

UNTERSUCHUNGEN ZUR OPTISCHEN ROTATIONS- DISPERSION UND ZUM CIRCULARDICHROISMUS—IX¹

ZUR ABSOLUTEN KONFIGURATION EINIGER PIPERIDIN- VERBINDUNGEN. BEITRÄGE α -STÄNDIGER ÄQUATORIALER UND AXIALER METHYLGRUPPEN ZUM COTTON-EFFEKT VON N-CHLOR-PIPERIDINEN

H. RIPPERGER* und H. PRACEJUS†

Received in Germany 21 March 1967; accepted for publication 11 April 1967)

Abstract—The absolute configuration of (–)-ethyl 2,2-dimethyl-4-piperidylacetate and (–)-ethyl *cis*-2,2,6-trimethyl-4-piperidyl acetate has been established by CD measurement of their N-chloro derivatives to be *S* (I) and 4*R*:6*S* (III), respectively. Assuming a chair conformation of the N-chloro derivative of (+)-ethyl *trans*-2,2,6-trimethyl-4-piperidylacetate its configuration was tentatively assigned to be 4*S*:6*S* (VI). The rotatory contributions of equatorial as well as axial methyl groups in α -position of the piperidine ring possessing a chair conformation are given.

IN DEN zurückliegenden Jahren synthetisierte der eine von uns eine Reihe von optisch aktiven Chinclidin-Derivaten aus optisch aktiven kernmethylierten Piperidyl-(4)-essigsäuren^{2–5} und prüfte sie auf gewisse stereospezifisch-katalytische Eigenschaften.^{3, 5, 6} Für das Verständnis solcher Wirkungen ist die Kenntnis der absoluten Konfiguration der erwähnten Verbindungen entscheidend wichtig.

Im folgenden wird an Hand von Untersuchungen des Circulardichroismus (CD) gezeigt, dass dem (–)-2,2-Dimethyl-piperidyl-(4)-essigsäure-äthylester^{2, 3} eine (4*S*)-(I) und dem (–)-*cis*-2,2,6-Trimethyl-piperidyl-(4)-essigsäure-äthylester^{3, 4} eine (4*R*:6*S*)-Konfiguration (III) zukommt.

Als besonders geeignete Derivate für CD-Messungen an sekundären Aminen hatten sich in früheren Untersuchungen⁷ die N-Chloramine erwiesen, die durch eine optisch aktive Absorptionsbande bei etwa 270 nm charakterisiert sind. Diese Derivate wurden auch im vorliegenden Falle für die optischen Messungen verwendet. Für Piperidine mit Sesselkonformation des Rings sollte man ähnlich wie bei Cyclohexanonen⁸ Additivität der Beiträge der Ringsubstituenten zum Cotton-Effekt erwarten. C-4 und das Methylenkohlenstoffatom des Estersubstituenten liegen bei II und IV (gleichfalls bei VII, vgl. unten) in der Symmetrieebene des Chloraminchromophors, sollten also keinen Einfluss auf dessen optische Aktivität ausüben. Der Beitrag weiterer Atome der Esterseitenkette kann vernachlässigt werden, da ihre Entfernung vom Chromophor bereits gross ist und zusätzlich mit mehreren Konformationen der Seitenkette gerechnet werden muss. ‡

Die C-Atome 2 und 6 liegen ebenso wie C-3 und C-5 jeweils symmetrisch zur

* Institut für Kulturpflanzenforschung Gatersleben der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin, DDR.

† Institut für organische Katalyseforschung Rostock der Deutschen Akademie der Wissenschaften zu Berlin, DDR.

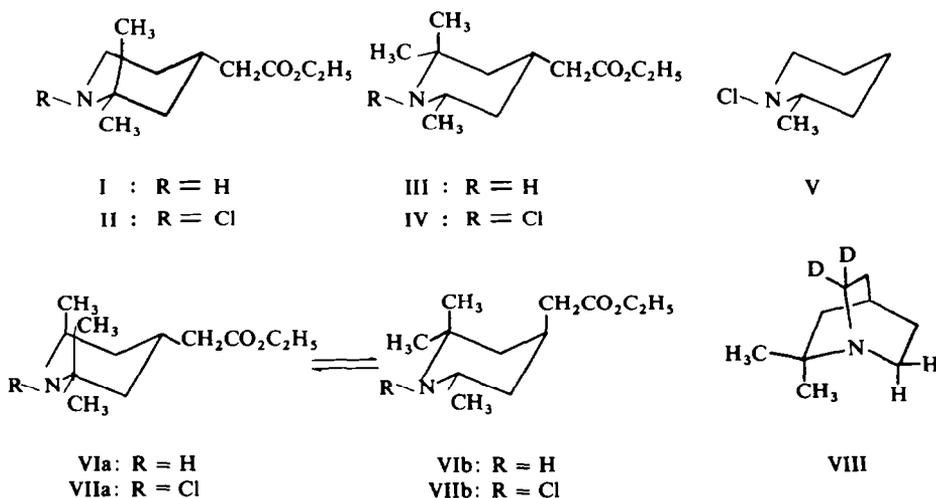
‡ Bereits eine β -ständige äquatoriale Methylgruppe hat nur noch geringe Wirkung auf den Cotton-Effekt. So wurde für R-N-Chlor-3-methyl-piperidin ein CD von $\Delta\epsilon_{\text{max}} = +0.09$ gemessen.⁹

Symmetrieebene, so dass angenommen werden darf, dass sich ihre Beiträge zum Chloramin-Cotton-Effekt gegenseitig aufheben. Bei Kenntnis des Einflusses α -ständiger Methylgruppen kann demzufolge aus den Circular dichroismen von II und IV die absolute Konfiguration dieser Verbindungen abgeleitet werden. Den Beitrag äquatorialer Methylgruppen erhält man näherungsweise aus dem CD von S-N-Chlor-2-methyl-piperidin,¹⁰ für welches die Konformation V angenommen wird: $\Delta(\Delta\epsilon) = +0.33$ (vgl. Tabelle und Abb.). Der Absolutwert des Beitrages einer α -ständigen axialen Methylgruppe ergibt sich zu $|0.17|$ aus dem CD von IV, bei welchem sich die Wirkungen der äquatorialen Methylgruppen aus Symmetriegründen gegenseitig aufheben. Das Vorzeichen des Beitrags der axialen Methylgruppe war allerdings

TABELLE I. CIRCULARDICHROISMUS VON N-CHLOR-PIPERIDINEN (IN DIOXAN)

	λ_{\max} (nm)	$\Delta\epsilon_{\max}$
S-N-Chlor-2-methyl-piperidin (V)	265	+0.33
S-N-Chlor-2,2-dimethyl-piperidyl-(4)-essigsäure-äthylester (II)	272	+0.61
(4R:6S)-N-Chlor-cis-2,2,6-trimethyl-piperidyl-(4)-essigsäure-äthylester (IV)	282	-0.17
(4S:6S)-N-Chlor-trans-2,2,6-trimethyl-piperidyl-(4)-essigsäure-äthylester (VII)	279	+0.44

wegen fehlender Kenntnis der absoluten Konfiguration von III und IV zunächst noch unbekannt. Man kann jedoch voraussagen, dass der Cotton-Effekt von (4S)-II nach dem Additivitätsprinzip entweder $\Delta\epsilon = +0.33 + 0.17 = +0.50$ oder aber $\Delta\epsilon = +0.33 - 0.17 = +0.16$ betragen und damit in jedem Falle positiv sein sollte. Für den Antipoden hätte man die entsprechenden negativen Werte zu erwarten. Tatsächlich findet man einen $\Delta\epsilon$ -Wert von +0.61, welcher nur mit der S-Konfiguration von I und II in Einklang steht. Darüber hinaus muss der Beitrag der axialen Methylgruppe in II positiv sein, und es ist ein $\Delta(\Delta\epsilon)$ von +0.17 (aus IV) bzw. +0.28 (aus II) in Rechnung zu setzen (vgl. Abb.). Der negative Cotton-Effekt von N-Chlor-(–)-cis-2,2,6-trimethyl-piperidyl-(4)-essigsäure-äthylester ist dann nur mit der enantiomeren Anordnung der axialen Methylgruppe, d.h. mit der (4R:6S)-Konfiguration IV zu erklären.



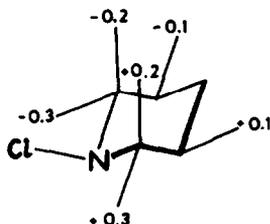


ABB. Beiträge von Methylgruppen zum Cotton-Effekt von N-Chlor-piperidinen (in Sesselkonformation) bei ~ 270 nm ($\Delta(\Delta\epsilon)$, abgerundet).

Für die möglichen Sesselkonformationen VIIa und VIIb des N-Chlor-(+)-*trans*-2,2,6-trimethyl-piperidyl-(4)-essigsäure-äthylesters lassen sich die Cotton-Effekte analog abschätzen. Aus dem dominierenden Einfluss des äquatorialen CH_3 an C-2 ergibt sich für VIIa $\Delta\epsilon_{\text{ber.}} = +0.33$, aus dem Einfluss des axialen CH_3 für VIIb hingegen $\Delta\epsilon_{\text{ber.}} = -0.17$ bis -0.28 . Der beobachtete Wert $\Delta\epsilon_{\text{gef.}} = +0.44$ scheint nach Grösse und Vorzeichen für die Raumstruktur VIIa mit einer (4*S*:6*S*)-Konfiguration zu sprechen, die im Gleichgewicht VIIa \rightleftharpoons VIIb wegen ihrer kleineren konformativen Spannungen vorherrschen sollte. Allerdings können hier wegen der 1,3-bisaxialen Wechselwirkung zweier CH_3 -Gruppen flexible Konformationen neben VIIa und VIIb nicht ausgeschlossen werden, so dass die Konfigurationszuordnung mit einer gewissen Unsicherheit behaftet ist.

Es sei vermerkt, dass das Ergebnis der CD-Messungen nicht mit früheren Annahmen des einen von uns (H.P.)⁵ über die Konfiguration von I und seinen Folgeprodukten übereinstimmt. Da den vorliegenden Messungen das grössere Gewicht beizumessen ist, nehmen wir an, dass die optische Aktivität des aus I zugänglichen Chinuclidins VIII nicht—wie ursprünglich vermutet—der Atomasymmetrie des N-Atoms, sondern einer Konformationsasymmetrie des leicht in sich verdrillten Chinuclidin-Skeletts zuzuschreiben ist.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Messungen des CD wurden mit dem Dichrographen von Roussel-Jouan, die UV-Messungen mit dem Perkin-Elmer-Spektrophotometer 137 UV vorgenommen. Als Lösungsmittel diente Dioxan.

S-N-Chlor-2-methyl-piperidin (V). *S*-2-Methyl-piperidin vom Kp. 115–120° und $[\alpha]_D^{25} + 25.4^\circ$ (Piperidin) wurde durch Racemattrennung mit Hilfe von (+)-Weinsäure gewonnen.¹¹ Das Amin (500 mg) wurde in 25 ml Methylenchlorid (durch Schütteln mit NaHCO_3 aq und Wasser sowie Destillation gereinigt) bei -5 bis -10° tropfenweise unter Rühren mit 665 mg (1 Äquivalent) N-Chlor-succinimid in 25 ml Methylenchlorid versetzt. Nachdem das Gemisch 30 Min. bei Raumtemp. gehalten wurde, schüttelte man 3mal mit Wasser aus, trocknete die organ. Lösung über Na_2SO_4 und destillierte das Lösungsmittel i. Vak. bei 20° Badtemp. ab. Das erhaltene Öl (630 mg) war dünnschichtchromatographisch einheitlich (R_f 0.69)* und wurde wegen leichter Zersetzlichkeit nicht weiter gereinigt. $[\alpha]_D^{25} + 60.4^\circ$ ($c = 4.11$, Dioxan), UV: λ_{max} 274 nm (log ϵ 2.62), CD: $\Delta\epsilon_{325} = 0$, $\Delta\epsilon_{265} = +0.33$ (Maximum), $\Delta\epsilon_{245} = +0.16$ ($c = 0.031$).

S-N-Chlor-2,2-dimethyl-piperidyl-(4)-essigsäure-äthylester (II). Aus *S*-(-)-2,2-Dimethyl-piperidyl-(4)-essigsäure-äthylester-hydrochlorid^{2,3} (39 mg) mit $[\alpha]_D^{25} - 10.6^\circ$ (Äthanol) wurden durch Behandeln mit verd. Na_2CO_3 aq und Ätherextraktion 23 mg des freien linksdrehenden Amins I gewonnen. Wie für V beschrieben, erhielt man durch Reaktion mit N-Chlor-succinimid 24 mg II, das teilweise in Nadeln kristallisierte; $[\alpha]_D^{17} + 9.7^\circ$ ($c = 0.88$, Dioxan), UV: λ_{max} 273.5 nm (log ϵ 2.83), CD: $\Delta\epsilon_{315} = 0$, $\Delta\epsilon_{272} = +0.61$ (Maximum), $\Delta\epsilon_{230} = 0$ ($c = 0.010$).

(4*R*:6*S*)-*N-Chlor-cis-2,2,6-trimethyl-piperidyl-(4)-essigsäure-äthylester* (IV). Aus (4*R*:6*S*)-(+)-*cis*-2,2,6-Trimethyl-piperidyl-(4)-essigsäure-äthylester-hydrochlorid^{3,4} (32.6 mg) mit $[\alpha]_D + 1.1^\circ$ (Äthanol) wurden

* Dünnschichtchromatographie an Silicagel G; CHCl_3 - $\text{CH}_3\text{OH} - 95:5$; Nachweis mit KJ_3 ; 2-Methyl-piperidin hat R_f 0.08.

17.4 mg freies linksdrehendes Amin III erhalten, das 15.1 mg z.T. in Nadeln kristallisierendes IV ergab; $[\alpha]_D^{17} - 24.5^\circ$ ($c = 0.76$, Dioxan), UV: λ_{\max} 268 nm ($\log \epsilon$ 2.64), CD: $\Delta\epsilon_{335} = 0$, $\Delta\epsilon_{292} = -0.17$ (negatives Maximum), $\Delta\epsilon_{256} = 0$, $\Delta\epsilon_{240} = +0.17$ (Beginn einer CD-Bande, laut UV-Spektrum einem Elektronenübergang bei $\lambda < 220$ nm zuzuordnen) ($c = 0.024$).

(4S:6S)-N-Chlor-trans-2,2,6-, trimethyl-piperidyl-(4)-essigsäure-äthylester (VIII). Aus (4S:6S)-(+)-trans-2,2,6-Trimethyl-piperidyl-(4)-essigsäure-äthylester-hydrochlorid^{3,4} (25 mg) mit $[\alpha]_D + 5.4^\circ$ (Äthanol) wurden 19.6 mg freies rechtsdrehendes Amin VI erhalten, das 17.3 mg VII als Öl ergab; $[\alpha]_D^{17} + 31.8^\circ$ ($c = 0.87$, Dioxan), UV: λ_{\max} 261 nm ($\log \epsilon$ 2.84), CD: $\Delta\epsilon_{340} = 0$, $\Delta\epsilon_{279} = +0.44$ (Maximum), $\Delta\epsilon_{240} = 0$ ($c = 0.068$).

Danksagung—Für die Benutzung des Roussel-Jouan-Dichrographen sowie für die Aufnahme von zwei Circulardichrogrammen danken wir Herrn Priv.-Doz. Dr. G. Snatzke, Bonn, sehr herzlich.

LITERATUR

- ¹ VIII. Mitteil.: H. Ripperger und K. Schreiber, *Chem. Ber.* **100**, 1383 (1967).
- ² H. Pracejus, *Chem. Ber.* **92**, 988 (1959).
- ³ H. Pracejus, *Habilitationschrift*, Halle/Saale (1962).
- ⁴ H. Pracejus, *Chem. Ber.* **98**, 2897 (1965).
- ⁵ H. Pracejus, *Tetrahedron Letters* 3809 (1966).
- ⁶ H. Pracejus, *Angew. Chem.* **78**, 340 (1966) (Vortragsreferat).
- ⁷ H. Ripperger, K. Schreiber und G. Snatzke, *Tetrahedron* **21**, 727 (1965).
- ⁸ Vgl. u.a. W. Moffitt, R. B. Woodward, A. Moscowitz, W. Klyne und C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 4013 (1961); C. Beard, C. Djerassi, J. Sicher, F. Šipoš und M. Tichý, *Tetrahedron* **19**, 919 (1963); C. Djerassi, P. A. Hart und C. Beard, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 85 (1964); C. Djerassi, P. A. Hart und E. J. Warawa, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 78 (1964); Übersicht: H. Ripperger, *Z. Chem.* **6**, 161 (1966).
- ⁹ H. Ripperger, K. Schreiber und G. Snatzke, unveröffentlicht; zur absoluten Konfiguration von (-)-3-Methyl-piperidin vgl. H. Ripperger und K. Schreiber, *Tetrahedron* **23**, 1841 (1967).
- ¹⁰ Zur absoluten Konfiguration vgl. W. Leithe, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **65**, 927 (1932); H. Ripperger und K. Schreiber, *Tetrahedron* **21**, 1485 (1965).
- ¹¹ W. Marckwald, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **29**, 43 (1896); W. Leithe, *Mh. Chem.* **50**, 40 (1928).