

N-substituierte 2-Phenylpiperidine

Von

K. A. Maier* und **O. Hromatka**

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Wien,
Getreidemarkt 9, A-1060 Wien

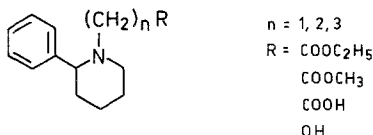
(Eingegangen am 2. September 1970)

N-Substituted 2-Phenylpiperidines

The reaction of 2-phenylpiperidine with ethyl chloroacetate and ethyl acrylate, resp., yields ethyl 2-phenylpiperidinoacetate and ethyl β -(2-phenylpiperidino)-propionate, respectively. These compounds and several further derivatives of them are described.

Die Reaktion von 2-Phenylpiperidin mit Chloressigester bzw. Acrylsäureäthylester gibt 2-Phenylpiperidinoessigsäureäthylester bzw. β -(2-Phenylpiperidino)-propionsäureäthylester. Diese sowie einige Umsetzungsprodukte davon werden beschrieben.

Als Ausgangsmaterial für Ringschlußversuche benötigten wir 2-Phenylpiperidine vom allgemeinen Typ:



Überraschenderweise konnten wir solche Verbindungen in der Literatur nicht finden. Während die α -Phenylpiperidinoessigsäure eine lange bekannte Verbindung ist, von der eine Unzahl an Derivaten existiert, die alle gut untersucht sind¹, scheinen Phenylpiperidinoessigsäuren, die Phenyl am Piperidinring tragen, noch kein so großes Interesse gefunden zu haben. Jedenfalls sind der Literatur nur wenige Beispiele bekannt², und vor allem keine mit der Phenylgruppe in Stellung 2.

* Neue Anschrift: Haarmann & Reimer GmbH., An den Teichen 2, D-3450 Holzminden.

¹ Z. B.: A. Bischoff, Ber. dtsh. chem. Ges. **31**, 2840 (1898); H. Wunderlich, Pharmazie **9**, 15 (1954); F. F. Blicke, J. H. Faust und H. Raffaelson, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 3161 (1954).

² Z. B.: Belg. Pat. 610 736; Chem. Abstr. **55**, 13736 a (1962).

Analog ist die Situation bei den Piperidinopropionsäuren. Sowohl α - als auch β -Phenylpiperidinopropionsäuren sind mit vielen Derivaten bekannt und untersucht^{3, 4}, wogegen für die Phenylsubstitution im Piperidinring kaum Beispiele vorliegen² und wiederum keine mit 2-Phenylsubstitution.

Die eingeschlagenen Synthesewege sind im Reaktionsschema I zusammengestellt.

Dieses Schema spricht weitgehend für sich selbst und bedarf nur mehr einiger kurzer Kommentare.

1 wird am besten nach *Overberger*⁵ hergestellt. Die Umsetzung mit Äthylacrylat liefert glatt 2. Die Verseifung mit KOH in verd. Äthanol gibt 3, das allerdings als Glas anfällt und erst nach mehrwöchigem Stehen teilweise zu kristallisieren beginnt. Es läßt sich zwar das Hydrochlorid von 3 herstellen, doch ist es für weitere Reaktionen ausreichend, das bei der Verseifung anfallende Glas einzusetzen. Ein N-Oxid erhält man aus 2 nicht, da bei der Reaktion mit m-Chlorperbenzoesäure der Propionsäurerest abgespalten wird und das Hydroxylamin 8 entsteht. Die Konstitution von 8 folgt aus IR- und NMR-Spektrum; außerdem ist 8 mit dem von *Thesing*⁶ bzw. *Kato*⁷ auf anderem Wege hergestellten 1-Hydroxy-2-phenylpiperidin schmelzpunktsgleich.

Die LiAlH₄-Reduktion von 2 zu 5 gelingt mit ausgezeichneten Ausbeuten ohne jede Schwierigkeit. Löst man 5 in konz. H₂SO₄ und läßt über Nacht bei Raumtemp. stehen, so erhält man den etwas wasserlöslichen Ester 7. Daß es sich tatsächlich um den sauren Ester der Schwefelsäure handelt und nicht etwa um das, eventuell durch Ringschluß entstandene saure Sulfat des 1,2,3,4,6,7,8,12b-Octahydro-pyrido[2,1-a]-[2]-benzazepins, folgt aus den chemischen Eigenschaften. So löst sich 7 sehr schnell in 2*n*-NaOH (viel besser als in Wasser) und gibt mit BaCl₂ aus salzsaurer Lösung keine Fällung von BaSO₄.

9 und 11 erhält man ohne Schwierigkeit so wie die entsprechenden Propionsäurederivate; auch 10 fällt als Glas an. Es wurde nicht weiter gereinigt, sondern immer dieses rohe Glas verwendet. Dieses Verhalten scheint verschiedenen Phenylpiperidinoessigsäuren eigen zu sein, weist doch auch *Klosa*⁸ in Arbeiten über die α -Phenylpiperidinoessigsäure darauf hin. 13 erhält man aus 11 mit m-Chlorperbenzoesäure als hygroskopische, zersetzliche, wasserlösliche Substanz. Sie ist so unbeständig,

³ Z. B.: J. M. Stewart und C. HungChang, J. Org. Chem. **21**, 635 (1956).

⁴ Z. B.: C. B. Pollard und G. C. Mattson, J. Amer. Chem. Soc. **78**, 4089 (1956).

⁵ C. G. Overberger und L. P. Herin, J. Org. Chem. **27**, 417 (1962).

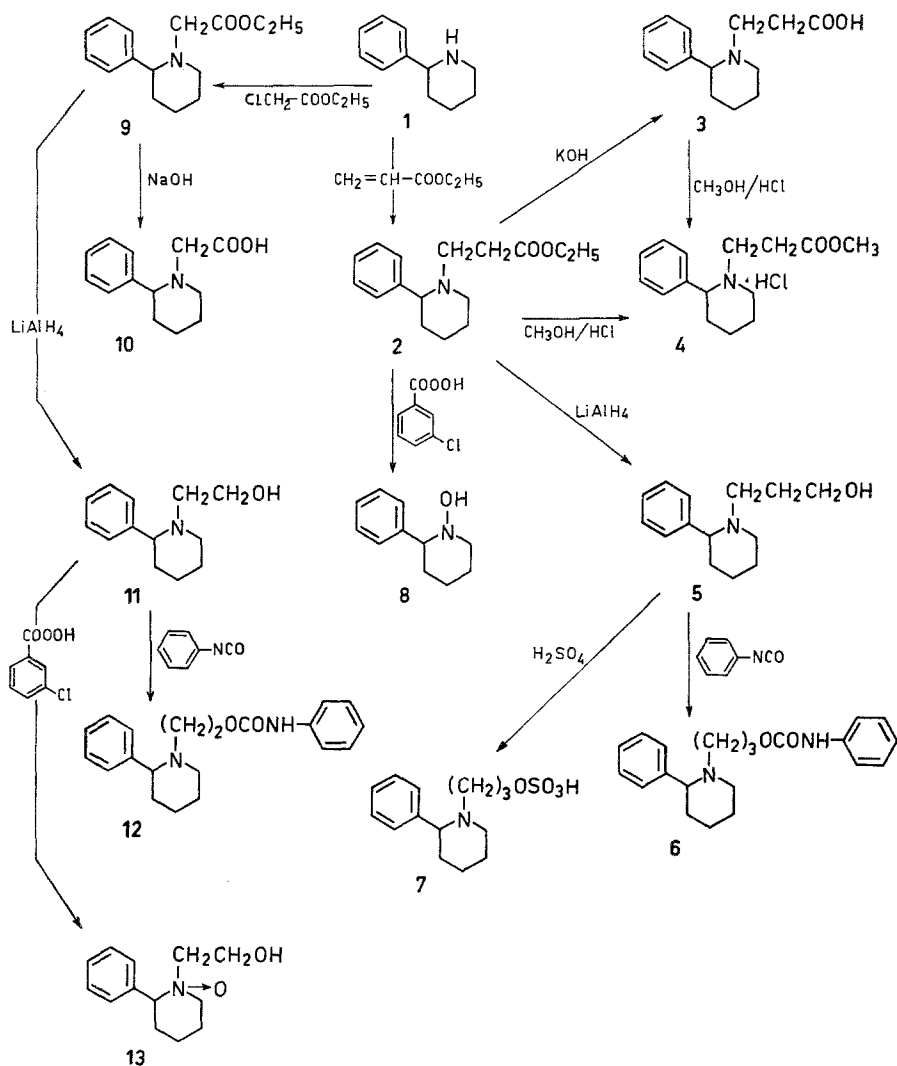
⁶ J. Thesing und H. Mayer, Chem. Ber. **89**, 2159 (1956).

⁷ T. Kato und H. Yamanaka, J. Org. Chem. **30**, 910 (1965).

⁸ J. Klosa, Arch. Pharm. **285**, 332 (1952).

daß es schwierig ist, einen Zersetzungspunkt anzugeben, da sie sich schon in der Trockenpistole verändert.

Reaktionsschema I



Für die Aufnahme des NMR-Spektrums danken wir Herrn Dr. *W. Silhan* vom Institut für Organische Chemie der Universität Wien. Sämtliche Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. *J. Zak* im Mikroanalytischen Laboratorium am Institut für Physikalische Chemie der Universität

Wien ausgeführt. Die Schmelz- und Zersetzungspunkte wurden im Schmelzpunktsbestimmungsapparat nach Dr. *Tottoli* bestimmt.

Experimenteller Teil

β -(2-Phenylpiperidino)-propionsäureäthylester (2)

30,3 g **1** (0,188 Mol) und 92 g Acrylsäureäthylester (0,92 Mol) wurden 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht und dann 2 Tage stehengelassen. Nach Abdestillieren des überschüss. Äthylacrylats bei Normaldruck wurde der Rückstand bei 2 Torr fraktioniert und die Fraktion zwischen 145 und 150° aufgefangen: 25,1 g (53,1% d. Th.) farbloses Öl.

$C_{16}H_{23}NO_2$. Ber. C 73,53, H 8,87, N 5,36.

Gef. C 73,67, H 8,92, N 5,24.

β -(2-Phenylpiperidino)-propionsäure (3)

2 wurde mit überschüss. KOH in 50proz. Äthanol 3 Stdn. rückflußgekocht, der Alkohol abdestilliert und der Rückstand nach Verdünnen mit Wasser gut ausgeäthert. Die wäßr. Lösung wurde neutralisiert (pH = 4—5), eingedampft und der Rückstand mit $CHCl_3$ ausgekocht. Eindampfen des $CHCl_3$ gab ein rosafarbenes Öl, das zu einem wasserlöslichen Glas erstarrte. Nach mehrwöchigem Stehen begann ein Teil zu kristallisieren.

Zur Herstellung des *Hydrochlorids* wurde das Glas in möglichst wenig absol. Methanol gelöst und bis zur Sättigung in der Kälte (!) HCl-Gas eingeleitet. Dann wurde filtriert, im Rotavapor bei niedriger Temperatur das Methanol entfernt, das zurückgebliebene Öl mit Äther überschichtet und durch tropfenweisen Methanolzusatz unter leichtem Erwärmen gerade in Lösung gebracht. Mehrstdg. Stehen dieser Lösung im Eisschrank gab farblose Kristalle. Aus Methanol/Äther Nadeln, Schmp. 211—212° (Zers.).

$C_{14}H_{19}NO_2 \cdot HCl$. Ber. C 62,33, H 7,47, Cl 13,14, N 5,19.

Gef. C 62,76, H 7,70, Cl 13,33, N 4,99.

β -(2-Phenylpiperidino)-propionsäuremethylesterhydrochlorid (4)

a) Rohes **3** wurde in etwas absol. Methanol gelöst, HCl-Gas bis zur Sättigung eingeleitet und unter weiterem HCl-Einleiten 15 Min. zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit Äther bis zur bleibenden Trübung versetzt, die Trübung mit einigen Tropfen Methanol in Lösung gebracht und bei —20° kristallisieren gelassen. Aus Methanol/Äther farblose Kristalle, Schmp. 214—215° (Zers.).

b) Behandelt man den Ester **2** in gleicher Weise wie unter a), so erhält man ebenfalls **4**.

$C_{15}H_{21}NO_2 \cdot HCl$. Ber. C 63,48, H 7,81, Cl 12,49, N 4,94.

Gef. C 63,15, H 7,78, Cl 12,54, N 4,58.

γ -(2-Phenylpiperidino)-propanol (5)

26,1 g **2** (0,1 Mol), gelöst in 50 ml absol. Äther, wurden zu 4,5 g $LiAlH_4$ gelöst in 50 ml absol. Äther so zugetropft, daß die Lösung unter Rückfluß zum gelinden Sieden kam. Nach weiterem Rückflußkochen (30 Min.) verblieben nach der üblichen Aufarbeitung auf Basen 20,7 g (94,4% d. Th.) hell-

grünlichgelbes Öl, das über Nacht kristallisierte. Aus Petroläther dicke, farblose Platten, Schmp. 58—61°.

$C_{14}H_{21}NO$. Ber. C 76,76, H 9,65, N 6,39.
Gef. C 76,72, H 9,42, N 6,39.

Das *Phenylurethan* (6) wurde beim Mischen gleichmolarer Mengen 5 und Phenylisocyanat als zähes Öl erhalten. 2mal aus CCl_4 und anschließend einmal aus Cyclohexan umkristallisiert, gibt es farblose Kristalle, Schmp. 101—102°.

$C_{21}H_{26}N_2O_2$. Ber. C 74,52, H 7,74, N 8,28.
Gef. C 74,60, H 7,69, N 8,08.

γ-(2-Phenylpiperidino)-propylhydrogensulfat (7)

5,0 g 5 (22,8 mMol) wurden in 5 ml konz. H_2SO_4 gelöst und über Nacht bei Raumtemp. stehengelassen, dann wurde auf Eis gegossen und die Säure mit gesätt. Na_2CO_3 -Lösung teilweise neutralisiert. Dabei begann aus der noch sauren Lösung ein farbloser, kristalliner Niederschlag auszufallen, der abgesaugt wurde: 4,70 g (69% d. Th.) 7. Aus Wasser farblose Kristalle, Schmp. 250—254° (Zers.).

$C_{14}H_{21}NO_4S$. Ber. C 56,16, H 7,07, N 4,68, S 10,71.
Gef. C 56,30, H 6,99, N 4,63, S 10,70.

1-Hydroxy-2-phenylpiperidin (8)

10,0 g 2 (38,3 mMol) wurden mit einer Lösung von 8 g m-Chlorperbenzoesäure (46,4 mMol) in 250 ml $CHCl_3$ versetzt und über Nacht stehengelassen. Die $CHCl_3$ -Lösung wurde mit $NaHCO_3$ -Lösung und Wasser extrahiert, getrocknet und abgedampft: 6,24 g (92% d. Th.) rohes 8. Aus Methanol und anschließend aus CCl_4 farblose Kristalle, Schmp. 112—113°.

$C_{11}H_{15}NO$. Ber. C 74,54, H 8,35, N 7,90.
Gef. C 74,41, H 8,47, N 8,03.

2-Phenylpiperidinoessigsäureäthylester (9)

Ein Gemisch aus 58,0 g 1 (0,36 Mol) und 22,1 g Chloressigester (0,18 Mol) wurde am Wasserbade bis zum Einsetzen der Reaktion erwärmt, nach 2stdg. stehen noch 2 Stdn. am Wasserbade erhitzt und das halb feste Reaktionsgemisch nach dem Erkalten zwischen Wasser und Äther verteilt. Die Ätherlösung wurde noch mit Wasser gewaschen, getrocknet und abgedampft: 43,0 g (96,8% d. Th.) rohes 9. Bei der anschließenden Fraktionierung wurde 9 bei 115—120° und 0,4 Torr aufgefangen.

$C_{15}H_{21}NO_2$. Ber. C 72,84, H 8,56, N 5,66.
Gef. C 72,55, H 8,45, N 5,60.

2-Phenylpiperidinoessigsäure (10)

9 wurde mit überschüss. NaOH in 50proz. Äthanol 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Abdestillieren des Äthanol wurde neutralisiert (pH = 4—5), mit $CHCl_3$ ausgezogen, diese Lösung getrocknet und eingedampft. Dabei fällt 10 als Öl an, das alsbald zu einem Glas erstarrt (wasserlöslich, hygroskopisch, zersetzt sich, wenn man höher erhitzt). Dieses rohe 10 wurde ohne weitere Reinigungsversuche für weitere Reaktionen verwendet.

β-(2-Phenylpiperidino)-äthanol (**11**)

27,8 g **9** (0,113 Mol), gelöst in 50 ml absol. Äther, wurden unter Rühren so zu 4,5 g LiAlH₄, gelöst in 60 ml absol. Äther, zugetropft, daß die Lösung leicht rückflußkochte. Nach beendigtem Zutropfen wurde weitere 2 Stdn. rückflußgekocht und dann wie üblich die Base isoliert: 22,4 g (96,7% d. Th.) rohes **11**, das beim Abkühlen auf — 10° kristallisierte. Aus n-Hexan/PÄ farblose Prismen, Schmp. 47—49°.

C₁₃H₁₉NO. Ber. C 76,05, H 9,33, N 6,82.

Gef. C 76,06, H 9,17, N 6,69.

Das Phenylurethan (**12**) wurde analog **6** hergestellt. Aus CCl₄/PÄ farblose Kristalle, Schmp. 94—96°.

C₂₀H₂₄N₂O₂. Ber. C 74,07, H 7,46, N 8,64.

Gef. C 73,96, H 7,33, N 8,53.

1-(2-Hydroxyäthyl)-2-phenylpiperidin-N-oxid (**13**)

2,5 g **11** (12,2 mMol) wurden mit einer Lösung von 2,3 g m-Chlorperbenzoesäure (13,4 mMol) in 50 ml CHCl₃ versetzt und über Nacht stehen gelassen. Die CHCl₃-Lösung wurde mit 2*n*-KOH ausgezogen, die m-Chlorperbenzoesäure mit 2*n*-HCl gefällt, filtriert, das Filtrat mit NaOH neutralisiert und eingedampft. Die Salzurückstände lieferten beim Ausziehen mit CHCl₃ und Eindampfen 2,63 g rohes **13** als zähes Öl, das über Nacht zu einer wachsigem Masse erstarrte. Aus CHCl₃/Äther farbloses Pulver, das schon beim Absaugen Wasser anzieht; beim Trocknen in der Trockenpistole färbt sich die Substanz braun. Schmp. 159—163° Zers. (der Zersetzungspunkt hängt stark von der Erhitzungsgeschwindigkeit ab; erhitzt man langsam, so ist schon bei 150° alles zersetzt).

C₁₃H₁₉NO₂. Ber. C 70,55, H 8,65, N 6,33.

Gef. C 69,93, H 8,57, N 6,17.