

KURT WALTHER MERZ, EBERHARD MÜLLER und ROLF HALLER

## Zur Reduktion desmotroper Piperidon-dicarbonsäureester mit komplexen Metallhydriden<sup>1)</sup>

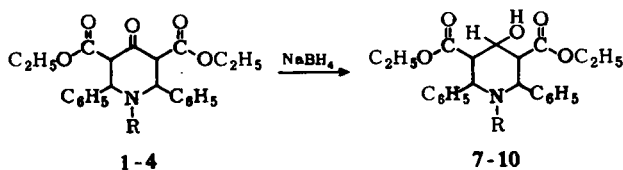
Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Freiburg i. Br.

(Eingegangen am 14. Mai 1965)

Die Ketoformen substituierter Piperidon-(4)-dicarbonsäureester werden durch Natriumborhydrid zu jeweils zwei epimeren Piperidinol-(4)-dicarbonsäureestern reduziert. Die Reduktion mit Lithiumalanat führt zu dreiwertigen Alkoholen. Die Enolformen solcher Piperidondicarbonsäureester, die als konjugierte Chelate stabilisiert sind, werden dagegen durch Natriumborhydrid nicht reduziert.

Komplexe Metallhydride sind zur Reduktion cyclischer  $\beta$ -Keto-carbonsäureester bisher mit unterschiedlichem Erfolg eingesetzt worden. Eine Übersicht gibt *Schenker*<sup>2)</sup>. Während im allgemeinen durch Alkaliborhydride die Ketogruppe, durch Lithiumalanat außerdem die Estergruppe reduziert wurde, ist wiederholt berichtet worden<sup>3,4)</sup>, daß die Reduktion stark enolisierter  $\beta$ -Ketoester mit keinem dieser Metallhydride gelungen ist. Im folgenden wird über Reduktionsversuche an desmotropen Formen 2,6-diphenyl-substituierter Piperidon-dicarbonsäureester<sup>1,5)</sup> berichtet.

Die Ketoformen dieser Verbindungen, **1**, **2a**, **3a** und **4**, ergaben bei Reduktion mit Natriumborhydrid in Dioxan/Wasser jeweils zwei epimere Piperidinole (das höherschmelzende als **A**, das tieferschmelzende als **B** bezeichnet), die durch fraktionierte Kristallisation getrennt wurden.



| Piperidone- (4) | R   | epimere Piperidinole- (4) |
|-----------------|---|---------------------------|
| <b>1</b>        | H   | <b>7(A, B)</b>            |
| <b>2a</b>       | CH <sub>3</sub>                               | <b>8(A, B)</b>            |
| <b>3a</b>       | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> | <b>9(A, B)</b>            |
| <b>4</b>        | H <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub>           | <b>10(A, B)</b>           |

<sup>1)</sup> Aus der Dissertat. E. Müller, Univ. Freiburg i. Br. 1964.

<sup>2)</sup> E. Schenker, Angew. Chem. **73**, 81 (1961).

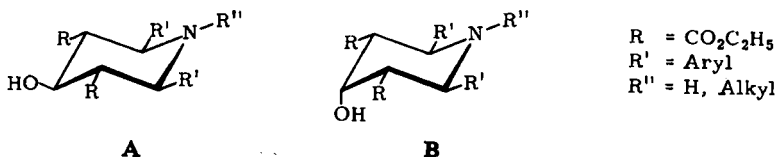
<sup>3)</sup> K. Alder, H. Betzing, R. Kuth und H.-A. Dortmann, Liebigs Ann. Chem. **620**, 73 (1959).

<sup>4)</sup> K. W. Merz und K. Räuchle, Arch. Pharmaz. **293**, 968 (1960).

<sup>5)</sup> K. W. Merz, E. Müller und R. Haller, Chem. Ber. **98**, 2317 (1965).

Die Abhängigkeit des Reaktionsverlaufs, speziell bei Verwendung von Natriumborhydrid, und damit des Isomerenverhältnisses vom Lösungsmittel ist mehrfach beschrieben<sup>6-8)</sup> und besonders von *Beckett* und Mitarbb.<sup>6)</sup> diskutiert worden. Sie ließ sich auch bei diesen Piperidon-dicarbonsäureestern feststellen: Wie bei den entsprechenden 2,6-dipyridyl-substituierten Verbindungen<sup>7)</sup> entstanden bei Reduktion in Dioxan/Wasser die beiden Epimeren in vergleichbarem Mengenverhältnis (bei geringem Überwiegen des A-Isomeren), während bei Reduktion in Methanol (eine evtl. zu erwartende Umesterung<sup>2)</sup> der Äthylester in Methanol trat unter den gewählten Bedingungen nicht ein) die Bildung des B-Isomeren ausgesprochen bevorzugt war. Es wurde jeweils nur dieses eine Epimerenpaar isoliert; dies ist ein Hinweis auf die Einheitlichkeit der Ausgangsverbindungen in sterischer Beziehung<sup>9,10)</sup>.

Versuche, die Konfiguration der Epimeren auf chemischem Wege aufzuklären, waren bisher ohne Erfolg (vgl. i. c.<sup>11)</sup>). Unterdessen war die Strukturaufklärung der entsprechenden epimeren Piperidinol-(4)-dicarbonsäureester mit Pyridyl-Substituenten in 2,6-Stellung<sup>7)</sup> auf Grund ihrer Kernresonanzspektren möglich<sup>11)</sup>: Danach stehen sowohl Alkoxy-carbonyl- wie Pyridyl-Substituenten in beiden Epimeren äquatorial in der Sesselform des Piperidinrings; in den A-Isomeren ist die Hydroxylgruppe äquatorial, in den B-Isomeren axial. Es ist sehr wahrscheinlich, daß dieselben sterischen Verhältnisse auch bei den analogen 2,6-diphenyl-substituierten Epimeren vorliegen:



Die Reduktion mit Lithiumalanat führte bei den Ketoformen der Piperidon-dicarbonsäureester stets zu dreiwertigen Alkoholen.

Die beiden 2,6-dipyridyl-substituierten Piperidon-dicarbonsäureester **5** und **6**<sup>12)</sup> wurden zum gleichen dreiwertigen Alkohol **15** reduziert. Allerdings war die Ausbeute nur gering; die Ursache dafür dürfte in der Reaktion des Lithiumalanats mit den Pyridylresten zu sehen sein<sup>13-15)</sup>.

<sup>6)</sup> A. H. Beckett, N. J. Harper, A. D. J. Balon und T. H. E. Watts, *Tetrahedron* [London] **6**, 319 (1959).

<sup>7)</sup> K. W. Merz und R. Haller, *Arch. Pharmaz.* **296**, 829 (1963).

<sup>8)</sup> H. Haubenstock und E. L. Eliel, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 2368 (1962).

<sup>9)</sup> N. J. Harper, A. H. Beckett und A. D. J. Balon, *J. Pharmacy Pharmacol.* **11**, 67 T (1959); *J. chem. Soc. [London]* **1960**, 2704.

<sup>10)</sup> I. N. Nasarow, N. I. Schwetzwow und O. I. Ssorokin, *J. allg. Chem. [UdSSR]* **26** (88), 3157 (1956), C. **1958**, 5675.

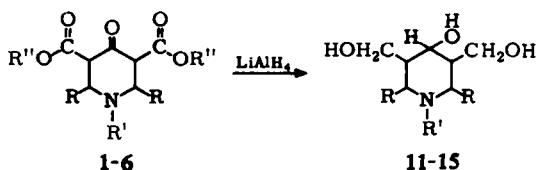
<sup>11)</sup> R. Haller, noch unveröffentlichte Ergebnisse.

<sup>12)</sup> K. W. Merz und R. Haller, *Pharmac. Acta Helvetiae* **38**, 442 (1963).

<sup>13)</sup> F. Bohlmann, *Chem. Ber.* **85**, 390 (1952).

<sup>14)</sup> F. A. Hochstein, *J. Amer. chem. Soc.* **71**, 305 (1949).

<sup>15)</sup> P. T. Lansbury und J. O. Peterson, *J. Amer. chem. Soc.* **83**, 3537 (1961).



| Piperidone- (4) | R                             | R'  | R''                           | dreiwertige<br>Alkohole |
|-----------------|-------------------------------|---|-------------------------------|-------------------------|
| 1               | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | H   | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 11                      |
| 2a              | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>3</sub>                               | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 12                      |
| 3a              | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 13                      |
| 4               | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | H <sub>2</sub> C=CH-CH <sub>2</sub>           | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 14                      |
| 5               | Pyridyl-(2)                   | H   | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 15                      |
| 6               | Pyridyl-(2)                   | H   | CH <sub>3</sub>               | 15                      |

Die Reduktion mit Lithiumalanat verläuft im Gegensatz zu der mit Natriumborhydrid recht stereoselektiv, denn es wurde jeweils nur *ein* dreiwertiger Alkohol isoliert; die Aufklärung der Konfiguration an C-4 ist noch im Gange.

11 wurde als Tetraacetyl-, 7 A als *N,O*-Diacetylderivat charakterisiert.

Die Enolformen der Piperidon-dicarbonsäureester, 2b und 3b<sup>1,5)</sup>, ließen sich weder in Dioxan/Wasser noch in Methanol mit Natriumborhydrid (bei Raumtemperatur) reduzieren, unabhängig vom verwendeten Hydridüberschuß. Mit 85 bis 90% Ausbeute wurden 2b bzw. 3b zurückerhalten (nachgewiesen durch Misch-Schmp. und Elementaranalyse). Alder und Mitarbb.<sup>3)</sup> nehmen als Ursache für die fehlende Reaktionsfähigkeit von Pseudopelletierin-carbonsäureester gegenüber komplexen Metallhydriden die Stabilisierung der Enolform durch Ausbildung eines konjugierten Chelats mit einer Estercarbonylgruppe an. Derartige Strukturen sind auch für 2b und 3b nachgewiesen worden<sup>5)</sup>. Damit läßt sich auch die früher<sup>7)</sup> beschriebene unvollständige Reduktion des 1-Methyl-2.6-di-[pyridyl-(2)]-piperidon-(4)-dicarbonsäure-(3.5)-diäthylesters erklären, der bei der Darstellung als Gemisch von Keto- und Enolform anfällt.

Bei Reduktionsversuchen mit Lithiumalanat an 2b und 3b wurde dagegen Ausgangssubstanz nicht mehr isoliert. Es wurden nur Harze erhalten, die nicht zur Kristallisation gebracht werden konnten; vgl. hierzu l. c.<sup>16,17)</sup>.

Dem *Fonds der Chemischen Industrie* danken wir verbindlichst für die Unterstützung dieser Arbeit.

<sup>16)</sup> V. M. Micović und M. Lj. Mihailović, Bull. Soc. chim. Belgrade 19, 329 (1954); Serbian Academy of Sciences, Monographs Vol. 237, S. 40ff., Belgrad 1955.

<sup>17)</sup> A. S. Dreiding und J. A. Hartman, J. Amer. chem. Soc. 75, 939 (1953).

## BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

*Reduktion mit Natriumborhydrid*

a) *In Dioxan/Wasser*: Zu den Piperidondicarbonsäureestern in Dioxan (10 mMol in 50 ccm) wurde tropfenweise unter Eiskühlung und Rühren die Lösung des *Natriumborhydrids* in Wasser (jeweils 0.3 g in 15 ccm für 10 mMol des Ketons) gegeben. Nach 15stdg. Stehenlassen im Kühlschrank wurde mit verd. Schwefelsäure schwach angesäuert (pH 4–5), nach Abtrennen des anorganischen Niederschlags das Filtrat i. Vak. stark eingeeengt und das sich dabei kristallin abscheidende Isomerengemisch in heißem Chloroform aufgenommen; die nach Zusatz von Petroläther kristallisierende Fraktion bestand im wesentlichen aus den *A-Isomeren*, die bei 7 und 10 durch Umkristallisation aus Chloroform/Petroläther (1 : 2), bei 8 und 9 aus Äthanol rein erhalten wurden.

Der Eindampfdruckstand des Filtrats, in heißem Äthanol aufgenommen, lieferte die *B-Isomeren*, die aus Äthanol umkristallisiert wurden. Die einzelnen Isomeren wurden in folgenden Ausbeuten in reiner Form isoliert (in Klammer das Isomerengemisch, von dem ausgegangen wurde):

7: 1.6 g **A**, 1.4 g **B** (aus 3.3 g); 8: 0.9 g **A**, 0.7 g **B** (aus 2.6 g); 9: 0.7 g **A**, 0.6 g **B** (aus 2.1 g); 10: 0.7 g **A**, 0.7 g **B** (aus 1.9 g).

b) *In Methanol*: Die Piperidondicarbonsäureester 1 und 4 wurden in einer möglichst geringen Menge siedenden Methanols gelöst, die Lösung rasch auf Raumtemperatur abgekühlt und mit fein gepulvertem *Natriumborhydrid* (0.3 g für 10 mMol Keton) in kleinen Anteilen versetzt. Bei 0° kristallisierte die Hauptmenge der *B-Isomeren* direkt in reiner Form aus. Durch Eindunsten unter Wasserzusatz wurden weitere Fraktionen erhalten. Die weitere Reinigung von 7 **B** und 10 **B** erfolgte durch Umkristallisation aus Äthanol. Aus dem Rückstand der Filtrate isolierte man jeweils ein Isomerengemisch (10% der Gesamtausb.).

## 2.6-Diphenyl-piperidinol-(4)-dicarbonsäure-(3.5)-diäthylester

| Verbindung | Substituenten | Gesamtausb. (%)                | Schmp. *)       |      | Summenformel<br>(Mol.-Gew.)  | Analyse                  |              |                  |  |
|------------|---------------|--------------------------------|-----------------|------|--|--------------------------|--------------|------------------|--|
|            |               |                                | A               | B    |  | C                        | H            | N                |  |
| 7          |               | 85<br>nach a)<br>und b)        | 156°            | 119° | C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>5</sub><br>(397.5)                             | Ber. 69.50<br>Gef. 69.37 | 6.85<br>6.96 | 3.52<br>3.42 (A) |  |
| 8          | 1-Methyl-     | 90<br>nach a)                  | 193°            | 123° | C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> NO <sub>5</sub><br>(411.5)                             | Ber. 70.05<br>Gef. 70.33 | 7.10<br>7.27 | 3.41<br>3.45 (A) |  |
|            |               |                                |                 |      |  | 69.59                    | 6.84         | 3.44 (B)         |  |
| 9          | 1-Benzyl-     | 85<br>nach a)                  | 175°            | 140° | C <sub>30</sub> H <sub>33</sub> NO <sub>5</sub><br>(487.6;<br>Gef. *) A 466,<br>B 485) | Ber. 73.90<br>Gef. 74.19 | 6.82<br>6.92 | 2.87<br>2.95 (A) |  |
|            |               |                                |                 |      |  | 74.09                    | 6.79         | 3.28 (B)         |  |
| 10         | 1-Allyl-      | 86<br>nach a)<br>91<br>nach b) | 157 bis<br>158° | 112° | C <sub>26</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>5</sub><br>(437.6)                             | Ber. 71.37<br>Gef. 71.40 | 7.14<br>7.30 | 3.20<br>3.14 (A) |  |
|            |               |                                |                 |      |  | 71.20                    | 7.07         | 3.38 (B)         |  |

\*) Die Schmelzpunkte wurden im Apparat nach Roth-Thoms (DAB 6), die Molekulargewichte nach Rast bestimmt.

*N.O-Diacetyl-Derivat von 7 A:* Mit *Acetanhydrid* in Pyridin bei 80° (1 Stde.). Schmp. 145° (aus Äthanol/Wasser 3:1), Ausb. 83%.

$C_{27}H_{31}NO_7$  (481.6) Ber. C 67.35 H 6.50 N 2.91 Gef. C 67.46 H 6.75 N 3.22

#### Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid

Die Lösung der *Piperidon-dicarbonsäureester* (jeweils 10 mMol in 80 ccm absol. Benzol/Äther, 1:1) wurde unter Rühren in die  $LiAlH_4$ -Aufschlämmung (jeweils 1.0 g in 50 ccm Äther, zuvor 45 Min. im Sieden gehalten) innerhalb von 45 Min. getropft und weitere 90 Min. erwärmt. Nach Abkühlen auf 0° wurde mit der 5fachen Menge Wasser (bez. auf  $LiAlH_4$ ) tropfenweise versetzt, nach 1 stdg. Stehenlassen der Hydroxid-Schlamm abgesaugt, dieser mehrmals mit kleinen Anteilen Chloroform heiß extrahiert und die vereinigten Extrakte zusammen mit dem äther. Filtrat i. Vak. eingedampft. Nach Anreiben des Rückstands mit Benzol/Petroläther wurden **11** und **12** aus Äthanol/Wasser (2:1), **13** und **14** aus Benzol, **15** aus Äthanol umkristallisiert. Die Reduktionsmethode wurde für **5** und **6** folgendermaßen geändert: Die Verbindungen wurden nur in Benzol gelöst und ohne Erwärmen reduziert.

*Tetraacetylderivat von 11:* Mit *Acetanhydrid* in Pyridin bei 80° (1 Stde.). Schmp. 141° (aus Äthanol/Wasser), Ausb. 95%.

$C_{27}H_{31}NO_7$  (481.6) Ber. C 67.35 H 6.50 N 2.91 Gef. C 67.55 H 6.48 N 2.87

#### 3.5-Bis-hydroxymethyl-piperidinole-(4)

| Verbindung | Substituenten              | % Ausb.                                  | Schmp.          | Summenformel<br>(Mol.-Gew.)                  | Analyse                           |  |              |
|------------|----------------------------|--|-----------------|--|-----------------------------------|--|--------------|
|            |                            |  |                 |  | C                                 | H  | N            |
| <b>11</b>  | 2.6-Diphenyl-              | 77                                       | 171°            | $C_{19}H_{23}NO_3$<br>(313.4;<br>gef. 313 *) | Ber. 72.82<br>Gef. 72.91          | 7.40<br>7.42   | 4.47<br>4.33 |
| <b>12</b>  | 1-Methyl-<br>2.6-diphenyl- | 79                                       | 170°            | $C_{20}H_{25}NO_3$<br>(327.4)                | Ber. 73.36<br>Gef. 73.14          | 7.70<br>7.71   | 4.27<br>4.11 |
| <b>13</b>  | 1-Benzyl-<br>2.6-diphenyl- | 94                                       | 165°            | $C_{26}H_{29}NO_3$<br>(403.5)                | Ber. 77.39<br>Gef. 77.71          | 7.24<br>7.20   | 3.47<br>3.45 |
| <b>14</b>  | 1-Allyl-<br>2.6-diphenyl-  | 91                                       | 126°            | $C_{22}H_{27}NO_3$<br>(353.5)                | Ber. 74.76<br>Gef. 74.90          | 7.70<br>7.66   | 3.96<br>3.86 |
| <b>15</b>  | 2.6-Di-[pyridyl-(2)]-      | 25 (aus <b>5</b> )<br>28 (aus <b>6</b> ) | 226°<br>(Zers.) | $C_{17}H_{21}N_3O_3$<br>(315.4)              | Ber. 64.75<br>Gef. 64.78<br>64.32 | 6.71<br>6.66 (aus <b>5</b> )<br>6.71 (aus <b>6</b> ) |              |

\*) Nach Rast.

[232/65]