

HANS BEYER und KLAUS LEVERENZ¹⁾

Über Pyridinabkömmlinge, IV²⁾

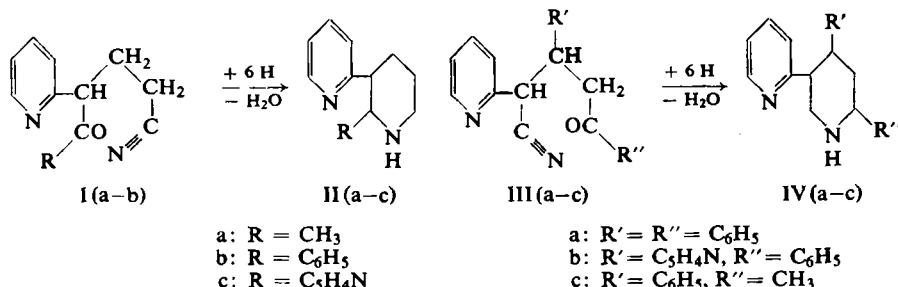
Die Hydrierung von δ -Ketonitrilen der Pyridinreihe

Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität Greifswald

(Eingegangen am 8. August 1960)

Die katalytische Hydrierung der in der I. und III. Mitteil. beschriebenen δ -Ketonitrile führt unter gleichzeitigem Ringschluß zu Pyridyl-piperidin-Derivaten, deren Konstitution z. T. auch auf anderem Wege bewiesen wurde.

Die zuerst von H. RUPE und Mitarbb.³⁾ beschriebene, später von H. HENECKA⁴⁾ und N. F. ALBERTSON⁵⁾ näher untersuchte, katalytische Hydrierung von δ -Ketonitrilen ist ein einfacher Weg zur Synthese von Piperidin-Derivaten, der auch zur Darstellung von Pyridyl-piperidinen gangbar ist. Bei der Hydrierung der durch Cyanäthylierung von Picolyl-(2)-ketonen gewonnenen δ -Ketonitrile γ -[Pyridyl-(2)]- γ -acetyl-(Ia), γ -[Pyridyl-(2)]- γ -benzoyl-(Ib) und γ -[Pyridyl-(2)]- γ -[pyridin-carboyl-(2)]-buttersäurenitrit (Ic)⁶⁾ in Äthanol bei 60–80° und ca. 100 at Wasserstoffdruck in Ggw. von Raney-Nickel als Katalysator wurden das 2-Methyl-(IIa), das 2-Phenyl-3-[pyridyl-(2)]-piperidin (IIb) und das 2,3-Di-[pyridyl-(2)]-piperidin (IIC) in 63–80-proz. Ausbeute erhalten. Sie bilden hochsiedende, in reiner Form fast farblose viskose Öle, die sich beim Aufbewahren verfärbten. Entsprechend führt die Hydrierung der durch MICHAEL-Addition von Pyridyl-(2)-acetonitril an α,β -ungesättigte Ketone zugänglichen δ -Ketonitrile IIIa–IIIc²⁾ zu farblosen, kristallinen 4,6-disubstituierten 3-[Pyridyl-(2)]-piperidinen (IVa–IVc):



Die Cyclisierung des α -[Pyridyl-(2)]- β -phenyl- γ -acetyl-buttersäurenitrits (IIIc) zu 3-[Pyridyl-(2)]-4-phenyl-6-methyl-piperidin (IVc) verläuft ähnlich glatt wie die von

1) Vgl. K. LEVERENZ, Dissertat. (Teil B), Univ. Greifswald 1960.

2) III. Mitteil.: H. BEYER und K. LEVERENZ, Chem. Ber. 94, 263 [1961].

3) H. RUPE und A. HECKENDORF, Helv. chim. Acta 9, 980 [1926]; H. RUPE und L. STERN, ebenda 10, 859 [1927].

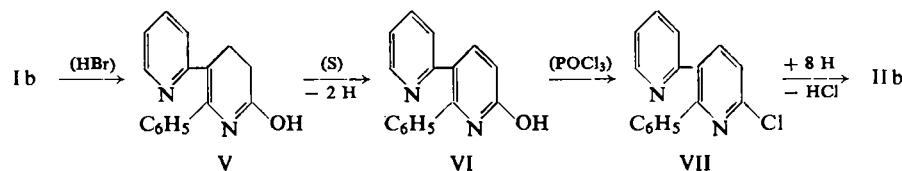
4) Chem. Ber. 82, 104 [1949].

5) J. Amer. chem. Soc. 72, 2594 [1950].

6) Vgl. H. BEYER, W. LÄSSIG und G. SCHUDY, Chem. Ber. 90, 592 [1957].

I(a–c). Größere Schwierigkeiten bereitet die Hydrierung von IIIa und IIIb, da die Reaktion hier nicht auf der Stufe der 3-[Pyridyl-(2)]-piperidine stehenbleibt, sondern auch der Pyridinring angegriffen wird. Bei Unterbrechung der Reaktion nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff (3 Moll.) konnten neben 13 bzw. 36% 3-[Pyridyl-(2)]-4,6-diphenyl-piperidin (IVa) und 3,4-Di-[pyridyl-(2)]-6-phenyl-piperidin (IVb) 25 bzw. 35% Ausgangsmaterial isoliert werden. Außerdem treten noch ölige Produkte auf, die im Fall der Hydrierung von IIIa näher untersucht wurden. Es entsteht hier eine hochviskose Flüssigkeit vom Sdp.₂ 238–240°, die mit Phenylsensöl ein Bis-thiocarbanilid und mit Acetanhydrid eine Diacetylverbindung bildet. Nach den Analysenergebnissen muß das Hydrierungsprodukt von IVa, das 3-[Piperidyl-(2)]-4,6-diphenyl-piperidin, vorliegen.

Zum Konstitutionsbeweis der Hydrierungsprodukte wurde das γ -[Pyridyl-(2)]- γ -benzoyl-buttersäurenitril (Ib) auf anderem Wege zum 2-Phenyl-3-[pyridyl-(2)]-piperidin (IIb) cyclisiert: Bei der Einwirkung von Bromwasserstoff auf Ib⁷⁾ entsteht das 2-Phenyl-3-[pyridyl-(2)]-4,5-dihydro-6-hydroxy-pyridin (V) als Hydrobromid, aus dem mit Natriumacetat leicht die Base in Freiheit gesetzt werden kann. Durch Dehydrierung mit Schwefel erhält man aus V das 2-Phenyl-3-[pyridyl-(2)]-6-hydroxy-pyridin (VI), das sich mit Phosphoroxychlorid zum 2-Phenyl-3-[pyridyl-(2)]-6-chlor-pyridin (VII) umsetzen lässt. Dessen katalytische Hydrierung unter Bedingungen, wie sie J. THESING und A. MÜLLER⁸⁾ bei ihrer Synthese des Nicotellins angewandt haben, ergibt direkt IIb:



Zum Vergleich mit dem durch direkte Hydrierung von Ib erhaltenen Produkt wurden die Dipikrate dargestellt; ihr Misch-Schmp. zeigt keine Depression.

Die Hydrierung des 2-Phenyl-3-[pyridyl-(2)]-6-chlor-pyridins (VII) führt nicht wie bei der Nicotellinsynthese zum Pyridin-, sondern zum Piperidin-Derivat. Dies ist verständlich, wenn man berücksichtigt, daß der hier vorliegende β -substituierte Pyridinring erfahrungsgemäß⁹⁾ bei der Hydrierung leichter angegriffen wird als der in α - oder γ -Stellung substituierte Ring.

Dieser Konstitutionsbeweis konnte noch durch Darstellung des 2-Phenyl-3-[pyridyl-(2)]-pyridins auf dem Wege der Dehydrierung des 2-Phenyl-3-[pyridyl-(2)]-piperidins (IIb) mit Silberacetat nach J. TAFEL¹⁰⁾ erhärtet werden. Das daraus gewonnene Dipikrat ist nicht identisch mit dem von IIb.

⁷⁾ Vgl. E. P. KOHLER, A. GRAUSTEIN und D. R. MERRIL, J. Amer. chem. Soc. **44**, 2536 [1922]; C. F. H. ALLEN und W. L. BALL, ebenda **59**, 686 [1937].

⁸⁾ Chem. Ber. **90**, 711 [1957].

⁹⁾ G. MENSCHIKOW und A. GRIGOROWITSCH, Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 496 [1936].

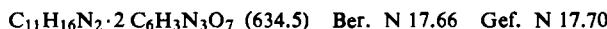
¹⁰⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. **25**, 1619 [1892]; vgl. A. ORECHOW und G. MENSCHIKOW, ebenda **64**, 266 [1931].

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

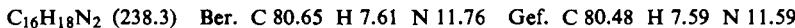
Allgemeine Arbeitsvorschrift für nachfolgende Hydrierungen: Das betreffende δ -Ketonitril [I(a–c) und III (a–c)] wird in absol. Äthanol gelöst und unter Zusatz von ca. 4 g Raney-Nickel als Katalysator bei 60–80° und ca. 100 at Wasserstoffdruck in einem Schüttelaufkugelhydrat, bis die Aufnahme der berechneten Wasserstoffmenge (3 Mol.) beendet ist. Nach Abfiltrieren des Kontaktes wird die Lösung unter verminderterem Druck eingeengt. Die weitere Aufarbeitung erfolgt durch fraktionierte Destillation bzw. Kristallisation.

2-Methyl-3-[pyridyl-(2)]-piperidin (IIa): 18.8 g γ -[Pyridyl-(2)]- γ -acetyl-buttersäurenitril (Ia) (0.1 Mol) werden in 100 ccm absol. Äthanol hydriert. Dauer 5 Stdn. Rohausb. 11 g (63% d. Th.), Sdp._{2–3} 100–120°. Erneute Destillation ergibt ein hellgelbes Öl, Sdp._{2–3} 106–108°. C₁₁H₁₆N₂ (176.3) Ber. C 74.94 H 9.15 Gef. C 74.83 H 8.72

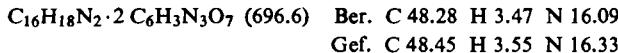
Dipikrat: Gelbe Stäbchen aus Aceton, Schmp. 193–194°.



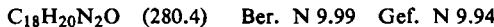
2-Phenyl-3-[pyridyl-(2)]-piperidin (IIb): 36 g γ -[Pyridyl-(2)]- γ -benzoyl-buttersäurenitril (Ib) (0.15 Mol) werden in 120 ccm absol. Äthanol 8 Stdn. hydriert. Rohausb. 27.5 g (80% d. Th.), Sdp.₃ 170–200°. Wiederholtes Fraktionieren führt zu einem gelben, viskosen Öl, Sdp.₃ 184–186°.



Dipikrat: Gelbe Stäbchen aus n-Propanol, Schmp. 202–204°.



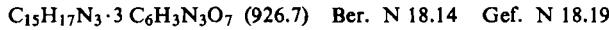
1-Acetyl-2-phenyl-3-[pyridyl-(2)]-piperidin: 2.38 g IIb (0.01 Mol) und 5 ccm Acetanhydrid werden 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt und nach dem Erkalten mit 50 ccm Wasser versetzt. Nach mehrstdg. Stehenlassen wird von wenig braunem Öl dekantiert, die währ. Lösung unter Kühlung alkalisch gemacht und der Niederschlag abfiltriert. Rohausb. 1.5 g (53% d. Th.). Farblose Nadeln aus Heptan, Schmp. 150°.



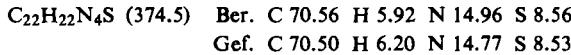
2,3-Di-[pyridyl-(2)]-piperidin (IIc): 20 g γ -[Pyridyl-(2)]- γ -[pyridin-carboyl-(2)]-buttersäurenitril (Ic) (0.08 Mol) werden in 150 ccm absol. Äthanol 12 Stdn. der Hydrierung unterworfen. Rohausb. 14.5 g (76% d. Th.), Sdp._{3–4} 185–205°. Erneutes Fraktionieren ergibt ein gelbes, viskoses Öl, Sdp._{3–4} 190–192°.



Tripikrat: Gelbe Kristalle aus Chlorbenzol, Schmp. 209–210°.

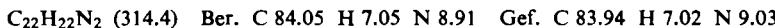


2,3-Di-[pyridyl-(2)]-piperidin-thiocarbanilid: Aus äquivalenten Mengen IIc und Phenylsenföl in äther. Lösung bei Raumtemperatur. Farblose Stäbchen aus n-Propanol, Schmp. 165–166°.

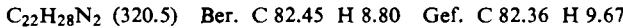


3-[Pyridyl-(2)]-4,6-diphenyl-piperidin (IVa) und 3-[Piperidyl-(2)]-4,6-diphenyl-piperidin: 12 g α -[Pyridyl-(2)]- β -phenyl- γ -benzoyl-buttersäurenitril (IIIa) (0.037 Mol) werden 9 Stdn. in 140 ccm absol. Äthanol hydriert. Der bei der Aufarbeitung erhaltene Rückstand wird in Äther aufgenommen und der Kristallisation überlassen. Ausb. an IVa: 1.5 g (13% d. Th.).

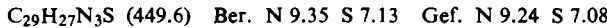
Die Weiterverarbeitung des Filtrats ist unten beschrieben. Aus Benzin erhält man Stäbchen, Schmp. 155–156°.



Das Filtrat von IVa wird eingeengt; es kristallisiert 3 g (25 %) des Ausgangsprodukts (IIIa) aus. Der verbleibende Rückstand wird i. Vak. destilliert, Sdp.₂ 215–235°. Rohausb. an 3-[Piperidyl-(2)]-Derivat: 4 g (34 % d. Th.). Durch wiederholte Destillation erhält man ein fast farbloses, stark viskoses Öl, Sdp._{4–5} 238–240°.



3-[Pyridyl-(2)]-4,6-diphenyl-piperidin-thiocarbanilid: Aus äquivalenten Mengen IVa und Phenylsenföl in methanol. Lösung bei Raumtemperatur. Farblose Stäbchen aus n-Propanol, Schmp. 161–162°.



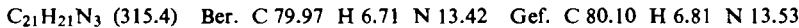
3-[Piperidyl-(2)]-4,6-diphenyl-piperidin-bis-thiocarbanilid: 0.32 g 3-[Piperidyl-(2)]-4,6-diphenyl-piperidin (0.001 Mol) werden unter Zugabe von 0.28 g Phenylsenföl (0.002 Mol) in 15 ccm absol. Äthanol 3 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Beim Erkalten scheiden sich kleine Kristalle ab, Schmp. 176°. Ausb. 0.15 g (25 % d. Th.).



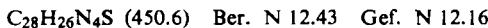
1,1'-Diacetyl-3-[piperidyl-(2)]-4,6-diphenyl-piperidin: 1 g 3-[Piperidyl-(2)]-4,6-diphenyl-piperidin (0.003 Mol) werden mit 10 ccm Acetanhydrid unter Zusatz von einem Tropfen konz. Schwefelsäure 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt und die dunkle Lösung nach dem Erkalten in Wasser gegeben. Nach mehrstdg. Stehenlassen wird von wenig braunem Öl dekantiert und die Lösung mit verd. Natronlauge neutralisiert. Das ausgeschiedene Öl wird mit Benzol extrahiert, die Lösung über Kaliumcarbonat getrocknet, das Benzol abdestilliert und der Rückstand mehrmals aus Hexan umgelöst. Farblose Nadeln, Schmp. 204°.



3,4-Di-[pyridyl-(2)]-6-phenyl-piperidin (IVb): 10 g α,β -Di-[pyridyl-(2)]- γ -benzoyl-buttersäurenitril (IIIb) (0.032 Mol) werden in 150 ccm absol. Äthanol 5 Stdn. hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und gut mit heißem Chloroform ausgewaschen. Der nach dem Einengen der Lösung hinterbleibende Rückstand wird in 10 ccm Äther aufgenommen und bei 0° der Kristallisation überlassen. Der erhaltene Niederschlag wird abfiltriert (Filtrat 1) und in wenig heißem Äthanol gelöst. Es scheiden sich 3.5 g (35 %) des Ausgangsmaterials (IIIb) ab. Das hierbei erhaltene Filtrat 2 wird mit Filtrat 1 vereinigt und eingeengt. Der Rückstand wird in 5 ccm heißem Benzol gelöst und bis zur beginnenden Trübung mit Hexan versetzt. Nach langerem Stehenlassen scheidet sich ein krist. Niederschlag ab. Ausb. 3.5 g (36 % d. Th.). Aus Benzol/Hexan (1 : 5) erhält man farblose Spieße, Schmp. 153°.



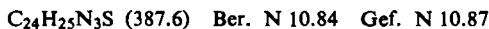
3,4-Di-[pyridyl-(2)]-6-phenyl-piperidin-thiocarbanilid: 0.32 g IVb (0.001 Mol) werden in 10 ccm Benzol/Hexan (1 : 1) mit 0.14 g Phenylsenföl (0.001 Mol) 1 Stde. auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Ausb. 0.2 g (59 % d. Th.). Aus Benzin (120–130°) erhält man Stäbchen, Schmp. 149–150°.



3-[Pyridyl-(2)]-4-phenyl-6-methyl-piperidin (IVc): 16 g α -[Pyridyl-(2)]- β -phenyl- γ -acetylbuttersäurenitril (IIIc) (0.06 Mol) werden in 100 ccm absol. Äthanol 12 Stdn. der Hydrierung unterworfen. Rohausb. 9 g (59 % d. Th.), Sdp.₃ 165–195°. Das Öl kristallisiert nach langerem Stehenlassen. Farblose Stäbchen aus Äther, Schmp. 114°.



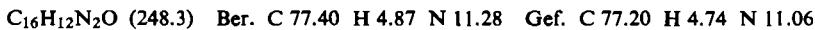
3-[Pyridyl-(2)]-4-phenyl-6-methyl-piperidin-thiocarbonilid entsteht aus äquivalenten Mengen *IVc* und *Phenylsenföl* in methanol. Lösung bei Raumtemperatur. Farblose Stäbchen aus n-Butanol, Schmp. 199–200°.



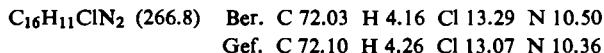
2-Phenyl-3-[pyridyl-(2)]-4,5-dihydro-6-hydroxy-pyridin (*V*): 25 g *Ib* (0.1 Mol) werden unter Erwärmung in 25 ccm Chloroform gelöst. Nach dem Abkühlen wird bis zur vollständigen Abscheidung eines viskosen Öls trockener *Bromwasserstoff* (entwickelt aus Tetralin und Brom) eingeleitet. Dauer 2–3 Stdn. Das Lösungsmittel wird dekantiert, das Öl i. Vak. auf dem Wasserbad getrocknet und zur Entfernung harziger Nebenprodukte 30 Min. mit 40 ccm n-Butanol unter Rückfluß erhitzt. Aus der Lösung scheiden sich bei 0° gelbe Kristalle des Hydrobromids ab. Zur Darstellung der freien Base wird das Salz in Wasser gelöst und mit einer wäßr. Lösung von 10 g Natriumacetat versetzt. Der ausfallende Niederschlag wird bei 140° getrocknet. Ausb. 16 g (64% d. Th.). Farblose Nadeln aus Toluol, Schmp. 202°.



2-Phenyl-3-[pyridyl-(2)]-6-hydroxy-pyridin (*VI*): 16 g *V* (0.064 Mol) und 2 g *Schwefel* (0.064 Mol) werden gut gemischt und 1 Stde. im Ölbad auf 210° erhitzt. Unter Schwefelwasserstoffentwicklung entsteht eine dunkle Schmelze, die nach ca. 30 Min. erstarrt. Das zerkleinerte Rohprodukt wird mit Schwefelkohlenstoff digeriert, dann mit Äther gewaschen. Rohausb. 13 g (80% d. Th.). Aus n-Butanol erhält man gelbliche Stäbchen bzw. durch Sublimation i. Vak. farblose Nadeln, Schmp. 254°.

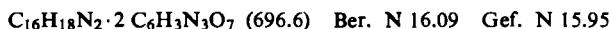


2-Phenyl-3-[pyridyl-(2)]-6-chlor-pyridin (*VII*): 8 g *VI* (0.032 Mol) werden mit 15 ccm *Phosphoroxychlorid* 48 Stdn. im Bombenrohr auf 160° erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit verd. Natronlauge alkalisch gemacht und gut ausgeäthert. Die Extrakte werden über Kaliumcarbonat getrocknet, der Äther abdestilliert und der Rückstand mehrmals mit Hexan ausgekocht. Beim Erkalten scheidet sich die Verbindung kristallin ab. Ausb. 6.6 g (76% d. Th.). Farblose Nadeln, Schmp. 105–106°.



2-Phenyl-3-[pyridyl-(2)]-piperidin (*IIb*): 3.3 g *VII* (0.012 Mol) werden in 40 ccm absolut. Äthanol gelöst, mit einer aus 0.2 g Natrium und 10 ccm absolut. Äthanol bereiteten Äthyllatlösung versetzt und nach Zugabe von 4 g Raney-Nickel 3 Stdn. bei 50° und 70 at Wasserstoffdruck hydriert. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wird das Lösungsmittel unter verminderter Druck abdestilliert, der ölige Rückstand zur Entfernung etwa entstandenen Pyridons gut mit verd. Natronlauge durchgerührt und in Äther aufgenommen. Die äther. Lösung wird mit Wasser gewaschen und über Kaliumcarbonat getrocknet. Beim Abdunsten des Äthers hinterbleibt ein braunes Öl, Rohausb. 1.3 g (45% d. Th.).

Dipikrat: Gelbe Stäbchen aus n-Propanol, Schmp. 202–204°.



Der Misch-Schmp. mit dem nach der vorher beschriebenen Methode erhaltenen Produkt zeigt keine Depression.

2-Phenyl-3-[pyridyl-(2)]-pyridin: 15.5 g *IIb* werden im Schüttelautoklaven mit 66 g *Silberacetat*, 7.8 g Eisessig und 70 ccm Wasser 6 Stdn. auf 180° erhitzt. Nach dem Filtrieren wird die Lösung stark alkalisch gemacht und mit Chloroform extrahiert. Die Extrakte werden mit Kaliumcarbonat getrocknet, das nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels hinterbleibende

Öl zur Abtrennung des stärker basischen Ausgangsproduktes in Dioxan gelöst und bis zur schwach sauren Reaktion auf Lackmus mit 1 n HCl versetzt. Durch erneute Extraktion mit Chloroform wird ein viskoses Öl isoliert, Rohausb. 2 g (14% d. Th.).

Dipikrat: Gelbe Nadeln aus n-Propanol, Schmp. 177–178°.

C₁₆H₁₂N₂·2 C₆H₃N₃O₇ (690.5) Ber. N 16.23 Gef. N 16.44

ANTAL DUDÁS und IMRE WEISZ

Derivate der Piperidincarbinole, I

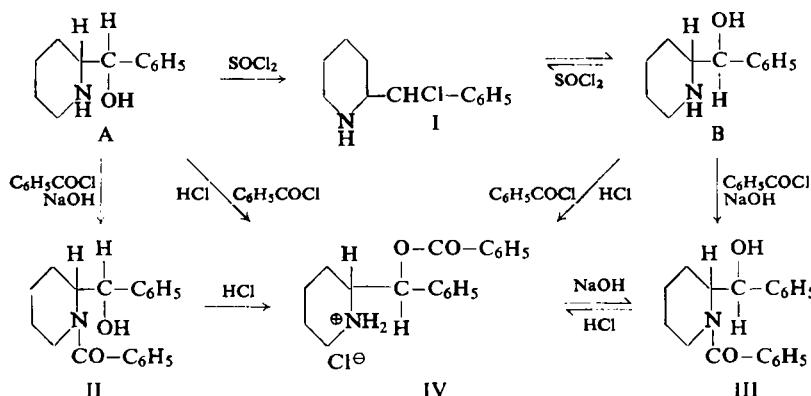
Über die Phenyl-piperidyl-(2)-carbinole

Aus dem Forschungslaboratorium der Gedeon Richter AG, Budapest,
und dem Institut für Organische Chemie der Universität Szeged

(Eingegangen am 8. August 1960)

Die Konfiguration der beiden diastereomeren Racemate des Phenyl-piperidyl-(2)-carbinols wurde bewiesen und eine Methode zur Darstellung des *threo*-Racemats aus dem *erythro*-Racemat beschrieben.

Die in ihrer pharmakologischen Wirkung dem Ephedrin ähnlichen diastereomeren Racemate „A“ und „B“ des Phenyl-piperidyl-(2)-carbinols wurden von K. E. CROOK und S. M. McELVAIN¹⁾ durch katalytische Reduktion des 2-Benzoyl-pyridins in einem Mengenverhältnis von 3:1 erhalten. Ein Versuch, A durch 48 stdg. Erhitzen mit 25-proz. Salzsäure in B umzulagern, lieferte nur eine geringe Ausbeute an B.



1) J. Amer. chem. Soc. 52, 4006 [1930].