

**3,3-Dichlor-2-hydroxy-1-benzoyl-piperidin (2a)**

Gewonnen aus 37,9 g 1-Benzoyl-piperidin<sup>5)</sup> durch Chlorieren in CCl<sub>4</sub><sup>2)</sup> und Behandeln des nach dem Eindampfen hinterbleibenden Rückstandes mit Wasser. Schmp. 168° (Äthanol), Ausb.: 25 %.

C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> (274,2)	Ber.: C 52,58	H 4,78	Cl 25,86	N 5,11
	Gef.: C 52,97	H 4,92	Cl 25,64	N 4,63

Löste man 8,2 g **2a** in 10 ml Acetanhydrid und erhitze nach Zugabe von 1 Tropfen Schwefelsäure 1 Std. unter Rückfluß, so erhielt man 6,0 g (63 %) **3,3-Dichlor-2-acetoxy-1-benzoyl-piperidin (2c)** vom Schmp. 96–97° (Äthanol).

C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>3</sub> (316,2)	Ber.: C 53,18	H 4,78	Cl 22,43	N 4,43
	Gef.: C 53,05	H 4,81	Cl 22,47	N 3,94

**3,3-Dichlor-2-methoxy-1-benzoyl-piperidin (2b)** wurde analog **2a** durch Methanolyse des Chlorierungsproduktes gewonnen. Schmp. 83° (Äthanol), Ausb.: 21 %.

C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> (288,2)	Ber.: C 54,18	H 5,24	N 4,86	Cl 24,60
	Gef.: C 53,63	H 4,94	N 4,33	Cl 25,04

Aus 6,8 g **2a** und 5 g Lithiumalanat in absol. Äther wurde in der beschriebenen Weise<sup>2)</sup> 3,8 g (62 %) des aminartig riechenden **3,3-Dichlor-1-benzyl-piperidin (3)** gewonnen und in äther. Lösung ins *Pikrat* vom Schmp. 165–166° (Äthanol) übergeführt.

C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> N]C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>7</sub> (473,3)	Ber.: C 45,68	H 3,83	Cl 14,98	N 11,84
	Gef.: C 45,74	H 3,94	Cl 14,95	N 11,50

Wurde **3** in wenig Methanol gelöst und mit 70-proz. Perchlorsäure versetzt, so entstand das *Perchlorat* vom Schmp. 160° (Methanol).

C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> N]ClO <sub>4</sub> (344,6)	Ber.: C 41,82	H 4,68	N 4,06
	Gef.: C 42,18	H 4,74	N 4,52

Anschrift: Prof. Dr. Dr. h. c. H. Böhme, 355 Marburg/L., Marbacher Weg 6

[Ph 935]

H. J. Roth und W. Kühn

## Acetylpyridin-Mannichbasen

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn  
(Eingegangen am 7. September 1970)

Synthesen und Eigenschaften von Acetylpyridin-Mannichbasen werden beschrieben.

### Acetylpyridine-Mannich Bases

Synthesis and properties of acetylpyridine Mannich bases are described.

Zu grundlegenden Untersuchungen über das photochemische Verhalten von Wirkstoffen benötigten wir 1-Pyridyl-3-amino-propanone-(1) (= Acetylpyridin-Mannichbasen).

In der Literatur ist über die Aminoalkylierung von Acetylpyridinen sehr wenig zu finden. Während Mannichbasen des 2-, und 4-Acetyl-pyridins bisher nicht beschrieben wurden, haben Snell und McElvain<sup>1)</sup> lediglich über eine Kondensation zwischen Dimethylamin, Formaldehyd und dem 3-Acetylpyridin zu  $\beta$ -Pyridyl- $\beta$ -dimethylaminoäthylketon berichtet. Sie mußten einen dreifachen Überschuß an Keton einsetzen, um eine Rohausbeute zu erhalten, die, bezogen auf das nicht zurückgewonnene Acetylpyridin, nur 24 % d. Th. betrug. Außerdem beobachteten die beiden Autoren, daß die aus dem Hydrochlorid erhaltene freie Base sich äußerst instabil verhielt und unter Amineliminierung verharzte.

Die Suche nach geeigneten Bedingungen<sup>2)</sup> ergab:

1. Durch saure Katalyse lassen sich 2-, 3- und 4-Acetylpyridin mit aromatischen Partnern (Anilin, Benzaldehyd) zu stabilen  $\beta$ -Aminoketonen kondensieren. Beispiele sind in Tab. 1 zusammengestellt.

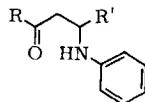


Tabelle 1.

R	R'	Ausbeute in%	Mannichbase Nr.
		53	I
		52	II
		60	III
		35	IV
		40	V
		48	VI

1 I. M. Snell u. S. M. McElvain, J. Amer. chem. Soc. 56, 1612 (1934).

2 Einzelheiten s. Diss. W. Kühn, Bonn 1970.

2. Die Addition primärer und sekundärer Amine an das Benzalderivat des 3-Acetylpyridins führt unter definierten Bedingungen zu sehr guten, teilweise quantitativen Ausbeuten an entsprechenden Mannichbasen. Beispiele finden sich in Tab. 2.

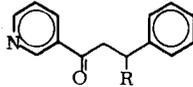


Tabelle 2.

R	Ausbeute in %	Mannichbase Nr.
	100	VII
	60	VIII
	100	IX
	95	X
	20	XI

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für eine Sachbeihilfe.

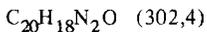
## Beschreibung der Versuche

### Bortrifluorid-Lösung

$\text{BF}_3$ -Gas wird in frisch destillierten, absol. Äther unter Eiskühlung bis zur Sättigung eingeleitet.

### 1-(2-Pyridyl)-3-phenyl-propan-on-(1) I

6,1 g 2-Acetylpyridin (0,05 Mol) werden mit 5,3 g Benzaldehyd (0,05 Mol) und 4,7 g Anilin (0,05 Mol) durch Zusatz von 3 ml 25 proz. HCl unter ständigem Umschwenken zur Reaktion gebracht. Die auf Raumtemp. abgekühlte Lösung wird nach 15 Min. mit 40 ml Methanol versetzt und unter Eiskühlung zur Kristallisation gebracht. Ausbeute: 53 %. Weiße Kristallnadeln, gut löslich in Chloroform, Aceton, Benzol, wenig löslich in kaltem Methanol und Äthanol, nahezu unlöslich in Wasser und Petroläther. Schmp.  $135-137^\circ$  (Methanol).



Ber.: C 79,44	H 6,00	N 9,27
Gef.: C 79,60	H 6,02	N 9,10

*1-(3-Pyridyl)-3-phenyl-3-anilino-propan-on-(1) II*

*Methode A:* 4,5 g Benzalanilin (0,025 Mol) werden durch leichtes Erwärmen in 4,2 g 3-Acetylpyridin (0,035 Mol) gelöst. Die erkaltete Lösung wird unter Rühren tropfenweise mit 5 ml Bortrifluorid-Ätherat versetzt und zur Kristallisation 6 bis 7 Tage bei  $-20^{\circ}$  aufbewahrt. Die abgeschiedene Mannichbase wird abfiltriert, in einer Mischung gleicher T. Methanol und Wasser aufgeschlämmt und abgenutscht. Zur weiteren Reinigung wird aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute: 20 %.

*Methode B:* Äquimol. Mengen 3-Acetylpyridin, Benzaldehyd und Anilin werden gemischt. Auf Zusatz von ca. 10 % (der Gesamtmenge) 25proz. HCl erwärmt sich die Lösung stark und nimmt eine gelbrote Farbe an. Nach einer Reaktionszeit von 20 Min., während der gerührt wird, wird mit dem doppelten Vol. Methanol verdünnt. Nach Zugabe einiger Tropfen Wasser tritt die Kristallisation spontan ein. Ausbeute: 52 %. Farblose Nadeln, löslich in Chloroform und Aceton, schwer löslich in kaltem Methanol, praktisch unlöslich in Petroläther. Schmp.  $136-138^{\circ}$  (Methanol).

$C_{20}H_{18}N_2O$ (302,4)	Ber.: C 79,44	H 6,00	N 9,27
	Gef.: C 79,37	H 5,98	N 9,30

*1-(4-Pyridyl)-3-phenyl-3-anilino-propan-on-(1) III*

3,0 g 4-Acetylpyridin (0,025 Mol) werden mit äquimol. Mengen Benzaldehyd und Anilin gemischt und 2 ml 25proz. HCl zugefügt. Nach beendeter Reaktion wird die dunkelrote Reaktionslösung 10 Min. im Wasserbad auf  $60^{\circ}$  erwärmt und nach dem Erkalten mit 20 ml Methanol aufgenommen. Bei 5-stdg. Stehen im Kühlschrank kristallisiert III aus. Ausbeute: 60 %. Gelbe, schuppenförmige Kristalle, löslich in Chloroform, Aceton, Benzol und Tetrahydrofuran. Wenig löslich in kaltem Methanol, praktisch unlöslich in Wasser. Schmp.  $156-158^{\circ}$  (Methanol).

$C_{20}H_{18}N_2O$ (302,4)	Ber.: C 79,44	H 6,00	N 9,27
	Gef.: C 79,01	H 6,15	N 9,21

*1-(2-Pyridyl)-3-(p-methoxyphenyl)-3-anilino-propan-on-(1) IV*

6,1 g 2-Acetylpyridin (0,05 Mol) werden mit 6,8 g Anisaldehyd (0,05 Mol) und 4,7 g Anilin durch Zugabe von 3 ml 25proz. HCl umgesetzt. Die Reaktionslösung wird nach dem Erkalten in 50 ml Äthanol aufgenommen und entsprechend V mit Äthanol gereinigt und unter Lichtabschluß aufbewahrt. Ausbeute: 35 %. Farblose, leichte Kristalle, löslich in Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform und Aceton, schwer löslich in Methanol und Äthanol. Schmp.  $133-134^{\circ}$  (Äthanol).

$C_{21}H_{20}N_2O_2$ (332,4)	Ber.: C 75,88	H 6,07	N 8,43
	Gef.: C 76,03	H 6,17	N 8,15

*1-(3-Pyridyl)-3-(p-methoxyphenyl)-3-anilino-propan-on-(1) V*

12,1 g 3-Acetylpyridin (0,1 Mol) werden mit 13,6 g Anisaldehyd und 9,3 g Anilin analog der Darstellung von II nach Methode B kondensiert und zur Kristallisation gebracht. Die abgeschiedenen, lichtempfindlichen Kristallnadeln werden nach 12 Std. abgesaugt und mit kaltem Methanol gewaschen. Zur Reinigung wird aus Methanol unter weitgehendem Lichtabschluß umkristallisiert. V wird vor Licht geschützt und unter Stickstoff aufbewahrt. Ausbeute: 40 %. Farblose Kristallnadeln, nicht unbegrenzt haltbar, gut löslich in Chloroform und Aceton, wenig löslich in kalten niederen Alkoholen, sehr schwer löslich in Wasser und Petroläther. Schmp.  $131-133^{\circ}$  (Methanol).

$C_{21}H_{20}N_2O_2$ (332,4)	Ber.: C 75,88	H 6,07	N 8,43
	Gef.: C 75,46	H 5,97	N 8,34

*1-(4-Pyridyl)-3-(p-methoxyphenyl)-3-anilino-propan-on-(1) VI*

Mol. Mengen 4-Acetylpyridin, Anisaldehyd und Anilin werden durch Zusatz von 25proz. Salzsäure (10 % der Gesamtlösungsmenge) kondensiert und analog II nach Methode B mit Äthanol isoliert und gereinigt. Ausbeute: 48 %. Gelbe Blättchen, löslich in Tetrahydrofuran, Benzol, Chloroform und Aceton, wenig löslich in kalten niederen Alkoholen, unlöslich in Wasser. Schmp. 131–135° (Äthanol).

$C_{21}H_{20}N_2O_2$ (332,4)	Ber.: C 75,88	H 6,07	N 8,43
	Gef.: C 75,66	H 5,98	N 8,60

*1-(3-Pyridyl)-3-phenyl-3-piperidino-propan-on-(1) VII*

Zu 12,0 g Piperidin (0,14 Mol) wird unter kräftigem Rühren und Eiskühlung eine Lösung von 4,2 g Benzal-3-acetylpyridin (0,02 Mol) in 5 ml Chloroform und 10 ml absol. Äthanol so lange zugetropf, bis eine Trübung eintritt. Bei weiterem Rühren erstarrt die Mischung zu einer weißen, gallertartigen Masse. Sie wird durch Erwärmen auf 15° so weit verflüssigt, daß ein Teil der ausgefallenen Verbindung noch ungelöst bleibt. Anschließend wird die restliche Lösung des Benzal-3-acetylpyridins zugetropf. Bei weiterem Rühren unter Eiskühlung fällt die Mannichbase quantitativ aus, wird abgesaugt, mit kaltem Ligroin gewaschen und aus Ligroin umkristallisiert. Weiße Kristallnadeln, die in nicht entwässerten polaren, organischen Lösungsmitteln in Benzal-3-acetylpyridin und Piperidin zerfallen. Gut löslich in Tetrahydrofuran, weniger in Äther, wenig löslich in kaltem Ligroin und Petroläther. Schmp. 92–93° (Ligroin).

$C_{19}H_{22}N_2O$ (294,4)	Ber.: C 77,52	H 7,53	N 9,52
	Gef.: C 77,98	H 7,54	N 9,25

*1-(3-Pyridyl)-3-phenyl-3-morpholino-propan-on-(1) VIII*

5,2 g Benzal-3-acetylpyridin (0,025 Mol) werden in 6 ml Chloroform und 10 ml Äthanol unter leichtem Erwärmen gelöst und unter Rühren und Eiskühlung zu 7 g Morpholin getropft. Sofern VIII nicht ausfällt, wird mit einem Glasstab so lange gerieben, bis Kristallkeime entstehen. Durch anschließende sukzessive Zugabe von insgesamt 50 ml Petroläther und 12-stdg. Stehen bei –20° kristallisieren 60 % VIII aus, die aus Ligroin umkristallisiert werden. Farblose Kristallnadeln, gleiche Lösungseigenschaften wie VII. Schmp. 83° (Ligroin).

$C_{18}H_{20}N_2O_2$ (296,4)	Ber.: C 72,95	H 6,82	N 9,45
	Gef.: C 72,92	H 6,82	N 9,36

*1-(3-Pyridyl)-3-phenyl-3-benzylamino-propan-on-(1) IX*

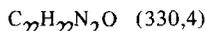
Eine bei Raumtemp. gesättigte Lösung von 2,1 g Benzal-3-acetylpyridin in Äthanol/Chloroform = 2:1 wird unter Rühren und Eiskühlung tropfenweise zu 4,3 g Benzylamin (0,04 Mol) gegeben. Nach 2-stdg. Rühren wird die Lösung bei 15° auf 2/3 ihres Vol. eingengt. Der Rückstand wird mit Petroläther aufgenommen, unter Kühlung bis zum beginnenden Ausfall von IX gerührt und zur weiteren Kristallisation 12 Std. bei –15° gehalten. Ausbeute: quantitativ. Weiße Kristalle, löslich in fast allen gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln, wenig löslich in kaltem Ligroin und Petroläther. Schmp. 72–74° (Ligroin).

$C_{21}H_{20}N_2O$ (316,4)	Ber.: C 79,72	H 6,37	N 8,85
	Gef.: C 80,08	H 6,32	N 9,04

*1-(3-Pyridyl)-3-phenyl-3-(2-phenyläthylamino)-propan-on-(1) X*

Die Addition von  $\beta$ -Phenyläthylamin an Benzal-3-acetylpyridin wird analog IX durchgeführt. Die erhaltene Verbindung wird abgesaugt, mit Petroläther gewaschen und aus Ligroin umkristal-

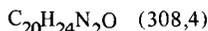
lisiert. Ausbeute: 95 %. Farblose Kristallnadeln, gut löslich in Chloroform und Benzol, wenig löslich in Ligroin, praktisch unlöslich in Wasser. Schmp. 92–93° (Ligroin).



Ber.: C 79,98	H 6,71	N 8,48
Gef.: C 79,81	H 6,65	N 8,29

*1-(3-Pyridyl)-3-phenyl-3-cyclohexylamino-propan-on-(1) XI*

4,2 g Benzal-3-acetylpyridin (0,02 Mol) werden bei Raumtemp. in 5 ml Chloroform und 10 ml absol. Äthanol gelöst und unter Eiskühlung zu 9,9 g Cyclohexylamin (0,1 Mol) getropft. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der ölige Rückstand mit 30 ml Petroläther versetzt. Nach 12-stdg. Stehen bei –20° haben sich 20 % der Mannichbase abgeschieden, die aus Ligroin umkristallisiert werden. Farblose Kristalle, löslich in den meisten organischen Lösungsmitteln. Schmp. 65° (Ligroin).



Ber.: C 77,88	H 7,84	N 9,08
Gef.: C 77,79	H 7,91	N 9,12.

Anschrift: Prof. Dr. H. J. Roth, 53 Bonn, Kreuzbergweg 26.

[Ph 932].

H. J. Roth und K. Michel

## Bestrahlung von 1-Piperidinomethyl-naphthol-(2) in Tetrahydrofuran

### 2. Mitt.: Zur Photochemie der 2-Aminomethyl-phenole.

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Bonn  
(Eingegangen am 9. September 1970)

Die Bestrahlung von 1-Piperidinomethyl-naphthol-(2) · HCl in wasserhaltigem THF liefert die erwarteten Photoprodukte II bis V.

#### Irradiation of 1-Piperidinomethyl-naphthol-(2)

Irradiation of 1-piperidinomethyl-naphthol-(2) · HCl in THF/H<sub>2</sub>O leads to the suspected photo-compounds II to V.

### 1. Bestrahlung von 1-Piperidinomethyl-naphthol-(2) (I) und Trennung der Photoprodukte.

Nach Aufklärung der Photoprodukte von 2-Morpholinomethyl-phenol<sup>1)</sup> interessierte die Frage, ob diese Reaktion auch für andere Mannichbasen des gleichen Typs verifizierbar ist. Dazu wurden sowohl die Aminkomponente als auch die O-H-acide Verbindung variiert. Der Einsatz von β-Naphthol ergab sich aus dem Wunsch, von vornherein

1 H. J. Roth u. K. Michel, Arch. Pharmaz. 304, 278 (1971).