

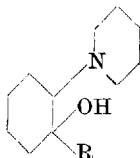
Aminoalkohole. XX¹⁾**Darstellung 1-substituierter 2-Piperidino-cyclohexanole-1**

VON G. DREFAHL, G. HEUBLEIN und S. LOCHNER

Inhaltsübersicht

Es wird über die Darstellung einer größeren Zahl von 1-substituierten cis- und trans-2-Piperidino-cyclohexanolen-1 berichtet.

Zur Durchführung stereochemischer Untersuchungen am 1,2-disubstituierten Cyclohexansystem wurden eine Reihe cis- und trans-2-Piperidino-



cyclohexanole-1 des folgenden Bautyps dargestellt:

Tab. 1 enthält eine Übersicht der im nebenstehenden Formelbild mit R bezeichneten Substituenten der Piperidino-cyclohexanole. Mit Ausnahme des trans-1-p-Biphenyl-2-piperidino-cyclohexanol-1 konnten von allen Verbindungen cis- und trans-Form dargestellt werden.

Aus der hier beschriebenen Verbindungsklasse waren bisher nur die beiden sekundären trans- und cis-2-Piperidino-cyclohexanole-1 mit R = H dargestellt worden²⁾³⁾.

Von MOUSSERON u. Mitarbb.⁴⁾ wird auch über ein 1-Phenyl-Derivat berichtet, das aber wegen seiner außerordentlichen Zersetzlichkeit nicht analytisch rein erhalten werden konnte. Eine Konfigurationszuordnung erfolgte nicht. Wie sich im Laufe unserer Untersuchungen herausstellte, handelte es












¹⁾ XIX. Mitteilung: G. DREFAHL u. H.-H. HÖRHOLO, Chem. Ber. **97**, 159 (1964).

²⁾ T. S. KUSSNER, Ukrain. chem. J. **7**, (wiss. Teil) 179 (1932).

³⁾ M. MOUSSERON, J. JULLEN u. Y. JOLCHIN, Bull. Soc. chim. France (5), 757 (1952).

⁴⁾ F. WINTERITZ, M. MOUSSERON u. M. CANET, Bull. Soc. chim. France (5), 452 (1951).

Tabelle 1
Substituenten

I: R = -H	XIII: R = 
II: R = -CH ₃	XIV: R = -CH ₂ - 
III: R = -C ₂ H ₅	XV: R = -CH ₂ -CH ₂ - 
IV: R = -C ₃ H ₇	XVI: R = -  -CH ₃
V: R = -C ₄ H ₉	XVII: R = -  -CH(CH ₃) ₂
VI: R = -C ₅ H ₁₁	XVIII: R = -  - 
VII: R = -i-C ₃ H ₇	XIX: R = - 
VIII: R = -i-C ₄ H ₉	
IX: R = -i-C ₅ H ₁₁	XX: R = - 
X: R = -tert-C ₄ H ₉	
XI: R = - 	
XII: R = - 	

sich bei der beschriebenen Substanz um ein stark verunreinigtes cis-1-Phenyl-2-piperidino-cyclohexanol-1.

• Zur Darstellung der 1-substituierten cis- und trans-2-Piperidino-cyclohexanole-1 wurden die folgenden Synthesewege gewählt:

cis-Verbindungen: Das durch Chlorierung erhaltene 2-Chlor-cyclohexanon wurde mit Piperidin zum 2-Piperidino-cyclohexanon umgesetzt. Nach der Reaktion des Aminoketons mit der jeweiligen metallorganischen Verbindung (RMgX bzw. RLi) fielen die cis-1-R-2-Piperidino-cyclohexanole-1 an.

trans-Verbindungen: Die durch Grignardierung oder Reaktion von lithiumorganischen Verbindungen mit Cyclohexanon erhaltenen tertiären Alkohole wurden zu den entsprechenden Olefinen dehydratisiert und diese in die Epoxide überführt. Die so dargestellten 1-substituierten 1,2-Epoxy-cyclohexane ergaben nach der aminolytischen Spaltung mit Piperidin die trans-Aminoalkohole.

Zur Synthese der cis-Aminoalkohole diente als Ausgangsprodukt das 2-Piperidino-cyclohexanon. Durch Abänderung der Reaktionsbedingungen³⁾

konnten wir die Substanz in 40proz. Ausbeute erhalten. Die 1-substituierten *cis*-2-Piperidino-cyclohexanole-1 wurden durch Umsatz des 2-Piperidino-cyclohexanons mit der entsprechenden metallorganischen Verbindung unter Argon bei langsamem Reaktionsverlauf hergestellt.

Die zur Herstellung der *trans*-Aminoalkohole erforderlichen 1-substituierten Cyclohexene sind durch Dehydratisierung der entsprechenden tertiären Alkohole recht gut zugänglich. Von den benötigten Olefinen waren einige nur unvollständig oder gar nicht beschrieben. So konnten die Verfahren zur Darstellung des 1-Isobutyl-, 1-Cyclopentyl- und 1-*p*-Biphenyl-cyclohexen-1 verbessert und das 1-*p*-Cumyl-cyclohexen-1 neu dargestellt werden.

Auch bei den 1-substituierten 1,2-Epoxy-cyclohexanen war ein großer Teil der Verbindungen bisher nicht bekannt, wie das 1-*n*-Amyl-, 1-Isobutyl-, 1-Isoamyl-, 1-Cyclopentyl-, 1-*p*-Tolyl-, 1-*p*-Cumyl- und das 1- α -Naphthyl-1,2-epoxy-cyclohexan. Bei dem 1-*tert*-Butyl-1,2-epoxy-cyclohexan waren die Versuche zur Darstellung mißlungen⁵⁾. Die Synthese dieser Verbindungen sowie die Überführung der 1-*R*-Cyclohexene-1 mit *p*-substituierten aromatischen Resten in die entsprechenden Epoxide bereitete erhebliche präparative Schwierigkeiten, so daß in einigen Fällen die *trans*-Aminoalkohole nur in Ausbeuten unter 4% erhalten wurden. Die Darstellung des 1-*p*-Biphenyl-1,2-epoxy-cyclohexans gelang dagegen nicht. Die anfallenden Reaktionsprodukte bestanden stets aus einem Gemisch verschiedenartiger Substanzen, in dem Kohlenwasserstoff-, Keton- und Diol-Verbindungen nachgewiesen werden konnten. Die Herstellung des 1-*o*-Tolyl-1,2-epoxy-cyclohexans, das ebenfalls nicht bekannt war, wurde von DAVIES u. Mitarb.⁶⁾ veröffentlicht, während unsere Untersuchungen im Gange waren. Das Epoxid des 1-Cyclohexyl-cyclohexens-1 wurde schon von BÖESEKEN als Zwischenprodukt bei der Darstellung des entsprechenden Diols erwähnt⁷⁾, jedoch wenig charakterisiert.

Am geeignetsten zur Darstellung der 1-substituierten 1,2-Epoxy-cyclohexane erwies sich die Methode der Epoxidierung von Olefinen mit Monoperphthalsäure. Trotz verschiedener Reaktionsbedingungen war es nicht immer möglich, die gewünschten Epoxide in guter Ausbeute zu erhalten. Neben- und Folgereaktionen, in deren Verlauf vorwiegend Ketone und Diole entstehen, wie die Untersuchungen von FILLER, CAMARA und NAQVI⁵⁾ zeigen, führen zu einer erheblichen Ausbeuteverminderung. Diese Schwierigkeiten machten sich besonders bei der Darstellung des 1-*tert*. Butyl-, 1-*p*-Tolyl- und 1-*p*-Cumyl-1,2-epoxy-cyclohexans bemerkbar. Daher wurde versucht, diese Epoxide über die entsprechenden Bromhydrine zu syntheti-

5) R. FILLER, B. R. CAMARA u. NAQVI, J. Amer. chem. Soc. **81**, 658 (1959).

6) M. T. DAVIES u. Mitarb., Tetrahedron **18**, 751 (1962).

7) J. BÖESEKEN, Ber. dtsch. chem. Ges. **56**, 2409 (1923).

sieren. Es zeigte sich jedoch, daß die Methode nur bei den niederen aliphatisch-substituierten Olefinen zu befriedigenden Ausbeuten führt; das 1-n-Amyl- und das 1-Isobutyl-1,2-epoxy-cyclohexan wurde so dargestellt.

Die so erhaltenen Epoxide wurden zur Darstellung der vicinalen Aminoalkohole mit einem Überschuß an Piperidin in alkoholischer Lösung bei höheren Temperaturen der aminolytischen Spaltungsreaktion im Bombenrohr unterworfen. Dabei beobachteten wir, daß die Öffnung des Ringes bei den 1-substituierten 1,2-Epoxy-cyclohexanen mit großvolumigen Resten gegenüber n-Alkyl erheblich erschwert ist. Hier konnte erst nach Verlängerung der Reaktionszeit und Erhöhung der Temperatur ein befriedigender Umsatz des Epoxids erreicht werden. Die Ausbeute an trans-1-Cyclohexyl-2-piperidino-cyclohexanol-1 ließ sich zum Beispiel durch Änderung der Reaktionsbedingungen von 7 Stunden/160° auf 12 Stunden/180° von 18% auf 55% (bez. auf Olefin) erhöhen. Eine weitere Verschärfung der Reaktionsbedingungen begünstigt die Bildung von Zersetzungsprodukten, die die Aufarbeitung und Reinigung der trans-Aminoalkohole sehr erschweren.

Die durch fraktionierte Vakuumdestillation erhaltenen Rohprodukte der cis- und trans-1-R-2-Piperidino-cyclohexanole-1 werden über ihre Hydrochloride gereinigt. Es zeigt sich dabei, daß die Hydrochloride dieser Aminoalkohole zwar in einigen Fällen schwer zu erhalten sind, da sie, besonders bei Anwesenheit von Verunreinigungen und im ätherfeuchten Zustand, außerordentlich hygroskopisch und zersetzlich sind, sich andererseits aber durch Umkristallisation sehr gut reinigen lassen. Die reinen Salze sind farblose, gut kristallisierende Verbindungen, die im Gegensatz zu den freien Aminoalkoholen längere Zeit ohne Zersetzungserscheinungen aufbewahrt werden können.

Die 1-substituierten cis- und trans-2-Piperidino-cyclohexanole-1 stellen farblose, ölige Flüssigkeiten dar, die mit steigendem Molekulargewicht immer viskoser werden. Ein Teil erstarrt glasartig. Sie neigen, besonders wenn sie noch etwas verunreinigt sind, sehr stark zur Unterkühlung. So konnten einige der Aminoalkohole nach der Reinigung über die Hydrochloride kristallin erhalten werden. Andere wiederum kristallisierten erst nach mehrwöchigem Stehen bei Temperaturen zwischen -5 und 0° spontan bei Berührung. Dagegen war ein Teil der Verbindungen, von denen man auf Grund von Analogiebetrachtungen erwarten sollte, daß sie unter normalen Bedingungen fest vorliegen müßten, nicht kristallin erhältlich. Als stark basische Substanzen ziehen diese Aminoalkohole Kohlendioxid aus der Luft an. Die Löslichkeit in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln wie Äther, Alkohol, Benzol, Schwefelkohlenstoff und Chloroform⁸⁾ ist bis auf wenige Ausnahmen recht gut.

⁸⁾ H. J. HOFMANN, *Angew. Chem.* **52**, 96 (1939); T. KANZAWA, *Bull. chem. Soc. Japan* **29**, 479 (1956); G. DREFAHL u. G. HEUBLEIN, *J. prakt. Chem.* **20**, 323 (1963).

Beim Aufbewahren der freien Piperidino-cyclohexanole tritt besonders bei den trans-Verbindungen mehr oder weniger schnell Verfärbung nach gelb bis orange ein. Die cis-Verbindungen sind wesentlich besser haltbar.

Beschreibung der Versuche

a) Allgemeine Vorschriften zur Darstellung der 1-substituierten cis-2-Piperidino-cyclohexanole-1

1. 2-Piperidino-cyclohexanon

Zu einer siedenden Mischung von 205 g Piperidin und 200 cm³ Toluol werden 160 g frisch destilliertes 2-Chlor-cyclohexanon⁹⁾ unter Rühren zugetropft. Anschließend erhitzt man noch 2 Stunden auf 140 °C Ölbadtemperatur. Nach dem Erkalten wird mit 300 cm³ 5proz. Ammoniaklösung versetzt. Man trennt die sich bildenden Schichten und extrahiert die wäßrige Phase noch einige Male mit Äther. Die organischen Phasen werden vereinigt, mehrfach mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen destilliert. Der bei 130–150 °C/14 Torr siedende Anteil muß nochmals über eine Kolonne fraktioniert werden. Farblose, ölige Flüssigkeit, die sich beim Stehen gelb färbt. Sdp. 95–97 °C/3 Torr [Lit.³⁾ 137–139 °C/20 Torr], Ausbeute 85–90 g (etwa 40% d. Th.). Hydrochlorid: 202–205 °C (Alkohol/Dioxan).

2. cis-1-R-2-Piperidino-cyclohexanole-1

In einer mit Argon gefüllten Apparatur werden in 250 cm³ absol. Äther 0,7 mol GRIGNARD-Reagens hergestellt. Als Alkyl- oder Arylhalogenid dient in den meisten Fällen das Bromid. Nur zur Darstellung des cis-II (Methyl) wird das Jodid und für das cis-X (tert. Butyl), cis-XI (Cyclopentyl), cis-XII (Cyclohexyl) und cis-XIV (Benzyl) das Chlorid verwendet. Bei der Herstellung des cis-XVIII (p-Biphenyl) und des cis-XX (α-Naphthyl) muß, um das Auskristallisieren der magnesiumorganischen Verbindung zu vermeiden, der Äther durch Tetrahydrofuran ersetzt werden. Die GRIGNARD-Lösung wird mit einer Eis-Kochsalz-Mischung gekühlt und unter Rühren 0,1 Mol 2-Piperidino-cyclohexanon in 150 cm³ absol. Äther eingetropft. Danach erwärmt man noch 1–2 Stunden auf etwa 50 °C Bad-Temperatur. Anschließend zersetzt man das Reaktionsprodukt vorsichtig mit einer konzentrierten Ammoniumchlorid-Lösung, trennt die Schichten und extrahiert die wäßrige Phase, nachdem sie ammoniakalisch gemacht wurde, erschöpfend mit Äther. Die vereinigten Äther-extrakte werden bis zur neutralen Reaktion mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird aus dem Rückstand durch vorsichtige Destillation im Ölpumpenvakuum unter Vermeidung von Überhitzung die entsprechende Aminoalkohol-Fraktion isoliert und über das Hydrochlorid gereinigt.

b) Allgemeine Vorschriften zur Darstellung der 1-substituierten trans-2-Piperidino-cyclohexanole-1

1. 1-R-Cyclohexene-1

Aus 15 g Magnesium und 0,6 mol Alkyl- oder Arylhalogenid in 250 cm³ absol. Äther stellt man unter Argon die entsprechende GRIGNARD-Lösung her. Über den Einsatz der Halogenide und des Lösungsmittels gilt das bei der Darstellung der cis-Aminoalkohole

⁹⁾ M. S. NEWMAN, M. D. FARBMAN u. H. HIPSHER, Org. Syntheses Coll. Vol. III, 188 (1955).

Gesagte. Lediglich zur Herstellung des 1-Isobutyl- und 1-Cyclopentyl-cyclohexens-1 ist die lithiumorganische Verbindung in Petroläther zu verwenden. Zu der Lösung der metallorganischen Verbindung werden unter Rühren und Kühlen mit Eis/Kochsalz 0,4 mol Cyclohexanon, mit einer äquivalenten Menge Äther vermischt, zutropft. Um Nebenreaktionen zu vermeiden, soll das Zutropfen möglichst langsam erfolgen (etwa 6–8 Stunden). Man läßt über Nacht stehen und zersetzt dann mit verdünnter Salzsäure. Nach dem Ausäthern der wäßrigen Phase werden die vereinigten Extrakte mit einer gesättigten Bisulfat-Lösung, dann mit verdünnter Soda-Lösung und Wasser gewaschen und getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird aus dem Rückstand durch Destillation ein größerer Siedebereich des tertiären Alkohols entnommen und unmittelbar der Dehydratisierung unterworfen.

Zu diesem Zweck setzt man einige Kristalle Jod zu und erhitzt 2–3 Stunden auf 130 bis 150 °C. Danach wird in Äther aufgenommen, mit verdünnter Thiosulfat-Lösung und mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das nach der Destillation erhaltene Olefin muß mehrmals über metallischem Natrium destilliert werden.

1-R-Cyclohexene-1, die nach der allgemeinen Vorschrift neu dargestellt wurden:

1-Isobutyl-cyclohexen-1

Sdp. 169–171 °C/750 Torr, Ausbeute 18% d. Th. (bez. auf Keton)

$C_{16}H_{18}$ (138,3) ber.: C 86,88; H 13,12;
gef.: C 87,10; H 13,05.

1-Cyclopentyl-cyclohexen-1

Sdp. 87–89 °C/12 Torr, Ausbeute 32% d. Th.

$C_{11}H_{18}$ (150,3) ber.: C 87,92; H 12,08;
gef.: C 87,94; H 12,06.

1-p-Cumyl-cyclohexen-1

Sdp. 148–152 °C/13 Torr, Ausbeute 35% d. Th.

$C_{15}H_{20}$ (200,3) ber.: C 89,94; H 10,06;
gef.: C 89,75; H 10,08.

1-p-Biphenyl-cyclohexen-1 (Tetrahydroterphenyl)

Aus dem Reaktionsprodukt der Grignardierung wird der bis 110 °C/2 Torr siedende Anteil, der hauptsächlich aus Biphenyl besteht, abgetrennt. Dabei wird der größte Teil des Wassers bereits aus dem Carbinol abgespalten. Zur Vervollständigung der Dehydratisierung kocht man den Rückstand mit wenig Jod in Xylol. Dann wird, wie oben beschrieben, aufgearbeitet. Dabei kristallisiert das Olefin bereits beim Abkühlen aus. Zur Reinigung destilliert man unter stark vermindertem Druck über Natrium und kristallisiert aus Isopropanol/Benzol um. Weiße, grünlichblau fluoreszierende Blättchen, Sdp. 180–182 °C/1,5 Torr [Lit.¹⁰] etwa 190 °C/1 Torr], Schmp. 145–146 °C [Lit.¹⁰] 146–148 °C], Ausbeute 38% d. Th.

2. 1-R-1,2-Epoxy-cyclohexane

Variante A: 0,1 mol 1-R-Cyclohexen-1 wird in etwa dem doppelten Volumen absol. Äther gelöst und unter Rühren in eine mit Eiswasser gekühlte, 0,5–0,6 m ätherische Monoperphthalsäure-Lösung¹¹) eingetropft. In der Mehrzahl der Fälle legt man 1,2 mol Persäure pro mol Olefin vor. Nur bei der Darstellung des 1- α -Naphthyl-1,2-epoxy-cyclohexans werden

¹⁰) J. VON BRAUN, G. IRMISCH u. J. NELLES, Ber. dtsh. chem. Ges. **66**, 1471 (1933).

¹¹) G. B. PAYNE, J. org. Chemistry **24**, 1354 (1959).

1,5 und bei dem 1-tert. Butyl-cyclohexen-1 sowie bei den Cyclohexenen mit parasubstituierten, aromatischen Resten 3 mol Persäure eingesetzt. Bei den letzteren versetzt man außerdem das Reaktionsprodukt bis zur auftretenden Trübung mit Methylenchlorid. Um eine größere Menge Phthalsäure abzuscheiden, wird das Reaktionsgemisch bei 0°C aufbewahrt. Anschließend läßt man bis zum vollständigen Umsatz des Olefins bei Raumtemperatur stehen. Der Fortgang der Reaktion wird titrimetrisch verfolgt. Nach beendeter Epoxydierung filtriert man die ausgeschiedene Phthalsäure ab und wäscht das Filtrat bis zur schwach alkalischen Reaktion mit 10proz. Natronlauge. Anschließend wird mit Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels isoliert man aus dem verbleibenden Rückstand die Epoxid-Fraktion durch Destillation.

Variante B: 1 mol N-Brom-succinimid wird in 400 cm³ Wasser, dem man 1 cm³ Eisessig zugesetzt hat, suspendiert und unter starkem Rühren 1 mol 1-R-Cyclohexen-1 zugefropt. Die Temperatur darf dabei nicht wesentlich über 20°C steigen. Nachdem das NBS in Lösung gegangen ist, setzt man das Rühren noch etwa 1 Stunde fort. Danach wird die gesamte Reaktionslösung mit Äther versetzt, extrahiert und nach dem Trocknen der vereinigten Ätherextrakte das Lösungsmittel bei 20°C Bad-Temperatur unter vermindertem Druck abdestilliert. Den öligen, schwarzbraunen Rückstand tropft man bei Raumtempera-

Tabelle 2

Rest R	Sdp. °C	Torr	Sdp. °C	Torr	Literatur
H-	36—39	25	129—132	753	12)
Methyl-	37—39	14	36—37	12	5)
Äthyl-	51—53	14	56—58	20	5)
n-Propyl-	62—64	12	70	15	13)
n-Butyl-	41—44	1	90—92	15	13)
n-Amyl-	75—80	3			
Isopropyl-	59—62	12	62—64	13	14)
Isobutyl-	47—51	2—3			
Isoamyl-	67—71	2—3			
tert. Butyl-	64—68	13			
Cyclopentyl-	102—103	12			
Cyclohexyl-	117—118	12			
Schmp.	10—11				
Phenyl-	131—133	12	142—143	25	15)
Benzyl-	136—138	12	150	20	13)
β-Phenyläthyl-	151—153	12	152	12	16)
p-Tolyl-	90—95	0,4			
p-Cumyl-	102—110	0,5			
o-Tolyl-	79—84	0,4	71—72	0,2	4)
α-Naphthyl-	138—142	0,6			
Schmp.	61—63				

12) A. E. OSTERBERG, Org. Syntheses Coll. Vol. I, 179 (1932).

13) M. MOUSSERON u. Mitarb., Bull. Soc. chim. France (5), 629 (1946).

14) W. HÜCKEL u. R. NEIDLEIN, Chem. Ber. 91, 1391 (1958).

15) S. NAMETKIN u. N. IWANOFF, Ber. dtsch. chem. Ges. 56, 1805 (1923).

16) R. GREWE, Ber. dtsch. chem. Ges. 72, 1314 (1939).

tur unter starkem Rühren in eine äquivalente Menge wasserfreie, methanolische Kalilauge ein. Anschließend wird noch 30 Minuten auf 60 °C Bad-Temperatur erhitzt. Nach dem Abkühlen äthert man aus, wäscht den Extrakt mit Wasser, dem etwas Ammoniumchlorid zugesetzt wurde, neutral und trocknet über Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand vorsichtig im Vakuum fraktioniert. Diese Variante eignet sich nur zur Darstellung der niederen aliphatisch substituierten 1,2-Epoxy-cyclohexane.

Zur Charakterisierung der neu dargestellten Epoxide dienen die entsprechenden Aminoalkohole. In der Tab. 2 sind die Siedepunkte der Epoxid-Fractionen, die zur Darstellung der trans-1-R-2-Piperidino-cyclohexanole-1 eingesetzt wurden, mit den Siedepunkten der bereits in der Literatur beschriebenen 1-R-1,2-Epoxy-cyclohexanen verglichen worden.

3. trans-1-R-2-Piperidino-cyclohexanole-1

Das nach einer der oben beschriebenen Methoden erhaltene Epoxid wird mit einem Überschuß an Piperidin und einem dem Amin äquivalenten Volumen 95proz. Alkohol im Bombenrohr oder Autoklaven längere Zeit erhitzt. Genauere Angaben über die einzusetzenden Mengen an Piperidin in mol pro mol Epoxid und über die Reaktionsbedingungen sind der Tab. 3 zu entnehmen.

Nach Beendigung der Spaltungsreaktion destilliert man das Lösungsmittel und den Aminüberschuß im Vakuum ab. Aus dem Rückstand wird durch fraktionierte Destillation im Ölpumpenvakuum unter Vermeidung von Überhitzung die Roh-Aminoalkohol-Fraktion isoliert. Das trans-Piperidino-cyclohexanol muß über das Hydrochlorid gereinigt werden.

Tabelle 3

Piperidino-cyclohexanol	Pip. in mol/ 1 mol Epoxid	Reakt.-Zeit in Stunden	Temp. °C
trans-I (H)	5	5-6	130
trans-II (Methyl)	5	6-8	150
trans-III (Äthyl)	5	6-8	150
trans-IV (n-Propyl)	5	6-8	150
trans-V (n-Butyl)	5	6-8	150
trans-VI (n-Amyl)	5	6-8	150
trans-VII (Isopropyl)	5	8-9	150
trans-VIII (Isobutyl)	5	10-11	150
trans-IX (Isoamyl)	5	6-8	150
trans-X (tert. Butyl)	8	11-12	150
trans-XI (Cyclopentyl)	5	7-9	160
trans-XII (Cyclohexyl)	5	11-12	180
trans-XIII (Phenyl)	5	5-6	150
trans-XIV (Benzyl)	5	6-7	150
trans-XV (β -Phenyläthyl)	5	7-8	160
trans-XVI (p-Tolyl)	8	10-11	175
trans-XVII (p-Cumyl)	8	10-11	175
trans-XIX (o-Tolyl)	8	9-10	190
trans-XX (α -Naphthyl)	15	9-10	220

e) Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Piperidino-cyclohexanol-hydrochloride

Die Roh-Aminoalkohol-Fraktion wird in der 8–10fachen Menge wasserfreiem Äther gelöst und unter Feuchtigkeitsausschluß und Kühlung (0–5 °C) tropfenweise mit der gerade ausreichenden Menge ätherischer Salzsäure versetzt. Der meist breiartig ausfallende Hydrochlorid-Niederschlag ist im ätherfeuchten und unreinen Zustand teilweise äußerst hygroskopisch und, besonders wenn beim Fällen ein Säureüberschuß verwendet wurde, leicht zersetzlich. Deshalb wird im Exsikkator filtriert, mit Äther gewaschen und die anhaftenden Ätherreste im Vakuum abgezogen. Das so vorgetrocknete Hydrochlorid muß noch einige Zeit im Vakuum über Kaliumhydroxid und Paraffin-Schnitzeln stehen. Anschließend kristallisiert man aus einem geeigneten Lösungsmittel um. Da die Hydrochlorid-Lösungen häufig zur Übersättigung neigen, muß man mitunter bis zur beginnenden Kristallisation eingenen. Die Hydrochloride sind gut kristallisierende Salze, die in den meisten Fällen unter Zersetzung schmelzen und starke Abhängigkeit des Schmelzpunktes von der Aufheizgeschwindigkeit zeigen. Deshalb werden die Schmelzpunkte in zugeschmolzenen Röhren unter möglichst konstanten Bedingungen bestimmt. Bei Bedarf können die Aminoalkohole aus den Hydrochloriden fast ohne Verluste zurückgewonnen werden. Zu dem Zweck löst oder suspendiert man etwa 5 g Hydrochlorid in 25 cm³ Wasser, überschichtet mit 25 cm³ Äther und setzt 5 cm³ halbkonzentrierte Ammoniaklösung zu. Nach dem Extrahieren mit Äther und Trocknen des Extraktes destilliert man das Lösungsmittel ab. Der Rückstand wird bei etwa 1–2 Torr destilliert. Der so erhaltene Aminoalkohol ist von großer Reinheit.

Nach den oben beschriebenen allgemeinen Darstellungsmethoden werden die folgenden 1-substituierten 2-Piperidino-cyclohexanol-1 synthetisiert. Von den allgemeinen Darstellungsvorschriften abweichende Operationen sind bei den einzelnen Verbindungen aufgeführt. Die Ausbeuteangaben beziehen sich bei den cis-Verbindungen auf das eingesetzte 2-Piperidino-cyclohexanon, bei den trans-Aminoalkoholen dagegen auf die eingesetzten Olefine. Bis auf wenige Ausnahmen wird unter Ausbeute die Menge an erhaltenem Roh-Piperidino-cyclohexanol verstanden.

Alle Reaktionsstufen wurden vor ihrem weiteren Einsatz IR-spektroskopisch auf mögliche Verunreinigungen hin, insbesondere im OH- und CO-Bandenbereich, untersucht.

d) cis-1-R-2-Piperidino-cyclohexanol-1

I cis-2-Piperidino-cyclohexanol-1

2-Piperidino-cyclohexanon wird in alkoholischer Lösung mit RANEY-Nickel 3 Stunden bei 65 °C und 65 Atm. Druck hydriert. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators und Einengen des Reaktionsproduktes kristallisiert der rohe Aminoalkohol beim Abkühlen aus. Aus 50proz. Alkohol umkristallisiert, erhält man weiße, in Äther wenig lösliche Nadelchen, Schmp. 93–94 °C [Lit.³⁾ 91–92 °C], Ausbeute 66% d. Th.

$C_{11}H_{21}NO$ (183,3) ber.: C 72,08; H 11,55; N 7,64;
gef.: C 71,98; H 11,62; N 7,44.

Hydrochlorid: Spitze Säulen, die in Wasser leicht löslich und in Alkohol löslich sind. Schmp. 287–288 °C (Isopropanol).

$C_{11}H_{21}NO \cdot HCl$ (219,8) ber.: C 60,12; H 10,05; N 6,38; Cl 16,14;
gef.: C 60,12; H 10,04; N 6,28; Cl 15,97.

II. *cis*-1-Methyl-2-piperidino-cyclohexanol-1

Farblose, ölige Flüssigkeit, Sdp. 83—84 °C/0,6 Torr, n_D^{20} 1,4914, Ausbeute 69% d. Th.

Hydrochlorid: In Wasser und Alkohol leicht lösliche, rechteckige Blättchen. Schmp. 198—200 °C (Alkohol/Dioxan).

$C_{12}H_{23}NO \cdot HCl$ (233,8) ber.: C 61,65; H 10,35; N 5,99; Cl 15,17;
gef.: C 61,65; H 10,38; N 5,84; Cl 15,20.

III. *cis*-1-Äthyl-2-piperidino-cyclohexanol-1

Farblose, ölige Flüssigkeit, Sdp. 114—115 °C/1,3 Torr, n_D^{20} 1,4933, Ausbeute 46% d. Th.

Hydrochlorid: Nach dem Umkristallisieren des Roh-Hydrochlorides aus Alkohol/Dioxan und anschließend aus Aceton/Petroläther erhält man lange, feine Nadelchen, die in Wasser und Alkohol leicht löslich sind. Schmp. 189—192 °C (Aceton/Petroläther).

$C_{13}H_{25}NO \cdot HCl$ (247,8) ber.: C 63,00; H 10,58; N 5,65; Cl 14,31;
gef.: C 62,92; H 10,49; N 5,66; Cl 14,39.

IV. *cis*-1-*n*-Propyl-2-piperidino-cyclohexanol-1

Farblose, ölige Flüssigkeit, Sdp. 118—121 °C/1—1,1 Torr, n_D^{20} 1,4895, Ausbeute 55% d. Th.

Hydrochlorid: Das Rohprodukt wird erst mehrmals aus Dioxan und dann noch einmal aus Aceton/Petroläther umkristallisiert. Man erhält lange, feine, in Wasser und Alkohol leicht lösliche Nadeln, Schmp. 163—166 °C (Aceton/Petroläther).

$C_{14}H_{27}NO \cdot HCl$ (261,8) ber.: C 64,22; H 10,78; N 5,35; Cl 13,54;
gef.: C 64,08; H 10,82; N 5,64; Cl 13,73.

V. *cis*-1-*n*-Butyl-2-piperidino-cyclohexanol-1

Farblose, ölige Flüssigkeit, Sdp. 127—128 °C/0,9 Torr, n_D^{20} 1,4882, Ausbeute 38% d. Th.

Hydrochlorid: Aus Aceton umkristallisiert erhält man in Wasser und Alkohol leicht lösliche Stäbchen. Schmp. 182—184 °C.

$C_{15}H_{29}NO \cdot HCl$ (275,9) ber.: C 65,31; H 10,96; N 5,08; Cl 12,85;
gef.: C 65,26; H 10,98; N 5,26; Cl 12,91.

VI. *cis*-1-*n*-Amyl-2-piperidino-cyclohexanol-1

Farblose, viskose Flüssigkeit, Sdp. 136—137 °C/0,8 Torr, n_D^{20} 1,4871, Ausbeute 59% d. Th.

Hydrochlorid: Zur Reinigung wird das Roh-Hydrochlorid in wenig Alkohol gelöst und bis zur beginnenden Kristallisation Aceton/Petroläther eingetropft. Man erhält lange, feine Nadeln, die in Wasser löslich und in Alkohol leicht löslich sind. Schmp. 191—194 °C.

$C_{16}H_{31}NO \cdot HCl$ (289,9) ber.: C 66,29; H 11,13; N 4,83; Cl 12,23;
gef.: C 66,31; H 11,00; N 5,13; Cl 12,23.

VII. *cis*-1-Isopropyl-2-piperidino-cyclohexanol-1

Farblose, ölige Flüssigkeit, Sdp. 116—117 °C/1 Torr, n_D^{20} 1,4944, Ausbeute 55% d. Th.

Hydrochlorid: Das Roh-Hydrochlorid wird unter Alkoholzusatz in Dioxan gelöst und anschließend so viel Alkohol abdestilliert, bis die Kristallisation einsetzt. Es resultieren lange, flache, in Wasser und Alkohol leicht lösliche Stäbchen. Schmp. 208—210 °C.

$C_{14}H_{27}NO \cdot HCl$ (261,8) ber.: C 64,22; H 10,78; N 5,35; Cl 13,54;
gef.: C 64,06; H 10,73; N 5,46; Cl 13,94.

VIII. *cis*-1-Isobutyl-2-piperidino-cyclohexanol-1

Farblose, ölige Flüssigkeit, Sdp. 128—130 °C/1,6 Torr, n_D^{20} 1,4874, Ausbeute 72% d. Th.

Hydrochlorid: Das Rohprodukt wird in siedendem Aceton gelöst und die Lösung bis zur beginnenden Kristallisation eingengt. Man erhält lange, feine, verfilzte Nadelchen, die in Wasser und Alkohol leicht löslich sind. Schmp. 193—195 °C.

$C_{15}H_{29}NO \cdot HCl$ (275,9) ber.: C 65,31; H 10,95; N 5,08; Cl 12,85;
gef.: C 65,29; H 11,06; N 5,15; Cl 13,11.

IX. *cis*-1-Isoamyl-2-piperidino-cyclohexanol-1

Farblose, viskose Flüssigkeit, Sdp. 132—133 °C/0,8 Torr, n_D^{20} 1,4864, Ausbeute 73% d. Th.

Hydrochlorid: Das Roh-Hydrochlorid wird in viel siedendem Aceton gelöst und die Lösung bis zur beginnenden Kristallisation eingengt. Man erhält Stäbchen, die in Wasser wenig löslich und in Alkohol löslich sind. Schmp. 198—200 °C.

$C_{16}H_{31}NO \cdot HCl$ (289,9) ber.: C 66,29; H 11,13; N 4,83; Cl 12,23;
gef.: C 66,48; H 11,28; N 4,97; Cl 12,20.

X. *cis*-1-*tert*-Butyl-2-piperidino-cyclohexanol-1

Farblose, ölige Flüssigkeit, Sdp. 118—119 °C/0,6 Torr, n_D^{20} 1,4981, Ausbeute 21% d. Th.

Hydrochlorid: Die Verbindung kristallisiert aus einer konzentrierten, acetonischen Lösung in großen Stäbchen, die in Wasser und Alkohol leicht löslich sind. Schmp. 182 bis 183 °C.

$C_{15}H_{29}NO \cdot HCl$ (275,9) ber.: C 65,31; H 10,96; N 5,08; Cl 12,85;
gef.: C 65,50; H 10,96; N 5,36; Cl 13,00.

XI. *cis*-1-Cyclopentyl-2-piperidino-cyclohexanol-1

Farblose, viskose Flüssigkeit, Sdp. 142—143 °C/0,7 Torr, n_D^{20} 1,5111, Ausbeute 24% d. Th.

Hydrochlorid: Es kristallisiert aus einer konzentrierten Isopropanol-Lösung in kantigen Säulen und ist in Wasser löslich, in Alkohol dagegen wenig löslich. Schmp. 220—222 °C.

$C_{16}H_{29}NO \cdot HCl$ (287,9) ber.: C 66,76; H 10,50; N 4,87; Cl 12,32;
gef.: C 66,91; H 10,46; N 4,99; Cl 12,20.

XII. *cis*-1-Cyclohexyl-2-piperidino-cyclohexanol-1

Farblose, hochviskose Flüssigkeit, die nach einiger Zeit strahlig-kristallin erstarrt. Sdp. 151—152 °C/0,7 Torr, Schmp. 51—53 °C, n_D^{20} 1,5103 (gemessen an der unterkühlten Schmelze), Ausbeute 33% d. Th.

Hydrochlorid: Aus einer eingeeengten Isopropanol-Lösung kristallisiert die Verbindung in langen Stäbchen. Die Löslichkeit in kaltem Wasser ist gering, in kaltem Alkohol ist das Hydrochlorid ebenfalls schwer löslich. Schmp. 231—233 °C.

$C_{17}H_{31}NO \cdot HCl$ (301,9) ber.: C 67,63; H 10,68; N 4,64; Cl 11,74;
gef.: C 67,90; H 10,63; N 4,83; Cl 11,92.

XIII. cis-1-Phenyl-2-piperidino-cyclohexanol-1

Farblose, viskose Flüssigkeit, die stark zur Unterkühlung neigt. Nach längerem Stehen bei Temperaturen zwischen -5 und 0 °C tritt Kristallisation ein. Aus 50proz. Alkohol umkristallisiert erhält man die Verbindung als weiße Nadelchen, die in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln leicht, in Alkohol dagegen nur löslich sind. Sdp. 158—160 °C/0,7 Torr [Lit.⁴] 150—155 °C/0,5 Torr], Schmp. 65—66 °C, n_D^{20} 1,5423 (gemessen an der unterkühlten Schmelze), Ausbeute 39% d. Th.

$C_{17}H_{25}NO$ (259,4) ber.: C 78,72; H 9,72; N 5,40;
gef.: C 78,76; H 9,82; N 5,19.

Hydrochlorid: Das Roh-Hydrochlorid wird in Alkohol gelöst und in die siedende Lösung bis zur beginnenden Kristallisation Di-n-butyl-äther eingetroppt. Man erhält rhombische Blättchen, die in Wasser und Alkohol leicht löslich sind. Schmp. 237—239 °C.

$C_{17}H_{25}NO \cdot HCl$ (295,9) ber.: C 69,02; H 8,86; N 4,74; Cl 11,99;
gef.: C 68,87; H 8,91; N 4,99; Cl 12,46.

XIV. cis-1-Benzyl-2-piperidino-cyclohexanol-1

Hochviskose, farblose Flüssigkeit, Sdp. 166—167 °C/0,6 Torr, n_D^{20} 1,5432, Ausbeute 85% d. Th.

Hydrochlorid: Aus einer eingeeengten Isopropanol-Lösung kristallisiert die Verbindung in langen, flachen Stäbchen, die in Wasser löslich, in Alkohol dagegen wenig löslich sind. Schmp. 234—236 °C.

$C_{18}H_{27}NO \cdot HCl$ (309,9) ber.: C 69,77; H 9,11; N 4,52; Cl 11,44;
gef.: C 69,58; H 9,24; N 4,74; Cl 11,27.

XV. cis-1- β -Phenyläthyl-2-piperidino-cyclohexanol-1

Farblose, viskose Flüssigkeit, Sdp. 172—173 °C/0,5 Torr, n_D^{20} 1,5362, Ausbeute 89% d. Th.

Hydrochlorid: Das Rohprodukt wird in Alkohol/Dioxan gelöst und der Alkohol bis zur beginnenden Kristallisation abdestilliert. Man erhält in Wasser und Alkohol lösliche Stäbchen. Schmp. 210—212 °C.

$C_{19}H_{29}NO \cdot HCl$ (323,9) ber.: C 70,46; H 9,34; N 4,33; Cl 10,95;
gef.: C 70,36; H 9,23; N 4,51; Cl 10,72.

XVI. cis-1-p-Tolyl-2-piperidino-cyclohexanol-1

Hochviskose, farblose Flüssigkeit, die stark zur Unterkühlung neigt. Nach längerem Stehen bei Temperaturen um 0 °C erstarrt sie strahlig-kristallin. Der Aminoalkohol ist in Alkohol löslich und in den übrigen, gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln leicht löslich. Sdp. 160—161 °C/0,8 Torr, Schmp. 54—55 °C, n_D^{20} 1,5400 (gemessen an der unterkühlten Schmelze).

Hydrochlorid: Die Lösung des Hydrochlorids neigt stark zur Übersättigung. Deshalb muß man durch Einengen und Impfen die Kristallisation veranlassen. Aus Isopropanol erhält man lange Stäbchen, die in Wasser löslich, in Alkohol dagegen wenig löslich sind. Schmp. 247—249 °C.

$C_{18}H_{27}NO \cdot HCl$ (309,9) ber.: C 69,77; H 9,11; N 4,52; Cl 11,44;
gef.: C 69,90; H 9,26; N 4,68; Cl 11,14.

XVII. cis-1-p-Cumyl-2-piperidino-cyclohexanol-1

Farblose, viskose Flüssigkeit, Sdp. 168—169 °C/0,6 Torr, n_D^{20} 1,5300, Ausbeute 66% d. Th.

Hydrochlorid: Aus wenig Isopropanol erhält man die Substanz in rhombischen Blättchen, die in Wasser und Alkohol leicht löslich sind. Schmp. 202—205 °C.

$C_{20}H_{31}NO \cdot HCl$ (337,9) ber.: C 71,08; H 9,55; N 4,15; Cl 10,49;
gef.: C 71,25; H 9,69; N 3,94; Cl 10,62.

XVIII. cis-1-p-Biphenyl-2-piperidino-cyclohexanol-1

Äußerst viskose, farblose Flüssigkeit, die glasartig erstarrt. Nach der Reinigung über das Hydrochlorid tritt Kristallisation ein. Aus Alkohol umkristallisiert erhält man sechseckige Blättchen, die in Äther löslich, in Alkohol dagegen schwer löslich sind. Sdp. 214 bis 218 °C/0,4 Torr, Schmp. 105—107 °C. Ausbeute 70% d. Th.

$C_{23}H_{29}NO$ (335,5) ber.: C 82,34; H 8,71; N 4,18;
gef.: C 82,61; H 8,93; N 4,39.

Hydrochlorid: Das Rohprodukt ist stark hygroskopisch und leicht zersetzlich. Es wird in wenig absol. Alkohol gelöst und in die heiße Lösung bis zur einsetzenden Kristallisation wasserfreier Äther zugetropft. Man erhält farblose Stäbchen, die in heißem Wasser und in Alkohol leicht löslich sind. Schmp. 231—234 °C.

$C_{23}H_{29}NO \cdot HCl$ (372,0) ber.: C 74,27; H 8,13; N 3,77; Cl 9,53;
gef.: C 74,02; H 7,90; N 3,97; Cl 9,83.

XIX. cis-1-o-Tolyl-2-piperidino-cyclohexanol-1

Farblose, hochviskose Flüssigkeit, die in Alkohol löslich und in den anderen gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln leicht löslich ist. Sdp. 155—156 °C/0,6 Torr, n_D^{20} 1,5398, Ausbeute 79% d. Th.

Hydrochlorid: Aus Isopropanol erhält man seidenglänzende Blättchen, die in Wasser löslich, in Alkohol dagegen wenig löslich sind. Schmp. 265—266 °C.

$C_{18}H_{27}NO \cdot HCl$ (309,9) ber.: C 69,77; H 9,11; N 4,52; Cl 11,44;
gef.: C 69,79; H 9,28; N 4,74; Cl 11,31.

XX. cis-1- α -Naphthyl-2-piperidino-cyclohexanol-1

Farblose, äußerst viskose Flüssigkeit, die glasartig erstarrt. Nach dem Reinigen über das Hydrochlorid tritt Kristallisation ein. Aus Alkohol umkristallisiert erhält man die Verbindungen in rautenartigen Kristallen, die in Äther löslich, in Alkohol dagegen schwer löslich sind. Sdp. 204—205 °C/0,8 Torr, Schmp. 106—107 °C, Ausbeute 50% d. Th.

$C_{21}H_{27}NO$ (309,5) ber.: C 81,51; H 8,80; N 4,53;
gef.: C 81,62; H 8,96; N 4,59.

Hydrochlorid: Das Rohprodukt ist im ätherfeuchten Zustand außerordentlich hygroskopisch und zersetzlich. Zur Reinigung wird in wenig absolutem Alkohol gelöst und in die heiße Lösung bis zur beginnenden Kristallisation Äther eingetrofft. Man erhält lange Stäbchen, die in Alkohol löslich und in heißem Wasser leicht löslich sind. Schmp. 220—223°C.

$C_{21}H_{27}NO \cdot HCl$ (345,9) ber.: C 72,91; H 8,16; N 4,05; Cl 10,25;
gef.: C 72,27; H 8,33; N 4,09; Cl 10,30.

e) trans-1-R-2-Piperidino-cyclohexanole-1

I. trans-2-Piperidino-cyclohexanol-1

Farblose, ölige Flüssigkeit, die nach kurzer Zeit kristallin erstarrt. Sdp. 82—85°C/0,5 Torr [Lit.¹⁷⁾ 94—96°C/1 Torr], Schmp. 35—36°C [Lit.¹⁷⁾ 35°C], n_D^{20} 1,4890 (gemessen an der unterkühlten Schmelze), Ausbeute 46% d. Th.

$C_{11}H_{21}NO$ (183,3) ber.: C 72,08; H 11,55; N 7,64;
gef.: C 71,91; H 11,85; N 7,93.

Hydrochlorid: Das Rohprodukt wird in Methanol gelöst und in die siedende Lösung bis zur beginnenden Kristallisation Di-n-butyl-äther eingetrofft. Man erhält quadratische Blättchen, die in Wasser leicht und in Alkohol löslich sind. Schmp. 263—266°C [Lit.²⁾ 266 bis 268°C, Zers.].

$C_{11}H_{21}NO \cdot HCl$ (219,8) ber.: C 60,12; H 10,09; N 6,37; Cl 16,13;
gef.: C 60,35; H 10,38; N 6,39; Cl 16,53.

II. trans-1-Methyl-2-piperidino-cyclohexanol-1

Farblose, ölige Flüssigkeit, die beim Stehen gelb wird und nach der Reinigung über das Hydrochlorid strahlig-kristallin erstarrt. Sdp. 97—98°C/1 Torr, Schmp. 43—44°C, n_D^{20} 1,4887 (gemessen an der unterkühlten Schmelze), Ausbeute 37% d. Th.

Hydrochlorid: Aus absolutem Alkohol erhält man die Verbindung als Blättchen, die in Wasser und heißem Alkohol leicht löslich sind. Schmp. 263—264°C.

$C_{12}H_{23}NO \cdot HCl$ (233,8) ber.: C 61,65; H 10,35; N 5,99; Cl 15,17;
gef.: C 61,62; H 10,31; N 6,16; Cl 15,38.

III. trans-1-Äthyl-2-piperidino-cyclohexanol-1

Farblose, ölige Flüssigkeit, die beim Stehen leicht gelb wird. Sdp. 110—112°C/1,3 Torr, n_D^{20} 1,4886, Ausbeute 59% d. Th.

Hydrochlorid: Das Rohprodukt wird in absolutem Alkohol gelöst und in die heiße Lösung bis zur beginnenden Kristallisation Dioxan eingetrofft. Man erhält längliche, sechseckige Blättchen, die in Wasser und Alkohol leicht löslich sind. Schmp. 233—234°C.

$C_{13}H_{25}NO \cdot HCl$ (247,8) ber.: C 63,00; H 10,58; N 5,65; Cl 14,31;
gef.: C 63,03; H 10,70; N 5,78; Cl 14,70.

IV. trans-1-n-Propyl-2-piperidino-cyclohexanol-1

Farblose, ölige Flüssigkeit, die beim Stehen schnell gelb wird. Nach der Reinigung über das Hydrochlorid erstarrt sie zu nadelförmigen Kristallen. Sdp. 122—125°C/1—1,2 Torr, Schmp. 63—64°C, n_D^{20} 1,488(6) (gemessen an der unterkühlten Schmelze), 45% d. Th.

¹⁷⁾ F. N. HAYES, H. K. SUZUKI u. D. E. PETERSON, J. Amer. chem. Soc. **72**, 4524 (1950).

Hydrochlorid: Die Verbindung kristallisiert aus einer eingeeengten acetonischen Lösung in langen Stäbchen, die in Wasser und Alkohol leicht löslich sind. Schmp. 217—218 °C.

$C_{14}H_{27}NO \cdot HCl$ (261,8) ber.: C 64,22; H 10,78; N 5,35; Cl 13,54;
gef.: C 64,02; H 10,83; N 5,28; Cl 13,95.

V. trans-1-n-Butyl-2-piperidino-cyclohexanol-1

Farblose, ölige Flüssigkeit, die sich beim Aufbewahren gelb färbt. Beim Abkühlen erstarrt sie strahlig-kristallin. Sdp. 131—133 °C/1 Torr, Schmp. 52—53 °C, n_D^{20} 1,487(5) (gemessen an der unterkühlten Schmelze), Ausbeute 40% d. Th.

Hydrochlorid: Das Rohprodukt wird unter Zusatz von wenig Alkohol in Aceton gelöst und in die heiße Lösung Petroläther bis zur einsetzenden Kristallisation eingetropfet. Man erhält feine Nadelchen, die in Wasser und Alkohol leicht löslich sind. Schmp. 225—227 °C.

$C_{15}H_{29}NO \cdot HCl$ (275,9) ber.: C 65,31; H 10,96; N 5,08; Cl 12,85;
gef.: C 65,20; H 11,13; N 5,28; Cl 13,29.

VI. trans-1-n-Amyl-2-piperidino-cyclohexanol-1

Farblose, beim Stehen sich gelb färbende Flüssigkeit, die nach dem Reinigen über das Hydrochlorid strahlig-kristallin erstarrt. Sdp. 146—148 °C/1,3 Torr, Schmp. 37—39 °C, n_D^{20} 1,4862 (gemessen an der unterkühlten Schmelze), Ausbeute 19% d. Th.

Hydrochlorid: Aus einer eingeeengten acetonischen Lösung erhält man die Substanz in Form feiner, langer Nadeln, die in Wasser löslich und in Alkohol leicht löslich sind. Schmp. 232—233 °C.

$C_{16}H_{31}NO \cdot HCl$ (289,9) ber.: C 66,29; H 11,13; N 4,83; Cl 12,23;
gef.: C 65,99; H 11,35; N 4,75; Cl 12,37.

VII. trans-1-Isopropyl-2-piperidino-cyclohexanol-1

Farblose, beim Aufbewahren sich gelb färbende, ölige Flüssigkeit. Sdp. 116—117 °C/1 Torr, n_D^{20} 1,4944, Ausbeute 55% d. Th.

Hydrochlorid: Aus einer konzentrierten acetonischen Lösung erhält man das Hydrochlorid in langen Stäbchen, die in Wasser leicht löslich und in Alkohol löslich sind. Schmp. 211—213 °C.

$C_{14}H_{27}NO \cdot HCl$ (261,8) ber.: C 64,22; H 10,78; N 5,35; Cl 13,54;
gef.: C 64,10; H 11,02; N 5,49; Cl 13,99.

VIII. trans-1-Isobutyl-2-piperidino-cyclohexanol-1

Farblose, in kurzer Zeit sich verfärbende Flüssigkeit. Sdp. 113—114 °C/0,6 Torr, n_D^{20} 1,4857, Ausbeute 12% d. Th.

Hydrochlorid: Aus einer eingeeengten Isopropanol-Lösung kristallisiert die Verbindung in langen, feinen Stäbchen, die in Wasser und Alkohol leicht löslich sind. Schmp. 230 bis 232 °C.

$C_{15}H_{29}NO \cdot HCl$ (275,9) ber.: C 65,31; H 10,96; N 5,08; Cl 12,85;
gef.: C 65,45; H 10,84; N 4,87; Cl 12,85.

IX. trans-1-Isoamyl-2-piperidino-cyclohexanol-1

Farblose, viskose Flüssigkeit, die beim Abkühlen strahlig-kristallin erstarrt und sich nach einiger Zeit gelb färbt. Sdp. 127—128 °C/0,6 Torr, Schmp. 48—50 °C, n_D^{20} 1,4843 (gemessen an der unterkühlten Flüssigkeit), Ausbeute 56% d. Th.

Hydrochlorid: Das Rohprodukt wird in der gerade ausreichenden Menge Alkohol gelöst und in der Siedehitze Aceton bis zur beginnenden Kristallisation zusetzt. Man erhält feine, lange Nadeln, die in Alkohol und in Wasser in der Hitze löslich sind.

$C_{16}H_{31}NO \cdot HCl$ (289,9) ber.: C 66,29; H 11,13; N 4,83; Cl 12,23;
gef.: C 66,58; H 11,04; N 5,06; Cl 12,08.

X. trans-1-tert.-Butyl-2-piperidino-cyclohexanol-1

Farblose, ölige Flüssigkeit, die sich beim Stehen sehr schnell gelb färbt. Sdp. 132 bis 134 °C/1,3 Torr, n_D^{20} 1,5072, Ausbeute 3,5% d. Th.

Hydrochlorid: Das Rohprodukt löst man in Aceton und tropft in der Wärme bis zur einsetzenden Kristallisation Äther zu. Die Verbindung fällt in rechteckigen Blättchen an, die in Wasser und Alkohol leicht löslich sind. Schmp. 178—180 °C.

$C_{15}H_{29}NO \cdot HCl$ (275,9) ber.: C 65,31; H 10,96; N 5,08; Cl 12,85;
gef.: C 65,47; H 10,90; N 5,26; Cl 12,80.

XI. trans-1-Cyclopentyl-2-piperidino-cyclohexanol-1

Farblose, hochviskose Flüssigkeit, die beim Abkühlen glasartig erstarrt. Beim Aufbewahren färbt sie sich extrem schnell gelb. Sdp. 140—141 °C/0,5 Torr, n_D^{20} 1,5108, Ausbeute 40% d. Th.

Hydrochlorid: Das Roh-Hydrochlorid ist im ätherfeuchten Zustand stark hygroskopisch und sehr leicht zersetzlich. Zur Reinigung wird es in Isopropanol gelöst und die heiße Lösung mit Äther bis zur auftretenden Trübung versetzt. Man erhält feinkristalline Stäbchen, die in Wasser und Alkohol leicht löslich sind. Schmp. 168—171 °C.

$C_{16}H_{29}NO \cdot HCl$ (275,9) ber.: C 66,76; H 10,50; N 4,87; Cl 12,32;
gef.: C 66,63; H 10,31; N 4,93; Cl 12,51.

XII. trans-1-Cyclohexyl-2-piperidino-cyclohexanol-1

Farblose, hochviskose und sich sehr schnell gelb färbende Flüssigkeit. Sdp. 150 bis 151 °C/0,6 Torr, n_D^{20} 1,5140, Ausbeute 55% d. Th.

Hydrochlorid: Aus wenig Isopropanol umkristallisiert, erhält man lange Stäbchen, die in heißem Wasser leicht löslich sind. Die Löslichkeit in Alkohol ist gering. Schmp. 218 bis 219 °C.

$C_{17}H_{31}NO \cdot HCl$ (301,9) ber.: C 67,63; H 10,68; N 4,64; Cl 11,74;
gef.: C 67,92; H 10,78; N 4,78; Cl 12,22.

XIII. trans-1-Phenyl-2-piperidino-cyclohexanol-1

Farblose, viskose Flüssigkeit, die sich beim Stehen sehr schnell nach Gelb bis Braun verfärbt. Sdp. 158—159 °C/0,8 Torr, n_D^{20} 1,5471, Ausbeute 30% d. Th.

Hydrochlorid: Nach dem Umkristallisieren aus einem Alkohol/Dioxan-Gemisch ergibt die Verbindung lange, feine Nadeln, die in Alkohol und Wasser leicht löslich sind. Schmp. 216 bis 218 °C.

$C_{17}H_{25}NO \cdot HCl$ (295,9) ber.: C 69,02; H 8,86; N 4,74; Cl 11,99;
gef.: C 68,77; H 9,07; N 4,52; Cl 12,00.

XIV. trans-1-Benzyl-2-piperidino-cyclohexanol-1

Aus dem Rohprodukt der Epoxidspaltung kristallisiert beim Abkühlen der Aminoalkohol in langen Nadeln aus. Nach dem Abfiltrieren werden aus dem Filtrat das Lösungsmittel und der Piperidin-Überschuß abdestilliert. Den verbleibenden hochviskosen Rückstand löst man in wenig heißem Alkohol. Die beim Erkalten sich abscheidenden Kristalle werden zusammen mit dem bereits abgetrennten Produkt aus Alkohol umkristallisiert. Man erhält farblose Nadeln, die in Alkohol schwer und in Äther wenig löslich sind. Schmp. 121 bis 122 °C, Ausbeute 25% d. Th.

$C_{18}H_{27}NO$ (273,4) ber.: C 79,07; H 9,95; N 5,12;
gef.: C 79,36; H 10,10; N 5,31.

Hydrochlorid: Wegen der geringen Löslichkeit des Aminoalkohols in Äther wird das Hydrochlorid aus Di-n-butyl-äther gefällt. Aus Wasser umkristallisiert ergibt es feine, büschelförmige Nadeln.

$C_{18}H_{27}NO \cdot HCl$ (309,9) ber.: C 69,77; H 9,11; N 4,52; Cl 11,44;
gef.: C 70,04; H 9,16; N 4,70; Cl 11,25.

XV. trans-1- β -Phenyläthyl-2-piperidino-cyclohexanol-1

Die Isolierung und Aufarbeitung des Aminoalkohols erfolgt analog der des trans-Benzyl-Derivates (XIV). Aus Alkohol umkristallisiert erhält man farblose Stäbchen, die in Äther leicht, in Alkohol dagegen wenig löslich sind. Schmp. 103–105 °C, Ausbeute 38% d. Th.

$C_{19}H_{29}NO$ (287,5) ber.: C 79,39; H 10,17; N 4,87;
gef.: C 79,41; H 10,38; N 5,09.

Hydrochlorid: Aus einer eingeeengten Isopropanol-Lösung kristallisiert die Verbindung in langen, feinen Stäbchen, die in kaltem Wasser schwer, in heißem aber leicht löslich sind. In Alkohol ist die Löslichkeit gering. Schmp. 239–241 °C.

$C_{19}H_{29}NO \cdot HCl$ (323,9) ber.: C 70,46; H 9,34; N 4,33; Cl 10,95;
gef.: C 70,34; H 9,33; N 4,58; Cl 11,11.

XVI. trans-1-p-Tolyl-2-piperidino-cyclohexanol-1

Farblose, hochviskose Flüssigkeit, die nach der Reinigung über das Hydrochlorid strahlig-kristallin erstarrt. Beim Stehen tritt sehr schnell Verfärbung nach Gelb-Braun ein. Sdp. 163–169 °C/0,4 Torr (auf Grund der geringen Ausbeute ist der Sdp. mit einer gewissen Unsicherheit behaftet), Schmp. 106–109 °C, Ausbeute 2,4% d. Th.

Hydrochlorid: Das Roh-Hydrochlorid ist im ätherfeuchten Zustand leicht zersetzlich. Es wird in Isopropanol gelöst und die Lösung bis zur beginnenden Kristallisation mit Äther versetzt. Man erhält rechteckige Blättchen, die in Wasser und Alkohol leicht löslich sind. Schmp. 284–286 °C.

$C_{18}H_{27}NO \cdot HCl$ (309,9) ber.: C 69,77; H 9,11; N 4,52; Cl 11,44;
gef.: C 69,94; H 9,08; N 4,71; Cl 11,64.

XVII. trans-1-p-Cumyl-2-piperidino-cyclohexanol-1

Farblose, hochviskose Flüssigkeit, die in Alkohol löslich und in den anderen gebräuchlichen, organischen Flüssigkeiten leicht löslich ist. Sdp. $> 150^{\circ}\text{C}/0,4$ Torr (auf Grund der sehr geringen Ausbeute war eine genauere Siedepunktsbestimmung nicht möglich), Ausbeute 2% d. Th.

Hydrochlorid: Das Rohprodukt wird in Isopropanol gelöst und bis zur beginnenden Kristallisation Äther zugetropft. Man erhält unregelmäßige Blättchen, die in Wasser und Alkohol leicht löslich sind. Schmp. $277-279^{\circ}\text{C}$.

$\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NO} \cdot \text{HCl}$ (337,9) ber.: C 71,08; H 9,55; N 4,15; Cl 10,49;
gef.: C 70,71; H 9,76; N 3,88; Cl 10,68.

XVIII. trans-1-p-Biphenyl-2-piperidino-cyclohexanol-1

konnte nicht erhalten werden.

XIX. trans-1-o-Tolyl-2-piperidino-cyclohexanol-1

Farblose, hochviskose Flüssigkeit, die sich beim Aufbewahren gelb färbt. Sdp. 135 bis $136^{\circ}\text{C}/0,2$ Torr, n_{D}^{20} 1,5532, Ausbeute 3,7% d. Th.

Hydrochlorid: Aus sehr wenig Isopropanol umkristallisiert erhält man sechseckige Blättchen, die in Wasser leicht löslich und in Alkohol löslich sind. Schmp. $196-199^{\circ}\text{C}$.

$\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO} \cdot \text{HCl}$ (309,9) ber.: C 69,77; H 9,11; N 4,52; Cl 11,44;
gef.: C 70,03; H 9,25; N 4,35; Cl 11,74.

XX. trans-1- α -Naphthyl-2-piperidino-cyclohexanol-1

Farblose, äußerst viskose Flüssigkeit, die bei Raumtemperatur zunächst plastisch ist und beim weiteren Abkühlen glasartig erstarrt. So aufbewahrt, zeigt sie selbst nach monatelangem Stehen bei Temperaturen unter 0°C keine Anzeichen einer Kristallisation. Nach dem Reinigen über das Hydrochlorid kann der frisch destillierte Aminoalkohol durch längeres Kneten zur Kristallisation gebracht werden. Man erhält so farblose Kristalle, die in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln löslich sind. Sdp. $196-198^{\circ}\text{C}/0,3$ Torr, Schmp. $96-98^{\circ}\text{C}$, Ausbeute 14% d. Th.

$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}$ (309,5) ber.: C 81,51; H 8,80; N 4,53;
gef.: C 81,77; H 8,93; N 4,33.

Hydrochlorid: Das Rohprodukt wird in Methanol gelöst und der Lösung Di-n-butyläther zugesetzt. Anschließend destilliert man bis zur beginnenden Kristallisation einen Teil des Alkohols ab. Man erhält lange Stäbchen, die in Wasser leicht löslich und in Alkohol löslich sind. Schmp. $166-169^{\circ}\text{C}$.

$\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO} \cdot \text{HCl}$ (345,9) ber.: C 72,91; H 8,16; N 4,05; Cl 10,25;
gef.: C 71,62; H 8,30; N 3,97; Cl 10,47.

Jena, Institut für Organische Chemie und Biochemie der Friedrich-Schiller-Universität.

Bei der Redaktion eingegangen am 18. Februar 1965.