

69. Synthese eines 11-Aza-perhydro-fluorens

von V. Prelog, L. Frenkiel und S. Szpilfogel.

(12. II. 46.)

Im Zusammenhang mit Untersuchungen in der Reihe der Solanum-Alkaloide haben wir uns mit der Synthese der 11-Aza-perhydro-fluorene (XV) und verwandter Verbindungen beschäftigt.

Wir versuchten zuerst unser Ziel zu erreichen, indem wir das N-Brom-amin des α -(Cyclohexyl-methyl)-piperidins (II) mit konz. Schwefelsäure behandelten¹). Aus dem Reaktionsprodukt liessen sich jedoch keine flüchtigen tertiären Basen erhalten.

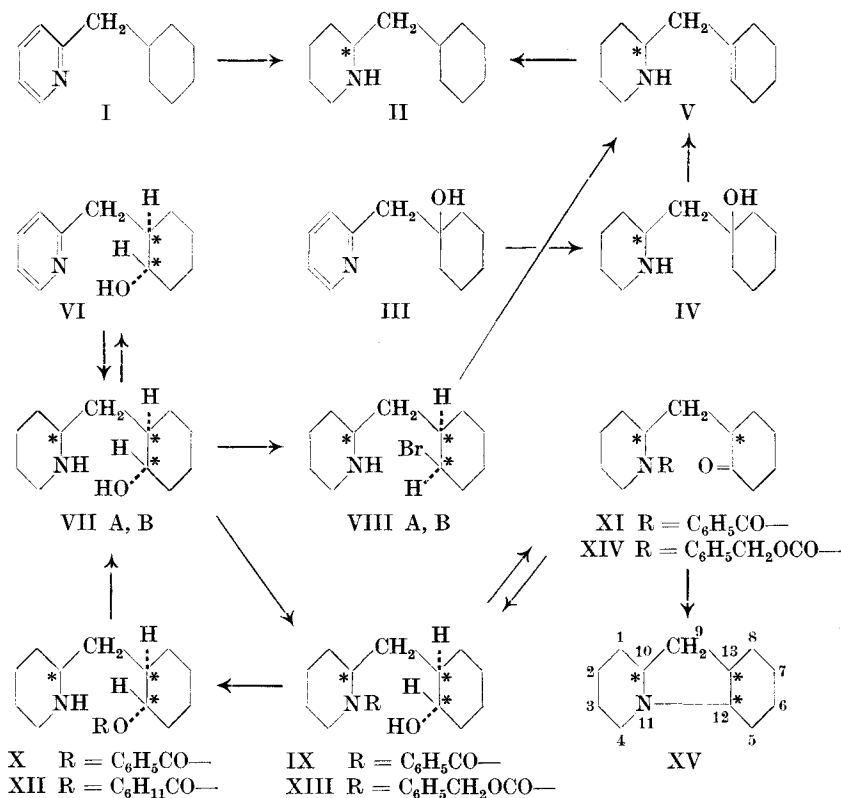
Die Herstellung des für diese Versuche benötigten α -(Cyclohexyl-methyl)-piperidins gelang mühelos auf zwei verschiedenen Wegen. Das Lithium- α -picolin wurde einerseits mit Cyclohexyl-bromid umgesetzt und das erhaltene α -(Cyclohexyl-methyl)-pyridin (I) mit Natrium und Alkohol reduziert. Aus Lithium- α -picolin und Cyclohexanon konnte andererseits das α -[(1-Oxy-cyclohexyl)-methyl]-pyridin (III) hergestellt werden, aus welchem durch Reduktion mit Natrium und Alkohol das α -[(1-Oxy-cyclohexyl)-methyl]-piperidin (IV) erhalten wurde. Die Wasserabspaltung mit Phosphorpentoxyd in Benzol führte zum α -(Δ^1 -Cyclohexenyl-methyl)-piperidin (V), welches durch katalytische Hydrierung das α -(Cyclohexyl-methyl)-piperidin gab. Im experimentellen Teil berichten wir über analoge Verbindungen, welche aus Lithium- α -picolin und Cyclopentyl bzw. Cycloheptyl-bromid und aus Lithium- α -picolin und Cyclopentanon bzw. Cycloheptanon entstehen²).

Da der Ringschluss bei α -(Cyclohexyl-methyl)-piperidin nicht gelang, versuchten wir die 11-Aza-perhydro-fluorene durch intramolekulare Alkylierung herzustellen. Aus Lithium- α -picolin und Cyclohexen-oxyl wurde ein α -[(2-Oxy-cyclohexyl)-methyl]-pyridin (VI) erhalten, welches mit Natrium und Alkohol zu zwei α -[(2-Oxy-cyclohexyl)-methyl]-piperidinen (VII) reduziert wurde, die wir weiterhin als Isomere A (Smp. 85°) und B (Smp. 142°) bezeichnen wollen. Die beiden Verbindungen wurden mit rauchender Bromwasserstoffsäure in die entsprechenden α -[(2-Brom-cyclohexyl)-methyl]-piperidinhydrobromide A und B (VIII) übergeführt. Die Versuche, aus den

¹) A. W. Hofmann, B. **18**, 109 (1885); E. Lellmann, A. **259**, 193 (1890); K. Löffler und H. Kaim, B. **42**, 94 (1909); K. Löffler und C. Freytag, B. **42**, 3427 (1909); G. Menschkoff, B. **69**, 1802 (1936); G. H. Coleman und J. J. Carnes, Proc. Iowa Acad. Sci. **49**, 288 (1942) nach Ann. Reports for 1943, **40**, 163 (1944).

²) Über die Umsetzung von Lithium- α -picolin mit Halogeniden und Ketonen vgl. E. Bergmann und W. Rosenthal, J. pr. [2] **135**, 267 (1932); K. Ziegler und H. Zeiser, A. **485**, 174 (1931) und L. A. Walter, Organic Syntheses **23**, 83 (1943).

letzteren durch Einwirkung verdünnter Alkalien die 11-Aza-perhydro-fluorene herzustellen, schlugen jedoch fehl, indem sich an ihrer Stelle das schon beschriebene α -(Δ^1 -Cyclohexenyl-methyl)-piperidin (V) bildete. Dieses konnte in Form krystalliner Derivate identifiziert und durch katalytische Hydrierung in das α -(Cyclohexyl-methyl)-piperidin (II) übergeführt werden.



Die letzterwähnten Reaktionen sind ein Beweis, dass die Reaktion zwischen Lithium- α -picolin und Cyclohexen-oxyd so verläuft, wie wir angenommen haben. Es ist nämlich bekannt, dass Organo-Magnesium-Verbindungen mit Cyclohexen-oxyd in der Hauptsache unter Ringverengung und Bildung von Cyclopentyl-carbinolen reagieren¹⁾; ein normaler Verlauf der Reaktion mit Lithium- α -picolin ist demnach gar nicht selbstverständlich.

Vom stereochemischen Standpunkt aus ist zu bemerken, dass die von uns erhaltenen α -(2-Oxy-cyclohexyl-methyl)-piperidine in bezug auf den Cyclohexan-Ring trans-Derivate sind, da die Ringöffnung bei Cyclohexen-oxyd erfahrungsgemäss unter Bildung von trans-

¹⁾ Vgl. Bl. [4] 43, 521 (1928).

Isomeren erfolgt. Da die Substitution des Hydroxyls durch Brom sehr wahrscheinlich unter *Waldenscher* Umkehrung verläuft, sind die Brom-Verbindungen (VIII) in bezug auf den Cyclohexan-Ring vermutlich *cis*-Derivate, welche leichter Bromwasserstoff abspalten als die *trans*-Isomeren. Wir versuchten deshalb auf folgendem Wege ein Stereoisomeres mit epimerer Konfiguration am Kohlenstoff 2 herzustellen.

Das ölige N-Benzoyl-Derivat (IX) des α -[(2-Oxy-cyclohexyl)-methyl]-piperidins A wurde mit Chromsäure in Eisessig oxydiert. Aus dem Oxydationsprodukt erhielten wir unerwartet zwei neutrale isomere N-Benzoyl- α -[(2-oxo-cyclohexyl)-methyl]-piperidine (XI): A (Smp. 124°) und B (Smp. 79,5°)¹). Die Entstehung von zwei Isomeren bei der Oxydation liess sich jedoch leicht erklären, als wir feststellten, dass die beiden Verbindungen unter dem Einfluss von Alkalien und Säuren in Gleichgewichtsgemische übergehen. Es handelt sich wohl um die beiden theoretisch möglichen Diastereomeren, welche wegen des am Kohlenstoff 1 des Cyclohexan-Rings sitzenden beweglichen Wasserstoffs sehr leicht isomerisierbar sind. Bei der katalytischen Hydrierung der isomeren N-Benzoyl-ketone XI mit Platinoxid-Katalysator in Eisessig bildeten sich unter Aufnahme von 4 Mol Wasserstoff neutrale, ölige Hydrierungsprodukte. Diese waren recht stabil gegen methanolische Kalilauge, liessen sich aber mit Eisessig und Salzsäure leicht in ein und dasselbe basische O-Hexahydro-benzoat XII umlagern²), aus welchem durch Hydrolyse mit methanolischer Kalilauge als Hauptprodukt das bekannte α -[(2-Oxy-cyclohexyl)-methyl]-piperidin A entstand. Die katalytische Hydrierung im sauren Medium führte demnach nicht zu der gewünschten epimeren Verbindung.

Schliesslich liess sich eines der vier theoretisch möglichen diastereomeren 11-Aza-perhydro-fluorene auf folgendem Wege erhalten. Aus dem α -[(2-Oxy-cyclohexyl)-methyl]-piperidin A wurde das N-Carbobenzoxy-Derivat XIII hergestellt und dieses mit Chromsäure in Eisessig zu dem entsprechenden N-Carbobenzoxy-Keton XIV oxydiert. Durch katalytische Hydrierung der letzteren Verbindung in Eisessig bildete sich unter Hydrogenolyse des Carbobenzoxy-Restes neben dem α -[(2-Oxy-cyclohexyl)-methyl]-piperidin A ein stereochemisch einheitliches 11-Aza-perhydro-fluoren (XV), welches in Form seines Pikrats und Pikrolonats isoliert und charakterisiert wurde. Der Ringschluss durch die katalytische Hydrierung der N-Carbobenzoxy-amino-ketone wird wahrscheinlich auch zur Her-

¹) Wegen der Unbeständigkeit der Konfiguration (vgl. weiter unten) liessen sich die mit A und B bezeichneten Ketone den entsprechenden gleich bezeichneten Alkoholen nicht eindeutig stereochemisch zuordnen.

²) Die Umlagerung der N-Acyl-Derivate in O-Acyl-Derivate wurde bisher meistens bei α -Amino-alkoholen beobachtet, vgl. z. B. B. 76, 466, 1216 (1943).

stellung anderer stickstoffhaltiger Ringe in ähnlichen Fällen verwendet werden können.

Der CIBA Aktiengesellschaft in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil¹⁾.

Lithium- α -picolin²⁾.

Das Phenyl-lithium wurde auf übliche Weise im Stickstoffstrom aus 7 g Lithium-Draht und 79 g (0,5 g Mol) Brombenzol in 200 cm³ absolutem Äther hergestellt und in eine Lösung von 51 g α -Picolin (Sdp._{726 mm} 126—127°) in 100 cm³ absolutem Äther eingetropft. Es setzte eine lebhafte Reaktion ein und das Reaktionsgemisch färbte sich rotbraun. Nachdem das Sieden aufhörte, wurde die erhaltene Lösung des Lithium- α -picolins sofort für weitere Umsetzungen verwendet.

α -(Cyclohexyl-methyl)-pyridin (I)³⁾.

Zu der ätherischen Lösung von Lithium- α -picolin wurde 0,5 g Mol Cyclohexylbromid zugetropft und das Gemisch 5 Stunden gelinde am Rückfluss erhitzt. Nach der Zersetzung mit Eis wurden die Basen auf übliche Weise isoliert und im Vakuum fraktioniert. Das erhaltene α -(Cyclohexyl-methyl)-pyridin bildete ein farbloses Öl vom Sdp._{12 mm} 126—134°.

3,311 mg Subst. gaben 0,244 cm³ N₂ (18°, 720 mm)

C₁₂H₁₇N Ber. N 7,99 Gef. N 8,19%

Das Pikrolonat der Base schmolz nach Umlösen aus Methanol bei 147—148°.

3,732 mg Subst. gaben 8,210 mg CO₂ und 1,890 mg H₂O

C₂₂H₂₅O₅N₅ Ber. C 60,12 H 5,73%

Gef. „ 60,03 „ 5,67%

α -[(1-Oxy-cyclohexyl)-methyl]-pyridin (III).

49 g Cyclohexanon wurden während 2½ Stunden zu der ätherischen Lösung von Lithium- α -picolin zugetropft. Das Reaktionsgemisch, welches sich während des Zutropfens leicht erwärmte, entfärbte sich bei der Zugabe der letzten Tropfen des Ketons fast vollständig. Nach beendeter Reaktion wurde mit Eis zersetzt, mit verdünnter Salzsäure bis zur kongosauren Reaktion angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Aus der wässrigen Lösung wurden die Basen mit Natronlauge in Freiheit gesetzt, in Äther aufgenommen, mit Kaliumhydroxyd getrocknet und destilliert. Nach einem Vorlauf, der hauptsächlich das α -Picolin enthielt, destillierte das α -[(1-Oxy-cyclohexyl)-methyl]-pyridin als farbloses, bald erstarrendes Öl vom Sdp._{0,1 mm} 105—110° über, Ausbeute 45% d. Th. Nach Umlösen aus Petroläther schmolzen die farblosen Blättchen konstant bei 48°.

3,819 mg Subst. gaben 10,523 mg CO₂ und 3,045 mg H₂O

C₁₂H₁₇ON Ber. C 75,35 H 8,96%

Gef. „ 75,20 „ 8,92%

Das Pikrolonat bildete aus Alkohol Krystalle vom Smp. 190° (Zers.).

3,792 mg Subst. gaben 8,098 mg CO₂ und 1,847 mg H₂O

C₂₂H₂₅O₆N₅ Ber. C 58,01 H 5,53%

Gef. „ 58,28 „ 5,45%

α -[(1-Oxy-cyclohexyl)-methyl]-piperidin (IV).

Eine Lösung von 17,5 g α -[(1-Oxy-cyclohexyl)-methyl]-pyridin in 400 cm³ absolutem Alkohol wurde zum Sieden erhitzt und mit 30 g Natrium versetzt. Nachdem sich das

¹⁾ Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

²⁾ Vgl. L. A. Walter, Organic Syntheses, **23**, 83 (1943).

³⁾ α -(Cyclohexyl-methyl)-pyridin wurde aus α -Picolin, Natriumamid und Cyclohexyl-chlorid von A. E. Tchitchibabine, Bl. [5] **5**, 434 (1938), hergestellt.

Natrium gelöst hatte, liess man erkalten und säuerte das Reaktionsgemisch mit Salzsäure vorsichtig an. Der Alkohol wurde darauf durch Destillation im Vakuum entfernt und die Basen auf übliche Weise isoliert. Das α -[(1-Oxy-cyclohexyl)-methyl]-piperidin, welches bei 0,1 mm um 100° übergang (Ausbeute etwa 80% der Theorie), erstarrte grösstenteils krystallin und schmolz nach Umlösen aus Petroläther und Sublimation im Hochvakuum bei 112,5—113,5°.

3,633 mg Subst. gaben 9,725 mg CO₂ und 3,783 mg H₂O

C ₁₂ H ₂₃ ON	Ber. C 73,04	H 11,75%
	Gef. „ 73,05	„ 11,65%

α -(Δ^1 -Cyclohexenyl-methyl)-piperidin (V).

Zu 10 g Phosphorperoxyd und 50 cm³ absolutem Benzol, welches zum Sieden erhitzt wurde, tropfte man eine Lösung von 8 g α -[(1-Oxy-cyclohexyl)-methyl]-piperidin in 100 cm³ absolutem Benzol zu. Der grösste Teil des Benzols wurde dann abdestilliert und der Rest 2 Stunden auf 140—150° erhitzt. Nach dem Erkalten zersetzte man mit Eis und isolierte die Basen durch Destillation der mit Natronlauge versetzten Lösung mit Wasserdampf und Ausschütteln mit Äther. Die erhaltene ungesättigte Base ging unter 0,1 mm bei 68° über.

2,959 mg Subst. gaben 0,208 cm³ N₂ (22°, 726 mm)

C ₁₂ H ₂₁ N	Ber. N 7,81	Gef. N 7,77%
-----------------------------------	-------------	--------------

Das Pikrolonat wurde aus Methanol umgelöst, Smp. 222,5°.

3,505 mg Subst. gaben 7,647 mg CO₂ und 2,075 mg H₂O

C ₂₂ H ₂₉ O ₅ N ₅	Ber. C 59,58	H 6,59%
	Gef. „ 59,54	„ 6,62%

α -(Cyclohexyl-methyl)-piperidin (II).

a) 4 g α -(Δ^1 -Cyclohexenyl-methyl)-piperidin wurden in 10 cm³ Feinsprit mit einem Katalysator aus 150 mg Platinoxyd hydriert.

b) 4,7 g α -(Cyclohexyl-methyl)-pyridin wurden in 150 cm³ absolutem Alkohol mit 15 g Natrium reduziert.

Die beiden auf übliche Weise erhaltenen öligen Basen wurden in das gleiche Pikrolonat übergeführt, welches aus Methanol umgelöst bei 184° schmolz.

3,688, 3,700 mg Subst. gaben 8,008; 8,046 mg CO₂ und 2,279; 2,196 mg H₂O

C ₂₂ H ₃₁ O ₅ N ₅	Ber. C 59,31	H 7,01%
	Gef. „ 59,26; 59,34	„ 6,91; 6,64%

α -[(2-Oxy-cyclohexyl)-methyl]-pyridin (VI)¹⁾.

Zu einer ätherischen Lösung von Lithium- α -picolin, welche nach der erwähnten Vorschrift aus 9 g Lithium, 86 g Brombenzol und 56,2 g α -Picolin hergestellt worden war, tropfte man innert 2 Stunden 49 g frisch destilliertes, trockenes Cyclohexen-oxyd²⁾ zu, wobei die Lösung heftig siedete. Der Äther wurde darauf abdestilliert. Nachdem etwa die Hälfte des Äthers überdestilliert war, gab man 125 cm³ Benzol zu und destillierte weiter. Zuletzt gab man noch 125 cm³ Benzol zu und destillierte so lange, bis bei einer Temperatur des Ölbadens von 98° nichts mehr übergang, was etwa 3 Stunden dauerte. Das Reaktionsgemisch wurde wie gewöhnlich mit Eis versetzt und in neutrale und basische Anteile aufgetrennt. Aus den basischen Anteilen wurden neben 22 g α -Picolin und 17 g Destillationsrückstand 74 g α -[(2-Oxy-cyclohexyl)-methyl]-pyridin gewonnen, welches als gelbliches, zähes Öl vom Sdp._{0,3 mm} 125° übergang; Ausbeute 69% der Theorie.

4,078 mg Subst. gaben 0,275 cm³ N₂ (21°, 725 mm)

C ₁₂ H ₁₇ ON	Ber. N 7,32	Gef. N 7,47%
------------------------------------	-------------	--------------

Das Pikrolonat der Base schmolz aus Essigester umgelöst bei 172—174°.

¹⁾ Mitbearbeitet von Hrn. A. Kathriner.

²⁾ G. H. Coleman und H. F. Johnstone, Organic Syntheses, Coll. Vol. I, 151 (1932).

Reduktion mit Natrium und absolutem Alkohol. 83,6 g Base wurden in 1700 cm³ absolutem Alkohol mit 160 g Natrium reduziert. Nach üblicher Aufarbeitung und Aufteilung in neutrale und basische Reaktionsprodukte erhielten wir 74,5 g Basen, welche grösstenteils krystallisierten. Durch Umkrystallisierung aus Essigester liessen sich daraus etwa 14 g eines Produktes vom Smp. 134—135° und etwa 48 g eines Produktes vom Smp. 85—90° abtrennen, während der Rest schlecht krystallisierte. Durch systematische Krystallisation nach dem Dreieckschema aus Äther oder besser durch chromatographische Analyse an Aluminiumoxyd liessen sich die beiden Stereoisomeren A und B rein erhalten. 1 g des Produktes vom Smp. 85—90° wurde in Benzol gelöst und an 30 g Aluminiumoxyd (Aktivität II bis III) chromatographiert. Es wurden Fraktionen von je 100 cm³ gesondert aufzufangen.

Tabelle 1.

Nr.	Eluierungsmittel	Eluat mg	
1	Benzol	130	Smp. 74°
2—8	Benzol	280	Smp. 80—81°
9—10	Äther	100	Smp. 78—81°
11	Methanol . . .	390	Smp. 118—141°
12—13	Methanol . . .	80	Smp. 140—141°

α -[(2-Oxy-cyclohexyl)-methyl]-piperidin A (VII).

Die Fraktionen 2—8 des Chromatogramms (Tabelle 1) wurden aus Essigester bis zum konst. Smp. 84,5—85° umgelöst und dann im Hochvakuum bei 70° sublimiert.

3,767 mg Subst. gaben 10,080 mg CO₂ und 3,921 mg H₂O

C₁₂H₂₃ON Ber. C 73,04 H 11,75%
Gef. „ 73,02 „ 11,65%

Das Hydrobromid schmolz nach Umkrystallisieren aus Methanol-Aceton und Äther bei 156—158°.

3,668 mg Subst. gaben 6,940 mg CO₂ und 2,843 mg H₂O

C₁₂H₂₄ONBr Ber. C 51,80 H 8,69%
Gef. „ 51,63 „ 8,67%

Das Pikrolonat wurde aus Essigester umgelöst und schmolz bei 204—205°.

3,692 mg Subst. gaben 7,738 mg CO₂ und 2,210 mg H₂O

C₂₂H₃₁O₆N₅ Ber. C 57,25 H 6,77%
Gef. „ 57,20 „ 6,70%

Dehydrierung mit Selen. 2 g Base wurden mit 4 g Selen 6 Stunden im Einschlussrohr auf 300° erhitzt. Der Inhalt des Rohres wurde in Äther aufgenommen und destilliert. Die bis 210° bei 0,3 mm übergelassenen Anteile bildeten ein rötliches Öl (0,8 g), aus dem mit Pikrolonsäure ein Pikrolonat vom Smp. 172—174° erhalten wurde, welches mit dem α -[(2-Oxy-cyclohexyl)-methyl]-pyridin-pikrolonat keine Schmelzpunktserniedrigung gab.

2,186 mg Subst. gaben 4,631 mg CO₂ und 1,110 mg H₂O

C₂₂H₂₅O₆N₅ Ber. C 58,01 H 5,53%
Gef. „ 57,81 „ 5,68%

α -[(2-Brom-cyclohexyl)-methyl]-piperidin-hydrobromid A (VIII).

2,41 g der chromatographisch gereinigten Oxy-Base A wurden mit 10 g 66-proz. Bromwasserstoffsäure 2 Stunden im Einschlussrohr auf 100° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde darauf mit 50 cm³ Wasser verdünnt, wobei nach Stehen über Nacht farb-

lose Krystalle ausfielen. Die Verbindung schmolz nach Umkrystallisieren aus Methanol-Aceton-Äther bei 203°.

3,810 mg Subst. gaben 5,903 mg CO₂ und 2,311 mg H₂O
 $C_{12}H_{23}NBr_2$ Ber. C 42,25 H 6,80%
 Gef. „ 42,28 „ 6,79%

α -[(2-Oxy-cyclohexyl)-methyl]-piperidin B (VII).

Die Fraktion 11 des Chromatogramms (Tabelle 1) zeigte nach Umlösen aus Essigester und Sublimation im Hochvakuum bei 80° einen Smp. von 141,5—142°.

3,678 mg Subst. gaben 9,840 mg CO₂ und 3,835 mg H₂O
 $C_{12}H_{23}ON$ Ber. C 73,04 H 11,75%
 Gef. „ 73,01 „ 11,67%

Das Pikrolonat schmolz nach Umlösen aus Essigester bei 216—217°.

3,702 mg Subst. gaben 7,710 mg CO₂ und 2,156 mg H₂O
 $C_{22}H_{31}O_6N_5$ Ber. C 57,25 H 6,77%
 Gef. „ 56,84 „ 6,52%

α -[(2-Brom-cyclohexyl)-methyl]-piperidin-hydrobromid B (VIII).

2,6 g der durch Umkrystallisieren erhaltenen Oxy-Base B wurden mit 10 g 66-proz. Bromwasserstoffsäure 4 Stunden im Einschlussrohr auf 120° erhitzt. Aus dem mit Wasser verdünnten Reaktionsgemisch schieden sich über Nacht Krystalle aus, welche aus einem Gemisch von Methanol, Aceton und Äther umgelöst wurden. Die so gewonnenen farblosen Nadeln schmolzen bei 178°.

3,628 mg Subst. gaben 5,598 mg CO₂ und 2,193 mg H₂O
 3,150 mg Subst. gaben 0,109 cm³ N₂ (16°, 736 mm)
 $C_{12}H_{23}NBr_2$ Ber. C 42,25 H 6,80 N 4,11%
 Gef. „ 42,11 „ 6,76 „ 3,96%

Versuche zur intramolekularen Alkylierung.

Die intramolekulare Alkylierung wurde mit beiden isomeren Brom-Basen A und B mit gleich negativem Ergebnis durchgeführt. Wir beschreiben deshalb nur einen Versuch.

2,5 g α -[(2-Brom-cyclohexyl)-methyl]-piperidin-hydrobromid B wurden in 1 Liter Wasser gelöst und während 8 Stunden unter starkem Rühren in eine auf 40—45° erwärmte Lösung von 1,2 g Natriumhydroxyd in 3 Liter Wasser zutropft. Nach Zugabe von 500 g Natriumhydroxyd wurden darauf die flüchtigen Basen mit Wasserdampf übergetrieben. Das Destillat verbrauchte zur Neutralisierung auf Methylorange 66 cm³ 0,1-n. Salzsäure (91% der Theorie). Aus der eingedampften Lösung des Hydrochlorids wurde die freie Base hergestellt und mit einer Mikrokolonne im Vakuum über etwas Natrium bei 11 mm destilliert.

3,810; 3,514 mg Subst. gaben 11,214; 10,364 mg CO₂ und 3,986; 3,752 mg H₂O
 $C_{12}H_{21}N$ Ber. C 80,38 H 11,81%
 Gef. „ 80,32; 80,48 „ 11,70; 11,95%

$d_4^{24,5} = 0,9382$; $n_D^{24,5} = 1,4983$;

$C_{12}H_{21}N_{(-C)_2}$ $\left[\text{--- Mol. Refr. Ber. 56,35 Gef. 56,05} \right]$

Das Hydrochlorid bildete aus salzsäurehaltigem Methanol-Äther farblose Krystalle vom Smp. 204,5—206,5°.

3,798 mg Subst. gaben 9,287 mg CO₂ und 3,508 mg H₂O
 $C_{12}H_{22}NCl$ Ber. C 66,80 H 10,28%
 Gef. „ 66,73 „ 10,36%

Das Pikrat, welches aus Methanol umkrystallisiert wurde, zersetzte sich oberhalb 170° und schmolz vollständig bei 215°.

3,270 mg Subst. gaben 6,303 mg CO₂ und 1,770 mg H₂O
 $C_{18}H_{24}O_7N_4$ Ber. C 52,93 H 5,92%
 Gef. „ 52,60 „ 6,05%

Das Pikrolonat schmolz nach Umkrystallisieren aus Methanol bei 222,5—223,5° und gab mit dem früher beschriebenen α -(Δ^1 -Cyclohexenyl-methyl)-piperidin-pikrolonat keine Schmelzpunktserniedrigung.

3,658 mg Subst. gaben 7,963 mg CO₂ und 2,108 mg H₂O

C₂₂H₂₉O₅N₅ Ber. C 59,58 H 6,59%

Gef. „ 59,41 „ 6,45%

60 mg Base wurden in 10 cm³ Feinsprit mit einem Katalysator aus 5 mg vorhydriertem Platinoxid hydriert. Wasserstoffverbrauch 6 cm³ (0°, 760 mm). Das Hydrierungsprodukt gab ein Pikrolonat vom Smp. 181—182°, welches mit dem α -(Cyclohexyl-methyl)-piperidin-pikrolonat keine Schmelzpunktserniedrigung gab.

N-Benzoyl- α -[(2-oxy-cyclohexyl)-methyl]-piperidin A (IX).

20 g α -[(2-Oxy-cyclohexyl)-methyl]-piperidin A (Smp. 80—85°) in 200 cm³ Wasser wurden mit 50 g Natriumhydroxyd versetzt und mit 200 cm³ Äther überschichtet. Unter Eiskühlung und Schütteln tropfte man 50 g Benzoylchlorid in 200 cm³ Äther zu und liess das Gemisch unter zeitweisem Schütteln 48 Stunden stehen. Die ätherische Lösung wurde darauf mit Natronlauge und Wasser gründlich gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und destilliert. Das Benzoyl-Derivat ging unter 0,1 mm und bei etwa 200—225° als farbloses, sehr viskoses Öl über; Ausbeute 30,2 g. Das Produkt, welches, wie die Analyse zeigte, noch nicht ganz rein war, wurde für weitere Umsetzungen verwendet.

3,706 mg Subst. gaben 10,174 mg CO₂ und 2,928 mg H₂O

C₁₉H₂₇O₂N Ber. C 75,71 H 9,03%

Gef. „ 74,92 „ 8,84%

Umlagerung in das O-Benzoyl-Derivat (X). 1,4 g N-Benzoyl-Derivat wurden 5 Stunden mit 3 cm³ Eisessig und 3 cm³ konz. Salzsäure erhitzt. Aus dem Reaktionsprodukt wurden auf übliche Weise die Basen (0,24 g) isoliert und in das Pikrolonat überführt. Nach Umlösen aus Essigester schmolzen die gelben Krystalle bei 201°.

2,914 mg Subst. gaben 6,559 mg CO₂ und 1,658 mg H₂O

C₂₉H₃₅O₇N₅ Ber. C 61,58 H 6,24%

Gef. „ 61,43 „ 6,37%

Oxydation des N-Benzoyl- α -[(2-oxy-cyclohexyl)-methyl]-piperidins A mit Chromsäure in Eisessig.

30,2 g N-Benzoyl-oxy-Base A wurden in der Wärme in 500 cm³ Eisessig gelöst und unter Kühlung mit einer Lösung von 10 g Chromtrioxyd in wenig Wasser und 500 cm³ Eisessig langsam versetzt. Nachdem das Gemisch über Nacht bei Zimmertemperatur stehen blieb, wurde die überschüssige Chromsäure mit etwas Methanol zersetzt und die Lösung im Vakuum eingedampft. Den Rückstand versetzte man mit 500 cm³ Wasser, worauf die neutralen Oxydationsprodukte durch Ausschütteln mit Äther und Waschen des ätherischen Auszuges mit Natriumcarbonat-Lösung und Wasser gewonnen werden konnten. Nach dem Abdampfen des Äthers blieben 22,4 g eines gelben, öligen Produktes zurück, welches in 280 cm³ absolutem Methanol mit 13,5 g Eisessig und 24,6 g Girard-Reagens T 1 Stunde am Rückfluss gekocht wurde. Das Reaktionsgemisch versetzte man bei -8° zuerst mit 225 cm³ eiskaltem Wasser, dann mit einer Lösung von 11,2 g Natriumcarbonat in 225 cm³ Wasser, worauf man die nicht umgesetzten Anteile (7,4 g) bei -5° mit Äther ausschüttelte. Die wässrige Lösung wurde darauf mit 225 g 4-n. Schwefelsäure angesäuert und 18 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die so in Freiheit gesetzten Ketone, welche in Äther aufgenommen wurden, bildeten eine krystalline Masse und wogen 15 g. Durch systematische fraktionierte Krystallisation aus Petroläther nach dem Dreieckschema liessen sich daraus zwei isomere N-Benzoyl- α -[(2-oxo-cyclohexyl)-methyl]-piperidine, A mit dem Smp. 125° und B mit dem Smp. 78,5°, abtrennen. Es wurden nach viermaliger Wiederholung der Trennungsoperation 2,7 g des reinen Isomeren A und 3,7 g des reinen Isomeren B erhalten.

N-Benzoyl- α -[(2-oxo-cyclohexyl)-methyl]-piperidin A (XI).

Die Verbindung schmolz nach Umlösen aus Aceton und Petroläther bei 125° und wurde zur Analyse im Hochvakuum bei 110° sublimiert.

3,705 mg Subst. gaben 10,343 mg CO₂ und 2,763 mg H₂O

C₁₉H₂₅O₂N Ber. C 76,22 H 8,42%

Gef. „ 76,18 „ 8,35%

Das Oxim des Ketons A wurde aus Äther-Petroläther umkrystallisiert, Smp. 166—168°.

3,716 mg Subst. gaben 9,863 mg CO₂ und 2,720 mg H₂O

C₁₉H₂₅O₂N₂ Ber. C 72,58 H 8,34%

Gef. „ 72,43 „ 8,19%

N-Benzoyl- α -[(2-oxo-cyclohexyl)-methyl]-piperidin B (XI).

Die Verbindung wurde zur Analyse aus Äther umgelöst und zeigte den Smp. 79,5°.

3,699 mg Subst. gaben 10,339 mg CO₂ und 2,770 mg H₂O

C₁₉H₂₅O₂N Ber. C 76,22 H 8,42%

Gef. „ 76,28 „ 8,38%

Das Oxim des Ketons B war ölig und liess sich nicht krystallin gewinnen.

Die Epimerisierung der stereoisomeren N-Benzoyl- α -[(2-oxo-cyclohexyl)-methyl]-piperidine unter dem Einfluss von Alkalien.

Beim Umlösen der stereoisomeren N-Benzoyl-ketone A und B wurde beobachtet, dass sie in gewissen Lösungsmitteln wie Aceton unter dem Einfluss von Alkalien (auch aus Glas) isomerisiert werden können.

Je 50 mg der reinen Ketone wurden mit 3 cm³ Lösungsmittel 5 Stunden in vorher gut ausgedämpften Schliffkölbchen mit Rückflusskühler gekocht. Platintetraeder sorgten für regelmässiges Sieden. Das Lösungsmittel wurde darauf eingedampft und der Schmelzpunkt des Rückstandes bestimmt. Sowohl die mit Äther als auch die mit Aceton behandelten Ketone blieben unverändert. Nach Zugabe von 1 mg Natriumhydroxyd als Katalysator änderten sich die Proben, welche in Äther gekocht wurden, nicht, während in Aceton aus beiden Isomeren ein Produkt mit dem Smp. 115—120° entstand, aus welchem sich das hochschmelzende Isomere leicht gewinnen liess. Das niedrigschmelzende Isomere lässt sich so mühelos in das hochschmelzende überführen.

Katalytische Hydrierung der N-Benzoyl- α -[(2-oxo-cyclohexyl)-methyl]-piperidine A und B.

500 mg des Isomeren A wurden in 10 cm³ Eisessig mit einem Katalysator aus 100 mg Platinoxid hydriert. Nach 9 Stunden wurden 149 cm³ (0°, 760 mm) Wasserstoff, d. i. 4 Mol, aufgenommen.

Unter denselben Bedingungen dauerte die Hydrierung des Isomeren B etwa 48 Stunden, wobei nach 30 Stunden noch 50 mg vorreduziertes Platinoxid zugesetzt wurde.

Nach dem Eindampfen des Lösungsmittels krystallisierten die Hydrierungsprodukte nicht. Sie wurden deshalb 3 Stunden unter Rückfluss mit 3 cm³ Eisessig und 3 cm³ konz. Salzsäure gekocht. Die in beiden Fällen wie gewöhnlich erhaltenen basischen Reaktionsprodukte (210 bzw. 260 mg) gaben mit Pikrolonsäure in Essigester das gleiche Pikrolonat des α -[(2-Hexahydrobenzoxycyclohexyl)-methyl]-piperidins (XII) vom Smp. 198,5°.

3,738 mg Subst. gaben 8,341 mg CO₂ und 2,414 mg H₂O

C₂₉H₄₁O₇N₅ Ber. C 60,93 H 7,23%

Gef. „ 60,90 „ 7,23%

Das Pikrat derselben Base schmolz aus Essigester umgelöst bei 178°.

1,971 mg Subst. gaben 4,023 mg CO₂ und 1,183 mg H₂O

C₂₅H₃₆O₆N₄ Ber. C 55,96 H 6,76%

Gef. „ 55,70 „ 6,72%

Ein aus 2 g N-Benzoyl- α -[(2-oxo-cyclohexyl)-methyl]-piperidin durch katalytische Hydrierung hergestelltes Produkt wurde 9 Stunden mit 1 g Kaliumhydroxyd in 20 cm³ Methanol gekocht. Aus dem Reaktionsprodukt wurde nur das unveränderte, neutrale Ausgangsprodukt zurückgewonnen. Dieses wurde 14 Stunden mit 3 cm³ Eisessig und 3 cm³ konz. Salzsäure unter Rückfluss gekocht. Man erhielt nach der Aufarbeitung 1,52 g öliges, basisches α -[(2-Hexahydro-benzoxycyclohexyl)-methyl]-piperidin. Nach 14-stündigem Kochen mit 1 g Kaliumhydroxyd in 20 cm³ Methanol erhielten wir daraus 950 mg Basen, aus welchen mit Pikrolonsäure in Essigester sofort das Pikrolonat des α -[(2-Oxy-cyclohexyl)-methyl]-piperidin A vom Smp. 201—202° ausfiel, das mit den früher hergestellten Präparaten keine Schmelzpunktserniedrigung gab.

N-Carbobenzoxycy- α -[(2-oxo-cyclohexyl)-methyl]-piperidin A (XIII).

Zu 7 g α -[(2-Oxy-cyclohexyl)-methyl]-piperidin A (Smp. 85°) in 50 cm³ Wasser und 50 cm³ Äther wurden unter starkem Schütteln und Eiskühlung 6 g Carbobenzoxychlorid¹⁾ und 0,75 g Magnesiumoxyd in drei gleichen Portionen zugegeben. Nach jeder Zugabe wurde bis zum vollständigen Verschwinden des Chlorid-Geruches geschüttelt. Nach einigen Stunden wurde mit Äther ausgeschüttelt, mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und verdünnter Salzsäure gewaschen und eingedampft. Es blieben 13 g eines gelben Öls zurück.

N-Carbobenzoxycy- α -[(2-oxo-cyclohexyl)-methyl]-piperidin (XIV).

Zu 6,85 g des N-Carbobenzoxycy-Alkohols in 100 cm³ Eisessig wurden unter Eiskühlung 1,65 g Chromtrioxyd in 100 cm³ Eisessig zugetropft, worauf man das Gemisch bei Zimmertemperatur über Nacht stehen liess. Die Aufarbeitung ergab 5,62 g neutrale Oxydationsprodukte, aus welchen durch Behandlung mit *Girard*-Reagens T 2,8 g Ketone abgetrennt werden konnten.

11-Aza-perhydro-fluoren (XV).

2,8 g N-Carbobenzoxycy- α -keton wurden in 350 cm³ Eisessig mit einem vorhydrierten Katalysator aus 1 g Platinosyd hydriert. Nach dem Abfiltrieren vom Katalysator wurde mit einigen Tropfen konz. Salzsäure versetzt und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Aus dem Rückstand liessen sich 1,15 g Basen erhalten. Durch fraktionierte Destillation in einem *Hickman*-Kolben erhielten wir daraus 340 mg eines farblosen, leicht beweglichen Öls, welches bei 12 mm bis 100° überging und 580 mg eines farblosen viskosen Öls, Sdp._{0,1 mm} 110°, welches krystallin erstarrte.

Die leichter flüchtige Fraktion wurde zusammen mit einem im Vorversuch erhaltenen, analogen Produkt in das Pikrat übergeführt; Ausbeute 875 mg aus 400 mg Base. Nach Umlösen aus Methanol schmolz die Verbindung bei 209°.

3,774 mg Subst. gaben 7,313 mg CO₂ und 2,014 mg H₂O

C₁₈H₂₄O₇N₄ Ber. C 52,93 H 5,92%

Gef. „ 52,88 „ 5,97%

Die Base, welche aus dem Pikrat in Freiheit gesetzt und zweimal über Kalium rektifiziert wurde, bildete ein farbloses Öl, Sdp._{12 mm} 110—120° (Kragenkolben, Badtemperatur), welches mit Benzoylchlorid nicht reagierte.

3,858 mg Subst. gaben 11,378 mg CO₂ und 4,021 mg H₂O

C₁₂H₂₁N Ber. C 80,38 H 11,81%

Gef. „ 80,48 „ 11,66%

$d_4^{22} = 0,941$; $n_D^{22} = 1,4932$;

C₁₂H₂₁N(—C)₃ Mol. Refr. Ber. 54,96 Gef. 55,38

¹⁾ H. E. Carter, R. L. Frank und H. W. Johnston, *Organic Syntheses* **23**, 13 (1943).

Das Pikrolonat liess sich aus Chloroform-Essigester umlösen, Smp. 197,5°.

3,732 mg Subst. gaben 8,138 mg CO₂ und 2,226 mg H₂O

C₂₂H₂₉O₅N₅ Ber. C 59,58 H 6,59%

Gef. „ 59,51 „ 6,67%

Aus der höher siedenden Fraktion, welche bei der Fraktionierung des Hydrierungsproduktes erhalten worden war, wurden 1,1 g des α -[(2-Oxy-cyclohexyl)-methyl]-piperidin-A-pikrolonats gewonnen.

Anhang.

Analog wie die entsprechenden Cyclohexyl-Derivate wurden folgende Derivate mit dem Cyclopentyl- oder Cycloheptyl-Rest hergestellt.¹⁾

α -(Cyclopentyl-methyl)-pyridin²⁾

(aus Lithium- α -picolin und Cyclopentyl-bromid) bildete ein farbloses Öl vom Sdp._{12mm} 109—110°.

3,756 mg Subst. gaben 0,292 cm³ N₂ (18°, 732 mm)

C₁₁H₁₅N Ber. N 8,69 Gef. N 8,78%

α -[(1-Oxy-cyclopentyl)-methyl]-pyridin

(aus Lithium- α -picolin und Cyclopentanon) war ebenfalls ölig und wurde zur Charakterisierung in das Pikrolonat übergeführt, welches aus Methanol umgelöst bei 182—184° (Zers.) schmolz.

3,740 mg Subst. gaben 7,849 mg CO₂ und 1,664 mg H₂O

C₂₁H₂₃O₆N₅ Ber. C 57,13 H 5,25%

Gef. „ 57,27 „ 4,98%

α -[(1-Oxy-cyclopentyl)-methyl]-piperidin

wurde durch Reduktion des entsprechenden Pyridin-Derivats mit Natrium und absolutem Alkohol hergestellt. Die freie Base krystallisierte aus Petroläther in farblosen Nadeln vom Smp. 81,5—83°.

3,692 mg Subst. gaben 9,708 mg CO₂ und 3,746 mg H₂O

C₁₁H₂₁ON Ber. C 72,08 H 11,55%

Gef. „ 71,76 „ 11,35%

α -(Cyclopentyl-methyl)-piperidin

liess sich sowohl durch Reduktion von α -(Cyclopentyl-methyl)-pyridin als auch durch katalytische Hydrierung des Wasserabspaltungsproduktes aus α -[(1-Oxy-cyclopentyl)-methyl]-piperidin gewinnen. Es bildete ein farbloses Öl vom Sdp._{12mm} 103—104°.

3,614 mg Subst. gaben 0,270 cm³ N₂ (18°, 732 mm)

C₁₁H₂₁N Ber. N 8,37 Gef. N 8,44%

α -(Cycloheptyl-methyl)-pyridin

(aus Lithium- α -picolin und Cycloheptyl-bromid), farbloses Öl vom Sdp._{12mm} 130°.

3,272 mg Subst. gaben 0,223 cm³ N₂ (18°, 733 mm)

C₁₃H₁₉N Ber. N 7,40 Gef. N 7,71%

α -[(1-Oxy-cycloheptyl)-methyl]-pyridin

(aus Lithium- α -picolin und Cycloheptanon) bildet ein farbloses Öl, welches zur Charakterisierung in das Pikrolonat vom Smp. 203—204° (aus Methanol und Aceton) übergeführt wurde.

3,818 mg Subst. gaben 8,263 mg CO₂ und 1,864 mg H₂O

C₂₃H₂₇O₆N₅ Ber. C 58,84 H 5,80%

Gef. „ 59,06 „ 5,46%

¹⁾ Mitbearbeitet von den HH. G. Milhaud †, A. Sameli, A. Laely und J. Wey.

²⁾ Vgl. A. E. Tschichibabine, Bl. [5] 5, 434 (1938).

α -[(1-Oxy-cycloheptyl)-methyl]-piperidin,

welches durch Reduktion des α -[(1-Oxy-cycloheptyl)-methyl]-pyridins mit Natrium und absolutem Alkohol hergestellt wurde, krystallisierte aus Petroläther und schmolz nach Sublimation im Hochvakuum bei 99—100°.

3,788 mg Subst. gaben 10,241 mg CO₂ und 4,007 mg H₂O

C₁₃H₂₅ON Ber. C 73,88 H 11,92%

Gef. „ 73,78 „ 11,84%

 α -(Cycloheptyl-methyl)-piperidin.

Das durch Reduktion des α -(Cycloheptyl-methyl)-pyridins mit Natrium und absolutem Alkohol erhaltene Produkt wurde im Vakuum rektifiziert und bildete ein farbloses Öl; Sdp_{13 mm} 145° (Kragenkolben, Badtemperatur).

4,261 mg Subst. gaben 0,278 cm³ N₂ (15°, 717 mm)

C₁₃H₂₅N Ber. N 7,17 Gef. N 7,29%

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung von den HH. W. Manser und W. Ingold ausgeführt.

Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

Bei der Redaktion eingelaufene Bücher:

(Die Redaktion verpflichtet sich nicht zur Besprechung der eingesandten Werke.)

Livres reçus par la Rédaction:

(La rédaction ne s'engage pas à publier des analyses des ouvrages qui lui sont soumis.)

Structural Inorganic Chemistry, by A. F. Wells, Oxford, at the Clarendon Press, 1945, VIII and 590 pages.

La sécurité dans l'installation et l'emploi des meules artificielles, Etudes et documents, série Fbis (sécurité industrielle), no 9, publié par le *Bureau international du Travail*, 1480, rue de l'Université, Montréal 2, Canada, IV + 194 pages, 1945, Fr. suisses 4. -, Service des Publications, Bureau international du Travail, Genève.

Erratum.

Helv. 29, 272 (1946), mémoire n° 39, par M. Berenstein, H. Paillard et E. Briner, ligne 1, lire: «(p. de f. 63°)», au lieu de: «(p. de f. 50°)».