

H. Möhrle und F. Specks

1-Methyl-3-aminoalkyl-piperidine II

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin
(Eingegangen am 4. April 1974)

Die Synthesen von 1-Methyl-3-(2-amino-2-phenyl-äthyl)-piperidin, 1-Methyl-3-(2-amino-2-methyl-propyl)-piperidin und 1-Methyl-3-(3-amino-3-methyl-butyl)-piperidin werden beschrieben.

1-Methyl-3-aminoalkyl-piperidines II

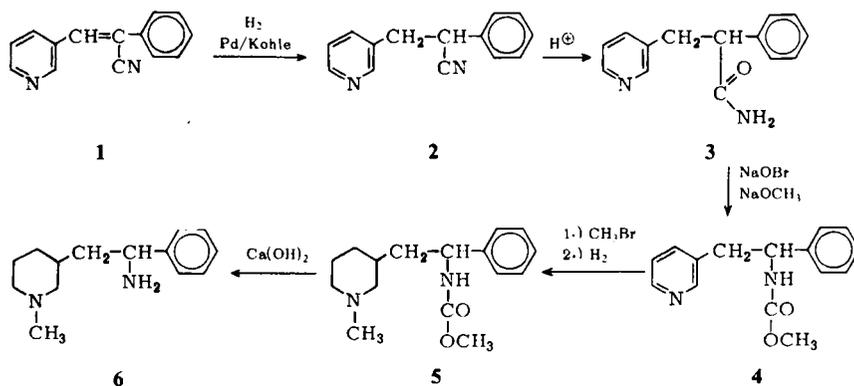
The syntheses of 1-methyl-3-(2-amino-2-phenyl-ethyl)-piperidine, 1-methyl-3-(2-amino-2-methyl-propyl)-piperidine and 1-methyl-3-(3-amino-3-methyl-butyl)-piperidine are described.

Cyclische Amine mit einer weiteren Aminfunktion in der Seitenkette beanspruchen als potentielle Arzneistoffe pharmazeutisches Interesse¹⁾ und besitzen gleichzeitig als Ausgangsprodukte für kondensierte Amidine zusätzliche Bedeutung.

Wir synthetisierten einige Modellsubstanzen, die geeignet waren, bei einer geplanten dehydrierenden Cyclisierung auch cyclische Aminale als Zwischenstufen zu liefern.

1-Methyl-3-(2-amino-2-phenyl-äthyl)-piperidin (6)

Das 3-Aminoäthylpiperidinderivat **6** wurde auf folgendem Weg aus dem leicht zugänglichen 1-Phenyl-2-(3-pyridyl)-acrylnitril²⁾³⁾ (**1**) gewonnen:

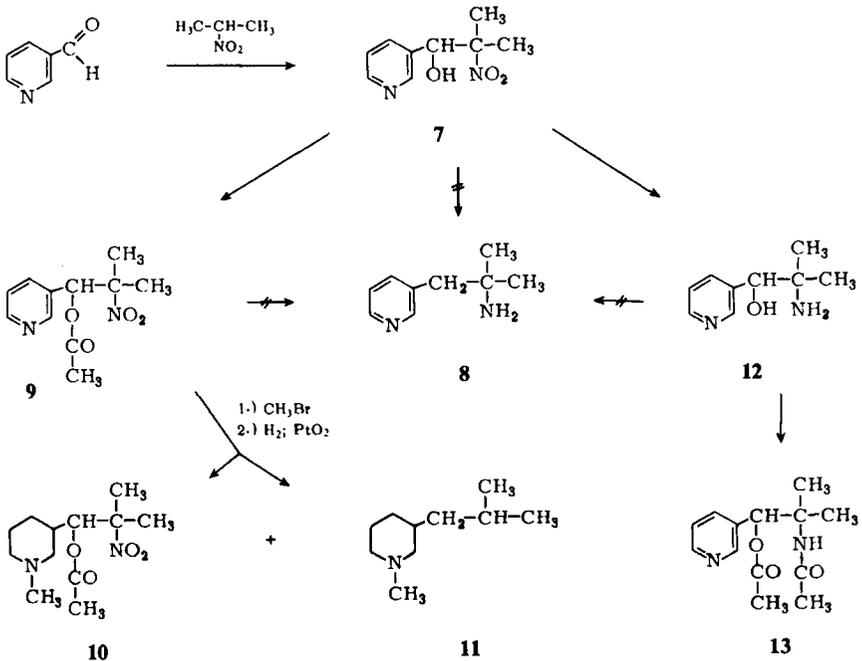


- 1 Ehrhart-Ruschig, Arzneimittel, Entwicklung, Wirkung, Darstellung; Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße 1972, Band 1, S. 297.
- 2 J. Klosa, Arch. Pharmaz. 289, 177 (1956).
- 3 R. N. Castle und W. S. Seese, J. org. Chemistry 20, 987 (1955).

Da das Methobromid von **1** sich nicht direkt mit Rhodium-Kohle zum gesättigten Piperidinnitril hydrieren ließ, wurde zunächst selektiv zum Propionitrilderivat **2** hydriert und erst nach Verseifung und Hofmann-Abbau zum Carbaminsäureester **4** in das Piperidinderivat **5** überführt. Die Hydrierung des Pyridinringes in **4** führt zur Ausbildung eines zweiten Chiralitätszentrums. **5** liegt daher als ein Gemisch aus gleichen Teilen zweier diastereomerer Verbindungen vor, die durch fraktionierte Kristallisation ihrer Perchlorate getrennt werden konnten. Der Carbaminester **5** ließ sich weder mit konz. Salzsäure noch mit einer Mischung aus Salzsäure und Essigsäure⁴⁾ verseifen. Destillation mit Calciumhydroxid⁴⁾ ergab jedoch das gewünschte Amin **6**.

1-Methyl-3-(2-amino-2-methyl-propyl)-piperidin (**16**)

Entsprechend den in der Literatur beschriebenen Synthesen verschiedener Phenyläthylamine und Pyridyläthylamine aus Nitroalkanolen unter hydrogenolytischer Entfernung der Alkoholfunktion sollte die Verbindung **7** zum sauerstoff-freien Amin **8** reduziert werden.



4 Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 11/1, S. 948, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1957.

Hierzu wurde zunächst die bei Phenylderivaten von Nitroalkoholen⁵⁾ und Aminoalkoholen⁶⁾ erfolgreiche Arbeitsweise der Hydrogenolyse mit Palladium-Katalysatoren unter "veresternden Bedingungen" in mit Schwefelsäure⁵⁾ oder Perchlorsäure⁶⁾ versetztem Eisessig angewendet. Alle Versuche zur Hydrogenolyse der Verbindungen 7 und 12 blieben jedoch ohne Erfolg. Im Gegensatz zum Phenylanalogon⁷⁾ ließ sich beim Pyridylderivat 12 auch durch Behandlung mit Jodwasserstoff/Phosphor keine Abspaltung der Hydroxylgruppe erreichen.

Dieses unterschiedliche Verhalten des Phenyl- und Pyridylanalogen, wie auch der negative Ausfall aller säurekatalysierten Hydrogenolyseversuche lassen sich dadurch erklären, daß die Hydrogenolyse einer Alkoholfunktion die Nachbarschaft eines aromatischen Systems erfordert. Durch Salzbildung wird jedoch der aromatische Charakter des ohnehin schon π -elektronenarmen Pyridinsystems noch weiter vermindert, wodurch es zu einer Desaktivierung des sauerstofftragenden C-Atoms kommt. In der Literatur beschriebene Hydrogenolysen an Pyridinverbindungen mit Platin- oder Bariumkatalysatoren werden daher meist in neutralem oder schwach basischem Milieu durchgeführt⁸⁾⁹⁾. Die Abspaltung der Alkoholfunktion wird hierbei durch Einsatz der reaktiveren Ester erleichtert. Zusätzlich läßt sich die Hydrogenolyserate bei Verwendung von Palladiumkatalysatoren steigern, wenn in Anwesenheit von Aminen gearbeitet wird⁹⁾¹⁰⁾. Diese verschiedenen Verfahren wurden an den Estern 9 und 13 erprobt. Die Hydrierung des Methobromids von 9 mit Platindioxid in wäßriger Lösung ergab dabei ein Gemisch zweier Piperidine, von denen eines (10) die unveränderte Esterfunktion enthielt. Daneben trat zu 35 % eine zweite, sauerstoff-freie Verbindung 11 auf, bei der es jedoch neben der Hydrogenolyse der Esterfunktion überraschenderweise auch zum Verlust der Nitrogruppe gekommen war. Wurde die Hydrierung statt in wäßriger Lösung in Eisessig vorgenommen, so entstand ausschließlich 10, entsprechend anderen Befunden⁸⁾¹¹⁾, nach denen Essigsäurezusatz die Hydrogenolyse von Estern mit Platinkatalysatoren zurückdrängt.

5 K. Kindler und W. Peschke, *Liebigs Ann. Chem.* 519, 291 (1935).

6 K. W. Rosenmund und E. Karg, *Ber. dtsh. chem. Ges.* 75, 1850 (1942).

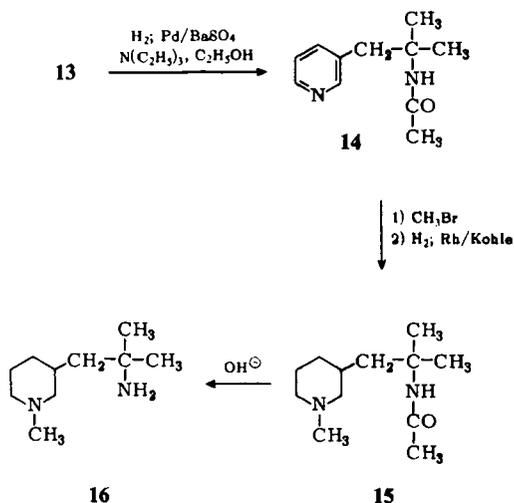
7 B. L. Zenitz, F. B. Macks und M. L. Moore, *J. Amer. chem. Soc.* 70, 955 (1948).

8 F. Zymalkowski und F. Koppe, *Arch. Pharmaz.* 294, 453 (1961).

9 F. Zymalkowski, *Arch. Pharmaz.* 287, 505 (1954).

10 F. Zymalkowski, Th. Schuster und H. Scherer, *Arch. Pharmaz.* 302, 272 (1969).

11 C. W. Shoppe, *J. chem. Soc. (London)* 1956, 3107.

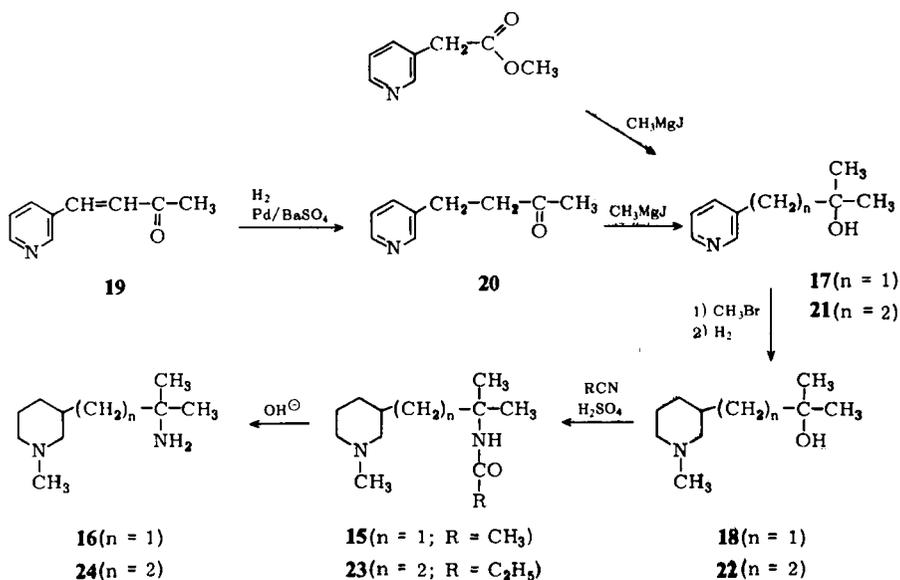


Bei Verwendung von Palladium-Bariumsulfat-Katalysator versagte die in anderen Fällen erfolgreiche Hydrogenolyse in äthanolischer Lösung⁸⁾ sowohl bei dem Nitroester 9 als auch bei dem Amidester 13 völlig. Erst unter Basenkatalyse, in einer Mischung aus gleichen Teilen Äthanol und Triäthylamin¹⁰⁾, ließ sich eine langsame Hydrogenolyse von 13 zu 14 erreichen. Das hieraus erhaltene Amid 15 konnte in glatter Reaktion alkalisch zum Amin 16 verseift werden.

Die im Vergleich zu anderen Pyridylcarbinolen stark erschwerte Hydrogenolyse dieser Verbindungen läßt sich durch den Befund *Zymalkowskis*¹⁰⁾ erklären, daß Hydrogenolysen nach einem S_N2 -Mechanismus verlaufen. Diese Reaktion wird aber durch die dreifache Substitution des α -ständigen C-Atoms sterisch stark behindert. Für diese Annahme spricht auch der Befund, daß der Austausch einer Alkoholfunktion gegen Chlor mit Thionylchlorid, der bei Anwesenheit von Pyridin nach einem S_N2 -Mechanismus verläuft¹²⁾, bei den Alkoholen 7 und 12 versagt.

12 P. Sykes, Reaktionsaufklärung, Methoden und Kriterien der organischen Reaktionsmechanistik, Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstraße 1973, S. 145.

1-Methyl-3-(2-amino-2-methyl-propyl)-piperidin (16) und 1-Methyl-3-(3-amino-3-methyl-butyl)-piperidin (24) durch Ritter-Reaktion



Günstiger als die Synthese von **16** aus dem Nitroalkanol **7**, bei der die hydrogenolytische Entfernung der Alkoholfunktion auch nach Veresterung und unter Basenkatalyse nur sehr zögernd verläuft, ist eine Darstellung aus dem leicht zugänglichen tert. Alkohol **17**. Der Austausch der Alkohol- gegen die Aminofunktion gelingt durch *Ritter-Reaktion* und nachfolgende alkalische Verseifung. In einem entsprechenden Syntheseweg läßt sich das längerkettige analoge Amin **24** aus Pyridalacetone **19**¹³⁾ gewinnen.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Beschreibung der Versuche

Schmp.: Kofler-Schmp.-Mikroskop (bei Angabe von Schmp.-Intervallen) und Mettler-Schmp.-Automat FP-1 (alle übrigen Werte), nicht korrigiert; IR-Spektren: Perkin-Elmer-Spektralphotometer 421 (Angabe von Wellenzahlen in cm^{-1}); NMR-Spektren: Varian A 60, TMS als innerer Standard; Hydrierkatalysatoren: Palladium-Aktivkohle (10 % Pd) (Merck), Palladium-Bariumsulfat (10 % Pd) (Merck); Rhodium-Aktivkohle (5 % Rh) (Degussa).

13 C. S. Marvel und J. K. Stille, J. org. Chemistry 22, 1455 (1957).

1-Phenyl-2-(3-pyridyl)-acrylnitril (1)

Für das Acrylnitrilderivat **1** werden in der Literatur²⁾³⁾ unterschiedliche Synthesewege und Schmp. angegeben. Eine Überprüfung ergab nach beiden Verfahren dasselbe Produkt vom Schmp. 92–93° (Äthanol/Wasser); Lit.²⁾ Schmp. 82–84°; Lit.³⁾ Schmp. 92° (jeweils Äthanol/Äther).
Methobromid: Farblose Plättchen vom Schmp. 222–223° (Äthanol/Äther).

C₁₅H₁₃N₂Br (301.2) Ber.: N 9.30, Br 26.52; Gef.: N 9.28, Br 26.90.

1-Phenyl-2-(3-pyridyl)-propionitril (2)

23 g (0.11 Mol) **1** wurden mit 3 g Palladium-Kohle in 400 ml Äthanol bei Raumtemp. hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff wurde vom Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde zur Entfärbung über eine kurze Säule von neutralem Aluminiumoxid mit Äther filtriert und aus wenig Äther umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 52.5°. Ausbeute: 19 g (82 % d. Th.).

C₁₄H₁₂N₂ (208.3) Ber.: C 80.74, H 5.81, N 13.45; Gef.: C 81.04, H 5.86, N 13.25.

IR (CHCl₃): 2210 -C≡N; 1570 -C=N-; 1480 Aromat.

Methobromid: Farblose Nadeln vom Schmp. 162–164° (Äthanol/Äther).

C₁₅H₁₅N₂Br (303.2) Ber.: N 9.24, Br 26.36; Gef.: N 9.23, Br 27.03.

1-Phenyl-2-(3-pyridyl)-propionamid (3)

100 g (0.48 Mol) Nitril **2** wurden mit 200 ml konz. Schwefelsäure 15 Min. auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde auf 500 g Eis gegossen, mit 300 ml konz. Kalilauge versetzt und mit Pottasche alkalisiert. Vom ausgeschiedenen Kaliumsulfat wurde abgutscht, das Salz dreimal mit heißem Äthanol gewaschen und anschließend die wäßrige Phase mit Chloroform extrahiert. Der Rückstand der vereinigten Chloroform- und Äthanol-extrakte ergab aus Äthanol 71 g (65.5 % d. Th.) Amid. Farblose Nadeln vom Schmp. 167.5° (Äthanol).

C₁₄H₁₄N₂O (226.3) Ber.: C 74.31, H 6.24, N 12.38; Gef.: C 74.14, H 6.13, N 12.50.

IR (KBr): 3280 NH-Val.; 1660 Amid; 1590, 1485 Aromat.

N-[1-Phenyl-2-(3-pyridyl)-äthyl]-carbaminsäuremethylester (4)

Eine Lösung von 55 g (0.24 Mol) Amid **3** in 400 ml absol. Methanol wurde mit einer Lösung von 13 g Na in 300 ml absol. Methanol gemischt und tropfenweise mit 40 g Brom versetzt. Es wurde noch 20 Min. bei Raumtemp. und weitere 20 Min. auf dem siedenden Wasserbad gerührt, das Methanol i. Vak. abdestilliert, der Rückstand mit 200 ml Wasser versetzt und mit Chloroform extrahiert. Der Rückstand der Chloroform-extrakte ergab aus Äthanol/Äther farblose Kristalle vom Schmp. 108,5°. Ausbeute: 52.6 g (84,3 % d. Th.).

C₁₅H₁₆N₂O₂ (256.3) Ber.: C 70.29, H 6.29, N 10.93; Gef.: C 70.49, H 6.45, N 10.92.

IR (CHCl₃): 3440 NH-Val.; 1715 Carbaminsäureester.

Methobromid: Farblose Kristalle vom Schmp. 216–218° (Äthanol/Äther).

C₁₆H₁₉N₂O₂Br (351.3) Ber.: N 7.97, Br 22.75; Gef.: N 7.92, Br 23.78.

N-[1-Phenyl-2-(1-methyl-3-piperidyl)-äthyl]carbaminsäuremethylester (5)

Die Hydrierung des Methobromids von **4** mit Rhodium-Kohle in 50proz. Äthanol ergab ein gelb gefärbtes, zähes Öl, das zur Reinigung und Entfärbung über eine kurze Säule von neutralem Aluminiumoxid mit Äther filtriert wurde. Ausbeute: 85 % d. Th. Das Hydrierungsprodukt bestand

dem DC und dem NMR-Spektrum zufolge aus einem Gemisch gleicher Teile zweier diastereomerer Formen von **5**. Eine Trennung der beiden Isomeren gelang durch fraktionierte Kristallisation ihrer Perchlorate aus Äthanol/Äther (Perchlorat A ist hierin schwerer löslich als Perchlorat B), wobei zwei Salze mit unterschiedlichen Daten erhalten wurden.

Perchlorat A: Farblose Kristalle vom Schmp. 211–213°

$C_{16}H_{24}N_2O_2 \cdot HClO_4$ (376.8) Ber.: C 51.00, H 6.69, N 7.43; Gef.: C 51.12, H 6.62, N 7.44.

IR (KBr): 3380 NH-Val.; 1690 Carbaminsäureester.

Perchlorat B: Farblose Kristalle vom Schmp. 194–196°

$C_{16}H_{24}N_2O_2 \cdot HClO_4$ (376.8) Ber.: C 51.00, H 6.69, N 7.43; Gef.: C 51.10, H 6.51, N 7.53.

IR (KBr): 3390 NH-Val.; 1710 Carbaminsäureester.

1-Methyl-3-(2-amino-2-phenyl-äthyl)-piperidin (**6**)

46.5 g (0.17 Mol) des Diastereomerengemisches von **5** wurden mit 120 g Calciumoxid und 52 ml Wasser vermischt und bei 300° Luftbadtemp. und 1.5 Torr destilliert. Erneute Destillation des Rohproduktes über eine Vigreux-Kolonnen ergab 24 g (65.5 % d. Th.) nahezu reines Amin, das über ein Perchlorat dc rein erhalten wurde. Farbloses Öl vom Sdp._{0,03} 119–120°.

IR (CHCl₃): 3170 NH-Val.; 2785 N-CH₃; 1580 NH-Def.

Perchlorat: Durch fraktionierte Kristallisation des Perchlorats wurde ein Bestandteil des Diastereomerengemischs von **6** als Salz rein erhalten. Farblose Nadeln vom Schmp. 162° (Äthanol/Äther).

$C_{14}H_{22}N_2 \cdot HClO_4$ (318.8) Ber.: C 52.75, H 7.27, N 8.78; Gef.: C 52.58, H 7.45, N 8.61.

3-(1-Hydroxy-2-nitro-2-methyl-propyl)-pyridin (**7**)

53.5 g (0.5 Mol) Pyridin-3-aldehyd und 49 g (0.55 Mol) 2-Nitropropan wurden mit jeweils 10 Tropfen Diäthylamin und n-Butylamin 2 Std. im siedenden Wasserbad erwärmt. Es wurde 24 Std. im Kühlschrank stehen gelassen, der ausgeschiedene Kristallbrei abgenutscht und unter vorsichtigem Erwärmen dreimal aus Äthanol/Petroläther umkristallisiert. Farblose Kristallnadeln vom Schmp. 145–146°. Ausbeute: 59 g (60.3 % d. Th.).

$C_9H_{12}N_2O_3$ (196.2) Ber.: C 55.09, H 6.17, N 14.28; Gef.: C 55.36, H 6.27, N 14.54.

IR (CHCl₃): 3400, 3050 (breit) OH-Val.; 1540, 1350 -NO₂-Val.

Hydrochlorid: Farblose Kristalle vom Schmp. 186–189° (Zers.) (Äthanol/Äther).

$C_9H_{12}N_2O_3 \cdot HCl$ (232.7) Ber.: N 12.03, Cl 15.23, Gef.: N 11.80, Cl 15.43.

Methobromid: Farblose Nadeln vom Schmp. 193° (Äthanol/Äther).

$C_{10}H_{15}N_2O_3Br$ (291.2) Ber.: N 9.62, Gef.: N 9.77.

3-(1-Acetoxy-2-nitro-2-methyl-propyl)-pyridin (**9**)

19.6 g (0.1 Mol) Hydroxynitroverbindung **8** wurden mit 50 ml Acetanhydrid und 10 ml Pyridin 5 Std. bei Raumtemp. gerührt und noch 1.5 Std. am Rückfluß erhitzt. Es wurde in Eiswasser gegossen, mit Pottasche gesättigt, mit Chloroform extrahiert und der Rückstand der Chloroformextrakte aus 50proz. Äthanol kristallisiert. Sublimation ergab farblose Kristallprismen vom Schmp. 79.2°. Ausbeute: 18.6 g (78 % d. Th.).

$C_{11}H_{14}N_2O_4$ (238.2) Ber.: C 55.45, H 5.92, N 11.76; Gef.: C 55.44, H 6.06, N 11.75.

IR (CHCl₃): 1750 Ester-Val.; 1540, 1370 -NO₂-Val.

Hydrierung des Methobromids von 3-(1-Acetoxy-2-nitro-2-methyl-propyl)-pyridin (9) mit Platindioxyd

A) 5 g (0.015 Mol) Methobromid von 9 wurden mit 0.3 g vorhydriertem Platindioxyd in 70 ml Wasser bei Raumtemp. hydriert. Nach Aufnahme von 0.075 Mol Wasserstoff wurde die Hydrierung abgebrochen, vom Platin abfiltriert, das Filtrat mit Pottasche gesättigt und mit Chloroform extrahiert. Das Rohprodukt bestand neben wenig Ausgangsverbindung aus zwei Substanzen, die durch Destillation getrennt wurden.

a) *1-Methyl-3-isobutyl-piperidin (11)*

Farblose Flüssigkeit vom Sdp._{1,5} 36–38°. Ausbeute: 0.83 g (35 % d. Th.).

IR (CHCl₃): keine Absorptionsbande zwischen 1480 und 2000

Pikrat: Gelbe Nadeln vom Schmp. 130–131° (Äthanol).

C₁₆H₂₄N₄O₇ (384.4) Ber.: C 50.00, H 6.29, N 14.57; Gef.: C 50.11, H 6.13, N 14.38.

b) *1-Methyl-3-(1-acetoxy-2-nitro-2-methyl-propyl)-piperidin (10)*

Farbloses Öl vom Sdp.₁ 131–133°. Ausbeute: 1.95 g (51 % d. Th.).

IR (CHCl₃): 2780 N-CH₃; 1745 Ester-Val.; 1540 NO₂-Val.

Perchlorat: Farblose Nadeln vom Schmp. 148.5° (Äthanol/Äther).

C₁₂H₂₂N₂O₄ · HClO₄ (358.8) Ber.: C 40.18, H 6.46, N 7.81; Gef.: C 39.82, H 6.31, N 7.65.

B) 5 g Methobromid von 9 wurden mit 0.3 g vorhydriertem Platindioxyd in 40 ml Eisessig unter Zusatz von 10 Tropfen 70proz. Perchlorsäure zunächst bei Raumtemp. hydriert. Da nach einiger Zeit eine deutliche Verlangsamung der Wasserstoffaufnahme eintrat, wurde bis zur Beendigung der Hydrierung auf 60° erwärmt. Nach üblicher Aufarbeitung ergab die Destillation nur den Ester 10. Ausbeute: 2.95 g (78 % d. Th.).

3-(1-Hydroxy-2-amino-2-methyl-propyl)-pyridin (12)

A) 39.2 g (0.2 Mol) Hydroxynitroverbindung 7 wurden mit 78 g Zinkstaub in 180 ml Eisessig und 300 ml Wasser 11 Std. bei 70–75° gerührt. Nach Abkühlen wurde im Eisbad mit 500 ml 6N KOH alkalisiert und mit Chloroform extrahiert. Aus Äthanol/Äther farblose Kristalle vom Schmp. 113°. Ausbeute: 18.2 g (57 % d. Th.).

C₉H₁₄N₂O (166.2) Ber.: C 65.03, H 8.49, N 16.85; Gef.: C 65.01, H 8.18, N 17.09.

B) 10 g (0.051 Mol) 7 wurden in 150 ml 90proz. Äthanol mit 5 g Palladium/Kohle bei Raumtemp. hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Wasserstoffmenge wurde vom Katalysator abfiltriert, das Äthanol verdampft und das Amin aus Äthanol/Äther umkristallisiert. Ausbeute: 4.4 g (51.8 % d. Th.). Die Verbindung entsprach in allen Kriterien dem nach Verfahren A gewonnenen Amin.

N-[1.1-Dimethyl-2-acetoxy-2-(3-pyridyl)-äthyl]-acetamid (13)

35.5 g (0.214 Mol) Amin 12 wurden in 120 g Acetanhydrid unter Rühren gelöst, über Nacht stehen gelassen und noch 1 Std. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt. Überschüssiges Acetanhydrid wurde weitgehend i. Hochvak. abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen, unter Eiskühlung mit Pottasche alkalisiert und mit Chloroform extrahiert. Aus Aceton/Äther farblose Kristalle vom Schmp. 133.5°. Sdp._{0,5} 169–171°. Ausbeute: 48.5 g (91 % d. Th.).

C₁₃H₁₈N₂O₃ (250.3) Ber.: C 62.38, H 7.25, N 11.19; Gef.: C 62.59, H 7.31, N 11.09.

IR (KBr): 3320, 3080 NH-Val., Amid; 1740 Ester-Val.; 1640, 1550 Amid.

Perchlorat: Farblose Kristalle vom Schmp. 158° (Äthanol/Äther).

$C_{13}H_{18}N_2O_3 \cdot HClO_4$ (350.8) Ber.: C 44.52, H 5.46, N 7.99; Gef.: C 44.74, H 5.24, N 7.82.

N-[1.1-Dimethyl-2-(3-pyridyl)-äthyl]-acetamid (14)

A) Lösungen des Esters 13, seines Hydrochlorids oder seines Perchlorates in absol. Äthanol zeigten mit Palladium-Bariumsulfat bei Raumtemp. auch nach 30–40 Std. keine Wasserstoffaufnahme.

B) In Anlehnung an ein Verfahren von *Zymalkowski*¹⁰ wurden 5 g (0.02 Mol) 13 in 80 ml einer Mischung aus gleichen Teilen 99proz. Äthanol und frisch destilliertem Triäthylamin an 5 g vorhydriertem Palladium-Bariumsulfat bei Raumtemp. hydriert. Innerhalb 40 Std. wurden 500 ml Wasserstoff aufgenommen. Es wurde vom Katalysator abzentrifugiert, das Lösungsmittel verdampft und im Kugelrohr destilliert. Das farblose, zähflüssige Destillat kristallisierte nach einiger Zeit zu wachsartigen Kristallen vom Schmp. 39–42°. Sdp._{0.4} 149–152° (Luftbadtemp.). Ausbeute: 2.8 g (73.3 % d. Th.).

IR (CHCl₃): 3440, 1670, 1510 Amid.

Perchlorat: Farblose Kristalle vom Schmp. 211.5° (Äthanol/Äther).

$C_{11}H_{16}N_2O \cdot HClO_4$ (292.7) Ber.: C 45.13, H 5.85, N 9.57; Gef.: C 45.12, H 5.72, N 9.68.

N-[1.1-Dimethyl-2-(1-methyl-3-piperidyl)-äthyl]-acetamid (15)

Die Hydrierung von 8 g (0.028 Mol) Methobromid von 14 mit Rhodium-Kohle in 300 ml 50proz. Äthanol ergab 4.8 g (81.4 % d. Th.) 15. Sdp.₁ 133–134°.

IR (CHCl₃): 3440 NH-Val., Amid; 2780 N-CH₃; 1665, 1505 Amid.

Perchlorat: Farblose Nadeln vom Schmp. 209° (Äthanol/Äther).

$C_{12}H_{24}N_2O \cdot HClO_4$ (312.8) Ber.: C 46.08, H 8.05, N 8.95; Gef.: C 45.76, H 7.76, N 8.80.

1-Methyl-3-(2-amino-2-methyl-propyl)-piperidin (16)

6.6 g Amid 15 wurden mit einer Lösung von 25 g KOH in 250 ml Äthylenglykol 24 Std. zum Sieden erhitzt. Anschließend wurde der Ansatz mit Petroläther perforiert, der Petroläther eingedampft und das Amin über sein Perchlorat gereinigt. Die aus dem Salz freigesetzte Base destillierte als farbloses Öl vom Sdp.₄ 74–75°. Ausbeute: 4.1 g (78 % d. Th.).

Perchlorat: Farblose Kristalle vom Schmp. 181° (Äthanol/Äther).

$C_{10}H_{22}N_2 \cdot HClO_4$ (270.7) Ber.: C 44.36, H 8.56, N 10.35; Gef.: C 44.51, H 8.54, N 10.31.

3-(2-Hydroxy-2-methyl-propyl)-pyridin (17)

Eine Lösung von 0.25 Mol Methylmagnesiumjodid in 80 ml absol. Äther wurde unter Rühren tropfenweise mit 0.12 Mol (18 g) Pyridin-3-essigsäuremethylester in 150 ml absol. Äther versetzt. Es wurde noch 3 Std. zum Sieden erhitzt und nach dem Abkühlen in eine Mischung aus gleichen Teilen konz. Salzsäure und Eis gegossen. Die salzsaure Lösung wurde dreimal mit Äther geschüttelt, unter Eiskühlung mit konz. Ammoniaklösung versetzt, mit Pottasche gesättigt und mit Chloroform extrahiert. Das Rohprodukt enthielt neben dem Alkohol 17 noch Ausgangsverbindung und 3-Pyridylaceton. Durch Destillation über eine Vigreux-Kolonnen und anschließende Säulenchromatographie an Kieselgel (Säule: Länge 20 cm, ϕ 11 mm; Elutionsmittel: Chloroform 80 g, Aceton 20 g) wurde reines 17 als farbloses, zähflüssiges Öl vom Sdp.₂ 118–120° gewonnen. Ausbeute: 7.5 g (41 % d. Th.).

IR (CHCl₃): 3600, 3300 OH-Val.; 1590, 1475 C=C, C=N-Val.

NMR (CDCl₃): δ [ppm] 8.67 (2) m, 7.33 (2) m, Pyridinprotonen; 3.06 (1) s austauschbar, OH; 2.71 (2) s, -CH₂-; 1.20 (6) s, -CH₃.

1-Methyl-3-(2-hydroxy-2-methyl-propyl)-piperidin (18)

Hydrierung des Methobromids von 17 mit Rhodium-Kohle in Wasser ergab ein farbloses Öl vom Sdp.₂ 92–94°. Ausbeute: 83.5 d. Th.

Perchlorat: Farblose Kristalle vom Schmp. 107° (Äthanol/Äther).

C₁₀H₂₁NO · HClO₄ (271.7) Ber.: C 44.20, H 8.16, N 5.16; Gef.: C 44.34, H 8.34, N 5.06.

N-[1.1-Dimethyl-2-(1-methyl-3-piperidyl)-propyl]-propion-amid (15) durch Ritter-Reaktion

Zu einer gerührten Lösung von 5 g (0.029 Mol) Alkohol 18 in 1.45 g (0.036 Mol) Acetonitril und 5 ml Eisessig wurde bei 50–60° tropfenweise ein Gemisch aus 4.7 g Eisessig und 9.5 g konz. Schwefelsäure gegeben. Es wurde weitere 2 Std. bei 60° gerührt und nach dem Abkühlen durch Eingießen in 90 ml 20proz. Natronlauge zersetzt. Das durch Extraktion mit Chloroform gewonnene Rohprodukt wurde zur Entfernung von Acetamid in wenig verd. Salzsäure aufgenommen und dreimal mit Chloroform ausgeschüttelt. Erneutes Alkalisieren und Extrahieren mit Chloroform ergab das Piperidinamid 15, welches nach Destillation in allen Daten mit dem durch Hydrierung von 14 erhaltenen Produkt übereinstimmte. Ausbeute: 3.2 g (52 % d. Th.).

4-(3-Pyridyl)-butan-2-on (20)

20 g 4-(3-Pyridyl)-but-3-en-2-on¹³ (19) wurden in 100 ml 99proz. Äthanol mit 1 g Palladium-Bariumsulfat bei Raumtemp. hydriert. Farbloses Öl vom Sdp.₁ 100.5–102°. Ausbeute: 18.8 g (93 % d. Th.).

IR (CHCl₃): 1715 C=O-Val.; 1580, 1480 C=C, C=N-Val.

Perchlorat: Farblose Kristalle vom Schmp. 94.5° (Äthanol/Äther).

C₉H₁₁NO · HClO₄ (249.7) Ber.: C 43.30, H 4.85, N 5.61; Gef.: C 43.20, H 4.78, N 5.51.

3-(3-Hydroxy-3-methyl-butyl)-pyridin (21)

Eine Lösung von 33 g (0.223 Mol) 20 in 200 ml absol. Äther wurde langsam zu einer Lösung von 0.25 Mol Methylmagnesiumjodid in 150 ml absol. Äther getropft. Es wurde 4 Std. unter Rühren am Rückfluß erhitzt und nach dem Abkühlen in eine Mischung aus gleichen Teilen Eis und konz. Salzsäure gegossen. Die salzsaure Lösung wurde dreimal mit Äther ausgeschüttelt, unter Eiskühlung mit konz. Ammoniaklösung versetzt, mit Pottasche gesättigt und mit Chloroform extrahiert. Zur Abtrennung von nicht umgesetzter Ausgangsverbindung wurde der Alkohol über das Hydrochlorid gereinigt und die aus dem Salz freigesetzte Base destilliert. Sdp.₁ 115–117°. Ausbeute: 25 g (65 % d. Th.).

IR (CHCl₃): 3250 (breit) OH-Val.; 1580, 1480 C=C, C=N-Val.;

Pikrat: Gelbe Plättchen vom Schmp. 126° (Äthanol).

C₁₆H₁₈N₄O₈ (394.3) Ber.: C 48.73, H 4.60, N 14.21; Gef.: C 48.45, H 4.45, N 14.43.

Methobromid: Farblose Nadeln vom Schmp. 129° (Äthanol/Äther).

C₁₁H₁₈NOBr (260.2) Ber.: C 50.78, H 6.97, N 5.38; Gef.: C 50.61, H 6.91, N 5.27.

1-Methyl-3-(3-hydroxy-3-methyl-butyl)-piperidin (22)

Hydrierung des Methobromids von 21 mit Rhodium-Kohle in Wasser ergab 79.3 % d. Th. 22. Farbloses Öl vom Sdp.₁ 98–101°.

IR (CHCl₃): 3180 (breit) OH-Val.; 2780 N-CH₃

Perchlorat: Farblose Kristalle vom Schmp. 112° (Äthanol/Äther).

C₁₁H₂₃NO · HClO₄ (285.8) Ber.: C 46.23, H 8.47, N 4.90; Gef.: C 46.25, H 8.34, N 4.86.

N-[1.1-Dimethyl-3-(1-methyl-3-piperidyl)-propyl]-propion-amid (23)

Die Umsetzung von 5 g (0.027 Mol) Alkohol 22 mit 2 g (0.036 Mol) Propionitril nach dem für 15 angegebenen Verfahren ergab 3.1 g (47.8 % d. Th.) 23 als zähflüssiges, farbloses Öl vom Sdp.₄ 137–139°.

IR (CHCl₃): 3435 NH-Val.; 2780 N-CH₃; 1670, 1500 Amid

Perchlorat: Farblose Kristalle vom Schmp. 145.5° (Äthanol/Äther).

C₁₄H₂₈N₂O · HClO₄ (340.8) Ber.: C 49.34, H 8.58, N 8.22; Gef.: C 49.64, H 8.51, N 8.00.

1-Methyl-3-(3-amino-3-methyl-butyl)-piperidin (24)

15 g Amid 23 wurden mit einer Lösung von 50 g KOH in 500 ml Äthylenglykol 48 Std. am Rückfluß gekocht. Anschließend wurde der Ansatz 36 Std. mit Petroläther perforiert, der Petroläther verdampft und das Amin aus dem Rückstand als Dihydrochlorid abgetrennt. Die aus dem Salz freigesetzte Base destillierte als dc reines, farbloses Öl vom Sdp.₄ 91–92°. Ausbeute: 8.4 g (74.3 % d. Th.).

IR (CHCl₃): 3160 (breit) NH-Val.; 2790 N-CH₃

Perchlorat: Farblose Kristalle vom Schmp. 189° (Äthanol/Äther).

C₁₁H₂₄N₂ · HClO₄ (284.8) Ber.: C 46.41, H 8.85, N 9.84; Gef.: C 46.70, H 8.61, N 9.87.

Anschrift: Prof. Dr. H. Möhrle, 1 Berlin 33, Königin-Luise-Str. 2+4

[Ph 425]

J. Schneckenburger und D. Heber

Potentielle Reaktivoren der Acetylcholinesterase¹⁾, 7. Mitt.

Ester der Pyridin-N-oxid-carbaldehydoxime und deren quartäre Derivate^{*})

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Kiel

(Eingegangen am 30. April 1974)

Die Darstellung der Carbonsäureester 8 bzw. 9 der Pyridin-N-oxid-2(4)-carbaldehydoxime gelingt nach bekannten Verfahren; allerdings müssen beim Essigsäureester 8a sehr schonende Bedingungen eingehalten werden, da sonst das entsprechende Carbonitril entsteht. 8 und 9 reagieren mit Dimethylsulfat zu den entsprechenden N-Methoxyderivaten. Bei Umsetzung mit Sulfonsäurechloriden werden sowohl aus den N-Oxiden 4 und 5 als auch aus deren quartären Derivaten 6 bzw. 7 die betreffenden Carbonitrile erhalten.

* Teil der Dissertation D. Heber, Kiel 1971.

1 6. Mitt.: J. Schneckenburger, Arch. Pharmaz. 303. 116 (1970).