

ein neutrales, schwer lösliches Salz aus, das durch öfteres Umkrystallisieren aus Methylal, aber nicht ohne erhebliche Verluste, gereinigt werden kann.

0.1099 g Sbst.: 7.5 ccm N (24° , 765 mm).

$C_{33}H_{39}O_4N_3$ (541.5). Ber. N 7.76. Gef. N 7.89.

Das Salz schmilzt unter Bräunung bei 205° , im vorgeheizten Bade aber schon bei etwa 152° nach vorherigem Sintern. Es wurde mit Ammoniak in der Kälte zersetzt und die Anilidsäure unter guter Kühlung mit Salzsäure in Freiheit gesetzt und durch Kochsalz ausgesalzen. Die so gewonnene Säure zeigt den Schmp. der Racemsäure (170°), schmilzt aber im vorgewärmten Bade schon bei 142° , erstarrt dann wieder und schmilzt erneut bei 170° . Der Schmelzpunkt der optisch aktiven Form dürfte daher bei etwa 142° liegen.

0.6768 g, in Aceton zu 10 ccm gelöst, zeigten im 1-dm Rohr bei 24° : $\alpha = +0.97^{\circ}$; $[\alpha]_D^{25} = +14.32^{\circ}$.

Eine Eisessig-Lösung der optisch aktiven Säure, ganz kurze Zeit auf 55° erwärmt, ließ keine optische Aktivität mehr erkennen, doch behielt die nicht erwärmte Aceton-Lösung nach Stunden noch ihre Drehung bei.

Die linksdrehende Anilidsäure konnte nicht rein erhalten werden, da das Cinchoninsalz der Mutterlauge ölig war und ziemlich viel der Antipodensäure zurückhielt. Der niedrigste Schmelzpunkt der *l*-Form wurde bei etwa 138° beobachtet.

0.2022 g, in Aceton zu 10 ccm gelöst, zeigten im 1-dm-Rohr bei 17° : $\alpha = -0.14^{\circ}$; $[\alpha]_D^{25} = -6.93^{\circ}$.

Auch in Dioxan gelang die Spaltung der racem. Säure, besonders beim Impfen der Lösung mit etwas von dem Cinchoninsalz der schwer löslichen Säure.

Mit Diazo-methan wurde aus der *d*-Form ein Ester vom unscharfen Schmp. $78-79^{\circ}$ erhalten, der aber nach dem Umlösen aus Äther bei ca. 122° schmolz und wahrscheinlich schon *cis*-Phenylimid enthielt.

Wird die *d*-Säure mit Acetylchlorid in der Kälte behandelt und nach $1\frac{1}{2}$ Stdn. die Lösung in Wasser gegossen, so ist neben *cis*-Phenylimid noch unveränderte optisch aktive Säure vorhanden, wie durch den Versuch festgestellt wurde. Das *cis*-Phenylimid (Schmp. 133°) war inaktiv.

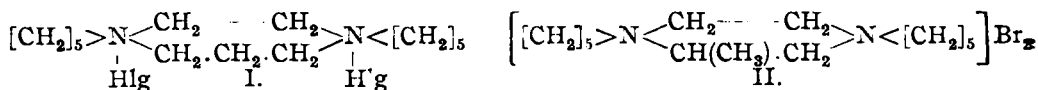
Rostock, im Januar 1932.

86. Jakob Meisenheimer, Ewald Stratmann und Walter Theilacker: Zur Frage der Existenz überzähliger Isomeren in der Stickstoff-Chemie.

[Aus d. Chem. Institut d. Universität Tübingen.]

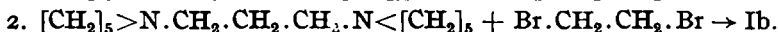
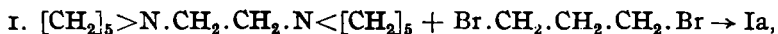
(Eingegangen am 25. Januar 1932.)

I. Nach O. Aschan¹⁾ treten die Äthylen-trimethylen-dipiperidiniumhalogenide (I) in zwei isomeren Formen auf, und zwar werden die



¹⁾ Ztschr. physikal. Chem. 46, 293 [1903].

verschiedenen Formen erhalten, je nachdem, ob man die Reaktion 1 oder die Reaktion 2 zur Darstellung von I verwendet. Zur Deutung der Isomerie



benützt Aschan Vorstellungen, die mit unseren heutigen Ansichten über den Bau der Ammoniumsalze unvereinbar sind. Ein Eingehen auf die Aschanschen Anschauungen an dieser Stelle erübrigt sich, da die Nachprüfung das Nicht-vorhandensein der Isomerie ergeben hat.

Die Reaktion 1 geht sehr viel rascher von statten als Reaktion 2; Reaktion 1 vollendet sich beim Zusammengeben der Materialien unter heftiger Selbst-erwärmung in wenigen Minuten, während Reaktion 2 viele Stunden langes Erwärmen auf dem Wasserbade erfordert und auch dann noch sehr schlechte Ausbeuten liefert. Infolgedessen ist das auf dem zweiten Wege gewonnene Produkt wesentlich unreiner als das andere; die Hauptverunreinigung ist das Äthylen-dipiperidiniumdibromid, $[\text{CH}_2]_5 > \text{NH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NH} < [\text{CH}_2]_5 \text{Br}_2$, welches sich wegen seiner ähnlichen Löslichkeits-Verhältnisse nur durch sehr häufiges Umlösen aus Alkohol entfernen läßt. Führt man indessen die Reinigung bis zum völligen Konstantwerden der Eigenschaften (Zusammensetzung, Schmelzpunkt, Löslichkeit) durch, so erweist sich die Substanz als vollkommen identisch mit dem nach Reaktion 1 gewonnenen Präparat.

Äthylen-dipiperidin und Trimethylenbromid erhitzen sich, in molekularen Verhältnissen miteinander vermischt, von selbst zum Sieden; das Reaktionsprodukt erstarrt fast völlig. Nach dem Auskochen mit absol. Alkohol hinterbleiben 65–75 % der theoret. Ausbeute als fast farblose Krystallmasse; durch wiederholtes Umlösen aus verd. Alkohol steigt der Zers.-Pkt. des so gewonnenen Äthylen-trimethylen-dipiperidiniumdibromids²⁾ auf 327–331° (ab 300° beginnende Dunkelfärbung). Das Jodid (farblose Nadeln aus Wasser) schmilzt bei 300° (unt. Zers.), das in Wasser sehr wenig lösliche, aus Eisessig schön krystallisierende Pikrat bei 249 bis 250° (unt. Zers.). Die Reinheit aller drei Stoffe wurde durch Analysen kontrolliert.

Die von Aschan beobachtete Beimengung zu seinem Jodid bestand ohne Zweifel aus dem Äthylen-dipiperidiniumdijodid (von Aschan gef. J 56.34, ber. J 56.39).

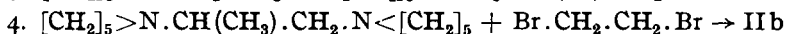
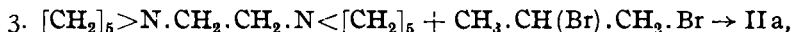
Trimethylen-dipiperidin und Äthylenbromid vermischen sich ohne wahrnehmbare Wärme-Tönung miteinander. Nach 6-stdg. Erhitzen auf dem Wasserbade betrug die Ausbeute an Rohprodukt erst 15, nach 12 Stdn. 25 % d. Th.; die Menge der roten Nebenprodukte ist stets sehr groß. Das Bromid sowohl wie das Jodid und das Pikrat zeigen in Schmelzpunkt und Misch-Schmelzpunkt keinerlei Unterschied gegenüber den auf dem oben angegebenen Wege dargestellten Präparaten. Besonders genau haben wir die Löslichkeit³⁾ untersucht, da Aschan in dieser Eigenschaft die größten Unterschiede zwischen den Bromiden Ia und Ib festgestellt hat. Als Lösungsmittel diente 75-proz. Alkohol; Temp. 21°. Wir fanden die Löslichkeit inner-

²⁾ M. Scholtz, B. 35, 3052 [1902]; O. Aschan, Ztschr. physikal. Chem. 46, 306 [1903].

³⁾ Genauere Angaben findet man bei E. Stratmann, Inaug.-Dissertat., Tübingen 1927.

halb der Fehlergrenzen gleich, aber wesentlich größer⁴⁾ als Aschan, nämlich für Ia 12.3 und für Ib 12.9 g in 100 ccm Lösung im Durchschnitt von je 8 bzw. 9 Bestimmungen mit je 4 verschiedenen Präparaten.

Um sicher zu gehen, haben wir noch einen zweiten, ähnlichen Fall untersucht. Wir haben das Äthylen-isopropylen-dipiperidiniumdibromid (II)⁵⁾ auch auf zwei Wegen, nach 3 und nach 4, dargestellt und die Reaktionsprodukte miteinander verglichen; wiederum ergab sich völlige Identität.



Sowohl die Reaktion 3 wie Reaktion 4 nimmt einen trägen Verlauf. Durch 12-stdg. Erwärmen auf dem Wasserbade erhält man in beiden Fällen eine nur langsam und unvollständig erstarrende, rote Masse, die noch reichliche Mengen der Ausgangsmaterialien enthält. Der nach dem Auskochen mit absol. Alkohol verbleibende, krystallisierte Rückstand muß durch häufiges Umkrystallisieren aus verd. Alkohol gereinigt werden.

Das Dibromid bildet farblose, in Wasser leicht, in Alkohol nicht lösliche Nadeln, Zers.-Pkt. 329–331° (schon 30° darunter beginnende Dunkelfärbung).

$\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{Br}_2$ (398.2). Ber. Br 40.14. Gef. IIa 40.06, IIb 40.25.

Das Pikrat ist in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln wenig löslich, es krystallisiert gut aus Eisessig. Zers.-Pkt. 289–290°.

IIa. 0.1069 g Sbst.: 0.1819 g CO_2 , 0.0482 g H_2O . — 0.0588 g Sbst.: 8.5 ccm trockn. N (18.5°, 731 mm). — IIb. 0.1808 g Sbst.: 0.3095 g CO_2 , 0.0830 g H_2O . — 0.1300 g Sbst.: 13.4 ccm trockn. N (20°, 720 mm).

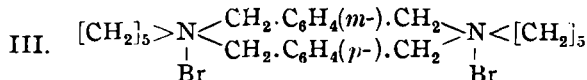
$\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{N}_2(\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7\text{N}_3)_2$ (694.5). Ber. C 46.67, H 4.93, N 16.14.

Gef. IIa „ 46.42, „ 5.04, „ 16.28.

„ IIb „ 46.70, „ 5.13, „ 15.91.

II. Auf M. Scholtz gehen zwei Fälle einer ähnlichen „überzähligen“ Isomerie zurück; beide Male handelt es sich ebenfalls um spirocycliche Piperidin-Abkömmlinge.

Bei der Einwirkung sowohl von *m*-Xylylenbromid auf *p*-Xylylen-dipiperidin als auch von *p*-Xylylenbromid auf *m*-Xylylen-dipiperidin entsteht ein Gemisch von zwei verschiedenen Bromiden, die nach Scholtz die gleiche Strukturformel III besitzen, ein leichter lösliches α -Bromid,



Schmp. 215°, und ein schwerer lösliches β -Bromid, Schmp. 244°. Die Verschiedenheit bleibt in den Derivaten erhalten; die Isomeren sind nicht ineinander umwandelbar. Bei der Nachprüfung zeigte sich, daß von den beiden Bromiden nur das in geringerer Menge sich bildende, höher schmelzende krystallisiert ist; ob darin wirklich der von Scholtz angenommene (13-gliedrige!) Ring vorhanden ist, wurde von uns

⁴⁾ Wahrscheinlich wegen geringer Unterschiede in der Zusammensetzung des Lösungsmittels.

⁵⁾ O. Aschan, B. 32, 991 [1899]; Ztschr. physikal. Chem. 46, 305 [1903].

nicht untersucht. Das Hauptprodukt, das α -Bromid, scheidet sich aus Lösungen als amorphes Pulver aus oder hinterbleibt beim Verdampfen der Lösungen als glasige Masse; es gelingt nicht, es krystallisiert zu erhalten. Eine Reinigung ist deshalb nicht möglich, über die Struktur läßt sich keine Aussage machen. Bestimmungen des Molekulargewichts (ber. 536.3) in siedendem Methylalkohol ergaben für das β -Bromid etwa 300 (Scholtz: 250), für das α -Bromid rund 370 (Scholtz: 245). Da nicht festgestellt ist, in wie weit diese Werte durch Dissoziation in Ionen beeinflusst sind und die Salze außerdem hartnäckig Lösungsmittel zurückhalten, haben die Werte kaum eine Bedeutung.

Ebenso wie Scholtz, haben wir beide Wege beschritten, die zu dem Gemisch von *m*-Xylylen-*p*-xylylen-dipiperidiniumdibromiden führen. Da man indessen, wenn man vom *p*-Xylylen-dipiperidin ausgeht, das β -Bromid nur in sehr geringer Menge erhält, haben wir nur die andere Reaktion genauer untersucht.

m-Xylylen-dipiperidin⁶⁾ kann über das Pikrat gereinigt werden. Letzteres schmilzt bei 190° und nicht, wie G. Halpaa⁷⁾ angibt, bei 201°; aus Aceton umkrystallisiert, enthält es 1 Mol. Krystall-Aceton, das bei ca. 120° unter Aufschäumen entweicht..

0.4327 g Subst. ergaben nach 4-stdg. Erhitzen im Vakuum auf 100° einen Gewichtsverlust von 0.0317 g.

$C_{18}H_{28}N_2$, $2C_6H_5O_2N_3 + CH_3 \cdot CO \cdot CH_3$ (788.6). Ber. $CH_3 \cdot CO \cdot CH_3$ 7.33, gef. 7.33.

Die aus dem Pikrat zurückgewonnene Base läßt sich im Hochvakuum unzersetzt destillieren und bildet dann ein fast farbloses, dickflüssiges Öl.

p-Xylylen-*m*-xylylen-dipiperidiniumbromide⁷⁾.

5.4 g *m*-Xylylen-dipiperidin und 5.3 g *p*-Xylylenbromid werden in Chloroform zusammengegeben, nach 24-stdg. Stehen wird der schwach rosa gefärbte Niederschlag abfiltriert (10.8 g vom Schmp. 210–220°). Durch Abdampfen des Chloroforms erhält man noch 2.35 g einer gelbbraunen Masse vom Schmp. 200–210°. Ausbeute: 13.15 g, während theoretisch nur 10.7 g zu erwarten sind. Das Reaktionsprodukt hält äußerst hartnäckig Chloroform zurück, selbst nach 15-stdg. Erhitzen im Vakuum auf 100° betrug das Gewicht noch 12.0 g.

Das Rohprodukt wird 2-mal mit je 500 ccm Alkohol ausgekocht, dadurch steigt der Schmp. auf 242–244°. Dieser Rückstand krystallisiert gut aus Methylalkohol; das so gereinigte Bromid schmilzt bei 246°. Der zweite Äthylalkohol-Auszug enthält auch schon fast nur dieses Bromid. Beim Einengen des ersten Äthylalkohol-Auszuges scheiden sich zunächst Fraktionen mit von 205° bis 230° wechselndem Schmelzpunkt an der Gefäßwand aus; sie alle schmelzen nach wiederholtem Umkrystallisieren aus Methylalkohol bei 246°. Bei vollständigem Abdampfen des Lösungsmittels hinterbleibt eine glasige, amorphe Masse, die bei 195–200° unter Aufschäumen schmilzt; daraus bestehen etwa $\frac{2}{3}$ der Reaktionsprodukte.

Das krystallisierte Bromid vom Schmp. 246° bildet weiße Nadelchen oder Blättchen, die in Chloroform unlöslich, in Äthylalkohol und kaltem Methanol ziemlich schwer, in heißem Methanol und Wasser leicht

⁶⁾ B. 36, 1677 [1903].

⁷⁾ M. Scholtz, B. 44, 485 [1911].

löslich sind. Es enthält 3 Mol. Krystallwasser, die im Exsiccator zum Teil herausgehen und an der Luft vollständig wieder aufgenommen werden.

0.1469 g Sbst. verloren bei 4-stdg. Erhitzen im Vakuum auf 100° 0.0134 g an Gewicht.

$C_{28}H_{38}N_2Br_2 + 3H_2O$ (590.3). Ber. H_2O 9.16. Gef. H_2O 9.12.

0.2892 g Sbst., 7 Tage im Chlorcalcium-Exsiccator getrocknet, verloren bei 4-stdg. Erhitzen im Vakuum auf 100° 0.0092 g an Gewicht. — 0.1076 g Sbst. wie oben: 0.2201 g CO_2 , 0.0679 g H_2O . — 0.1051 g Sbst. wie oben: 4.7 ccm trockn. N (17°, 730 mm). — 0.1096 g Sbst. wie oben: 0.0747 g AgBr.

$C_{28}H_{38}N_2Br_2 + H_2O$ (554.3). Ber. C 56.31, H 6.91, N 5.05, Br 28.84, H_2O 3.24.

Gef. „ 55.81, „ 7.06, „ 5.16, „ 29.00, „ 3.18.

0.1609 g im Vakuum bei 100° getrocknet. Sbst. verbraucht. 5.96 ccm $\frac{1}{10}$ -n. Silbernitrat-Lösg.

$C_{28}H_{38}N_2Br_2$ (536.3). Ber. Br 29.82. Gef. Br 29.60.

Durch Umkrystallisieren aus Wasser geht der Schmelzpunkt des Bromids noch bis 251° hinauf, während er durch weiteres Umkrystallisieren aus Methanol sich nicht verändert. Sämtliche Analysen und Bestimmungen sind mit dem Bromid vom Schmp. 246° ausgeführt, da das Umkrystallisieren aus Wasser zu verlustreich ist.

Das Pikrat, aus der wässrigen Lösung des Bromids mit wässriger Pikrinsäure-Lösung ausgefällt, färbt sich oberhalb 220° langsam dunkel und verpufft bei 270—280°, ohne zu schmelzen.

Das amorphe Bromid ist schwach braun gefärbt, in Chloroform unlöslich, in Äthylalkohol ziemlich, in Methanol und Wasser leicht löslich.

0.3396 g Sbst. nach $3\frac{1}{2}$ -stdg. Erhitzen im Vakuum auf 100°: Gewichtsverlust 0.0040 g, entspr. 1.18% Lösungsmittel. — 0.3356 g getrocknet. Sbst. verbraucht. 11.75 ccm $\frac{1}{10}$ -n. Silbernitrat-Lösg.

$C_{28}H_{38}N_2Br_2$ (536.3). Ber. Br 29.82. Gef. Br 27.98.

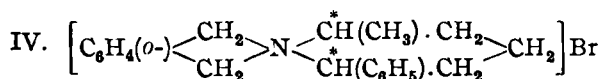
Das Pikrat fällt als gallertige Masse aus, ist wie das Bromid amorph und beginnt von 120° ab, in eine schaumige Masse überzugehen, zeigt also keinen eindeutig definierten Schmelzpunkt.

Zum Vergleich haben wir auch noch das Di-*p*- und das Di-*m*-xylylen-dipiperidiniumbromid dargestellt. Für ersteres fanden wir die Angaben von Scholtz⁸⁾ bestätigt, letzteres läßt sich aus Wasser gut umkrystallisieren und schmilzt dann bei 236°, sein Pikrat bei 165—167° (unt. Zers.).

0.1075 g Sbst.: 12.9 ccm trockn. N (19°, 735 mm).

$C_{28}H_{38}N_2(C_6H_4N_3O)_2$ (832.6). Ber. N 13.46. Gef. N 13.59.

III. Eine noch einfachere Aufklärung hat der zweite, auf Scholtz zurückgehende Fall von anomaler Isomerie bei Ammoniumsalzen gefunden. Als Ausgangsmaterial diente Scholtz das 2-Methyl-6-phenyl-piperidin, das mit *o*-Xylylenbromid das quartäre Bromid IV bildet. Das 2-Me-



thyl-6-phenyl-piperidin besitzt 2 asymmetrische Kohlenstoffatome und existiert demnach in 2 inaktiven Isomeren, die sich durch fraktionierte Krystallisation der Chlorhydrate aus Aceton trennen lassen. Scholtz hat indessen die Schwierigkeiten der Trennung unterschätzt; die Base aus dem schwerer

⁸⁾ B. 44, 486 [1911].

löslichen Chlorhydrat, die er allein zu seinen Versuchen benutzte, enthielt tatsächlich auch noch nicht unbedeutende Anteile von der stereoisomeren Base, und die beiden Bromide IV, die er fand, sind nicht durch Stereoisomerie am Stickstoff zu erklären, sondern leiten sich von den beiden stereoisomeren Methyl-phenyl-piperidinen ab.

Cinnamal-aceton-oxim wird aus rohem Cinnamal-aceton nach den Angaben von M. Scholtz⁹⁾ mit einer Ausbeute von 85–95% erhalten; es schmilzt rein bei 159° (Scholtz: 153°). Zur Darstellung des 2-Methyl-6-phenyl-pyridins werden je 35 g rohes Cinnamal-aceton-oxim trocken destilliert⁹⁾, das schwarze Destillat mit überschüssiger 20-proz. Salzsäure behandelt und die nicht-basischen Destillationsprodukte ausgeäthert. Die salzsaure Lösung der Basen wird dann mit festem Ätzkali alkalisch gemacht, die abgeschiedenen Basen werden mit Äther ausgenommen und schließlich im Vakuum fraktioniert. Ausbeute: 37% d. Th. Bei nochmaligem Destillieren erhält man das 2-Methyl-6-phenyl-pyridin als schwach gelb gefärbtes Öl vom Sdp.₁₀ 138–139° (Badtemp.: 155–170°).

2-Methyl-6-phenyl-piperidine: Die katalytische Hydrierung des 2-Methyl-6-phenyl-pyridins mit Platinoxid-Platinschwarz nach Adams führte nicht zum Ziel. Es wurde deshalb die Reduktion mit Natrium und Alkohol beibehalten; 44 g lieferten 41 g Reduktionsprodukt. Das erhaltene Gemisch der beiden 2-Methyl-6-phenyl-piperidine siedet bei 118–120° (10 mm) und bildet ein farbloses Öl von piperidin-ähnlichem Geruch, das sich beim Stehen schwach gelb färbt.

Zur Trennung wurde etwas anders verfahren als von Scholtz¹⁰⁾ angegeben ist, und so die eine Komponente in größerer Reinheit erhalten: Das Basengemisch (41 g) wird in absol. Äther gelöst, und unter Kühlung ein ziemlich rascher Strom von trockenem Chlorwasserstoff eingeleitet. Die Chlorhydrate scheiden sich als weiße, feste Masse aus, und die ätherische Lösung, nicht der Niederschlag, färbt sich allmählich rot. Wenn die Niederschlags-Menge sich nicht mehr vermehrt, wird das Einleiten unterbrochen und der Äther abdestilliert; ein rot gefärbter Sirup bleibt zurück. Dieser wird mit wenig absol. Äther gewaschen und in etwa 400 ccm siedendem Aceton gelöst. Nachdem alles in Lösung gegangen ist, beginnt die Krystallisation, und die Flüssigkeit erstarrt fast vollkommen beim Abkühlen. Der weiße Krystallbrei wird abgesaugt und mit Aceton gewaschen; Schmp. 224–225° (18 g). Nach 1-maligem Auskochen mit 150 ccm Aceton schmilzt das Chlorhydrat bei 225° (Scholtz: 215–216°); weiteres Auskochen mit Aceton, sowie Umkrystallisieren aus viel Aceton vermögen den Schmelzpunkt nicht mehr zu verändern. Das Chlorhydrat ist aber zum Unterschied von den Angaben von Scholtz merklich löslich in Aceton, die Trennung also bei weitem nicht vollkommen.

Aus der Mutterlauge werden durch Einengen verschiedene Fraktionen mit Schmelzpunkten zwischen 180° und 190° (zusammen etwa 20 g) isoliert, schließlich bleibt ein brauner Sirup (knapp 10 g).

o-Xylylen-[2-methyl-6-phenyl-piperidinium]-bromid. β -Verbindung: 9 g 2-Methyl-6-phenyl-piperidin (gewonnen aus dem Chlorhydrat vom Schmp. 225°; Sdp.₁₁ 117.5–118°) wurden nach der Scholtz'schen Vorschrift¹¹⁾ mit *o*-Xylylenbromid zur Reaktion gebracht. Nach dem Abdampfen des Alkohols und Aufnehmen in Wasser blieb ein Teil Öl ungelöst; es wurde abfiltriert, die Lösung mit Ätzkali gesättigt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Durch vorsichtigen Zusatz von Äther zu der

⁹⁾ B. 28, 1726 [1895]. ¹⁰⁾ M. Scholtz u. H. Müller, B. 33, 2842 [1909].

¹¹⁾ M. Scholtz, B. 43, 2125 [1910].

