

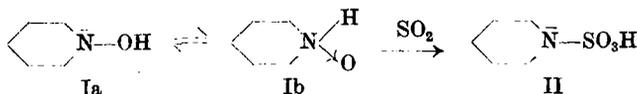
1634. Gerwalt Zinner

Zur Kenntnis der Piperidin-N-sulfonsäure und ihrer Betaine

Zur Chemie des N-Oxy-piperidins: 3. Mitteilung¹⁾Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie und Lebensmittelchemie
der Universität Marburg/Lahn

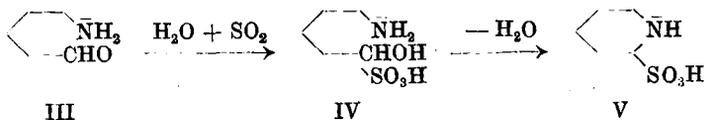
(Eingegangen am 30. Juli 1957)

N-Oxy-piperidin (I) läßt sich durch Behandeln mit Schwefeldioxyd in Wasser oder organischen Lösungsmitteln unter Reaktion am Stickstoff in Piperidin-N-sulfonsäure (II) überführen:



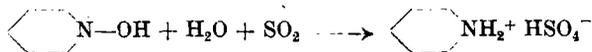
Diese Verbindung ist in den meisten Lösungsmitteln unlöslich oder nur schwer löslich und zeigt im analysenreinen Zustand Schmp. 198° (Zers.). Die gleiche Umsetzung wurde bereits 1892 von *Wolfenstein* versucht, und zwar in Form der Einwirkung von Bisulfitlauge auf eine wäßrige Lösung von salzsaurem N-Oxy-piperidin. *Wolfenstein* betrachtete die abgeschiedene Substanz der Summenformel $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$ (Schmp. 188°) als Piperidin-2-sulfonsäure (V)²⁾.

Da N-Oxy-piperidin damals noch als δ -Amino-valeraldehyd (III) angesehen wurde, liegt es nahe, daß *Wolfenstein* eine Reaktion des Bisulfits an der Aldehydgruppe vermutete, welche schließlich über eine α -Oxy-sulfonsäure-Gruppierung (IV) unter Wasserabspaltung den Ringschluß zum Piperidin-Derivat geben könnte:



Zwar waren damals die *Raschigschen* Arbeiten über die Aldehyd-Bisulfit-Reaktion³⁾ noch nicht durchgeführt, was jedoch nicht ausschließt, daß sich *Wolfenstein* bereits einer solchen Annahme bedient haben kann.

Beim *Wolfensteinschen* Verfahren erfolgt als bevorzugte Reaktion jedoch ein von ihm nicht erkannter Redoxvorgang zu Piperidinium-hydrogensulfat, der sich auch beim direkten Einleiten von Schwefeldioxyd in die wäßrige Lösung des N-Oxy-piperidins in 5–10%iger Ausbeute als Nebenreaktion abspielt, vor allem bei ungenügender Kühlung:

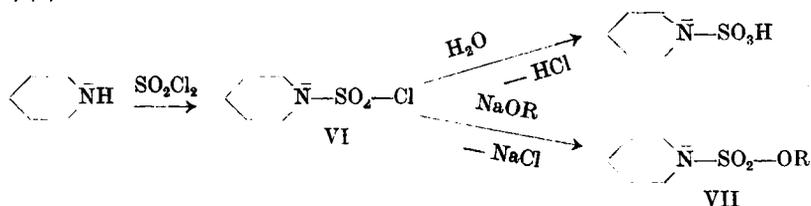


¹⁾ Vorhergehende Mitteilungen: *G. Zinner*, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 289/61, 714 (1956); *G. Zinner*, Angew. Chem. 69, 204 (1957).

²⁾ *R. Wolfenstein*, Ber. dtsh. chem. Ges. 26, 2991 (1893).

³⁾ *F. Raschig*, Ber. dtsh. chem. Ges. 59, 859, 2025 (1926); 61, 179 (1928); *F. Raschig* und *W. Prahl*, Liebigs Ann. Chem. 448, 265 (1926).

Die Struktur als N-Sulfonsäure des Piperidins konnte ich durch die Identität mit der Verbindung beweisen, die sich beim Verseifen des Piperidin-N-sulfochlorids (VI)⁴⁾ erhalten läßt:



Diese Verbindung, die der Natur ihrer Herstellung nach nur Piperidin-N-sulfonsäure sein kann, zeigt den gleichen Schmelzpunkt, und im Mischschmelzpunkt ergibt sich keine Depression. Auch verhalten sich die anschließend noch zu besprechenden Derivate vollkommen gleichartig wie die aus N-Oxy-piperidin und Schwefeldioxyd hergestellten. Piperidin-N-sulfonsäure entsteht auch bei der Einwirkung von *Schiffs*s Reagenz auf N-Oxy-piperidin unter gleichzeitiger Regeneration freien Fuchsin⁶⁾.

Es wird nun also auch die von *Paal* und *Hubalek*⁷⁾ beobachtete „Umlagerungsreaktion“ beim Ansäuern des Salzes, welches beim Behandeln des Reaktionsproduktes der Einwirkung von Schwefeltrioxyd auf Piperidin mit Barytwasser erhalten worden ist, in die angebliche Piperidin-2-sulfonsäure als eine einfache Freisetzung der Piperidin-N-sulfonsäure aus ihrem Salz zu betrachten sein. Auch *Wolfenstein* selbst spricht später in anderem Zusammenhang von der Piperidin-sulfonsäure als einer „Sulfaminsäure“⁸⁾. Sie ist jedoch gemäß seiner ersten Bezeichnung in *Beilstein* als C-Sulfonsäure registriert worden⁹⁾.

Die N-S-Bindung ist in der Piperidin-N-sulfonsäure sehr stabil. Dies geht schon aus dem Herstellungsverfahren durch Verseifen des Sulfochlorids hervor, bei welchem die Säure neben der äquimolaren Menge Salzsäure entsteht, ohne daß es zu einer Hydrolyse der N-S-Bindung kommt. Eine solche Hydrolyse kann auch nicht durch Zugabe von Bariumionen bewirkt werden, welche ein auf der linken Seite liegendes Gleichgewicht



nach rechts verschieben und also die Aufspaltung begünstigen würde. Auch gegenüber alkalischer Verseifung ist sie sehr beständig, was die Herstellung ihrer Ester (VII) aus Piperidin-N-sulfochlorid und Natriumalkoholaten erlaubt.

Im festen Zustand scheint die Piperidin-N-sulfonsäure in Betaïnform (VIII) vorzuliegen. Dies ist aus dem Verhalten gegenüber ätherischer Diazomethanolösung zu schließen, welche beim Einwirken auf die feste Säure zu 70% ätherunlösliches N-Methyl-piperidinium-N-sulfonat-Betaïn (IX) neben dem Ester (X) entstehen

⁴⁾ *C. Behrend*, ebenda 222, 116 (1884).

⁵⁾ *L. Denivelle*, Bull. soc. chim. France (5) 3, 2143 (1936).

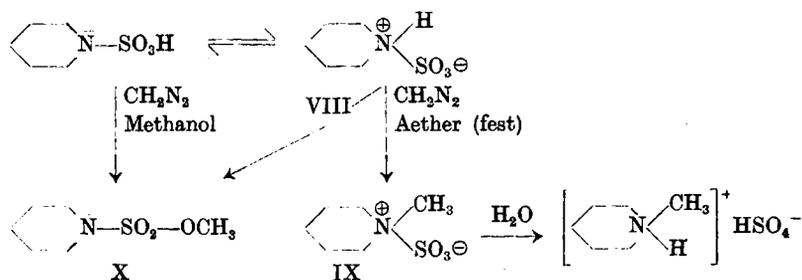
⁶⁾ *G. Zinner*, Z. analyt. Chem. 155, 412 (1957).

⁷⁾ *C. Paal* und *M. Hubalek*, Ber. dtsh. chem. Ges. 34, 2757 (1901).

⁸⁾ *L. Mamlock* und *R. Wolfenstein*, Ber. dtsh. chem. Ges. 33, 159 (1900).

⁹⁾ „*Beilstein*“ 20, 81; 22, 386.

läßt. Beim Behandeln der methanolischen Lösung bildet sich dagegen kein Betaïn, sondern nur Ester:

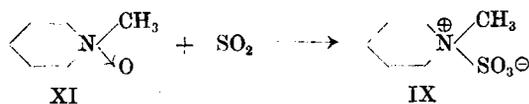


Auf der Betaïnform der festen Säure beruht wohl auch die bemerkenswerte Erscheinung, daß die Piperidin-N-sulfonsäure sich nicht mittels Thionyl-chlorids in ihr Säurechlorid überführen läßt.

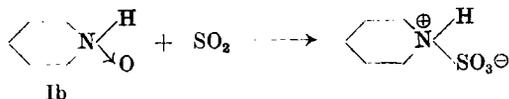
Das Betaïn IX schmilzt bei 101 bis 102° und ist in Chloroform und in kaltem Wasser unter neutraler Reaktion löslich. Beim längeren Aufbewahren, nach Erhitzen jedoch sogleich, tritt Hydrolyse der N-S-Bindung ein: Der p_{H} -Wert sinkt, und es lassen sich Sulfationen nachweisen. Zugabe von Barium-chlorid erhöht die Reaktionsgeschwindigkeit ganz wesentlich.

Derartige Betaïne wurden wohl erstmals von *Beilstein* 1883 durch Einwirkung von tert. Aminen auf Schwefeltrioxyd gewonnen (z. B. „Anhydro-triäthylsulfaminsäure“¹⁰). *Wolfenstein* wandte zu ihrer Herstellung die Einwirkung von Schwefeldioxyd auf tert. Aminoxyde an („N-Oxytriethyl-sulfaminsäure-anhydrid“¹¹). Eine Sulfonierung unter gleichzeitiger Alkylierung läßt sich nach *Delépine* und *Demars* durch Einwirkung von Chlorsulfonsäure-estern auf sek. Amine bewirken („Triäthylaminsulfonsäure-anhydrid“¹²).

Durch Anwendung des *Wolfensteinschen* Verfahrens konnte ich das Betaïn IX auch aus N-Methyl-piperidin-N-oxyd (XI) in chloroformischer Lösung erhalten:



Diese Reaktion entspricht formal der Sulfonierung des N-Oxy-piperidins, wenn man für dieses die N-Oxydformel Ib zugrunde legt:



Die Ester (VII) der Piperidin-N-sulfonsäure stellen Ester-piperidide der Schwefelsäure vor. Es sind bei 0,01 Torr ohne Zersetzung destillierbare farblose Flüssig-

¹⁰) *F. Beilstein* und *E. Wiegand*, Ber. dtsh. chem. Ges. 16, 1264 (1883).

¹¹) *M. Auerbach* und *R. Wolfenstein*, ebenda 32, 2507 (1899); *L. Mamlock* und *R. Wolfenstein*, ebenda 34, 2499 (1901).

¹²) *M. Delépine* und *R. Demars*, Bull. Sci Pharmacol. 30, 577 (1923); s. a. *W. W. Binkley* und *Ed. F. Degering*, Proc. Indiana Acad. Sci 49, 117 (1940).

keiten von öli-ger Konsistenz, die beim Aufbewahren auch nach acht Monaten keine Veränderung erleiden. Mit alkoholischer Kalilauge spaltet nur die Esterbindung auf, so daß sich nach dem Ansäuern die freie Piperidin-N-sulfonsäure isolieren läßt. Die alkylierenden Eigenschaften der C-Sulfonsäure-ester fehlen vollkommen, da offenbar das freie Elektronenpaar des Stickstoffs die Ausbildung eines für die Abspaltung erforderlichen Elektronendefizits am Esteralkyl verhindert; deshalb konnte auch niemals eine Alkylierung des eigenen Stickstoffs unter Ausbildung von Betaïnen beobachtet werden.

Eine solche Umlagerung wurde meines Wissens nur in zwei Fällen beobachtet, nämlich von Traube¹³⁾ an Dimethyl-sulfamid-säure-methyl- und -äthyl-ester zu „Trimethyl-sulfamid-säure“ und „Dimethyl-äthyl-sulfamid-säure“. Sie scheint hier auf die besonderen Verhältnisse der Methylgruppe zurückzuführen sein, da bereits die Diäthyl-sulfamid-säure-ester keine gleichartige Reaktion zeigen.

Bezüglich der Terminologie dieser Betaïne halte ich die von mir gebrauchte Bezeichnung, in allgemeiner Form als „Trialkylammonium-N-sulfonat-Betaïne“, für zweckmäßiger als die bisherigen und im vorstehenden angeführten Vorschläge¹¹⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾. Sie dürfte wohl auch gegenüber der letzten Beilstein-Benennung „Dialkylsulfamid-säure-alkylbetaï“¹⁴⁾ den Vorzug verdienen, da sie besser als diese die Struktur als quartäres Ammoniumsalz¹⁵⁾ mit dreifacher Alkylierung zum Ausdruck bringt.

Beschreibung der Versuche

Piperidin-N-sulfochlorid (VI)

Unter Eiskühlung, ständigem Rühren und Feuchtigkeitsausschluß wurden 15 g Sulfurylchlorid in 40 ml Benzol tropfenweise mit einer Lösung von 8,5 g Piperidin in 30 ml Benzol versetzt, wobei die Temperatur der Reaktionsmischung +10° nicht überstieg. Nach Beendigung des Zutropfens wurde noch 1 Stunde bei Zimmertemperatur weitergerührt, sodann die Reaktionsmischung 2mal mit je 25 ml Eiswasser gewaschen und die Benzolschicht über Natriumsulfat getrocknet. Der nach Absaugen des Benzols bei 40° verbleibende Rückstand wurde destilliert: Farbloses Öl, Sdp.₁₀ 120°. Ausbeute 7 g (76% der Theorie).

124,2 mg wurden mit 25 ml 0,1 n-NaOH 30 Min. erhitzt und nach dem Abkühlen mit 0,1 n-HCl zurücktitriert: 13,4 ml 0,1 n-NaOH (ber.: 13,5 ml).

$C_5H_{10}ClNO_2S$ (183,66)	Ber.: Cl 19,31	S 17,46
	Gef.: „ 19,18	„ 17,21

Piperidin-N-sulfonsäure (II)

1. 4 g VI wurden unter Rückfluß mit 15 ml Wasser verseift. Nach 1 Stunde wurde durch Einstellen in Eis erkalten gelassen; die ausgeschiedenen Kristalle wurden abgesaugt, mit Eiswasser gewaschen und 2mal aus Wasser umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 198° (Zers.). Ausbeute 3,3 g (91% der Theorie).
2. In eine eisgekühlte Lösung von 5 g N-Oxy-piperidin in 20 ml Chloroform wurde durch Schwefelsäure getrocknetes Schwefeldioxyd langsam eingeleitet. Die abgeschiedenen Kristalle wurden abgesaugt und gemeinsam mit den nach dem Verdampfen des Chloroforms erhaltenen Kristallen 2mal aus Wasser umkristallisiert. Farblose Nadeln,

¹³⁾ W. Traube, H. Zander und H. Gaffron, Ber. dtsh. chem. Ges. 57, 1045 (1924).

¹⁴⁾ „Beilstein“ 4 II 584.

¹⁵⁾ S. a. P. Baumgarten, Ber. dtsh. chem. Ges. 62, 820 (1929).

Schmp. 198° (Zers.); Misch-Schmp. mit den nach 1) gewonnenen Kristallen zeigt keine Depression. Ausbeute 6,8 g (84% der Theorie).

3. In eine eingekühlte Lösung von 5 g N-Oxy-piperidin in 20 ml Wasser wurde Schwefeldioxyd bis zur Sättigung eingeleitet. Nach dem Stehen über Nacht wurden die ausgeschiedenen farblosen Kristalle abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert. Farblose Nadeln, Schmp. 198° (Zers.). Ausbeute 4,3 g (58% der Theorie).

Das Filtrat wurde auf dem Wasserbad eingedampft, mit 10 ml 6n-NaOH aufgenommen und ausgeäthert. Die vereinigten Ätherauszüge wurden über viel Natriumsulfat getrocknet, nach dem Abfiltrieren des Äthers das Natriumsulfat mit absol. Äther ausgewaschen. Unter Vermeidung von Feuchtigkeitszutritt wurde nun in den Äther trockener Chlorwasserstoff eingeleitet, der gebildete Niederschlag in einen G-4-Tiegel abgesaugt und sorgfältig mit absol. Äther ausgewaschen. Nach dem Wechseln des Vorstoßes und der Saugflasche wurde der Niederschlag in Wasser gelöst und nach Volhard titriert: 36,8 ml 0,1 n-AgNO₃ = 314 mg Piperidin (entspricht 372 mg N-Oxy-piperidin = 7,4%).

C ₅ N ₁₁ NO ₃ S (165,21)	Ber.: C 36,35	H 6,71	N 8,48	S 19,41
	Gef.: „ 36,59	„ 6,91	„ 8,29	„ 19,20

0,5 g wurden mit 10 ml 6 n-HCl 2 Stunden unter Rückfluß auf dem Wasserbad erhitzt: Keine Sulfat-Reaktion. Nach der Zugabe von 1 g BaCl₂ und des zur Lösung erforderlichen Wassers wurde nochmals 3 Stunden erhitzt: Keine Sulfat-Reaktion.

0,5 g wurden mit 10 ml 6 n-NaOH 2 Stunden unter Rückfluß auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Ansäuern mit HCl: Keine Sulfat-Reaktion.

N-Methyl-piperidinium-N-sulfonat-Betaïn (IX)

1. 5 g II wurden feinst gepulvert, mit 25 ml absol. Äther angeschlëmmt und unter Eiskühlung in kleinen Anteilen mit überschüssiger ätherischer Diazomethan-Lösung versetzt. Nach 30 Min. wurde die ätherische Schicht abgegossen und der Bodenkörper mit absol. Äther ausgewaschen.

Bodenkörper: Nach dem Trocknen i. V. kleine farblose Kristalle, Schmp. 101° bis 102°, löslich in kaltem Wasser und in Chloroform. Ausbeute 3,8 g (70% der Theorie).

C ₈ H ₁₃ NO ₃ S (179,13)	Ber.: N 7,82	S 17,90	Gef.: N 7,49	S 17,68.
---	--------------	---------	--------------	----------

Die wäßrige Lösung reagiert neutral. Nach mehrstündigem Stehen mit BaCl₂-Lösung scheidet sich BaSO₄ aus. Beim Erwärmen auf dem Wasserbad zeigt die frisch bereitete Lösung bereits nach 10 Min. saure Reaktion und Sulfatgehalt.

Ätherschicht: Nach dem Stehen über Nacht wurde vom ausgeschiedenen Poly-methylen abfiltriert. Nach Absaugen des Äthers hinterblieb ein farbloses Öl. Kp_{0,01}: 80° (Luftbad). Es erwies sich identisch mit Piperidin-N-sulfonsäure-methylester.

Ausbeute 1 g (18,5% der Theorie). S: 17,84 (Ber.: 17,90).

2. 5 g N-Methyl-piperidin-N-oxyd wurden in 20 ml Chloroform gelöst und unter Eiskühlung mit getrocknetem Schwefeldioxyd behandelt. Nach Abtrennen der gelbgefärbten oberen Schicht wurde die farblose Chloroformschicht unter Feuchtigkeitsausschluß i. V. zur Trockne gebracht. Farblose Kristalle, Schmp. 98—100°, Misch-Schmp. mit 1): 98—101°. Ausbeute 5,1 g (65% der Theorie).

Piperidin-N-sulfonsäure-äthylester (Schwefelsäure-äthylester-piperidid)

Eine Lösung von 1,2 g Natrium in 25 ml Äthanol wurde nach dem Abkühlen auf 0° unter ständigem Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 9 g IV in 25 ml absol. Äther versetzt und noch 2 Stunden bei Zimmertemperatur weitergerührt. Nach Stehen über Nacht wurde vom ausgeschiedenen NaCl abfiltriert, das Filtrat bei 30° abgesaugt, der ver-

bleibende Rückstand mit 25 ml absol. Äther angeschlemmt, durch ein doppeltes Faltenfilter abfiltriert und mit absol. Äther gewaschen. Der nach dem Absaugen des Lösungsmittels hinterbleibende Rückstand wurde an der Ölpumpe destilliert: $K_{p0,01}$ 80—85° (Luftbad), farbloses Öl. Ausbeute 6 g (63% der Theorie).

507,4 mg wurden mit 5 ml n-Propanol und 10 ml 0,5 n- (n-propanolischer) KOH 30 Min. unter Rückfluß erhitzt und nach dem Abkühlen mit 0,5 n-HCl zurücktitriert: 5,20 ml 0,5 n-KOH (ber.: 5,26 ml).

$C_7H_{15}NO_3S$ (193,26)	Ber.: C 43,50	H 7,82	N 7,25	S 16,59
	Gef.: „ 42,83	„ 7,79	„ 6,94	„ 16,39

2 g Ester wurden mit 2 ml 6 n-NaOH und 5 ml Äthanol 4 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Zugabe von 3 ml 6 n-HCl: Keine Sulfat-Reaktion; es kristallisierte beim Einengen II aus.

Piperidin-N-sulfonsäure-methylester (Schwefelsäure-methylester-piperidid)

1. Nach obiger Vorschrift mit Methanol. Farbloses Öl, $K_{p0,01}$ 80° (Luftbad). Ausbeute 4 g (45% der Theorie).
2. 3,3 g II wurden in 30 ml Methanol unter Zugabe von 20 ml Aceton gelöst und unter Eiskühlung in kleinen Anteilen mit überschüssiger ätherischer Diazomethan-Lösung versetzt. Nach dem Stehen über Nacht wurde das Lösungsmittel abgesaugt und der verbleibende Rückstand an der Ölpumpe destilliert. $K_{p0,01}$ 80° (Luftbad), farbloses Öl. Ausbeute 3,3 g (92% der Theorie).

$C_8H_{13}NO_3S$ (179,13)	Ber.: C 40,20	H 7,32	N 7,82	S 17,90
	Gef.: „ 39,84	„ 7,37	„ 7,76	„ 17,74

Prüfung auf N-Spaltung wie beim Äthylester: Keine Sulfatreaktion.

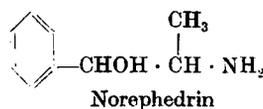
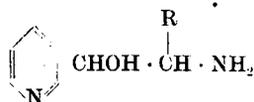
Anschrift: Dr. G. Zimmer, Marburg/Lahn, Marbacher Weg 6.

1635. Felix Zymalkowski

Die Synthese von Pyridyl-alkanol-aminen

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Kiel, Direktor: Prof. Dr. O.-E. Schultz
(Eingegangen am 1. August 1957)

Vor einiger Zeit berichteten wir über eine sehr einfache Synthese zweier Pyridyl-alkanolamine¹⁾ und kündigten unsere Absicht an, weitere Vertreter dieser Stoffklasse herzustellen. Dabei leitete uns die Vorstellung, daß ihre strukturellen Beziehungen zu den Kreislaufmitteln des Ephedrintyps interessante physiologische Eigenschaften erwarten lassen:



Wie aus der Literatur bekannt ist, geht die Kreislaufwirkung adrenalinähnlicher Verbindungen weder verloren, wenn der Benzolring abgewandelt, noch wenn er

¹⁾ F. Zymalkowski, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 289/61, 52 (1956).