

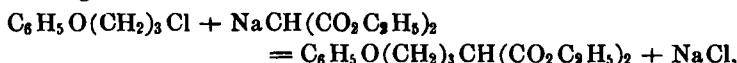
197. J. Darnell Granger: Zur Synthese des Piperidins und seiner β -alkylierten Homologen.

[Aus dem I. Berliner Universitäts-Laboratorium.]

(Eingegangen am 28. April.)

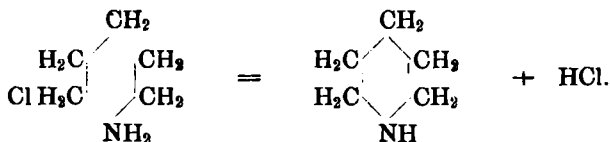
Die vor einigen Jahren von S. Gabriel¹⁾ veröffentlichte Synthese des Piperidins vollzieht sich in folgenden Phasen.

Durch Einwirkung von γ -Chlorpropylphenyläther auf Natriummalonester in alkoholischer Lösung erhält man nach folgender Gleichung:



γ -Phenoxypropylmalonsäureester.

Dieser Ester lässt sich leicht verseifen und aus der resultierenden Säure kann durch Erhitzen eine Carboxylgruppe abgespalten werden, wobei man δ -Phenoxyvaleriansäure, $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}(\text{CH}_2)_4\cdot\text{CO}_2\text{H}$, gewinnt. Sie wird in das zugehörige Nitril, $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}(\text{CH}_2)_4\text{CN}$, durch Erhitzen mit Bleirhodanat übergeführt und danach durch Natrium und Alkohol zu ε -Phenoxyamylamin reducirt; in dem Amin ersetzt man die Phenoxygruppe durch Chlor, indem man die Base mit Salzsäure erhitzt. Das resultierende ε -Chloramylamin geht durch Behandlung mit Kalilauge in Piperidin über, gemäss der Gleichung:



R. Funk²⁾ hat sich dieser Methode zur Herstellung von β -Pipicolin (β -Methylpiperidin) bedient, indem er in den Phenoxypropylmalonester noch eine Methylgruppe einführte.

Begreiflicher Weise kann man verschiedene β -alkylierte Piperidine in analoger Weise aufbauen, wenn man in jenen Ester statt des Methyls andere Alkyle einführt und die entsprechenden Umsetzungen in der oben geschilderten Weise vornimmt.

Von allen diesen Operationen ist die Umwandlung der δ -Phenoxyvaleriansäure, resp. der α -alkylierten δ -Phenoxyvaleriansäure in das entsprechende Nitril durch Erhitzen mit Bleirhodanat am verlustreichsten. Deswegen versuchte ich auf Veranlassung des Herrn Prof. Gabriel, ob man diese Umsetzung irgendwie günstiger gestalten könnte.

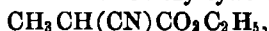
¹⁾ Gabriel, diese Berichte 25, 415.

²⁾ Funk, diese Berichte 26, 2568.

Es lag nahe, das erwünschte Nitril so aufzubauen, dass die CN-Gruppe nicht erst aus einer CO_2H -Gruppe gebildet zu werden braucht, sondern von vornherein vorhanden ist. Dieser Gedanke lässt sich in der That verwirklichen, indem man statt des Malonsäureäthylesters als Ausgangsmaterial sein Halbnitril, den Cyanessigsäureester, benutzt.

Zuvörderst prüfte ich nun, ob zwei verschiedene Alkylgruppen nach einander mit einigermaassen guten Ausbeuten in den Cyanessigsäureester sich einführen lassen.

Als Ausgangsmaterial diente Methylcyanessigester,



der nach der Vorschrift von Henry¹⁾ aus Jodmethyl und Cyanessigester hergestellt wurde. Er siedet zwischen $191-193^\circ$ (uncorr.).

1) Dimethylcyanessigester.

Aus dem Monomethylcyanessigester versuchte ich Dimethylcyanessigester, $(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CN})\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, zu bereiten, indem ich zu einem Gemisch von 7 g des ersteren mit einer Lösung von 1.4 g Natrium in 30 ccm absolutem Alkohol in einem mit Rückflusskühler versehenen Gefäss 8 g Jodmethyl nach und nach zugab. Das Gemisch wurde sehr heiss und die Umsetzung ging rasch vor sich. Um sie zu vollenden, kochte man das Ganze 2 Stunden am Wasserbade. Nach Abdestilliren des Alkohols und Zusatz von Wasser liess sich das mit Aether aufgenommene Oel unter gewöhnlichem Drucke fractioniren. Bis zu 184° ging nur ein wenig Vorlauf, zwischen $184-188^\circ$ die Hauptfraction als gelb gefärbte Flüssigkeit über.

Mit Kali von Spuren Jod befreit, siedete die Hauptmenge zwar constant bei 185° , war aber, wie die folgenden Analysen beweisen, noch immer unrein.

	Berechnet für	Berechnet für	Gefunden		
	$(\text{CN})\text{C}(\text{CH}_3)\text{HCO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	$(\text{CN})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	I.	II.	pCt.
C	56.69	59.57	58.35	58.42	
H	7.09	7.80	7.71	7.80	»

Die Flüssigkeit ist also offenbar ein Gemisch von Monomethyl- und Dimethyl-Cyanessigester, das sich wegen der geringen Siedepunktdifferenz der beiden Componenten nicht trennen lässt.

2) Methylpropylcyanessigester.

Da sicher zu erwarten war, dass eine Trennung des dialkylierten Cyanessigesters von Methylcyanessigester sich würde bewerkstelligen lassen, wenn man als zweites Alkyl nicht Methyl, sondern ein höheres Alkyl einführte, also einen Dialkylcyanessigester von höherem

¹⁾ Henry, Bull. Acad. Belg. (3) 18, 670.

Siedepunkt bereitete, so versuchte ich, Methylpropylcyanessigester, $\text{CH}_3(\text{C}_2\text{H}_7)\text{C}(\text{CN})\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, zu gewinnen. Zur Herstellung desselben kochte man eine alkoholische Lösung von Natriummethylcyanessigester mit der berechneten Menge von Propyljodid. Nach einiger Zeit begann die Ausscheidung des Jodnatriums und in zwei Stunden war die Umsetzung vollendet. Um den rohen Ester zu erhalten, brauchte man nur den Alkohol abzudestillieren, den braunen Rückstand mit Wasser zu waschen und ihn mit Aether auszuziehen.

Das Reactionsproduct wurde alsdann fractionirt, wobei es grösstentheils zwischen $203-228^\circ$ unter geringer Zersetzung überging. Diese Fraction wurde nochmals destillirt und der zwischen $216-222^\circ$ siedende Antheil aufgefangen und analysirt.

Analyse: Ber. für $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}$.

Procente: C 63.90, H 8.88, N 8.28.

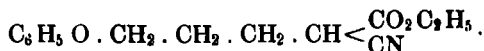
Gef. » » 63.87. » 9.19, » 8.03.

Das Product hat also die erwartete Zusammensetzung.

Der reine Ester besitzt einen sehr angenehmen, an Thymian erinnernden Geruch.

Nachdem sich hierdurch gezeigt hatte, dass in den Cyanessigester zwei verschiedene Alkylgruppen nach einander eingehen, versuchte ich in erster Linie das Piperidin selber mit Hilfe des Cyanessigesters zu synthetisiren, indem ich in diesen Ester zunächst Phenoxypropyl, $\text{C}_6\text{H}_5\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ einführte, das Product verseifte und dann unter Abspaltung von CO_2 direct (also ohne Verwendung von Bleirhodanat) in δ -Phenoxyvaleronitril verwandelte, welches dann in der früher geschilderten Weise weiter zu verarbeiten war.

3) α -Cyan- δ -phenoxyvaleriansäureester,



Bei der ersten Darstellung kochte man eine Lösung von 4.2 g Natrium in 80 ccm absolutem Alkohol mit 30.5 g γ -Chlorpropylphenyläther und 20 g Cyanessigester 8 Stunden am Rückflusskühler. Die Reaction ging unter Ausscheidung reichlicher Mengen Chlornatrium sehr glatt vor sich. Nach Beendung der Umsetzung neutralisirte man die getrübe Flüssigkeit mit einer Spur Salzsäure und destillirte darauf den Alkohol ab. Das mit Wasser gewaschene und mit Aether extrahirte, ölförmige Reactionsproduct wurde durch einen trockenen Luftstrom bei 100° sorgfältig getrocknet. Es zersetzte sich fast völlig, als man es selbst unter starker Druckverminderung (15 mm) destillirte: es wurden nur ca. 4 g eines chlorfreien braunen zähflüssigen Oels gewonnen.

Bei der Analyse dieses offenbar unreinen α -Cyan- δ -phenoxyvaleriansäureesters fand man folgende Zahlen:

Analyse: Ber. für $C_{14}H_{17}O_3N$.

Procente: C 68.01, H 6.88, N 5.67.

Gef. » » 67.10, » 7.12, » 5.77.

Bei der zweiten Darstellung (die sich vortheilhafter erwies) wurde das Reinigungsverfahren umgeändert, indem man nicht im Vacuum destillirte, sondern Wasserdampf so lange durch das Product leitete, als noch ein chlorhaltiges Destillat überging. Das darnach zurückgebliebene braune Oel wurde mit Aether aufgenommen und nach Verdunsten desselben im Luftstrom bei 100° getrocknet. Beim Stehen schieden sich geringe Mengen einer gut krystallisirenden, stickstofffreien Substanz aus. Zur Analyse diente eine Portion der überstehenden klaren Schicht.

Analyse: Ber. für $C_{14}H_{17}O_3N$.

Procente: C 68.01, H 6.88, N 5.97.

Gef. » » 68.09, » 6.80, » 5.33.

Die Zahlen stimmen also nur annähernd auf den erwarteten α -Cyan- δ -Phenoxyvalerianester; dass er aber thatsächlich vorlag, zeigen die folgenden Umsetzungen.

4) α -Cyan- δ -phenoxyvaleriansäure

wird erhalten, wenn man 5 g des vorbeschriebenen Productes mit einer Lösung von 1.1 g festem Kali in 75 ccm 75-proc. Alkohol kocht. Nach 10 Minuten destillirt man den Alkohol ab, löst den Rückstand in Wasser auf und extrahirt mehrmals mit Aether. Aus der wässrigen Schicht wird mit Chlorwasserstoff die freie Säure in der Form eines in Wasser unlöslichen gelben Oels ausgefällt, das mit Aether ausgeschüttelt wird und nach Verjagung desselben als bald erstarrendes Oel hinterbleibt. Die mit Benzol angerührte Masse hinterliess auf Thon eine bei $62-67^{\circ}$ schmelzende weisse Masse, die ohne Zersetzung bis auf 132° erhitzt werden konnte. Angesichts ihrer ungewöhnlichen Leichtlöslichkeit musste ich davon absehen, sie durch Krystallisation zu reinigen.

Die Analysen stimmten denn auch nur annähernd auf α -Cyan- δ -phenoxyvaleriansäure $(C_6H_5O)C_3H_6 \cdot CH(CN)CO_2H$:

Analyse: Ber. für $C_{13}H_{13}NO_3$.

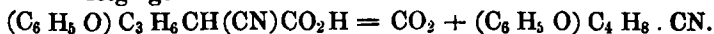
Procente: C 65.75, H 5.94, N 6.39.

Gef. » » 67.47, » 6.26, » 5.57.

Dass aber die genannte Säure thatsächlich vorliegt, ergibt sich aus Folgendem.

Erhitzt man das Product auf 200° , so entweicht Kohlensäure, und wenn die Gasentwicklung zu Ende ist, geht aus dem braunen Rückstand unter Zurücklassung von viel Kohle und Harz zwischen $290-345^{\circ}$

ein Oel über, in welchem das zuerst von Gabriel¹⁾ dargestellte δ -Phenoxyvaleronitril enthalten ist, das sich im vorliegenden Falle wie folgt gebildet hat:



Das Oel konnte nämlich nach dem von Gabriel benutzten Verfahren zu ε -Phenoxyamylamin $C_6 H_5 O(CH_2)_5 NH_2$ reducirt und letzteres durch das Chlorhydrat vom Schmp. $138^{\circ} 5 - 140^{\circ}$ (für $C_{11} H_{18} NOCl$: Ber. 16.41 gef. 16.30 pCt. Cl) und durch das Pikrat vom Schmp. 146.5° (für $C_{17} H_{20} N_4 O_8$: Ber. C = 50.00, H = 4.90, N = 13.72; Gef. C = 50.20, H = 5.02, N = 13.60; 13.63) identificirt werden.

Obschon es hierdurch erwiesen ist, dass man unter Benutzung von Cyanessigester statt des Malonesters in der entsprechenden Weise zu Phenoxyvaleronitril gelangen kann, so steht doch, im Hinblick auf die geringe Ausbeute, die neue Methode der älteren erheblich nach.

5) α -Cyan- δ -methoxyvaleriansäureester.

Während die vorliegende Arbeit im Gang war, beschrieb Perkin²⁾ eine Darstellung des Chlormethoxypropan, $Cl.(CH_2)_3.OCH_3$ aus Natriummethylat und Trimethylenchlorobromid. Es erschien nun vortheilhaft, statt der vorbeschriebenen Phenoxypropylkörper mittels des Chlormethoxypropan die entsprechenden Methoxypropylderivate zu bereiten, weil diese wegen der geringeren Molekulargröße niedriger sieden, sich also voraussichtlich durch Destillation reinigen lassen würden, während die entsprechenden Phenoxykörper bei der Destillation meist zerfallen.

Um diese Annahme zu prüfen, stellte ich Versuche an, α -Cyan- δ -methoxyvalerianester aus Cyanessigester und Chlormethoxypropan zu synthetisiren.

Nach der Perkin'schen Vorschrift erhielt ich das Chlormethoxypropan durch Einwirkung der berechneten Menge Natrium auf ein Gemisch von Trimethylenchlorobromid und Methylalkohol zu 50 pCt. Ausbeute, wenn darauf geachtet wurde, dass die Destillationen nicht zu schnell vor sich gingen.

Zur Herstellung des α -Cyan- δ -methoxyvalerianesters kochte man Natriumalkoholat in wenig Alkohol mit den berechneten Mengen Cyanessigester und Chlormethoxypropan 4 Stunden am Rückflusskühler, wobei viel Kochsalz sich ausschied. Nach beendeter Reaction wurde das Ganze in das zweifache Volumen Wasser gegossen, wodurch ein roth gefärbtes Oel ausfiel. Alsdann ätherte man den Ester aus und fractionirte ihn nach dem Trocknen unter gewöhnlichem Drucke. Zunächst ging etwas unverändertes Chlormethoxypropan über, dann stieg die Temperatur rasch auf 220° , worauf zwischen $220 - 230^{\circ}$ unter

¹⁾ Diese Berichte 25, 419.

²⁾ Perkin, Journ. Chem. Soc. 65, 596.

starker Zersetzung des Kolbeninhaltes geringe Mengen eines Oeles übergingen, dessen Analyse nur annähernd auf α -Cyan- δ -methoxyvalerianester,



stimmten. Die Hauptmenge der der Destillation unterworfenen Masse blieb als Harz im Kolben zurück.

Analyse: Ber. für $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}$.

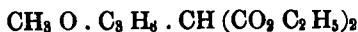
Procente: C 58.38, H 8.11, N 7.57,
Gef. » » 56.64, » 7.65, » 8.23.

Chlormethoxypropan bietet somit keinen Vortheil gegenüber dem Chlorpropylphenyläther, denn wenn man den α -Cyan- δ -methoxyvalerianester im luftverdünnten Raum fractioniren müsste, wäre die Arbeit ja ebenso mühsam wie bei Phenoxyverbindung.

6) γ -Methoxypropylmalonester.

Da den oben beschriebenen Versuchen zufolge die substituirten Cyanessigester bei der Destillation unbeständiger sind, als die entsprechenden substituirten Malonester, versuchte ich nun zum Vergleich [mit dem Phenoxypropylmalonester den γ -Methoxypropylmalonester herzustellen.

Eine Lösung von Natrium in der etwa zwölffachen Menge absoluten Alkohols kochte man mit einer äquimolekularen Mischung von Chlormethoxypropan und Malonester 4 Stunden lang am Rückflusskühler. Nach beendeter Reaction goss man den Kolbeninhalt in das doppelte Volumen Wasser, nahm das Oel mit Aether auf, trocknete die ätherische Lösung und fractionirte nach Verdunsten des Aethers das verbliebene Oel unter gewöhnlichem Drucke. Die Flüssigkeit ging unter sehr geringer Zersetzung grösstentheils zwischen 240 bis 260° als farbloses Oel über, welches durch abermalige Rectification mit dem Phenoxypropylmalonester den erwarteten γ -Methoxypropylmalonester



in Form eines bei 254 — 258° siedenden farblosen Oels von obstartigem Geruch lieferte.

Analyse: Ber. für $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_5$.

Procente: C 56.90, H 8.62,
Gef. » » 56.55, » 8.46.

Die Analyse zeigt also, dass der Ester noch nicht ganz rein war.

Da die Ausbeute an γ -Methoxypropylmalonester aber recht befriedigend ist, und da der Ester im Gegensatz zu der entsprechenden Phenoxyverbindung unter gewöhnlichem Drucke nur unter geringer Zersetzung siedet, so dürfte es sich empfehlen, dem γ -Methoxypropylmalonester für die Synthese des Piperidins und seiner Derivate den Vorzug zu geben, vorausgesetzt, dass sich mit den Methoxypropylverbindungen die weiteren analogen Umsetzungen vornehmen lassen.