

3-Äthyl-3-phenylpiperidindion-(2,4) und 3-Äthyl-3-phenylpyrrolidindion-(2,4) aus α -Phenylacetessigester

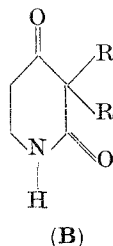
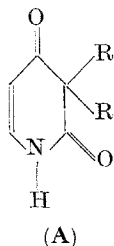
Von

Kraft Hohenlohe-Oehringen

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Innsbruck

(Eingegangen am 18. September 1963)

α -Äthyl- α -phenylacetessigester (I) wurde bromiert, der resultierende α -Bromacetylphenylbuttersäureester (II) mit NaBH_4 zum Bromhydrin (III) reduziert. Umsetzung mit KCN lieferte den γ -Cyan- β -hydroxy- α -phenyl- α -äthylbuttersäureester (IV), der in Gegenwart von *Raney-Ni* zu den beiden stereoisomeren 3-Äthyl-3-phenyl-4-hydroxypiperidon-(2) (Va) und (Vb) reduziert wurde. Oxydation von (Vb) mit CrO_3 lieferte das 3-Äthyl-3-phenylpiperidindion-(2,4) (VI).



In der Reihe der Hypnotika gehören neben den alkylierten Barbitursäuren die 2,4-Dioxo-3,3-dialkyltetrahydropyridine (A) und deren Hydrierungsprodukte, die 2,4-Dioxo-3,3-dialkylpiperidine (B) mit zu den wichtigsten Vertretern. Von den Verbindungstypen (A) und (B) sind nur 3,3-dialkylierte Abkömmlinge beschrieben, zu denen z. B. das Hypnotikum Persedon (Wz.) oder das Sedativum und Hustenmittel Sedulon (Wz.) gehören.

Da der Ersatz einer Äthylgruppe durch eine Phenylgruppe wie beim Übergang der Diäthylbarbitursäure zur Phenyläthylbarbitursäure, von einer markanten und bedeutungsvollen Änderung der pharmakologischen

Eigenschaften begleitet ist, schien die Hoffnung berechtigt, daß auch in den 2,4-Dioxopiperidinen durch Einführung einer Phenylgruppe in 3-Stellung vielleicht interessante Präparate erhalten werden könnten.

Wir setzten uns deshalb die Synthese des 3-Äthyl-3-phenyl-piperidindions-(2,4) (VI) zum Ziele. Die Verbindung VI ist nach der von *Schnider*¹ ausgearbeiteten Synthese der 3,3-Dialkyl-2,4-dioxopiperidine nicht zugänglich^{1a}. Wir suchten deshalb nach grundsätzlich neuen Zugangsmöglichkeiten zu 2,4-Dioxo-3-alkyl-3-arylpiperidinen, über die wir in dieser und der folgenden Mitteilung berichten.

Als Startmaterial wählten wir den 2-Äthyl-2-phenyl-acetessigester² (I) (Vers. 1), der durch Bromierung in den α -Bromacetylphenylbuttersäureester (II) übergeführt werden sollte. Austausch von Brom gegen die Cyangruppe und Reduktion des Nitrils würde die Zielverbindung (VI) geben.

Die Bromierung des 2-Äthyl-2-phenylacetessigesters (Vers. 2) verlief glatt und in nahezu theoretischer Ausbeute. Der ölig erhaltene Bromester (II) gab mit Pyridin ein gut kristallisierendes Quartärsalz (II a) in 90proz. Ausbeute (Vers. 3). Beim Umsatz des Bromacetylphenylbuttersäureesters (II) mit KCN oder NaCN in verschiedenen Solventien (Äthanol—Wasser³, *DMF*, HCN⁴), der bei Raumtemp. oder auch bei 0° durchgeführt wurde, erhielten wir neben Harzen, die besonders in den Medien HCN und *DMF* den Hauptanteil ausmachten, in Ausbeuten bis zu 60% alkalilösliche Fraktionen, in denen jedoch nur geringe Anteile von Nitril (IR-Spektrum) vorhanden waren. Aus der *Raney*-Ni-Reduktion der rohen alkalilöslichen Fraktionen konnte keine kristallisierte Verbindung gewonnen werden.

Das unerfreuliche Reaktionsbild ist wahrscheinlich einerseits auf die labile β -Cyanoketonstruktur des Reaktionsproduktes von II mit KCN und andererseits auf die noch labilere β -Aminoketonstruktur des *Raney*-Ni-Reduktionsproduktes zurückzuführen, welches, wie wir vermuten, noch leichter NH₃ abspaltet als es sich zum Piperidindion cyclisiert; eine Annahme, die durch das Auffinden von 30—40% d. Th. an NH₃ aus dem Hydrieransatz gestützt wird.

Wir entschlossen uns deshalb, die Ketocarbonylgruppe in II vor der Umsetzung mit Cyanid in eine weniger aktivierende Gruppe umzuformen.

Gegen Ketalisierung (mit Äthylenglykol) blieb II jedoch inert. Unter verschärften Reaktionsbedingungen trat Säurespaltung ein (Reaktions-

¹ *O. Schnider*, Festschrift E. Barel (1936), S. 195; *O. Schnider*, *H. Frick* und *A. H. Lutz*, *Experientia* [Basel] **10**, 135 (1954).

^{1a} *O. Schnider*, Privatmitteilung.

² *F. J. Marshall* und *W. N. Cannon*, *J. Org. Chem.* **21**, 246 (1956).

³ *S. Gabriel* und *G. Eschenbach*, *Ber. dtsch. Chem. Ges.* **30**, 1126 (1897).

⁴ *E. C. Kornfeld*, *E. J. Fornefeld*, *G. B. Kline*, *M. J. Mann*, *D. E. Morrison*, *R. G. Jones* und *R. B. Woodward*, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 3087 (1956).

produkt: α -Phenylbuttersäureester). Der Versuch einer *Meerwein—Ponndorf*-Reduktion lieferte neben Bromessigsäureisopropylester ebenfalls Phenylbuttersäureester. NaBH_4 hingegen, womit z. B. Bromaceton zu Styrol-bromhydrin reduziert werden kann⁵, reduzierte auch unser Substrat II glatt zum Bromhydrin III, wenn in absol. Äthanol bei 0° gearbeitet wurde (Vers. 4). Jedoch auch am Bromhydrin III erwies sich der Nitrilumsatz als problematisch. KCN in Äthanol—Wasser bei Raumtemp. gab neben niedrig siedenden N-freien Reaktionsprodukten das gewünschte Nitril IV nur in einer Ausbeute von 24% d. Th. (Vers. 5). Das Nitril IV wurde mit *Raney*-Ni als Katalysator in Äthanol hydriert. Chromatographie der Reduktionsprodukte an Al_2O_3 lieferte zwei kristallisierte Hydroxypiperidone (Va und Vb) (Vers. 6). Eines davon (Vb) wurde mit CrO_3 in Aceton—Schwefelsäure in Anlehnung an eine von *Djerassi*⁶ angegebene Vorschrift zum 3-Äthyl-3-phenylpiperidindion-(2,4) (VI)⁷ oxydiert (Vers. 7).

Vom α -Bromacetyl- α -phenylbuttersäureester (II) ausgehend, sollte auch das VI entsprechende niedrigere Ringhomologe, das 3-Äthyl-3-phenylpyrrolidindion-(2,4) (VIII), dessen Pharmakologie ebenfalls interessant schien, zugänglich sein. Die aus II erhaltliche rohe Azidoverbindung VII (Vers. 8) lieferte nach der katalyt. Reduktion VIII⁸ in 40proz. Ausb., ber. auf Bromester II (Vers. 9).

Für das fördernde Interesse an dieser Arbeit sei Herrn Prof. Dr. *H. Bretschneider*, für sachliche Unterstützung der Firma Hoffmann-LaRoche A.G. (Wien und Basel) auch an dieser Stelle gedankt.

Experimenteller Teil

Versuch I: α -Äthyl- α -phenylacetessigester² (I)

Der α -Phenylacetessigester⁹ wurde unter Modifizierung der von *Marshall*² für die homologe Methylverbindung angegebenen Vorschrift in DMF—Benzol äthyltiert:

⁵ *S. W. Chaikin* und *W. G. Brown*, J. Amer. chem. Soc. **71**, 122 (1949).

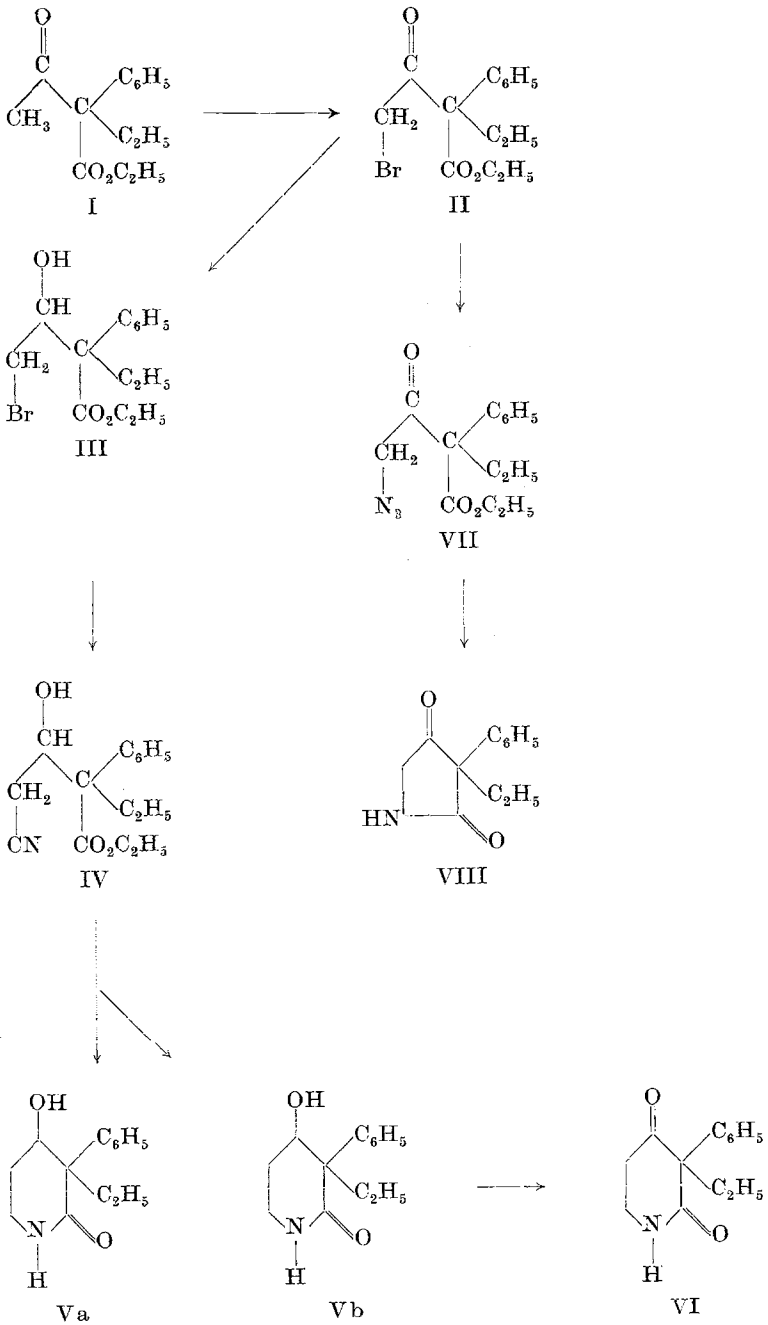
⁶ *C. Djerassi*, *R. R. Engle* und *A. Bowers*, J. Org. Chem. **21**, 1547 (1956).

⁷ Gleichzeitig und unabhängig von uns wurde die Verbindung VI auch in den Laboratorien der Fa. Hoffmann-La Roche AG., Basel, auf einem anderen Wege dargestellt. Wir danken Herrn Dr. *O. Schnider* für den Vergleich der beiden Verbindungen.

⁸ Kürzlich erhielten wir Kenntnis einer Arbeit von *Ch. A. Miller* (Parke-Davis), US. Patent 3004037, 28. Nov. 1958; Chem. Abstr. **56**, 15485 (1962), welcher, vom Acetylphenylbuttersäureester ausgehend, auch den Bromester II dargestellt hatte. Nach Umsetzung mit Phthalimid-K und Hydrazinspaltung wurde daraus ebenfalls das 3-Äthyl-3-phenylpyrrolidindion-(2,4) mit dem auch von uns gefundenenen Schmp. 167° dargestellt.

⁹ *R. H. Kimball*, *G. D. Jefferson* und *A. B. Pike*, Org. Synth. Coll., Vol. II, 284 (1943).

Formelübersicht



Der Äthylierungsansatz wurde nach 12 Stdn. bei Raumtemp. 5 Stdn. bei 50° und anschließend noch 5 Stdn. bei 60—70° gerührt. Unser Ester hatte nach der Destillation (Sdp._{0,1} 105—115°, Lit.² Sdp._{2,5} 124—126°; Ausb. 85% d. Th.) einen Brechungsindex von $n_D^{20} = 1,5060$ (Lit.² $n_D^{25} = 1,5115$) und enthielt etwa 15% Enoläther (Bromtitration, wobei schnelles Arbeiten nötig ist, da auch die C-Äthylverbindung relativ leicht bromiert wird). (Marshall² gibt einen [Alkyl-] Enoläthergehalt von 5—10% an.)

Zur Entfernung des Enoläthers wurden 50 g unseres rohen Destillates in 125 ml Äthanol mit 50 ml verd. HCl (1:4) am Wasserbad zum Sieden erhitzt und 5 Min. gekocht. Nach dem Abkühlen wurde zwischen Äther und Wasser verteilt, die Ätherphase mit NaHCO₃-Lösung gewaschen und dann mit eiskalter 7proz. KOH 3mal extrahiert. Schließlich wurde mit Wasser neutral gewaschen, die Ätherphase getrocknet und destilliert. Sdp._{0,005} 90° (bei einer Badtemp. von 110°), $n_D^{20} = 1,5020$, Ausb. 38 g (64% d. Th., bez. auf α -Phenylacetessigester).

Wir halten es für möglich, daß der von Marshall² für I angegebene Brechungsindex von $n_D^{25} = 1,5115$ auf einen Druckfehler zurückzuführen ist und richtig 1,5015 lauten sollte. Denn mit einer guten Kolonne, die uns nicht zur Verfügung stand, sollte die C-Äthylverbindung von dem etwas höher siedenden Enoläther glatt getrennt werden können. (Wenn wir unsere Destillation des enolätherhaltigen Produktes in mehrere Fraktionen teilten, dann besaßen diese einen kontinuierlich ansteigenden Brechungsindex von 1,5030 bis 1,5090.) Außerdem ist die von den zit. Autoren angegebene Ausbeute mit 69% durchaus mit der von uns an Reinprodukt erzielten (64%) vergleichbar. L. c.² ist jedoch über die Verwendung einer Kolonne bei der Destillation des Acetylphenylbuttersäureesters nichts berichtet.

Versuch 2: α -Bromacetyl- α -phenylbuttersäureäthylester (II)

Zu 46 g I in 150 ml CCl₄ wurden innerhalb 3 Stdn. 32 g Br₂ in 150 ml CCl₄ unter Rühren und äußerer Kühlung mit Eiswasser getropft. Nach einer weiteren Stde. bei 0° wurde in eiskaltes Wasser gegossen und mit eiskalter NaHCO₃-Lösung gewaschen. Der Rückstand der getrockneten CCl₄-Lösung war ein gelbliches, nicht destillierbares Öl, Ausb. 60 g.

Versuch 3: Pyridiniumsalz (II a)

10 g Bromester II wurden mit 15 ml Pyridin vermischt 90 Min. bei Raumtemp. stehengelassen. Der steife Kristallbrei wurde in 50 ml Essigester aufgerührt und der weiteren Kristallisation überlassen. Nach dem Kühlen auf 0° wurde filtriert und mit Essigester gewaschen. Ausb. 11,2 g (90% d. Th.), Schmp. 150—155°.

Zur Analyse wurde aus CHCl₃-Essigester umkristallisiert. Schwach bräunliche Kristalle, Schmp. 155°.

C₁₉H₂₂NO₃Br (392,30). Ber. C 57,96, H 5,66, N 3,57, Br 20,37, C₂H₅O 11,49.
Gef. C 58,30, H 5,68, N 3,48, Br 20,99, C₂H₅O 10,70.

Versuch 4: 2-Äthyl-2-phenyl-3-hydroxy-4-brombuttersäureäthylester (III)

Zu 19 g Bromester II in 50 ml absol. Äthanol wurden bei 0° unter Rühren und äußerer Kühlung mit Eiswasser 1,2 g NaBH₄ (100% Übersch.) in 50 ml Äthanol zugetropft und anschließend 3 Stdn. bei 0° gerührt. Dann wurden 500 ml Eiswasser eingerührt, gefolgt von eisgekühlter verd. Essigsäure. Mit 500 ml Äther wurde extrahiert, die Ätherphase nacheinander mit H₂O,

NaHCO₃-Lösung und H₂O gewaschen und getrocknet; Rückstand der Ätherphase: 17,2 g eines farblosen Öles.

IR-Spektrum (in CHCl₃): 2,75 (OH), 5,82 μ (Estercarbonyl). Das Bromhydrin III wurde ohne weitere Reinigungsoperation zur Analyse gebracht.

C₁₄H₁₉BrO₃ (315,21). Ber. Br 25,20. Gef. Br 24,13.

Versuch 5: 2-Äthyl-2-phenyl-3-hydroxy-4-cyanbuttersäureäthylester (IV)

13 g Bromhydrin III wurden in 70 ml Äthanol mit 5 g KCN in 40 ml Wasser vermischt und 20 Stdn. bei 20° stehengelassen. Der Ansatz wurde zwischen Wasser und Äther verteilt, die Ätherphase mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen eingedampft. Bei der Destillation des Rückstandes (9,2 g) wurden 2 Fraktionen erhalten. Fraktion (A): Sdp. 80°/0,01 mm hatte im IR-Spektrum keine Cyanbande und wurde verworfen, Fraktion (B): Sdp. 130°/0,005 mm, 2,6 g (24% d. Th.).

Zur Analyse wurde Fraktion (B) noch einmal destilliert, Sdp. 130°/0,005 mm.

C₁₅H₁₉NO₃ (261,31). Ber. C 68,93, H 7,33, N 5,36.

Gef. C 69,11, H 7,34, N 4,91.

IR-Spektrum (in CHCl₃): 2,80 (OH), 4,40 (CN), 5,85 μ (CO₂C₂H₅).

Versuch 6: 3-Äthyl-3-phenyl-4-hydroxypiperidon-(2), Va und Vb

2 g des Nitrils IV wurden in 100 ml Äthanol in Gegenwart von Raney-Ni bei 100 atm. H₂-Druck und einer Temp. von 40° 6 Stdn. geschüttelt. Der im Vak. erhaltene Eindampfrückstand des filtrierten Hydrieransatzes wurde in Benzol gelöst und an einer Al₂O₃-Säule chromatographiert. Mit Benzol, dem 2% absol. Alkohol zugefügt waren, wurde eluiert. Es wurde eine Fraktion (C) erhalten, die aus Äther kristallisiert wurde. 0,35 g (17% d. Th.) Schmp. 138—142°, wobei Lösungsmittel entwich, zweiter Schmp. 168°.

Zur Analyse wurde aus CHCl₃-Äther umkristallisiert und bei 50°/0,01 mm getrocknet, Schmp. 168° (V b).

C₁₃H₁₇NO₂ (219,27). Ber. C 71,20, H 7,82, N 6,39.

Gef. C 71,04, H 7,76, N 6,56.

IR-Spektrum (in CHCl₃): 2,78 (OH), 2,91 (NH), 6,02 (Lactam), 9,5 μ (C—O).

Weitere Eluierung der Säule mit Benzol + 4% Äthanol gab eine Fraktion (D), die aus CHCl₃-Äther kristallisiert wurde, Schmp. ab 178°, Ausb. 0,18 g (9% d. Th.).

Zur Analyse wurde aus CHCl₃ umkristallisiert, Schmp. 193—195° (Va)

C₁₃H₁₇NO₂ (219,27). Ber. C 71,20, H 7,82, N 6,39.

Gef. C 70,86, H 7,76, N 6,46.

IR-Spektrum (in CHCl₃): 2,90 (Schulter), 2,98, 6,03, 9,1 μ.

Versuch 7: 3-Äthyl-3-phenyl-2,4-dioxopiperidin (VI)

Zu 80 mg Hydroxyverbindung (V b), Schmp. 168°, in 10 ml Aceton wurde eine Lösung von 80 mg CrO₃ in 2 ml Wasser + 0,1 ml Schwefelsäure gefügt. Es wurde 10 Min. bei 30° gehalten. Nach dem Abkühlen wurde zwischen CHCl₃ und Kaliumcarbonatlösung verteilt, die CHCl₃-Lösung mit Wasser mehrmals gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand kristallisierte aus einer Mischung von CHCl₃-Äther—Petroläther, Ausb. 72 mg (90% d. Th.), Schmp. 179—181°.

Zur Analyse wurde aus dem gleichen Lösungsmittelgemisch umkristallisiert, Schmp. 181°.

$C_{13}H_{15}NO_2$ (217,25). Ber. C 71,86, H 6,96, N 6,45.
Gef. C 71,81, H 6,90, N 6,49.

IR-Spektrum (in $CHCl_3$): 2,9 (NH), 5,80 (C=O), 5,98 μ (Lactam).

Versuch 8: α -Azidoacetyl- α -phenylbuttersäureäthylester (VII)

52 g Bromacetylphenylbuttersäureäthylester II wurde in 280 ml Äthanol mit 20 g NaN_3 in 100 ml Wasser 2 Stdn. gekocht. Ein Teil des Alkohols wurde im Vak. abdestilliert, der Rückstand zwischen Wasser und Äther verteilt, die Ätherphase mit Wasser gewaschen und getrocknet. Der nach dem Abdampfen des Äthers gewonnenen Rückstand (VII) war ein bräunliches Öl. Ausb. 37,5 g.

Versuch 9: 3-Äthyl-3-phenylpyrrolidindion-(2,4) (VIII)

Der rohe Azidoester VII (Vers. 8) wurde in 200 ml Äthanol in Gegenwart von 3 g 5proz. Pd/C unter einem H_2 -Druck von 50 atm. bei Raumtemp. geschüttelt. Nach 3 Stdn. wurde abgebrochen, filtriert und der Rückstand des Alkoholfiltrates aus Äthanol—Äther kristallisiert. 13,5 g (39% d. Th., bez. auf 2-Äthyl-2-phenyl-acetessigester).

Zur Analyse wurde aus Äthanol umkristallisiert, Schmp. 167°.

$C_{12}H_{13}NO_2$ (203,23). Ber. C 70,91, H 6,45, N 6,89.
Gef. C 71,08, H 6,51, N 6,89.

IR-Spektrum (in $CHCl_3$): 2,89 (NH), 5,63 (5-Ringketon), 5,87 μ (5-Ring-lactam).