

Über β -(4,n-Propylpiperidino)-p-alkoxypropiofenonhydrochloride und β -(2,n-Propylpiperidino)-p-alkoxypropiofenon-hydrochloride

VON ELMAR PROFFT und GERHARD SOLF

Mit 2 Abbildungen

Inhaltsübersicht

Durch Kondensation von 4-Propyl-piperidin mit 4-Alkoxyacetophenonen und Formaldehyd nach MANNICH wurden β -(4,n-Propylpiperidino)-4-alkoxypropiofenone und deren Hydrochloride dargestellt, die nach ihrem chemischen Bau und ihren anästhetischen Eigenschaften zur Klasse der Falicaine gehören. Solche Substanzen sind in Lösung beständig und in ihrer oberflächenanästhetischen Wirksamkeit dem Cocain weit überlegen, erreichen indessen, bis auf die 4,n-Propoxy-Verbindung, nicht die Wirksamkeit des Falicains.

In gleicher Weise wurden aus d,l-Coniin 2,n-Propylpiperidino-4-alkoxypropiofenone und Hydrochloride gewonnen. Diese Substanzen sind viel unbeständiger und zersetzen sich bei der Destillation. Die Hydrochloride besitzen, wohl auf Grund der Existenz optischer Isomere, schlechtes Kristallisationsvermögen. Die Oberflächenanästhesie solcher Verbindungen wurde, ebenfalls im Zungentest am Menschen, geprüft. Die Wirksamkeit ist entsprechend der Erwartung auf Grund der in 2-Stellung in das Pyridin-Ringsystem eingeführten Propylgruppe schlechter als diejenige der 4-Propylpiperidino-Verbindungen. Indessen ist sie immer noch dem Cocain gegenüber erheblich überlegen.

Jüngst hat der eine von uns¹⁾²⁾ bei der Kondensation von 4-Alkoxyacetophenonen mit Formaldehyd und Piperidin nach MANNICH den Einfluß von in den Piperidinring eingeführten Alkylgruppen auf die oberflächenanästhetische Wirksamkeit untersucht. Solche Substanzen besitzen Verwandtschaft zu dem Universalanästhetikum Falicain³⁾ (= β -Piperidino-4-propoxypropiofenonhydrochlorid). Die Kombination von 4-Propoxyacetophenon mit Formaldehyd und in 4-Stellung alkylierten Piperidinen ergab im Falle der Methylverbindung nur eine mittlere Anästhesie; jedoch übertrafen die höher alkylierten Verbindungen in ihrer Wirkung sogar das Falicain. Die Propylverbindung zeichnete sich gegenüber dem Falicain durch eine wesentlich verlängerte Wirkungsdauer aus.

Weiterhin wurde bereits früher gezeigt, daß durch Einführung einer Alkylgruppe in die 2-Stellung des Piperidinringes erhaltene Ketobasen

¹⁾ E. PROFFT, *Arzn.m.forschg.* 8, 268 (1958).

²⁾ E. PROFFT, *Chem. Techn.* 10, 302 (1958).

³⁾ E. PROFFT, *Die Falicaine*, Chemie, Pharmakologie, klinische Anwendung: Schriftenreihe Verl. Technik Berlin, Bd. 168, 1954, u. DWP (DDR) 268.

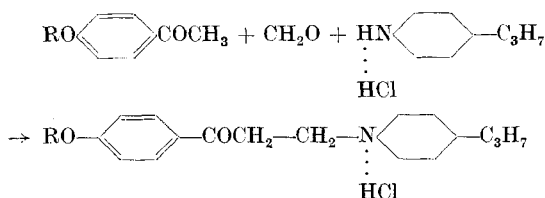
mittlere Oberflächenanästhesie erbrachten. Die propylsubstituierte Piperidinverbindung, also die durch Kondensation mit dem physiologisch hochwirksamen Coniin erhaltene, wirkte überraschenderweise schwächer als die Methyl- oder die Äthylverbindung.

Es ist interessant, auch andere Alkoxyacetophenone in die MANNICH-Kondensation mit alkylierten Piperidinen einzubeziehen, als früher gesehen, um den gleichzeitigen Einfluß der verschiedenen Äthergruppen und der Alkylgruppen im Piperidinring auf die anästhetische Wirksamkeit zu studieren.

Im Rahmen der Arbeit wurden daher das 4- und das 2,n-Propylpiperidin der MANNICH-Kondensation mit Paraformaldehyd und den homologen Alkoxyacetophenonen unterworfen. Es wurde die Auswirkung der verschiedenen Alkyl-Gruppen auf die oberflächenanästhetische Wirksamkeit untersucht.

β -(4,n-Propylpiperidino)-4-alkoxypropiofenon-hydrochloride

4-Propylpiperidin geht, wie beschrieben wurde²⁾, nur schwer die MANNICH-Kondensation ein. Um das Gleichgewicht im gewünschten Sinne zu verschieben, wurde bei unseren Versuchen ein großer Überschuß an dem jeweiligen Alkoxyacetophenon angewendet. Die Reaktion selbst wurde folgendermaßen durchgeführt: Die Basenkomponente 4-Propylpiperidin wurde in Alkohol gelöst, sodann wurde mit konzentrierter Salzsäure angesäuert, mit Paraformaldehyd und dem Alkoxyacetophenon versetzt und mehrere Stunden unter Rückfluß gekocht. Ein erst nachträgliches, allmähliches Zugeben der Ketonkomponente zu der siedenden Lösung erwies sich als unvorteilhaft. Variiert wurden, um die besten Reaktionsbedingungen aufzufinden, der Wassergehalt des Alkohols, der pH-Wert, die Dauer der Reaktion und (in geringem Maße) der Überschuß an Alkoxyacetophenon. Die besten Ergebnisse wurden erzielt beim Arbeiten in Alkohol, der wenige Prozente Wasser enthielt, in stark saurer Lösung mit einem 3- bis 4fachen Überschuß an Keton. Die Ausbeuten waren unter diesen Bedingungen gut bis befriedigend. Aufsteigend von der Methoxyverbindung wurden derart die einzelnen Glieder der homologen Reihe bis zur Octylverbindung, einschließlich der Isoverbindungen, synthetisiert:



Die dargestellten β -(4,n-Propylpiperidino)-4-alkoxypropiofenon-hydrochloride sind schön kristallisierte, farblose Substanzen, die sämtlich auf der Zunge Anästhesie zeigen. Zum Vergleich der oberflächenanästhetischen Wirksamkeit wurden 1proz. Lösungen im Zungentest am Menschen geprüft.

Die n-Amyl-, Isoamyl-, Hexyl- und Octylverbindungen erwiesen sich als so wenig löslich in Wasser, daß die beschriebene Prüfung nicht möglich war. (Diese Substanzen lösten sich selbst in 0,025proz. Lösung noch nicht vollständig auf.)

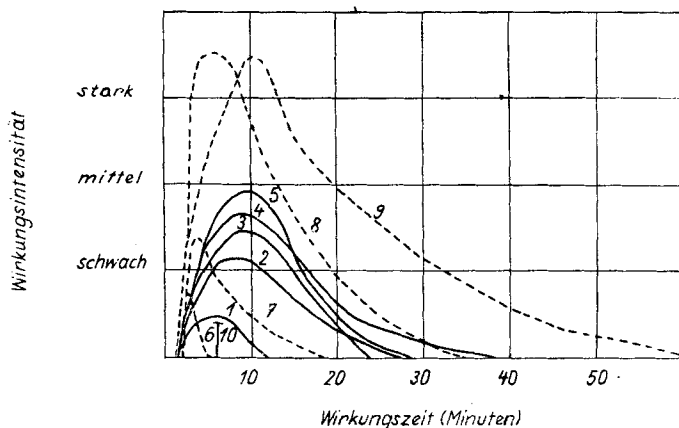


Abb. 1.

1. β -(4,n-Propylpiperidino)-4-methoxypropiofenon-HCl
2. β -(4,n-Propylpiperidino)-4-äthoxypropiofenon-HCl
3. β -(4,n-Propylpiperidino)-4-isopropoxypropiofenon-HCl
4. β -(4,n-Propylpiperidino)-4-isobutoxypropiofenon-HCl
5. β -(4,n-Propylpiperidino)-4,n-butoxypropiofenon-HCl
6. β -(Piperidino)-4-methoxypropiofenon-HCl
7. β -(Piperidino)-4-äthoxypropiofenon-HCl
8. Falicain
9. β -(4,n-Propylpiperidino)-4,n-propoxypropiofenon-HCl
10. Cocain 1proz., zum Vergleich (nur Wirkungsintensität einwandfrei meßbar).

Wie aus Abb. 1 hervorgeht, zeigen alle neu geprüften Verbindungen Oberflächenanästhesie, und zwar ist sie dreimal bis fünfmal so stark wie die einer gleich konzentrierten Cocainlösung. Die gestrichelten Kurven zeigen die Wirkung einiger Vergleichssubstanzen. Auffällig ist die starke Steigerung der Wirkungsintensität und -dauer von der Methoxyverbindung zur Propoxyverbindung (etwa neunmal so stark wie Cocain) und dann wieder der starke Wirkungsabfall der Butoxyverbindung.

Bei den Falicainen mit unsubstituiertem Piperidin-Ring ist ebenfalls der starke Anstieg bis zur Propoxyverbindung beobachtet worden, jedoch

fiel die Butoxyverbindung gegenüber der Propoxyverbindung nicht ab, sondern zeigte eine noch höhere Intensität. — Die Isoverbindungen wirken in den geprüften Fällen schwächer als die n-Verbindungen, eine Erscheinung, die schon bei ähnlichen homologen Reihen beobachtet ist¹⁾. Am bemerkenswertesten ist aber die starke Verlängerung der Wirkungs-dauer gegenüber den Falicainen mit unsubstituiertem Piperidinring, bei der Methoxyverbindung sogar um mehr als das Doppelte. Die Äthoxy-, Isopropoxy- und Butoxyverbindung stehen in ihrer Wirkungs-dauer der des Falicains nur wenig nach, während die Wirkungs-dauer der Isobutoxyverbindung sogar größer ist als die des Falicains. Bedauerlich ist die geringe Wasserlöslichkeit der Amylverbindungen, da wir uns von diesen die stärkste Wirkung versprochen hatten.

Die Hydrochloride sind nicht hygroskopisch; sie besitzen einen schwachen, charakteristischen an Falicain erinnernden Geruch. Sie kristallisieren z. T. in zwei Modifikationen.

Der Keton-charakter der Verbindungen wurde bewiesen durch Überführung in Oxime, Phenylhydrazone, p-Nitrophenylhydrazone und 2,4-Dinitrophenylhydrazone^{4) 5)}.

Alle Verbindungen geben mit m-Dinitrobenzol und Alkali in alkoholischer Lösung eine rotviolette Färbung. Der Nachweis ist sehr empfindlich, aber wenig spezifisch. Die Alkoxyacetophenone geben dieselbe Färbung.

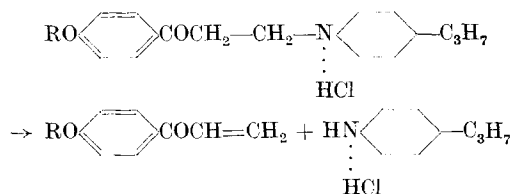
Die β -(4,n-Propylpiperidino)-p-alkoxypropiofenone sind relativ beständige Verbindungen. Im Gegensatz zu den Kondensationsprodukten von Coniin oder einigen aliphatischen Aminen mit Formaldehyd und Alkoxyacetophenonen, deren wäßrige Lösungen sich schon nach sehr kurzer Zeit trüben, bleiben die wäßrigen Lösungen dieser Verbindungen etwa 12 Tage völlig klar (zu bemerken ist dabei allerdings, daß Falicainlösungen sich in alkalifreien Gläsern mehrere Jahre unverändert halten). Es wurde nicht untersucht, ob die danach einsetzende Trübung durch Zersetzungsprodukte oder nur durch Abscheidung der freien Base hervorgerufen wurde. — Die freien Basen lassen sich in gutem Vakuum (0,2 mm) unzersetzt destillieren und gehen als farblose, ölige Flüssigkeiten über.

Eine Spaltung kann durch trockenes Erhitzen der Hydrochloride im Vakuum der Wasserstrahlpumpe auf 180°--200° oder durch Behandlung mit überhitztem Wasserdampf erreicht werden. In beiden Fällen führt die Spaltung zu dem erwarteten, gleichen Ergebnis^{5) 6) 3)}.

4) H. BRÄUNIGER u. H. W. RAUDONAT, Arch. Pharm. **287/59**, 82 (1954).

5) C. MANNICH u. D. LAMMERING B. **55** 3510—26 (1922).

6) C. MANNICH u. G. HEILNER, B. **55**, 356 (1922).



Es entsteht das entsprechende Vinylketon, das in ersterem Falle destilliert, im zweiten Falle mit dem Wasserdampf mitgerissen wird. Zurück bleibt neben Verharzungsprodukten das Hydrochlorid des 4-Propylpiperidins.

β -(2,n-Propylpiperidino)-p-alkoxypropiofenon-hydrochloride

2-Propylpiperidin reagierte mit den Alkoxyacetophenonen und Formaldehyd weitaus schwieriger als 4-Propylpiperidin. Am vorteilhaftesten erwies sich Arbeiten in Alkohol, der wenig Wasser enthält, mit einem großen Überschuß (3–4fach) an Alkoxyacetophenonen bei einem pH-Wert von 1 bis 2. Unter diesen Bedingungen wurden die MANNICH-Basen als gelbe Öle erhalten. Bei nur geringfügigem Abweichen von diesen Bedingungen sind dagegen die Basen tiefbraun gefärbt und bilden sich in wesentlich schlechteren Ausbeuten. Bei der Destillation im Ölpumpen-Vakuum (0,1–0,2 mm) tritt Zersetzung ein. Die Hydrochloride sind äußerst schwer zur Kristallisation zu bringen. Dasselbe gilt für die Hydrobromide. Nur die Äthoxyverbindung konnte in kristalliner Form erhalten werden. Die anderen Substanzen erstarrten nach mehrtägigem Stehen im Vakuumexsikkator über Phosphorpentoxyd zu glasigen, durch Entweichen der Lösungsmittel beim Evakuieren aufgeblähten Substanzen, die stark hygroskopisch sind. Die Möglichkeit, daß nur schmierige oder ölige Produkte auf Grund der starken Hygroskopizität erhalten wurden, erscheint ausgeschlossen, da auch aus peinlich wasserfreien Lösungsmitteln keine Kristallisation erfolgte.

Diese geringe Kristallisationsfähigkeit gilt auch für die meisten Derivate: Die Pikrate, Reineckate, Phenylhydrazone und p-Nitrophenylhydrazone fielen als dunkelgefärbte Öle; lediglich einige Oxime und 2,4-Dinitrophenylhydrazone wurden kristallin erhalten.

Der Grund für die schlechte Kristallisationsfähigkeit dürfte in dem Vorhandensein des aktiven Kohlenstoffatoms in 2-Stellung des Piperidinringes liegen. Durch den Anbau des langen aliphatisch-aromatischen Restes an das Stickstoffatom entstehen andere optische Isomere, die sich in ihren physikalischen und chemischen Eigenschaften beträchtlich unterscheiden können. Für das Vorhandensein zweier Isomere spricht auch der unscharfe Schmelzpunkt (89–126°) der Äthoxyverbindung, die

allein in kristalliner Form erhalten wurde. Eine endgültige Entscheidung über diese Frage kann natürlich erst gefällt werden, wenn die optischen Isomeren in reiner Form dargestellt werden (z. B. dadurch, daß bei der MANNICH-Kondensation von reinem d- oder l-Coniin ausgegangen wird). Hierauf wurde zunächst verzichtet.

Die Löslichkeit der Hydrochloride in Wasser ist gut. Die 1proz. Lösungen der dargestellten Verbindungen wurden ebenfalls im Zungen-test am Menschen auf Oberflächenanästhesie geprüft.

Infolge ihrer starken Hygroskopizität zogen die nichtkristallinen Verbindungen beim Abwägen soviel Wasser aus der Umgebung an, daß sie zu festen Massen zusammenbackten und mit warmem Wasser aus den Röhren herausgelöst werden mußten. Das angezogene Wasser bewirkte bereits teilweise Zersetzung, daran erkenntlich, daß alle Lösungen bei der Prüfung getrübt waren. Die Kurven der nichtkristallinen Substanzen dürften daher mit Fehlern behaftet sein.

Alle diese Substanzen wirkten anästhetisch. Die Anästhesie ist schwächer als diejenige der Isomeren (Abb. 2). Indessen ist zwischen den einzelnen Gliedern der homologen Reihe in bezug auf die 4-Propylpiperidino-Isomeren keine Parallelität zu beobachten.

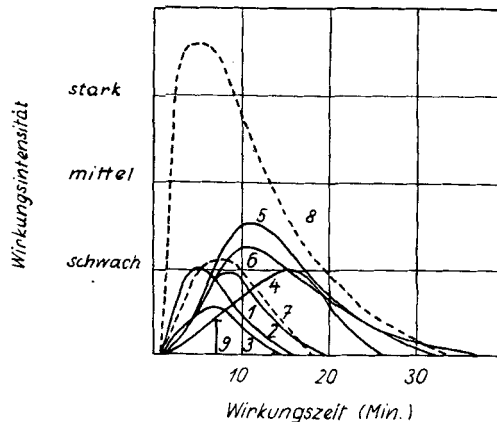


Abb. 2.

1. β -(2,n-Propylpiperidino)-p-methoxypropiofenon-HCl
2. β -(2,n-Propylpiperidino)-p-äthoxypropiofenon-HCl
3. β -(2,n-Propylpiperidino)-p-isopropoxypropiofenon-HCl
4. β -(2,n-Propylpiperidino)-p-butoxypropiofenon-HCl
5. β -(2,n-Propylpiperidino)-p-isobutoxypropiofenon-HCl
6. β -(2,n-Propylpiperidino)-p-n-amyloxypropiofenon-HCl
7. β -(2,n-Propylpiperidino)-p-n-propoxypropiofenon-HCl
8. Falicain
9. Cocain

Nicht das niedrigste Glied der Reihe, die Methoxyverbindung, wirkt nämlich am geringsten, sondern die Isopropoxyverbindung, eine bislang in Anästhesiereihen nicht beobachtete Erscheinung. Die Methoxyverbindung wirkt ähnlich wie das Äthoxyhomologe. Am stärksten wirksam ist, ebenfalls im Gegensatz zu sonst beobachteten Ergebnissen, nicht die Amyloxy-, sondern die Isobutyloxy-substanz. Die Isoamyloxyverbindung ähnelt überraschenderweise in ihrer Intensität der Isopropoxyverbindung. Ihre Wirkungsdauer liegt nur bei etwa 10 Minuten.

In der Wirkungsdauer unterscheiden sich die ersten drei Glieder der homologen Reihe nicht wesentlich. Dagegen weisen die *n*-Butyl- und die *n*-Amylverbindung eine beträchtlich verlängerte Wirksamkeit auf, wobei die letztere die des Falicains wenig übertrifft.

Experimenteller Teil

4-Alkoxyacetophenone

Zur Darstellung der Alkoxyacetophenone wurden die betreffenden Phenylalkyläther mit einem Überschuß von 30–50% Essigsäureanhydrid und geringen Mengen wasserfreien Zinkchlorids (0,05 Mol auf 1 Mol Äther) 15 bis 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Die niederen Äther reagierten leichter als die höheren. Die Reaktion setzte schon in der Kälte ein, erkennbar an der allmählichen Braunfärbung.

Das tiefbraune, viskose Reaktionsgemisch wurde nach einigem Abkühlen mit Wasser versetzt, durchgeschüttelt, von der wäßrigen Phase abgetrennt und im Vakuum destilliert.

4,*n*-Propylpiperidin wurde aus 4,*n*-Propylpyridin⁷⁾ durch katalytische Hydrierung (15% RANEY-Nickel, 180°, 205 atü) in 81proz. Ausbeute gewonnen.

d,l-Coniin wurde nach PROFFT und SCHNEIDER⁸⁾ in einfacher Weise durch Anlagerung von Äthylen an α -Picolin unter Druck mit Natrium als Katalysator gewonnen, wobei Conyryn entsteht. Danach wurde im Schüttelautoklaven bei 250° in Gegenwart von RANEY-Nickel hydriert. Ausbeute 90%.

Das Verfahren nach HEY und WIBAUT⁹⁾, das über Picolyl-Lithium geht, ist zur schnellen Darstellung kleinerer Mengen gut geeignet und ergab eine Ausbeute an Conyryn von 78%. Die Reduktion zum Coniin wurde auch mit Natrium in abs. Alkohol vorgenommen. Sie lieferte eine unbefriedigende Ausbeute von 53%.

Mannich-Kondensation von 4,*n*-Propylpiperidin mit Formaldehyd und 4-Alkoxyacetophenonen

β -(4,*n*-Propylpiperidino)-*p*-methoxypropiofenon-hydrochlorid

3 g 4-Propylpiperidin wurden in 40 ml 96proz. Alkohol gelöst und mit konz. Salzsäure bis zu einem pH-Wert von 2 angesäuert. Dazu wurden 2,4 g Paraformaldehyd und 19 g Methoxyacetophenon gegeben. Nach vierstündigem Kochen unter Rückfluß hatte die Lösung eine tiefbraune Färbung angenommen. Die Reaktion wurde abgebrochen, der Alkohol im Vakuum abdestilliert und der zurückgebliebene Kristallbrei mit Wasser

⁷⁾ J. F. ARENS u. J. P. WIBAUT, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **61**, 59 (1942).

⁸⁾ E. PROFFT u. F. SCHNEIDER, Arch. Pharm. **289/61**, 99 (1956).

⁹⁾ J. W. HEY u. J. P. WIBAUT, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **72**, 522 (1953).

und Äther versetzt. Aus der ätherischen Schicht konnte überschüssiges Methoxyacetophenon zurückgewonnen werden. Die wäßrige Schicht wurde zur restlosen Entfernung des Ketons noch dreimal mit Äther ausgeschüttelt, sodann mit konz. Natronlauge alkaliert. Die freie MANNICH-Base schied sich dabei als gelbliches Öl ab. Sie wurde in Äther aufgenommen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Verjagen des Äthers verblieb die Base als gelbliche Flüssigkeit von starkem Amingeruch. Ausbeute: 4,5 g = 66% d. Th.

Die Substanz wurde in abs. Äther aufgenommen und tropfenweise unter Umschütteln mit ätherischer HCl versetzt. Dabei fiel das Hydrochlorid als schwach gelblicher, flockiger Niederschlag aus. Nach Absaugen wurde in Chloroform gelöst, die Lösung erwärmt und solange tropfenweise mit Äther versetzt, bis eine schwache Trübung bestehen blieb. Beim Abkühlen kristallisierte das Hydrochlorid in Form feiner Nadeln aus. Die Substanz war nach 6maligem Umkristallisieren analysenrein.

Fp. 172–73° $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{NCl}$ (325,9); ber.: % N 4,30; gef. 4,53.

Sie löst sich leicht in Alkohol, Aceton, Benzol, Methanol, Chloroform und Wasser, schwer in Tetrachlorkohlenstoff.

Zur Prüfung auf Beständigkeit wurde die freie Base der Vakuumdestillation unterzogen. Sie destilliert unzersetzt als farbloses Öl, Kp. 102–104° (0,3 mm). Das daraus gewonnene Hydrochlorid besaß nach einmaligem Umkristallisieren denselben Festpunkt wie vor der Destillation.

Zur Untersuchung der Spaltbarkeit wurde über das trockene Hydrochlorid überhitzter Wasserdampf (220–230°) geleitet. Das milchigtrübe Destillat entfärbte Permanganatlösung und Bromwasser. Nach einigem Stehen schied sich daraus eine Flüssigkeit in Form roter Tröpfchen ab. Sie wurden ausgeäthert und im Vakuum destilliert; Kp. 129° (13 mm). Das schwach gelbliche Öl (löslich in Alkohol, Äther, in großen Konzentrationen stechender Geruch) ist identisch mit dem bereits von MANNICH und LAMMERING⁵⁾ dargestellten p-Methoxyphenyl-vinyl-*keton*. Zur näheren Charakterisierung wurde diese Vinylverbindung mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin in das bisher noch nicht beschriebene 1-(2,4-Dinitrophenyl)-3-(4-methoxyphenyl)-4²-pyrazolin überführt: Tiefrote Kristalle, die sich ab 150° allmählich dunkel färben und bei etwa 183° unter Schwarzfärbung schmelzen.

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_5\text{N}_4$ (342,3); ber.: % N 16,37; gef.: 16,56.

Nach der Zersetzung mit überhitztem Wasserdampf verblieb im Kolben ein braunes Harz (löslich in Chloroform), aus dem wenig 4-Propylpiperidin isoliert werden konnte.

Dieselbe Zersetzung trat bei trockenem Erhitzen des Hydrochlorids auf 240–250° (Ölbadtemperatur) im Vakuum der Wasserstrahlpumpe ein.

Oxim: 0,67 g Hydroxylaminhydrochlorid und 0,43 g Soda wurden in wenig Wasser gelöst und zu der Lösung von 0,72 g Hydrochlorid in 3 ml Methanol gegeben. Da die Lösung durch Ausscheidung der freien MANNICH-Base schwach getrübt war, wurden noch einige Tropfen Methanol hinzugefügt. Nach viertägigem Stehen war ein grünlich-grauer Kristallbrei ausgefallen. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus wäßrigem Methanol wurden farblose Nadeln erhalten: Fp. 155°.

$\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{N}_2$ (304,4); ber.: % N 9,20; gef.: 9,10.

β -(4,n-Propylpiperidino)-p-äthoxypropiophenonhydrochlorid

Die Darstellung und Aufarbeitung erfolgte in ähnlicher Weise wie die der Methoxy-Verbindung (4facher Ketonüberschuß, stark sauer, 8 Stunden Rückfluß) mit dem Unterschied, daß die Reaktion in abs. Alkohol durchgeführt wurde. Die Ausbeute betrug nur 29%. Eine Wiederholung in 75proz. Alkohol ergab eine Ausbeute von 22% (die Lösung war nach beendeter Reaktion wesentlich dunkler gefärbt). Mit 96proz. Alkohol war die Ausbeute wesentlich besser (63,6%). Ein geringer Wassergehalt ist also von Vorteil.

Durch Umkristallisation konnte kein analysenreines Hydrochlorid erhalten werden. Offensichtlich enthielt es bei der Reaktion nicht umgesetztes Propylpiperidinhydrochlorid. Es wurde entfernt, indem die freie Base im Ölpumpenvakuum einige Zeit auf 100° erhitzt wurde. Das daraus erhaltene reine Hydrochlorid kristallisiert aus Chloroform-Äther in Form feiner, weißer Nadeln vom Fp. 177–177,5°.

$C_{19}H_{30}O_2NCl$ (339,9); ber.: % N 4,12; gef.: 4,25.

Pikrat: Fp. 128°, gelbe verfilzte Nadeln.

$C_{25}H_{32}O_9N_4$ (532,6); ber.: % N 10,52; gef.: 10,65.

Reineckat: Voluminöses, fliederfarbendes Pulver, färbt sich ab 93° dunkel.

β -(4,n-Propylpiperidino)-p-isopropoxypropiophenonhydrochlorid

Die angesäuerte Lösung von 10 g 4,n-Propylpiperidin, 53 g Isopropoxyacetophenon und 4 g Paraformaldehyd wurde 4 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Nach Verjagen des Alkohols im Vakuum wurde mit Wasser und Äther versetzt und kräftig durchgeschüttelt. Dabei fiel ein kristalliner Niederschlag, der das Hydrochlorid der Ketobase darstellte, in Form von Nadeln aus, dessen Menge durch weitere Ätherzugabe und Kühlen der ätherischen Lösung noch beträchtlich vermehrt wurde. Es wurden 12,5 g einer bereits sehr reinen Verbindung erhalten. Aus der wäßrigen Phase wurden noch 4,2 g Base isoliert, die durch Propylpiperidin verunreinigt war. Das Hydrochlorid fiel aus der ätherischen Lösung durch ätherische HCl als schmierige Masse aus, die auf Ton abgepreßt werden mußte. (Diese Art der Aufbereitung ist für die höher homologen schwer wasserlöslichen Verbindungen gut geeignet, weil die Hydrochloride schon in sehr reiner Form anfallen.)

Ausbeute: 14,1 g = 50,5% d. Th. Glänzende Blättchen, Fp. 178–179° (Chloroform-Äther),

$C_{20}H_{32}O_2NCl$ (353,9); ber.: % N 3,96; gef.: 3,94.

p-Nitrophenylhydrazon: Zu der alkoholischen Lösung von 0,83 g des Hydrochlorids wurde in der Wärme die filtrierte Lösung von 0,52 g p-Nitrophenylhydrazin in 10 cm³ 50proz. Essigsäure gegeben. Nach mehrstündigem Stehen schied sich das p-Nitrophenylhydrazon quantitativ ab.

Glänzende, orangefarbene Blättchen (Alkohol), Fp. 165–165,5°

$C_{26}H_{36}O_3N_4HCl$ (489,1); ber.: % N 11,46; gef.: 11,12.

β -(4,n-Propylpiperidino)-p-butoxypropiophenonhydrochlorid

Darstellung und Aufbereitung erfolgten in der gleichen Weise wie die der vorherigen Verbindung (3facher Ketonüberschuß, 4 Stunden Rückfluß). Schon nach kurzem Kochen nahm die Lösung eine tiefrote Farbe an; nach längerem Sieden war sie orange bis braun gefärbt. Die freie Base destillierte unzersetzt bei 140–141° (0,2 mm) als schwach gelbliches Öl, das in Eis-Kochsalz-Gemisch zu farblosen Nadeln erstarrte, die sich bei Zimmertemperatur wieder verflüssigten. Aus 9 g Propylpiperidin wurden 19,8 g Hydrochlorid erhalten = 76,5% d. Th.

Nadeln (Chloroform/Äther) Fp. 178,5–179°

$C_{21}H_{34}O_2NCl$ (368,0); ber.: % N 3,81; gef.: 4,04

Oxim: Glänzende Schuppen, Fp. 157–158°

$C_{21}H_{34}O_2N_2$ (346,5); ber.: % N 8,09; gef.: 8,31.

Die Darstellung eines kristallinen Thiosemicarbazons gelang nicht.

β -(4,n-Propylpiperidino)-p-isobutoxypropiofenon-hydrochlorid

Bei einer Reaktionsdauer von 4 Stunden und 3fachem Ketonüberschuß betrug die Ausbeute 62%. Aus der wäßrigen Phase konnte zusätzlich nur sehr wenig (stark verunreinigtes) Produkt isoliert werden.

Glänzende Schuppen, Fp. 182,5°; ber.: % N 3,81; gef.: 3,82.

2,4-Dinitrophenylhydrazon: 0,75 g des Hydrochlorids wurden in wenig Alkohol gelöst und in der Wärme mit der Lösung von 0,6 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 5 n HCl versetzt. Beim Erkalten kristallisierte das 2,4-Dinitrophenylhydrazon als roter, voluminöser Niederschlag aus.

Orange-rotes Kristallpulver (Alkohol), Fp. 190° (Z)

$C_{27}H_{38}O_5N_5Cl$ (548,1); ber.: % N 12,78; gef.: 12,60;

% C 59,17; 58,82;

% H 6,99; 7,31.

 β -(4,n-Propylpiperidino)-p-amyloxypropiofenon-hydrochlorid

Aus 3 g Propylpiperidin wurden bei einer Reaktionsdauer von 4 Stunden und einem dreifachen Ketonüberschuß 7,1 g Hydrochlorid = 81,2% erhalten. Feine, verfilzte Nadeln (Chlorform-Äther) Fp. 177–177,5°.

$C_{22}H_{36}O_2NCl$ (382,0); ber.: % N 3,67; gef.: 3,78.

Phenylhydrazon: Die freie Base wurde in Alkohol aufgenommen und mit überschüssigem Phenylhydrazin versetzt. Nach einwöchigem Stehen hatte sich das Phenylhydrazon, allerdings in schlechter Ausbeute (~ 25%), gebildet.

Farblose Blättchen oder Nadeln, die sich an der Luft schwach grün färben, Fp. 119,5°.

$C_{28}H_{41}ON_3$ (435,7); ber.: % N 9,64; gef.: 9,33.

 β -(4,n-Propylpiperidino)-p-isoamyloxypropiofenon-hydrochlorid

Die Reaktionsdauer betrug 5 Stunden. Ausbeute: 60,7%.

Blättchen, Fp. 182,5–183°; ber.: % N 3,67; gef.: 3,61.

p-Nitrophenylhydrazon: Orangegelbe Blättchen, Fp. 175,5°.

$C_{28}H_{40}O_2N_4HCl$ (517,1); ber.: % N 10,84; gef.: 10,81.

 β -(4,n-Propylpiperidino)-p-n-hexyloxypropiofenon-hydrochlorid

Die Ausbeute nach dem mitgeteilten Verfahren ist unbefriedigend. Sie betrug nach 4stündiger Reaktionsdauer nur 14%, nach 11stündiger Dauer 18,7%. Daher wurde die Kondensation in methanolischer Lösung (2 g Propylpiperidin, 20 cm³ Methanol, 8 g Hexyloxyacetophenon) mit 35proz. Formalinlösung (3 g) durchgeführt. Nach 4 Stunden Kochzeit wurde mit wäßriger HCl angesäuert und weitere 4 Stunden gekocht. Die Ausbeute konnte etwas verbessert werden (1,6 g = 26%). Glänzende Schuppen, Fp. 171°.

$C_{23}H_{38}O_2NCl$ (396,0); ber.: % N 3,54; gef.: 3,60.

2,4-Dinitrophenylhydrazon: Orangerotes Kristallpulver (Alkohol), Fp. 177–177,5°.

$C_{29}H_{42}O_5N_5Cl$ (576,5); ber.: % N 12,15; gef.: 12,36;

% Cl 6,15; 6,27.

 β -(4,n-Propylpiperidino)-p-n-octyloxypropiofenon-hydrochlorid

Gearbeitet wurde in 96proz. Alkohol, aber im Unterschied zu dem bisherigen Arbeiten wurde mit alkoholischer HCl angesäuert. Die Lösung war nach 5stündiger Kochzeit

unter Rückfluß (3,5facher Überschuß an Keton) nur schwach gelb gefärbt. Ausbeute: 59%. Glänzende Schuppen, Fp. 168,5–169°.

$C_{25}H_{42}O_2NCl$ (424,1); ber.: % N 3,30; gef.: 3,48.

Oxim: Nadeln oder Schuppen (Alkohol), Fp. 137°.

$C_{25}H_{42}O_2N_2$ (402,6); ber.: % N 6,96; gef.: 7,04.

Mannich-Kondensation von 2-Propylpiperidin mit Formaldehyd und Alkoxyacetophenonen

Der Gang der Darstellung und der Aufbereitung war bei dieser und allen weiteren Verbindungen der folgende: Die Komponenten wurden in abs. Alkohol gelöst und nach Ansäuern mit konz. Salzsäure mehrere Stunden am Rückflußkühler gekocht. Nach erfolgter Abkühlung wurde der Alkohol im Vakuum abdestilliert, das Reaktionsgemisch in Äther aufgenommen und daraus das Hydrochlorid durch mehrmaliges Ausschütteln mit Wasser extrahiert. Das noch in Lösung enthaltene Keton wurde durch zweimaliges Ausschütteln mit Äther entfernt. Durch konz. Natronlauge wurde die Base in Freiheit gesetzt, in Äther aufgenommen und über Natriumsulfat getrocknet. Die nach Verjagen des Äthers verbliebene freie Base enthielt noch nicht umgesetztes Coniin, das im Vakuum der Ölpumpe durch Erwärmen auf 100° destillativ entfernt wurde (bei Angabe der Ausbeuten ist diese zurückgewonnene Menge berücksichtigt worden). Die freie Base wurde in absolutem Äther aufgenommen und mit ätherischer Salzsäure das Hydrochlorid gefällt. Es fiel zumeist in schmieriger Form an.

Kristallin wurde als einzige Verbindung dieser Reihe die Äthoxyverbindung erhalten (feine farblose Nadeln, die im Bereich von 84–126° schmolzen).

Von großem Einfluß auf Ausbeute und Farbe der Base ist der Wassergehalt des Alkohols. Zu hoher Wassergehalt hat dieselbe Wirkung wie gar kein Wasser: Die Ausbeuten sind schlecht, die erhaltenen Basen braunschwarz gefärbt.

Einige Versuche, bei denen als Lösungsmittel Eisessig verwendet wurde, lieferten ebenfalls eine braunschwarze Base in schlechter Ausbeute.

Als Beispiel für das allgemeine Verhalten der Basen bei der Destillation sei hier die Amylverbindung angeführt:

Aus 12 g unreiner Base wurden folgende Fraktionen erhalten (0,2 mm):

1. 26° einige Tropfen Coniin
2. 60–65° 1,4 g einer farblosen Flüssigkeit, Geruch nach Coniin
3. 138–160° 4,8 g gelbliches Öl
4. 180° 2 bis 3 Tropfen, kristallin erstarrend (Nebelbildung). Der Rest (~ 5,6 g) verharzte im Kolben.

Fraktion 3 erwies sich als das entsprechende Vinylketon, wenig freie Base enthaltend. Beim Versetzen mit Coniin trat Erwärmung ein: Die MANNICH-Base bildete sich zurück. Das Hydrochlorid fiel jedoch wiederum ölig aus.

Die Darstellung der Oxime und 2,4-Dinitrophenylhydrazone erfolgte wie vorstehend beschrieben. Die 2,4-Dinitrophenylhydrazone wurden aus Alkohol oder aus einem Pyridin-Alkohol-Gemisch umkristallisiert (bei der letzteren Verfahrensweise wurde HCl abgespalten).

Eine Zusammenstellung über die ausgeführten Reaktionen und die dargestellten Verbindungen gibt Tabelle 1. Die mit einem Kreuz versehenen Stickstoffwerte wurden durch Titration mit Perchlorsäure in Eisessig ermittelt.

Tabelle 1

a) β -(2,n-Propylpiperidino)-p-alkoxypropiofenone

Alkyl	Mole Keton auf 1 Mol d,l-Coniin	Dauer d. Reaktion in Stdn.	Ausbeute	Summenformel	% N	
					ber.	gef.
Methyl	4	5	63,0%	$C_{18}H_{27}O_2N$	4,84	4,92+
Äthyl	3	5	83,6%	$C_{19}H_{29}O_2N$	Hydrochlorid 4,12	4,09+
Isopropyl	3,8	4	66,0%	$C_{20}H_{31}O_2N$	4,41	4,33+
n-Butyl	2,6	5	68,0%	$C_{21}H_{33}O_2N$	4,22	4,27+
Isobutyl	2,4	4	26,7%	$C_{21}H_{33}O_2N$	4,22	4,21+
n-Amyl	4	8	51,0%	$C_{22}H_{35}O_2N$	4,05	4,13+
Isoamyl	3	5	43,5%	$C_{22}H_{35}O_2N$	4,05	4,05+

b) Derivate dieser

Alkyl	Derivat	Fp.	Summenformel	% N	
				ber.	gef.
Methyl	2,4-Dinitrophenyl- hydrazon	172°	$C_{24}H_{31}O_5N_5$	14,92	15,16
Äthyl	Oxim	131°	$C_{19}H_{30}O_2N_2$	4,40+	4,29+
				(= 1 N)	
Isopropyl	2,4-Dinitrophenyl- hydrazon (HCl-Salz)	180,5°	$C_{26}H_{36}O_5N_5Cl$	13,11	13,37
n-Butyl	2,4-Dinitrophenyl- hydrazon (HCl-Salz)	187°	$C_{27}H_{38}O_5N_5Cl$	12,78	12,62
n-Butyl	Oxim	138°	$C_{21}H_{34}O_2N_2$	8,09	7,87
Isobutyl	2,4-Dinitrophenyl- hydrazon (HCl-Salz)	199°	$C_{27}H_{38}O_5N_5Cl$	12,78	12,84
n-Amyl	2,4-Dinitrophenol- hydrazon	174,5°	$C_{28}H_{39}O_5N_5$	13,33	13,21
Isoamyl	2,4-Dinitrophenyl- hydrazon	195,5°	$C_{28}H_{39}O_5N_5$	13,33	13,29

Merseburg, Institut für organische Chemie der Technischen Hochschule
für Chemie Leuna-Merseburg.

Bei der Redaktion eingegangen am 21. Januar 1960.