

# 1-Alkyl-3-phenyl-2,4-dioxopiperidine und Alkylierungsprodukte

Von

K. Hohenlohe-Oehringen und G. Zimmer

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie  
der Universität Innsbruck

(Eingegangen am 18. September 1963)

$\beta$ -Alkylaminopropionsäureäthylester (I) wurden mit Phenyl-essigsäurechlorid acyliert und die Säureamide II zu den 1-Alkyl-3-phenylpiperidindionen-(2,4) (III) cyclisiert. Alkylierungs- und N-Entalkylierungsstudien an den Verbindungen III bzw. VI werden beschrieben.

Kürzlich erhielten wir Kenntnis von einer Arbeit von *O. Martensson* und *E. Nilsson*<sup>1</sup>, in welcher unter anderem auch *Dieckmann*-Ringschlüsse von acylierten  $\beta$ -Alkylaminopropionsäureestern beschrieben sind. Dies veranlaßt uns, über schon einige Zeit zurückliegende eigene Arbeiten auf diesem und ähnlichen Gebieten zu berichten.

Ziel unserer Arbeiten war neben anderem die Synthese des 3-Äthyl-3-phenylpiperidindions-(2,4), einer Verbindung, die in sich Strukturelemente sowohl des bekannten Hypnoticums Phenyläthylbarbitursäure (Luminal®) wie auch des 3,3-Diäthylpiperidindions-(2,4) (Sedulon®) vereinigt und die deshalb schon ein lange gesuchtes Bindeglied in der Hypnoticareihe vorstellt. Vorweggenommen sei, daß sich die Synthese des 3,3-Diäthylpiperidions-(2,4)<sup>2</sup> auf die analoge 3-Phenylverbindung nicht übertragen läßt<sup>3</sup>.

Nach unserem Synthesepplan sollten phenacetylierte  $\beta$ -Alkylaminopropionsäureäthylester (II) durch *Dieckmann*-Ringschluß in 1-Alkyl-3-phenyl-2,4-dioxopiperidine (III) übergeführt werden, welche durch C-Alkylierung und N-Entalkylierung die gesuchten 3-Alkyl-3-phenyl-2,4-dioxopiperidine liefern sollten.

<sup>1</sup> *O. Martensson* und *E. Nilsson*, Acta Chem. Scand. **14**, 1129—1150 (1960); Chem. Abstr. **56**, 8533 (1962).

<sup>2</sup> *E. Preiswerk* und *O. Schnider*, U.S. Pat. 2090068 (1937), Chem. Abstr. **31**, 7196 (1937).

<sup>3</sup> *O. Schnider*, Festschrift *E. Borell* (Basel 1936), 198.

Der erste entscheidende Schritt in dieser Reaktionsfolge ist die Cyclisierung der N-Phenylacetyl- $\beta$ -alkylaminopropionsäureester (II) zu den 1-Alkyl-3-phenyl-2,4-dioxopiperidinen (III). Über analoge Cyclisierungen lag, als wir diese Arbeiten durchführten, unseres Wissens nur sehr spärliches Erfahrungsmaterial vor. Uns waren nur Fälle bekannt, bei denen die Methylengruppe für den *Dieckmann*-Ringschluß durch Acetyl<sup>4</sup> (Acetessigsäureamidtyp) oder durch Carbäthoxyl<sup>5</sup> (Malonesteramidtyp) stark aktiviert war. Es blieb abzuwarten, ob das relativ zu obigen Beispielen nur wenig aktivierte Methylen in unserem Phenyllessigsäureamidtyp einer *Dieckmann*-Kondensation überhaupt zugänglich ist oder ob unter den Reaktionsbedingungen nicht schon das einigermaßen labile  $\beta$ -Aminopropionsäureestersystem die leicht eintretende Rückspaltung in Amin und Acrylester erleidet.

Es wurden der N-Methyl- (I a), N-Benzyl- (I b) und der N- $\beta$ -Phenyläthyl- $\beta$ -aminopropionsäureäthylester (I c) hergestellt (Vers. 1) und diese in die Phenacetylamide (II a, b, c) (Vers. 2) übergeführt. Reaktion der Amide mit 2 Mol Na-Pulver in Benzol in Gegenwart katalyt. Mengen Alkohol lieferte nach 1 stdg. Rückflußkochen die entsprechenden 1-Alkyl-3-phenyl-2,4-dioxopiperidine (III a, b, c) (Vers. 3) als kristallisierte Verbindungen in Ausbeuten um etwa 20% d. Th. Die Ausbeuten an Cyclisierungsprodukten konnten wesentlich verbessert werden (44% bzw. 38% d. Th.), als der *Dieckmann*-Ringschluß statt in siedendem Benzol in Äther bei 0° oder auch bei 35° durchgeführt wurde, wie am Beispiel der N-Benzylverbindung (III b) und der Methylverbindung (III a) gezeigt wird (Vers. 4).

Für die letzte Stufe, die N-Entalkylierung, schienen die N-Benzylverbindung (III b) und evtl. das N-Methylanaloge (III a) geeignet. Es wurden deshalb diese beiden Verbindungen als Na-Salze in DMF-Benzol analog einer Arbeitsvorschrift von *Marshall* und *Cannon*<sup>6</sup> äthyliert. Chromatographische Aufarbeitung der Reaktionsprodukte aus dem Äthylierungsansatz des 1-Methyl-3-phenylpiperidindions-(2,4) (III a) (Vers. 5) lieferte sowohl C-Äthylierungsprodukt (IV a) wie Enoläther (V a) im Mengenverhältnis 1:10 (4 bzw. 42% an Reinprodukten).

Etwas günstiger war das Ergebnis der Äthylierung der N-Benzylverbindung (III b). Neben kristallisiertem Enoläther (V b) (41% d. Th.) wurden 31% C-Äthylverbindung isoliert, welche letztere auch nach chromatographischer Reinigung und Destillation nicht kristallisiert erhalten werden konnte (Vers. 6).

<sup>4</sup> R. N. Lacey, J. chem. Soc. [London] **1954**, 850.

<sup>5</sup> Sh. Sugawara und T. Fujii, Proc. Japan. Acad. **30**, 877 (1954); Chem. Abstr. **49**, 13994 (1955).

<sup>6</sup> F. J. Marshall und W. N. Cannon, J. org. Chem. **21**, 246 (1956).

Einen ganz anderen Verlauf nahm die Äthylierung von III b, als die aus der *Dieckmann*-Kondensation resultierenden Na-Salze (Vers. 4) direkt zur Alkylierung in Äther—*DMF* eingesetzt wurden. Neben Enoläther (V b) konnte als weiteres kristallisiert faßbares Reaktionsprodukt nur die triäthylierte Verbindung (VI) isoliert werden (Vers. 7).

Die strukturellen Zuordnungen zu den erhaltenen Alkylierungsprodukten IV, V und VI gründen sich auf Elementaranalysen, auf die Rücküberführbarkeit der Enoläther V in der Piperidindione III (Vers. 8) und auf die Infrarotspektren: Bei den C-Alkylierungsprodukten IV und VI traten 2 Carbonylbanden auf: eine Ketocarbonylbande bei  $5,80 \mu$  und eine Amid-I-Bande bei  $6,04 \mu$ . Die Enoläther V hatten im Bereich  $5,5$ — $6,5 \mu$  lediglich eine Amid-I-Bande bei  $6,12 \mu$  mit Schulter bei  $6,2 \mu$ , welche die Anwesenheit einer C=C-Gruppe anzeigt.

Das UV-Spektrum wurde, wie auch die Dünnschichtchromatographie, im wesentlichen nur zur Überprüfung der Reinheit (Isomerenfreiheit) im Falle der öligen C-Äthylverbindung IV b verwendet (Vers. 6).

Konnte schon die Stufe der Äthylierung vom präparativen Standpunkt aus nicht befriedigen, so lagen die vorläufigen Versuchsergebnisse der letzten Stufe, der N-Debenzylierung, die an der Verbindung VI als Modell durchgeführt wurden, noch ungünstiger. Gegenüber oxydativer Debenzylierung erwies sich VI als stabil, desgleichen im Versuch, die Benzylgruppe nach *Prey*<sup>7</sup> mit Pyridin—HCl zu entfernen (Vers. 9). Über reduktive Debenzylierung durch katalyt. Hydrogenolyse von Benzylamiden sind nur negative Resultate berichtet<sup>8</sup>. Einzig Na in flüss.  $\text{NH}_3$ <sup>9</sup> führte an VI b zur Entfernung der Benzylgruppe (Vers. 10). Jedoch wurde unter den Reaktionsbedingungen gleichzeitig auch die Ketocarbonylgruppe entfernt. Das in geringer Ausbeute isolierte Reaktionsprodukt, dessen Struktur nicht weiter untersucht wurde, zeigte auf die Formel VII stimmenden N-Wert und hatte ein mit VII vereinbares Infrarotspektrum (Amidcarbonyl bei  $6,05 \mu$  und NH bei  $2,90 \mu$ ).

Da es inzwischen gelungen war, die interessierende Verbindung, das 3-Äthyl-3-phenyl-piperidindion-(2,4), auf einem anderen Wege<sup>10</sup> darzustellen, wurden die Versuche auf diesem Gebiete abgebrochen.

Für das fördernde Interesse an dieser Arbeit sei Herrn Prof. Dr. *H. Bretschneider*, für sachliche Unterstützung der Firma Hoffmann-La Roche A.G. (Wien und Basel) auch an dieser Stelle gedankt.

<sup>7</sup> *D. Klamann* und *E. Schaffer*, Chem. Ber. **87**, 1294 (1954).

<sup>8</sup> *Y. Liwshütz*, J. Amer. chem. Soc. **76**, 3700 (1954); *L. Birkhofer*, Ber. dtsh. chem. Ges. **75**, 434 (1942).

<sup>9</sup> *V. du Vigneaud* und *O. K. Behrens*, J. Biol. Chem. **117**, 27—36 (1937); Chem. Abstr. **31**, 3046 (1937).

<sup>10</sup> a) *K. Hohenlohe-Oehringen*, Mh. Chem. **94**, 1133 (1963).

b) *O. Schnider*, Privatmitteilung.



zentration der Reaktionspartner, inverser Addition (Acrylester zu Amin) und kurzen Reaktionszeiten gearbeitet und der Ansatz schnell aufgearbeitet wird.

50 g auf  $-20^{\circ}$  gekühltes Methylamin wurden in 70 ml auf  $-20^{\circ}$  gekühltem absol. Äthanol gelöst, und zur mit Eiswasser gekühlten Lösung wurden unter heftigem Rühren innerhalb 10 Min. 54 g Acrylsäureäthylester zuge tropft, wobei die Temp. im Kolben auf  $10^{\circ}$  anstieg. Nach  $\frac{1}{2}$  Stde. bei  $20^{\circ}$  wurde das überschüssige Methylamin und der Alkohol bei 100 mm Hg abgezogen und der Rückstand im Wasserstrahlpumpenvakuum (10 mm) destilliert. Der  $\beta$ -Methylaminopropionsäureäthylester ging bei  $53-54^{\circ}/10$  mm als farblose Flüssigkeit über. Ausb. 51 g (70% d. Th.),  $n_D^{20} = 1,4198$ .

$\beta$ -Benzylaminopropionsäureäthylester<sup>13</sup>, Sdp.<sub>2</sub>  $132-134^{\circ}$ , und N- $\beta$ -Phenyl-äthyl- $\beta$ -aminopropionsäureäthylester<sup>14</sup>, Sdp.<sub>2</sub>  $145-147^{\circ}$ : durch 24stdg. Stehenlassen eines Gemisches von äquimolaren Mengen Base und Acrylsäureäthylester bei Raumtemp. und anschließende fraktionierte Destillation.

*Versuch 2: N-Phenylacetyl-N-alkyl- $\beta$ -aminopropionsäureäthylester (II a, b, c)*

1/10 Mol  $\beta$ -Alkylaminopropionsäureäthylester wurden mit 2/10 Mol Pyridin vermischt und unter Rühren und Kühlung mit Wasser allmählich mit 1/10 Mol Phenylelessigsäurechlorid versetzt. Nach beendeter Zugabe wurde 1 Stde. am Wasserbad erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde in eiskalte verd. HCl gegossen, mit Benzol extrahiert, die Benzolphase mit Wasser und Natriumbicarbonatlösung gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Rückstand der rohen Säureamide (II a, b, c)  $85-95\%$  d. Th.

*Versuch 3:*

*a) 1-Methyl-3-phenyl-2,4-dioxopiperidin (III a)*

Zu 19 g einer 33proz. Na-Suspension in 100 ml Benzol wurden 0,5 ml Äthanol und anschließend 34 g roher N-Phenacetyl-N-methyl- $\beta$ -aminopropionsäureäthylester in 150 ml Benzol getropft. Durch gelegentliche äußere Kühlung wurde die Reaktionstemperatur zwischen  $40$  und  $50^{\circ}$  gehalten. Nach beendeter Zugabe wurde  $\frac{1}{2}$  Stde. rückflußerhitzt. Nach dem Abkühlen wurden die Na-Salze abfiltriert, zuerst mit Benzol und dann mit Äther gewaschen. Der ätherfeuchte Filterkuchen wurde in kleinen Portionen unter heftigem Rühren in eine Mischung aus fein zerstoßenem Eis, 50 ml HCl und Chloroform eingetragen und der Rückstand der neutralgewaschenen und getrockneten Chloroformphase aus Äthanol-Äther zur Kristallisation gebracht. 6,48 g (24% d. Th.) farbloser Kristalle vom Schmp.  $136-137^{\circ}$ . Zur Analyse wurde aus Äthanol umkristallisiert, Schmp.  $137^{\circ}$ .

$C_{12}H_{13}NO_2$  (203,23). Ber. C 70,91, H 6,45, N 6,89.

Gef. C 70,67, H 6,28, N 6,85.

*b) 1-Benzyl-3-phenyl-2,4-dioxopiperidin (III b)*

Zu 14 g einer 33proz. Na-Suspension in 100 ml Benzol wurden 0,3 ml Äthanol in 20 ml Benzol gegeben, gefolgt von der tropfenweisen Zugabe von 33 g Amidoester (II b) in 200 ml Benzol. Zu Beginn der Zugabe wurde auf  $50^{\circ}$  erhitzt, um die Reaktion in Gang zu bringen. Nach beendeter Zu-

<sup>13</sup> G. Stork und S. M. McElvain, J. Amer. chem. Soc. **69**, 971 (1947).

<sup>14</sup> S. M. McElvain und I. R. Thayer, J. Amer. chem. Soc. **49**, 2862 (1926).

gabe wurde 45 Min. rückflußerhitzt. Aufarbeitung analog a) gab 5,2 g (18% d. Th.) an Dioxopiperidin (III b), Schmp. 139—141°.

Zur Analyse wurde aus Äthanol umkristallisiert (Schmp. 141°).

$C_{18}H_{17}NO_2$  (279,32). Ber. C 77,39, H 6,13, N 5,01.

Gef. C 77,34, H 6,28, N 5,02.

c) *1-Phenäthyl-3-phenyl-2,4-dioxopiperidin (III c)*

23 g Amidoester (II c), analog b) behandelt, gaben 3,3 g Dioxopiperidin (III c), Schmp. 133—135° (aus Äthanol). Zur Analyse wurde aus Äthanol umkristallisiert (Schmp. 135°).

$C_{19}H_{19}NO_2$  (293,35). Ber. C 77,79, H 6,53, N 4,77.

Gef. C 77,81, H 6,60, N 4,67.

Versuch 4:

a) *1-Benzyl-3-phenyl-2,4-dioxopiperidin (III b); Dieckmann-Ringschluß bei 0° in Äther*

20 g roher Amidoester (II b) in 75 ml Äther wurden innerhalb 30 Min. in die gerührte und mit Eiswasser gekühlte Suspension von 2,7 g Na in 150 ml Äther, zu welcher vorher 0,5 ml Äthanol gefügt wurden, eingetropf. Es wurde 3 Stdn. bei 0° und dann 2 Stdn. bei Raumtemp. gerührt. Das ausfallende Salzgemisch wurde abfiltriert, mit Äther gewaschen, in 100 ml Benzol aufgeschlämmt und unter kräftigem Turbinieren mit 10 ml Eisessig in 50 ml Wasser versetzt. Anschließend wurden 150 ml Chloroform zugegeben, die organische Phase abgetrennt, zuerst mit Wasser und dann mit Kaliumcarbonatlösung gewaschen. Der Rückstand der getrockneten Chloroformlösung wurde in wenig Äthanol gelöst und durch Zugabe von Äther zur Kristallisation gebracht. Nach dem Abkühlen auf 0° wurde filtriert und mit Äther gewaschen. Ausb. 7,6 g (44%), Schmp. 139—141°.

b) *1-Methyl-3-phenyl-2,4-dioxopiperidin (III a); Dieckmann-Ringschluß bei 35° in Äther*

23,4 g einer 50proz. NaH-Suspension wurden durch Aufschlämmen in etwas absol. Äther und Abdekantieren von Öl befreit und in 450 ml absol. Äther suspendiert. Nach Einstellen in ein 40° Wasserbad wurden unter Rühren ca. 10% der einzusetzenden 55,0 g N-Phenacetyl-N-methyl- $\beta$ -aminopropionsäureäthylester (II a) und 1 ml absol. Äthanol zugesetzt und der Beginn der Wasserstoffentwicklung als Zeichen für den Start der Reaktion abgewartet. Darauf wurde die Hauptmenge (II a) so rasch zugetropft, daß der schwach exotherme Umsatz den Äther auch nach Entfernung des Heizbades gerade siedend hielt. Nach Beendigung der Zugabe wurde noch 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die ausgefallenen Salze wurden abfiltriert, mit trockenem Äther gewaschen und noch ätherfeucht in einen Dreihalskolben übergeführt, mit 100 ml Benzol angeteigt und unter heftigem Turbinieren und Eiswasserkühlung durch rasche Zugabe von 30 ml Eisessig in 150 ml Wasser zersetzt. Nach 20 Min. Stehen schieden sich sowohl in der organischen als auch in der wäßrigen Phase Kristalle ab.

Durch Absaugen wurde der Großteil der wäßrigen Suspension abgetrennt; durch Filtration derselben konnten 1,2 g (2,7% d. Th.) klarer Kristalle mit Schmp. 160—165° gewonnen werden.

Zur Analyse wurden sie aus Benzol umkristallisiert, Schmp. 169—173° (III a) (polymorphe Form).

$C_{12}H_{13}NO_2$  (203,23). Ber. C 70,91, H 6,45, N 6,89.

Gef. C 71,07, H 6,44, N 6,89.

Die benzolische Phase wurde ebenfalls filtriert und so 15,5 g (35% d. Th.) einer farblosen kristallinen Substanz mit Schmp. 133—136° (III a) gewonnen, deren Identität mit der aus Vers. 3a gewonnenen durch Mischschmelzpunkt (Schmp. 133—136°) bewiesen wurde.

Da es möglich war, aus einer Chloroformlösung der Kristalle (Schmp. 169 bis 173°) solche mit Schmp. 136—137° zu züchten und die IR-Spektren (in Chloroform-Lösung<sup>15</sup>) der beiden Substrate kongruent sind, ist erwiesen, daß hier zwei polymorphe Kristallarten ein und derselben Verbindung vorliegen.

*Versuch 5: 1-Methyl-3-äthyl-3-phenyl-2,4-dioxopiperidin (Va), 1-Methyl-3-phenyl-4-äthoxy-1,2,5,6-tetrahydropyridon-(2) (Va)*

3,7 g NaH (50% in Öl) wurden durch Aufschlännen in absol. Benzol und Abdkantieren des Lösungsmittels von Öl befreit und mit 25 ml absol. Benzol und absol. DMF überschichtet.

Zu dieser Suspension wurde unter Rühren bei 5—10° eine Lösung von 15,4 g 1-Methyl-3-phenyl-2,4-dioxopiperidin (III a) in 75 ml DMF getropft, wobei leichtes Schäumen auftrat. Nach Beendigung der Zugabe wurde noch 20 Min. gerührt und dann 11,7 g Äthyljodid langsam zugefügt. Nach 18stdgm. Stehen bei Raumtemp. wurde das fast neutral gewordene Reaktionsgemisch in 500 ml Wasser eingerührt, nach Zugabe von alkohol-hältigem Benzol im Scheidetrichter getrennt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach Entfernung der Lösungsmittel im Vakuum hinterblieben 15,6 g eines gelblichen Öles, das in Benzol gelöst über 20 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (nach Brockmann, neutral, Stufe I) filtriert wurde. Das eingeeengte farblose Filtrat, mit etwas Äther versetzt, blieb dann 24 Stdn. bei —20° stehen. Die durch Verreiben der dann gebildeten Kristalle zur Kristallisation gebrachte Masse zeigte den unscharfen Schmp. von 47—68°. Durch fraktionierte Kristallisation aus Äther—Petroläther konnten schließlich 7,4 g (42% d. Th.) farbloser Kristalle (Schmp. 65—71°) und 0,7 g (4% d. Th.) farbloser Kristalle (Schmp. 79—83°), neben ca. 5 g Gemisch, gewonnen werden.

Zur Analyse wurde jeweils 2mal aus Äther—Petroläther umkristallisiert.

*1-Methyl-3-äthyl-3-phenyl-2,4-dioxopiperidin (IVa):* Schmp. 82—84°.

C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> (231,39). Ber. C 72,66, H 7,41, N 6,05, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O 0.

Gef. C 72,48, H 7,50, N 6,10, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O 0,45 (max.).

IR-Spektrum: Ketocarbonylbande: 5,80 μ; Amid-I-Bande: 6,04 μ.

UV-Spektrum: λ<sub>max</sub> 265 mμ (ε = 434); λ<sub>max</sub> 259 mμ (ε = 482).

*1-Methyl-3-phenyl-4-äthoxy-1,2,5,6-tetrahydropyridon-(2) (IVa):* Schmp. 72—73°.

C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> (231,39). Ber. C 72,66, H 7,41, N 6,05, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O 19,42.

Gef. C 72,57, H 7,34, N 6,07, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O 19,42.

IR-Spektrum: Amid-I-Bande 6,12 μ mit Schulter für C=C-Bande bei 6,20 μ.

UV-Spektrum: λ Schulter = 265 mμ (ε = 6530)<sup>16</sup>.

<sup>15</sup> Alle folgenden IR-Aufnahmen sind in Chloroformlösung mit Perkin-Elmer 137 ausgeführt.

<sup>16</sup> Alle UV-Aufnahmen sind in Alkohol ferm. mit Beckman DU ausgeführt.

*Versuch 6: 1-Benzyl-3-äthyl-3-phenyl-2,4-dioxopiperidin (IV b), 1-Benzyl-3-phenyl-4-äthoxy-1,2,5,6-tetrahydropyridon-(2) (V b)*

26 g 1-Benzyl-3-phenyl-2,4-dioxopiperidin (III b), analog Vers. 5 äthylisiert, liefern 28 g eines gelben Öles als Rohprodukt, aus dem nach Versetzen mit etwas Äther 11,8 g (41% d. Th.) 1-Benzyl-3-phenyl-4-äthoxy-1,2,5,6-tetrahydropyridon-(2) (V b) mit Schmp. 112—114° kristallisierten. Sie wurden abfiltriert und zur Analyse aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 115° (V b).

$C_{20}H_{21}NO_2$  (307,38). Ber. C 78,14, H 6,89.

Gef. C 78,03, H 6,94.

Die Strukturzuordnung erfolgte erstens auf Grund des UV-Spektrums  $\lambda_{\max} = 264 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 10,140$ ),  $\lambda_{\max} = 228 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 18100$ ) und des IR-Spektrums, in welchem die Ketocarbylbande bei  $5,85 \mu$  fehlte, die Amid-I-Bande bei  $6,12 \mu$  jedoch eine Schulter bei  $6,2 \mu$  für die C=C-Bindung zeigte; zweitens auf Grund der Tatsache, daß das vorliegende Produkt durch saure Hydrolyse nahezu quantitativ in das Ausgangsmaterial 1-Benzyl-3-phenyl-2,4-dioxopiperidin (III b) übergeführt werden konnte (siehe Vers. 8). Das im Vak. von Äther befreite Filtrat wurde über 630 g  $Al_2O_3$  (nach Brockmann, neutral, Stufe I) chromatographiert, wobei als Lösungsmittel zuerst Petroläther (Sdp. 40—60°)—Benzol 50 : 50, dann Benzol + 1% Alkohol verwendet wurde. Isoliert wurden so als 1. Fraktion (A) 8,7 g (31% d. Th.) eines farblosen, im Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel G Merck, Chloroform + 1% Alkohol; Entwickler:  $H_2SO_4$  konz. + 5%  $KMnO_4$ ) mit  $R_F = 0,35 \pm 0,02$  einheitlichen Produktes und als 2. Fraktion (B) 3,9 g eines leicht gelblichen Öles, aus dem sich nach einigen Stdn. 0,65 g Kristalle des O-Alkylderivats (V b), Schmp. 113—116°, ausschieden. Zur Analyse wurde eine Probe der Hauptfraktion (A) im Kugelrohr destilliert (Sdp.<sub>0,01</sub>, Luftbad 175°). Das gewonnene farblose Öl zeigte den Brechungsindex  $n_D^{20} = 1,5745$  und im IR-Spektrum sowohl die Ketocarbylbande bei  $5,80 \mu$  als auch die Amid-I-Bande bei  $6,04 \mu$  ohne Schulter.

$C_{20}H_{21}NO_2$  (307,40) (IV b) Ber. C 78,14, H 6,89, N 4,56,  $C_2H_5O$  0.

Gef. C 78,22, H 7,07, N 4,42,  $C_2H_5O$  0.

Das UV-Spektrum bewies die Reinheit (Isomerenfreiheit) des öligen Produktes (IV b), da die gemessenen Molaren Extinktionskoeffizienten bei  $\lambda_{\max} = 265 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 481$ ) und  $\lambda_{\max} = 259 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 606$ ) mit denen der kristallisierten C-Äthylverbindung (VI b) (Vers. 7) gut übereinstimmten.

*Versuch 7: 1-Benzyl-3-phenyl-3,5,5-triäthyl-2,4-dioxopiperidin (VI b)*

Das aus 94,5 g N-Benzyl-N-phenacyl- $\beta$ -aminopropionsäureäthylester (II b) analog Vers. 4 b erhaltene Salzgemisch wurde mit trockenem Äther gewaschen, noch ätherfeucht in einen Dreihalskolben übergeführt und mit einem Gemisch von 125 g Äthyljodid in 100 ml absol. Äther übergossen. Durch Einrühren von 10 ml *DMF* wurde die Äthylierung in Gang gesetzt. Nach 30 Min. war der anfangs recht stürmische Umsatz ruhiger geworden. Durch dosierte Zugabe von weiteren 300 ml *DMF* konnte die Ätherlösung gerade siedend gehalten, d. h. die Äthylierung kontrolliert weitergeführt werden. Nach 2täg. Stehen bei Raumtemp. wurde der neutral gewordene Ansatz mit Äther—Benzol-Gemisch versetzt und das ausgefallene NaJ abfiltriert. Aus dem Filtrat wurde durch mehrmaliges Schütteln mit Wasser das *DMF* entfernt und nach Trocknen die Lösungsmittel im Vak. abdestilliert. Aus dem mit etwas Äther versetzten dunklen öligen Rückstand schied sich nach einigem Stehen

5,8 g (6,5% d. Th.) des 1-Benzyl-3-phenyl-4-äthoxy-1,2,5,6-tetrahydropyridons-(2) (V b) ab. Aus der als Filtrat der O-Äthylverbindung verbleibenden braunen Lösung wurde der Äther im Vak. entfernt und das zurückbleibende Öl in absol. Benzollösung über 600 g und 300 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (nach Brockmann, neutral, Stufe I) filtriert. Das Eluat lieferte nach Entfernung des Lösungsmittels 45 g farbloses Öl. 36 g davon wurden über 700 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (nach Brockmann, neutral, Stufe I) chromatographiert (Lösungsmittel Petroläther, Sdp. 40—60°, dann Petroläther—Benzol 1:1). Von den so erhaltenen vier Fraktionen zeigte nur die erste, 13,1 g eines farblosen Öles, im IR-Spektrum (in  $\text{CHCl}_3$ -Lösung) eine scharfe Ketocarbonyl-(5,85  $\mu$ ) und Amid-I-Bande (6,07  $\mu$ ).

Diese 13,1 g Öl wurden erneut über 400 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$  in der vorhin verwendeten Technik chromatographiert.

Nach einer esterhaltigen Vorfraction konnten 5,4 g (7,6% d. Th.) eines zähen Öles gewonnen werden (Sdp.<sub>0,01</sub> 165° Luftbad,  $n_D^{20} = 1,5470$ ), das sich in Kristalle (Schmp. 60—63°) verwandeln ließ.

Zur Analyse wurde aus Petroläther umkristallisiert. Schmp.: 61—63° (VI b).

$\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_2$  (363,50). Ber. C 79,30, H 8,04, N 3,86.

Gef. C 79,12, H 8,15, N 3,94.

IR-Spektrum: Ketocarbonylbande: 5,85  $\mu$  Amid-I-Bande: 6,04  $\mu$ .

UV-Spektrum:  $\lambda_{\text{max}} = 265 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 469$ );  $\lambda_{\text{max}} = 259 \text{ m}\mu$  ( $\epsilon = 610$ ).

#### Versuch 8: Saure Hydrolyse des Enoläthers (V b) zu III b

17,6 g der O-Äthylverbindung V b wurden in 100 ml Alkohol gelöst, 30 ml 2 n HCl zugesetzt und die Mischung 1 Stde. auf 70° gehalten. Nach Entfernung des Alkohols im Vak., Extraktion mit Benzol, Trocknen und Versetzen der eingeeengten Benzollösung mit Äther konnten 12,4 g (78% d. Th.) an farblosen Kristallen, Schmp. 138—140°, gewonnen werden. Der Mischschmelzpunkt 138—140° bewies die Identität dieser Substanz mit 1-Benzyl-3-phenyl-2,4-dioxopiperidin (III b) aus Vers. 4 a.

#### Versuch 9: Debenzylierungsversuch mit Pyridinhydrochlorid an 1-Benzyl-3-phenyl-3,5,5-triäthyl-2,4-dioxopiperidin (VI b)

0,3 g Piperidindion (VI b) und 0,7 g trockenes Pyridinhydrochlorid wurden (unter Feuchtigkeitsausschluß) 6 Stdn. auf 190—200° erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde der Ansatz zwischen alkohol-hältigem Benzol und Wasser verteilt, die organische Phase isoliert, getrocknet und im Vak. von Lösungsmitteln befreit. Aus dem zurückgebliebenen braunen Öl konnten aus Petroläther 0,161 g (54%) des Ausgangsmaterials (VI b), Schmp. 57—61°, gewonnen werden.

#### Versuch 10: Debenzylierungsversuch mit Natrium in flüssigem Ammoniak an 1-Benzyl-3-phenyl-3,5,5-triäthyl-2,4-dioxopiperidin (VI b)

In die Lösung von 0,3 g Piperidindion (VI b) in 20 ml absol. Äther wurden 60 ml flüssiges  $\text{NH}_3$  gegossen und unter Rühren 0,37 g Natrium portionsweise eingeworfen, so daß schließlich eine blaue Lösung entstand. Überschüssiges Natrium wurde durch Zugabe von 0,88 g  $\text{NH}_4\text{Cl}$  zerstört und dann das Ammoniak und der Äther vertrieben. Der Rückstand wurde schließlich zwischen Wasser und alkohol-hältigem Benzol verteilt, die organische Phase isoliert, getrocknet und im Vak. von Lösungsmitteln befreit. Rückstand 0,225 g eines farblosen zähen Öles, dessen Infrarotaufnahmen neben einer Ketocarbonyl-(5,85  $\mu$ ) und einer Amid-I-Bande (6,03  $\mu$ ) eine N—H-Bande bei 2,90  $\mu$ .

zeigte. Das Öl wurde über 10 g  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (nach Brockmann, neutral, Stufe I) mit Benzol, später Benzol + 1% Alkohol chromatographiert. Als erste Fraktion konnten 0,160 g (62% d. Th.) eines zähen farblosen Öles erhalten werden, welches sich nach kurzer Zeit in eine Kristallmasse mit Schmp. 158—174° verwandelte. Zur Analyse wurde aus Äther umkristallisiert, Schmp. 176—180°.

$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}$  (259,40). Ber. N 5,40. Gef. N 5,39.

Die Analyse und das IR-Spektrum mit einer N—H-Bande bei 2,90  $\mu$  und einer Amid-I-Bande bei 6,05  $\mu$ , ohne Anzeichen einer O—H- oder Keto-Funktion, lassen die Formel 3-Phenyl-3,5,5-triäthylpiperidon-(2) (VII) möglich erscheinen.

Alle Schmelzpunkte wurden am Kofler-Block bestimmt. Die Mikroelementaranalysen führte Herr Dr. Josef Zak, Mikroanalytisches Laboratorium, Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien, aus.