

# Cis- und Trans-1-Methyl-3-phenyl-4-aminopiperidin und Derivate der Aminofunktion

Von

K. Hohenlohe-Oehringen und H. Bretschneider

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie  
der Universität Innsbruck

(Eingegangen am 31. Oktober 1964)

1-Methyl-3-phenyl-5-carbäthoxypiperidon-(4)<sup>1</sup> (I) wurde zum 1-Methyl-3-phenylpiperidon-(4) (II) decarboxyliert und dieses nach verschiedenen Methoden in die beiden stereomeren Verbindungen IV a und IV b übergeführt. Die Konfigurationszuordnung *cis* und *trans* bei IV a und IV b erfolgte auf Grund der Regel von *Auwers* und *Skita* und auf Grund des Ergebnisses der Na—Alkohol-reduktion des Oxims III, bei welcher fast ausschließlich die *Trans*-verbindung IV b erhalten wurde, während die LiAlH<sub>4</sub>-Reduktion von III die *Cis*-verbindung IV a als Hauptprodukt ergab. Einige an der Aminogruppe substituierte Abkömmlinge von IV a und IV b wurden hergestellt und die Base IV a selbst in die optischen Antipoden gespalten.

1-Methyl-3-phenyl-5-carbethoxy-4-piperidone<sup>1</sup> (I) on decarboxylation yielded 1-methyl-3-phenyl-4-piperidone (II) which was converted by various methods into the two stereoisomeric compounds IV a and IV b. *Cis* and *trans* configurations have been assigned to IV a and IV b, respectively, according to the *Auwers-Skita* rule and on the evidence of sodium—ethanol reduction of the oxime III, which yielded almost exclusively the *trans*-compound IV b, while LiAlH<sub>4</sub> reduction led principally to the *cis*-compound IV a. Several N-substituted derivatives of IV a and IV b have been prepared and the base IV a resolved into its optical antipodes.

Gegenstand dieser und der folgenden Mitteilungen sind Synthesen von gesättigten N-Heterocyclen, in welchen das Strukturelement des  $\beta$ -Phe-

---

<sup>1</sup> K. Hohenlohe-Oehringen, D. Saffer, G. Sporigi und H. Bretschneider, Mh. Chem. **92**, 313 (1961).

nyläthylamins möglichst mehrmals als integrierender Molekülbestandteil eingebaut ist.

Das 1-Methyl-3-phenyl-4-aminopiperidin (A) etwa würde diesen Anforderungen entsprechen.

Zur Synthese dieser Verbindung wurde das bereits früher in anderem Zusammenhang in unserem Laboratorium dargestellte 1-Methyl-3-phenyl-5-carbäthoxypiperidon-(4) (I)<sup>1</sup> zum 1-Methyl-3-phenylpiperidon-(4) (II) decarboxyliert (Vers. 1). Dessen Oxim (III, Vers. 2) wurde mit LiAlH<sub>4</sub> in Äther zu den beiden stereoisomeren 1-Methyl-3-phenyl-4-aminopiperidinen IV a und IV b reduziert (Vers. 3). Hierbei erhielt man nach fraktionierter Kristallisation der Dihydrochloride als Hauptprodukt IV a (61% d. Th.) neben IV b (10% d. Th.)<sup>2</sup>. Wurde dagegen die Reduktion des Oxims III mit Na-Metall in alkohol. Lösung vorgenommen (Vers. 4), dann resultierte IV b als Hauptprodukt (55% d. Th.), während von IV a nur 5,5% an Reinprodukt isoliert werden konnten. Das Stereoisomere IV b wurde als einziges isolierbares Reaktionsprodukt bei einem Versuch der reduktiven Aminierung des Piperidons II nach *Leuckart* erhalten (Vers. 5), desgleichen aus II mit Methylamin—Ameisensäure die Methylaminoverbindung VI b (Vers. 6).

Es war also möglich, durch geeignete Wahl der Methoden die Reduktion des Piperidons II oder seines Oxims (III) in Richtung auf die bevorzugte Bildung des einen oder anderen der beiden stereoisomeren Amine (IV) zu lenken. Eine Analyse der Literatur über die Reduktion vergleichbarer Systeme sollte deshalb durch Analogieschluß die Konfigurationszuordnung *Cis*- und *Trans*- für die Amine IV a und IV b gestatten.

Das sicherste Erfahrungsmaterial liegt über die nicht katalytische Reduktion von Cycloalkanonen bzw. Cycloalkanon-oximen, und zwar durch Na und Alkohol, vor. Es entstehen dabei, infolge des alkalischen Reduktionsmediums, aus den Cycloalkanonen dieselben Cycloalkanole, die man bei einer Äquilibrierung, d. h. einer alkalisch katalysierten Gleichgewichtseinstellung, aus einem der beiden stereoisomeren Carbinole als „thermodynamisch stabiles“ Hauptprodukt erhält. Das sind die Alkohole mit äquatorialer Hydroxylgruppe, es resultiert somit bei größerem, also ebenfalls äquatorialem 2-ständigen bzw. 4-ständigen, Substituenten eine *trans*-Konfiguration. In gleicher Weise geben die aus den Cycloalkanonen gebildeten Oxime bei der Reduktion mit Na und Alkohol die *trans*-konfigurierten Amine<sup>3</sup>.

Auf Grund dieser Analogie erscheint es erlaubt, für das hier durch Na/Alkoholreduktion erhaltene Amin (IV b) die *trans*-Konfiguration anzunehmen.

<sup>2</sup> In ähnlicher Mengenrelation wurden die Stereoisomeren (IV a und IV b) erhalten, als man das Piperidon II in Gegenwart von NH<sub>3</sub> in methylalkohol. Lösung mit *Raney*-Ni reduzierte (dieser Versuch wurde im Lab. der Fa. Hoffmann-La Roche, Basel, durchgeführt).

<sup>3</sup> a) *E. L. Eliel*, Stereochem. Carbon Comp., McGraw Hill (1962), pg 243—246; b) *D. H. R. Barton*, J. Chem. Soc. [London] 1953, 1027; c) *W. Hückel*, *M. Maier*, *E. Jordan* und *W. Seeger*, Ann. Chem. 616, pg 54 u. 55 (1958).

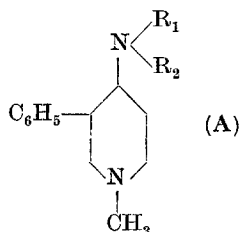
nehmen, wonach per exclusionem das durch  $\text{LiAlH}_4$ -Reduktion<sup>4</sup> erhaltene Amin IV a die *cis*-Konfiguration vorstellen muß, die man auch durch *Raney*-Ni-Reduktion des Piperidons in ammoniakal. Lösung erhält.

Die *Cis*-Verbindung wurde durch fraktionierte Kristallisation der Camphersulfonate in die optischen Antipoden gespalten (Vers. 7), die als Bishydrochloride charakterisiert wurden.

Schließlich wurden einige am  $\text{N}_4$  substituierte Abkömmlinge des *cis*-1-Methyl-3-phenyl-4-aminopiperidins hergestellt, die in nachfolgender Tabelle zusammengestellt sind:

Die Säureamide V a, VIII a und XI a wurden mit  $\text{LiAlH}_4$  in die Alkyl- bzw. Hydroxylalkylverbindungen VI a, IX a und XII a übergeführt. Die Verbindungen (XIV/1 und 2) wurden durch Kondensation von IV a mit Phenylaceton und anschließende  $\text{NaBH}_4$ -Reduktion der *Schiffschen* Base gewonnen.

Tabelle

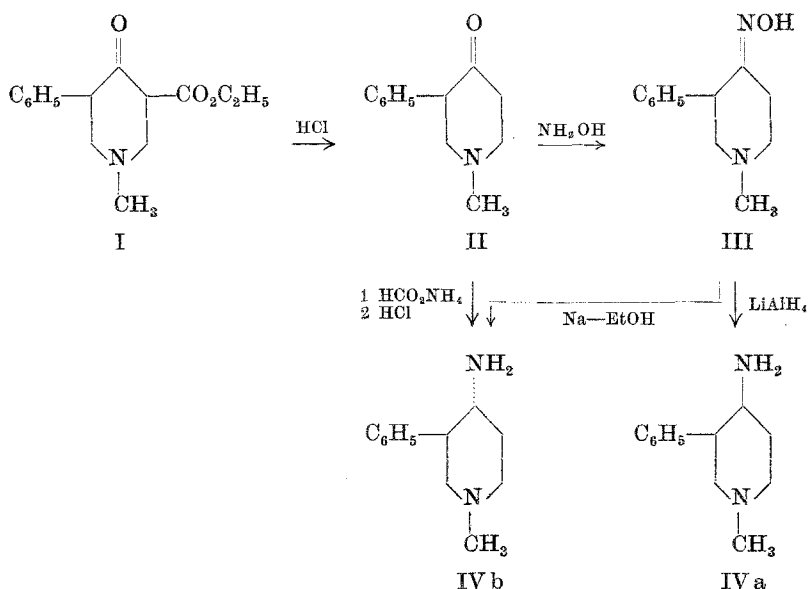


Nr.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Ausb., %	Schmp.	Vers. Nr.
V a	CHO	H	73	103°	8
VI a	CH <sub>3</sub>	H		Öl, Bis-HCl 270° Zers.	
				BisHCl · 1 H <sub>2</sub> O 217° Zers.	9
VII a	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	70	BisHCl · 1 H <sub>2</sub> O 190° Zers.	10
VIII a	COCO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	55	HCl: 238° Zers.	11
IX a	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	H	70	91°	12
X a	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	H	96	BisHCl 235° Zers.	13
XI a	COCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	74	112°	14
XII a	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	H	62	BisHCl 175° Zers.	15
XIII a	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	H	80	BisHCl 260° Zers.	16
XIV a/1	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	45	BisHCl 300° Zers.	17
XIV a/2	CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	15	BisHCl 300° Zers.	
	(Stereoisomer)				

Für sachliche Unterstützung sei der Firma Hoffmann-La Roche (Wien und Basel) auch an dieser Stelle gedankt.

<sup>4</sup> Über die Problematik des sterischen Verlaufes der Reduktionen mit  $\text{LiAlH}_4$  vgl. W. Hüchel, M. Maier, E. Jordan und W. Seeger, Ann. Chem. **616**, pg 62—68 (1958) und dort zit. Lit.

## Formelübersicht



## Experimenteller Teil

*Versuch 1: 1-Methyl-3-phenylpiperidon-(4)*<sup>5</sup>

16 g 1-Methyl-3-carbäthoxyl-5-phenylpiperidon-(4) wurden in 250 ml konst. sied. HCl gelöst und 3 Stdn. am Drahtnetz rückflußerhitzt. HCl wurde im Vak. am Wasserbad abgedampft, der Rückstand in 50 ml Wasser gelöst und die klare Lösung mit  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung alkalisiert. Es wurde mit Äther extrahiert, die Ätherphase getrocknet und der Ätherrückstand destilliert. Die bei  $81^\circ/0,006$  mm übergehende Fraktion (9,8 g) wurde gesammelt. Das farblose Destillat ( $n_{20}^D = 1,5440$ ) kristallisiert in Nadeln vom Schmp.  $28^\circ$ .

*Versuch 2: 1-Methyl-3-phenyl-4-oximinopiperidin*

Zu einer warmen Lösung von 3,6 g Hydroxylamin · HCl in 50 ml Äthanol wurde unter Rühren die Lösung von 7,5 g obigen Piperidons in 20 ml Äthanol zutropft. Schon vor Beendigung der Zugabe begann das Oximhydrochlorid aus dem Reaktionsgemisch auszukristallisieren. Es wurde noch  $\frac{1}{2}$  Stde. am Wasserbad erhitzt und nach dem Abkühlen auf  $0^\circ$  filtriert. 8,4 g, Schmp.  $225^\circ$ . Eine zur Analyse aus Äthanol umkristallisierte Probe schmolz bei  $225^\circ$ .

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$  (240,74). Ber. N 11,62. Gef. N 11,73.

<sup>5</sup> Nach Abschluß unserer Arbeiten erhielten wir Kenntnis von der Arbeit von A. A. Patchett und F. F. Giarusso (J. Med. Pharm. Chem. 4, 385 [1961]; Chem. Abstr. 56, 446 e [1962]), welche das 1-Methyl-3-phenylpiperidon-(4) auf gleichem Wege dargestellt hatten.

8 g Hydrochlorid wurden in 50 ml Wasser warm gelöst, durch Zugabe von gesätt.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung die Oximbase in Freiheit gesetzt und mit  $\text{CHCl}_3$  extrahiert. Der kristalline Eindampfrückstand des mit Wasser gewaschenen und getrockneten Chloroformextraktes schmilzt bei  $152^\circ$ . Die Oximbase ist in Wasser und Äther unlöslich, in  $\text{CHCl}_3$  mittel gut löslich. Ausb.: 6 g.

*Versuch 3: Cis- und Trans-1-Methyl-3-phenyl-4-aminopiperidin*

Zu einer Lösung von 2 g  $\text{LiAlH}_4$  in 200 ml Äther wurde im Verlaufe von 15 Min. unter äußerer Kühlung mit Leitungswasser und unter Rühren 6 g fein gepulvertes Oxim zugegeben. Die zu Beginn der Zugabe klare Lösung trübte sich nach 15 Min. durch ausfallende Salze; sie wurde noch 4 Stdn. unter Feuchtigkeitsausschluß rückflußerhitzt. Dann wurde unter Rühren und äußerer Kühlung mit Eis—Kochsalz-Kältemischung mit Wasser-gesätt. Äther und schließlich mit etwas Wasser zersetzt und, als keine Wasserstoffentwicklung mehr zu bemerken war, so viel 20proz. KOH unter Rühren zugegeben, bis die anorganischen Salze mit der wäßrigen Phase einen steifen Brei bildeten. Der Äther wurde abdekantiert, mit Äther dekantierend gewaschen, die vereinigten Ätherlösungen eingedampft und der Eindampfrückstand, 5,4 g eines schwach gelblichen Öles von charakteristischem Amingeruch, destilliert. Das Stereoamerengemisch der 1-Methyl-3-phenyl-4-aminopiperidine, 4,1 g, ging bei  $71^\circ/0,03$  mm als farbloses Öl über,  $n_D^{20} = 1,5479$ .

*Gewinnung des Cis-isomeren (IVa) als Dihydrochlorid:* Obiges Stereoamerengemisch wurde in überschüssiger wäßr. HCl gelöst und der im Vak. hergestellte Eindampfrest der Dihydrochloride aus Äthanol—Aceton kristallisiert (4,3 g farbloser Kristalle mit einem Schmelzintervall von  $282\text{—}310^\circ$ ). Umkristallisation aus Äthanol lieferte 4 g mit einem Schmelzintervall von  $312\text{—}330^\circ$  (u. Zers.).

Zur Analyse wurde ein weiteres Mal aus Äthanol umkristallisiert. Schmp.  $330^\circ$  u. Zers.

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2 \cdot 2 \text{HCl}$  (263,23). Ber. C 54,78, H 7,65, N 10,63.

Gef. C 55,00, H 7,55, N 10,77.

Das Dihydrochlorid ist in Wasser leicht, in Äthanol mittel gut, in Aceton schwer und in Äther unlöslich.

Die aus der wäßrigen Lösung des Dihydrochlorides mit KOH freigesetzte Base wurde destilliert (Sdp.  $70^\circ/0,03$  mm),  $n_D^{23} = 1,5486$ . Die Base ist in allen Solventien einschließlich Wasser und Petroläther sehr leicht löslich.

*Gewinnung des Transisomeren (IVb) als Dihydrochlorid:* Zur Mutterlauge der Äthanol—Aceton-Kristallisation der Dihydrochloride wurde etwas Äther gegeben und bei  $0^\circ$  1 Tag stehen gelassen. Das erhaltene Kristallisat (0,6 g) hatte ein Schmelzintervall von  $310\text{—}320^\circ$  (u. Zers.). Die Mischprobe mit dem Dihydrochlorid IVa schmolz bei  $285^\circ$ . Zur Analyse wurde das in Äthanol leicht lösliche Dihydrochlorid IVb noch 2mal aus Äthanol umkristallisiert und schmolz dann bei  $317\text{—}323^\circ$  (u. Zers.).

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2 \cdot 2 \text{HCl}$  (263,23). Ber. C 54,78, H 7,65, N 10,63, Cl 26,94.

Gef. C 54,82, H 7,84, N 10,59, Cl 26,98.

Die aus dem Dihydrochlorid IVb gewonnene Base wurde destilliert, Sdp.  $70^\circ/0,03$ ,  $n_D^{23} = 1,5422$ . Sie ist in Wasser und Petroläther sehr leicht löslich.

*Versuch 4: Trans-1-Methyl-3-phenyl-4-aminopiperidin (IVb) durch Reduktion des Oxims III mit Na in Äthanol; Versuchsanordnung in Anlehnung an eine Vorschrift von Prelog<sup>6</sup>*

10 g 1-Methyl-3-phenylpiperidon-(4) wurden durch 1stdg. Kochen mit 5 g Hydroxylamin · HCl in 100 ml Äthanol in das Oximechlorhydrat übergeführt, das nach dem Erkalten der Reaktionsmischung abfiltriert wurde. Es wurde in Wasser gelöst und die mit konz. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung freigesetzte Base mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert. Der kristalline Extrakt wurde in 400 ml absol. Äthanol gelöst, in einen 3-l-Kolben übergeführt und zum Sieden erhitzt. In die sied. heiße Lösung des Oxims wurden auf einmal 35 g in Streifen geschnittenes Na eingetragen und sofort nach der Na-Zugabe ein wirksamer Kühler aufgesetzt. Nach Abklingen der heftigen Reaktion wurde noch 10 Min. gekocht. Dann war alles Na gelöst. Nach dem Abkühlen wurde mit 200 ml konz. HCl versetzt, der Alkohol im Vak. abgedampft, der Salzurückstand in Wasser gelöst, mit Kohle filtriert, das farblose Filtrat mit konz. KOH alkalisiert und ausgeäthert. Der Rückstand der getrockneten Ätherlösung, 8,89 g (88% d. Th.) eines farblosen Öles, wurde in überschüss. HCl gelöst, das HCl im Vak. entfernt und der Rückstand aus 80 ml Äthanol zur Kristallisation gebracht. Nach dem Abkühlen auf 0° wurde filtriert und 7,5 g (55% d. Th., bez. auf Piperidon) des Dihydrochlorides IVb, Schmp. 310—315° (u. Zers.) erhalten. Mischprobe mit IVb aus Vers. 3: 310—315° u. Zers., Mischprobe mit IVa: ab 285°.

Die Mutterlauge obiger Kristallisation wurde mit etwas Äther versetzt und der weiteren Kristallisation überlassen; sie gab 2,96 g einer zwischen 280 und 295° schmelzenden Kristallfraktion. Durch noch 2malige Umkristallisation aus Äthanol wurden daraus 0,75 g (5,5% d. Th.) des Dihydrochlorides IVa, Schmp. und Mischschmp. 320—325° (u. Zers.) erhalten.

*Versuch 5: Trans-1-Methyl-3-phenyl-4-aminopiperidin (IVb) durch Leuckartreaktion am 1-Methyl-3-phenylpiperidon-(4)*

7 g 1-Methyl-3-phenylpiperidon-(4) wurden in einer Mischung von 40 ml Formamid, 20 ml Ameisensäure und 3 ml konz. NH<sub>3</sub> 6 Stdn. in einem offenen Kolben bei einer Badtemp. von 175° erhitzt. Das Formamid wurde anschließend im Vak. entfernt, der Rückstand in Wasser gelöst, mit Kohle filtriert, mit konz. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung alkalisiert und mit CHCl<sub>3</sub> extrahiert. Der Rückstand des Chloroformextraktes wurde destilliert und lieferte 2,8 g eines gelblichen Öles, Sdp. 140—150°/0,2 mm. Da Kristallisationsversuche erfolglos blieben, wurde die rohe Formylverbindung durch 1stdg. Rückflußkochen mit 20 ml konst. sied. HCl verseift. Der Vakuumindampfrückstand wurde aus Äthanol—Äther kristallisiert und gab 1,1 g Dihydrochlorid (IVb, 12% d. Th.), Schmp. 310—320° (u. Zers.); Mischprobe mit IVb aus Vers. 4: 310—320°, Mischprobe mit IVa (aus Vers. 3): ab 280°.

*Versuch 6: Trans-1-Methyl-3-phenyl-4-methylaminopiperidin (Vb)*

10 ml Ameisensäure in äther. Lösung wurden mit 5 g Methylamin versetzt, der Äther wurde abdestilliert und im erhaltenen Rückstand wurden 5 g 1-Methyl-3-phenylpiperidon-(4) aufgelöst. Es wurde im offenen Kolben bei einer Badtemp. von 175° 5 Stdn. erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde in

<sup>6</sup> V. Prelog und S. Szpilfogel, Helv. chim. acta **28**, 178 (1945); V. Prelog und U. Geyer, Helv. chim. acta **28**, 576 (1945).

wenig Wasser gelöst und zwischen  $K_2CO_3$ -Lösung und  $CHCl_3$  verteilt. Der Rückstand des Chloroformextraktes wurde bei 0,1 mm fraktioniert und lieferte 3,77 g einer zwischen 120—150° übergehenden Fraktion. Diese wurde mit verd. HCl (1:1) 3 Stdn. rückflußerhitzt. Der Vakuum eindampfende Rückstand der Hydrolysemischung wurde aus 50 ml Äthanol kristallisiert und lieferte 1,58 g (22% d. Th.) des Dihydrochlorides Vb, Schmp. 307° (u. Zers.). Zur Analyse wurde die in Nadeln kristallisierte, in Äthanol schwer lösliche Verbindung aus Äthanol umkristallisiert.

$C_{13}H_{20}N_2 \cdot 2 HCl$  (277,24). Ber. C 56,32, H 8,00, N 10,11.  
Gef. C 56,24, H 7,97, N 10,31.

*Versuch 7: Spaltung des Cis-1-Methyl-3-phenyl-4-aminopiperidins in die optischen Antipoden*

6,5 g Cis-1-Methyl-3-phenyl-4-aminopiperidin (IVa) wurden in 40 ml Äthanol gelöst, erwärmt und mit einer warmen Lösung von 4 g *d*-Camphersulfonsäure (0,5 Mol) in 20 ml Äthanol versetzt. Nach dem Abkühlen auf Zimmertemp. wurde filtriert und 5 g einer zwischen 212—220° schmelzenden Kristallfraktion (A) erhalten. Durch Abkühlen der Mutterlauge wurde 1 g einer zwischen 205—210° schmelzenden Fraktion erhalten. Die Mutterlauge daraus wurde mit weiteren 4 g Camphersulfonsäure (0,5 Mol) versetzt und durch Ätherzugabe zur Kristallisation gebracht. Die erhaltene Kristallfraktion (B) (5,55 g) schmolz zwischen 203 und 205°. Fraktion A wurde mehrmals aus Äthanol bis zum konstanten Schmp. 228—232° umkristallisiert (Ausb. 2 g). Zur Analyse wurde ebenfalls aus Äthanol umkristallisiert.

$C_{12}H_{18}N_2 \cdot C_{10}H_{16}O_4S$  (422,51). Ber. N 6,63. Gef. N 6,65.

Fraktion B lieferte nach mehrmaliger Umkristallisation aus Äthanol 1,7 g eines bei 207° schmelzenden Kristallisates, welches zur Analyse durch Umkristallisation aus Äthanol gereinigt wurde.

$C_{12}H_{18}N_2 \cdot C_{20}H_{16}O_4S$  (422,51). Ber. N 6,63. Gef. N 6,66.

Die aus dem hochschmelzenden Camphersulfonat gewonnene Base zeigte  $[\alpha]_D^{20} = -76^\circ$  (Wasser). Sie wurde mit verd. HCl in das Dihydrochlorid übergeführt. Im Vak. wurde zur Trockene eingedampft, der Rückstand des Dihydrochlorids in wenig Äthanol gelöst und mit dem gleichen Volumen Äther versetzt. Nach Anreiben kristallisierten einige mg des rac. Dihydrochlorids, Schmp. 320—325° (Zers.). Die optisch aktive Verbindung wurde aus der Mutterlauge durch Zugabe von weiterem Äther als Öl ausgefällt und dieses aus Aceton zur Kristallisation gebracht.

Zur Analyse wurde aus Äthanol—Aceton umkristallisiert. Schmp. 200 bis 205° (u. Zers.).

$C_{12}H_{18}N_2 \cdot 2 HCl \cdot C_3H_6O$  (321,28). Ber. N 8,73, Cl 22,09. Gef. N 9,01, Cl 22,13.

Das Dihydrochlorid hat in Wasser eine spez. Drehung  $[\alpha]_D^{20} = -74^\circ$ . Es ist äußerst hygroskopisch und zerfließt schon in wenigen Minuten an der Laborluft.

Auf analoge Weise wurde die rechtsdrehende Base aus dem tiefschmelzenden Camphersulfonat in das Dihydrochlorid überführt. Hierbei mußte eine größere Menge des rac. Dichlorides (Schmp. 320—325° u. Zers.) abgetrennt werden. Die Abtrennung der (—)-Base im tiefschmelzenden Camphersulfonat war also nicht vollständig. Das nach Abtrennung des rac. Dihydrochlorides erhaltene reine (+)-Dihydrochlorid hatte die gleichen Eigenschaften wie die

(—)-Verbindung. Schmp. 200—205° (u. Zers.). Sehr leichte Löslichkeit in Äthanol; aus äthanol. Lösung durch Ätherzugabe nur als Öl fällbar, bereitwillige Kristallisation aus Äthanol—Aceton, äußerst hygroskopisch. Zur Analyse wurde aus Äthanol—Aceton umkristallisiert.

$C_{12}H_{18}N_2 \cdot 2 HCl$  (263,23). Ber. N 10,63, Cl 26,94. Gef. N 10,62, Cl 26,21.

Die Analysen unterscheiden sich durch den Gehalt an 1 Mol Aceton im (—)-Dihydrochlorid. Es ist denkbar, daß die Trocknungsbedingungen vor der Analyse nicht vergleichbar waren, da die Substanzen nicht gleichzeitig dargestellt wurden.

*Versuch 8: 1-Methyl-3-phenyl-4-formylaminopiperidin*

10 g des Stereoemengemisches der 1-Methyl-3-phenyl-4-aminopiperidine (aus  $LiAlH_4$ -Reduktion) wurden mit 15 ml Ameisensäuremethylester 7 Stdn. rückflußerhitzt. Nach Abdampfen des Ameisensäureesters wurde durch Aufkochen mit 100 ml Äther kristallisiert und nach 1stdg. Stehen bei Zimmertemp. filtriert: 5,6 g (49% d. Th., Schmp. 95—103°) der in Äther schwer, in Äthanol,  $CHCl_3$ , Dioxan leicht und in Wasser mittelgut löslichen Verbindung wurden erhalten. Zur Analyse wurde aus Äther umkristallisiert. Schmp. 103°.

$C_{13}H_{18}N_2O$  (218,29). Ber. N 12,83. Gef. N 12,77.

Wird statt des Stereoemengemisches das sterisch einheitliche *Cis*-1-Methyl-3-phenyl-4-aminopiperidin obiger Versuchsanordnung unterworfen, dann werden 73% d. Th. der Formylverbindung (Schmp. 103°) erhalten. Mischschmelzpunkt mit obigem Produkt 103°.

*Versuch 9: Cis-1-Methyl-3-phenyl-4-methylaminopiperidin*

5,45 g 1-Methyl-3-phenyl-4-formylaminopiperidin wurden in eine rückflußkochende Suspension von 8 g  $LiAlH_4$  in 300 ml Äther unter Rühren extrahiert. Nach 10stdg. Rückflußkochen wurde durch vorsichtige Wasserzugabe zersetzt, noch  $\frac{1}{2}$  Stde. gerührt und dann so viel 50proz. KOH zugeben, bis sich der Salzniederschlag in festen Brocken zusammenballte. Es wurde dekantiert, der Eindampfrückstand der Ätherlösung mit Äther/HCl in das Bishydrochlorid übergeführt, welches aus absol. Äthanol kristallisiert wurde. 4,96 g (72% d. Th.), Schmp. 266—270° (u. Zers.). Das in Äthanol leicht, in Aceton schwer lösliche *Bis-chlorhydrat* wurde zur Analyse durch Umkristallisation aus Äthanol—Äther gereinigt und schmolz bei 270° (u. Zers.).

$C_{13}H_{20}N_2 \cdot 2 HCl$  (277,24). Ber. C 56,32, H 8,00, N 10,11.

Gef. C 56,53, H 7,93, N 9,98.

Bei einem analogen Ansatz wurde der Eindampfrückstand der  $LiAlH_4$ -Reduktion durch Abdampfen mit konz. wäßrig. HCl in das Bishydrochlorid übergeführt und dieses aus Äthanol—Äther kristallisiert. Es wurde eine kristallwasserhaltige Modifikation, Schmp. 217° u. Zers., erhalten. Zur Analyse wurde durch Umkristallisation aus Äthanol—Äther gereinigt.

$C_{13}H_{20}N_2 \cdot 2 HCl \cdot 1 H_2O$  (295,26). Ber. C 52,88, H 8,19, N 9,49.

Gef. C 53,07, H 8,22, N 9,31.

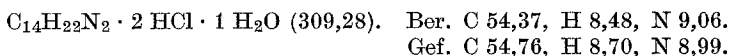
*Versuch 10: 1-Methyl-3-phenyl-4-dimethylaminopiperidin*

5 g 1-Methyl-3-phenyl-4-aminopiperidin (Stereoemengemisch aus  $LiAlH_4$ -Reduktion) wurden mit 10 g Ameisensäure und 6 g 35proz. Formalin ver-



mischt und nach Abklingen der Reaktion, die bei ca. 50° einsetzte, 7 Stdn. am sied. Wasserbad erhitzt. Der im Vak. gewonnene Eindampfrückstand wurde mit konz. HCl versetzt, das HCl im Vak. entfernt, der Eindampfrückstand aus Äthanol—Aceton kristallisiert und schließlich aus Äthanol, in welchem das *Bis-chlorhydrat* mittelgut löslich ist, umkristallisiert. 5,7 g = 70% d. Th., Schmp. 190° (u. Zers.).

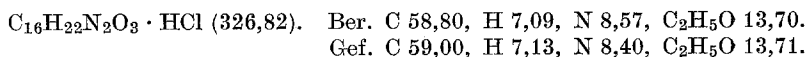
Zur Analyse wurde aus Äthanol umkristallisiert (Schmp. unverändert).



*Versuch 11: 1-Methyl-3-phenyl-4-äthoxalylaminopiperidin*

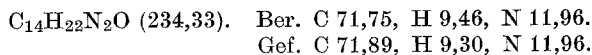
6 g 1-Methyl-3-phenyl-4-aminopiperidin (Stereomeregemisch aus  $\text{LiAlH}_4$ -Reduktion) wurden mit 35 ml Oxalsäurediäthylester 7 Stdn. auf 100° erhitzt. Es wurde zwischen verd. HCl und Äther verteilt, die wäßrige Phase mit  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -Lösung alkalisiert und die freigesetzte Base in Essigester aufgenommen. Der Rückstand des Essigesterextraktes (8,5 g) wurde in Äther gelöst, mit Äther—HCl die Chlorhydrate gefällt und aus Äthanol, in welchem das eine Stereomere schwer löslich ist, umkristallisiert. 5,62 g (55% d. Th., vom Schmp. 238° u. Zers.).

Zur Analyse wurde aus Äthanol umkristallisiert (Schmp. 238° u. Zers.).



*Versuch 12: 1-Methyl-3-phenyl-4-(β-hydroxyäthylamino)-piperidin*

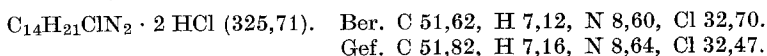
4,5 g Oxamidester-Hydrochlorid aus Vers. 7 wurden in wenig Wasser gelöst, mit  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -Lösung der freie Oxamidester gefällt und in Äther aufgenommen. Der Rückstand der getrockneten Ätherlösung wurde in 100 ml absol. Äther gelöst und zur gerührten Suspension von 7 g  $\text{LiAlH}_4$  in 300 ml Äther bei Zimmertemp. eingetropf. Nach 4stdg. Rühren bei Zimmertemp. wurde 8 Stdn. unter Feuchtigkeitsausschluß rückflußerhitzt. Durch vorsichtige Wasserzugabe wurde zersetzt, ½ Stde. weitergerührt, 10 ml Äthanol zugegeben, dann so viel 50proz. wäßr. KOH, bis die äther. Lösung gut vom schmierigen Salzniederschlag abdekantiert werden konnte. Der Eindampfrückstand der Ätherlösung (3 g) wurde im Kugelrohr fraktioniert und lieferte 2,26 g (70% d. Th.) der bei 120°/0,5 mm übergehenden Verbindung, die bald in der Vorlage auskristallisierte. Zur Analyse wurde die in Äther schwer lösliche Verbindung aus Äther umkristallisiert. Schmp. 91°.



*Versuch 13: 1-Methyl-3-phenyl-4-(β-chloräthylamino)-piperidin-2 HCl*

1,5 g 1-Methyl-3-phenyl-4-(β-hydroxyäthylamino)-piperidin wurden mit Äther—HCl in das Dihydrochlorid übergeführt und dieses mit 7 ml  $\text{SOCl}_2$  2 Stdn. am Wasserbad erhitzt. Der Vakuumeindampfrückstand wurde mit warmem Äthanol behandelt, wobei Kristallisation einsetzte. Nach Abkühlen auf 0° wurde filtriert: 2 g (96% d. Th.), Schmp. 220—235° (u. Zers.).

Zur Analyse wurde aus Äthanol umkristallisiert.



*Versuch 14: 1-Methyl-3-phenyl-4-carbäthoxyacetylaminopiperidin*

6 g 1-Methyl-3-phenyl-4-aminopiperidin (Stereomengemisch aus  $\text{LiAlH}_4$ -Reduktion) wurden mit 25 ml Malonester 5 Stdn. auf  $120^\circ$  erhitzt. Dann wurde zwischen Äther und verd. HCl verteilt, die wäßrige Phase mit  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -Lösung versetzt und dann mit  $\text{CHCl}_3$  extrahiert. Der Rückstand der  $\text{CHCl}_3$ -Lösung wurde aus Äther kristallisiert und lieferte 4,65 g (49% d. Th.) eines zwischen  $100$  und  $110^\circ$  schmelzenden Kristallisates sowie 1,3 g einer zwischen  $65$  und  $75^\circ$  schmelzenden Fraktion.

Das zwischen  $100$  und  $110^\circ$  schmelzende Produkt wurde zur Analyse aus Äthanol—Äther umkristallisiert. Schmp.  $112^\circ$ .

$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$  (304,38). Ber. C 67,08, H 7,95, N 9,20.  
Gef. C 67,26, H 7,98, N 9,10.

Bei der zwischen  $65$ — $75^\circ$  schmelzenden Fraktion dürfte es sich um das 2. Stereoisomere handeln: Idente IR-Spektren in der Carbonylregion  $\text{C}=\text{O}$ : 5,80 und 6,00  $\mu$  Amid II: 6,5  $\mu$ .

Es gelang nicht, die Verbindung durch weitere Umkristallisation schmelzpunktsrein zu bekommen.

Wird statt des Stereomengemisches das sterisch einheitliche *Cis*-1-Methyl-3-phenyl-4-aminopiperidin mit Malonester zur Reaktion gebracht, dann werden nach analoger Aufarbeitung 74% d. Th. des Malonamidesters vom Schmp. und Mischschmp.  $112^\circ$  erhalten.

*Versuch 15: 1-Methyl-3-phenyl-4-( $\gamma$ -hydroxypropylamino)-piperidin-HCl*

3,5 g Malonamid-ester aus Vers. 14 wurden in einer Mischung aus 30 ml Dioxan und 150 ml Äther gelöst und unter Rühren und Rückflußkochen zu 5 g  $\text{LiAlH}_4$  in 150 ml Äther getropft. Anschließend wurde 10 Stdn. rückflußgekocht. Nach üblicher Aufarbeitung mit Wasser und KOH wurde der in Äther unlösliche, aber in Äthanol/Äther (1:50) leicht lösliche Rückstand destilliert. Sdp.:  $120$ — $130^\circ/0,1$  mm, Ausb. 1,8 g (62% d. Th.). Das Destillat wurde mit Äther/HCl in das Bishydrochlorid übergeführt und dieses aus Äthanol/Äther kristallisiert. Das Bishydrochlorid ist äußerst hygroskopisch und wurde zur Analyse durch Umkristallisation aus Äthanol/Äther gereinigt. Schmp.  $175^\circ$  (u. Zers.).

$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O} \cdot 2 \text{HCl}$  (321,29). Ber. C 56,07, H 8,16, N 8,72.  
Gef. C 55,91, H 8,33, N 8,55.

*Versuch 16: 1-Methyl-3-phenyl-4-( $\gamma$ -chlorpropylamino)-piperidin-2 HCl*

1,1 g Dihydrochlorid aus Vers. 15 wurden mit 7 ml  $\text{SOCl}_2$  90 Min. am Wasserbad erhitzt. Der Vakuumendampfrückstand wurde aus Äthanol/Äther kristallisiert und zur Analyse aus Äthanol (mittelgut löslich) umkristallisiert. Schmp.  $240$ — $260^\circ$  (u. Zers.).

$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{ClN}_2 \cdot 2 \text{HCl}$  (339,74). Ber. C 53,02, H 7,42, N 8,25, Cl 31,12.  
Gef. C 53,23, H 7,30, N 8,11, Cl 30,64.

*Versuch 17: Cis-1-Methyl-3-phenyl-4-( $\alpha$ -methyl- $\beta$ -phenyl)-äthylaminopiperidin-2 HCl*

7 g *Cis*-1-Methyl-3-phenyl-4-aminopiperidin wurden in 50 ml Benzol mit 5 g Phenylaceton am Wasserabscheider 2 Stdn. gekocht. Der im Vak. gewonnene Eindampfrückstand wurde in 50 ml Äthanol gelöst und innerhalb

30 Min. mit 3 g  $\text{NaBH}_4$  versetzt. Dann wurde 1 Stde. bei  $60^\circ$  gehalten. Der Alkohol wurde im Vak. entfernt, der Rückstand in Wasser gelöst, mit überschüss. verd.  $\text{HCl}$  versetzt und etwas eingengt. Nach dem Abkühlen auf  $10^\circ$  wurde von der ausgefallenen Borsäure abfiltriert und der im Vak. gewonnene Eindamprest der Mutterlauge aus Wasser umkristallisiert. Ausb. 6,3 g (45% d. Th.), Schmp.  $275\text{--}285^\circ$  (u. Zers.).

Zur Analyse wurde aus Wasser umkristallisiert und bei  $100^\circ/0,1$  mm getrocknet. Schmp.  $290\text{--}300^\circ$  (u. Zers.).

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2 \cdot 2 \text{HCl} \cdot 1 \text{H}_2\text{O}$  (399,40). Ber. C 63,15, H 8,07, N 7,01, Cl 17,75.  
Gef. C 63,50, H 7,93, N 7,07, Cl 18,00.

Die Mutterlauge obigen Dihydrochlorids wurde mit überschüss.  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -Lösung versetzt, die freigesetzten Basen mit Äther extrahiert und anschließend mit Äther— $\text{HCl}$  die Basen als Bishydrochlorid gefällt. Umkristallisation aus Äthanol—Äther lieferte 2,15 g (15% d. Th.) eines Dihydrochlorids (Schmp.  $275\text{--}295^\circ$  u. Zers.). Zur Analyse wurde aus Äthanol umkristallisiert. Schmp.  $290\text{--}300^\circ$  u. Zers. Mischschmelzpunkt mit obigem Dihydrochlorid: schmilzt ab  $240^\circ$ .

$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2 \cdot 2 \text{HCl}$  (381,38). Ber. C 66,13, H 7,93, N 7,35, Cl 18,59.  
Gef. C 66,09, H 7,84, N 7,25, Cl 18,56.