

152. Clemens Schöpf, Franz Braun und Kurt Otte*): Der Zerfall von α -Tripiperidein und Isotripiperidein in wäßrig-saurer Lösung

[Aus dem Institut für organische Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt]

(Eingegangen am 10. Juni 1953)

Aus Lösungen von α -Tripiperidein und Isotripiperidein in Mineralsäuren werden durch Alkali Basen in Freiheit gesetzt, die wesentlich wasserdampfflüchtiger sind als die aus alkalischer Lösung i.Vak. nur wenig flüchtigen Trimeren. α -Tripiperidein und Isotripiperidein sind demnach in saurer Lösung in die Salze der Bausteine, Δ^1 -Piperidein bzw. Tetrahydro-anabasin, zerfallen. Für Isotripiperidein wird nachgewiesen, daß es i.Vak. mit Wasserdampf aus alkalischer Lösung als Trimeres, d. h. ohne Zerfall in die Bausteine, überdestilliert.

Die Titration von α -Tripiperidein und Isotripiperidein in Methanol bei -60° zeigt, daß die erstere Verbindung eine einsäurige, die letztere eine zweisäurige Base ist.

Titriert man Isotripiperidein (III) in wäßriger Lösung in üblicher Weise mit starken Säuren, so wird die Titration nach Verbrauch von 2 Äquiv. Säure „ziehend“; sie endet aber schließlich scharf beim Verbrauch von 3 Äquiv. Säure pro Molekül. Wir haben diese Erscheinung durch die Annahme gedeutet¹⁾, daß die sekundäre NH-Gruppe und die Gruppierung $>N-\overset{\ominus}{C}-N<$ im Hexahydro-pyrimidin-Ring des Isotripiperideins jeweils 1 Äquiv. Säure sofort verbrauchen, daß dann aber eine langsam verlaufende und daher beobachtbare Aufspaltung in Tetrahydro-anabasin (IVa) und Δ^1 -Piperidein (IIa) eintritt, von denen nunmehr die erstere Verbindung zwei, die zweite ein Äquiv. Säure neutralisiert.

Diese Spaltstücke des Isotripiperideins werden bei der katalytischen Hydrierung einer sauren Lösung in die stereoisomeren α,β -Dipiperidyle bzw. in Piperidin übergeführt; bei der Kondensation mit *o*-Amino-benzaldehyd liefern sie die von IIa bzw. IVa abgeleiteten Dihydro-chinazolinium-Salze¹⁾. Über weitere Umsetzungen werden wir später berichten.

Wir haben jetzt Isotripiperidein bei -60° in Methanol mit methanolischer Salzsäure mit Methylrot als Indicator unter Bedingungen titriert, unter denen sich eine starke Base wie Piperidin scharf titrieren läßt. Die Titration bleibt hierbei beim Verbrauch von 2 Äquiv. Säure stehen; die weitere Aufspaltung erfolgt unter diesen Bedingungen noch nicht mit meßbarer Geschwindigkeit.

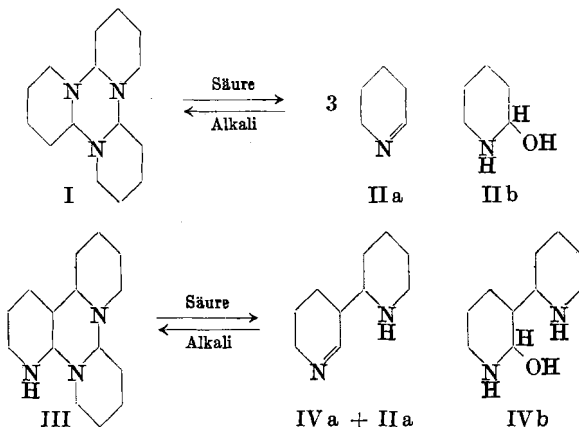
Daß die Gruppierung $>N-\overset{\ominus}{C}-N<$ eines Aldehydammoniaks zunächst nur mit einem Äquiv. Säure Salze bildet, geht aus den Literaturangaben über die Salzbildung des *N,N',N''*-Trimethyl-trimethylen-triamins und seiner Homologen sowie des Hexamethylen-tetramins hervor. Von ersteren sind nur Salze mit 1 Äquiv. Säure beschrieben²⁾, die mit

* IV. Mitteilung über Δ^1 -Piperidein und verwandte Verbindungen; I. Mittel.: Liebigs Ann. Chem. 559, 1 [1948], II. Mittel.: Chem. Ber. 84, 698 [1951], III. Mittel.: Chem. Ber. 85, 937 [1952].

¹⁾ C. Schöpf, A. Komzak, F. Braun u. E. Jacobi, Liebigs Ann. Chem. 559, 19 [1948].

²⁾ Vergl. das Hydrojodid und Pikrat, Beilsteins Handb. d. org. Chem. [4. Aufl.] Bd. 26, S. 2; das platinchlorwasserstoffsäure Salz der Trimethyl-Verbindung ist anormal zusammengesetzt.

überschüssiger Säure in Amin und Formaldehyd zerfallen^{2,3}); letzteres verbraucht bei der Titration in wäßriger Lösung mit Bromphenolblau als Indicator nur 1 Äquiv. Säure und lagert nur die 1 Mol. entsprechende Menge Säure und Alkylhalogenid an⁴). Die positive Aufladung eines Stickstoffatoms bei der Salzbildung hindert offenbar die Anlagerung eines weiteren Protons bzw. des Alkyls eines Alkylhalogenids an die räumlich benachbarten Stickstoffatome⁵).



Man sollte erwarten, daß das α -Tripiperidein (I) nur 1 Äquiv. Säure, jedenfalls aber wesentlich weniger als 3 Äquiv. bei der Titration verbraucht. Unter üblichen Bedingungen werden aber, ohne daß eine ziehende Titration bemerkbar wäre, glatt 3 Äquiv. Säure neutralisiert. Zur Deutung dieses Befundes nahmen wir an, daß hier die Aufspaltung zu den Salzen des monomeren Δ^1 -Piperideins (IIa) unmeßbar rasch erfolgt, so daß in der neutralisierten Lösung nur Δ^1 -Piperidein (als Salz) vorliegt, das bei der katalytischen Hydrierung Piperidin, bei der Kondensation mit *o*-Amino-benzaldehyd 2.3-Tetramethylen-1.2-dihydro-chinazoliumsalz liefert¹).

Wir haben nun gefunden, daß α -Tripiperidein bei der Titration bei etwa -60° in Methanol rasch nur etwa 1 Äquiv. Säure verbraucht. Unter diesen Bedingungen tritt die weitere Aufspaltung und damit ein weiterer Verbrauch von Säure offenbar nur sehr langsam ein. Die Beobachtungen sprechen für die Richtigkeit unserer Auffassung, daß die genannten Trimeren des Piperideins bei Zugabe von Säure in die Bausteine zerfallen und daß sie in saurer, wäßriger Lösung in Form von Salzen ihrer Bausteine IIa bzw. IVa vorliegen⁶).

³) Vergl. dazu auch das im Versuchsteil erwähnte Verhalten bei der Titration mit wäßr. Säuren, das dem von α -Tripiperidein analog ist.

⁴) Beilsteins Handb. d. org. Chem. [4. Aufl.] Bd. 1, S. 585–587, Erstes Ergw. Bd. 1, S. 308, 311. Die Salze mit zweibasigen Säuren dürften angesichts der geringen Basizität des Hexamethylen-tetramins (vergl. dazu R. Pummerer u. J. Hofmann, Ber. dtsh. chem. Ges. 56, 1255 [1923]) saure Salze sein.

⁵) „Feldeffekt“; vergl. dazu u. a. R. Rometsch, A. Marxer u. K. Miescher, Helv. chim. Acta 34, 1611 [1951].

⁶) Die Frage, ob die monomeren Verbindungen IIa bzw. IVa bzw. deren Salze in dieser Lösung im Gleichgewicht mit den Hydraten IIb bzw. IVb vorliegen, braucht hier noch nicht diskutiert zu werden.

Die in wäßriger Lösung bei Zugabe von Säure anzunehmende Aufspaltung zu den Bausteinen wird auch im Medium der überschüssigen Base beobachtet, wenn man die Trimeren des Δ^1 -Piperideins bei Gegenwart einer Spur Säure i.Vak. destilliert; sie ist verantwortlich für den nicht konstanten Siedepunkt. Bei Ausschluß jeder Spur von Säure tritt keine Aufspaltung ein; es wird der scharfe Siedepunkt des Trimeren beobachtet⁷⁾.

Wir haben nun noch einen anderen Weg eingeschlagen, um nachzuweisen, daß nur in alkalischer Lösung α -Tripiperidein und Isotripiperidein als Trimere vorliegen, daß sie aber in saurer Lösung in die Salze der Bausteine IIa bzw. IVa zerfallen, und haben zu diesem Zweck die Wasserdampflichkeit aus alkalischer Lösung untersucht⁸⁾. Es war zu erwarten, daß beim Zutropfen einer salzsauren Lösung von α -Tripiperidein (I) zu i.Vak. siedendem wäßrigen Alkali mit einem bestimmten Volumen Wasser mehr Base als monomeres Δ^1 -Piperidein (IIa) oder auch als sein Hydrat (IIb) übergehen würde, als wenn man eine alkalische Lösung von I zutropft, in der es als Trimeres vorliegt; diese Erwartung hat sich erfüllt.

Läßt man eine mit Alkali versetzte⁹⁾ wäßrige Lösung von α -Tripiperidein unter den im Versuchsteil beschriebenen Bedingungen zu bei wenig über Zimmertemperatur im Wasserstrahlvakuum siedendem 2 *n* Alkali tropfen, aus dem das Wasser abdestilliert, so destilliert mit je 40 ccm Wasser die aus Abbild. 1 zu entnehmende Menge Base, durchschnittlich in den mittleren 8 Fraktionen 1.7 mg-Äquivv. je 100 ccm, über¹⁰⁾. Wenn man annimmt, daß α -Tripiperidein unter diesen Bedingungen keine Aufspaltung erleidet, so entspricht das einer Wasserdampflichkeit von 0.57 mMol an trimerem α -Tripiperidein (I) je 100 ccm überdestillierenden Wassers. Läßt man in der gleichen Apparatur nicht in Alkali, sondern in verdünnter Salzsäure gelöstes α -Tripiperidein zu überschüssigem 2 *n* Alkali zutropfen, so destilliert wesentlich mehr Base, nämlich 14.2 mg-Äquivv. pro 100 ccm, über. Es wird also aus der sauren Lösung durch Alkali eine Base in Freiheit gesetzt, die wesentlich wasserdampflicher ist als α -Tripiperidein. Es kann sich dabei nur um das monomere Δ^1 -Piperidein (IIa) oder um sein Hydrat (IIb) handeln. Seine Flüchtigkeit ist, in Mol ausgedrückt, mit 14.2 mMol Δ^1 -Piperidein je 100 ccm in den mittleren 9 Fraktionen rund 25mal so groß wie die des α -Tripiperideins, seines Trimeren, unter den gleichen Bedingungen¹¹⁾.

⁷⁾ C. Schöpf, H. Arm u. H. Krimm, Chem. Ber. 84, 690 [1951].

⁸⁾ Die Methode der Bestimmung der Gefrierpunktserniedrigung wäßr. Lösungen von verschiedenem p_H scheint uns wegen der geringen Genauigkeit und wegen der zu erwartenden Unübersichtlichkeit der Ergebnisse durch Hydrolyse- und Dissoziations-Effekte wenig geeignet.

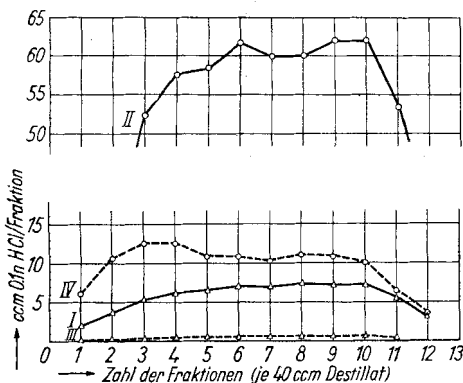
⁹⁾ Der Zusatz von Alkali ist nötig, damit das p_H der wäßr. Lösung soweit ins alkalische Gebiet verschoben wird, daß die in schwach alkalischer Lösung noch rasch verlaufende Umwandlung in Isotripiperidein nicht eintritt; vergl. dazu C. Schöpf, H. Arm u. F. Braun, Chem. Ber. 85, 937 [1952].

¹⁰⁾ Diese Zahl stellt offenbar die Flüchtigkeit einer übersättigten, wäßrig-alkalischen Lösung dar. Destilliert man nämlich unter gleichen Bedingungen in 2 *n* Alkali suspendiertes α -Tripiperidein, also eine gesättigte wäßrig-alkalische Lösung, so gehen nur 0.23 mg-Äquivv. Base mit 100 ccm Wasser über. Nur der erstere Wert kann mit den beim Zutropfen einer sauren α -Tripiperidein-Lösung beobachteten Werten verglichen werden.

¹¹⁾ Über die Angleichung der beiderseitigen Destillations-Bedingungen vergl. den Versuchsteil.

Vorausgesetzt ist bei den vorstehenden Zahlen, daß neben dem Monomeren kein Trimeres mit übergeht. Das dürfte nicht ganz der Fall sein. Beim Zutropfen der sauren Lösung von I zu dem i.Vak. siedenden Alkali tritt neben dem Überdestillieren des Monomeren anscheinend, erkennbar an dem Nachlassen der Wasserdampflichkeit nach beendetem Zutropfen, auch eine Trimerisation zum α - oder β -Tripiperidein ein, die allerdings nicht sehr bedeutend sein kann, da sich sonst das Trimere im Laufe der Destillation in der alkalischen Lösung anreichern und schließlich wie beim Vergleichsversuch auskristallisieren müßte, was nicht der Fall ist.

Wir haben uns schließlich bei dem zuerst erwähnten Versuch durch Auffangen des Destillats in überschüssiger, verdünnter Salzsäure, Einengen der sauren Lösung i.Vak. und Kondensation mit *o*-Amino-benzaldehyd davon überzeugt, daß das überdestillierende α -Tripiperidein in der Zeit, in der es mit dem überdestillierenden Wasser zusammen im Kühler verweilt, nicht in Isotripiperidein übergeht¹²⁾. Es konnte nur das rote Pikrat des 2,3-Tetramethylen-1,2-dihydro-chinazolinium-hydroxyds erhalten werden; das schwer lösliche Dipikrat des Dihydro-chinazolinium-hydroxyds aus Tetrahydro-anabasin war nicht nachzuweisen¹³⁾.



Kurve I: α -Tripiperidein unter Zutropfen einer alkal. Lösung $\Delta-\Delta-\Delta$

Kurve II: α -Tripiperidein unter Zutropfen einer sauren Lösung $\circ-\circ-\circ$

Kurve III: Isotripiperidein unter Zutropfen einer alkal. Lösung $\Delta---\Delta---\Delta$

Kurve IV: Isotripiperidein unter Zutropfen einer sauren Lösung $\circ---\circ---\circ$

Abbild. Vakuum-Wasserdampfdestillation von α -Tripiperidein und Isotripiperidein

Isotripiperidein (III) ist unter analogen Bedingungen aus alkalischer Lösung mit rund 0.1 mg-Äquiv. (entspr. 0.03 mMol) je 100 ccm¹⁴⁾ wesentlich weniger flüchtig als α -Tripiperidein; das Vorliegen der hydrophilen NH-Gruppe dürfte die Schuld daran tragen¹⁵⁾. Daß bei der Destillation beim Zutropfen einer alkalischen Lösung von Isotripiperidein zu i.Vak. siedendem

¹²⁾ Zu diesem Übergang vergl. Chem. Ber. 85, 937 [1952].

¹³⁾ Über diese Bestimmungsmethode für IIa und IVa vergl. Chem. Ber. 85, 943 [1952] und frühere Mitteilungen.

¹⁴⁾ Aus einer Suspension von Isotripiperidein in 2 n Alkali geht auch hier wesentlich weniger, etwa die Hälfte dieser Menge, an Base (0.046 mg-Äquivv./100 ccm) über; vergl. dazu Fußn. ⁸⁾.

¹⁵⁾ Der Unterschied in der Flüchtigkeit von III und I ist allerdings auffallend groß (etwa 1:17), so daß auch daran gedacht werden muß, daß das leichter als Isotripiperidein zerfallende α -Tripiperidein selbst in 2 n Alkali noch langsam zum Monomeren aufgespalten wird. Diese Frage muß vorläufig offen bleiben.

Alkali das Isotripiperidein als solches, d. h. als Trimeres, und nicht etwa als ein Gemisch von Tetrahydro-anabasin und Δ^1 -Piperidein übergeht, haben wir dadurch bewiesen, daß wir wiederum das Destillat in überschüssiger, verdünnter Salzsäure auffingen und die Lösung nach dem Einengen i.Vak. mit *o*-Amino-benzaldehyd kondensierten. Es wurden das rote 2.3-Tetramethylen-1.2-dihydro-chinazolinium-pikrat und daneben das orangegelbe Dipikrat des analogen Kondensationsprodukts aus Tetrahydro-anabasin in dem im Isotripiperidein vorliegenden Verhältnis IIa : IVa = 1 : 1 isoliert. Da monomeres Δ^1 -Piperidein (IIa) vom Mol.-Gew. 83 bzw. sein Hydrat (IIb; Mol.-Gew. 101) wesentlich flüchtiger sein muß als Tetrahydro-anabasin (IVa) vom doppelt so großen Mol.-Gew. 166 bzw. dessen Hydrat (IVb; Mol.-Gew. 184), und da andererseits unter unseren Destillationsbedingungen, wie oben erwähnt, weder α -Tripiperidein, noch, wie aus dem folgenden Versuch hervorgeht, Δ^1 -Piperidein in Isotripiperidein übergeht, so beweist dieses Ergebnis, daß Isotripiperidein aus stark alkalischer Lösung als Trimeres und nicht in Form seiner Bausteine überdestilliert.

Läßt man andererseits unter denselben Bedingungen¹¹⁾ in Salzsäure gelöstes Isotripiperidein zu überschüssigem i.Vak. siedenden 2 *n* Alkali tropfen, so destilliert wiederum wesentlich mehr Base über als beim Zutropfen der alkalischen Lösung, nämlich 2.8 mg-Äquivv. an Stelle von 0.1 mg-Äquiv., jeweils pro 100 ccm. Das Ergebnis zeigt, daß auch hier das Trimere III in saurer Lösung in die Salze der Bausteine IVa und IIa zerfallen ist. Von diesen Bausteinen destilliert das Δ^1 -Piperidein natürlich wesentlich rascher über als das Tetrahydro-anabasin, so daß im Destillat durch die Kondensation mit *o*-Amino-benzaldehyd fast nur (über 95%) Δ^1 -Piperidein als 2.3-Tetramethylen-1.2-dihydro-chinazolinium-pikrat gefunden wird.

Daß aus saurer Lösung in Freiheit gesetztes Tetrahydro-anabasin tatsächlich nur in sehr geringem Maße (0.13 mg-Äquiv./100 ccm Destillat) wasserdampflich ist, haben wir in einem eigenen Versuch festgestellt. Es geht unter diesen Bedingungen auch nicht spurenweise durch Aldol-Spaltung in Δ^1 -Piperidein über.

Die Versuche bestätigen unsere bisherige Ansicht, daß α -Tripiperidein (I) und Isotripiperidein (III) in saurer Lösung als Salze der monomeren Bausteine IIa bzw. IVa vorliegen, in alkalischer Lösung dagegen als Trimere. Dazwischen liegt ein p_H -Gebiet, in dem ein Gleichgewicht zwischen dem Trimeren und den Salzen der Bausteine herrschen muß. Über seine Lage können noch keine genauen Aussagen gemacht werden. Sicher nachgewiesen ist bisher, daß Isotripiperidein in 2 *n* Alkali bei Zimmertemperatur so langsam aufgespalten wird, daß die Aufspaltung bei der Destillation mit Wasserdampf nicht in Erscheinung tritt¹⁶⁾, und ferner, daß α -Tripiperidein, langsam von p_H 12 ab, rasch bei p_H 9, wenigstens an einer C-N-Bindung aufgespalten wird. Letzteres geht aus seinem bei diesem p_H erfolgenden Übergang in Isotripiperidein hervor⁹⁾, das seinerseits wesentlich weniger leicht aufgespalten wird.

¹⁶⁾ Grundsätzlich ist natürlich auch in 2 *n* Alkali noch eine Aufspaltung denkbar, da auch da noch H-Ionen zur Verfügung stehen; bei dem leichter zerfallenden α -Tripiperidein könnte das eine Rolle spielen (vergl. Fußn. 14).

Beschreibung der Versuche

Wasserdampflichkeit der Trimeren aus alkalischer Lösung (Otte)
1.) α -Tripiperidein (I)

In einem 1-l-Rundkolben mit kurzem absteigenden Kühler und gut gekühlter Vorlage (Meßzylinder) werden 440 ccm 2 *n* NaOH bei 40° Wasserbadtemperatur i.Vak. von 19–20 Torr im Sieden erhalten, so daß im Laufe von je 15 Min. etwa 40 ccm Wasser überdestillieren. Hierzu läßt man die Lösung von 8.3 g (0.03 Mol) fein gepulvertem α -Tripiperidein in 350 ccm 0.1 *n* NaOH, gleichzeitig die Lösung von 7.0 g Natriumchlorid in 50 ccm Wasser¹⁷⁾ und anschließend noch Wasser so zutropfen, daß das Volumen im Kolben konstant bleibt. Es werden insgesamt im Laufe von knapp 3 Stdn. 12 Fraktionen zu je 40 ccm Destillat aufgefangen und jeweils sofort mit 0.1 *n* HCl titriert (Indicator Methylrot); die Titration ist nicht ziehend, was gegen die Anwesenheit von Isotripiperidein spricht. Die von je 40 ccm des Destillats verbrauchte Menge Säure ist in der Abbild. 1 wiedergegeben. Die insgesamt aufgefangenen 12 Fraktionen = 480 ccm Destillat verbrauchten 68.3 ccm 0.1 *n* HCl. In den 8 mittleren Fraktionen, in denen die Destillation annähernd konstant war, gingen 1.7 mg-Äquivv./100 ccm über. Während der Destillation scheidet sich, wenn etwa $\frac{1}{3}$ der Basen-Lösung (120 ccm) zutropft ist, kristallisiertes α -Tripiperidein im Kolben aus. Es werden nach beendeter Destillation durch Ausäthern 7.3 g α -Tripiperidein vom Schmp. 54–59° (statt 61–62°), entspr. 88 % der zutropften Base, zurückgewonnen¹⁸⁾.

Tropft man dieses nicht zu, sondern suspendiert es fein gepulvert in der Natronlauge und destilliert unter Zutropfen von Wasser, dann ist die Flüchtigkeit unter sonst gleichen Bedingungen wesentlich geringer; 400 ccm Destillat verbrauchten insgesamt nur 9.0 ccm 0.1 *n* HCl, was 0.23 mg-Äquivv./100 ccm entspricht. Wir haben für die Beobachtung keine andere Erklärung als die, daß sich beim Zutropfen der Lösung des α -Tripiperideins zu dem überschüss. Alkali eine übersättigte Lösung bildet, aus der in der Zeiteinheit mehr α -Tripiperidein abdestilliert als aus der durch Zugabe von festem α -Tripiperidein erhaltenen, gesättigten, wäßr. Lösung.

Zum Nachweis, daß im Destillat ausschließlich Δ^1 -Piperidein-Reste vorliegen, wurde in einem dem ersten analogen Versuch die Lösung von 4.15 g α -Tripiperidein in 175 ccm 0.1 *n* NaOH und gleichzeitig die Lösung von 3.5 g Natriumchlorid in 25 ccm Wasser zu 440 ccm vorgelegter, wie oben i.Vak. siedender 2 *n* NaOH zutropft und das Destillat in 30 ccm 2 *n* HCl aufgefangen. Das Destillat (insges. 250 ccm), das saurer als p_H 1 war, wurde bei 41–43° Badtemperatur im Laufe von 2 Stdn. i.Vak. auf 100 ccm eingengt, mit 5.0 g fester Citronensäure versetzt, mit Natronlauge auf p_H 4.7 abgestumpft und mit 0.460 g *o*-Amino-benzaldehyd wie früher^{1,9)} kondensiert und schließlich mit 0.850 g Pikrinsäure das 2.3-Tetramethylen-1.2-dihydro-chinazolinium-pikrat (0.878g vom Schmp. 169–170°) gefällt. Das Pikrat ging in 60 ccm siedendem Methanol ohne Rückstand in Lösung; Tetrahydro-anabasin war also nicht im Destillat vorhanden.

Um diesen Versuch auch völlig mit den bei der Destillation des Isotripiperideins herrschenden Bedingungen vergleichen zu können, wobei wegen der geringen Flüchtigkeit des Isotripiperideins mit einer bestimmten Menge Wasser viel weniger Base überdestilliert, wurde er nochmals in der Weise durchgeführt, daß aus zwei parallel geschalteten, verschiedenen großen Kolben von 250 ccm bzw. 2 l Inhalt in denselben Kühler hineindestilliert wurde. Das aus dem kleinen Kolben abdestillierende Gemisch von Base und Wasserdampf wurde dabei durch das Zuleiten des Wasserdampfs aus dem zweiten, größeren Kolben schon in der Dampfphase so verdünnt, daß von da ab die Konzentration der Base in Wasser etwa

¹⁷⁾ Dieser Zusatz ist erforderlich, um die Bedingungen denen anzugleichen, die beim Zutropfen einer salzsauren Lösung von α -Tripiperidein zu Alkalilauge erhalten werden, wobei aus der zutropften Salzsäure laufend Natriumchlorid entsteht.

¹⁸⁾ Bei allen Wasserdampfdestillationen trat ein Verlust an Base auf, was darauf zurückzuführen ist, daß ein geringer Teil des überdest. Gemischs aus Base und Wasserdampf nicht kondensiert wird. Im vorliegenden Versuch gingen etwa 0.4 g Base auf diese Weise verloren.

die gleiche war wie bei der Destillation des Isotripiperideins beim Zutropfen einer alkal. Lösung. Auch hier wurde das Destillat in verd. Salzsäure aufgefangen und wie oben nach dem Einengen i.Vak. mit *o*-Amino-benzaldehyd kondensiert. Es wurde nur das 2.3-Tetramethylen-1.2-dihydro-chinazolinium-pikrat erhalten.

2.) Isotripiperidein (III)

Die Wasserdampfdestillation erfolgte in genau der gleichen Weise wie vorstehend für das α -Tripiperidein beschrieben. Die je 40 ccm Destillat verbrauchte Menge Säure ist in der Abbild. 1 wiedergegeben. Die insgesamt aufgefangenen 480 ccm Destillat verbrauchten ziehend schließlich 4.68 ccm 0.1 *n* HCl, was 0.098 mg-Äquiv./100 ccm entspricht. Auch hier scheidet sich während der Destillation, wenn etwa $\frac{1}{5}$ der Basen-Lösung (70 ccm) zugetropft ist, kristallisiertes Isotripiperidein im Kolben ab.

Tropft man die wäßr.-alkal. Lösung nicht zu, sondern suspendiert man das Isotripiperidein fein gepulvert in Natronlauge und destilliert wie oben unter Zutropfen von Wasser, so erweist sich auch hier die Flüchtigkeit als wesentlich geringer; 400 ccm Destillat verbrauchten nur 1.83 ccm 0.1 *n* HCl, was 0.046 mg-Äquiv./100 ccm entspricht.

Aus dem Rückstand im Kolben ließ sich jeweils das nicht übergegangene Isotripiperidein durch Ausschütteln mit Äther zurückgewinnen; der Schmp. (91–93° statt 97–98°) ist allerdings verhältnismäßig schlecht. Ein kleiner Anteil der Base scheint verändert worden zu sein; in welcher Weise, ist noch nicht geklärt.

Zum Nachweis, daß im Destillat Δ^1 -Piperidein- und Tetrahydro-anabasin-Reste im Verhältnis 1 : 1 vorliegen, wurde in einem, dem ersten analogen Versuch die Lösung von 12.45 g (0.05 Mol) Isotripiperidein vom Schmp. 97–98° in 525 ccm 0.1 *n* NaOH gleichzeitig mit der Lösung von 10.5 g Natriumchlorid in 75 ccm Wasser zu 440 ccm i.Vak. siedender 2 *n* NaOH zugetropft und das Destillat in 60 ccm vorgelegter 2 *n* HCl aufgefangen. Die im Laufe von 3 $\frac{1}{2}$ Stdn. erhaltenen 700 ccm Destillat wurden bei einer Wasserbadtemperatur von 40–43° i.Vak. auf 42 ccm eingeeengt, das Destillat mit 1.4 g Citronensäure versetzt, mit Alkali auf p_H 4.7 gebracht und mit 0.250 g *o*-Amino-benzaldehyd wie üblich kondensiert. Mit 0.400 g Pikrinsäure wurden 0.227 g Pikrat erhalten, das durch Auskochen mit 6 ccm Methanol 0.139 g Dipikrat des Dihydro-chinazolinium-Salzes aus Tetrahydro-anabasin vom Schmp. 180–182° und 0.081 g 2.3-Tetramethylen-1.2-dihydro-chinazolinium-pikrat vom Schmp. 170–171° lieferte (ber. 0.139 g Dipikrat und 0.080 g Monopikrat beim Vorliegen eines Verhältnisses 1 : 1 von Tetrahydro-anabasin zu Δ^1 -Piperidein). In einem zweiten Versuch wurden praktisch die gleichen Ergebnisse erzielt; aus 0.269 g Rohpikrat wurden 0.165 g Dipikrat und 0.097 g Monopikrat statt 0.166 g Di- und 0.095 g Monopikrat erhalten.

Wasserdampflichkeit der aus saurer Lösung in Freiheit gesetzten Basen
(Otte)

1.) α -Tripiperidein (I)

In der eingangs beschriebenen Weise wird die auf 400 ccm verdünnte Lösung von 8.3 g α -Tripiperidein in 60 ccm 2 *n* HCl zu 500 ccm i.Vak. siedender 2 *n* NaOH zugetropft, das Destillat in Anteilen von 40 ccm aufgefangen und jeweils sofort titriert. Der Verbrauch an Salzsäure ist nicht ziehend.

Die mit je 40 ccm Destillat übergehende Basenmenge (verbr. 14.4 bzw. 37.7 ccm 0.1 *n* HCl für die 1. bzw. 2. Fraktion) steigt rasch bis zur 3. Fraktion, bei der offenbar erst Sättigung der alkal. Lösung eingetreten ist, bewegt sich dann zwischen 52.4–62.0 ccm 0.1 *n* HCl entspr. 5.2–6.2 mg-Äquiv./40 ccm und sinkt, wenn die gesamte saure Lösung zugetropft ist, von der 12. Fraktion an rasch wieder ab (verbr. 38.8 bzw. 29.6 ccm 0.1 *n* HCl für die 12. bzw. 13. Fraktion). In den mittleren 9 Fraktionen (3.–11. Fraktion) gingen durchschnittlich 14.2 mg-Äquiv./100 ccm über; die Einzelwerte gehen aus der Abbild. 1 hervor.

Im Destillationskolben schied sich keine Base aus. Durch Ausäthern wurden 2.6 g (31%) Base wiedergewonnen, die aber erst nach mehrtägigem Stehen im Exsiccator kristallisierte; der Schmelzpunkt war unscharf (52–57°).

2.) Isotripiperidein (III)

Die auf 400 ccm verdünnte Lösung von 8.3 g Isotripiperidein in 60 ccm 2 n HCl wurde in der für α -Tripiperidein beschriebenen Weise zu 500 ccm i.Vak. siedender 2 n NaOH zugetropft und das Destillat wie dort in Anteilen von je 40 ccm aufgefangen; die einzelnen Fraktionen wurden titriert. Die erhaltenen Werte gehen aus der Abbild. 1 hervor. Im Durchschnitt gingen von der 2. Fraktion ab bis zur 10. Fraktion 2.8 mg-Äquivv./100 ccm über.

Um festzustellen, ob neben Δ^1 -Piperidein auch Tetrahydro-anabasin übergeht, wurde der Versuch wiederholt und die einzelnen Fraktionen von je 40 ccm wurden in jeweils 5 ccm 2 n HCl aufgefangen, um eine Umwandlung von Piperidein-Resten in Tetrahydro-anabasin zu vermeiden.

Von den insgesamt aufgefangenen 13 Fraktionen zu je 40 ccm wurden jeweils die Fraktionen 1 und 2, 3 und 4, 7 und 8, 11, 12 und 13 vereinigt und jede der 4 Lösungen mit *o*-Amino-benzaldehyd kondensiert.

Die vereinigte 1. und 2. Fraktion, die auf Grund der Aufarbeitung 0.154 g Base (ber. als Δ^1 -Piperidein) enthielt, wurde mit 2.5 g fester Citronensäure versetzt und die Lösung durch Zutropfen von 35-proz. Natronlauge auf p_{H} 4 gebracht. Dann wurden 0.4 g *o*-Amino-benzaldehyd, in wenig 40° warmem, 10-proz. wäßr. Methanol gelöst, hinzugefügt und darauf die Kondensationslösung mit 2 n NaOH auf p_{H} 4.6–4.7 eingestellt. Nach 24stdg. Aufbewahren im Thermostaten bei 25° wurden mit 0.5 g fein gepulverter Pikrinsäure die Pikrate gefällt und in der üblichen Weise aufgearbeitet. Die Ergebnisse der Kondensation mit *o*-Amino-benzaldehyd sowie der Pikrat-Trennung durch Auskochen des Rohpikrats mit Methanol sind in der folgenden Tafel zusammengestellt.

Tafel. Gehalt des Destillats aus einer Lösung von Isotripiperidein in Säure an Δ^1 -Piperidein- und Tetrahydro-anabasin-Resten

Fraktion	Rohpikrat g	getrennt mit Methanol ccm	schwer lösliches Dipikrat		Monopikrat		% Tetrahydro- anabasin	% Δ^1 -Pi- peridein
			g	Schmp.	g	Schmp.		
1 + 2	0.779	58	0.008	181–183°	0.755	172–174°	1.1	98.8
3 + 4	1.117	74	0.037	183–184°	1.040	174–175°	3.8	96.1
7 + 8	1.017	68	0.046	183–185°	0.927	173–174°	5.3	94.6
11 + 12 + 13	0.495	32	0.041	180–183°	0.440	171–173°	9.5	90.4

Es gehen demnach mit dem Wasserdampf fast nur Δ^1 -Piperidein-Reste über.

Aus dem Destillationsrückstand wurden durch Ausäthern 7.15 g (86% der insgesamt zugetropften Base) eines farblosen, nicht kristallisierenden Öls erhalten. Die Kondensation eines aliquoten Teils mit *o*-Amino-benzaldehyd ergab, daß es zu 73.5% aus Tetrahydro-anabasin- und zu 26.5% aus Δ^1 -Piperidein-Resten bestand. Es hatten sich also erwartungsgemäß die Tetrahydro-anabasin-Reste über den ursprünglich vorliegenden Anteil von 66.7% hinaus angereichert.

3.) Tetrahydro-anabasin (IVa)

In der für α -Tripiperidein beschriebenen Weise wurde die mit Wasser auf 400 ccm aufgefüllte Lösung von 17.3 g Tetrahydro-anabasin-dihydrobromid-monohydrat (Mol.-Gew. 346.1) vom Schmp. 154–155°¹⁹⁾ (entspr. 8.3 g Tetrahydro-anabasin) in 40 ccm 1 n HCl zu 500 ccm i.Vak. siedender 2 n NaOH zugetropft und je 40 ccm des Destillats in je 4 ccm vorgelegter 1 n HCl aufgefangen. Um eine Verunreinigung des eingesetzten Dihydrobromids durch Δ^1 -Piperidein auszuschließen, war vorher eine Probe mit *o*-Amino-benzaldehyd kondensiert worden, wobei in quantitativer Ausbeute nur das Pikrat des Di-

¹⁹⁾ Die Darstellung dieses Salzes wird in einer späteren Arbeit beschrieben.

hydro-chinazolium-Salzes aus Tetrahydro-anabasin und *o*-Amino-benzaldehyd erhalten worden war.

Wie beim Versuch unter Zutropfen einer salzsauren Lösung von Isotripiperidein schieden sich auch hier im Destillationskolben, nachdem etwa $\frac{1}{6}$ (80 ccm) der salzsauren Tetrahydro-anabasin-Lösung zugetropft worden waren, Öltröpfchen ab.

Da in einem Vorversuch festgestellt worden war, daß die jeweils mit 40 ccm Wasser überdestillierende Basenmenge so gering ist, daß sie durch Rücktitration mit 0.1 *n* NaOH nicht erfaßt werden kann, wurden alle 13 Fraktionen zusammen aufgearbeitet.

Das innerhalb von $2\frac{1}{2}$ Stdn. insgesamt aufgefangene, salzsaure Destillat (520 ccm) wurde bei 43° Wasserbadtemperatur und 20 Torr auf etwa 50 ccm eingengt, die Lösung mit 1.4 g fester Citronensäure versetzt und mit 35-proz. Natronlauge auf p_H 4.7 gebracht. Nach Zugabe von 0.12 g in wenig Methanol gelöstem *o*-Amino-benzaldehyd wurde die Lösung 24 Stdn. im Thermostaten bei 25° aufbewahrt, dann mit 0.15 g fein gepulverter Pikrinsäure kräftig geschüttelt, das abgeschiedene Pikrat 24 Stdn. bei Zimmertemperatur unter der Mutterlauge stehengelassen und zuletzt 6 Stdn. in Eis gekühlt. Es wurden so 0.257 g Rohpikrat (entspr. 0.058 g Tetrahydro-anabasin) vom Schmp. 181–182° erhalten. Beim Auskochen mit 5 ccm Methanol blieben 0.241 g Dipikrat vom Schmp. 183–184° ungelöst. Durch Eindampfen des methanol. Filtrats i.Vak. bis zur Trockne wurden weitere 0.013 g Dipikrat vom Schmp. 178–180° erhalten. Unter dem Mikroskop zeigte sich, daß rotes Pikrat des 2.3-Tetramethylen-1.2-dihydro-chinazolium-hydroxyds nicht vorhanden war. Unter unseren Versuchsbedingungen wird demnach Tetrahydro-anabasin nicht in Δ^1 -Piperidein aufgespalten.

Bei der Destillation waren durchschnittlich 0.13 mg-Äquivv./100 ccm Destillat (entspr. 0.068 mMol Base/100 ccm) übergegangen. Die mit insgesamt 520 ccm Destillat übergehende Basenmenge (0.058 g) entspricht nur 0.7% des zugetropften Tetrahydro-anabasins. Sie steht in guter Übereinstimmung mit der unter analogen Bedingungen beim Zutropfen einer salzsauren Lösung von Isotripiperidein im Destillat gefundenen Menge Tetrahydro-anabasin (0.054 g).

Die Aufarbeitung des Destillationsrückstandes wird später in anderem Zusammenhang beschrieben.

Die Titration des α -Tripiperideins und Isotripiperideins bei tiefen Temperaturen (Braun)

Die zur Titration der Basen benutzte 0.1 *n* methanol. HCl wurde aus 10.0 ccm 1 *n* wäBr. HCl hergestellt, die im Meßkolben mit Methanol auf 100 ccm aufgefüllt wurden (Kontrolltitration mit 0.1 *n* wäBr. NaOH). Bei sämtlichen Titrationen wurde Methylrot als Indicator verwendet.

Als starke Base wurde zunächst Piperidin titriert. Dazu wurden 1.0 ccm Piperidin im Meßkolben mit Methanol auf 100 ccm aufgefüllt; 25.0 ccm dieser Lösung, mit 25 ccm Wasser verdünnt, verbrauchten bei der Titration bei Zimmertemperatur 24.1 ccm 0.1 *n* wäBr. HCl.

25.0 ccm der gleichen methanol. Piperidin-Lösung wurden dann unter Rühren in einer Aceton-Trockeneis-Mischung auf -55° gekühlt und unter weiterem Rühren langsam mit der oben beschriebenen 0.1 *n* methanol. HCl titriert, wobei die Temperatur der Lösung bis auf -50° anstieg. Beim Verbrauch von 24.2 ccm 0.1 *n* HCl erfolgte scharfer Umschlag des Indicators.

Die Titration von α -Tripiperidein erfolgte unter analogen Bedingungen. 0.2078 g (entspr. 2.5 mMol Δ^1 -Piperidein) α -Tripiperidein wurden in 25 ccm Methanol gelöst und die Lösung unter Rühren auf -55° gekühlt. Nachdem unter weiterem Rühren innerhalb von 2 Min. 9.1 ccm (ber. für 1 Äquiv. 8.3 ccm) 0.1 *n* methanol. HCl zugetropft waren, wobei die Temperatur auf -48° anstieg, erfolgte Farbumschlag nach Neutral. Weitere 0.4 ccm 0.1 *n* HCl bewirkten Farbumschlag nach dem sauren Bereich des Indicators. Erst nach 25 Min. (Temp. -55°) war der geringe Säureüberschuß verbraucht. Es wurden nun 0.7 ccm Säure zugetropft, wobei wieder stark saure Reaktion eintrat. Da nach weiteren

30 Min. die Farbe des Indicators noch im sauren Bereich lag, wurde das Kältebad entfernt. Die Temperatur der Lösung stieg innerhalb 2 Min. auf -30° ; bei dieser Temperatur erfolgte sofort Umschlag nach dem alkal. Bereich des Indicators. Die Base wurde nun normal weitertitriert, wobei die Temperatur bis auf -10° anstieg. Sie verbrauchte insgesamt 24.8 ccm (ber. für 3 Äquivv. 25.0 ccm) 0.1 *n* methanol. HCl.

Die Titration von *N.N'.N''*-Trimethyl-trimethylen-triamin wurde unter analogen Bedingungen durchgeführt. 1.2931 g (10.0 mMol) der Base wurden in einem Meßkolben mit Methanol auf 100 ccm aufgefüllt. 10.0 ccm dieser methanol. Lösung wurden zunächst bei Zimmertemperatur mit 0.1 *n* methanol. HCl titriert. Hierbei wurden sofort ohne ziehende Titration 29.8 ccm 0.1 *n* Säure verbraucht (ber. für 3 Äquivv. 30.0 ccm).

10.0 ccm der gleichen Basen-Lösung wurden nun mit 20 ccm Methanol versetzt und unter Rühren auf -70° gekühlt. Bei der Titration, wobei die Temperatur bis -60° anstieg, wurden in 1 Min. 9.9 ccm (ber. für 1 Äquiv. 10.0 ccm) 0.1 *n* methanol. HCl verbraucht, dann zeigte der Indicator die Neutralfarbe. Der nun beim weiteren Zutropfen von 0.4 ccm 0.1 *n* HCl erfolgende Umschlag nach dem sauren Bereich des Indicators blieb bei -65° 20 Min. unverändert bestehen. Nun wurde das Kältebad entfernt; die Temperatur der Lösung stieg innerhalb 10 Min. auf -10° . Bei dieser Temperatur erfolgte sofort Umschlag des Indicators nach dem alkal. Bereich. Die Titration blieb aber bis $+10^{\circ}$ noch schwach ziehend; über dieser Temperatur ließ sich die Base normal titrieren. Insgesamt wurden 29.2 ccm (ber. für 3 Äquivv. 30.0 ccm) 0.1 *n* methanol. HCl verbraucht.

Hexamethylentetramin ließ sich unter analogen Bedingungen nicht scharf titrieren, da bereits wenige ccm 0.1 *n* methanol. HCl bei Zimmertemperatur wie auch bei -60° Umschlag des Indicators nach der Neutralfarbe bewirkten. Mit Bromphenolblau (Umschlagsintervall p_{H} 3.0—4.6) als Indicator konnte das Hexamethylentetramin in wäßr. Lösung bei Zimmertemperatur dagegen scharf als 1-säurige Base titriert werden.

1.4013 g (10.0 mMol) Hexamethylentetramin wurden im Meßkolben in 80 ccm Methanol gelöst und dann mit Methanol auf 100 ccm aufgefüllt. 10.0 ccm dieser Lösungen wurden mit 40 ccm Wasser verdünnt und bei Zimmertemperatur mit wäßr. 0.1 *n* HCl titriert (Bromphenolblau als Indicator). Nach dem Zutropfen von 10.2 ccm (ber. für 1 Äquiv. 10.0 ccm) 0.1 *n* HCl trat sofort scharfer Umschlag des Indicators nach dem sauren Bereich ein.

Die Titration von Isotripiperidein wurde analog der Titration des α -Tripiperideins ausgeführt.

0.2078 g Isotripiperidein (entspr. 2.5 mMol Δ^1 -Piperidein) wurden in 25 ccm Methanol gelöst und unter Rühren auf -65° gekühlt. Nachdem innerhalb 6 Min. 16.4 ccm (ber. für 2 Äquivv. 16.7 ccm) 0.1 *n* methanol. HCl zugetropft waren, wobei die Temperatur der Lösung auf -55° anstieg, schlug die Indicatorfarbe nach Neutral um. Weitere 0.2 ccm 0.1 *n* HCl bewirkten starken Farbumschlag nach dem sauren Bereich des Indicators. Dieser geringe Säureüberschuß war nach 1 Stde. Stehenlassen bei -60° noch unverändert vorhanden. Das Kältebad wurde nun entfernt; die Temperatur der Lösung stieg innerhalb 20 Min. auf $+20^{\circ}$. Der Umschlag der noch sauren Lösung nach der Neutralfarbe des Indicators trat dabei erst bei $+20^{\circ}$ ein. Die Base wurde darauf innerhalb 10 Min. zu Ende titriert. Insgesamt wurden 24.7 ccm (ber. für 3 Äquivv. 25.0 ccm) 0.1 *n* methanol. HCl verbraucht.