

Darstellung und Atropisomerie von 1-(2-Aryl)-piperidin-2-onen

H. Möhrle* und M. Jeandré

Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität, Institut für Pharmazeutische Chemie

E. Breitmaier

Bonn, Universität Bonn, Kekulé-Institut für Organische Chemie und Biochemie

J. Rohonczy

Budapest (Ungarn), Eötvös Loránd University, Department of General and Inorganic Chemistry

Eingegangen am 10. März 2000

Keywords: Cyclizations, Lactams, Mercury, Neighboring-group effects, Piperidin-2-one

Preparation and Atropisomerism of 1-(2-Aryl)-piperidin-2-ones

Abstract. Course and rate of the dehydrogenation of *N*-tertiary piperidines dependent on their substitution in 4-position and on the hydroxy bearing neighbor group were examined, using mercury(II)-EDTA and the model amino alcohols **1a–1e**, **3a–3f**, **8a–8f** and **10a–10f**. The results showed that in-

creasing size of 4-substituents and neighbor groups too decreased the rate of reaction. The products from the 2-substituted benzylic alcohols, the 2-piperidones **7a–7g**, **9a–9g** and **11a–11g** demonstrated atropisomerism. In the case of chiral neighbor groups diastereomeric mixtures were formed.

Bei der Dehydrierung von cyclischen tertiären Aminen mit Quecksilber(II)-ethyldiamintetraacetat [Hg(II)-EDTA] beteiligt sich die Hydroxyfunktion als nucleophile Nachbargruppe – bei geeigneter Entfernung und sterischer Stellung – häufig durch Reaktion mit dem Primärprodukt der Oxidation, der elektrophilen Carbiniumstruktur [1].

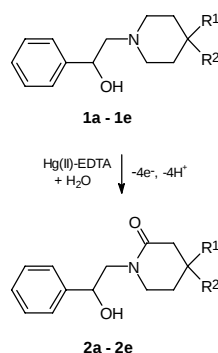
In neueren Untersuchungen zum stereochemischen Verlauf der Reaktion wurde bei den Umsetzungen von Verbindungen mit anderen nucleophilen Nachbargruppen durch eine 4-Substitution im Piperidinteil eine wesentliche Verminderung der Gesamtdehydrierung und teilweise auch eine Veränderung des Produktspektrums beobachtet [2, 3], weshalb geprüft werden sollte, ob es sich dabei um eine allgemeine Erscheinung handelt und diese auch bei benachbarten alkoholischen OH-Gruppen realisiert ist.

Ergebnisse und Diskussion

1. Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierungen

2-tert-Amino-1-phenylethano

Bei der Hg(II)-EDTA-Dehydrierung des 2-Piperidino-1-phenylethanol (**1a**), wurde eine rasche Umsetzung zum entsprechenden Lactam **2a** in sehr guter Ausbeute festgestellt [1]. Jedoch zeigte der Einsatz des Monomethylderivats **1b** bereits in der Tendenz eine Abnahme der Ausbeute an Piperidinon **2b** an [4].



Edukt	R ¹	R ²	Reakt.-zeit [h]	Rückgew. Edukt [%]	Prod.	Ausb. [%]
1a	H	H	1	0	2a	89
1b	CH ₃	H	1	0	2b	79
1c	CH ₃	CH ₃	1	0	2c	46
1d			1	0	2d	20
1e			1	0	2e	7

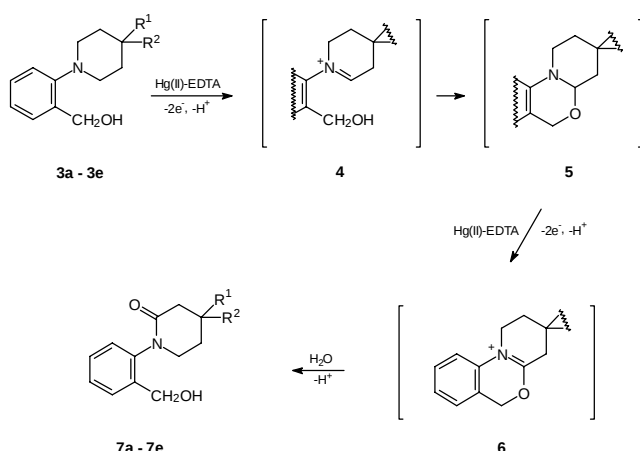
Schema 1 Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 2-tert-Amino-1-phenylethanol

Dieser Rückgang der Lactambildung verstärkte sich bei den 4,4-disubstituierten Aminoalkoholen **1c–1e** enorm, was vordergründig die These einer starken Verminderung der Dehydrierungsfähigkeit durch eine raumerfüllende Substitution in 4-Stellung zu bestätigen schien. Indessen ist dieser Schluß nicht zulässig, wie sich aus dem gleichartigen Verbrauch an Hg(II)-EDTA ergab, der in allen Fällen ungefähr einem 4-Elektronen-entzug entsprach. Weiterhin konnte niemals Ausgangssubstanz zurückgewonnen werden, wohl aber entstanden vermehrt nicht definierbare Polymerisate. Dies indizierte, daß zwar jeweils eine vollständige Dehydrierung des Edukts erfolgte, aber die Reaktion „entgleiste“. Dabei konnten primär sowohl der Aminocyclus als

auch die Seitenkette dehydriert werden; andererseits waren auch Selbstkondensationsprodukte der Iminium- und Enamin-Stufen [5] mögliche Substrate für weitere Dehydrierungen. Durch strukturelle Veränderung des Verbindungstyps sollte hier eine Vereinfachung und damit eine klarere Aussage möglich sein.

2-tert-Amino-benzylalkohole

Um die Möglichkeit einer Dehydrierung in eine Seitenkette zu verhindern, wurden als Modellverbindungen die *N*-Aryl-piperidine **3a–3e** der Hg(II)–EDTA-Dehydrierung unterworfen.



Edukt	R ¹	R ²	Lösungs- mittel	Reakt.- zeit [h]	Rückgew.- Edukt [%]	Produkt (Ausb. [%])
3a	H	H	H ₂ O	1	0	7a (75)
3b	CH ₃	H	H ₂ O	1	3	7b (85)
3c	CH ₃	CH ₃	H ₂ O	1	6	7c (89)
3c	CH ₃	CH ₃	H ₂ O	3	2	7c (83)
3d			H ₂ O/EtOH	3	4	7d (71)
3e			H ₂ O/EtOH	3	13	7e (84)

Schema 2 Hg(II)–EDTA-Dehydrierung von 2-tert-Amino-benzylalkoholen

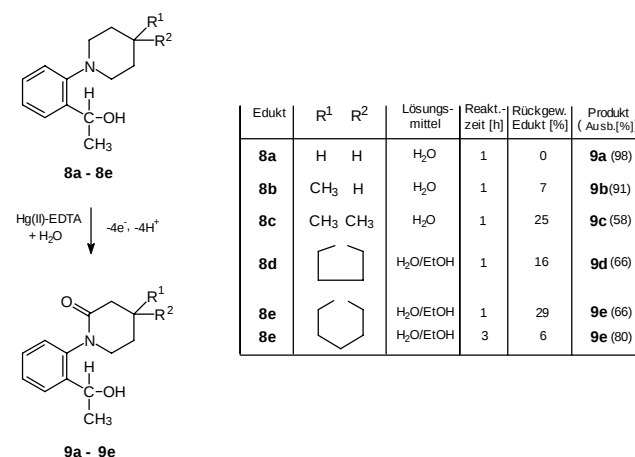
Hierbei zeigte sich tatsächlich, daß ausschließlich die Lactame **7a–7e** in recht guten Ausbeuten und praktisch keine Polymerisate entstanden. Vielmehr konnte bei den 4-disubstituierten Piperidinen jeweils noch wenig Edukt zurückgewonnen werden, was die Einheitlichkeit der Reaktion sicherte. Zwar war die Geschwindigkeit der Dehydrierung bei den raumerfüllenden „Spiroaminoalkoholen“ **3d** und **3e**, die aufgrund ihrer Lipophilie in einem Ethanol/Wasser-Gemisch oxidiert werden mußten, deutlich vermindert, so daß für die Erzielung einer adäquaten Ausbeute die Verlängerung der Reaktionszeit notwendig wurde. Für den Reaktionsmechanismus ist also in allen Fällen nach dem ersten Dehydrierungs-

schritt durch Zweielektronenentzug die primäre Iminiumverbindung **4** anzunehmen. Dabei reagiert diese elektrophile Funktion intramolekular mit der Hydroxymethylgruppe zu dem Tetrahydrooxazin **5**, das in der *trans*-verknüpften Form vorliegen dürfte, so daß die stereoelektronischen Voraussetzungen für die weitere Dehydrierung zur Oxaziniumverbindung **6** gegeben sind. Letztere führt nach nucleophilem Angriff von Wasser und nachfolgender Ringöffnung zum entsprechenden Lactam **7a–7e**.

Aus dem Verhalten für diese Modellreihe ist zu folgern, daß durch die 4-Substitution im Piperidinring zwar die Geschwindigkeit der Dehydrierung, nicht aber der qualitative Verlauf der Reaktion beeinflusst wird.

1-(2-tert-Amino-phenyl)ethanole

Nach den Untersuchungen in der Reihe der „Benzylaminoalkohole“ erhob sich die Frage, ob mit einem vergrößerten Raumbedarf der alkoholischen Nachbargruppe eine Änderung des Reaktionsverlaufs einhergeht.



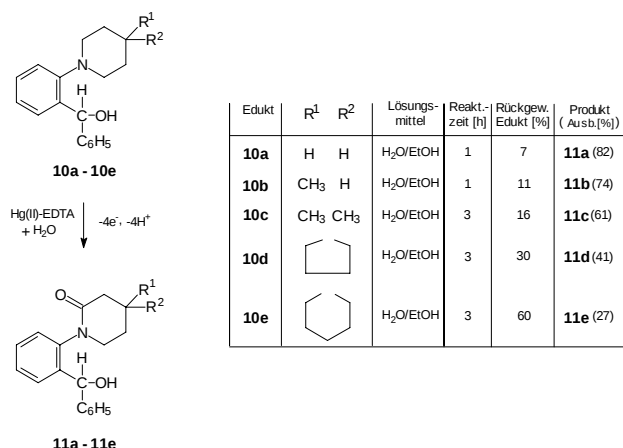
Edukt	R ¹	R ²	Lösungs- mittel	Reakt.- zeit [h]	Rückgew.- Edukt [%]	Produkt (Ausb. [%])
8a	H	H	H ₂ O	1	0	9a (98)
8b	CH ₃	H	H ₂ O	1	7	9b (91)
8c	CH ₃	CH ₃	H ₂ O	1	25	9c (58)
8d			H ₂ O/EtOH	1	16	9d (66)
8e			H ₂ O/EtOH	1	29	9e (66)
8e			H ₂ O/EtOH	3	6	9e (80)

Schema 3 Hg(II)–EDTA-Dehydrierung von 1-(2-tert-Amino-phenyl)ethanolen

Bei den Phenylethanol-Derivaten **8a–8e** zeigte sich bei der Hg(II)–EDTA-Dehydrierung unter vergleichbaren Bedingungen tatsächlich eine stärkere Abnahme der Ausbeute an Lactam bei Einführung von Alkylgruppen in die 4-Position der Piperidin-Partialstruktur. Durch eine Verlängerung der Reaktionszeit konnte jedoch dieser Unterschied zumindest zu einem wesentlichen Teil ausgeglichen werden, wie an dem Beispiel der Umsetzung des Aminoalkohols **8e** zum Lactam **9e** nachgewiesen wurde.

2-tert-Aminobenzhydrole

Bei einer weiteren Vergrößerung der Nachbargruppe in der Benzhydrol-Reihe **10a–10e** ergab sich bei der Oxidation eine deutliche Parallelität zwischen der drastischen Abnahme der Ausbeute bei den Lactamen **11a–**



Schema 4 Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von 2-*tert*-Aminobenzhydrolen

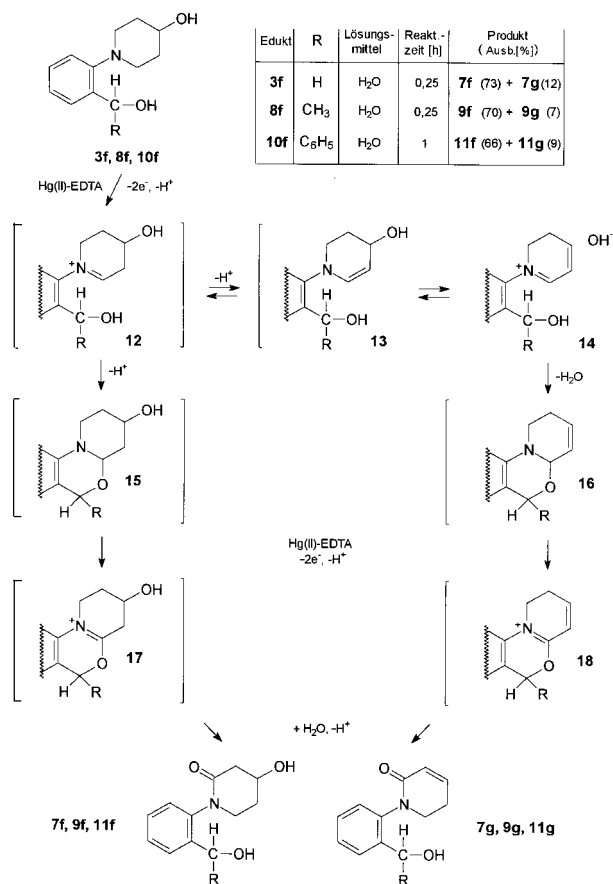
11e und der Größe der Substituenten in 4-Position des Piperidins, wobei hier auch die Verlängerung der Reaktionszeit nur noch eine geringe absolute Erhöhung der Ausbeute an Lactam bewirkte.

N-Aryl-4-piperidinole

Bei der Dehydrierung von *N*-(2-Hydroxy-2-phenylethyl)-4-piperidinol mit Hg(II)-EDTA war zwar das entsprechende Lactam, aber zusätzlich eine Reihe anderer Substanzen erhalten worden [6]. Aufgrund unserer jetzigen Erfahrungen lag es nahe, hierfür eine teilweise Dehydrierung in die Seitenkette verantwortlich zu machen. Einheitlichere Produkte sollten deshalb bei Einsatz von *N*-Benzylalkohol-Derivaten erwartet werden, wobei entsprechende *N*-Aryl-lactame auch im Hinblick auf eine mögliche Atropisomerie von Interesse waren.

Die 4-Piperidinole **3f**, **8f** und **10f** ergaben in wässriger Lösung mit Hg(II)-EDTA in rascher Oxidation unter vollständigem Umsatz des jeweiligen Edukts die 4-Hydroxylactame **7f**, **9f** und **11f** in guten Ausbeuten und die ungesättigten Lactame **7g**, **9g** und **11g** als Nebenprodukte. Bei gleichbleibender Monosubstitution in 4-Stellung des Piperidins durch die relativ kleine Hydroxyfunktion verursachte die zunehmende Raumerfüllung der Nachbargruppe am Aromaten eine Verminderung der Dehydrierungsgeschwindigkeit.

Für die Umsetzung von **3f**, **8f** und **10f** ist folgender Mechanismus plausibel: Unter Zweielektronenentzug entsteht die Iminiumstufe **12**, wobei dieser Verbindungstyp durch Protonenabgabe in das vinyloge Carbinolamin **13** übergehen kann, das in wässriger Lösung im Gleichgewicht zum Iminiumhydroxid **14** dissoziiert. Nunmehr erfolgt jeweils eine intramolekulare nucleophile Addition der benzyllischen Alkoholfunktion in **12** und **14** an die Iminium-Funktionen zu den Tricyclen **15** und **16**. Deren erneute Dehydrierung führt zu den Imin-



Schema 5 Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von *N*-Aryl-4-piperidinolen

iumderivaten **17** und **18**, woraus durch nucleophile Addition von Wasser und nachfolgende Ringöffnung schließlich die Hydroxypiperidone **7f**, **9f** und **11f** bzw. die 5,6-Dihydro-2-pyridone **7g**, **9g** und **11g** resultieren.

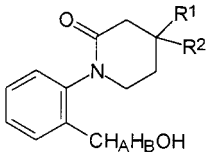
2. Auswertung der NMR-Spektroskopie

a. Atropacemate

In den Verbindungen der Tabelle 1 bilden die beiden Methylenprotonen der CH₂OH-Gruppe mit dem OH-Proton ein ABX-System. Da diese prochiral und diastereotop sind, eignen sie sich als Chiralitätssonde zur Detektion einer Rotationsbehinderung.

Die Methylenprotonen der Benzylalkohol-Gruppe in **7c** zeigen sowohl bei 400 als auch bei 200 MHz ein AB-System. Die Kopplung mit dem OH-Proton zu einem ABX-System ist jedoch nur deutlich bei 200 MHz sichtbar, wobei die Methylenprotonen unterschiedliche vicinale Kopplungskonstanten von 10 und 2,2 Hz aufweisen. Bei 400 MHz ist ein breites OH-Signal und eine geringe Verbreiterung des Methylen-Dubletts, aber keine Kopplung auflösbar, weil die Molekülbewegung im Vergleich zur ¹H-Präzession bei 400 MHz zu langsam

Tab. 1 ^1H -NMR-Daten der Atropacemate. Lösungsmittel: a) CDCl_3 b) $\text{DMSO}-d_6$. Meßfrequenz: * = 80, + = 200, ° = 400 MHz

 7a, 7c - 7g 19: $\text{R}^1 + \text{R}^2 =$ 							
Verbin- dung	Lösungs- mittel	$\delta_{\text{H(A)}}$	$\delta_{\text{H(B)}}$	$^2J_{\text{AB}}$	$\delta_{\text{OH(X)}}$	$^3J_{\text{AX}}$	$^3J_{\text{BX}}$
7a	a ⁺	4,38 dd	4,54 dd	11,7	3,45 dd	10,0	2,1
7c	a ⁰	4,33 d	4,45 d	12,0	3,84 s br	—	—
	a ⁺	4,37 dd	4,55 dd	11,6	3,38 dd	10,0	2,2
	b ⁺	4,30 dd	4,41 dd	14,0	5,09 't'	5,7	5,7
7d	a ⁺	3,38 dd	4,54 dd	11,7	3,39 dd	10,0	2,2
	b ⁺	4,30 dd	4,39 dd	15,0	5,09 't'	5,6	5,6
7e	a ⁺	4,36 'd'	4,54 't'	11,6	3,40 'd'	11,6	—
	b ⁺	4,29 dd	4,38 dd	14,5	5,09 't'	5,7	5,7
7g	a ⁺	4,41 't'	4,61 dd	10,9	3,44 dd	10,9	1,8
	b ⁺	4,34 dd	4,40 dd	12,5	5,09 't'	5,8	5,8
19 [7]	a ⁺	4,52–4,41 m		—	3,14 'dd'	8,0	4,3

ist. Der Piperidonanteil dürfte in einer leicht umklappbaren Halbsesselform vorliegen, weshalb auch eine Zuordnung der Methylgruppen aus dem Protonenresonanzspektrum nicht möglich ist.

b. Atropdiastereomere

Bei einer Rotationsbehinderung des Piperidonrings um die Aryl–C–N-Bindung durch eine *ortho*-ständige Funktion am aromatischen System sollten bei zusätzlichem Vorliegen eines Chiralitätszentrums entweder *extern* an

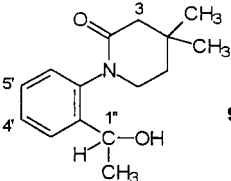
der alkoholischen Funktion oder *intern* im Piperidonring Diastereomere zu beobachten sein.

α . Atropdiastereomere mit externem Chiralitätszentrum

Für die Reihe der Phenylethanol-Lactame soll die Verbindung **9c** exemplarisch betrachtet werden.

In dem ^1H -NMR-Spektrum sind bereits zwei getrennte Signalsätze zu erkennen, wobei das Atropdiastereomerenverhältnis 70% **9cA** zu 30% **9cB** beträgt. Die Signalzuordnungen (Tabelle 2) ergeben sich aus den ^1H -NMR-NOE-Differenzspektren.

Tab. 2 Signalzuordnung des ^1H -NMR-Spektrums von **9c** (CDCl_3), 400 MHz)

 9c							
9cA (70%)				9cB (30%)			
7,57	dd	3'-H	$^3J = 7,5, ^4J = 1,5$	7,48	dd	3'-H	$^3J = 7,5, ^4J = 1,5$
7,34–7,26	m	4'-H, 5'-H		7,26–7,21	m	4'-H, 5'-H	
7,04	dd	6'-H	$^3J = 8, ^4J = 1,5$	6,96	dd	6'-H	$^3J = 7,5, ^4J = 1,5$
4,75	q	1''-H	$^3J = 6$	4,70	q	1''-H	$^3J = 6$
3,93	s, br	OH	austauschbar	3,74	s, br	OH	austauschbar
3,66	'dt'	6-H _{eq} *	$^2J = 12, ^3J = 6, ^3J = 6$	3,44	'dd'	6-H ₂	'J' = 5, 'J' = 6
3,36	'dt'	6-H _{ax} *	$^2J = 12, ^3J = 6, ^3J = 6$	2,22	's'	3-H ₂	
2,30/2,26	dd	3-H ₂	AB-System; $^2J = 18$	1,68	'dt'	5-H _{ax}	$^2J = 14, ^3J = 7, ^3J = 7$
1,72	't'	5-H ₂	'J' = 8	1,60	'dt'	5-H _{eq}	$^2J = 14, ^2J = 5, ^3J = 5$
1,44	d	1''-CH ₃	$^3J = 6$	1,32	d	1''-CH ₃	$^3J = 6$
1,10	s	4-CH ₃ (eq)*		1,06	s	4-CH ₃ (eq)*	
1,08	s						

Der doppelte Kernsatz im ^{13}C -NMR-Spektrum mit einer durchschnittlichen Intensitätsverteilung von 70%:30% bestätigt das Vorliegen von Atropdiastereomeren. Aus der zweidimensionalen ^1H , ^{13}C -Korrelation ergibt sich die Zuordnung. Diese NMR-Messungen, die in Deuteriochloroform vorgenommen wurden, lassen aber keine sichere Aussage zu, ob eine intramolekulare Wasserstoffbrücke die Rotationsbehinderung stabilisiert. Deshalb wurde **9c** anschließend in $\text{DMSO}-d_6$ untersucht, aber auch hieraus resultierten dieselben Ergebnisse.

Da in Lösung bei Atropisomeren grundsätzlich die Möglichkeit zur Racemisierung besteht, wurde für eine Aussage über das Vorliegen von Atropdiastereomeren in festem Zustand ein hochaufgelöstes ^{13}C -Festkörper-NMR-Spektrum aufgenommen.

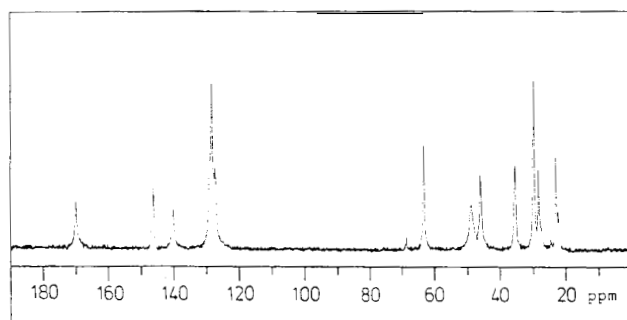


Abb. 1 ^{13}C -CP-MAS-NMR-Spektrum von **9c** (50 MHz)

Die Signallagen im ^{13}C -Festkörper-NMR-Spektrum stimmen gut mit denen der Lösungsmittelspektren von **9c** überein (Tabelle 3). Aus dem doppelten Signal für

die am Chiralitätszentrum 1'' befindliche Methylgruppe ergibt sich eindeutig, daß die Atropdiastereomeren **9cA** und **9cB** bereits in Festsubstanz – im gleichen Verhältnis wie in Lösung – vorliegen.

Das Atropdiastereomerengemisch **9cA/9cB** kann dünnschichtchromatographisch an Kieselgel getrennt werden, wobei sich aber aus den diskreten Flecken bei zweidimensionaler Entwicklung jeweils eine erneute Auftrennung in zwei Flecke im gleichen Verhältnis zeigte. Dies ließ eine säulenchromatographische Trennung der Isomere aussichtslos erscheinen.

Zur Ermittlung der Aktivierungsparameter von **9c** wurden temperaturabhängige ^1H -NMR-Messungen in CDCl_3 im Bereich von 375–395 °K vorgenommen. Dabei zeigten sich bei einigen Multipletts Verbreiterungen, wobei die meisten aber zu komplizierte Spinsysteme und oder zu hohes Rauschen bei höherer Temperatur aufwiesen, um sich für eine DNMR-Simulation zu

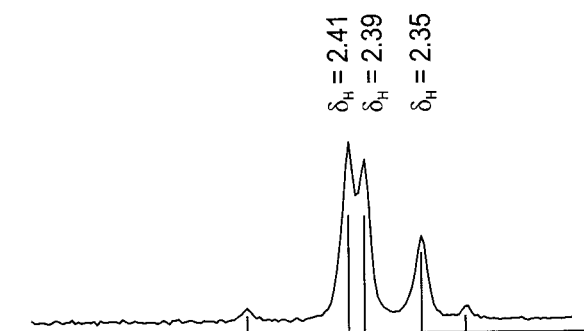


Abb. 2 Die AB und A_2 überlappenden Signale der beiden Konformere von **9c** bei 295 °K

Tab. 3 Vergleich der ^{13}C -NMR-Verschiebungen von **9c** in Lösung und Festzustand

Festkörper- ^{13}C -NMR- Spektrum von 9c	^{13}C -NMR-Lösungsspektren 9cA:9cB = 70%:30%				Zuordnung
	9cA (CDCl_3)	9cA ($\text{DMSO}-d_6$)	9cB (CDCl_3)	9cB ($\text{DMSO}-d_6$)	
169,72	171,77	168,86	170,04	168,75	C-2
145,66	141,83	144,57	142,73	144,42	C-2'
139,59	139,98	140,34	139,75	140,29	C-1'
127,89	128,79	127,79 ^{a)}	128,16	127,36 ^{a)}	C-4'
bis	128,47	127,82 ^{a)}	128,26	127,70 ^{a)}	C-5'
	126,62	127,85 ^{a)}	127,17	127,89 ^{a)}	C-6'
126,62	126,35	126,70	126,81	126,38	C-3'
62,86	63,74	63,54	65,02	63,96	C-1''
48,58	49,21	48,78	48,94	48,78	C-6
45,81	45,73	45,97	45,89	46,11	C-3
35,27	35,52	35,13	35,45	35,06	C-5
28,18 [#]	29,99	30,22	30,08	30,19	C-4
29,56 [#]	28,26	28,50 ^{a)}	28,88	28,57 ^{a)}	4-CH ₃ (eq)
	27,08	26,84 ^{a)}	26,47	23,03 ^{a)}	4-CH ₃ (ax)
22,91*(9cA)	21,77	24,84	24,08	25,28	1''-CH ₃
22,23*(9cB)					

^{a)} Zuordnungen austauschbar wegen zu dichter Signalfolge

eignen. Die vermuteten 4-CH₃-Signale waren zwar recht einfach und praktisch rauschfrei, aber die Differenz der chemischen Verschiebung bei der tiefsten Temperatur war zu klein für eine präzise Rechnung.

Für die 3-H₂-Signale wurde bei niedrigerer Temperatur ein größerer Unterschied der chemischen Verschiebung beobachtet und bei 295 °K annähernd das Koaleszenzstadium erreicht. Die sich überlappenden Signale bei $\delta_{\text{H}} = 2,41$ und 2,39 stellen die zentralen Signale des AB-Spinsystems von den 3-H₂-Kernen des Hauptisomers dar. Das Singulett bei $\delta_{\text{H}} = 2,35$ ist dem Signal des A₂-Spinsystems der 3-H₂-Kerne des anderen Konformers zuzuordnen.

Zur Simulation wurde ein bei 400 MHz gemessener Datensatz angewandt, die Parameter aus den bei niedrigerer Temperatur aufgenommenen Spektren als Startparameter vorgegeben und bei der Iteration modifiziert. Dabei wurde als weitere Bedingung in das Modell eingegeben, daß das Singulett der 3-H₂-Atome des Konformers mit geringerer Population aus einer sehr ähnlichen Verschiebung der beiden Protonen resultiert. Die 3-H₂-Kerne des Hauptkonformers sind bei tiefer Temperatur chemisch nicht äquivalent entsprechend dem nicht planaren Piperidonring. Es ist aber wahrscheinlich, daß dieser Ring bei höherer Temperatur nicht mehr starr ist, und 3-H₂-Kerne ihre pseudo-equatoriale und pseudo-axiale Position tauschen können. Dieser Freiheitsgrad ist im Modell enthalten, denn bei höherer Temperatur verschmilzt das AB- zu einem A₂-System.

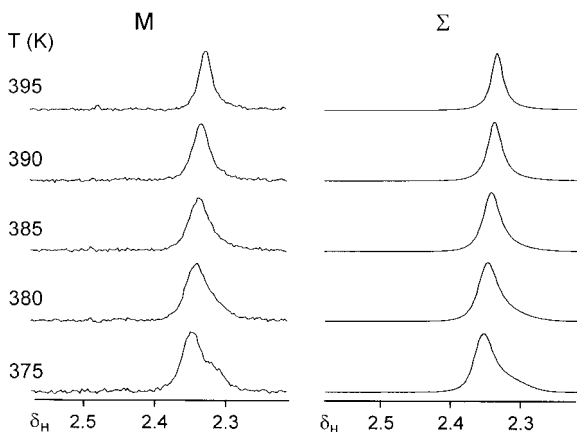


Abb. 3 ¹H-NMR von **9c**: (M) gemessen; (Σ) simuliert mit TEDDY-v2-Programm [8]

Nach dieser Simulation beträgt die Aktivierungsenthalpie der Rotation des aromatischen Rings $\Delta H^\ddagger = 88,6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, die Aktivierungsentropie $\Delta S^\ddagger = 10,7 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$; die freie Aktivierungsenthalpie $\Delta G^\ddagger_{298} = 85,5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. Die anderen Parameter sind: Kopplungskonstante des AB-Spinsystems $J_{\text{AB}} = 17,7 \text{ Hz}$ (nicht variabel), Aktivierungsenthalpie der Ringinversion des Piperidonrings $\Delta H^\ddagger \sim 86 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ und die Aktivierungs-

entropie $\Delta S^\ddagger \sim 11 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$. Das Konformerenverhältnis errechnet sich zu 77%:23%. Die natürliche Linienbreite beträgt 1,0 Hz (unveränderter Wert).

Die verfeinerten chemischen Verschiebungswerte für die Kerne des AB-Systems liegen bei $\delta_{\text{H}} = 2,39$ und 2,34, und die chemische Verschiebung des A₂-Systems beträgt $\delta_{\text{H}} = 2,29$ bei 375 °K. Die verfeinerten temperaturabhängigen „Drift-Werte“ sind $-0,117 \text{ Hz/K}$, bzw. $-0,088 \text{ Hz/K}$ und $-0,212 \text{ Hz/K}$. Der Satz von Kontrollspektren wird mit extrem hoher Rotation und Inversions-Barriere errechnet ohne Modifizierung der anderen Parameter.

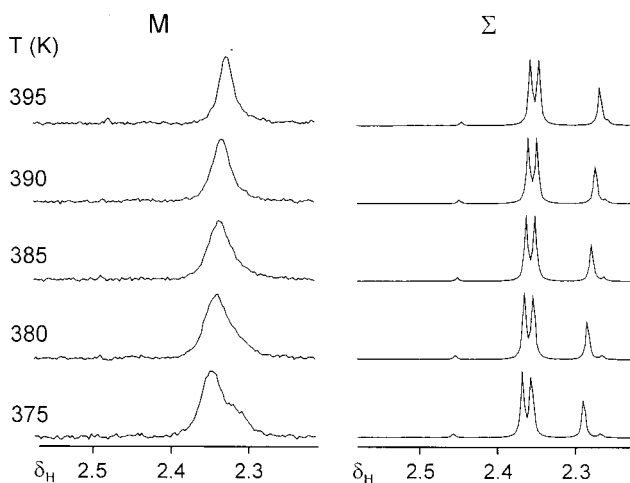


Abb. 4 ¹H-NMR von **9c**: (M) gemessen; (Σ) hypothetisch eingefroren simuliert

Eine Zusammenfassung der Atropdiastereomeren-Verhältnisse bei den Phenylethanol-Lactamen zeigt die Tabelle 4. Hieraus ist eindeutig zu entnehmen, daß das Atropdiastereomeren-Verhältnis vom Lösungsmittel abhängig sein kann, wie dies bei den Verbindungen **9e** und **9g** festgestellt wurde.

Tab. 4 Prozentuale Verteilung der Atropdiastereomeren bei Phenylethanol-Lactamen in ¹H-NMR-Spektren. Lösungsmittel: a) CDCl₃ b) DMSO-d₆. Meßfrequenz: ⁺ = 200 MHz, ^o = 400 MHz.

Verb.	Lösungsmittel	Hauptatropdiastereomer A	Hauptatropdiastereomer B
9a	a ⁺	70	30
	b ⁺	70	30
9c	a ^o	70	30
	b ^o	70	30
9d	a ⁺	70	30
	b ⁺	70	30
9e	a ⁺	82	18
	b ⁺	70	30
9g	a ⁺	93	7
	b ⁺	64	36

In weitgehender Analogie zu den Phenylethanol-Lactamen zeigten auch die Benzhydrolverbindungen **11a**, **11c–11e** und **11g** Atropisomerie mit Abhängigkeit des Diastereomerenverhältnisses vom Lösungsmittel (Tabelle 5).

Tab. 5 Prozentuale Verteilung der Atropdiastereomeren bei Benzhydrol-Lactamen in ^1H -NMR-Spektren. Lösungsmittel: a) CDCl_3 b) DMSO-d_6 . Meßfrequenz: 200 MHz.

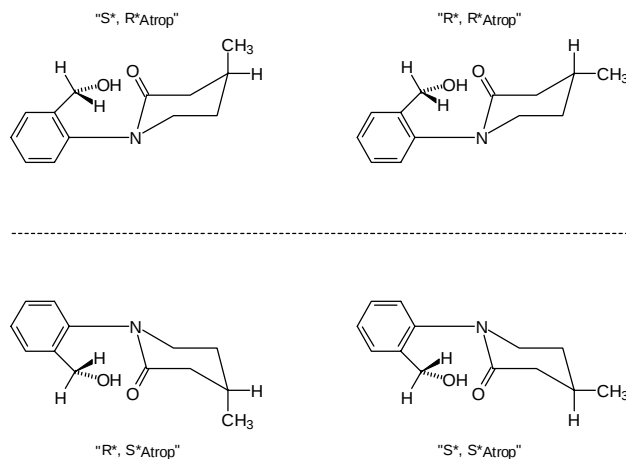
Verb.	Lösungsmittel	Hauptatropdiastereomer A	Hauptatropdiastereomer B
11a	a	55	45
	b	60	40
11c	a	55	45
	b	55	45
11d	a	55	45
	b	55	45
11e	a	55	45
	b	60	40
11g	a	60	40

β . Atropdiastereomere mit internem Chiralitätszentrum

Durch die Rotationsbehinderung waren auch Atropisomere von 2-Piperidonen zu erwarten, bei denen ein Chiralitätszentrum *intern* im Piperidonring an C-4 vorhanden ist, also bei den 4-Hydroxy- und 4-Methyl-2-piperidonen. Da sich die Methylgruppe in 4-Position als Chiralitätssonde gut eignet, wurde das Methylpiperidon **7b** untersucht, wobei sich die Diastereomerenpaare von **7b** folgendermaßen darstellen (Schema 6).

Die recht komplexen ^1H -NMR-Spektren lassen sich erst durch ^1H , ^{13}C -NMR-Korrelationen zuordnen. Aufgrund der Integration über die Dubletts der 4-Methylgruppe ergab sich ein Atropdiastereomeren-Verhältnis von 55%:45%, das ebenfalls dem durchschnittlichen

Intensitätsverhältnis der aliphatischen Kohlenstoffatome im ^{13}C -NMR-Spektrum entsprach. Dies gilt sowohl für Lösungen in CDCl_3 als auch in DMSO-d_6 . Tabelle 6 fasst die Atropdiastereomeren-Verhältnisse bei 2-Piperidonen mit *internem* Chiralitätszentrum zusammen.



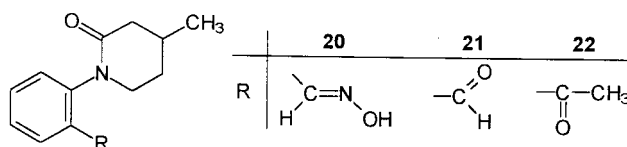
Schema 6 Diastereomerenpaare von **7b**

Die Bildung von Atropdiastereomeren wird offensichtlich begünstigt, wenn eine Alkohol-Funktion als *ortho*-ständige Nachbargruppe fungiert. Da andererseits aber das *E*-konfigurierte Aldoxim **20** zu keiner intramolekularen H-Brücke fähig ist, und Atropdiastereomerie bei **7b**, **7f** und **20** auch in DMSO-d_6 beobachtet wird, kann für das Auftreten von Atropdiastereomeren bei einem *internen* Chiralitätszentrum eine intramolekulare Wasserstoffbrücke nicht essentiell sein.

Bei den Verbindungen **21** und **22** [3] tritt keine Atropisomerie auf, was auf die geringere Rotationshinderung des Piperidonrings durch das Carbonylkohlenstoffatom zurückzuführen ist.

Tab. 6 Prozentuale Verteilung der Atropdiastereomere mit Chiralitätszentrum im Piperidonring in ^1H -NMR-Spektren. Lösungsmittel: a) CDCl_3 b) DMSO-d_6 c) Pyridin-d_6 . Meßfrequenz: $^+$ = 200 MHz, 0 = 400 MHz.

Verb.	Lösungsmittel	Hauptatropdiastereomer A	Nebentropdiastereomer B	Doppelter Kernsatz im ^{13}C -NMR
7b	a $^+$	55,00	45,00	+
	b $^+$	55,00	45,00	+
7f	a $^+$	67,00	33,00	+
	b $^+$	55,00	45,00	+
20 [2]	a $^+$	ca. 60	ca. 40	+
	b $^+$	55,00	45,00	+
21 [3]	a $^+$	nur eine Form detektierbar		–
	b $^+$			–
22 [3]	a $^+$	nur eine Form detektierbar		–
	b $^+$			–
	c 0			–



Daß bei 4-Hydroxy-2-piperidonon von einer Lösungs-mittelabhängigkeit der Atropdiastereomeren-Verhältnisse auszugehen ist, zeigt das Verhalten des Derivats **7f**.

γ. Atropdiastereomere mit internem und externem Chiralitätszentrum

Bei 2-Piperidonon, die zwei Chiralitätszentren und eine Chiralitätsachse enthalten, waren vier Diastereomerenpaare und damit ein vierfacher Kernsatz in den ^{13}C -NMR-Spektren zu erwarten. Dies wurde tatsächlich bei den Verbindungen **9b**, **9f**, **11b** und **11f** beobachtet, wobei in Tabelle 7 die Diastereomerenverhältnisse angegeben sind.

Tab. 7 Ungefähre Verhältnisse der Atropdiastereomeren mit internem und externem Chiralitätszentrum aufgrund der ^{13}C -NMR-Signalintensitäten. Lösungsmittel: a) CDCl_3 b) DMSO-d_6 . Meßfrequenz: $^+ = 50\text{ MHz}$, $^o = 75\text{ MHz}$

Verb.	Lösungs- mittel	Diastereomerenpaare A	B	C	D
9b	a o	37	31	18	14
	b o	36	28	25	11
9f	a $^+$	45	27	15	13
11b	a $^+$	47	28	13	12
	b $^+$	47	24	15	14
11f	a $^+$	32	27	22	19

Zusammenfassend kann festgehalten werden: *N*-(2-Hydroxy-2-phenyl-alkyl)-piperidine ergeben bei der Hg(II) -EDTA-Dehydrierung unter intermediärer Nachbargruppenbeteiligung als Endprodukte 2-Piperidone, wobei die Ausbeute mit der Raumerfüllung der 4-Substituenten abnimmt. Da jedoch zusätzlich Polymerisate auftreten und eine Dehydrierung in die Seitenkette nicht ausgeschlossen werden kann, ist die Aussage ursächlich nicht valid.

Durch Einsatz von *N*-(2-Hydroxyalkyl-phenyl)- bzw. *N*-(2-Hydroxybenzyl-phenyl)-piperidinen wird die Oxidationsrichtung zwingend vorgegeben und damit die obige Aussage eindeutig bestätigt. Die resultierenden *N*-Aryl-2-piperidone zeigen alle durch eine gehinderte Rotation um die Aryl-C-N-Bindung das Phänomen der Atropisomerie, die sich NMR-spektroskopisch aufgrund der prochiralen oder chiralen Nachbargruppe in Lösung sicher nachweisen läßt. Die exemplarische Aufnahme eines Festkörper-NMR-Spektrums weist nach, daß auch hier Atropisomere vorliegen. Eine DNMR-Simulation erlaubt die Berechnung der freien Aktivierungsenergie der Rotation, die nicht hoch genug ist, um eine Isolierung der Isomeren zuzulassen.

Wir danken Herrn Dr. S. Steuernagel, Bruker Analytik GmbH Rheinstetten, für die Aufnahme des ^{13}C -Festkörper-NMR-Spektrums und dem Fonds der Chemischen Industrie für die finanzielle Förderung dieser Arbeit.

Beschreibung der Versuche

Schmelzpunkte: Linstrom-Block (unkorrigiert). – Siedepunkte: Kugelrohr Büchi GKR-50, Luftbadtemperatur. – UV/VIS: Perkin-Elmer 554. – IR: Perkin-Elmer 177, Perkin-Elmer FT 1600. – MS: Finnigan 3500, Ionisierungsenergie 70 eV. – ^1H -NMR und ^{13}C -NMR: Varian FT-80A, Bruker AC 200F, Bruker AM 300, Bruker AM 400; int. Standard TMS, ppm, δ -Skala. – CHN-Analysen: Analysator 2400 Perkin-Elmer. – Säulenchromatographie (SC): Sorbens: „Kieselgel“ (Kieselgel 60 Merck, Korngröße 0,04–0,063 mm). – Dünnschichtchromatographie (DC): DC-Alufolien Kieselgel 60 F_{254} Merck; Detektion: UV-Löschung bei 254 und 366 nm, Dragendorff-Reagenz unter Nachsprühen mit 10proz. Schwefelsäure. Fließmittel [FM] (ml + ml): I. Methylenchlorid/Isopropanol (8 + 2); II. Ethylacetat; III. Diethylether; IV. Methylenchlorid/Isopropanol (9 + 1); V. Methylenchlorid/Isopropanol (95 + 5); VI. Methylenchlorid. – Weitere exp. Angaben, insbesondere spektroskopische Daten vgl. Lit. [9].

Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung (Allgemeine Arbeitsvorschrift)

Analog Lit. [1]. Falls nicht anders angegeben, werden 8 Oxid.-Äquiv. gelbes Quecksilber(II)-oxid und die äquimolare Menge Dinatrium-ethylendiamintetraacetat-Dihydrat in 40 ml Wasser bis zur Lösung gerührt. Das Edukt wird zu der im kochenden Wasserbad erwärmten und mit Stickstoff begasten Hg(II) -EDTA-Lösung gegeben und unter Rückflußkühlung 1 h weiter erhitzt. Nach Abkühlung wird abfiltriert, der Rückstand mit Ethanol und Methylenchlorid gewaschen und das verbleibende Quecksilber gravimetrisch bestimmt. Die organischen Lösungsmittel werden i. Vak. entfernt, die Lösung mit konz. Ammoniak alkalisiert und erschöpfend mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, i. Vak. eingeeengt und der Rückstand wie angegeben aufgearbeitet.

2-(4,4-Dimethylpiperidino)-1-phenylethanol (**1c**)

Zu einer siedenden Lösung von 5,5 g (46 mmol) Phenyloxiran in 100 ml Ethanol werden 6,2 g (55 mmol) 4,4-Dimethylpiperidin, gelöst in 20 ml Ethanol, zugetropft und 3 h unter Rückfluß erhitzt [10]. Nach dem Abkühlen fällt ein Kristallgemisch aus, das durch mehrfaches Umkristallisieren aus Ethanol isomerenreines **1c** ergibt. Ausb. 5,34 g (50%). Weiße Nadeln vom *Fp.* 101 °C. – IR (KBr): $\nu/\text{cm}^{-1} = 3120$ (OH), 3050, 3020, 2920, 2900, 2800, 2750, 1595, 1470. – MS (50 °C): m/z (%) = 233 (0,1, M^+), 218 (0,6), 215 (0,4), 127 (14), 126 (100), 77 (10). – ^1H -NMR (CDCl_3): $\delta/\text{ppm} = 7,41$ – $7,23$ (m, 5H, Ar-H), 4,71 ('dd', 1H, 1-H, ' J ' = 9,1 Hz, ' J ' = 5,1 Hz), 4,19 (s br, 1H, OH, austauschbar); 2,79–2,30 (m, 6H, 2-H $_2$, 2'-H $_2$, 6'-H $_2$), 1,42 ('t', 4H, 3'-H $_2$, 5'-H $_2$, ' J ' = 5,6 Hz), 0,94 ('s', 6H, 2-[4'-CH $_3$]).

$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}$ Ber.: C 77,21 H 9,93 N 6,00
(233,4) Gef.: C 77,34 H 9,78 N 6,06.

(‘dd’, 1H, 1-H, ‘J’ = 9,0, ‘J’ = 5,0 Hz), 4,22 (s br, 1H, OH, austauschbar), 2,90–2,20 (m, 6H, 2-H₂, 7'-H₂, 9'-H₂), 1,85–1,20 (m, 12H, 1'-4'-H₂, 6'-H₂, 10'-H₂).

C₁₇H₂₅NO Ber.: C 78,72 H 9,71 N 5,40
(259,4) Gef.: C 78,93 H 9,99 N 5,31.

2-(3-Azaspiro[5,5]undec-3-yl)-1-phenylethanol (**1e**)

Darstellung analog **1c**. Reaktionszeit 2 h. Ausb. 41%. Weiße Nadeln vom *Fp.* 123 °C (Isopropanol). – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3120 (OH). – MS (80 °C): m/z (%) = 273 (0,1, M⁺), 166 (100). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ/ppm = 7,41–7,20 (m, 5H, Ar-H), 4,70 (‘dd’, 1H, 1-H, ‘J’ = 8,8 Hz, ‘J’ = 5,4 Hz), 4,20 (s br, 1H, OH, austauschbar); 2,84–2,20 (m, 6H, 2-H₂, 2'-H₂, 4'-H₂), 1,64–1,26 (m, 14H, 1'-H₂, 5'-H₂, 7'-11'-H₂).

C₁₈H₂₇NO Ber.: C 79,07 H 9,95 N 5,12
(273,4) Gef.: C 79,27 H 9,86 N 5,06.

1-(β -Hydroxyphenethyl)-4,4-dimethylpiperidin-2-on (**2c**)

Hg(II)–EDTA-Dehydrierung: 1,00 g (4,28 mmol) **1c**; 40 ml Ethanol/Wasser (1+1); 1 h. Hg-Abscheidung: 1,63 g (95% bez. auf 4 Oxid.-Äquiv.). Der stark rötlich gefärbte Ansatz wird, entgegen der AAV, nach dem Entfernen von Ethanol i. Vak. dreimal mit Ether extrahiert. Die so erhaltene organische Phase (720 mg) wird über eine Kieselgel-Säule (Länge 3 cm, Ø 1,5 cm, FM III; R_f = 0,15) aufgetrennt und der Vorlauf (160 mg) verworfen. Ausb. 490 mg (46%). Weiße Kristalle vom *Fp.* 110 °C (Diisopropylether). – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3250 (OH), 3050, 3020, 2940, 2910, 2860, 1610, 1500. – MS (70 °C): m/z (%) = 247 (0,2, M⁺), 229 (0,7), 141 (100), 140 (31), 112 (22), 77 (17). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ/ppm = 7,43–7,22 (m, 5H, Ar-H), 5,06–4,98 (m, 1H, 2'-H, nach D₂O-Austausch: ‘t’, ‘J’ = 5 Hz), 5,00 (d, 1H, OH, austauschbar, ³J = 4,2 Hz), 3,68–3,62 (m, 2H, 1'-H₂, nach D₂O-Austausch: ‘d’, ‘J’ = 5 Hz), 3,22 (‘dt’, 1H, 6-H_b, ²J = 12,6, ³J = 6,3, ³J = 6,3 Hz), 2,95 (‘dt’, 1H, 6-H_a, ²J = 12,6, ³J = 6,3, ³J = 6,3 Hz), 2,20 (‘s’, 2H, 3-H₂), 1,52–1,43 (m, 2H, 5-H₂), 0,98 (s, 3H, 4-CH₃); 0,93 (s, 3H, 4-CH₃).

C₁₅H₂₁NO₂ Ber.: C 72,84 H 8,56 N 5,66
(247,3) Gef.: C 73,05 H 8,75 N 5,70.

8-(β -Hydroxyphenethyl)-8-azaspiro[4,5]decan-7-on (**2d**)

Hg(II)–EDTA-Dehydrierung und Aufarbeitung analog **2c** (FM III, R_f = 0,16). Ausb. 210 mg (20%). Weiße Kristalle vom *Fp.* 101 °C (Ether). – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3339 (OH), 3062, 3030, 2953, 2859, 1614, 1503. – MS (110 °C): m/z (%) = 273 (0,1, M⁺), 255 (38), 167 (99), 166 (49), 138 (49), 112 (38), 77 (69), 67 (58), 56 (75), 45 (100), 43 (92); 42 (80), 41 (40). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ/ppm = 7,41–7,20 (m, 5H, Ar-H), 5,08–4,94 (‘s’ br, 2H, 2'-H, OH, nach D₂O-Austausch: ‘t’, ‘J’ = 5 Hz), 3,72–3,55 (m, 2H, 1'-H₂, nach D₂O-Austausch: ‘dd’, ABX mit 2'-H, ²J_{AB} = 13, ³J_{XA} = 5, ³J_{XB} = 5 Hz), 3,21 (‘dt’, 1H, 9-H_b, ²J = 12,6, ³J = 6,3, ³J = 6,3 Hz), 2,92 (‘dt’, 1H, 9-H_a, ²J = 12,6, ³J = 6,3, ³J = 6,3 Hz), 2,29 (‘s’, 2H, 6-H₂), 1,63–1,50 (m, 6H, 1-H₂, 4-H₂, 10-H₂), 1,50–1,36 (m, 4H, 2-3-H₂).

C₁₇H₂₃NO₂ Ber.: C 74,69 H 8,48 N 5,12
(273,4) Gef.: C 74,91 H 8,70 N 5,11.

3-(β -Hydroxyphenethyl)-3-azaspiro[5,5]undecan-2-on (**2e**)

Hg(II)–EDTA-Dehydrierung und Aufarbeitung analog **2c** (FM III, R_f = 0,35). Ausb. 70 mg (7%). Weiße Kristalle vom *Fp.* 76 °C (Ether). – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3220 (OH), 3040, 3020, 2920, 2840, 1610, 1500. – MS (120 °C): m/z (%) = 287 (0,1,

M⁺), 269 (0,8), 181 (68), 180 (29), 152 (21), 77 (22), 56 (41), 44 (100). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ/ppm = 7,41–7,26 (m, 5H, Ar-H), 5,06–4,98 (m, 2H, 2'-H, OH, nach D₂O-Austausch: ‘t’, ‘J’ = 5 Hz), 3,63 (‘d’, 2H, 1'-H₂, ‘J’ = 4,9 Hz), 3,20 (‘dt’, 1H, 4-H_b, ²J = 12,6, ³J = 6,3, ³J = 6,3 Hz), 2,91 (‘dt’, 1H, 4-H_a, ²J = 12,6, ³J = 6,3, ³J = 6,3 Hz), 2,25 (‘s

1-(2-Benzoylphenyl)-4,4-dimethylpiperidinium-perchlorat

Darstellung der Base analog 2'-(4-Hydroxypiperidino)acetophenon aus 6,93 g (43,6 mmol) 2-Fluorbenzophenon und 4,70 g (41,55 mmol) 4,4-Dimethylpiperidin. Ausb. 6,4 g (63%) gelbes Öl, das in das Perchlorat überführt wird. Weiße Kristalle vom *Fp.* 223–225 °C (Zers.) (Methanol/Diisopropylether). – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 2750–2300 (^+NH), 1650 (CO). – MS (200 °C): m/z (%) = 293 (16, M^+ der Base), 77 (100).

$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO} \cdot \text{HClO}_4$ Ber.: C 60,99 H 6,14 N 3,56
(393,9) Gef.: C 61,13 H 6,16 N 3,43.

2-(8-Azaspiro[4,5]dec-8-yl)benzophenon

Darstellung analog 2'-(4-Hydroxypiperidino)acetophenon aus 2,54 g (12,7 mmol) 2-Fluorbenzophenon und 1,77 g (12,7 mmol) 8-Aza-spiro[4,5]decan. Ausb. 3,33 g (82%). Gelbes Öl. – IR (CHCl_3): ν/cm^{-1} = 1640 (CO). – MS (130 °C): m/z (%) = 319 (10, M^+), 77 (100).

$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}$ Ber.: C 82,72 H 7,89 N 4,38
(319,5) Gef.: C 82,48 H 7,92 N 4,37.

2-(3-Azaspiro[5,5]undec-3-yl)benzophenon

Darstellung analog 2'-(4-Hydroxypiperidino)acetophenon aus 6,00 g (30 mmol) 2-Fluorbenzophenon und 5,51 g (36 mmol) 3-Aza-spiro[5,5]undecan. Ausb. 8,5 g (85%). Gelbes Öl, das tiefgelbe Kristalle bildet. *Fp.* 61 °C. – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 1660 (CO). – MS (80 °C): m/z (%) = 333 (45, M^+), 77 (100).

$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}$ Ber.: C 82,84 H 8,16 N 4,20
(333,5) Gef.: C 82,61 H 8,33 N 4,22.

1-(2-Formylphenyl)-4-hydroxypiperidinium-perchlorat

Darstellung der Base analog 2'-(4-Hydroxypiperidino)acetophenon aus 6,05 g (48,75 mmol) 2-Fluorbenzaldehyd. Ausb. 4,7 g (47%) gelbes leicht zersetzliches Öl, das in das Perchlorat überführt wird. Weiße Kristalle vom *Fp.* 171 °C (Ether/Diisopropylether). – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3560 br (OH), 2700 br (^+NH), 1685 (CO). – MS (150 °C): m/z (%) = 205 (44, M^+ der Base), 44 (100).

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2 \cdot \text{HClO}_4$ Ber.: C 47,15 H 5,28 N 4,58
(305,7) Gef.: C 47,17 H 5,18 N 4,40.

2-(Substituierte Piperidino)benzylalkohole

Die Darstellung erfolgt aus den entsprechenden Carbonylderivaten durch Reduktion mit Natriumboratan in Ethanol (B) oder Lithiumaluminiumhydrid in Ether (L).

2-(4-Methylpiperidino)phenylmethanol (3b)

aus 2-(4-Methylpiperidino)benzaldehyd [2], B. Ausb. 84%. Farbloses Öl vom *Kp.* 150 °C/0,052 Torr. – IR (Film): ν/cm^{-1} = 3280 (OH), 3060, 3040, 2940, 2920, 2860, 2840, 2800, 2730, 1595, 1570, 1490. – MS (30 °C): m/z (%) = 205 (44, M^+), 187 (7), 177 (5), 173 (6), 159 (7), 144 (15), 134 (100), 118 (33), 106 (48), 93 (24), 91 (30), 77 (45). – ^1H -NMR (CDCl_3): δ/ppm = 7,27–7,05 (m, 4H, Ar-H), 5,92 (s, 1H, OH, aust.), 4,80 ('s', 2H, CH_2OH), 3,23–2,60 (m, 4H, 2'-H₂, 6'-H₂), 1,86–1,06 (m, 5H, 3'-H₂, 4'-H, 5'-H₂), 1,00 (d, 3H, 4'-CH₃, 3J = 4,3 Hz).

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}$ Ber.: C 76,06 H 9,33 N 6,82
(205,3) Gef.: C 75,96 H 9,52 N 6,68.

2-(4,4-Dimethylpiperidino)phenylmethanol (3c)

aus 2-(4,4-Dimethylpiperidino)benzaldehyd [2], B. Ausb. 85%. Weiße Kristalle vom *Fp.* 64 °C. – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3370 (OH). – MS (50 °C): m/z (%) = 219 (74, M^+).

$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}$ Ber.: C 76,67 H 9,65 N 6,39
(219,3) Gef.: C 76,65 H 9,69 N 6,33.

2-(8-Azaspiro[4,5]dec-8-yl)phenylmethanol (3d)

aus 2-(8-Azaspiro[4,5]dec-8-yl)benzaldehyd [2], L. Ausb. 90%. Weißer, wachsartiger Feststoff vom *Fp.* 39 °C. – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3273 (OH). – MS (90 °C): m/z (%) = 245 (15, M^+).

$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}$ Ber.: C 78,33 H 9,45 N 5,71
(245,4) Gef.: C 78,28 H 9,61 N 5,52.

2-(3-Azaspiro[5,5]undec-3-yl)phenylmethanol (3e)

aus 2-(3-Azaspiro[5,5]undec-3-yl)benzaldehyd [2], L. Ausb. 81%. Weiße Kristalle vom *Fp.* 65 °C. – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3282 (OH); Verdünnungsreihe in CCl_4 zeigt intramolekulare Wasserstoffbrücke an. – MS (90 °C): m/z (%) = 259 (14, M^+).

$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}$ Ber.: C 78,72 H 9,71 N 5,40
(259,2) Gef.: C 78,58 H 9,85 N 5,24.

$C_{13}H_{19}NO_2$ Ber.: C 70,56 H 8,65 N 6,33
(221,3) Gef.: C 70,25 H 8,78 N 6,27.

α -[2-(4-Methylpiperidino)phenyl]benzylalkohol (**10b**)

aus 2-(4-Methylpiperidino)benzophenon, B. Ausb. 88%. Weiße Kristalle. *Fp.* 46 °C. – IR (Film): ν/cm^{-1} = 3380 (OH). – MS (30 °C): m/z (%) = 281 (11, M^+).

$C_{19}H_{23}NO$ Ber.: C 81,10 H 8,24 N 4,98
(281,4) Gef.: C 81,22 H 8,22 N 4,83.

α -[2-(4,4-Dimethylpiperidino)phenyl]benzylalkohol (**10c**)

aus 2-(4,4-Dimethylpiperidino)benzophenon, B. Ausb. 92%. Weiße Kristalle. *Fp.* 66 °C. – IR (Film): ν/cm^{-1} = 3390 (OH). – MS (30 °C): m/z (%) = 295 (16, M^+).

$C_{20}H_{25}NO$ Ber.: C 81,31 H 8,53 N 4,74
(295,4) Gef.: C 81,42 H 8,60 N 4,59.

α -[2-(8-Azaspiro[4,5]dec-8-yl)phenyl]benzylalkohol (**10d**)

aus 2-(8-Azaspiro[4,5]dec-8-yl)benzophenon, B. Ausb. 92%. Bräunliche Kristalle. *Fp.* 67–68 °C. – IR ($CHCl_3$): ν/cm^{-1} = 3500–2700 (OH). – MS (80 °C): m/z (%) = 321 (1, M^+).

$C_{22}H_{27}NO$ Ber.: C 82,20 H 8,47 N 4,36
(321,5) Gef.: C 82,03 H 8,66 N 4,33.

α -[2-(3-Azaspiro[5,5]undec-3-yl)phenyl]benzylalkohol (**10e**)

aus 2-(3-Azaspiro[5,5]undec-3-yl)benzophenon, B. Ausb. 93%. Leicht grünliches Öl vom *Kp.* 250 °C (Luftbad)/0,01 Torr. – IR ($CHCl_3$): ν/cm^{-1} = 3500–2800 (OH). – MS (70 °C): m/z (%) = 335 (13, M^+).

$C_{23}H_{29}NO$ Ber.: C 82,34 H 8,71 N 4,18
(335,3) Gef.: C 82,33 H 8,73 N 4,11.

1-[2-(α -Hydroxybenzyl)phenyl]-4-piperidinol (**10f**)

aus 2-(4-Hydroxypiperidino)benzophenon, B. Ausb. 97%. Weißes Pulver. *Fp.* 52 °C. – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3320 (OH). – MS (120 °C): m/z (%) = 283 (20, M^+).

$C_{18}H_{21}NO$ Ber.: C 76,30 H 7,47 N 4,94
(283,4) Gef.: C 76,41 H 7,64 N 4,99.

1-(2-Hydroxymethylphenyl)-4-methylpiperidin-2-on (**7b**)

Hg(II)–EDTA-Dehydrierung: 1,00 g (4,87 mmol) **3b**; 40 ml Wasser; 1 h. Hg-Abscheidung: 1,91 g (98% bez. auf 4 Oxid.-Äquiv.). Die Rohbase wird säulenchromatographisch getrennt (Kieselgel; Länge 18 cm, Ø 3 cm, FM II) und dabei erhalten: 30 mg **3b** (R_f = 0,57) und 910 mg **7b** (R_f = 0,17). Ausb. 85% **7b**. Weiße Kristalle vom *Fp.* 72–74 °C (Diisopropylether). – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3300 (OH), 3020, 2940, 2910, 2860, 1620 (N=C=O), 1590, 1570, 1490. Eine Verdünnungsreihe in $CHCl_3$ weist eine intramolekulare Wasserstoffbrücke nach. – MS (80 °C): m/z (%) = 219 (14, M^+), 201 (11), 188 (54), 186 (39), 134 (32), 130 (32), 118 (93), 91 (60), 77 (68), 43 (68), 41 (100). – 1H -NMR ($CDCl_3$): [Atropdiastereomeren Verhältnis **7bA**:**7bB** ca. 55:45] δ/ppm = 7,56–7,51 (m, 1H, 3'-H), 7,44–7,32 (m, 2H, 4'-H, 5'-H), 7,18–7,12 (m, 1H, 6'-H), 4,51 (dd, 0,55H, CH_B OH von **7bA**; ABX-System, 2J = 11,7, 3J = 2,5 Hz; nach D_2O -Austausch: d), 4,50 (dd, 0,45H, CH_B OH von **7bB**; ABX-System, 2J = 11,4, 3J = 2,5 Hz; nach D_2O -Austausch: d), 4,36 (dd, 0,45H, CH_A OH von **7bB**; ABX-System, 2J = 11,4, 3J = 10 Hz; nach D_2O -Austausch: d), 4,35 (dd, 0,55H, CH_A OH von **7bA**; ABX-System, 2J = 11,7, 3J = 10 Hz; nach D_2O -Austausch: d), 3,82–3,63 (m, 1H, 6-H_b),

3,54–3,33 (m, 1H, 6-H_a), 3,42 (dd, 0,55H, OH von **7bA**, aust.; ABX-System, 3J = 10, 3J = 2,5 Hz), 3,36 (dd, 0,45H, OH von **7bB**, aust.; ABX-System, 3J = 10, 3J = 2,5 Hz), 2,75–2,65 (m, 1,1H, 3-H₂ von **7bA**), 2,30–2,11 (m, 1,9H, 3-H₂ von **7bB** + 4-H), 2,08–1,95 (m, 1,1H, 5-H₂ von **7bA**), 1,79–1,59 (m, 0,9H, 5-H₂ von **7bB**), 1,13 (d, 1,35H, 4-CH₃ von **7bB**, 3J = 5,9 Hz), 1,12 (d, 1,65H, von **7bA**, 3J = 6 Hz). – 1H -NMR (DMSO- d_6): [Atropdiastereomeren Verhältnis **7bA**:**7bB** ca. 55:45] δ/ppm = 7,53–7,47 (m, 1H, 3'-H), 7,36 (m, 2H, 4'-H, 5'-H), 7,19–7,11 (m, 1H, 6'-H), 5,07 (m, 1H, CH_2 OH, aust.; ABX-System), 4,38 (dd, 1H, CH_B OH; ABX-System, 2J = 14, $^3J_{XB}$ = 5,4 Hz; nach D_2O -Austaus

Ethanol/Wasser (1+1); 3 h. Hg-Abscheidung: 1,57 g (102% bez. auf 4 Oxid.-Äquiv.). Aufarbeitung wie bei **7d**. Ausb. 890 mg (84%) **7e**. Weiße Kristalle vom *Fp.* 92 °C (Ether/Diisopropylether). – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3332 (OH), 1625 (N–C=O). – MS (130 °C): m/z (%) = 273 (25, M^+), 118 (100). – $^1\text{H-NMR}$ -Spektren vgl. Tab. 1.

$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ Ber.: C 74,69 H 8,48 N 5,12
(259,4) Gef.: C 74,90 H 8,52 N 5,09.

4-Hydroxy-1-(2-hydroxymethylphenyl)piperidin-2-on (**7f**)

Hg(II)–EDTA-Dehydrierung: 1,00 g (4,82 mmol) **3f**; 40 ml Wasser; 15 min. Hg-Abscheidung: 1,98 g (102% bez. auf 4 Oxid.-Äquiv.). Der Ansatz wird mit Pottasche ausgesalzt und mit Methylenchlorid/Isopropanol (8+2) erschöpfend extrahiert. Die Rohbase wird sc mittels Flash-Säule und Gradientenelution (Reihenfolge FM VI, V, IV, I) getrennt: 780 mg **7f** (FM IV, R_f = 0,08); 120 mg **7g** (R_f = 0,42).

7f: Ausb. 73%. Weißes Pulver. *Fp.* 83–85 °C. – IR (CHCl_3): ν/cm^{-1} = 3670/3380 (OH), 1630 (N–C=O). – MS (140 °C): m/z (%) = 221 (10, M^+), 118 (100). – $^1\text{H-NMR}$ -Spektren vgl. Tab. 1. – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): [**7fA**:**7fB**] δ/ppm = 169,99/170,40 (C-2); 140,77/140,68 (C-1'); 137,75/137,41 (C-2'); 130,17/130,17 (C-3'); 129,24/129,24 (*C-4'); 128,40/128,40 (*C-5'); 127,05/126,63 (C-6'); 63,53/63,62 (C-4); 61,45/61,45 (CH_2OH); 47,78/47,56 (C-6); 40,78/40,78 (C-3); 29,49/30,00 (C-5).

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ Ber.: C 65,14 H 6,83 N 6,33
(221,3) Gef.: C 64,84 H 6,69 N 6,60.

1-(2-Hydroxymethylphenyl)-5,6-dihydropyridin-2(1H)-on (**7g**)

Darstellung s. **7f**. Ausb. 12%. Weißes Pulver. *Fp.* 76 °C. – IR (CHCl_3): ν/cm^{-1} = 3670/3440 (OH), 1660 (N–C=O). – MS (50 °C): m/z (%) = 203 (33, M^+), 172 (100). – $^1\text{H-NMR}$ -Spektren vgl. Tab. 1.

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ Ber.: C 70,92 H 6,45 N 6,89
(203,2) Gef.: C 71,12 H 6,70 N 7,09.

1-[2-(1-Hydroxyethyl)phenyl]-4-methylpiperidin-2-on (**9b**)

Hg(II)–EDTA-Dehydrierung: 1,00 g (4,56 mmol) **8b**; 40 ml Wasser; 1 h. Hg-Abscheidung: 1,84 g (100% bez. auf 4 Oxid.-Äquiv.). Die Rohbase wird sc getrennt (Kieselgel, Länge 18 cm, Ø 3 cm). Elution mit FM II: 70 mg **8b** (FM II: R_f = 0,58) und 970 mg (91%) **9b** (R_f = 0,19). Weiße Kristalle vom *Fp.* 112–114 °C (Diisopropylether). – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3340 (OH), 1620 (N–C=O); Verdünnungsreihe in CHCl_3 zeigt intramolekulare Wasserstoffbrücke an. – MS (60 °C): m/z (%) = 233 (1, M^+), 41 (100). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): [Diastereomenpaare **9bA**, **9bB**, **9bC**, **9bD**] δ/ppm = 7,65–7,59 (m, 0,8H, Teil von 3'-H), 7,55 (dd, 0,2H, Teil von 3'-H, 3J = 7, 4J = 1,9 Hz), 7,41–7,27 (m, 2H, 4'-H, 5'-H), 7,16–7,06 (m, 1H, 6'-H), 4,88–4,74 (m, 1H, 1''-H), 3,81–3,57 (m, 1H, 6-H_b), überlagert von 3,72 (s, 0,37H, OH von **9bA***, aust.), 3,66 (s, 0,31H, OH von **9bB***, aust.), 3,52–3,34 (m, 1H, 6-H_a), 2,76–2,61 (m, 1H, 3-H_b), 2,44 (d, 0,18H, OH von **9bC***, aust., 3J = 4,5 Hz), 2,38 (d, 0,14H, OH von **9bD***, aust., 3J = 4,5 Hz), 2,27–2,08 (m, 2H, 3-H_a, 4-H), 2,07–1,92 (m, 1H, 5-H_b), 1,76–1,57 (m, 1H, 5-H_a), 1,53–1,45 (m, 3H, 1''-CH₃), 1,14–1,06 (m, 3H, 4-CH₃). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): [**9bA**:**9bB**:**9bC**:**9bD**] δ/ppm = 37:31:18:14] δ/ppm = 171,37/171,37/170,29/170,07 (C-2);

141,72/141,72/142,71/142,71(C-2'); 140,41/140,41/140,04/140,11 (C-1'); 129,06/129,06/129,06/129,06 (C-3'); folgend Signale für C-4' und C-5' bis 126,07/126,07/126,07/126,07 (C-6'); 63,92/63,73/65,37/64,18 (C-1''); 51,36/51,70/51,51/50,91 (C-6); 40,54/40,34/40,78/40,45 (C-3); 31,02/31,02/31,33/30,90 (C-5); 28,08/27,91/28,38/27,60 (C-4); 21,69/21,69/24,22/24,10 (1''-CH₃); 21,10/20,80/21,30/20,67 (4-CH₃). – UV (CH_3OH): λ_{max} = 260 nm (lg ϵ = 2,31), 215 nm (lg ϵ = 3,27).

$\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ Ber.: C 72,07 H 8,21 N 6,00
(233,3) Gef.: C 71,88 H 8,28 N 6,03.

Ethanol/Wasser (1+1); 1 h. Hg-Abscheidung: 1,19 g (83% bez. auf 4 Oxid.-Äquiv.). Aufarbeitung analog **7c**. Ausb. 870 mg (74%) **11b**. Weiße Kristalle. *Fp.* 98–101 °C (Ether/Diisopropylether). – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3270 (OH), 1615 (N–C=O); Verdünnungsreihe in CHCl_3 zeigt intramolekulare Wasserstoffbrücke an. – MS (90 °C): m/z (%) = 295 (0,5, M^+), 188 (100).

$\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ Ber.: C 77,26 H 7,17 N 4,74
(295,4) Gef.: C 77,42 H 7,27 N 4,76.

1-[2-(α -Hydroxybenzyl)phenyl]-4,4-dimethylpiperidin-2-on (11c)

Hg(II)–EDTA-Dehydrierung: 1,00 g (3,39 mmol) **10c**; 40 ml Ethanol/Wasser (1+1); 3 h. Hg-Abscheidung: 1,34 g (99% bez. auf 4 Oxid.-Äquiv.). Die Rohbase wird sc mittels Flash-Säule und FM III getrennt. Ausb. 640 mg (61%) **11c**. Weiße Kristalle. *Fp.* 114–116 °C (Diisopropylether). – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3290 (OH), 1630 (N–C=O). – MS (100 °C): m/z (%) = 309 (5, M^+), 202 (100).

$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ Ber.: C 77,64 H 7,49 N 4,53
(309,4) Gef.: C 77,49 H 7,53 N 4,47.

8-[2-(α -Hydroxybenzyl)phenyl]-8-azaspiro[4,5]decan-7-on (11d)

Hg(II)–EDTA-Dehydrierung: 1,00 g (3,11 mmol) **10d**; 40 ml Ethanol/Wasser (1+1); 3 h. Hg-Abscheidung: 0,84 g (67% bez. auf 4 Oxid.-Äquiv.). Aufarbeitung analog **11c**. Ausb. 430 mg (41%) **11d**. Weißes Pulver. *Fp.* 92–94 °C (Diisopropylether/Petrolether [40/60 °C]). – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3840/3370 (OH), 1615 (N–C=O); Verdünnungsreihe in CCl_4 zeigt intramolekulare Wasserstoffbrücke an. – MS (120 °C): m/z (%) = 335 (0,2, M^+), 77 (100).

$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ Ber.: C 78,77 H 7,51 N 4,18
(335,5) Gef.: C 78,90 H 7,45 N 4,23.

3-[2-(α -Hydroxybenzyl)phenyl]-3-azaspiro[5,5]undecan-2-on (11e)

Hg(II)–EDTA-Dehydrierung: 1,00 g (2,98 mmol) **10e**; 40 ml Ethanol/Wasser (1+1); 3 h. Hg-Abscheidung: 0,71 g (59% bez. auf 4 Oxid.-Äquiv.). Aufarbeitung analog **11c**. Ausb.

280 mg (27%) **11e**. Weißes Pulver. *Fp.* 97–100 °C (Diisopropylether/Petrolether [40/60 °C]). – IR (KBr): ν/cm^{-1} = 3340 (OH), 1610 (N–C=O); Verdünnungsreihe in CCl_4 zeigt intramolekulare Wasserstoffbrücke an. – MS (130 °C): m/z (%) = 349 (1, M^+), 105 (100).

$\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ Ber.: C 79,05 H 7,79 N 4,01
(349,5) Gef.: C 78,91 H 7,81 N 4,03.

Literatur

- [1] H. Möhrle, P. Gundlach, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1969**, 302, 291
- [2] H. Möhrle, M. Jeandré, *Z. Naturforsch.* **1999**, 54b, 1577
- [3] H. Möhrle, M. Jeandré, *Z. Naturforsch.* **2000**, 55b, 74
- [4] T. Berkenkemper, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 1989
- [5] H. Möhrle, M. Claas, *Pharmazie* **1988**, 43, 749
- [6] H. Möhrle, D. Ottersbach, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1990**, 323, 109
- [7] H. Möhrle, M. Jeandré, *Z. Naturforsch.* **1997**, 52b, 72
- [8] J. Rohonczy, *Kém. Kozl.* **1992**, 74, 161; das unter Windows 95/98/NT sowie Linux oder Unix lauffähige Programm kann bei J. Rohonczy angefordert werden
- [9] M. Jeandré, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf 1992
- [10] H. J. Roth, A. Brandau, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1959**, 292, 761
- [11] B. Majoie, F. Bellamy, P. Dodey, J. Robin, *Societe de Recherches Industrielles S. A. Eur.-Pat.* 69,012 (Jan. 5, 1983); *Chem. Abstr.* **1983**, 99, 22323d

Korrespondenzanschrift:

Prof. Dr. H. Möhrle
Heinrich-Heine-Universität
Institut für Pharmazeutische Chemie
Universitätsstr. 1
D-40225 Düsseldorf
Fax: Intern. code (0) 211 811 3085