

mation möglich war, ist das begreiflich. Die Dichte, nach der Schwebemethode bestimmt, liegt zwischen 1.06—1.08 (für das natürliche Produkt wurde etwa 1.07 angegeben).

1.516 mg Sbst.: 4.89 mg CO<sub>2</sub>, 1.66 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>10</sub>H<sub>16</sub> (136.13). Ber. C 88.15, H 11.85. Gef. C 87.97, H 12.25<sup>11)</sup>.

Beim Kochen mit einer Permanganatlösung ist das synthetische Produkt ebenso wie das natürliche beständig.

Die Decarboxylierung der Adamantan-dicarbonsäure-(1.3) verläuft ebenso schwer wie die Decarboxylierung anderer hydroaromatischer Säuren. Wir befassen uns deswegen mit Versuchen, die Carboxyle in dieser Säure auf anderem Wege zu entfernen. Ebenso beabsichtigen wir, einen direkten Vergleich des synthetischen und natürlichen Kohlenwasserstoffs, sobald uns die Verhältnisse erlauben, zu dem natürlichen Stoff zu gelangen, durchzuführen.

## 222. Eugen Cerkovnikov und Vlado Prelog: Über eine neue Reihe von spasmolytischen Verbindungen. Die substituierten 4-Aminopiperidine, I. Mitteilung.

[Aus d. Wissenschaftl. Laborat. d. Kaštel A.-G. u. d. Institut für Organ. Chemie d. Techn. Fakultät, Universität Zagreb, Kroatien.]

(Eingegangen am 5. August 1941.)

Es sind in neuerer Zeit mehrere Amine mit papaverin- und atropin-ähnlichen spasmolytischen Eigenschaften dargestellt und untersucht worden<sup>1)</sup>. In dieser und den folgenden Arbeiten beschreiben wir die Darstellung einer neuen Gruppe solcher Verbindungen, der substituierten 4-Aminopiperidine (I)<sup>2)</sup>, von welchen sich einige als kräftige Spasmolytica erwiesen haben.

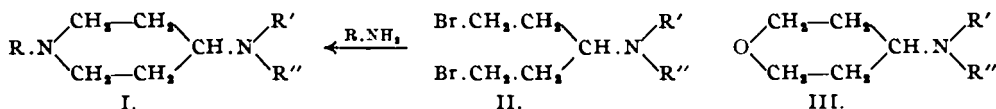
Von den möglichen Darstellungsweisen der substituierten 4-Aminopiperidine wählten wir als erste die Reaktion der 1.5-Dibrom-3-amino-pentane, von der allgemeinen Formel II, mit primären Aminen. Diese Reaktion erlaubte uns einerseits die Veränderung des angewandten primären Amins, andererseits kamen auch in der Amino-Gruppe substituierte 1.5-Dibrom-3-amino-pentane zur Anwendung. Da die Kondensation mit den primären aliphatischen, alicyclischen, aromatischen oder auch heterocyclischen<sup>3)</sup> Aminen durchgeführt werden konnte, ermöglichte sie den Einfluß verschiedenster Substituenten auf die pharmakologische Wirkung zu verfolgen.

<sup>11)</sup> Für die Ausführung der Mikroanalyse, welche wegen der Flüchtigkeit der Substanz mit gewissen Schwierigkeiten verknüpft war, danken wir Frl. Dipl. phil. A. Solter.

<sup>1)</sup> Blicke u. Mitarbb., Journ. Amer. chem. Soc. **61**, 91, 93, 771, 774 [1939]; Buth, Külz u. Rosenmund, B. **72**, 19 [1939]. Im Handel befindet sich „Octin“ der Knoll A.-G.

<sup>2)</sup> Es sind schon mehrere Piperidin-Derivate mit spasmolytischen Eigenschaften beschrieben worden: Schaumann, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmakol. **196**, 109 [1940]. Das „Dolantin“ der I. G. Farbenindustrie A.-G. ist 1-Methyl-4-phenyl-piperidin-carbonsäure-(4)-äthylester.

<sup>3)</sup> S. nachstehende Mitteilung B. **74**, 1658 [1941].



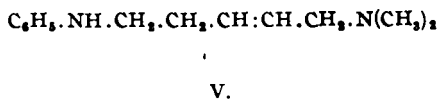
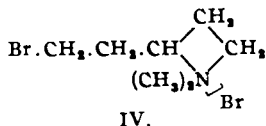
Es wurden folgende Verbindungen dargestellt:

- 1) 4-Dimethylamino-1-*n*-butyl-piperidin,
- 2) 4-Dimethylamino-1-isobutyl-piperidin,
- 3) 4-Dimethylamino-1-*n*-heptyl-piperidin,
- 4) 4-Dimethylamino-1-cyclohexyl-piperidin,
- 5) 4-Amino-1-phenyl-piperidin,
- 6) 4-Methylamino-1-phenyl-piperidin,
- 7) 4-Dimethylamino-1-phenyl-piperidin,
- 8) 4-Dimethylamino-1-*o*-tolyl-piperidin,
- 9) 4-Dimethylamino-1-*m*-tolyl-piperidin,
- 10) 4-Dimethylamino-1-*p*-tolyl-piperidin,
- 11) 4-Dimethylamino-1- $\alpha$ -naphthyl-piperidin,
- 12) 4-Dimethylamino-1-benzyl-piperidin,
- 13) 4-Dimethylamino-1- $[\beta$ -phenyl-äthyl]-piperidin,
- 14) 4-Dimethylamino-1- $[p$ -oxy-phenyl]-piperidin,
- 15) 4-Dimethylamino-1- $[p$ -methoxy-phenyl]-piperidin,
- 16) 4-Dimethylamino-1- $[p$ -äthoxy-phenyl]-piperidin,
- 17) 4-Dimethylamino-1- $[p$ -dimethylamino-phenyl]-piperidin.

Über eingehende pharmakologische Untersuchungen wird von Dr. P. Stern an einem anderen Orte berichtet. Der Vergleich der spasmolytischen Eigenschaften führte zu dem Ergebnis, daß sich insbesondere die Verbindungen 3) und 7) durch starke spasmolytische Eigenschaften auszeichnen, die in manchen Punkten Papaverin übertreffen.

Die Ausgangsstoffe für unsere Untersuchungen, die Salze der 1.5-Dibrom-3-amino-pentane (II), wurden durch Einwirkung von rauchender Bromwasserstoffsäure auf entsprechende 4-Amino-tetrahydro-pyrane (III)<sup>4)</sup> leicht erhalten.

Obwohl die Konstitution der von uns dargestellten 4-Amino-piperidine durch die Darstellungsweise gegeben schien, war sie aus folgenden Gründen nicht gesichert. Die Kondensation mit den primären Aminen wurde anfangs immer mit Hydrobromiden der 1.5-Dibrom-3-amino-pentane durchgeführt. Wir versuchten dann aus dem 1.5-Dibrom-3-dimethylamino-pentan-hydrobromid die freie Base unter schonenden Bedingungen darzustellen, um auch mit ihr die Kondensationsreaktion zu versuchen. Statt der freien Base erhielten wir aber ein isomeres Produkt, welches ein Br-Atom in ionisierter Form enthielt und welchem zweifelsohne die Konstitution eines quartären Ammoniumsalzes von der Formel IV zukommt. Diese Verbindung gab mit Anilin ein Produkt, welches mit der früher aus Anilin und 1.5-Dibrom-3-dimethylamino-pentan-hydrobromid erhaltenen Verbindung identisch war und dem nach der neuen Darstellungsweise auch andere Konstitutionsformeln als I, z. B. die offene ungesättigte Formel V, zugesprochen werden konnten.



<sup>4)</sup> Prelog, Cerkovnikov u. Ustricev, A. 535, 44 [1938].

Diese neuen Formulierungsmöglichkeiten wurden durch die Darstellung einiger aromatischer 4-Amino-piperidine auf dem in der nächsten Mitteilung beschriebenen Wege ausgeschlossen. Außerdem wurde die katalytische Hydrierung des 4-Dimethylamino-1-phenyl-piperidins durchgeführt. Es entstand dabei unter Absorption von  $3\text{H}_2$  ein Produkt, welches mit der Verbindung 4 aus Cyclohexylamin und 1.5-Dibrom-3-dimethylamino-pentanhydrobromid identisch war. Eine isolierte Doppelbindung konnten wir nicht nachweisen. Eine Erklärung dafür, daß aus einem quartären Ammoniumsalz von der Formel IV ein 4-Amino-piperidin-Derivat I entsteht, geben die Untersuchungen von Mannich und Baumgarten<sup>5)</sup> über die thermische Spaltung der quartären Ammoniumsalze mit Trimethylenimin-Ring. Nach Mannich und Baumgarten stehen die cyclischen quartären Trimethylenimin-chloride in einem temperaturabhängigen Gleichgewicht mit den acyclischen tertiären Chlorbasen. Ein ähnliches Verhalten des quartären Ammoniumbromides IV erklärt die Bildung des 4-Amino-piperidin-Derivates.

Für das 4-Amino-1-phenyl-piperidin wurde der Konstitutionsbeweis auch dadurch erbracht, daß es mit dem Produkt, welches aus 1-Phenylpiperidin-carbonsäure-(4)<sup>6)</sup> nach Curtius-Schmidt dargestellt wurde, identisch war.

### Beschreibung der Versuche.

#### 4-Amino-1-phenyl-piperidin.

3.1 g 1.5-Dibrom-3-amino-pentan-hydrobromid<sup>4)</sup> wurden 7 Stdn. mit 6.2 g Anilin in 12 ccm absol. Alkohol im Bombenrohr auf  $130\text{--}140^\circ$  erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde stark alkalisiert und das überschüssige Anilin mit Wasserdampf entfernt. Die zurückgebliebene wäbr. Lösung wurde mit Natriumchlorid gesättigt und mit Äther ausgezogen. Die mit Kaliumcarbonat getrockneten Ätherauszüge wurden destilliert. Das Produkt bildete ein farbloses, geruchloses Öl vom Sdp.,  $125\text{--}127^\circ$ , welches gleich kristallinisch erstarrte. Ausb. 0.75 g (45% d. Th.).

Das Dihydrochlorid wurde durch Abdampfen der Base mit überschüssiger Salzsäure erhalten. Weiße Stäbchen aus absol. Alkohol-Äther, Schmp.  $264\text{--}265^\circ$ .

21.154 mg Sbst.: 41.0 mg  $\text{CO}_2$ , 14.3 mg  $\text{H}_2\text{O}$ . — 5.118 mg Sbst.: 0.495 ccm  $\text{N}_2$  ( $20^\circ$ , 762 mm).

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{Cl}_2$  (212.6). Ber. C 53.00, H 7.28, N 11.24. Gef. C 52.86, H 7.56, N 11.30.

Dipikrat: Lange gelbe Nadeln, Schmp.  $201\text{--}202^\circ$ .

24.574 mg Sbst.: 39.4 mg  $\text{CO}_2$ , 7.9 mg  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_2$  (634.18). Ber. C 43.52, H 3.50. Gef. C 43.73, H 3.60.

Dasselbe Produkt wurde nach Curtius-Schmidt-Oesterlin aus 1-Phenyl-piperidin-carbonsäure-(4)<sup>6)</sup> gewonnen. 2.25 g Säure wurden in 5.5 ccm konz. Schwefelsäure gelöst, mit 20 ccm Chloroform überschichtet und mit 1.5 g Natriumazid in kleinen Anteilen bei  $50^\circ$  versetzt. Die Base wurde auf übliche Weise isoliert und in das Dihydrochlorid vom Schmp.  $264\text{--}265^\circ$  übergeführt. Ausb. 1.04 g (45% d. Th.).

7.515 mg Sbst.: 0.725 ccm  $\text{N}_2$  ( $21^\circ$ , 758 mm).

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{Cl}_2$  (212.6). Ber. N 11.24. Gef. N 11.17.

<sup>5)</sup> B. 70, 210 [1937].

<sup>6)</sup> Coll. Trav. chim. Tchecoslovaquie 6, 225 [1934].

4-*p*-Toluolsulfamido-tetrahydropyran.

Aus 4-Amino-tetrahydropyran auf übliche Weise dargestellt und aus absol. Alkohol umkrystallisiert, Schmp. 133—134°.

5.376 mg Sbst.: 0.251 ccm N<sub>2</sub> (23.5°, 753 mm).

C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>NS (255.2). Ber. N 5.49. Gef. N 5.33.

4-[*N*-Methyl-*p*-toluolsulfamido]-tetrahydropyran.

5.4 g 4-*p*-Toluolsulfamido-tetrahydropyran wurden in 15 ccm 10-proz. alkohol. Kalilauge gelöst und 10 Stdn. unter Rückfluß mit 6.1 g Methyljodid gekocht. Das Lösungsmittel wurde aus dem Wasserbade abdestilliert und der Rückstand in Benzol aufgenommen. Die Benzollösung wurde mit 6-proz. Natronlauge ausgezogen und das Benzol abdestilliert. Das zurückgebliebene Produkt (4.9 g d. i. 86% d. Th.) wurde aus Alkohol umkrystallisiert, Schmp. 105—106°.

6.406 mg Sbst.: 0.291 ccm N<sub>2</sub> (21.5°, 758 mm).

C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>NS (269.2). Ber. N 5.20. Gef. N 5.25.

## 4-Benzylidenamino-tetrahydropyran.

10.1 g 4-Amino-tetrahydropyran, 10.6 g Benzaldehyd und 25 ccm Alkohol wurden 30 Min. unter Rückfluß gekocht, der Alkohol wurde aus dem Wasserbade abdestilliert und der Rückstand im Vak. fraktioniert. Ausb. 17.2 g (91% d. Th.), Sdp.<sub>18</sub> 166—167°, Schmp. 62—63° (aus Benzin).

4.665 mg Sbst.: 0.305 ccm N<sub>2</sub> (17.5°, 739 mm).

C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>ON (189.13). Ber. N 7.41. Gef. N 7.47.

4-Methylamino-tetrahydropyran<sup>7)</sup>.

5.1 g 4-Benzylidenamino-tetrahydropyran wurden mit 3.9 g Methyljodid und 4 ccm Methylalkohol 4 Stdn. auf 100° im Bombenrohr erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde  $\frac{1}{2}$  Stde. mit 20 ccm Methylalkohol und 40 ccm Wasser unter Rückfluß gekocht, mit Salzsäure angesäuert und Benzaldehyd mit Wasserdampf übergetrieben. Der Rückstand wurde mit Äther ausgezogen, stark alkalisch gemacht, die ausgeschiedene Base in Äther aufgenommen, getrocknet und destilliert. Sdp. 165—166°.

Das Hydrobromid krystallisierte aus absol. Alkohol. Schmp. 199—200°.

9.533 mg Sbst.: 0.590 ccm N<sub>2</sub> (19°, 753 mm).

C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>ONBr (196.04). Ber. N 7.15. Gef. N 7.17.

## 1.5-Dibrom-3-methylamino-pentan.

Hydrobromid: a) Aus 4-[*N*-Methyl-*p*-toluolsulfamido]-tetrahydropyran: 4g des *p*-Toluolsulfo-Derivates wurden mit 80 ccm 67-proz. Bromwasserstoffsäure 16 Stdn. im Bombenrohr auf 130° erhitzt. Der Rohrinhalt wurde mit Wasser verdünnt, vom ausgeschiedenen Harz abfiltriert und im Vak. zur Trockne verdampft. Der Rückstand wurde nochmals mit Wasser ausgezogen und verdampft, wobei das Hydrobromid als gelblicher Sirup, welcher nach Anreiben mit absol. Alkohol krystallinisch erstarrte, zurückblieb. Ausb. 4.6 g. Zur Charakterisierung wurde das Pikrat dargestellt. Schmp. 114—115° (aus wäßr. Alkohol).

30.409 mg Sbst.: 33.7 mg CO<sub>2</sub>, 9.3 mg H<sub>2</sub>O. — 5.562 mg Sbst.: 0.562 ccm N<sub>2</sub> (20°, 756 mm).

C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>7</sub>N<sub>4</sub>Br<sub>2</sub> (487.99). Ber. C 29.51, H 3.31, N 11.48. Gef. C 30.23, H 3.42, N 11.85.

b) Aus 4-Methylamino-tetrahydropyran: Durch Erhitzen des 4-Methylamino-tetrahydropyran-hydrobromids mit 67-proz. Bromwasserstoffsäure

<sup>7)</sup> Journ. Amer. chem. Soc. **62**, 922 [1940].

auf 100° wurde dasselbe Produkt, wie es sich durch den Vergleich der Pikrate zeigen ließ, gewonnen.

#### 4-Methylamino-1-phenyl-piperidin.

4.3 g des rohen 1.5-Dibrom-3-methylamino-pentan-hydrobromids, 4.8 g Anilin und 8 ccm absol. Alkohol wurden im Bombenrohr 15 Stdn. auf 120—130° erhitzt. Ausb. 0.85 g (35% d. Th.) der krystallinischen Base. Schmp. 32—33° (aus Benzin).

Dihydrochlorid: Aus absol. Alkohol unter Entfärbung mit Tierkohle umkrystallisiert, Schmp. 247—247.5° (Zers.).

6.811 mg Sbst.: 0.649 ccm N<sub>2</sub> (20°, 753 mm).

C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (263.1). Ber. N 10.65. Gef. N 11.00.

Dipikrat: Gelbe Krystalle (aus Alkohol). Schmp. 199—200°.

4.804 mg Sbst.: 0.708 ccm N<sub>2</sub> (20.5°, 754 mm).

C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>O<sub>14</sub>N<sub>8</sub> (648.25). Ber. N 17.29. Gef. N 17.01.

#### 4-Dimethylamino-tetrahydropyran.

37 g 4-Amino-tetrahydropyran<sup>4</sup>), 69.2 g 35-proz. Formaldehydlösung und 148 g 82-proz. Ameisensäure wurden im Wasserbade 8 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Zu dem Reaktionsgemisch wurden 450 ccm 10-proz. Salzsäure gegeben und die salzsaure Lösung im Vak. zur Trockne verdampft. Die nicht-tertiären Basen wurden auf übliche Weise mit *p*-Toluolsulfochlorid gebunden und das 4-Dimethylamino-tetrahydropyran aus stark alkal. Lösung mit Wasserdampf übergetrieben. Ausb. 38.0 g (80% d. Th.) der wasserhellen Base, Sdp.<sub>12</sub> 58—59°.

5.885 mg Sbst.: 0.550 ccm N<sub>2</sub> (23°, 758 mm).

C<sub>7</sub>H<sub>16</sub>ON (129.12). Ber. N 10.84. Gef. N 10.75.

Hydrobromid: Aus absol. Alkohol-Äther, Schmp. 134—135°.

8.723 mg Sbst.: 0.524 ccm N<sub>2</sub> (20.5°, 755 mm).

C<sub>7</sub>H<sub>16</sub>ONBr (210.05). Ber. N 6.67. Gef. N 6.94.

Wir haben bei weiteren Ansätzen das 4-Amino-tetrahydropyran, welches nach Curtius-Schmidt-Oesterlin aus Tetrahydropyran-carbonsäure-(4) gewonnen wurde, nicht isoliert. Es wurde gleich in Ameisensäure aufgefangen und weiter wie oben methyliert. Auf diese Weise erhielten wir aus 155 g Tetrahydropyran-carbonsäure-(4) 144.5 g 4-Dimethylamino-tetrahydropyran-hydrobromid (58% d. Th.).

#### 1.5-Dibrom-3-dimethylamino-pentan-hydrobromid.

8.5 g 4-Dimethylamino-tetrahydropyran-hydrobromid wurden im Bombenrohr mit 120 ccm rauchender Bromwasserstoffsäure 4 Stdn. auf 100° erhitzt. Der Rückstand wurde nach dem Verdampfen der überschüssigen Bromwasserstoffsäure im Vak. aus absol. Alkohol umkrystallisiert. Schmp. 151—152°, Ausb. 12.8 g (89.5% d. Th.).

8.927 mg Sbst.: 0.325 ccm N<sub>2</sub> (21°, 756 mm).

C<sub>7</sub>H<sub>16</sub>NBr<sub>2</sub> (353.88). Ber. N 3.96. Gef. N 4.20.

Pikrat: Hellgelbe Nadelchen aus Wasser vom Schmp. 133.5—134°.

4.602 mg Sbst.: 0.455 ccm N<sub>2</sub> (21°, 755 mm).

C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>7</sub>N<sub>4</sub>Br<sub>2</sub> (502.0). Ber. N 11.16. Gef. N 11.36.

1.1-Dimethyl-2-[ $\beta$ -brom-äthyl]-trimethyleniminium-bromid (IV).

In eine Lösung von 8 g 1.5-Dibrom-3-dimethylamino-pentanhydrobromid in 80 ccm Wasser wurde eine Lösung von 1.57 g Kaliumcarbonat in 16 ccm Wasser unter Rühren bei Zimmertemperatur eingetropfelt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vak. eingedampft und der Rückstand mit heißem absol. Alkohol erschöpfend ausgezogen. Das Lösungsmittel wurde im Vak. abdestilliert und der Rückstand aus absol. Alkohol umkrystallisiert. Ausb. 3.4 g (55% d. Th.), Schmp. 209—210°.

24.800 mg Sbst.: 27.7 mg CO<sub>2</sub>, 11.5 mg H<sub>2</sub>O. — 8.628 mg Sbst.: 0.382 ccm N<sub>2</sub> (21°, 754 mm). — 25.516 mg Sbst.: 0.950 ccm n<sub>10</sub>-Hg(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>NBr<sub>2</sub> (272.96). Ber. C 30.77, H 5.53, N 5.13, Br' 29.3.  
Gef. „ 30.46, „ 5.19, „ 5.10, „ 29.7.

Pikrat: Gelbe Prismen aus Wasser vom Schmp. 187—187.5°.

5.774 mg Sbst.: 0.676 ccm N<sub>2</sub> (23°, 749 mm).

C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>O<sub>7</sub>N<sub>4</sub>Br (421.09). Ber. N 13.32. Gef. N 13.31.

## 4-Dimethylamino-1-phenyl-piperidin.

20 g 1.5-Dibrom-3-dimethylamino-pentanhydrobromid, 15.75 g (3 Mol.) Anilin und 20 ccm absol. Alkohol wurden 24 Stdn. im Bombenrohr auf 130—140° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 6 g Natriumcarbonat versetzt und das überschüssige Anilin mit Wasserdampf übergetrieben. Die nichtflüchtigen Basen wurden nach starkem Alkalisich-machen mit Natronlauge ausgeäthert und fraktioniert. Ausb. 7.5 g (65% d. Th.) des Hauptproduktes vom Sdp.<sub>0.5</sub> 123—126°, welches gleich krystallinisch erstarrte, und 3.12 g eines öligen Nebenproduktes vom Sdp.<sub>0.5</sub> 200—210°. Das hochsiedende Nebenprodukt gab keine krystallinischen Derivate und wurde nicht weiter untersucht. Das Hauptprodukt bildete aus Benzin weiße Blättchen vom Schmp. 47.5—48.5°.

21.405 mg Sbst.: 60.3 mg CO<sub>2</sub>, 18.5 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub> (204.18). Ber. C 76.40, H 9.87. Gef. C 76.83, H 9.67.

Dihydrochlorid: Farblose Stäbchen aus absol. Alkohol vom Schmp. 252—253°.

23.810 mg Sbst.: 49.0 mg CO<sub>2</sub>, 17.0 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (277.09). Ber. C 56.30, H 8.00. Gef. C 56.13, H 7.99.

Dipikrat: Gelbe Nadeln aus Wasser vom Schmp. 203—204°.

4.872 mg Sbst.: 0.720 ccm N<sub>2</sub> (24°, 766 mm).

C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>O<sub>14</sub>N<sub>6</sub> (622.27). Ber. N 16.92. Gef. N 17.12.

Da 4-Dimethylamino-1-phenyl-piperidin pharmakologisch das interessanteste Produkt dieser Reihe war, wurde seine Darstellung etwas genauer untersucht. Das Verhältnis der Reaktionskomponenten, die Reaktionsbedingungen und die Verarbeitung wurden dann auch bei der Kondensation des 1.5-Dibrom-3-dimethyl-amino-pentanhydrobromids mit anderen primären Aminen beibehalten. Es wurden durch: a) Erhitzen in Cumollösung, b) Anwendung eines großen Überschusses an Anilin, c) Erhitzen mit Anilinhydrobromid, d) Kondensation von 1.5-Dibrom-3-dimethylamino-pentanhydrobromid mit dem Natrium-Derivat, welches aus Anilin und Natriumamid in Ätherlösung gewonnen wurde, durchweg niedrigere Ausbeuten und manchmal unreinere Produkte erhalten. Von theoretischem Interesse ist die Bildung des 4-Dimethylamino-1-phenyl-piperidins aus 1.1-Dimethyl-2-[ $\beta$ -brom-äthyl]-trimethyleniminium-bromid und Anilin: 3.7 g des

quartären Ammoniumsalzes IV wurden mit 4.0 g Anilin und 15 ccm Alkohol 24 Stdn. auf 130—140° im Bombenrohr erhitzt. Nach der Verarbeitung erhielten wir 0.8 g (30% d. Th.) einer Base vom Sdp.<sub>0.1</sub> 114—118° und Schmp. 47.5—48.5° (aus Benzin), welche mit dem oben beschriebenen Produkt identisch war.

*N,N'*-Dioxyd des 4-Dimethylamino-1-phenyl-piperidins: Aus dem Harn von Kaninchen, die mit 4-Dimethylamino-1-phenyl-piperidin-dihydrochlorid gefüttert waren, wurde das Pikrat einer Base isoliert, dessen Analyse auf ein Pikrat des Diaminodioxyds der Ausgangsbasis stimmte.

Zum Vergleich stellten wir aus 1.9 g Base, 19 ccm 3-proz. Wasserstoffperoxyd und 40 ccm Aceton das Dioxyd her. Nach 30-stdg. Stehenlassen wurde im Vak. eingedampft, der Rückstand mit Äther digeriert, abgesaugt und aus Äther-Aceton umkrystallisiert. Schmp. 90—91°.

Dihydrochlorid: Schmp. 184—185° (aus Alkohol-Äther).

6.346 mg Sbst.: 0.510 ccm N<sub>2</sub> (19°, 750 mm).

C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (309.11). Ber. N 9.07. Gef. N 9.27.

Dipikrat: Viereckige Plättchen (aus Wasser), Schmp. 148—149°. Es war nicht identisch mit dem Pikrat der aus dem Harn isolierten Base.

4.408 mg Sbst.: 0.622 ccm N<sub>2</sub> (20°, 739 mm).

C<sub>22</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub> (694.27). Ber. N 16.14. Gef. N 15.99.

#### 4-Dimethylamino-1-*n*-butyl-piperidin.

Das ölige Produkt aus 1.5-Dibrom-3-dimethylamino-pentanhydrobromid und *n*-Butylamin (Ausb. 29% d. Th.) siedete bei 18 mm um 115°.

Dihydrochlorid: Schmp. 314—315° (korr.) (aus absol. Alkohol).

3.440 mg Sbst.: 0.333 ccm N<sub>2</sub> (25°, 753 mm).

C<sub>11</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (253.14). Ber. N 11.07. Gef. N 10.99.

Dipikrat: Aus Wasser, Schmp. 221.5—222.5°.

2.847 mg Sbst.: 0.431 ccm N<sub>2</sub> (22°, 756 mm).

C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub> (642.30). Ber. N 17.45. Gef. N 17.42.

#### 4-Dimethylamino-1-*iso*-butyl-piperidin.

Aus *iso*-Butylamin und 1.5-Dibrom-3-dimethylamino-pentanhydrobromid wurde eine ölige Base vom Sdp.<sub>21</sub> 114—115° erhalten. Ausb. 25% d. Theorie.

Dihydrochlorid: Schmp. 312° (korr.) (aus absol. Alkohol).

3.431 mg Sbst.: 0.343 ccm N<sub>2</sub> (24.5°, 751 mm).

C<sub>11</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (253.14). Ber. N 11.07. Gef. N 11.33.

Dipikrat: Schmp. 236—237° (aus Wasser).

27.265 mg Sbst.: 43.1 mg CO<sub>2</sub>, 11.3 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub> (642.30). Ber. C 42.97, H 4.82. Gef. C 43.12, H 4.64.

#### 4-Dimethylamino-1-*n*-heptyl-piperidin.

Durch Kondensation mit *n*-Heptylamin wurden 25% d. Th. der öligen Base, Sdp.<sub>12</sub> 145—147°, erhalten.

Dihydrochlorid: Schmp. 321—322° (korr.) (aus absol. Alkohol).

6.334 mg Sbst.: 0.513 ccm N<sub>2</sub> (25°, 755 mm).

C<sub>16</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (299.19). Ber. N 9.37. Gef. N 9.22.

Dipikrat: Schmp. 221—222° (aus 50-proz. Alkohol).

37.678 mg Sbst.: 63.5 mg CO<sub>2</sub>, 17.9 mg H<sub>2</sub>O. — 5.160 mg Sbst.: 0.730 ccm N (21°, 748 mm).

C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>14</sub>N<sub>8</sub> (648.35). Ber. C 45.59, H 5.30, N 16.37. Gef. C 45.96, H 5.31, N 16.17.

#### 4-Dimethylamino-1-cyclohexyl-piperidin.

a) Durch katalytische Hydrierung aus 4-Dimethylamino-1-phenyl-piperidin: 87 mg 4-Dimethylamino-1-phenyl-piperidin-dihydrochlorid wurden in 10 ccm Methylalkohol mit 24 mg vorreduziertem Platin-oxyd hydriert. Wasserstoffverbrauch ber. für 3H<sub>2</sub>: 21 ccm, gef. 23 ccm. Aus dem Hydrierungsprodukt erhielten wir durch Umlösen aus Methylalkohol-Äther ein Dihydrochlorid vom Schmp. 331—332° (korr.).

22.289 mg Sbst.: 45.1 mg CO<sub>2</sub>, 19.4 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (283.15). Ber. C 55.09, H 9.97. Gef. C 55.18, H 9.73.

Freies 4-Dimethylamino-1-phenyl-piperidin nahm unter denselben Bedingungen keinen Wasserstoff auf.

b) Durch Kondensation von 1.5-Dibrom-3-dimethylamino-pentahydrobromid mit Cyclohexylamin wurde nach dem üblichen Verfahren dasselbe Dihydrochlorid vom Schmp. 331—331.5° erhalten.

33.302 mg Sbst.: 67.6 mg CO<sub>2</sub>, 29.1 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (283.15). Ber. C 55.09, H 9.97. Gef. C 55.36, H 9.78.

Die Dipikrate der beiden Basen sind identisch. Gelbe Stäbchen aus Wasser vom Schmp. 252—253°.

3.077 mg Sbst.: 0.470 ccm N<sub>2</sub> (22°, 737 mm).

C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>14</sub>N<sub>8</sub> (668.32). Ber. N 16.76. Gef. N 17.14.

#### 4-Dimethylamino-1-*o*-tolyl-piperidin.

Ausb. 61% d. Th. an krystallinischem Kondensationsprodukt mit *o*-Toluidin. Sdp.<sub>0.8</sub> 122—124°, Schmp. 50—51° (aus Benzin).

3.914 mg Sbst.: 0.446 ccm N<sub>2</sub> (18°, 751 mm).

C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub> (218.2). Ber. N 12.84. Gef. N 13.21.

Monohydrochlorid: Schmp. 252—253° (aus absol. Alkohol).

8.914 mg Sbst.: 0.848 ccm N<sub>2</sub> (19°, 751 mm).

C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>Cl (254.65). Ber. N 11.00. Gef. N 10.99.

Dipikrat: Gelbe Nadelchen aus Wasser, Schmp. 203—204°.

5.285 mg Sbst.: 0.753 ccm N<sub>2</sub> (21°, 750 mm).

C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>14</sub>N<sub>8</sub> (676.28). Ber. N 16.57. Gef. N 16.33.

#### 4-Dimethylamino-1-*m*-tolyl-piperidin.

Ausb. an Kondensationsprodukt mit *m*-Toluidin 65.5% d. Theorie. Öl vom Sdp.<sub>1</sub> 140—141°.

Dihydrochlorid: Schmp. 247—248° (aus absol. Alkohol).

5.435 mg Sbst.: 0.452 ccm N<sub>2</sub> (19°, 755 mm).

C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (297.12). Ber. N 9.62. Gef. N 9.66.

Dipikrat: Gelbe Nadeln aus Wasser, Schmp. 202—203°.

8.534 mg Sbst.: 1.245 ccm N<sub>2</sub> (25.5°, 754 mm).

C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>14</sub>N<sub>8</sub> (676.28). Ber. N 16.57. Gef. N 16.55.



4-Dimethylamino-1-*p*-tolyl-piperidin.

Ausb. an Kondensationsprodukt mit *p*-Toluidin 42.3% d. Theorie.  
Sdp.<sub>1</sub> 135—137°, Schmp. 39—40° (aus Benzin).

Monohydrochlorid: Schmp. 250—251° (aus absol. Alkohol).

7.337 mg Sbst.: 0.713 ccm N<sub>2</sub> (24°, 746 mm).

C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>Cl (254.65). Ber. N 11.00. Gef. N 10.96.

Dipikrat: Schmp. 212—213° (aus Wasser).

4.874 mg Sbst.: 0.701 ccm N<sub>2</sub> (22.5°, 754 mm).

C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>O<sub>14</sub>N<sub>8</sub> (676.28). Ber. N 16.57. Gef. N 16.48.

4-Dimethylamino-1- $\alpha$ -naphthyl-piperidin.

Durch Kondensation mit  $\alpha$ -Naphthylamin wurden 55% d. Th. an krystallinischer Base gewonnen. Sdp.<sub>0.3</sub> 198—200°, Schmp. 82—83° (aus Benzin).

6.599 mg Sbst.: 0.617 ccm N<sub>2</sub> (27°, 755 mm).

C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub> (254.20). Ber. N 11.02. Gef. N 10.60.

Dihydrochlorid: Schmp. 274—275° (aus absol. Alkohol).

4.231 mg Sbst.: 0.306 ccm N<sub>2</sub> (23°, 756 mm).

C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (327.12). Ber. N 8.57. Gef. N 8.30.

Monopikrat: Schmp. 202—203° (aus verd. Alkohol).

3.550 mg Sbst.: 0.433 ccm N<sub>2</sub> (23°, 755 mm).

## 4-Dimethylamino-1-benzyl-piperidin.

Die Kondensation mit Benzylamin gab 27% d. Th. der öligen Base.  
Sdp.<sub>1</sub> 148—150°.

Monohydrochlorid: Schmp. 311—312° (korr.) (aus absol. Alkohol).

3.368 mg Sbst.: 0.318 ccm N<sub>2</sub> (23°, 755 mm).

C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>Cl (254.66). Ber. N 11.00. Gef. N 10.82.

Dipikrat: Schmp. 246—247° (aus Wasser).

3.686 mg Sbst.: 0.525 ccm N (22°, 754 mm).

C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>O<sub>14</sub>N<sub>8</sub> (676.28). Ber. N 16.57. Gef. N 16.35.

4-Dimethylamino-1-[ $\beta$ -phenyl-äthyl]-piperidin.

Die ölige Base, welche in 32% Ausbeute durch Kondensation mit  $\beta$ -Phenyl-äthylamin erhalten wurde, siedete bei 1 mm zwischen 158° und 160° und wurde in das krystallinische Monohydrochlorid übergeführt. Schmp. 325—325.5° (korr.) (aus absol. Alkohol).

3.276 mg Sbst.: 0.304 ccm N<sub>2</sub> (22°, 735 mm).

C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>Cl (268.68). Ber. N 10.43. Gef. N 10.38.

Dipikrat: Schmp. 214—215° (aus Wasser).

3.948 mg Sbst.: 0.554 ccm N<sub>2</sub> (21.5°, 758 mm).

C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>O<sub>14</sub>N<sub>8</sub> (690.30). Ber. N 16.23. Gef. N 16.22.

4-Dimethylamino-1-[*p*-methoxy-phenyl]-piperidin.

Ausbeute an Kondensationsprodukt mit *p*-Anisidin 56.2% d. Theorie.  
Sdp.<sub>0.1</sub> 140—142°, Schmp. 57—58° (aus Benzin).

7.677 mg Sbst.: 0.778 ccm N<sub>2</sub> (23°, 757 mm).

C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>ON<sub>2</sub> (234.20). Ber. N 11.96. Gef. N 11.64.

Dihydrochlorid: Schmp. 250—251° (aus absol. Alkohol).

6.846 mg Sbst.: 0.549 ccm N<sub>2</sub> (21°, 753 mm).

C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>ON<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (307.12). Ber. N 9.12. Gef. N 9.22.

Dipikrat: Schmp. 209—210° (aus Wasser).

7.400 mg Sbst.: 1.051 ccm N<sub>2</sub> (22°, 753 mm).

C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>O<sub>15</sub>N<sub>8</sub> (692.28). Ber. N 16.19. Gef. N 16.28.

#### 4-Dimethylamino-1-[*p*-oxy-phenyl]-piperidin.

Dihydrobromid: 1.69 g des oben beschriebenen *p*-Methoxy-Derivates wurden mit 40 ccm rauchender Bromwasserstoffsäure 24 Stdn. auf 100° im Bombenrohr erhitzt. Der Rohrinhalt wurde im Vak. eingedampft und der Rückstand aus Methylalkohol umkrystallisiert. Schmp. 255—256°.

31.846 mg Sbst.: 47.9 mg CO<sub>2</sub>, 17.6 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>ON<sub>2</sub>Br<sub>2</sub> (382.03). Ber. C 40.83, H 5.81. Gef. C 40.89, H 6.16.

Pikrat: Schmp. 212—213° (aus Wasser).

4.250 mg Sbst.: 0.573 ccm N<sub>2</sub> (19°, 757 mm).

C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>O<sub>8</sub>N<sub>3</sub> (449.32). Ber. N 15.59. Gef. N 15.70.

#### 4-Dimethylamino-1-[*p*-äthoxy-phenyl]-piperidin.

Die auf übliche Weise durch Kondensation mit *p*-Phenetidin gewonnene Base, Sdp.<sub>0.5</sub> 158—160°, schmolz bei 56—57° (aus Benzin). Ausb. 49% d. Theorie.

Dihydrochlorid: Schmp. 252—253° (aus absol. Alkohol).

7.697 mg Sbst.: 0.597 ccm N<sub>2</sub> (22°, 755 mm).

C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>ON<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (321.14). Ber. N 8.73. Gef. N 8.92.

Dipikrat: Schmp. 206—207° (aus Wasser).

4.890 mg Sbst.: 0.676 ccm N<sub>2</sub> (22.5°, 756 mm).

C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>O<sub>15</sub>N<sub>8</sub> (706.30). Ber. N 15.87. Gef. N 15.89.

#### 4-Dimethylamino-1-[*p*-dimethylamino-phenyl]-piperidin.

Aus 1.5-Dibrom-3-dimethylamino-pentan-hydrobromid und Dimethyl-*p*-phenylendiamin dargestellte Base. Sdp.<sub>0.2</sub> 160—161°. Ausb. nur 13% d. Theorie. Schmp. 85—86°.

15.014 mg Sbst.: 40.1 mg CO<sub>2</sub>, 13.6 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub> (247.22). Ber. C 72.81, H 10.19. Gef. C 72.84, H 10.13.

Trihydrochlorid: Schmp. 242—243° (aus chlorwasserstoffhaltigem Alkohol).

5.162 mg Sbst.: 0.534 ccm N<sub>2</sub> (22°, 750 mm).

C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub> (356.61). Ber. N 11.78. Gef. N 11.81.

Dipikrat: Schmp. 188—189° (aus Wasser).

34.036 mg Sbst.: 57.3 mg CO<sub>2</sub>, 13.5 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>O<sub>14</sub>N<sub>9</sub> (705.32). Ber. C 45.94, H 4.43. Gef. C 45.91, H 4.44.