

¹⁶⁾ Necke, A., Schmidt, P., und Klostermann, M., Dtsch. med. Wchschr. **44** (1926).

¹⁷⁾ Seiser, A., Necke, A., und Müller, H., Arch. Hygiene **99**, 158 bis 164 (1928).

¹⁸⁾ Dieselben, Ztschr. angew. Chem. **42**, 96 (1929).

¹⁹⁾ Weyrauch, F., und Litzner, St., Arch. f. Gew., Path. u. Gew.-Hygiene **3**, Heft 1 (1932).

500. C. Mannich und K. Th. Lesse:

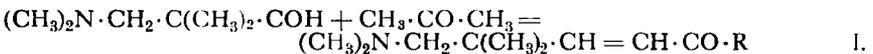
Über N-alkylierte 1,5-Aminoketone und ihre Umwandlung in Piperidinderivate.

(Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin.)

Eingegangen am 8. Dezember 1932.

1,5-Ketobasen und 1,5-Alkoholbasen sind bisher nur in beschränktem Umfang bekannt. Ungesättigte 1,5-Ketobasen scheinen überhaupt noch nicht beschrieben worden zu sein. Diese Körperklassen verdienen ein gewisses Interesse. Einerseits bieten sie ein geeignetes Material zur Gewinnung heterozyklischer Substanzen: so haben Lipp¹⁾, Gabriel²⁾, Haller und Ramart-Lucas³⁾ aus 1,5-Ketobasen mit primär und sekundär gebundenem Stickstoff Pyridin-Derivate erhalten. Andererseits sind Aminoketone und insbesondere Aminoalkohole von Bedeutung wegen der häufig vorhandenen physiologischen Wirkung. Es sei daran erinnert, daß Adrenalin, Ephedrin und Tropin Aminoalkohole sind. In diesen Fällen handelt es sich allerdings um 1,2- oder 1,3-Alkoholbasen. Doch wird man physiologische Wirkungen wohl auch erwarten können, wenn die Oxy- bzw. Oxo-Gruppe durch eine größere Anzahl von Kohlenstoffatomen von der basischen Gruppe getrennt ist.

Den bisher bekannten Methoden zur Gewinnung von 1,5-Ketobasen ist gemeinsam, daß der Stickstoff durch Ersatz eines Halogenatoms eingeführt wird. Die hier zu beschreibende Synthese geht einen anderen Weg. Sie besteht darin, daß man 1,3-Aldehydbasen in alkalischer Lösung mit Ketonen kondensiert; die erforderlichen Aldehydbasen sind nach der Methode von Mannich, Lesser und Silten⁴⁾ zugänglich. Aus dem β -Dimethylamino- α, α -dimethylpropionaldehyd und Azeton bzw. Azetophenon erhält man nach



ein ungesättigtes, am Stickstoff alkyliertes 1,5-Amino-keton (I), das durch katalytische Hydrierung in das entsprechende gesättigte

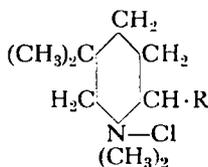
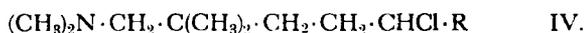
¹⁾ LIEBIGS Ann. **289**, 249 (1896).

²⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. **42**, 1242, 1248 (1909).

³⁾ Chem. Ztrbl. **1918**, I, 445.

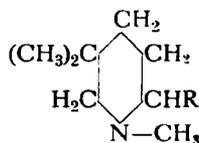
⁴⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. **65**, 378 (1932).

tigte Aminoketon (II) übergeht, welches letzteres durch Reduktion mit Natrium und Alkohol den zugehörigen 1,5-Aminoalkohol (III) liefert. Von diesem ist ein Übergang in die Piperidinreihe möglich. Wenn man die Alkoholbase (III) mit Thionylchlorid umsetzt, so erhält man das salzsaure Salz einer halogenierten Base (IV), in der die Dimethylaminogruppe und das Chloratom in 1,5-Stellung zueinander stehen. Aus dem Salz scheidet Lauge die chlorierte Base zunächst als ein in Äther lösliches, in Wasser unlösliches Öl ab, das sich jedoch in kurzer Zeit durch intramolekulare Alkylierung in das Hydrochlorid einer Piperidiniumbase (V) verwandelt. Letzteres zerfällt beim Erhitzen durch thermische Dissoziation recht glatt in Methylchlorid und ein Piperidinderivat (VI).



V.

R = CH₃ oder C₆H₅.



VI.

Beschreibung der Versuche⁵⁾.

1,5-Dimethylamino-2,2,2-dimethylhexan(3)-on (5) (I, R = CH₃).

45 g β-Dimethylamino-α,α-dimethylpropionaldehyd und 120 g Azeton wurden mit 10 ccm 5%igem Natriumalkoholat unter Kühlung versetzt. Nach drei Tagen wurde das Azeton bei Zimmertemperatur verdunstet. Der Rückstand wurde angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Danach wurde die Base durch 50%ige Kalilauge abgeschieden und durch Aufnehmen in Äther isoliert. Das so gewonnene leicht gelb gefärbte Öl siedete unter 11 mm bei 100 bis 105°. Ausbeute 47 g.

Das salzsaure Salz kristallisiert aus Azeton oder Essigester in farblosen Prismen vom Schmp. 147°. Das Jodmethylat wird aus absolutem Alkohol in Nadeln vom Schmp. 172° erhalten. — Das salzsaure Salz des Oxims kristallisiert aus absolutem Alkohol in Nadeln, die bei 177° unter Zersetzung schmelzen. Das freie Oxim scheidet sich aus Wasser in Prismen vom Schmp. 69° ab. — Das salzsaure Salz des Semikarbazons bildet Prismen (aus Alkohol), die unter Braunfärbung bei 165° schmelzen. Das freie Semikarbazon kann aus Wasser in kleinen Prismen vom Schmp. 134° erhalten werden.

⁵⁾ Die Versuche, besonders die auf die funktionellen Derivate bezüglichen, sind in der Dissertation von K. Th. Lesse (Berlin 1930) ausführlicher beschrieben. Dort findet sich auch das Analysenmaterial.

1-Dimethylamino-2,2-dimethylhexanon (5)
(II, R = CH₃).

10 g der frisch destillierten vorstehend beschriebenen Base wurden mit verdünnter Salzsäure neutralisiert und mit Palladium-Tierkohle der katalytischen Hydrierung unterworfen. Nach 12 Stunden war etwa die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen, und die Reaktion kam zum Stillstand. Aus der filtrierten und eingedampften Lösung wurde die freie Base durch 50%ige Kalilauge abgeschieden. Bei der Destillation unter 13 mm Druck ging sie als farbloses Öl vom Sdp. 92° über.

Das scharf getrocknete salzsaure Salz läßt sich aus Azeton umkristallisieren. Die farblosen Prismen sind sehr hygroskopisch und schmelzen bei 100 bis 101°. — Das Golddoppelsalz bildet gelbe Nadeln vom Schmelzpunkt 118,5°. Das Jodmethylat kristallisiert aus Alkohol in feinen, weißen Nadeln vom Schmp. 133°. Das Oxim wird aus Alkohol in farblosen Prismen vom Schmp. 58,5° erhalten; sein salzsaures Salz ist hygroskopisch. — Das aus Alkohol umkristallisierte salzsaure Salz des Semikarbazons besteht aus Nadeln, die bei 163° schmelzen. Das freie Semikarbazon bildet Prismen (aus Alkohol) vom Schmp. 128°.

1-Dimethylamino-2,2-dimethylhexanol (5)
(III, R = CH₃).

Das Hydrochlorid der gesättigten Ketobase (II) wurde in verdünnter Essigsäure gelöst und mit Natriumamalgam (dreifacher Überschuß) langsam unter Turbinieren und Eiskühlung versetzt. Aus der stark eingeeengten Lösung wurde die Base mit konzentrierter Kalilauge abgeschieden und durch Ausäthern isoliert. Unter 12 mm Druck destillierte sie als farbloses Öl bei 98°. Ausbeute 80% der Theorie.

Das Golddoppelsalz bildet Nadeln (aus Alkohol), die bei 116° schmelzen. Das salzsaure Salz des *p*-Nitrobenzoesäureesters wird aus Azeton in leicht gelb gefärbten Prismen erhalten, deren Schmp. bei 162° liegt.

1,1,2,5,5-Pentamethylpiperidiniumchlorid
(V, R = CH₃).

2 g Alkoholbase (III) und 3,5 g Thionylchlorid wurden in je 10 ccm Chloroform gelöst und unter Eiskühlung zusammengegeben. Das Gemisch erwärmte sich leicht und färbte sich braun. Chloroform und überschüssiges Thionylchlorid wurden nach zwei Stunden im Vakuum verdampft. Es blieb ein brauner Sirup zurück, offenbar das salzsaure Salz einer chlorierten Base. Es wurde in wenig Wasser gelöst und in einem Scheidetrichter mit Äther überschichtet. Unter sehr guter Kühlung wurde durch Zugabe von 50%iger Kalilauge die Base aus der wässrigen Lösung abgeschieden, rasch in den Äther übergeführt und die ätherische Schicht sofort abgetrennt. Nach dem Verdampfen des Äthers hinterblieb eine Kristallmasse, die mit wenig Azeton ausgewaschen wurde. Durch Umlösen aus einer

Mischung von zwei Teilen Alkohol und einem Teil Äther wurden kleine farblose Nadeln erhalten, deren Schmelzpunkt über 260° lag.

0.1055 g Sbst.: 6.60 ccm N (17°, 758 mm).

$C_{10}H_{22}NCl$. Ber.: N 7.31. Gef.: N 7.3.

Das Pikrat bildet (aus Wasser) grünlichgelbe Nadeln vom Schmelzpunkt 201°.

1,2,5,5-Tetramethylpiperidin
(VI, R = CH₃).

1 g Pentamethylpiperidiniumchlorid (V) wurde in einem kleinen Fraktionierkolben vorsichtig erhitzt. Unter Zusammenballen und Sintern der Substanz entwichen farblose, chlorhaltige Dämpfe (Beilsteinprobe). Schließlich destillierte ein farbloses Öl, von dem 0.7 g gewonnen werden konnten. Sdp. 147 bis 148°. Das salzsaure Salz kristallisiert aus einer Mischung von Azeton und Alkohol in Nadeln, die gegen 221° unter Zersetzung schmelzen.

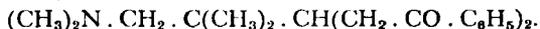
Pikrat der N-Methylverbindung. Eine Mischung von 0.3 g der freien Base mit 1.5 ccm Alkohol wurde mit 1 ccm Methyljodid versetzt. Beim Eindunsten schied sich das Jodmethylat in Nadeln ab. Seine wässrige Lösung gab mit Pikrinsäure einen Niederschlag, der nach dem Umkristallisieren aus Wasser grünlichgelbe Nadeln vom Schmp. 201° bildete, die mit dem oben beschriebenen Pikrat identisch waren.

1-Dimethylamino-2,2-dimethyl-5-oxo-5-phenyl-
penten (3)
(I, R = C₆H₅).

Eine Mischung von 40 g α,α -Dimethyl- β -dimethylamino-propionaldehyd (1 Mol) und 50 g Azetophenon (1.3 Mol) wurde mit 10 ccm 5%igem Natriumalkoholat versetzt. Nach drei Tagen wurde die rotbraune Flüssigkeit mit verdünnter Salzsäure angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt, der unverbrauchtes Azetophenon aufnahm. Bei der Destillation der durch Kalilauge abgeschiedenen Base ging der Hauptanteil unter 0.8 mm bei 159 bis 161° über. Es wurden 45 g dieser Fraktion als schwach grünlichgelb gefärbtes Öl gewonnen.

Das salzsaure Salz bildet leicht gelblich gefärbte Blättchen (aus absolutem Alkohol) vom Schmp. 162 bis 163°. — Das salzsaure Salz des Oxims kristallisiert aus absolutem Alkohol in Nadeln, die sich gegen 178° zersetzen. — Das salzsaure Salz des Semikarbazons schmilzt bei 195°.

Als Nebenprodukt wurde eine zweite Substanz (5 g) erhalten, die bei der Vakuumdestillation unter 1 mm zwischen 210 bis 215° überging. Diese Fraktion kristallisierte allmählich und wurde aus Alkohol in kleinen Nadeln vom Schmp. 102 bis 103° erhalten, deren Analyse zur Formel $C_{23}H_{20}O_2N$ führte. Die Substanz ist mithin aus 1 Mol β -Dimethylamino- α,α -dimethylpropionaldehyd und 2 Mol Azetophenon unter Wasseraustritt entstanden; ihre Struktur dürfte die folgende sein:



1-Dimethylamino-2,2-dimethyl-5-oxo-5-phenyl-
 pentan
 (II, R = C₆H₅).

Die Substanz wird durch Hydrierung einer wässrigen Lösung des salzsauren Salzes der vorstehend beschriebenen ungesättigten Base mit Palladium-Kohle erhalten. Das salzsaure Salz kristallisiert aus Azeton in Prismen vom Schmp. 149 bis 150°, die freie Base siedet unter 10 mm zwischen 165 bis 170°. Das salzsaure Salz des Semikarbazons bildet Nadeln, die bei 171° unter Zersetzung schmelzen.

1-Dimethylamino-2,2-dimethyl-5-phenyl-
 pentanol(5)
 (III, R = C₆H₅).

Die durch Reduktion der zugehörigen Ketobase (dreifacher Überschuß von Natriumamalgam in essigsaurer Lösung) gewonnene Alkoholbase siedet unter 15 mm bei 168 bis 170°. Bei längerem Stehen wird sie fest und kann aus Petroläther in Nadeln vom Schmp. 41° erhalten werden. Das salzsaure Salz des Benzoesäureesters bildet Prismen vom Schmp. 91 bis 92° und hat schwach anästhesierende Wirkung.

1-Dimethylamino-2,2-dimethyl-5-phenyl-5-chlor-
 pentan
 (IV, R = C₆H₅).

2 g Alkoholbase (III) und 2 g Thionylchlorid wurden in je 5 cm Chloroform gelöst und unter Eiskühlung zusammengegeben. Nach einigen Stunden wurde das Chloroform auf dem Wasserbad verdampft. Der braune, ölige Rückstand erstarrte beim Anreiben mit Äther zu einem Kristallbrei. Durch Umlösen aus Azeton wurden 2 g Hydrochlorid der chlorierten Base als farblose Nadeln erhalten, die bei 150° schmolzen.

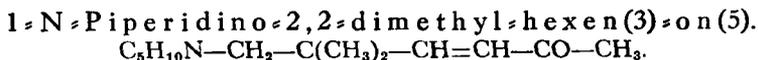
1,1,5,5-Tetramethyl-2-phenylpiperidinium-
 chlorid.
 (V, R = C₆H₅.)

2 g Hydrochlorid der Chlorbase (IV) wurden in einem Scheidetrichter in wenig Wasser gelöst und mit Äther überschichtet. Unter guter Kühlung wurde durch Zugabe von 50%iger Kalilauge die freie Base abgeschieden und rasch abgetrennt. Nach dem Verdampfen des Äthers blieben 1.5 g einer leicht gelb gefärbten Kristallmasse zurück. Durch Auswaschen mit Azeton und Umlösen aus einer Mischung von einem Teil absolutem Alkohol und zwei Teilen Azeton wurden farblose Nadeln erhalten, die bis 250° nicht schmolzen. Das Goldsalz bildet gelbe Nadeln vom Schmp. 118°.

1,5,5-Trimethyl-2-phenylpiperidin.
 (VI, R = C₆H₅.)

Das Piperidiniumchlorid (V) wurde in einem kleinen Destillierkolben unter 12 mm Druck vorsichtig erhitzt. Es trat Zersetzung ein.

und bei stärkerem Erhitzen destillierte ein hellgelbes Öl. Durch Rektifikation unter 12 mm Druck wurde ein Siedepunkt von 145 bis 147° festgestellt. — Das salzsaure Salz bildet Nadeln (aus Azeton), die bei 148° unter Zersetzung schmelzen.



Zu einem Gemisch von 18 g β -Piperidino- α,α -dimethyl-propionaldehyd⁶⁾ und 50 g Azeton wurden 10 ccm 5%iges Natriumalkoholat gegeben. Das Gemisch blieb drei Tage stehen, sodann wurde das Azeton bei Zimmertemperatur verdunstet. Der Rückstand wurde mit verdünnter Salzsäure sauer gemacht und darauf die Base durch Zugabe von 50%iger Kalilauge abgeschieden. Bei der Destillation unter 11 mm ging ein schwach gelb gefärbtes Öl bei 135 bis 145° über. Ausbeute 16 g.

Das salpetersaure Salz kristallisiert aus Essigester in farblosen Prismen vom Schmp. 105°; es ist leicht hygroskopisch. Die aus dem Nitrat zurückgewonnene Base destilliert farblos unter 12 mm Druck bei 140 bis 142°.

⁶⁾ Ber. Dtsch. Chem. Ges. 65, 384 (1932).

501. Alexander Hoffmann und László Fári:

Über das Rottlerin.

(Aus dem Laboratorium der Firma Chinoin, Ujpest, Ungarn.)

Eingegangen am 10. Dezember 1932.

Rottlerin ist der kristallinische Hauptanteil und wirksames Prinzip der Droge Kamala, welche früher als Farbstoff, heute noch als Wurmmittel Verwendung findet.

Das Rottlerin ist schon mehrfach auf seine chemische Konstitution untersucht worden. Die diesbezügliche Literatur finden wir in Meyer-Jacobson's Lehrbuch¹⁾ zusammengestellt, es erübrigt sich hier deshalb, ausführlich darüber zu berichten.

Der erste, welcher eine Formel für Rottlerin vorschlug, war Anderson²⁾, seine Formel lautete: $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_3$. Perkin verdreifachte diese Formel, sich auf die Analyse des Natriumsalzes von Rottlerin stützend³⁾. Die Zusammensetzung $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{O}_9$ ist dann von allen späteren Forschern richtig gefunden und angenommen worden.

Wir haben das Rottlerin, welches wir zu unseren Untersuchungen benutzt haben, nach den Angaben von Dutt⁴⁾ aus Kamala dar-

¹⁾ V. Meyer und P. Jacobson, Lehrb. d. organ. Chem. II, V, 205 (1929); vgl. auch H. Telle, Arch. Pharmaz. 244, 441 (1906).

²⁾ Anderson, Jahresber. d. Chem. 1855, 669.

³⁾ A. G. Perkin, Journ. chem. Soc. London 63, 975 (1893); 67, 230 (1895).

⁴⁾ S. Dutt, Journ. chem. Soc. London 127, 2044 (1925).