

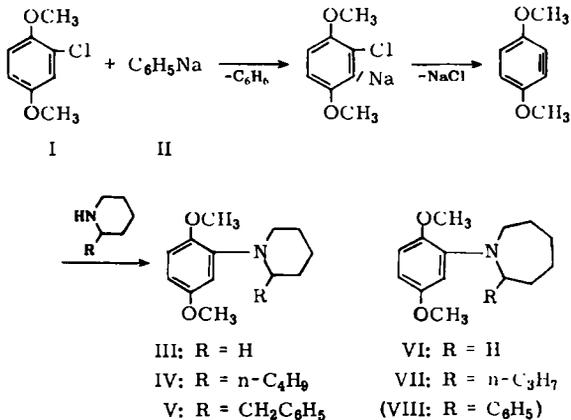
GUSTAV EHRHART und GÜNTHER SEIDL

Über Umsetzungen mit Phenylnatrium, III¹⁾

Aus der Farbwerke Hoechst AG, vormals Meister Lucius & Brüning, Frankfurt a. M.-Höchst
(Eingegangen am 9. Januar 1964)

3,6-Dimethoxy-dehydrobenzol wird mit sekundären und tertiären Aminen unter
Bildung von *N*- bzw. *C*-arylierten Aminen umgesetzt.

Vor kurzem wurde die Umsetzung von Resorcin-dimethyläther mit 2-Chlor-1,4-dimethoxy-benzol (I) und Phenylnatrium (II) zu 2,6,2'.5'-Tetramethoxy-biphenyl beschrieben²⁾. Die Einwirkung eines Gemisches von Piperidin und I auf II ergab das erwartete *N*-[2,5-Dimethoxy-phenyl]-piperidin (III) (vgl. auch l. c.³⁾):



Zum Vergleich wurde III aus 2,5-Dimethoxy-anilin und 1,5-Dibrom-pentan hergestellt; beide Präparate erwiesen sich in allen physikalischen Eigenschaften als identisch.

Analog reagierten 2-Butyl-piperidin, 2-Benzyl-piperidin, Hexamethylenimin und 2-Propyl-hexahydroazepin mit I und II zu den entsprechenden tertiären Aminen IV bis VII.

H. HELLMANN und W. UNSELD⁴⁾ isolierten aus der Umsetzung von Dimethylbenzylamin mit Dehydrobenzol das durch STEVENS-Umlagerung entstandene *N*-Methyl-*N*-phenyl- α -phenäthylamin (IX). G. WITTIG und E. BENZ⁵⁾ konnten im Reaktionsprodukt der Umsetzung von Dehydrobenzol mit Triäthylamin 2% *N*-Äthyl-*N*-sek.-butyl-anilin neben 53% *N,N*-Diäthyl-anilin und Äthylen nachweisen.

¹⁾ II. Mittel.: G. EHRHART, Chem. Ber. 97, 74 [1964].

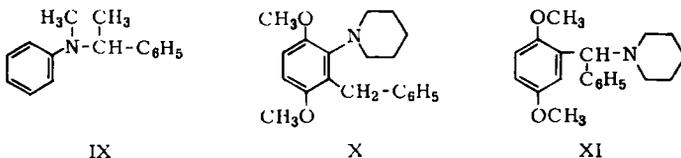
²⁾ G. EHRHART, Chem. Ber. 96, 2042 [1963].

³⁾ R. HUISGEN und J. SAUER, Angew. Chem. 72, 91 [1960] und dort zit. Lit.

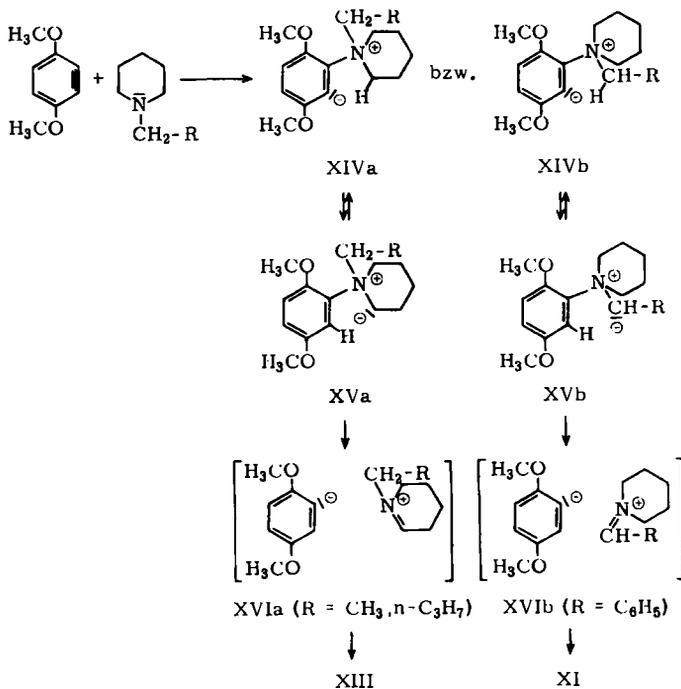
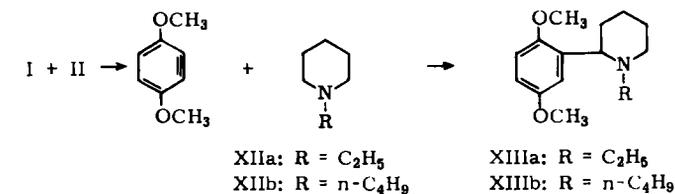
⁴⁾ Liebigs Ann. Chem. 631, 82 [1960].

⁵⁾ Chem. Ber. 92, 1999 [1959].

Die Umsetzung von I und II mit *N*-Benzyl-piperidin führte bei den von uns untersuchten Reaktionen nicht in Analogie zu I. c. 4) zum erwarteten 2-Phenyl-*N*-[2.5-dimethoxy-phenyl]-hexahydroazepin (VIII) oder zu dem durch *o*-Benzylierung entstandenen 2-Piperidino-3.6-dimethoxy-diphenylmethan (X), sondern, wie das NMR-Spektrum zeigte, durch *C*-Arylierung zu *N*-[2.5-Dimethoxy-benzhydryl]-piperidin (XI).



Auch die Umsetzung von I und II mit *N*-Äthyl-piperidin (XIIa) oder *N*-Butyl-piperidin (XIIb) ergab unter *C*-Arylierung die *N*-Alkyl-2-[2.5-dimethoxy-phenyl]-piperidine XIII:



Hinweise auf die gleichzeitige Bildung ungesättigter oder isomerer Amine konnten wir nicht finden.

Die Identität von XI und XIII a wurde durch unabhängige Synthesen bewiesen (s. Versuchsteil).

Eine mögliche Erklärung für die unerwartete Bildung C-arylierter Verbindungen bei der Umsetzung von 3,6-Dimethoxy-dehydrobenzol mit N-Alkyl-piperidinen bietet vorstehendes Reaktionsschema: Die günstige Übergangskonstellation in XIV a bzw. b erleichtert den Protonensprung, d. h. die partielle intramolekulare Um-Anionisierung⁶⁾ zu XV a bzw. b. Fragmentieren diese Ylide im Sinne des kürzlich von E. F. JENNY und J. DRUEY⁷⁾ wahrscheinlich gemachten Chemismus zu den Ionen-Paaren XVI a bzw. b, so werden diese sich in „normaler“ Reaktion zu XIII bzw. XI wiedervereinen. Dieser Chemismus steht in enger Analogie zu dem von U. SCHÖLLKOPF und W. FABIAN⁸⁾ für die Wittigsche Umlagerung metallierter Benzyläther belegten Mechanismus.

Es ist in diesem Zusammenhang bemerkenswert, daß bei der Umsetzung von I und II mit dem schwächer basischen N-Phenyl-piperidin nur neutrale Di- und Polyphenyl-derivate entstehen und das eingesetzte N-Phenyl-piperidin praktisch vollständig wieder zurückgewonnen wird.

Wir danken Herrn Professor Dr. R. TSCHESCHE und Herrn Dr. G. SNATZKE für Aufnahme und Interpretation der NMR-Spektren, Herrn H. OTT für die Durchführung zahlreicher Versuche.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

1. N-[2,5-Dimethoxy-phenyl]-piperidin (III)

a) Zu einer Suspension von *Phenylnatrium*, hergestellt aus 23 g (1 g-Atom) Natrium und 56 g (0.5 Mol) Chlorbenzol in 200 ccm Benzol²⁾, wird eine Mischung von 60 g (0.35 Mol) I und 29.8 g (0.35 Mol) *Piperidin* bei ca. 20–30° unter Kühlung getropft. Nach etwa 3 stdg. Rühren wird unter Stickstoff mit Wasser hydrolysiert, die organische Phase abgetrennt und mit verd. Salzsäure ausgeschüttelt. Der saure Anteil wird mit Natronlauge alkalisiert, mit Äther extrahiert und der Rückstand i. Vak. destilliert. Bei 104–105°/0.001 Torr gehen 23 g (30%) III als hellgelbes Öl über.

C₁₃H₁₉NO₂ (221.3) Ber. C 70.56 H 8.66 N 6.33 Gef. C 70.63 H 8.82 N 6.38

Pikrat: Schmp. 132–133° (aus Äthanol).

Hydrochlorid: Schmp. 174–175° (aus Äthanol/Äther).

b) 30.6 g (0.20 Mol) 2,5-Dimethoxy-anilin und 46 g (0.20 Mol) 1,5-Dibrom-pentan werden in 90 g N-Äthyl-piperidin 3 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Das abgeschiedene N-Äthyl-piperidin-hydrobromid wird abgesaugt und mit Äther gewaschen. Man schüttelt das Filtrat mit verd. Salzsäure aus, trennt die wäßr. Phase ab, macht mit verd. Natronlauge alkalisch, nimmt die abgeschiedene Base in Äther auf und destilliert den Rückstand der äther. Lösung i. Vak. Es werden 20 g (45%) III vom Sdp._{0.01} 103–105° erhalten, dessen IR-Spektrum mit dem nach a) hergestellten Produkt übereinstimmt.

Pikrat: Schmp. 132–133° (aus Äthanol).

Hydrochlorid: Schmp. 174–175° (aus Äthanol/Äther).

⁶⁾ A. LÜTTRINGHAUS und G. v. SÄÄF, *Liebigs Ann. Chem.* **557**, 25ff. [1945/47].

⁷⁾ *Angew. Chem.* **74**, 152 [1962]; *Angew. Chem. internat. Edit.* **1**, 155 [1962].

⁸⁾ *Liebigs Ann. Chem.* **642**, 1 [1961] und dort zit. Lit.

Die Misch-Schmp. der nach a) und b) gewonnenen Pikrate und Hydrochloride zeigen keine Depression.

2. *2-Butyl-N-[2.5-dimethoxy-phenyl]-piperidin (IV)*: Ein Gemisch von 60 g (0.35 Mol) *I* und 49.5 g (0.35 Mol) *2-Butyl-piperidin* wird wie unter 1.a) mit einer Suspension von *II* in Benzol umgesetzt. Nach der wie oben durchgeführten Aufarbeitung gehen nach einem Vorlauf von unverändertem *2-Butyl-piperidin* 35 g (36%) *IV* als fast farbloses Öl mit Sdp._{0.01} 110–112° über.

$C_{17}H_{27}NO_2$ (277.4) Ber. C 73.65 H 9.75 N 5.05 Gef. C 73.78 H 9.71 N 5.22

Das *Pikrat* schmilzt bei 108–109° (aus Äthanol).

3. *N-[2.5-Dimethoxy-phenyl]-2-benzyl-piperidin (V)*: Ein Gemisch von 60 g (0.35 Mol) *I* und 61 g (0.35 Mol) *2-Benzyl-piperidin* wird wie bei 1.a) mit einer Suspension von *II* in Benzol umgesetzt. Die Aufarbeitung mit verd. Salzsäure/Äther liefert 23.4 g (22%) hellgelbes Öl vom Sdp._{0.01} 150–153°, das nach längerem Stehenlassen kristallisiert und dann einen Schmp. von 42–43° zeigt.

$C_{20}H_{25}NO_2$ (311.4) Ber. C 77.14 H 8.09 N 4.50 Gef. C 77.70 H 8.21 N 4.73

Das *Pikrat* schmilzt nach Umkristallisieren aus viel Äthanol bei 166–167°.

4. *N-[2.5-Dimethoxy-phenyl]-hexamethylenimin (VI)*: Zu einer Suspension von *II* in Benzol wird wie unter 1.a) ein Gemisch von 60 g (0.35 Mol) *I* und 34.7 g (0.35 Mol) *Hexamethylenimin* zuge tropft und nach mehrstdg. Reaktionszeit wie oben aufgearbeitet. Man erhält 38.7 g (47%) *VI* als fast farbloses Öl vom Sdp._{0.01} 109–110°.

$C_{14}H_{21}NO_2$ (235.3) Ber. C 71.49 H 8.94 N 5.96 Gef. C 71.63 H 8.88 N 5.71

Das *Pikrat* schmilzt bei 141.5–142.5° (aus Äthanol).

5. *2-Propyl-N-[2.5-dimethoxy-phenyl]-hexahydroazepin (VII)*: 46.0 g *7-Propyl-hexahydroazepinon-(2)*⁹⁾ werden in 500 ccm Äther mit überschüss. $LiAlH_4$ durch 5stdg. Kochen reduziert. Die Aufarbeitung mit verd. Salzsäure/Äther ergibt nach der Destillation 31.3 g (73%) *2-Propyl-hexahydroazepin* vom Sdp.₇₅₀ 193–194°, dessen Hydrochlorid bei 170–171° schmilzt (aus Äthanol/Äther).

Ein Gemisch von 38.0 g (0.22 Mol) *I* und 31.3 g (0.22 Mol) *2-Propyl-hexahydroazepin* wird wie unter 1.a) mit einer Suspension von *II*, hergestellt aus 14.5 g Na und 35.4 g (0.315 Mol) Chlorbenzol, umgesetzt. Bei der Destillation erhält man nach einem Vorlauf von unverändertem sek. Amin 14.5 g (24%) *VII* vom Sdp._{0.01} 128–130°.

$C_{17}H_{27}NO_2$ (277.4) Ber. C 73.65 H 9.75 N 5.05 Gef. C 73.48 H 9.86 N 5.03

6. *N-[2.5-Dimethoxy-benzhydryl]-piperidin (XI)*

a) Zu einer Suspension von *II* in Benzol wie unter 1.a) werden 69 g (0.4 Mol) *I* im Gemisch mit 87 g (0.5 Mol) *N-Benzyl-piperidin* bei 20–35° getropft. Die Aufarbeitung wie in 1.a) ergibt nach einem Vorlauf von etwa 60 g unverändertem *N-Benzyl-piperidin* 31 g (25%) viskoses Öl vom Sdp._{0.01} 148–152°, das nach kurzer Zeit kristallisiert; nach Umlösen aus 75 ccm Methanol Ausb. 24 g *XI* vom Schmp. 86–87°.

$C_{20}H_{25}NO_2$ (311.4) Ber. C 77.14 H 8.09 N 4.50 Gef. C 77.43 H 8.35 N 4.71

NMR-Spektrum: Neben den 2 Signalen für je 3 Protonen der beiden (nicht identischen) *O*-Methylgruppen und denen der 8 Protonen an den aromatischen Ringen liegen Signale bei $\tau = 8.5$ (6 Protonen des aliph. Ringes), $\tau = 7.7$ (4 Protonen aus 2 Methylengruppen neben N, der selbst nicht an ein arom. System gebunden ist) sowie ein scharfes Singulett bei $\tau = 5.27$ für 1 H der Methingruppe im Benzhydrylamin.

Pikrat: Schmp. 169–170° (aus Äthanol).

⁹⁾ A. D. McLAREN und G. PITZL, J. Amer. chem. Soc. 67, 1625 [1945]; H. SHECHTER und J. C. KIRK, ebenda 73, 3087 [1951].

b) Zur Grignard-Verbindung aus 39.0 g 2-Brom-1.4-dimethoxy-benzol und 4.4 g Magnesium-Spänen in absol. Äther (mit Methyljodid aktiviert) werden unter Kühlung 19.0 g Benzaldehyd getropft. Nach Hydrolyse mit verd. Salzsäure wird der Rückstand der äther. Phase i. Vak. destilliert. Bei 163–165°/0.02 Torr gehen 24.5 g 2.5-Dimethoxy-benzhydrol über.

Dieses liefert durch Schütteln mit 100 ccm 65-proz. wäbr. Bromwasserstoffsäure, Verdünnen mit Wasser, Ausschütteln mit Methylenchlorid und Eindampfen 28.2 g eines hellbraunen Öls, das in 50 ccm Benzol gelöst wird. Nach Zugabe von 20 g Piperidin wird die Lösung 1 Stde. gekocht, das ausgefallene Piperidin-hydrobromid abgesaugt, das Filtrat mit Wasser gewaschen und der Rückstand i. Vak. destilliert. Bei 155–158°/0.05 Torr gehen 23 g rasch kristallisierendes Öl über. Schmp. 86–87° (aus Methanol). Misch-Schmp. mit der unter 6. a) beschriebenen Substanz: 86–87°. Die IR-Spektren beider Produkte stimmen überein.

7. *N*-Äthyl-2-[2.5-dimethoxy-phenyl]-piperidin (XIIIa)

a) Zu einer Suspension von II in Benzol, hergestellt wie unter 1. a), wird ein Gemisch von 60 g (0.35 Mol) I und 39.5 g (0.35 Mol) *N*-Äthyl-piperidin bei 25–30° getropft. Nach 3 Stdn. bei 25° kocht man noch kurz auf. Die wie üblich vorgenommene Aufarbeitung ergibt 35 g (35%) hellgelbes Öl vom Sdp._{0.05} 99–100°.

C₁₅H₂₃NO₂ (249.3) Ber. C 72.29 H 9.24 N 5.62 Gef. C 72.15 H 9.28 N 5.91

NMR-Spektrum: Die 3 Aromatenprotonen absorbieren bei $\tau = 2.9$ –3.5 und beweisen die Anwesenheit eines trisubstituierten Benzolringes. Im Bereich zwischen $\tau = 6.3$ und 7.0 liegt neben den Signalen der Methoxylgruppen das Multiplett des CH aus dem Piperidinring, zwischen $\tau = 7.1$ und 7.8 sind zwei Quartette des Methylen der Äthylgruppe deutlich zu erkennen; die Aufspaltung resultiert aus dem Vorliegen zweier Konformationen des *N*-Alkylpiperidinringes, in denen die Alkylgruppe einmal axial und einmal äquatorial zum Ring steht, und die daher jeweils bei anderem Feld zur Resonanz kommen. Die restlichen Signale der Methylengruppen des Piperidinringes treten gehäuft zwischen $\tau = 7.8$ und 8.9 auf; davon hebt sich das Triplett des CH₃ der Äthylgruppe deutlich ab¹⁰⁾.

Pikrat: Schmp. 124–125° (aus Äthanol/Äther).

Hydrochlorid: Schmp. 194–195° (aus Äthanol/Äther).

b) Zu einer Grignard-Lösung aus 51 g 2-Brom-1.4-dimethoxy-benzol und 5.7 g Magnesium-Spänen (vgl. Beispiel 6. b)) werden 24 g *N*-Äthyl-*a*-piperidin in Äther getropft. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand 3 Stdn. auf dem Dampfbad erhitzt. Anschließend nimmt man das dunkelbraune, zähe Produkt in verd. Salzsäure auf, schüttelt mit Äther durch, macht die wäbr. Phase mit Ammoniak alkalisch und extrahiert mit Äther. Der Rückstand der äther. Lösung geht bei 115–116°/0.1 Torr über, Ausb. 17 g.

Das Amin wird in Äthanol bei Gegenwart von Palladium-Mohr mit Wasserstoff unter geringem Überdruck geschüttelt, wobei die ber. Menge H₂ aufgenommen wird. Nach Entfernen des Katalysators und des Lösungsmittels geht das Produkt bei 90–92°/0.005 Torr über. Das IR-Spektrum stimmt mit der nach 7. a) hergestellten Substanz überein.

Das Pikrat schmilzt bei 123–124° (aus Äthanol). Misch-Schmp. mit dem unter 7. a) beschriebenen Pikrat 123–124°.

8. *N*-Butyl-2-[2.5-dimethoxy-phenyl]-piperidin (XIIIb): Zu einer Suspension von II in Benzol (vgl. Beispiel 1. a)) wird bei 25–35° ein Gemisch von 60 g (0.35 Mol) I und 49.5 g (0.35 Mol) *N*-Butyl-piperidin getropft. Die Aufarbeitung erfolgt analog zu 1. a). Ausb. 23 g (24%) hellgelbes Öl, Sdp._{0.01} 110–112°.

C₁₇H₂₇NO₂ (277.4) Ber. C 73.65 H 9.75 N 5.05 Gef. C 73.18 H 9.73 N 5.41

Das Pikrat schmilzt bei 106–107° (aus Äthanol/Äther).

¹⁰⁾ R. TSCHESCHE und G. SNATZKE, priv. Mitteil.