

(10 ml) and a 35% aqueous formaldehyde solution (7 ml). The mixture was poured into water, made alkaline with 5N NaOH and extracted with  $\text{CHCl}_3$ . The organic layer was dried, evaporated to dryness and the crude base converted to its naphthalene-1,5-disulfonate, yielding 6.8 g (69%) of **6b** salt, m.p. 250–252°. –  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{ClNO}_5\text{S}$ : C, H, N.

*7,8-Dimethoxy-2-methyl-1-(2-phenethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepine (6d) naphthalene-1,5-disulfonate*. Compound **5d** was methylated to **6d**, which was converted to its naphthalene-1,5-disulfonate as described for **6b**, giving 79% of salt, m.p. 253–255°. –  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_5\text{S}$ : C, H, N.

*1-[2-(4-Chlorophenyl)ethyl]-7,8-dimethoxy-2-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepine (6e) naphthalene-1,5-disulfonate*. Compound **5e** was methylated to **6e**, which was converted to its naphthalene-1,5-disulfonate as described for **6b**, giving 70% of salt, m.p. 233–236°. –  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{ClNO}_5\text{S}$ : C, H, N.

*1-(3,4-Dimethoxybenzyl)-7,8-dimethoxy-2-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepine (6c) naphthalene-1,5-disulfonate*. The amine **5c** (7.5 g, 21.0 mmol) was dissolved in 25 ml of ethanol, 40 ml of 35% aqueous solution of formaldehyde were added, and the solution was refluxed for 1.5 h. The reaction mixture was then cooled to 0–5° and  $\text{NaBH}_4$  (7.5 g, 0.20 mol) was added in small portions. The mixture was allowed to warm up to RT. After addition of a large amount of water, the mixture was extracted with  $\text{CHCl}_3$ . The organic layer was dried, evaporated to dryness and the residual oil converted to its naphthalene-1,5-disulfonate as for **5b**, giving 8.4 g (78%) of **6c** salt, m.p. 233–235°. –  $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{NO}_7\text{S}$ : C, H, N.

*2,3,10,11-Tetramethoxy-5,6,7,7a,8,13-hexahydro-isoquinolino[3,2-a]-2-benzazepine (7)*. The amine **5c** (7.5 g, 21 mmol) was dissolved in 2N HCl (75 ml) and a 35% aqueous formaldehyde solution (40 ml) was added. The mixture was refluxed for 1.5 h, then cooled and made alkaline with 2N NaOH. The compound was extracted with  $\text{CHCl}_3$ . The organic extract was dried, evaporated to dryness and the residue recrystallized from  $\text{CHCl}_3$ /petroleum ether, giving 4.7 g (61%) of **7**, m.p. 163–165°. Naphthalene-1,5-disulfonate m.p. 223–235°. – NMR: 3.6 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 3.8 (3 close together s, 9H, 3 $\text{OCH}_3$ ); 4.3 (t, 1H, ArCHN); 6.5, 6.55, 6.7 and 6.73 (4s, 4H, 4ArH). –  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ : C, H, N.

#### REFERENCES

- [1] *D. Berney & K. Schuh*; *Helv.* **58**, 2228 (1975).
- [2] *F. Benington, R. D. Morin & L. C. Clark, Jr.*, *J. org. Chemistry* **21**, 1545 (1956).
- [3] *P. D. Barlett & Ch. Rüchardt*, *J. Amer. chem. Soc.* **82**, 1756 (1960).
- [4] *R. D. Haworth, W. H. Perkin & J. Rankin*, *J. chem. Soc.* **125**, 1694 (1924).
- [5] *Ng. Ph. Buu-Hoi, Ng. Hoan & Ng. D. Xuong*, *J. chem. Soc.* **1951**, 3499.
- [6] *H. Ed. Fierz-David & A. W. Haster*, *Helv.* **6**, 1133 (1923).

## 64. Herstellung von Dihydro-, Tetrahydro- und Hexahydro-chelidamsäure-Derivaten<sup>1)</sup>

von Kurt Hermann<sup>2)</sup> und André S. Dreiding

Organisch-Chemisches Institut der Universität Zürich, Rämistrasse 76, 8001 Zürich

Prof. H. H. Inhoffen zum 70. Geburtstag gewidmet

(15. XII. 75)

### Preparation of dihydro-, tetrahydro- and hexahydro-chelidamic-acid derivatives. –

*Summary.* Three methods for the preparation of 4-oxo-2,6-piperidine-dicarboxylic acid (**3**) and derivatives, required as a synthon for betalaine pigments, were explored.

<sup>1)</sup> Aus der Dissertation von *K. Hermann*, Universität Zürich, 1976.

<sup>2)</sup> Stipendiat des Fonds zur Unterstützung von Doktoranden auf dem Gebiet der Chemie. Gegenwärtige Adresse: Department of Organic Chemistry, University of Groningen, Zernikelaan, Groningen, The Netherlands.

The best method was found to be the catalytic hydrogenation of chelidamic acid (**1**) with 5% Rh/Alox in water under 2.7 atm. H<sub>2</sub> for 33 h at 70° and subsequent esterification with methanol which gave 42% of *cis,cis*-4-hydroxy-2,6-piperidine- (**7**) and 10% of 2,6-*cis*-piperidine-dicarboxylic acid dimethyl ester (**8**), readily separable by chromatography. Oxidation of **7** with dimethylsulfoxide and a carbodiimide attached to a polymer afforded 90% of 4-oxo-2,6-*cis*-piperidine-dicarboxylic acid dimethyl ester (**19**). Other methods of oxidizing **7** to **19** were less successful.

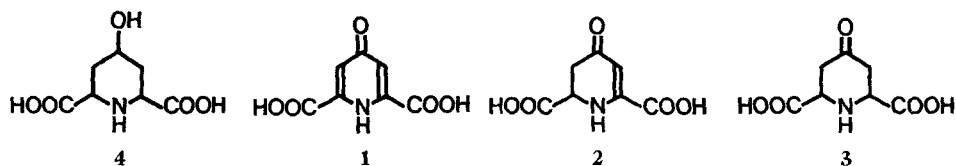
The electrochemical reduction of **1** followed by esterification with methanol led in a low yield to a mixture of 4-oxo-2,6-*trans*-piperidine-dicarboxylic acid dimethylester (**24**), its dimethyl acetal **25** and presumably *trans*-4-hydroxy-*r*-2,6-*cis*-piperidine-dicarboxylic acid dimethyl ester (**26**).

Reaction of 4-oxo-hepta-2*E*,5*E*-dienoic acid (**35**) with aqueous ammonia gave a 98% yield of a 3:2 mixture of *cis*- and *trans*-ammonium-4-oxo-2,6-piperidine-dicarboxylate (**39** and **40**).

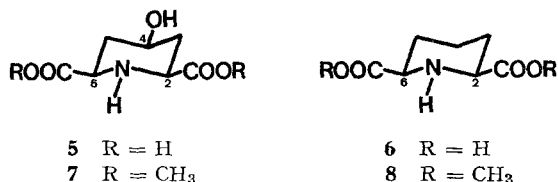
The above mentioned catalytic hydrogenation method was also applied to N-ethyl-chelidamic acid (**16**) to give a 4:6 mixture of the N-ethyl derivatives **17** and **18**. Furthermore, a number of functional derivatives of **5**, of **19**, of **39** and of **40** were prepared.

Oxidation of the hydroxy-diester **7** with dimethylsulfoxide and a carbodiimide derivative in the presence of trifluoroacetic acid afforded 4-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2,6-pyridine-dicarboxylic acid dimethyl ester (**50**). This ester was also obtained under the same conditions from the keto-diester **19**.

**1. Einleitung.** – Für unsere Versuche zur Totalsynthese von Betalainen (vgl. [1]) benötigten wir hydrierte Derivate der Chelidamsäure (**1**). Wir berichten hier über unsere Erfahrungen mit drei Methoden zur Herstellung von 4-Oxo-2,6-piperidindicarbonsäure (**3**), eine davon *via* 4-Hydroxy-2,6-piperidindicarbonsäure (**4**), sowie über eine Synthese von 4-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2,6-pyridindicarbonsäure (**2**); alle drei Verbindungen wurden als Dimethylester erhalten. Im weiteren beschreiben wir auch Nebenprodukte dieser Reaktionen sowie eine Anzahl von Derivaten mit unterschiedlich blockierten funktionellen Gruppen, welche im Hinblick auf später nicht weiter verfolgte Syntheseschritte zu den Betalainen hergestellt worden waren.

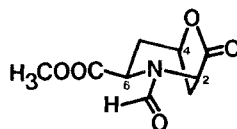
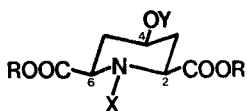


**2. 4-Oxo-2,6-*cis*-piperidindicarbonsäure-dimethylester (**19**) aus Chelidamsäure (**1**).** – Hydrierungen unter Hochdruckbedingungen in Gegenwart von Ni- und Pd-Katalysatoren von Chelidamsäure (**1**) [2] und von Derivaten der Chelidamsäure [3] sind bekannt. Unsere eigenen in der Tabelle (s. exper. Teil) zusammengestellten Versuche zielten auf eine Verringerung des Drucks bei der Hydrierung der Chelidamsäure (**1**) ab. In allen Fällen fanden wir ein Gemisch, bestehend jeweils nur aus einem Stereoisomeren der 4-Hydroxy-2,6-piperidindicarbonsäure (**5**) und der 2,6-Piperidindicarbonsäure (**6**).



Unter den besten Versuchsbedingungen (mit 5% Rhodium auf Alox in wässriger Lösung unter 2,72 Atm Wasserstoffdruck während 33 Std. bei 70°) erhielten wir ein (nach  $^1\text{H-NMR.}$ ) (7:3)-Gemisch von **5** und **6**. Das daraus hergestellte Gemisch der Dimethylester **7** und **8** liess sich chromatographisch auftrennen, wobei 42% **7** und 10% **8** anfielen. Die *cis,cis*-Konfiguration von **7** ist aus dem  $^1\text{H-NMR.}$ -Spektrum ( $AA'MM'XX'Y$ -System) ersichtlich und bereits von *Turchin et al.* [4] beschrieben. Im Gegensatz zu der Hochdruckhydrierung von **1** durch *Nikitskaya et al.* [2], wo anscheinend (vgl. *Turchin et al.* [4]) neben **5** noch die beiden anderen stereoisomeren Hydroxy-dicarbonsäuren auftreten, wird bei unserer Niederdruckhydrierung neben **5** nur ein nicht-isomeres Nebenprodukt (**6**) gebildet, was sowohl bei der  $^1\text{H-NMR.}$ -Analyse des Produktgemisches als auch bei der Trennung der Produkte in Form ihrer Ester **7** und **8** (s. exper. Teil), von Vorteil ist.

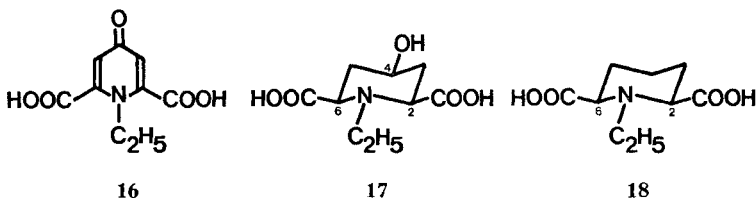
Zum Abtasten der synthetischen Möglichkeiten wurden die Derivate **9** bis **14** der Hydroxy-dicarbonsäure **5** hergestellt – z.T. in schlechten Ausbeuten. Bei der Destillation von **14** entstand das Lacton **15**.



- 5** R = X = Y = H  
**9** R = CH<sub>3</sub>, X = HHCl, Y = H  
**10** R = Isopropyl, X = Y = H  
**11** R = Y = H, X = COOCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
**12** R = CH<sub>3</sub>, X = Y = COCH<sub>3</sub>  
**13** R = CH<sub>3</sub>, X = Y = CHO  
**14** R = CH<sub>3</sub>, X = CHO, Y = H

**15**

Unser Verfahren zur Reduktion von **1** wurde auch auf N-Äthylchelidamsäure (**16**) angewendet, wobei ein nicht aufgetrenntes (4:6)-Gemisch der entsprechenden Produkte **17** und **18**, ebenfalls konfiguratativ einheitlich, in quantitativer Ausbeute anfiel.



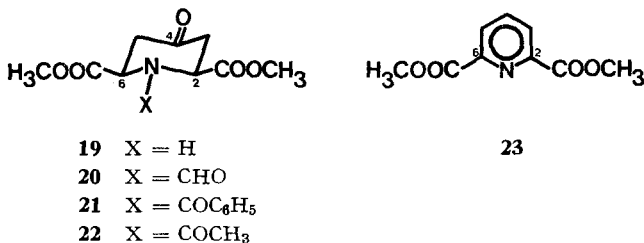
**16**

**17**

**18**

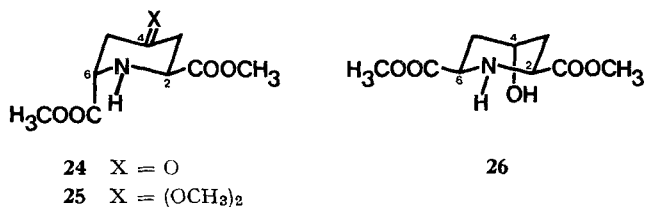
Oxydation des Hydroxy-dimethylesters **7** unter *Pfitzner-Moffat*-artigen Bedingungen [5] mit verschiedenen 'normalen' Carbodiimidderivaten lieferte 4-Oxo-2,6-*cis*-piperidindicarbonsäure-dimethylester (**19**) in Ausbeuten zwischen 19 und 60%. Wegen der Ähnlichkeit der Eigenschaften bereitete das Abtrennen von **19** vom jeweils gebildeten Harnstoffderivat Schwierigkeiten. Diese wurden durch Verwendung eines N-Isopropyl-carbodiimidderivates auf einem polymeren Träger [6] überwunden; die Ausbeute an **19** erreichte unter diesen Bedingungen 90%.

Die *cis*-Konfiguration und die Konformation des Oxo-diesters **19**, mit beiden Estergruppen äquatorial gelegen, werden durch das im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum auftretende  $AA'BB'XX'$ -System (als doppeltes  $ABX$ -System analysiert) mit den grossen Kopplungskonstanten zwischen  $\text{H}_{\text{ax}}\text{-C}(2)/\text{H}_{\text{ax}}\text{-C}(3)$  bzw.  $\text{H}_{\text{ax}}\text{-C}(6)/\text{H}_{\text{ax}}\text{-C}(5)$  und den kleinen Kopplungskonstanten zwischen  $\text{H}_{\text{ax}}\text{-C}(2)/\text{H}_{\text{aq}}\text{-C}(3)$  bzw.  $\text{H}_{\text{ax}}\text{-C}(6)/\text{H}_{\text{aq}}\text{-C}(5)$  bestätigt. Zur Blockierung des Stickstoffatoms in **19** wurden die Derivate **20** und **21** hergestellt.

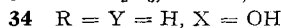
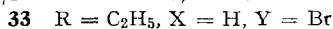
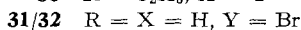
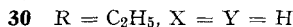
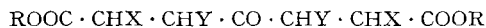


In exploratorischen Versuchen haben wir auch die folgenden Oxydationsmethoden am Hydroxy-diester **7** ausprobiert: Silbercarbonat nach *Fetizon et al.* [7] oder Dimethylsulfoxid/Phosphorpentoxid nach *Onodera et al.* [8] ergaben zwar **19**, aber nur in 15 bzw. 20% Ausbeute; mit Dimethylsulfoxid/Acetanhydrid nach *Albright & Goldman* [9] fand auch N-Acylierung statt und es entstanden 15% des N-Acetyloxo-diesters **22**, während mit dem Chromsäure/Pyridin-Komplex [10] oder mit Mangandioxid [11] durch Dehydratisierung und Dehydrierung einzig 2,6-Pyridindicarbonsäure-dimethylester (**23**) gebildet wurde (28 bzw. 43%).

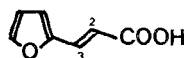
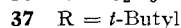
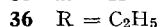
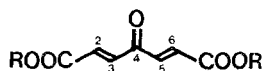
**3. Elektrochemische Reduktion von Chelidamsäure (1).** – In vorläufigen Untersuchungen befassten wir uns auch mit der von *Emmert & Herterich* [12] 1912 beschriebenen elektrochemischen Reduktion von Chelidamsäure (**1**). Die erwähnten Autoren nahmen an, dass bei dieser Reaktion 4-Hydroxy-2,6-piperidindicarbonsäure (**4**) in nur einer, aber nicht spezifizierten stereoisomeren Form entsteht, deren Dimethylester sie als dickes Öl beschrieben. In gleicher Weise erhielten wir nach Veresterung des Rohproduktes mit Methanol und chromatographischer Trennung einerseits in 10% Ausbeute ein Gemisch des *trans*-4-Oxo-diesters **24** und des dazugehörigen Acetals **25**, andererseits *ca.* 25% eines Produktgemisches, das aufgrund des von *Turchin et al.* [4] beschriebenen  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums die Gegenwart von *trans*-4-Hydroxy-*r*-2,*cis*-6-piperidindicarbonsäure-dimethylester (**26**) vermuten liess. Die Diester **24** und **25** wurden auch durch die in Abschnitt 4 beschriebene Methode erhalten.



**4. 4-Oxo-2,6-piperidindicarbonsäure-dimethylester (19) aus 4-Oxoheptan-2E,5E-diendisäure (35).** – Durch Dehydratisierung der in 43% Ausbeute aus 3-Oxoglutar säure (27) und Glyoxylsäure-monohydrat (28) hergestellten Dihydroxy-

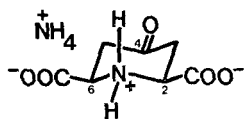


disäure **34** konnte die wohlbekannte [13–16] 4-Oxoheptan-2E,5E-diendisäure (**35**) in 97% Ausbeute erhalten werden. Bei der Anwendung der Synthesemethode von Straus [13] machten wir in vorläufigen Versuchen folgende zusätzliche Beobachtungen: Die Dehydrobromierung von **33** gab mit Triäthylamin eine bessere Ausbeute (quantitativ) als mit Chinolin (50%) und die Bromierung der Oxo-disäure **29** lieferte ein Gemisch der diastereomeren Dibromderivate **31** und **32** in 83% Ausbeute. Ein Versuch, **35** aus 3-(2-Furyl)-(E)-acrylsäure (**38**) nach Midorikawa [15] herzustellen, gab ein weniger reines Produkt.

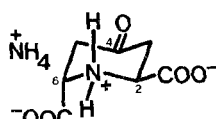


Die Behandlung von **35** mit Isobutylelen nach [17] lieferte nur 3% Di-*t*-butylester **73**.

Beim Erhitzen von **35** mit wässrigem Ammoniak entstand 98% eines (3:2)-Gemisches von *cis*- und *trans*-Ammonium-4-oxo-2,6-piperidiniumdicarboxylat (**39**

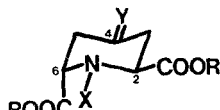
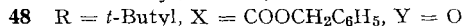
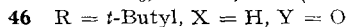
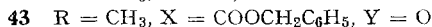
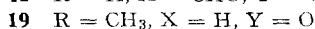
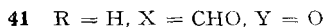
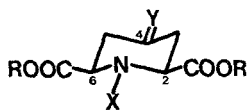


**39**



**40**

und **40**). Die Produkte dieser Reaktion wurden durch die folgenden Derivate charakterisiert, wobei **19**, **45**, **25** und **48** als reine Stereoisomere erhalten und **41**, **42**, **24**, **43**, **44**, **46**, **47** und **49** nur in Gemischen von Stereoisomeren beobachtet wurden.

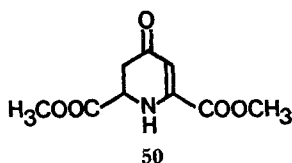


Die typischen  $^1\text{H-NMR}$ -Signale der Verbindungen mit *cis*-Konfiguration (**19** und Derivate) sind bereits in Abschnitt 2 beschrieben worden; bei den entsprechenden *trans*-Isomeren (**24** und Derivate) vereinfacht sich das Signal von H-C(2) bzw. H-C(6) zu einem Triplett, dasjenige der beiden H-C(3) bzw. H-C(5) zu einem Dublett, was auf eine schnelle Umwandlung der beiden enantiomeren Konformeren ineinander zurückzuführen ist.

**5. Zusammenfassung.** – Alle drei Methoden (Abschnitte 2, 3, 4) eignen sich zur Herstellung von Dimethylestern der Oxo-dicarbonsäure **3**, mit denen im Prinzip die weitere Synthese von Betalainen ausgeführt werden könnte: eines der beiden stereogenen Zentren, welche bei **3** die *cis/trans*-Isomerie verursachen, tritt nämlich bei den Betalainen nicht mehr auf.

Aufgrund unserer Erfahrungen betrachten wir die in Abschnitt 2 beschriebene Methode der katalytischen Hydrierung von Chelidamsäure (**1**) mit anschliessender Veresterung und Oxydation des Rohproduktes, d. h. die Schritte **1**  $\rightarrow$  **6**  $\rightarrow$  **19**, als die vorteilhafteste, da dabei nur reine und leicht isolierbare Stereoisomere auftreten.

**6. 4-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2,6-pyridindicarbonsäure-dimethylester (50).** – Bei den Versuchen zur Oxydation von **6** zu **19** mit N,N'-Dicyclohexyl-carbodiimid/Dimethylsulfoxid und Pyridiniumtrifluoacetat als Katalysator beobachteten wir gelegentlich die Bildung eines Nebenproduktes. Dieses wurde zum Hauptprodukt, wenn Pyridin weggelassen und Trifluoressigsäure im Überschuss verwendet wurde, wobei sich die beste Ausbeute (49%) mit N-Cyclohexyl-N'-[ $\beta$ -(N-methyl-morpholinium)-äthyl]-carbodiimid-*p*-toluolsulfonat erzielen liess. Bei diesem Produkt handelt es sich offenbar um eine Substanz, welche um eine Oxydationsstufe höher liegt als **19**, nämlich um 4-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2,6-pyridindicarbonsäure-dimethylester



(**50**). Seine Konstitution folgt aus der Ähnlichkeit der Spektraldaten mit denjenigen verwandter vinyloger Amide (vgl. [18] und dort zitierte Literatur): **50** zeigt nämlich im IR. starke Banden bei 1623 und 1587 für C=O und C=C, im UV. eine Absorption bei 337/9300 und im NMR.-Spektrum neben einem *ABX*-System, ein Signal in der Vinyl-H-Gegend und ein Signal für H-N(1), das gegenüber **19** stark nach tieferem Feld verschoben ist.

Das vinyloge Amid **50** entstand unter den gleichen Bedingungen auch aus dem Keto-diester **19**.

Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und von der Firma Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel unterstützt. Wir danken den Herren Roger Martin und Hans Hilpert aus unserer Arbeitsgruppe für ausgezeichnete technische Hilfe.

#### Experimenteller Teil

**Allgemeines.** – Beschreibung im Telegrammstil. Schmelz- und Siedepunkte nicht korrigiert; bei Kugelrohrdestillationen (KRD.) Ofentemperatur angegeben. Schwingungsspektren: IR. (Aufnahmemedium): Bande in  $\text{cm}^{-1}$  Intensität (Interpretation). Intensitäten: *s* = stark, *m* = mittel,

Tabelle. Katalytische Hydrierung von Chelidamsäure (1)

Vers.	Chelidemsäure g	Katalysator g	ml Lösungsmittel	Anfangsdruck Atm.	Temp. °C	Dauer Std	Verh. <sup>a)</sup> 5 : 6	Gesamtausbeute %
1.1.1.	2,50	0,11 5% Rh/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	30 H <sub>2</sub> O	3,46	75	22	2 : 1	26
1.1.2.	2,26	0,14 5% Rh/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	90 H <sub>2</sub> O	3,13	55	24	3 : 1	45
1.1.3.	3,64	0,15 5% Rh/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	100 H <sub>2</sub> O	3,33	75	23	2 : 1	62
1.1.4.	3,13	0,16 5% Rh/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	100 H <sub>2</sub> O	3,46	75	24	2 : 1	61
1.1.5.	3,08	0,16 5% Rh/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	100 H <sub>2</sub> O	3,66	75	24	2 : 1	66
1.1.6.	2,28	0,17 5% Rh/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	100 H <sub>2</sub> O	3,26	75	8	2 : 1	67
1.1.7.	10,25	0,4 5% Rh/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	100 H <sub>2</sub> O	2,72	70	33	7 : 3	95
1.1.8.	10,08	0,40 5% Rh/C	100 H <sub>2</sub> O	3,74	65	51	1 : 1	75
1.1.9.	5,08	0,20 5% Rh/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	50 H <sub>2</sub> O 50 HOAc	4,07	80	15		0
1.1.10.	1,06	0,15 5% Rh/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	200 CH <sub>3</sub> OH 50 konz. HCl	2,93	60	40		0
1.1.11.	5,00	0,21 5% Rh/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	45 H <sub>2</sub> O 10 konz. NH <sub>3</sub>	3,53	80	24		0
1.1.12.	10,0	0,17 PtO <sub>2</sub>	100 H <sub>2</sub> O	3,74	25	26	3 : 7	5
1.1.13.	1,50	0,10 5% Pt/C	70 H <sub>2</sub> O	3,33	65	48	1 : 1	5
1.1.14.	1,22	0,14 10% Pd/C	100 H <sub>2</sub> O	3,74	75	21	4 : 1	77
1.1.15.	10,0	2,5 Raney-Ni	100 H <sub>2</sub> O	2,72	70	24		0

a) Berechnet aus NMR., s. Versuch 1.1.

*w* = schwach, *br.* = breit. Alle nicht interpretierten Banden mit mindestens mittlerer Intensität angegeben. *Elektronenspektren*: UV. (Lösungsmittel): Max. in nm/ $\epsilon$ , sh bedeutet «Schulter».  $^1\text{H-NMR-Spektren}$ : Überall 100 MHz, ausser wo anders angegeben. NMR. (Lösungsmittel): chemische Verschiebung  $\delta$  in ppm/Multiplizität (Kopplungskonstanten *J* in Hz), Anzahl H (Interpretation). Wo nicht anders angegeben TMS ( $\delta = 0$ ) als internen Standard. Multiplizitäten: *s* = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *q* = Quartett, *qi* = Quintett, *m* = Multiplett innerhalb des angegebenen Bereichs, *br.* = breit. Bei Interpretation sind  $\text{H}_{\text{ax}}$  axial und  $\text{H}_{\text{äq}}$  äquatorial am Piperidinring gelegene H. *70-eV-Massenspektren*: MS.: *m/e*/Intensität in % des Basispiks (Interpretationsversuch). Oberhalb *m/e* = 100 alle Pike mit Intensität  $\geq 10\%$  angeführt. *Säulenchromatographie*: SC. (Menge Kieselgel *Merck* 0,05–0,20 mm oder bas. Alox *Woelm*; Eluierungsmittel). *Präparative Dickschichtchromatographie* auf *Merck*-Kieselgel-Fertigplatten, 2 mm dick: präp. DC. (Eluierungsmittel). *Analytische Dünnschichtchromatographie* auf Folien der Firmen *Merck* oder *Macherey-Nagel*: DC. (Schichtmaterial; Eluierungsmittel).

*Abkürzungen*: Für Spektren und Chromatographie siehe oben. DMSO = Dimethylsulfoxid, TFE = Trifluoressigsäure, THF = Tetrahydrofuran, KR.D. = Kugelrohrdestillation, RT. = Raumtemperatur.

*Lösungsmittel* für Oxydationsversuche sorgfältig getrocknet.

*Elementaranalysen*: Von allen rein isolierten neuen Verbindungen, dabei Analysenwerte mit maximal 0,4% Abweichung gefunden für **2**, **10**, **11**, **12**, **13**, **15**, **19**, **20**, **21**, **25**, **34**, **37**, **45** und **48**; grössere Abweichungen für **22** (C 0,8%, H 0,5%), **31** (Br 0,5%), **32** (Br 0,7%), **39/40** (N 0,6%) und **41/42** (H 0,7%). Nicht ganz rein erhalten und deshalb nicht analysiert wurden **14**, **17**, **18**, **24**, **43/44**, **46/47** und **49**.

Elementaranalysen und IR.-Spektren aus Mikrolaboratorium unseres Institutes (Leitung *H. Frohofer*). Massenspektren in unserem Laboratorium für Massenspektroskopie (Leitung Prof. *M. Hesse*) aufgenommen.

**1. 4-Oxo-2,6-cis-piperidindicarbonsäure-dimethylester (19) durch katalytische Hydrierung von Chelidamsäure (1).** - 1.1. *Versuche zur katalytischen Hydrierung von Chelidamsäure (1)*. Hydrierung im *Parr*-Apparat; Katalysator abfiltriert, dabei eventuell noch vorhandene Chelidamsäure (**1**) ebenfalls entfernt. Filtrat eingedampft und Verhältnis der beiden Produkte, *2,6-cis-Piperidindicarbonsäure (6)* und *cis,cis-4-Hydroxy-2,6-piperidindicarbonsäure (5)* aus dem NMR.-Spektrum des Rückstandes in  $\text{D}_2\text{O}$  gelegentlich mit etwas TFE (TMS extern) wie folgt bestimmt: zwei getrennte Signalgruppen: Gruppe A (3,6–4,4 ppm) mit 2 H von **6** ( $\text{H}_{\text{ax}}\text{-C}(2)$ ,  $\text{H}_{\text{ax}}\text{-C}(6)$ ) und 3 H von **5** ( $\text{H}_{\text{ax}}\text{-C}(2)$ ,  $\text{H}_{\text{ax}}\text{-C}(4)$ ,  $\text{H}_{\text{ax}}\text{-C}(6)$ ); Gruppe B (1,2–2,8 ppm) mit 6 H von **6** (2 H-C(3), 2 H-C(4), 2 H-C(5)) und 4 H von **5** (2 H-C(3), 2 H-C(5)). Aus Integral  $I_A$  von Gruppe A und Integral  $I_B$  von Gruppe B Produktverhältnis **5**:**6** =  $(2I_B - 6I_A) : (4I_A - 3I_B)$ .

Bester Versuch 1.1.7. aus Tabelle: 10,25 g (56,0 mmol) Chelidamsäure (**1**) mit 0,4 g 5% Rh/Alox in 100 ml  $\text{H}_2\text{O}$  während 33 Std. bei  $70^\circ$  hydriert (Anfangsdruck 2,72 Atm.). Kaltes Reduktionsgemenge filtriert, Filtrat eingedampft: 9,75 g farbloser Festkörper. - NMR. ( $\text{D}_2\text{O}$ ): 3,6–4,4/*m* und 1,2–2,8/*m* im Intensitätsverhältnis 34:58, somit 28% Ausbeute an *2,6-cis-Piperidindicarbonsäure (6)* und 66% Ausbeute an *cis,cis-4-Hydroxy-2,6-piperidindicarbonsäure (5)*.

*N-Benzoyloxycarbonyl-cis,cis-4-hydroxy-2,6-piperidindicarbonsäure (11)* aus 5,77 g Gemisch von ca. 1/3 (10 mmol) *2,6-cis-Piperidindicarbonsäure (6)* und ca. 2/3 (20 mmol) *cis,cis-4-Hydroxy-2,6-piperidindicarbonsäure (5)* unter Verwendung von Vorschrift von *Beyer et al.* [19] 3,01 g farblosen Festkörper, nach NMR. zu ca. 30% (29% Ausbeute) wahrscheinlich aus *N-Benzoyloxycarbonyl-2,6-cis-piperidindicarbonsäure* und zu ca. 70% (33% Ausbeute) aus *N-Benzoyloxycarbonyl-cis,cis-4-hydroxy-2,6-piperidindicarbonsäure (11)* bestehend. Daraus durch fraktionierte Umkristallisation aus Aceton reines **11**, Smp. 178–179°. - IR. (KBr): 3450 *m* br. (Alkohol, Säure); 1675 *s* br. (Säure, Urethan); 2500–3200 *m* br. 1908 *m* (Säure); 2945 *m*; 1615 *m* br.; 1450 *m*; 1405 *m*; 1360 *s* br.; 1234 *m*; 1126 *m*; 1082 *m*; 1048 *m*; 994 *m*; 770 *m*; 740 *m*; 690 *m*. - NMR. ( $\text{d}_5$ -Pyridin): 7,2–7,6/*m*, 5 H ( $\text{H}_5\text{C}_6\text{-C-O-CO-N}(1)$ ); 5,39/*s*, 2 H ( $\text{H}_2\text{C-O-CO-N}(1)$ ); 5,0–5,5/*br. s.*, 2 H ( $\text{H}_{\text{ax}}\text{-C}(2)$ ,  $\text{H}_{\text{ax}}\text{-C}(6)$ ); 4,2–4,4/*br. s.*, 1 H ( $\text{H}_{\text{ax}}\text{-C}(4)$ ); 2,7–3,1/*m*, 2 H ( $\text{H}_{\text{äq}}\text{-C}(3)$ ,  $\text{H}_{\text{äq}}\text{-C}(5)$ ); 1,9–2,2/*m*, 2 H ( $\text{H}_{\text{ax}}\text{-C}(3)$ ,  $\text{H}_{\text{ax}}\text{-C}(5)$ ). -  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_7$  (323,3).

Behandlung von Chelidamsäure-dimethylester mit Wasserstoff bei Atmosphärendruck/RT. und bei 2,7–4,1 Atm./45–75° in Gegenwart von Rh-, Pd- und Pt-Katalysatoren in neutralen und sauren Lösungsmitteln: nur Edukt zurückgewonnen.



1.2. *Katalytische Hydrierung von N-Äthylchelidamsäure (16)*. In Parr-Apparat 3,76 g (17,8 mmol) N-Äthylchelidamsäure (**16**) [20] in 100 ml H<sub>2</sub>O mit 0,2 g 5% Rh/Alox 4 Tage bei RT. hydriert (Anfangsdruck 4,07 Atm.). Reduktionsgemenge filtriert, Filtrat eingedampft und Rückstand getrocknet: 3,69 g farbloser Festkörper, nach NMR. aus ca. 60% N-Äthyl-2,6-cis-piperidindicarbonsäure (**18**) und ca. 40% N-Äthyl-cis,cis-4-hydroxy-2,6-piperidindicarbonsäure (**17**) bestehend (ca. 100% Gesamtausbeute). – IR. (KBr): 3420 s br., 1740 s br., 1630 s br. (Aminosäure); 1480 m, 1190 s, 1095 s, 908 s. – NMR. (D<sub>2</sub>O; TMS extern): 3,94/q (*J* = 7), (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) und 1,89/t (*J* = 7), (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) gehören zu **18**; 3,90/q (*J* = 7), (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2,99/d × *m* (*J* = ca. 14), (H<sub>äq</sub>-C(3), H<sub>äq</sub>-C(5)) und 1,87/t (*J* = 7), (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) gehören zu **17**; übrige Signale von **18** und **17** zusammenfallend in Multipletten bei 4,3–4,7 und 2,0–3,2 ppm.

1.3. *Herstellung und Trennung von 2,6-cis-Piperidindicarbonsäure-dimethylester (8) und cis,cis-4-Hydroxy-2,6-piperidindicarbonsäure-dimethylester (7)*. Zu Suspension von 18,8 g Gemisch aus 1/3 (34 mmol) 2,6-cis-Piperidindicarbonsäure (**6**) und 2/3 (68 mmol) cis,cis-4-Hydroxy-2,6-piperidindicarbonsäure (**5**) in 300 ml trockenem Methanol 3 Std. bei RT., dann unter Eiskühlung bis zur Sättigung trockenes HCl eingeleitet, über Nacht stehen gelassen, 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Eindampfen und Trocknen Hydrochlorid-Rückstand in 87 ml Methanol aufgenommen, unter Röhren mit 11,17 g (110 mmol) Triäthylamin, dann 760 ml Äther versetzt. Gemenge filtriert, Filtrat eingedampft und getrocknet: 17,62 g. SC. (100 g Kieselgel; Chloroform) gab 2,44 g (36%) DC-reinen 2,6-cis-Piperidindicarbonsäure-dimethylester **8**, Smp. 87,6–88,4° ([21]: 93°), 150 mg Gemisch aus **8** und **7** und total 9,31 g (63%) DC-reinen cis,cis-4-Hydroxy-2,6-piperidindicarbonsäure-dimethylester (**7**) in 3 Fraktionen (1,83 g vom Smp. 138,8–139,6°, 1,36 g vom Smp. 135,0–136,8° und 6,12 g vom Smp. 134,4–134,8°). Analysenreines **7**, Smp. 140,0–140,5° ([4]: 134–135°), durch Umkristallisieren aus Methanol. – IR. (KBr): 3144 s br. (Amin, Alkohol); 1739 s (Ester); 2967 *m*, 2865 *m*, 1439 *m*, 1429 *s*, 1332 *s*, 1304 *s*, 1250 *s*, 1198 *s* br., 1160 *s*, 1116 *m*, 1064 *s*, 1007 *m*, 1003 *m*, 946 *m*, 877 *m*, 838 *s* br., 760 *m*, 725 *m* br. – Bestes NMR. (d<sub>5</sub>-Pyridin): 4,97/br. *s*, 2 H (H-N(1), H-O-C(4)); 3,61/*s*, 6 H (H<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>C-C(2), H<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>C-C(6)); restliche H bilden AA'MM'XX'Y-System mit folgendem Parametersatz (gewonnen durch T. Winkler aus Computerprogramm LAOKOON II): δ(H<sub>ax</sub>-C(4)) = 4,01, δ(H<sub>ax</sub>-C(2)) = δ(H<sub>ax</sub>-C(6)) = 3,59, δ(H<sub>äq</sub>-C(3)) = δ(H<sub>äq</sub>-C(5)) = 2,58, δ(H<sub>ax</sub>-C(3)) = δ(H<sub>ax</sub>-C(5)) = 1,70, *J*(H<sub>ax</sub>-C(2)/H<sub>ax</sub>-C(3)) = *J*(H<sub>ax</sub>-C(6)/H<sub>ax</sub>-C(5)) = 11,8, *J*(H<sub>ax</sub>-C(2)/H<sub>äq</sub>-C(3)) = *J*(H<sub>ax</sub>-C(6)/H<sub>äq</sub>-C(5)) = 2,6, *J*(H<sub>ax</sub>-C(3)/H<sub>äq</sub>-C(3)) = *J*(H<sub>ax</sub>-C(5)/H<sub>äq</sub>-C(5)) = 11,6, *J*(H<sub>ax</sub>-C(3)/H<sub>ax</sub>-C(4)) = *J*(H<sub>ax</sub>-C(5)/H<sub>ax</sub>-C(4)) = 11,0, *J*(H<sub>äq</sub>-C(3)/H<sub>ax</sub>-C(4)) = *J*(H<sub>äq</sub>-C(5)/H<sub>ax</sub>-C(4)) = 4,5, *J*(H<sub>äq</sub>-C(3)/H<sub>äq</sub>-C(5)) = 2,0. – MS.: 158/84 (*M* - CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 140/87 (158 - H<sub>2</sub>O); 126/10; 114/30; 98/42 (158 - HCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 80/100 (98 - H<sub>2</sub>O); 54/77 (80 - HC≡CH). – C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub> (217,2).

Durch fraktionierte Umkristallisation der im vorstehenden Versuch nach Veresterung des Gemisches von **6** und **5** erhaltenen Hydrochloride von **8** und **7** aus Methanol/Aceton farbloses reines cis,cis-4-Hydroxy-2,6-piperidindicarbonsäure-dimethylester-hydrochlorid (**9**), Smp. 216–217° (Zers.) ([4]: 210–212°). – IR. (KBr): 3460 *w* (Alkohol); 2857 *w*, 2755 *w*, 2591 *w*, 2488 *w*, 1555 *w* (Ammonium); 1754 *s*, 1739 *s* (Ester); 3140 *m*, 2967 *m*, 1437 *s*, 1333 *s*, 1271 *s*, 1230 *s*, 1139 *m*, 1116 *m*, 1066 *s*, 1003 *m*, 956 *m*, 908 *m*, 897 *m*, 768 *m*, 759 *m*, 712 *m*. – NMR. (D<sub>2</sub>O, TMS extern): 4,76/d × *d* (*J* = 13 und 3), 2 H (H<sub>ax</sub>-C(2), H<sub>ax</sub>-C(6)); 4,4–4,8/*m* (z.T. verdeckt), 1 H (H<sub>ax</sub>-C(4)); 4,36/*s*, 6 H (H<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>C-C(2), H<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>C-C(6)); 3,12/d × *m* (*J* = 13), 2 H (H<sub>äq</sub>-C(3), H<sub>äq</sub>-C(5)); 2,16/d × *d* × *d* (*J* = 12, 13 und 13), 2 H (H<sub>ax</sub>-C(3), H<sub>ax</sub>-C(5)); siehe auch [4]. – C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>NOCl (253,7).

Veresterung des nach Versuch 1.1. hergestellten Reduktionsgemisches bestehend aus **6** und **5** (1:2) mit Diazomethan gab 31% 2,6-cis-Piperidindicarbonsäure-dimethylester (**8**) und 16% cis,cis-4-Hydroxy-2,6-piperidindicarbonsäure-dimethylester (**7**).

1.4. *Weitere Derivate der cis,cis-4-Hydroxy-2,6-piperidindicarbonsäure (5)*. – 1.4.1. cis,cis-4-Hydroxy-2,6-piperidindicarbonsäure-diisopropylester (**10**) in zu Versuch 1.3. analoger Weise mit Isopropylalkohol in 15% Ausbeute gewonnen. Reines **10** nach Umkristallisieren aus Benzol und KR.D. bei 80°/10<sup>-2</sup> Torr, Smp. 72–73°. – IR. (KBr): 3300 *m* br. (Amin, Alkohol); 1724 *s* (Ester); 1381 *m*, 1374 *m* (Isopropyl); 2976 *m*, 1453 *m*, 1357 *m*, 1323 *m*, 1269 *m*, 1256 *s*, 1242 *m*, 1229 *m*, 1212 *m*, 1156 *m*, 1143 *m*, 1109 *s*, 1059 *m*, 992 *m*, 933 *m*, 867 *m*, 824 *m*, 769 *m*, 684 *m*. – NMR. (d<sub>6</sub>-Aceton): 5,01/*qi* (*J* = 6), 2 H (2 H von 2 Isopropyl); 3,74/*t* × *t* (*J* = 11 und 4,5), 1 H (H<sub>ax</sub>-C(4)); 3,35/d × *d* (*J* = 12 und 2,5), 2 H (H<sub>ax</sub>-C(2), H<sub>ax</sub>-C(6)); 2,19/d × *m* (*J* = 12), 2 H (H<sub>äq</sub>-C(3), H<sub>äq</sub>-C(5)); 1,24/d (*J* = 6), 12 H (4 H<sub>3</sub>C von 2 Isopropyl); 1,0–1,4/*m*, 2 H (H<sub>ax</sub>-C(3), H<sub>ax</sub>-C(5)). – C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub> (273,3).

1.4.2. *Formyläivate* von **7** hergestellt aus 6,2 g Gemisch, bestehend aus 42% (11 mmol) **8**-Hydrochlorid und 58% (15 mmol) **7**-Hydrochlorid durch Abwandlung einer Formylierungsvorschrift von Büchi *et al.* [22] und chromatographische Trennung: Erste Fraktion: 0,61 g (14%), nach KRD. bei  $160^{\circ}/10^{-2}$  Torr fast reinen *N,O*-Diformyl-*cis,cis*-4-hydroxy-2,6-piperidindicarbonsäure-dimethylester (**13**) als hellgelbes Öl. – IR. (Film): 1740 s br. (Ester); 1670 s br. (N-Formyl); 2955 m, 1410 m, 1338 m, 1210 m, 1120 m, 1065 m, 932 m, 1790 s br. (Verunreinigung durch Lacton **15**). – NMR. ( $\text{CDCl}_3$ ): 8,27/s, 1 H (H-CO-N(1)); 7,88/s, 1 H (H-CO-O-C(4)); 5,0–5,3/m, 2 H (H-C(2), H-C(4)); 4,40/d br. ( $J = 8$ ), 1 H (H-C(6)); 4,77/s und 4,70/s, je 3 H ( $\text{H}_3\text{CO}_2\text{C}-\text{C}(2)$ ,  $\text{H}_3\text{CO}_2\text{C}-\text{C}(6)$ ); 2,4–2,9/m, 2 H ( $\text{H}_{\text{äq}}-\text{C}(3)$ ,  $\text{H}_{\text{äq}}-\text{C}(5)$ ); 1,8–2,1/m, 2 H ( $\text{H}_{\text{ax}}-\text{C}(3)$ ,  $\text{H}_{\text{ax}}-\text{C}(5)$ ). –  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_7$  (273,3). – Zweite Fraktion: 1,64 g (44%) fast reinen *N*-Formyl-*cis,cis*-4-hydroxy-2,6-piperidindicarbonsäure-dimethylester (**14**) als hellgelbes Öl. – NMR. ( $\text{CDCl}_3$ ): 8,26/s, 1 H (H-CO-N(1)); 5,11/br. *d* ( $J = 7$ ), 1 H (H-C(2)); 4,41/br. *d* ( $J = 7$ ), 1 H (H-C(6)); 4,15–4,35/m, 1 H (H-C(4)); 3,83/s und 3,73/s, je 3 H ( $\text{H}_3\text{CO}_2\text{C}-\text{C}(2)$ ,  $\text{H}_3\text{CO}_2\text{C}-\text{C}(6)$ ); 2,4–2,7/m, 2 H ( $\text{H}_{\text{äq}}-\text{C}(3)$ ,  $\text{H}_{\text{äq}}-\text{C}(5)$ ); 1,6–2,1/m, 2 H ( $\text{H}_{\text{ax}}-\text{C}(3)$ ,  $\text{H}_{\text{ax}}-\text{C}(5)$ ). – Aus **14** nach KRD. ( $10^{-2}$  Torr/200°) und Umkristallisation aus  $\text{CHCl}_3$  farbloses 2,4-Lacton des *N*-Formyl-*cis,cis*-4-hydroxy-2,6-piperidindicarbonsäure-monomethylesters (**15**), Smp.  $135\text{--}137^{\circ}$ . – IR. (KBr): 1784 s br. (Lacton); 1754 s (Ester); 1668 s br. (N-Formyl); 2978 m, 1436 m, 1411 m, 1396 m, 1362 m, 1350 m, 1333 m, 1266 m, 1210 s br., 1180 m, 1162 s, 1122 s, 1083 m, 1068 m, 1018 m, 980 m, 970 m, 935 m, 907 m, 831 m, 761 m, 697 m, 660 m. – NMR. ( $\text{CDCl}_3$ ): 8,21/s, ca. 3/4 H und 8,07/s, ca. 1/4 H (H-CO-N(1)); 4,9–5,2/m, 2 H (H-C(4), ca. 3/4 H-C(6), ca. 1/4 H-C(2)); 4,55/d ( $J = 9$ ), ca. 1/4 H (H-C(6)); 4,32/d ( $J = 4$ ), ca. 3/4 H (H-C(2)); 3,76/s und 3,72/s, 3 H ( $\text{H}_3\text{CO}_2\text{C}-\text{C}(2)$ ,  $\text{H}_3\text{CO}_2\text{C}-\text{C}(6)$ ); 2,7–3,0/m, 1 H ( $\text{H}_{\text{äq}}-\text{C}(5)$ ); 2,2–2,6/m, 2 H (2 H-C(3)); 1,8–2,2/m, 1 H ( $\text{H}_{\text{ax}}-\text{C}(5)$ ). – NMR. zeigt Amidkonformer-Gemisch mit ca. 3/4 zu C(6) und ca. 1/4 zu C(2) *syn*-stehender Carbonylgruppe des Formylrests.

1.4.3. *N,O*-Diacetylderivat von **7** hergestellt durch Kochen von 223 mg (1,03 mmol) **7** in Acetanhydrid/Pyridin und Reinigung durch Extraktion und SC.: 288 mg (93%) NMR.-reinen *N,O*-Diacetyl-*cis,cis*-4-hydroxy-2,6-piperidindicarbonsäure-dimethylester (**12**), nach KRD. bei  $100^{\circ}/10^{-2}$  Torr farblose viskose Flüssigkeit. – IR. ( $\text{CHCl}_3$ ): 1739 s (Ester); 1658 s (N-Acetyl); 1408 m, 1372 m, 1295 m, 1088 m, 1070 m. – NMR. (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 4,2–5,6/m, 3 H ( $\text{H}_{\text{ax}}-\text{C}(2)$ ,  $\text{H}_{\text{ax}}-\text{C}(4)$ ,  $\text{H}_{\text{ax}}-\text{C}(6)$ ); 3,75/s br., 6 H ( $\text{H}_3\text{CO}_2\text{C}-\text{C}(2)$ ,  $\text{H}_3\text{CO}_2\text{C}-\text{C}(6)$ ); 2,4–2,9/m, 2 H ( $\text{H}_{\text{äq}}-\text{C}(3)$ ,  $\text{H}_{\text{äq}}-\text{C}(5)$ ); 2,28/s, 3 H ( $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{N}(1)$ ); 1,6–2,2/m, 2 H ( $\text{H}_{\text{ax}}-\text{C}(3)$ ,  $\text{H}_{\text{ax}}-\text{C}(5)$ ); 1,96/s ( $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{O}-\text{C}(4)$ ). –  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_7$  (301,3).

1.5. 4-Oxo-2,6-*cis*-piperidindicarbonsäure-dimethylester (**19**) durch Oxydation von *cis,cis*-4-Hydroxy-2,6-piperidindicarbonsäure-dimethylester (**7**). 1.5.1. Unter Abwandlung von Vorschrift von Pfitzner & Moffatt [5] während 21 Std. Gemisch aus 214 mg (0,99 mmol) *cis,cis*-4-Hydroxy-2,6-piperidindicarbonsäure-dimethylester (**7**), 20 ml Benzol, 1,8 ml DMSO, 0,04 ml (0,5 mmol) TFE, 0,08 ml (1,0 mmol) Pyridin und 4,07 g *N*-Isopropyl-carbodiimidderivat auf polymerem Träger [6] (ca. 0,5 mmol  $-\text{N}=\text{C}=\text{N}-$  pro g) bei RT. gerührt, filtriert, gewaschen mit Benzol und Methanol. Nach Eindampfen und Trocknen 190 mg (90%) NMR.-reinen 4-Oxo-2,6-*cis*-piperidindicarbonsäure-dimethylester (**19**) als farbloses Pulver, nach Umkristallisation aus Methanol und Sublimation bei  $80^{\circ}/10^{-3}$  Torr Smp.  $115,5^{\circ}$ . – IR. (KBr): 3425 w br., 3300 m (Amin); 1727 s, 1206 s (Ester); 1709 s (Keton); 1443 m, 1393 m, 1357 m, 1292 s, 1276 m, 1238 m, 1182 s, 1138 m, 1052 m, 1010 m, 961 m, 934 m, 828 m, 676 m br. – NMR. ( $\text{CDCl}_3$ ): 3,79/s, 6 H ( $\text{H}_3\text{CO}_2\text{C}-\text{C}(2)$ ,  $\text{H}_3\text{CO}_2\text{C}-\text{C}(6)$ ); 3,70/*X*-Teil von *ABX*-System<sup>3)</sup> ( $J = 3,1$  und  $12,0$ ), 2 H ( $\text{H}_{\text{ax}}-\text{C}(2)$ ,  $\text{H}_{\text{ax}}-\text{C}(6)$ ); 2,72/*A*-Teil von *ABX*-System ( $J = 3,1$  und  $14,3$ ), 2 H ( $\text{H}_{\text{äq}}-\text{C}(3)$ ,  $\text{H}_{\text{äq}}-\text{C}(5)$ ); 2,47/*B*-Teil von *ABX*-System ( $J = 12,0$  und  $14,3$ ), 2 H ( $\text{H}_{\text{ax}}-\text{C}(3)$ ,  $\text{H}_{\text{ax}}-\text{C}(5)$ ). – MS.: 215/3 (*M*), 156/100 (*M* –  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 114/37 (156 –  $\text{H}_2\text{C}=\text{C}=\text{O}$ ), 96/25 (156 –  $\text{HCO}_2\text{CH}_3$ , 114 –  $\text{H}_2\text{O}$ ), 68/6 (96 – CO). –  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_5$  (215,2).

1.5.2. Weitere Oxydationsversuche unter modifizierten Pfitzner-Moffatt-Bedingungen [5] gaben in Abhängigkeit von verwendetem Carbodiimidderivat folgende Ausbeuten an **19**: 19% mit *N*-Cyclohexyl-*N'*-[ $\beta$ -(*N*-methyl-morpholinium)-äthyl]-carbodiimid-*p*-toluolsulfonat, 47% mit *N,N'*-Dicyclohexyl-carbodiimid, 53% mit *N,N'*-Diäthyl-carbodiimid und 60% mit *N,N'*-Diisopropyl-carbodiimid. Schwierigkeiten bei diesen Versuchen meistens bedingt durch sehr ähnliches

<sup>3)</sup> Die symmetrischen 4-Oxo-2,6-*cis*-piperidindicarbonsäure-derivate zeigen ein *AA'BB'XX'*-System, das unter Vernachlässigung der *W*-Kopplung zwischen  $\text{H}_{\text{äq}}-\text{C}(3)$  und  $\text{H}_{\text{äq}}-\text{C}(5)$  als doppeltes *ABX*-System analysiert wurde.

chromatographisches, Sublimations- und Löslichkeits-Verhalten von **19** und jeweils gebildetem Harnstoffderivat. Bester Versuch: 3,90 g (17,95 mmol) *cis,cis*-4-Hydroxy-2,6-piperidindicarbonylsäure-dimethylester (**7**), 10 ml DMSO, 50 ml Benzol, 1,4 ml (17,4 mmol) Pyridin, 0,7 ml (9,2 mmol) TFE und 6,80 g (53,9 mmol) N,N'-Diisopropyl-carbodiimid in verschlossenem Gefäss 22 Std. bei RT. stehengelassen, 4,5 g (50 mmol) Oxalsäure in 50 ml Methanol und 100 ml Äther zugeben, 1/2 Std. gerührt, filtriert, Rückstand (N,N'-Diisopropyl-harnstoff) mit total 100 ml H<sub>2</sub>O und 150 ml Äther gewaschen. Filtrate: Organische Phase abgetrennt, H<sub>2</sub>O-Phase einmal mit 100 ml Äther, 2mal mit 100 ml Chloroform gewaschen, mit konz. wässriger NH<sub>3</sub>-Lösung auf pH 9 gebracht und 5mal mit 100 ml Chloroform extrahiert. Aus Extrakten durch Eindampfen und Trocknen 2,32 g (60%) farblosen 4-Oxo-2,6-*cis*-piperidindicarbonylsäure-dimethylester (**19**), Smp. 113–114° (nach NMR. maximal 3% N,N'-Diisopropyl-harnstoff).

1.5.3. Unter Abwandlung einer Vorschrift von *Onodera et al.* [8]: 657 mg (3,1 mmol) **7**, 280 mg (2,0 mmol) P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> und 3,00 g DMSO während 29 Std. bei RT. stehen gelassen, 75 ml H<sub>2</sub>O zugegeben, mit konz. wässriger NH<sub>3</sub>-Lösung auf pH 10 gebracht und 5mal mit 20 ml Chloroform extrahiert. Nach Eindampfen und Trocknen der Extrakte 230 mg z.T. festen Rückstand nach NMR. zu ca. 50% aus unverändertem **7** und ca. 50% aus 4-Oxo-2,6-*cis*-piperidindicarbonylsäure-dimethylester (**19**) bestehend. Ausbeute an **19** bezogen auf umgesetztes **7**: ca. 20%.

1.5.4. Unter Abwandlung einer Vorschrift von *Felizon et al.* [7] in Rundkolben mit aufgesetztem Wasserabscheider und Rückflusskühler 170 mg (0,78 mmol) *cis,cis*-4-Hydroxy-2,6-piperidindicarbonylsäure-dimethylester (**7**) und 3,98 g Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> auf *Celite* in 100 ml Toluol 9 1/2 Std. gekocht, heiss filtriert, Rückstand mit Benzol gewaschen. SC. (5 g Kieselgel; Chloroform) des eingedampften Filtrates: 25 mg (15%) NMR.-reiner 4-Oxo-2,6-*cis*-piperidindicarbonylsäure-dimethylester (**19**).

1.6. *N*-Formyl-4-oxo-2,6-*cis*-piperidindicarbonylsäure-dimethylester (**20**). In Anlehnung an Vorschrift von *Büchi et al.* [22] 225 mg (1,05 mmol) 4-Oxo-2,6-*cis*-piperidindicarbonylsäure-dimethylester (**19**), 0,53 ml (5,6 mmol) Acetanhydrid, 0,22 ml (5,7 mmol) 98% Ameisensäure und 5 ml trockenes THF in verschlossenem Gefäss 18 1/2 Std. bei RT. stehen gelassen, eingedampft, Rückstand in 10 ml ges. wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung aufgenommen und 5mal mit 10 ml Chloroform extrahiert. Extrakte eingedampft und mit Chloroform bzw. Chloroform/Aceton 4:1 über 2 g Kieselgel filtriert: 238 mg (94%) NMR.-reinen *N*-Formyl-4-oxo-2,6-*cis*-piperidindicarbonylsäure-dimethylester (**20**) als farbloses Öl. Analysenreine Probe durch KRD. bei 120°/10<sup>-2</sup> Torr. – IR. (Film): 1740 s br. (Ester, Keton); 1680 s (N-Formyl); 3002 m, 2959 m, 2920 m, 1440 m, 1412 s, 1200–1350 s br. (wenig strukturiert), 1044 s, 972 m, 870 m, 788 m, 764 m, 700 m. – NMR. (d<sub>6</sub>-Benzol): 8,22/s, 1 H (H–CO–N(1)); 5,29/X-Teil von ABX-System I<sup>4</sup>) (J = 8 und 5), 1 H (H<sub>ax</sub>–C(2)); 4,42/X-Teil von ABX-System II<sup>4</sup>) (J = 8 und 2), 1 H (H<sub>ax</sub>–C(6)); 3,48/s und 3,40/s, je 3 H (H<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>C–C(2) und H<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>C–C(6)); ca. 2,75/A-Teil von ABX-System I und II (nicht aufgelöst), 2 H (H<sub>äq</sub>–C(3), H<sub>äq</sub>–C(5)); 2,45/B-Teil von ABX-System I (J = 8 und 17), 1 H (H<sub>ax</sub>–C(3)); 2,43/B-Teil von ABX-System II (J = 8 und 17), 1 H (H<sub>ax</sub>–C(5)). – C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>6</sub> (243,2).

1.7. *N*-Benzoyl-4-oxo-2,6-*cis*-piperidindicarbonylsäure-dimethylester (**21**). Lösung von 254 mg (1,18 mmol) 4-Oxo-2,6-*cis*-piperidindicarbonylsäure-dimethylester (**19**) in 5 ml trockenem Benzol und 2,5 ml trockenem Pyridin zusammen mit 0,41 g (2,92 mmol) Benzoylchlorid 1 Std. auf 65° erwärmt. Abgekühltes Gemisch zu 50 ml H<sub>2</sub>O gegeben, 3mal mit 20 ml Benzol extrahiert. Aus Extrakten nach Waschen mit 25 ml wässriger Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung, 25 ml H<sub>2</sub>O und Eindampfen 0,5 g gelbes Öl. Daraus durch SC. (15 g Kieselgel; Methylenchlorid, Methylenchlorid/Aceton 9:1) 355 mg (93%) NMR.-reinen *N*-Benzoyl-4-oxo-2,6-*cis*-piperidindicarbonylsäure-dimethylester (**21**) als farbloses Öl. Analysenreines **21** nach KRD. bei 130°/10<sup>-2</sup> Torr. – IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3002 m, 1605 m, 1495 w, 1180 m, 1147 m, 1040 m, 1025 w (Aromat); 1740 s br. (Ester, Keton); 1657 s (N-Benzoyl); 2956 m, 1439 m, 1402 s, 1337 s. – NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 7,2–7,7/m, 5 H (H<sub>5</sub>C<sub>6</sub>–CO–N(1)); 4,6–5,6/X-Teil von doppeltem ABX-System<sup>4</sup>) ohne Struktur, 2 H (H<sub>ax</sub>–C(2), H<sub>ax</sub>–C(6)); 3,74/s, 6 H (H<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>C–C(2), H<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>C–C(6)); 2,91/A-Teil von ABX-System (J = 17,1 und 4,4), 2 H (H<sub>äq</sub>–C(3), H<sub>äq</sub>–C(5)); 2,72/B-Teil von ABX-System (J = 17,1 und 7,1), 2 H (H<sub>ax</sub>–C(3), H<sub>ax</sub>–C(5)). – C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>6</sub> (319,3).

<sup>4</sup>) Die beiden ABX-Systeme I und II sind nicht unabhängig voneinander (W-Kopplung unbekannter Grösse zw. H<sub>äq</sub>–C(3)/H<sub>äq</sub>–C(5)) und deshalb auch nicht vollständig interpretierbar.

1.8. *N-Acetyl-4-oxo-2,6-cis-piperidindicarbonsäure-dimethylester (22)* aus der Oxydation von *cis,cis-4-Hydroxy-2,6-piperidindicarbonsäure-dimethylester (19)*. Nach Methode von Albright & Goldman [9] 233 mg (1,07 mmol) *cis,cis-4-Hydroxy-2,6-piperidindicarbonsäure-dimethylester (7)*, 3,55 g (45,5 mmol) DMSO und 3,02 g (29,6 mmol) Acetanhydrid einen Tag in verschlossenem Gefäß stehen gelassen. Auf 55 g Eiswasser gegossen, mit konz. wässriger  $\text{NH}_3$ -Lösung auf pH 9 gebracht und 5mal mit 20 ml Chloroform extrahiert. Nach Eindampfen der Extrakte und SC. (16 g Kieselgel; Aceton/Methylenchlorid 1:4) des Rückstands 41 mg (15%) NMR.-reinen *N-Acetyl-4-oxo-2,6-cis-piperidindicarbonsäure-dimethylester (22)* als fast farbloses Öl. – IR. ( $\text{CHCl}_3$ ): 1745 s (Ester); 1669 s (N-Acetyl); 2967 m, 1439 m, 1404 m, 1328 m, 1290 m. – NMR. ( $\text{CDCl}_3$ ): 5,32/*X*-Teil von *ABX*-System ( $J$ ), 1 H ( $H_{ax}-C(2)$ ); 4,91/*X*-Teil von *ABX*-System ( $J$ ), 1 H ( $H_{ax}-C(6)$ ); 3,79/br. s und 3,71/br. s, je 3 H ( $\text{H}_3\text{CO}_2\text{C}-C(2)$ ,  $\text{H}_3\text{CO}_2\text{C}-C(6)$ ); 2,5–3,1/Überlagerung von 2 *AB*-Teilen aus *ABX*-Systemen, nicht vollständig interpretierbar ( $J_{AB} = ca. 16$ ), 4 H (2 H–C(3), 2 H–C(5)); 2,32/s, 3 H ( $\text{H}_3\text{C}-\text{CO}-\text{N}(1)$ ). –  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_6$  (257,3).

1.9. *2,6-Pyridindicarbonsäure-dimethylester (23)* aus *cis,cis-4-Hydroxy-2,6-piperidindicarbonsäure-dimethylester (7)* unter oxydativen Bedingungen. 1.9.1. In 100 ml Methylenchlorid 144 mg (0,7 mmol) *cis,cis-4-Hydroxy-2,6-piperidindicarbonsäure-dimethylester (7)* und 0,61 g (7,0 mmol)  $\text{MnO}_2$  nach Mancera *et al.* [11] während 12 Tagen bei RT. gerührt, Gemenge filtriert, Lösung eingedampft und Rückstand bei  $100^\circ/5 \cdot 10^{-3}$  Torr destilliert: 79 mg farbloser Festkörper, nach NMR. zu 74% aus *2,6-Pyridindicarbonsäure-dimethylester (23)* [23] und zu 26% aus Edukt **7** bestehend. Ausbeute an **23**: 43% (bezogen auf eingesetztes **7**); 52% (bezogen auf umgesetztes **7**). – NMR. ( $\text{CDCl}_3$ ) von **23** im Produktgemisch: 8,32/ $B_2$ -Teil von  $A_{B_2}$ -System ( $J = 8,1$ ), 2 H (H–C(3), H–C(5)); 8,09/*A*-Teil von  $A_{B_2}$ -System ( $J = 8,1$ ), 1 H (H–C(4)); 4,02/s, 6 H ( $\text{H}_3\text{CO}_2\text{C}-C(2)$ ,  $\text{H}_3\text{CO}_2\text{C}-C(6)$ ).

1.9.2. Aus 7 ml Pyridin und 0,62 g (6,2 mmol)  $\text{CrO}_3$  Komplex nach Holum [10] hergestellt, 0,440 g (2,0 mmol) *cis,cis-4-Hydroxy-2,6-piperidindicarbonsäure-dimethylester (7)* in 5 ml Pyridin zugegeben, 18 Std. bei RT. stehengelassen, in 60 ml  $\text{H}_2\text{O}$  aufgenommen und 3mal mit 50 ml Äther und mit 3mal mit 50 ml Chloroform extrahiert. Chloroformextrakt eingedampft, Rückstand in Methylenchlorid über 5 g neutrales Alox filtriert, eingedampftes Filtrat zusammen mit Rückstand aus Ätherextrakt bei  $90^\circ/10^{-2}$  Torr sublimiert: 109 mg (28%) nach NMR. nicht ganz reinen *2,6-Pyridindicarbonsäure-dimethylester (23)* [23] als farblosen Festkörper.

**2. Elektrochemische Reduktion von Chelidamsäure (1) nach Emmert & Hertel [12].** – In Apparatur nach Tafel [24] (Tondiaphragma, ca. 2,5 dm<sup>2</sup> Kathode und ca. 0,8 dm<sup>2</sup> Anode aus 0,3 mm dickem Bleiblech, Anolyt 10% wässrige  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung) 2mal je 10,0 g (55 mmol) Chelidamsäure (**1**) in 200 ml wässrigem 1N NaOH reduziert bis Ansäuern einer Probe keine Fällung mehr gab. Lösungen mit konz. wässriger Salzsäure angesäuert, eingedampft und getrocknet: 70,6 g brauner Festkörper aus beiden Versuchen zusammen. Davon 65,2 g 3mal in 100 ml 3proz. methanolischer Salzsäure [25] unter Rückfluss gekocht und wieder eingedampft: 68,2 g. Davon 61,9 g 2mal 10 Min. in 100 ml Chloroform/50 ml Triäthylamin gerührt, filtriert und eingedampft. Rückstand in 150 ml  $\text{H}_2\text{O}/10$  ml Triäthylamin aufgenommen, mehrmals mit Chloroform extrahiert: nach Eindampfen 8,56 g braunes viskoses Öl. Davon 1,11 g durch SC. (100 g Kieselgel; Methylenchlorid/Chloroform 9:1 bis 0:1, Chloroform/Methanol 49:1 bis 19:1) aufgetrennt: In 1. Fraktion 0,27 g (ca. 10% Ausbeute) nach NMR. fast reines Gemisch aus ca. 2/3 *4-Oxo-2,6-trans-piperidindicarbonsäure-dimethylester (24)* und ca. 1/3 *4,4-Dimethoxy-2,6-trans-piperidindicarbonsäure-dimethylester (25)* als gelbes Öl. – NMR. (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von **24** im Gemisch: 4,07/t ( $J = 6$ ), 2 H (H–C(2), H–C(6)); 3,77/s, 6 H ( $\text{H}_3\text{CO}_2\text{C}-C(2)$ ,  $\text{H}_3\text{CO}_2\text{C}-C(6)$ ); 2,65/d ( $J = 6$ ), 4 H (2 H–C(3), 2 H–C(5)). – Weitere Synthese und NMR. von **24** in Versuch 3.10. – NMR. (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von **25** im Gemisch: 3,88/t ( $J = 6$ ), 2 H (H–C(2), H–C(6)); 3,74/s, 6 H ( $\text{H}_3\text{CO}_2\text{C}-C(2)$ ,  $\text{H}_3\text{CO}_2\text{C}-C(6)$ ); 3,15/s, 6 H (2  $\text{H}_3\text{CO}-C(4)$ ); 2,07/d ( $J = 6$ ), 4 H (2 H–C(3), 2 H–C(5)). Ausführliche Beschreibung von **25** im Versuch 3.9. In 2. Fraktion 0,75 g (ca. 25%) Produktgemisch; enthält nach NMR. wahrscheinlich den von Turchin *et al.* [4] beschriebenen *trans-4-Hydroxy-r-2,cis-6-piperidindicarbonsäure-dimethylester (26)*. – NMR. (60 MHz,  $\text{CDCl}_3/\text{d}_6$ -Benzol 1:1): 3,95–4,20/m, 1 H ( $H_{\text{äq}}-C(4)$ ); 3,80/d × d ( $J = 12$  und 3), 2 H ( $H_{\text{ax}}-C(2)$ ,  $H_{\text{ax}}-C(6)$ ); 3,51/s, 6 H ( $\text{H}_3\text{CO}_2\text{C}-C(2)$ ,  $\text{H}_3\text{CO}_2\text{C}-C(6)$ ); 2,5–2,8/br. s, 2 H (H–N(1), H–O–C(4)); 2,00/d × d × d ( $J = 12$ , 3 und 3), 2 H ( $H_{\text{äq}}-C(3)$ ,  $H_{\text{äq}}-C(5)$ ); 1,50/d × d × d ( $J = 12$ , 12 und 3), 2 H ( $H_{\text{ax}}-C(3)$ ,  $H_{\text{ax}}-C(5)$ ) neben weiteren Signalen zwischen 1,0 und 2,4, sowie zwischen 3,0 und 4,0.

**3. cis- und trans-4-Oxo-2,6-piperidindicarbonsäure-dimethylester (19 und 24) aus 4-Oxoheptan-2E, 5E-diendisäure (35).** – 3.1. *2,6-Dihydroxy-4-oxoheptandisäure (34)*. In 100 ml H<sub>2</sub>O 35,3 g (0,23 mol) 95% 3-Oxoglutarensäure (27), 38,1 g (0,40 mol) 97% Glyoxylsäure-monohydrat (28) und 10 Tropfen Pyridin 14 Std. bei RT. und 2 Std. bei 50° gerührt. Nach Eindampfen klebrigen Rückstand mit 50 ml Aceton verrührt, alles auf Glasfritte gegossen und nach Abtropfen des Lösungsmittels erneut Aceton zugegeben: nach Absaugen und Trocknen 17,85 g (43%) *2,6-Dihydroxy-4-oxoheptandisäure (34)* als farbloses Pulver, Smp. 155–157° (– 2 H<sub>2</sub>O); nach NMR. reines Stereomeres, Konfiguration nicht zugeordnet. Nach Umkristallisation aus H<sub>2</sub>O analysenrein, Smp. 165° (Zers.). – IR. (KBr): 3400 s br. (Alkohol, Säure); 1730 s (Säure); 1712 s (Keton); 2920 m, 1450 m, 1394 m, 1255 s, 1230 s, 1107 s, 1098 s, 887 s, 785 s. – NMR. (D<sub>2</sub>O, TMS extern): 5,33/X-Teil von ABX-System (*J* = 6 und 5), 2 H (H–C(2), H–C(6)); 3,83/A-Teil von ABX-System (*J* = 18 und 5), 2 H (H–C(3), H–C(5)); 3,78/B-Teil von ABX-System (*J* = 18 und 6), 2 H (H–C(3), H–C(5)). – C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>O<sub>7</sub> (206,2).

3.2. *4-Oxoheptan-2E, 5E-diendisäure (35)*. 3.2.1. *Durch thermische Dehydratisierung von 2,6-Dihydroxy-4-oxoheptandisäure (34)*. In einem Rundkolben mit Wasserabscheider und Rückflusskühler 5,00 g (24,3 mmol) *2,6-Dihydroxy-4-oxoheptandisäure (34)* in 150 ml Xylol 20 Std. gekocht, gekühlt, filtriert, Festkörper getrocknet: 3,85 g (93%) hellbraune *4-Oxoheptan-2E, 5E-diendisäure (35)*, Smp. 227–228° (Zers.). Nach Umkristallisation aus H<sub>2</sub>O und Entfärben mit Aktivkohle leicht gelbe Kristalle von **35**, Smp. 243–245° (Zers.), nach [14]: 236°. – IR. (KBr): 3065 s br., 1692 s, 1402 s, 1270 s (Säure); 1668 s (kreuzkonjugiertes Keton); 1641 m (>C=C<); 1001 s (RHC=CHR', *E*-Konfig.); 1302 s, 1220 m, 1100 m, 880 m. – UV. (H<sub>2</sub>O): 236/13 500, nach [14] 240/13 200. – NMR. (d<sub>6</sub>-DMSO): 7,30/A-Teil von AB-System (*J* = 16), 2 H (H–C(3), H–C(5)); 6,75/B-Teil von AB-System (*J* = 16), 2 H (H–C(2), H–C(6)). (Zuordnung der Signale nach Matter et al. [26]). – C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>5</sub> (170,1).

Durch Erhitzen von **34** auf 160° i.V. **35** als hellbraunes Pulver, Smp. 225–227° (Zers.), in 97% Ausbeute.

3.2.2. *Durch säurekatalysierte Dehydratisierung des Kondensationsproduktes (34) aus 3-Oxoglutarensäure (27) und Glyoxylsäure-monohydrat (28)*. In 400 ml H<sub>2</sub>O 64,96 g (0,40 mol) 90% 3-Oxoglutarensäure (27) und 76,00 g (0,81 mol) 97% Glyoxylsäure-monohydrat (28) 90 Std. bei RT. gerührt. Filtriert, Filtrat eingedampft, Rückstand in 600 ml Eisessig aufgenommen und 5 Std. unter Rückfluss gekocht. Über Nacht bei RT. stehen gelassen, abfiltriert: 30,3 g trockene *4-Oxoheptan-2E, 5E-diendisäure (35)*, Smp. 234,5–236,5° (Zers.). Durch mehrmaliges partielles Eindampfen des Filtrates weitere 12,7 g **35**, in drei Fraktionen, Smp. zwischen 220° und 238° (Zers.). Totalausbeute 63%.

3.2.3. *4-Oxoheptan-2E, 5E-dien-di-t-butylester (37) aus 4-Oxoheptan-2E, 5E-diendisäure (35)* unter Abwandlung von Methode von Roeske [17] mit anschließender SC. in 3% Ausbeute. Reines **37** als gelbe Flüssigkeit nach KR.D. bei 80°/10<sup>–4</sup> Torr. – IR. (Film): 1724 s, 1312 s (α,β-unges. Ester); 1675 m (kreuzkonjugiertes Keton); 1634 m (>C=C<); 1395 m, 1370 s, 1258 s, 1149 s (*t*-Butyl); 3003 m, 978 m (–HC=CH–, *E*-Konfig.); 1088 m, 844 m. – NMR. (CCl<sub>4</sub>): 7,18/A-Teil von AB-System (*J* = 16), 2 H (H–C(3), H–C(5)); 6,66/B-Teil von AB-System (*J* = 16), 2 H (H–C(2), H–C(6)); 1,49/s, 18 H ((H<sub>3</sub>C)<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>C–C(1), (H<sub>3</sub>C)<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>C–C(7)). – C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub> (282,4).

3.3. *Erfahrungen mit bekannten Synthesen der 4-Oxoheptan-2E, 5E-diendisäure (35)*. 3.3.1. *Synthese von Straus* [13]. Bromierung von 4-Oxoheptandisäure-diäthylester (**30**) (synthetisiert nach Repppe et al. [27]) gab 3,5-Dibrom-4-oxoheptandisäure-diäthylester (**33**) in 100% Rohausbeute als Diastereomerenmischung; Hauptisomeres von **33** durch Umkristallisieren aus Äthanol rein isoliert: farblose Kristalle, Smp. 48,0–48,5° ([13]: 48,5–49,0°). – IR. (KBr): 1733 s, 1204 s br. (Ester); 1717 s (Keton); 2994 m, 1447 m, 1410 s, 1364 m, 1312 s br., 1144 m, 1103 m, 1034 m, 996 m, 936 m, 862 m, 782 m br. – NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 5,35/X-Teil von ABX-System (*J* = 7,6 und 6,8), 2 H (H–C(3), H–C(5)); 4,19/q (*J* = 7), 4 H (2 –OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3,25/A-Teil von ABX-System (*J* = 7,6 und 17,1), 2 H (H–C(2), H–C(6)); 3,00/B-Teil von ABX-System (*J* = 6,8 und 17,1), 2 H (H–C(2), H–C(6)); 1,28/t (*J* = 7), 6 H (2 –OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). – C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (388,1).

Durch Dehydrobromierung von **33** mit Chinolin nach NMR. fast reinen *4-Oxoheptan-2E, 5E-diendisäure-diäthylester (36)* in 83% ([13]: 50%) Ausbeute. (Bei Dehydrobromierung mit Triäthylamin in Methylenchlorid 100% fast reines **36**.) Durch saure Hydrolyse von **36** und Umkristallisa-

tion aus  $H_2O$  16% *4-Oxoheptan-2E,5E-diendisäure* (**35**), Smp.  $242^\circ$  (Zers.); UV. ( $H_2O$ ): 242/12500; nach NMR. reines *2E,5E*-Isomeres. Maximale Gesamtausbeute an **35**: 16%.

Bei Bromierung von *4-Oxoheptandisäure* (**29**) in Essigsäure in 83% Ausbeute Gemisch der beiden diastereomeren *3,5-Dibrom-4-oxoheptandisäuren* **31** und **32**, Smp.  $111$ – $116^\circ$  (Zers.). Mechanische Trennung der nach Umkristallisation aus Chloroform anfallenden feinen Nadeln und groben, rhomboedrisch aussehenden Kristallen und Umkristallisation der getrennten Kristalle aus Chloroform gab die reinen Diastereomeren **31** und **32**.

**31**: Farblose Nadeln, Smp.  $144$ – $146^\circ$  (Zers.). – IR. (KBr):  $3420w$  br.,  $3300$ – $2300m$  br.,  $940m$  br. (Säure);  $1707s$  br. (Säure und Keton);  $1428m$ ,  $1410m$ ,  $1368m$ ,  $1290m$  br.,  $1244m$ ,  $1203m$ ,  $1104m$ ,  $968m$ . – NMR. ( $d_6$ -DMSO):  $5,03/X$ -Teil von *ABX*-System ( $J = 7,3$  und  $7,1$ ), 2 H (H–C(3), H–C(5));  $3,25/A$ -Teil von *ABX*-System ( $J = 7,3$  und  $17,2$ ), 2 H (H–C(2), H–C(6));  $2,96/B$ -Teil von *ABX*-System ( $J = 7,1$  und  $17,2$ ), 2 H (H–C(2), H–C(6)). –  $C_7H_{13}Br_2O_5$  (332,0).

**32**: Farblose rhomboedrisch aussehende Kristalle, Smp.  $141^\circ$  (Zers.). – IR. (KBr):  $3425w$ ,  $3300$ – $2300m$  br.  $915m$  br. (Säure);  $1712s$  br. (Säure und Keton);  $1440s$ ,  $1408s$ ,  $1332m$ ,  $1316m$ ,  $1240s$  br.,  $1204m$ ,  $1140m$ ,  $1120m$ ,  $962m$ ,  $662m$ . – NMR. ( $d_6$ -DMSO):  $5,31/X$ -Teil von *ABX*-System ( $J = 7,0$  und  $7,0$ ), 2 H (H–C(3), H–C(5));  $3,18/A$ -Teil von *ABX*-System ( $J = 7,0$  und  $17,3$ ), 2 H (H–C(2), H–C(6));  $2,96/B$ -Teil von *ABX*-System ( $J = 7,0$  und  $17,3$ ), 2 H (H–C(2), H–C(6)). –  $C_7H_{13}Br_2O_5$  (332,0).

3.3.2. *Synthese von Midorikawa* [15]. Durch Behandlung von *3-(2-Furyl)-E-acrylsäure* (**38**) in wässriger  $H_2O_2/HCl$ -Lösung rohe *4-Oxoheptan-2E,5E-diendisäure* (**35**) in 35% ([15]: 42%) Ausbeute. Rohprodukt umkristallisiert aus  $H_2O$ . – IR. (KBr):  $1570s$ ,  $953w$ ,  $852w$ ,  $722w$ , neben den Banden von **35**. – UV. ( $H_2O$ ): 243/13500. – NMR. ( $d_6$ -DMSO):  $7,96/s$ ,  $7,73/s$ ,  $7,43/s$ ,  $7,17/s$ ,  $6,94/s$  mit maximal 20% Intensität neben den Signalen von **35**.

3.4. *cis- und trans-Ammonium-4-oxo-2,6-piperidinium-dicarboxylat* (**39** und **40**). In 25 ml konz. wässriger  $NH_3$ -Lösung 1,07 g (6,3 mmol) *4-Oxoheptan-2E,5E-diendisäure* (**35**) 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Eindampfen und Trocknen 1,25 g (98%) hellbraunes Pulver, nach NMR. ca. 60% *cis*- und ca. 40% *trans-Ammonium-4-oxo-piperidinium-dicarboxylat* (**39** und **40**) neben wenig Verunreinigung. «Smp.»: langsame Umwandlung ab  $60^\circ$ , endgültige Zers. ca.  $300^\circ$ . – IR. (KBr):  $3400m$  br.,  $3180m$  br.,  $1612s$  br. (Aminosäure);  $1370s$  br. – NMR. ( $D_2O$ , TMS extern) von **39** im Gemisch:  $4,29/d \times d$  ( $J = 14$  und  $4$ ), 2 H ( $H_{ax}$ -C(2),  $H_{ax}$ -C(6));  $2,91/d \times m$  ( $J = 14$ ), 2 H ( $H_{aq}$ -C(3),  $H_{aq}$ -C(5));  $2,40/d \times d$  ( $J = 14$  und  $14$ ), 2 H ( $H_{ax}$ -C(3),  $H_{ax}$ -C(5)). – NMR. ( $D_2O$ , TMS extern) von **40** im Gemisch:  $4,68/t$  ( $J = 6$ ), 2 H (H–C(2), H–C(6));  $2,73/d$  ( $J = 6$ ), 4 H (2 H–C(3), 2 H–C(5)). –  $C_7H_{12}N_2O_5$  (204,2).

3.5. *cis- und trans-Formyl-4-oxo-2,6-piperidindicarbonsäure* (**41** und **42**) aus rohem (3:2)-Gemisch von **39** und **40** in 25% Ausbeute bei Abwandlung von Vorschrift von Sheehan & Yang [28] als hygroskopischer Festkörper. Durch Waschen mit Essigester und Äther Gemisch aus **41** und **42** als hellbraunes Pulver, Zers.  $158$ – $168^\circ$ , nach NMR. nur geringfügig verunreinigt. IR. (KBr):  $3700$ – $2200m$  br.,  $1730s$  br. (Säure und Keton);  $1650s$  br. (N-Formyl);  $1400m$  br.,  $1220m$  br. – NMR. ( $d_6$ -DMSO):  $8,28/s$ , 1 H (H–CO–N(1));  $4,6$ – $5,2/m$ , 2 H (H–C(2), H–C(6));  $2,4$ – $3,1/m$ , 4 H (2 H–C(3), 2 H–C(5)). –  $C_8H_9NO_6$  (215,2).

3.6. *cis- und trans-4-Oxo-2,6-piperidindicarbonsäure-di-t-butylester* (**46** und **47**) hergestellt aus 0,50 g (2,4 mmol) (3:2)-Gemisch von **39** und **40** in Anlehnung an Vorschrift von Roeske [17]. Isolierung von reinem **46** und **47** durch SC. und KRD. bei  $70^\circ/10^{-4}$  Torr in 3% Ausbeute (23 mg), nach NMR. zu ca.  $2/3$  aus **46** und ca.  $1/3$  aus **47** bestehend. – NMR. ( $CDCl_3$ ) von **46** im Gemisch:  $3,52/X$ -Teil von *ABX*-System, 2 H ( $H_{ax}$ -C(2),  $H_{ax}$ -C(6));  $2,2$ – $2,8/AB$ -Teil von *ABX*-System, z.T. verdeckt durch Signale von **47** ( $J_{AB} = 14$ ), 4 H (2 H–C(3), 2 H–C(5));  $1,48/s$ , 18 H ( $(H_3C)_3CO_2C$ -C(2),  $(H_3C)_3CO_2C$ -C(6)). – NMR. ( $CDCl_3$ ) von **47** im Gemisch:  $3,92/t$  ( $J = 7$ ), 2 H (H–C(2), H–C(6)); ca. 2,6 (verdeckt durch Signale von **46**), 4 H (2 H–C(3), 2 H–C(5));  $1,46/s$ , 18 H ( $(H_3C)_3CO_2C$ -C(2),  $(H_3C)_3CO_2C$ -C(6)).

3.7. *N-Benzoyloxycarbonyl-4-oxo-2,6-cis-piperidindicarbonsäure-di-t-butylester* (**48**). In Anlehnung an Vorschrift von Beyer *et al.* [19] zu Lösung von 6,12 g (30 mmol) (3:2)-Gemisch aus *cis*- und *trans*-Ammonium-4-oxo-2,6-piperidinium-dicarboxylat (**39** und **40**) in 15 ml 4N wässrigem NaOH unter Rühren gleichzeitig 22,5 ml wässriges 2N NaOH und 6,0 g (35 mmol) Chlorameisensäure-benzylester getropft,  $4\frac{1}{2}$  Std. bei RT. gerührt, filtriert, Rückstand mit 22,5 ml wässrigem

2N NaOH gewaschen. Filtrat mit 6,0 g (35 mmol) Chlorameisensäurebenzylester versetzt, 2 Std. bei RT. gerührt, 3mal mit Äther gewaschen, H<sub>2</sub>O-Phase unter Eiskühlung mit 6N wässrigem HCl auf pH 1 gebracht und 6mal mit 50 ml Essigester extrahiert. Nach Eindampfen und Trocknen 1,68 g (17%) rohe *cis*- und *trans*-*N*-Benzyloxycarbonyl-4-oxo-2,6-piperidindicarbonsäure als braunen Festkörper, nicht charakterisiert. Davon 0,96 g (3,0 mmol) in Anlehnung an Vorschrift von *Roeske* [17] in 8 ml Dioxan/0,8 ml konz. Schwefelsäure mit ca. 8 ml Isobutylen versetzt, 3½ Std. in verschlossener *Parr*-Flasche geschüttelt. Reaktionsgemisch zu 100 ml 5% wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gegeben, 6mal mit 100 ml Äther extrahiert, Extrakte mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, eingedampft. SC. (35 g Kieselgel; Methylenchlorid/Aceton 50:1) von Rückstand: 331 mg fast reinen *N*-Benzyloxycarbonyl-4-oxo-2,6-*cis*-piperidindicarbonsäure-*di-t*-butylester (**48**) und 108 mg Gemisch aus **48** und *N*-Benzyloxycarbonyl-4-oxo-2,6-*trans*-piperidindicarbonsäure-*di-t*-butylester (**49**); Gesamtausbeute (bezogen auf eingesetztes **39/40**): 6%. Reines *cis*-Isomeres **48** durch 2malige KRD. der 1. Fraktion bei 110°/10<sup>-3</sup> Torr als farbloses Öl. – IR. (Film): 1740 s br. (Keton, Ester, Urethan); 2980 *m*, 1410 *m*, 1370 *m*, 1320 *m*, 1307 *m*, 1260 *m*, 1215 *m*, 1150 s br., 1045 *m*. – NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 7,34/br. s, 5 H (H<sub>5</sub>C<sub>6</sub>-C-O-CO-N(1)); 5,20/s, 2 H (H<sub>2</sub>C-O-CO-N(1)); 4,6-5,1/*m*, 2 H (H<sub>ax</sub>-C(2), H<sub>ax</sub>-C(6)); 2,8-3,1/*m*, 2 H (H<sub>aq</sub>-C(3), H<sub>aq</sub>-C(5)); 2,5-2,8/*B*-Teil von *ABX*-System (*J*<sub>AB</sub> = 17), 2 H (H<sub>ax</sub>-C(3), H<sub>ax</sub>-C(5)); 1,43 und 1,39/*s* mit Feinaufspaltung, möglicherweise durch gehinderte Rotation der *t*-Butylgruppen verursacht, 18 H ((H<sub>3</sub>C)<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>C-C(2), (H<sub>3</sub>C)<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>C-C(6)). – MS.: 332/3 (*M* - CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 288/7; 276/4 (332 - H<sub>2</sub>C=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 232/26 (276 - CO<sub>2</sub>); 142/8; 91/100. – C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>7</sub> (433,5).

3.8. *cis*- und *trans*-*N*-Benzyloxycarbonyl-4-oxo-2,6-piperidindicarbonsäure-dimethylester (**43** und **44**) aus 321 mg (1,0 mmol) wie im Versuch 3.7. hergestellte *cis*- und *trans*-*N*-Benzyloxycarbonyl-4-oxo-2,6-piperidindicarbonsäure durch Veresterung mit Diazomethan und SC. des Rohproduktes: 190 mg (54%) nach NMR. nicht ganz reines (1:1)-Gemisch von **43** und **44**. – NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 7,1-7,5/*m*, 5 H (H<sub>5</sub>C<sub>6</sub>-C-O-CO-N(1)); 4,9-5,4/*m* mit 5,18/*s* und 5,21/*s*, 4 H (H<sub>2</sub>C-O-CO-N(1), H-C(2), H-C(6)); 3,72/*s* ca. 50% von 6 H (H<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>C-C(2), H<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>C-C(6) von **44**); 3,62/*s* und 3,65/*s*, ca. 50% von 6 H (H<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>C-C(2), H<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>C-C(6) von **43**); 2,5-3,1/*m* mit gut sichtbarem *B*-Teil des *ABX*-System<sup>3</sup>) von **43** (*J*<sub>AB</sub> = 16), 2 H (2 H-C(3), 2 H-C(5)).

3.9. *cis*- und *trans*-4,4-Dimethoxy-2,6-piperidindicarbonsäure-dimethylester (**45** und **25**). In 50 ml H<sub>2</sub>O/50 ml konz. wässrige NH<sub>3</sub>-Lösung 4,91 g (28,8 mmol) 4-Oxoheptan-2*E*,5*E*-dien-2,6-disäure (**35**) 4 Std. auf 80° erhitzt. Eingedampft, Rückstand getrocknet und mit 20 ml Methanol/10 ml konz. wässriger Salzsäure versetzt. Eingedampft, trockenen Rückstand in 30 ml abs. Methanol aufgenommen und unter Eiskühlung, Rühren und Feuchtigkeitsschluss im Verlauf von ½ Std. mit 8,0 ml (110 mmol) SOCl<sub>2</sub> versetzt, 3 Std. unter Rückfluss gekocht, eingedampft. Rückstand in 50 ml H<sub>2</sub>O aufgenommen, mit 50 ml Chloroform unterschichtet und H<sub>2</sub>O-Phase mit konz. wässriger NH<sub>3</sub>-Lösung auf pH 10 gebracht. Organische Phase abgetrennt, wässrige Phase noch 3mal mit 50 ml Chloroform extrahiert. Organische Extrakte eingedampft, braunen Rückstand in Chloroform gelöst und über 10 g Kieselgel filtriert. KRD. (120°/10<sup>-3</sup> Torr) von Eluat: 1,98 g (26%) gelbes Öl, nach NMR. reines Gemisch aus ca. 60% 4,4-Dimethoxy-2,6-*cis*-piperidindicarbonsäure-dimethylester (**45**) und ca. 40% 4,4-Dimethoxy-2,6-*trans*-piperidindicarbonsäure-dimethylester (**25**). Trennung von **45** und **25** durch mehrmalige präp. DC. (Chloroform/Aceton 4:1) und KRD. (90°/10<sup>-3</sup> Torr).

**45**: farbloses Öl. – IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3356 *w* (Amin); 2849 *w*, 1133 *m* (Acetal); 1742 *s*, 1261 *s* (Ester); 2976 *m*, 1439 *m*, 1314 *m*, 1160 *m*, 1073 *m*, 1049 *m*, 914 *m*. – NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 3,75/*s*, 6 H (H<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>C-C(2), H<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>C-C(6)); 3,54/*d* × *d* (*J* = 12,1 und 2,6), 2 H (H<sub>ax</sub>-C(2), H<sub>ax</sub>-C(6)); 3,23/*s*, 3 H (H<sub>3</sub>CO-C(4)); 3,20/*s*, 3 H (H<sub>3</sub>CO-C(4)); ca. 2,4/*br. s*, 1 H (H-N(1)); 2,36/*d* × *m* (*J* = 13), 2 H (H<sub>aq</sub>-C(3), H<sub>aq</sub>-C(5)); 1,41/*d* × *d* (*J* = 12,1 und 13,1), 2 H (H<sub>ax</sub>-C(3), H<sub>ax</sub>-C(5)). – MS.: 261/1 (*M*), 230/19 (*M* - CH<sub>3</sub>O), 202/100 (*M* - CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 230 - CO), 170/66 (202 - CH<sub>3</sub>OH); 156/7, 143/48, 114/87 (202 - H<sub>2</sub>C=C(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 110/29, 88/92, 59/20; 54/30, 43/18, 28/39. – C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>6</sub> (261,3).

**25**: farbloses Öl. – IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3378 *w*, 1462 *m* (Amin); 2865 *w*, 1071 *m* (Acetal); 1742 *s*, 1171 *s* (Ester); 2976 *m*, 1443 *m*, 1359 *m*, 1136 *m*, 1050 *m*, 1001 *m*. – NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 3,84/*t* (*J* = 6), 2 H (H-C(2), H-C(6)); 3,73/*s*, 6 H (H<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>C-C(2), H<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>C-C(6)); 3,16/*s*, 6 H (2 H<sub>3</sub>CO-C(4)); 2,65/*br. s*, 1 H (H-N(1)); 2,05/*d* (*J* = 6), 4 H (2 H-C(3), 2 H-C(5)). – MS.: 230/22 (*M* - CH<sub>3</sub>O), 202/99 (*M* - CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 230 - CO), 170/59 (202 - CH<sub>3</sub>OH), 156/19, 143/59, 114/100 (202 - H<sub>2</sub>C=C(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 110/41, 88/93, 59/30, 54/44, 43/34, 28/91. – C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>6</sub> (261,3).

3.10. *cis*- und *trans*-4-Oxo-2,6-piperidindicarbonsäure-dimethylester (**19** und **24**) durch Hydrolyse eines Gemisches der Acetale **45** und **25**. Während 10 Min. 4,74 g (18,1 mmol) eines (3:2)-Gemisches der 4,4-Dimethoxy-2,6-piperidindicarbonsäure-dimethylester **45** und **25** in 50 ml H<sub>2</sub>O, 10 ml konz. wässriger Salzsäure und 50 ml Chloroform gerührt, H<sub>2</sub>O-Phase mit konz. wässriger NH<sub>3</sub>-Lösung auf pH 9,2 gebracht, organische Phase abgetrennt und H<sub>2</sub>O-Phase noch 4mal mit 50 ml Chloroform extrahiert. Nach Eindampfen der organischen Phasen gelbes Öl, enthält nach NMR. noch Edukte **45** und **25**. Gemisch nochmals 10 Min. in 50 ml Chloroform/20 ml konz. wässriger Salzsäure gerührt. H<sub>2</sub>O-Phase aus erster Hydrolyse zugegeben und wie oben aufgearbeitet: 3,26 g (84%) nach NMR. fast reines Gemisch aus **19** und **24**. SC. (100 g Kieselgel/Essigester) gab 2,98 g (77%) farbloses Gemisch aus **19** und **24**. Durch wiederholte SC. (Kieselgel/Essigester) und präp. DC. (Essigester) reiner 4-Oxo-2,6-*cis*-piperidindicarbonsäure-dimethylester (**19**) (s. Versuch 1.5.1.) und angereicherter 4-Oxo-2,6-*trans*-piperidindicarbonsäure-dimethylester (**24**). – NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 4,06/t (*J* = 6), 2 H (H-C(2), H-C(6)); 3,74/s, 6 H (H<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>C-C(2), H<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>C-C(6)); 2,66/d (*J* = 6), 4 H (2 H-C(3), 2 H-C(5)).

4. 4-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2,6-pyridindicarbonsäure-dimethylester (**50**). – 4.1. *Modifizierte Pfitzner-Moffatt-Oxydation an cis, cis*-4-Hydroxy-2,6-piperidindicarbonsäure-dimethylester (**7**). In verschlossenem Gefäss 434 mg (2,0 mmol) *cis, cis*-4-Hydroxy-2,6-piperidindicarbonsäure-dimethylester (**7**), 16 ml DMSO, 4,4 ml Benzol, 0,40 g (3,5 mmol) TFE und 4,26 g (10,0 mmol) *N*-Cyclohexyl-*N'*-[β-(*N*-methyl-morpholinium)-äthyl]-carbodiimid-*p*-toluolsulfonat 64 Std. bei RT. gerührt. 3 g (24 mmol) Oxalsäure, 30 ml Methanol und 100 ml Äther zugegeben. 100 ml H<sub>2</sub>O zugefügt, Ätherphase abgetrennt, H<sub>2</sub>O-Phase noch 2mal mit 100 ml Äther gewaschen, mit konz. wässriger NH<sub>3</sub>-Lösung auf pH 9,6 gebracht und 5mal mit 100 ml Chloroform extrahiert. Extrakte eingedampft, Rückstand mit Chloroform durch 12 g Kieselgel filtriert: 207 mg (49%) NMR-reinen 4-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2,6-pyridindicarbonsäure-dimethylester (**50**). Analysenreines **50** durch Umkristallisation aus Chloroform und Sublimation bei 100°/10<sup>-3</sup> Torr, Smp. 105,0–105,5°. – IR. (KBr): 3226 s, 1623 s, 1587 s (vinyloges Amid); 1742 s (ges. Ester); 1733 (α,β-unges. Ester); 1527 s, 1433 m, 1333 m, 1267 s, 1229 s, 1211 s, 1193 s, 1136 m, 1081 m, 1017 m, 992 m, 882 m, 845 m, 796 m, 785 m. – UV. (95% Äthanol): 337/9300. – NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 6,1–6,3/br. s ohne Struktur, 1 H (H-N(1)); 5,75/d (*J* = 1,5), 1 H (H-C(5)); 4,42/d × *X*-Teil von *ABX*-System (*J* = 1,8, 5,4 und 11,8), 1 H (H<sub>ax</sub>-C(2)); 3,90/s und 3,81/s (H<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>C-C(2), H<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>C-C(6)); 2,81/*A*-Teil von *ABX*-System (*J* = 16,6 und 5,4), 1 H (H<sub>äq</sub>-C(3)); 2,73/*B*-Teil von *ABX*-System (*J* = 16,6 und 11,8), 1 H (H<sub>ax</sub>-C(3)). Entkopplungsexperiment: Einstrahlen bei 6,2 (H-N(1)); 5,75/s; 4,42/*X*-Teil von *ABX*-System. – MS.: 213/35 (*M*); 154/100 (*M* – CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 126/10 (154 – CO); 122/18 (154 – CH<sub>3</sub>OH); 94/22 (122 – CO, 126 – CH<sub>3</sub>OH); 68/13 (94 – C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>). – C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>5</sub> (213,2).

Versuche mit anderen Carbodiimidderivaten bei Verwendung analoger Versuchsbedingungen lieferten: 48% **50** (neben 5% **19**) mit *N,N'*-Dicyclohexyl-carbodiimid, 4% **50** (neben 30% **19**) mit *N,N'*-Diäthyl-carbodiimid und 0% **50** mit *N*-Isopropyl-carbodiimid auf polymerem Träger [6].

4.2. *Modifizierte Pfitzner-Moffatt-Oxydation an 4-Oxo-2,6-cis-piperidindicarbonsäure-dimethylester* (**19**). In verschlossenem Gefäss 183 mg (0,84 mmol) 4-Oxo-2,6-*cis*-piperidindicarbonsäure-dimethylester (**19**), 1,4 ml DMSO, 0,12 g (1,05 mmol) TFE, 1,65 ml Benzol und 0,51 g (2,47 mmol) *N,N'*-Dicyclohexyl-carbodiimid 49 Std. bei RT. stehen gelassen. Aufarbeitung wie im Versuch 4.1. gab 93 mg Rückstand, bestehend aus wenig Edukt **19** und wenig *N,N'*-Dicyclohexyl-harnstoff mit Hauptprodukt (ca. 40%) 4-Oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2,6-pyridindicarbonsäure-dimethylester (**50**).

Ohne *N,N'*-Dicyclohexyl-carbodiimid wurden nur 91% NMR.-reines Edukt **19** erhalten.

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] K. Hermann & A. S. Dreiding, *Helv.* 58, 1805 (1975).
- [2] E. S. Nikitskaya, V. S. Usovskaya, E. I. Levkoeva & M. V. Rubtsov, *Russ. Patent* Nr. 164017 vom 8. Oktober 1963.
- [3] E. A. Steck, L. T. Fletcher & R. P. Brundage, *J. org. Chemistry* 28, 2233 (1963); E. S. Nikitskaya, V. S. Usovskaya & M. V. Rubtsov, *Chim. Get. Soed.*, Sb. 1: Azotsoderzhashchie Geterotsikly 1967, 445; D. G. Hill & A. B. A. Jansen, *J. medicin. Chemistry* 12, 1101 (1969).
- [4] K. F. Turchin, E. S. Nikitskaya, Y. N. Sheinker & M. V. Rubtsov, *Chim. Get. Soed.* (engl. transl.) 5, 485 (1969).



- [5] *K. E. Pfitzner & J. G. Moffat*, J. Amer. chem. Soc. *87*, 5670 (1965).  
 [6] *N. M. Weinshenker & C.-M. Shen*, Tetrahedron Letters *1972*, 3281.  
 [7] *M. Fétyon & M. Golfrei*, C. r. hebd. séances Acad. Sci. *267c*, 900 (1968).  
 [8] *K. Onodera, S. Hirano & N. Kashimura*, J. Amer. chem. Soc. *87*, 4651 (1965).  
 [9] *J. D. Albright & L. Goldman*, J. Amer. chem. Soc. *89*, 2416 (1967).  
 [10] *J. R. Holm*, J. org. Chemistry *26*, 4814 (1961).  
 [11] *O. Mancera, G. Rosenkranz & F. Sondheimer*, J. chem. Soc. *1953*, 2189.  
 [12] *B. Emmerl & A. Herterich*, Ber. deutsch. chem. Ges. *45*, 661 (1912).  
 [13] *F. Straus*, Ber. deutsch. chem. Ges. *37*, 3293 (1904).  
 [14] *J. Attenburrow, J. Elks, D. F. Elliott, B. A. Hems, J. O. Harris & C. I. Brodrick*, J. chem. Soc. *1945*, 571.  
 [15] *H. Midorikawa*, Bull. chem. Soc. Japan *26*, 302 (1953).  
 [16] *G. Klotmann & H. Müller*, Deutsche Offenlegungsschrift 1955375 vom 7. Oktober 1971.  
 [17] *R. Roeske*, J. org. Chemistry *28*, 1251 (1963).  
 [18] *A. Haider, G. Cornuz & H. Wylér*, Helv. *58*, 1287 (1975).  
 [19] *A. Beyer, J. Kurtz & E. Katchalski*, J. Amer. chem. Soc. *76*, 5552 (1954).  
 [20] *S. B. Coan, B. Jaffe & D. Papa*, J. Amer. chem. Soc. *78*, 3701 (1956).  
 [21] *R. A. Barnes & H. M. Fales*, J. Amer. chem. Soc. *75*, 975 (1953).  
 [22] *G. Büchi, S. J. Gould & F. Näf*, J. Amer. chem. Soc. *93*, 2492 (1971).  
 [23] *H. Meyer*, Mh. Chem. *24*, 195 (1903).  
 [24] *J. Tafel*, Ber. deutsch. Chem. Ges. *33*, 2209 (1900).  
 [25] *L. F. Fieser & M. Fieser*, 'Reagents for Organic Synthesis', S. 11, Wiley & Sons, Inc. New York 1967.  
 [26] *U. E. Matter, C. Pascual, E. Pretsch, A. Pross, W. Simon & S. Sternhell*, Tetrahedron *25*, 691 (1969).  
 [27] *W. Reppé* und Mitarbeiter, Liebigs Ann. Chem. *596*, 1 (1955).  
 [28] *J. C. Sheehan & D.-P. H. Yang*, J. Amer. chem. Soc. *80*, 1154 (1958).

## 65. Asymmetric Olefins Hydroformylation. VI. Asymmetric Hydroformylation of Isomeric Butenes Using Platinum Catalysts

by **Giambattista Consiglio** and **Piero Pino**

Technisch-Chemisches Laboratorium der ETH  
 Universitätstr. 6, 8006 Zurich, Switzerland

(12. XII. 75)

*Summary.* The asymmetric hydroformylation of the straight chain butenes with the [(–)-DIOP]PtCl<sub>2</sub>-SnCl<sub>2</sub> catalytic system shows that asymmetric induction, contrary to the rhodium-(–)-DIOP catalytic system, takes place after the intermediate metal-alkyl-complex formation.

Recently the hydroformylation of 1-pentene using hydrido-trichlorostannato-carbonyl-bis(triphenylphosphine)-platinum(II) [HPt(SnCl<sub>3</sub>)(CO)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] has been described [1] and some experiments concerning the asymmetric hydroformylation of 2-methyl-1-butene using platinum(II) catalysts in the presence of SnCl<sub>2</sub> and of asymmetric ligands including (–)-2,2-dimethyl-4,5-bis(diphenylphosphinomethyl)-1,3-dioxolane [(–)-DIOP] have been carried out [2].

In the case of the rhodium catalysed asymmetric hydroformylation the investigation of the straight chain butenes as substrates yielded interesting information about the steps in which the asymmetric induction takes place and about the reaction