

## 165. Spontane Spaltung von 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-5-methyl-piperidin<sup>1)</sup> in die optischen Antipoden<sup>2)</sup>

von K. Vogler und M. Koffer.

(13. VI. 56.)

Nur selten gelingt es, racemische Verbindungen „spontan“, d. h. durch blossе Kristallisation ohne Zuhilfenahme optisch aktiver Hilfs-substanzen in die optischen Antipoden zu trennen.

In den weitaus meisten Fällen handelt es sich dabei um die spontane Zerlegung, welche primär zu Konglomeraten führt. An einem solchen Fall hat *L. Pasteur* bekanntlich vor über 100 Jahren die optische Spiegelbildisomerie entdeckt<sup>3)</sup>. Den ursprünglichen, mühsamen „Ausleseprozess“ der nebeneinander auskristallisierenden aktiven enantiomorphen Antipoden hat *M. Gernez*<sup>4)</sup> etwas später durch Animpfen der übersättigten Lösung mit einem der Antipoden zu einem präparativen Verfahren ausgearbeitet. Seither ist eine Reihe solcher spontaner Spaltungen<sup>5)</sup> beschrieben worden. Nach *Delépine*<sup>6)</sup> kann spontane Spaltung auch bei Substanzen vorkommen, die im Gleichgewichtszustand als Racemate kristallisieren.

In neuerer Zeit ist es auch gelungen, solche Spaltungen sogar technisch auszunützen, wie *R. Duschinsky*<sup>7)</sup> am Beispiel des DL-Histidin-monohydrochlorids sowie *L. Velluz* und *G. Amiard*<sup>8)</sup> am DL-threo-1-p-Nitrophenyl-2-amino-1,3-diol und DL-Threonin gezeigt haben.

Im folgenden wird über den ungewöhnlichen Fall einer spontanen Spaltung berichtet, bei dem die Antipoden im festen Zustand Mischkristalle miteinander bilden.

In der Literatur hat vor ca. 50 Jahren eine Diskussion stattgefunden, ob das saure Ammoniumsalz<sup>9)</sup> das erste Beispiel dazu darstellt. Da jedoch nach *Roozeboom*<sup>10)</sup> die Mischkristallbildung nicht

<sup>1)</sup> 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-5-methyl-piperidin ist unter dem Markennamen „Noludar“ als Schlafmittel im Handel und wurde von *O. Schnider, H. Frick & A. H. Lutz*, *Experientia* **10**, 135 (1954), zuerst beschrieben.

<sup>2)</sup> Auszugsweise vorgetragen an der Winterversammlung der Schweiz. Chem. Gesellschaft in Neuenburg am 26. Februar 1956.

<sup>3)</sup> *Ann. Chim. Phys.* [3], **24**, 442 (1848).

<sup>4)</sup> *C. r. hebdom. Séances Acad. Sci.* **63**, 843 (1866).

<sup>5)</sup> Eine Zusammenstellung bis 1932 findet sich in *Freudenberg*, *Stereochemie*, Franz Deuticke, Leipzig und Wien 1932, S. 565.

<sup>6)</sup> *M. Delépine*, in *V. Grignard*, *Traité de Chim. Org.* I, 935, Paris 1935.

<sup>7)</sup> *J. Soc. chem. Industry* **53**, 10 (1934); Festschrift *Emil Borell*, Basel 1936, S. 375.

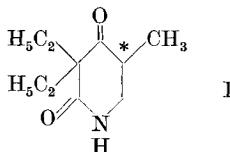
<sup>8)</sup> *Bull. Soc. chim. France* [5], **20**, 342, 903 (1953).

<sup>9)</sup> *J. H. van't Hoff*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **31**, 529 (1898).

<sup>10)</sup> *B. Roozeboom*, *Z. physikal. Chem.* **28**, 505 (1899).

gesichert ist, dürfte unser Piperidinderivat wohl den ersten Fall dieser Art darstellen.

1954 wurde die etwas ungewöhnliche Beobachtung gemacht, dass Betriebsproben von synthetisch hergestelltem 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-5-methyl-piperidin (I)



geringe optische Aktivität ( $[\alpha]_D^{20}$ -Werte von  $-4,6^\circ$  bis  $+2,2^\circ$ ) aufwiesen<sup>11)</sup>. Eine nähere Prüfung dieses Befundes ergab, dass die optische Aktivität von synthetischem 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-5-methylpiperidin durch eine spontane Spaltung bedingt ist. Durch einmaliges Umkristallisieren einer schwach (–)-drehenden Betriebsprobe von ca. 10 g aus Wasser/Methanol wurden nämlich 4,7 g 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-5-methyl-piperidin mit  $[\alpha]_D^{20} = -6,2^\circ$  ( $c = 5$  in  $H_2O$ ) isoliert, während der Eindampfrückstand (ca. 6 g) ein  $[\alpha]_D^{20} = +4,1^\circ$  ( $c = 5$  in  $H_2O$ ) aufwies. Dieses Experiment war qualitativ reproduzierbar; durch wiederholtes Umkristallisieren liess sich der Drehwert steigern.

Die Erhöhung der spez. Drehung kann nur unter grossen Verlusten an eingesetztem Material erkaufte werden, indem diese Drehung in einer Kristallisationsstufe um ca.  $8-10^\circ$  ansteigt, bei einer Ausbeute von nur ca. 30% des eingesetzten Materials.

Durch die mühsame Fraktionierung sowie durch eine Bestimmung der Drehwerte von Einzelkristallen (bei Konglomeraten müssen Einzelkristalle den maximalen Drehwert aufweisen) wurde uns klar, dass Mischkristallbildung zwischen den Antipoden angenommen werden muss. Um genügend Substanz für die pharmakologische Prüfung bereitstellen zu können, musste daher von grossen Mengen des zu spaltenden Materials ausgegangen werden.

Ausgehend von 20 kg einer schwach (–)-drehenden Betriebsprobe erhielten wir nach ca. 400 Kristallisationen aus Methanol/Wasser oder Aceton, inklusive Aufarbeitung der Mutterlaugen, eine Spitzenfraktion von nur ca. 3 g (+)-2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-5-methylpiperidin mit einem Smp. von  $84^\circ$  (korrigiert) und einem  $[\alpha]_D^{20} = +124^\circ \pm 0,5^\circ$  ( $c = 5$  in Wasser). Dieses Material änderte nach viermaligem Umkristallisieren den Drehwert nicht oder nur unbedeutend und dürfte annähernd optisch rein sein. Ein anderes Kriterium für die optische Reinheit dieses Antipoden gibt es vorderhand nicht, da eine Spaltung in die optischen Antipoden auf klassischem Wege, d. h. mit einer optisch aktiven Hilfssubstanz, uns bisher nicht gelang. Völ-

<sup>11)</sup> Die Beobachtung der optischen Aktivität dieser Betriebsproben wurde uns von Dr. J. Aeschlimann, Hoffmann-La Roche Inc., Nutley (N.J.), mitgeteilt.

lig analog wurden ca. 2 g (-)-2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-5-methyl-piperidin erhalten, mit einem Drehwert von  $[\alpha]_D^{20} = -118^\circ \pm 0,5^\circ$  ( $c = 5$  in Wasser). Dieser Antipode ist nach seinem Drehwert optisch weniger rein als der gewonnene (+)-Antipode.

Oberhalb eines Drehwertes von  $110^\circ$  kommt man bei der Fraktionierung nur langsam vorwärts; gelegentlich gibt es sogar Rückschritte. Es empfiehlt sich, bei den ersten Kristallisationen mit dem Antipoden des gewünschten Vorzeichens anzupfropfen; nachher spielt das Animpfen nurmehr eine untergeordnete Rolle. Zwischen  $-2^\circ$  und  $+50^\circ$  ist die Spaltung mit gleichgutem Effekt durchführbar, so dass eine Umwandlung der Mischkristalle in ein Racemat oder Konglomerat innerhalb dieses Temperaturintervalles unwahrscheinlich erscheint.

Nach Roozeboom<sup>12)</sup> kann eine Lösung, bestehend aus 50% (+)- und 50% (-)-Antipoden, nach drei verschiedenen Arten kristallisieren, nämlich: als echtes Racemat, wo 50% (+)- und 50% (-)-Antipode ein Kristallgitter bilden, welches sich in den physikalischen Konstanten von demjenigen der Antipoden unterscheidet; als Konglomerat, wo beide Antipoden nebeneinander im eigenen spiegelbildlichen Kristallgitter auskristallisieren; und schliesslich als Mischkristall, wo die Antipoden in beliebigem Verhältnis ein gemeinsames Kristallgitter teilen. Die Untersuchung dieser Verhältnisse geschieht neben Löslichkeitsbestimmungen am besten mit Hilfe der Schmelzpunktsdiagramme.

Beim Vorliegen einer lückenlosen Reihe von Mischkristallen ist das Schmelzpunktsdiagramm dadurch charakterisiert, dass es stetige Kurvenzüge aufweist. Diese können prinzipiell nach den verschiedenen Anordnungen der Fig. 1 ausgebildet sein<sup>12)</sup>.

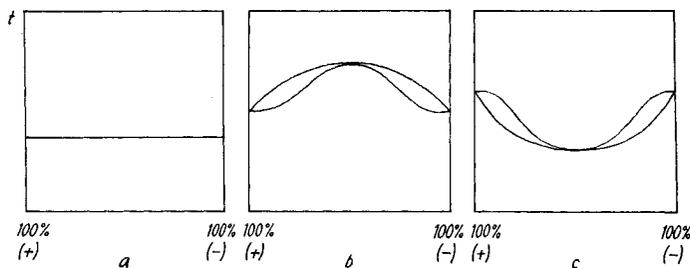


Fig. 1.

Schmelzpunktsdiagramm bei Mischkristallbildung der Antipoden.

Im Fall, der in Fig. 1a dargestellt ist, schmelzen die inaktiven Mischkristalle gleichhoch wie die reinen Antipoden, in Fig. 1b höher, in Fig. 1c tiefer als die reinen Antipoden. In Fig. 1b und 1c bedeuten die oberen Kurven die sog. Liquidus-, die unteren die sog. Solidus-Kurven; in Fig. 1a fallen sie praktisch zusammen. Nach der Technik

<sup>12)</sup> B. Roozeboom, Z. physikal. Chem. **28**, 510 (1899).

von *Rheinboldt*<sup>13)</sup>, nach welcher wir gearbeitet haben, ist die Liquidus-Kurve identisch mit der Schmelzpunkts-Kurve, während die Solidus-Kurve der Kurve der sog. Auftaupunkte entspricht. Der Auftaupunkt ist der Moment des Auftretens der ersten Flüssigkeitströpfchen.

Bei Konglomeraten (Fig. 2) haben wir insbesondere bei der Auftaupunkts-Kurve (Fig. 2, gestrichelte Kurve) einen charakteristischen Unterschied von den Diagrammen bei Mischkristallbildung; diese verläuft über einen grossen Konzentrationsbereich horizontal. Dieses Kurvenstück wird eutektische Horizontale genannt und ist experimentell leicht nachweisbar. Die Unstetigkeit der Schmelzpunkts-Kurve im Eutektikum, ein weiteres Unterscheidungsmerkmal der Konglomerate von den Mischkristallen hingegen, ist bei kleinen Temperaturintervallen ( $\Delta T$ , Fig. 2) nicht immer mit Sicherheit feststellbar.

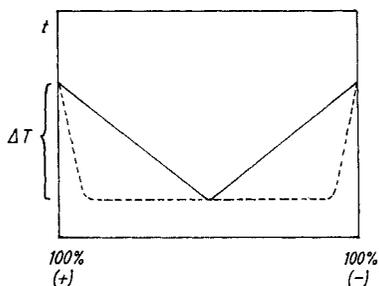


Fig. 2.

Schmelzpunktsdiagramm eines Konglomerates.

Nach unseren experimentellen Ergebnissen liegt für unser System von (+)- und (-)-2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-5-methyl-piperidin (Fig. 3) tatsächlich der Typus Mischkristalle mit einem Minimum im 50%-Punkt (Fig. 1c) vor. Da keine eutektische Horizontale der Auftaupunkte (Fig. 3, Kurve -x-x-) beobachtet wird, kann ein Konglomerat ausgeschlossen werden. Die Form der Liquidus-Kurve gibt vielleicht noch etwas zu Kritik Anlass; insbesondere sollten nach

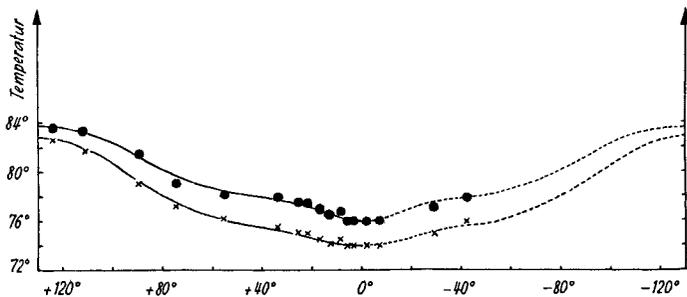


Fig. 3.

Schmelzpunktsdiagramm von (+)- bzw. (-)-2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-5-methyl-piperidin.

<sup>13)</sup> *H. Rheinboldt*, J. prakt. Chem. **219**, 242 (1925).

Theorie der Smp. und der Auftaupunkt der inaktiven Mischkristalle zusammenfallen; doch ist die Grenze der Genauigkeit, wie entsprechende Beispiele an anderen Mischkristallsystemen der Literatur<sup>14)</sup> zeigen, bei einem so kleinen Temperatur-Intervall von 10° praktisch erreicht.

Ein Racemat kann nicht nur aus der Form der Kurve der Auftaupunkte ausgeschlossen werden; sein Nichtvorhandensein folgt auch aus der Beobachtung, dass wir völlig optisch inaktive Kristallisate nicht herstellen konnten.

Über die kristallographischen Untersuchungen<sup>15)</sup> unserer Mischkristalle verschiedenen Drehwertes wird von anderer Seite berichtet. Eine wesentliche Grundbedingung für die schrittweise Spaltung von Mischkristallen durch fraktionierte Kristallisation, nämlich die leichtere Löslichkeit der inaktiven gegenüber den aktiven Mischkristallen, ist in unserem Beispiel zweifellos erfüllt. Der Einfluss des Animpfens ist schwer zu kontrollieren, da bekanntlich, wenigstens bei Konglomeraten, bereits isomorphe Kristalle<sup>15)</sup>, optisch aktive Verunreinigungen, ja selbst Staub<sup>16)</sup> genügen sollen, um eine Spaltung in die eine oder andere Richtung zu lenken. Im Falle unserer schwach aktiven Betriebsproben wurde nicht bewusst angeimpft; denn die besagten Proben wurden hergestellt, bevor deren optische Aktivität überhaupt feststand.

Gemäss seiner Struktur ist zu erwarten, dass 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-5-methyl-piperidin insbesondere durch Alkalien leicht racemisiert wird. Im Hinblick auf die pharmakologische Prüfung der Antipoden haben wir die Racemisierungsgeschwindigkeit in verschiedenen Lösungsmitteln untersucht und fanden tatsächlich (Tab. 1), dass optisch aktives 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-5-methyl-piperidin durch Alkali und Ammoniak augenblicklich, durch Acetat-Ionen weniger rasch, durch Salzsäure und Wasser wesentlich weniger rasch racemisiert wird.

**Tabelle 1.**

Racemisierungsgeschwindigkeit von optisch aktivem  
2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-5-methyl-piperidin in verschiedenen Lösungsmitteln.

K = Racemisierungskonstante

T  $\frac{1}{2}$  = Halbwertszeit

Lösungs- mittel	t	K	T $\frac{1}{2}$
H <sub>2</sub> O	50°	$2,2 \times 10^{-5}$ [min <sup>-1</sup> ]	260 h
0,1-n. HCl	50°	$4,7 \times 10^{-5}$ [min <sup>-1</sup> ]	123 h
CH <sub>3</sub> COO <sup>-</sup>	50°	$15,9 \times 10^{-5}$ [min <sup>-1</sup> ]	36 h
1-n. NaOH	20°	momentane Racemisierung, nicht messbar	
3-n. NH <sub>3</sub>	20°	momentane Racemisierung, nicht messbar	

<sup>14)</sup> H. Rheinboldt, J. prakt. Chem. **221**, 205 (1926).

<sup>15)</sup> J. Ostromisslensky, Ber. deutsch. chem. Ges. **41**, 3035 (1908).

<sup>16)</sup> L. Anderson & D. W. Hill, J. chem. Soc. **1928**, 993.

Im Hinblick auf diese Racemisierungsverhältnisse haben wir die Prüfung unserer Antipoden auf Schlafwirkung intravenös an Kaninchen durchführen lassen. Es ergab sich, dass (+)-2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-5-methyl-piperidin hypnotisch etwas wirksamer ist als sein Antipode, während die Wirkung der nahezu inaktiven Mischkristalle in der Mitte liegt.

### Experimenteller Teil.

1. Beispiel einer Spaltung durch Kristallisation bei ca. 0°. Ca. 600 g einer Betriebsprobe von reinem 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-5-methyl-piperidin mit einem Drehwert von  $[\alpha]_D^{20} = +0,6^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$  wurden in 650 cm<sup>3</sup> Aceton gelöst, auf ca. 0° abgekühlt und mit einer (-)-drehenden Probe angeimpft. Nach ca. achtstündigem Stehen wurde abfiltriert, mit wenig Eiswasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute 250 g,  $[\alpha]_D^{20} = +7,2^{\circ} \pm 1^{\circ}$  (c = 3 in Wasser). 1. Fraktion.

Die Mutterlauge enthält (-)-drehendes Material, welches auf (-)-drehende Fraktionen verarbeitet werden kann. Die 1. Fraktion wurde in 250 cm<sup>3</sup> Aceton gelöst, mit Eiswasser gekühlt, mit sich selbst angeimpft und 9 Std. stehengelassen. Nach Isolierung durch Filtration wurde eine 2. Fraktion, 102 g, erhalten, mit einem Drehwert von  $[\alpha]_D^{20} = +14,2^{\circ} \pm 1^{\circ}$  (c = 3 in Wasser). Genau gleich wurde für die weitere Fraktionierung vorgefahren. Die Versuchsdaten finden sich in folgender Tabelle zusammengestellt:

	600 g	$[\alpha]_D^{20} = + 0,5^{\circ}$
	gelöst in 650 cm <sup>3</sup> Aceton und kristallisiert	
1. Fr.	250 g	$[\alpha]_D^{20} = + 7,2^{\circ}$
↓	gelöst in 250 cm <sup>3</sup> Aceton und kristallisiert	
2. Fr.	102 g	$[\alpha]_D^{20} = + 14,2^{\circ}$
↓	gelöst in 100 cm <sup>3</sup> Aceton und kristallisiert	
3. Fr.	40 g	$[\alpha]_D^{20} = + 22,0^{\circ}$
↓	gelöst in 40 cm <sup>3</sup> Aceton und kristallisiert	
4. Fr.	22 g	$[\alpha]_D^{20} = + 29,5^{\circ}$
↓	gelöst in 22 cm <sup>3</sup> Aceton und kristallisiert	
5. Fr.	10 g	$[\alpha]_D^{20} = + 38,9^{\circ}$
↓	gelöst in 10 cm <sup>3</sup> Aceton und kristallisiert	
6. Fr.	3,2 g	$[\alpha]_D^{20} = + 49,0^{\circ}$
↓	gelöst in 4 cm <sup>3</sup> Aceton und kristallisiert	
7. Fr.	0,4 g	$[\alpha]_D^{20} = + 60,4^{\circ}$
↓	gelöst in 1 cm <sup>3</sup> Aceton und kristallisiert	
8. Fr.	0,09 g	$[\alpha]_D^{20} = + 67,7^{\circ}$

Ausgehend von 600 g inaktivem 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-5-methyl-piperidin wurden somit nach 8 Kristallisationen nur 90 mg eines ca. 50-proz. aktiven Materials gewonnen.

Zur Herstellung der reinen oder nahezu reinen Antipoden wurde von 20 kg einer schwach (-)-drehenden Betriebsoperation ausgegangen und dabei in gleicher Weise wie beschrieben vorgefahren, allerdings mit dem Unterschied, dass die Mutterlauge, besonders gegen Ende der Fraktionierung, aufgearbeitet und in den Fraktionierungsprozess eingeführt wurden. Nach ca. 400 Kristallisationsprozessen wurden 3 g (+)-2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-5-methyl-piperidin mit einem Smp. von  $84^{\circ} \pm 2^{\circ}$  (korr.) und  $[\alpha]_D^{20} = +124^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$  (c = 5 in Wasser) erhalten.

C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> O <sub>2</sub> N	Ber. C 65,54	H 9,35	N 7,64%
(183,2)	Gef. „ 65,40	„ 9,07	„ 7,80%

Völlig analog gestaltete sich die Herstellung des (-)-Antipoden. Von diesem Material wurden ca. 4 g erhalten. Smp.  $84^{\circ} \pm 2^{\circ}$  (korr.),  $[\alpha]_D^{20} = -118^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$  (c = 5 in Wasser).

Gef. C 65,18	H 9,15	N 7,53%
--------------	--------	---------

Äquivalente Mengen einer Mischung von (+)- und (-)-Antipode ergeben, nach den Bedingungen des Schmelzpunktdiagramms aufgenommen (vgl. 4), einen Auftaupunkt von 74° und einen Smp. von 76° (korr.), in Übereinstimmung des Diagramms (Fig. 3).

Eine Spaltung ist prinzipiell mit Methanol, Äthanol, Butanol, Chloroform, Essigester, Aceton und Wasser möglich. Der Effekt einer Kristallisationsstufe ist in allen Lösungsmitteln ungefähr gleich gross. Aceton hat den Vorteil, dass in relativ grossen Konzentrationen gearbeitet werden kann und das Eindampfen der Mutterlaugen wenig zeitraubend ist.

2. Beispiel einer Spaltung durch Kristallisation in Butanol bei 50°. 250 cm<sup>3</sup> Butanol wurden unter Rückfluss in einem Thermostaten auf 70° erwärmt, mit 130 g beinahe inaktivem 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-5-methyl-piperidin versetzt und letzteres durch Rühren gelöst. Nach Abkühlen des Thermostatenwassers auf 55° mittels Eis wurde mit etwas (+)-2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-5-methyl-piperidin angeimpft und 1½ Std. bei dieser Temperatur gerührt, wobei ziemlich rasch Kristallisation eintrat. Nun wurde abgeseugt, mit wenig Eiswasser gewaschen und bei 60° unter vermindertem Druck getrocknet. Ausbeute: 32 g,  $[\alpha]_D^{20} = +9,5^{\circ} \pm 1^{\circ}$  (c = 3 in Wasser).

3. Racemisierungsgeschwindigkeit. Zur Bestimmung der Racemisierungsgeschwindigkeit in Wasser bzw. 0,1-n. HCl wurde eine Fraktion mit  $[\alpha]_D^{20} = -30^{\circ}$  herangezogen. 2,5-proz. Lösungen wurden in einem Kölbchen auf 50° im Thermostaten aufgehitzt, nachdem vorher der Nullwert der Drehung bestimmt worden war. Nach verschiedenen Zeitintervallen wurden Proben entnommen, auf 20° abgekühlt und deren Drehwert gemessen.

In beiden Fällen resultierten nach Auftragen des Logarithmus der noch vorhandenen Aktivität gegen die Zeit in linearem Maßstab Geraden, d. h. es liegen Reaktionen 1. Ordnung vor. Die Reaktionskonstanten wurden wie üblich<sup>17)</sup> nach der Formel:

$$K = \frac{2,3}{2t} \log \frac{\alpha_0}{\alpha_t} \quad \begin{array}{l} t = \text{Reaktionszeit in Stunden} \\ \alpha_0 = \text{Drehwert bei Beginn des Versuches} \\ \alpha_t = \text{Drehwert nach der Zeit } t, \end{array}$$

die sog. „Halbwertszeit  $T_{1/2}$ “ nach

$$T_{1/2} = \frac{2,3}{2K} \cdot \log 2$$

berechnet.

Für Wasser bei 50° ergibt sich aus  $\alpha_0 = -0,81^{\circ}$ ,  $\alpha_t = -0,63^{\circ}$  und  $t = 96$  h ein  $K = 2,2 \cdot 10^{-5} \text{ min}^{-1}$  und ein  $T_{1/2} = 260$  h (vgl. Tab. 1). Für 0,1-n. HCl bei 50°, mit  $\alpha_0 = -0,82^{\circ}$ ,  $\alpha_t = -0,48^{\circ}$  und  $t = 96$  h, ist  $K = 4,67 \cdot 10^{-5} \text{ min}^{-1}$  und  $T_{1/2} = 123$  h (vgl. Tab. 1).

Für die Bestimmung der Racemisierungsgeschwindigkeit in einer Lösung von Acetat-Ionen wurden 2 g 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-5-methyl-piperidin mit  $[\alpha]_D^{20} = -62^{\circ}$  eingesetzt. Als Lösungsmittel verwendeten wir 50 cm<sup>3</sup> 95-proz. Essigsäure, welche 2% Na-Acetat (wasserfrei) enthält<sup>18)</sup>. Mit  $\alpha_0 = -2,20^{\circ}$ ,  $\alpha_t = -1,36^{\circ}$  und  $t = 25,25$  h erhält man  $K = 15,9 \cdot 10^{-5} \text{ min}^{-1}$  und  $T_{1/2} = 36$  h (vgl. Tab. 1).

Nach Auflösen von 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-5-methyl-piperidin mit einem Drehwert von  $[\alpha]_D^{20} = -65^{\circ}$  in 3-n. NH<sub>3</sub> oder 0,1-n. NaOH, bei Zimmertemperatur (c = 1%), wird die spezifische Drehung 0 beobachtet, d. h. es tritt augenblicklich Racemisierung ein (vgl. Tab. 1).

4. Aufnahme des Schmelzpunktdiagramms. Die betreffenden Fraktionen wurden pulverisiert, auf einer Nutsche mit Eiswasser gewaschen und 3 Std. unter vermindertem Druck bei 60° getrocknet. In diesem Zustand wurde der Drehwert der Fraktionen möglichst genau ermittelt (Fehlergrenze  $\pm 1\%$ ). Alle Proben wurden zuerst auf

<sup>17)</sup> Vgl. z. B. H. Gilman, Org. Chemistry I, S. 243.

<sup>18)</sup> S. K. Hsü & C. Wilson, J. chem. Soc. 1936, 623.

einem Objektträger bei 90° geschmolzen und mittels eines Deckglases auf dem Objektträger durch Verreiben erneut pulverisiert. Sie wurden bei 60° auf den *Kofler*-Block gebracht und innerhalb ca. 15 Min. auf die Auftau-<sup>13)</sup> bzw. Schmelz-Temperatur erwärmt. Die Auftau- bzw. Schmelz-Temperatur wurde als Funktion des Drehwertes aufgetragen (Fig. 3).

Die Prüfung von optisch aktivem 2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-5-methyl-piperidin auf Schlafwirkung verdanken wir Herrn Dr. *B. Pellmont*; die Mikroanalysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung unter der Leitung von Herrn Dr. *H. Waldmann* ausgeführt.

#### SUMMARY.

2,4-Dioxo-3,3-diethyl-5-methyl-piperidine is spontaneously resolved into its optical antipodes by about 400 crystallisations from various solvents e.g. methanol, acetone, butanol, water etc. From the melting point diagram and the behaviour in the resolution process it must be concluded that its optical antipodes form mixed crystals. Racemization rates of the optically active material in various solvents are reported. (+)-2,4-Dioxo-3,3-diethyl-5-methyl-piperidine is a little more active as a hypnotic than its (–)-antipode.

Wissenschaftliche Laboratorien der  
*F. Hoffmann-La Roche & Co. AG.*, Basel.

## 166. Zur Kenntnis des Kohlenstoffringes.

70. Mitteilung<sup>1)</sup>.

### Transanulare 1,6-Verschiebungen in der Cyclodecan-Reihe

von *V. Prelog* und *W. Küng*.

(13. VI. 56.)

Bei der Fortsetzung unserer Untersuchungen über Reaktionen, die bei mittleren Ringverbindungen unter transanularen Hydrid-Verschiebungen verlaufen, gingen wir von dem durch die Arbeiten von *R. Criegee*<sup>2)</sup> aus *cis*-Dekalin leicht zugänglichen 6-Hydroxycyclodecanon-(1) aus. Obwohl die von *Criegee* beobachteten Eigenschaften sowie das IR.-Absorptionsspektrum (Fig. 1, Kurve 1) dieser Verbindung zeigen, dass es sich um ein Hydroxyketon I und nicht um das tautomere Cyclohalbacetal II handelt, reagiert sie in ätherischer Lösung nicht mit Methylmagnesiumjodid. Nach dem Ersetzen des Äthers durch Benzol konnte dagegen beim Sdp. des letzteren leicht eine Umsetzung erzwungen werden. Das Reaktionsprodukt ist offenbar eines von den beiden theoretisch möglichen diastereomeren

<sup>1)</sup> 69. Mitt. Helv. **38**, 1786 (1955).

<sup>2)</sup> Ber. deutsch. chem. Ges. **77**, 22, 722 (1944).