

Michael Preiss und Ian D. Spenser

## Spezifisch $^{14}\text{C}$ -markiertes 2-Allyl-piperidin

Aus dem Department of Chemistry der McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada

(Eingegangen am 1. März 1971)

Die Dehydratisierung von 3-[Piperidyl-(2)]-propanol-(1) und 1-[Piperidyl-(2)]-propanol-(2) (**1** bzw. **4**) wurde erneut untersucht. In beiden Fällen war 2-Propenyl-piperidin (**5**) das Hauptprodukt. Es wird eine eindeutige Synthese von 2-Allyl-piperidin (**3**) beschrieben, die zur Darstellung von  $[2-^{14}\text{C}]\text{-3}$  benutzt wurde.

### Specifically $^{14}\text{C}$ -Labelled 2-Allylpiperidine

The dehydration of 3-(2-piperidyl)propan-1-ol and of 1-(2-piperidyl)propan-2-ol (**1** and **4**) was reinvestigated. In each case the major product was 2-propenylpiperidine (**5**). An unequivocal synthesis of 2-allylpiperidine (**3**) is reported and the preparation of  $[2-^{14}\text{C}]\text{-3}$  is described.

Im Zuge von Untersuchungen biosynthetischer Vorstufen der Alkaloide Lycopo-din<sup>1)</sup> und Cernuin<sup>2)</sup> wurde 2-Allyl-piperidin (**3**) als Zwischenstufe vermutet. Es stellte sich daher die Aufgabe, diese Verbindung als solche darzustellen und weiterhin, ein  $^{14}\text{C}$ -markiertes Präparat aus kommerziell erhältlichen  $^{14}\text{C}$ -markierten Ausgangsverbindungen zugänglich zu machen. Verschiedentlich war bisher vergeblich versucht worden, 2-Allyl-piperidin (**3**) darzustellen; die Reaktion von *O*-Methyl-valerolactim und Allylmagnesiumbromid lieferte nicht die gewünschte Verbindung, vielmehr führte die Reaktion unter Eintritt von zwei Allylgruppen zu 2,2-Diallyl-piperidin<sup>3)</sup>. Auch durch Umsetzung von Piperidon-(2) mit Allylmagnesiumbromid konnte 2-Allyl-piperidin nicht erhalten werden<sup>3)</sup>.

Im Jahre 1909 wurde eine Verbindung beschrieben, der die Struktur des 2-Allyl-piperidins (**3**) zugeordnet wurde<sup>4)</sup>. Von diesem, bei der sauren Dehydratisierung von 3-[Piperidyl-(2)]-propanol-(1) (**1**) entstandenen angeblichen **3** wurde ein Hydrochlorid vom Schmp. 202–203° sowie ein öliges Pikrat beschrieben. Nach den heutigen Kenntnissen wäre es zu erwarten, daß unter den angewandten Bedingungen (konz. Schwefelsäure, 160°; Phosphorpentoxid, 100°) vornehmlich das  $\Delta^2$ -Olefin **5** gebildet würde und nur in untergeordnetem Maße das  $\Delta^1$ -Olefin **3**. Die Vermutung, daß es sich bei dem Reaktionsprodukt nicht um eine einheitliche Verbindung handelt, wurde

1) M. Castillo, R. N. Gupta, Y. K. Ho, D. B. MacLean und I. D. Spenser, *Canad. J. Chem.* **48**, 2911 (1970).

2) R. N. Gupta, Y. K. Ho, D. B. MacLean und I. D. Spenser, *Chem. Commun.* **1970**, 409.

3) R. Lukeš und M. Černý, *Collect. czechoslov. chem. Commun.* **26**, 2886 (1961).

4) K. Löffler und M. Flügel, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **42**, 3420 (1909).

durch gaschromatographische Analyse bestätigt. Neben dem durch Ringschluß entstandenen Piperolidin (Perhydroindolizin) (**2**)<sup>5)</sup> (10%) wurden noch zwei andere Verbindungen vorgefunden, die sich im Verhältnis 1 : 16 in insgesamt 12proz. Ausbeute gebildet hatten. Um festzustellen, ob es sich dabei um **3** und **5** handelte, war es notwendig, diese Verbindungen auf unabhängigen Wege darzustellen.

Als Ausgangsmaterial für die Synthese von **3** diente **8**, das zu **9** benzoilyliert wurde. Bei dessen Dehydrohalogenierung mit Kalium-tert.-butylat entstand neben dem gewünschten Olefin **10** noch — aufgrund des NMR-Spektrums — der tert.-Butyläther **11**. Das durch Destillation auf 1 : 9 (NMR-Spektrum) angereicherte **10** wurde zusammen mit restlichem **11** zur Entfernung der Benzoylgruppe mit Methylithium behandelt; fraktionierte Kristallisation des Gemisches der Hydrochloride von **3** und **12** lieferte das gewünschte 2-Allyl-piperidin als Hydrochlorid (**3a**) vom konstanten Schmp. 182—183°<sup>6)</sup>. Die Analyse, das NMR- und das IR-Spektrum, in dem die für eine Vinylgruppe erwarteten Schwingungen bei 927, 990 und 1860/cm auftreten, sind in Einklang mit Struktur **3**. Das auf diesem Wege gewonnene 2-Allyl-piperidin erwies sich im gaschromatographischen Vergleich als identisch mit einer der zwei aus **1** erhaltenen unbekannt basischen Verbindungen, und zwar mit jener, die zu weniger als 1% entstand. Um dieses Resultat zu untermauern und gleichzeitig den Charakter der anderen unbekannt Verbindung aufzuklären, wurde die saure Dehydratisierung des isomeren 1-[Piperidyl-(2)]-propanols-(2) (**4**)<sup>7)</sup> ebenfalls erneut untersucht. Im Gaschromatogramm des Produktgemisches wurden zwei Peaks mit den gleichen Retentionszeiten und im gleichen Verhältnis (1 : 16) gefunden (abgesehen vom Piperolidin-Peak) wie im Falle der Dehydratisierung von **1**. Durch Optimierung der Reaktionsbedingungen konnte aus **4** eine Verbindung in 53proz. Ausbeute isoliert werden, die sich gaschromatographisch als identisch mit der zweiten unbekannt Verbindung erwies, und deren Hydrochlorid bei 198—202° schmolz. Aus dem NMR-Spektrum, das eine zum Dublett aufgespaltene Methylgruppe sowie die im Bereich der olefinischen Protonen erwarteten Absorptionen aufweist, geht hervor, daß dem Reaktionsprodukt die Struktur des 2-Propenyl-piperidins (**5**) zuzuordnen ist. Die im IR-Spektrum auftretende Absorption bei 960/cm erlaubt die Aussage, daß es sich um die *trans*-Form von **5** handelt.

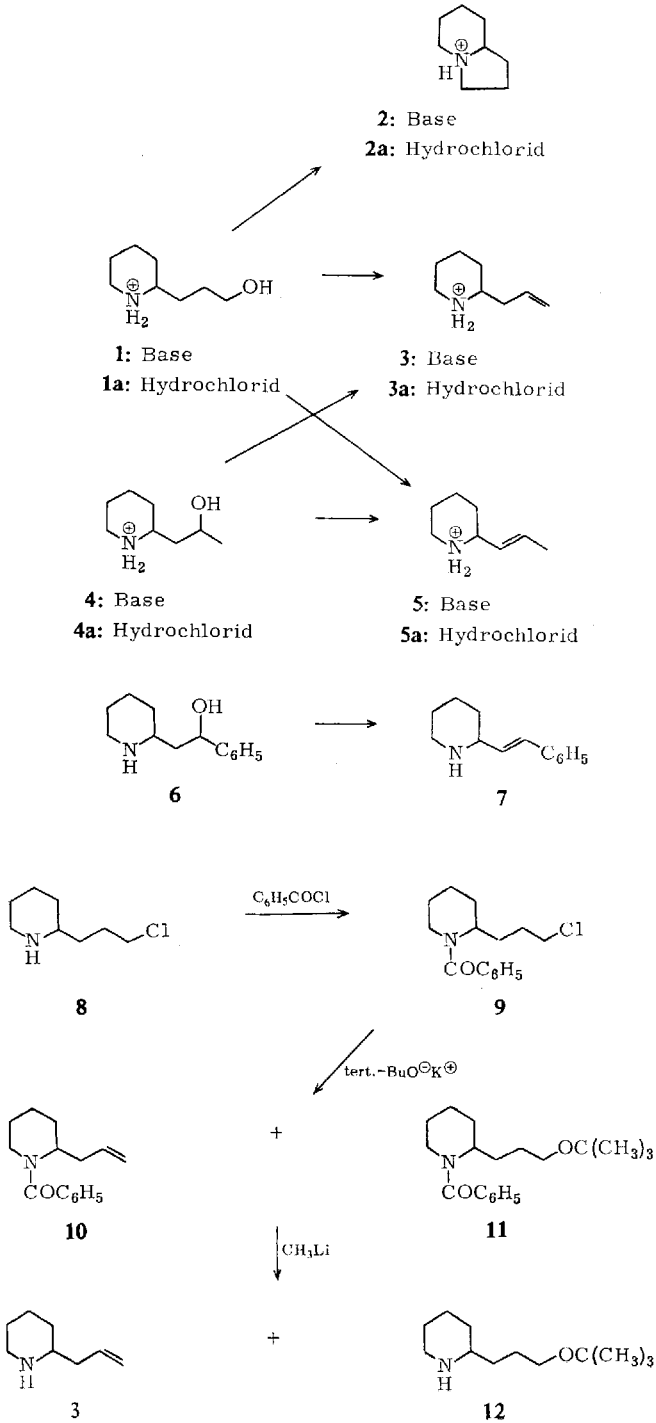
In analoger Reaktion wurde aus Norsedamin (**6**) *trans*-2-Styryl-piperidin (**7**) gewonnen, was sowohl aus der IR-Absorption bei 968/977/cm als auch aus der Kopplungskonstante  $J = 15.7$  Hz der olefinischen Protonen ersichtlich ist.

Aufgrund dieser Untersuchungen muß man den von Löffler et al.<sup>4,7)</sup> beschriebenen Substanzen berichtigte Strukturen zuerteilen. Obwohl bei der Dehydratisierung von **1** das 2-Allyl-piperidin — wenn auch in sehr geringer Menge — entstanden ist, handelt es sich aber bei dem

<sup>5)</sup> Identisch mit Piperolidin (**2**), gewonnen durch intramolekularen Ringschluß von 1-Chlor-3-[piperidyl-(2)]-propan (**8**).

<sup>6)</sup> Das Pikrat von **3** schmilzt bei 86°, verfestigt sich bei langsamem Erhitzen zwischen 89 und 91° wieder und schmilzt erneut bei 94—96°; einmal aufgeschmolzene Proben zeigen nur den Schmp. 94—96°. Während die durch Umkristallisation erhaltenen Kristalle keinerlei Reflexionen im polarisierten Licht haben, dreht die geschmolzene und wieder kristallisierte Substanz die Polarisationsebene stark. Es kann daraus der Schluß gezogen werden, daß lediglich die Umwandlung in eine stabilere Kristallform stattfindet.

<sup>7)</sup> K. Löffler und G. Friedrich, Ber. dtsh. chem. Ges. **42**, 107 (1909).



„ $\alpha$ -Piperidyl-3-propen“<sup>4)</sup> nicht um **3**, sondern um **5**. Da die Dehydratisierung von **4** die gleiche Produktzusammensetzung der olefinischen Basen **3** und **5** lieferte wie die Dehydratisierung von **1**, dürfte die „ $\alpha$ -Allylpiperidin“<sup>7)</sup> genannte Base wiederum mit **5** und das „iso- $\alpha$ -Allylpiperidin“ mit **3** identisch sein (siehe Tab. 1).

Tab. 1. Reaktionsprodukte der Dehydratisierung von **1** und **4**

Produkte <sup>a)</sup>	Ausgangsmaterial <sup>a)</sup>			
	(±)-3-[Piperidyl-(2)]-propanol-(1) ( <b>1</b> )		(±)- und (±)-allo-1-[Piperidyl-(2)]-propanol-(2) ( <b>4</b> )	
	Diese Untersuchung	Löffler und Flügel <sup>4)</sup>	Diese Untersuchung	Löffler und Friedrich <sup>7)</sup>
(±)-Piperolidin ( <b>2</b> ) (andere Bezeichnungen: $\delta$ -Conicein <sup>19)</sup> , Perhydroindolizin, Octahydropyrrocolin) Pikrat (Schmp.)	229–231° (Zers.)	225–226°	—	—
(±)-2-Propenyl-piperidin ( <b>5</b> ) (andere Bezeichnung: $\epsilon$ -Form: $\beta$ -Conicein) Hydrochlorid (Schmp.) Pikrat (Schmp.)	198–202° 115–117°	202–203° ölig	b) 198–202° 115–117°	„ $\alpha$ -Allylpiperidin“ 206–207° 113–114.5°
(±)-2-Allyl-piperidin ( <b>3</b> ) (andere Bezeichnung: $\alpha$ -Conicein <sup>19)</sup> ) Hydrochlorid (Schmp.) Pikrat (Schmp.)	b) 182–183° 94–96°	—	b) 182–183° 94–96°	„iso- $\alpha$ -Allylpiperidin“ 186–187° ölig

a) Trennungen in optische Antipoden wurden nicht durchgeführt; alle Schmelzpunkte beziehen sich auf die Racemate.

b) Gaschromatographisch nachgewiesen.

Die aufgeführten Reaktionen sind jedoch zur Gewinnung von radioaktiv markiertem 2-Allyl-piperidin wenig geeignet. Als Ausgangsmaterial für einen neuen Syntheseweg bot sich  $\Delta^1$ -Piperidein (**14**) an, das, wahlweise in 2- oder 6-Stellung markiert, leicht aus dem entsprechend markierten Lysin (**13**) durch Oxydation mit *N*-Brom-succinimid in wäßrigem Medium erhältlich ist<sup>8)</sup>. Gelänge es nun, **14** mit Allylmagnesiumhalogenid oder Allyllithium zu **3** umzusetzen, wäre ein Zugang zu der ringmarkierten Verbindung gefunden. In basischer Lösung trimerisiert sich das freigesetzte Piperidein sofort, größtenteils (abhängig vom pH) zu Tripiperidein (**15**)<sup>9)</sup>, das nicht mehr die gewünschte Reaktion eingeht. Ist die Base jedoch ausreichend nucleophil, so wird aus dem  $\Delta^1$ -Piperidein das 2-substituierte Piperidin gebildet, wie Böhme et al.<sup>10)</sup> am Beispiel des Phenyllithiums zeigten.

Die in Tab. 2 (Versuchsteil) aufgeführten 2-Alkyl-piperidine wurden aus  $\Delta^1$ -Piperidein (**14**) und dem entsprechenden metallorganischen Reagens in heterogener Reaktion gewonnen<sup>11,12)</sup>; sie stimmen in Schmp., Misch-Schmp. und IR-Spektrum mit authentischem Material überein. Die Umsetzung mit *n*-Propyllithium eröffnet einen neuen Zugang zu Coniin. Etwas bessere Ausbeuten in der Synthese von 2-Methyl-piperidin wurden erzielt, vermutlich aufgrund verschiedener Oberflächeneigenschaften der jeweiligen Kristalle, wenn anstelle von  $\Delta^1$ -Piperidein die Pseudobase **16** oder die Ätherbase **17** eingesetzt wurden.

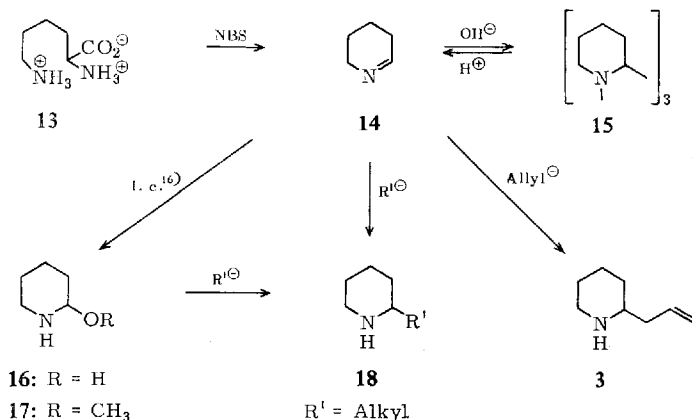
8) R. N. Gupta und I. D. Spenser, *Canad. J. Chem.* **47**, 445 (1969).

9) C. Schöpf, A. Komzak, F. Braun und E. Jacobi, *Liebigs Ann. Chem.* **559**, 1 (1948).

10) H. Böhme, H. Ellenberg, O. E. Herboth und W. Lehnert, *Chem. Ber.* **92**, 1608 (1959).

11) Für diese Experimente wurde aus Tripiperidein (**15**) hergestelltes Piperidein<sup>9)</sup> verwendet.

12) Die Ausbeuten wurden mit Ausnahme des 2-Allyl-piperidins nicht optimiert.



Ausgehend von DL-[2- $^{14}\text{C}$ ]Lysin ([2- $^{14}\text{C}$ ]-13) erhielt man durch Umsetzung des oxydativ gebildeten [2- $^{14}\text{C}$ ]- $\Delta^1$ -Piperideins ([2- $^{14}\text{C}$ ]-14) mit Allylmagnesiumchlorid in 8proz. radiochemischer Ausbeute 2-Allyl-[2- $^{14}\text{C}$ ]piperidin ([2- $^{14}\text{C}$ ]-3) neben einer geringen Menge einer nicht näher untersuchten zweiten radioaktiven Verbindung, die durch Umkristallisieren entfernt werden konnte. Das auf diese Weise dargestellte 2-Allyl-[2- $^{14}\text{C}$ ]piperidin erwies sich im Dünnschichtchromatogramm als radiochemisch einheitlich.

Für die finanzielle Unterstützung danken wir dem *National Research Council of Canada*.

### Beschreibung der Versuche

$^1\text{H}$ -NMR-Spektren: Varian A 60, Tetramethylsilan (TMS) innerer Standard; Analysen: Galbraith Laboratories, Knoxville, Tennessee; Schmelzpunkte: Gerät der Firma Gallenkamp, London, nicht korrigiert; Gaschromatographie: 4% KOH + 5% Carbowax auf Chromosorb W,  $180 \times 0.55$  cm, stainless steel; Säulentemp.  $50^\circ$ , Injektortemp.  $135^\circ$ , Trägergas Helium, Strömungsgeschwindigkeit 35 cm/Min. Die für die Gaschromatographie benötigten freien Basen wurden aus ihren Hydrochloriden mit verdünnter Lauge freigesetzt, in Äther aufgenommen, die Lösungen über Natriumsulfat getrocknet und direkt verwendet.

*Dehydratisierung von 3-[Piperidyl-(2)]-propanol-(1) (1):*  $1^{13}$  wurde nach Löffler und Flügel<sup>14)</sup> umgesetzt; sowohl die Reaktion mit Phosphorpentoxid als auch die mit Schwefelsäure ergab, wie aus dem Gaschromatogramm ersichtlich war, die gleichen Produkte. Mit Phosphorpentoxid wurden die folgenden Produkte erhalten: 943 mg (9.6%) Piperolidin (2) als Pikrat, das sich ab  $220^\circ$  bräunlich färbte und bei  $229\text{--}231^\circ$  unter Zers. schmolz (Lit.:  $225\text{--}226^\circ$ <sup>4)</sup>,  $232^\circ$  unter Zers.<sup>14)</sup>); 520 mg (11.6%) Gemisch von 3 und 5 (als Hydrochloride) im Verhältnis 1:16 (gaschromatographisch bestimmt); Schmp. des Gemisches der Hydrochloride  $145\text{--}185^\circ$ . Durch Lösen in wenig warmem Äthanol und Ausfällen mit Äther wurden 410 mg Hydrochlorid 5a vom Schmp.  $195\text{--}200^\circ$  gewonnen.

*Piperolidin-hydrochlorid (2a):* Die Lösung von 99 mg (0.5 mMol) 1-Chlor-3-[piperidyl-(2)]-propan-hydrochlorid (8·HCl)<sup>15)</sup> in 5 ccm Wasser wurde mit verd. Natronlauge bis zur alka-

<sup>13)</sup> R. R. Burtner und J. M. Brown, J. Amer. chem. Soc. **69**, 630 (1947).

<sup>14)</sup> M. G. J. Beets und J. P. Wibaut, Recueil Trav. chim. Pays-Bas **60**, 905 (1941).

<sup>15)</sup> T. R. Norton, R. A. Seibert, A. A. Benson und F. W. Bergstrom, J. Amer. chem. Soc. **68**, 1572 (1946).

lischen Reaktion versetzt und dreimal mit je 5 ccm Äther ausgeschüttelt. Die Ätherphasen wurden 2 Std. über Natriumsulfat getrocknet, dekantiert und über Nacht bei Raumtemp. in einer HCl-Atmosphäre stehengelassen; das ausgefallene *Hydrochlorid* **2a** (68 mg, 77%) wurde abfiltriert und über Phosphorpentoxid im Exsiccator aufbewahrt<sup>4</sup>. Schmp. des *Pikrats* 230–232° (Zers.). (Lit.<sup>4</sup>): 226°).

*1-Chlor-3-[1-benzoyl-piperidyl-(2)]-propan (9)* (s. l. c.<sup>15</sup>): Zu einer Lösung von 4.58 g (32.6 mMol) *Benzoylchlorid* in 5 ccm absol. *Pyridin* wurde unter Umschwenken portionsweise eine Suspension von 6.28 g (31.9 mMol) **8**·HCl<sup>15</sup> in 20 ccm absol. *Pyridin* gegeben, wobei unter gelinder Erwärmung und Dunkelfärbung eine klare Lösung entstand, die sich nach ca. 10 Min. durch ausfallendes *Pyridinhydrochlorid* trübte. Nach 60 Std. Stehenlassen bei Raumtemp. wurde unter Rühren in eine Mischung von 500 ccm 2*n* HCl und Eis (1:1) gegossen und viermal mit je 30 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel abgezogen, wobei **9** (7.20 g, 85%) als bräunliches Öl zurückblieb, das ohne weitere Reinigung für die nächste Reaktion verwendet wurde. Für das NMR- und IR-Spektrum wurde eine Probe destilliert (135–138°/0.005 Torr).

NMR (CCl<sub>4</sub>):  $\delta$  = 7.28 s (5H). — IR (Film): 1635/cm.

*Dehydrohalogenierung von 9*: Eine Lösung von 5.32 g (20.0 mMol) **9** in 3 ccm absol. Benzol wurde unter Stickstoff zu einer stark gerührten und siedenden Lösung von 4.10 g (36.8 mMol) *Kalium-tert.-butylat* in 20 ccm absol. *tert.-Butylalkohol* getropft. Nach 5stdg. Rückflusssieden wurde mit verd. *Salzsäure* angesäuert und viermal mit je 50 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat und Calciumchlorid getrocknet, abgezogen und das dunkle Öl bei 0.005 Torr fraktioniert. In der Fraktion von 118–130° (3.15 g) waren **10** und **11** nach dem NMR-Spektrum im Verhältnis 9:1 vorhanden; die Fraktion von 130–140° (0.57 g), die zum größten Teil (NMR-Spektrum) aus **11** bestand, wurde nicht näher untersucht.

NMR (CCl<sub>4</sub>):  $\delta$  = 7.27 s (5H); 1.11 s (9H); 4.8–6.1 m (3H).

IR (Film): 1630/cm.

*Abspaltung der Benzoylgruppe von 10 und 11*: Zu einer Lösung von 430 mg des 9:1-Gemisches von **10** und **11** in 2 ccm absol. Benzol unter Stickstoff wurden unter Rühren mittels einer Injektionsspritze 1.75 ccm einer 2.29 *m* Äther-Lösung von *Methylithium* gegeben, wobei sich das Reaktionsgemisch geringfügig erwärmte. Es wurde 30 Min. bei Raumtemp. gerührt, mit 10 ccm Wasser zersetzt, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase zweimal mit je 6 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 10 ccm verd. *Salzsäure* angesäuert, ausgeschüttelt und anschließend noch zweimal mit je 10 ccm Wasser gewaschen. Die sauren wäßrigen Phasen wurden zur Trockne gebracht und über Phosphorpentoxid getrocknet. Man erhielt 288 mg farblose Kristalle vom Schmp. 170–174°. Diese wurden in wenig warmem Äthanol mit absol. Äther bis zur beginnenden Trübung versetzt und über Nacht bei –6° aufbewahrt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit absol. Äther mehrmals gewaschen und bei 140°/0.002 Torr sublimiert. Man erhielt 252 mg *2-Allyl-piperidin-hydrochlorid* (**3a**) vom Schmp. 182–183°, was, ohne Berücksichtigung des im Ausgangsmaterial vorhandenen **11**, einer Ausb. von 80% entspricht.

NMR der Base (CCl<sub>4</sub>):  $\delta$  = 4.8–6.1 m (3H) (olefinische Protonen).

IR des Hydrochlorids (KBr): 927 s, 990 s, 1580 s, 1640 m, 1860/cm m.

C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>N]Cl (161.7) Ber. C 59.41 H 9.97 N 8.70 Gef. C 59.27 H 10.08 N 8.59

*Pikrat*: Die Lösung von 394 mg (2.44 mMol) *Hydrochlorid* **3a** in 20 ccm Wasser wurde mit verd. *Natronlauge* versetzt und dreimal mit je 7 ccm Äther ausgeschüttelt. Der Ätherauszug wurde über Natriumsulfat getrocknet und danach eine Lösung von 540 mg (2.36 mMol)

*Pikrinsäure* in 100 ccm warmem Äthanol zugefügt. Die Lösungsmittel wurden abgezogen und die Lösung des öligen Rückstandes in wenig warmem Methylenchlorid bis zur beginnenden Trübung mit absol. Äther versetzt. Nach 60 Stdn. Stehenlassen bei  $+6^\circ$  wurden die Kristalle abgesaugt und mit absol. Äther gewaschen. Man erhielt 540 mg (63%) *2-Allyl-piperidin-pikrat* vom Schmp.  $86^\circ$  bzw.  $94-96^\circ$ <sup>6)</sup>.

$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}[\text{C}_6\text{H}_2\text{N}_3\text{O}_7]$  (354.3) Ber. C 47.46 H 5.12 N 15.81 Gef. C 47.76 H 5.11 N 15.76

*Dehydratisierung der Mischung von ( $\pm$ )- und ( $\pm$ )-allo-1-[Piperidyl-(2)]-propanol-(2) (4)*: Die Dehydratisierung von **4**<sup>13)</sup> wurde nach *Löffler* und *Friedrich*<sup>7)</sup> ausgeführt und die Ätherlösung des Basengemisches gaschromatographisch analysiert. Auf eine Ausbeutebestimmung wurde verzichtet.

*Verbesserte Darstellung von 2-Propenyl-piperidin (5)*: 500 mg (3.5 mMol) der durch Reduktion der entsprechenden Pyridin-Verbindung<sup>13)</sup> analog **1** erhaltenen Base **4** wurden in 1.0 ccm Wasser tropfenweise mit 2.2 ccm konz. *Schwefelsäure* versetzt und die Lösung 7 Stdn. auf  $95$  bis  $105^\circ$  gehalten. Nach dem Abkühlen wurde unter Rühren und Eiskühlung 30proz. *Natronlauge* bis zur alkalischen Reaktion zugetropft, mit 10 ccm Äther und anschließend dreimal mit je 15 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Kaliumcarbonat wurde ätherische *Salzsäure* zugefügt, abgezogen und der Rückstand bei  $120-125^\circ/0.005$  Torr sublimiert, wobei 230 mg (53%) *Hydrochlorid (5a)* vom Schmp.  $188-191^\circ$  übergangen. Nach Umfällen aus wenig warmem Äthanol mit Äther Schmp.  $198-202^\circ$ . Schmp. des *Pikrats*:  $115-117^\circ$  (Lit.<sup>7)</sup>;  $113-114.5^\circ$ ).

NMR der Base ( $\text{CCl}_4$ ): m, zentriert bei  $\delta = 5.4$  (2H); 1.65 d (3H).

IR des Hydrochlorids (KBr): 960 s, 1585/cm s.

$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}[\text{Cl}]$  (161.7) Ber. C 59.41 H 9.97 N 8.70 Gef. C 59.35 H 9.92 N 8.62

Der Sublimationsrückstand bestand, wie aus dem Dünnschichtchromatogramm ersichtlich ist ( $\text{SiO}_2$ ;  $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$  35:14:1), aus unverändertem Ausgangsmaterial, das erneut eingesetzt werden kann.

*trans-2-Styryl-piperidin (7)*: 1.03 g (5.11 mMol) *Norsedamin*<sup>16)</sup> (**6**) wurden in einem Gemisch aus 3 ccm konz. *Schwefelsäure* und 14 ccm Wasser 5.5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt ( $118^\circ$ ). Nach dem Abkühlen wurde unter Rühren und Eiskühlung 30proz. *Natronlauge* bis zur alkalischen Reaktion zugetropft und dreimal mit je 15 ccm Äther ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Abziehen des Äthers blieben gelblich-weiße Kristalle zurück, die bei  $80^\circ/0.003$  Torr sublimiert wurden. 895 mg (96%) vom Schmp.  $78-81^\circ$ .

NMR ( $\text{CCl}_4$ ): m, zentriert bei  $\delta = 6.75$  (5H); 6.02 d ( $J = 6$  Hz) (1H); 5.60 d ( $J = 6$  Hz), nochmals aufgespalten mit  $J = 15.7$  Hz.

IR (KBr): 968 und 977 s, 1600/cm m.

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}$  (187.3) Ber. C 83.38 H 9.15 N 7.48 Gef. C 83.53 H 9.23 N 7.32

*Darstellung von 2-Alkyl-piperidinen*: Zu einer Suspension von einem Äquivalent  $\Delta^1$ -*Piperidin-hydrochlorid*<sup>9)</sup> (**14**·HCl) bzw. **16**·HCl<sup>17)</sup> oder **17**·HCl<sup>17)</sup> in 20 ccm absol. Äther wurden unter Stickstoff, Rühren und Eisbadkühlung mittels einer Injektionsspritze 3 Äquiv. des *metallorganischen Reagens* gegeben. Danach wurde 6 Stdn. bei  $30^\circ$  gerührt und unter Eiskühlung soviel Wasser zugefügt, bis zwei klare Phasen entstanden waren (die Grignard-Verbindungen wurden mit 10 ccm 30proz. *Natronlauge* zersetzt). Die Ätherphase wurde abgetrennt und die wäßrige Phase dreimal mit je 15 ccm Äther ausgeschüttelt. Nach Trocknen

<sup>16)</sup> R. Lukeš, K. Bláha und J. Kovař, Chem. Listy **51**, 927 (1957).

<sup>17)</sup> C. Schöpf, H. Koop und G. Werner, Chem. Ber. **93**, 2457 (1960).

über Natriumsulfat wurde der Äther über eine kleine Kolonne abdestilliert, der Rückstand nach Zugabe von 50–100 mg festem Kaliumhydroxid im Wasserstrahlvak. bei 80–120° in eine mit Aceton/Trockeneis gekühlte Vorlage, in der sich 5 ccm 20proz. *Salzsäure* befanden, destilliert. Das Wasser wurde abgezogen und der kristalline, farblose Rückstand mit wenig warmem Äthanol aufgenommen; durch Zusetzen von absol. Äther wurden die Hydrochloride ausgefällt.

Die auf diese Weise dargestellten *2-Alkyl-piperidin-hydrochloride* (Tab. 2) stimmen in Schmelzpunkt und IR-Spektrum mit authentischem Material<sup>18)</sup> überein; die Misch-Schmelzpunkte ergaben keine Depression.

Tab. 2. Ausbeuten<sup>12)</sup> (%) von 2-Alkyl- und 2-Aryl-piperidinen (als Hydrochloride, **18**·HCl) bei der Reaktion von  $\Delta^1$ -Piperidin-hydrochlorid (**14**·HCl) mit metallorganischen Verbindungen

Metallorganische Verbindung	Produkt	Ausbeuten der Produkte	%
Allyllithium	2-Allyl-piperidin ( <b>3a</b> )		10–12
Allylmagnesiumchlorid	2-Allyl-piperidin ( <b>3a</b> )		8–10
Methylolithium	2-Methyl-piperidin ( <b>18</b> ·HCl, R' = CH <sub>3</sub> )		28
mit 2-Hydroxy-piperidin-hydrochlorid ( <b>16</b> ·HCl)			39
mit 2-Methoxy-piperidin-hydrochlorid ( <b>17</b> ·HCl)			33
Äthylmagnesiumbromid	2-Äthyl-piperidin ( <b>18</b> ·HCl, R' = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )		< 1
n-Propyllithium	Coniin ( <b>18</b> ·HCl, R' = C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> )		25
n-Butyllithium	2-Butyl-piperidin ( <b>18</b> ·HCl, R' = C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> )		42
Phenyllithium	2-Phenyl-piperidin ( <b>18</b> ·HCl, R' = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )		49

*2-Allyl-[2-<sup>14</sup>C]piperidin* ([2-<sup>14</sup>C]-**3**): Eine Lösung von 111 mg *DL-Lysin-monohydrochlorid* in 17 ccm Wasser wurde mit einer Lösung von 72 mg *DL-[2-<sup>14</sup>C]Lysin-monohydrochlorid* (0.5 mCi, 1.27 mCi/mMol, Tracerlab) gemischt. 535 mg (3 mMol) *N-Brom-succinimid* wurden hinzugefügt und die Lösung im Rotationsverdampfer bei 52–54° soweit wie möglich eingengt. Der viskose Rückstand wurde mit 5 ccm 30proz. *Natronlauge* versetzt und viermal mit je 7 ccm Äther ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Natriumsulfat wurde der Äther abgezogen, der Rückstand mit 20 ccm absol. Äther wieder aufgenommen und 270 mg Celite sowie 6 ccm 25proz. ätherische *Salzsäure* zugesetzt. Der Äther wurde abgezogen und der Rückstand bei Raumtemp. bei 0.003 Torr 1.5 Stdn. getrocknet. Dann wurden 10 ccm absol. Äther und anschließend unter Stickstoff und Rühren mit einer Injektionspritze 2.0 ccm einer 3 m Lösung von *Allylmagnesiumchlorid* in Tetrahydrofuran zugefügt. Nach 1.5stdg. Rückflußkochen wurde unter Eiskühlung mit 6 ccm 15proz. *Natronlauge* zersetzt, die Ätherphase abgetrennt und die wäßrige Suspension viermal mit je 7 ccm Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherauszüge wurden nach Zusatz von 150 mg festem Kaliumhydroxid mit flüssigem Stickstoff eingefroren und bei Raumtemp. und 0.005 Torr im geschlossenen System während des Auftauens destilliert. Zuletzt wurde der Destillationskolben 50 Min. auf 90° gehalten, anschließend wurden durch das Destillationsrohr (unter gleichzeitiger Spülung desselben) zuerst 5 ccm Äther, dann 5 ccm 20proz. *Salzsäure* gegeben. Die wäßrige Phase

<sup>18)</sup> 2-Methyl-, 2-Äthyl- und 2-Propyl-piperidin wurden von der Firma Aldrich bezogen, 2-Butyl-piperidin durch Reduktion von 2-Butyl-pyridin hergestellt.

<sup>19)</sup> G. Fodor und G. A. Cooke, *Tetrahedron* [London] Suppl. Nr. 8, 113 (1966).



wurde abgetrennt, die Ätherphase noch zweimal mit je 5 ccm verd. *Salzsäure* ausgeschüttelt. Nach Abziehen des Wassers wurde bei  $110-135^{\circ}/0.005$  Torr sublimiert und die Lösung des farblosen, kristallinen Sublimats in wenig absol. Methanol mit absol. Äther bis zur beginnenden Trübung versetzt. Nach 15stdg. Stehenlassen wurde abgesaugt und mit absol. Äther gewaschen. Man erhielt 13 mg radiochemisch einheitliches (Dünnschichtchromatogramm,  $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$  35:14:1,  $R_F$  0.44, anschließend vermessen mit einem Gerät der Firma Packard, Radiochromatoscanner, Modell 7201) 2-Allyl-[2- $^{14}\text{C}$ ]piperidinhydrochlorid ([2- $^{14}\text{C}$ ]-3a) (39  $\mu\text{Ci}$ , 0.5 mCi/mMol), entsprechend einer radiochemischen Ausb. von 8%. Eine vor dem Umkristallisieren vorhandene unbekannte radioaktive Verbindung (Dünnschichtchromatogramm wie oben,  $R_F$  0.65) konnte nicht mehr nachgewiesen werden.

[72/71]