

3-Phenyl-4-aminopiperidin und am Ring-N alkylierte Abkömmlinge

Von

K. Hohenlohe-Oehringen*

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Innsbruck

(Eingegangen am 31. Oktober 1964)

Die Oxime (II) von 1-Alkyl-3-phenylpiperidindionen-(2,4) (I)⁴ gaben bei der LiAlH_4 -Reduktion ein Stereoisomerenmisch an 1-Alkyl-3-phenyl-4-aminopiperidinen (III). Die 1-Benzylverbindung III b wurde durch katalyt. Hydrogenolyse in das 3-Phenyl-4-aminopiperidin (IV) übergeführt.

The oximes (II) of 1-alkyl-3-phenyl-2,4-dioxopiperidines (I)⁴ on LiAlH_4 reduction yielded a mixture of stereoisomeric 1-alkyl-3-phenyl-4-aminopiperidines (III). The 1-benzyl derivative III b was converted into 3-phenyl-4-aminopiperidine (IV) by catalytic hydrogenolysis.

Unsere Synthese der 1-Methyl-3-phenyl-4-aminopiperidine¹, die mit der Addition des β -Methylaminopropionsäureesters an Atropaester² beginnt, läßt bezüglich des Alkylrestes am Piperidinringstickstoff keine Variante zu, da gefunden wurde³, daß sich β -Alkylaminopropionsäureester mit größeren Alkylgruppen nicht mehr an Atropasäureester anlagern. Dagegen sollten auf dem in der Formelübersicht gezeichneten Wege beliebige 1-Alkyl-3-phenyl-4-aminopiperidine (III) zugänglich sein.

* Meinem verehrten Lehrer Herrn Professor Dr. H. Bretschneider zum 60. Geburtstag.

¹ K. Hohenlohe-Oehringen und H. Bretschneider, *Mh. Chem.* **96**, 257 (1965).

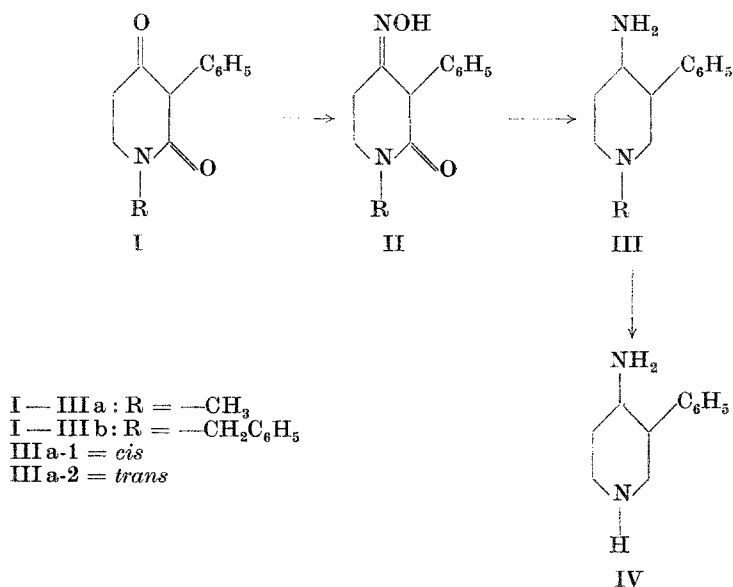
² K. Hohenlohe-Oehringen, D. Saffer, G. Spördi und H. Bretschneider, *Mh. Chem.* **92**, 313 (1961).

³ G. Zimmer, Dissertat. Univ. Innsbruck, 1964.

Die Startverbindungen I sind durch *Dieckmann*ringschluß aus den phenacetylierten β -Alkylaminopropionsäureestern leicht zugänglich⁴. LiAlH_4 -Reduktion der Oxime (IIa und IIb) (Vers. 1) lieferte aus der N-Methylverbindung (IIa) die beiden stereomeren, schon in vorangehender Mitt.¹ beschriebenen 1-Methyl-3-phenyl-4-aminopiperidine (IIIa-1 und -2), wobei auch bei dieser Synthese die *cis*-Verbindung als Hauptprodukt anfiel (Vers. 2). Aus einer analog vorgenommenen LiAlH_4 -Reduktion des N-1-Benzylloxims (IIb) wurde nur eines der stereomeren 1-Benzyl-3-phenyl-4-aminopiperidine (III b) als Dihydrochlorid in kristalliner Form isoliert. Ausb. an Reinprodukt 31% d. Th. (Vers. 3). Eindeutige Zuordnung zu einer der stereomeren Reihen ist deshalb nicht möglich, doch möchten wir aus Analogiegründen die *cis*-Struktur für wahrscheinlicher halten. Das 1-Benzyl-3-phenyl-4-aminopiperidin (III b) wurde als Dihydrochlorid einer katalyt. Hydrogenolyse unterworfen und lieferte hierbei in 70proz. Ausbeute die Stammverbindung unserer Reihe, das 3-Phenyl-4-aminopiperidin (IV), welches als Dihydrochlorid und Monopikrat charakterisiert wurde (Vers. 4).

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.

Formelübersicht



⁴ K. Hohenlohe-Oehringen und G. Zimmer, Mh. Chem. 94, 1225 (1963).

Experimenteller Teil

Versuch 1a: 1-Methyl-3-phenyl-4-oximinopiperidon-(2) (IIa)

5 g Ketolactam Ia, 5 g NaOAc · 3 H₂O und 2,7 g NH₂OH · HCl wurden in 80 ml Äthanol 90 Min. rückflußerhitzt. Der im Vak. gewonnene Eindampferest wurde zwischen CHCl₃ und H₂O verteilt, die CHCl₃-Phase mit NaHCO₃-Lösung gewaschen und getrocknet. Der Rückstand der CHCl₃-Lösung wurde in wenig heißem Äthanol gelöst und durch Ätherzugabe zur Kristallisation gebracht; 4,2 g Oxim IIa, Schmp. 151—155°.

Zur Analyse wurde aus Äthanol umkristallisiert, Schmp. 155°.

C₁₂H₁₄N₂O₂ (218,25). Ber. C 66,03, H 6,47, N 12,84.
Gef. C 66,05, H 6,51, N 12,81.

Versuch 1b: 1-Benzyl-3-phenyl-4-oximinopiperidon-(2) (IIb)

19 g Ketolactam Ib wurden analog a) behandelt und gaben 18 g Oxim IIb, Schmp. 168° (aus Äthanol).

Zur Analyse wurde aus Äthanol umkristallisiert, Schmp. 170—171°.

C₁₈H₁₈N₂O₂ (294,34). Ber. N 9,52. Gef. N 9,58.

Versuch 2: *cis*- und *trans*-1-Methyl-3-phenyl-4-aminopiperidin (IIIa-1 und -2)

3 g Oxim IIa wurden aus einer Hülse in eine siedende Lösung von 5 g LiAlH₄ in 300 ml Äther extrahiert und anschließend noch 10 Stdn. gekocht. Durch tropfenweise Zugabe von Wasser wurde zersetzt, noch ½ Stde. bei Raumtemp. gerührt und anschließend durch Zugabe von konz. KOH der Niederschlag zusammengeballt. Es wurde dekantiert, der Äther abdestilliert, der Rückstand in überschüss. HCl gelöst, HCl im Vak. entfernt und der Rückstand der *Dihydrochloride* aus Äthanol—Aceton zur Kristallisation gebracht; 3,2 g, Schmelzintervall 280—295°.

Dieses Stereomengemisch wurde in 20 ml Äthanol gelöst. Nach dem Abkühlen auf Raumtemp. schieden sich 1,6 g (45% d. Th.) des in Äthanol schwerer löslichen *cis*-Dihydrochlorids, Schmp. 310—317° (u. Zers.), ab. Mischprobe mit dem in der vorangehenden Mitt.¹ beschriebenen *cis*-Dihydrochlorid: 310—317° (u. Zers.), Mischprobe mit der *trans*-Verbindung: 280—285°.

Aus der Mutterlauge schieden sich beim Abkühlen auf 0° nach 1täg. Stehen 0,33 g des *trans*-Dihydrochlorids, Schmp. 310—315° (u. Zers.), ab. Mischprobe mit *cis*-Dihydrochlorid 280—285°, Mischprobe mit der *trans*-Verbindung: 310—315°.

Versuch 3: 1-Benzyl-3-phenyl-4-aminopiperidin (IIIb)

15 g Oxim IIb wurden aus einer Extraktionshülse in eine sied. äther. Lösung von 15 g LiAlH₄ in 500 ml Äther extrahiert; nach beendeter Extraktion (7 Stdn.) wurde noch 10 Stdn. gekocht. Durch tropfenweise Zugabe von Wasser wurde zersetzt, noch ½ Stde. bei Zimmertemp. gerührt und anschließend durch Zugabe von konz. KOH der Niederschlag zusammengeballt. Es wurde dekantiert, der Äther abdestilliert, der Rückstand (12 g) in überschüss. HCl gelöst, HCl im Vak. entfernt und der Rückstand aus Äthanol—Aceton zur Kristallisation gebracht; 7,2 g (*Dihydrochloride*, 41% d. Th.), Schmelzinter-

vall 200—220°. Nach einmaliger Umkristallisation aus Äthanol wurden 5,5 g (31%) mit Schmp. 280—285° (u. Zers.) erhalten.

Zur Analyse wurde aus Äthanol umkristallisiert (unveränderter Zersp.).

$C_{18}H_{22}N_2 \cdot 2 HCl$ (339,32). Ber. C 63,71, H 7,13, N 8,26.
Gef. C 63,23, H 7,29, N 7,94.

Versuch 4: 3-Phenyl-4-aminopiperidin (IV)

3,4 g Dihydrochlorid IIIb wurden in Äthanol—Wasser (2:1) in Gegenwart von Platin in H_2 -Atmosphäre bei 40° geschüttelt. Nach 4 Stdn. (H_2 -Aufnahme: 340 ml/760 mm, 1,5 Mol) wurde abgebrochen und der im Vak. gewonnene Eindampfrest der vom Katalysator abfiltrierten Reaktionsmischung aus Äthanol—Wasser (4:1) umkristallisiert. 1,8 g (72% d. Th.), Zers. ab 350° (unter Verkohlung). Das *Dihydrochlorid* ist in Äthanol sehr schwer, in Wasser leicht löslich und wurde zur Analyse aus Äthanol—Wasser umkristallisiert (Zersp. unverändert).

$C_{11}H_{16}N_2 \cdot 2 HCl$ (249,20). Ber. C 53,01, H 7,28, N 11,24.
Gef. C 52,45, H 7,35, N 10,87.

Das aus der in Wasser sehr leicht löslichen Base mit 1 Mol Pikrinsäure in Äther hergestellte *Pikrat* wurde zur Analyse aus Äthanol umkristallisiert, Schmp. 200°.

$C_{11}H_{16}N_2 \cdot C_6H_3N_3O_7$ (405,36). Ber. C 50,37, H 4,72, N 17,28.
Gef. C 50,54, H 4,74, N 16,60.