

# **I. Ueber eine Umlagerung bei Dehydrierungen in der Pyridin-Reihe**

# **II. Versuche zur Herstellung von 3-Vinyl-piperidin-Derivaten**

Von der  
**Eidgenössischen Technischen Hochschule  
in Zürich**

zur Erlangung der  
Würde eines Doktors der technischen Wissenschaften

genehmigte

## **PROMOTIONSARBEIT**

vorgelegt von

**Erhard Moor**  
dipl. Ingenieur-Chemiker  
von Niederglatt (Kt. Zürich)

Referent: Herr Prof. Dr. L. Ruzicka  
Korreferent: Herr Prof. Dr. V. Prelog

Meinem hochverehrten Lehrer,

Herrn Prof. Dr. L. Ruzicka,

unter dessen grosszügiger Leitung die vorliegende Arbeit ausgeführt wurde, danke ich herzlich für sein Wohlwollen und das Interesse, das er mir entgegenbrachte.

Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. V. Prelog für die unermüdliche Unterstützung, die er mir stets zuteil werden liess.

**Meiner Mutter  
und dem Andenken meines Vaters**

Leer - Vide - Empty

# Inhaltsverzeichnis

## Theoretischer Teil.

### Einleitung.

Totalsynthese der Dihydro-China-Alkaloide . . . . .	7
Teilsynthese des Chinins und des Chinidins . . . . .	11
Vorversuche zu einer Herstellung des Homomerochinens . . . . .	12

Ueber eine Umlagerung bei Dehydrierungen in der Pyridin-Reihe . . . . .	15
---	----

Versuche zur Herstellung von 3-Vinyl-piperidin-Derivaten . . . . .	23
--	----

## Experimenteller Teil.

Ueber eine Umlagerung bei Dehydrierungen in der Pyridin-Reihe . . . . .	27
---	----

Herstellung der Ausgangsprodukte . . . . .	27
--	----

$\alpha$ - und $\beta$ -1,4-Dimethyl-3-acetyl-4-oxy-piperidin . . . . .	27
---	----

1,4-Dimethyl-3-acetyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin . . . . .	28
--	----

1,4-Dimethyl-3-acetyl-piperidin . . . . .	28
---	----

1,4-Dimethyl-3-( $\alpha$ -oxyäthyl)-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin . . . . .	28
---	----

1,4-Dimethyl-3-( $\alpha$ -oxyäthyl)-piperidin . . . . .	29
--	----

1-Methyl-3-acetyl-piperidin . . . . .	31
---------------------------------------	----

Dehydrierungsversuche . . . . .	32
---------------------------------	----

2,3,4-Trimethyl-pyridin . . . . .	32
-----------------------------------	----

Pyridin-2,3,4-tricarbonsäure-trimethyl-ester . . . . .	34
--	----

Die Synthese des 2,3,4-Trimethyl-pyridins . . . . .	35
---	----

$\beta$ -Kollidin . . . . .	37
-----------------------------	----

2,3-Dimethyl-pyridin . . . . .	37
--------------------------------	----

3-Aethyl-pyridin . . . . .	38
----------------------------	----

### Versuche zur Herstellung von 3-Vinyl-piperidin-Derivaten.

Wasserabspaltung aus 1,4-Dimethyl-3-( $\alpha$ -oxy-äthyl)-piperidin mit konz. Salzsäure . . . . .	39
--	----

Wasserabspaltung aus 1,4-Dimethyl-3-( $\alpha$ -oxy-äthyl)-piperidin mit Phosphorpentoxyd . . . . .	40
$\alpha$ - und $\beta$ -1,4-Dimethyl-3-äthyliden-piperidin . . . . .	41
$\alpha$ -1,4-Dimethyl-3-äthyliden-piperidin . . . . .	43
$\beta$ -1,4-Dimethyl-3-äthyliden-piperidin . . . . .	44
Wasserabspaltung aus 1,4-Dimethyl-3-( $\alpha$ -oxy-äthyl)-piperidin nach der Xanthogenat-Methode von Tschugaeff . . . . .	46
1,4-Dimethyl-3-äthyl-piperidin . . . . .	47
Zusammenfassung . . . . .	49

## Theoretischer Teil

---

### EINLEITUNG.

Während eine Totalsynthese der Dihydro-China-Alkaloide im Jahre 1931 *Rabe* und Mitarbeitern gelang, konnte eine Totalsynthese der die Vinyl-Gruppe enthaltenden Haupt-Alkaloide der China-Rinde, Chinin und Chinidin, Cinchonin und Cinchonidin, noch nicht durchgeführt werden<sup>1)</sup>. In der vorliegenden Arbeit werden Versuche beschrieben, welche die experimentelle Grundlage für eine solche Totalsynthese bilden sollten.

Totalsynthese der Dihydro-China-Alkaloide. Die Synthese des Dihydro-chinins und des Dihydro-chinidins wurde von *P. Rabe* und Mitarbeitern<sup>2)</sup> auf folgendem Wege durchgeführt (Formeln I—VIII). Der  $\beta$ -[3-Aethyl-piperidyl-(4)]-propionsäure-äthylester (I) (Homocincholoipon-äthylester) wurde mit Chinsäure-äthylester (II) zum  $\beta$ -Keto-ester (III) kondensiert. Die hydrolytische Spaltung des Kondensationsproduktes ergab Dihydrochinotoxin (IV); die Ueberführung dieser Verbindung in Dihydrochininon (V) kann nach zwei Methoden geschehen. Durch Behandlung mit Natrium-hypobromit-lösung entsteht das N-Brom-dihydrochinotoxin (VI)<sup>3)</sup>; aus diesem lässt sich Bromwasserstoffsäure unter Bildung des Chinuclidin-Systems abspalten. Nach einer zweiten Methode<sup>4)</sup> bromiert man in saurer Lösung und erhält das Dihydrochininon (V) durch Behandlung des entstandenen C-Brom-dihydrochinotoxins (VII) mit schwachem Alkali. Das Dihydro-

---

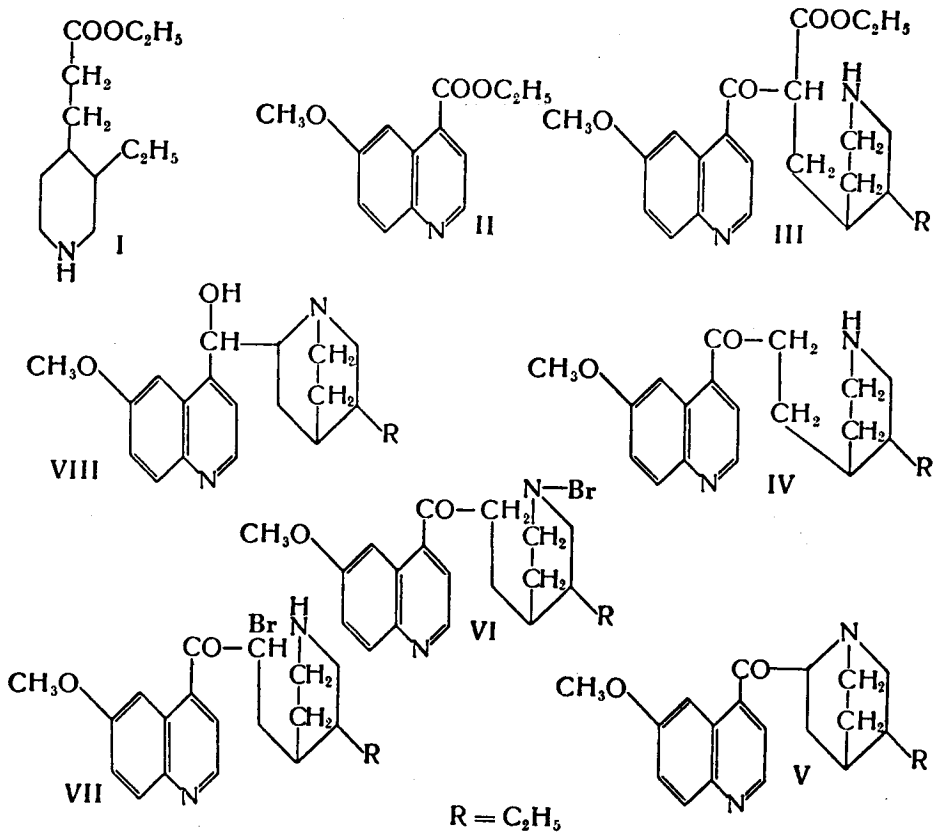
<sup>1)</sup> Nach einer kurzen Mitteilung in *Am. Soc.* **66**, 849 (1944) ist es in der neuesten Zeit **R. B. Woodward** und **W. E. Doering** gelungen, das Homomerochinen herzustellen.

<sup>2)</sup> *B.* **64**, 2487 (1931).

<sup>3)</sup> *P. Rabe* und **K. Kindler**, *B.* **44**, 2088 (1911).

<sup>4)</sup> **A. Kaufmann**, *B.* **46**, 2913 (1913).

chinin lässt sich durch Reduktion mit Natrium und Alkohol in ein Gemisch der Dihydro-China-Alkaloide umwandeln, aus welchem Dihydro-chinin (VIII) und Dihydro-chinidin isoliert werden können.



Für die beiden Ausgangspunkte der erwähnten Synthese, Homocinchonin (I) und Chininsäure (II), lagen bereits synthetische Herstellungsverfahren vor.

Die Chininsäure wurde auf mehreren Wegen synthetisiert.

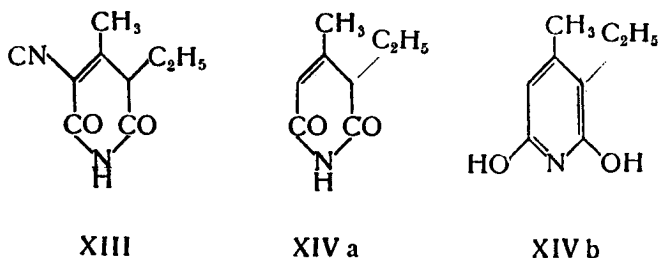
Erstmals wurde diese, früher nur durch Abbau der China-Alkaloide gewonnene Verbindung, von *A. Pictet* und *R. Misner*<sup>5)</sup>

<sup>5)</sup> B. 45, 1800 (1912).

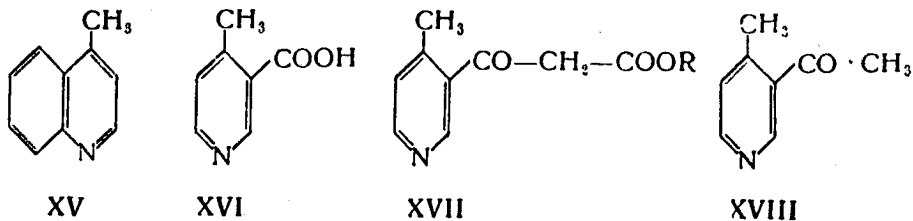




Für das  $\beta$ -Kollidin selbst sind heute mehrere Synthesen bekannt. Die erste stammt von *L. Ruzicka* und *V. Fornasir*<sup>12)</sup>. Diese Autoren kondensierten Aethyl-acetessigester mit Ammoniak und Cyanessigester zum 4-Methyl-3-äthyl-5-cyan-glutacon-imid (XIII) und verseiften dieses mit konz. Bromwasserstoffsäure zum 4-Methyl-3-äthyl-glutacon-imid (XIVa). In dieser Verbindung, die auch als 2,6-Dioxy-4-methyl-3-äthyl-pyridin (XIVb) aufgefasst werden kann, wurden dann die beiden Oxy-Gruppen durch Halogen-Atome ersetzt, deren Entfernung durch Reduktion mit Jodwasserstoffsäure zum  $\beta$ -Kollidin (IX) führte.



*P. Rabe* und *E. Jantzen*<sup>13)</sup> erhielten  $\beta$ -Kollidin (IX), indem sie die aus Lepidin (XV) durch Oxydation mittels Permanganat gewonnene 4-Methyl-nicotinsäure (XVI) in Form ihres Aethylesters mit Essigester zu (4-Methyl-3-pyridoyl)-essigester (XVII) kondensierten. Der erhaltene  $\beta$ -Ketoester ging durch Verseifen in 3-Acetyl-4-methyl-pyridin (XVIII) über, das durch Reduktion mit Hydrazinhydrat und Alkali nach *Wolff-Kishner* in  $\beta$ -Kollidin umgewandelt werden konnte.



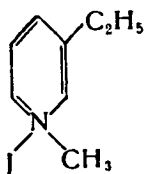
<sup>12)</sup> Helv. 2, 338 (1921).

<sup>13)</sup> B. 54, 925 (1921).

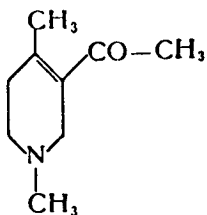
E. Koenigs und F. Hoffmann<sup>14)</sup> erhielten durch Umlagerung aus 3-Aethyl-pyridin-jodmethylat (XIX) in sehr geringer Ausbeute das  $\beta$ -Kollidin (IX) neben Aldehyd-Kollidin.

A. E. Tschitschibabin und M. P. Oparina<sup>15)</sup> konnten das  $\beta$ -Kollidin durch Ueberleiten von Crotonaldehyd und Ammoniak über erhitztes Aluminiumoxyd gewinnen. Nach diesem Verfahren entsteht ein Gemisch von Pyridin-homologen, aus welchem das reine  $\beta$ -Kollidin durch fraktionierte Krystallisation der Pikrate abgetrennt werden muss.

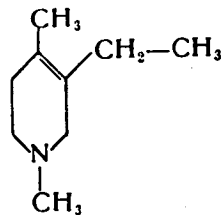
Schliesslich gewannen V. Prelog und A. Komzak<sup>16)</sup>  $\beta$ -Kollidin, indem sie das nach C. Mannich und G. Ball<sup>17)</sup> leicht zugängliche 1,4-Dimethyl-3-acetyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin (XX) nach Wolff-Kishner zu 1,4-Dimethyl-3-äthyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin (XXI) reduzierten und dieses mit Selen zu  $\beta$ -Kollidin dehydrieren konnten.



XIX



XX



XXI

Eine Variante dieses Herstellungsverfahrens ist in der vorliegenden Arbeit beschrieben (siehe S. 37).

Teilsynthese des Chinins und des Chinidins. Auf analogem Wege, auf dem P. Rabe, W. Huntenburg, A. Schultze und G. Volger<sup>18)</sup> Dihydrochinin und Dihydrochinidin synthetisierten, wurden auch die, die Vinyl-Gruppe enthaltenden Haupt-Alkaloide der China-Rinde, Chinin und Chinidin, teilsynthetisch erhalten. Durch Kondensation von N-Benzoyl-homomerochinen (XXII), wel-

<sup>14)</sup> B. 58, 194 (1925).

<sup>15)</sup> B. 60, 1877 (1927).

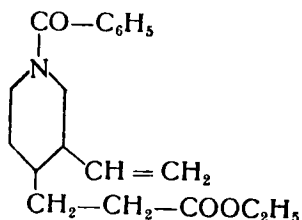
<sup>16)</sup> B. 74, 1705 (1941).

<sup>17)</sup> Arch. Pharm. 264, 65 (1926).

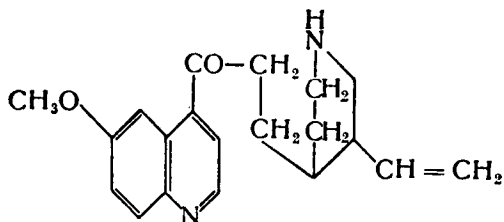
<sup>18)</sup> B. 64, 2487 (1931).

ches durch Abbau von Cinchonin hergestellt worden war, mit Chinsäure-äthylester (II) gelangten *M. Prostenik* und *V. Prelog*<sup>19)</sup> zum Chinotoxin (XXIII). Diese in der Natur vorkommende sowie durch Abbau der China-Alkaloide erhaltene Verbindung wurde schon früher von *P. Rabe* und *K. Kindler*<sup>20)</sup> auf dem oben erwähnten Wege (Formeln IV—VI, VIII, R = Vinyl), in Chinin und Chinidin übergeführt.

Zu einer Totalsynthese der China-Alkaloide ist demnach nur noch die synthetische Gewinnung des Homomerochinens (XXIV) notwendig. Die Herstellung der Piperidin-Derivate mit einer Vinyl-Gruppe in 3-Stellung ist indessen mit Schwierigkeiten verbunden, die bisher nicht überwunden werden konnten<sup>21)</sup>.



XXII



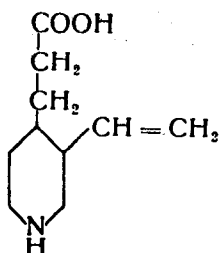
XXIII

Vorversuche zu einer Herstellung des Homomerochinens (XXIV). Zur Synthese des Homomerochinens schien uns folgender Reaktionsweg, der sich an die Synthese des Homocincholoipons von *E. Koenigs* anlehnt, gangbar. 4-Methyl-3-acetylpyridin (XVII) sollte durch Reduktion nach *Meerwein-Ponndorf* in das 4-Methyl-3-( $\alpha$ -oxyäthyl)-pyridin (XXV) umgewandelt werden, welches dann durch Kondensation mit Chloral, Hydrolyse und Reduktion in die  $\beta$ -[3-( $\alpha$ -Oxyäthyl)-piperidyl-(4)]-propionsäure (XXVI) zu überführen wäre. Durch Wasserabspaltung sollte diese Verbindung ein Gemisch der vier theoretisch möglichen Homomerochinene (XXIV) geben, woraus dann das für die Synthese benötigte Stereoisomere zu isolieren wäre.

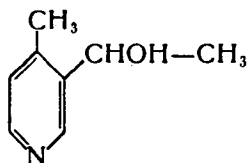
<sup>19)</sup> Helv. 26, 1965 (1943).

<sup>20)</sup> B. 51, 466 (1918).

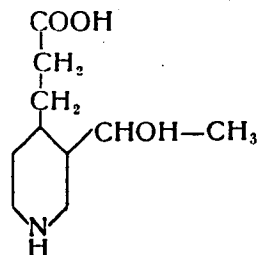
<sup>21)</sup> Vgl. jedoch Anm. 1, S. 7.



XXIV



XXV



XXVI

Dieser Weg wurde wahrscheinlich schon von *P. Rabe* und *E. Jantzen* in Erwägung gezogen; diese beiden Autoren waren es auch, die das für die Synthese notwendige 4-Methyl-3-acetyl-pyridin (XVIII) erstmals herstellten<sup>22)</sup> (vgl. S. 10). Als Ausgangspunkt für den weiteren, mehrstufigen Aufbau jedoch ist die Synthese von *Rabe* und *Jantzen* zu kostspielig. Deshalb wurde nach einem einfacheren Herstellungsverfahren für das 4-Methyl-3-acetyl-pyridin gesucht.

Nachdem *V. Prelog* und *A. Komzak*<sup>23)</sup>  $\beta$ -Kollidin durch Dehydrierung des leicht zugänglichen 1,4-Dimethyl-3-äthyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridins (XXI) hergestellt hatten, wurde die Dehydrierung des 1,4-Dimethyl-3-acetyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridins (XX) durchgeführt mit der Absicht, auf ähnliche Weise zu 4-Methyl-3-acetyl-pyridin (XVIII) zu gelangen. Die Reaktion verlief jedoch nicht in der erwarteten Richtung, indem sich bei der Dehydrierung 2,3,4-Trimethyl-pyridin (XXXIII) bildete. Diese interessante Umlagerungsreaktion wurde dann eingehender studiert. Die diesbezüglichen Versuche sind im ersten Teil der vorliegenden Arbeit unter dem Titel „Ueber eine Umlagerung bei Dehydrierungen in der Pyridin-Reihe“ beschrieben.

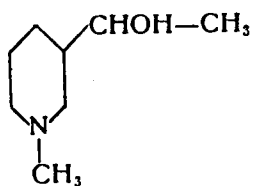
Die weiteren Reaktionsstufen der beabsichtigten Homomerochinen-Synthese sollten nach den bisher gemachten Erfahrungen glatt verlaufen. Sogar die Wasserabspaltung aus den 3-( $\alpha$ -Oxyäthyl)-piperidinen sollte nach den Literaturangaben im gewünschten Sinne, d. h. unter Bildung einer Vinyl-Gruppe, stattfinden. So erhielten *A. Lipp* und *E. Widmann*<sup>24)</sup> aus 1-Methyl-3-( $\alpha$ -oxy-

<sup>22)</sup> B. 54, 925 (1921).

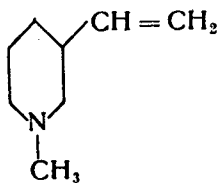
<sup>23)</sup> B. 74, 1705 (1941).

<sup>24)</sup> A. 294, 135, 149 (1897); vgl. auch A. 409, 79 (1915); vgl. dazu *A. Ladenburg*, A. 301, 117, (1898); B. 26, 1060 (1893); A. 289, 173 (1896).

äthyl)-piperidin (XXVII) durch Wasserabspaltung eine Verbindung, der sie die Konstitution eines 1-Methyl-3-vinyl-piperidins (XXVIII) zuteilten.



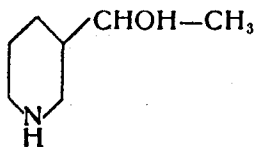
XXVII



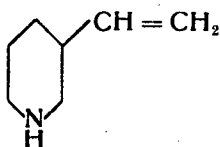
XXVIII

H. A. Iddles, E. H. Lang und D. C. Gregg<sup>25)</sup> spalteten aus 3-( $\alpha$ -Oxyäthyl)-piperidin (XXIX) Wasser ab. Das erhaltene Produkt war nach den Angaben dieser Autoren mit einer von R. Merchant und C. S. Marvel erhaltenen Verbindung identisch und wurde deshalb als 3-Vinyl-piperidin (XXX) angesehen.

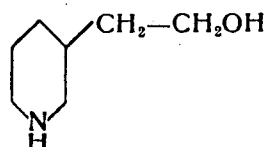
R. Merchant und C. S. Marvel<sup>26)</sup> synthetisierten eine Verbindung, welcher sie die Konstitution des 3-Vinyl-piperidins (XXX) zuschrieben, indem sie 3-( $\alpha$ -Oxyäthyl)-piperidin (XXXI) herstellten und diesem mit Phosphorpenoxyd Wasser entzogen. Auch hier fehlt der Beweis für die Lage der Doppelbindung.



XXIX



XXX



XXXI

Andererseits lagen auch die Erfahrungen bei der Abspaltung der Hydroxyl-Gruppe in einer analogen Stellung bei den China-Alkaloiden vor, welche zur Bildung solcher Derivate (z. B. Isochinin, Iso-apochinin, Apochininid usw.) führt, die die Doppelbindung in der semicyclischen Stellung besitzen<sup>27)</sup>. Da bisher die

<sup>25)</sup> Am. Soc. 59, 1945 (1937).

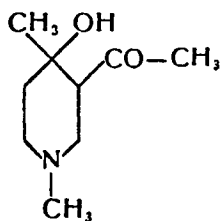
<sup>26)</sup> Am. Soc. 50, 1197 (1928).

<sup>27)</sup> T. A. Henry, W. Solomon und E. M. Gibbs, Soc. 1930, 966.

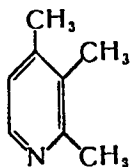
Konstitution der 3-Vinyl-piperidine, welche aus 3-( $\alpha$ -Oxyäthyl)-piperidin-Derivaten gewonnen wurden, nicht bewiesen worden war, wurden Wasserabspaltungsversuche mit den im ersten Teil dieser Arbeit beschriebenen 3-( $\alpha$ -Oxyäthyl)-piperidin-Derivaten durchgeführt. Die diesbezüglichen Ergebnisse sind im zweiten Teil der vorliegenden Arbeit unter dem Titel „Versuche zur Herstellung von 3-Vinyl-piperidin-Derivaten“ beschrieben.

### Ueber eine Umlagerung bei Dehydrierungen in der Pyridinreihe.

Als Ausgangsmaterial für eine beabsichtigte Synthese des 4-Methyl-3-acetyl-pyridins diente, wie schon erwähnt wurde, das 1,4-Dimethyl-3-acetyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin (XX), welches nach C. Mannich und G. Ball<sup>28)</sup> leicht zugänglich ist. Diese Autoren haben gezeigt, dass man durch Kondensation von Aceton, Formaldehyd und Methylamin zwei diastereomere 1,4-Dimethyl-3-acetyl-4-oxy-piperidine (XXXII) erhält, welche durch Krystallisation aus Aether getrennt werden können. Beide Verbindungen geben nach Mannich und Ball durch Kochen mit Salzsäure die erwähnte, ungesättigte Base (XX).



XXXII



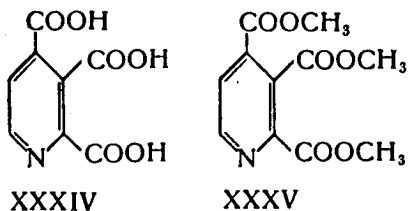
XXXIII

Die Dehydrierung des 1,4-Dimethyl-3-acetyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridins mit Selen liefert eine sauerstofffreie Pyridinbase  $C_8H_{11}N$ : sie führte also nicht zu dem gewünschten 4-Methyl-3-acetyl-pyridin. Die erhaltene Pyridinbase war aber auch nicht identisch mit dem  $\beta$ -Kollidin (IX), welches als normales Dehydrierungsprodukt

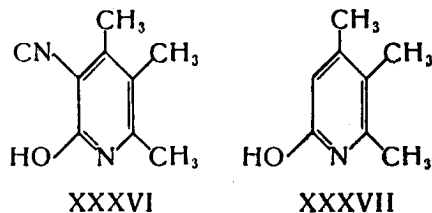
<sup>28)</sup> Arch. Pharm. 264, 65 (1926).

zu erwarten war. Die krystallinen Derivate der Base, das Pikrat, das Styphnat, das Pikrolonat, das Tetrachloroaurat, das Hexachloroplatinat, waren von denjenigen des  $\beta$ -Kollidins deutlich verschieden. Demnach musste bei der Dehydrierung eine Umlagerung stattgefunden haben.

Die Konstitution der Pyridinbase  $C_8H_{11}N$  konnte durch Oxydation mit Kaliumpermanganat ermittelt werden. Dabei entstand eine Pyridin-tricarbonsäure, welche in Form ihres Trimethylesters (XXXV) vom Smp. 101—102° isoliert wurde. Ein Vergleich mit den bekannten Trimethylestern der Pyridin-tricarbonsäuren führte zur Vermutung, dass es sich bei dem Oxydationsprodukt um die 2,3,4-Pyridin-tricarbonsäure (XXXIV) handelt. Daraus würde für die bei der Dehydrierung erhaltene Base eindeutig die Konstitution des 2,3,4-Trimethyl-pyridins (XXXIII) folgen.



Die Literaturangaben über das 2,3,4-Trimethyl-pyridin sind stark widersprechend. Zuerst beschrieb *J. Guareschi*<sup>29)</sup> ein neues Trimethyl-pyridin, das durch Erhitzen des 5-Cyan-6-oxy-2,3,4-trimethyl-pyridins (XXXVI) mit Zinkpulver im Wasserstoffstrom bei dunkler Rotglut entstand. Aus der tiefersiedenden Fraktion liess sich ein Trimethyl-pyridin isolieren, während der höher siedende Anteil aus einem Oxy-trimethyl-pyridin (XXXVII) bestand, das sich als Zwischenprodukt bei der Reduktion des 5-Cyan-6-oxy-2,3,4-trimethyl-pyridins bildete. Schon *Guareschi* oxydierte diese Pyridinbase mit Kaliumpermanganat; dabei erhielt er angeblich die  $\alpha$ -Carbocinchomeronsäure (= 2,3,4-Pyridin-tricarbonsäure).

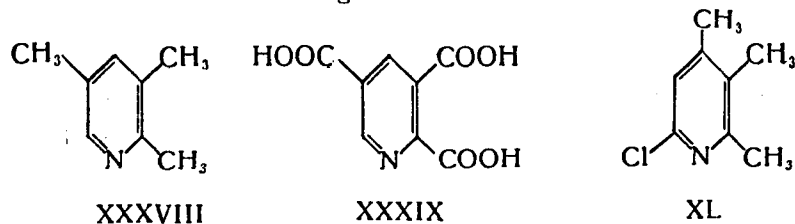


<sup>29)</sup> C. 1900, I, 1161.



Später schrieben *A. Eckert* und *S. Loria* einem von ihnen<sup>30)</sup> aus Steinkohlenteer isolierten Kollidin mit anderen Eigenschaften die Konstitution des 2,3,4-Trimethyl-pyridins zu, da sie bei der Oxydation einer nicht ganz reinen Base 2,3,4-Pyridin-tricarbonsäure erhalten hatten. Sowohl diese Autoren als auch *Guareschi* geben für das Platindoppelsalz ihrer Trimethyl-pyridine den Smp. 211—212° an, während das Platindoppelsalz der durch Umlagerung hergestellten Base bei 265—266° schmolz. Der Schmelzpunkt des Goldsalzes wird von *Eckert* und *Loria* zu 144° und der des Pikrates zu 179° angegeben.

*M. P. Oparina* zeigte dann durch eingehende Untersuchungen<sup>31)</sup>, dass die von *Eckert* und *Loria* beschriebene Base nicht die Konstitution des 2,3,4-Trimethyl-pyridins haben kann. Die Oxydation zu 2,3,5-Pyridin-tricarbonsäure (XXXIX) bewies eindeutig die Konstitution der Ausgangsbase als die eines 2,3,5-Trimethyl-pyridins (XXXVIII). Auch *T. Eguchi*<sup>32)</sup> fand für das 2,3,5-Trimethyl-pyridin und seine Derivate die gleichen Daten.



*M. P. Oparina*<sup>33)</sup> hat dann durch Kondensation von 1 Mol Methyl-äthyl-keton mit 2 Mol Acetaldehyd und Ammoniak als Hauptprodukt das richtige 2,3,4-Trimethyl-pyridin erhalten können. Auch die Konstitution dieses Trimethyl-pyridins wurde von *Oparina* im Laboratorium von *Tschitschibabin* durch Oxydation zu 2,3,4-Pyridin-tricarbonsäure (XXXIV) bewiesen. Ausserdem synthetisierte *Oparina* das 2,3,4-Trimethyl-pyridin auf folgendem Wege:

Das nach *Guareschi* durch Kondensation von Methyl-acetyl-aceton, Cyanessigester und Ammoniak hergestellte 5-Cyan-6-oxy-2,3,4-trimethyl-pyridin (XXXVI) wurde durch saure Verseifung und gleichzeitige Decarboxylierung in das 6-Oxy-2,3,4-trimethyl-pyridin (XXXVII) umgewandelt. Durch Einwirkung von Phosphor-

<sup>30)</sup> M. 38, 228 (1917).

<sup>31)</sup> B. 64, 562 (1931).

<sup>32)</sup> C. 1929, I, 330.

<sup>33)</sup> B. 64, 569 (1931).

pentachlorid auf diese letztere Verbindung konnte das 6-Chlor-2,3,4-trimethyl-pyridin (XL) erhalten werden, dessen Ueberführung in das 2,3,4-Trimethyl-pyridin (XXXIII) durch Reduktion mit Jodwasserstoffsäure gelang.

Diese Synthese wurde von mir mit kleinen Aenderungen wiederholt. Eine Wiederholung war insofern begründet, als von der Redaktion des *Beilsteins*<sup>34)</sup> auch die Angaben von *Oparina* als unsicher betrachtet wurden.

Aceton wurde mit Essigester und Natrium-äthylat zu Acetyl-aceton kondensiert, das durch Behandlung mit Methyljodid in alkalischem Medium das Methyl-acetyl-aceton<sup>35)</sup> ergab. Diese Verbindung wurde nun durch Kondensation mit Cyanacetamid und Piperidin in 5-Cyan-6-oxy-2,3,4-trimethyl-pyridin (XXXVI) umgewandelt. Hydrolyse mit Schwefelsäure und Abspaltung von Kohlensäure lieferten das 6-Oxy-2,3,4-trimethyl-pyridin (XXXVII), welches mit Phosphoroxychlorid bei 200—210° in das 6-Chlor-2,3,4-trimethyl-pyridin (XL) übergeführt wurde. Anstatt aber die Reduktion mit Jodwasserstoffsäure durchzuführen, wurde das 6-Chlor-2,3,4-trimethyl-pyridin mit *Raney-Nickel* in alkalischem Medium zu 2,3,4-Trimethyl-pyridin (XXXIII) hydriert.

Die Eigenschaften des so erhaltenen 2,3,4-Trimethyl-pyridins stimmten mit den Angaben von *Oparina* gut überein. Ausser den bisher bekannten Derivaten wurden das Styphnat und das Pikroionat hergestellt. Es wurde eine volle Uebereinstimmung gefunden zwischen den auf synthetischem Wege und den durch Umlagerung bei der Dehydrierung gewonnenen Derivaten, wodurch die Konstitution des Dehydrierungsproduktes als die des 2,3,4-Trimethyl-pyridins vollständig sichergestellt wurde.

Die Umlagerung des 1,4-Dimethyl-3-acetyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridins (XX) zu 2,3,4-Trimethyl-pyridin findet aber nicht nur bei der Dehydrierung mit Selen bei 300°, also bei verhältnismässig energischen Bedingungen statt, sondern schon bei weit milderer Behandlung, z. B. während des Kochens mit Selen in Xylol-Lösung, allerdings in schlechter Ausbeute. Auch mit andern Dehydrierungsmitteln z. B. Palladiumkohle, entsteht bei 300° dasselbe Produkt. Selbst bei der katalytischen Hydrierung des 1,4-Dimethyl-3-acetyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridins mit Platin bildet sich das 2,3,4-Trimethyl-pyridin in geringer Menge (siehe S. 30). Die Dehydrierung des 1,4-Dimethyl-3-acetyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridins mit Selen bei 300° verläuft so leicht, dass man diese Reaktion als

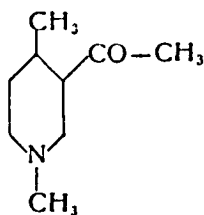
<sup>34)</sup> Handbuch der org. Ch. 4. Aufl. B. XX S. 250, Fussnote.

<sup>35)</sup> K. Auwers, A. 426, 227 (1921).

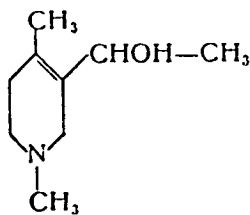
ein bequemes Herstellungsverfahren für das 2,3,4-Trimethyl-pyridin bezeichnen kann.

Neben dem 2,3,4-Trimethyl-pyridin wurden bei der Dehydrierung des 1,4-Dimethyl-3-acetyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridins mit Selen beträchtliche Mengen einer neutralen, äusserst widerlich riechenden, öligen Selenverbindung isoliert, die durch Analyse und Siedepunkt als Dimethylselenid identifiziert werden konnte. Diese Verbindung, die in guter Ausbeute entsteht, verdankt ihre Bildung wohl der abgespaltenen N-Methyl-Gruppe.

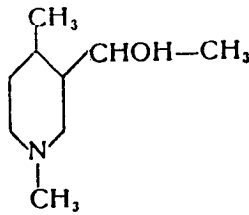
Da die Umlagerung des 1,4-Dimethyl-3-acetyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridins zu 2,3,4-Trimethyl-pyridin sehr einheitlich und mit guter Ausbeute verläuft, stellte sich die Frage, durch welche konstitutionellen Merkmale sie bedingt sei. Es wurde deshalb eine Reihe von Piperidin-Derivaten hergestellt und auf ihre Fähigkeit, sich bei der Dehydrierung im gleichen Sinne umzulagern, geprüft. Die Versuche mit diesen Verbindungen ergaben, dass die Doppelbindung zwischen den Kohlenstoff-Atomen 3 und 4 des Piperidin-Ringes für die Reaktion nicht wesentlich ist. So lagerten sich die beiden stereomeren 1,4-Dimethyl-3-acetyl-4-oxy-piperidine (XXXII), ebenso wie das gesättigte 1,4-Dimethyl-3-acetyl-piperidin (XLI), bei der Dehydrierung in 2,3,4-Trimethyl-pyridin um. Hingegen ist das Vorhandensein der Ketogruppe für die Umlagerung notwendig, wie die Dehydrierungsversuche mit 1,4-Dimethyl-3-( $\alpha$ -oxyäthyl)-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin (XLII), mit 1,4-Dimethyl-3-äthyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin (XXI) und mit den beiden 1,4-Dimethyl-3-( $\alpha$ -oxyäthyl)-piperidinen (XLIII) bewiesen haben. Diese Verbindungen gaben das normale Dehydrierungsprodukt, das  $\beta$ -Kollidin.



XLI



XLII

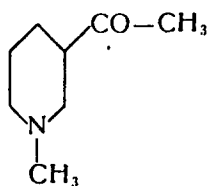


XLIII

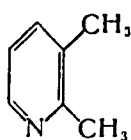
Besonders leicht lässt sich das  $\beta$ -Kollidin (IX) durch Dehydrierung des 1,4-Dimethyl-3-( $\alpha$ -oxyäthyl)-1,2,5,6-tetrahydro-pyridins erhalten, das seinerseits in guter Ausbeute aus 1,4-Dimethyl-3-acetyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin durch Reduktion mit Aluminium-isopro-

pylat nach *Meerwein-Ponndorf* entsteht. Die beiden Reaktionsstufen verlaufen so glatt, dass sich dieser Weg für die Herstellung des  $\beta$ -Kollidins besser eignet als der, welcher über das 1,4-Dimethyl-3-äthyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin<sup>36)</sup> führt.

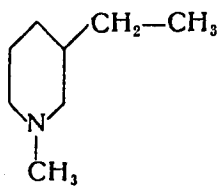
Die Umlagerungsreaktion beschränkt sich aber nicht auf 1,3,4-substituierte Piperidin-Derivate, sondern sie findet sehr wahrscheinlich bei der Dehydrierung aller 3-Acetyl-piperidine statt. So ging z. B. das 1-Methyl-3-acetyl-piperidin (XLIV) bei der Dehydrierung mit Selen glatt in 2,3-Dimethyl-pyridin (XLV) über. Auch in dieser Reihe ist das Vorhandensein der Keto-Gruppe in 3-Stellung des Piperidin-Ringes notwendig, wie das Beispiel des 1-Methyl-3-äthyl-piperidins (XLVI) zeigt. Diese Verbindung gab bei der Dehydrierung das normale Dehydrierungsprodukt, das 3-Aethyl-pyridin (XLVII).



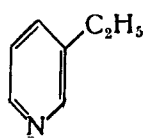
XLIV



XLV



XLVI



XLVII

Den Mechanismus der Umlagerungsreaktion kann man sich so vorstellen, dass die Bindung zwischen dem Stickstoff (das Stickstoff-Atom steht in  $\beta$ -Stellung zur Carbonyl-Gruppe) und dem Kohlenstoff-Atom 2 des Piperidin-Ringes zuerst aufgespalten wird und dann eine neue Bindung zwischen dem Stickstoff-Atom und dem Carbonyl-Kohlenstoff-Atom entsteht.

Nach dieser Auffassungsweise ist diese Umlagerung ein Gegenstück zu der interessanten Reaktion zwischen Aldehyden und 1,4,5,6-Tetrahydro-pyridin-Derivaten, deren Aufklärung *wir A. Lipp* und *E. Widmann*<sup>37)</sup> verdanken. Nach Untersuchungen dieser Autoren sind  $\delta$ -Amino-ketone, wie man sie bei der Einwirkung von Ammoniak und primären Aminen auf das 1-Brom-hexanon-(5) in erster Linie erwarten könnte, nicht beständig, sondern sie spalten entweder für sich oder bei der Salzbildung Wasser ab und gehen in Tetrahydro-pyridine über.

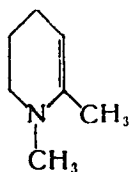
<sup>36)</sup> V. Prelog und A. Komzak, B. 74, 1705 (1941).

<sup>37)</sup> A. 409, 79 (1915).

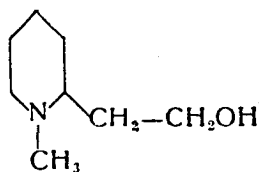
Durch spätere Untersuchungen gelangte *A. Lipp* zur Annahme, dass in der wässrigen Lösung diese Tetrahydro-pyridin-Derivate mit den entsprechenden freien Amino-ketonen im Gleichgewicht sind<sup>38</sup>). Es folgt dies besonders aus dem Verhalten der wässrigen Lösungen dieser Basen zu Ketonreagenzien: Hydroxylamin, Semi-carbazid, Phenyl-hydrazin, sowie zu Benzoyl-chlorid.

Die Amino-keton-Form reagiert auch bei der Einwirkung von Aldehyden, insbesondere Formaldehyd. Die Kondensation mit Formaldehyd wurde zuerst am 1,2-Dimethyl-1,4,5,6-tetrahydro-pyridin (XLVIII)<sup>39</sup>) studiert. Die Ergebnisse dieser Reaktion, die zu einer Base  $C_8H_{15}ON$  führte, wurden so gedeutet, dass sich die Aldehyd-Gruppe mit der in der  $\alpha$ -Stellung zum Stickstoff stehenden Methyl-Gruppe unter Bildung von 1-Methyl-2-( $\beta$ -oxyäthyl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyridin (IL) kondensiert.

Zu dieser Annahme veranlasste die Aehnlichkeit der Konstitution des 1,2-Dimethyl-1,4,5,6-tetrahydro-pyridins mit der des  $\alpha$ -Picolins und der des Chinaldins, welche in dieser Weise mit Aldehyden reagieren.



XLVIII



IL

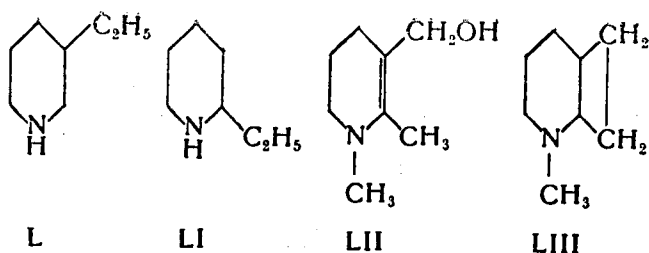
Durch weitere Untersuchungen konnte aber gezeigt werden, dass diese Auffassung nicht richtig sein kann. Durch Hydrierung und Wasserabspaltung wurde eine ungesättigte Verbindung erhalten, die nach der Reduktion und Entmethylierung als 3-Aethyl-piperidin (L) identifiziert werden konnte. Daher muss auch das Ausgangsprodukt eine andere Konstitution besitzen, da ja sonst 2-Aethyl-piperidin (LI) hätte entstehen müssen.

Von *A. Ladenburg*<sup>40</sup>) wurde deshalb angenommen, dass die Einwirkung des Formaldehyds auf 1,2-Dimethyl-1,4,5,6-tetrahydro-pyridin (XLVIII) auf dem durch die Formeln XLVIII, LII—LIII, L wiedergegebenen Wege verlaufe.

<sup>38</sup>) B. 38, 247 (1905).

<sup>39</sup>) B. 25, 2197 (1892); A. 294, 135 (1897).

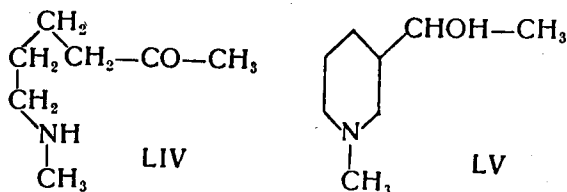
<sup>40</sup>) B. 26, 1060 (1893), A. 301, 117 (1898).



Die Bildung des 3-Aethyl-piperidins erklärt er mit der Annahme, dass bei der Wasserabspaltung 1-Methyl-2,3-äthylen-piperidin (LIII) entsteht, das dann bei der Reduktion durch Aufspaltung des 4-Ringes 3-Aethyl-piperidin bilden soll. Dieser durch keinerlei Analogiefälle gestützte Reaktionsmechanismus erwies sich bald als unhaltbar.

A. Lipp zeigte dann, dass schon bei der Einwirkung des Formaldehyds auf 1,2-Dimethyl-1,4,5,6-tetrahydro-pyridin ein 3-substituiertes Piperidin-Derivat entsteht<sup>41)</sup>. Als Zwischenprodukt nahm er das freie Amino-keton (LIV) an, das unter Beteiligung des Formaldehyds einen neuen Ringschluss ergibt unter Bildung von 1-Methyl-3-acetyl-piperidin (XLIV).

Die Konstitution dieser Verbindung wurde folgendermassen bewiesen. Bei der Reduktion entsteht ein Piperidyl-(3)-carbinol (LV), das durch Wasserabspaltung und Hydrierung der entstandenen Doppelbindung in 1-Methyl-3-äthyl-piperidin (XLVI) umgewandelt wurde. Die Entmethylierung führte dann zum 3-Aethyl-piperidin (L).



Die Konstitution des durch Kondensation von 1,2-Dimethyl-1,4,5,6-tetrahydro-pyridin mit Formaldehyd erhaltenen 1-Methyl-3-acetyl-piperidins konnte von mir nochmals bestätigt werden.

<sup>41)</sup> A. 409, 79 (1915).

Wie schon erwähnt, wurde durch Reduktion des 1-Methyl- $\beta$ -acetyl-piperidins mit Hydrazinhydrat und Natrium-methylat nach *Wolff-Kishner* das bekannte 1-Methyl-3-äthyl-piperidin (XLVI) erhalten, das bei energischer Dehydrierung 3-Aethyl-pyridin (XLVII) ergab.

### Versuche zur Herstellung von 3-Vinyl-piperidin-Derivaten.

Als Ausgangsmaterial diente das Gemisch der stereoisomeren 1,4-Dimethyl-3-( $\alpha$ -oxyäthyl)-piperidine (XLIII), das durch katalytische Hydrierung von 1,4-Dimethyl-3-acetyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin (XX) (vgl. S. 29) leicht erhalten werden kann. Durch Wasserabspaltung nach verschiedenen Verfahren erhielt man daraus Gemische ungesättigter Basen  $C_9H_{17}N$ , aus welchen drei Isomere in reinem Zustand in Form krystalliner Derivate isoliert werden konnten. Aus dem Produkt, welches durch Wasserabspaltung mit konz. Salzsäure oder Phosphorpentoxyd gewonnen wurde, konnten in beiden Fällen durch Ueberführung in Pikrolonate bzw. Pikrate und fraktionierte Krystallisation die gleichen zwei Basen isoliert werden.

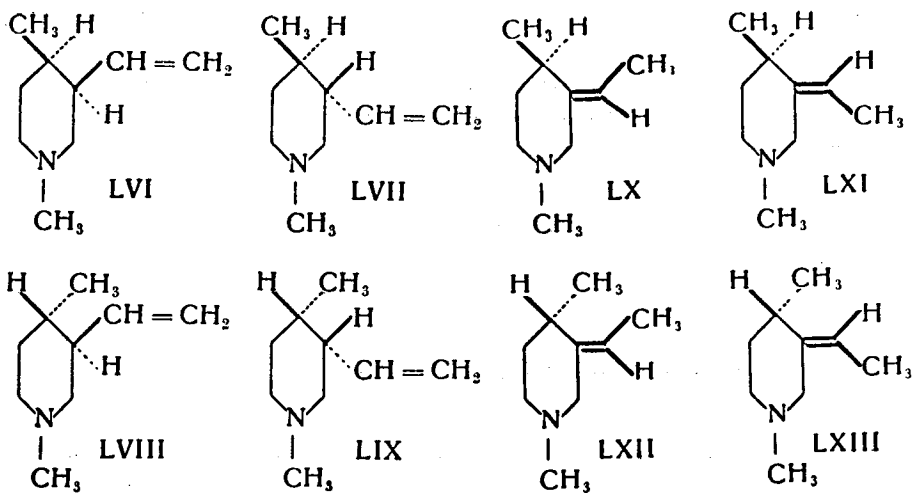
Die erste der Basen lieferte ein Pikrolonat vom Smp.  $206^\circ$ , während die zweite als Pikrolonat vom Smp.  $173^\circ$  bzw. als Pikrat vom Smp.  $141^\circ$  erhalten wurde.

Ein Versuch, die Wasserabspaltung nach der Xanthogenatmethode von *L. Tschugaeff*<sup>42)</sup> durchzuführen, ergab eine dritte Base, welche ein Pikrolonat vom Smp.  $193$ — $194^\circ$  gab.

Aus den krystallinen Derivaten wurden die Basen regeneriert, sorgfältig destilliert und zur Bestimmung der physikalischen Konstanten (Dichte und Brechung) verwendet. Sie bildeten leicht zersetzliche, farblose Flüssigkeiten von eigentümlich basischem Geruch.

Als primäre Wasserabspaltungsprodukte aus dem 1,4-Dimethyl-3-( $\alpha$ -oxyäthyl)-piperidin kann man folgende vier diastereomere Verbindungspaare ansehen.

<sup>42)</sup> B. 32, 3332 (1899); 42, 4631 (1909); A. 375, 288 (1910).



Es kommen aber auch solche Verbindungen in Betracht, welche aus diesen Produkten durch Wanderung der Doppelbindung entstehen können. Demnach stellte sich die Aufgabe, die Konstitution der isolierten Verbindungen zu bestimmen. Von besonderer Wichtigkeit war die Feststellung, ob bei der Wasserabspaltung Derivate mit einer Vinyl-Gruppe in 3-Stellung des Piperidin-Ringes entstehen.

Durch Hydrierung gehen alle drei isomeren Basen in eine und dieselbe Verbindung über, welche wohl die eine der beiden möglichen, diastereomeren Formen des 1,4-Dimethyl-3-äthyl-piperidins (LXIV) darstellt. Die Basen können sich demnach nur durch die verschiedene Lage der Doppelbindung bzw. durch Stereoisomerie an dieser unterscheiden.

Einen Anhaltspunkt zur Konstitutionsbestimmung der beiden zuerst erwähnten Basen, die durch Wasserabspaltung in saurem Medium entstanden sind, gab die quantitative Oxydation der „endständigen Methyl-Gruppen“ nach *Kuhn-Roth*<sup>43)</sup>. Diese Methode wurde von *T. A. Henry* und Mitarbeitern<sup>44)</sup> mit Erfolg zur Konstitutionsbestimmung bei Isomeren der China-Alkaloide, welche durch Säureeinwirkung aus diesen entstehen, angewandt. Diese Autoren konnten zeigen, dass Verbindungen mit einer Vinyl-Gruppe

<sup>43)</sup> B. 66, 1274 (1933).

<sup>44)</sup> T. A. Henry, W. Solomon und E. M. Gibbs, Soc. 1937, 592.



bei der Oxydation mit Chromsäure nach *Kuhn-Roth* keine Essigsäure lieferten, während die isomeren Basen mit einer semicyclischen Doppelbindung 1 Mol Essigsäure gaben. Die beiden von mir hergestellten, ungesättigten Basen gaben nun bei der Oxydation nach *Kuhn-Roth* ungefähr 2 Mol Essigsäure. Dies lässt sich leicht erklären wenn man annimmt, dass es sich bei den beiden Basen um die stereoisomeren Verbindungen mit der semicyclischen Doppelbindung handelt. Das zweite Mol Essigsäure wird von der Methyl-Gruppe in 4-Stellung geliefert, wie durch vergleichende Bestimmungen mit dem gesättigten 1,4-Dimethyl-3-äthyl-piperidin (LXIV) gezeigt wurde; diese Verbindung gab bei der Oxydation nach *Kuhn-Roth* nur ein Mol Essigsäure.

Die dritte der erwähnten ungesättigten Basen, welche durch Abspaltung von Wasser nach der Xanthogenat-Methode von *Tschugaeff* entstand, gab bei der Oxydation ebenfalls nur ein Mol Essigsäure. Die Vermutung, wonach es sich hier um eine Verbindung mit einer Vinyl-Gruppe handelt, konnte aber nicht bestätigt werden. Auf Grund des Vergleichs mit einem nach *V. Prelog* und *A. Komzak*<sup>45)</sup> hergestellten Präparat konnte nämlich diese Verbindung als 1,4-Dimethyl-3-äthyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin (XXI) identifiziert werden. Die Pikrolonate dieser beiden letzten Basen gaben keine Schmelzpunktserniedrigung und zeigten auch sonst gleiche Eigenschaften. Die Wasserabspaltung aus 1,4-Dimethyl-3-( $\alpha$ -oxy-äthyl)-piperidin nach der Xanthogenat-Methode führte demnach zu einer Verbindung, welche aus einem primären Wasserabspaltungsprodukt durch Wanderung der Doppelbindung entstanden ist.

Keine der drei isolierten, isomeren, ungesättigten Basen besass demnach eine Vinyl-Gruppe in 3-Stellung des Piperidin-Ringes. Diese Tatsache ist umso bemerkenswerter, als in der Literatur mehrere Angaben zu finden sind, wonach die Wasserabspaltung aus 3-( $\alpha$ -Oxyäthyl)-piperidin-Derivaten glatt zu 3-Vinyl-piperidin-Derivaten führen sollte. Eine kritische Durchsicht der betreffenden Literaturstellen zeigte jedoch, dass in keinem der beschriebenen Fälle ein Konstitutionsbeweis durchgeführt worden ist.

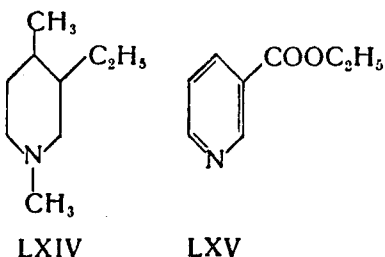
So erhielt *A. Lipp*<sup>46)</sup> durch Erhitzen von 1-Methyl-3-( $\alpha$ -oxy-äthyl)-piperidin (LV) mit konz. Salzsäure eine ungesättigte Base, die bei der Reduktion unter Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff in 1-Methyl-3-äthyl-piperidin (XLVI) überging und der er die Konstitution eines 1-Methyl-3-vinyl-piperidins (XXVIII) zuschrieb, ohne diese Annahme weiter zu begründen.

<sup>45)</sup> B. 74, 1705 (1941).

<sup>46)</sup> A. 294, 135 (1897), A. 289, 173 (1896).

H. A. Iddles, E. H. Lang und D. C. Gregg<sup>47)</sup> beschrieben eine Herstellung des „3-Vinyl-piperidins“ aus 3-( $\alpha$ -Oxyäthyl)-piperidin nach der *Ladenburg*'schen Methode, indem sie die Wasserabspaltung durch Erwärmen mit Eisessig und konz. Schwefelsäure durchführten. Der erhaltenen ungesättigten Base wurde die Konstitution des 3-Vinyl-piperidins auf Grund ihrer Aehnlichkeit mit einem von *Merchant* und *Marvel*<sup>48)</sup> hergestellten 3-Vinyl-piperidin zugeteilt. Der Identitätsbeweis ist aber sicher ungenügend, da lediglich die unscharfen Schmelzpunkte der Hexachloroplatinate verglichen wurden.

*Merchant* und *Marvel* stellten ihr „Vinyl-piperidin“ (XXX) durch Wasserabspaltung aus 3-( $\beta$ -Oxyäthyl)-piperidin (XXXI) her, welches sie aus Nicotinsäure-äthylester (LXV) durch Aufbau erhalten hatten.



Die Wasserabspaltung wurde von diesen Autoren mit Phosphor-pentoxyd in Toluol durchgeführt. Sie erhielten nur sehr geringe Mengen an ungesättigten Aminen und waren deshalb nicht mehr in der Lage, diese zur Ausführung physikalischer Messungen genügend zu reinigen.

Da auch für dieses „3-Vinyl-piperidin“ kein Konstitutionsbeweis erbracht wurde, ist in diesem Falle die Lage der Doppelbindung ungewiss. Es ist demnach fraglich, ob die bisher beschriebenen und besonders die durch Wasserabspaltung aus 3-( $\alpha$ -Oxyäthyl)-piperidin-Derivaten hergestellten Verbindungen wirklich 3-Vinyl-piperidine sind.

<sup>47)</sup> Am. Soc. 59, 1945 (1937).

<sup>48)</sup> Am. Soc. 50, 1197 (1928).

## Experimenteller Teil<sup>1)</sup>

---

### 1. Uebereine Umlagerung bei Dehydrierungen in der Pyridinreihe.

#### *Herstellung der Ausgangsprodukte.*

#### $\alpha$ - und $\beta$ -1,4-Dimethyl-3-acetyl-4-oxy-piperidin (XXXII)<sup>2)</sup>.

290 g Aceton, 240 cm<sup>3</sup> wässrige, 30-proz. Formalin-Lösung und 67,5 g Methylamin-chlorhydrat wurden während 8 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach dem Abdestillieren des überschüssigen Acetons kühlte man mit Kältemischung und versetzte mit 110 cm<sup>3</sup> 50-proz. Kalilauge; die freien Basen wurden hierauf mit dreimal je 100 cm<sup>3</sup> Chloroform ausgeschüttelt. Aus dem nach dem Verdampfen des Chloroforms zurückbleibenden, braunroten Oel krystallisierten nach einigen Stunden 41 g unreine  $\alpha$ -Verbindung, nach Stehen über Nacht im Eisschrank 33 g eines Gemisches der beiden Isomeren ( $\alpha$  und  $\beta$ ).

Durch Destillation der Mutterlaugen konnten noch 14 g des selben Gemisches vom Sdp.<sub>12</sub> 75—85° gewonnen werden. Die beiden Isomeren liessen sich durch fraktionierte Krystallisation aus Aether trennen.

Das  $\alpha$ -1,4-Dimethyl-3-acetyl-4-oxy-piperidin bildet, aus Aether umgelöst, farblose Prismen vom Smp. 132° (*Mannich* und *Ball* geben 130° an), die in Wasser, Alkohol und Benzol leicht, in Aether schwer löslich sind. Das in gelben Nadeln krystallisierende Pikrat schmilzt, aus Alkohol umgelöst, bei 172°.

Das  $\beta$ -1,4-Dimethyl-3-acetyl-4-oxy-piperidin krystallisiert aus Aether in grossen, farblosen Tafeln vom Smp. 86° (*Mannich* und *Ball* geben 85° an), welche in Aether leichter löslich sind als die

<sup>1)</sup> Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.

<sup>2)</sup> C. Mannich und G. Ball, Arch. Pharm. 264, 65 (1926), C. 1926, I, 2105.

Krystalle des  $\alpha$ -Isomeren. Das Pikrat schmilzt, wie das  $\alpha$ -1,4-Dimethyl-3-acetyl-4-oxy-piperidin-pikrat, bei 172°, gibt aber mit ihm eine bedeutende Schmelzpunktserniedrigung.

#### 1,4-Dimethyl-3-acetyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin (XX).

23,2 g des Gemisches von  $\alpha$ - und  $\beta$ -1,4-Dimethyl-3-acetyl-4-oxy-piperidin wurden mit 350 cm<sup>3</sup> Salzsäure 1 : 1 mehrere Stunden am Rückfluss gekocht. Nach dem Eindampfen i. V. löste man den Rückstand in wenig warmem Wasser und alkalisierte unter Eiskühlung mit 200 cm<sup>3</sup> 50-proz. Natronlauge. Die mit Aether extrahierte, freie Base wurde hierauf mit Kaliumcarbonat getrocknet und destilliert. Man erhielt 9,0 g (= 43% d. Th.) eines hellgelben Oeles vom Sdp.<sub>12</sub> 100—105°.

Das aus Benzol-Petroläther krystallisierende Pikrat bildet gelbe Nadeln vom Smp. 134—135°.

#### 1,4-Dimethyl-3-acetyl-piperidin (XLI).

9,56 g 1,4-Dimethyl-3-acetyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin wurden mit 3 g 5-proz. Palladiumkohle in 20 cm<sup>3</sup> Methanol hydriert. Die Wasserstoffaufnahme war nach 34 Stunden beendet und betrug 1386 cm<sup>3</sup> (0°, 760 mm) = 99% d. Th. für 1 Mol Wasserstoff. Nach dem Entfernen von Katalysator und Lösungsmittel wurde das 1,4-Dimethyl-3-acetyl-piperidin i. V. destilliert, Sdp.<sub>13</sub> 88—90°, Ausbeute 7,8 g (= 80% d. Th.).

Das Pikrat bildet grosse Prismen mit schiefer Auslöschung, Smp. 190—191°.

#### 1,4-Dimethyl-3-( $\alpha$ -oxyäthyl)-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin (XLII).

5,68 g 1,4-Dimethyl-3-acetyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin wurden mit 40 cm<sup>3</sup> einer molaren Lösung von Aluminium-isopropylat in Isopropyl-alkohol nach *Meerwein-Ponndorf* reduziert, bis im Destillat kein Aceton mehr nachgewiesen werden konnte. Dann wurden nochmals 10 cm<sup>3</sup> Isopropylat-Lösung zugegeben und noch 1 Stunde auf 150—170° erhitzt. Den überschüssigen Isopropyl-alkohol entfernte man i. V., zersetzte den Rückstand mit Eis und Alkali und zog das gebildete 1,4-Dimethyl-3-( $\alpha$ -oxyäthyl)-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin mit Aether aus. Die Destillation ergab 2,69 g (= 47,0% d. Th.) eines Oeles, das in der Kälte erstarrte und aus Petroläther in farblosen Krystallen vom Smp. 78—79° auskrystallisierte.

1,4-Dimethyl-3-( $\alpha$ -oxyäthyl)-piperidin (XLIII).

31,1 g 1,4-Dimethyl-3-acetyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin, in 150 cm<sup>3</sup> Feinsprit gelöst, wurden mit 1 g vorreduziertem Platinoxid hydriert. Nach 10 Stunden hatte die Verbindung 7,15 l Wasserstoff aufgenommen; es wurden nochmals 0,5 g frisches Platinoxid zugegeben. Innerhalb 80 Stunden waren insgesamt 8,0 l (0°, 760 mm) = 87,3% d. Th. aufgenommen worden. Nach Entfernen des Katalysators durch Filtration wurde der Feinsprit abgedampft und der 31,5 g schwere Rückstand i. V. destilliert.

Fraktion	Sdp. <sub>12</sub>	Menge
I	bis 98°	3,8 g
II	102—115°	23,9 g = 75,0% d. Th.
Rückstand	—	—

Die Fraktion I wurde nochmals mit Hilfe einer *Widmer*-Kolonne fraktioniert, wobei 1,2 g eines Vorlaufes vom Sdp.<sub>12</sub> 73—100° abgetrennt werden konnten. Diese wurden in 50 cm<sup>3</sup> Petroläther gelöst und an 30 g Aluminiumoxyd chromatographiert.

Fraktion	Menge	Lösungsmittel	Produkt	Smp. des rohen Pikrates
1—7	50 cm <sup>3</sup>	Petroläther	Spuren	—
8	50 "	Benzol	80 mg Öl	182°
9	50 "	"	410 " "	182—183°
10	50 "	"	140 " "	182—184°
11	50 "	"	150 " "	183—184°
12	50 "	"	30 " "	183—184°
13	50 "	"	11 " "	184°
14	50 "	Äther	10 " "	171°
15	50 "	"	50 " "	159°
16	50 "	"	30 " "	158°
17	50 "	"	Spuren	—

Aus den einzelnen Fraktionen des Chromatogramms stellte man mit einer 5-proz. Lösung von Pikrinsäure in Methanol Pikrate her. Die Pikrate aus den Fraktionen 8—14 wurden zusammen aus Methanol bis zum konstanten Smp. 190° umgelöst.

Zur Analyse wurde 10 Stunden im Hochvakuum bei 70° getrocknet.

3,708 mg Subst.	gaben	6,375 mg CO <sub>2</sub>	und	1,775 mg H <sub>2</sub> O
$C_{13}H_{20}O_8N_4$	Ber.	C 46,89	H	5,25%
	Gef.	„ 46,92	„	5,36%

Es liegt demnach das Pikrat des 1,4-Dimethyl-3-acetyl-piperidins (XLI) vor.

Die tieferschmelzenden Pikrate aus den Fraktionen 15 und 16 wurden ebenfalls zusammen aus Methanol umkrystallisiert und ergaben 55 mg säbelförmige, lange Nadeln vom Smp. 164°, die mit 2,3,4-Trimethyl-pyridin-pikrat keine Schmelzpunktserniedrigung zeigten.

Zur Analyse wurde 10 Stunden im Hochvakuum bei 60° getrocknet.

3,818 mg Subst.	gaben	6,703 mg CO <sub>2</sub>	und	1,297 mg H <sub>2</sub> O
$C_{14}H_{11}O_7N_4$	Ber.	C 48,00	H	4,03%
	Gef.	„ 47,91	„	3,80%

Es liegt demnach das Pikrat des 2,3,4-Trimethyl-pyridins (XXXIII) vor.

Der Destillationsrückstand wurde ebenfalls i. V. destilliert; bei 12 mm und 152—155° gingen 2,0 g eines Oeles über, die zu einer gelblichen Masse erstarrten. Aus dieser konnten durch Umlösen aus Benzol-Petroläther farblose, rhombenförmige Krystalle vom Smp. 141° isoliert werden.

Zur Analyse wurde die Substanz im Hochvakuum bei 80° sublimiert.

3,764 mg Subst.	gaben	8,618 mg CO <sub>2</sub>	und	3,724 mg H <sub>2</sub> O
$C_9H_{19}O_2N$	Ber.	C 62,39	H	11,05%
	Gef.	„ 62,48	„	11,07%

Es liegt demnach sehr wahrscheinlich die  $\beta$ -Form des 1,4-Dimethyl-3-( $\alpha$ -oxyäthyl)-4-oxy-piperidins vor, die schon von C. *Manich* und G. *Ball*<sup>3)</sup> aus 1,4-Dimethyl-3-acetyl-4-oxy-piperidin (XXXII) durch Reduktion mit Natrium-amalgam erhalten worden war.

<sup>3)</sup> Arch. Pharm. 264, 65 (1926)

### 1-Methyl-3-acetyl-piperidin (XLIV) <sup>4)</sup>.

15,0 g 1-Brom-hexanon-(5) wurden unter Kühlen und Schütteln mit 16,0 g einer wässrigen Lösung von Methyl-amin versetzt und 24 Stunden stehen gelassen. Nach Verdünnen mit dem gleichen Volumen Wasser sättigte man das Gemisch mit fester Kalilauge und destillierte das freigesetzte 1,2-Dimethyl-1,4,5,6-tetrahydro-pyridin (XLVIII) mit Wasserdampf heraus. Aus dem Destillat konnte diese Verbindung durch Aussalzen mit fester Kalilauge und Extraktion mit Aether gewonnen werden, Sdp.<sub>720</sub> 142—148°, 7,1 g (= 76,5% d. Th.).

4,4 g 1,2-Dimethyl-1,4,5,6-tetrahydro-pyridin wurden in 12,5 cm<sup>3</sup> Eiswasser gelöst und unter Kühlung mit 3 g 40-proz. Formalin-Lösung versetzt. Durch Verdünnen mit der gleichen Menge Wasser und Uebersättigen mit fester Kalilauge konnte das gebildete 1-Methyl-3-acetyl-piperidin (XLIV) mit Wasserdampf herausdestilliert werden. Nach Ansäuern des Destillates mit Salzsäure wurde im Vakuum zur Trockne verdampft. Es blieben 3,2 g Hydrochlorid zurück. Aus diesem wurde die Base mit Kalilauge in Freiheit gesetzt, mit Aether ausgezogen und i. V. destilliert. Das Produkt bildete eine leichtbewegliche, farblose Flüssigkeit vom Sdp.<sub>12</sub> 99—103°, Ausbeute 1,8 g (= 31,6% d. Th.).

### 1-Methyl-3-äthyl-piperidin (XLVI).

1,7 g 1-Methyl-3-acetyl-piperidin, 1,23 g Hydrazinhydrat und Natrium-methylat aus 0,33 g Natrium in 6,3 cm<sup>3</sup> Methanol wurden im Einschlussrohr 8 Stunden auf 170—180° erhitzt, das Reaktionsprodukt vorsichtig mit 10 cm<sup>3</sup> 50-proz. Schwefelsäure angesäuert, mit 5,1 g Kupfersulfat versetzt und das überschüssige Hydrazin durch Einleiten von Wasserdampf zerstört. Die Base wurde auf bekannte Weise durch Destillation mit Wasserdampf, Aussalzen mit Kaliumcarbonat und Extraktion mit Aether isoliert. Bei der Destillation im Kragenkolben ging sie als farbloses Oel über. Zur Identifizierung stellte man das Pikrat her, das nach dem Umlösen aus Methanol bei 133—134° schmolz. *A. Lipp* und *E. Widmann* <sup>5)</sup> geben für das 1-Methyl-3-äthyl-piperidin-pikrat ebenfalls den Smp. 133—134° an.

<sup>4)</sup> *A. Lipp*, A. 294, 136 (1897), *A. Lipp* und *E. Widmann*, A. 409, 79 (1915).

<sup>5)</sup> B. 38, 2280, 2475 (1905).

Zur Analyse wurde 20 Stunden im Hochvakuum bei 70° getrocknet.

3,539 mg Subst. gaben 6,122 mg CO<sub>2</sub> und 1,770 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{14}H_{20}O_7N_4$  Ber. C 47,19 H 5,66%  
Gef. „ 47,21 „ 5,60%

### Dehydrierungsversuche.

#### 2,3,4-Trimethyl-pyridin (XXXIII).

8,0 g 1,4-Dimethyl-3-acetyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin (XX) wurden mit 20 g Selen im Einschlussrohr 6 Stunden auf 300° erhitzt. Das Reaktionsgemisch zog man mit verd. Salzsäure aus und destillierte die saure Lösung mit Wasserdampf, wobei ein gelbes, in Wasser unlösliches Oel überging. Es wurde in Aether aufgenommen und in einer Mikrokolonne nach *L. Craig*<sup>6)</sup> destilliert, Sdp.<sub>723</sub> 59—61° 2,0 g (= 70% d. Th.).

15,321 mg Subst. verbrauchten 13,979 cm<sup>3</sup> 0,01 n KOH  
 $C_2H_6Se$  Ber. Se 72,42 Gef. Se 72,04%

Es handelt sich demnach um Dimethyl-selenid.

Der verbliebene, saure Kolbeninhalt wurde mit Lauge versetzt, die Basen mit Wasserdampf übergetrieben und das Destillat nach Zugabe von 20 g Kaliumcarbonat mit Aether ausgezogen. Nach dem Verdampfen des Aethers blieben 4,0 g einer öligen Flüssigkeit zurück, die nach Verdünnen mit 10 cm<sup>3</sup> Methanol mit einer Lösung von 7,6 g Pikrinsäure in 30 cm<sup>3</sup> Methanol in das Pikrat übergeführt wurden. Es schieden sich 8,5 g Pikrat vom Smp. 139—149° aus. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Methanol und Verarbeitung der Mutterlaugen wurden 7,72 g (= 43% d. Th.) reines Pikrat mit dem konstanten Smp. 163—164° erhalten.

Die Base wurde aus dem Pikrat mit 10-proz. Natriumcarbonat-Lösung freigesetzt und mit Wasserdampf überdestilliert. Aus dem Destillat isolierte man auf übliche Weise ein farbloses Oel vom Sdp.<sub>722</sub> 185° mit dem charakteristischen Geruch nach Pyridin;  $d_4^{23} = 0,9511$   $n_D^{23} = 1,5129$ . Das Absorptionsspektrum im Ultraviolett zeigte eine für Pyridinbasen charakteristische Form mit einem Maximum bei 2630 Å und  $\log \epsilon = 3,54$ .

<sup>6)</sup> Ind. Engng. Chem. anal. Ed. 1937, 441.



3,632 mg Subst. gaben 10,560 mg CO<sub>2</sub> und 2,916 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>8</sub> H <sub>11</sub> N	Ber.	C	79,29	H	9,15%
	Gef.	„	79,29	„	8,98%

Es liegt demnach ein Kollidin vor.

Das Pikrat schmilzt, wie erwähnt, bei 163—164° und krystallisiert aus Methanol. Die Base ist demnach verschieden von β-Kollidin (4-Methyl-3-äthyl-pyridin), dessen Pikrat bei 149—151° schmilzt, sowie auch von Aldehyd-Kollidin (2-Methyl-5-äthyl-pyridin), dessen Pikrat zwar bei 167° schmilzt, aber mit dem aus der Dehydrierung isolierten Pikrat eine Schmelzpunktserniedrigung von 35° gibt.

Zur Analyse wurde 15 Stunden im Hochvakuum bei 60° getrocknet.

23,577 mg Subst. gaben 41,51 mg CO<sub>2</sub> und 8,5 mg H<sub>2</sub>O

3,392 mg Subst. gaben 0,467 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (18°, 763 mm)

C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> O <sub>7</sub> N <sub>4</sub>	Ber.	C	48,00	H	4,03	N	16,22%
	Gef.	„	47,98	„	4,03	„	16,00%

Das Styphnat wurde aus Methanol umgelöst, Smp. 169°.

Zur Analyse wurde 20 Stunden im Hochvakuum bei 70° getrocknet.

3,910 mg Subst. gaben 6,556 mg CO<sub>2</sub> und 1,375 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> O <sub>8</sub> N <sub>4</sub>	Ber.	C	45,90	H	3,85%
	Gef.	„	45,76	„	3,94%

Das Pikrolonat wurde aus Methanol umgelöst, Smp. 239°.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum 20 Stunden bei 70° getrocknet.

3,680 mg Subst. gaben 7,550 mg CO<sub>2</sub> und 1,662 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> O <sub>5</sub> N <sub>5</sub>	Ber.	C	56,10	H	4,97%
	Gef.	„	55,99	„	5,05%

Das Hexachloroplatinat wurde aus Wasser umgelöst, Smp. 265—266° (Zers.). Zur Analyse wurde 20 Stunden im Hochvakuum bei 110° getrocknet.

4,070 mg Subst. gaben 1,215 mg Pt

C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> Cl <sub>6</sub> Pt	Ber.	Pt	29,94	Gef.	Pt	29,85%
---	------	----	-------	------	----	--------

Das Tetrachloraurat wurde aus verd. Salzsäure umgelöst, Smp. 181—182°. Zur Analyse wurde 20 Stunden im Hochvakuum bei 110° getrocknet.

3,830 mg Subst. gaben 2,950 mg CO<sub>2</sub>, 0,875 mg H<sub>2</sub>O  
und 1,645 mg Au

C <sub>8</sub> H <sub>12</sub> NCl <sub>4</sub> Au	Ber.	C	20,83	H	2,62	Au	42,76%
	Gef.	„	21,02	„	2,56	„	42,95%

Durch Oxydation wurde bewiesen, dass es sich bei der vorliegenden Pyridinbase um 2,3,4-Trimethyl-pyridin (XXXIII) handelt; die Derivate wurden mit denen des synthetischen 2,3,4-Trimethyl-pyridins verglichen.

Die Dehydrierung des 1,4-Dimethyl-3-acetyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridins (XX) zu 2,3,4-Trimethyl-pyridin findet auch bei niedrigeren Temperaturen statt. So wurden 5 g 1,4-Dimethyl-3-acetyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin mit 7,9 g Selen in 50 cm<sup>3</sup> abs. Xylol 28 Stunden am Rückfluss gekocht. Die auf übliche Weise isolierte Base gab 3,3 g Pikrat vom Smp. 120°. Nach achtmaligem Umkrystallisieren aus Methanol stieg der Schmelzpunkt auf 164°, es wurden allerdings nur 0,53 g Pikrat erhalten.

Weiter wurden 1,5 g 1,4-Dimethyl-3-acetyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin mit 1,5 g Palladiumkohle 9 Stunden im Einschlussrohr auf 300° erhitzt. Es konnten 0,7 g eines Pikrates vom Smp. 136° erhalten werden, welches nach sechsmaligem Umlösen aus Methanol bei 163–164° schmolz.

Bei der Dehydrierung weiterer Basen mit 4–5 Gramm-Atomen Selen im Einschlussrohr bei 300° wurden folgende Ausbeuten an rohem 2,3,4-Trimethyl-pyridin-pikrat erhalten:

$\alpha$ -1,4-Dimethyl-3-acetyl-4-oxy-piperidin	gab 15%
$\beta$ -1,4-Dimethyl-3-acetyl-4-oxy-piperidin	17% und
1,4-Dimethyl-3-acetyl-piperidin	50% d.Th.

Die Pikrate schmolzen von 130–150°, liessen sich aber leicht durch Umlösen aus Methanol auf den Smp. 163–164° bringen.

#### Pyridin-2,3,4-tricarbonsäure-trimethylester (XXXV).

1 g des bei der Dehydrierung des 1,4-Dimethyl-3-acetyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridins (XX) mit Selen erhaltenen 2,3,4-Trimethyl-pyridins (XXXIII) wurde mit der theoretischen Menge Kaliumpermanganat in 5-proz. wässriger Lösung über Nacht stehen gelassen und dann 4 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Den Ueberschuss an Permanganat entfärbte man mit Alkohol, filtrierte die Lösung nach Zugabe von wenig Tierkohle und engte das Filtrat auf 3 cm<sup>3</sup> ein. Nach dem Ansäuern mit 2 cm<sup>3</sup> Eisessig wurde das hellblaue Kupfersalz (450 mg) gefällt und mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Die filtrierte Lösung der Säure verdampfte man fast zur Trockne, wobei sich ein farbloser Niederschlag der Pyridin-2,3,4-tricarbonsäure bildete, der abgenutscht und in ätherischer Lösung mit Diazomethan verestert wurde. Der rohe Methylester

vom Smp. 88—90° konnte aus Hexan umkrystallisiert werden; er bildete dann weisse Nadeln vom Smp. 101—102°.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum sublimiert.

1,037 mg Subst. gaben 1,890 mg CO<sub>2</sub> und 0,422 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{11}H_{11}O_6N$  Ber. C 52,19 H 4,38%  
Gef. „ 52,37 „ 4,55%

#### Die Synthese des 2,3,4-Trimethyl-pyridins.

Methyl-acetyl-aceton<sup>7)</sup>. 28 g Natrium-äthylat und 100 cm<sup>3</sup> abs. Essigester wurden am Rückfluss zum Sieden erhitzt und tropfenweise eine Mischung von 30 cm<sup>3</sup> Aceton und 40 cm<sup>3</sup> Essigester zugegeben. Nach 1 Stunde Rühren goss man auf Eiswasser und trennte den überschüssigen Essigester ab. Nach dem Ansäuern konnte das Kupfersalz des Acetyl-acetons mit Kupfer-acetat gefällt und abgetrennt werden. Die Kupferverbindung des Acetyl-acetons wurde durch Schütteln mit 20-proz. Schwefelsäure zersetzt und das Acetyl-aceton in Aether aufgenommen; Sdp.<sub>726</sub> 131—137°, Ausbeute 30,0 g (= 57,7% d. Th.).

30 g Acetyl-aceton, 42 g geglühtes und gesiebtes Kaliumcarbonat, 45 g Methyl-jodid und 30 cm<sup>3</sup> Aceton wurden 20 Stunden am Rückfluss gekocht, dann mit Aether verdünnt, abgesaugt und das Filtrat destilliert. Farbloses Oel vom Sdp.<sub>13</sub> 60—65°, Ausbeute 10,45 g (= 31% d. Th.).

#### 5-Cyan-6-oxy-2,3,4-trimethyl-pyridin (XXXVI)<sup>8) 9)</sup>

10,45 g Methyl-acetyl-aceton wurden mit einer absolut-alkoholischen Lösung von 7,85 g Cyan-acetamid und 4 g Piperidin versetzt und über Nacht stehen gelassen. Es schieden sich 11,0 g (= 73,3% d. Th.) farbloses 5-Cyan-6-oxy-2,3,4-trimethyl-pyridin vom Smp. 303° aus. Durch Umkrystallisieren aus Methanol stieg der Schmelzpunkt auf 306°. Die Verseifung zum

#### 6-Oxy-2,3,4-trimethyl-pyridin (XXXVII)

geschah durch zweistündiges Kochen am Rückfluss mit einer Mischung von 44 cm<sup>3</sup> Wasser und 80 cm<sup>3</sup> konz. Schwefelsäure.

<sup>7)</sup> K. Auwers, A. 426, 227 (1921).

<sup>8)</sup> Vgl. U. Basu, C. 1930, II, 3030; C. 1931, II, 2329.

<sup>9)</sup> M. P. Oparina, B. 64, 569 (1931).

Die stark verdünnte Lösung neutralisierte man mit Natriumhydrogencarbonat, wobei 8,94 g (= 96,0% d. Th.) des 6-Oxy-2,3,4-trimethyl-pyridins vom Smp. 252° ausfielen; der Schmelzpunkt änderte sich nicht bei Sublimation im Hochvakuum.

#### 6-Chlor-2,3,4-trimethyl-pyridin (XL) 9).

8,94 g 6-Oxy-2,3,4-trimethyl-pyridin wurden zuerst i. V. bei 100° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und mit 20 g Phosphor-oxychlorid im Einschlussrohr 2 Stunden auf 200—210° erhitzt. Nachdem der Rohrinhalt mit Eiswasser zersetzt worden war, wurde er mit Natriumcarbonat neutralisiert und der Destillation mit Wasserdampf unterworfen. Das 6-Chlor-2,3,4-trimethyl-pyridin schied sich schon im Kühler als krystalline Masse ab; es wurde in Aether aufgenommen und destilliert. Sdp.<sub>14</sub> 112—115°, Smp. 48°, Ausbeute 5,17 g (= 51,0% d. Th.).

#### 2,3,4-Trimethyl-pyridin (XXXIII).

Die Lösung von 5,15 g 6-Chlor-2,3,4-trimethyl-pyridin in 30 cm<sup>3</sup> Methanol wurde mit einer Lösung von 1,5 g Natrium in 30 cm<sup>3</sup> Methanol versetzt und mit *Raney*-Nickel aus 8 g Legierung hydriert. In 6 Stunden waren 755 cm<sup>3</sup> (0°, 760 mm) ber. 745 cm<sup>3</sup>, Wasserstoff aufgenommen worden. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde das Methanol verdampft, der Rückstand mit 20 cm<sup>3</sup> Wasser und 5 g fester Kalilauge versetzt und die Pyridinbase mit Aether ausgezogen. Die Destillation im *Hickman*-Kolben ergab 3,31 g (= 84,0% d. Th.) eines farblosen Oeles vom Sdp.<sub>14</sub> 79 bis 82°.

Die Derivate des 2,3,4-Trimethyl-pyridins sind mit theoretischen Mengen an Säure und Pyridinbase hergestellt worden. Sie gaben keine Schmelzpunktserniedrigungen mit den Derivaten, die aus dem bei der Dehydrierung durch Umlagerung erhaltenen 2,3,4-Trimethyl-pyridin dargestellt worden waren.

Das Pikrat bildet lange, gelbe, schwach gekrümmte Nadeln vom Smp. 164°, die aus Methanol umgelöst worden sind.

Das Styphnat krystallisiert in bräunlich-gelben, feinen Nadelchen; es schmilzt nach dem Umlösen aus Methanol bei 169°.

Das Pikrolonat konnte in dünnen, braunen Nadeln erhalten werden; Smp. 239°, umkrystallisiert aus Methanol.

Das Tetrachloroaurat krystallisierte aus verd. Salzsäure in langen, orange-farbenen Nadeln, die bei 182—183° schmolzen.

Das mit einer 10-proz. wässrigen Lösung von Platinchlorid hergestellte Hexachloroplatinat bildet grosse, röte Tafeln mit schiefer Auslöschung, der Schmelzpunkt liegt bei 265—266° (Zers.).

### β-Kollidin (IX).

#### a) aus 1,4-Dimethyl-3-(α-oxyäthyl)-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin (XLII).

1,8 g 1,4-Dimethyl-3-(α-oxyäthyl)-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin wurden mit 4,2 g Selen 8 Stunden im Einschlussrohr auf 300° erhitzt. Der Inhalt des Rohres wurde mit verd. Salzsäure herausgespült, alkalisiert und mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat titrierte man mit Salzsäure und setzte das Hydrochlorid der entstandenen Base mit der berechneten Menge Natrium-pikrat um. Das rohe Pikrat schmolz bei 150° und liess sich nicht mehr weiter reinigen; die Mischprobe mit reinem β-Kollidin-pikrat vom Smp. 149° zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung. Die Ausbeute ist fast quantitativ.

#### b) aus 1,4-Dimethyl-3-(α-oxyäthyl)-piperidin (XLIII).

2 g 1,4-Dimethyl-3-(α-oxyäthyl)-piperidin wurden mit 5 g Selen während 8 Stunden im Einschlussrohr auf 300° erhitzt. Die übliche Aufarbeitung ergab ein Pikrat, das aus Methanol in gelben Nadeln vom Smp. 149° krystallisierte und mit β-Kollidin-pikrat keine Schmelzpunktserniedrigung gab. Die Ausbeute an reinem Pikrat betrug allerdings nur 6%.

### 2,3-Dimethyl-pyridin (XLV).

1,84 g 1-Methyl-3-acetyl-piperidin (XLIV) wurden mit 4,6 g Selen im Einschlussrohr 8 Stunden auf 300° erhitzt. Das Dehydrierungsprodukt wurde hierauf mit 30 cm<sup>3</sup> verd. Salzsäure ausgezogen und durch Destillation mit Wasserdampf vom neutralen, übelriechenden Oel befreit. Die Pyridinbase isolierte man auf übliche Weise durch Destillation mit Wasserdampf aus alkalischem Medium. Die ersten 75 cm<sup>3</sup> des Destillates wurden mit Kaliumcarbonat gesättigt und die ölige Base erschöpfend mit Aether ausgezogen. Nach dem Abdestillieren des Aethers blieben 0,6 g rohe Pyridinbase zurück, die mit 1,36 g Pikrinsäure in Methanol ge-

fällt wurden. Aus der Lösung krystallisierten über Nacht 1,20 g 2,3-Dimethyl-pyridin-pikrat vom Smp. 178—182° aus. Durch Eindampfen der Mutterlaugen auf einen Viertel des Volumens konnten weitere 0,44 g Pikrat vom Smp. 178—180° erhalten werden. Nach zweimaligem Umlösen aus Methanol blieb der Schmelzpunkt konstant auf 183—184°. In der Literatur<sup>10)</sup> werden für 2,3-Dimethyl-pyridin-pikrat Schmelzpunkte von 183—188° angegeben.

Zur Analyse wurde 20 Stunden im Hochvakuum bei 70° getrocknet.

3,951 mg Subst. gaben 6,733 mg CO<sub>2</sub> und 1,271 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{13}H_{12}O_7N_4$  Ber. C 46,43 H 3,60%  
 Gef. „ 46,51 „ 3,61%

Das Hydrochlorid wurde auf folgende Weise hergestellt. Das fein pulverisierte Pikrat versetzte man mit verd. Salzsäure und extrahierte die freie Pikrinsäure mit Nitrobenzol. Durch Eindampfen der wässrigen Schicht i. V. erhielt man das 2,3-Dimethyl-pyridin-hydrochlorid als rötlichen Rückstand. Daraus wurden das 2,3-Dimethyl-pyridin-hexachloroplatinat vom Smp. 196° (aus Wasser) und das 2,3-Dimethyl-pyridin-tetrachloraurat vom Smp. 164° (aus verd. Salzsäure) hergestellt. A. Lipp und E. Widmann geben<sup>11)</sup> für das 2,3-Dimethyl-pyridin-hexachloroplatinat den Smp. 195°, für das 2,3-Dimethyl-pyridin-tetrachloraurat den Smp. 162—164° an.

Zur Analyse wurde das 2,3-Dimethyl-pyridin-hexachloroplatinat 20 Stunden im Hochvakuum bei 110° getrocknet.

3,720 mg Subst. gaben 3,675 mg CO<sub>2</sub>, 1,066 mg H<sub>2</sub>O  
 und 1,160 mg Pt

$C_{14}H_{20}N_2Cl_6Pt$  Ber. C 26,93 H 3,23 Pt 31,27%  
 Gef. „ 26,96 „ 3,21 „ 31,18%

### 3-Aethyl-pyridin (XLVII).

0,59 g 1-Methyl-3-äthyl-piperidin (XLVI) wurden mit 1,5 g Selen im Einschlußrohr 8 Stunden auf 300° erhitzt. Nach der üblichen

<sup>10)</sup> A. Lipp und E. Widmann, A. 409, 140 (1915); J. Finkelstein und R. C. Elderfield, J. Org. Chem. 4, 365 (1939); T. Eguchi, Bull. Chem. Soc. Japan 3, 227 (1928), vgl. C. 1929, I, 330; A. H. Tracy und R. C. Elderfield, J. Org. Chem. 6, 63 (1941).

<sup>11)</sup> A. 409, 140 (1915).

Aufarbeitung erhielt man 0,41 g einer basischen Verbindung, deren Pikrat nach dem Umlösen aus Methanol bei 131° schmolz. Dieses gab mit 3-Aethyl-pyridin-pikrat eine Schmelzpunktserniedrigung von 36°, während die Mischprobe mit dem Pikrat der Ausgangsbasis bei 132° schmolz. Das Ausgangsmaterial wurde demnach unverändert zurückgewonnen.

0,40 g 1-Methyl-3-äthyl-piperidin wurden nun mit 1,0 g Selen im Einschlussrohr 8 Stunden auf 350° erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung resultierten 0,17 g Pyridinbase, die 310 mg eines Pikrates vom Smp. 121—122° ergaben. Nach mehrmaligem Umlösen aus Methanol stieg der Schmelzpunkt auf 126—127°. Das Produkt gab keine Schmelzpunktserniedrigung mit synthetischem 3-Aethyl-pyridin-pikrat vom Smp. 128°.

## 2. Versuche zur Herstellung von 3-Vinyl-piperidin-Derivaten.

### I. Wasserabspaltung aus 1,4-Dimethyl-3-( $\alpha$ -oxyäthyl)-piperidin. (XLIII) mit konz. Salzsäure<sup>12)</sup>.

7 g 1,4-Dimethyl-3-( $\alpha$ -oxyäthyl)-piperidin wurden mit 17,5 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure ( $d = 1,18$ ) zwei Stunden im Einschlussrohr auf 100° erhitzt. Den Rohrinhalt dampfte man i. V. ein, löste den Rückstand in wenig warmem Wasser und alkalisierte mit 20 cm<sup>3</sup> 30-proz. Kalilauge. Durch Destillation mit Wasserdampf, Sättigen des Destillates mit Kaliumcarbonat und Extraktion mit Aether konnten die Reaktionsprodukte gewonnen und durch Destillation gereinigt werden.

Die erste Fraktion, Sdp.<sub>12</sub> 70—88° 2,85 g (= 46% d. Th.) bildet eine farblose Flüssigkeit von scharfem Geruch. Sie verfärbt sich rasch beim Stehen an der Luft unter Ausscheidung von braunen Oeltröpfchen.

Durch Ueberführung in die Pikrolonate und fraktionierte Krystallisation derselben konnte gezeigt werden, dass diese Fraktion die gleichen zwei Basen enthält, die auch bei der Wasserabspaltung von 1,4-Dimethyl-3-( $\alpha$ -oxyäthyl)-piperidin mit Phosphorpentoxid erhalten wurden (vgl. unten).

<sup>12)</sup> Vgl. A. Lipp, A. 294, 149 (1897).

Die zweite Fraktion, ein hellgelbes Oel vom Sdp.<sub>12</sub> 88—104°, wurde nicht weiter untersucht.

## II. Wasserabspaltung aus 1,4-Dimethyl-3-( $\alpha$ -oxyäthyl)-piperidin mit Phosphorpentoxyd.

12,8 g 1,4-Dimethyl-3-( $\alpha$ -oxyäthyl)-piperidin wurden in 100 cm<sup>3</sup> trockenem Toluol gelöst und während 30 min in eine siedende Mischung von 130 g Toluol und 130 g Phosphorpentoxyd eingetropft. Das Toluol wurde nach 30 min Kochen abdestilliert und der Rückstand zuerst 2 Stunden am Rückfluss auf 140—150°, dann noch 30 min auf 180—190° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der zerstoßene Reaktionskuchen in kleinen Portionen in 500 g Eis eingetragen und das restliche Toluol durch Destillation mit Wasserdampf entfernt. Den stark gekühlten Kolbeninhalt alkalisierte man unter Schütteln mit 30-proz. Kalilauge und unterwarf das Gemisch nochmals der Destillation mit Wasserdampf. Aus dem 500 g schweren Destillat wurde das Gemisch der 1,4-Dimethyl-3-äthylidenpiperidine auf übliche Weise durch Aussalzen mit Kaliumcarbonat und Extraktion mit Aether gewonnen. Die Destillation ergab 9,5 g einer farblosen, leichtbeweglichen Flüssigkeit vom Sdp.<sub>13</sub> 63—70° (= 84% d. Th.) und 0,8 g vom Sdp.<sub>13</sub> 70—82°.

Aus einem weiteren Versuch mit 12,2 g 1,4-Dimethyl-3-( $\alpha$ -oxyäthyl)-piperidin, 85 g Phosphorpentoxyd und 165 cm<sup>3</sup> Toluol konnten 8,51 g des Gemisches der beiden Isomeren vom Sdp.<sub>12</sub> 61—69° (= 78,8% d. Th.) isoliert werden, während ein dritter mit 10,6 g 1,4-Dimethyl-3-( $\alpha$ -oxyäthyl)-piperidin, 74 g Phosphorpentoxyd und 140 cm<sup>3</sup> Toluol 8,36 g Reaktionsprodukte (= 77,4% d. Th.) ergab.

Ein Teil wurde nochmals destilliert und davon eine mittlere Fraktion analysiert.

3,775 mg Subst.	gaben	10,728 mg CO <sub>2</sub>	und	3,989 mg H <sub>2</sub> O
C <sub>9</sub> H <sub>17</sub> N		Ber. C	77,63	H 12,31%
		Gef. „	77,51	„ 11,94%

Es handelt sich demnach um das Wasserabspaltungsprodukt aus den Basen C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>ON. Wie später durch fraktionierte Krystallisation der Pikrate und Pikrolonate gezeigt werden konnte, besteht das Gemisch aus wenigstens zwei isomeren Basen. Es trübt und verfärbt sich rasch beim Stehen an der Luft; im Hochvakuum eingeschmolzen, kann es jedoch einige Zeit aufbewahrt werden.

Die Brechungskoeffizienten wurden mit dem *Zeiss-Pulfrich*'schen Refraktometer bestimmt:  $n_{\alpha} = 1,46615$ ,  $n_D = 1,46824$ ,  $n_{\beta} = 1,47746$ ,  $n_{\gamma} = 1,48361$ .



Oxydation mit Chromsäure nach *Kuhn-Roth*<sup>13)</sup>.

Einwaage in mg	cm <sup>3</sup> 0,0333-n NaOH	Mole Essigsäure	
		ber.	gef.
110,0	38,7	2	1,61
120,8	36,7	2	1,41
84,9	28,4	2	1,55
110,5	34,8	2	1,46

Dehydrierung des mit Phosphorpentoxyd erhaltenen Wasserabspaltungsproduktes.

1,85 g des rohen Gemisches wurden mit der 2 $\frac{1}{2}$ -fachen Menge Selen im Einschlussrohr 8 Stunden auf 300° erhitzt, das Reaktionsprodukt mit verd. Salzsäure herausgelöst und durch Destillation mit Wasserdampf von den widerlich riechenden Neutralteilen befreit. Nach Versetzen mit 30-proz. Kalilauge konnten die Basen mit Wasserdampf herausdestilliert und auf übliche Weise durch Aus-salzen mit Kaliumcarbonat und Extraktion mit Aether gewonnen werden. Der Abdampfrückstand wurde nun mit der berechneten Menge 5-proz. methanolischer Pikrinsäure gefällt und das bei 138° schmelzende Pikrat durch Umlösen aus Methanol gereinigt; Smp. 148—149°, lange, flache, gelbe Nadeln mit paralleler Auslöschung; Ausbeute an reinem Pikrat 1,9 g (= 40,8% d. Th.). Die Mischprobe mit  $\beta$ -Kollidin-pikrat schmolz bei 148°.

$\alpha$ - und  $\beta$ -1,4-Dimethyl-3-äthyliden-piperidin.

Trennung der isomeren Basen, welche bei der Wasserabspaltung mit konz. Salzsäure erhalten worden sind.

Das Gemisch der isomeren 1,4-Dimethyl-3-äthyliden-piperidine wurde mit der theoretischen Menge Pikrolonsäure in Methanol versetzt und das langsam auskristallisierende Pikrolonat aus Aceton nach dem Dreiecksschema umkristallisiert. Auf diese Weise konnten 5% des angesetzten Materials in Form eines Pikrolonates vom Smp. 205—206° isoliert werden.

<sup>13)</sup> R. Kuhn und H. Roth, B. 66, 1276 (1933).

Zur Analyse wurde 20 Stunden im Hochvakuum bei 70° getrocknet.

4,047 mg Subst. gaben 8,420 mg CO<sub>2</sub> und 2,240 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{19}H_{25}O_5N_5$  Ber. C 56,56 H 6,25%  
Gef. „ 56,40 „ 6,15%

Aus den Mutterlaugen kristallisierte nach tagelangem Stehen eine geringe Menge eines honiggelben Pikrolonates aus, das nach dem Umlösen aus Methanol bei 173° schmolz.

Zur Analyse wurde 20 Stunden im Hochvakuum bei 75° getrocknet.

3,910 mg Subst. gaben 8,151 mg CO<sub>2</sub> und 2,064 mg H<sub>2</sub>O  
 $C_{19}H_{25}O_5N_5$  Ber. C 56,56 H 6,25%  
Gef. „ 56,89 „ 5,90%

Es handelt sich in beiden Fällen um isomere Pikrolonate einer Base mit der Bruttoformel C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N.

Der Versuch, das bei der Wasserabspaltung mit konz. Salzsäure erhaltene Basengemisch durch chromatographische Adsorption an Aluminiumoxyd zu trennen, schlug fehl, weil die empfindlichen Verbindungen während des Chromatographierens unter Verfärbung zersetzt wurden und in grösstenteils uneluirbare Produkte übergingen. Von 3 g angesetztem Material konnten mit gebräuchlichen Lösungsmitteln (Benzol, Aether, Methanol) z. B. nur 500 mg eluiert werden.

Trennung der isomeren Basen, welche bei der Wasserabspaltung mit Phosphorperoxyd erhalten wurden.

14,4 g des Gemisches der isomeren 1,4-Dimethyl-3-äthylidenpiperidine wurden mit wenig Methanol verdünnt und mit 23,0 g Pikrinsäure, gelöst in 100 cm<sup>3</sup> warmem Methanol, versetzt. Nach Stehen über Nacht wurde die Mutterlauge abgegossen und die zurückbleibenden Krystalle vom Smp. 78—79° mit 10 cm<sup>3</sup> Methanol gewaschen. Durch Eindampfen der vereinigten Mutterlaugen auf die Hälfte des ursprünglichen Volumens konnten noch 2,4 g Pikrat vom gleichen Schmelzpunkt gewonnen werden. Diese beiden Pikrate wurden zusammen nach dem Dreieckschema aus Methanol umgelöst, wobei 3,1 g eines konstant bei 140—141° schmelzenden Pikrates gewonnen werden konnten. Die Mutterlauge vereinigte man mit der ersten, dampfte etwas ein und verdünnte mit einem Viertel des Volumens Wasser. Dabei schieden sich 11,0 g eines flüssigen, braunroten Pikrates aus, das mit den üblichen Methoden nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte. Das flüssige Pikrat wurde

deshalb abgetrennt, mit 100 cm<sup>3</sup> 10-proz. Natriumcarbonat-Lösung gespalten und die freie Base auf übliche Weise isoliert.

Die 3,07 g schwere, rohe Base wurde destilliert, Sdp.<sub>12</sub> 60–62°, Ausbeute 2,8 g (= 68% d. Th.), das Destillat in 10 cm<sup>3</sup> Aceton gelöst und mit 5,83 g Pikrolonsäure in Aceton versetzt. Das über Nacht ausgeschiedene Pikrolonat schmolz bei 198–202° und wog 3,2 g. Nach dreimaligem Umlösen aus Aceton stieg der Schmelzpunkt auf 205–206°. Die Verarbeitung der Mutterlauge nach dem Dreieckschema stiess auf Schwierigkeiten, deshalb wurde die zur Trockne verdampfte Mutterlauge wieder der Spaltung mit Natriumcarbonat-Lösung unterworfen. Aus der destillierten Base stellte man mit der berechneten Menge Pikrinsäure das Pikrat her, das nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Methanol bei 140–141° schmolz. Mit der dunkel gefärbten Mutterlauge wurde das gleiche Verfahren solange wiederholt, bis sich keine festen Derivate mehr abtrennen liessen.

Auf diese Weise konnten 5,0 g  $\alpha$ -1,4-Dimethyl-3-äthyliden-piperidin-pikrolonat vom Smp. 205–206°, das schon früher erhalten worden war, und 5,8 g  $\beta$ -1,4-Dimethyl-3-äthyliden-piperidin-pikrat vom Smp. 140–141° isoliert werden, was einer Totalausbeute von 30% d. Th. an reinen Derivaten entspricht.

#### $\alpha$ -1,4-Dimethyl-3-äthyliden-piperidin.

5,0 g  $\alpha$ -1,4-Dimethyl-3-äthyliden-piperidin-pikrolonat wurden mit 100 cm<sup>3</sup> 10-proz. Natriumcarbonat-Lösung versetzt und die basischen Anteile mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat sättigte man mit 10% Kaliumcarbonat und zog die Basen erschöpfend mit Aether aus. Nach dem Trocknen mit festem Aetzkali und Verdampfen des Aethers blieben 1,4 g farblosen Oeles zurück, die destilliert wurden; Sdp.<sub>11</sub> 59–60°, Ausbeute 1,42 g (= 82,5% d. Th.).

Für die Analyse wurde eine tiefsiedende Fraktion herausgenommen, Sdp.<sub>11</sub> 59°.

3,432 mg Subst.	gaben	9,777 mg CO <sub>2</sub>	und	3,720 mg H <sub>2</sub> O
C <sub>9</sub> H <sub>17</sub> N	Ber.	C 77,63	H	12,31%
	Gef.	„ 77,73	„	12,13%

Es liegt ein ungesättigtes Piperidin-Derivat der Bruttoformel C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>N vor.

Dichtebestimmungen (sofort nach der Destillation)

- a)  $d_4^{20} = 0,86183$ ;
- b)  $d_4^{20} = 0,86161$ ;
- c)  $d_4^{20} = 0,86185$ ;
- d)  $d_4^{20} = 0,86216$ .

Mittelwert aus allen Bestimmungen:  $d_4^{20} = 0,86186$ .

Die Brechungskoeffizienten wurden mit dem *Zeiss-Pulfrich'schen* Refraktometer bestimmt.

t = 20°	$n_\alpha$	$n_D$	$n_\beta$	$n_\gamma$	$n_\beta - n_\alpha$	$n_\gamma - n_\alpha$
	1,46666	1,46973	1,47762	1,48384		
$M_D$ ber.	44,780	45,033	45,658	46,164	0,883	1,385
$M_D$ gef.	44,768	45,033	45,666	46,173	0,898	1,405
$EM_D$	-0,012	-0	+0,008	+0,009	+0,015	+0,020
$\Sigma M_D$	-0,009	-0,011	+0,006	+0,005	+1,7 %	+1,4 %

Oxydation mit Chromsäure nach *Kuhn-Roth*

Einwaage in mg	cm <sup>3</sup> 0,0333-n NaOH	Mole Essigsäure	
		ber.	gef.
40,5	15,3	2	1,753
41,3	15,6	2	1,802

Das mit Pikrolonsäure in Aceton hergestellte, rohe Pikrolonat schmolz bei 205°, die Base war demnach rein. Das Pikrolonat bildet gelbe, würfelförmige Krystalle mit paralleler Auslöschung, die grosse Neigung zu Zwillingsbildung aufweisen.

Das Pikrat schmilzt, aus Methanol-Wasser umgelöst, bei 105–107° und bildet lange, gekrümmte, gezackte Nadeln.

$\beta$ -1,4-Dimethyl-3-äthyliden-piperidin.

5,8 g 1,4-Dimethyl-3-äthyliden-piperidin-pikrat wurden mit 100 cm<sup>3</sup> 10-proz. Natriumcarbonat-Lösung versetzt und die basischen Anteile mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat sättigte man mit 10% Kaliumcarbonat und schüttelte die Base mit Aether aus. Nach dem Trocknen mit festem Aetzkali und Verdampfen des

Aethers blieben 1,80 g eines farblosen Oeles zurück; die Destillation ergab 1,60 g (= 82% d. Th.) ölige, farblose Flüssigkeit vom Sdp.<sub>12</sub> 58–59°.

Eine mittlere Fraktion vom Sdp.<sub>12</sub> 59° wurde analysiert.

3,720 mg Subst. gaben 10,609 mg CO<sub>2</sub> und 3,976 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>9</sub> H <sub>17</sub> N	Ber.	C	77,62	H	12,31%
	Gef.	„	77,82	„	11,96%

Es liegt ein ungesättigtes Piperidin-Derivat der Bruttoformel C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>N vor.

Dichtebestimmungen.

- a)  $d_4^{20} = 0,85820$ ;
- b)  $d_4^{20} = 0,85830$ ;
- c)  $d_4^{20} = 0,85817$ ;
- d)  $d_4^{20} = 0,85850$ .

Mittelwert aus allen Bestimmungen:  $d_4^{20} = 0,85830$ .

Die Brechungskoeffizienten wurden mit dem *Zeiss-Pulfrich*'schen Refraktometer bestimmt.

t = 20°	n <sub>α</sub>	n <sub>D</sub>	n <sub>β</sub>	n <sub>γ</sub>	n <sub>β</sub> - n <sub>α</sub>	n <sub>γ</sub> - n <sub>α</sub>
	1,46580	1,46847	1,47630	1,48244		
M <sub>D</sub> ber.	44,780	45,033	45,658	46,164	0,883	1,385
M <sub>D</sub> gef.	44,882	45,102	45,747	46,252	0,865	1,370
EM <sub>D</sub>	+0,102	+0,069	+0,089	+0,088	-0,018	-0,015
ΣM <sub>D</sub>	+0,072	+0,050	+0,064	+0,063	-2%	-1%

Oxydation mit Chromsäure nach *Kuhn-Roth*.

Einwaage in mg	cm <sup>3</sup> 0,0333-n NaOH	Mole Essigsäure	
		ber.	gef.
34,8	14,1	2	1,88
44,7	17,4	2	1,815
48,4	19,5	2	1,87

Das aus der freien Base hergestellte Pikrolonat schmolz bei 173° und war mit dem bei der Wasserabspaltung mit konz. Salzsäure erhaltenen Produkt vom gleichen Schmelzpunkt identisch; es bildet gelbbraune, rhombenförmige Krystalle.

### III. Wasserabspaltung aus 1,4-Dimethyl-3-( $\alpha$ -oxyäthyl)-piperidin nach der Xanthogenat-Methode von *Tschugaeff*.

4,3 g reines Kalium wurden langsam in eine siedende Lösung von 14 g 1,4-Dimethyl-3-( $\alpha$ -oxyäthyl)-piperidin (XLIII) in 10 cm<sup>3</sup> trockenem Toluol eingetragen und dann 6 Stunden stehen gelassen. Nach dem Abgiessen vom überschüssigen Kalium verdünnte man mit 35 cm<sup>3</sup> abs. Aether und tropfte unter Wasserkühlung 6,8 g frisch destillierten Schwefelkohlenstoffs zu. Dann wurde bei Zimmertemperatur die theoretische Menge Methyljodid (= 13,0 g) zugefügt und 4 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Das nach dem Verdampfen des überschüssigen Schwefelkohlenstoffs zurückbleibende Oel (15,5 g) wurde bei Normaldruck destilliert, zuletzt bei 20 mm. Der Siedepunkt betrug bei nochmaliger Destillation i. V. 56—87°, Ausbeute 5,8 g.

Zur Reinigung wurde das Destillat mit 1 g Natrium während 5 Stunden am Rückfluss gekocht und nochmals fraktioniert. Es konnten 2,1 g (= 17% d. Th.) reines Reaktionsprodukt vom Sdp.<sub>11</sub> 56—59° erhalten werden.

Das Pikrolonat schmolz nach dem Umlösen aus Aceton bei 193—194° und gab mit synthetischem 1,4-Dimethyl-3-äthyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-pikrolonat vom Smp. 193° keine Schmelzpunkts-erniedrigung.

Zur Analyse wurde 15 Stunden im Hochvakuum bei 70° getrocknet.

3,862 mg Subst. gaben 7,994 mg CO<sub>2</sub> und 2,181 mg H<sub>2</sub>O

C <sub>19</sub> H <sub>25</sub> O <sub>5</sub> N <sub>5</sub>	Ber.	C	56,56	H	6,25%
	Gef.	„	56,49	„	6,32%

#### Oxydation mit Chromsäure nach *Kuhn-Roth*.

Einwaage in mg	cm <sup>3</sup> 0,0333-n NaOH	Mole Essigsäure	
		ber.	gef.
33,8	8,0	1	1,09
54,7	13,5	1	1,145
120,2	26,0	1	0,982

<sup>14)</sup> B. 74, 1705 (1941).

Ein Vergleichspräparat, nach V. Prelog und A. Komzak <sup>14)</sup> hergestellt, gab bei der Oxydation folgende Werte:

Einwage in mg	cm <sup>3</sup> 0,0333-n NaOH	Mole Essigsäure ber.	Mole Essigsäure gef.
84,0	18,0	1	0,993
127,2	29,1	1	1,05

#### 1,4-Dimethyl-3-äthyl-piperidin (LXIV).

500 mg 1,4-Dimethyl-3-äthyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin <sup>15)</sup> wurden in 20 cm<sup>3</sup> Eisessig und 3 Tropfen 48-proz. Bromwasserstoffsäure mit 50 mg vorreduziertem Platinoxid hydriert. Die Wasserstoffaufnahme verlief glatt und war in 3 Stunden beendet; sie betrug 83 cm<sup>3</sup> (0°, 760 mm), ber. 80,5 cm<sup>3</sup>. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat eingedampft, der ölige Rückstand in 10 cm<sup>3</sup> Methanol aufgenommen und mit einer Lösung von 900 mg Natriumpikrat in 10 cm<sup>3</sup> Methanol gefällt. Das bei 122–128° schmelzende Rohprodukt konnte aus Methanol umkristallisiert werden und schmolz dann bei 139°.

Zur Analyse wurde 10 Stunden im Hochvakuum bei 60° getrocknet.

3,822 mg Subst. gaben 6,820 mg CO<sub>2</sub> und 2,055 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>7</sub>N<sub>4</sub> Ber. C 48,64 H 5,99%

Gef. „ 48,70 „ 6,02%

Es liegt demnach das Pikrat eines 1,4-Dimethyl-3-äthyl-piperidins (LXIV) vor.

300 mg α-1,4-Dimethyl-3-äthyliden-piperidin wurden in 10 cm<sup>3</sup> Feinsprit mit 50 mg vorreduziertem Platinoxid hydriert. Die Wasserstoffaufnahme betrug in 60 Stunden 39,2 cm<sup>3</sup> (0°, 760 mm), ber. 48,4 cm<sup>3</sup>. Nach der Entfernung des Katalysators durch Filtration wurde der Feinsprit bei Normaldruck abdestilliert und der Rückstand zweimal im Kragenkolben destilliert; Sdp.<sub>11</sub> 58°, Ausbeute 0,20 g (= 66% d. Th.). Das daraus hergestellte Pikrat schmolz nach dem Umlösen aus Methanol bei 139° und gab mit

<sup>15)</sup> Das Präparat wurde nach V. Prelog und A. Komzak, B. 74, 1705 (1941), durch Reduktion von 1,4-Dimethyl-3-acetyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin nach Wolff-Kishner hergestellt.

dem früher erhaltenen, reinen 1,4-Dimethyl-3-äthyl-piperidin-pikrat vom Smp. 139° keine Schmelzpunktserniedrigung.

Die freie Base wurde mit Chromsäure nach *Kuhn-Roth* oxydiert.

Einwage in mg	cm <sup>3</sup> 0,0333-n NaOH	Mole Essigsäure ber.	Mole Essigsäure gef.
148,1	32,6	1	1,03
101,2	21,5	1	0,98

140 mg  $\beta$ -1,4-Dimethyl-3-äthyliden-piperidin wurden in 10 cm<sup>3</sup> Feinsprit mit 50 mg vorreduziertem Platinoxid hydriert. Die Wasserstoffaufnahme betrug nach 10 Stunden 26,0 cm<sup>3</sup> (0°, 760 mm), ber. 22,6 cm<sup>3</sup>. Nach der Entfernung des Katalysators wurde das Pikrat hergestellt; es schmolz nach dreimaligem Umlösen aus Methanol bei 138–139°. Ausbeute 300 mg Pikrat (= 81,0% d. Th.).



## ZUSAMMENFASSUNG

Um zu dem für eine Totalsynthese der China-Alkaloide notwendigen Homomerochinen (XXIV) zu gelangen, wurden synthetische Vorversuche durchgeführt.

Als Ausgangsmaterial zur Herstellung des Homomerochins wurde das 4-Methyl-3-acetyl-pyridin (XVIII) benötigt. Die Versuche, diese schwer zugängliche Verbindung aus dem leicht herstellbaren 1,4-Dimethyl-3-acetyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin (XX) durch Dehydrierung zu erhalten (vgl. theor. Teil S. 15), gaben nicht das gewünschte Produkt, führten aber zur Entdeckung einer interessanten Umlagerungsreaktion. Das 1,4-Dimethyl-3-acetyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin ging auch bei schonender Dehydrierung in das 2,3,4-Trimethyl-pyridin (XXXIII) über. Da die Literaturangaben über das 2,3,4-Trimethyl-pyridin widersprechend sind, wurde die Konstitution des erhaltenen Dehydrierungsproduktes durch Ueberführung in die Pyridin-2,3,4-tricarbonsäure (XXXIV) sowie durch Vergleich mit einem auf synthetischem Wege hergestellten Präparat sichergestellt.

Ferner konnte gezeigt werden, dass ähnliche Umlagerungsreaktionen bei der Dehydrierung aller untersuchten 3-Acetyl-piperidin-Derivate auftraten. So gaben auch die beiden stereoisomeren 1,4-Dimethyl-3-acetyl-4-oxy-piperidine (XXXII) und das 1,4-Dimethyl-3-acetyl-piperidin (XLI) bei der Dehydrierung 2,3,4-Trimethyl-pyridin, während aus 1-Methyl-3-acetyl-piperidin (XLIV) das 2,3-Dimethyl-pyridin (XLV) entstand.

Ähnliche Verbindungen, welche keine Carbonyl-Gruppe in  $\beta$ -Stellung des Piperidin-Ringes enthalten, [z. B. 1,4-Dimethyl-3-( $\alpha$ -oxyäthyl)-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin (XLII), 1,4-Dimethyl-3-( $\alpha$ -oxyäthyl)-piperidin (XLIII), 1,4-Dimethyl-3-äthyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin (XXI)], gaben bei der Dehydrierung das normale Dehydrierungsprodukt, das  $\beta$ -Kollidin (IX).

Die Dehydrierung des 1,4-Dimethyl-3-( $\alpha$ -oxyäthyl)-1,2,5,6-tetrahydro-pyridins (XLII) mit Selen verläuft so leicht, dass sie als eine bequeme Methode zur Herstellung von  $\beta$ -Kollidin bezeichnet werden kann.

Eine weitere Versuchsreihe (vgl. theor. Teil S. 23) wurde durchgeführt, um die Konstitution der aus den 3-( $\alpha$ -Oxyäthyl)-piperidinen durch Wasserabspaltung entstehenden, ungesättigten Basen festzustellen. Nach den Literaturangaben sollten dabei 3-Vinyl-piperidin-Derivate entstehen. Für eine Synthese des Homomerochinens sind Reaktionen, welche die Einführung einer Vinyl-Gruppe in 3-Stellung des Piperidin-Ringes erlauben, von grossem Interesse.

Durch Wasserabspaltung mit konz. Salzsäure oder mit Phosphor-pentoxyd erhielt man aus 1,4-Dimethyl-3-( $\alpha$ -oxyäthyl)-piperidin (XLIII) ein Gemisch von ungesättigten Basen, aus welchem zwei isomere Verbindungen  $C_9H_{17}N$  in Form krystalliner Salze abgetrennt werden konnten. Durch Oxydation mit Chromsäure nach *Kuhn-Roth* konnte gezeigt werden, dass es sich sehr wahrscheinlich um die stereoisomeren 1,4-Dimethyl-3-äthyliden-piperidine (vgl. S. 44, 45) handelt. Beide Basen gaben ungefähr zwei Mole Essigsäure, während bei der Oxydation der 1,4-Dimethyl-3-vinyl-piperidine höchstens 1 Mol zu erwarten ist.

Eine Wasserabspaltung aus 1,4-Dimethyl-3-( $\alpha$ -oxyäthyl)-piperidin nach der Xanthogenat-Methode von *Tschugaeff* gab als Hauptprodukt das 1,4-Dimethyl-3-äthyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin (XXI), dessen Konstitution durch Vergleich mit einem synthetisch hergestellten Produkt bewiesen wurde.

Die Anwesenheit von Verbindungen mit einer Vinyl-Gruppe in 3-Stellung des Piperidin-Ringes konnte nicht festgestellt werden. Demnach ist auch die nicht bewiesene Konstitution der bisher in der Literatur beschriebenen, einfachen 3-Vinyl-piperidin-Derivate, welche auf analogem Wege erhalten worden sind, zweifelhaft.

## LEBENS LAUF.

Am 2. November 1919 wurde ich in Stadel (Kt. Zürich) geboren und besuchte dort die Primar- und Sekundarschule. Im Herbst 1936 trat ich in das Maturitätsinstitut Prof. Tschulok, Zürich, ein und erhielt im Herbst 1938 die Maturität. Anschliessend studierte ich während sieben Semestern an der Abteilung für Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule in Zürich und schloss im Frühling 1942 mit dem Diplom als Ingenieur-Chemiker ab. Seither war ich im organisch-chemischen Institut der Hochschule unter der Leitung von Herrn Prof. L. Ruzicka mit der Ausführung der vorliegenden Promotionsarbeit beschäftigt.

Oktober 1944.

Erhard Moor.