

oberen Zone ließen sich gelbe Nadelchen vom Schmp. 77° (77–78°, Anisalacetophenon), aus der unteren vom Schmp. 55° (57–58°, Benzalacetophenon) isolieren.

Cinnamalacetone – Benzalacetone: Bei dem Adsorptions-Versuch aus Benzol an Morin-Aluminiumoxyd II trat keine Auftrennung in Zonen, jedoch Fraktionierung ein. In das Filtrat ging zuerst reines Benzalacetone vom Schmp. 40°. Eine Aufspaltung in zwei Zonen, aus denen die Komponenten rein erhalten wurden, gelang durch Adsorption aus Chloroform-Tetrachlorkohlenstoff an Berberin-Kieselgel nach längerem Nachwaschen mit dem Lösungsmittel.

Anisalacetone – Benzalacetone: Aus Benzol an Morin-Aluminiumoxyd II adsorbiert; nach dem Entwickeln mit 50 cm Benzol trat eine Aufspaltung in zwei Zonen ein. Die obere enthielt Anisalacetone vom Schmp. 73° (73°), die untere Benzalacetone vom Schmp. 40° (41–42°).

Dicinnamalacetone – Dibenzalacetone: Aus Benzol an Morin-Aluminiumoxyd II bildeten sich beim Nachwaschen zwei Zonen, von denen die obere im Tageslicht blaßgelb war. Aus der oberen Zone wurde Dicinnamalacetone in goldgelben Kryställchen vom Schmp. 144° (144°), aus der unteren Dibenzalacetone vom Schmp. 111° (112°) erhalten.

Dianisalacetone – Dibenzalacetone: Die Trennung erfolgte sehr leicht an Morin-Aluminiumoxyd III aus Benzol. Dianisalacetone bildete eine im Tageslicht gelbe Zone, die des Dibenzalacetons war nur unter der Analysenlampe zu erkennen; beide Verbindungen wurden nach dem Verdampfen der Eluate in reinem Zustand erhalten.

Dibenzalacetone – Benzalacetone: Aus Benzol war an Morin-Aluminiumoxyd II in der kurzen Säule keine Aufspaltung in getrennte Zonen möglich; dagegen gelang die völlige Trennung, als aus Tetrachlorkohlenstoff an Berberin-Kieselgel adsorbiert wurde.

Trennung von Benzoesäuren der Oxybenzole.

Die Adsorption wurde in allen Fällen aus Tetrachlorkohlenstoff an Morin-Aluminiumoxyd III durchgeführt. Folgende Verbindungen bildeten beim Nachwaschen zwei Zonen, aus denen die Komponenten rein erhalten wurden: Hydrochinondibenzoesäure – Phenolbenzoesäure, Phloroglucintribenzoesäure – Resoreindibenzoesäure, Phloroglucintribenzoesäure – Hydrochinondibenzoesäure, Phloroglucintribenzoesäure – Brenzcatechindibenzoesäure.

Phenacetin – Acetanilid: Ein Gemisch gleicher Mengen der beiden Verbindungen wurde aus Chloroform-Benzin (1 : 1) an Morin-Aluminiumoxyd adsorbiert; nach dem Entwickeln mit dem Lösungsmittel bildeten sich zwei gut voneinander getrennte, nur mit dem Chlorfilter sichtbare Zonen, aus denen die beiden Komponenten rein erhalten wurden.

Ergosterin – Ergosterinbenzoesäure: Ein Gemisch aus gleichen Teilen Ergosterin (Schmp. 148–150°) und Ergosterinbenzoesäure (Schmp. 157°) wurde aus Tetrachlorkohlenstoff an Morin-Aluminiumoxyd V adsorbiert. Beim Nachwaschen mit dem Lösungsmittel trennte sich die nur mit dem Chlorfilter erkennbare Zone schnell in zwei Teile; Ergosterin blieb im oberen Teil der Säule als schmale Zone zurück, das Benzoyl-Derivat ging leicht in das Filtrat über. Aus dem Eluat der oberen Zone wurde Ergosterin vom Schmp. 148–150°, aus dem Filtrat Ergosterinbenzoesäure vom Schmp. 155° erhalten.

17. Hans Henecka: Zur Kenntnis der β -Dicarbonyl-Verbindungen, VII. Mitteil. *): Synthese von Derivaten des Piperidins, ausgehend von Michael-Addukten von β -Dicarbonyl-Verbindungen.

[Aus dem wissenschaftlichen Forschungslaboratorium der Farbenfabriken Bayer, Wuppertal-Elberfeld.]

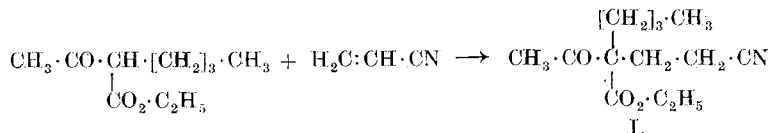
(Eingegangen am 11. April 1947.)

Es wird eine neue Synthese von Derivaten des Piperidins beschrieben, die darin besteht, daß man Derivate des 1-Cyan-pentanons-(4), bzw. des 4-Amino-1-cyan-pentans oder diesem entsprechender Dinitrile katalytisch hydriert.

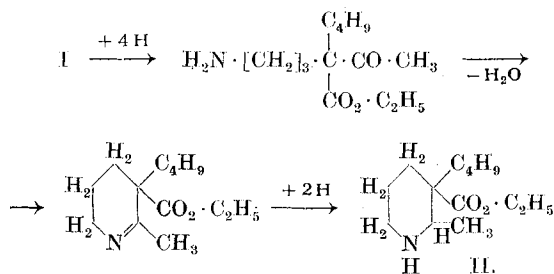
Wählt man die Komponenten der Michael-Addition derart, daß Derivate des 1-Cyan-pentanons-(4) entstehen, so gelingt es, durch katalytische Hydrie-

*) VI. Mitteil.: B. 82, 41 [1949].

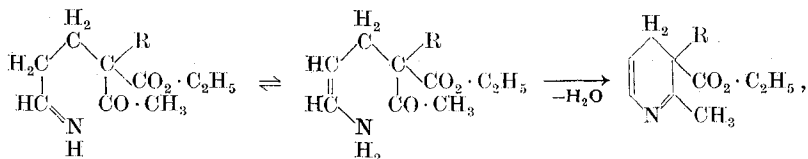
rung dieser Addukte zu Derivaten des Piperidins zu gelangen. So entsteht beispielsweise durch Addition von α -Butyl-acetessigester an Acrylnitril der 3-Butyl-1-cyan-pentanon-(4)-carbonsäure-(3)-ester (I)¹⁾:



Bei der katalytischen Hydrierung solcher 1-Cyan-pentanon-(4)-Derivate wird nun zunächst die Cyangruppe zur Ketimid- und danach zur Aminomethyl-Gruppe reduziert, worauf alsbald Ringschluß eintritt zu einem Derivat des Tetrahydropyridins, das dann der weiteren Hydrierung zu einem Derivat des Piperidins unterliegt²⁾. Auf diese Weise erhält man aus I den 2-Methyl-3-butyl-piperidin-carbonsäure-(3)-ester (II):



Diese Darstellung des Reaktionsverlaufs ist jedoch rein schematisch; es ist durchaus nicht unwahrscheinlich, daß der Ringschluß bereits auf der Ketimid-Stufe eintritt, z.B.:



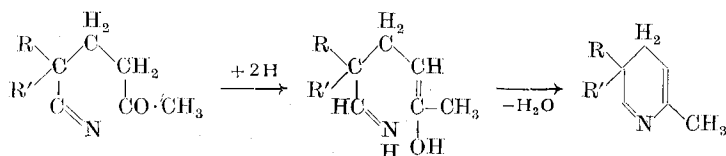
so daß also während der Reaktion die Bedingungen der Hantzschschen Dihydropyridin-Synthese durchlaufen werden.

Derivate des 1-Cyan-pentanons-(4) lassen sich nun auf zweierlei Weise darstellen, einmal, wie bereits erwähnt, durch Addition von β -Dicarbonyl-Verbindungen an α,β -ungesättigte Nitrile, wie Acrylnitril, dann aber auch durch Addition von Cyanessigsäureester und seinen Monoalkyl-Derivaten an α,β -ungesättigte Ketone. Außerdem hat sich gezeigt, daß sich auch Benzylcyanid und seine Derivate sehr leicht an α,β -ungesättigte Ketone nach dem Mechanismus der Michaelischen Reaktion addieren. Auch bei der Hydrierung solcher

¹⁾ H. Henecka, B. 81, 207 [1948].

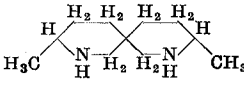
²⁾ Dtsche. Pat.-Anm. I. 68152 IVa/12q vom 1. 11. 1940; Franz. Pat. 881360 vom 20. 4. 1942.

Addukte ist es sehr wahrscheinlich, daß die Cyclisierung bereits nach Erreichung der Ketimid-Stufe eintritt, z.B.:



Es ist leicht verständlich, daß die neue Synthese von Piperidin-Derivaten in weitem Umfange variationsfähig ist, wie die in der Tafel aufgeführten Beispiele zeigen.

Tafel. Synthese von Piperidin-Derivaten.

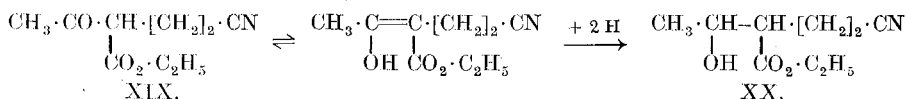
Komponenten der Michael-Addition		Michael-Addukt	Piperidin-Derivat
A	B		
Cyclohexanon-(1)-carbonsäure-(2)-ester	Acrylnitril	2-[β-Cyan-äthyl]-cyclohexanon-(1)-carbonsäure-(2)-ester (III)	Dekahydrochinolin-carbonsäure-(10)-ester (IV)
Cyanessigsäure-ester	Benzalacetone	2-Phenyl-1-cyan-pentanon-(4)-carbonsäure-(1)-ester (V)	2-Methyl-4-phenyl-piperidin-carbonsäure-(5)-ester (VI)
n-Butyl-cyanessigsäureester	Benzalacetone	1-n-Butyl-2-phenyl-1-cyan-pentanon-(4)-carbonsäure-(1)-ester (VII)	2-Methyl-5-n-butyl-4-phenyl-piperidin-carbonsäure-(5)-ester (VIII)
Phenyl-cyanessigsäureester	Methyl-vinylketon	1-Phenyl-1-cyan-pentanon-(4)-carbonsäure-(1)-ester (IX)	2-Methyl-5-phenyl-piperidin-carbonsäure-(5)-ester (X)
Malodinitril	2 Mol. Methyl-vinylketon	5,5-Dicyan-nonandion-(2.8) (XI)	 2-Methyl-5-[3'-methyl(2'-aza-pentamethylen)]-piperidin (XII)
Benzylecyanid	Methyl-vinylketon	1-Phenyl-1-cyan-pentanon-(4) (XIII)	2-Methyl-5-phenyl-piperidin (XIV)
Benzylecyanid	Benzalacetone	1,2-Diphenyl-1-cyan-pentanon-(4) (XV)	2-Methyl-4,5-diphenyl-piperidin (XVI)
Benzylecyanid	Furfuralacetone	1-Phenyl-1-cyan-2-furyl-pentanon-(4) (XVII)	2-Methyl-5-phenyl-4-furyl-piperidin (XVIII)

Die Ausbeuten bei der Hydrierung der Addukte betragen durchschnittlich 60–80% d.Th.; geht man vom Cyanessigester und seinen Derivaten aus, so übersteigen die Ausbeuten gewöhnlich nicht 50% d. Theorie. Als Nebenpro-

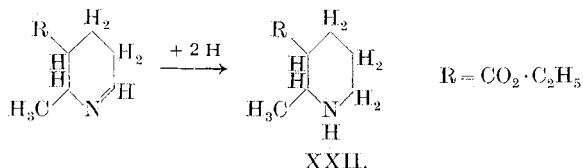
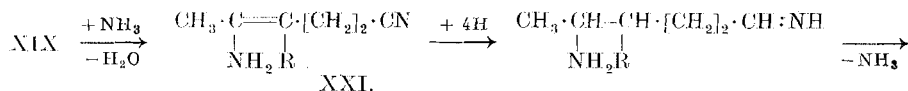
dukte entstehen einmal uneinheitliche Neutralprodukte unbekannter Zusammensetzung und zum andern hochsiedende basische Produkte.

Die Tatsache, daß bei der Hydrierung der 1-Cyan-pentanon-(4)-Derivate Abkömmlinge des Piperidins entstehen, gibt einen Hinweis auf den Chemismus der ersten Phase der Hydrierung: da der Carbonyl-Gruppe ein höherer elektromerer Effekt zukommt als der Cyan-Gruppe, kommt ein polarer Mechanismus nicht in Frage, da dann die Carbonyl-Gruppe zuerst der Hydrierung unterliegen würde und in der Folgereaktion ein Piperidin-Derivat nicht mehr entstehen könnte. Man muß daher annehmen, daß die unter dem Einfluß des Katalysators zunächst eintretende Addition eines Moleküls Wasserstoff an die Nitril-Gruppe nach einem krypto-radikalischen Chemismus verläuft über angeregte Strukturen mit entkoppelten π -Elektronen; als besonders bemerkenswert ergibt sich demnach, daß unter den angewandten Hydrierbedingungen das zweite π -Elektronenpaar der Nitril-Gruppe leichter anregbar ist als das π -Elektronenpaar der Keto-Gruppe.

Stellt das 1-Cyan-pentanon-(4)-Derivat eine noch enolisierbare β -Dicarbonyl-Verbindung dar, so tritt nunmehr bei der Hydrierung Ringschluß zu einem Piperidin-Derivat nicht mehr ein, weil in diesem Falle die Hydrierungsgeschwindigkeit der Carbonyl-Gruppe größer ist als diejenige der Cyan-Gruppe, da die Hydrierung über die reaktionsfähigere Enol-Form verläuft. So entsteht beispielsweise aus 1-Cyan-pentanon(4)-carbonsäure-(3)-ester (XIX) bei der Hydrierung zunächst der 1-Cyan-pentanol(4)-carbonsäure-(3)-ester (XX), der bei weitergehender Hydrierung kein Piperidin-Derivat mehr geben kann:

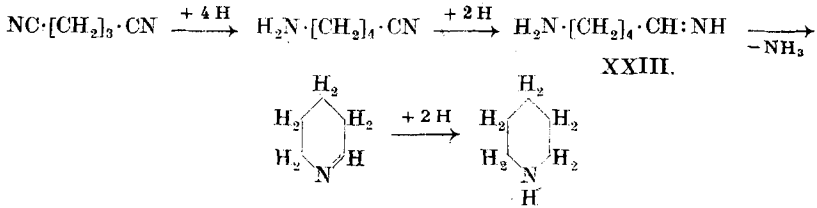


Man kann jedoch auch in solchen Fällen das entsprechende Piperidin-Derivat dadurch erhalten, daß man den α -monosubstituierten β -Keto-carbonsäure-ester zuvor durch Einwirkung von Ammoniak in den entsprechenden β -Aminocrotonsäureester umwandelt, der dann beim Hydrieren unter Abspaltung von Ammoniak in das erwartete Piperidin-Derivat übergeht. Auf diese Weise erhält man z. B. aus XIX über XXI den 2-Methyl-piperidin-carbonsäure-(3)-ester XXII:



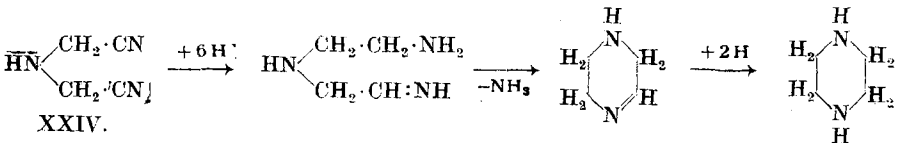
Trifft diese Vorstellung vom Verlauf der Hydrierung zu, dann mußte es auch möglich sein, Glutardinitril durch Hydrierung in Piperidin selbst überzuführen, da wohl anzunehmen ist, daß bei der stufenweise eintretenden Hydrierung auch die Zwischenstufe des 1-Imino-5-amino-pentans (XXIII)

durchlaufen wird, dessen Cyclisierung unter Ammoniak-Abspaltung zu Tetrahydropyridin und damit zu Piperidin führen würde:



Tatsächlich entsteht bei der Hydrierung von Glutardinitril mit Nickel als Katalysator bei 80–100 Atm. Wasserstoff-Druck und 100° Piperidin, allerdings nur mit etwa 20–25% Ausbeute; als Nebenprodukte entstehen hochsiedende Basen. Es ist jedoch durchaus wahrscheinlich, daß sich die Ausbeute an Piperidin bei der Hydrierung des Glutardinitrils durch Änderung der Hydrierbedingungen steigern lassen wird. Da die katalytische Dehydrierung des Piperidins zu Pyridin unschwer durchzuführen ist, stellt diese Reaktion eine auch großtechnisch mögliche Synthese des Pyridins aus leicht zugänglichen aliphatischen Ausgangsmaterialien dar.

In Analogie zur Hydrierung des Glutardinitrils sollte man erwarten, daß das aus Hexamethylentetramin und Blausäure leicht zugängliche Iminodiessigsäure-dinitril³⁾ (XXIV) bei der Hydrierung in Piperazin übergeht:



Aus Iminodiessigsäure-dinitril selbst entstehen nun bei der Hydrierung nur Harze; hydriert man jedoch das Acetyl-iminodiessigsäure-dinitril⁴⁾, so lassen sich nach entsprechender Aufarbeitung etwa 25% der erwarteten Menge an Piperazin als Dibenzoyl-Verbindung isolieren.

Bereits früher ist die Reduktion eines 1-Cyan-pentan-(4)-Derivates, des β -Methyl- δ -keto-capronitrils, wenn auch mit nur geringem Erfolg, versucht worden; so erhielt A. Wohl⁵⁾ durch Reduktion dieses Nitrils mit Natrium in Amylalkohol mit nur sehr schlechter Ausbeute 2.4-Dimethyl-piperidin. Der Grund für diesen Mißerfolg ist darin zu erblicken, daß unter den von Wohl angewandten Bedingungen eine krypto-radikalische Reduktion der Nitril-Gruppe, die die Voraussetzung für die anschließende Cyclisierung ist, wohl nur in sehr untergeordnetem Maße stattfindet.

Zusatz bei der Korrektur am 2. 1. 1949: Erst kürzlich wurde festgestellt, daß bereits im Jahre 1927 H. Rupe und L. Stern⁶⁾ die Hydrierung des α,β -Diphenyl- β -phenacyl-propionitrils zu 2.4.5-Triphenyl-piperidin beschrieben haben, eine Beobachtung, die jedoch nicht weiter verfolgt und ausgebaut wurde.

³⁾ W. Eschweiler, A. 278, 230 [1894].

⁴⁾ W. J. A. Jongkees, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 27, 310 [1908].

⁵⁾ B. 43, 3287 [1910].

⁶⁾ Helv. chim. Acta 10, 859 [1927].

Beschreibung der Versuche.

2-Methyl-3-*n*-butyl-piperidin-carbonsäure-(3)-äthylester (II): 84.4 g 3-*n*-Butyl-1-cyan-pentanon-(4)-carbonsäure-(3)-äthylester⁷⁾ (I) werden, gelöst in 200 ccm Alkohol, nach Zugabe von 10 g Nickel auf Fullererde (16% Ni) bei 100° und 80 Atm. Wasserstoff-Druck hydriert. Die Wasserstoffaufnahme ist nach etwa 1/2 Stde. beendet. Nach dem Erkalten wird die farblose Lösung vom Kontakt abgetrennt, das Lösungsmittel i.Vak. bei 40° abgedampft und der Rückstand destilliert. Stark lichtbrechende, wasserhelle, bewegliche Flüssigkeit vom Sdp._{2.5} 110–113°. Ausb. 66.7 g (83% d.Th.); Destillationsrückstand 9 g.

C₁₃H₂₅O₂N (227.3) Ber. N 6.16 OC₂H₅ 19.85 Gef. N 6.30 OC₂H₅ 19.63.

Dekahydrochinolin-carbonsäure-(10)-äthylester (IV): 154 g 2-[β-Cyan-äthyl]-cyclohexanon-(1)-carbonsäure-(2)-äthylester⁷⁾ werden in 150 ccm Alkohol nach Zugabe von 15 g Nickel auf Fullererde (16% Ni) bei 100° und 80 Atm. Wasserstoff-Druck hydriert. Die Wasserstoffaufnahme ist nach etwa 1/2 Stde. beendet; nach dem Erkalten wird vom Katalysator abgetrennt und aus der farblosen Lösung der Alkohol i.Vak. bei 40° abgedampft. Der Rückstand wird in etwa 100 ccm Wasser durch Zugabe von 115 ccm 20-proz. Salzsäure gelöst; aus der fast klaren Lösung werden die Neutralteile mit Äther entfernt (2.1 g). Aus der sauren Lösung wird alsdann die Base unter Kühlung mit 75 ccm 50-proz. Natronlauge freigemacht und mit Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen der äther. Lösung über Natriumsulfat und Abdampfen des Äthers erhält man das erwartete Dekahydrochinolin-Derivat als wasserhelle Flüssigkeit, die bei 120 bis 122°/4.5 Torr siedet. Rückstand. 11.5 g; Ausb. 117.1 g (80.4% d.Th.).

C₁₂H₂₁O₂N (211.3) Ber. N 6.63 OC₂H₅ 21.3 Gef. N 6.38 OC₂H₅ 21.1.

N-Methyl-Verbindung: 25 g IV werden in 125 ccm Aceton gelöst und innerhalb kurzer Zeit unter Rühren mit 15.5 g frisch dest. Dimethylsulfat versetzt, wobei die Lösung eben zum Sieden kommt. Nach 2-stdg. Kochen wird das Aceton, zuletzt i.Vak. bei 40°, abgedampft, der sirupöse Rückstand in 50 ccm Wasser gelöst, die neutral reagierende Lösung zunächst mit 35 ccm 20-proz. Schwefelsäure und danach mit einer konz. Lösung von 8.3 g Natriumnitrit versetzt. Nach 1-stdg. Stehenlassen wird etwa entstandene *N*-Nitroso-Verbindung durch Ausäthern entfernt, die Base aus der sauren Lösung mit 35 ccm 50-proz. Natronlauge freigemacht und mit Äther wie üblich isoliert. Auf diese Weise erhält man die reine *N*-Methyl-Verbindung als wasserhelles Öl vom Sdp._{1.5} 102–104°; Ausb. 23.2 g (87% d.Th.).

C₁₃H₂₃O₂N (225.3) Ber. C 69.30 H 10.22 N 6.22 OC₂H₅ 20.00
Gef. C 69.52, 69.59 H 9.92, 9.75 N 6.38, 6.48 OC₂H₅ 19.94, 19.86.

2-Phenyl-1-cyan-pentanon-(4)-carbonsäure-(1)-äthylester (V): Zu 240 g Cyanessigsäureäthylester (2.1 Mol) wird nach Zusatz von 5 ccm Natriumäthylat-Lösung (23 g Natrium/500 ccm Alkohol) bei 30° eine Lösung von 146 g Benzalacetone (1 Mol) in 100 ccm Äther derart zugetropft, daß durch vorübergehende Kühlung mit Eiswasser die Reaktionstemperatur stets 30–35° beträgt. Nach Stehenlassen über Nacht wird mit Äther aufgenommen, zunächst durch Schütteln mit verd. 10-proz. Essigsäure das Alkali neutralisiert und danach mit Wasser, verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und schließlich abermals mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der Äther-Lösung über Natriumsulfat wird fraktioniert destilliert, wobei man V als dickes, farbloses Öl erhält, das bei 175°/1.2 Torr siedet; Ausb. 234.8 g (90.7% d.Th.). 127.9 g Cyanessigesteiger werden zurückgewonnen.

C₁₅H₁₇O₃N (259.3) Ber. C 69.47 H 6.57 N 5.41 OC₂H₅ 17.38
Gef. C 69.15, 69.43 H 6.34, 6.35 N 5.20, 5.45 OC₂H₅ 17.16.

2-Methyl-4-phenyl-piperidin-carbonsäure-(5)-äthylester (VI): 100 g V werden in 100 ccm Alkohol nach Zugabe von 10 g Nickel auf Fullererde (16% Ni) wie zuvor beschrieben hydriert; nach der üblichen Aufarbeitung (vergl. IV) erhält man: 21.5 g Neutralteile, 34 g höher siedende basische Anteile und 32.3 g (33.9% d.Th.) Base VI als wasserhelle Flüssigkeit vom Sdp._{0.3} 121–123°.

C₁₅H₂₁O₂N (247.3) Ber. N 5.67 Gef. N 5.58.

N-Methyl-Verbindung: Farbloses Öl vom Sdp.₁ 135–136°.

C₁₆H₂₃O₂N (261.4) Ber. C 73.52 H 8.81 N 5.37 OC₂H₅ 17.25
Gef. C 73.45, 73.59 H 8.63, 8.65 N 5.55 OC₂H₅ 17.17.

1-*n*-Butyl-2-phenyl-1-cyan-pentanon-(4)-carbonsäure-(1)-äthylester (VII) wurde dargestellt aus 167 g *n*-Butyl-cyanessigsäureäthylester und 145 g

⁷⁾ H. Henecka, B. 81, 208 [1948].

Benzalacetone in 100 cem Äther b. Ggw. von 5 cem Natriumäthylat-Lösung analog V. Hochviscoses, farbloses Öl vom Sdp._{0,5} 162–164°; Ausb. 246.8 g (78.4% d.Th.).

$C_{19}H_{25}O_3N$ (315.4) Ber. C 72.35 H 7.93 N 4.44 OC_2H_5 14.28
Gef. C 72.42, 72.46 H 7.77, 7.80 N 4.17 OC_2H_5 13.95.

2-Methyl-5-*n*-butyl-4-phenyl-piperidin-carbonsäure-(5)-äthylester (VIII): 121 g VII werden in 200 cem Alkohol nach Zugabe von 33 g Nickel auf Fullererde (16% Ni) bei 100° und 70 Atm. Wasserstoff-Druck hydriert. Die Wasserstoffaufnahme ist nach etwa 20 Min. beendet. Die analog wie bei IV durchgeführte Aufarbeitung ergab: 72.2 g Neutralteile, 1.8 g höhersiedende basische Anteile und 20.1 g (17.3% d.Th.) Base VIII als dickes Öl vom Sdp._{0,8} 151–153°.

$C_{19}H_{29}O_2N$ (303.4) Ber. C 75.21 H 9.57 N 4.62
Gef. C 75.44, 75.16 H 9.66, 9.34 N 4.70, 4.87.

1-Phenyl-1-cyan-pentanon-(4)-carbonsäure-(1)-äthylester (IX): In 250 g Phenyl-cyanessigsäureäthylester werden 0.5 g Natriumpulver gelöst und danach bei 40–45° unter zeitweiliger Kühlung 90 g frisch dest. Methyl-vinyl-keton eingetroppt. Nach 12-stdg. Stehenlassen wird wie zuvor beschrieben aufgearbeitet (vergl. V), wobei man IX als dicke Flüssigkeit vom Sdp._{0,3} 156–158° erhält; Ausb. 308.4 g (90% d.Th.).

$C_{15}H_{17}O_3N$ (259.3) Ber. OC_2H_5 17.38 Gef. OC_2H_5 17.14.

2-Methyl-5-phenyl-piperidin-carbonsäure-(5)-äthylester (X): 400 g IX werden in 1600 cem Alkohol nach Zugabe von 80 g Nickel auf Fullererde (16% Ni) bei 80° und 100 Atm. Wasserstoff-Druck hydriert. Die Hydrierung ist nach etwa 1 Stde. beendet. Die analog wie bei IV durchgeführte Aufarbeitung ergab: 90 g Neutralteile, 51 g höhersiedende basische Anteile und 201.3 g (52.8% d.Th.) Base X als wasserschele Flüssigkeit vom Sdp._{2,5} 145°.

$C_{15}H_{21}O_2N$ (247.3) Ber. N 5.67 Gef. N 5.85.

N-Methyl-Verbindung: Sdp._{2,5} 136–140°. Das Pikrat wird aus Äther gefällt und aus Alkohol umkrystallisiert; Schmp. 152–153°.

$C_{22}H_{26}O_9N_4$ (490.5) Ber. C 53.86 H 5.31 N 11.43 OC_2H_5 9.18
Gef. C 53.76, 54.13 H 5.35, 5.32 N 11.65 OC_2H_5 9.03.

2-Methyl-5-[3'-methyl-(2'-aza-pentamethylen)]-piperidin (XII): Beim Hydrieren von 5,5-Dicyan-nonandion-(2,8)⁸⁾ (XI) erhält man die Base XII als wasserhelle, etwas dickflüssige Flüssigkeit, die leicht wasserlöslich ist, vom Sdp.₃ 95–99°; sie bildet ein Dipikrat vom Schmp. 229–230° (Zers.) nach Umkrystallisieren aus Alkohol.

$C_{23}H_{28}O_{14}N_8$ (640.5) Ber. C 43.13 H 4.38 N 17.49
Gef. C 43.24, 43.46 H 4.49, 4.54 N 17.60, 17.73.

1-Phenyl-1-cyan-pentanon-(4) (XIII) entsteht leicht aus Benzylecyanid und Methyl-vinyl-keton analog V; helles, dickflüssiges Öl vom Sdp._{1,7} 152–155°.

$C_{12}H_{15}ON$ (187.2) Ber. C 76.98 H 6.95 N 7.49
Gef. C 77.13, 76.90 H 6.95, 7.08 N 7.87.

2-Methyl-5-phenyl-piperidin (XIV): 190 g XIII werden in 300 cem Methanol nach Zugabe von 20 g Nickel auf Fullererde (16% Ni) bei 100° und 80–100 Atm. Wasserstoff-Druck hydriert. Nach dem Abtrennen vom Katalysator und Abdampfen des Methanols erhält man das 2-Methyl-5-phenyl-piperidin als farbloses, bei 103–107°/2.5 Torr siedendes Öl, das beim Erkalten teilweise krystallisiert; Ausb. 132.6 g (74.5% d.Th.).

Der krystalline Anteil wird abgetrennt und zweimal aus Petroläther umkrystallisiert; man erhält 32 g eines α -Derivats vom Schmp. 63–65°. Pikrat: Schmp. 181° aus wenig Alkohol; leicht löslich in Alkohol.

$C_{18}H_{20}O_7N_4$ (404.4) Ber. C 53.46 H 4.94 N 13.85 Gef. C 53.32 H 5.15 N 13.83.

Aus den flüssigen Anteilen des Reaktionsproduktes (etwa 100 g) erhält man mit einer Lösung von 150 g Pikrinsäure in 1100 cem Alkohol ein Roh-Pikrat vom Schmp. 198–202°; nach mehrmaligem Auskochen mit Alkohol gewinnt man das in Alkohol schwer lösliche Pikrat des stereomeren β -Derivats vom Schmp. 213–215°.

$C_{18}H_{20}O_7N_4$ (404.4) Ber. N 13.85 Gef. 13.50.

Die Base ist eine wasserhelle Flüssigkeit vom Sdp._{2,5} 96–98°.

N-Nitroso-Derivat der α -Verbindung: 5 g der α -Verbindung vom Schmp. 63–65° werden in 30 cem 2*n* HCl gelöst und unter Kühlung mit einer Lösung von 2.5 g Natriumnitrit in wenig Wasser versetzt, wobei sich die *N*-Nitroso-Verbindung als helles Öl abscheidet. Nach etwa 1/2-stdg. Stehenlassen wird mit Methylenchlorid aufgenommen, abge-

⁸⁾ H. Henecka, B. 81, 206 [1948].

trennt, über Kaliumcarbonat getrocknet und nach dem Verdampfen des Lösungsmittels destilliert: bei 160–170°/1.3 Torr geht die Nitrosoverbindung als fast farbloses Öl, das alsbald kristallisiert, über; aus verd. Methanol Schmp. 57–58°.

$C_{12}H_{16}ON_2$ (204.3) Ber. C 70.55 H 7.83 N 13.73
Gef. C 70.38, 70.39 H 7.98, 7.69 N 13.45.

1.2-Diphenyl-1-cyan-pentanon-(4) (XV): 234 g Benzylecyanid (2 Mol) addieren sich nach Zugabe von 5 ccm Natriummethylat-Lösung bei 30–35° unter zeitweiliger Kühlung leicht an 146 g Benzalacetone, gelöst in 100 ccm Äther, bei allmählicher Zugabe. Nach der üblichen Aufarbeitung erhält man XV als hochviscose wasserhelle Flüssigkeit vom Sdp._{0.9} 182–184°; Ausb. 229.4 g (87.2% d.Th.).

2-Methyl-4,5-diphenyl-piperidin (XVI): 224.5 g XV werden in 250 ccm Alkohol gelöst und nach Zugabe von 22 g Nickel auf Fullererde (16% Ni) bei 80–100° und 80 Atm. Wasserstoff-Druck hydriert. Die Hydrierung verläuft in diesem Falle langsam und ist erst nach 11 Stdn. beendet. Nach dem Erkalten wird vom Kontakt abgetrennt, der Alkohol i.Vak. verdampft und der Rückstand in Wasser + 300 ccm 20-proz. Schwefelsäure gelöst. Nach dem Entfernen der Neutralteile mit Äther (17.7 g) wird die Base aus der sauren Lösung mit Ammoniak freigemacht und wie üblich mit Äther isoliert. Viscoses, farbloses Öl vom Sdp._{0.7} 153–155°, das ein leicht lösliches Sulfat, jedoch ein schwer lösliches Hydrochlorid gibt. Ausb. 148.1 g (69% d.Th.); daneben wurden höhersiedende Anteile (31 g) erhalten.

$C_{18}H_{21}N$ (251.4) Ber. C 85.99 H 8.36 N 5.58
Gef. C 86.00, 86.36 H 8.46, 8.58 N 5.67.

Die N-Methyl-Verbindung wurde analog IV dargestellt; viscoses, wasserhelles Öl vom Sdp._{0.8} 147–151°.

$C_{19}H_{23}N$ (265.4) Ber. C 85.98 H 8.67 N 5.28
Gef. C 85.90, 86.06 H 8.69, 8.67 N 5.29.

1-Phenyl-1-cyan-2-furyl-pentanon-(4) (XVII) entsteht leicht analog XV aus Benzylecyanid und Furfuralacetone als dickes, hellgelbes Öl vom Sdp._{0.8} 168°; Ausb. 81.3% d.Theorie.

$C_{16}H_{15}O_2N$ (253.3) Ber. C 75.86 H 5.93 N 5.53 (Gef. C 75.45 H 5.98 N 5.46).

2-Methyl-5-phenyl-4-furyl-piperidin (XVIII) entsteht leicht aus XVII durch Hydrieren analog XVI. Aus 100 g XVII wurden erhalten: 10.3 g Neutralteile, 10 g höhersiedende basische Anteile und 67.3 g (70.6% d.Th.) Base XVIII als z.Tl. kristallisierendes Öl vom Sdp._{1.2} 138–140°.

$C_{16}H_{19}ON$ (241.3) Ber. C 79.63 H 7.88 N 5.81 (Gef. C 79.73 H 8.13 N 5.88).

2-Methyl-piperidin-carbonsäure-(3)-äthylester (XXII): In 60 g α -[β -Cyan-äthyl]-acetessigester wird bei 80–90° 6 Stdn. bei offenem Kolben gasförmiges Ammoniak eingeleitet und anschließend destilliert. Man erhält auf diese Weise den β -Amino- α -[β -cyan-äthyl]-crotonsäureester (XXI) als ölige Flüssigkeit vom Sdp.₃ 151–153°; Ausb. 45.7 g (77.5% d.Th.).

45 g XXI werden in 150 ccm Alkohol bei 100° und 100 Atm. Wasserstoff-Druck b.Ggw. von 5 g Nickel auf Fullererde (16% Ni) hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wird vom Kontakt abgetrennt, das stark ammoniakhaltige Lösungsmittel i.Vak. bei 40° abgedampft und der Rückstand destilliert: Sdp._{2.5} 72–74°, wasserhelle, leicht bewegliche Flüssigkeit; Ausb. 29.9 g (70.7% d.Th.).

$C_9H_{17}O_2N$ (171.2) Ber. C 63.14 H 9.93 N 8.18 (Gef. C 63.04 H 9.53 N 8.19)

Piperidin aus Glutardinitril: 225 g Glutardinitril werden nach Zugabe von 22 g Nickel auf Fullererde (16% Ni) bei 150° und 100 Atm. Wasserstoff-Druck hydriert. Die Wasserstoffaufnahme geht leicht vonstatten. Nach dem Erkalten wird das stark ammoniakhaltige Hydrierprodukt vom Kontakt abgetrennt und destilliert. Durch mehrmalige Fraktionierung des niedrig siedenden Anteils erhält man 41.2 g Piperidin (21.5% d.Th.) vom Sdp. 106°. Pikrat: Schmp. 151° (aus Wasser; Mischprobe mit Piperidin-pikrat).

Piperazin aus Acetimino-diacetonitril: 60 g Acetyl-iminodiessigsäure-dinitril (Sdp.₃ 187°) werden in 340 ccm Methanol nach Zugabe von 40 g Nickel auf Fullererde (16% Ni) bei 50° beginnend, zum Schluß bei 100° und 80–100 Atm. Wasserstoff-Druck hydriert. Das stark ammoniakhaltige Hydrierprodukt wird vom Kontakt abgetrennt und das Methanol zunächst i.Vak. vorsichtig abgedampft. Der Rückstand wird in 20-proz.

Salzsäure gelöst, $\frac{1}{2}$ Stde. zum Sieden erhitzt und danach natronalkalisch bei einer Badtemperatur von 140° mit Wasserdampf destilliert. Das erhaltene Destillat wird mit konz. Salzsäure angesäuert, die Lösung i. Vak. eingedampft und der feste Rückstand nach Mischung mit gepulvertem Natriumhydroxyd destilliert; auf diese Weise erhält man 15.4 g Destillat, das z.Tl. kristallisiert.

Die erhaltene Base wird in 80 ccm Wasser gelöst und mit 153 g Benzoylchlorid und 150 ccm 50-proz. Natronlauge nach Schotten-Baumann benzoiliert. Der farblos abgeschiedene Niederschlag wird abgesaugt, gewaschen und aus Alkohol umkristallisiert: 28 g vom Schmp. $191-193^{\circ}$, entspr. 22.6 g Piperazin + $6\text{H}_2\text{O}$; Ausb. 26.5% d. Theorie.

Die erhaltene Dibenzoyl-Verbindung ist nach Schmelzpunkt und Misch-Schmelzpunkt identisch mit Dibenzoylpiperazin vom Schmp. $192-193^{\circ}$.

Hrn. Dr. L. Schütz bin ich für die Durchführung der meisten der beschriebenen Hydrierungen zu herzlichem Dank verpflichtet.

18. Hans Henecka: Zur Kenntnis der β -Dicarbonyl-Verbindungen. VIII. Mitteil.*): Synthese von Piperiton und Carvenon, ausgehend von Michael-Addukten von β -Dicarbonyl-Verbindungen.

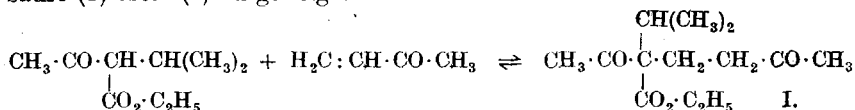
[Aus dem wissenschaftlichen Forschungslaboratorium der Farbenfabriken Bayer, Wuppertal-Elberfeld.]

(Eingegangen am 11. April 1947.)

Δ^1 -*p*-Menthenon-(3) (Piperiton) wird durch Cyclisierung des Adduktes von α -Isopropyl-acetessigester an Methyl-vinyl-keton und Δ^3 -*p*-Menthenon-(2) (Carvenon) durch Cyclisierung des Adduktes von Isobutyrylessigester an Isopropenyl-methyl-keton dargestellt.

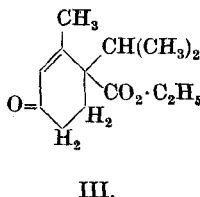
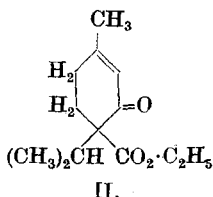
I.) Synthese von Piperiton¹).

Wie bereits früher dargelegt²), gelingt es durch Addition von α -Isopropyl-acetessigester an Methyl-vinyl-keton zum 3-Isopropyl-heptandion-(2.6)-carbonsäure-(3)-ester (I) zu gelangen:



Es war nun naheliegend, die Cyclisation dieser Verbindung zu einem Derivat des Cyclohexenons zu versuchen, da hierbei unter Umständen Zwischenprodukte zu einer Synthese des Δ^1 -*p*-Menthenons-(3) (Piperitons) zu erwarten waren.

Die cyclisierende Kondensation von I kann in zweierlei Richtung verlaufen:



Eine Reaktion der 1-Methyl-Gruppe mit der Keto-Gruppe in 6-Stellung sollte zum 1-Methyl-4-isopropyl-cyclohexen-(1)-on-(3)-carbonsäure-(4)-ester (II), eine

*) VII. Mitteil. s. vorstehende Abhandlung.

¹) Dtsche. Pat.-Anmeldungen J. 74629, 74641, 74642 vom 23. 3. 1943.

²) H. Henecka, B. 81, 200, 206 [1948].