

Piperidinanalogue aus der Fusarinsäurereihe

Kurze Mitteilung

Von

Gürol Büyüç*

Laboratorium für Organische Chemie, ETH Zürich, Schweiz

Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 17. September 1976)

Piperidin Analogues of Fusaric Acid

The Synthesis of 5-butyl-piperidine-2-carboxylic acid derivatives starting from compounds of the fusaric acid series is described.

In jüngster Zeit sind von amerikanischen¹⁻³, russischen⁴ und japanischen⁵⁻⁷ Autoren Arbeiten über mit der Fusarinsäure verwandte Stoffe erschienen. Es zeigte sich, daß diese Verbindungen Effekte auf den Dopamin-Metabolismus ausübten. So wurde u. a. eine anti-hypertensive Wirkung festgestellt.

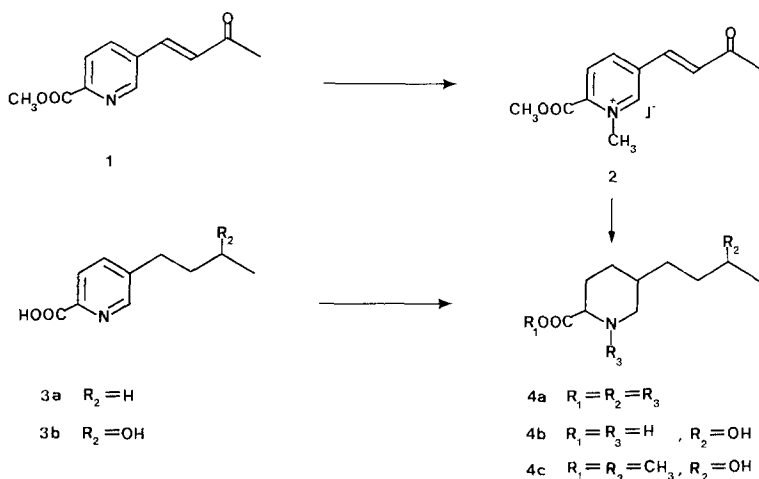
Ähnliche Wirkungen wurden auch bei Piperidinanalogen beobachtet, was uns veranlaßte, im Zusammenhang mit unseren Arbeiten in der Fusarinsäurereihe die entsprechenden Piperidinderivate herzustellen.

Als Ausgangsmaterialien wählten wir 1,2'-Dehydro-fusarinonsäuremethylester⁸ (**1**), Fusarinsäure⁹ (**3 a**) bzw. Fusarinolsäure⁸ (**3 b**). **1** wurde durch Umsetzung mit Methyljodid in das entsprechende quartäre Ammoniumsalz **2** übergeführt, das zum N-Methyl-5-(3'-hydroxybutyl)-piperidin-2-carbonsäuremethylester (**4 c**) hydriert wurde. Aus den Pyridincarbonsäuren **3 a** und **3 b** wurden die entsprechenden Piperidin-carbonsäuren **4 a** und **4 b** gleichermaßen hergestellt.

Es war zu erwarten, daß bei diesen Hydrierungen je zwei stereoisomere Produkte entstehen würden (*cis*- und *trans*-Formen). Wir isolierten jedoch stets nur ein Produkt. Um die Konfiguration mindestens eines der Hydrierungsprodukte festzustellen, untersuchten wir **4 a** ¹H-NMR-spektroskopisch.

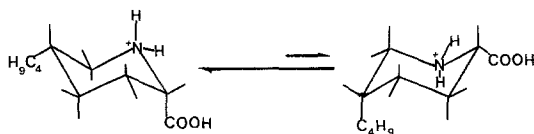
* Meinem verehrten Lehrer Herrn Prof. Dr. O. Hromatka zu seinem 70. Geburtstag gewidmet.

Um Linienverbreitungen durch Kopplung mit den NH_2 -Protonen zu eliminieren, verwendeten wir Trifluoressigsäure als Lösungsmittel. Die drei Protonen in α -Stellung zum Stickstoff waren bei 3,2; 3,5 und 4,5 ppm leicht erkennbar (Abb. 1).



Die folgenden Kopplungskonstanten wurden erhalten: $\text{H}-\text{C}$ (2) bei $\delta = 4,5$ ppm ($J = 4,5$ Hz; 4,5 Hz), $\text{H}_{\text{äq}}-\text{C}$ (6) bei $\delta = 3,5$ ppm ($J = 12$ Hz; 3 Hz) und $\text{H}_{\text{ax}}-\text{C}$ (6) bei $\delta = 3,2$ ppm ($J = 12$ Hz; 12 Hz). Die kleine Kopplungskonstante von $\text{H}-\text{C}$ (2) zeigte die äquatoriale Lage an, entsprechend steht die Carboxylgruppe axial. $\text{H}_{\text{ax}}-\text{C}$ (6) zeigt zwei große (geminal und vicinal axial-axial) Kopplungskonstanten, $\text{H}_{\text{äq}}-\text{C}$ (6) eine große (geminal) und eine kleine (vicinal äquatorial-axial) Kopplungskonstante.

Also liegt **4 a** in der folgenden Konfiguration und (in Trifluoressigsäure) Konformation vor:



D. h. die Carboxylgruppe am C (2) und die Butylgruppe am C (5) stehen *cis* zueinander.

Dieses Ergebnis ist insofern bemerkenswert, als bei ähnlichen Hydrierungen in der Regel die 1,4-*trans*-Konfiguration überwiegt^{10,11}.

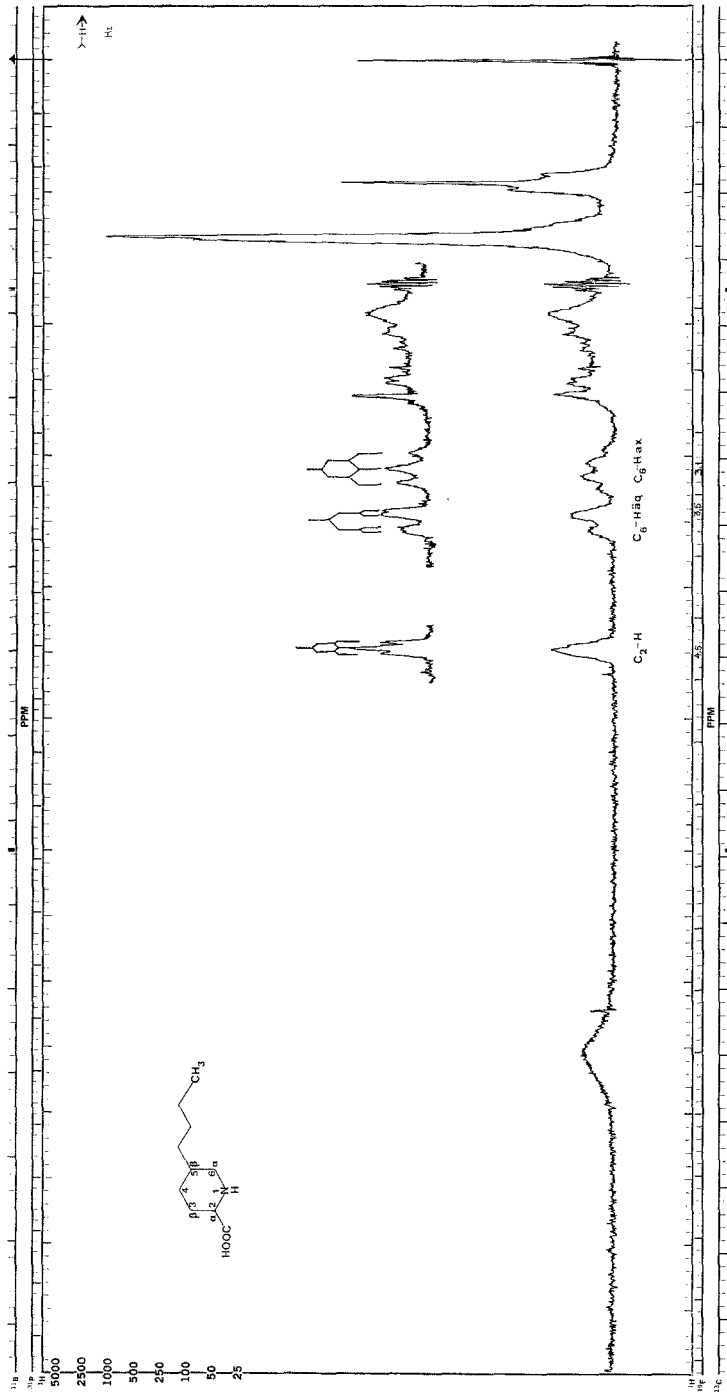


Abb. 1. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **4 a**

Ich danke Herrn Dr. *E. Pretsch* (Eidgenöss. Techn. Hochschule, Zürich) für die Diskussion der NMR-Spektren, Herrn Prof. Dr. *E. Hardegger* für sein Interesse und dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

5-Butyl-piperidin-2-carbonsäure (4 a)

885 mg (5 mMol) **3 a** wurden in 10 ml Methanol und 2 ml konz. HCl gelöst und mit 100 mg PtO₂ bei Raumtemp. und Normaldruck bis zur Volumenkonstanz hydriert. Das *Hydrochlorid* wurde aus der Lösung nach Eindampfen und Umkristallisieren aus Benzol in farblosen Nadeln, Schmp. 168—170°, erhalten; Ausb. 0,677 mg (61%).

C₁₀H₁₉NO₂ · HCl. Ber. C 54,17, H 9,09, N 6,31.
Gef. C 54,15, H 9,04, N 6,30.

Freie Base. Das Hydrochlorid wurde in Wasser aufgenommen und mit K₂CO₃ neutralisiert. Nach Abfiltrieren des Äthers, Entfernung des Lösungsmittels und Kugelrohrdestillation bei 85—90°/0,1 Torr wurde ein Öl erhalten, das über Nacht kristallisierte. Aus Äthanol farblose Kristalle, Schmp. 260° (Zers.).

C₁₀H₁₉NO₂. Ber. C 64,84, H 10,34, N 7,56.
Gef. C 64,01, H 10,33, N 7,41.

5-(3'-Hydroxybutyl)-piperidin-2-carbonsäure (4 b)

975 mg (5 mMol) **3 b** wurden in 10 ml Methanol und 2 ml konz. HCl über 100 mg PtO₂ bei Raumtemp. und Normaldruck bis zur Volumenkonstanz hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde eingedampft, in Wasser aufgenommen, mit K₂CO₃ neutralisiert, mit Äther extrahiert, der Äther verdampft (985 mg Öl). Chromatographiert an 80 g Kieselgel mit Aceton/Methanol (2:3) gab 518 mg (51%) Öl, das über Nacht kristallisierte. Aus Äthanol farblose Kristalle, Schmp. 248—252° (Zers.). *R_f* = 0,20 (Aceton/Methanol 2:3).

C₁₀H₁₉NO₃. Ber. C 59,68, H 9,52, N 6,69.
Gef. C 59,38, H 9,37, N 6,87.

N-Methyl-5-(3'-hydroxybutyl)-piperidin-2-carbonsäuremethylester (4 c)

1,73 g (5 mMol) **2** in 50 ml absol. Methanol wurden an 100 mg PtO₂ bei Raumtemp. und Normaldruck hydriert und wie oben aufgearbeitet. Die freie Base wurde im Kugelrohr destilliert (95—100°/0,07 Torr). 495 mg (43%) farbloses Öl.

C₁₂H₂₃NO₃. Ber. C 63,00, H 10,14, N 6,11.
Gef. C 63,03, H 10,31, N 6,08.

N-Methyl-2-methoxycarbonyl-5-(3'-oxo-1'-butenyl)-pyridiniumjodid (2)

2,05 g (0,01 Mol) **1** und 10 ml CH₃J wurden in 20 ml Methanol 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Verdampfen des Lösungsmittels blieben

3,40 g (98%) Öl, das über Nacht kristallisierte. Aus Äthanol/Äther hellgelbe Kristalle, Schmp. 130° (Zers.).

$C_{12}H_{14}N_2O_3$. Ber. C 41,51, H 4,06, N 4,03.
Gef. C 41,33, H 4,10, N 4,16.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung unter der Leitung von *W. Manser* ausgeführt. Das NMR-Spektrum wurde in Trifluoressigsäure auf einem Varian HA-100 Gerät aufgenommen.

Literatur

- ¹ *R. Kuczenski* und *D. S. Segal*, *Europ. J. Pharmacol.* **30**, 244 (1975).
- ² *R. L. Borison*, *A. D. Mosnaim* und *H. C. Sabelli*, *Life Sci.* **17**, 1331 (1975).
- ³ *C. A. Korduba*, *J. Veals* und *S. Symchowicz*, *J. Pharmacol. Exper. Ther.* **190**, 459 (1974).
- ⁴ *P. B. Terentev*, *L. V. Modyanova*, *A. N. Kost* und *T. N. Nazarova*, *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **12**, 1666 (1973).
- ⁵ *J. T. Matsumoto*, *Chem. Abstr.* **81**, 135 966 n (1974).
- ⁶ *T. Nagatsu*, *T. Kato*, *H. Kuzuya*, *H. Umezawa* und *T. Takeuchi*, *Chem. Abstr.* **81**, 163 476 w (1974).
- ⁷ *H. Umezawa*, *T. Takeuchi*, *K. Miyano*, *T. Koshigoe* und *H. Hamano*, *J. Antibiot.* **26**, 189 (1973).
- ⁸ *G. Büyük* und *E. Hardegger*, *Helv. chim. Acta* **58**, 682 (1975).
- ⁹ *K. Steiner*, *U. Graf* und *E. Hardegger*, *Helv. chim. Acta* **46**, 690 (1963).
- ¹⁰ *Y. Fujita*, *F. Irreverre* und *B. Witkop*, *J. Amer. Chem. Soc.* **86**, 1844 (1964).
- ¹¹ *E. S. Nikitskaya*, *E. I. Levkoeva*, *T. F. Vlasova*, *N. Yu* und *L. N. Yak-hontov*, *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **10**, 1374 (1973).

Korrespondenz und Sonderdrucke:

Dr. G. Büyük
Laboratorium für Organische Chemie
ETH Zürich
Universitätsstraße 6-8
CH-8092 Zürich
Schweiz