

# 1-Methyl-2-phenyl-4-aminopiperidin

Von

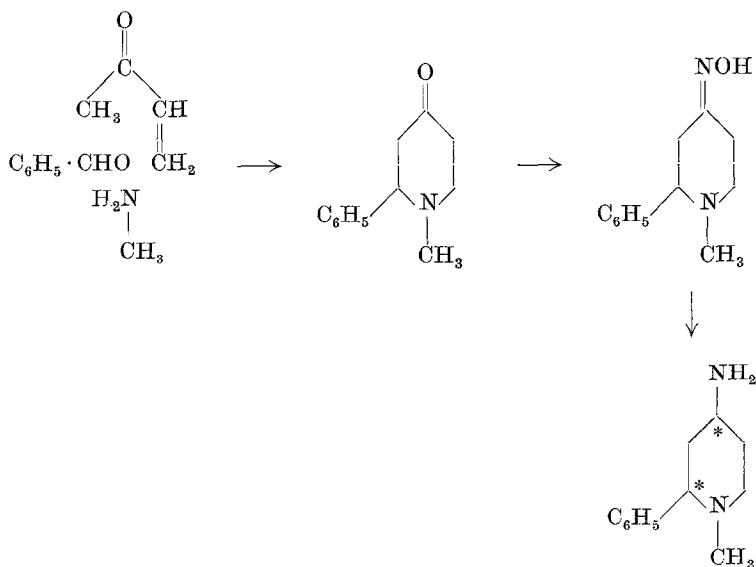
**K. Hohenlohe-Oehringen**

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie  
der Universität Innsbruck

(Eingegangen am 18. September 1963)

Für einen pharmakologischen Vergleich synthetisierten wir die im Titel genannte Verbindung auf dem nachfolgend beschriebenen Wege:

Kondensation von Benzaldehyd mit Methylvinylketon und Methylamin lieferte das 1-Methyl-2-phenylpiperidon-(4)<sup>1</sup>; die formal auch mögliche *Mannich*-Kondensation von Benzalaceton mit Formaldehyd



<sup>1</sup> Bezüglich der Problematik dieser ersten Stufe vgl. *K. Hohenlohe-Oehringen*, *Mh. Chem.* **93**, 576 (1962) und dort zit. Lit.

und Methylamin schien uns nach Ergebnissen von *Mannich*<sup>2</sup> wenig aussichtsreich.

Das 1-Methyl-2-phenyl-piperidon-(4) wurde in das Oxim übergeführt, das mit  $\text{LiAlH}_4$  zum 1-Methyl-2-phenyl-4-aminopiperidin reduziert wurde. Das erhaltene Stereomengemisch wurde durch fraktionierte Kristallisation der Dihydrochloride getrennt. Der Versuch einer Konfigurationszuordnung wurde nicht gemacht.

### Experimenteller Teil

#### Versuch 1: 1-Methyl-2-phenylpiperidon-(4)

Folgende Versuchsanordnung gab die relativ besten Ausbeuten. Zu 1,5 g Methylamin in 50 ml Äthanol wurden unter Rühren bei  $-15^\circ$  innerhalb 30 Min. 3,5 g Methylvinylketon getropft. Nach einer weiteren halben Stunde Stehen bei  $-15^\circ$  wurden 4 g Eisessig in 25 ml Äthanol innerhalb 10 Min. zugegeben, gefolgt von 5 g Benzaldehyd. Nach 30 Min. bei Zimmertemp. wurde 15 Min. am Wasserbad erhitzt. Das Solvens wurde im Vak. abgedampft, der Rückstand in verd. HCl aufgenommen und die Neutralteile mit Äther entfernt. Die wäßrige Phase wurde mit KOH alkalisiert, das Piperidon in Äther aufgenommen und destilliert. 1,5 g (21%) 1-Methyl-2-phenylpiperidon-(4), farbloses Öl, Sdp.  $120-130^\circ/0,1$  mm.

#### Versuch 2: 1-Methyl-2-phenyl-4-oximinopiperidin

1,5 g des Piperidons aus Vers. 1 wurden mit 0,8 g  $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$  in 30 ml Äthanol  $\frac{1}{2}$  Stde. gekocht. Das gebildete Oxim wurde als *Chlorhydrat* durch Kristallisation aus Alkohol isoliert. Zur Analyse wurde es aus Äthanol umkristallisiert, Schmp.  $203^\circ$ .

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$  (240,74). Ber. C 59,91, H 7,12, N 11,62.  
Gef. C 59,96, H 7,28, N 11,54.

Das Chlorhydrat wurde in 20 ml Wasser durch Erwärmen gelöst und mit überschüssiger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung versetzt. Das ausgefallene Oxim schmolz bei  $121^\circ$ .

#### Versuch 3: 1-Methyl-2-phenyl-4-aminopiperidin

1,2 g fein gepulvertes Oxim wurde portionsweise innerhalb  $\frac{1}{2}$  Stde. in eine gerührte Suspension von 2 g  $\text{LiAlH}_4$  in Äther eingetragen. Nach beendeter Zugabe wurde 6 Stdn. rückflußgekocht. Durch Wasserzugabe wurde zersetzt, eine weitere  $\frac{1}{2}$  Stde. gerührt und dann so viel wäßrige Kalilauge zugetropft, daß sich die anfangs milchige Suspension zu größeren Brocken zusammenballte. Es wurde dekantiert und der Rückstand der Ätherlösung im Kugelrohr destilliert; das Stereomengemisch der Aminopiperidine (0,9 g) ging zwischen  $80-90^\circ/0,1$  mm als farbloses Öl über. Mit Äther—HCl wurde in das Gemisch der *Dihydrochloride* übergeführt, welches aus Äthanol—Äther zur Kristallisation gebracht wurde: 1,2 g farbloser Nadeln, Schmelzintervall  $200-280^\circ$ . Das schwerer lösliche Isomere wurde durch Kristallisation

<sup>2</sup> C. Mannich und O. Hieronimus, Ber. dtsch. chem. Ges. **75**, 49 (1942).

aus Äthanol abgetrennt. Eine zur Analyse 2mal aus Äthanol umkristallisierte Probe hatte einen Zersp. von 305—310°.

$C_{12}H_{18}N_2 \cdot 2 HCl$  (263,23). Ber. C 54,78, H 7,65, N 10,63.  
Gef. C 54,65, H 7,50, N 10,47.

Die in Äthanol leicht löslichen Fraktionen der Dihydrochloride wurden durch mehrmalige Umkristallisation aus Äthanol—Äther zur Analyse gereinigt. Schmp. 210—230° u. Zers.

$C_{12}H_{18}N_2 \cdot 2 HCl \cdot 1 H_2O$  (281,25). Ber. C 51,20, H 7,89, N 9,97.  
Gef. C 50,90, H 7,97, N 9,83.

Für das fördernde Interesse an dieser Arbeit sei Herrn Prof. Dr. *H. Bretschneider*, für sachliche Unterstützung der Firma Hoffmann-La Roche A.G. (Wien und Basel) auch an dieser Stelle gedankt.