

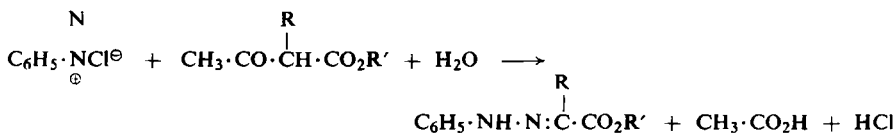
HANS HENECKA, HELMUT TIMMLER, RUDOLF LORENZ und WALTER GEIGER  
ZUR KENNTNIS DER JAPP-KLINGEMANN-REAKTION<sup>1)</sup>

Aus dem Pharmazeutisch-Wissenschaftlichen Laboratorium und dem Physikalischen Laboratorium der Farbenfabriken Bayer Aktiengesellschaft, Werk Wuppertal-Elberfeld  
(Eingegangen am 5. Februar 1957)

*Herrn Professor Dr. B. Helferich zum 70. Geburtstag ergebenst zugeeignet*

Unterwirft man den Piperidon-(2)-carbonsäure-(3)-ester der Japp-Klingemann-Reaktion, so gelingt es, unter schonenden Bedingungen als erste Reaktionsprodukte die 3-Benzolazo-piperidon-(2)-carbonsäure-(3)-ester (III) als unerwartet beständige Zwischenprodukte zu isolieren, die in die normalen Reaktionsprodukte, Arylhydrazone des 2.3-Diketo-piperidins (I), umgewandelt werden können. Diese Stoffe entstehen auch bei der selektiven Hydrierung der  $\alpha$ -Keto- $\gamma$ -cyan-buttersäureester-arylhydrazone (V), die in *cis-trans*-isomeren Formen erhalten und in ihrer Konfiguration festgelegt werden konnten.

Beim Kuppeln von Aryldiazoniumsalzen mit  $\alpha$ -monosubstituierten  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen in schwach essigsaurer bzw. schwach alkalischer Lösung entstehen unter hydrolytischer Abspaltung eines der beiden Acylreste Arylhydrazone von  $\alpha$ -Ketosäuren bzw. deren Estern, z. B.



Diese von F. R. JAPP und F. KLINGEMANN<sup>2)</sup> im Jahre 1887 entdeckte Reaktion verläuft sehr wahrscheinlich über zunächst entstehende reine Azoverbindungen, die wegen der mit ihrer Bildung verknüpften Blockierung jeder Tautomeriemöglichkeit leicht unter partieller Hydrolyse in die energetisch begünstigten, mesomeriefähigen  $\alpha$ -Ketosäure-hydrazone übergehen, die in *cis-trans*-isomeren *syn*- und *anti*-Formen auftreten können. Die als primäre Kupplungsprodukte auftretenden Azoverbindungen sind im allgemeinen so unbeständig, daß sie in Substanz nicht isolierbar sind und vermutlich bereits in statu nascendi alsbald in die stabilen Hydrazone übergehen.

Die einzigen bisher beschriebenen  $\alpha$ -Benzolazo- $\beta$ -ketocarbonester sind die von L. KALB, F. SCHWEIZER, H. ZELLNER und E. BERTHOLD<sup>3)</sup> beschriebenen Kupplungsprodukte der Diazoniumsalze des *p*-Nitranilins, 3.4.5-Trijod-anilins und 2.6-Dijod-4-amino-anisols mit Cyclopentanon-(1)-carbonsäure-(2)-ester, die in essigsaurer Lösung in kristallisierter Form

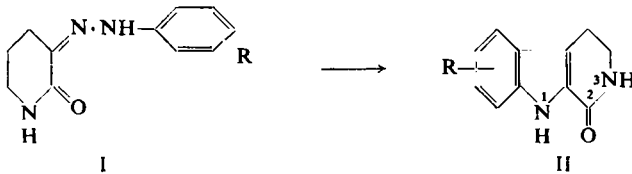
<sup>1)</sup> Zugleich IX. Mitteil. „Zur Kenntnis der  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen“; VIII. Mitteil.: H. HENECKA, Chem. Ber. **82**, 112 [1949].

<sup>2)</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. **20**, 2942, 3284, 3398 [1887]; Liebigs Ann. Chem. **247**, 218 [1888]; s. a. H. HENECKA, Chemie der  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen, Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1950, S. 238.

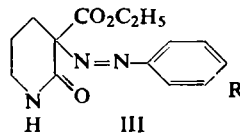
<sup>3)</sup> Ber. dtsh. chem. Ges. **59**, 1860 [1926].

isoliert werden konnten. Diese Azoester erwiesen sich als recht unbeständig: z.T. bereits beim Lösen in heißem wäßrigem Alkohol, sicher stets beim Behandeln mit Natronlauge trat Aufspaltung ein unter Bildung der Phenylhydrazone der  $\alpha$ -Keto-adipinsäure bzw. ihres Halbesters.

Auf der Suche nach einer einfach durchführbaren Synthese des physiologisch interessanten 5-Hydroxy-tryptamins (Serotonin) untersuchten wir das Kupplungsprodukt von *p*-Methoxy-benzoldiazoniumsalzen mit Piperidon-(2)-carbonsäure-(3)-ester, da das hierbei zu erwartende *p*-Methoxyphenylhydrazon des 2.3-Diketo-piperidins (I, R = *p*-OCH<sub>3</sub>) ein wertvolles Zwischenprodukt zur Herstellung des 7-Methoxy-2-keto-2.3.4.5-tetrahydro- $\beta$ -carbolins (II; R = 7-OCH<sub>3</sub>) darstellt, das dann zum 5-Hydroxy-tryptamin abgewandelt werden kann.



Dieser Weg zum Serotonin wurde unabhängig von uns und wohl gleichzeitig durch D. SHAPIRO und R. A. ABRAMOVITCH<sup>4)</sup> bearbeitet, deren inzwischen bekannt gewordenen Ergebnisse im wesentlichen mit den Ergebnissen unserer Arbeit übereinstimmen. Während jedoch die genannten Autoren durch Kuppeln von Aryldiazoniumsalzen mit Piperidon-(2)-carbonsäure-(3)-ester nur Harze erhielten und das als Zwischenprodukt wichtige Hydrazon I (R = *p*-OCH<sub>3</sub>) erst durch Kuppeln von diazotiertem Anisidin mit Piperidon-(2)-carbonsäure-(3) bzw. deren Natriumsalz erhalten konnten, ist es uns gelungen, ganz allgemein durch Kuppeln von Aryldiazoniumsalzen mit Piperidon-(2)-carbonsäure-(3)-estern in schwach alkalischer Lösung in glatt verlaufender Umsetzung schön kristallisierende Reaktionsprodukte zu erhalten, die sich überraschenderweise als reine Azoverbindungen der Konstitution III erwiesen<sup>5)</sup>.



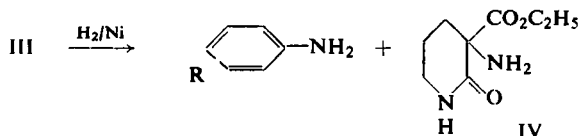
Diese Azoverbindungen III sind von einer bei  $\alpha$ -Benzolazo- $\beta$ -dicarbonylverbindungen bisher nicht beobachteten Beständigkeit: sie können ohne Veränderung aus Alkohol umkristallisiert werden, und selbst beim Trocknen bei mäßiger Wärme tritt keinerlei Verfärbung ein, die eine beginnende Zersetzung anzeigen würde; selbst mehr als ein Jahr alte Präparate zeigten keinerlei Veränderung in Farbe und Schmelzpunkt. Bereits bei längerer Behandlung mit Alkali oder bei kurzem Erwärmen in alkalisch-alkoholischer Lösung wird jedoch der Carbalkoxyrest unter Bildung der

<sup>4)</sup> Chem. and Ind. 1955, 1255; J. Amer. chem. Soc. 77, 6690 [1955]; J. chem. Soc. [London] 1956, 4589.

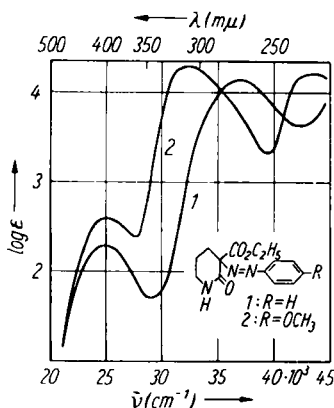
<sup>5)</sup> Zum Dtsch. Bundes-Pat. angemeldet am 21. 2. 1956.

Arylhydrazone des 2.3-Diketo-piperidins (I) hydrolytisch abgespalten. Durch Kuppeln von Aryldiazoniumsalzen mit Piperidoncarbonestern in stärker alkalischem Medium ist es daher ohne weiteres möglich, ohne Isolierung der auch hierbei intermediär entstehenden Azoverbindungen unmittelbar zu den entsprechenden Arylhydrazonen des 2.3-Diketo-piperidins zu gelangen. Die gleiche Umwandlung erfolgt auch unter dem Einfluß von Säuren, da die Azoester III unter den Bedingungen der FISCHERSchen Indolsynthese unmittelbar in die 2.3.4.5-Tetrahydro-2-keto- $\beta$ -carboline (II) übergehen.

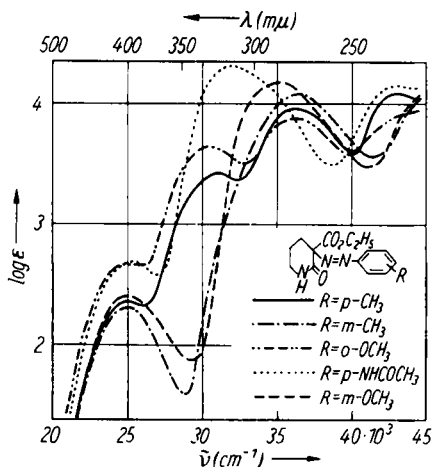
Einen weiteren Beweis, daß die Kupplungsprodukte reine Azokörper sind, ergibt ihr Verhalten bei der katalytischen Hydrierung; sie werden dabei in das dem angewandten Diazoniumsalz entsprechende aromatische Amin und 3-Amino-piperidon-(2)-carbonsäure-(3)-ester (IV) gespalten:



Schließlich zeigt das UV-Spektrum aller Azoester III in Methanol eine bei etwa 400  $m\mu$  liegende Vorbanne, die dem lokalisierten Azochromophor zugeordnet werden kann (vgl. Abbild. 1 und 2).



Abbild. 1. UV-Absorptionsspektren der 3-Benzolazo-piperidon-(2)-carbonsäure-(3)-äthylester III; R = H und R = *p*-OCH<sub>3</sub>

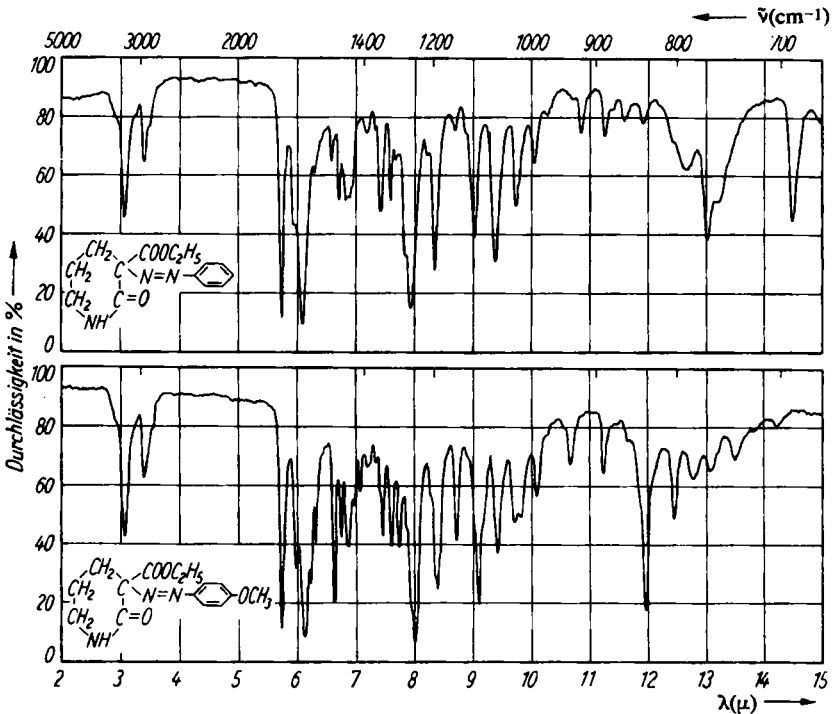


Abbild. 2. UV-Absorptionsspektren der 3-Benzolazo-piperidon-(2)-carbonsäure-(3)-äthylester III; R = *p*-CH<sub>3</sub>, *m*-CH<sub>3</sub>, *o*-OCH<sub>3</sub>, *m*-OCH<sub>3</sub>, *p*-NHCOCH<sub>3</sub>

Außerdem ist im IR-Spektrum die normale Estercarbonylbande bei 1720–1748  $\text{cm}^{-1}$  vorhanden (vgl. Abbild. 3), ebenso wie die zweite Esterbande bei etwa 1250  $\text{cm}^{-1}$ ; zugleich ist die Carbonylbande der Lactamgruppe bei 1650  $\text{cm}^{-1}$  deutlich erkennbar.

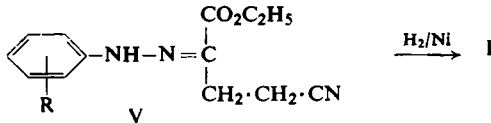
Arylhydrazone des 2.3-Diketo-piperidins (I) konnten wir noch auf einem weiteren, bisher nicht beschrifteten Wege erhalten, der darin besteht, daß man die bereits

durch W. W. FEOFILAKTOW und N. K. SSEMENOWA<sup>6)</sup> beschrieben, durch Kupplung von Aryldiazoniumsalzen auf  $\alpha$ -[ $\beta$ -Cyan-äthyl]-acetessigester dargestellten Aryl-



Abbild. 3. IR-Spektren der 3-Benzolazo-piperidon-(2)-carbonsäure-(3)-äthylester III; R = H und R = *p*-OCH<sub>3</sub>

hydrazone des  $\alpha$ -Keto- $\gamma$ -cyan-buttersäureesters (V) unter milden Bedingungen katalytisch hydriert<sup>7)</sup>:



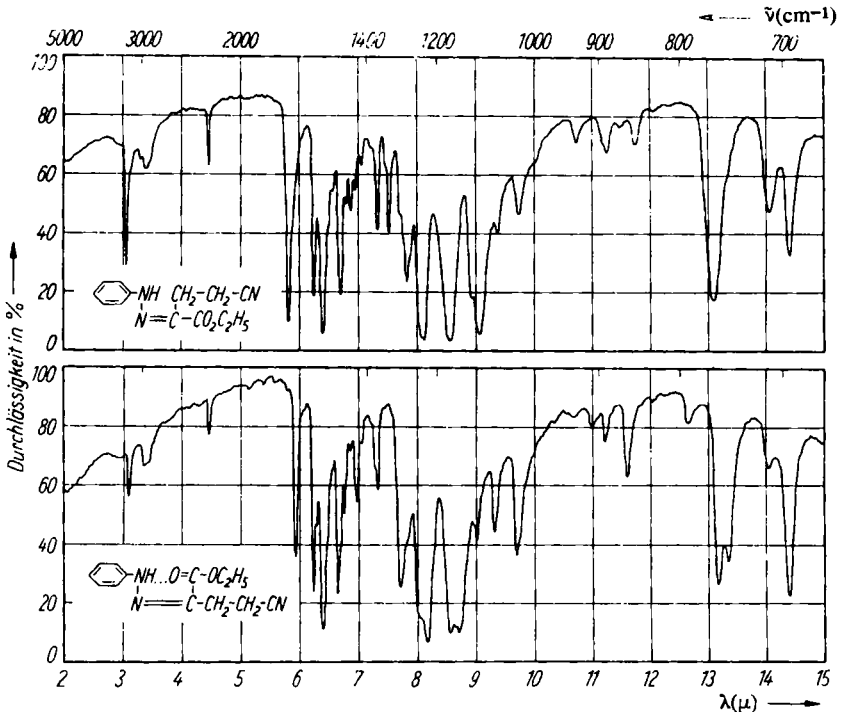
Diese selektive cyclisierende Hydrierung der Nitrilgruppe gelingt beim Druck-Hydrieren über Raney-Nickel als Katalysator bei ca. 50–70° in alkoholischer Lösung; eine gleichzeitig verlaufende Hydrogenolyse der Hydrazone V zu den entsprechenden aromatischen Aminen tritt hierbei nur untergeordnet in Erscheinung.

Arylhydrazone des  $\alpha$ -Keto- $\gamma$ -cyan-buttersäureesters (V) konnten bisher nur unter solchen Bedingungen in Indolderivate übergeführt werden, bei denen eine gleich-

<sup>6)</sup> J. allg. Chem. (russ.) **23** (85), 450, 644 [1953]; C. 1954, 3451, 3464.

<sup>7)</sup> Zum Dtsch. Bundes-Pat. angemeldet am 14. 2. 1955.

zeitige Hydrolyse der Cyangruppe nicht vermeidbar ist<sup>8)</sup>. Beim Versuch, diese Indol-synthesen unter milden Bedingungen durchzuführen, fanden wir, daß alle bisher von uns dargestellten Hydrazone V beispielsweise bei kurzem Erwärmen ihrer Lösungen in Essigsäure mit oder ohne Zusatz von Mineralsäure zwar keinen Indol-Ringschluß erleiden, wohl aber in tiefer schmelzende isomere Formen umgelagert werden<sup>9)</sup>. Die unter den Bedingungen der JAPP-KLINGEMANN-Reaktion zunächst entstehenden säurelabilen Formen sind daher, einer bisher geübten Gepflogenheit entsprechend<sup>10)</sup>, auf Grund ihrer höheren Schmelzpunkte als  $\alpha$ -Formen zu bezeichnen, im Gegensatz zu den tieferschmelzenden, hier säurestabilen  $\beta$ -Formen.



Abbild. 4. IR-Spektren der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Formen der  $\alpha$ -Keto- $\gamma$ -cyan-buttersäureester-phenylhydrazone V; R = H

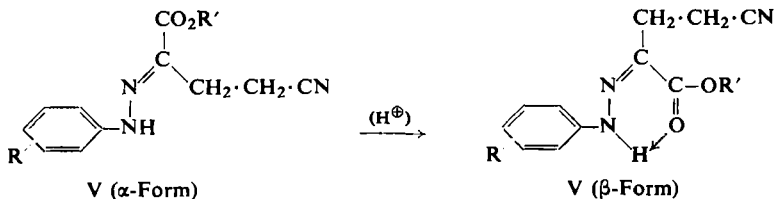
Beide Formen stehen zueinander im Verhältnis der bei Hydrazoneen möglichen *cis-trans*-Isomerie: die zur Klärung der Strukturverhältnisse herangezogenen IR-Spektren zeigen, daß die Ester-carbonylbanden der  $\beta$ -Formen gegenüber den entsprechenden Banden der umlagerungsfähigen  $\alpha$ -Formen deutlich nach kleineren Wellenzahlen verschoben sind; vgl. die obenstehende Abbild. 4, sowie Tab. 1.

<sup>8)</sup> S. KEIMATSU und S. SUGASAWA, J. pharmac. Soc. Japan **48**, 101 [1928]; C. **1928** II, 1881; W. W. FEOFILAKTOW, N. K. SSEMENOWA, J. allg. Chem. (russ.) **23** (85), 644 [1953]; C. **1954**, 3464.

<sup>9)</sup> Eine Umwandlung des  $\alpha$ -Keto- $\gamma$ -cyan-buttersäureäthylester-phenylhydrazons in eine isomere Form beim Versuch des Indol-Ringschlusses unter dem Einfluß von  $\text{BF}_3$  beschrieben bereits H. R. SNYDER und C. W. SMITH, J. Amer. chem. Soc. **65**, 2452 [1943].

<sup>10)</sup> K. FREUDENBERG, Stereochemie, Franz Deuticke, Leipzig und Wien, 1933, S. 1100.

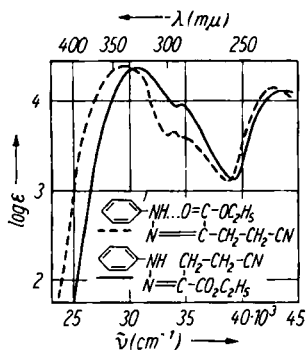
Hieraus kann man schließen, daß die  $\beta$ -Isomeren die *cis*- (bzw. *syn*-)Formen darstellen, deren *cis*-Stellung von Hydraso-NH-Gruppe und Carbalkoxygruppe als Chelat fixiert ist<sup>11)</sup>:



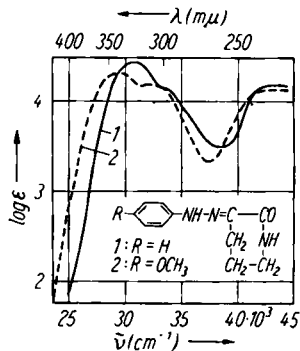
Tab. 1. IR-CO-Banden und UV-Maxima der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Formen V

R	IR-CO-Bande in $\text{cm}^{-1}$			UV-Spektrum			
	$\alpha$ -Form	$\beta$ -Form	$\Delta \text{cm}^{-1}$	$\lambda_{\text{max}} (\alpha)$	$\log \epsilon (\alpha)$	$\lambda_{\text{max}} (\beta)$	$\log \epsilon (\beta)$
H	1720	1685	-35	325	4.36	340	4.36
<i>p</i> -OCH <sub>3</sub>	1725	1660	-65	340	4.34	360	4.40
<i>m</i> -OCH <sub>3</sub>	1686	1680	-6	330	4.37	345	4.33
<i>p</i> -OC <sub>7</sub> H <sub>7</sub>	1690	1672	-18	340	4.34	355	4.30
<i>p</i> -Cl	1698	1680	-18	330	4.40	345	4.34
<i>m</i> -Cl	1711	1678	-33	325	4.38	340	4.24
<i>p</i> -NO <sub>2</sub>	1695	1678	-17	367.5	4.59	375	4.61
3.4-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1687	1663	-24	345	4.28	365	4.36

Mit dieser konfigurativen Zuordnung steht im Einklang, daß die NH-Valenzschwingung im festen Zustand bei den  $\alpha$ -Formen sich bei 3320–3330  $\text{cm}^{-1}$  in einer schärferen und intensiveren Bande ausprägt als bei den chelatisierten  $\beta$ -Formen, und daß die  $\beta$ -Formen im UV-Spektrum ein deutlich längerwellig verschobenes Hauptmaximum aufweisen, wie dies von den höher planaren  $\beta$ -Formen zu erwarten ist<sup>12)</sup> (s. Tab. 1 und Abbild. 5).



Abbild. 5. UV-Absorptionsspektren der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Form des  $\alpha$ -Keto- $\gamma$ -cyanobuttersäureester-phenylhydrazons V; R = H



Abbild. 6. UV-Absorptionsspektren der Phenylhydrazone des 2,3-Diketo-piperidins (I)

<sup>11)</sup> S. a. I. c.<sup>9)</sup>.

<sup>12)</sup> S. a. Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl), 4. Aufl., Bd. 3/2, S. 709 (Verl. G. Thieme, Stuttgart 1952).

Bei der selektiven Hydrierung beider Formen V zu 2,3-Diketo-piperidin-arylhydrazonen (I) konnten wir bisher nur eine der beiden auch hier denkbaren *syn*- und *anti*-Formen isolieren; die gleiche Form entsteht auch bei der durch Alkali bewirkten Umwandlung der entsprechenden Azoester III. Hierbei erscheint besonders erwähnenswert, daß die Haupt-Maxima der UV-Absorption der Arylhydrazone I in ihrer Lage mit den Haupt-Maxima der zugehörigen  $\alpha$ -Formen V übereinstimmen<sup>13)</sup> (s. Abbild. 6 und Tab. 4, S. 1069).

Umlagerungsversuche der erhaltenen Form der Hydrazone I mit Essigsäure, die bei den ringoffenen Hydrazonen V zu den  $\beta$ -Formen führen, gelangen wegen des hierbei bereits leicht erfolgenden Überganges in die Ketocarboline II nicht mit Sicherheit.

### BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die IR-Spektren wurden von KBr-Preßlingen mit dem Perkin-Elmer-Gerät, Modell 21, aufgenommen. Alle UV-Absorptionsspektren wurden in methanolischer Lösung gemessen. — Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

*3-[p-Methoxy-benzolazo]-piperidon-(2)-carbonsäure-(3)-äthylester (III; R = p-OCH<sub>3</sub>):* Eine aus 31 g (0.250 Mol) *p*-Anisidin, 550ccm *n* HCl und einer Lösung von 17.6g Natriumnitrit in 50ccm Wasser erhaltene *Diazoniumsalzlösung*, die keine freie Salpetrige Säure mehr enthält, wird bei 0–5° mit einer Lösung von 43.1 g (0.253 Mol) *Piperidon-(2)-carbonsäure-(3)-äthylester* in 125ccm Wasser vermischt und mit gesätt. Natriumacetatlösung kongoneutral gestellt. Man verrührt  $\frac{1}{2}$  Stde. bei 0–5°, filtriert von geringen Mengen eines harzigen Niederschlages und gibt nun unter Rühren und Kühlen mit Eiswasser *n* NaOH bis zur schwach alkalischen Reaktion (750ccm) hinzu. Hierbei scheidet sich der entstandene *Azoester III* (R = *p*-OCH<sub>3</sub>) als hellgelber, kristalliner Niederschlag ab. Nach 1 Stde. wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus verd. Alkohol umkristallisiert. Ausb. 60.9 g (78.5% d. Th.); hellgelbe, feine Kristalle, Schmp. 126–127°.

C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub>N<sub>3</sub> (305.3) Ber. C 59.01 H 6.28 N 13.75 Gef. C 58.85 H 6.30 N 13.46\*)

Nach der gleichen Methode wurden die in Tab. 2 aufgeführten Azoester III dargestellt.

*7-Methoxy-2-keio-2.3.4.5-tetrahydro- $\beta$ -carbolin (II; R = 7-OCH<sub>3</sub>):* 60 g der *Verbindung III* (R = *p*-OCH<sub>3</sub>) werden in einem Gemisch von 240ccm Eisessig und 120ccm konz. HCl 1 Stde. auf 100° erhitzt. Beim Eingießen in Wasser scheidet sich das gebildete Derivat des Keto-tetrahydro- $\beta$ -carbolins ab; aus Alkohol farblose Kristalle vom Schmp. 280°. Ausb. 40 g (94.2% d. Th.).

C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub> (216.1) Ber. C 66.66 H 5.60 N 12.95 Gef. C 66.42 H 5.73 N 12.62

Analog erhält man aus III (R = H) das unsubstituierte *2-Keto-2.3.4.5-tetrahydro- $\beta$ -carbolin* vom Schmp. 186–187.5°.

C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>ON<sub>2</sub> (186.2) Ber. C 70.95 H 5.41 N 15.04 Gef. C 70.68 H 5.39 N 14.89

\*) Die Analysen wurden in unserem Analytischen Laboratorium (Leitung Dr. K. TETWEILER) durchgeführt.

<sup>13)</sup> Es scheint sich daher um die nichtchelatisierte Form zu handeln; siehe hierzu auch R. A. ABRAMOVITCH, J. chem. Soc. [London] 1956, 4596.

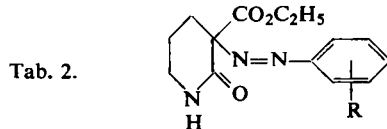
$\alpha$ -Keto- $\gamma$ -cyan-buttersäureäthylester-phenylhydrazon (*V*;  $R = H$ ): Eine aus 18.6 g Anilin (0.2 Mol), 170ccm 4*n* HCl und einer Lösung von 14 g NaNO<sub>2</sub> in 35ccm Wasser erhaltene Diazoniumsalzlösung wird in eine unmittelbar vorher bereitete Lösung von 35.4 g Cyanäthylacetessigester in einem auf  $-15^\circ$  gekühlten Gemisch von 155ccm Äthanol und 155ccm 20-proz. NaOH eingetragen. Nach  $\frac{1}{2}$  stdg. Rühren bei 0 bis  $-5^\circ$  wird das Reaktionsgemisch mit 4*n* HCl neutralisiert. Der gebildete rote Niederschlag wird abgesaugt und aus der 15-fachen Menge Methanol umkristallisiert. Die schwach orange gelb gefärbten, derben Prismen schmelzen bei 158–159° und stellen die  $\alpha$ -Form des  $\alpha$ -Keto- $\gamma$ -cyan-buttersäureäthylester-phenylhydrazons dar. Ausb. 45 g (91.8% d.Th.).

C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub> (245.3) Ber. C 63.65 H 6.17 N 17.15 Gef. C 63.70 H 6.19 N 17.48

Beim kurzen Erhitzen von 1 g der  $\alpha$ -Form in 10ccm Eisessig auf dem Wasserbad und nachfolgendem Abkühlen scheidet sich die  $\beta$ -Form ab, die aus der 5-fachen Menge Methanol in Form von feinen farblosen, bei 91° schmelzenden Nadeln erhalten wird.

C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub> (245.3) Ber. C 63.65 H 6.17 N 17.15 Gef. C 63.51 H 6.17 N 17.05

Nach der gleichen Methode wurden die in Tab. 3 aufgeführten Arylhydrazone *V* dargestellt.



R	Bruttoformel	Mol.-Gew.	Schmp.	Analyse			
				C	H	N	OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
H	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub>	275.3	91°	Ber. 61.07	6.22	15.28	16.36
				Gef. 61.08	6.18	15.24	16.48
<i>p</i> -CH <sub>3</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub>	289.3	98–100°	Ber. 62.28	6.62	14.53	15.58
				Gef. 62.01	6.62	14.33	—
<i>m</i> -CH <sub>3</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub>	289.3	105–106.5°	Ber. 62.28	6.62	14.53	15.58
				Gef. 62.50	6.62	14.70	15.88
<i>p</i> -OC <sub>7</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub>	381.4	126°	Ber. 66.12	6.08	11.02	—
				Gef. 66.50	6.03	11.22	—
<i>m</i> -OCH <sub>3</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub>	305.3	92–93.5°	Ber. 59.01	6.28	13.75	14.76
				Gef. 59.21	6.40	13.79	14.41
<i>o</i> -OCH <sub>3</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub>	305.3	111°	Ber. 59.01	6.28	13.75	—
				Gef. 59.09	6.63	13.95	—
<i>p</i> -NHCOCH <sub>3</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> O <sub>4</sub> N <sub>4</sub>	332.4	200–201°	Ber. 57.81	6.06	16.87	—
				Gef. 58.00	6.20	16.92	—

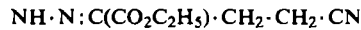
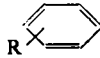
### 2,3-Diketo-piperidin-3-*p*-methoxyphenylhydrazon (*I*; $R = p\text{-OCH}_3$ )

**Methode A:** Die Lösung von 30.5 g 3-[*p*-Methoxy-benzolazo]-piperidon-(2)-carbonsäure-(3)-äthylester (*III*;  $R = p\text{-OCH}_3$ ) in 200ccm Äthanol wird mit 100ccm *n* NaOH solange bei Zimmertemperatur stehen gelassen, bis eine durch Verdünnen mit Wasser gefällte Probe bei ca. 170° schmilzt. Man verdampft danach die Hauptmenge des Alkohols, versetzt den Rückstand mit Wasser, saugt ab und kristallisiert den Filtrückstand aus Äthanol um. Die schwach gelblichen Nadeln des Phenylhydrazons *I* ( $R = p\text{-OCH}_3$ ) schmelzen bei 176–178°. Ausb. 20 g (86% d.Th.). UV-Spektrum:  $\lambda_{\text{max}}$  340m $\mu$ ,  $\log \epsilon$  4.31.

C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>N<sub>3</sub> (233.3) Ber. C 61.75 H 6.48 N 18.06 Gef. C 62.05 H 6.70 N 18.00



Tab. 3.



R	Bruttoformel	Mol.-Gew.	Form	Schmp.	Berechnet			Gefunden			IR-Spektren: Wellenzahlen der stärksten Maxima in $\text{cm}^{-1}$
					C	H	N	C	H	N	
<i>p</i> -OCH <sub>3</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub>	275.3	$\alpha$	129°	61.08	6.22	15.27	61.14	6.29	15.23	vgl. Abbild. 4
				88°							
<i>m</i> -OCH <sub>3</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub>	275.3	$\alpha$	129°	61.08	6.22	15.27	61.21	6.34	15.08	3284, 2243, 1686, 1597, 1580, 1527, 1492, 1370, 1192, 1148, 1106, 861, 767, 690.
				$\beta$ 100°							
<i>p</i> -OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> O <sub>3</sub> N <sub>3</sub>	351.4	$\alpha$	148°	68.35	6.02	11.97	68.64	6.16	12.06	3268, 2242, 1690, 1572, 1497, 1460, 1441, 1370, 1228, 1183, 1107, 1010, 821.
				$\beta$ 108°							
<i>p</i> -Cl	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> Cl	279.5	$\alpha$	157–158°	55.80	5.05	15.03	55.82	5.15	15.30	3279, 2237, 1698, 1592, 1484, 1273, 1234, 1188, 1157, 1112, 1082, 829.
				$\beta$ 95°							
<i>m</i> -Cl	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub> N <sub>3</sub> Cl	279.5	$\alpha$	143°	55.80	5.05	15.03	56.05	5.35	15.30	3257, 2240, 1711, 1594, 1562, 1475, 1263, 1224, 1163, 855, 789.
				$\beta$ 83°							
<i>p</i> -NO <sub>2</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub> N <sub>4</sub>	290.3	$\alpha$	162°	53.78	4.86	19.31	53.72	4.85	19.53	3252, 2243, 1695, 1582, 1488, 1325, 1243, 1195, 1154, 1104, 842, 747.
				$\beta$ 142°							
3,4-(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> O <sub>4</sub> N <sub>3</sub>	305.3	$\alpha^{14)}$	131°	59.01	6.27	13.76	59.25	6.21	13.99	3236, 2232, 1687, 1565, 1510, 1495, 1454, 1294, 1267, 1222, 1190, 1164, 1096, 1015.
				$\beta^{14)}$ 138°							

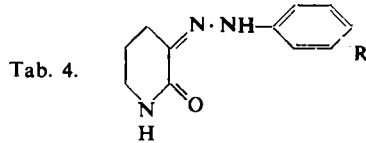
*Methode B:* Eine Diazoniumsalzlösung, bereitet aus 12.3 g *p*-Anisidin, 84ccm 4*n* HCl, 7 g NaNO<sub>2</sub> und 20ccm Wasser, läßt man bei  $-10^\circ$  in eine Lösung von 17.1 g Piperidon-(2)-carbonsäure-(3)-äthylester in 70ccm Äthanol und 70ccm 20-proz. NaOH einfließen. Nach Rühren über Nacht wird mit verd. Salzsäure auf  $p_H$  6–7 eingestellt und das ausgeschiedene Reaktionsprodukt abgesaugt. Aus Äthanol werden 17 g des bei  $176^\circ$  schmelzenden Phenylhydrazons erhalten, das mit dem nach Methode A erhaltenen Produkt identisch ist.

*Methode C:* 15 g  $\alpha$ -Keto- $\gamma$ -cyan-buttersäureäthylester-*p*-methoxyphenylhydrazon ( $\alpha$ -Form) werden in 300ccm Methanol in Gegenwart von 5 g Raney-Nickel bei  $50-70^\circ$  und 100 at  $\frac{1}{2}$  Stde. bis zur Beendigung der Wasserstoff-Aufnahme hydriert und vom Katalysator heiß abgesaugt. Beim Abkühlen kristallisieren 7 g des bei  $176^\circ$  schmelzenden Phenylhydrazons I ( $R = OCH_3$ ) aus. Zum gleichen Produkt gelangt man bei der analogen Hydrierung der

<sup>14)</sup> Die Veratrylverbindung bildet eine Ausnahme von der bisher in dieser Reihe beobachteten Regel, daß die höherschmelzende Verbindung die nicht chelatisierte Form darstellt; die Zuordnung  $\alpha$  bzw.  $\beta$  entspricht daher hier nicht der Gepflogenheit, sondern charakterisiert die Konfiguration.

$\beta$ -Form. Aus den eingedampften Mutterlaugen gewinnt man nach Versetzen mit äther. HCl 3g Anisidin-hydrochlorid.

Nach den beschriebenen Methoden wurden die in Tab. 4 aufgeführten substituierten Phenylhydrazone des 2.3-Diketo-piperidins dargestellt:



R	Bruttoformel	Mol.-Gew.	Schmp.	Methode	Analyse			UV-Spektr.	
					C	H	N	$\lambda_{\max}$	$\log \epsilon$
H	$C_{11}H_{13}ON_3$	203.2	243°	A, B, C	Ber. 65.01 Gef. 65.27	6.44 6.63	20.69 20.70	325	4.43
<i>m</i> -OCH <sub>3</sub>	$C_{12}H_{15}O_2N_3$	233.4	215°	C	Ber. 61.77 Gef. 61.62	6.48 6.37	18.04 17.92	—	—
<i>p</i> -OC <sub>7</sub> H <sub>7</sub>	$C_{18}H_{19}O_2N_3$	309.4	182°	A, B, C	Ber. 69.87 Gef. 69.80	6.19 6.20	13.58 13.21	—	—
<i>p</i> -Cl	$C_{11}H_{12}ON_3Cl$	237.7	216°	C	Ber. 55.58 Gef. 55.37	5.08 5.01	17.68 17.39	330	4.11

3-Amino-piperidon-(2)-carbonsäure-(3)-äthylester (IV): 123 g 3-[*p*-Methoxy-benzolazo]-piperidon-(2)-carbonsäure-(3)-äthylester (III;  $R = p-OCH_3$ ) werden in 600 ccm Methanol nach Zugabe von 15 g Raney-Nickel bei 90° und 50–20 at innerhalb 1½ Stdn. bis zur Beendigung der Wasserstoff-Aufnahme hydriert. Die vom Katalysator abgetrennte methanol. Lösung wird i. Vak. abgedampft, der erhaltene Sirup mit Wasser verrieben und die so entstehende Suspension mehrere Male mit Äther ausgeschüttelt. Im Äther ist das durch Spaltung entstandene *p*-Anisidin enthalten. Die wäBr. Lösung wird i. Vak. bei 30–40° verdampft, der Rückstand in wenig Alkohol gelöst, von geringem nicht löslichem Anteil filtriert und die klare alkoholische Lösung abermals eingedampft. Man erhält etwa 80 g einer Rohbase, die nach der Titration etwa 90-proz. ist. Man löst in 100ccm absol. Alkohol, kühlt mit Eis-NaCl-Mischung und fällt durch allmähliche Zugabe von 110% der ber. Menge alkohol. HCl das Hydrochlorid von IV in krist. Form. Aus Alkohol/Äther farblose Kristalle vom Schmp. 188–190°; Ausb. 62 g (69.1% d. Th.).

$C_8H_{14}O_3N_2 \cdot HCl$  (222.7) Ber. N 12.58 HCl 16.36 Gef. N 12.63 HCl 16.38