

1336. K. Bodendorf und Beate Binder*)

Über Phenyl-piperidyl-alkoxy-propanole

Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Technischen Hochschule Karlsruhe
(Eingegangen am 24. Mai 1954)

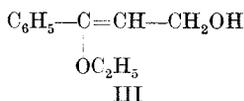
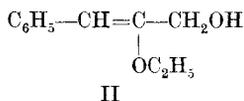
Vor längerer Zeit hatten *K. Bodendorf* und *G. Koralewski*¹⁾ gelegentlich einer Untersuchung über den Mechanismus der *Mannich*-Kondensationen bei der Umsetzung zwischen Phenylpropiolalkohol und Piperidin eine basische Verbindung (I) vom Schmp. 74° erhalten, die jedoch nach den Analysendaten weder ein Additionsprodukt von Piperidin an Phenylpropiolalkohol, noch ein durch Austritt von Wasser gebildetes Kondensationsprodukt darstellen konnte. Nach der Analyse ließ sich lediglich die Zusammensetzung $C_{16}H_{25}O_2N$ ermitteln. Die Untersuchung dieser Verbindung haben wir jetzt fortgesetzt und dabei ihre Natur aufgeklärt.

Bei der Nachbearbeitung der Versuche wurde Phenylpropiolalkohol wie damals nach *L. Bert*²⁾ durch Kochen von Zimtalkoholdibromidacetat mit alkoholischer Lauge dargestellt. Das so mit 64% Ausbeute erhaltene Reaktionsprodukt entsprach in seiner Eigenschaft den Angaben der Literatur und hatte den Sdp.₁₆ 139°. Beim Erhitzen mit Piperidin wurde in etwa 10%iger Ausbeute die vorher erwähnte Verbindung (I) erhalten. Die Hauptmenge des eingesetzten Phenylpropiolalkohols ließ sich anscheinend unverändert zurückgewinnen, gab aber bei erneuter Umsetzung mit Piperidin keine weiteren Mengen der basischen Verbindung (I). Es lag daher die Vermutung nahe, daß der eingesetzte Phenylpropiolalkohol in kleinen Mengen eine fremde Beimischung von annähernd gleichem Siedepunkt enthält, die für die Umsetzung verantwortlich ist.

Daher wurde dieser Alkohol jetzt noch auf anderem Wege dargestellt, nämlich durch Umsetzung von Phenylacetylenmagnesiumbromid mit gasförmigem Formaldehyd³⁾. Der auf diesem Wege gewonnene Phenylpropiolalkohol erwies sich zwar hinsichtlich des Siedepunktes mit dem auf dem anderen Wege dargestellten als identisch, ergab aber beim Erhitzen mit Piperidin keine Spur des basischen Körpers (I). Damit war die Vermutung, daß die Verbindung (I) ihre Entstehung einem anderen Körper verdankt, bestätigt. Einen Hinweis auf die Natur dieses Stoffes ließ die errechnete Summenformel entnehmen. Zieht man nämlich von der Summenformel von (I), $C_{16}H_{25}O_2N$, die Bruttoformel für Phenylpropiolalkohol C_9H_8O und die des Piperidins $C_5H_{11}N$, zusammen also $C_{14}H_{19}ON$, ab, so ergibt sich eine Differenz von C_2H_6O . Damit schien es sich also bei der Verunreinigung des Phenylpropiolalkohols um ein Äthoxyderivat zu handeln, was nach der Art der Darstellung auch verständlich ist. Es wurde nun die Darstellung des Phenylpropiolalkohols so geändert, daß mit einer höheren Ausbeute an diesem Nebenprodukt zu rechnen war. Dazu wurde Zimtalkoholdibromidacetat nicht mit alkoholischer Kalilauge, sondern mit Na-äthylat-Lösung umgesetzt. Die Ausbeute betrug wieder 65% von unverändertem Siedepunkt. Bei der Umsetzung mit Piperidin erhöht sich je-

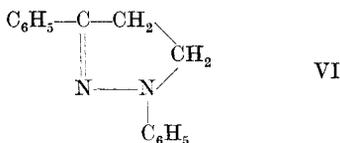
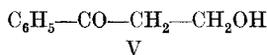
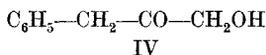
*) Dissertation *Beate Binder*, Karlsruhe 1952.1) *K. Bodendorf, G. Koralewski*. Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 217, 101 (1933).2) *L. Bert*, Compt. rend. Acad. Sciences 191, 493 (1930).3) *H. Guest*, J. Amer. chem. Soc. 47, 860 (1925).

doch die Ausbeute an der basischen Verbindung (I) auf etwa 20%. Damit konnte als sicher angenommen werden, daß bei der Umsetzung von Zimtalkoholdibromidacetat mit alkoholischer Lauge nicht nur der erwartete Phenylpropiolalkohol entsteht, sondern auch Alkohololyse eintritt, die zum Enoläther (II) oder (III) führen kann:



Bei sorgfältiger Fraktionierung des so gewonnenen Phenylpropiolalkohols konnte eine etwas niedriger siedende Fraktion erhalten werden, deren Menge etwa der Ausbeute an basischem Produkt (I) entsprach.

Um die Konstitution des Enoläthers festzulegen, sollte er durch Erhitzen mit verdünnter Schwefelsäure gespalten werden, wobei der Enoläther (II) Phenacylcarbinol (IV), der Enoläther (III) β -Benzoyläthylalkohol (V) hätte ergeben sollen. Das Verseifungsprodukt wurde zur Charakterisierung mit Phenylhydrazin umgesetzt, doch wurde dabei nur in geringer Ausbeute ein kristallisierendes Produkt vom Schmp. 152° erhalten, das sich als 1,3-Diphenylpyrazolin (VI) erwies. Zur Identifizierung wurde diese Verbindung noch aus Phenylvinylketon und Phenylhydrazin nach Kohler⁴⁾ dargestellt. Von den beiden möglichen Verseifungsprodukten kann aber nur β -Benzoyläthylalkohol (V) dieses Derivat liefern.

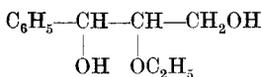


Die geringe Ausbeute (knapp 10%) an dieser an sich gut kristallisierenden Verbindung ließ jedoch keinen eindeutigen Schluß über die Natur des Verseifungsproduktes und damit über die Konstitution des fraglichen Enoläthers zu. Daher sollte das Verseifungsprodukt durch Vakuumdestillation aufgearbeitet werden. Bei einer Badtemperatur von etwa 200° wurde die Destillation abgebrochen, da nichts überging. Beim Erkalten kristallisierte der Kolbeninhalt durch und ergab beim Umkristallisieren eine einheitliche Verbindung vom Schmp. 88°. Nun haben *E. D. Venus Danilowa* und *S. N. Danillow*⁵⁾ durch Anlagerung von Wasser an Phenylpropiolalkohol eine Verbindung vom Schmp. 89° erhalten, die sie als „Anhydrid“ des β -Benzoyläthylalkohols bezeichnen, ohne jedoch über Eigenschaften der Verbindung nähere Angaben zu machen. Anscheinend handelt es sich dabei um den Äther des β -Benzoyläthylalkohols. Um eine solche Verbindung kann es sich aber bei unserer Substanz vom Schmp. 88° nicht handeln, denn diese gibt keine Carbonylderivate und läßt sich nicht hydrieren. Nach Analyse und Molekular-

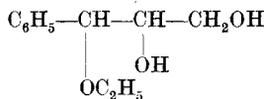
⁴⁾ Kohler, J. Amer. chem. Soc. 42, 379 (1909).

⁵⁾ *E. D. Venus Danilowa, S. N. Danillow*, Chem. J. Ser. B, J. appl. Chem 2 (64), 645 (1933).

gewichtsbestimmung handelt es sich vielmehr um einen Phenylglycerin-mono-äthyläther, der offenbar durch Addition von Wasser an dem Enoläther entstanden ist und damit die Konstitution VII oder VIII haben kann:



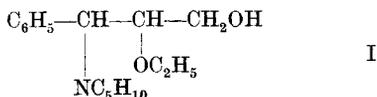
VII



VIII

Damit blieb die Konstitution des Enoläthers immer noch offen. Daher wurde dieser einer Ozonspaltung unterworfen. Dabei wären aus dem Enoläther II Glykolsäureäthylester und Benzaldehyd, aus dem Enoläther III Glykolaldehyd und Benzoesäureäthylester zu erwarten. Tatsächlich erhalten wurden: Benzaldehyd (charakterisiert als Phenylhydrazon), etwas Benzoesäure (vermutlich sekundär aus Benzaldehyd entstanden) und Glykolsäureester (charakterisiert als glykolsaures Silber). Demnach muß dem Enoläther die Konstitution II, und dem bei der Säurebehandlung erhaltenen Phenylglycerinmonoäthyläther die Formel VII zukommen. Der bei der Säurehydrolyse in geringer Menge entstandene β -Benzoyläthylalkohol, der als 1,3-Diphenylpyrazolin charakterisiert worden war, dürfte ein sekundäres Reaktionsprodukt darstellen.

Nach dem Ergebnis der Ozonspaltung muß die Verbindung (I) die Konstitution

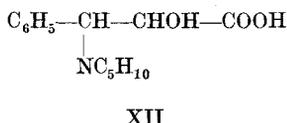
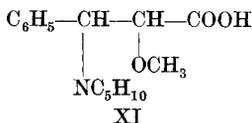
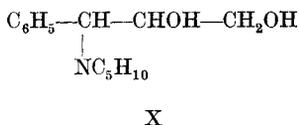
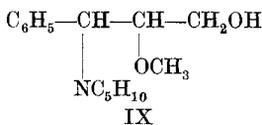


haben und ihre Entstehung der Addition von Piperidin an den Enoläther II verdanken.

Die der Ätherbase I entsprechende Methoxyverbindung (IX) (Schmp. 64°) wurde in analoger Weise aber mit besserer Ausbeute erhalten.

Die freie Hydroxylgruppe läßt sich in den Verbindungen durch Herstellung der p-Nitrobenzoesäureester nachweisen.

Beide Ätherbasen geben bei der Ätherspaltung mit Jodwasserstoff das gleiche, gut kristallisierende Glykol (X) vom Schmp. 126°, bei der Oxydation mit Permanganat die entsprechenden Carbonsäuren. Die Reaktion wurde bei der Ätherbase (IX) näher untersucht und lieferte in guter Ausbeute ein Produkt vom Schmp. 115°, das nach der Analyse die erwartete Säure (XI) darstellen muß.



Die Säure verhält sich wie eine neutrale Verbindung und läßt sich sowohl aus saurer wie aus alkalischer Lösung ausschütteln. In Alkali ist sie nur nach stundenlangem Erwärmen löslich. Die Ätherspaltung mit Salzsäure lieferte die Säure XII vom Schmp. 121° mit ähnlichen Eigenschaften.

Beschreibung der Versuche

Umsetzung von Zimtalkoholdibromid-acetat mit alkoholischer Lauge

100 g Zimtalkoholdibromid-acetat werden mit einer Lösung von 50 g KOH in 500 ml Äthanol mehrere Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abdestillieren des Alkohols wird in Wasser gegossen und ausgeäthert.

Ausbeute 25 g vom Sdp.₁₆ 139°.

Bei sorgfältiger Fraktionierung werden daraus 6 g Äthoxyderivat (II) vom Sdp.₁₁ 125 bis 126° erhalten.

Bei Umsetzung von Zimtalkoholdibromid-acetat mit Natriumäthylat-Lösung steigt die Ausbeute an diesem Produkt auf etwa 10 g an.

Die Äthoxyverbindung II gibt beim Erhitzen mit Piperidin in nahezu quantitativer Ausbeute die Ätherbase I.

Verseifung des Enoläther II

10 g des vorher beschriebenen Enoläthers vom Sdp.₁₁ 125—126° werden mit 10%iger Schwefelsäure 9 Std. lang auf dem Wasserbad unter kräftigem Rühren erhitzt. 5 g des beim Ausäthern erhaltenen hellen Öles wurden mit 11 g Phenylhydrazin in Essigsäurelösung und 40 ml Äthanol versetzt. Nach Istündigem Erwärmen auf dem Wasserbad wurden nach dem Erkalten 0,8 g 1,3-Diphenylpyrazolin vom Schmp. 152° erhalten.

$C_{15}H_{14}N_2$ (222,3)	Ber.: C 81,05	H 6,35	N 12,59
	Gef.: » 80,94	» 6,49	» 12,45

Die Verbindung gab mit einem Vergleichsprodukt aus Phenylvinylketon⁶⁾ und Phenylhydrazin keine Schmelzpunktsdepression. Der Rest des ausgeätherten Verseifungsproduktes sollte im Vakuum destilliert werden. Bei etwa 200° und 11 mm war noch nichts übergegangen; daher wurde die Destillation unterbrochen. Nach dem Erkalten kristallisierte der Rückstand durch und ergab aus Essigester-Ligroin Nadeln vom Schmp. 88° in einer Ausbeute von etwa 3,5 g (VII).

$C_{11}H_{16}O_3$ (196,2)	Ber.: C 67,33	H 8,21	O 24,46
	Gef.: » 67,16	» 8,21	» 24,39
	67,28	8,18	

Ozonspaltung des Enoläthers II

Bei der Ozonspaltung von 3 g Substanz in 30 ml Tetrachlorkohlenstoff schied sich ein öliges Ozonid ab. Nach beendeter Reaktion wurde der Tetrachlorkohlenstoff im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit 10 ml Wasser versetzt und der Wasserdampfdestillation unterworfen. Aus diesem Destillat wurden 0,65 g Benzaldehyd (Phenylhydrazon Schmp. 152°) und 0,27 g Benzoesäure isoliert. Der Rückstand der Wasserdampfdestillation gab beim Ausäthern aus sodaalkalischer Lösung 1,6 g Glykolsäureäthylester, nach dem Ansäuern weitere 0,47 g Benzoesäure. Der Ester wurde verseift, die angesäuerte Lösung zur Trockne gebracht und mit absolutem Alkohol ausgezogen. Die so erhaltene Glykolsäure kristallisierte nach längerem Stehen im Vakuumexsikkator. Die Kristalle zerflossen beim Stehen an der Luft.

Silbersalz: Aus dem Ammoniumsalz der Säure mit Silbernitratlösung. Das Silbersalz kristallisiert in Prismen.

Ber.: 58,99% Ag	Gef.: 57,91% Ag
-----------------	-----------------

⁶⁾ Dargestellt nach C. Mannich, Ber. dtsch. chem. Ges. 55, 360 (1922), der Acetophenon mit Paraform und Dimethylaminhydrochlorid zu ω -Dimethylamino-propiofenon-hydrochlorid kondensiert und dies mit Wasserdampf spaltet, wobei das entstandene Phenyl-vinyl-keton mit den Wasserdämpfen übergeht.

Darstellung von 2-Methoxy-3-piperidino-3-phenyl-propanol(1) (IX)

Das aus 115 g Zimtalkoholdibromidacetat und einer Lösung von 26 g Natrium in 500 ml Methanol erhaltene Reaktionsprodukt ergab beim Erhitzen mit überschüssigem Piperidin 24 g der Methoxybase IX vom Schmp. 64° (aus Petroläther).

Das Nitrat hat den Schmp. 105° (aus Aceton), das Pikrat (aus verdünntem Alkohol) schmilzt bei 160°.

p-Nitrobenzoesäureester (Blättchen aus verdünntem Alkohol) Schmp. 130°; Hydrochlorid 181°.

Spaltung der Ätherbasen I und IX

5 g der Basen werden mit 30 ml 40%iger Jodwasserstoffsäure 5 Std. lang im Sieden gehalten. Darauf wird die Lösung mit Wasser verdünnt und zur Entfernung neutraler Nebenprodukte ausgeäthert. Danach wird alkalisiert und die erhaltenen basischen Spaltprodukte in Äther aufgenommen. Dabei wurde aus beiden Basen (I und IX) die gleiche Dioxybase (X) in farblosen Nadeln vom Schmp. 126° (aus Benzin-Essigester) erhalten.

$C_{14}H_{21}O_2N$ (235,3)	Ber.: C 71,44	H 8,99	O 13,60	N 5,95
	Gef.: » 71,48	» 9,23	» 13,61	» 5,92

Hydrochlorid Schmp. 207°; Oxalat (Nadeln aus Aceton) Schmp. 130°.

Oxydation der Ätherbase IX mit Kaliumpermanganat.

10 g der Ätherbase IX werden in alkalischer Lösung mit einer konzentrierten wäßrigen Lösung von 8,4 g Kaliumpermanganat unter kräftigem Umschütteln versetzt. Nach eingetretener Entfärbung wird vom Braunstein abgesaugt und die wäßrige Lösung mit Chloroform extrahiert. Nach dem Abdestillieren des Chloroforms hinterbleiben 6 g eines kristallinen Rückstandes, der aus Ligroin-Essigester in Nadeln vom Schmp. 115° kristallisiert.

$C_{15}H_{21}O_3N$ (263,3)	Ber.: C 68,40	H 8,03	O 18,23	N 5,31
	Gef.: » 68,66	» 8,06	» 18,56	» 5,19

Die so erhaltene Säure XI löst sich in 2/n-Natronlauge erst bei längerem Erhitzen auf dem Wasserbad.

Ätherspaltung der Säure XI

5 g der Säure XI werden 6 Std. lang mit 30 ml konzentrierter Salzsäure im Sieden gehalten. Danach wird die Lösung neutralisiert und mit Chloroform extrahiert. Der so erhaltene Rückstand ergibt beim Umkristallisieren aus Ligroin-Essigester farblose Kristalle vom Schmp. 121°. Auch diese Säure löst sich in Natronlauge nur in der Wärme und langsam auf.

$C_{14}H_{19}O_3N$ (249,3)	Ber.: C 67,43	H 7,68	O 19,25	N 5,61
	Gef.: » 66,96	» 7,48	» 19,15	» 5,66

1337. Josef Klosa

Über einige Umesterungen des Phthalsäurediäthylesters

Aus dem wissenschaftlichen Labor der ASAL, Berlin SW 68

(Eingegangen am 22. Mai 1954)

Im Zusammenhang über das Studium von Umesterungsreaktionen mit Hilfe von Natriumalkoholaten¹⁾ wurde die Umesterung von Phthalsäurediäthylester und anderer Phthalsäuredialkylester untersucht. Diese Untersuchungen erschienen daher so interessant, als Phthalsäurediäthylester einmal zwei reaktionsfähige Ester-

¹⁾ J. Klosa, Arch. Pharmaz. Ber. dtsh. pharmaz. Ges. 285, 364 (1952); 287, 129 (1954).