

## Versuche zur Darstellung von MANNICH-Basen mit reversibel blockiertem Stickstoffatom

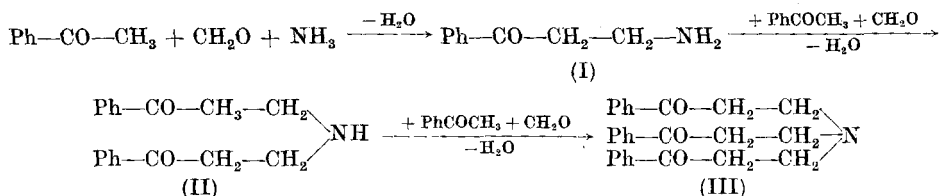
Von H. G. O. BECKER und E. FANGHÄNEL<sup>1)</sup>

### Inhaltsübersicht

Es werden die Bedingungen zur Bildung von MANNICH-Basen aus Acetophenon, Formaldehyd und Aminen der Trityl-, Benzhydryl- und tert.-Butylreihe sowie die Möglichkeit untersucht, die genannten Gruppen selektiv aus den betreffenden MANNICH-Basen abzuspalten. In Übereinstimmung mit den theoretischen Vorstellungen gelingt es mit Hilfe des 4-Methoxybenzhydrylamins, das  $\beta$ -Aminopropiophenon über die Zwischenstufe des  $\beta$ -(4-Methoxybenzhydrylamino)-propiophenons in einer Gesamtausbeute von 60% zu erhalten. Die Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß die elektronischen Effekte in der Schutzgruppe sehr fein auf das übrige Molekül abgestimmt sein müssen.

Im Gegensatz zu den tertiären Keton-MANNICH-Basen sind primäre oder sekundäre MANNICH-Basen aus Ketonen, Formaldehyd und Ammoniak bzw. primären Aminen im allgemeinen nicht in präparativ zufriedenstellender Weise zugänglich, da die Reaktion über diese Stufen hinausgeht und schließlich zu einem Gemisch aus primärer, sekundärer und tertiärer MANNICH-Base führt.

So liefert Acetophenon mit Formaldehyd und Ammonchlorid überwiegend die tertiäre MANNICH-Base III<sup>2)</sup>



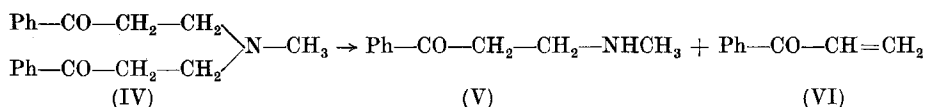
Mit Formaldehyd und Methylamin-hydrochlorid erhält man 29% der sekundären MANNICH-Base V neben 34% des tertiären Amins IV<sup>3)</sup>.

<sup>1)</sup> Auszug aus der Diplomarbeit.

<sup>2)</sup> C. MANNICH u. S. M. ABDULLAH, Ber. dtsch. chem. Ges. **68**, 113 (1935).

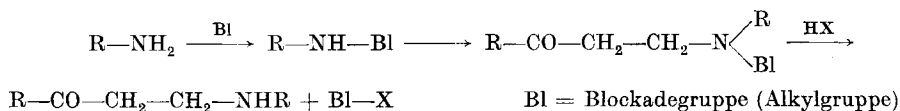
<sup>3)</sup> C. MANNICH u. G. HEILNER, Ber. dtsch. chem. Ges. **55**, 356 (1922); F. F. BLICKE u. J. H. BURCKHALTER, J. Amer. chem. Soc. **64**, 451 (1942).

Die Salze der tertiären MANNICH-Basen sind jedoch andererseits hydrolytisch leicht spaltbar und gehen in die entsprechenden sekundären bzw. (sofern noch eine weitere  $\beta$ -Ketoäthylgruppe im Molekül vorhanden ist) auch in die primären MANNICH-Basen über, wenn man ihre wäßrigen Lösungen mit Wasserdampf bzw. überhitztem Wasserdampf destilliert<sup>2)3)</sup>, z. B.:

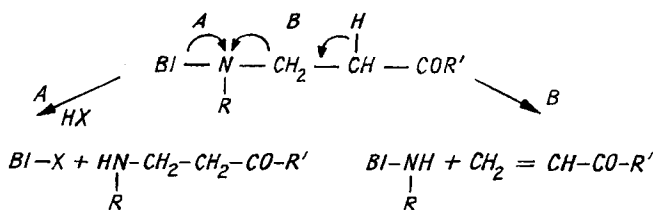


Das entstehende Vinylketon (z. B. VI) stellt also gewissermaßen eine in das betreffende Amin eingeführte Schutzgruppe dar, die leicht wieder abspaltbar ist, wobei die durch direkte MANNICH-Kondensation nur schlecht erhältliche sekundäre MANNICH-Base in hoher Ausbeute entsteht (V z. B. mit 78% d. Th.). Die C,H-acide Verbindung wird dabei stets in die reversible Blockierung des Aminstickstoffs verwickelt, was unökonomisch oder unerwünscht sein kann.

In der vorliegenden Arbeit wurde deshalb untersucht, ob sich die reversible Blockierung auch durch Alkylgruppen bewerkstelligen läßt, das heißt, ob die nachstehende Reaktionsfolge möglich ist.



Die Blockadegruppe muß natürlich so gewählt werden, daß sie unter den Spaltungsbedingungen leichter aus der blockierten MANNICH-Base eliminiert wird (Weg A) als das entsprechende Vinylketon (Weg B):



Nach den allgemeinen Erfahrungen bei Solvolyse-Prozessen<sup>4)</sup> ist eine besonders leichte Lösung der N-Bl-Bindung zu erwarten, wenn die Spaltungsreaktion als S<sub>N</sub>-1-Typ ablaufen kann, das heißt, wenn die Blockadegruppe Bl ein energiearmes Kation zu bilden vermag.

Aus diesem Grunde wurden als Blockadegruppen gewählt: tert.-Butyl-, Benzhydryl-, 4-Methoxybenzhydryl-, 4,4'-Dimethoxybenzhydryl- und Tri-

<sup>4)</sup> A. STREITWIESER, jr., Chem. Rev. 56, 671 (1956).

tyl-, deren Aminoderivate in der angegebenen Reihenfolge leichter an der C—N-Bindung solvolytisch spaltbar sein müssen, da die zur Stabilisierung eines Carbeniumions geeigneten elektronischen Effekte vom tert.-Butyl- zum Tritylssystem zunehmen. Die Tritylgruppe hat bei Peptidsynthesen bereits wertvolle Dienste als Schutzgruppe geleistet<sup>5)</sup>. Sie ist schon durch verdünnte Essigsäure wieder abspaltbar<sup>6)</sup>. Auch bei Benzhydrylaminen wurde eine Spaltung der C-N-Bindung erreicht, allerdings unter wesentlich schärferen Bedingungen<sup>7)</sup>.

Es wurden die folgenden blockierten Amine in die MANNICH-Reaktion eingesetzt:

tert. Butylamin	(VII)		
Benzhydrylamin	(VIII)	Benzhydryl-methyl-amin	(IX)
4-Methoxybenzhydrylamin	(X)	4-Methoxybenzhydrylmethylamin	(XI)
4,4'-Dimethoxybenzhydrylamin	(XII)	4,4'-Dimethoxybenzhydryl- methylamin	(XIII)
Tritylamin	(XIV)	Trityl-methylamin	(XV)

Für die primären blockierten Amine der vorstehenden Reihe war außerdem zu erwarten, daß sie die Darstellung von sekundären MANNICH-Basen in guter Ausbeute ermöglichen sollten, da sperrige Aryl- oder Alkylgruppen die weitere Reaktion mit Formaldehyd und Keton zur tertiären MANNICH-Base erschweren<sup>8)</sup>.

Als Standard-MANNICH-Reaktion wählten wir die Umsetzung dieser Amine (als Salze) mit Acetophenon und Formaldehyd, da hier die entsprechenden nicht blockierten MANNICH-Basen I, II und V bekannt sind.

Tert.-Butylamin-, Benzhydrylamin- und 4-Methoxybenzhydrylamin-hydrochlorid reagieren glatt in der gewünschten Weise zu sekundären blockierten MANNICH-Basen. Das N-tert.-Butyl- $\beta$ -amino-propiofenon ließ sich in Analogie zu der am Indol bereits bekannten Reaktion<sup>9)</sup> auch durch Addition von Acetophenon an N-tert.-Butyl-formimin (aus tert.-Butylamin und Formaldehyd) in Gegenwart von Salzsäure erhalten.

Das 4,4'-Dimethoxy-benzhydrylamin-hydrochlorid gibt die blockierte sekundäre MANNICH-Base nur als Nebenprodukt, da die Blockadegruppe unter den notwendigen Reaktionsbedingungen bereits abgespalten werden kann. Die MANNICH-Kondensation geht deshalb weiter, und als Haupt-

<sup>5)</sup> L. ZERVAS u. D. M. THEODORPOULUS, J. Amer. chem. Soc. **78**, 1359 (1956).

<sup>6)</sup> A. HILLMANN-ELLIES u. G. HILLMANN, Z. Naturforsch. **8b**, 526 (1953).

<sup>7)</sup> E. MOHR, J. prakt. Chem. (2) **71**, 305 (1905); R. CANTAREL, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. **226**, 931 (1948).

<sup>8)</sup> Bereits beim Benzylamin wird ein derartiger Effekt beobachtet: C. MANNICH u. O. HIEBONIMUS, Ber. dtsh. chem. Ges. **75**, 49 (1942).

<sup>9)</sup> H. R. SNYDER u. D. S. MATTESON, J. Amer. chem. Soc. **79**, 2217 (1957).

produkt entsteht die nicht blockierte MANNICH-Base des Ammoniaks (II). Beim Tritylamin ist diese Tendenz zur Spaltung noch ausgeprägter, so daß überhaupt keine blockierte MANNICH-Base mehr erhalten wird, sondern ausschließlich ebenfalls die Verbindung II. Möglicherweise spalten sich unter den Reaktionsbedingungen bereits die Ausgangsamine, noch bevor die MANNICH-Reaktion nennenswert zum Zuge kommt, denn die Hydrochloride der Amine X—XV werden z. B. auch in siedendem n-Butanol in einigen Stunden gespalten.

Von den oben aufgeführten N-blockierten Derivaten des Methylamins reagierte nur das N-Methyl-benzhydrylamin-hydrochlorid zur blockierten tertiären MANNICH-Base. Das 4-Methoxy-N-methyl-benzhydrylamin-hydrochlorid ist erheblich weniger reaktionsfähig und setzt sich erst bei etwa 150° um. Bei dieser Temperatur wird jedoch die Schutzgruppe bereits wieder abgespalten, so daß nur die tertiäre MANNICH-Base des Methylamins (IV) zu isolieren war. Die tertiäre MANNICH-Base aus 4-Methoxybenzhydrylmethylamin ist somit weniger stabil als die eng verwandte sekundäre MANNICH-Base aus 4-Methoxybenzhydrylamin, was auch mit Befunden anderer Autoren an anderen Verbindungen übereinstimmt<sup>2)</sup>. Nach diesen Erfahrungen überraschte es nicht, daß sich auch aus dem 4,4'-Dimethoxybenzhydrylmethylamin keine blockierte MANNICH-Base darstellen ließ, sondern stets die tertiäre MANNICH-Base IV entstand.

Die MANNICH-Basen mit arylaliphatischen Schutzgruppen lassen sich in freier Form gewinnen, während das  $\beta$ -(tert.-Butylamino)-propiophenon beim Alkalisieren der Lösung des Chlorhydrats tert.-Butylamin abspaltet und durch Addition des gebildeten Phenylvinylketons an noch intakte MANNICH-Base und anschließende innere Aldolreaktion 1-tert.-Butyl-3-benzoyl-4-hydroxy-4-phenyl-piperidin bildet. Dies wird durch die Elementaranalyse und das IR-Spektrum bewiesen, das mit der analogen, bereits bekannten N-Methylverbindung<sup>10)</sup> in den wesentlichen Teilen identisch ist und insbesondere deutlich die Bande für die OH-Valenzschwingung bei 3450  $\text{cm}^{-1}$  zeigt<sup>11)</sup>. Im übrigen finden sich im IR-Spektrum aller dargestellten MANNICH-Basen die erwarteten typischen Banden im Gebiet der C—H-wagging-Schwingungen und im Carbonylgebiet. Die sekundären MANNICH-Basen sind an der N—H-Valenzschwingung bei 3300  $\text{cm}^{-1}$  (in Kaliumbromid) deutlich erkennbar.

Zur Abspaltung der Schutzgruppe wurden die Hydrochloride der blockierten MANNICH-Basen in konz. Salzsäure bzw. in Salzsäure/Eisessig im Bombenrohr zwei Stunden auf 150°C erhitzt. Es zeigte sich, daß in den

<sup>10)</sup> J. T. PLATI u. W. WENNER, J. org. Chemistr 14, 543 (1949).

<sup>11)</sup> s. S. 62.

tert.-Butyl- und Benzhydrylverbindungen noch keine genügend große Tendenz zur gewünschten Spaltung der C—N-Bindung besteht, denn die entsprechenden MANNICH-Basensalze werden unter diesen Bedingungen ausschließlich auf dem Weg B der oben angeführten Gleichung gespalten und ergeben die Hydrochloride der Ausgangsamine (tert.-Butylamin, Benzhydrylamin bzw. N-Methyl-benzhydrylamin). Die Benzhydrylamine unterliegen einer weiteren Hydrolyse unter Bildung von Ammoniumchlorid bzw. Methylammoniumchlorid, wenn man die Reaktionsdauer erhöht (bei 20stündiger Reaktion wurden etwa 70% d. Th. Ammoniumchlorid isoliert). Das andererseits entstandene  $\beta$ -Chlorpropiophenon war leicht als 1,3-Diphenylpyrazolin nachweisbar.

In siedender 98proz. Ameisensäure, die eine hohe Eignung als Medium für Solvolysereaktionen aufweist<sup>4)</sup>, bleiben die Hydrochloride des  $\beta$ -(tert.-butylamino)-propiophenons und des  $\beta$ -(Benzhydrylamino)-propiophenons unverändert, während das weniger stabile  $\beta$ -(N-Methyl-benzhydrylamino)-propiophenon entsprechend Weg B gespalten wird. Das entstandene Phenylvinylketon ließ sich in 50proz. Ausbeute isolieren. Im Gegensatz zu den vorstehenden Verbindungen liefert das  $\beta$ -(4-Methoxybenzhydrylamino)-propiophenon mit Salzsäure (zwei Stunden 150 °C) ganz glatt das gewünschte Spaltprodukt entsprechend Weg A, das  $\beta$ -Aminopropiophenon, Ausbeute 74%). Die 4,4'-Dimethoxyverbindung ergibt das gleiche Produkt bereits in siedender Salzsäure, was jedoch weniger praktischen Wert hat, da die entsprechende MANNICH-Base nur mit schlechter Ausbeute gewinnbar war.

<sup>11)</sup> Etwas überraschend zeigt das 1-tert.-Butyl-3-benzoyl-4-hydroxy-4-phenyl-piperidin keine nennenswerten Banden zwischen 2700 und 2800  $\text{cm}^{-1}$ , die sich im 1-Methyl-3-benzoyl-4-hydroxy-4-phenyl-piperidin deutlich finden. Derartige typische Banden weisen darauf hin, daß die Alkylgruppe am Stickstoff äquatorial angeordnet ist, und das freie Elektronenpaar mit zwei axialen Wasserstoffatomen in 2- und 6-Stellung in Wechselwirkung treten kann<sup>12)</sup>. Für die tert.-Butylgruppe ist jedoch eine axiale Konformation extrem unwahrscheinlich, so daß für das Ausbleiben der Banden bei 2700—2800  $\text{cm}^{-1}$  vielleicht eine durch die tert.-Butylgruppe bewirkte Verzerrung des Piperidinringes verantwortlich gemacht werden muß. Das ist um so mehr anzunehmen, als die endgültige Konformation des N-Methylderivats durch eine Sessel-Sessel-Konversion des Ringes zustande zu kommen scheint, die beim tert.-Butylderivat nicht möglich ist. Die beiden Verbindungen haben nämlich nach dem IR-Spektrum eine unterschiedliche Konformation der 4-Hydroxygruppe (und entsprechend des 4-Phenylrestes): Im N-Methylderivat findet sich eine relativ starke IR-Bande bei 900  $\text{cm}^{-1}$ , die der axialen tertiären Hydroxylgruppe zuzuordnen ist<sup>13)</sup>. Im N-tert.-Butylderivat fehlt diese Bande, dagegen tritt eine starke Bande bei 950  $\text{cm}^{-1}$  in Erscheinung, die den äquatorialen tertiären Alkohol anzeigt<sup>13)</sup>.

<sup>12)</sup> F. BOHLMANN, Chem. Ber. **91**, 2157 (1958) und weitere Arbeiten; T. M. MOYNEHAN, K. SCHOFIELD, Proc. chem. Soc. (London) **1961**, 218; H. O. HOUSE, P. P. WICKHAM u. H. C. MÜLLER, J. Amer. chem. Soc. **84**, 3139 (1962).

<sup>13)</sup> D. H. R. BARTON, A. DA S. CAMPOS-NEVES u. R. C. COOKSON, J. chem. Soc. (London) **1956**, 3500.

Die Spaltung mit konzentrierter Salzsäure im Bombenrohr ist wenig bequem. Entsprechende Versuche ergaben, daß als Spaltungsmedium auch eine Mischung von konstant siedender Bromwasserstoffsäure und 98proz. Ameisensäure dienen kann, die eine Spaltung unter Normaldruck zuläßt und ebenfalls 74% Ausbeute liefert.

Die Ergebnisse der Untersuchung zeigen, daß es bei genügend feiner Abstimmung der elektronischen Effekte innerhalb der Blockadegruppe prinzipiell gelingt, primäre MANNICH-Basen über die Zwischenstufe der reversibel durch eine Alkylgruppe blockierten sekundären MANNICH-Basen herzustellen.

Sekundäre MANNICH-Basen ließen sich mit Hilfe der hier untersuchten Schutzgruppen nicht erhalten. Es zeigte sich jedoch, daß die MANNICH-Reaktion unmittelbar zum  $\beta$ -(N-Methylamino)-propiophenon führte, wenn die sauren Oxalate des N-Methyl-4-methoxy-benzhydrylamins bzw. des N-Methyl-4, 4'-dimethoxybenzhydrylamins Verwendung fanden (vgl. Tab. 1) Dieses überraschende Ergebnis beruht jedoch nicht auf den blockierenden Gruppen, sondern auf einer ganz spezifischen Wirkung der Oxalsäure. Es ergab sich nämlich, daß auch mit Methylamin-hydrogenoxalat ganz glatt das  $\beta$ -(N-Methylamino)-propiophenon erhältlich ist. Über weitere Untersuchungen in dieser Richtung wird getrennt berichtet.

### Experimenteller Teil

Alle Schmelzpunkte wurden auf dem Heiztisch „Boetius“ bestimmt. Sie sind korrigiert.

#### Darstellung der Amine

tert.-Butylamin. Durch Verseifung von N-tert.-Butyl-harnstoff<sup>14</sup>).

Benzhydrylamin. Durch Hydrierung von Benzophenonoxim an RANEY-Nickel in Alkohol<sup>15</sup>).

Benzhydryl-methylamin. Durch Reaktion von Benzalmethylamin mit Phenylmagnesiumbromid<sup>16</sup>).

4-Methoxybenzhydrylamin. Durch katalytische Hydrierung von 4-Methoxybenzophenonoxim an RANEY-Nickel in Alkohol bei 20°C und 150 atm analog<sup>15</sup>), Kp.<sub>11</sub> 193°. 74%.

4-Methoxybenzylhydryl-methylamin. Durch Hydrierung von 1 Mol p-Methoxybenzophenon in 200 ml Äthanol, 1 ml Eisessig und 5 Mol Methylamin an 30 g RANEY-Nickel bei 150° und 140 atm. Kp.<sub>11</sub> 193–195°. 71%. Saures Oxalat F. 184°. Neutrales Oxalat F. 206–210°.

<sup>14</sup>) D. E. PEARSON, J. F. BAXTER u. K. N. CARTER, Org. Synth. Coll. Vol. III, 154 (1955).

<sup>15</sup>) R. PAUL, Bull. Soc. chim. France (4) 1937, 1121.

<sup>16</sup>) M. BUSCH u. L. LEEFHELM, J. prakt. Chem. (2) 77, 1 (1907).

4,4'-Dimethoxybenzhydrylamin. Aus Dichlorformamidin und Anisol in Gegenwart von Aluminiumchlorid<sup>17)</sup> 32%.

4,4'-Dimethoxybenzhydryl-methylamin. Aus Anisylmagnesiumchlorid und Anisalmethylamin analog<sup>16)</sup>, Kp.<sub>13</sub> 224°, F. 48–49°, 41%. Saures Oxalat F. 145°.

Tritylamin. Aus Tritylchlorid und Ammoniak<sup>18)</sup>.

Trityl-methylamin. Aus Tritylchlorid und Methylamin analog<sup>18)</sup> F. 73°. Hydrochlorid F. 236°.

### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der MANNICH-Basen (vgl. Tab. 1)

**Variante A:** In einem Zweihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler und Innenthermometer erhitzt man 0,02 Mol Amin-hydrochlorid, 0,022 Mol Paraformaldehyd und 20 ml (etwa 0,17 Mol) Acetophenon 30 Minuten auf 150°C. Dann wird der Acetophenon-Überschuß im Vakuum abdestilliert, der Rückstand nach dem Abkühlen mit etwa 100 ml Aceton versetzt und zur Kristallisation 24 Stunden bei –10° aufbewahrt. Zur Reinigung kristallisiert man das abfiltrierte Produkt aus Alkohol bzw. Alkohol/Aceton um.

**Variante B:** In einem Rundkolben mit Rückflußkühler erhitzt man 0,1 Mol Amin-hydrochlorid, 0,11 Mol Paraformaldehyd, 0,2 Mol Acetophenon in 30 ml Alkohol und 0,3 ml konz. Salzsäure 8 Stunden unter Rückfluß. Nach Zusatz von 100 ml Aceton wird 24 Stunden im Kühlschrank aufbewahrt, das Kristallinat abfiltriert und aus Alkohol oder Alkohol/Aceton umkristallisiert.

**Darstellung der freien MANNICH-Basen:** Man löst das Hydrochlorid der betreffenden MANNICH-Base im warmen Methanol und versetzt vorsichtig mit 20proz. Natronlauge. Beim Abkühlen fällt — eventuell nach weiterem Verdünnen mit Wasser — die freie MANNICH-Base aus. Zum Umkristallisieren geeignete Lösungsmittel sind in Tab. 1 mit angegeben.

**$\beta$ -(tert.-Butylamino)-propiofenon-hydrochlorid aus N-tert.-Butylformimin und Acetophenon:** In eine Mischung von 10 g (0,12 Mol) N-tert.-Butylformimin<sup>19)</sup> und 15 g (0,125 Mol) Acetophenon wird unter Feuchtigkeitsausschluß und Wasserkühlung ein kräftiger Strom trockenen Chlorwasserstoffs eingeleitet, bis eine deutlich saure Reaktion erreicht ist. Die viskose Flüssigkeit kristallisiert dabei spontan. Man läßt noch eine Stunde stehen, setzt Aceton zu und saugt ab. Zur Reinigung wird aus Wasser oder Alkohol umkristallisiert. Ausbeute 15 g (52,5% d. Th.).

**Spaltung der MANNICH-Basen-hydrochloride mit Salzsäure:** 0,01 Mol des zu spaltenden MANNICH-Basen-hydrochlorids wird mit 15 ml konz. Salzsäure bzw. einer Mischung aus je 7 ml Eisessig und konz. Salzsäure im Bombenrohr 2 Stunden auf 150°C erhitzt. Nach Abkühlen verdünnt man mit Wasser und extrahiert mit Äther. Aus der wäßrigen Lösung wird durch Eindampfen im Vakuum das entsprechend Weg B entstandene Amin-hydrochlorid bzw. bei der Spaltung von  $\beta$ -(4-Methoxybenzhydrylamino)-propiofenon bzw.  $\beta$ -(4,4'-Dimethoxybenzhydrylamino)-propiofenon das  $\beta$ -Aminopropiofenon-hydrochlorid, F. 128°<sup>20)</sup> erhalten. Die MANNICH-Basen mit N-tert.-Butylgruppe werden quantitativ als Hydrochloride zurückgewonnen.

Die Ätherlösung wäscht man mit Wasser, trocknet mit Natriumsulfat und destilliert. Bei den entsprechend Weg B verlaufenden Spaltungen geht Phenylvinylketon über,

<sup>17)</sup> DRP 103858, FRIEDLÄNDER, Fortschritte der Farbenindustrie, IV, 71 (1901).

<sup>18)</sup> W. HEMILAN u. H. SILBERSTEIN, Ber. dtsch. chem. Ges. 17, 741 (1884).

<sup>19)</sup> M. D. HURWITZ, US-Patent 2582128 (1952).

<sup>20)</sup> S. GABRIEL, Ber. dtsch. chem. Ges. 41, 242 (1908); J. THESING, A. MÜLLER u. G. MICHEL, Chem. Ber. 88, 1027 (1955).

Tabelle 1. Ergebnisse der MANNICH-Reaktionen<sup>a)</sup>

Amin · HCl	Reaktionsprodukt	Vari- ante	Ausb. %	F.-Chlor- hydrat F.-Base °C	ber. N	gef. N	Typ. IR- Banden (Base) in KBr, cm <sup>-1</sup>
VII	t-Bu—NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COPh	A	82	206—208 (W.) 160—161 (Hexan) <sup>b)</sup>	5,79 4,15	6,19 4,24 <sup>b)</sup>	710 ss <sup>b)</sup> 760 ss <sup>b)</sup> 1670 ss <sup>b)</sup> 3450 ss <sup>b)</sup>
VIII	Ph <sub>2</sub> CH—NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COPh	A <sup>c)</sup>	81	Zers. ab 170 <sup>cd)</sup>			705 ss 750 ss
		B	66	109 (A.)	4,44	4,29	1685 ss 3290 ss
IX	Ph <sub>2</sub> CH—NCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COPh   CH <sub>3</sub>	A	90	185 Zers.	3,83	4,11	710 ss
		B	82	80 (Hexan)			750 ss
X	PhCH—NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COPh   An	A <sup>e)</sup>	86	173—176  85 (Hexan)	4,06	3,69	1680 ss 750 ss 850 s 1680 s 3300 s
XI	CH <sub>3</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COPh) <sub>2</sub> · HCl (IV)	A	90	165			
XII	An <sub>2</sub> CH—NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COPh	A <sup>e)</sup>	16	168 (A./Ä.) 104—105 (CH <sub>3</sub> OH)	3,40	3,35	695 m 750 ss
	HN(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COPh) <sub>2</sub> · HCl (II)		50	175			840 s 1680 s 3300 m
XIII	CH <sub>3</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COPh) <sub>2</sub> · HCl (IV)	A <sup>e)</sup>	95	165			
XIV	HN(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COPh) <sub>2</sub> · HCl (II)	A <sup>e)</sup>	95	175			
XV	CH <sub>3</sub> N(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COPh) <sub>2</sub> · HCl (IV)	A <sup>e)</sup>	95	165			
XI <sup>f)</sup>	CH <sub>3</sub> NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COPh <sup>g)</sup>	A <sup>h)</sup>	71	164 (A.)	5,54	5,74	
XIII <sup>f)</sup>	CH <sub>3</sub> NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COPh <sup>g)</sup>	A <sup>h)</sup>	90	164 (A.)	5,54	5,74	

a) t-Bu = tert.-Butyl, An = p-Methoxyphenyl, ss = sehr stark, s = stark, m = mittel.

b) Das beim Alkalisieren entstandene Produkt ist 1-tert.-Butyl-3-benzoyl-4-hydroxy-4-phenyl-piperidin.

c) Reaktionstemperatur 130°.

d) Unter Abscheidung von Benzdrylamin-hydrochlorid.

e) 3 Stunden bei 100°.

f) Saures Oxalat der Base.

g) Mit CaCl<sub>2</sub> in Wasser läßt sich daraus das bereits bekannte Hydrochlorid<sup>2)</sup> gewinnen.

h) Reaktionsdauer 2 Stunden.



Kp. 74—76°/2,5 Torr, das in siedendem Alkohol mit Phenylhydrazin 1,3-Diphenylpyrazolin liefert, F. 152°.

$\beta$ -Aminopropiophenon-hydrobromid: 0,1 Mol  $\beta$ -(4-Methoxybenzhydrylamino)-propiophenon-hydrochlorid wird in einer Mischung von 100 ml 97proz. Ameisensäure und 30 ml 48proz. Bromwasserstoffsäure 3 Stunden unter Rückfluß gekocht. Dann destilliert man im Wasserbad bei etwa 12 Torr zur Trockne, setzt dem Rückstand 50 ml Wasser zu und dampft nochmals im Vakuum zur Trockne. Der Abdampfrückstand wird aus Alkohol umkristallisiert, F. 144°C. Ausbeute 74% d. Th.

$C_9H_{12}BrNO$  (230,11) ber.: C 46,98; H 5,26; N 6,09; Br 34,73;  
gef.: C 46,30; H 5,71; N 6,03; Br 34,37.

Merseburg, Institut für organische Chemie, Technische Hochschule für Chemie Leuna-Merseburg.

Dresden, Institut für Organische Chemie der Technischen Universität.

Bei der Redaktion eingegangen am 4. November 1963.