

Massenspektrometrische Untersuchung von Amidien, VII¹⁾

Intramolekulare Wechselwirkungen bifunktioneller Gruppen bei der elektronenstoßinduzierten Fragmentierung von Piperididen und Piperideiden

Ferdinand Bohlmann, Rupert Herrmann, Wolfgang Mathar und Helmut Schwarz*

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Berlin,
D-1000 Berlin 12, Straße des 17. Juni 135

Eingegangen am 10. Dezember 1973

Die Aktivierungsenergie ϵ für die elektronenstoßinduzierte Spaltung der N-Carbonylbindung bifunktioneller Amide wird bestimmt. Es ergibt sich ein klarer Zusammenhang von ϵ mit der Ringgröße des Übergangszustandes und den nucleofugen bzw. nucleophilen Eigenschaften der Stickstoffgruppen. Ferner werden mit Hilfe [D]-markierter Modellverbindungen selektive Wasserstoffübertragungen nachgewiesen.

Mass Spectrometric Investigation of Amides, VII¹⁾

Intramolecular Interactions of Bifunctional Groups in the Electron Impact Induced Fragmentation of Piperidides and Piperideides

The activation energy ϵ for the electron impact induced splitting of the N-carbonyl bond in bifunctional amides is estimated. A clear correlation is shown of ϵ with the ring size of the transition state and the nucleofuge or nucleophilic properties of the nitrogen groups. Furtheron by means of [D]-labelled model compounds selective hydrogen migrations have been established.

Die erheblichen Unterschiede bei der elektronenstoßinduzierten Fragmentierung natürlich vorkommender Piperidide bzw. Piperideide^{2a, b)} und entsprechender Modellverbindungen können in erster Näherung gut durch energetische Betrachtungen erklärt werden^{2c, d)}. Eine Analyse der Aktivierungsenergie ϵ ergibt, daß die Bildung der intensiven Ionen R^0-CO^+ (R^0 = Kohlenwasserstoff) weder durch eine einfache α -Spaltung³⁾ der N-Carbonylbindung noch einen komplexen Umlagerungs-

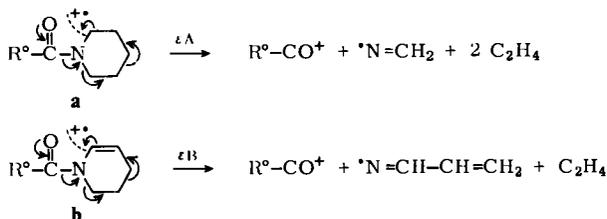
1) VI. Mittel.: F. Bohlmann, W. Mathar und H. Schwarz, Org. Mass Spectrom., im Druck (1974).

2) 2a) F. Bohlmann und C. Zdero, Chem. Ber. 106, 1328 (1973). — 2b) F. Bohlmann und C. Wesdemiotis, ebenda 106, 2087 (1973). — 2c) H. Schwarz und F. Bohlmann, Tetrahedron Lett. 3703 (1973). — 2d) H. Schwarz und F. Bohlmann, Org. Mass Spectrom. 7, 1197 (1973).

3) H. Budzikiewicz, C. Djerassi und D. H. Williams, „Interpretation of Mass Spectra of Organic Compounds“, S. 336, Holden-Day, San Francisco 1967.

vorgang via Ringverengung⁴⁾ beschrieben werden kann, sondern besser durch eine cyclische Fragmentierung (Schema 1) zu formulieren ist^{2c,d)}. Es wird dabei unter anderem gezeigt, daß ϵ_A um ca. 30 kcal · mol⁻¹ größer ist als ϵ_B ^{2d)}.

Schema 1



Sowohl die Untersuchung der gemischten Piperidin/Piperidein-Amide der Bernstein- bzw. Glutarsäure als auch von verschiedenen Crotonsäureamiden^{5,6)} hat gezeigt, daß die wichtigsten Fragmentierungswege durch Nachbargruppeneffekte in Form einer intramolekularen nucleophilen Substitution beeinflusst werden⁶⁾. Da die Wechselwirkungen bi- oder polyfunktioneller Gruppen elektronenstoßinduzierte Zerfallsreaktionen wesentlich steuern können — z. B. bei Dicarbonsäuren^{7a)}, Diamiden^{7b,c)}, Diolen^{7d)} und anderen Systemen^{7e-i)} — und somit deren Verständnis von diagnostischem Wert ist sowohl für die Analyse unbekannter Verbindungen als auch Informationen liefert über den Einfluß sterischer und elektronischer Faktoren auf die Gasphasenkinetik von Ionen, haben wir eine Reihe von Diamiden (1–12) nach konventionellen Methoden synthetisiert⁶⁾ (Tab. 1) und massenspektrometrisch untersucht. Das Ziel dieser Arbeit bestand darin, festzustellen, wie weit die zur Abspaltung von R¹ bzw. R² erforderliche Aktivierungsenergie ϵ bestimmt wird durch: a) Ringgröße des Übergangszustandes, b) Donatoreigenschaft der im Fragment-Ion verbleibenden zweiten Amidfunktion und c) Nucleofugie des abzuspaltenden Radikals.

Die experimentellen Daten in Tab. 1 belegen deutlich den vermuteten Einfluß der Ringgröße des Übergangszustandes auf ϵ . Verbindungen, bei denen eine intramolekulare Wechselwirkung der funktionellen Gruppen unmöglich ist, wie z. B. 3, 4, 5, 11 und 12 benötigen bei gleicher Amidgruppe eine entschieden größere Aktivierungsenergie zur Spaltung der N-Carbonylbindung als solche Systeme, die eine Stabili-

4) W. J. Richter, J. G. Liehr und A. L. Burlingame, *Org. Mass Spectrom.* **6**, 443 (1972).

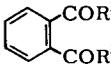
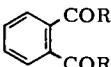
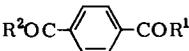
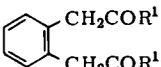
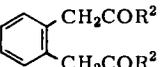
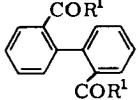
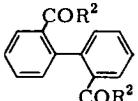
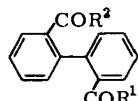
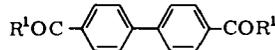
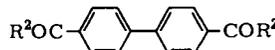
5) H. Schwarz, W. Mathar und F. Bohlmann, *Org. Mass Spectrom.*, im Druck (1973).

6) W. Mathar, Diplomarbeit Techn. Univ. Berlin 1973.

7) 7a) F. Benoit, J. L. Holmes und N. S. Isaacs, *Org. Mass Spectrom.* **2**, 591 (1969). — 7b) J. L. Holmes, ebenda **7**, 335 (1973). — 7c) E. Schöpp und M. Hesse, *Helv. Chim. Acta* **56**, 124 (1973). — 7d) H.-Fr. Grützmaier und K. H. Fechner, *Org. Mass Spectrom.* **7**, 573 (1973). — 7e) M. M. Green, D. S. Weinberg und C. Djerassi, *J. Amer. Chem. Soc.* **88**, 3883 (1966). — 7f) M. M. Green und C. Djerassi, ebenda **89**, 5190 (1967). — 7g) P. D. Woodgate, R. T. Gray und C. Djerassi, *Org. Mass Spectrom.* **4**, 257 (1970). — 7h) W. J. Richter und A. L. Burlingame, *Chem. Commun.* **1968**, 1158. — 7i) H. Schwarz und F. Bohlmann, *Org. Mass Spectrom.*, im Druck (1974). — 7j) H. Schwarz, C. Köppel und F. Bohlmann, *Tetrahedron*, im Druck (1974).

Tab. 1. Auftritts-, Ionisationspotentiale und Aktivierungsenergien von

Diamiden ($R^1 = -N$ , $R^2 = -N$ ) für den Prozess $M^{+\bullet} \rightarrow (M-R)^+$

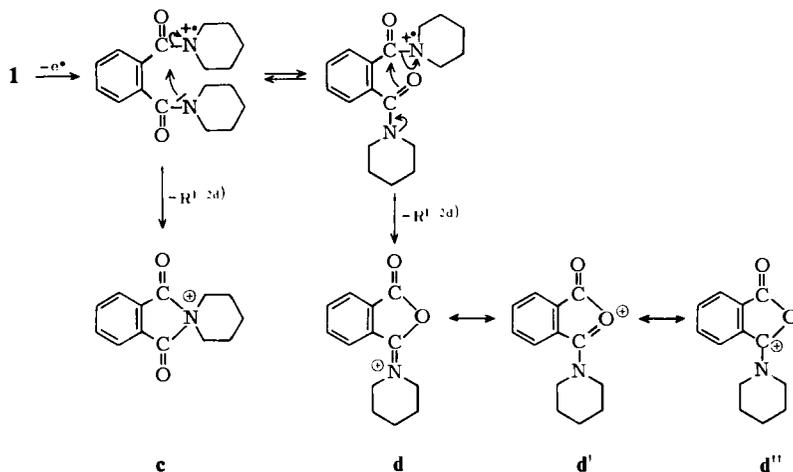
		$AP/eV^a)$	$IP/eV^a)$	$\epsilon/eV^b)$
	1	11.8	8.9	2.9
	2	10.5	8.7	1.8
	3	12.7	8.8	3.9
	4	11.6	8.7	2.9
	5	11.4 ^{c)}	8.7	2.7
	6	12.1	8.8	3.3
	7	10.8	8.6	2.2
	8	12.0	8.5	3.5
	9	10.9	8.4	2.5
	10	10.4 ^{c)}	8.4	2.0
	11	12.3	8.4	3.9
	12	11.1	8.3	2.8

a) Die AP - bzw. IP -Daten wurden nach der semi-logarithmischen Methode von *Lossing et al.*⁸⁾ ermittelt.b) ϵ wurde nach *Johnstone*^{9a)} und *Brown*^{9b)} unter den von *Cooks*¹⁰⁾ diskutierten Voraussetzungen berechnet.c) AP gemessen für $(M - R^2)^+$; die alternative Reaktion $M^{+\bullet} \rightarrow (M - R^1)^+$ findet praktisch nicht statt.

sierung des Übergangszustandes durch Nachbargruppenbeteiligung der zweiten Amidfunktion zulassen (Schema 2 für z. B. 1). Ein Vergleich von 1, 6 und 8 einerseits und 2, 7 und 9 andererseits zeigt klar, daß die Bildung eines Fünfringes (aus 1) leichter

möglich ist als die eines Siebenringes (aus **6**, **8**). Auch die Tatsache, daß bei **6** ein präformierter Übergangszustand vorliegt, während bei **8** eine energieverzehrende Konformationsänderung (transoid \rightarrow cisoid) stattfinden muß, beeinflusst ϵ .

Schema 2



Ob die in Schema 2 skizzierte Nachbargruppenbeteiligung durch Ausbilden einer neuen C—N-Bindung (**c**) wirksam wird, wie sie von *Hesse et al.*^{7c,11)} und *Holmes*^{7b)} für Diamide postuliert wurde, oder aber die stärkere Nucleophilie der Ketogruppe zur Bindungsbildung **d** ausnutzt^{5,12)} kann nicht streng entschieden werden. Wir bevorzugen aber wenigstens für diejenigen (M—R)⁺-Ionen, die innerhalb von 10⁻⁵ s nicht zerfallen, sowohl aus kinetischen als auch aus thermodynamischen Gründen die Ionen-Struktur **d**, da die Carbonylgruppe in Amiden nucleophiler sein dürfte als das zweifellos positivierete N-Atom. Auch die Tatsache, daß die resonanzstabilisierte Onium-Struktur **d** sicherlich energieärmer ist als das durch einen —M- und —I-Effekt destabilisierte Diacylammonium-Ion **c**, stützen die obige Entscheidung.

Bezüglich der unterschiedlichen Nucleofugie der Piperidin(R¹)- bzw. Piperidein (R²)-Funktionen bestätigen die vorliegenden Ergebnisse frühere energetische Messungen^{2d)} in der Art, daß bei gleicher Ringgröße und gleichem Säurerest die Abspaltung von R² eine wesentlich kleinere Aktivierungsenergie benötigt (z. B. $\epsilon_1 - \epsilon_2 = 1.1$ eV). Hierfür sind in erster Näherung die unterschiedlichen Bildungsenthalpien der Neutralteile (Schema 1) verantwortlich. Dieser Effekt geht so weit, daß bei den gemischten Amidien **5** und **10** der Prozeß M⁺ \rightarrow (M—R¹)⁺ fast vollständig vernachlässigbar ist⁶⁾.

⁸⁾ F. P. Lossing, L. W. Tickner und W. A. Bryce, J. Chem. Phys. **19**, 1254 (1951).

⁹⁾ ^{9a)} R. A. W. Johnstone und D. W. Payling, Chem. Commun. **1968**, 601. — ^{9b)} P. Brown, Org. Mass Spectrom. **4**, 519, 533 (1970).

¹⁰⁾ R. G. Cooks, I. Howe und D. H. Williams, Org. Mass Spectrom. **2**, 137 (1969).

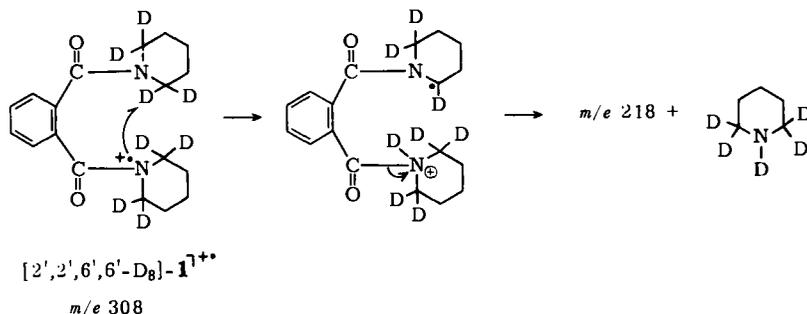
¹¹⁾ H. J. Veith, A. Guggisberg und M. Hesse, Helv. Chim. Acta **54**, 653 (1971).

¹²⁾ H. Schwarz, K. Praefcke und J. Martens, Tetrahedron **29**, 2877 (1973).

Daß die Nucleophilie der im Primärfragment verbleibenden zweiten Amidfunktion ϵ beeinflusst, belegt klar ein Vergleich von ϵ bei 4 und 5, bzw. 9 und 10. Die stärkere Donatoreigenschaft des Piperidins gegenüber Piperidein¹³⁾ führt zu einer Stabilisierung des Übergangszustandes, die sich in einer kleineren Aktivierungsenergie niederschlägt.

Bei den Dipiperididen 1, 6 und 8 (Phthalsäure, *o*-Phenylendiessigsäure und Diphenylsäure) tritt als zusätzliche Wechselwirkung bifunktioneller Gruppen eine bisher unbekannte Wasserstoffübertragungsreaktion auf (Tab. 2). Die massenspektrometrische Untersuchung von [2',2',6',6'-D₈]-1 zeigt klar, daß bei dieser Fragmentierung selektiv ein Wasserstoff der 2'- bzw. 6'-Position des Piperidinringes auf den Stickstoff der zweiten Amidfunktion übertragen und anschließend [D₅]Piperidin abgespalten wird (Schema 3). Ein H/D-Scrambling bzw. eine Abspaltung von [D₄]Piperidin findet praktisch nicht statt, da — nach Isotopenkorrekturen — Signale bei *m/e* 219 abwesend sind.

Schema 3

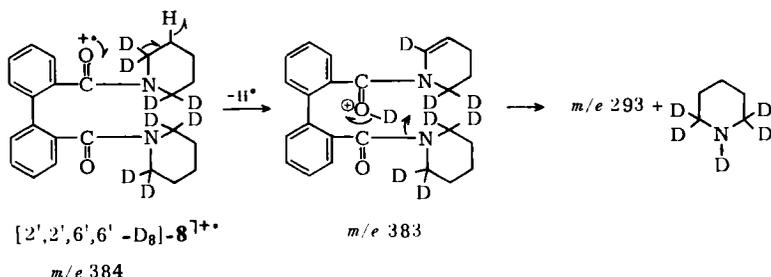


Das Diphensäuredipiperidid 8 weist eine ungewöhnliche Fragmentierungssequenz auf, die — nach Analyse der entsprechend markierten Verbindung — ebenfalls nur durch die Annahme einer Nachbargruppenbeteiligung verständlich wird. Durch Defokussierungsaufnahmen¹⁴⁾ wird klar belegt, daß das Ion *m/e* 290 bei 8 aus dem (M - H)⁺-Fragment durch anschließende Eliminierung von Piperidin gebildet wird. Die Untersuchung der entsprechenden [D₈]-Verbindung zeigt, daß keine Wasserstoffe der 2'- bzw. 6'-Methylengruppe des Aminringes an der Bildung von (M - H)⁺ teilnehmen, denn nach Isotopenkorrekturen bezüglich partiell markierter Verbindungen werden keine (M - 2)⁺-Signale im Massenspektrum beobachtet. Hingegen sind an der Wasserstoffübertragung nur diese Zentren beteiligt, wie eine genaue Analyse der Signalgruppe *m/e* 293–296 ergibt (Tab. 2). Der Mechanismus dieser über einen neungliedrigen Übergangszustand verlaufenden Umlagerung ist in Schema 4 formuliert, wobei der Prozeß M⁺ · → (M - H)⁺ hinsichtlich der Herkunft der H-Atome aus der 3'- bzw. 5'-Position in Einklang steht mit früheren Ergebnissen^{4,6)}.

¹³⁾ W. Mathar, F. Bohlmann und H. Schwarz, *Tetrahedron Lett.* 1973, 4583.

¹⁴⁾ K. R. Jennings in R. Bonnett und J. G. Davis (Herausgeber), *Some Newer Physical Methods in Structural Chemistry*, S. 105, United Trade Press, London 1967.

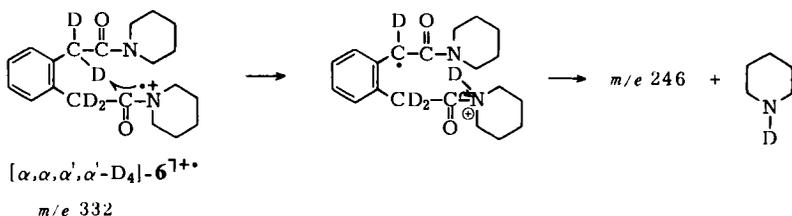
Schema 4



Ob die unter H-Übertragung ablaufende Eliminierung von Piperidin aus **1** bzw. **8**, wie in Schema 3 bzw. 4 formuliert, mehrstufig oder aber über eine enolisierte Amidfunktion konzentriert verläuft, kann trotz des Nachweises von Übergangssignalen nicht entschieden werden, wie Untersuchungen von *Seibl*¹⁵⁾ demonstriert haben.

Hingegen liefert die Untersuchung von markiertem *o*-Phenylendiessigsäuredipiperidid **6** einen klaren Hinweis, daß eine konzentrierte Reaktion von H-Übertragung aus dem Amin-Ring und Piperidin-Abspaltung wenig wahrscheinlich ist. Die $[2',2',6',6'-D_8]-6$ -Verbindung verliert ebenfalls $[D_5]$ Piperidin, was nur bei einer mehrstufigen Reaktion möglich ist, da die CH_2 -Gruppen als Resonanzsperrern fungieren. An der Abspaltung von Piperidin aus dem Molekül-Ion beteiligen sich bei **6** aber auch die H-Atome der α - CH_2 -Gruppe, die über einen siebengliedrigen Übergangszustand auf den Stickstoff der zweiten Amidfunktion übertragen werden (Schema 5). Eine genaue Analyse der Markierungsverteilung (Tab. 2) belegt, daß die H-Übertragung nur durch Annahme eines Isotopeneffektes $k_H/k_D > 1$ verständlich ist. Außerdem wird der Siebenringübergangszustand gegenüber dem Neunring deutlich bevorzugt.

Schema 5



Zusammenfassend ergibt sich also, daß durch Nachbargruppeneffekte die Aktivierungsenergie ϵ wesentlich verändert werden kann. Die Untersuchungen zeigen außerdem, daß Moleküleigenschaften aus der Chemie nicht angeregter Systeme (wie z. B. Nucleofugie, Nucleophilie) zur phänomenologischen Beschreibung elektronenstoßinduzierter Reaktionen tauglich sein können und ein vernünftiger Zusammenhang dieser Eigenschaften mit ϵ in den hier untersuchten Systemen existiert. Dies ist

15) 15a) *J. Seibl*, *Helv. Chim. Acta* **50**, 263 (1967). — 15b) *E. Tajima* und *J. Seibl*, *Int. J. Mass Spectrom. Ion Phys.* **3**, 245 (1969).

Tab. 2. Ionenintensitäten ^{a)} (70 eV) der Fragment-Ionen aus Schema 2 und den H-Übertragungen (Schema 3, 4, 5)

m/e	1	¹ [2',2',6',6'-D ₈]-	6	⁶ [α,α,α',α'-D ₄]-	⁶ [2',2',6',6'-D ₈]-	8	⁸ [2',2',6',6'-D ₈]-
296 [M ₈ - 88] ⁺	—	—	—	—	—	—	20
294 [M ₈ - H - 89] ⁺	—	—	—	—	—	—	1
293 [M ₈ - H - 90] ⁺	—	—	—	—	—	—	80
292 [M ₈ - 84] ⁺	—	—	—	—	—	17	—
290 [M ₈ - H - 85] ⁺	—	—	—	—	—	85	—
248 [M ₆ - 84] ⁺ bzw. - 88	—	—	—	27	31	—	—
247 [M ₆ - 85] ⁺ bzw. - 89	—	—	—	35	54	—	—
246 [M ₆ - 86] ⁺ bzw. - 90	—	—	—	60	20	—	—
244 [M ₆ - 84] ⁺	—	—	25	—	—	—	—
243 [M ₆ - 85] ⁺	—	—	80	—	—	—	—
220 [M ₁ - 88] ⁺	—	220	—	—	—	—	—
219 [M ₁ - 89] ⁺	—	3	—	—	—	—	—
218 [M ₁ - 90] ⁺	—	215	—	—	—	—	—
216 [M ₁ - 84] ⁺	225	—	—	—	—	—	—
215 [M ₁ - 85] ⁺	260	—	—	—	—	—	—

a) Die Intensitäten sind bezogen auf M₁⁺ = 100%; die Anteile partiell markierter Verbindungen und natürliche ¹³C-Anteile wurden korrigiert.

u. a. von großer Bedeutung für das Verständnis unimolekularer Reaktionen von Ionen in der Gasphase. Ferner wird durch die Analyse [D]-markierter Verbindungen nachgewiesen, daß durch bifunktionelle Wechselwirkungen selektive Wasserstoffumlagerungen induziert werden können.

Dem *ERP-Sondervermögen* und der *Gesellschaft von Freunden der Technischen Universität Berlin* danken wir für die großzügige Förderung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Die IR-Spektren wurden in CHCl_3 mit dem Beckman IR 9, die H-NMR-Spektren in CDCl_3 mit den Varian-Geräten HA 100, XL 100 oder A 60 (TMS als innerer Standard, τ -Skala) aufgenommen. Die AP/IP-Messungen wurden an dem MS 902 der AEI, Manchester, durchgeführt (Direkteinlaß, Temperatur der Ionenquelle 180°C , Emissionsstrom $20\ \mu\text{A}$ *). Die Defokussierungs- und Hochauflösungsexperimente wurden an einem Varian MAT CH 711/SS 100 vorgenommen (70 eV, Emissionsstrom $800\ \mu\text{A}$, Auflösungsvermögen 10^4 bei 10% Tal-Def.) **). Für die Säulenchromatographie (SC) verwendete man Al_2O_3 (Akt.-St. II, schwach sauer) und für die Dünnschichtchromatographie (DC) SiO_2 PF 254. Als Laufmittel diente Äther. Die Schmelzpunkte wurden auf einer Kofler-Bank bestimmt und sind nicht korrigiert. Die Elementar-Analysen wurden mit dem Hewlett-Packard-C,H,N-Analyser in unserer mikroanalytischen Abteilung unter Leitung von Frau Dr. U. Faass ausgeführt.

Darstellung der Piperidide 1, 3, 6, 8, 11. Allgemeine Vorschrift: Zu 1 mmol Säurechlorid in 20 ml absol. Benzol wurden 4 mmol Piperidin in 20 ml absol. Benzol getropft. Man ließ 30 min rühren, erwärmte anschließend auf 40°C und filtrierte vom Hydrochlorid ab. Das Benzol wurde weitgehend i. Vak. abdestilliert und der Rückstand aus Methanol/Äther kristallisiert.

*Phthalsäuredipiperidid (1)***):* Farblose Kristalle, Schmp. 89°C (Lit.¹⁶) $52-54^\circ\text{C}$. — IR: $1625\ \text{cm}^{-1}$ (Amid). — MS: $m/e = 300$ (14%, M^+), 299 (5), 216 (34), 215 (34), 189 (6), 188 (22), 161 (5), 160 (37), 133 (15), 130 (16), 105 (35), 104 (12), 85 (9), 84 (100), 77 (21), 76 (8), 69 (9), 56 (10), 55 (11), 42 (15), 41 (45).

Terephthalsäuredipiperidid (3): Farblose Kristalle, Schmp. 211°C (Lit.¹⁷) $203-205^\circ\text{C}$. — IR: $1620\ \text{cm}^{-1}$ (Amid). — MS: $m/e = 300$ (62%, M^+), 299 (100), 217 (14), 216 (80), 189 (7), 188 (8), 187 (19), 160 (15), 132 (8), 105 (47), 104 (73), 103 (25), 91 (6), 86 (8), 84 (37), 82 (7), 78 (6), 77 (28), 76 (34), 75 (8), 69 (12), 58 (6), 57 (7), 56 (17), 55 (23), 54 (6), 51 (8), 50 (7), 46 (9), 45 (17), 44 (23), 43 (29), 42 (35), 41 (44).

o-Phenylendiessigsäuredipiperidid (6): Farblose Kristalle, Schmp. 191°C . — IR: $1630\ \text{cm}^{-1}$ (Amid). — MS: $m/e = 328$ (39%, M^+), 244 (15), 243 (32), 217 (25), 216 (38), 215 (66), 131 (6), 113 (6), 112 (90), 105 (9), 104 (11), 103 (22), 86 (10), 85 (9), 84 (100), 70 (5), 69 (41), 56 (11), 43 (5), 42 (6), 41 (33).

$\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$ (328.5) Ber. C 73.13 H 8.59 N 8.53 Gef. C 73.54 H 8.77 N 8.55

*) Herrn Dr. H. M. Schiebel, Institut für Molekularbiologie, Stöckheim, danken wir für die Hilfe bei der Durchführung der Messungen.

**) Herrn Dipl.-Chem. R.-D. Petersen danken wir für die Hilfe bei diesen Experimenten.

***) Die ^1H -NMR-Daten sind in Tab. 3 am Schluß der Arbeit zusammengestellt.

¹⁶) J. v. Braun und W. Kaiser, Ber. Deut. Chem. Ges. **55**, 1305 (1922).

¹⁷) H. Zinner, G. Sych und W. Ludwig, J. Prakt. Chem. **17**, 113 (1962).

Diphensäuredipiperidid (8): Farblose Kristalle, Schmp. 143°C. — IR: 1620 cm⁻¹ (Amid). — MS: *m/e* = 376 (29%, M⁺), 375 (17), 292 (5), 290 (13), 264 (9), 182 (5), 181 (32), 180 (12), 153 (8), 152 (14), 151 (5), 112 (17), 104 (8), 85 (36), 84 (100), 83 (6), 69 (16), 56 (7), 41 (17).

C₂₄H₂₈N₂O₂ (376.5) Ber. C 76.56 H 7.50 N 7.44 Gef. C 76.81 H 7.77 N 7.33

4,4'-Biphenyldicarbonsäuredipiperidid (11): Farblose Kristalle, Schmp. 277°C. — IR: 1610 cm⁻¹ (Amid). — MS: *m/e* = 376 (18%, M⁺), 375 (31), 293 (5), 292 (25), 263 (6), 180 (10), 152 (5), 104 (6), 85 (52), 84 (100), 73 (11), 57 (34), 56 (34), 55 (12), 44 (31), 43 (21), 42 (24), 41 (15).

C₂₄H₂₈N₂O₂ (376.5) Ber. C 76.56 H 7.50 N 7.44 Gef. C 76.77 H 7.61 N 7.21

Darstellung der 2,3-Dehydropiperidide *) 2, 4, 7, 9, 12. *Allgemeine Vorschrift*: Man erwärmt 1 mmol Säurechlorid in 40 ml absol. Benzol mit 2 mmol Tripiperidein¹⁸⁾ 30 min zum Sieden. Nach Erkalten wurden die ausgefallenen Hydrochloride abfiltriert und die Lösung direkt durch SC vom überschüssigen Piperidein befreit. Das Benzol wurde weitgehend i. Vak. abdestilliert, der Rückstand aus Methanol/Äther kristallisiert.

Phthalsäure-di-(2,3-dehydropiperidid) (2): Farblose Kristalle, Schmp. 140°C. — IR: 1620 cm⁻¹ (Amid). — MS: *m/e* = 296 (18%, M⁺), 215 (18), 214 (100), 186 (6), 133 (5), 132 (9), 130 (6), 105 (15), 104 (76), 103 (5), 84 (6), 82 (9), 77 (14), 76 (37), 58 (10), 55 (18), 54 (7), 53 (5), 50 (5), 44 (5), 43 (46), 42 (7), 41 (15).

C₁₈H₂₀N₂O₂ (296.4) Ber. C 72.95 H 6.80 N 9.45 Gef. C 72.66 H 6.67 N 9.34

Terephthalsäure-di-(2,3-dehydropiperidid) (4): Farblose Kristalle, Schmp. 193°C. — IR: 1620 cm⁻¹ (Amid). — MS: *m/e* = 296 (24%, M⁺), 215 (16), 214 (100), 158 (5), 132 (8), 105 (11), 104 (85), 103 (6), 84 (10), 83 (8), 82 (10), 77 (10), 76 (35), 55 (20), 54 (7), 43 (14), 42 (5), 41 (9).

C₁₈H₂₀N₂O₂ (296.4) Ber. C 72.95 H 6.80 N 9.45 Gef. C 72.60 H 6.80 N 9.11

o-Phenylendiessigsäure-di-(2,3-dehydropiperidid) (7): Farblose Kristalle, Schmp. 190°C. — IR: 1630 cm⁻¹ (Amid). — MS: *m/e* = 324 (13%, M⁺), 243 (15), 242 (91), 241 (19), 215 (16), 214 (97), 213 (8), 186 (11), 131 (18), 110 (11), 105 (17), 104 (15), 103 (48), 84 (18), 83 (100), 82 (55), 78 (5), 77 (7), 68 (9), 67 (5), 55 (8), 54 (7), 41 (8).

C₂₀H₂₄N₂O₂ (324.4) Ber. C 74.04 H 7.46 N 8.64 Gef. C 73.66 H 7.75 N 8.50

Diphensäure-di-(2,3-dehydropiperidid) (9): Farblose Kristalle, Schmp. 134°C. — IR: 1635 cm⁻¹ (Amid). — MS: *m/e* = 372 (36%, M⁺), 291 (23), 290 (100), 289 (8), 181 (23), 180 (14), 153 (6), 152 (16), 151 (8), 111 (9), 110 (100), 104 (8), 83 (8), 82 (4), 76 (7), 67 (11), 55 (10), 41 (10).

C₂₄H₂₄N₂O₂ (372.5) Ber. C 77.39 H 6.50 N 7.52 Gef. C 77.10 H 6.29 N 7.43

4,4'-Biphenyldicarbonsäure-di-(2,3-dehydropiperidid) (12): Blaßgelbe Kristalle, Schmp. 191°C. — IR: 1615 cm⁻¹ (Amid). — MS: *m/e* = 372 (25%, M⁺), 292 (5), 291 (22), 290 (100), 181 (6), 180 (34), 152 (13), 104 (8).

C₂₄H₂₄N₂O₂ (372.5) Ber. C 77.39 H 6.50 N 7.52 Gef. C 77.74 H 6.44 N 7.34

Darstellung der gemischten Amide (5, 10)

Terephthalsäuremonopiperidid: Zu 1 g Terephthalsäuremonochlorid¹⁹⁾, suspendiert in 80 ml absol. Benzol, wurden 2 g Piperidin in 20 ml absol. Benzol getropft. Anschließend

*) Im theoretischen Teil werden diese Verbindungen als Piperideide bezeichnet.

¹⁸⁾ C. Schöpf, A. Komzak, F. Braun und E. Jacobi, Liebigs Ann. Chem. 559, 1 (1948).

¹⁹⁾ C. S. Marvel und E. A. Kraiman, J. Org. Chem. 18, 1664 (1953).

Tab. 3. Kernresonanzdaten der Piperidid- bzw. Piperideid-Protonen der Verbindungen 1—12



	1	1'	2	3	4	5	6	7
1	m 6.63	6.71 a)	m 8.37					
2				dt 3.67, 2.79 b, c)	m 5.16, 4.82 b)	m 7.93	m 8.21	m 6.11, 6.57 b)
3	m 6.30	6.60 a)	m 8.31					
4				dt 3.59 c, d)	m 5.13, 4.78 b)	m 7.90	m 8.05	m 6.17, 6.46 b)
5	m 6.31	6.66 a)	m 8.35	dt 3.58 c, d)	m 5.15, 4.81 b)	m 7.91	m 8.07	m 6.18, 6.48 b)
6	m 6.41		m 8.35					
7				dt 3.31 c, d)	m 5.05	m 7.95	m 8.17	m 6.37
8	m 6.45	6.72 a)	m 8.53					
9				dt 3.53, 2.83 b, c)	m 5.18, 4.94 b)	m 8.03	m 8.22	m 6.31, 6.61 b)
10	m 6.42	6.82 a)	m 8.54	dt 3.44 c, d)	m 5.10, 4.88 b)	m 7.93	m 8.15	m 6.18, 6.51 b)
11	m 6.45		m 8.34					
12				m 3.45	m 5.10	m 7.88	m 8.05	m 6.18

a) Wegen der Anisotropie der Carbonylgruppe liefern die dem Stickstoff benachbarten Methylenprotonen zwei Signale unterschiedlicher chemischer Verschiebung.

b) Die Konformation mit der Doppelbindung im deschildig-Bereich der Carbonylgruppe liegt zu ca. 20% vor.

c) $J = 8 + 1.5 \text{ Hz}$.

d) Die Signale der Protonen 3-H (Fußnote b) fallen hier in den Aromatenbereich.

erwärmte man 30 min zum Sieden. Nach Erkalten wurde vom ausgefallenen Hydrochlorid abfiltriert und die Lösung i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde mit 70 ml H₂O + 3 g KOH versetzt und vom Ungelösten wurde abfiltriert. Danach wurde die Lösung i. Vak. weitgehend eingedampft, um überschüssiges Piperidin zu entfernen. Nach dem Ansäuern wurde der Niederschlag abfiltriert und das so erhaltene Terephthalsäuremonopiperidid aus Methanol/Äther kristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 239°C.

IR (KBr): 1600 (Amid), 1725 cm⁻¹ (Säure). — MS: *m/e* = 233 (51 %, M⁺), 232 (100), 150 (12), 149 (85), 121 (20), 104 (7), 84 (11), 76 (9), 65 (28), 56 (5), 55 (5), 51 (5), 42 (7), 41 (6). — NMR (DMSO): τ = 6.17, 6.43*) (m, N—CH₂), 8.12 (m, (CH₂)₃), 2.25 (d, *J* = 8.5 Hz, Aromat), 1.71 (d, *J* = 8.5, Aromat).

C₁₃H₁₅NO₃ (233.3) Ber. C 66.94 H 6.48 N 6.00 Gef. C 66.68 H 6.48 N 5.70

Terephthalsäure-(2,3-dehydropiperidid)-piperidid (5): 1 mmol Terephthalsäuremonopiperidid wurden zusammen mit 4 mmol Oxalylchlorid in 10 ml absol. Benzol 60 min bei 20°C gerührt. Danach erwärmte man 10 min zum Sieden. Anschließend wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand [4-(Piperidinocarbonyl)-benzoylchlorid] nach der allgemeinen Vorschrift auf Seite 1088 zu **5** weiterverarbeitet. Farblose Kristalle, Schmp. 179°C.

IR: 1615 cm⁻¹ (Amid). — MS: *m/e* 298 (18 %, M⁺), 217 (12); 216 (100); 105 (20); 104 (46); 103 (10); 77 (10), 76 (16), 69 (12), 55 (16), 41 (22).

C₁₈H₂₂N₂O₂ (298.4) Ber. C 72.45 H 7.43 N 9.39 Gef. C 71.78 H 7.37 N 9.21

Diphensäure-(2,3-dehydropiperidid)-piperidid (10): Diphensäuremonopiperidid²⁰⁾ wurde mit Oxalylchlorid zu 2-Chlorformyl-(2'-piperidinocarbonyl)biphenyl umgesetzt, das dann nach den bereits beschriebenen Methoden zu **10** weiterverarbeitet wurde: Farblose Kristalle, Schmp. 130°C.

IR: 1615 cm⁻¹ (Amid). — MS: *m/e* = 374 (42 %, M⁺), 293 (22), 292 (100), 290 (7), 209 (5), 182 (5), 181 (37), 180 (16), 153 (10), 152 (17), 151 (9), 113 (5), 112 (70), 110 (7), 104 (8), 84 (25), 83 (15), 82 (13), 76 (6), 69 (35), 56 (7), 55 (5), 41 (24).

C₂₄H₂₆N₂O₂ (374.5) Ber. C 76.97 H 7.00 N 7.48 Gef. C 76.53 H 6.91 N 7.31

Darstellungen der deuterierten Piperidide: Die Schmelzpunkte der deuterierten Piperidide stimmen mit denen der nicht deuterierten überein. Die ¹H-NMR-Spektren der deuterierten Verbindungen zeigen die zu erwartenden Unterschiede gegenüber den nicht deuterierten Verbindungen an.

A) [2,2,6,6-D₄]Piperidin²¹⁾ wurde mit Säurechloriden zu den entsprechenden Piperididen nach der schon beschriebenen Methode umgesetzt. Man erhielt so *Phthalsäure-di-([2,2,6,6-D₄]-piperidid)* (D₈ = 78 %, D₇ = 20 %, D₆ = 2 %), *o-Phenylendiessigsäure-di-([2,2,6,6-D₄]-piperidid)* (D₈ = 93 %, D₇ = 5 %, D₆ = 2 %), *Diphensäure-di-([2,2,6,6-D₄]piperidid)* (D₈ = 78 %, D₇ = 20 %, D₆ = 2 %).

B) [$\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -D₄]-*o-Phenylendiessigsäuredipiperidid* wurde über das Säurechlorid aus [$\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -D₄]-*o-Phenylendiessigsäure* erhalten, die ihrerseits aus dem Na-Salz der *o-Phenylendiessigsäure* nach Atkinson²²⁾ dargestellt wurde (D₄ = 92 %, D₃ = 8 %).

*) S. Fußnote a) zu Tab. 3.

20) N. B. Metha, R. E. Brooks, J. Z. Strelitz und J. W. Horodniak, J. Org. Chem. **28**, 2843 (1963).

21) W. J. Richter, J. M. Tesarek und A. L. Burlingame, Org. Mass Spectrom. **5**, 531 (1971).

22) J. G. Atkinson, J. J. Csakvary, G. T. Herbert und R. S. Stuart, J. Amer. Chem. Soc. **90**, 498 (1968).