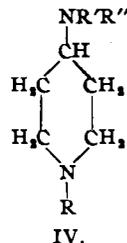
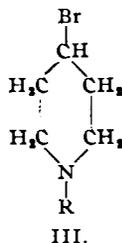
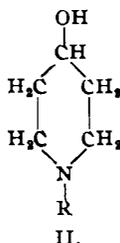
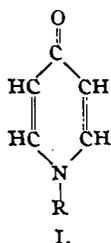


223. Viktor Hahn, Eugen Cerkovnikov und Vlado Prelog:
Über eine neue Reihe von spasmolytischen Verbindungen.
Die substituierten 4-Amino-piperidine, II. Mitteilung.

[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.)

In der vorangehenden Mitteilung ist die Darstellung mehrerer substituierter 4-Amino-piperidine durch Kondensation von 1.5-Dibrom-3-aminopentan-hydrobromiden mit primären Aminen beschrieben worden. Für die Darstellung der am Piperidin-Stickstoff aromatisch substituierten 4-Aminopiperidine ließ sich ein zweiter Reaktionsgang I—IV anwenden.



Die Darstellung des *N*-Phenyl- γ -pyridons I wurde durch die Kondensation von Anilin mit Chelidonsäure nach den Angaben von Smirnoff¹⁾ und seine Reduktion zum 4-Oxy-1-phenyl-piperidin II nach Borsche und Bonacker²⁾ durchgeführt. Mit rauchender Bromwasserstoffsäure ließ sich aus letzterem das Hydrobromid des 4-Brom-1-phenyl-piperidins (III), das Ausgangsmaterial für unsere Arbeit, darstellen. Dieses wurde mit Ammoniak, primären und sekundären Aminen umgesetzt und gab mit diesen die substituierten 4-Amino-piperidine IV.

Der Wert des neuen Reaktionsweges besteht 1. darin, daß er den sicheren Schluß erlaubt, daß die Reaktionsprodukte der I. Mitteilung zwischen primären Aminen und 1.5-Dibrom-3-amino-pentan-Salzen tatsächlich 4-Aminopiperidine sind und 2. daß er am Stickstoff in 4-Stellung substituierte 4-Aminopiperidine darzustellen ermöglicht, welche nach dem ersten Verfahren gar nicht oder nur schwer zugänglich wären. Leider findet neben der Substitution des Broms durch die Amino-Gruppe eine Abspaltung von Bromwasserstoffsäure statt, welche die Ausbeuten an 4-Amino-piperidinen stark vermindert. Diese Reaktion führt zu dem bisher unbekanntem *N*-Phenyl-1.2.5.6-tetrahydro-pyridin, welches sich durch die katalytische Hydrierung in das bekannte *N*-Phenyl-piperidin³⁾ überführen ließ.

Die Produkte der Reaktion von 4-Brom-1-phenyl-piperidin-hydrobromid mit Ammoniak und Dimethylamin erwiesen sich als chemisch und pharmakologisch identisch mit dem 4-Amino- und 4-Dimethylamino-1-phenylpiperidin, welche in der vorangehenden Mitteilung beschrieben wurden. Von den neu dargestellten Verbindungen seien

- 18) 4-Phenylamino-1-phenyl-piperidin und
- 19) 4-Piperidino-1-phenyl-piperidin erwähnt.

¹⁾ Helv. chim. Acta 4, 599 [1921].

²⁾ B. 54, 2684 [1921].

³⁾ v. Braun, B. 40, 3920 [1906].

Beschreibung der Versuche.**4-Oxy-1-phenyl-piperidin.**

Dargestellt nach Borsche und Bonacker²⁾ durch Reduktion des *N*-Phenyl- γ -pyridons mit Natrium und absol. Alkohol. Ausb. 68% d. Th., Sdp._{0.25} 130—135°, Schmp. 72—73°.

Hydrobromid: Schmp. 176—177° (aus Alkohol-Äther).

8.251 mg Sbst.: 0.397 ccm N₂ (21.5°, 757 mm).

C₁₁H₁₄ONBr (258.05). Ber. N 5.42. Gef. N 5.55.

4-Brom-1-phenyl-piperidin.

Hydrobromid: 12.9 g 4-Oxy-1-phenyl-piperidin und 100 ccm 68-proz. Bromwasserstoffsäure wurden im Bombenrohr 10 Stdn. auf 165—170° erhitzt. Der Rückstand nach dem Abdestillieren der überschüssigen Bromwasserstoffsäure im Vak. wurde aus Alkohol-Äther umkrystallisiert. Kurze, dicke Prismen vom Schmp. 187—188°, Ausb. 19.2 g (82% d. Th.).

6.751 mg Sbst.: 0.255 ccm N₂ (22.5°, 758 mm).

C₁₁H₁₃NBr₂ (320.96). Ber. N 4.37. Gef. N 4.35.

Die freie Base wurde aus dem Hydrobromid in wäßr. Lösung mit Kaliumcarbonat dargestellt. Sie wurde in Äther aufgenommen, getrocknet und bildete nach Abdestillieren des Äthers ein braunes, nichtkrystallisierendes Öl.

Pikrat: Rhombenförmige Krystalle vom Schmp. 162.5—163.5° (aus Alkohol).

3.257 mg Sbst.: 0.342 ccm N₂ (22.5°, 752 mm).

C₁₇H₁₇O₇N₄Br (469.09). Ber. N 11.94. Gef. N 12.00.

1-Phenyl-1.2.5.6-tetrahydro-pyridin.

Zum Vergleich mit dem Nebenprodukt, das bei der Einwirkung der Amine auf 4-Brom-1-phenyl-piperidin entsteht, wurde das 1-Phenyl-1.2.5.6-tetrahydro-pyridin durch Einwirkung von Kalilauge auf 4-Brom-1-phenyl-piperidin dargestellt. 0.6 g 4-Brom-1-phenyl-piperidin wurden 1 Stde. unter Rückfluß mit 0.6 g Kaliumhydroxyd und 60 ccm Alkohol gekocht. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, der Rückstand mit Benzin ausgekocht und das krystallinische Produkt aus dem Benzin-Auszug aus demselben Lösungsmittel umgelöst: Weiße Blättchen vom Schmp. 45.5—46.5°, Ausb. (68% d. Th.).

8.776 mg Sbst.: 0.686 ccm N₂ (23°, 751 mm).

C₁₁H₁₃N (159.12). Ber. N 8.81. Gef. 8.91.

Pikrat: Gelbe Nadelchen. Schmp. 145.5—146.5° (aus Wasser).

4.010 mg Sbst.: 0.505 ccm N₂ (23°, 763 mm).

C₁₇H₁₆O₇N₄ (388.16). Ber. N 14.44. Gef. N 14.58.

440 mg 1-Phenyl-1.2.5.6-tetrahydro-pyridin wurden mit 20 mg vorreduziertem Platinoxyd hydriert. Wasserstoffverbrauch ber. 62 ccm, gef. 64 ccm. Aus dem Hydrierungsprodukt wurde das Pikrat des *N*-Phenyl-piperidins, viereckige Stäbchen aus Alkohol, Schmp. 148—148.5° erhalten (v. Braun³⁾ gibt für das 1-Phenyl-piperidin-pikrat Schmp. 148° an).

4-Amino-1-phenyl-piperidin.

4 g 4-Brom-1-phenyl-piperidin-hydrobromid wurden mit 30 ccm 20-proz. methylalkohol. Ammoniak 7 Stdn. im Bombenrohr auf 140—150° erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Methylalkohols wurden die Basen auf übliche Weise durch Ausäthern isoliert und fraktioniert destilliert. Bei 0.25 mm destillierten nach einem beträchtlichen Vorlauf 0.30 g (14% d. Th.) einer Fraktion vom Sdp._{0.25} 100—120°, welche durch Überführen in das Dipikrat mit dem früher erhaltenen 4-Amino-1-phenyl-piperidin als identisch gefunden wurde.

4-Dimethylamino-1-phenyl-piperidin.

5.8 g 4-Brom-1-phenyl-piperidin, 4.0 g Dimethylamin in 12 ccm absol. Alkohol wurden 12 Stdn. auf 135—140° im Bombenrohr erhitzt. Eine fraktionierte Destillation der erhaltenen Basen lieferte 2.5 g (65% d. Th.) einer Fraktion Sdp._{0.7} 115—118° und 1.48 g einer Fraktion Sdp._{0.7} 124—126° (30% d. Th.). Die niedrigere Fraktion ließ sich als fast reines 1-Phenyl-1.2.5.6-tetrahydro-pyridin, die höhere als 4-Dimethylamino-1-phenyl-piperidin identifizieren.

4-Phenylamino-1-phenyl-piperidin.

14 g 4-Brom-phenyl-piperidin-hydrobromid, 16.4 g Anilin und 10 ccm absol. Alkohol wurden 6 Stdn. auf 135—140° erhitzt. Aus dem Reaktionsprodukt wurden 2.3 g *N*-Äthyl-anilin und 4.73 g (43% d. Th.) der öligen Base, Sdp._{0.5} 232—235°, erhalten. Die Base wurde als Pikrat charakterisiert. Es krystallisierte aus Alkohol in spitzen Prismen. Schmp. 189—190°.

23.945 mg Sbst.: 50.1 mg CO₂, 10.3 mg H₂O. — 4.865 mg Sbst.: 0.617 ccm N₂ (24.5°, 757 mm).

C₂₃H₂₃O₇N₃ (481.22). Ber. C 57.35, H 4.82, N 14.55. Gef. C 57.06, H 4.81, N 14.34.

4-Piperidino-1-phenyl-piperidin.

4 g 4-Brom-1-phenyl-piperidin-hydrobromid wurden 8 Stdn. mit 10 g Piperidin und 20 ccm Alkohol auf 140—150° erhitzt. Nach der Verarbeitung und fraktionierter Destillation erhielten wir 1.19 g des krystallinischen 1-Phenyl-1.2.5.6-tetrahydro-pyridins (60% d. Th.) und 0.90 g (30% d. Th.) der gewünschten Base, Sdp._{0.5} 150—160°, welche krystallinisch erstarrte und bei 58.5—59.5° schmolz.

Dihydrochlorid: Seidenglänzende Krystalle aus absol. Alkohol oder aus Alkohol-Äther, welche über 180° sublimieren ohne bis 250° zu schmelzen.

6.542 mg Sbst.: 0.522 ccm N₂ (25°, 752 mm).

C₁₆H₂₆N₂Cl₂ (317.13). Ber. N 8.83. Gef. N 9.04.

Dipikrat: Gelbe Nadelchen aus Dioxan, Schmp. 209—209.5°.

5.678 mg Sbst.: 0.769 ccm N₂ (19.5°, 756 mm).

C₂₈H₃₀N₈O₁₄ (702.3). Ber. N 15.96. Gef. N 15.72.