

Kurt Bodendorf und Jakob Lötzbeyer<sup>1)</sup>

## Über Piperidoncarbonsäureester und Derivate

Aus dem Pharmazeutisch-Chemischen Institut der Technischen Hochschule Karlsruhe

(Eingegangen am 6. August 1965)

Für die Darstellung von Piperidondicarbonsäureestern des Typs **1** und **2** werden Bedingungen angegeben, die über 90% Ausbeute liefern. Die Ketoformen **1a**–**4a** geben entgegen anderen Angaben Oxime, **3a** und **4a** auch Phenylhydrazone, die aber äußerst sauerstoffempfindlich sind.

Eine kürzlich erschienene Arbeit von *K. W. Merz* und Mitarbb. über Piperidondicarbonsäureester<sup>2)</sup> veranlaßt uns zu folgender Mitteilung.

Die Piperidoncarbonsäureester **1**–**4** haben auch wir in Keto-(**a**) und Enol-(**b**)-Formen trennen und zunächst spektroskopisch charakterisieren können. Die Verbindungen **1a**–**4a** zeigen im Bereich von 1709–1751/cm jeweils 3, bzw. 2 Banden, die der Ketocarbonylgruppe und 2 bzw. einer Estercarbonylgruppe zuzuordnen sind, während bei **1b**–**4b** ein Bandendublett bei 1613–1639/cm auf ein Estercarbonyl, das mit einem Enolhydroxyl ein Chelat bildet<sup>3–5)</sup>, hinweist. Im Gegensatz zu Angaben von *K. W. Merz* und *K. Rächle*<sup>6)</sup> und *C. Mannich*<sup>7)</sup> konnten wir von allen Carbonylformen **1a**–**4a** ohne besondere Schwierigkeiten die Oxime darstellen. Versuche zur Gewinnung der Phenylhydrazone in üblicher Weise ergaben bei den Dicarbonsäureestern **1a** und **2a** nahezu quantitativ Benzaldehydphenylhydrazon, ein Hinweis auf die Instabilität dieser Piperidondicarbonsäureester. Von den Monoestern **3a** und **4a** konnten unter besonderen Vorsichtsmaßregeln die Phenylhydrazone als farblose Verbindungen in guten Ausbeuten erhalten werden.

Diese erwiesen sich jedoch als so sauerstoffempfindlich, daß sie sich bereits beim Umkristallisieren unter Gelbfärbung verändern; von **4a** konnte das Hydroperoxyd **5** des Phenylhydrazons kristallin erhalten werden. Die gleiche Beobachtung haben offenbar auch *A. H. Cook* und *K. J. Reed*<sup>8)</sup> gemacht, ohne aber die Natur ihrer Produkte erkannt zu haben. Die Autoxydation von Phenylhydrazonen ist aber bereits von *R. Criegee* und *G. Lohaus*<sup>9)</sup> an anderen Beispielen untersucht und aufgeklärt

<sup>1)</sup> Aus der Dissertat. *J. Lötzbeyer*, Techn. Hochschule Karlsruhe 1965.

<sup>2)</sup> *K. W. Merz*, *E. Müller* und *R. Haller*, Chem. Ber. **98**, 2317 (1965).

<sup>3)</sup> *R. S. Rasmussen*, *D. D. Tunnicliff* und *R. R. Brattain*, J. Amer. chem. Soc. **71**, 1068 (1949).

<sup>4)</sup> *N. J. Leonard*, *H. S. Autowsky*, *W. J. Middleton* und *E. M. Petersen*, J. Amer. chem. Soc. **74**, 4070 (1952).

<sup>5)</sup> *S. J. Rhoads*, *J. C. Gilbert*, *A. W. Decora*, *T. R. Garland*, *R. J. Spangler* und *M. J. Urbigkit*, Tetrahedron [London] **19**, 1625 (1963).

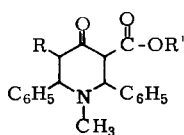
<sup>6)</sup> *K. W. Merz* und *K. Rächle*, Arch. Pharmaz. **293**, 968 (1960).

<sup>7)</sup> *C. Mannich*, Arch. Pharmaz. **272**, 323 (1934).

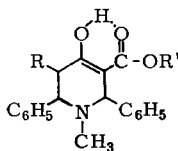
<sup>8)</sup> *A. H. Cook* und *K. J. Reed*, J. chem. Soc. [London] **1945**, 399.

<sup>9)</sup> *R. Criegee* und *G. Lohaus*, Chem. Ber. **84**, 219 (1951).

worden. Die Darstellung und Reinigung der Phenylhydrazone von **3a** und **4a** muß daher unter sorgfältigem Ausschluß von Sauerstoff erfolgen. Das Hydroperoxyd **5** ergab bei der katalytischen Hydrierung sterisch einheitlichen 4-Hydroxy-carbonester, während die Hydrierung des Ketocarbonesters **4a** selbst die beiden möglichen Isomeren ergibt.

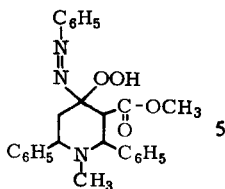


1a-4a



1b-4b

	R	R'		Schmp.	Oxim Schmp.	Phenylhydrazone Schmp.
1	CO <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	a	148°	174°	-
			b	86°	-	-
2	CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	a	166-167°	189°	-
			b	150-151°	-	-
3	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	a	111-112°	164°	175°
			b	69-70°	-	-
4	H	CH <sub>3</sub>	a	145-146°	170-171°	171°
			b	136°	-	-



Schließlich sei noch hervorgehoben, daß die Ausbeute der Kondensation stark pH-abhängig ist. *P. Petrenko-Kritschenko* und *N. Lewin*<sup>10)</sup> erzielten bei der Kondensation mit Methylaminbase zum Diäthylester 40%, *C. Mannich* und *P. Mohs*<sup>11)</sup> beim Dimethylester 65%. Mit Methylaminhydrochlorid erhielten wir sogar nur etwa 30%. Kondensiert man aber mit Methylaminacetat in acetatpufferter Lösung, so erhält man die Diester **1** und **2** in 90-proz. Ausbeute. Die Darstellung von **3** und **4** verlangt saure Bedingungen, die Ausbeute liegt daher auch nur bei etwa 55%.

Dem *Fonds der Chemischen Industrie* haben wir für Unterstützung zu danken.

<sup>10)</sup> *P. Petrenko-Kritschenko* und *N. Lewin*, Ber. dtsch. chem. Ges. **40**, 2882 (1907).

<sup>11)</sup> *C. Mannich* und *P. Mohs*, Ber. dtsch. chem. Ges. **63**, 608 (1930).

### Beschreibung der Versuche\*)

*1-Methyl-2.6-diphenyl-piperidon-(4)-dicarbonsäure-(3.5)-diäthylester (1)*: Zu einer gut gekühlten Mischung von 20.2 g *Acetondicarbonsäure-diäthylester* (0.1 Mol) und 21.2 g *Benzaldehyd* (0.2 Mol) gab man langsam 20 g *Methylaminacetat*-Lösung (aus 100 g 33-proz. Methylamin-Lösung und 64 g Eisessig unter Kühlung), homogenisierte mit 120 ccm Äthanol und fügte 10 g Natriumacetat hinzu. Nach 20 Min. begann die Abscheidung eines Kristallbreies, der nach 4 Stdn. abgesaugt wurde (32 g). Aus der Mutterlauge schieden sich weitere 6.2 g ab. Gesamtausb. 93.5%, Schmp. 92–100° (Rohprodukt).

*Dimethylester 2* wurde aus *Acetondicarbonsäure-dimethylester* analog **1** dargestellt. Ausb. 92% vom Schmp. 136–140° (Rohprodukt).

*Trennung von 1 in 1a und 1b*: 20 g Rohprodukt **1** wurden in 300 ccm Benzol gelöst und in der Kälte mit äther. HCl gefällt. Nach 2 Stdn. wurde abgesaugt und getrocknet (14.4 g **1b-Hydrochlorid**). Das Hydrochlorid wurde mit 2*n* Ammoniak übergossen, nach 12 Stdn. abgesaugt und mit Wasser gewaschen: 13.2 g **1b** (67% des Rohproduktes), Schmp. 86° (aus Äthanol). Die Benzol-Mutterlauge wurde i. Vak. zur Trockne eingedampft, mit 2*n* Ammoniak übergossen und wie oben aufgearbeitet: 6.5 g **1a** (32.5% des Rohproduktes), Schmp. 148° (aus Äthanol).

Die *Trennung von 2 in 2a und 2b* erfolgte wie bei **1**. **2a**: Ausb. 44% des Rohproduktes, Schmp. 166–167° (aus Äthanol). **2b**: Ausb. 56%, Schmp. 150–151° (aus Äthanol).

*1-Methyl-2.6-diphenyl-piperidon-(4)-carbonsäure-(3)-äthylester (3)*: Zu einer auf –10° abgekühlten Mischung von 20 g *Methylaminacetat*-Lösung (wie vorher bereitet), 13 g Eisessig, 35 g Wasser, 21.2 g (0.2 Mol) *Benzaldehyd* und 40 ccm Äthanol wurde eine Lösung von 25.0 g (0.1 Mol) *Dikaliumsalz des Acetondicarbonsäure-monoäthylesters* in 35 ccm Wasser und 35 ccm Äthanol unter Rühren eingetroppt; die Temperatur soll nicht über –5° steigen. Danach wurde mit Natriumacetat abgepuffert und noch 1 Stde. bei –5° gehalten, dann 12 Stdn. bei Raumtemp. belassen. Die abgeschiedene ölige Schicht wurde abgetrennt, in Äther aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die getrocknete Ätherlösung wurde mit äther. HCl gefällt, das Hydrochlorid nach längerem Stehenlassen abgesaugt. Die mit NaHCO<sub>3</sub> freigemachte Base wurde in Äther aufgenommen und als gelbliches Öl erhalten, das beim Anreiben mit wenig Petroläther durchkristallisierte: 18.2 g (54% Rohprodukt). Aus dem Rohprodukt wurde mit Petroläther **3b** herausgelöst: Rückstand 7.5 g **3a** (41% des Rohproduktes), Schmp. 111–112° (aus Äthanol/Wasser). Die Petrolätherlösung ergab nach weitgehendem Einengen und längerem Stehenlassen 10.7 g (59%) **3b**, Schmp. 69–70° (aus Methanol/Wasser).

Der *Methylester 4* wurde analog **3** dargestellt; das Rohprodukt (18.5 g = 57.0%) schied sich kristallin (Schmp. 112–114°) ab. Aus Äthanol ergab das Rohprodukt zuerst **4a** (9.2 g = 50%) vom Schmp. 145–146°, nach dem Einengen 9.0 g (48.5%) **4b** vom Schmp. 136°.

*Oxime*: 5 mMol der *Ketoester 1a–4a* wurden in einer ausreichenden Menge Äthanol gelöst (**1a** in 100, **2a** in 300, **3a** und **4a** in je 50 ccm). Nach Zugabe von je 5 mMol *Hydroxylamin-hydrochlorid* und Natriumacetat in 10 ccm Wasser blieben die Ansätze 16 Stdn. bei Raumtemperatur stehen, dann wurden die Lösungen i. Vak. weitgehend eingengt. Die Oxime von **2a** und **3a** schieden sich kristallin ab.

*Oxim von 2a*: Ausb. 76%, Schmp. 189° (aus Isopropylalkohol/Wasser 1:1).

C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (396.4) Ber. C 66.64 H 6.10 N 7.07 Gef. C 66.49 H 6.25 N 7.27

*Oxim von 3a*: Ausb. 88%, Schmp. 164° (aus Äthanol/Wasser 2:1).

C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (352.4) Ber. C 71.57 H 6.86 N 7.95 Gef. C 71.58 H 6.68 N 7.82

\*) Ausführlichere Einzelheiten und optische Daten s. Dissertat.<sup>1)</sup>

Die Oxime von **1a** und **4a** wurden durch Ausäthern der weitgehend eingeeengten Ansätze nach dem Alkalisieren mit Natriumcarbonat gewonnen.

*Oxim von 1a:* Ausb. 91.5%, Schmp. 174° (aus Essigester/Petroläther, dann aus Äthanol/Wasser 1:1).

$C_{24}H_{28}N_2O_5$  (424.5) Ber. C 67.90 H 6.65 N 6.60 Gef. C 67.93 H 6.93 N 6.59

*Oxim von 4a:* Ausb. 91%, Schmp. 170–171° (aus Isopropylalkohol).

$C_{20}H_{22}N_2O_3$  (338.4) Ber. C 70.94 H 6.55 N 8.28 Gef. C 71.94 H 5.99 N 8.47

*Phenylhydrazone von 3a und 4a:* 10 mMol **3a** bzw. **4a** wurden in 200 ccm Äthanol im Dreihalskolben gelöst und in der Siedehitze im Stickstoffstrom im Dunkeln eine Mischung von 2.0 g *Phenylhydrazin*, 5.0 g Eisessig, 10.0 g Wasser und 15.0 g Äthanol langsam eingetropfelt. Nach dem Erkalten blieb der Ansatz noch 6 Stdn. im Dunkeln unter Stickstoff stehen. Dann wurde unter Stickstoff abgesaugt und aus Äthanol/Wasser (10 + 3) unter Stickstoff umkristallisiert.

*Phenylhydrazon von 3a:* Schmp. 175° (Zers.), farblose Kristalle (89%), die sich an der Luft bald strohgelb färben.

$C_{27}H_{29}N_3O_2$  (427.5) Ber. C 75.85 H 6.84 N 9.83 Gef. C 76.66 H 6.76 N 9.77

*Phenylhydrazon von 4a:* Schmp. 171°, farblose Kristalle (83%), die sich an der Luft rasch gelb färben.

$C_{26}H_{27}N_3O_2$  (413.5) Ber. C 75.52 H 6.58 N 10.17 Gef. C 76.00 H 6.65 N 10.36

*Hydroperoxyd 5:* Eine Lösung von 4.1 g (10 mMol) *Phenylhydrazon von 4a* in 60 ccm Äthanol, 60 ccm Ligroin und 50 ccm Petroläther wurde 2 Stdn. unter Rückfluß im Tageslicht gekocht. Nach dem Abkühlen wurde die stark gelb gefärbte Lösung mit 600 ccm Petroläther versetzt. Nach 3 Stdn. begann Kristallisation, die nach 3 Tagen beendet war: 2.5 g (56%) vom Schmp. 137–138° (aus wenig Äthanol), feine gelbe Nadeln, die sich im Licht an der Luft dunkelbraun färben. Die Substanz verpufft in der Flamme und setzt aus einer frisch bereiteten Lösung von Natriumjodid in Eisessig bei Raumtemperatur Jod in Freiheit.

$C_{26}H_{27}N_3O_4$  (445.5) Ber. C 70.09 H 6.11 N 9.43 Gef. C 69.86 H 6.33 N 9.73

*Katalytische Hydrierung von 5:* 4.45 g **5** (10 mMol) wurden in Äthanol aufgeschlämmt und über  $PtO_2$  hydriert, nach 1 Stde. waren 500 ccm *Wasserstoff* verbraucht, nach weiteren 3 Stdn. noch 530 ccm, Gesamtverbrauch 1030 (4 Moläquiv.). Die filtrierte Lösung, in der Ammoniak nachzuweisen war, wurde i. Vak. zur Trockne gebracht und hinterließ 3.7 g feste, glasige Masse. Diese wurde in 250 ccm absol. Äther gelöst und mit äther. HCl gefällt. Das rohe Hydrochlorid wurde in 30 ccm Isopropylalkohol gelöst. Nach etwa 10 Min. begann Abscheidung derber, farbloser Kristalle, die nach 2-tägigem Aufbewahren im Kühlschrank abgesaugt wurden: 2.6 g, Schmp. 225–227°. Das in Wasser aufgeschlämmte Hydrochlorid wurde mit Kaliumcarbonat alkalisiert und die Base in Äther aufgenommen. Der ölige Ätherrückstand kristallisierte auf Zusatz von wenig Ligroin: 2.15 g, Schmp. 107–108° (aus Äthanol/Wasser).

$C_{20}H_{23}NO_3$  (325.4) Ber. C 73.82 H 7.12 N 4.31 Gef. C 73.78 H 7.24 N 4.57

*Katalytische Hydrierung von 1-Methyl-2,6-diphenyl-piperidon-(4)-carbonsäure-(3)-methylester (4a):* 3.23 g **4a** (10 mMol) wurden in 250 ccm Äthanol über  $PtO_2$  hydriert. Nach 2 Stdn. waren 250 ccm *Wasserstoff* verbraucht (1 Moläquiv.). Die Lösung wurde i. Vak. zur Trockne gebracht, wobei 3.2 g einer farblosen, zähflüssigen Masse hinterblieben. Das noch warme Reaktionsprodukt kristallisierte auf Zusatz von wenig Petroläther. Ausb. 3.2 g, Schmp. 120–124°.

*Trennung in  $\alpha$ -Form und  $\beta$ -Form des Hydroxycarbonsäureesters:* Das Rohprodukt wurde zunächst aus Ligroin umkristallisiert, wobei die  $\alpha$ -Form erhalten wurde: 1.5 g (46.2%) farblose Nadeln, Schmp. 142–143°.

$C_{20}H_{23}NO_3$  (325.4) Ber. C 73.82 H 7.12 N 4.31 Gef. C 73.99 H 7.17 N 4.88

Das Filtrat wurde i. Vak. zur Trockne eingengt und die so erhaltene  $\beta$ -Form aus wenig Petroläther umkristallisiert: 1.55 g (47.6%) farblose Nadeln, Schmp. 108° (identisch mit dem Hydrierungsprodukt von 5).

*Acetylderivate:* 10 mMol der Hydroxycarbonsäureester wurden mit 10 ccm Acetylierungsgemisch (25.0 g Acetanhydrid + 100 ccm absol. Pyridin) 2 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Die Lösung wurde anschließend i. Vak. zur Trockne eingengt und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert.

*Acetylderivat  $\alpha$ -Form:* Schmp. 140°, farblose Kristalle (94%).

$C_{22}H_{25}NO_4$  (367.4) Ber. C 71.91 H 6.86 N 3.82 Gef. C 71.29 H 6.80 N 4.02

*Acetylderivat  $\beta$ -Form:* Schmp. 167°, farblose Kristalle (95%).

$C_{22}H_{25}NO_4$  (367.4) Ber. C 71.91 H 6.86 N 3.82 Gef. C 72.88 H 7.10 N 3.99

[384/65]