

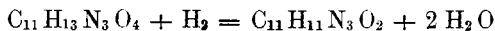
**122. L. Spiegel und H. Kaufmann:
Über die Reduktion des Dinitrophenyl-piperidins.**

[II. Mitteilung.]¹⁾

(Eingegangen am 26. Februar 1908; vorgetragen von Hrn. L. Spiegel
in der Sitzung am 9. Dezember 1907.)

Im vorigen Jahre hat der eine von uns gemeinsam mit Utermann²⁾ gezeigt, daß die schon von Lellmann und Geller³⁾ versuchte Reduktion des Dinitrophenylpiperidins unter geeigneten Vorichtsmaßregeln gelingt. Es wurden sowohl das Diaminophenylpiperidin als auch die beiden Monoamino-nitro-phenyl-Piperidine, hauptsächlich das 4-Nitro-2-amino-phenyl-Piperidin gewonnen. Das letztgenannte Produkt erschien zur Gewinnung weiterer Derivate von Amiuophenylpiperidinen besonders geeignet. Wir haben deshalb die Untersuchung weiter verfolgt und zunächst eine Verbesserung der Darstellungsmethode gesucht. Dabei kam uns die große Liberalität der Firma E. Merck zugute, die uns freundlichst ein Kilogramm reines Piperidin zur Verfügung stellte. Ein weiterer Vorteil bei der Gewinnung des als Ausgangsmaterial dienenden Dinitrophenyl-piperidins ergab sich durch die Beobachtung, daß es gelingt, das früher zur Bindung der abgespaltenen Salzsäure benötigte zweite Piperidinmolekül durch die äquivalente Menge Natriummethylat oder -äthylat zu ersetzen. Im übrigen sei vorweg bemerkt, daß durch einige Modifikationen in dem Verfahren der Reduktion mittels Zinnchlorür die Ausbeute noch etwas gesteigert und namentlich die Reinigung des Nitroaminokörpers erleichtert werden konnte, daß aber jene noch immer zu wünschen übrig läßt.

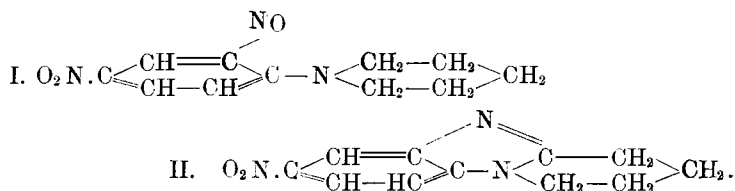
Als wir eine solche Reduktion genau nach den Angaben von Spiegel und Utermann wiederholten, zeigte sich, daß die dort schon erwähnte Emulsion, die stets beim Ausschütteln der alkalischen Lösung mit Äther auftrat und die damals durch Zufügung von etwas Alkohol beseitigt wurde, einen neuen, sowohl in Äther als in Wasser unlöslichen Körper enthielt, der leicht in nahezu farblosen Krystallen gewonnen werden kann. Es ist eine Base von der Zusammensetzung $C_{11}H_{11}N_3O_2$ (Schmp. 219—220°), also nach der Gleichung



¹⁾ Da Hr. Dr. Kaufmann durch Übergang in eine technische Stellung an der weiteren Mitarbeit verhindert ist, habe ich mich zur Bekanntgabe der bisher erzielten Ergebnisse entschlossen. Spiegel.

²⁾ Diese Berichte **39**, 2631 [1906]. ³⁾ Diese Berichte **21**, 2286 [1888].

entstanden. Für diese Zusammensetzung kommt wahrscheinlich die Konstitution II in Betracht, wobei als Zwischenprodukt 4-Nitro-2-nitroso-phenyl-Piperidin (I) angenommen werden kann.

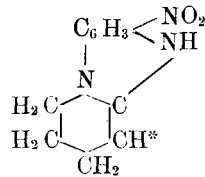


Eine solche Verbindung, die als Vereinigung eines Benzimidazols mit Piperidin erscheint, ist von erheblichem Interesse. Leider entsteht sie auf dem angegebenen Wege nur in sehr geringer Menge, und alle Versuche, diese Ausbeute durch Variation der Bedingungen, z. B. durch Anwendung stärkerer Salzsäure bei der Reduktion mit Zinnchlorür oder durch Einwirkung dieses Reduktionsmittels in alkoholischer Lösung bei Gegenwart von konzentrierter Schwefelsäure, zu steigern, schlagen fehl. Bei Anwendung von alkoholischem Schwefelammonium oder von Zink und Schwefelsäure entstand die Substanz überhaupt nicht. Dagegen gelang die Darstellung auf einem anderen Wege, der zugleich für die angenommene Konstitution und für das Auftreten des hypothetischen Nitrosokörpers als Zwischenprodukt spricht, nämlich durch Oxydation des 4-Nitro-2-amino-phenyl-Piperidins mittels Caroscher Säure. Der Nitrosokörper selbst konnte hierbei ebensowenig wie bei dem Zinnchlorür-Verfahren gefaßt werden. Auch gelang es nicht, das Dinitrophenyl-piperidin nach den üblichen Methoden in das entsprechende Hydroxylaminderivat und dieses in den gesuchten Nitrosokörper überzuführen.

Andere Versuche gingen dahin, zu einfacheren Vertretern der in der neuen Base vermuteten Körperklasse zu gelangen. Das nächstliegende war, die zu ihrer Darstellung führenden Reaktionen auf das *o*-Nitro- bzw. *o*-Amino-phenyl-Piperidin zu übertragen. Diese Versuche sind noch nicht abgeschlossen; doch konnte bisher weder bei der Reduktion des Nitrokörpers mit Zinnchlorür noch bei der Oxydation des Aminokörpers mit Caroscher Säure die entsprechende Verbindung erhalten werden. Versuche über das Verhalten des Piperidins zu einfachen Nitrosokörpern führten zu dem unerwarteten Resultate, daß jenes als Reduktionsmittel wirkt. So erzeugte es bei niedriger Temperatur (5°) aus Nitrosobenzol Azoxybenzol, beim Erwärmen im Wasserbade, besser im Schießrohr bei 100° Azobenzol.

Wenn wirklich in der Base $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$ ein Glyoxalinring vorhanden ist, so sollte er durch Einwirkung von Benzoylchlorid und

Kalilauge aufspaltbar sein¹⁾, wobei natürlich das *meso*-Kohlenstoffatom, da einem anderen Ringsystem zugehörig, nicht wie sonst abgespalten werden kann. In der Tat wurde hierbei eine Substanz erhalten, die nach Zusammensetzung ($C_{18}H_{17}N_3O_4$) und Eigenschaften sehr wohl das zu erwartende Benzoylaminonitrophenylpiperidon sein kann, daneben aber in größerer Menge ein Dibenzoylprodukt, dessen Zusammensetzung $C_{25}H_{19}N_3O_4$ aus der Konstitution des Ausgangsmaterials nicht ohne weiteres abzuleiten ist. Man könnte aber vielleicht annehmen, daß die Base $C_{11}H_{11}N_3O_2$ auch in der tautomeren Form.



zu reagieren vermag und daß in dieser sowohl der Wasserstoff der Iminogruppe als auch der des mit * bezeichneten Kohlenstoffatoms durch Benzoyl substituiert werden kann. Dieses Kohlenstoffatom entspricht ja dem der Methylgruppe in den μ -Methylbenzimidazolen, die sich nach den Untersuchungen von Bamberger²⁾ durch große Reaktionsfähigkeit auszeichnet. Die Untersuchung der bei der Spaltung dieser Benzoylderivate mit Säuren auftretenden Produkte muß hierüber Aufschluß geben.

Für das Dibenzoylprodukt ließ sich zeigen, daß hierbei, entsprechend der angenommenen Konstitution, eine Benzoylgruppe abgespalten wird und ein Körper von der Zusammensetzung $C_{18}H_{15}N_3O_3$ entsteht, der durch die Bildung eines Oxims den zu erwartenden Ketoncharakter betätigt. Im übrigen bereitet der anscheinend nicht sehr glatte Verlauf der Spaltung für die Isolierung der sonstigen Reaktionsprodukte in reinem Zustande Schwierigkeiten, die eine Wiederholung der Versuche mit größeren Substanzmengen erforderlich machen.

Experimenteller Teil.

Darstellung des Dinitrophenyl-piperidins.

Zu einer Lösung von 119 g Dinitrochlorbenzol in 450 ccm Alkohol wurden allmählich, so daß das Gemisch sich nicht über 45° erwärmte, 50 g Piperidin zugefügt. Dann wurde unter allmählicher Zugabe von 40 g Natriumäthylat in alkoholischer Lösung auf dem

¹⁾ Bamberger, Ann. d. Chem. **273**, 342.

²⁾ Bamberger und Berlé, Ann. d. Chem. **273**, 303; Bamberger und Wulz. diese Berichte **24**. 2052 [1891].

Wasserbade erhitzt, bis alles Dinitrochlorbenzol in Lösung gegangen war, und dann vom ausgeschiedenen Kochsalz heiß abfiltriert. Beim Erkalten krystallisierte das Dinitrophenyl-piperidin in schönen orange-farbenen, bläulich schimmernden Krystallen, nach der Krystallisations-temperatur von etwas verschiedenem Habitus, aus. Die Ausbeute betrug etwa 120 g, also über 80 % der theoretischen.

Partielle Reduktion des Dinitrophenyl-piperidins.

Auf Grund unserer neuen Versuche hat sich das folgende Verfahren als bisher bestes erwiesen: 50 g Dinitrophenyl-piperidin werden in 250 g Salzsäure von 1.19 spez. Gewicht gelöst, unter guter Kühlung allmählich mit einer Lösung von 150 g Zinnchlorür in der gleichen Salzsäure versetzt und das Gemisch einige Tage sich selbst überlassen. Danach ist der größte Teil des Monamins als Zinndoppelsalz auskrystallisiert. Dieses wird abfiltriert und unter guter Kühlung mit Natronlauge versetzt, bis alles Zinn in Lösung gegangen ist. Das Gemisch wird nun mehrmals mit Äther gut ausgeschüttelt, das in diesem wie in der alkalischen Lauge unlösliche Produkt A abfiltriert. Die gesammelten ätherischen Filtrate werden nach einander je zweimal mit 5-prozentiger Essigsäure und etwa 3.5-prozentiger Salzsäure geschüttelt, wobei alle Nebenprodukte außer unverändertem Dinitrophenylpiperidin entfernt werden. Dann wird die ätherische Lösung zur Beseitigung der Säure noch mit verdünntem Ammoniakwasser geschüttelt und über entwässertem Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Verjagen des Äthers hinterbleibt dann ein rotes, bald zur Krystallmasse erstarrendes Öl. Die Masse wird auf Ton abgepreßt, pulverisiert, in konzentrierter Schwefelsäure gelöst und in die zehnfache Menge Wasser eingetragen. Nach Abfiltrieren von dem hierbei ausgeschiedenen Dinitrophenyl-piperidin wird das Nitro-amino-phenyl-Piperidin mit Ammoniak gefällt und aus Ligroin umkrystallisiert.

Base $C_{11}H_{11}N_3O_2$.

Das oben mit A bezeichnete Produkt wird mit Äther gewaschen und auf Ton abgepreßt, dann in verdünnter Essigsäure gelöst und mit Tierkohle gekocht. Aus der filtrierten Lösung wird die Base durch Ammoniak gefällt und aus Benzol oder Alkohol umkrystallisiert. Sie ist dann fast farblos, schmilzt bei 219—220°, ist nahezu unlöslich in Äther, Aceton und Ligroin, schwer löslich in Alkohol und Benzol.

0.1802 g Sbst.: 0.4045 g CO_2 , 0.0816 g H_2O . — 0.2028 g Sbst.: 0.4553 g CO_2 , 0.0898 g H_2O . — 0.1133 g Sbst.: 18.6 ccm N (18°, 770 mm). — 0.1180 g Sbst.: 19.8 ccm N (18°, 750 mm).

$C_{11}H_{11}N_3O_2$. Ber. C 60.77, H 5.10, N 19.39.
Gef. » 61.22, 61.23, » 5.06, 4.95, » 19.22, 19.13.

Für das nach unserer Annahme dieser Base zugrunde liegende tricyclische System möchten wir die Bezeichnung »Benzimidazoperidin« in Vorschlag bringen. Die hier erhaltene Base wäre dann, indem wir das mit dem Piperidin-Stickstoff verbundene Kohlenstoffatom des Benzolkerns als 1 bezeichnen, *Bz*-4-Nitro-benzimidazoperidin zu benennen.

Die Base liefert ein prachtvoll krystallisierendes Chlorhydrat. Man kann dieses erhalten, indem man die alkoholische Lösung der Base mit Salzsäure und etwas Äther vermischt. Aber schon, wenn man die Base mit der berechneten Menge Normalsalzsäure versetzt, scheiden sich aus der zunächst entstehenden Lösung alsbald Krystalle ab; bringt man sie durch Erwärmen in Lösung, so scheidet diese beim Erkalten große, stufenförmige Krystalle ab.

Oxydation des Nitro-amino-phenyl-Piperidins durch Carosche Säure.

2 g 4-Nitro-2-aminophenylpiperidin wurden in konzentrierter Schwefelsäure gelöst und mit einer erkalteten Mischung von 15 ccm konzentrierter Schwefelsäure und 5 ccm Merckschem Wasserstoff-superoxyd¹⁾ unter Kühlung versetzt. Nach etwa 20-stündigem Stehen wurde das Gemisch in Wasser gegossen, die Lösung durch Ammoniak alkalisch gemacht und durch Äther von unverändertem Ausgangsmaterial befreit. Der verbleibende Niederschlag wurde aus Benzol umkrystallisiert. Er zeigte sich in Aussehen und Schmelzpunkt identisch mit dem oben beschriebenen Nitro-benzimidazoperidin. Unter den angegebenen Bedingungen wurde von diesem Körper 1 g erhalten.

Aus *o*-Aminophenylpiperidin wurde auf gleiche Weise bisher nur Nitrophenylpiperidin erhalten.

Benzoylierung der Base $C_{11}H_{11}N_3O_2$.

2 g der Base wurden in einer Reibschale mit 30 ccm 15-prozentiger Kalilauge und 10 g Benzoylchlorid verrieben. Die anfangs schmierige Masse erstarrte dabei allmählich, während die Kalilauge eine rote Färbung annahm. Mit dem Zusatze von Benzoylchlorid und Kalilauge

¹⁾ Arbeitet man statt mit Merckschem Wasserstoffsuperoxyd mit verdünnterem, so entsteht daneben ein Aminoxyd, feine, orangebraune Nadelchen (aus verdünntem Alkohol) vom Schmp. 145°, das schon beim Mischen mit kalter konzentrierter Schwefelsäure, vollständiger bei gelindem Erwärmen dieser Mischung, unter Sauerstoffentwicklung in Nitroaminophenylpiperidin zurückverwandelt wird.

wurde solange fortgefahren, als noch intensive Färbung der Flüssigkeit eintrat. Dann wurde die alkalische Lösung abfiltriert und in sie Kohlensäure eingeleitet. Es schied sich eine fast farblose Substanz (0.7 g) aus, die aus Benzol in feinen Nadeln vom Schmp. 196° krystallisiert.

0.1250 g Sbst.: 0.2940 g CO₂, 0.0580 g H₂O. — 0.1286 g Sbst.: 13.7 ccm N (15°, 770 mm).

C₁₈H₁₇N₃O₄. Ber. C 63.67, H 5.05, N 12.42.
Gef. » 64.14, » 5.19, » 12.65.

Dieser Körper ist danach als 4-Nitro-2-benzoylamino-N-phenyl-piperidon anzusprechen. Hiermit in Einklang steht die Löslichkeit in Alkali und die sehr wenig ausgesprochene Basizität. Die Substanz löst sich nur in konzentrierten Mineralsäuren, nicht in verdünnten oder in Essigsäure.

In der Hauptmenge (Rohausbeute 3 g) entsteht ein Dibenzoylprodukt, das sich in dem ungelösten Rückstande befindet. Dieser wurde zur Entfernung unveränderten Ausgangsmaterials mit verdünnter Essigsäure verrieben, abfiltriert, längere Zeit mit Alkohol in der Kälte digeriert (wobei eigentümlicherweise der vorher völlig verschwundene Geruch von Benzoylchlorid wieder auftrat), dann nach Filtration auf Ton abgepreßt. Aus der Lösung in heißem Benzol krystallisierte dann das neue Produkt nach Zusatz von Ligroin bis zur beginnenden Trübung in derben Krystallen von schwach gelbgrüner Farbe, unscharf bei 188° schmelzend.

0.1638 g Sbst.: 0.4232 g CO₂, 0.0655 H₂O. — 0.1907 g Sbst.: 0.4946 g CO₂, 0.0809 g H₂O. — 0.1538 g Sbst.: 13.2 ccm N (15°, 756 mm).

C₂₅H₁₉N₃O₄. Ber. C 70.54, H 4.50, N 9.90.
Gef. » 70.46, 70.73, » 4.47, 4.75, » 9.99.

Diese Substanz erscheint sonach als Dibenzoyl-nitro-benzimidazoperidin.

Spaltung des vermutlichen Nitro-benzoylamino-phenyl-Piperidons.

3 g Substanz wurden mit 30 ccm Salzsäure von 1.124 spez. Gewicht im Einschmelzrohr 8 Stunden auf 120—130° erhitzt. Nach dem Erkalten fand sich eine von leicht als Benzoesäure zu erweisenden Krystallen durchsetzte farblose Flüssigkeit. Aus dem mit Wasser verdünnten Filtrat wurde durch Fällung mit Ammoniumacetat ein Niederschlag erhalten, der sich nur teilweise in Äther löste. Der ungelöste Teil (1.3 g) erwies sich als unveränderte Benzoylverbindung. Die ätherische Lösung hinterließ, über Natriumsulfat getrocknet, beim Verdunsten des Lösungsmittels eine Krystallmasse, die wegen ihrer

geringen Menge bisher nicht näher untersucht wurde. Das Gleiche gilt von einem in dem essigsäuren Filtrat bei Zusatz von Ammoniak entstehenden, feinen, weißen Niederschlag.

Spaltung des vermutlichen Dibenzoyl-nitro-benzimidazo-
peridins.

5 g Substanz wurden mit etwa 40 ccm Salzsäure vom spez. Gewicht 1.124 im Einschmelzrohr 8 Stunden auf 120--130° erhitzt. Nach dem Erkalten zeigte sich die Flüssigkeit mit einer Krystallmasse durchsetzt, in der schon äußerlich zwei verschiedene Körper erkannt werden konnten. Der eine, farblose lange Nadeln, der durch Digestion mit verdünntem Ammoniak herausgelöst werden konnte, erwies sich als Benzoesäure. Der andere, ein rotgelbes Krystallpulver, wurde nach der Behandlung mit Ammoniak auf Ton abgepreßt und aus Benzol umkrystallisiert. Er wurde so in feinen Nadeln vom Schmp. 178° gewonnen.

0.1641 g Sbst.: 0.4022 g CO₂, 0.0680 g H₂O. — 0.1228 g Sbst.: 13.7 ccm N (13°, 754 ccm).

C₁₈H₁₅N₃O₃. Ber. C 67.24, H 4.70, N 13.11.
Gef. » 66.85, » 4.64, » 13.07.

Oxim. 1 g der Substanz wurde in etwa 50 ccm Alkohol suspendiert und mit 2 g Hydroxylaminchlorhydrat versetzt. In diese Lösung wurde tropfenweise 25-prozentige Natronlauge gegeben, bis die dabei auftretende Rotfärbung nicht mehr verschwand. Der sich hierdurch kundgebende geringe Überschuß von Natriumhydrat wurde durch Zugabe einer kleinen Menge Hydroxylaminsalz beseitigt und die vom ausgeschiedenen Kochsalz abfiltrierte Lösung am Rückflußkühler gekocht. Beim Erkalten krystallisierte das Oxim in hellgelben Nadeln aus; eine kleine Menge konnte noch aus dem alkoholischen Filtrat durch Zusatz von Wasser erhalten werden. Die Substanz schmilzt bei 226°.

0.1532 g Sbst.: 21.9 ccm N (14°, 762 mm).

C₁₈H₁₆N₄O₃. Ber. N 16.70. Gef. N 16.8.

Berlin, Chemische Abteilung des Pharmakologischen Instituts.