

Monatsheft. 91, 840-849 (1960)

## Über stereoisomere 2-Piperidylphenylessigsäure-methylester<sup>1</sup>

Die Raumstruktur eines 7-Phenyl-aza-bicyclo[0.2.4]octans

Von

I. Weisz<sup>2</sup> und A. Dudás<sup>3</sup>

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Szegedin und aus dem Forschungslaboratorium der Firma Gedeon Richter A. G., Budapest

(Eingegangen am 8. Juni 1960)

Die diastereomeren  $\alpha$ -(2-Piperidyl)-phenylessigsäure-methylester-racemate und deren reduzierte Derivate wurden untersucht, um die relative sterische Lage des N-Atoms und der Carboxylgruppe zu bestimmen. Auf Grund raumstruktureller Überlegungen stellten wir fest, daß die Möglichkeit der stereospezifischen Bildung des 7-Phenyl-1-aza-bicyclo[0.2.4]octans vorliegt.

Das Hydrochlorid des  $\alpha$ -(2-Piperidyl)-phenylessigsäuremethylesters wird mit Rücksicht auf seine therapeutische Eigenschaften als Arzneimittel angewandt. Diese Verbindung wurde zuerst von Panizzon<sup>4</sup> hergestellt. Später stellte Rometsch<sup>5</sup> fest, daß das genannte synthetische Produkt eigentlich aus einem Gemisch zweier isomerer Racemate („a“ und „b“) besteht, wobei der Gehalt an dem pharmakologisch wirksamen Isomeren („b“) nur um 20% schwankt. Derselbe Autor schlägt eine Methode vor, mittels welcher man den Gehalt an Isomeren „b“ durch eine zum Gleichgewicht führende Isomerisation des Racemats „a“ erhöhen kann und beschreibt ein bequemes Verfahren für die Trennung der Racemate.

Um die Raumstruktur der diastereomeren Racemate zu untersuchen, wurden die freien Aminosäuren dargestellt und ihre  $\Delta pK$ -Werte ermittelt.

<sup>1</sup> Auszugsweise bei dem Symposium über Arzneimittelsynthesen am 16. Oktober 1959 in Weimar vorgetragen.

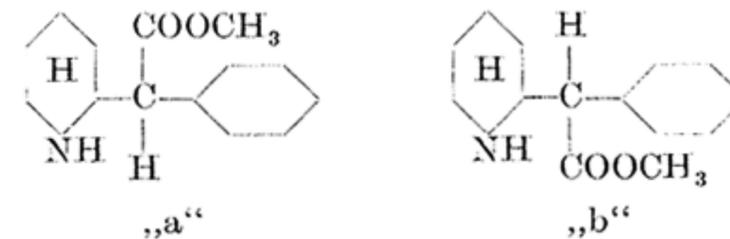
<sup>2</sup> Institut für Organische Chemie der Universität Szegedin.

<sup>3</sup> Forschungslaboratorium der Firma Gedeon Richter A. G., Budapest X.

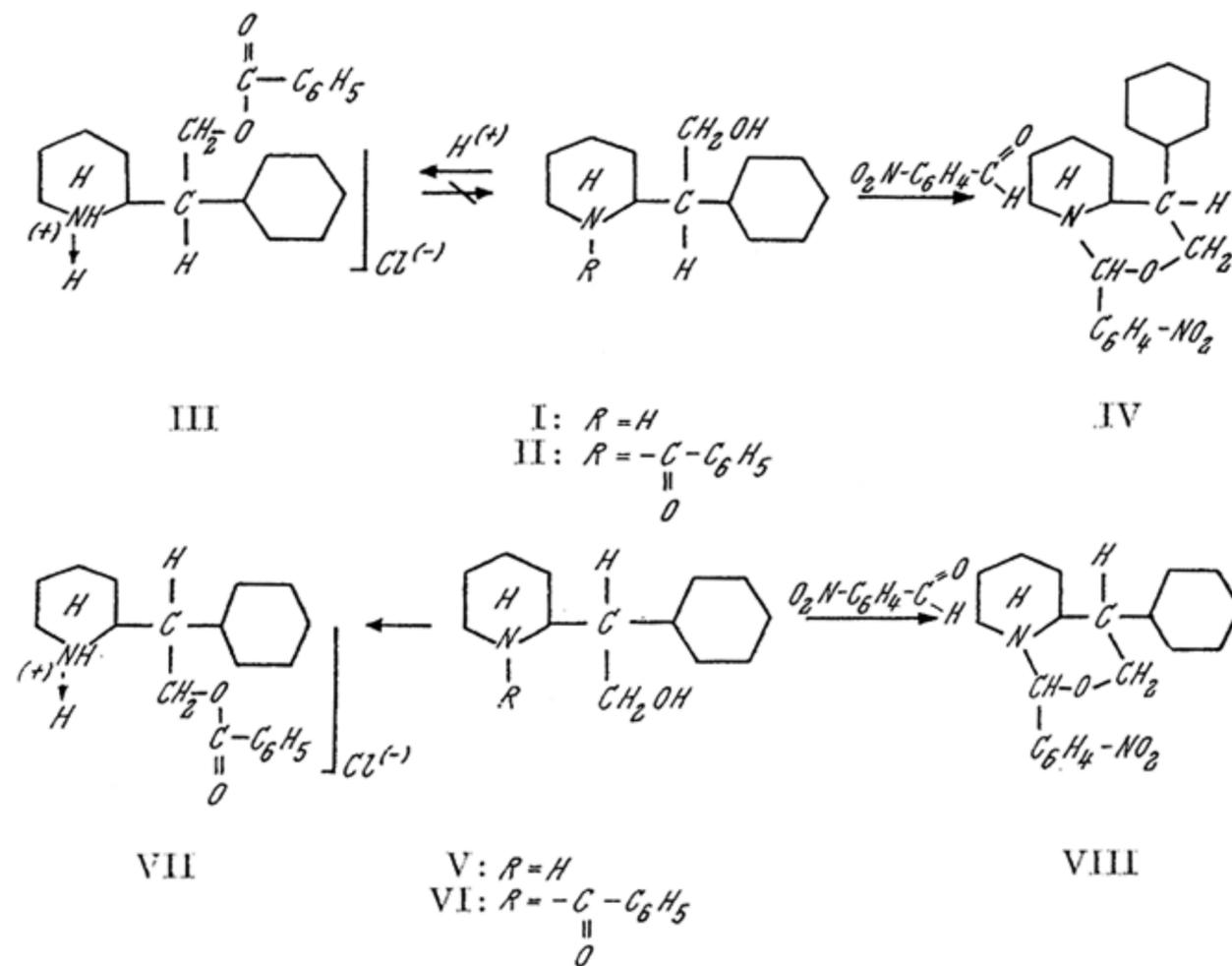
<sup>4</sup> L. Panizzon, Helv. Chim. Acta 27, 1748 (1944).

<sup>5</sup> R. Rometsch, U. S. Pat. 2 838 519 (1958).

Die aus Verbindung „a“ gebildete Aminosäure wies bei 25° C in Wasser einen  $\Delta pK$ -Wert von 6,6—6,7 auf, während die aus Verbindung „b“ gebildete einen  $\Delta pK$ -Wert von 7,6 zeigte. Diese Angaben weisen darauf hin<sup>6</sup>, daß die Carbomethoxygruppe und das N-Atom des Piperidins im „b“-Racemat räumlich näher zueinander liegen als im Falle des „a“-Racemates.



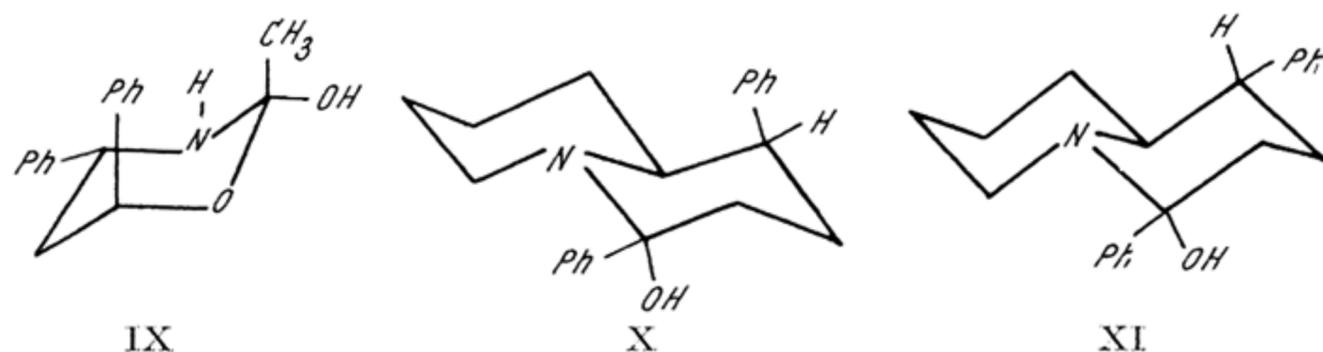
Mit der Zielsetzung, auch präparative Beweise für die Richtigkeit der aus den gemessenen  $\Delta pK$ -Werten gezogenen Schlüsse zu liefern, reduzierten wir die beiden Aminosäureester mittels Lithiumaluminiumhydrids zu den entsprechenden 1,3-Aminoalkoholen (I bzw. V). Wir erwarteten, daß es möglich sein werde, die beiden Racemate durch Acylwanderung oder durch einen stabilen Ringschluß raumstrukturell zu unterscheiden.



Bei unseren vorliegenden Versuchen war es jedoch nicht möglich, die beiden Aminoalkohole qualitativ zu unterscheiden, indem die aus ihnen

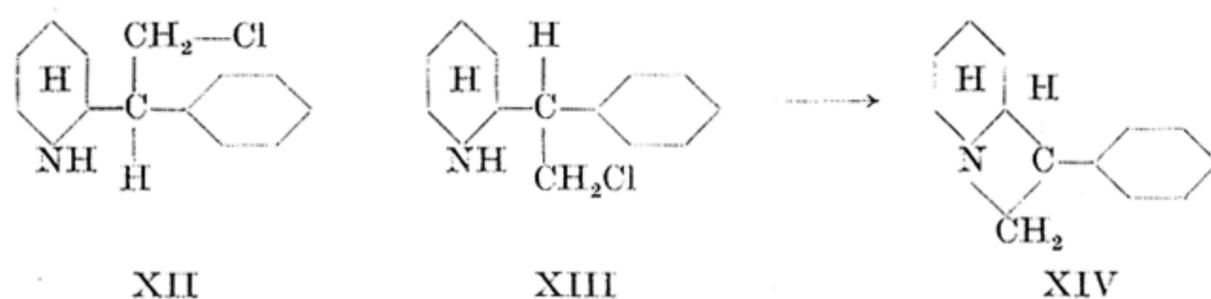
<sup>6</sup> D. H. R. Barton und R. C. Cookson, Quart. Reviews [Chem. Soc.] 10, 44 (1956).

bereiteten N-Benzoylverbindungen (II bzw. VI) bei Einwirkung von salzsaurem Äthanol eine Acylwanderung aufwiesen und auf ähnliche Weise zu den entsprechenden Aminosäureestersalzen (III bzw. VII) führten. *Wendler*<sup>7</sup> beobachtete bei den Acylwanderungsreaktionen der Stereoisomeren des 3-Acetamino-1,3-diphenyl-propanols-(3) eine Stereospezifität und nahm an, daß jenes Isomer zur Acylwanderung unfähig sei (IX), bei welchem der im Übergangsstadium der Reaktion gebildete Sechsering ein axiales Phenylradikal in  $\beta$ -Stellung zur axialen Methyl- oder Hydroxylgruppe enthält. Die beiden axialen Gruppen von großem Raumbedarf stellen nämlich auf derselben Seite des Ringes eine starke Repulsionskraft dar, die fähig ist, die Ringbildung zu verhindern.



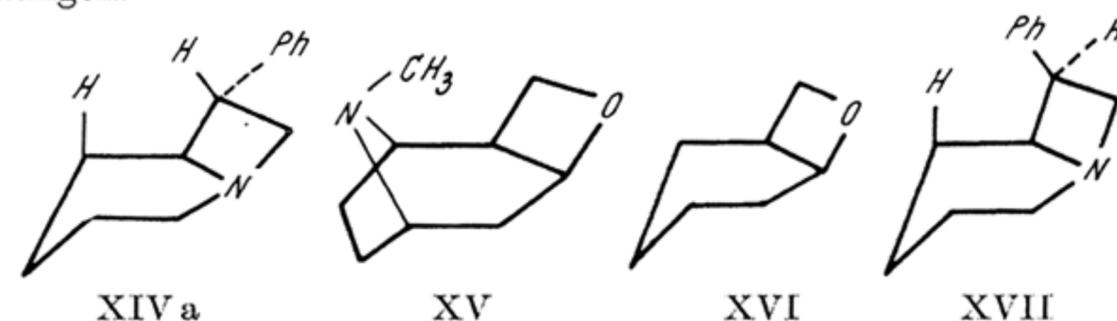
Bei der Acylwanderung der von uns dargestellten 2-(2'-Piperidyl)-2-phenyl-äthylalkohol-isomeren enthalten die cyclischen Übergangprodukte ein Azadecalinskelett (X und XI). Die beiden Isomeren von großem Raumbedarf befinden sich hier in einer 1,4-Stellung, d. h. die beiden Substituenten axialer Orientation sind nicht auf derselben Seite des Ringes zu finden. So ist es auch verständlich, daß die Reaktion beider Aminoalkohol-isomeren mit 4-Nitrobenzaldehyd in Chlorbenzol die entsprechenden Diphenyloxazinderivate (IV bzw. VIII) in guter Ausbeute liefert.

Durch Chlorieren der 2-(2'-Piperidyl)-2-phenyläthylalkohole in heißem Thionylchlorid stellten wir die 2-(2'-Piperidyl)-2-phenyläthylchlorid-isomeren (XII und XIII) dar. Wird Base (XIII) in Xylollösung oder in wässriger Emulsion erwärmt, so findet eine monomolekulare HCl-Eliminierung statt, wobei sich eine mit Palladium nichthydrierbare Verbindung, 7-Phenyl-1-aza-bicyclo[0.2.4]octan (XIV) ergibt, während das andere Isomere (XII) unter den gleichen Umständen unverändert bleibt.



<sup>7</sup> N. L. Wendler, Exper. [Basel] 9, 416 (1953).

Weder die Stereochemie des Bicyclo[0.2.4]octans, noch der Ringschluß<sup>8</sup> des 2-( $\beta$ -Brompropyl)-piperidins wurde bisher in einem befriedigendem Maße studiert. Die stereospezifische Bildung des raumstrukturell ähnlich aufgebauten Tropanringäthers (XV) aus 2- $\beta$ -Chlormethyl-3- $\beta$ -tropanol<sup>9</sup> sowie ein Vergleich mit der Bildung des cis-(XVI) bzw. des trans-7-Oxabicyclo[0.2.4]octans<sup>10</sup> weist darauf hin, daß die cis-Anellierung stabiler sei. Daß die cis-Anellierung energetisch bevorzugt ist, wird durch jene Feststellung von *Angyal* und *McDonald*<sup>11</sup> unterstützt, nach welcher der Sechsering durch die koplanare Einstellung der 1,2-axial-äquatorialen Substituenten in geringerem Maße deformiert wird, d. h. weniger Energie beansprucht, als bei den 1,2-diäquatorialen Verbindungen.



Der Ringschluß der Base XIII sollte eine Verbindung (XVII) liefern, bei welcher die Wechselwirkung der Phenylgruppe und des in  $\beta$ -Stellung befindlichen „quasiaxialen“<sup>12</sup> Wasserstoffatoms bedeutend stärker wäre als die 1,3-Repulsivkraft des Cyclohexanskeletts. Das Cyclohexanskelett wird nämlich durch die Bildung des Viererrings in eine „Halbsessel-Konformation“<sup>12</sup> gezwungen. Bei dieser Konformation bildet die durch die Kohlenstoffatome fixierte Ebene der Konformation mit der Ebene des Viererrings einen kleineren Winkel als  $180^\circ$ , so daß die beiden genannten Gruppen näher zueinander kommen, während die Repulsivkräfte mit der Verminderung der Entfernung zwischen den beiden Gruppen rasch zunehmen<sup>13</sup>.

Die Untersuchung der Atommodelle weist jedoch auch auf zwei weitere mögliche Strukturen hin, wobei das Cyclohexanskelett in einer Wannenkonformation vorliegt. Die Möglichkeit dieser Strukturen scheint aber weniger wahrscheinlich zu sein, indem die Bildung des Tropanringäthers nur eine einzige Möglichkeit der Wannenform des Sechserings

<sup>8</sup> R. H. F. Manske und H. L. Holmes, The Alkaloids [New York] 227 (1950).

<sup>9</sup> a) Ö. Kovács, G. Fodor und I. Weisz, Helv. Chim. Acta 37, 892 (1954); b) Ö. Kovács, I. Weisz, P. Zoller und G. Fodor, Helv. Chim. Acta 39, 99 (1956).

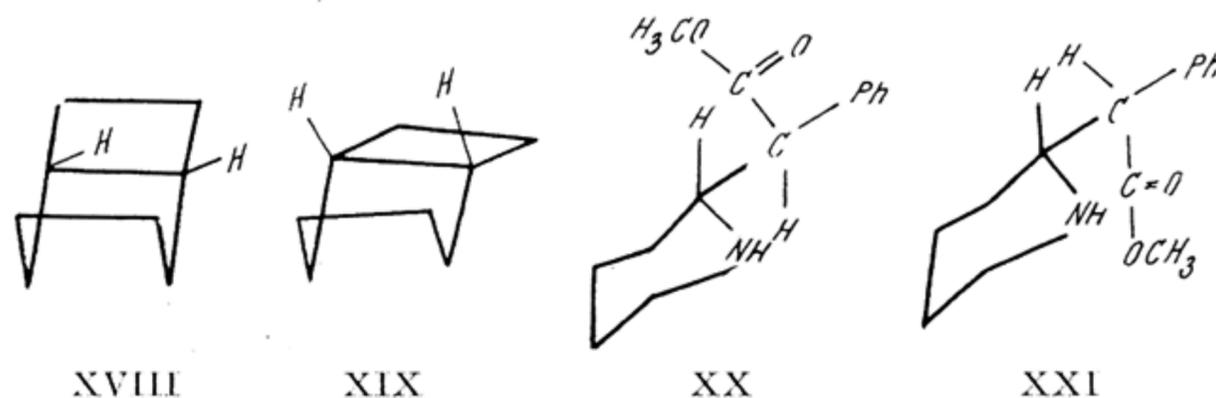
<sup>10</sup> Ö. Kovács, Z. Truba und I. Weisz, Publikation im Gange.

<sup>11</sup> S. J. Angyal und C. G. McDonald, J. Chem. Soc. [London] 1952, 686.

<sup>12</sup> W. Klyne, Progress in Stereochemistry, vol. 1, 81. London 1954.

<sup>13</sup> C. K. Ingold, Structure and Mechanism in Organic Chemistry, London 1953.

darstellt. Das Verhältnis beider Substituenten des Viererrings ist auch hier ein axialäquatoriales, während für die Bildung von (XVIII) oder von (XIX) diaxiale bzw. diäquatoriale Substituenten benötigt werden.



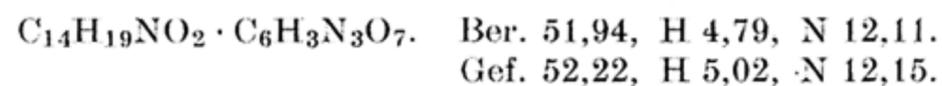
Die  $\Delta pK$ -Werte der stereoisomeren Aminosäureracemate und das unterschiedliche Verhalten der 2-(2'-Piperidyl)-2-phenyläthylchloride unter den gegebenen Umständen weisen darauf hin, daß die durch Rometsch<sup>5</sup> mit „a“ bezeichnete Verbindung wahrscheinlich eine erythro-(XX), die mit „b“ bezeichnete dagegen eine threo-(XXI)-Konfiguration besitzt.

## Experimenteller Teil

### Verbindungen mit erythro-Konfiguration

Der  $\alpha$ -(2-Piperidyl)-phenylelessigsäuremethylester (XX) wurde nach Rometsch<sup>5</sup> hergestellt.

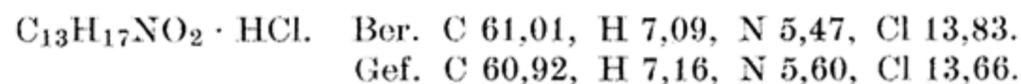
Das Pikrat wurde aus einer konzentrierten Äthanol-Lösung der Base mittels einer gesättigten Lösung von Pikrinsäure in Äthanol abgeschieden; Schmp. 205—207°.



*Benzoyl- $\alpha$ -(2-piperidyl)-phenylelessigsäuremethylester*: Eine Lösung von 0,466 g (0,002 Mol)  $\alpha$ -(2-Piperidyl)-phenylelessigsäureäthylester (XX) in 5 ml Benzol wurde mit 10 ml n-NaOH versetzt, sodann wurden 0,308 g (0,0022 Mol) Benzoylchlorid unter Kühlen und Rühren zugefügt. Nach 1 Stde. Rühren wurden die abgeschiedenen Kristalle abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus 4 ml 85proz. Äthanol umkristallisiert; 0,52 g Benzoylverbindung (72%), Schmp. 156—158°.

$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ . Ber. C 74,75, H 6,87, N 4,15. Gef. C 74,78, H 6,93, N 4,40.

*$\alpha$ -(2-Piperidyl)-phenylelessigsäurehydrochlorid*: Die nach Rometsch hergestellte Substanz wurde aus Äthanol umkristallisiert; Schmp. 234—236°.



*$\alpha$ -(2-Piperidyl)-phenylelessigsäure*: Die Lösung von 2,55 g (0,01 Mol)  $\alpha$ -(2-Piperidyl)-phenylelessigsäurehydrochlorid in 50 ml Wasser wurde mit 1,15 g (0,006 Mol) frisch hergestelltem Silberoxyd versetzt und 30 Min. geschüttelt, sodann filtriert und die klare Lösung im Vak. zur Trockne

gebracht. Für die Analyse und die Messung des  $pK$ -Wertes wurde die Substanz mit 2 ml Wasser gekocht und heiß filtriert: 1,1 g (50%); Schmp. 223—225°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ . Ber. 71,20, H 7,81, N 6,39. Gef. 71,00, H 7,86, N 6,52.

*2-(2'-Piperidyl)-2-phenyläthylalkohol (I)*: Eine Lösung von 11,65 g (0,05 Mol)  $\alpha$ -(2-Piperidyl)-phenylelessigsäuremethylester (XX) in 300 ml trockenem Äther wurde unter ständigem Rühren bei 10° binnen einer Stde. einer Suspension von 3,79 g (0,1 Mol)  $\text{LiAlH}_4$  in 100 ml Äther zugetropft. Sodann wurde die Mischung bei Zimmertemp. 2 Stdn. gerührt, auf 0° abgekühlt und 7,2 ml Wasser zugefügt, das ausgeschiedene Aluminiumhydroxyd abfiltriert und mit 100 ml Äthanol heiß extrahiert. Die Äthanol- und Ätherlösungen wurden vereinigt und zur Trockne gebracht und der kristalline Rückstand (8,8 g) aus 60 ml Petroläther umkristallisiert: 7,75 g (I) (75,5%) weiße Nadeln, Schmp. 74—75°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}$ . Ber. C 76,05, H 9,33, N 6,82. Gef. C 76,24, H 9,56, N 6,93.

*Pikrat*: Schmp. 156—157°

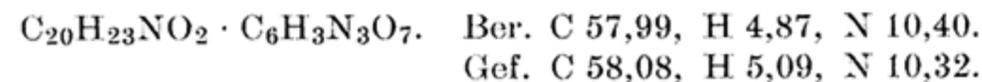


*N-Benzoyl-2-(2'-piperidyl)-2-phenyläthylalkohol (II)*: Eine Lösung von 0,205 g (0,001 Mol) 2-(2'-Piperidyl)-2-phenyläthylalkohol (I) in 3 ml Benzol wurde mit 6 ml n-NaOH, sodann unter Kühlen und Rühren mit 0,14 g (0,001 Mol) Benzoylchlorid versetzt. Nach 1stdg. Rühren wurde die abgeschiedene Benzoylverbindung abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus 5 ml 50proz. Äthanol umkristallisiert: 0,19 g (61,6%), Schmp. 165—166°.

$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ . Ber. C 77,63, H 7,49, N 4,53. Gef. C 77,62, H 7,72, N 4,71.

*O-Benzoyl-2-(2'-piperidyl)-2-phenyläthylalkohol (III)*: Eine Lösung von 0,618 g (0,002 Mol) N-Benzoyl-2-(2'-piperidyl)-2-phenyläthylalkohol (II) in 10 ml 20proz. alkohol. Salzsäure wurde 1 Stde. gekocht, sodann das Gemisch im Vak. zur Trockne verdampft, die gewonnene glasige Substanz in 10 ml Wasser gelöst und mit 5 n NaOH auf pH 10 eingestellt. Das sofort ausgeschiedene ölige Produkt wurde dreimal mit je 5 ml  $\text{CHCl}_3$  extrahiert, die Extrakte eingeeengt und verdampft; die umgelagerte Verbindung war eine gelbliche, zähflüssige, stark basische Flüssigkeit.

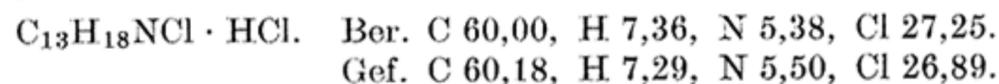
Das auf übliche Weise abgeschiedene Pikrat wies einen Schmp. von 195—197° auf.



*p-Nitrophenyloxazinderivat (IV) des 2-(2'-Piperidyl)-2-phenyläthylalkohols*: Die Lösung von 0,205 g (0,001 Mol) 2-(2'-Piperidyl)-2-phenyläthylalkohol (I) und 0,151 g (0,001 Mol) p-Nitrobenzaldehyd in 1 ml heißem Chlorbenzol wurde 3 Stdn. so gekocht, daß inzwischen 20 ml Chlorbenzol vom Reaktionsgemisch abdestilliert wurden, wobei die abdestillierte Lösungsmittelmenge fortwährend ersetzt wurde. Endlich wurde die Lösung im Vak. zur Trockne verdampft und die gewonnene kristallinische Substanz aus 28 ml Methanol umkristallisiert: 0,27 g (80%), Schmp. 139—141°.

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ . Ber. C 70,98, H 6,55, N 8,28. Gef. C 70,86, H 6,75, N 8,41.

*2-(2'-Piperidyl)-2-phenyläthylchlorid-hydrochlorid (XII)*: Die Lösung von 2,05 g (0,01 Mol) 2-(2'-Piperidyl)-2-phenyläthylalkohol (I) in 15 ml Thionylchlorid wurde mit 5 Tropfen Wasser versetzt, 30 Min. gekocht, die Lösung in Vak. zur Trockne verdampft, die gewonnene Substanz in 10 ml Äthanol gelöst und wieder zur Trockne verdampft, der Rückstand in 10 ml heißem Äthanol gelöst und nach vorsichtiger Zugabe von 25 ml Äther kristallisiert: 2,1 g (81%), Schmp. 210—211°.



*Pikrat*: Die Lösung von 0,2 g 2-(2'-Piperidyl)-2-phenyläthylchlorid-hydrochlorid (XII) in 3 ml Wasser wurde mit einer gesättigten Kaliumcarbonatlösung auf pH 10 gebracht, sodann dreimal mit je 5 ml Äther extrahiert. Nach Trocknen und Einengen ergaben sich 0,16 g eines beinahe farblosen Öles, welches auf die übliche Weise zum *Pikrat* umgewandelt wurde. Schmp. 185—186°.



*Benzoyl-2-(2'-piperidyl)-2-phenyläthylchlorid*: Eine Lösung von 0,52 g (0,002 Mol) 2-(2'-Piperidyl)-2-phenyläthylchlorid-hydrochlorid (XII) in 8 ml Wasser wurde mit 10 ml Benzol und 0,42 g (0,003 Mol) Benzoylchlorid und 8 ml n-NaOH versetzt. Nach 2stdg. Schütteln wurde die Benzolphase abgetrennt. Nach Trocknen und Einengen ergaben sich 0,58 g einer kristallinen Substanz, die aus 10 ml Benzin umkristallisiert wurde: 0,42 g (65%), Schmp. 97—98°.

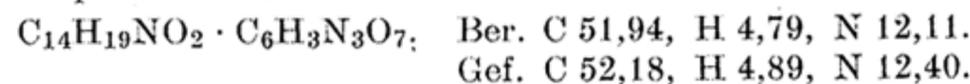


*Ringschlußversuch mit 2-(2'-Piperidyl)-2-phenyläthylchlorid*: Auf die unter Punkt A. bzw. B. in der threo-Reihe beschriebene Weise wurden die Ausgangssubstanzen isoliert. Zur Identifizierung wurden das *Pikrat* und das Hydrochlorid hergestellt.

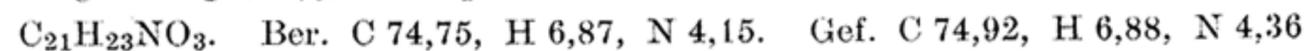
#### Verbindungen mit threo-Konfiguration

Der  $\alpha$ -(2-Piperidyl)-phenylelessigsäuremethylester (XXI) wurde nach *Rometsch* hergestellt.

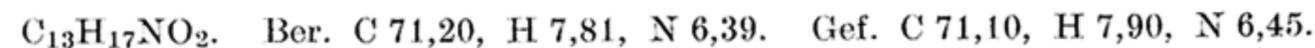
*Pikrat*: Schmp. 197—199°.



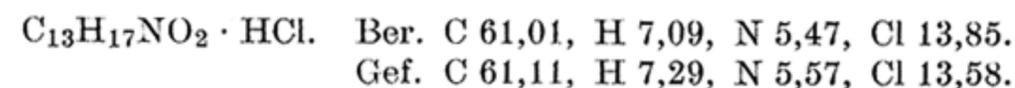
*Benzoyl- $\alpha$ -(2-piperidyl)-phenylelessigsäuremethylester*: Eine Lösung von 0,538 g (0,002 Mol)  $\alpha$ -(2-Piperidyl)-phenylelessigsäuremethylester (XXI) in 10 ml Benzol wurde mit 10 ml n-NaOH und 0,42 g (0,003 Mol) Benzoylchlorid versetzt und 2 Stdn. geschüttelt. Die Benzolphase wurde abgetrennt; nach Trocknen und Einengen blieb ein gelbes zähflüssiges Öl zurück, welches mit 3 ml Benzin 20 Min. gekocht wurde. Nach Abkühlen wurden die Kristalle abgesaugt: 0,5 g (77%), Schmp. 133—134°.



$\alpha$ -(2-Piperidyl)-phenylelessigsäure: Für die Analyse und für die *pK*-Messung wurde die Substanz nach *Rometsch* hergestellt und gereinigt: Schmp. 255—257°.



$\alpha$ -(2-Piperidyl)-phenylelessigsäure-hydrochlorid: Die Lösung von 0,219 g (0,001 Mol)  $\alpha$ -(2-Piperidyl)-phenylelessigsäure in 20 ml n-HCl wurde in Vak. zur Trockne gebracht und die gewonnene kristallinische Substanz aus Äthanol umkristallisiert: Schmp. 227—229°.



*2-(2'-Piperidyl)-2-phenyläthylalkohol (V)*: A. 11,65 g (0,05 Mol)  $\alpha$ -(2-Piperidyl)-phenylelessigsäuremethylester (XXI) wurde auf die bei der erythro-Reihe beschriebenen Weise reduziert und die gewonnene kristallinische Substanz (9,3 g) aus 95 ml Benzin umkristallisiert: 7,2 g (70,7%), Schmp. 86—88°.



B. Die Reduktion des nach *Panizzon*<sup>1</sup> hergestellten  $\alpha$ -(2-Piperidyl)-phenylelessigsäuremethylesters führte auf die oben beschriebenen Weise zu einem Gemisch von stereoisomeren Aminoalkohol-racematen. 2,2 g dieses Gemisches wurden auf einer *Brockmanns*chen Aluminiumoxydsäule chromatographiert. Nach Eluieren erhielt man mittels eines 30proz. Benzol enthaltenden Petroläthers 0,4 g kristallinische Substanz. Aus Benzin umkristallisiert: 0,32 g, Schmp. 86°.

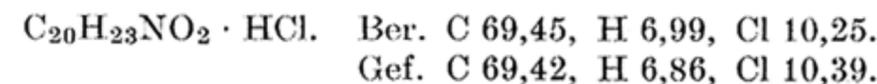
*Pikrat*: Schmp. 187—188°.



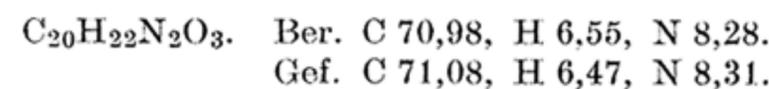
*N-Benzoyl-2-(2'-piperidyl)-2-phenyläthylalkohol (VI)*: Eine Lösung von 0,41 g (0,002 Mol) 2-(2'-Piperidyl)-2-phenyläthylalkohol (V) in 10 ml Benzol wurde mit 10 ml n-NaOH und 0,28 g (0,002 Mol) Benzoylchlorid versetzt, sodann 2 Stdn. geschüttelt. Die Benzolphase wurde getrocknet und eingeeengt, sodann die gewonnene kristallinische Substanz aus 4 ml 50proz. Äthanol umkristallisiert: 0,41 g (66,5%), Schmp. 140—142°.



*O-Benzoyl-2-(2'-piperidyl)-2-phenyläthylalkohol-hydrochlorid (VII)*: 0,309 g (0,001 Mol) N-Benzoyl-2-(2'-piperidyl)-2-phenyläthylalkohol (VI) wurden mit 5 ml 30proz. alkohol. Salzsäure bis zum Sieden erwärmt, sodann in Vak. eingedampft. Die gewonnene Substanz wurde in 2 ml heißem Aceton gelöst und durch vorsichtige Zugabe von 4 ml Äther kristallisiert: 0,23 g (66,5%); Schmp. 185—187°.



*p-Nitrophenyloxazinderivat (VIII) des 2-(2'-Piperidyl)-2-phenyläthylalkohols*: 0,205 g (0,001 Mol) 2-(2'-Piperidyl)-phenyläthylalkohol (V) wurden mit *p*-Nitrobenzaldehyd auf die bei der erythro-Reihe beschriebene Weise kondensiert und das Rohprodukt aus einem Gemisch von Methanol und Äthanol umkristallisiert: 0,22 g (65,5%); Schmp. 180—181°.



*2-(2'-Piperidyl)-2-phenyläthylchlorid-hydrochlorid (XIII)*: 2,05 g (0,01 Mol) 2-(2'-Piperidyl)-2-phenyläthylalkohol (V) wurde mit Thionylchlorid auf die

bei der erythro-Reihe beschriebene Weise versetzt und das gewonnene kristallinische Produkt aus einem Gemisch von 5 ml Äthanol und 7 ml Äther umkristallisiert: 1,85 g (71%); Schmp. 220—222°.

$C_{13}H_{18}ClN \cdot HCl$ . Ber. C 60,00, H 7,36, Cl 27,25.  
Gef. C 59,88, H 7,42, Cl 27,13.

*Pikrat*: Schmp. 169—171°.

$C_{13}H_{18}ClN \cdot C_6H_3N_3O_7$ . Ber. C 50,38, H 4,67, N 12,09.  
Gef. C 50,47, H 4,74, N 12,30.

*Benzoyl-2-(2'-piperidyl)-2-phenyläthylchlorid*: Auf die bei der erythro-Reihe beschriebene Weise hergestellt; Schmp. 132—133°.

$C_{20}H_{22}ClNO$ . Ber. C 73,26, H 6,76, N 4,27. Gef. C 73,50, H 6,70, N 4,43.

*7-Phenyl-1-azabicyclo[0.2.4]octan (XIV)*: A. Eine Lösung von 0,52 g (0,002 Mol) 2-(2'-Piperidyl)-2-phenyläthylchlorid-hydrochlorid (XIII) in 5 ml Wasser wurde bei 10° mit 5 n NaOH alkalisch gemacht und zweimal mit je 10 ml Xylol extrahiert. Die Xylol-lösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet, sodann 30 Min. gekocht, im Vak. eingeengt und mit Äther extrahiert. Der in Äther unlösliche Rückstand (0,21 g) bestand aus der Ausgangssubstanz.

Nach Einengen der Ätherlösung blieben 0,14 g Öl zurück (auf Abspaltung von 1 Mol Salzsäure berechnet: 77% Ausb.). Beim Destillieren des Öls bei 2 Torr war der Sdp. 130—140° (Badtemp.): farbloses Öl.

$C_{13}H_{17}N$ . Ber. C 83,37, H 9,15, N 7,48. Gef. C 83,02, H 9,17, N 7,50.

*Pikrat*: Schmp. 145—146°.

$C_{13}H_{17}N \cdot C_6H_3N_3O_7$ . Ber. C 54,81, H 4,84, N 13,46.  
Gef. C 55,05, H 4,79, N 13,69.

B. Eine Lösung von 1,3 g (0,005 Mol) 2-(2'-Piperidyl)-2-phenyläthylchlorid-hydrochlorid (XIII) in 90 ml Wasser wurde mit 10 ml n NaOH versetzt und unter ständigem Rühren 30 Min. in einem heißen Wasserbad gehalten. Nach Abkühlen wurde das Gemisch mit Kaliumcarbonat gesättigt und dreimal mit je 30 ml Äther extrahiert, die Ätherlösung getrocknet und eingeengt. Das gewonnene Öl wurde bei 2 Torr aus einem Bad von 130 bis 140° abdestilliert: 0,56 g (60,5%).

*Pikrat*: Gleich dem unter A. beschriebenen Pikrat.

*Hydrochlorid*: Schmp. 235—237°.

$C_{13}H_{17}N \cdot HCl$ . Ber. C 69,78, H 8,12, N 6,26.  
Gef. C 69,72, H 8,14, N 6,40.

Bestimmung der Geschwindigkeit der Bildung des Azabicyclooctans (XIV)

0,260 g (0,001 Mol) 2-(2'-Piperidyl)-2-phenyläthylchlorid-hydrochlorid wurden mit 50 ml Dioxan und 2 ml n-NaOH in einem Meßkolben versetzt, mit Wasser auf 100 ml aufgefüllt, in zehn gleiche Teile geteilt und gleichzeitig in einen Thermostat von 65° eingetragen. Von Zeit zu Zeit wurden Proben entnommen, mit 5proz.  $HNO_3$  sauer gemacht und die Chloridkonzentrationen titrimetrisch nach *Volhard* bestimmt.

Tabelle 1. Die nach der Formel  $k = \frac{1}{t} \cdot \ln \frac{A_0}{A_0 - x}$  berechneten *k*-Werte

Minuten	20	30	40	50	60
<i>k</i>	0,049	0,052	0,051	0,053	0,048

Bestimmung der  $\Delta pK$ -Werte der Aminosäuren

Die Aminosäureepimeren wurden mit einem Radiometer PHH 22 mit Hilfe von Glas- und gesättigter Kalomelektrode gemessen. Die  $\Delta pK$ -Werte wurden aus Titrationskurven berechnet.

Wir fühlen uns Herrn Dr. Chem. Ing. *K. Thiele* für die Überlassung dieses Gebietes und für die anregende Diskussion, ferner Herrn Dr. *M. Beck* für die *pK*-Bestimmungen sehr zu Dank verpflichtet.

Wir danken für die Analysen Frau *L. Kornélia Láng* und *B. Gizella Bozóki*, für die wertvolle Mitwirkung Herrn *András Gajdacs*.