

Methylaminomethylierung des α -Phenylacetessigesters und seines Nitrils

Von

K. Hohenlohe-Oehringen

Aus dem Institut für Organische- und Pharmazeutische Chemie der
Universität Innsbruck

(Eingegangen am 18. September 1963)

α -Phenylacetessigester (I) gab mit Methylamin und Formaldehyd 1-Methyl-3-phenyl-3-carbäthoxypiperidon-(4) (II), das als Oxim isoliert wurde. Unter verschärften Reaktionsbedingungen wurde aus (I), Methylamin und Formaldehyd das 1,5-Dimethyl-3-phenyl-9-ketobispidin (IV) erhalten.

Das I entsprechende Nitril VI erlitt neben der Methylaminomethylierung Säurespaltung zum α -Phenyl- β -methylaminopropionsäurenitril (VII).

Ziel unserer Arbeiten waren weitere Synthesen von 3-Phenylpiperidon-(4)¹ oder 3-Phenylpiperidindionen-(2,4), die wir durch Aminomethylierung des α -Phenylacetessigesters bzw. seines Nitrils zu realisieren erhofften. Trotz zahlreicher Arbeiten über *Mannich*-Reaktionen an Acetessigester und α -alkylierten Acetessigestern (vgl. *Hellmann*²) sind unseres Wissens Kondensationen mit 1 oder 2 Mol Formaldehyd und 1 Mol prim. Amin, die zu 4-Piperidonen oder zu 2,4-Piperidindionen führen könnten, nicht beschrieben. Wenn statt des Formaldehyds aromatische Aldehyde eingesetzt werden, erhält man in guter Ausbeute 2,6-Diaryl-piperidon-4-carbonester-(3)³. Eine Arbeit von *Vystrčil*⁴, wonach aus α,γ -Diphenylacetessigester mit Methylamin und Formaldehyd das 3,5-Diphenyl-2,4-dioxopiperidin zugänglich sei⁵, ließ uns jedoch unser Vorhaben als nicht ganz aussichtslos erscheinen.

¹ K. Hohenlohe-Oehringen, Mh. Chem. **94**, 1133, 1208, 1217, 1225 (1963).

² H. Hellmann, α -Aminoalkylierung, Verlag Chemie (1960), 203 ff.

³ V. Baliah, V. Gopalakrishnan und T. S. Govindarajan, J. Indian Chem. Soc. **31**, 832 (1954); Chem. Abstr. **50**, 998 (1956).

⁴ A. Vystrčil und J. Dašek, Chem. Listy **45**, 139 (1951); Chem. Abstr. **46**, 1515 c (1952).

⁵ Dieses System wurde auch von uns bearbeitet: Mh. Chem. **94**, 1133 (1963).

α -Phenylacetessigester wurde mit 2 Mol Methylamin und 2 Mol Formaldehyd 3 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen (Vers. 1). Die in guter Ausbeute erhaltene Rohbasenfraktion (A) wurde nach verschiedenen Methoden weiter verarbeitet:

a) Ein aus der Rohbasenfraktion (A) gewonnenes Pikrat der Zusammensetzung $C_{12}H_{18}N_2O_2 \cdot C_6H_5N_3O_7$ leitet sich offensichtlich von einem Reaktionsprodukt des α -Phenylacetessigesters mit Methylamin ohne Mitwirkung von Formaldehyd ab und wurde nicht weiter untersucht: $C_{12}H_{14}O_3 + 2 CH_3NH_2 - C_2H_5OH = C_{12}H_{18}N_2O_2$.

b) Ein Teil der Rohbasenfraktion (A) wurde mit Hydroxylamin behandelt (Vers. 2). Aus diesem Ansatz wurde in 18% Ausbeute eine kristallisierte oximierte Base der Summenformel $C_{15}H_{20}N_2O_3$, Schmp. 168°, isoliert. Diese Verbindung ist nach Eigenschaften und IR-Spektrum als 1-Methyl-3-phenyl-3-carbäthoxy-4-oximinopiperidin (II) anzusehen. Das Nichteintreten der unter C_2H_5OH -Abspaltung erfahrungsgemäß sehr leicht eintretenden Ringschlußreaktion zu einem Isoxazolonderivat läßt auf dafür ungünstige sterische Verhältnisse schließen. Reduktion mit $LiAlH_4$ (Vers. 3) gab eine Base (V, $C_{13}H_{20}N_2O$), die als Dipikrat analysiert wurde. Aus der Genese ergibt sich für V die Struktur eines 1-Methyl-3-phenyl-3-hydroxymethyl-4-aminopiperidins (V).

c) Ein weiterer Teil der Rohbasenfraktion (A) wurde mit konstant siedender HCl behandelt, die Reaktionsprodukte nach Basenaufarbeitung destilliert und anschließend mit Hydroxylamin umgesetzt (Vers. 4). Als einziges in reiner Form isoliertes Kristallisat wurde das 1-Methyl-3-phenyl-4-oximinopiperidin (III), also das Decarbäthoxylierungsprodukt der Verbindung II, erhalten. Die Verbindung III erwies sich nach Schmp., Mischschmp. und IR-Spektrum als ident mit dem auf einem unabhängigen Wege⁶ gewonnenen 1-Methyl-3-phenyl-4-oximinopiperidin.

d) Der α -Phenylacetessigester wurde mit 3 Mol Methylamin und 4 Mol Formaldehyd nach 3tägigem Stehen bei Raumtemperatur noch 24 Stdn. gekocht. Die erhaltene Rohbasenfraktion (B) wurde analog c) zuerst mit konstant siedender HCl und dann mit Hydroxylamin behandelt. Ein (Vers. 5) in 18% Ausbeute isoliertes Oxim vom Schmp. 205° hatte die Zusammensetzung $C_{15}H_{21}N_3O$. Analyse, IR-Spektrum und Eigenschaften sprechen für das Vorliegen des Bispidinderivates IV.

Da, wie obige Versuche zeigten, die Methylaminomethylierung des α -Phenylacetessigesters wohl zu 4-Piperidonen führen kann, die Ausbeuten hierbei aber zu wünschen übrig ließen, wurde die *Mannich*-Kondensation am α -Phenylacetessigsäurenitril (VI) untersucht in der Hoffnung, von diesem Substrat ausgehend die gewünschten Piperidone in

⁶ K. Hohenlohe-Oehringen und H. Bretschneider, noch unveröffentlichte Arbeiten.

besserer Ausbeute zu erhalten. Jedoch mußten wir nach einem entsprechenden Versuch feststellen, daß VI unter den beim α -Phenylacetessigester angewandten Bedingungen mit Methylamin und Formaldehyd nicht reagierte. Bei HCl-katalysierter Reaktion trat neben der Methylaminomethylierung Säurespaltung des Acetylbenzylcyanids (VI) ein (Vers. 6). Isoliert wurde in 46% Ausbeute das von *Avison* auf andere Weise erhaltene β -Methylamino- α -phenylpropionsäurenitril⁷ (VII) als Hydrochlorid.

Durch Reduktion der Cyangruppe im Acetylbenzylcyanid (VI) sollte das 3-Phenyl-4-aminobutanon-(2) erhalten werden, welches bei Behandlung mit Formaldehyd direkt das gesuchte 3-Phenyl-piperidon-(4) liefern müßte. Die Ketogruppe in VI wäre durch Ketalisierung vor dem reduktiven Schritt zu schützen, oder sie wäre durch Oxydation des durch gemeinsame Reduktion beider Gruppen erhaltenen Aminoalkohols vor dem CH_2O -Ringschluß wiederherzustellen gewesen. Doch auch hier führten unsere Versuche nicht in die gewünschte Richtung. Sowohl das Acetylbenzylcyanid selbst wie auch dessen mit Äthylenglykol gewonnene Ketal gaben bei der LiAlH_4 -Behandlung unter Totalreduktion der Ketogruppe 2-Phenyl-*n*-butylamin (VIII)⁸ (Vers. 7).

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

Experimenteller Teil

Versuch 1: Reaktion des α -Phenylacetessigesters mit Methylamin und Formaldehyd. Gewinnung der Rohbasenfraktion (A)

20 g α -Phenylacetessigester⁹ wurden, mit einer Lösung von 6 g Methylamin und 18 g 30proz. Formaldehyd in 60 ml Äthanol vermischt, 3 Tage bei Raumtemp. stengelassen. Der Alkohol wurde abgedampft, der Rückstand zwischen Äther und Wasser verteilt und die Ätherphase nach dem Waschen mit Wasser mit eiskalter verd. HCl extrahiert. Der HCl-Extrakt wurde mit NaHCO_3 -Lösung alkalisiert und die freigesetzten Basen in Äther aufgenommen. Die mit Wasser gewaschene und getrocknete Ätherphase ergab 13 g eines schwach gelb gefärbten Öles (Rohbasenfraktion A).

0,7 g A gaben mit 0,8 g Pikrinsäure in Äthanol ein *Pikrat* (0,35 g), das zur Analyse aus Äthanol—Eisessig umkristallisiert wurde. Schmp. 182—185°.

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$ (451,39). Ber. C 47,90, H 4,69, N 15,53.
Gef. C 47,71, H 4,31, N 15,98.

⁷ *H. W. D. Avison* und *A. L. Morrison*, *J. Chem. Soc. [London]* **1950**, 1474.

⁸ *E. Testa*, *Farmaco [Pavia]*, Ed. sci. **12**, 836 (1957); *Chem. Abstr.* **52**, 11854 i (1958).

⁹ *R. H. Kimball*, *G. D. Jefferson* und *A. B. Pike*, *Org. Synth., Coll. Vol.* **2**, 284 (1943).

Versuch 2: 1-Methyl-3-phenyl-3-carbäthoxy-4-oximinopiperidin (II)

4 g der Rohbasenfraktion (A) wurden mit 2 g $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ und 2,5 ml Pyridin in 50 ml Äthanol nach 1tägigem Stehen bei Raumtemp. 2 Stdn. gekocht. Der nach Abdestillation des Alkohols gewonnene Rückstand wurde zwischen Äther und NaHCO_3 -Lösung verteilt und der Rückstand der mit Wasser gewaschenen und getrockneten Ätherphase aus Äthanol kristallisiert. 1,45 g II (18% d. Th., bez. auf α -Phenylacetessigester). Schmp. 165—167°.

Zur Analyse wurde II aus Äthanol umkristallisiert, Schmp. 167—168°.

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ (276,33). Ber. C 65,19, H 7,30, N 10,14, OC_2H_5 16,28.

Gef. C 65,43, H 7,22, N 10,18, OC_2H_5 16,40.

Die Verbindung ist in Äthanol mittelgut, in Wasser und Sodalösung unlöslich, in 1proz. NaOH und in 1proz. HCl löslich.

IR-Spektrum (in CHCl_3): 3,01 μ (OH), 5,82 μ (Estercarbonyl); kein Amidcarbonyl.

Versuch 3: 1-Methyl-3-phenyl-3-hydroxymethyl-4-aminopiperidin (V)

1,2 g Oxim II wurden in äther. Lösung in überschüssige siedende äther. LiAlH_4 -Lösung unter Rühren eingetropf. Nach beendeter Zugabe wurde noch 7 Stdn. gekocht. Nach Zersetzen mit Wasser wurde der Niederschlag durch Zugabe von wäflr. KOH zusammengeballt, der Äther abdekantiert und der Rückstand der Ätherlösung destilliert. Bei 140°/0,01 mm ging das Reduktionsprodukt V als farbloses zähes Öl über. Ausb. 0,86 g. Das mit Pikrinsäure aus äthanol. Lösung gewonnene *Dipikrat* (1,2 g) wurde zur Analyse aus Äthanol—Eisessig umkristallisiert (Schmp. 212—215°).

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O} \cdot 2 \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$ (678,52). Ber. C 44,28, H 3,87, N 16,53.

Gef. C 44,62, H 3,92, N 16,53.

Versuch 4: 1-Methyl-3-phenyl-4-oximinopiperidin (III)

4 g der Rohbasenfraktion (A) (Vers. 1) wurden in 100 ml HCl 7 Stdn. am Wasserbad erhitzt. Der im Vak. gewonnene Eindampfrückstand wurde in Wasser gelöst, mit verd. KOH alkalisiert und ausgeäthert. Der Rückstand der Ätherphase gab 0,6 g eines bei 100—110°/0,1 mm übergehenden farblosen Öles. Dieses wurde in äthanol. Lösung mit 0,5 g $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ 2 Stdn. gekocht. Nach dem Abkühlen und nach Zugabe von etwas Äther kristallisierten 0,33 g des *Hydrochlorides* von III aus.

Zur Analyse wurde aus Äthanol umkristallisiert (Schmp. 220—222° u. Zers.).

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$ (240,74). Ber. C 59,91, H 7,12, N 11,62.

Gef. C 59,86, H 6,95, N 11,74.

Mischschmp. mit authent. Material⁶ 222—225°, idente IR-Spektren.

Versuch 5: 1,5-Dimethyl-3-phenyl-9-oximinobispidin (IV)

10 g α -Phenylacetessigester wurden zur abgekühlten Lösung von 6 g Paraformaldehyd und 4,5 g Methylamin in 75 ml Äthanol gegeben und nach eintägigem Stehen bei Raumtemp. 24 Stdn. gekocht. Nach Abdestillation des Alkohols wurde wie üblich auf Basen aufgearbeitet und die erhaltene Rohbasenfraktion (B) mit konstant siedender HCl 4 Stdn. auf 115° erhitzt. Die HCl wurde im Vak. entfernt, der Rückstand in Wasser gelöst, mit Sodalösung alkalisiert und ausgeäthert. Destillation der mit Wasser gewaschenen und ge-

trockneten Ätherphase ergab 4,5 g eines zähen, bei $130^{\circ}/0,05$ mm übergehenden Öles, das im IR-Spektrum Banden bei $3,39 \mu$ (CH_2C), $3,58 \mu$ ($\text{CH}_3\text{—N}$) und $5,81 \mu$ (C=O) zeigte.

2,5 g des Destillates wurden mit 0,8 g $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ 4 Stdn. in alkohol. Lösung gekocht. Der im Vak. gewonnene Eindampfrückstand wurde in Wasser gelöst. Durch Zugabe von Sodalösung wurden die Basen freigesetzt, die kristallin ausfielen. Umkristallisation aus Äthanol lieferte 1,3 g (18% d. Th. bez. auf α -Phenylacetessigester) des Oxims IV.

Zur Analyse wurde aus Äthanol, in welchem die Verbindung mittelgut löslich ist, umkristallisiert, Schmp. 205° .

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$ (259,34). Ber. C 69,50, H 8,16, N 16,22.
Gef. C 69,50, H 7,78, N 16,36.

IR-Spektrum (in CHCl_3): 2,78, $3,01 \mu$ (OH), $6,08 \mu$ (sehr schwach, C=N -Oxim); keine Carbonylbande.

Versuch 6: β -Methylamino- α -phenylpropionsäurenitril (VII)

21 g Acetylbenzylcyanid, 12 g Paraformaldehyd, 20 g $\text{CH}_3\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$ wurden in 120 ml absol. Äthanol, dem 2 ml konz. HCl zugefügt waren, 60 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach 20stdg. Kochen wurden weitere 5 g Paraform zugegeben. Zur Aufarbeitung wurde der Alkohol abgedampft und der Rückstand aus 40 ml Wasser kristallisiert. 12 g (46% d. Th.). Zur Analyse wurde aus Äthanol umkristallisiert, Schmp. $160\text{—}164^{\circ}$ u. Zers. (Lit. 7: Schmp. 160 bis 161°). Die Schmelze erstarrt beim weiteren Erhitzen, neuerlicher Schmp. 230° .

$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$ (196,71). Ber. C 60,92, H 6,60, N 14,21.
Gef. C 61,24, H 6,69, N 14,38.

*Versuch 7: 2-Phenyl-*n*-butylamin (VIII)*

a) 17 g Acetylbenzylcyanid, 7 g Äthylenglykol und 0,7 g *p*-Toluolsulfosäure wurden in 150 ml Benzol unter azeotroper Wasserabscheidung 3 Stdn. gekocht. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde mit K_2CO_3 -Lösung extrahiert. Der Rückstand (11,5 g) der getrockneten organischen Phase wurde in 100 ml absol. Äther gelöst und innerhalb 10 Min. zur gerührten Suspension von 9 g LiAlH_4 in 400 ml Äther getropft. Anschließend wurde noch 90 Min. rückflußerhitzt, dann mit Wasser zersetzt. Der Rückstand der abdekantierten Ätherphase gab 7 g (44% d. Th.) einer bei $70^{\circ}/1$ mm (Lit. 8: $88\text{—}89/2,5\text{—}3$ mm) übergehenden Fraktion. Diese farblose Base wurde mit HCl übergossen, die salzsaure Lösung eingedampft, der Rückstand in wenig Äthanol gelöst und durch Zugabe von viel Äther zur Kristallisation gebracht. Das *Hydrochlorid* fiel hierbei in Nadeln von watteartiger Beschaffenheit an.

Zur Analyse wurde aus Äthanol—Äther umkristallisiert, Schmp. 169° .

$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N} \cdot \text{HCl}$ (185,69). Ber. C 64,68, H 8,68, N 7,55.
Gef. C 64,67, H 8,53, N 7,70.

b) 15 g Acetylbenzylcyanid wurden in 300 ml Äther gelöst und unter Rühren in 10 g LiAlH_4 in 300 ml Äther getropft. Nach 2stdg. Rückflußkochen wurde mit Wasser zersetzt, weitere 30 Min. gerührt und nach Versetzen mit 25proz. KOH abdekantiert. Aus dem Eindampfrückstand der Ätherphase destillierten bei $75^{\circ}/1$ mm 8 g (57% d. Th.) einer farblosen öligen Base, deren *Chlorhydrat* aus Äthanol—Äther kristallisiert wurde. Schmp. und Mischschmp mit obigem Präparat 169° .