

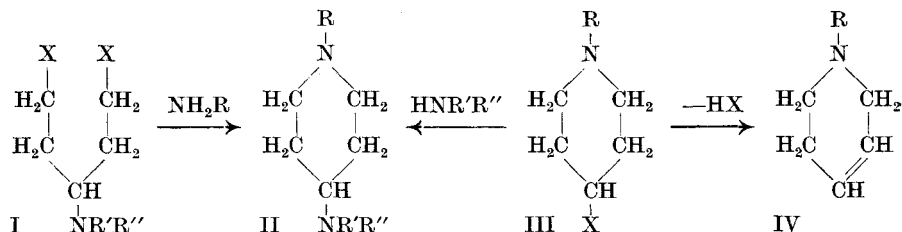
115. Über substituierte 4-Amino-piperidine.

III. Mitteilung

von V. Hahn, E. Cerkovnikov und V. Prelog.

(12. V. 43.)

In zwei früheren Mitteilungen haben wir die Herstellung einer Reihe von substituierten 4-Amino-piperidinen nach zwei verschiedenen Verfahren beschrieben. Nach dem ersten Verfahren¹⁾ wurden 1,5-Dibrom-3-amino-pentan-Derivate (I, X = Br) mit verschiedenen primären Aminen kondensiert, wobei eine grössere Anzahl von substituierten 4-Amino-piperidinen II erhalten wurde. Nach dem zweiten Verfahren²⁾ wurde 4-Brom-1-phenyl-piperidin (III, X = Br) mit Ammoniak, primären und sekundären Aminen umgesetzt. Da die Ausbeuten wegen der gleichzeitigen Bildung des 1,2,5,6-Tetrahydro-pyridin-Derivates IV verhältnismässig gering waren, wurde zuerst auf diese Weise nur eine kleine Anzahl von substituierten 4-Amino-piperidinen hergestellt.



Die wertvollen pharmakologischen Eigenschaften einiger substituerter 4-Amino-piperidine³⁾ veranlassen uns, die Angaben der früheren Mitteilungen über die Herstellung solcher Verbindungen durch Beschreibung weiterer Versuche zu ergänzen.

Für die Herstellung nach dem ersten Verfahren wurden mit gutem Erfolg die billigeren 1,5-Dichlor-3-amino-pentan-Derivate (I, X = Cl) statt der 1,5-Dibrom-Verbindungen verwendet. Als Beispiel für die Verwendung der 1,5-Dichlor-Verbindungen wird im experimentellen Teil die Herstellung des 4-Amino- bzw. des 4-Dimethylamino-1-phenyl-piperidins beschrieben. Die 1,5-Dichlor-3-amino-pentan-Derivate liessen sich durch Einwirkung von konz. Salzsäure auf verschiedene 4-Amino-tetrahydro-pyran-Derivate leicht erhalten.

¹⁾ E. Cerkovnikov und V. Prelog, B. **74**, 1648 (1941).

²⁾ V. Hahn, E. Cerkovnikov und V. Prelog, B. **74**, 1658 (1941).

³⁾ P. Stern, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol. **199**, 251 (1942).

Auch für die Herstellung der substituierten 4-Amino-piperidine nach dem zweiten Verfahren versuchten wir statt des früher beschriebenen 4-Brom-1-phenyl-piperidins die entsprechenden Chlor- und Jod-Derivate zu verwenden in der Hoffnung, dass es dadurch gelingen würde, die Ausbeuten zu verbessern. Diese blieben aber niedrig, indem ein beträchtlicher Teil des Ausgangsmaterials durch Halogenwasserstoff-Abspaltung unter Bildung von 1-Phenyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin verloren ging.

Obwohl es nicht gelang, die Ausbeuten nach dem zweiten Verfahren zu verbessern, haben wir dasselbe dennoch für die Herstellung solcher Verbindungen verwendet, die nach dem ersten Verfahren nicht leicht zugänglich waren. Folgende neue substituierten Amino-piperidine werden im experimentellen Teil beschrieben:

- 20)¹⁾ 4-Piperidino-1-p-tolyl-piperidin
- 21) 4-Phenyl-amino-1-p-tolyl-piperidin
- 22) 4-Piperidino-1-(o,p-dimethyl-phenyl)-piperidin
- 23) 4-Piperidino-1-(p-oxy-phenyl)-piperidin
- 24) 4-Phenyl-amino-1-(p-oxy-phenyl)-piperidin.

Die neuen Verbindungen wurden nach *F. T. v. Brücke* und *P. Stern*²⁾ von Dr. *P. Stern* auf ihre spasmolytische Wirkung geprüft. Die Verbindungen 20 und 22 zeigten dabei eine mittlere Wirkung, die Verbindung 23 eine schwache Wirkung, während 21 und 24 unwirksam waren.

Die notwendigen 4-Halogen-1-aryl-piperidine wurden durch Einwirkung konzentrierter Halogenwasserstoffsäuren im Einschlussrohr auf die 4-Oxy-1-aryl-piperidine (III, X = OH) erhalten. Die bisher nicht beschriebenen 4-Oxy-1-aryl-piperidine stellten wir durch Reduktion der nach *A. P. Smirnoff*³⁾ bereiteten 1-Aryl- γ -pyridone mit Natrium und absolutem Alkohol her⁴⁾.

Experimenteller Teil.

A. Versuche mit 1,5-Dichlor-3-amino-pentan-Derivaten.

4-Amino-tetrahydro-pyran. Die früher aus Tetrahydro-pyran-4-carbonsäure nach *Curtius-Schmidt* hergestellte Verbindung⁵⁾ lässt sich auch aus derselben Säure durch Abbau ihres Amids nach *Hofmann* erhalten. 2,6 g Tetrahydro-pyran-4-carbonsäureamid, hergestellt nach *Gibson und Jonson*⁶⁾, wurden mit einer Lösung von 1,5 g Brom und 3,3 g Natriumhydroxyd in 16 cm³ Wasser versetzt und unter Rückfluss 2 Stunden gekocht. Das entstandene Amin wurde mit Wasserdampf übergetrieben und in das Hydrochlorid überführt. Das Hydrochlorid der Base krystallisierte aus absolutem Alkohol in spitzen Stäbchen vom Smp. 218—219°. Es ist mit dem Hydrochlorid des früher hergestellten⁵⁾ 4-Amino-tetrahydro-pyrans identisch⁷⁾.

¹⁾ Die Numerierung erfolgt in Weiterführung derjenigen in der II. Mitteilung.

²⁾ *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol.* **189**, 311 (1938); vgl. *F. T. v. Brücke und H. Jesserer*, *ibid.* **190**, 515 (1928).

³⁾ *Helv.* **4**, 599 (1921).

⁴⁾ *W. Borsche und I. Bonacker*, *B.* **54**, 2684 (1921).

⁵⁾ *A.* **535**, 44 (1938).

⁶⁾ *Soc.* **1930**, 2525.

⁷⁾ Vgl. *W. Borsche und K. Thiele*, *B.* **56**, 2013 (1923).

6,351 mg Subst. gaben 0,559 cm³ N₂ (22°, 766 mm)

C₅H₁₂ONCl Ber. N 10,18 Gef. N 10,26%

Das Pikrat krystallisierte aus Wasser, Smp. 175—175,5°.

3,005 mg Subst. gaben 0,450 cm³ N₂ (27°, 763 mm)

C₁₁H₁₄O₈N₄ Ber. N 16,97 Gef. N 17,11%

Die Acetylverbindung krystallisierte aus Aceton in Nadelchen vom Smp. 149 bis 150°.

3,516 mg Subst. gaben 0,302 cm³ N₂ (24°, 760 mm)

C₇H₁₃O₂N Ber. N 9,78 Gef. N 9,87%

1,5-Dichlor-3-amino-pentan. 5 g rohes 4-Amino-tetrahydro-pyran-hydrochlorid und 70 cm³ konz. Salzsäure (1,19) wurden im Einschlussrohr 24 Stunden auf 120—130° erhitzt. Der Rohrinhalt wurde mit Wasser verdünnt, mit Tierkohle entfärbt und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Es wurden 6,0 g (81% der Theorie) des krystallinen Hydrochlorids erhalten. Aus Essigester umkrystallisiert bildete es viereckige Blättchen, Smp. 180—181°.

4,894 mg Subst. gaben 0,304 cm³ N₂ (23°, 758 mm)

C₅H₁₂NCl₃ Ber. N 7,28 Gef. N 7,14%

4-Amino-1-phenyl-piperidin. 3,8 g 1,5-Dichlor-3-amino-pentan-hydrochlorid, 7,35 g Anilin und 20 cm³ absolutem Alkohol wurden im Einschlussrohr 24 Stunden auf 150—160° erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgedampft, dann wurden 3,5 g Natriumcarbonat zugefügt und der Überschuss an Anilin durch Destillation mit Wasserdampf entfernt. Die auf übliche Weise isolierte Base vom Sdp._{0,7 mm} 125—126° wog 2,32 g (67% der Theorie) und war mit dem früher beschriebenen¹⁾ Produkte idenisch. Das Dipikrat krystallisierte aus Wasser und schmolz bei 201—202° und das Dihydrochlorid schmolz, umkrystallisiert aus Alkohol-Äther, bei 264—265°.

4-Dimethylamino-tetrahydro-pyran wurde, wie früher beschrieben²⁾, durch Methylierung des primärenamins mit Hilfe von Ameisensäure und Formaldehyd hergestellt. Es gibt ein aus Wasser krystallisierendes Pikrat vom Smp. 174,5—175,5°.

3,665 mg Subst. gaben 0,500 cm³ N₂ (17°, 756 mm)

C₁₃H₁₈O₈N₄ Ber. N 15,64 Gef. N 15,98%

1,5-Dichlor-4-dimethylamino-pentan. Hydrochlorid. 16,0 g 4-Dimethylamino-tetrahydro-pyran-hydrochlorid wurden in 260 cm³ konz. Salzsäure gelöst und mit trockenem Chlorwasserstoffgas bei —10° gesättigt. Das Reaktionsgemisch wurde 20 Stunden im Einschlussrohr auf 120—130° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Rohrinhalt mit Wasser verdünnt, mit Tierkohle entfärbt und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Es wurden 18,5 g (87% der Theorie) des rohen Hydrochlorids erhalten. Aus absolutem Alkohol unter Zugabe von absolutem Äther krystallisierte es in viereckigen Stäbchen vom Smp. 127—128°.

6,110 mg Subst. gaben 0,306 cm³ N₂ (17,5°, 766 mm)

C₇H₁₆NCl₃ Ber. N 6,35 Gef. N 5,93%

Das Pikrat krystallisierte aus Wasser in gelben spitzigen Stäbchen vom Smp. 124 bis 125°.

3,120 mg Subst. gaben 0,358 cm³ N₂ (19°, 765 mm)

C₁₃H₁₈O₇N₄Cl₂ Ber. N 13,56 Gef. N 13,50%

¹⁾ B. 74, 1650 (1941).

²⁾ B. 74, 1652 (1941).

4-Dimethylamino-1-phenyl-piperidin. 6,8 g 1,5-Dichlor-3-dimethylamino-pentan-hydrochlorid, 11,5 g Anilin und 15 cm³ absoluter Alkohol wurden im Einschlussrohr 24 Stunden auf 150° erhitzt. Die Base wurde auf übliche Weise isoliert. Es wurden 3,2 g (68% der Theorie) eines krystallinen Produktes, Sdp._{1 mm} 128—132° erhalten, welches aus Benzin umkrystallisiert, bei 47,5—48,5° schmolz.

23,546 mg gaben 66,2 mg CO₂ und 20,4 mg H₂O

C₁₃H₂₀N₂ Ber. C 76,42 H 9,87%

Gef. „ 76,73 „ 9,69%

Sowohl das Dihydrochlorid, Smp. 252—253° (aus Alkohol), wie das Dipikrat, Smp. 203—204° (aus Wasser) erwiesen sich als identisch mit den Salzen, welche früher beschrieben worden sind¹⁾.

B. Versuche mit 4-Halogen-1-phenyl-piperidinen.

4-Oxy-1-phenyl-piperidin²⁾. Hydrochlorid. Aus Alkohol-Äther krystallisierte die Verbindung in Nadeln vom Smp. 193,5—194,5°.

6,201 mg Subst. gaben 0,342 cm³ N₂ (25°, 771 mm)

C₁₁H₁₆ONCl Ber. N 6,56 Gef. N 6,41%

Das Hydrojodid krystallisierte aus Alkohol-Äther in Blättchen vom Smp. 73—74°.

6,926 mg Subst. gaben 0,284 cm³ N₂ (27,5°, 757 mm)

C₁₁H₁₆ONJ Ber. N 4,59 Gef. N 4,64%

4-Chlor-1-phenyl-piperidin. Hydrochlorid. Aus 5 g 4-Oxy-1-phenyl-piperidin wurde durch Abdampfen mit Salzsäure das Hydrochlorid hergestellt und in 50 cm³ Chloroform suspendiert. Unter Mischung und Kühlung wurden allmählich 5 cm³ Thionylchlorid zugetropft, wobei sich die Suspension vollständig klärte. Es wurde mit dem Mischen bei Zimmertemperatur eine weitere Stunde fortgefahren und dann im Vakuum zur Trockne eingedampft, wodurch in fast quantitativer Ausbeute ein amorphes glasähnliches Produkt erhalten wurde. Zur Identifizierung wurde das Pikrat hergestellt. Aus verdünntem Alkohol krystallisiert es in kleinen Prismen vom Smp. 163,5—164,5°.

5,923 mg Subst. gaben 0,686 cm³ N₂ (24,5°, 763 mm)

C₁₇H₁₇O₇N₄Cl Ber. N 13,20 Gef. N 13,34%

4-Jod-1-phenyl-piperidin. Hydrojodid. 10 g 4-Oxy-1-phenyl-piperidin wurden mit 50 cm³ Jodwasserstoffsäure (1,96) im Einschlussrohr 20 Stunden auf 150° erhitzt. Nachdem der Inhalt des Rohres mit der doppelten Menge Wasser verdünnt wurde, schied sich das krystalline Produkt ab, welches abgesaugt und aus Alkohol umkrystallisiert wurde. Es bildete farblose viereckige Blättchen vom Smp. 189—190°, Ausbeute war 13,0 g (55% der Theorie).

8,833 mg Subst. gaben 0,278 cm³ N₂ (23,5°, 752 mm)

C₁₁H₁₅NJ₂ Ber. N 3,38 Gef. N 3,59%

4-Dimethylamino-1-phenyl-piperidin. 5 g 4-Chlor-1-phenyl-piperidin-hydrochlorid wurden mit 29 cm³ einer 10-proz. Lösung von wasserfreiem Dimethylamin in absolutem Alkohol 20 Stunden im Einschlussrohr auf 150° erhitzt. Nach Aufarbeitung des Reaktionsproduktes wurden die Basen im Vakuum fraktioniert destilliert.

¹⁾ B. 74, 1653 (1941).

²⁾ B. 54, 1684 (1921).

Es wurden 0,9 g (20% der Theorie) des 4-Dimethylamino-1-phenyl-piperidins vom Sdp._{1 mm} 130—140° erhalten. Zur Identifizierung wurde das Dipikrat (Smp. 203—204°) hergestellt.

4-Piperidino-1-phenyl-piperidin. 6,2 g 4-Jod-1-phenyl-piperidin-hydrojodid, 3,8 Piperidin und 50 cm³ absoluter Alkohol wurden 8 Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Durch fraktionierte Destillation der erhaltenen Basen wurden 1,15 g (47% der Theorie) 1-Phenyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin, Sdp._{1 mm} 125—130° und 0,97 g (27% der Theorie) 4-Piperidino-1-phenyl-piperidin, Sdp._{1 mm} 165—168° erhalten. Das erste Produkt konnte als Pikrat, Smp. 145,5—146,5°, das letztere als Dihydrochlorid, Smp. 283 bis 284° und als Dipikrat, Smp. 209—209,5° identifiziert werden.

C. Versuche mit 4-Halogen-1-p-tolyl-piperidinen.

4-Oxy-1-p-tolyl-piperidin. 10 g wasserfreies N-p-Tolyl- γ -pyridon (dargestellt nach *Smirnoff*¹⁾ mit etwa 90% Ausbeute) wurden in 280 cm³ absolutem Alkohol mit 19 g Natrium versetzt²⁾. Nach beendeter Reaktion wurde mit 140 cm³ Wasser verdünnt, mit Salzsäure angesäuert und zur Trockene eingedampft. Das Salzgemisch wurde mit wenig Wasser gelöst, die Base mittelst konzentrierter Natronlauge in Freiheit gesetzt und erschöpfend mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherlösung wurde mit 10—15 cm³ Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Waschen mit Wasser erwies sich als notwendig, da zurückbleibende Spuren von Natriumhydroxyd bei der Destillation stören. Das 4-Oxy-1-p-tolyl-piperidin wurde nach dem Abdestillieren des Äthers durch Destillation im Vakuum gereinigt, Sdp._{0,25 mm} 160—162°, Ausbeute 5,4 g (52% der Theorie). Wenn statt des rohen N-p-Tolyl- γ -pyridons das vorher nach *Smirnoff* gereinigte Produkt angewendet wird, so ist die Ausbeute entsprechend höher (65% der Theorie). Das 4-Oxy-1-p-tolyl-piperidin erstarrte nach der Destillation sogleich zu einer strahligen Krystallmasse, die aus Benzin in schönen Prismen krystallisierte, Smp. 88,5—89°.

4,182 mg Subst. gaben 0,272 cm³ N₂ (17°, 753 mm)

C₁₂H₁₇ON Ber. N 7,33 Gef. N 7,59%

Das Hydrobromid krystallisierte aus Alkohol-Äther in Nadeln vom Smp. 172—173°.

4,517 mg Subst. gaben 0,196 cm³ N₂ (17°, 760 mm)

C₁₂H₁₈ONBr Ber. N 5,15 Gef. N 5,11%

4-Brom-1-p-tolyl-piperidin. Hydrobromid. 10 g 4-Oxy-1-p-tolyl-piperidin und 60 cm³ 68-proz. Bromwasserstoffsäure wurden im Einschlussrohr 8 Stunden auf 175—185° erhitzt. Nach Verdünnung der Reaktionsflüssigkeit mit wenig Wasser schied sich das Produkt in krystalliner Form ab. Ausbeute 13,4 g (77% der Theorie). Aus Alkohol umkrystallisiert bildet es seideglänzende Blättchen vom Smp. 206,5—207°.

6,976 mg Subst. gaben 0,255 cm³ N₂ (21°, 760 mm)

C₁₂H₁₇NBr₂ Ber. N 4,18 Gef. N 4,24%

¹⁾ Helv. 4, 599 (1921).

²⁾ Vgl. W. Borsche und I. Bonacker, B. 54, 2684 (1921).

Die freie Base wurde aus der wässerigen Lösung des Hydrobromids mit verdünnter Natriumcarbonatlösung dargestellt. Sie schied sich als Öl ab, das alsbald erstarrte und aus Alkohol umkrystallisiert wurde, Smp. 78—79°.

6,563 mg Subst. gaben 0,306 cm³ N₂ (25°, 763 mm)

C₁₂H₁₆NBr Ber. N 5,51 Gef. N 5,36%

Das Pikrat krystallisierte aus verdünntem Alkohol in gelben Krystallen vom Smp. 158°.

5,476 mg Subst. gaben 0,557 cm³ N₂ (26,5°, 764 mm)

C₁₈H₁₉O₇N₄Br Ber. N 11,60 Gef. N 11,65%

4-Jod-1-p-tolyl-piperidin. Hydrojodid. 11 g des rohen 4-Oxy-1-p-tolyl-piperidin-hydrojodids, welches durch Neutralisation der Base mit verdünnter Jodwasserstoffsäure und Abdampfen hergestellt wurde, und 25 cm³ Jodwasserstoffsäure (1,96) wurden im Bombenrohr 20 Stunden auf 150° erhitzt. Nach Aufarbeitung des Reaktionsproduktes wurden 13 g (88 % der Theorie) 4-Jod-1-p-tolyl-piperidin-hydrojodid erhalten. Aus absolutem Alkohol umkrystallisiert bildet es viereckige Plättchen, Smp. 200—201°.

8,389 mg Subst. gaben 0,255 cm³ N₂ (24,5°, 760 mm)

C₁₂H₁₇NJ₂ Ber. N 3,27 Gef. N 3,49%

Die freie Base wurde aus der wässerigen Lösung des Hydrojodids mit Natriumcarbonatlösung in Freiheit gesetzt und aus 90-proz. Alkohol umkrystallisiert. Sie bildet farblose Prismen vom Smp. 92—93°.

7,029 mg Subst. gaben 0,304 cm³ N₂ (27°, 767 mm)

C₁₂H₁₆NJ Ber. N 4,65 Gef. N 4,97%

4-Dimethylamino-1-p-tolyl-piperidin. 6 g 4-Brom-1-p-tolyl-piperidin-hydrobromid, 5 g wasserfreies Dimethylamin und 20 cm³ absoluter Alkohol wurden 6 Stunden auf 140—150° im Einschlussrohr erhitzt. Die fraktionierte Destillation der isolierten Basen ergab nach einem beträchtlichen Vorlauf, der nicht näher untersucht wurde, 1,4 g (36% der Theorie) der gewünschten Base Sdp._{0,25 mm} 135—140°, welche durch Überführen in das Dipikrat vom Smp. 210—211° mit dem früher beschriebenen Produkt als identisch gefunden wurde. Ähnliche Resultate gab eine Umsetzung von 4-Jod-1-p-tolyl-piperidin-hydrojodid mit Dimethylamin.

4-Piperidino-1-p-tolyl-piperidin. 6 g 4-Brom-1-p-tolyl-piperidin-hydrobromid, 10 g Piperidin und 25 cm³ absoluter Alkohol wurden 6 Stunden im Einschlussrohr auf 140—150° erhitzt. Die fraktionierte Destillation ergab 1,73 g (56 % der Theorie) eines Vorlaufes, Sdp._{0,1 mm} 116—117°, und 1,1 g (24 % der Theorie) einer Fraktion Sdp._{0,1 mm} 170—175°, welche bald krystallin erstarrte. Aus dem Vorlauf konnte ein schön krystallisiertes Pikrat Smp. 130—131° (Nadeln aus Wasser) erhalten werden. Die Analyse bestätigte die Annahme, dass es sich um das Pikrat von 1-p-Tolyl-1, 2, 5, 6-tetrahydro-pyridin handelte.

3,193 mg Subst. gaben 0,392 cm³ N₂ (23°, 760 mm)

C₁₈H₁₈O₇N₄ Ber. N 13,93 Gef. N 14,16%

Vom höher siedenden Produkt, das sich als die gesuchte Base erwies, wurden das Dihydrochlorid und das Dipikrat hergestellt. Die aus dem Dihydrochlorid gewonnene freie Base schmolz bei 83,5—84,5°.

Das Dihydrochlorid krystallisierte aus absolutem Alkohol oder Alkohol-Äther in seideglänzenden Schuppen vom Smp. 264 bis 266°.

19,444 mg Subst. gaben 43,7 mg CO₂ und 15,1 mg H₂O

2,362 mg Subst. gaben 0,176 cm³ N₂ (24°, 758 mm)

C₁₇H₂₈N₂Cl₂ Ber. C 61,62 H 8,52 N 8,46%

Gef. „ 61,35 „ 8,69 „ 8,54%

Toxizitätsversuch: DLM 15 mg (subcutan, weisse Mäuse, 20 g Gewicht), Prüfung auf spasmolytische Wirkung: mittlere Wirksamkeit¹⁾.

Das Dipikrat krystallisierte aus 50-proz. Alkohol in gelben Nadeln vom Smp. 205 bis 206°.

2,157 mg Subst. gaben 0,294 cm³ N₂ (21°, 756 mm)

C₂₉H₃₂O₁₄N₈ Ber. N 15,64 Gef. N 15,74%

4-Phenylamino-1-p-tolyl-piperidin. 6 g 4-Brom-1-p-tolyl-piperidin-hydrobromid, 10 g Anilin und 20 cm³ absoluter Alkohol wurden 8 Stunden im Einschlussrohr auf 140—145° erhitzt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, der Rückstand mit überschüssiger Natronlauge versetzt und vom unverbrauchten Anilin durch Destillation mit Wasserdampf befreit. Das zurückbleibende basische Produkt wurde in Äther aufgenommen, über Natriumsulfat getrocknet und der Äther abdestilliert. Der Rückstand wurde in verdünnter Salzsäure aufgenommen, mit Tierkohle entfärbt und zur Trockne eingedampft. Das erhaltene Hydrochlorid erstarrte amorph und liess sich nicht krystallisieren. Es wurden daraus das Dipikrat und das Di-Reineckat hergestellt. Das Dipikrat bildete aus wässrigem Methylalkohol gelbe Krystalle, die sich bei 205—210° zersetzten, ohne zu schmelzen.

5,054 mg Subst. gaben 0,699 cm³ N₂ (25,5°, 756 mm)

C₃₀H₂₈O₁₄N₈ Ber. N 15,47 Gef. N 15,75%

Das Di-Reineckat krystallisierte aus Wasser in seideglänzenden Schuppen, welche sich bei 200—205° zersetzten, ohne zu schmelzen.

4,712 mg Subst. gaben 0,900 cm³ N₂ (25°, 756 mm)

22,609 mg Subst. gaben 3,893 mg Cr₂O₃

C₂₆H₃₆N₁₄S₈Cr₂ Ber. N 21,67 Cr 11,50%

Gef. „ 21,76 „ 11,78%

Aus dem analysenreinen Dipikrat wurde das Dihydrochlorid hergestellt und in wässriger Lösung für die pharmakologische Prüfung verwendet. Toxizitätsversuch: DLM 20 mg (subcutan, weisse Mäuse, 20 g Gewicht), Prüfung auf spasmolytische Wirkung: keine Wirkung.

¹⁾ Vgl. Anmerkung 3, S. 1132.

D. Versuche mit 4-Brom-1-(o,p-dimethylphenyl)-piperidin.

4-Oxy-1-(o,p-dimethylphenyl)-piperidin. 17 g N-(o,p-Dimethylphenyl)- γ -pyridon wurden mit 35 g Natrium in 350 cm³ absolutem Alkohol reduziert. Die Aufarbeitung erfolgte in gleicher Weise wie bei der Herstellung des 4-Oxy-1-p-tolyl-piperidins beschrieben wurde. Es wurden 6,65 g (38% der Theorie) eines dickflüssigen Öls vom Sdp._{0,3 mm} 160—161° erhalten.

Das Hydrobromid krystallisiert aus Alkohol-Äther, Smp. 189°.

4,517 mg Subst. gaben 0,193 cm³ N₂ (20°, 748 mm)

C₁₃H₂₀ONBr Ber. N 4,89 Gef. N 4,90%

Das Phenyl-urethan krystallisierte aus Alkohol in farblosen Nadelchen vom Smp. 128°.

4,723 mg Subst. gaben 0,349 cm³ N₂ (15°, 751 mm)

C₂₀H₂₄O₂N₂ Ber. N 8,64 Gef. N 8,65%

4-Brom-1-(o,p-dimethylphenyl)-piperidin. Hydrobromid. 5 g 4-Oxy-1-(o,p-dimethylphenyl)-piperidin wurden mit 50 cm³ 68-proz. Bromwasserstoffsäure im Einschlussrohr 12 Stunden auf 180° erhitzt. Das Reaktionsprodukt bildete nach Eindampfen im Vakuum eine dickflüssige Masse, welche weder krystallisiert noch in ein krystallisierbares Salz überführt werden konnte. Für weitere Versuche wurde dieses Rohprodukt verwendet.

4-Piperidino-1-(o,p-dimethylphenyl)-piperidin. 7 g des erwähnten rohen 4-Brom-1-(o,p-dimethylphenyl)-piperidin-hydrobromids, 17,2 g Piperidin und 20 g absoluter Alkohol wurden 6 Stunden im Einschlussrohr auf 135° erwärmt. Nach üblichem Aufarbeiten der basischen Produkte erhielten wir 1,07 g eines Vorlaufes, Sdp._{1 mm} 154—158°, welcher nicht näher untersucht wurde, und 2,10 g (38% der Theorie) der gewünschten Base, Sdp._{1 mm} 220—222°. Sie bildete ein gelbliches, dickflüssiges Öl, welches nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte.

Das Dipikrat krystallisierte aus 50-proz. Alkohol in gelben Krystallen vom Smp. 186,5—188°.

2,690 mg Subst. gaben 0,364 cm³ N₂ (24°, 755 mm)

C₃₀H₃₄O₁₄N₈ Ber. N 15,34 Gef. N 15,45%

Das Pikrolonat bildet aus Alkohol gelbe flache Prismen vom Smp. 178—179°.

3,469 mg Subst. gaben 0,480 cm³ N₂ (26°, 763 mm)

C₂₈H₃₆O₅N₆ Ber. N 15,67 Gef. N 15,86%

Aus dem analysenreinen Dipikrat wurde das Dihydrochlorid hergestellt und in wässriger Lösung für die pharmakologische Prüfung verwendet. Toxizitätsversuch: DLM 10 mg (subcutan, weisse Mäuse, 20 g Gewicht), Prüfung auf spasmolytische Wirkung: mittlere Wirksamkeit.

E. Versuche mit 4-Brom-1-(p-oxyphenyl)-piperidin.

N-p-Methoxyphenyl- γ -pyridon. 10 g Chelidonsäure und 25 g p-Anisidin wurden in einem Kölbchen mit Steigrohr im Ölbad

erhitzt. Bei 180° Badtemperatur wurde eine lebhafte Reaktion beobachtet, nach Abklingen derselben musste die Temperatur allmählich erhöht werden, bis die Schmelze ruhig floss. Die Reaktion dauerte 1 bis 1½ Stunden. Nach dem Abkühlen wurde die feste Reaktionsmasse in warmer verdünnter Salzsäure aufgenommen, filtriert, mit Natronlauge stark alkalisch gemacht und vom überschüssigen p-Anisidin durch Destillation mit Wasserdampf befreit. Die erhaltene Lösung wurde auf ein kleines Volumen eingedampft, wobei sich das Pyridon als dunkle, ölige Schicht abtrennte, um nach starkem Abkühlen krystallin zu erstarren. Das rohe Pyridon wurde in verdünnter Salzsäure aufgenommen, mit Tierkohle entfärbt und abgekühlt. Das Hydrochlorid des N-p-Methoxyphenyl-γ-pyridons krystallisierte dann in schönen, fast farblosen Nadeln, welche 1 Mol Krystallwasser enthielten. Ausbeute 11,2 g (80% der Theorie), Smp. 159—161°.

23,251 mg Subst. gaben 48,0 mg CO₂ und 11,9 mg H₂O
 3,559 mg Subst. gaben 0,169 cm³ N₂ (24°, 753 mm)
 C₁₂H₁₂O₂NCl·H₂O Ber. C 56,36 H 5,52 N 5,48%
 Gef. „ 56,34 „ 5,73 „ 5,41%

Das freie Pyridon wurde aus einer konzentrierten wässerigen Lösung des Hydrochlorids mit verdünntem Ammoniak erhalten. Es krystallisierte aus Wasser in langen seideglänzenden Nadeln vom Smp. 185—186°.

5,080 mg Subst. gaben 0,314 cm³ N₂ (16°, 753 mm)
 C₁₂H₁₁O₂N Ber. N 6,97 Gef. N 7,23%

Das Pikrat schmolz aus Alkohol umkrystallisiert, bei 188—189°.

4,013 mg Subst. gaben 0,459 cm³ N₂ (25°, 769 mm)
 C₁₈H₁₄O₉N₄ Ber. N 13,03 Gef. N 13,26%

4-Oxy-1-(p-methoxyphenyl)-piperidin. 9 g des krystallisierten Hydrochlorids des Pyridons wurden mit 17,5 g Natrium in 225 cm³ absolutem Alkohol reduziert. Es wurden nach der üblichen Aufarbeitung 3,7 g (51% der Theorie) eines gelblichen, dickflüssigen Öls vom Sdp._{0,2 mm} 180—182°, das allmählich zu einer strahligen Krystallmasse erstarrte, erhalten. Aus Benzin umkrystallisiert bildet es Blättchen vom Smp. 76,5—77°.

7,191 mg Subst. gaben 0,421 cm³ N₂ (20°, 758 mm)
 C₁₂H₁₇O₂N Ber. N 6,76 Gef. N 6,80%

Das Hydrobromid krystallisierte aus Alkohol-Äther in Prismen vom Smp. 225—226°.

9,036 mg Subst. gaben 0,367 cm³ N₂ (21°, 753 mm)
 C₁₂H₁₈O₂NBr Ber. N 4,86 Gef. N 4,67%

4-Brom-1-(p-oxyphenyl)-piperidin. Hydrobromid. 2,72 g 4-Oxy-1-(p-methoxyphenyl)-piperidin und 30 cm³ 68-proz. Bromwasserstoffsäure wurden 8 Stunden auf 175—185° im Einschlussrohr erhitzt. Durch Verdünnen der Reaktionsflüssigkeit mit

Wasser schied sich das Hydrobromid der Bromverbindung krystallinisch ab. Ausbeute 3,5 g (79 % der Theorie). Aus Alkohol umkrystallisiert bildete es farblose Prismen vom Smp. 222,5—223,5°.

8,287 mg Subst. gaben 0,294 cm³ N₂ (22°, 758 mm)

C₁₁H₁₅ONBr₂ Ber. N 4,16 Gef. N 4,09%

Die freie Base wurde aus der wässerigen Lösung des Hydrobromids mit verdünnter Sodalösung erhalten. Nadeln aus wässerigem Alkohol, Smp. 129—130°.

4,482 mg Subst. gaben 0,225 cm³ N₂ (27°, 757 mm)

C₁₁H₁₄ONBr Ber. N 5,47 Gef. N 5,69%

4-Piperidino-1-(p-oxyphenyl)-piperidin. 6 g 4-Brom-1-(p-oxyphenyl)-piperidin-hydrobromid, 8,6 g Piperidin und 15 cm³ absoluter Alkohol wurden 8 Stunden im Einschlussrohr auf 140—145° erhitzt. Die Aufarbeitung ergab 2,9 g (63 % der Theorie) eines dunkel gefärbten dickflüssigen Öls, das nicht krystallisiert werden konnte. Es wurde in verdünnter Salzsäure aufgenommen, mit Tierkohle entfärbt und eingedampft. Aus dem sirupartigen Rückstand wurde mit Natriumpikrat in wässriger Lösung ein festes Dipikrat erhalten, das aus wässerigem Alkohol umkrystallisiert wurde. Es bildet gelbe Krystalle, die bei 189—191° unter Zersetzung schmelzen.

3,831 mg Subst. gaben 0,534 cm³ N₂ (27°, 766 mm)

C₂₈H₃₀O₁₅N₈ Ber. N 15,60 Gef. N 15,98%

Das Di-Reineckat krystallisierte aus Aceton-Wasser in perlmutterglänzenden Blättchen vom Smp. 191—193° (Zers.).

19,008 mg Subst. gaben 22,4 mg CO₂, 7,2 mg H₂O und 3,171 mg Cr₂O₃

4,065 mg Subst. gaben 0,763 cm³ N₂ (21,5°, 763 mm)

C₂₄H₃₈ON₁₄S₈Cr₂ Ber. C 32,06 H 4,26 Cr 11,59 N 21,82%

Gef. „ 32,16 „ 4,24 „ 11,42 „ 21,84%

Für die pharmakologische Untersuchung wurde das Dihydrochlorid aus dem Dipikrat in wässriger Lösung hergestellt. Toxizitätsversuch: DLM 17,5 mg (subcutan, weisse Mäuse 20 g Gewicht), Prüfung auf spasmolytische Wirkung: schwache Wirksamkeit.

4-Phenylamino-1-(p-oxyphenyl)-piperidin. 6 g 4-Brom-1-(p-oxyphenyl)-piperidin-hydrobromid, 10 g Anilin und 20 cm³ absoluter Alkohol wurden 8 Stunden im Einschlussrohr auf 140—145° erhitzt. Nach der Aufarbeitung erhielten wir 3,0 g (63 % der Theorie) der dunkel gefärbten öligen Base, welche in ein festes Dipikrat übergeführt wurde. Dieses zersetzt sich, aus wässerigem Methanol umkrystallisiert, bei 205—210° ohne zu schmelzen.

3,297 mg Subst. gaben 0,441 cm³ N₂ (25°, 761 mm)

C₂₀H₂₆O₁₅N₈ Ber. N 15,42 Gef. N 15,33%

Das Di-Reineckat wurde aus Wasser umkrystallisiert und bildet perlmutterglänzende Schuppen, welche sich bei 205—210° zersetzen, ohne zu schmelzen.

3,210 mg Subst. gaben 0,615 cm³ N₂ (28°, 763 mm)

C₂₈H₃₄ON₁₄S₈Cr₂ Ber. N 21,62 Gef. N 21,81%

Aus dem Dipikrat wurde das Dihydrochlorid hergestellt und in wässriger Lösung für die pharmakologische Untersuchung verwendet. Toxizitätsversuch: DLM 17,5 mg (subcutan, weisse Mäuse 20 g Gewicht), Prüfung auf spasmolytische Wirkung: ohne Wirkung.

Die Analysen wurden von Frau *I. Mašek-Guštak* und Frau *N. Murza-Cerkovnikov* ausgeführt.

Wissenschaftliches Laboratorium der *Kaštel A.G.*
Zagreb und Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

116. Über Steroide und Sexualhormone.

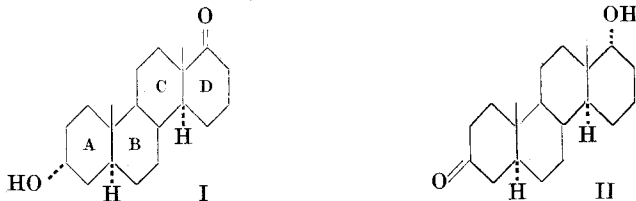
(85. Mitteilung¹⁾)

Über D-Homo-androstan-Derivate, eine Gruppe stark wirksamer Androgene

von *M. W. Goldberg* und *E. Wydler*.

(13. V. 43)

In früheren Mitteilungen dieser Reihe wurde über D-Homo-androsteron (I), D-Homo-dihydro-testosteron (II) und D-Homo-oestron berichtet, d. h. über Verbindungen, die sich von den entsprechenden Steroiden durch Ersatz des fünfgliedrigen Ringes D durch einen Sechsering ableiten lassen. Die beiden erstgenannten Stoffe zeigen, nach den üblichen Testverfahren geprüft, eine bedeutende androgene Wirksamkeit, die derjenigen ihrer Analogen der natürlichen Steroid-Reihe praktisch gleichkommt. Wir haben nun diese Untersuchungen in der D-Homo-androstan-Reihe weitergeführt und damit eine etwas breitere Basis für den interessanten Vergleich der Wirksamkeit der D-Homo-Verbindungen mit derjenigen der bekannten, natürlichen Androgene gewonnen.



Als Ausgangsmaterial zur Herstellung weiterer D-Homo-Steroide diente uns das 3 β -Acetoxy-17-oxy-17-aminomethyl-androstan (III), welches durch Hydrierung des trans-Dehydro-androsteron-cyanhydrins wie früher²⁾ beschrieben leicht zugänglich ist. Bei der Um-

¹⁾ 84. Mitt. Helv. **26**, 680 (1943).

²⁾ Goldberg und Monnier, Helv. **23**, 376 (1940).