

UNTERSUCHUNGEN ZUR OPTISCHEN ROTATIONSDISPERSION UND ZUM CIRCULARDICHROISMUS—VII¹

ZUR ABSOLUTEN KONFIGURATION VON (–)-β-PIPECOLIN

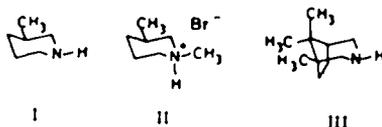
H. RIPPERGER und K. SCHREIBER

Institut für Kulturpflanzenforschung Gatersleben der Deutschen Akademie der
Wissenschaften zu Berlin, DDR

(Received in Germany 24 September 1966; accepted for publication 13 October 1966)

Abstract—The absolute configuration of (–)-β-pipecoline (I) has been established by transformation of I into R-(–)-1,3-dimethylpiperidine hydrobromide (II) as well as by comparison of the CD curves of the N-nitroso and N-methylmercaptothiocarbonyl derivatives of I and (+)-camphidine (III), respectively, which show opposite Cotton effects.

IM VERLAUF UNSERER ARBEITEN zur optischen Rotationsdispersion (ORD) und zum Circulardichroismus (CD) von Verbindungen mit stickstoffhaltigem Chromophor interessierten wir uns für den Beitrag β-ständiger Substituenten am Piperidinring zum Cotton-Effekt solcher Derivate. Eine einfache Modellsubstanz ist das β-Pipecolin, das von Ladenburg² in die Antipoden gespalten wurde, deren absolute Konfiguration jedoch bis jetzt noch unbekannt war. Dagegen ist die Konfiguration von 1,3-Dimethylpiperidin durch Synthese aus (+)-Citronellal³ zugeordnet worden, und zwar besitzt das 1,3-Dimethylpiperidin-hydrobromid mit negativer ORD-“plain“-Kurve S-Konfiguration. Die Drehwerte sind im sichtbaren Bereich sehr klein. Während die Autoren³ ursprünglich angaben, dass die ORD-Kurve im Negativen beginnt, fanden sie später einen positiven [α]_D-Wert.† Damit ist durch Methylierung von β-Pipecolin zu 1,3-Dimethylpiperidin eine einfache configurative Zuordnungsmöglichkeit auch für die erstgenannte Verbindung gegeben.



Wir führten die Racemattrennung von β-Pipecolin nach Ladenburg² durch, erreichten jedoch auch nach 7maliger Kristallisation des Tartrats bei Raumtemperatur nur einen Drehwert von –2.05°; Ladenburg² fand dagegen –3.98°.‡ Aus (–)-β-Pipecolin erhielten wir durch Methylierung nach Leuckart-Wallach R-(–)-1,3-Dimethylpiperidin-hydrobromid (II) mit positiver “plain“-Kurve (vgl. die Abbild.). Somit besitzt (–)-β-Pipecolin R-Konfiguration (I).

† K. Tsuda, persönliche Mitteilung an Herrn Priv.-Doz. Dr. G. Snatzke, Bonn, der uns dankenwerterweise hierüber unterrichtete.

‡ Sollte der [α]_D-Wert von Ladenburg² richtig sein, so müssten unsere Drehwerte, Drehwertsdifferenzen und CD-Werte für (–)-β-Pipecolin und seine Derivate mit dem Faktor 1.94 multipliziert werden.

¹ VI. Mitteil.: G. Snatzke, H. Ripperger, Chr. Horstmann und K. Schreiber, *Tetrahedron* **22**, 3103 (1966).

² A. Ladenburg, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **27**, 75 (1894); *Liebig's Ann.* **364**, 227 (1908); A. Ladenburg und O. Bobertag, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **36**, 1650 (1903).

³ S. Okuda, K. Tsuda und H. Kataoka, *Chem. & Ind.* 512 (1961).

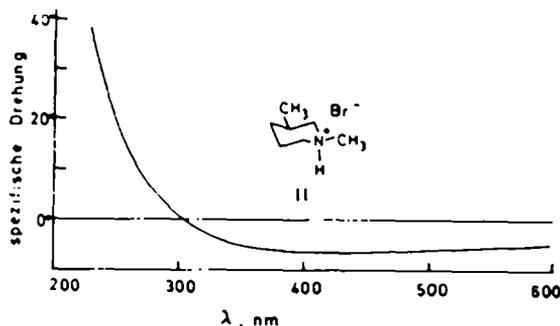


Abb. 1. Optische Rotationsdispersionskurve von R(-)-1,3-Dimethylpiperidin-hydrobromid (II) in Wasser. (Die Absolutwerte der spezif. Drehung bei längeren Wellen sind auf Grund der kleinen Beträge ungenau.)

Zur gleichen Aussage kommt man durch Vergleich mit (+)-Camphidin (III), dessen Absolutkonfiguration derjenigen des (+)-Camphers entspricht, aus dem es dargestellt wurde. Die absolute Konfiguration des (+)-Camphers selbst wurde durch Verknüpfung mit (+)-Isopropylbernsteinsäure ermittelt, der nach Untersuchungen mit Hilfe der Quasiracematmethode S-Konfiguration zukommt.⁴ Dieses Ergebnis wurde später bestätigt, als eine Beziehung des (+)-Camphers mit der (-)-Dihydroshikimisäure gefunden wurde.^{5†}

Für Camphidin (III) sollte die Sesselkonformation des sechsgliedrigen Ringes gegenüber der Wannenform energetisch begünstigt sein. Die Wechselwirkung des Stickstoffs mit den axialen Methylengruppen der Äthylenbrücke würde zwar in der Wannenform vermindert, jedoch nähert sich dann der Stickstoff einer Methylgruppe auf etwa 2·4 Å.⁶ Bei Annahme einer Sesselkonformation unterscheidet sich Camphidin (III) nur durch die Äthylenbrücke und zwei weitere Methylgruppen von β -Pipicolin (I). Die zusätzlichen Atome liegen jedoch symmetrisch zum Piperidinring, so dass ein optischer Vergleich beider Verbindungen, beispielsweise durch circulardichroitische Untersuchung ihrer N-Nitroso- bzw. N-Methylmercaptothiocarbonyl-Derivate, möglich ist.‡ Sowohl die molaren Rotationsdifferenzen als auch die Cotton-Effekte dieser Derivate haben entgegengesetzte Vorzeichen, wenn das Camphidin (III) mit

† Anmerkung bei der Korrektur: Die Untersuchung der absoluten Konfiguration von (+)-3-Brom-campher durch Röntgenstrukturanalyse führte zum gleichen Resultat; M. G. Norholt und J. H. Palm, *Rec. Trav. Chim.* **85**, 143 (1966).

‡ Die im Vergleich zum β -Pipicolin zusätzlichen Atome des Camphidins wie auch die Piperidinringatome selbst liegen nicht symmetrisch zum planaren Nitrosamin- bzw. Dithiourethan-Chromophor. Jedoch existieren jeweils zwei Konformere, die durch 180°-Drehung um die N—N- bzw. N—C-Bindung ineinander überführbar sind. Falls nur Piperidinringatome und weitere zum Piperidinring symmetrisch verteilte Atome vorliegen, verhalten sich die beiden Formen wie Antipoden. Auf diese Weise hebt sich der Einfluss der erwähnte Atome auf, wenn das Verhältnis beider Formen 1:1 beträgt, was für die β -Pipicolin- und Camphidin-Derivate vorausgesagt werden kann. Somit bleibt lediglich der Beitrag der asymmetrisch orientierten β -Methyl-Gruppe.

⁴ A. Fredga, *Acta Chem. Scand.* **1**, 371 (1947).

⁵ K. Freudenberg und W. Lwowski, *Liebigs Ann.* **587**, 213 (1954); **594**, 76 (1955).

⁶ Vgl. hierzu die NMR-Untersuchungen an 3-Aza-bicyclo[3.3.1]nonan; R. Lygo, J. McKenna und I. O. Sutherland, *Chem. Comm.* 356 (1965). Bei dieser Verbindung erzwingt erst eine Dimethylierung am Stickstoff die Wannenkonformation.

dem (–)- β -Pipicolin (I) verglichen wird (vgl. die Tabelle), was bei der enantiomeren Anordnung der β -ständigen Methylgruppe in beiden Verbindungen verständlich ist.

Auffällig ist der schwache $n \rightarrow \pi^*$ -Cotton-Effekt der Dithiourethane von I und III. Dieser Befund steht in Einklang mit früheren Feststellungen,⁷ dass bei Dithiourethanen cyclischer Amine der Cotton-Effekt im wesentlichen von der absoluten Konfiguration asymmetrischer α -Kohlenstoffatome bestimmt wird, während zusätzliche asymmetrische β -Atome nur geringen Einfluss haben.

TABELLE. MOLARE DREHUNGEN, DREHUNGSDIFFERENZEN UND COTTON-EFFEKTE DER N-NITROSO- UND N-METHYLMERCAPTOthiocARBONYL-DERIVATE VON R-(–)- β -PIPECOLIN (I) UND (+)-CAMPHIDIN (III) (IN DIOXAN)

Verbindung	$[M]_D$	$\Delta[M]_D^\dagger$	CD: $\Delta\epsilon_{\max}$
N-Nitroso-(–)- β -pipicolin	–73°	–71°	–0.22
N-Nitroso-(+)-camphidin	+136°	+83°	+0.24
N-Methylmercaptothiocarbonyl-(–)- β -pipicolin	–77°	–75°	–0.09
N-Methylmercaptothiocarbonyl-(+)-camphidin	+151°	+98°	+0.03

† Bei N-Substitution von R-(–)- β -Pipicolin (I) ($[M]_D - 2^\circ$) bzw. (+)-Camphidin (III) ($[M]_D + 53^\circ$).

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte wurden auf dem Mikroheiztisch nach Bötius bestimmt und sind korrigiert. UV-Spektren: Perkin-Elmer-Spektrophotometer 137 UV; CD: Roussel-Jouan-Dichrograph; ORD-Kurve: Cary-Spektropolarimeter, Modell 60. Zur Elementaranalyse wurde bei den angegebenen Temperaturen i. Hochvak. über P_2O_5 und Paraffin getrocknet.

R-(–)- β -Pipicolin (I). Nach Lit.⁸ wurde aus 32 g rac. β -Pipicolin mit Hilfe von (+)-Weinsäure 4.75 g I vom Sdp. 123–126° und $[\alpha]_D^{25} - 2.05^\circ$ (ohne Lösungsmittel) bzw. $[\alpha]_D^{25} - 1.5^\circ$ (Dioxan, $c = 13.1$) gewonnen [Lit.⁸: Sdp. 124°, $[\alpha]_D - 3.98^\circ$ (ohne Lösungsmittel)].

R-(–)-1,3-Dimethylpiperidin-hydrobromid (II). R-(–)- β -Pipicolin (0.43 g) wurde mit 4.7 ml 35-proz. Formaldehyd und 6.5 ml 85-proz. Ameisensäure 4 Stdn. auf 100° erhitzt. Nach Zugabe von 3.0 ml 40-proz. Bromwasserstoffsäure wurde i. Vak. zur Trockne abdestilliert und der Rückstand 2mal aus absol. Äthanol-Äther umkristallisiert: 0.58 g (69%) Nadeln vom Schmp. 196–199° und $[\alpha]_D^{25} - 0.40^\circ \pm 0.13^\circ$ (Wasser, $c = 10.2$), ORD vgl. Abbild. [Lit.⁸: Schmp. 198–200°, $[\alpha]_D - 0.19^\circ$, $[\alpha]_{440} - 0.20^\circ$, $[\alpha]_{460} - 0.26^\circ$, $[\alpha]_{480} - 0.35^\circ$, $[\alpha]_{500} - 1.39^\circ$, $[\alpha]_{520} - 2.44^\circ$ in Wasser für den S-Antipoden, vgl. jedoch die Ausführungen im allgemeinen Teil]. Zur Analyse wurde bei 100° getrocknet. ($C_7H_{15}N$, HBr (194.1) Ber.: C, 43.31; H, 8.30; N, 7.21; Gef.: C, 43.84; H, 8.22; N, 7.24%.)

R-N-Nitroso- β -pipicolin. R-(–)- β -Pipicolin (0.50 g) in 7 ml Essigsäure wurde mit 5.0 g $NaNO_2$ in 3 ml Wasser versetzt. Die Mischung blieb 15 Stdn. bei Raumtemp. stehen, dann wurde mit Wasser versetzt und mit Äther ausgeschüttelt. Den äther. Extrakt wusch man mit Na_2CO_3 aq und trocknete über Na_2SO_4 . Nach Abdampfen des Äthers über eine Kolonne wurde der Rückstand i. Vak. destilliert: 0.56 g (87%) gelbes Öl vom Sdp.₁₀ 97–101° und $[\alpha]_D^{25} - 57.2^\circ$ (Dioxan, $c = 8.10$); UV: λ_{\max} (log ϵ) 234 (4.08), 361 nm (2.03) in Dioxan; CD: $\lambda(\Delta\epsilon)$ 390 (0), 365 (–0.22), 320 nm (0) (Dioxan, $c = 0.03$). Zur Analyse wurde nicht getrocknet. ($C_7H_{15}N_2O$ (128.2) Ber.: C, 56.22; H, 9.44; N, 21.86; Gef.: C, 57.37; H, 9.23; N, 21.00%.)

R-N-Methylmercaptothiocarbonyl- β -pipicolin. Die Lösung von 0.50 g R-(–)- β -Pipicolin, 5.6 ml Triäthylamin und 2.65 ml Schwefelkohlenstoff in 10 ml Äthanol wurde 1 Stde. bei 50° gehalten, dann mit 4.95 ml MeI versetzt und nochmals 1 Stde. bei der gleichen Temp. aufbewahrt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. wurde der Rückstand mit Wasser versetzt und die Suspension mit Äther ausgeschüttelt. Der Extrakt wurde mit $Na_2S_2O_8$ aq gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und der Äther abdestilliert. Bei 160–170° (Bad) und 8 Torr destillierten 0.29 g (30%) gelbes Öl, $[\alpha]_D^{25} - 40.8^\circ$ (Dioxan, $c = 1.74$); UV: λ_{\max} (log ϵ) 253 (3.78), 277 (3.96), 340 nm (1.70) (Schulter)

⁷ H. Ripperger und K. Schreiber, *Tetrahedron* 21, 407 (1965).

in Dioxan; CD: $\lambda(\Delta\epsilon)$ 385 (0), 340 (-0.09), 315 nm (-0.03) (Dioxan, $c = 0.54$). Zur Analyse wurde nicht getrocknet. ($C_9H_{11}NS_2$ (189.3) Ber.: C, 50.75; H, 7.98; N, 7.40; Gef.: C, 49.70, H, 7.89; N, 6.95%.)

(+)-Camphidin (III). Verbindung III wurde aus (+)-Camphersäureimid dargestellt.⁶ Das ausgefällte Aluminiumoxyd wurde jedoch noch mit Äther gewaschen und in die trockene äther. Lösung Chlorwasserstoff eingeleitet. Das Hydrochlorid schied sich sofort grobkristallin ab, Ausbeute 45%. Auch nach Kristallisation aus absol. Äthanol-Äther konnte kein scharfer Schmelzpunkt erreicht werden, sondern die Kristalle sinterten ab 168°, $[\alpha]_D^{18} + 12.7^\circ$ (50-proz. Äthanol, $c = 2.99$) [Lit.: III-Hydrochlorid Schmp. 288–290°; III-Hydrobromid⁶ Schmp. 304–307°, $[\alpha]_D + 11.1^\circ$ (50-proz. Äthanol)]. Zur Analyse wurde bei 50° getrocknet. ($C_{10}H_{11}N$, HCl (189.7) Ber.: C, 63.30; H, 10.63; N, 7.38; Gef.: C, 63.31; H, 10.71; N, 7.30%.)

Die wässr. Lösung des Hydrochlorids wurde mit verd. Natronlauge versetzt, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen, i. Vak. getrocknet und bei 100–140° (Bad) und 5 Torr sublimiert: III von $[\alpha]_D^{17} + 34.8^\circ$ (Dioxan, $c = 2.59$).

N-Nitroso-camphidin. Die Darstellung erfolgte, wie für N-Nitroso- β -pipercolin beschrieben. Nach Versetzen mit Wasser wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Methanol-Wasser umkristallisiert: Nadelbüschel vom Schmp. 167–170 (ab 70° Sublimation), $[\alpha]_D^{18} + 74.9^\circ$ (Dioxan, $c = 1.08$) [Lit.:⁶ Schmp. 166.5–167°]; UV: $\lambda_{max}(\log \epsilon)$ 238 (3.92), 362 nm (1.99) in Dioxan; CD: $\lambda(\Delta\epsilon)$ 390 (0), 370 (+0.21), 359 (+0.24), 295 nm (0) (Dioxan, $c = 0.095$). Zur Analyse wurde bei 20° getrocknet. ($C_{10}H_{11}N_2O$ (182.3) Ber.: C, 65.88; H, 9.95; N, 15.37; Gef.: C, 66.68; H, 9.94; N, 15.30%.)

N-Methylmercaptothiocarbonyl-camphidin. Die Verbindung wurde, wie für das entsprechende β -Pipercolin-Derivat beschrieben, aus 0.46 g (+)-Camphidin (III), 1.45 ml Schwefelkohlenstoff, 3.32 ml Triäthylamin und 3.03 ml MeI (in 20 ml Äthanol) dargestellt: 0.32 g (44%) gelbes Öl vom Sdp.₁ 195–200°, das bei Raumtemp. wachsig erstarrt; $[\alpha]_D^{18} + 61.9$ (Dioxan, $c = 0.98$); UV: $\lambda_{max}(\log \epsilon)$ 250 (3.80), 276 (3.94), 344 nm (1.84) in Dioxan; CD: $\lambda(\Delta\epsilon)$ 350 (0), 327 (+0.03), 315 nm (0) (Dioxan, $c = 0.092$). Zur Analyse wurde bei 100° getrocknet. ($C_{11}H_{11}NS_2$ (243.4) Ber.: C, 59.20; H, 8.70; N, 5.75; Gef.: C, 60.09; H, 9.09; N, 5.70%.)

Herrn Dr. J. Trojánek, Prag, danken wir für die Überlassung von (+)-Camphersäureimid. Für die Messung der Circular dichrogramme sind wir Herrn Priv.-Doz. Dr. G. Snatzke, Bonn, für die ORD-Aufnahme Herrn Priv.-Doz. Dr. H. Paulsen, Hamburg, sehr verbunden. Die Elementaranalysen wurden von Herrn R. Martin, Leipzig, ausgeführt.

⁶ W. R. Hertler und E. J. Corey, *J. Org. Chem.* **24**, 572 (1959).

⁶ S. Marburg, *J. Org. Chem.* **30**, 2834 (1965).