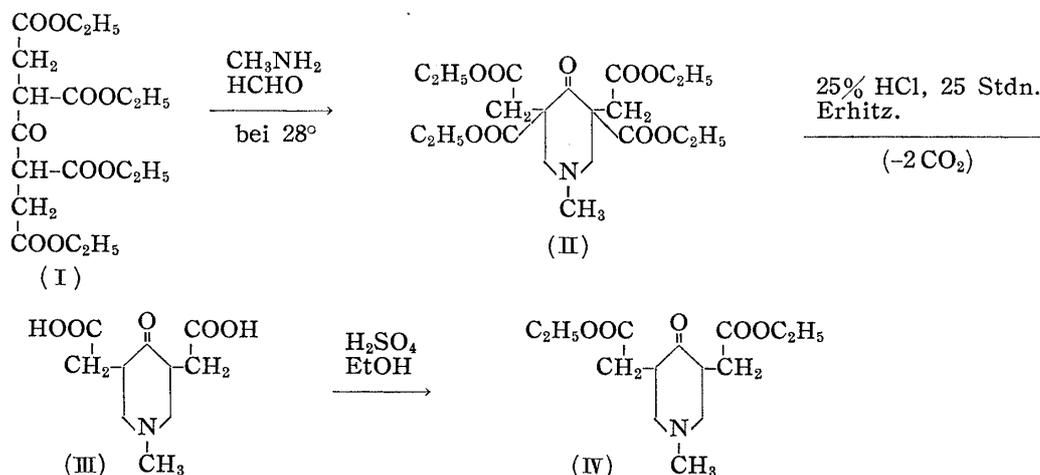


40. Kyosuke Tsuda und Kiyoshi Sakai: *cis,cis*- und *trans,trans*-
1-Methyl-4-hydroxy-3,5-bis(äthoxycarbonylmethyl)piperidin.

(Institut für angewandte Mikrobiologie,* Universität Tokio
und Pharmazeutisches Institut, Universität Kiushu**)

Die Kondensation von 4-Oxoheptan-3,5-dicarbonsäure-diäthylester mit Formaldehyd und Methylamin unter zellmöglichen Bedingungen wurde von Mannich und Mitarbeitern¹⁾ vor längerer Zeit beschrieben. Sie erhielten hierbei 1-Methyl-3,5-diäthoxycarbonyl-3,5-diäthylpiperidon-(4), das bei der Hydrolyse unter Abnahme von 2 Mol Kohlendioxyd 3,5-Diäthylpiperidon-(4) lieferte. Kürzlich erhielt einer von uns²⁾ in analoger Weise durch den Übergang (I)→(II)→(III)→(IV), 1-Methyl-3,5-bis(äthoxycarbonylmethyl)piperidon-(4) (IV) vom Schmp. 46,5°.



Es erschien uns nun von Interesse, die Konfiguration solcher Körper festzustellen, welche durch Decarboxylierung mittels Salzsäure zur stabileren Form führten.

In der vorliegenden Arbeit wird diese Frage untersucht und weitgehend geklärt. Verbindungen, die wie diese Verbindung (IV) gebaut sind, d.h. in 3,5-Stellung am γ -Piperidonring gleiche Substituenten tragen, die selbst keine Asymmetriezentren aufweisen, kommen in drei Formen vor.‡ Die *cis*-Verbindung besitzt eine Symmetrie-Ebene und ist daher optisch inaktiv; sie ist eine Meso-Form. Die *trans*-Verbindung stellt ein Racemat dar und kann in die optischen Antipoden gespalten werden.

3,5-Bis-Substituenten der Verbindung (IV) sind *cis*-orientiert.

Bei der Reduktion von (IV) mit NaBH₄ entsteht in 70-proz. Ausbeute 1-Methyl-4-hydroxy-3,5-bis(äthoxycarbonylmethyl)-piperidin (Vb) vom Schmp. 83°. Die katalytische Hydrierung von (IV) mit PtO₂ in Äthanol liefert ein Gemisch von Reduktionsprodukten, aus welchem durch Umkristallisation aus Äther-Petroläther das (Vb) (Ausbeute, 40%) und dessen Isomere (Va) vom Schmp. 92° (Ausbeute, 5%) abgetrennt werden können. Beide Verbindungen, (Va) und (Vb), gehen bei der Oxydation mittels CrO₃ in das gleiche (IV) über. Damit ist wohl bewiesen, dass der Unterschied der beiden Isomeren auf Stereoisomerie der Hydroxylgruppe in 4-Stellung beruht. Ausserdem geht aus diesem Resultat hervor, dass die Verbindung (IV) die Meso-Form besitzen muss. Wenn die

* Yayoi-cho, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo (津田恭介).

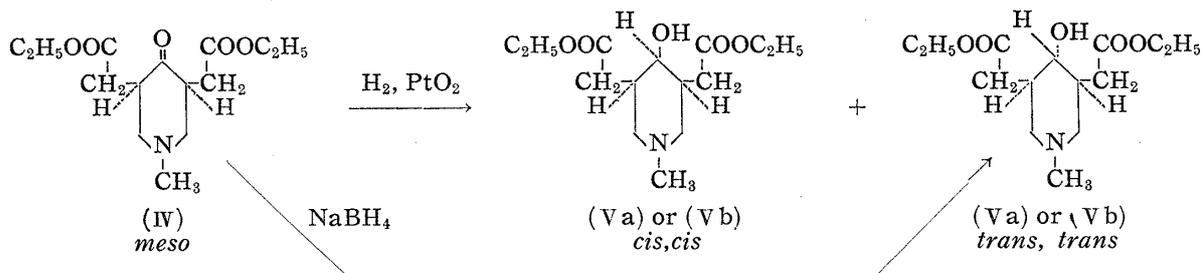
** Hakata, Fukuoka (酒井 淨).

1) C. Mannich, P. Schumann: Ber., **69**, 2299(1936).

2) K. Tsuda, S. Saeki: J. Org. Chem., **23**, 91(1958).

Konfiguration der Verbindung (IV) die Racemat-Form wäre, so müsste (IV) durch Reduktion nur eine Hydroxyverbindung ergeben. Die Versuche der optischen Spaltung stützen diesen Schluss; durch mehrfache Kristallisation des Bruzinsalzes und Rückverwandlung in die freie Säure, zeigt die Verbindung (III) keine optischen Drehung.

Drei stündiges Erhitzen der Verbindung (IV) mit NaOEt in Äthanol liefert nur das Ausgangsmaterial; dadurch kann eine isomere *trans*-Verbindung nicht isoliert werden. Auf Grund dieser Versuche kann man schliessen dass das *cis*-3,5-Bis(äthoxycarbonylmethyl)piperidon-(4) (Meso-Form) stabiler als das *trans*-Isomere (Racemat-Form) ist.



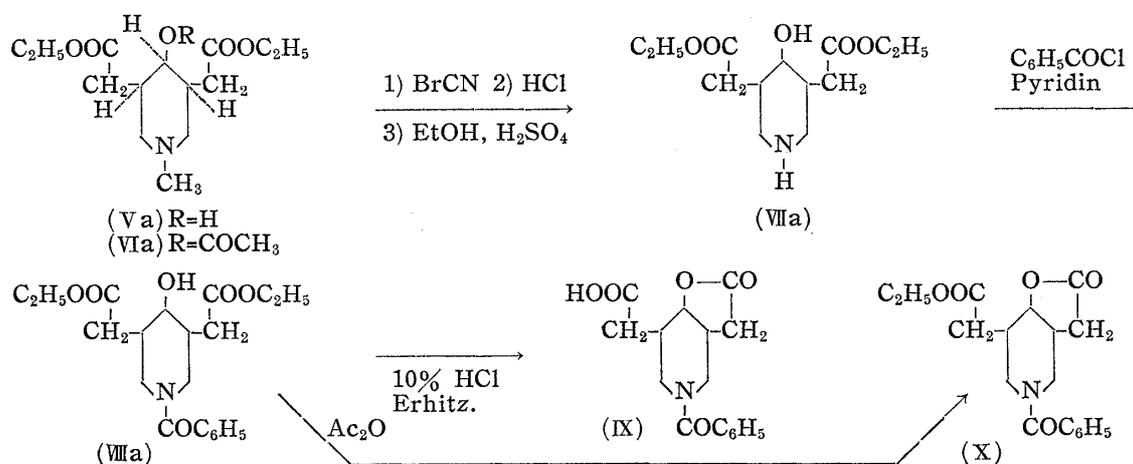
Die Verbindung (Va) von Schmp. 92° gehört zur *cis,cis*-Reihe.

Die Struktur von (Va) ergibt sich aus folgenden Beobachtungen:

1) Das aus (Va) gewonnene Acetat (VIa) vom Schmp. 34° liefert bei der Einwirkung von Bromcyan unter Abspaltung der N-Methylgruppe das N-Cyanid, welches durch Hydrolyse und nachfolgende Esterifizierung in die Verbindung (VIIa) übergeht. N-Benzolat (VIIIa), dieser Base schmilzt bei 122° und liefert durch 1-stündiges Erhitzen mit 10-proz. HCl die Lacton-säure (IX) vom Schmp. 188° . Eine γ -Lacton-Struktur von (IX) ist aus dem IR-Spektrum der Verbindung deutlich ablesbar; es ist nämlich bei 1773 cm^{-1} eine starke γ -Lactonbande ausser den Banden der Carboxylgruppe (1724 cm^{-1}) bzw. N-Benzoylgruppe ($1595, 1575 \text{ cm}^{-1}$) vorhanden.

2) Erwärmt man (VIIIa) in Essigsäureanhydrid, dann erhält man die Verbindung (X) vom Schmp. 117° . Aus den Banden bei 1792 cm^{-1} (γ -Lacton), 1733 cm^{-1} (Carbonsäureester) und $1623, 1580 \text{ cm}^{-1}$ (N-Benzoyl) geht hervor, dass (X) ein γ -Lactonsäureester ist.

Diese Lactonisierungsreaktionen von (VIIIa) sind demnach ganz analog wie die bei *cis*-1-Hydroxy-2-(hydroxycarbonylmethyl)-cyclohexan³⁾; daraus kann man das Isomere (VIa) als *cis,cis*-Form bezeichnen.



Einige Bemerkungen über den Unterschied zwischen Cyclohexan- und Piperidin-ring.

(Va) geht beim Stehenlassen mit Essigsäureanhydrid und Pyridin in das Acetat

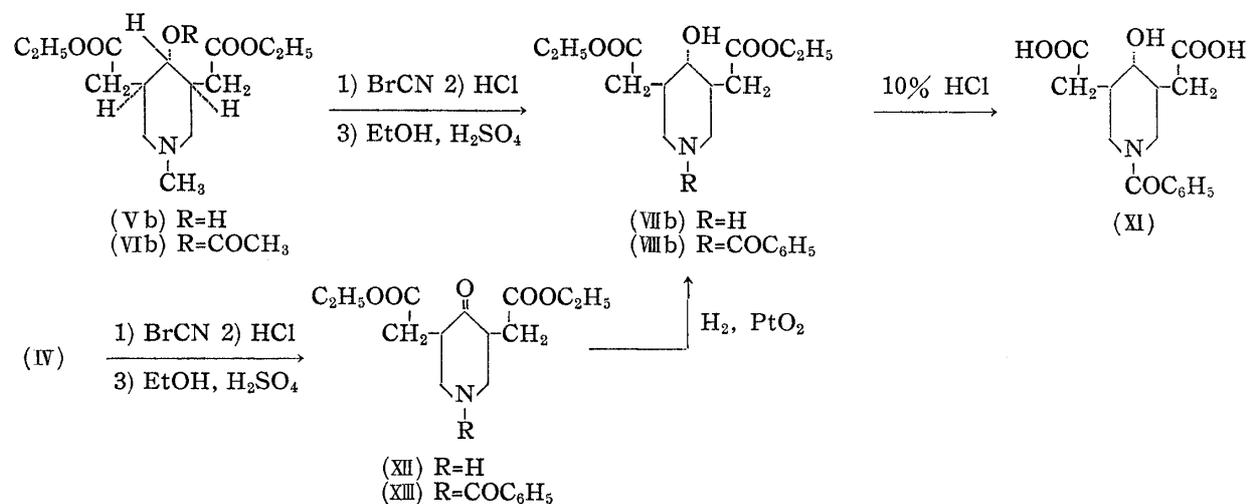
3) M. S. Newman, C. A. Vander: J. Am. Chem. Soc., **67**, 233(1945).

(VIa) über. Ausserdem ergibt (Va) beim 5-stündigen Erhitzen mit Essigsäureanhydrid auch das (VIa). Bei solcher Bedingung kann das (VIIIa) zum γ -Lacton übergeführt werden. Da die beiden Verbindungen, (Va) und (VIIIa), sich nur in den basischen Eigenschaften ihrer Stickstoffe unterscheiden, können wir daraus schliessen, dass die Lactonisierungsreaktion der Verbindung (Va) unter dem Einfluss der Basizität des Ringstickstoffs erschwert wird⁴⁾; die Annäherung der Äthoxycarbonylgruppe an die Hydroxylgruppe würde also durch die intramolekulare gegenseitige Wirkung der Äthoxycarbonylgruppe mit dem basischen Ringstickstoff behindert. Befindet sich im Ringstickstoff ein Benzoylrest (VIIIa), so ist dieses Hindernis überwunden und somit wird die Analogie der Cyclohexanreihe wieder aufgewiesen. (VIa) kann mit LiAlH_4 zum *cis*, *cis*-1-Methyl-4-hydroxy-3,5-bis(2-hydroxyäthyl)-piperidin (XVIIa) übergeführt werden, welches bei der Acetylierung in das Triacetat (XVIIIa) übergeht; die 1,4-Epoxyverbindung wird dabei nicht isoliert.

Die Verbindung (Vb) vom Schmp. 83° gehört zur *trans*, *trans*-Reihe.

Das aus (Vb) gewonnene Acetat (VIb) vom Schmp. 53° liefert bei der Reaktion mit Bromcyan das N-Cyanid, aus dem durch Hydrolyse und nachfolgende Esterifizierung die Verbindung (VIIb) vom Schmp. 71° erhalten wird, dessen Benzoat (VIIIb) bei 79° schmilzt. Ausserdem kann das (IV) durch Demethylierung mittels Bromcyan, Einführung des Benzoylrests in das Ringstickstoff und nachfolgende Hydrierung in das gleiche (VIIIb) übergeführt werden.

Erhitzt man dieses (VIIIb) mit 10-proz. HCl, so erhält man nicht das γ -Lacton, sondern die Verbindung (XI) vom Schmp. 212°. Beim Erwärmen mit Essigsäureanhydrid ergibt (VIIIb) nur das Ausgangsmaterial. Dieses Verhalten von (VIIIb) gegenüber der Lactonisierungsreaktion zeigt, dass das (VIb) bzw. (Vb) zur *trans*,*trans*-Reihe gehört.



Weitere Versuche zur Konfigurationsbestimmung

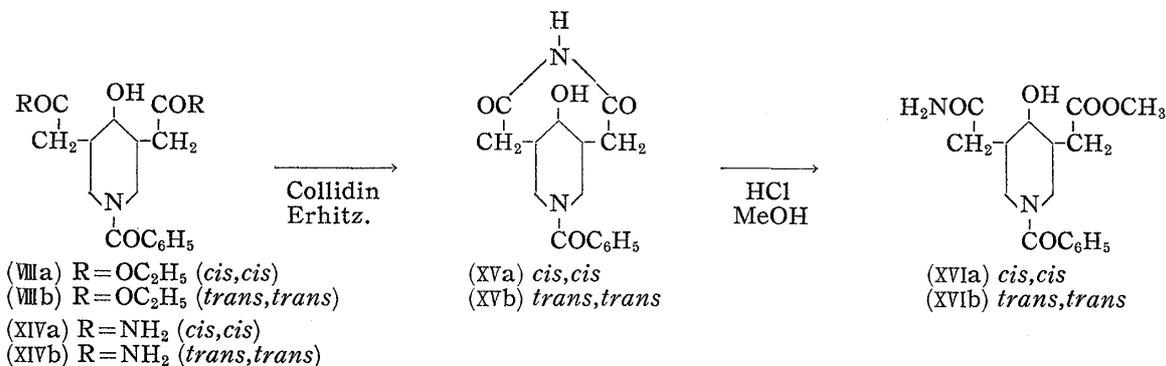
Fodor und Nador⁵⁾ erhielten aus N-Benzoyl-nor-pseudotropin bei der Behandlung mit HCl in Dioxan O-Benzoyl-nor-pseudotropin, während diese Reaktion beim N-Benzoyl-nor-tropin ausblieb. Daraus schlossen sie auf *cis*-Konfiguration (Tropan-3 β -ol) beim pseudotropin und auf *trans*-Anordnung (Tropan-3 α -ol) beim Tropin. Wir prüften diese N \rightarrow O-Acylwanderungsreaktion nach, um die Konfiguration der oben genannten Piperidonderivaten eindeutig festzustellen.

Die von uns für diese Reaktion verwendeten Verbindungen, d.h. (XVa) vom Schmp. 192° und (XVb) vom Schmp. 218°, werden folgenderweise hergestellt: Die Behandlung

4) Analoges Beispiel wurde von F. Ramirez und J. W. Sargent beschrieben (J. Am. Chem. Soc., **77**, 6297(1955)).

5) G. Fodor, K. Nador: J. Chem. Soc., **1953**, 721.

von (VIIIa) bzw. (VIIIb) mit wässrigem NH_3 liefert Säureamid (XIVa) bzw. (XIVb), welches durch Kochen mit Kollidin leicht zu (XVa) bzw. (XVb) cyclisiert werden kann. (XVa) bzw. (XVb) zeigt im IR-Spektrum bei 1799 und 1695 cm^{-1} bzw. 1776 und 1678 cm^{-1} die für eine Dicarbonsäureimid-Gruppe typischen Absorptionen.



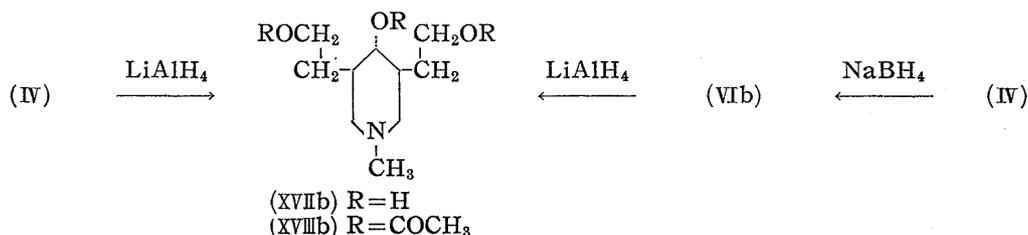
Da die beiden Substituenten in 3,5-Stellung des Piperidinringes unter der neuen Bildung des acht-gliedrigen Säureimid-Ringes axial-orientiert sind, so lässt sich daraus für die Hydroxylgruppe von (XVa) die *cis*-equatoriale Lage und für die von (XVb) die *trans*-axiale Lage erschliessen. Die Hydroxylgruppe in (XVb) muss sich demnach dem Piperidinring zuneigen und sie besitzt unter Voraussetzung der Wannen-Form des Piperidinringes die *syn*-Stellung zum Piperidin-Ring-Stickstoff; so kann N \rightarrow O-Acyliwanderung unter Brückenbildung zwischen N und O nur bei (XVb) erfolgen.

Bei der Einwirkung von MeOH-HCl ⁶⁾ auf (XVa) und (XVb) ergibt sich aber in beiden Fällen eine Ringöffnung zu (XVIa) und (XVIb); die Reaktion verläuft somit allerdings auf anderem Wege.

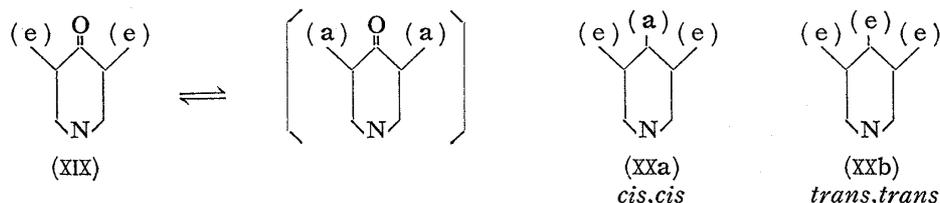
Einige Bemerkungen zur Konstellationsbestimmung der Hydroxylgruppe.

1) Die Reduktion von (IV) mit LiAlH_4 ergibt das Triol (XVIIb), dessen Triacetat (XVIIIb) mit der aus (VIb) mit LiAlH_4 gewonnenen Verbindung identisch ist. Damit ist die *trans,trans*-Konfiguration des Triols bewiesen.

2) (Vb) geht bei der Chlorierung mittels Benzol-Thionylchlorid in die 4-Chlor-Verbindung über; bei analoger Reaktion bleibt (Va) intakt.



Obwohl die Sessel-Form des Piperidins unter Umklappen invertierbar ist, wäre es doch anzunehmen, dass die beiden Substituenten in (IV) bevorzugt auf der equatorialen Lage zu finden sind; daher müsste die eine (XIX) der beiden Inversionsformen bevorzugt sein. Daraus lässt sich für die C-4 OH-Gruppe von (Va) die axiale Lage (XXa), für die C-4 OH-Gruppe von (Vb) die equatoriale Lage (XXb) erschliessen. Bei der Betrachtung



6) Abgesehen von MeOH sind (XVa) und (XVb) sehr schwer löslich in organischen Lösungsmittel, z.B. EtOH und Dioxan.

der Reduktionsvorgänge von (IV) erfolgt der analoge Schluss. Ferner auch lassen sich die oben geschriebenen Unterschiede in der Chlorierungsreaktion mit Annahme der Konstellation von (XXa) bzw. (XXb) deuten.

Experimentell.*

Katalytische Reduktion von 1-Methyl-3,5-bis(äthoxycarbonylmethyl)-piperidon-(4) (IV)—2.85 g (IV)²⁾ wurden in 50 ccm EtOH mit 150 mg PtO₂ und H₂ geschüttelt. In 2 Stdn. wurde die theoretische Menge von H₂ aufgenommen. Dann wurde vom Katalysator abfiltriert und die Lösung im Vakuum eingedampft. Der kristalline Rückstand wurde mit Äther verrieben und abgesaugt. Es wurden 2.5 g Kristallgemisch vom Schmp. 55~74° erhalten, die nach Kristallisation aus Äther-Petroläther Prismen vom Schmp. 82~83° (Vb) und Nadeln vom Schmp. 91~92° (Va) lieferten. Ausbeute: 1 g (Vb), 120 mg (Va).

cis,cis-1-Methyl-4-hydroxy-3,5-bis(äthoxycarbonylmethyl)-piperidin (Va): ν_{OH} 3125 cm⁻¹, $\nu_{ester-CO}$ 1730 cm⁻¹. C₁₄H₂₅O₅N-Ber.: C, 58.53; H, 8.71; N, 4.88. Gef.: C, 58.31; H, 8.78; N, 4.85.

trans,trans-1-Methyl-4-hydroxy-3,5-bis(äthoxycarbonylmethyl)-piperidin (Vb): ν_{OH} 3125 cm⁻¹, $\nu_{ester-CO}$ 1730 cm⁻¹. C₁₄H₂₅O₅N-Ber.: C, 58.53; H, 8.71; N, 4.88. Gef.: C, 58.17; H, 8.97; N, 4.63.

NaBH₄-Reduktion von (IV)—Zu einer Lösung von 70 mg NaBH₄ in 10 ccm MeOH wurde unter Rühren bei 25~28° eine Lösung von 1.4 g (IV) in 15 ccm MeOH getropft. Man rührte 1 Std. bei Zimmertemperatur und tropfte dann unter Kühlung 5 cc AcOH zu. Dann wurde MeOH im Vakuum bei 20° abgedampft und der Rückstand mit K₂CO₃ neutralisiert. Die Base wurde mit Äther extrahiert, die Ätherlösung eingengt und mit Petroläther versetzt. Es kristallisierten 50 mg (Vb) von Schmp. 82~83°.

Acetylierung von *cis,cis*- und *trans,trans*-1-Methyl-4-hydroxy-3,5-bis(äthoxycarbonylmethyl)-piperidine (Va und Vb)—(1) 200 mg (Va) wurden in 4 ccm Pyridin gelöst, mit 3 ccm Ac₂O versetzt und bei Zimmertemperatur über Nacht stehengelassen. (2) 200 mg (Va) wurden in 10 ccm Ac₂O gelöst und 5 Stdn. unter Rückfluss gekocht. Die durch 1-ste bzw. 2-te Versuche gewonnene Reaktionslösung wurde im Vakuum leingedampft und der Rückstand mit Wasser versetzt, wobei nach Neutralisation mit K₂CO₃ 180 mg Acetat (VIa) langsam in Nadeln kristallisierten. Schmp. 31~34°. Zur Analyse wurde (VIa) in das Pikrat vom Schmp. 129~130° übergeführt. C₂₂H₃₀O₁₃N₄-Ber.: C, 47.31; H, 5.38; N, 10.05. Gef.: C, 47.68; H, 5.78; N, 9.94.

200 mg (Vb) wurden wie oben mit Pyridin und Ac₂O behandelt und der Versuch analog aufgearbeitet. Es wurden 190 mg Acetat (VIb) erhalten. Es kristallisierte aus Petroläther in Nadeln vom Schmp. 52~53°. Pikrat: Schmp. 92~93°. C₂₂H₃₀O₁₃N₄-Ber.: C, 47.31; H, 5.38; N, 10.05. Gef.: C, 47.59; H, 5.65; N, 10.38.

CrO₃-Oxydation von (Va) bzw. (Vb)—Zu einer Lösung von 215 mg (Vb) in 15 ccm AcOH wurde unter Rühren bei 65° eine Lösung von 150 mg CrO₃ in 10 ccm AcOH und einigen Tropfen Wasser getropft. Dann wurde 7 Stdn. bei Zimmertemperatur gerührt, darauf EtOH getropft, bis überschüssiges CrO₃ zerstört war und die Lösung im Vakuum eingedampft. Dieser Rückstand wurde mit Wasser versetzt, mit K₂CO₃ neutralisiert und die Base in Äther aufgenommen. Nach Eindampfen des Ätherextraktes wurde der Rückstand aus Petroläther umkristallisiert. Man erhielt 120 mg Oxydationsprodukt vom Schmp. 45~46.5°, welches mit (IV) identisch war.

200 mg (Va) wurden mit 150 mg CrO₃ oxydiert. Man arbeitete wie bei (Vb) und erhielt als Oxydationsprodukt die Verbindung (IV) vom Schmp. 45~46.5°.

***cis,cis*- und *trans,trans*-1-Methyl-4-hydroxy-3,5-bis(2-hydroxyäthyl)-piperidine (XVIIa und XVIIb)**—Zu einer Aufschlämmung von 730 mg LiAlH₄ in 40 ccm Äther wurde unter Rühren bei 0° eine Lösung von 2.85 g (IV) in 30 ccm Äther getropft. Die Lösung wurde 2 Stdn. unter Rückfluss gekocht und dann überschüssiges LiAlH₄ mit Wasser zerstört. Die wässrige Schicht wurde vom Äther abgetrennt, mit K₂CO₃ versetzt und die im Wasser lösliche Base mit *iso*-AmOH extrahiert. Nach Eindampfen des *iso*-AmOH-Extraktes im Vakuum wurde der Rückstand mit Pyridin und Ac₂O behandelt und das erhaltene Triol-Acetat in das Pikrat übergeführt. *trans,trans*-1-Methyl-4-hydroxy-3,5-bis(2-hydroxyäthyl)-piperidin-Triacetat (XVIIb)-Pikrat: Schmp. 135~137°. Pikrolonat: Schmp. 211~212° (Zers.). Mekonat: Schmp. 141~142° (Zers.). C₂₂H₂₉O₁₃N₄ (Pikrat)—Ber.: C, 47.40; H, 5.37; N, 10.03. Gef.: C, 47.25; H, 5.24; N, 10.11.

Die gleiche Verbindung wurde auch aus (VIb) durch Reduktion mit LiAlH₄ erhalten. 1 g (VIa) wurde wie oben mit LiAlH₄ behandelt und der Versuch analog aufgearbeitet. Das hierbei erhaltene Triol-Acetat (XVIIa) wurde in das Pikrat übergeführt: *cis,cis*-1-Methyl-4-hydroxy-3,5-bis(2-hydroxy-

* Alle IR-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer double-beam-Instrument, Modell 21, aufgenommen. Wenn nichts anderes vermerkt ist, diente die Nujolverreibung zur Messung. Für die Aufnahme der Spektren sind wir Herrn H. Shindo, Takamine Laboratorium, Tokio, zu Dank verpflichtet.

äthyl)-piperidin-Triacetat-Pikrat, Schmp. 99~101°. $C_{22}H_{29}O_{13}N_4$ —Ber.: C, 47.40; H, 5.37; N, 10.03. Gef.: C, 47.32; H, 5.10; N, 10.34.

Chlorierung von (Vb) mit $SOCl_2$ —200 mg (Vb) wurden in 5 ccm Benzol gelöst, mit einer Lösung von 120 mg $SOCl_2$ in 5 ccm Benzol versetzt und über Nacht stehengelassen. Dann wurde die Lösung im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit K_2CO_3 alkalisch gemacht und die Base mit Äther extrahiert. Dieser Ätherextrakt wurde eingedampft und der Rückstand aus Petroläther umkristallisiert. Nadeln, 170 mg. Diese 4-Chlor-Verbindung schmolz bei 61~63°, ihr Pikrat vom Schmp. 131~132° wurde analysiert. $C_{20}H_{27}O_{11}N_4Cl$ —Ber.: C, 44.85; H, 5.03; N, 10.45. Gef.: C, 44.57; H, 4.85; N, 10.33.

200 mg (Va) wurden wie oben mit Benzol- $SOCl_2$ behandelt. Es wurden 150 mg Ausgangsmaterial erhalten.

Spaltungsversuch von (IV)—2.85 g (IV) wurden 2 Stdn. in 30 ccm 10-proz. H_2SO_4 erwärmt. Man kühlte dann ab und tropfte gesättigte Barytwasser zu, bis kein Niederschlag mehr ausfiel. Dann wurde zentrifugiert und das Wasser im Vakuum abgedampft. Die zurückbleibenden Kristalle (III) wurden in 10 ccm EtOH gelöst und mit einer heißen Lösung von 4 g Brucin in 10 ccm EtOH versetzt. Nach Stehenlassen bei Zimmertemperatur begann die Kristallisation des Salzes. Es wurde noch 4 Tage stehengelassen und abgesaugt. Ausbeute: 4.1 g, Schmp. 119~120°. Nach dreimaliger Kristallisation aus EtOH schmolz dieses Salz bei 119~120°. Das wurde im Wasser gelöst, mit Barytwasser alkalisch gemacht und die abgeschiedenen Kristalle von Brucin abgesaugt. Dem Filtrat tropfte man 10-proz. H_2SO_4 zu, bis kein Niederschlag mehr ausfiel, zentrifugierte diesen ab und dampfte die Lösung ein. Der kristalline Rückstand zeigte keine optische Drehung und konnte durch Kochen mit EtOH- H_2SO_4 in das (IV) vom Schmp. 45~46.5° übergeführt werden.

cis,cis- und trans, trans-1-Benzoyl-4-hydroxy-bis(äthoxycarbonylmethyl)-piperidine (VIIIa und VIIIb)—3.29 g (VIa) wurden in 70 ccm absolutem Äther gelöst und mit einer Lösung von 1.06 g BrCN in 30 ccm Äther versetzt. Nach Stehen sonderte sich eine kleine Menge des Niederschlags ab. Dieser wurde durch Filtrieren entfernt und die Lösung eingeeengt. Der kristalline Rückstand wurde aus Äther kristallisiert, wobei 2.21 g N-Cyanid vom Nadeln, Schmp. 43~44°, erhalten wurden. Ausbeute: 65%. $C_{16}H_{24}O_6N_2$ —Ber.: C, 56.48; H, 7.06; N, 8.24. Gef.: C, 56.75; H, 6.95; N, 8.54.

Die Mischung von 13.24 g N-Cyanid und 120 ccm 25-proz. HCl wurde 6 Stdn. unter Rückfluss gekocht. Nach Eindampfen im Vakuum wurde der kristalline Rückstand mit 150 ccm abs. EtOH und einigen Tropfen H_2SO_4 versetzt, und 25 Stdn. unter Rückfluss gekocht. Der EtOH wurde dann im Vakuum abgedampft und der Rückstand mit K_2CO_3 alkalisch gemacht. Das ausgeschiedene (VIIa) wurde in $CHCl_3$ aufgenommen und sofort dem Benzoylieren unterworfen. 5.82 g (VIIa) (Öl) wurden in 90 ccm Pyridin gelöst und bei 0° langsam mit 3.16 g $BzCl$ versetzt. Nach Stehen wurde die Lösung im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit Wasser versetzt. Die Base wurde mit K_2CO_3 in Freiheit gesetzt und in $CHCl_3$ aufgenommen. Der $CHCl_3$ -Auszug wurde eingedampft und der Rückstand aus $CHCl_3$ -Äther kristallisiert. Man erhielt 3.95 g (VIIa) in Platten, die bei 121~122° schmolzen. $C_{20}H_{27}O_6N$ —Ber.: C, 63.66; H, 7.16; N, 3.71. Gef.: C, 63.35; H, 7.47; N, 3.93.

(VIb) wurde in analoger Weise über N-Cyanid in (VIIIb) verwandelt. Das aus (VIb) gewonnene N-Cyanid kristallisierte in Nadeln vom Schmp. 59~60°. $C_{16}H_{24}O_6N_2$ —Ber.: C, 56.48; H, 7.06; N, 8.24. Gef.: C, 56.47; H, 7.01; N, 8.41.

Durch Hydrolyse von diesem N-Cyanid wurde ein kristallinisches sekundäres Amin (VIIb) vom Schmp. 70~71° erhalten, dessen Hydrochlorid bei 208~210° schmolz. $C_{13}H_{23}O_5N$ —Ber.: C, 57.25; H, 8.43; N, 5.12. Gef.: 57.15; H, 8.73; N, 4.87.

N-Benzoat (VIIIb).: Schmp. 78~79°. $C_{20}H_{27}O_6N$ —Ber.: C, 63.66; H, 7.16; N, 3.71. Gef.: C, 63.35; H, 7.20; N, 3.89.

(VIIIb) liess sich ferner auf folgendem Wege erhalten. 2.85 g (IV) wurden in 60 ccm Äther gelöst, bei 0° mit einer Lösung von 1.06 g BrCN in 20 ccm Äther versetzt und über Nacht stehengelassen. Man arbeitete wie bei den beiden vorhergehenden Beispielen auf, wobei 1.91 g N-Cyanid (Öl) erhalten wurden.

3.24 g N-Cyanid wurden 6 Stdn. mit 30 ccm 25-proz. HCl unter Rückfluss gekocht. Nach Eindampfen wurde der Rückstand mit 35 ccm EtOH und einigen Tropfen H_2SO_4 versetzt, und 25 Stdn. unter Rückfluss gekocht. Der EtOH wurde abgedampft und der Rückstand mit Wasser versetzt. Die Basen wurden mit K_2CO_3 in Freiheit gesetzt und in $CHCl_3$ aufgenommen. Man erhielt 2.25 g (XII) (Öl).

Hydrochlorid, Schmp. 157~159°. $C_{13}H_{22}O_5NCl$ —Ber.: C, 50.64; H, 7.79; N, 4.54. Gef.: C, 50.14; H, 7.27; N, 4.52.

Das N-Benzoat (XIII) des sekundärenamins (XII) was ein Öl, welches der katalytischen Hydrierung unterworfen: 1.91 g (XII) wurden in 30 ccm EtOH mit 50 mg PtO_2 hydriert. Die Substanz nahm in 1 Std. 114 ccm H_2 auf. Das Hydrierungsprodukt zeigte Schmp. 78~79° und war identisch mit (VIIIb).

Lactonisierungsreaktion von (VIIIa) bzw. (VIIIb)—Die Mischung von 0.62 g (VIIIa) und 30 ccm 10-proz. HCl wurde 1 Std. auf dem Wasserbad erwärmt und über Nacht stehengelassen. Dann wurde die erhaltene Lösung im Vakuum eingedampft und der kristalline Rückstand aus EtOH kristallisiert.

Ausbeute: 0.3 g. Platten vom Schmp. 186~188°. 1-Benzoyl-4-hydroxy-3,5-bis(hydroxycarbonylmethyl)-piperidin-lacton (IX): $C_{16}H_{17}O_5N$ -Ber.: C, 63.37; H, 5.61; N, 4.62. Gef.: C, 63.35; H, 5.95; N, 4.63. IR cm^{-1} : ν_{γ} -Lacton 1773, ν_{COOH} 1724, $\nu_{N-Benzoyl}$ 1595, 1575.

1 g (VIIIb) wurde wie oben mit 10-proz. HCl behandelt. Es wurden 0.6 g 1-Benzoyl-4-hydroxy-3,5-bis(hydroxycarbonylmethyl)-piperidin (XI) der *trans,trans*-Reihe erhalten. Es kristallisierte aus wässrigem EtOH in Nadeln vom Schmp. 210~211°(Zers.). $C_{16}H_{19}O_6N$ -Ber.: C, 59.81; H, 5.92; N, 4.37. Gef.: C, 60.08; H, 6.24; N, 4.51. IR cm^{-1} : ν_{OH} 3472, ν_{COOH} 1718, $\nu_{N-Benzoyl}$ 1613, 1600, 1582.

Die Mischung von 0.96 g (VIIIa) und 7 ccm Ac_2O wurde 30 Min. auf dem Wasserbad erwärmt und über Nacht stehengelassen. Nach Eindampfen wurde der Rückstand aus Äther- $CHCl_3$ kristallisiert, wobei 0.42 g Nadeln vom Schmp. 115~117° erhalten wurden. 1-Benzoyl-3-äthoxycarbonylmethyl-4-hydroxy-5-hydroxycarbonylmethyl-piperidin-lacton (X): $C_{18}H_{21}O_5N$ -Ber.: C, 65.26; H, 6.35; N, 4.23. Gef.: C, 65.43; H, 6.36; N, 4.35. IR cm^{-1} : ν_{γ} -Lacton 1792, $\nu_{ester-CO}$ 1733, $\nu_{N-Benzoyl}$ 1623, 1580.

Bei der Reaktion von (VIIIb) mit Ac_2O wurde das Ausgangsmaterial erhalten, dessen Acetat konnte auch nicht isoliert werden.

cis,cis- und trans,trans-1-Benzoyl-4-hydroxy-3,5-bis(carbamoylmethyl)-piperidine (XIVa und XIVb)—Die Suspension von 3.77 g (VIIIa) in 80 ccm konz. NH_4OH wurde 5 Tage bei Zimmertemperatur geschüttelt. Die erhaltene Lösung wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus abs. EtOH kristallisiert, wobei 2.42 g (XIVb) vom Schmp. 223~224° erhalten wurden (Ausbeute: 76%). $C_{16}H_{21}O_4N_3$ -Ber.: C, 60.18; H, 6.58; N, 13.17. Gef.: C, 60.13; H, 6.66; N, 12.97. IR cm^{-1} : $\nu_{NH,OH}$ 3333, 3165, ν_{CONH_2} 1656, $\nu_{N-Benzoyl}$ 1623, 1603, 1572.

Auf analoge Weise wurde (VIIIb) in (XIVb) übergeführt. Platten vom Schmp. 179~183° (Ausbeute: 80%). $C_{16}H_{21}O_4N_3$ -Ber.: C, 60.18; H, 6.58; N, 13.17. Gef.: C, 59.98; H, 6.65; N, 12.86. IR cm^{-1} : $\nu_{OH,NH}$ 3356, 3165, ν_{CONH_2} 1656, $\nu_{N-Benzoyl}$ 1618, 1600, 1572.

cis,cis- und trans,trans-9-Benzoyl-3,5-dioxo-11-hydroxy-4,9-diazabicyclo[5.3.1]undecane (XVa und XVb)—Die Mischung von 1.56 g (XIVa) und 40 ccm Kollidin wurde 7 Stdn. unter Rückfluss gekocht. Die Lösung wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus MeOH kristallisiert, wobei 960 mg Prismen vom Schmp. 191~192° erhalten wurden. $C_{16}H_{18}O_4N_2$ (XVa)—Ber.: C, 63.57; H, 5.96; N, 9.27. Gef.: C, 64.03; H, 6.26; N, 9.31. IR cm^{-1} : $\nu_{NH,OH}$ 3650, 3509, $\nu_{CO-NH-CO}$ 1799, 1695, $\nu_{N-Benzoyl}$ 1634, 1600, 1590 ($CHCl_3$).

(XIVb) wurde in analoger Weise in (XVb) verwandelt. Aus EtOH kristallisierte (XVb) in Platten vom Schmp. 215~218°. $C_{16}H_{18}O_4N_2$ -Ber.: C, 63.57; H, 5.96; N, 9.27. Gef.: C, 63.27; H, 6.06; N, 9.07. IR cm^{-1} : $\nu_{OH,NH}$ 3460, 3165, $\nu_{CO-NH-CO}$ 1776, 1678, $\nu_{N-Benzoyl}$ 1634, 1613, 1580.

cis,cis- und trans,trans-1-Benzoyl-4-hydroxy-3-methoxycarbonylmethyl-5-carbamoylmethyl-piperidine (XVIa und XVIb)—150 mg (XVa) wurden in 5 ccm MeOH gelöst, mit einer Lösung von 0.018 g HCl in 2 ccm MeOH versetzt und über Nacht stehengelassen. Die Lösung wurde eingedampft, der Rückstand in 5 ccm abs. EtOH gelöst und mit einer Lösung von 50 mg AcOK in 3 ccm EtOH versetzt. Der Niederschlag (KCl) wurde abgesaugt und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit 5 ccm Wasser versetzt und die abgeschiedenen Kristalle aus Wasser umkristallisiert. 80 mg Nadeln vom Schmp. 156~157°. $C_{17}H_{22}O_5N_2$ (XVIa)-Ber.: C, 61.08; H, 6.58; N, 8.38. Gef.: C, 61.30; H, 6.95; N, 8.76. IR cm^{-1} : $\nu_{OH,NH}$ 3378, 3205, $\nu_{ester-CO}$ 1739, ν_{CONH_2} 1650, $\nu_{N-Benzoyl}$ 1623, 1608, 1582.

150 mg (XVb) wurden wie oben mit MeOH-HCl behandelt und der Versuch analog aufgearbeitet. Es wurden 70 mg (XVIb) erhalten. Es kristallisierte aus Benzol-EtOH in Platten vom Schmp. 122~124°. $C_{17}H_{22}O_5N_2$ (XVIb)—Ber.: C, 61.08; H, 6.58; N, 8.38. Gef.: C, 60.88; H, 6.80; N, 8.68. IR cm^{-1} : $\nu_{OH,NH}$ 3425, 3289, $\nu_{ester-CO}$ 1724, ν_{CONH_2} 1656, $\nu_{N-Benzoyl}$ 1603, 1577.

Zusammenfassung

1-Methyl-3,5-bis(äthoxycarbonylmethyl)-piperidon-(4) (IV), welches durch Mannich-Reaktion hergestellt wird, liefert bei der katalytischen Reduktion die zwei stereoisomeren 4-Hydroxy-Verbindungen (Va und Vb). Es wird demnach gezeigt, dass die Struktur von (IV) als Meso-Form bezeichnet werden kann. Durch Tauschen des N-Methyl-Rests von (Va) bzw. (Vb) mit Benzoyl-Rest entsteht (VIIIa) bzw. (VIIIb). (VIIIa) kann mit 10-proz. HCl oder Ac_2O zum γ -Lacton übergeführt werden. Dagegen wird aus (VIIIb) mit 10-proz. HCl nur die Hydroxy-dicarbonsäure erhalten. Die Struktur von (Va) bzw. (Vb) kann somit der *cis,cis*-Form bzw. *trans,trans*-Form zugeordnet werden. Bei der $NaBH_4$ -Reduktion von (IV) entstenden nur die 4-Hydroxy-Verbindungen der *trans,trans*-Reihe. Ausserdem kann (Vb) mit $SOCl_2$ leicht zur 4-Chlor-Verbindung verwandelt werden. Es ist damit anzunehmen, dass (Va) bzw. (Vb) die Konstellation von 3e : 4a : 5e (XXa) bzw. 3e : 4e : 5e (XXb) besitzt.

(Eingegangen am 2. September 1958)