

ISOMERE 3-HYDROXYLIERTE 2- UND 6-PIPERIDONE

H. MÖHRLE und H. WEBER

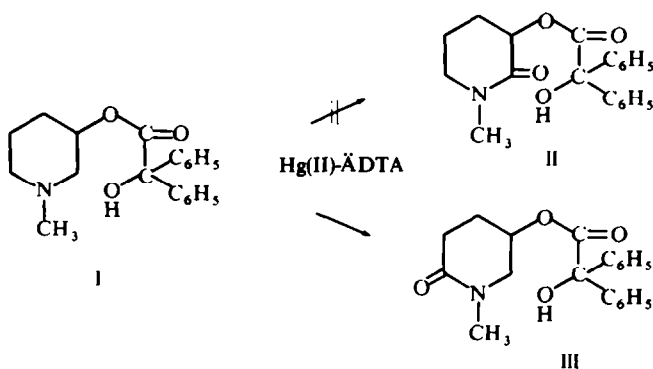
Aus dem Pharmazeutischen Institut der Freien Universität, Berlin

(Received in Germany 27 February 1971; Received in the UK for publication 22 March 1971)

Zusammenfassung—Das Lactam aus der Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierung des Benzilsäureesters von 1-Methyl-3-hydroxy-piperidin (I) besitzt nicht die bisher angenommene 2-Piperidon-Struktur. Durch Vergleich mit den Benzilsäureestern der unabhängig synthetisierten isomeren 1-Methyl-3-hydroxy-piperidone-(2) und -(6) wurde das Dehydrierungsprodukt als 6-Piperidon erkannt.

Abstract—Hg(II)-EDTA-dehydrogenation of the 1-methyl-3-benziloyloxy-piperidine(I) gives not the formerly postulated 2-piperidone. By comparison with the unequivocal synthesized isomeric 1-methyl-3-benziloyloxy-piperidones-2 and -6 the dehydrogenation product was identified as the 6-piperidone.

Bei der Hg(II)-ÄDTA-Dehydrierung des 3-Hydroxy-piperidin-esters I entstand ein einheitliches Lactam. Aufgrund des angenommenen Reaktionsmechanismus mit einer Nachbargruppenbeteiligung der Hydroxyfunktion schien ein 6-Piperidon

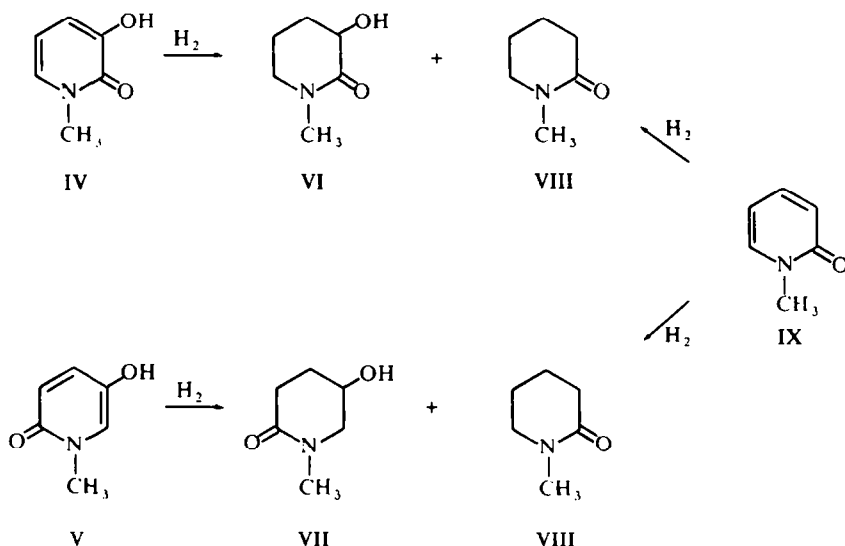


ausgeschlossen, so dass für das Dehydrierungsprodukt die Struktur II gefordert wurde.¹ Später durchgeführte NMR-Messungen² machten jedoch die Formel III für das Reaktionsprodukt wahrscheinlicher. Zur endgültigen Klärung sollten deshalb die isomeren Piperidone II und III unabhängig synthetisiert werden.

Wir gingen dazu von den isomeren 1-Methyl-3-hydroxy-pyridonen-2 (IV) und -6 (V)³ aus und unterwarfen sie einer Hydrierung mit Platinoxid als Katalysator. Dabei kam die Reaktion nach dem Verbrauch der berechneten Menge Wasserstoff nicht zum Stillstand. Die Aufarbeitung ergab eine Hydrogenolyse der Hydroxygruppe von etwa 50%, ohne dass dabei die Ausgangssubstanz vollständig umgesetzt worden war. Die Hydrierung in verdünnter Salzsäure brachte keine Verbesserung, da

hierbei zusätzlich zu dem üblichen Gemisch noch die 1-Methyl- bzw. 1-Methyl-3-hydroxy-piperidine entstanden.

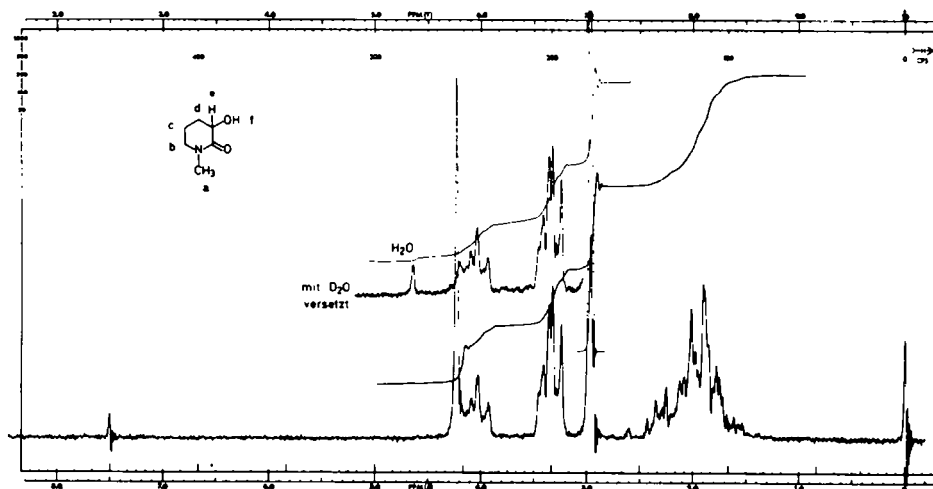
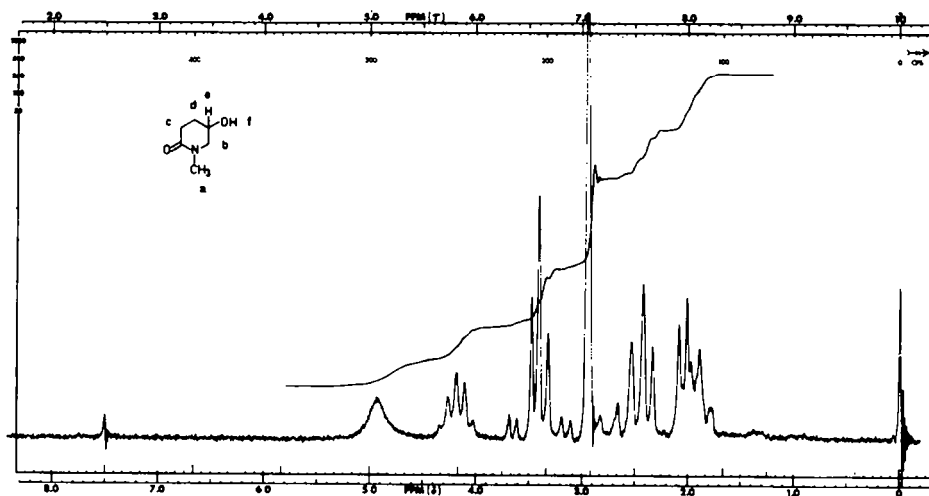
Mit Rhodium auf Kohle verlief die Hydrierung zwar langsamer, aber nach dem Umsatz der gesamten Ausgangssubstanz erhielt man lediglich etwa 15% Hydrogenolyseprodukte, so dass jeweils zwei Lactame isoliert wurden:



Die Gemische aus VI und VIII bzw. VII und VIII mussten säulenchromatographisch getrennt werden, da auch eine wiederholte fraktionierte Destillation nicht zum Erfolg führte. Aufgrund der Elementaranalysen und der IR- bzw. NMR-Spektren konnte das Vorliegen der Hydroxygruppe in VI und VII gesichert werden.

Das NMR-Spektrum von VI (Abb. 1) zeigt zwei Singulets bei $\tau = 7.02$ für H_a und $\tau = 5.76$ (austauschbar) für H_f, daneben drei Multipletts um $\tau = 5.9$ für H_e, $\tau = 6.7$ für H_b und $\tau = 8.0$ für H_c und H_d. Die angenäherte Quadruplett-Struktur für H_e stellt den X-Teil eines ABX-Spektraltyps dar; die Bandenbreite von 17 Hz lässt auf die Beteiligung einer a/a- und einer a/e-Kopplung zwischen H_e und den vicinalen Methylenprotonen schließen. Der Hydroxyfunktion kommt somit überwiegend die äquatoriale Lage zu. Das Multiplett für H_b entspricht in erster Näherung dem AB-Teil eines ABXY-Spektraltyps.

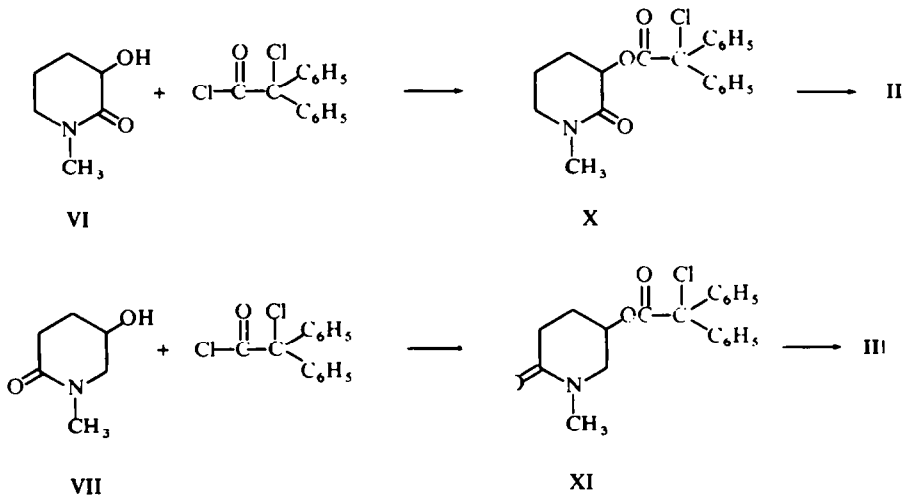
Das NMR-Spektrum von VII (Abb. 2) zeigt neben den beiden Singulets für H_a $\tau = 7.07$ und H_f $\tau = 5.05$ vier Multipletts: um $\tau = 5.8$ für H_e, $\tau = 6.6$ für H_b, $\tau = 7.5$ für H_c und $\tau = 8.0$ für H_d. Die Pentuplett-Struktur von H_e kommt durch die vier ähnlich koppelnden vicinalen Protonen zustande; die Bandenbreite von 18 Hz zeigt die Beteiligung von 4 *gauche*-Kopplungen, so dass für die 3-Hydroxyfunktion eine bevorzugte axiale Lage angenommen werden muss. Die dem Stickstoff benachbarten Protonen H_b bilden den AB-Teil eines ABX-Spektraltyps. Durch Überlagerung der Signale ergibt sich die Aufspaltung in sieben Linien.

ABB 1. NMR-Spektrum von VI in CDCl_3 ABB 2. NMR-Spektrum von VII in CDCl_3

Die Struktur des Hydrogenolyseproduktes VIII konnte durch Vergleich mit authentischer Substanz gesichert werden, die durch Hydrierung von 1-Methyl-pyridon-2 (IX) mit Rhodium auf Kohle darstellt wurde.⁴

Die direkte Veresterung der Hydroxylactame VI und VII zu den gewünschten Benzilsäureestern II und III misslang trotz Veränderung der Reaktionsbedingungen. Deshalb wurde VI und VII mit Diphenylchloracetylchlorid umgesetzt.⁵ Es resultierten die Diphenylchloroessigsäureester X und XI, die nicht isoliert, sondern sogleich

mit Silberoxid zu den entsprechenden Benzilsäureestern II und III hydrolysiert wurden.



Der Benzilsäureester II besteht aus farblosen Kristallen, Schmp. 161–162°; das NMR-Spektrum zeigt für den Piperidon-Anteil grosse Ähnlichkeit mit Abb 1. Das Multiplett für das dem Estersauerstoff benachbarte Proton liegt um $\tau = 4.6$; seine Bandenbreite von 17 Hz entspricht der Summe einer a/a- und einer a/e-Kopplung, so dass der Esterrest bevorzugt die äquatoriale Lage einnimmt.

Der Benzilsäureester III stellt farblose Kristalle vom Schmp. 168–170° dar, das NMR-Spektrum zeigt das erwartete Pentuplett um $\tau = 4.6$ für das dem Estersauerstoff benachbarte Proton (vier *gauche*-Kopplungen von je 3.5–4 Hz). Damit kann die äquatoriale Lage der Esterfunktion ausgeschlossen werden. Das Oktett um $\tau = 6.6$ wird von den Protonen H_b in Nachbarstellung zum Stickstoff verursacht und bildet den AB-Teil eines ABX-Spektraltyps.

Durch Vergleich der synthetisierten Benzilsäureester II und III mit dem authentischen Dehydrierungsprodukt von Möhrle¹ konnte die spektrale Zuordnung als 6-Piperidon² bestätigt werden.

EXPERIMENTELLER TEIL

Schmelzpunkte: Kofler-Schmp.-Mikroskop (unkorrigiert). IR-Spektren. Gerät: Beckman-IR-Spektrophotometer IR-8-NMR-Spektren. Gerät: Varian A 60; 60 MHz; innerer Standard TMS. Elementaranalysen: ausgeführt im Mikroanalytischen Laboratorium Ilse Beetz, Kronach/Ofr. Dünnschichtchromatographie. Sorptionsmittel: Kieselgel HF₂₅₄ (Merck); 1 Std. bei 110° aktiviert. Fließmittel I: Chloroform + Aceton + Tetrachlorkohlenstoff, 7 + 2 + 1; II: Chloroform + Aceton + Cyclohexan, 2 + 2 + 1. Detektion: Dragendorffs Reagens mod. nach Thies und Reuther,⁶ Gegensprühen mit 50proz. äthanol. Schwefelsäure.

1. Darstellung von 1-Methyl-3-hydroxy-piperidin-2 (VI)

Eine Lösung von IV³ (5 g; 0.04 Mol) in 80 ml Wasser wurde mit 10 ml 0.1 N HCl angesäuert und nach Zugabe von 2 g Rhodium-Kohle (5%; Heraeus) bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck hydriert. Theoretischer Wasserstoffverbrauch 2 l. Nach 20 Stdn. wurde die Hydrierung abgebrochen (Verbrauch:

2:2 1). Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat mit festem Kaliumcarbonat gesättigt. Das nach Chloroform-Extraktion anfallende Rohprodukt wurde i. Vak. destilliert. Sdp.₁ 60–86° (ziehend). Ausbeute 4 g (73% d. Th.); R_f 0.32 für VI, 0.51 für VIII (Fließmittel I).

Das Destillat wurde durch Chromatographie an neutralem Aluminiumoxid (Akt.-Stufe 1, Woelm) getrennt. Säulenlänge 60 cm, Durchmesser 3 cm. Die Elution erfolgte zunächst mit Benzol, dann mit Benzol–Chloroform 9 + 1 bis zur vollständigen Elution von VIII; anschließende Elution mit Chloroform lieferte VI.

1-Methyl-piperidon-2 (VIII); farbloses Öl; Sdp.₃ 78–80°; Ausbeute 480 mg (13% des gesamten Reaktionsgemisches); R_f 0.51 (Fließmittel I); IR-Spektrum (CHCl₃): 2945 cm⁻¹ und 2870 cm⁻¹ (CH₃-Val.); 1628 cm⁻¹ (CO-Val., Lactam).

1-Methyl-3-hydroxy-piperidon-2 (VI); farblose Kristalle, lösl. in Wasser und Chloroform, schwer lösl. in Äther. Sdp.₁₀ 127–128°; Schmp. 65–66° (Chloroform-Petroläther; in der zugeschmolzenen Kapillare). Ausbeute 3.3 g (87% des ges. Rk.-gemisches) (C₆H₁₁NO₂ (129.2) Ber: C, 55.79; H, 8.58; N, 10.85. Gef: C, 55.50; H, 8.50; N, 10.98%); R_f 0.32 (Fließmittel I); IR-Spektrum (CHCl₃): 3485 cm⁻¹ (OH-Val.); 1325 cm⁻¹ und 1090 cm⁻¹ (OH-Def.) 1642 cm⁻¹ (CO-Val., Lactam).

2. Darstellung von 1-Methyl-piperidon-2 (VIII)

Frisch destilliertes IX (5.45 g; 0.05 Mol) wurde in 80 ml Wasser gelöst, mit 5 ml 0.1 N-HCl angesäuert und nach Zusatz von 1 g Rhodiumkohle (5% Heraeus) bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck hydriert (2 Stdn.). Das ölige Produkt fiel nach üblicher Aufarbeitung in 91proz. Ausbeute an. In allen Daten identisch mit VIII aus 1.

3. Darstellung von 1-Methyl-3-hydroxy-piperidon-6 (VII)

Verbindung V³ (5 g; 0.04 Mol) wurde analog 1, hydriert. Die Extraktion des Rohproduktes erfolgte mit Methylenchlorid–Isopropanol 10:1. Der Extrakt wurde eingeeengt und über eine Aluminiumoxid-Säule chromatographiert (Säulenlänge 60 cm, Durchmesser 3 cm; Sorbens: Aluminiumoxid sauer und neutral 1 + 5, Akt.-Stufe 1, Woelm). Die Elution mit Chloroform und Tetrachlorkohlenstoff 6:4 lieferte VIII, nachfolgende Elution mit Äthanol lieferte VII. Die getrennten Substanzen wurden destilliert. Ausbeute: 3.6 g (70% d. Th.), davon 610 mg (17%) VIII und 2.98 g (83%) VII. VIII war in allen Daten identisch mit VIII aus 2.

1-Methyl-3-hydroxy-piperidon-6 (VII); farbloses Öl, erstarrt im Kühlschrank kristallin, die Kristalle zerfließen jedoch bei Luftberührung sofort. Leicht lösl. in Wasser, schwerer lösl. in Chloroform, fast unlösl. in Äther. Sdp._{1,5} 146–148°. [C₆H₁₁NO₂ (129.2) Ber: C, 55.79; H, 8.58; N, 10.85. Gef: C, 55.85; H, 8.39; N, 10.74%]; R_f 0.1 (Fließmittel I); IR-Spektrum (CHCl₃): 3600 cm⁻¹ und 3400 cm⁻¹ (OH-Val.); 965 cm⁻¹ (OH-Def.) 1630 cm⁻¹ (CO-Val., Lactam).

4. Darstellung des Benzilsäureesters II

Frisch dest. Diphenylchloroacetylchlorid⁷ (1.35 g) und kristallisiertes VI (650 mg; 5 mMol) wurden unter Feuchtigkeitsausschluss 2 Stdn. auf 140–160° gehalten. Das resultierende bräunliche Harz (Chloresther X; R_f 0.91, Fließmittel II) wurde in 50 ml Aceton aufgenommen, mit überschüssigem, frisch gefälltem Silberoxid versetzt, mit 50 ml Wasser verdünnt und danach 1/2 Stde. am Rückfluss gekocht. Es wurde heiß filtriert und der Rückstand mit heissem Aceton nachgewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden zur Trockne eingedampft und über Aluminiumoxid chromatographiert (25 g Al₂O₃, neutral, Akt.-Stufe 1, Woelm). Die Elution erfolgte zunächst mit 250 ml Tetrachlorkohlenstoff, anschließend mit 250 ml Methylenchlorid–Chloroform 1 + 1. Aus dem 2. Eluat kristallisierte nach dem Einengen und Ätherzusatz der Benzilsäureester II aus.

Benzilsäure-3-(1-methyl-2-oxo-piperidyl)-ester (II). Farblose Kristalle, lösl. in Äthanol, Chloroform; unlösl. in Wasser und Äther. Schmp. 161–162° (Methylenchlorid–Äther). Ausbeute: 880 mg (52% d. Th.) C₂₀H₂₁NO₄ (339.4) Ber: C, 70.78; H, 6.24; N, 4.13. Gef: C, 70.60; H, 6.39; N, 4.03%]; R_f 0.85 (Fließmittel II).

5. Darstellung des Benzilsäureesters III, analog 4

Benzilsäure-3-(1-methyl-6-oxo-piperidyl)-ester (III). Farblose Kristalle, lösl. in Äthanol und Methylenchlorid; unlösl. in Wasser und Äther. Schmp. 168–170° (Methylenchlorid–Äther). Ausbeute: 620 mg (36% d. Th.) C₂₀H₂₁NO₄ (339.4) Ber: C, 70.78; H, 6.24; N, 4.13. Gef: C, 70.74; H, 6.30; N, 4.22%]; R_f 0.55 (Fließmittel II).

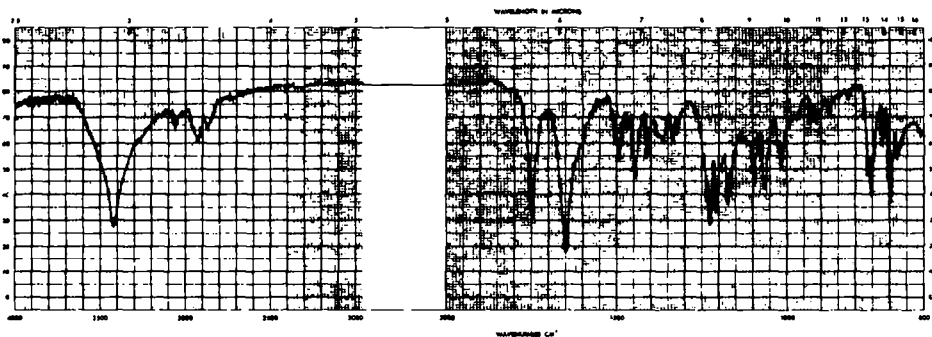


ABB 3. IR-Spektrum von Benzilsäureester II in KBr

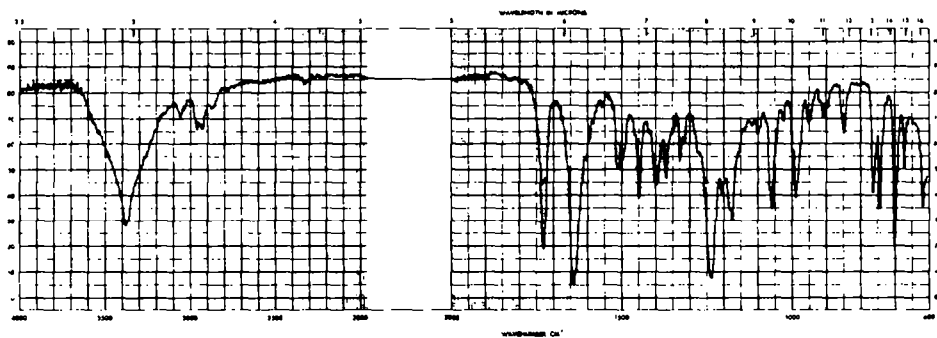


ABB 4. IR-Spektrum von Benzilsäureester III in KBr

Danksagung—Dem Fonds der Chemischen Industrie und der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

LITERATUR

- ¹ H. Möhrle, *Arch. Pharmaz.* **299**, 113 (1966)
- ² H. Kessler und H. Möhrle, *Z. Naturforsch.* **24b**, 301 (1969)
- ³ H. Möhrle und H. Weber, *Tetrahedron* **26**, 3779 (1970)
- ⁴ L. Ruzicka, C. F. Seidel und F. Liebel, *Helv. Chim. Acta* **7**, 1002 (1924)
- ⁵ S. B. Coan, B. Jaffe und D. Papa, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 3701 (1956)
- ⁶ H. Thies und F. W. Reuther, *Naturwissenschaften* **41**, 230 (1954)
- ⁷ H. Bickel, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **22**, 1537 (1889).