

KURT WALTHER MERZ, EBERHARD MÜLLER und ROLF HALLER

Zur Desmotropie bei Piperidon-dicarbonsäureestern¹⁾

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Freiburg i. Br.

(Eingegangen am 10. Februar 1965)

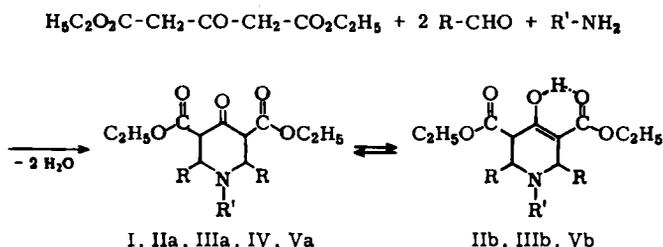
Von den bei Ringschlußreaktionen mit Acetondicarbonsäureestern, Benzaldehyd und primären Aminen entstandenen Piperidon-dicarbonsäureestern konnten einige in desmotropen Formen isoliert und charakterisiert werden. Die Enolformen sind als konjugierte Chelate stabilisiert.

In einer Reihe von Arbeiten, die sich mit dem Aufbau des substituierten Piperidonrings befassen, ist auf die Isolierung von isomeren Verbindungen hingewiesen worden; eine nähere Charakterisierung ist jedoch nicht erfolgt²⁻⁴⁾.

Isomere *N*-Methyl-piperidon-dicarbonsäureester wurden erstmals von P. PETRENKO-KRITSCHENKO^{2,5,6)} beschrieben, und die Isomerie wurde auf verschiedene räumliche Anordnung der Substituenten zurückgeführt; später ist als Erklärung eine durch die Konfiguration am Ringstickstoff bedingte geometrische Isomerie diskutiert worden⁴⁾.

Ein *N*-Benzyl-piperidon-dicarbonsäureester⁷⁾ — vermutlich ein Isomerengemisch — wurde durch Cyclisierung aus 1.5-Bis-benzylamino-3-oxo-1.5-diphenyl-pentan-dicarbonsäure-(2.4)-diäthylester hergestellt.

Nach modifizierten Methoden wurden aus Acetondicarbonsäure-diäthylester, Benzaldehyd und den primären Aminen 1-Methyl- und 1-Benzyl-2.6-diphenyl-piperidon-(4)-dicarbonsäure-(3.5)-diäthylester synthetisiert und durch fraktionierte Kristallisation aus Äthanol/Wasser je zwei Isomere (IIa, IIb und IIIa, IIIb) isoliert. Dagegen konnte von den zu vergleichenden Untersuchungen hergestellten Verbindungen I⁸⁾ und IV¹⁾ stets nur ein Isomeres erhalten werden: Kondensationen unter veränderten Reaktionsbedingungen sowie Kristallisation aus verschiedenen Lösungsmitteln ergaben



¹⁾ Aus der Dissertat. E. MÜLLER, Univ. Freiburg i. Br. 1964.

²⁾ P. PETRENKO-KRITSCHENKO, Ber. dtsh. chem. Ges. **42**, 3683 [1909].

³⁾ K. W. MERZ und K. RÄUCHLE, Arch. Pharmaz. **293**, 968 [1960].

⁴⁾ P. I. PETRENKO-KRITSCHENKO und T. K. TSCHUMATSCHENKO, C. R. [Doklady] Acad. Sci. USSR **27**, 470 [1940], C. **1942** I, 2880.

⁵⁾ P. PETRENKO-KRITSCHENKO, E. PUTJATA und A. GANDELMANN, J. Russ. phys.-chem. Ges. **48**, 1852 [1917], C. **1923** I, 1590.

⁶⁾ P. PETRENKO-KRITSCHENKO und M. LEWIN, Ber. dtsh. chem. Ges. **40**, 2882 [1907].

⁷⁾ P. PETRENKO-KRITSCHENKO, J. Russ. phys.-chem. Ges. **47**, 1126 [1915], C. **1916** I, 1055.

⁸⁾ P. PETRENKO-KRITSCHENKO und N. ZONEFF, Ber. dtsh. chem. Ges. **39**, 1358 [1906].

keine Anhaltspunkte für das Vorliegen eines Isomerengemisches. Neben den physikalischen Eigenschaften sprechen auch die chemischen (vgl. I. c. 11) für die Einheitlichkeit dieser Verbindungen.

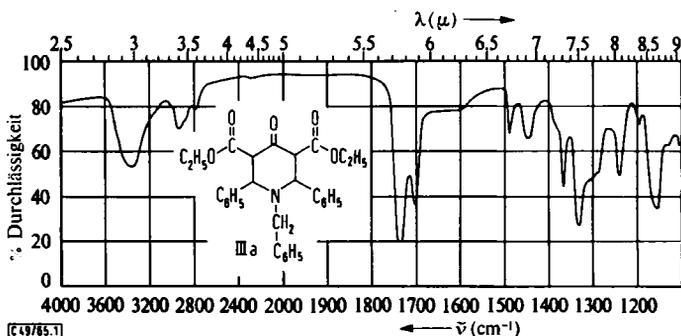
Tab. 1. Dargestellte Piperidon-dicarbonsäureester

	R	R'	Lit.-Schmp.	Schmp.
I	C ₆ H ₅	H	116–119° ⁸⁾	128–129°
IIa	C ₆ H ₅	CH ₃	138° ^{2,5)}	146°
IIb	C ₆ H ₅	CH ₃	86° ^{2,6)}	87°
IIIa	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ –CH ₂	—	125°
IIIb	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ –CH ₂	90° ⁷⁾	106°
IV	C ₆ H ₅	CH ₂ =CH–CH ₂	—	126–127°
Va	Chinolyl-(2)	C ₆ H ₅ –CH ₂	138° ³⁾	138°
Vb	Chinolyl-(2)	C ₆ H ₅ –CH ₂	183° ³⁾	183°

Von Bedeutung bei der Isolierung der einzelnen Isomeren sind Reaktionsbedingungen und Lösungsmittel: Die tiefer schmelzenden Isomeren wurden dann zuerst erhalten, wenn nach der Kondensation in benzolischer Lösung die Hydrochloride hergestellt und daraus mit Ammoniak die Basen freigesetzt wurden²⁾. Dagegen fielen in alkoholischer Lösung¹⁾ zunächst die höher schmelzenden Isomeren an, während aus der Mutterlauge die tiefer schmelzenden auskristallisierten. C. R. NOLLER und V. BALIAH⁹⁾ erhielten in heißem Eisessig offenbar im wesentlichen das tiefer schmelzende Isomere der *N*-Methyl-Verbindung.

Die Carbonylgruppe dieser Piperidon-dicarbonsäureester ließ sich, wie auch in früheren Arbeiten berichtet^{3,10)}, mit den üblichen Carbonylreagenzien nicht nachweisen. In Äthanol geben I–IV eine Eisen(III)-chlorid-Reaktion, die bei IIb und IIIb besonders intensiv ist; in Chloroform hingegen tritt diese Farbreaktion nur noch bei IIb und IIIb auf.

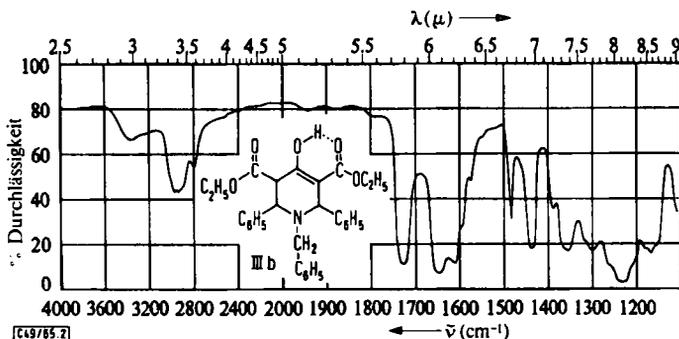
Auch die Infrarotspektren von IIa und IIIa (Abbild. 1) unterscheiden sich wesentlich von denen der Isomeren IIb und IIIb (Abbild. 2). In kristalliner Form wie auch in Chloroform- oder Tetrachlorkohlenstoff-Lösung liegt bei I, IIa, IIIa und IV die



Abbild. 1. IR-Spektrum von IIIa (in KBr)

⁹⁾ J. Amer. chem. Soc. 70, 3853 [1948].

¹⁰⁾ C. MANNICH, Arch. Pharmaz. 272, 323 [1934].



Abbild. 2. IR-Spektrum von III b (in KBr)

Ketoform vor. Ihre IR-Spektren weisen jeweils eine starke Bande um 1740/cm (Ester-carbonylgruppe) und eine zweite um 1720/cm (Ketogruppe) auf. Dagegen stellen IIb und IIIb in kristalliner Form (ebenso in CHCl_3 oder CCl_4) die Enolformen dar, die als konjugierte Chelate¹¹⁾ mit einer der Estercarbonylgruppen stabilisiert sind.

Außer von β -Diketonen sind derartige Strukturen von zahlreichen cyclischen β -Ketoestern bekannt^{*)}. Im IR-Spektrum treten zwei für konjugierte Chelate charakteristische Banden auf, die der im Chelat gebundenen Estercarbonylgruppe (um 1650/cm) und der konjugierten C=C-Bindung (um 1620/cm) zugeordnet werden^{12,13)}. Die O—H-Absorption ist bei starker Frequenzverschiebung sehr breit und nur schwer zu erkennen (vgl. dazu I. c.¹⁴⁾). Weiterhin weist das Spektrum von IIb und IIIb die Bande der freien Estercarbonylgruppe (um 1740/cm) auf, während die Bande um 1720/cm fehlt (s. Tab. 2).

Tab. 2. Charakteristische IR-Banden von
1-Methyl- und 1-Benzyl-2.6-diphenyl-piperidon-(4)-dicarbonsäure-(3.5)-diäthylester
(cm^{-1} ; Tetrachlorkohlenstoff-Lösung)

Nr.	C=O (Ester, frei)	C=O (Keton)	C=O (Ester, Chelat)	C=C
IIa	1748	1724		
IIb	1739		1661	1623
IIIa	1745	1721		
IIIb	1739		1656	1621

Vergebliche Reduktionsversuche mit Natriumborhydrid bei Raumtemperatur an IIb und IIIb weisen ebenfalls auf eine durch Chelatbildung stabilisierte Enolform hin.

*) Über frühere IR-spektroskopische Untersuchungen an konjugierten Chelaten vgl. I. c.¹⁾

11) R. S. RASMUSSEN, D. D. TUNNICLIFF und R. R. BRATTAIN, J. Amer. chem. Soc. **71**, 1068 [1949]; R. S. RASMUSSEN und R. R. BRATTAIN, ebenda **71**, 1073 [1949].

12) N. J. LEONARD, H. S. GUTOWSKY, W. J. MIDDLETON und E. M. PETERSEN, J. Amer. chem. Soc. **74**, 4070 [1952].

13) I. M. HUNSBERGER, R. KETCHAM und H. S. GUTOWSKY, J. Amer. chem. Soc. **74**, 4839 [1952].

14) R. D. CAMPBELL und H. M. GILOW, J. Amer. chem. Soc. **82**, 5426 [1960].

Auch die von 2.6-dichinoly-substituierten Piperidon-dicarbonensäureestern beschriebenen Isomeren³⁾ konnten jetzt als desmotrope Formen (Va, Vb) charakterisiert werden. Va stellt dabei die Keto-, Vb die Enolform dar (IR-Spektrum, Eisen(III)-chlorid-Reaktion in Chloroform).

Aus der äthanolischen Lösung der Ketoform *N*-benzyl-substituierter Verbindungen (IIIa, Va) läßt sich nach längerem Kochen bevorzugt die Enolform (IIIb, Vb) isolieren. Dagegen verläuft bei II unter denselben Bedingungen dieser Übergang entgegengesetzt (IIb → IIa). In Xylol gelangen diese Überführungen nur mit recht geringer Ausbeute; außerdem trat Zersetzung unter Aminabspaltung ein.

Ein weiterer Hinweis auf das in Lösung mögliche Gleichgewicht ist die Identität der in Pyridin hergestellten *p*-Nitrobenzoate von IIIa und IIIb.

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT und dem FONDS DER CHEMISCHEN INDUSTRIE danken wir verbindlichst für die Unterstützung dieser Arbeit.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Infrarotspektren wurden mit dem Beckman-IR-5A-Spektrophotometer aufgenommen, die Schmelzpunkte im Apparat nach Roth-Thoms (DAB 6) bestimmt.

1-Methyl-2.6-diphenyl-piperidon-(4)-dicarbonensäure-(3.5)-diäthylester (II): Zu einer Mischung von 10.6 g (0.1 Mol) *Benzaldehyd* mit 6 ccm Äthanol wurden 10.1 g (0.05 Mol) *Acetondicarbonensäure-diäthylester* gegeben und unter Eiskühlung und Rühren 9.3 g wäßr. 33-proz. *Methylamin*-Lösung langsam zugepft. Nach 15 Stdn. wurden 4.4 g des *a*-Isomeren abgetrennt. Aus dem dickflüssigen Filtrat, das mit 30 ccm Äthanol verdünnt wurde, kristallisierten nach mehreren Tagen 5.4 g des *b*-Isomeren. Gesamtausb.: 9.8 g (48%).

Keto-Form (IIa): Aus Äthanol/Wasser (3 : 1) Kristalle vom Schmp. 146°.

$C_{24}H_{27}NO_5$ (409.5) Ber. C 70.39 H 6.65 N 3.42 Gef. C 70.31 H 6.81 N 3.45

Enol-Form (IIb): Aus Äthanol Rhomben vom Schmp. 87°, die in Chloroform mit Eisen(III)-chlorid eine violettrote Färbung zeigen.

$C_{24}H_{27}NO_5$ (409.5) Ber. C 70.39 H 6.65 N 3.42 Gef. C 70.32 N 6.75 N 3.52

1-Benzyl-2.6-diphenyl-piperidon-(4)-dicarbonensäure-(3.5)-diäthylester (III): Zu einer Mischung von 10.6 g (0.1 Mol) *Benzaldehyd* mit 10.1 g (0.05 Mol) *Acetondicarbonensäure-diäthylester* wurden unter Eiskühlung langsam 5.5 g (0.05 Mol) *Benzylamin* getropft. Nach ein-tägigem Stehenlassen wurde die zähe, hellgelbe Masse in 25 ccm Äthanol heiß gelöst; es kristallisierten 15 g (62%) des Isomerengemisches aus. Durch zweimalige Kristallisation aus Äthanol ließen sich 7.5 g des *a*-Isomeren abtrennen. Nach Zugabe von Wasser zum Filtrat wurden 4.5 g des *b*-Isomeren erhalten.

Keto-Form (IIIa): Aus Äthanol Rhomben vom Schmp. 125°.

$C_{30}H_{31}NO_5$ (485.6) Ber. C 74.21 H 6.43 N 2.89 Gef. C 74.37 H 6.20 N 2.94

p-Nitrobenzoat: Aus IIIa und *p*-Nitro-benzoylchlorid bei 80° in Pyridin (90 Min.). Blaßgelbe Nadeln, Schmp. 155–157° (Äthanol). Ausb. 85%.

$C_{37}H_{34}N_2O_8$ (634.7) Ber. C 70.02 H 5.40 N 4.41 Gef. C 69.90 H 5.46 N 4.37

Enol-Form (IIIb): Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser Kristalle vom Schmp. 106°, die in Chloroform mit Eisen(III)-chlorid eine violettrote Färbung geben.

$C_{30}H_{31}NO_5$ (485.6) Ber. C 74.21 H 6.43 N 2.89 Gef. C 74.08 H 6.57 N 3.02

p-Nitrobenzoat: Aus IIIb, in Pyridin (s. o.). Ausb. 90%. Die beiden *p*-Nitrobenzoate sind identisch (Schmp., Misch-Schmp., IR-Spektrum).

$C_{37}H_{34}N_2O_8$ (634.7) Ber. C 70.02 H 5.40 N 4.41 Gef. C 69.99 H 5.58 N 4.45

1-Allyl-2.6-diphenyl-piperidon-(4)-dicarbonsäure-(3.5)-diäthylester (IV)

1. Zu einer Mischung von 10.6 g (0.1 Mol) *Benzaldehyd* und 10.1 g (0.05 Mol) *Acetondicarbonsäure-diäthylester* wurden unter Eiskühlung und Rühren langsam 2.9 g (0.05 Mol) *Allylamin* getropft. Die zähe Masse wurde in 20 ccm heißem Äthanol aufgenommen. Farblose Kristalle; Schmp. 126–127°, aus Äthanol/Wasser umkristallisiert. Ausb. 10.7 g (49%).

2. Die Mischung von 10.6 g *Benzaldehyd*, 10.1 g *Acetondicarbonsäure-diäthylester* und 8 ccm Benzol wurde unter Eiskühlung und Rühren mit 2.9 g *Allylamin* (in 2.5 ccm Benzol) versetzt. Nach 5 Stdn. wurde filtriert, mit Chlorwasserstoff gesättigt und 15 ccm absol. Äther zugegeben. Die ausfallenden Kristalle wurden mit Äther gewaschen, in Wasser suspendiert und mit 10-proz. Natronlauge auf pH 7 gebracht. Der mit Wasser gewaschene Niederschlag wurde aus Äthanol mehrfach umkristallisiert. Schmp. 126–127°. Ausb. 18.4 g (85%).

$C_{26}H_{29}NO_5$ (435.5) Ber. C 71.70 H 6.71 N 3.22 Gef. C 71.66 H 6.84 N 3.26

[49/65]