

119. H. Nienburg: 3-Amino-piperidin.

[Aus d. Biolog. Laborat. d. I.-G. Farbenindustrie A.-G., Ludwigshafen a. Rhein, Werk Oppau.]

(Eingegangen am 19. Februar 1937.)

Während die drei Mono-amino-pyridine gut zugänglich und in ihren Reaktionen vielfach bearbeitet worden sind, ist die Literatur über die entsprechenden Amino-piperidine noch unzureichend und widerspruchsvoll. Als erstes Amino-piperidin wurde in einer Dissertation¹⁾ ein 2-Amino-piperidin beschrieben, das als Nebenprodukt bei der Ladenburg-Reduktion des Trimethylencyanids neben Cadaverin und Piperidin entstand, für das aber kein eindeutiger Strukturbeweis geliefert werden konnte. Emmert und Dorn²⁾ stellten das γ -Isomere durch Reduktion des 4-Amino-pyridins mit Natrium und Alkohol in etwa 40-proz. Ausbeute dar, wobei aber gleichzeitig durch Abspaltung der Aminogruppe beträchtliche Mengen Piperidin und Ammoniak entstanden. Nachdem Marckwald³⁾ schon früher das 2-Amino-piperidin auf dem gleichen Wege aus dem Pyridin-Derivat vergeblich zu erhalten gesucht hatte, beschrieben Tschitschibabin und Gertschuck⁴⁾ vor einigen Jahren die 2- und 3-Amino-piperidine. Sie benutzten gleichfalls die Ladenburgsche Methode, wobei ihnen als Ausgangsmaterial das 2,5-Diamino- und das 2-Amino-pyridin dienten. Die Reduktion des 2,5-Diaminopyridins führte in 30-proz. Ausbeute zu einer Base von der Zusammensetzung eines Amino-piperidins, das ohne Strukturbeweis als 3-Amino-piperidin beschrieben wurde, wobei also neben der Reduktion eine Abspaltung der α -ständigen Aminogruppe angenommen wurde. Die gleiche Methode führte beim 2-Amino-pyridin in sehr geringer Ausbeute zu einem Basengemisch, aus dem man durch fraktionierte Fällung mit Pikrinsäure und oftmaliges Umkrystallisieren eine Verbindung von der Zusammensetzung eines Amino-piperidin-dipikrates isolierte, das als Salz des 2-Amino-piperidins angesprochen wurde, d. h. in diesem Falle sollte im Gegensatz zum 2,5-Diamino-pyridin die NH_2 -Gruppe in 2-Stellung erhalten geblieben sein. Der Schmelzpunkt dieses Pikrates (214°) deckt sich nicht mit dem in der genannten Dissertation angegebenen (230—233°, Zers. bei 234—237°).

Gegenüber diesen Ergebnissen der Reduktion nach Ladenburg führt die katalytische Hydrierung der drei isomeren Amino-pyridine zu bemerkenswert anderen Ergebnissen. Grave⁵⁾ stellte am 2-Amino-pyridin beim Arbeiten mit Platin in saurer wässriger und alkoholischer Lösung die Aufnahme von nur 4 Atomen Wasserstoff fest und die quantitative Bildung eines einbasischen Tetrahydro-2-amino-pyridins. Versuchte man die Reduktionsbedingungen durch Verwendung von Platinoxid zu verschärfen, so trat unter Aufnahme weiterer 4 Atome Wasserstoff eine Spaltung in Piperidin und Ammoniak ein, das 2-Amino-piperidin war nicht zu erhalten. Die Tetrahydro-Verbindung war in alkalischer Lösung leicht zum α -Piperidon hydrolysierbar. Diese beiden Befunde stützen aufs beste die Tautomerie-Annahme für das 2-Amino-pyridin, wonach diese Verbindung in saurer Lösung als Imino-pyridin-dihydrid vorliegen kann, wofür auch ihr Verhalten beim Alkylieren und manchen Ringschlußreaktionen spricht.

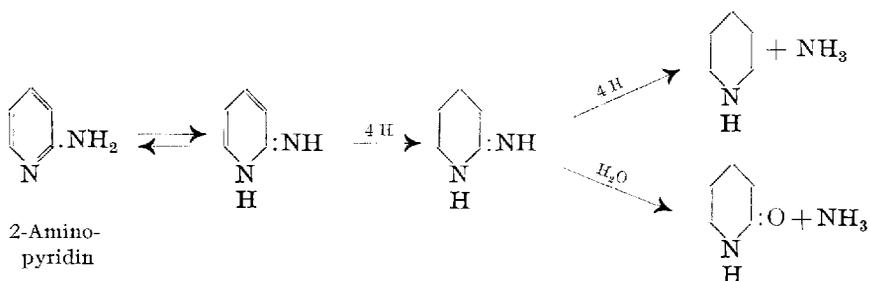
¹⁾ Levy, Dissertat. Erlangen 1893.

²⁾ B. **48**, 691 [1915].

³⁾ B. **27**, 1330 [1894].

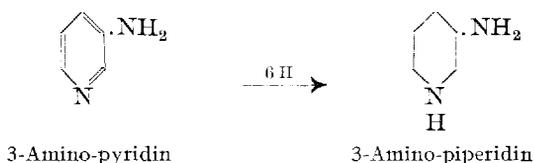
⁴⁾ B. **63**, 1153 [1930].

⁵⁾ Journ. Amer. chem. Soc. **46**, 1462 [1924].



Grave hielt auf Grund dieser Feststellungen die Existenzfähigkeit eines 2-Amino-piperidins für sehr zweifelhaft und seine Darstellung durch alkalische Reduktion für unmöglich. Die Angaben von Levy und Tschitschibabin (l. c.) können aus den genannten Gründen nicht als Gegenbeweis gelten. Das 2-Amino-piperidin muß also als noch nicht sicher dargestellt angesehen werden.

Wir untersuchten die katalytische Reduktion des 3-Amino-pyridins in salzsaurer Lösung mit Platinoxid als Katalysator. Dabei bricht die glatte Wasserstoff-Aufnahme scharf mit 6 Atomen ab, wobei quantitativ das Dichlorhydrat des 3-Amino-piperidins gebildet wird. Das 3-Amino-pyridin erweist sich also auch bei der katalytischen Hydrierung im Gegensatz zum α -Isomeren als echtes Anilin-Analogon der Pyridinreihe. Es kann keine tautomeren Formen bilden.



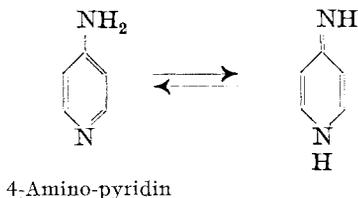
Das von uns dargestellte 3-Amino-piperidin unterscheidet sich wesentlich von dem Präparat Tschitschibabins. Im Gegensatz zu diesem ist die freie Base fest und schmilzt bei 55—57°, das Dichlorhydrat ist nur mäßig hygroskopisch, und das Dipikrat zersetzt sich höher (258°) als nach den Angaben des russischen Forschers (Schmp. 226°). Die Darstellung aus 3-Amino-pyridin durch Aufnahme von 3 Mol. Wasserstoff und die Feststellung, daß nur ein Stickstoffatom nach van Slyke bestimmbar, also primär ist, beweisen eindeutig die Konstitution unserer Verbindung. Demgegenüber kann das Präparat von Tschitschibabin nicht einheitlich gewesen sein, da in diesem Falle Ausgangsmaterial und Methode keine Beweiskraft haben.

Während 2- und 3-Amino-pyridin in eindeutiger Weise katalytisch reduzierbar sind, konnte Orthner⁶⁾ beim 4-Amino-pyridin bei Verwendung von Platin nur eine träge, bald zum Stillstand kommende Wasserstoff-Aufnahme feststellen; Platinoxid wurde nicht geprüft. Diese Beobachtung dürfte kaum endgültig sein, da auch das 4-Oxy-pyridin von Ruzika u. Fornasir⁷⁾ unter milden Bedingungen katalytisch nicht reduziert werden

⁶⁾ A. 456, 246 [1927].

⁷⁾ Helv. chim. Acta 3, 807 [1920].

konnte, während Emmert⁸⁾ unter energischeren Bedingungen zum 4-Oxy-piperidin gelangte, das identisch war mit der durch Reduktion nach Ladenburg erhaltenen Verbindung. Bei der katalytischen Hydrierung des 4-Amino-pyridins wäre es interessant, festzustellen, ob in Analogie zum 2-Amino-pyridin die nach der tautomeren Formel des 4-Amino-pyridins zu erwartende Tetrahydro-Verbindung isolierbar ist.



Beschreibung der Versuche.

3-Amino-piperidin-dihydrochlorid: 30 g 3-Amino-pyridin, gelöst in 130 ccm Methanol, wurden in eine Schüttelbirne gegeben, die eine Lösung von 24.3 g gasförmiger Salzsäure (2 Mol.) in 500 ccm Methanol enthielt. Als Katalysator wurden 2 g Platinoxid verwendet. Nach 14 Stdn. kam die Hydrierung zum Stillstand; es wurden 23.6 l Wasserstoff aufgenommen, während sich für 3 Mol. 23.8 l berechnen. Nach dem Abdampfen bei 40° im Vak. hinterließ das Filtrat ein derbes Krystallisat des 3-Amino-piperidin-dihydrochlorids, das mit einem Gemisch aus Alkohol und Äther abgesaugt wurde. Ausb. 48—50 g; aus der Mutterlauge kann noch eine zweite Fraktion gewonnen werden. Das Salz ist spielend löslich in Wasser, gut in Methanol, schwer in Äthanol und unlöslich in Äther. Es kann aus Methanol unter Zusatz von Äthanol oder Äther leicht in schönen Nadeln gewonnen werden, die von 180° an langsam sintern und bei 225° zusammenfließen. Es ist nur wenig hygroskopisch und gibt mit Neßler-Reagens eine rein weiße Fällung. Die wäßrige Lösung reagiert schwach lackmus-sauer und ist im Gegensatz zur Lösung des 3-Amino-pyridin-dichlorhydrates gegen Permanganat bei Zimmertemperatur beständig.

6.405, 5.940 mg Sbst.: 8.020, 7.480 mg CO₂, 4.665, 4.405 mg H₂O. — 7.81, 7.58 mg Sbst.: 1.115, 1.08 ccm N (23°, 760 mm). — 4.4345 mg Sbst.: 0.354 ccm N (22°, 769 mm) (van Slyke). — 0.0359, 0.0400 g Sbst.: 4.15, 4.65 ccm $\frac{1}{10}$ -n. AgNO₃.

C₅H₁₂N₂, 2 HCl (173.04).

Ber. C 34.67, H 8.27, N 16.18, Amino-N 8.09, Cl 41.0.

Gef. „ 34.15, 34.34, „ 8.15, 8.30, „ 16.12, 15.95, „ 9.11, „ 41.0, 41.2.

Das Dipikrat des 3-Amino-piperidins ist schwer löslich in Wasser und krystallisiert daraus in gelben Nadeln; es zersetzt sich bei 258°.

5.040 mg Sbst.: 0.934 ccm N (28°, 756 mm).

C₅H₁₂N₂, (C₆H₃O₇N₂)₂ (558.20). Ber. N 20.06. Gef. N 20.47.

Das Platinsalz krystallisiert aus siedendem Wasser in orangefarbenen Würfeln.

0.0408 g Sbst.: 0.0156 g Pt.

C₅H₁₂N₂, H₂PtCl₆ (510.10). Ber. Pt 38.27. Gef. Pt 38.23.

⁸⁾ Dtsch. Reichs-Pat. 292456.

3-Amino-piperidin: Zur Darstellung der freien Base wurden 20 g des Dihydrochlorids in 100 ccm Methanol gelöst und die Lösung von 5.3 g Natrium (2 Atome) in etwa 70 ccm Alkohol eingegossen. Vom ausgefallenen Kochsalz wurde abgeschleudert und die alkohol. Lösung im Vak. abgedampft. Die zurückgebliebene Base siedete bei 68°/17 mm und erstarrte beim Abkühlen zu einer farblosen Krystallmasse. Ausb. 9 g. Das 3-Amino-piperidin schmilzt bei 55—57° und siedet unter normalem Druck bei 168—170°. Die Base ist sehr hygroskopisch, sie löst sich unter Erwärmen spielend in Wasser, ist sehr gut löslich in Alkohol, nur mäßig in Äther, Essigester und Chloroform. Ihr Geruch ist schwach ammoniakalisch und erinnert an Prolin.

Dibenzoyl - 3 - amino - piperidin: 10 g 3 - Amino - piperidin-dihydrochlorid (1 Mol.) wurden in 100 ccm Wasser gelöst und nach Zugabe von 120 ccm 10-proz. Natronlauge (5 Mol.) mit 24 g Benzoylchlorid (3 Mol.) bei Eiskühlung behandelt. Das in größeren Brocken ausfallende Umsetzungsprodukt wurde in der Lösung zerdrückt und noch 40 Min. weiter geschüttelt. Man saugte ab und wusch mit Wasser chlorfrei. Das Dibenzoyl-3-amino-piperidin wurde aus wäßr. Alkohol umkrystallisiert; Ausb. 16 g; Schmp. 197°. Die Verbindung ist unlöslich in Wasser, mäßig löslich in Alkohol, gut in Chloroform.

7.910, 8.160 mg Sbst.: 21.340, 21.960 mg CO₂, 4.530, 4.650 mg H₂O. — 8.460, 8.600 mg Sbst.: 0.72, 0.73 ccm N (29°, 758 mm; 28°, 758 mm).

C₁₉H₂₀O₂N₂ (308.16). Ber. C 73.99, H 6.54, N 9.09.
Gef. „ 73.58, 73.39, „ 6.41, 6.38, „ 9.37, 9.38.

Dicarbaminyl-3-amino-piperidin: 13 g 3-Amino-piperidin-dichlorhydrat (1 Mol.) wurden mit 14.7 g Kaliumacetat (2 Mol.) in 50 ccm Wasser gelöst und unter Eiskühlung die Lösung von 12.2 g Kaliumcyanat (2 Mol.) in 20 ccm Wasser eingetropt. Nach 12-stdg. Stehenlassen machte man mit etwas verd. Essigsäure lackmus-neutral, wobei beim Anreiben das Kondensationsprodukt ausfiel. Man saugte ab und wusch mit wäßr. Aceton. Das Dicarbaminyl-3-amino-piperidin ist gut löslich in Wasser, mäßig in Alkohol, schwer in Aceton. Es wurde aus wäßr. Alkohol umkrystallisiert. Ausbeute 11 g; Schmp. 213° (Zers.).

8.270, 7.355 mg Sbst.: 13.770, 12.230 mg CO₂, 5.590, 5.120 mg H₂O. — 5.720, 4.910 mg Sbst.: 1.46, 1.34 ccm N (24°, 752 mm).

C₇H₁₄O₂N₄ (186.11). Ber. C 45.13, H 7.58, N 30.08,
Gef. „ 45.41, 45.35, „ 7.56, 7.73, „ 30.38, 30.35.