], teils der Schmp. 230 bzw. 229° [R. WOLFFENSTEIN, l. c., St. GOLDSCHMIDT und V. VOETH, Liebigs Ann. Chem. **435**, 265, insbes. 277 [1924]] angegeben.

HCl bei 40° gelöst und die warme Lösung mit 150 ccm Äther versetzt. Nach einigen Minuten kristallisierten 27.8 g (92% d. Th.) Hydrochlorid vom Rohschmp. 97–99° (Sintern ab 93°) in langen Nadeln aus.

Zum Umkristallisieren löste man in 48 ccm 10-proz. absol. methanol. HCl bei 55–60° und versetzte die warme Lösung mit 150 ccm Äther. Durch weiteres zweimaliges Umkristallisieren in dieser Weise wurde schließlich ein scharfer Schmp. von 103° erreicht; die Ausbeute betrug dann noch 80–90% d. Th.

Das im Exsikkator über P₂O₅ getrocknete Hydrochlorid, das zur Analyse unter sorgfältigem Feuchtigkeitsausschluß eingewogen werden muß, zeigt beim Trocknen i. Hochvak. bei Raumtemperatur keinen Gewichtsverlust. Die Methoxylbestimmung muß in der von M. FURTER¹²⁾ angegebenen Methoxylbestimmungsapparatur durchgeführt werden.



Ber. C 47.52 H 9.31 N 9.24 Cl 23.38 OCH₃ 20.46

Gef. C 46.98, 47.23 H 9.36, 9.55 N 9.00, 9.16 Cl 23.39, 23.31 OCH₃ 20.59, 20.33

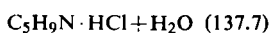
Der Tetrahydroanabasin-Gehalt des Salzes wurde durch Kondensation mit *o*-Amino-benzaldehyd bestimmt²⁾.

0.758 g IIIa (Schmp. 103°) wurden in 320 ccm Pufferlösung, in der zuvor 0.625 g *o*-Amino-benzaldehyd gelöst worden waren, eingetragen. Nach 24stdg. Aufbewahren der Kondensationslösung bei 25° wurden 1.4 g Pikrinsäure zugefügt. Es fielen 2.035 g Rohpikrat vom Schmp. 176–178° aus. Dieses Pikrat wurde mit 120 ccm Methanol 5 Min. unter Rückfluß erhitzt. Es blieben 0.016 g (0.8%) vom Tetrahydroanabasin abgeleitetes *Dihydro-chinazolinium-dipikrat* vom Schmp. 181–182° zurück. Aus der methanol. Lösung wurden 1.988 g (96% d. Th.) vom Δ^1 -Piperidein abgeleitetes *Dihydro-chinazolinium-pikrat* vom Schmp. 178° erhalten. Alle folgenden Tetrahydroanabasin-Bestimmungen wurden auf gleiche Art ausgeführt.

Eine Abspaltung von Methanol wird beobachtet, wenn man das Hydrochlorid in der 16-fachen Menge über P₂O₅ destillierten Chloroforms löst und bei Raumtemperatur im Exsikkator wieder zur Trockne verdampft. Der Rückstand vom Schmp. 98–100° (Sintern ab 96°) zeigt nur noch einen Methoxylgehalt von 14.9 anstelle von 20.5%. In der Chloroformlösung tritt langsam Weiterkondensation zu Tetrahydroanabasin ein: ließ man eine 6-proz. Lösung des Hydrochlorids, das zunächst 1.3% Tetrahydroanabasin enthielt, in alkoholfreiem Chloroform bei Raumtemperatur 10 Min. bzw. 4 Stdn. stehen, so hatten sich 2.1 bzw. 4.3% Tetrahydroanabasin gebildet.

Der Übergang in *Tetrahydroanabasin-dihydrochlorid* erfolgt rasch beim Kochen in methanol. Lösung. Wurden 7.58 g IIIa in 100 ccm Methanol gelöst und diese Lösung unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, so ergab die Kondensation von Proben der Lösung mit *o*-Amino-benzaldehyd nach 5 Min. 10.2, nach 15 Min. 29.4, nach 30 Min. 40.6% d. Th. Tetrahydroanabasin.

2-Hydroxy-piperidin-hydrochlorid (IIIe): IIIa wurde bei Raumtemperatur auf einem Uhrglas im Klimaraum 4 Stdn. bei 20° und 62% relat. Luftfeuchtigkeit stehengelassen. Die Substanz wurde dann im Exsikkator über Diphosphorpentoxyd bis zur Gewichtskonstanz getrocknet; Schmp. 85°.



Ber. C 43.60 H 8.78 N 10.17 Cl 25.75 OCH₃ 0

Gef. C 43.9, 43.6 H 8.9, 8.8 N 10.4, 10.8 Cl 25.7, 25.8 OCH₃ 0

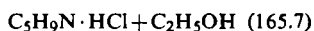
¹²⁾ Helv. chim. Acta 21, 1151 [1938].

Der Tetrahydroanabasin-Gehalt des Präparates betrug 1.4%, war also nur unbedeutend höher als in der Ausgangsverbindung.

2-Methoxy-piperidin-[1-D]-deuterochlorid: 100 mg *IIIa* vom Schmp. 103° (Zers.) wurden in 0.5 ccm 15-proz. DCl/CH₃OD-Lösung bei 40–50° gelöst und dann mit 2 ccm absol. Äther versetzt. Beim Abkühlen und Reiben fielen die farblosen Kristalle der deuterierten Verbindung aus. Die Umkristallisation wurde nochmals auf gleiche Weise wiederholt; Schmp. 103–104° (Zers.). Das IR-Spektrum (Abbild. 2) zeigt, daß ein praktisch völliger Austausch des H am N gegen D stattgefunden hat.

2-Äthoxy-piperidin-hydrochlorid (*IIIc*): 16.6 g α -Tripiperidein wurden in Anteilen in 60 ccm 40-proz. absol. äthanolische HCl eingetragen, wobei die Temperatur der Lösung auf etwa 40° anstieg. Auf Zusatz von 350 ccm absol. Äther kristallisierten nach wenigen Minuten 24.8 g (75% d. Th.) lange Nadeln vom Rohschmp. 84–85°. Das Salz wurde in der gleichen Ausbeute auch erhalten, wenn man, wie bei der Methoxy-Verbindung beschrieben, zunächst mit wäßriger Salzsäure arbeitete.

Zur Reinigung löste man das Rohprodukt bei 55–60° in 50 ccm 10-proz. absol. äthanol. HCl und gab 300 ccm absol. Äther zu. Nach viermaligem Umkristallisieren wurde der konstante Schmp. 95° erreicht; zur Analyse mußte auch hier unter sorgfältigem Feuchtheitsausschluß eingewogen werden. Beim Trocknen i. Hochvak. bei Raumtemperatur zeigte das im Exsikkator über P₂O₅ vorgetrocknete Präparat keinen Gewichtsverlust.



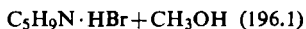
Ber. C 50.75	H 9.74	N 8.46	Cl 21.40	OC ₂ H ₅ 27.20
Gef. C 50.25, 50.15	H 9.97, 9.98	N 8.42, 8.25	Cl 21.51, 21.43	OC ₂ H ₅ 27.36

Hydrobromide

2-Methoxy-piperidin-hydrobromid (*IIIb*): 16.6 g (0.2 Mol) α -Tripiperidein wurden unter gutem Umschütteln in 250 ccm 2 n HBr eingetragen und die so erhaltene Lösung bei 60° Badtemperatur i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der teilweise kristalline Rückstand wurde in 60 ccm etwa 50° warmem absol. Methanol aufgenommen und die warme Lösung mit 200 ccm absol. Äther versetzt. *IIIb* kristallisierte in langen Nadeln vom Schmp. 106–107° (Zers.); 34.7 g (96% d. Th.).

Beim Umkristallisieren des Rohproduktes aus 40 ccm frisch hergestellter, 10-proz. absol. methanolischer HBr und 180 ccm Äther kristallisierten 84% d. Th. Nadeln vom Schmp. 107° wieder aus. Nach weiterem dreimaligem Umkristallisieren aus 10-proz. absol. methanolischer HBr lag der Schmp. der jeweils in 80 bis 90-proz. Ausbeute kristallisierenden Substanz konstant bei 108° (Zers.).

Das über P₂O₅ im Exsikkator vorgetrocknete Hydrobromid, das ebenfalls unter sorgfältigem Ausschluß von Feuchtigkeit eingewogen werden mußte, zeigte beim Trocknen i. Hochvak. bei Raumtemperatur keinen Gewichtsverlust.



Ber. C 36.75	H 7.20	N 7.14	Br 40.75	OCH ₃ 15.82
Gef. C 36.55, 36.87	H 7.46, 7.17	N 7.27, 7.00	Br 40.85, 40.87	OCH ₃ 15.89, 15.80

Das Salz zerfließt an feuchter Luft, wobei das Methanol schnell gegen Wasser ausgetauscht wird. Eine Probe, die bei 21° und 80% relativer Luftfeuchtigkeit aufbewahrt wurde, hatte nach 15 Min. noch 68% und nach 60 Min. nur noch 14% des anfänglichen Methoxylgehaltes.

Beim Erwärmen in Methanol ging das Hydrobromid rasch in Tetrahydroanabasin-dihydrobromid über. Löste man 2.50 g 2-Methoxy-piperidin-hydrobromid in 5 ccm Methanol bei

55° und ließ noch 2 Min. bei dieser Temperatur stehen, so fand man bei der Kondensation der Lösung mit *o*-Amino-benzaldehyd bereits 26.8% d. Th. Tetrahydroanabasin. Wurde 1 g Hydrobromid in 8 ccm Methanol gelöst und diese Lösung 30 Min. unter Rückfluß erhitzt, so ergab die Kondensation mit *o*-Amino-benzaldehyd 66% d. Th. Tetrahydroanabasin.

2-Äthoxy-piperidin-hydrobromid (IIIId): Die Lösung von 16.6 g (0.2 Mol) α -Tripperidein in 250 ccm 2 *n* HBr wurde im Wasserstrahlvakuum bei 60° Badtemperatur zur Trockne eingedampft. Der fast durchkristallisierte Rückstand wurde in 45 ccm absol. Äthanol bei 50° gelöst und die warme Lösung mit 300 ccm absol. Äther versetzt: 40.7 g (97% d. Th.) lange Nadeln vom Schmp. 108° (Zers.; Sintern ab 104°). Das Salz wurde aus 65 ccm 10-proz. absol. äthanolischer HBr unter Zusatz von 300 ccm absol. Äther umkristallisiert. Nach insgesamt viermaligem Umkristallisieren lag der Schmp. konstant bei 115–116° (Zers.); 90% d. Th.

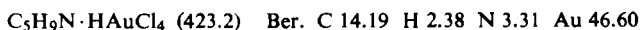
Die im Exsikkator über P₂O₅ vorgetrocknete Substanz, die zur Analyse gleichfalls unter sorgfältigem Feuchtigkeitsausschluß eingewogen werden mußte, zeigte beim Trocknen i. Hochvak. bei Raumtemperatur keinen Gewichtsverlust.



Ber. C 40.00	H 7.67	N 6.67	Br 38.03	OC ₂ H ₅ 21.40
Gef. C 39.78, 39.92	H 7.97, 7.60	N 6.41, 6.65	Br 38.36, 38.21	OC ₂ H ₅ 21.05

Salze des Δ^1 -Piperideins

Tetrachloraurat, 1. Aus α -Tripperidein: 0.125 g α -Tripperidein wurden in 2.3 ccm 1 *n* HCl eingetragen und die Lösung mit 7 ccm 10-proz. Goldchlorid-chlorwasserstoffsäure versetzt. Das augenblicklich in feinen, eigelben Nadelchen auskristallisierende Chloraurat wurde noch 5 Min. unter der Mutterlauge in Eis aufbewahrt, abgesaugt und 2mal mit je 2 ccm eiskühler 0.1 *n* HCl gewaschen: 0.55 g (86.6% d. Th.) Δ^1 -Piperidein-chloraurat vom bereits konst. Schmp. 139–140° (Zers.; Sintern ab 138°). Die im Vakuumexsikkator über Natriumhydroxyd und konz. Schwefelsäure vorgetrocknete Substanz verlor beim weiteren Trocknen über P₂O₅ bei 12 Torr und Raumtemperatur nicht weiter an Gewicht.



Gef. C 14.57 H 2.18 N 3.14 Au 46.57, 46.49, 46.69

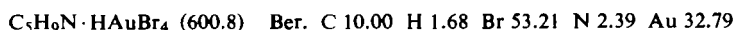
Für ein Hydrat würden sich C 13.62, H 2.72 und Au 44.75 berechnen.

Beim Umkristallisieren des Chloraurats aus heißer 0.1 *n* HCl schied sich Gold ab; aus heißer 1 *n* HCl ließ sich dagegen das Salz gut umkristallisieren, ohne daß sich der Schmelzpunkt änderte.

2. Aus 2-Methoxy-piperidin-hydrochlorid: Die Lösung von 0.152 g (1 mMol) Hydrochlorid vom Schmp. 101° in 2 ccm 1 *n* HCl wurde mit 3.5 ccm einer 10-proz. wäßrigen Lösung von H₂AuCl₄ versetzt. Dabei schieden sich 0.397 g (94% d. Th.) Nadelchen aus, die bei 138–139° unter Zers. schmolzen (Mischprobe).

Tetrabromaurat, 1. Aus α -Tripperidein: 41.5 mg (0.5 mMol) α -Tripperidein vom Schmp. 62° wurden in 2 ccm 1 *n* HBr eingetragen und die Lösung mit 2.5 ccm einer 10-proz. Lösung von AuBr₃ in 1 *n* HBr versetzt, wobei ein rotbrauner Niederschlag ausfiel: 0.250 g (82% d. Th.) vom Schmp. 205–207° (Zers.; Sintern ab 187°). Beim Umkristallisieren aus 8 ccm 48-proz. HBr wurden 0.196 g (78% d. Th.) dunkelbraune Stäbchen vom konstanten Schmp. 207–209° (Zers.) erhalten.

Das im Exsikkator über Nacht über Schwefelsäure/NaOH getrocknete Salz zeigte i. Hochvak. bei 25° keinen Gewichtsverlust.



Gef. C 10.25 H 1.77 Br 53.00 N 2.72 Au 32.46, 32.55, 32.14

Beim Fällern mit einer wäßr. Lösung von AuBr_3 und kurzen Trocknen wurde ein *Dihydrat* vom gleichen Schmp. erhalten, das aber das Kristallwasser bei 60° i. Hochvak. bereits wieder abgab (ber. für $2\text{H}_2\text{O}$ 5.65, gef. 5.50% Abnahme).

$\text{C}_5\text{H}_9\text{N} \cdot \text{HAuBr}_4$ (600.8) Ber. C 10.00 H 1.68 Au 32.79
Gef. C 10.25, 10.31 H 1.95, 2.03 Au 32.38, 32.80

Für ein Hydrat berechnet sich C 9.70, H 1.94 und Au 31.85.

2. Aus 2-Methoxy-piperidin-hydrobromid: Die Lösung von 0.196 g (1 mMol) *IIIb* (Schmp. 108°) in 1 ccm wäßriger 1 *n* HBr wurde mit 5 ccm einer 10-proz. wäßrigen AuBr_3 -Lösung versetzt. Dabei schieden sich 0.506 g (84% d. Th.) feinkristallines rotbraunes Tetrabromaurat vom Schmp. $205-207^\circ$ (Zers.; Sintern ab 185°) aus. Nach dem Umkristallisieren der sich in heißer 0.1- und 1 *n* HBr, heißem Wasser und Eisessig zersetzenden Substanz aus 15 ccm siedender 48-proz. HBr lag der Schmp. der dunkelbraunen, schräg abgeschnittenen Stäbchen konstant bei $207-209^\circ$ (Zers.; Mischprobe).

Die IR-Spektren wurden mit dem Spektrophotometer Modell 21 der Fa. Perkin-Elmer aufgenommen (NaCl-Prisma). Es wurde Chloroform (p.a.) der Fa. Merck verwandt, das über eine Al_2O_3 -Säule¹³⁾ vom Alkohol befreit wurde.

¹³⁾ G. WOHLLEBEN, Angew. Chem. **68**, 752 [1956].

BURCKHARDT HELFERICH und FRITZ ECKSTEIN

Glykosidsynthesen aus 1-Mesitoyl-aldosen

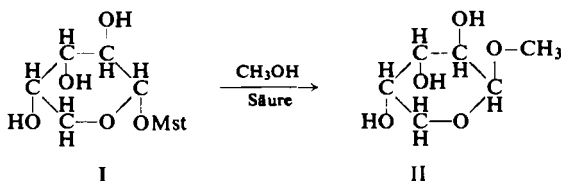
Aus dem Chemischen Institut der Universität Bonn
(Eingegangen am 14. Mai 1960)

Herrn Prof. Dr. Wilhelm Treibs, Leipzig, zum 70. Geburtstag gewidmet

Es wird die Synthese von Methyl- β -(*cis*)-L-arabopyranosid und von Methyl-ribopyranosiden beschrieben.

Die vor einiger Zeit aufgefundene Umsetzung von 1-[2.4.6-Trimethyl-benzoyl]- β -D-glucose in recht glatter Reaktion zu α -D-Glucosiden²⁾ ist im folgenden auf L-Arabinose und auf D-Ribose übertragen.

Die Darstellung der 1-Mesitoyl- α -(*trans*)-L-arabopyranose (I) gelang ohne Schwierigkeiten durch Kondensation der β -Acetobrom-L-arabinose mit dem Silbersalz der



Mst = Mesitoyl- (= 2.4.6-Trimethyl-benzoyl-)

¹⁾ Nähere Angaben Dissertat. F. ECKSTEIN, Univ. Bonn 1960.

²⁾ B. HELFERICH und D. V. KASHELIKAR, Chem. Ber. **90**, 2094 [1957].