

Natriumquecksilberedetat-Dehydrierung N-aliphatisch substituierter 1,2,3,6-Tetrahydropyridin-Derivate^{†)}

Hans Möhrle* und Dirk Ottersbach

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Düsseldorf, Universitätsstraße 1, 4000 Düsseldorf 1

Eingegangen am 10. März 1989

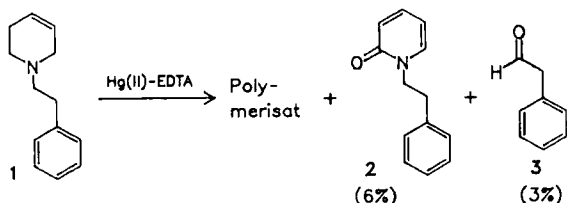
Die Hg(II)-EDTA-Dehydrierung von N-aliphatisch substituiertem Δ^3 -Piperidein **1** führt zu Polymeren. Mit einer Hydroxy-Nachbargruppe in der aliphatischen Seitenkette gelingt es, aus **4** definierte Oxidationsprodukte - in Abhängigkeit von anwesenden Nucleophilen -, hauptsächlich 4-substituierte Piperidon-2-Derivate **5** und **9-12** zu erhalten. Die Oxidation entspr. 4-Hydroxy- (**19**) oder 4-Amino- (**20**, **21**) piperidine ergibt dieselbe Produktpalette. Ein Mechanismus für alle Reaktionen wird vorgeschlagen.

Sodium Mercury Edetate Dehydrogenation of N-Aliphatic Substituted 1,2,3,6-Tetrahydropyridine Derivatives

Hg(II)-edta dehydrogenation of N-aliphatic substituted Δ^3 -piperideine **1** leads to polymers. From **4** carrying a hydroxy neighbour group in the aliphatic side chain, it is possible to yield definite oxidation products - in dependence of nucleophiles present - mainly 4-substituted piperidone-2 derivatives **5** and **9-12**. The oxidation of corresponding 4-hydroxy- (**19**) or 4-amino- (**20**, **21**) piperidines gives the same spectrum of products. A mechanism for all the reactions is proposed.

Bisher wurden zur Dehydrierung mit Natriumquecksilberedetat (Hg(II)-EDTA) fast ausschließlich gesättigte Piperidine eingesetzt, wobei die zu erwartenden Iminium-Verbindungen, falls sie keine Stabilisierung erfahren, bei cyclischem Charakter meist polymerisierten, während exocyclische Carbinium-Derivate zur Carbonylverbindung und dem sekundären Amin hydrolysierten¹⁾.

Zur Klärung der Frage, ob sich bei einer Konjugationsmöglichkeit der Iminiumstruktur die Verhältnisse grundlegend ändern, wurde als Modellsubstanz 1-(2-Phenylethyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin (**1**) gewählt.



Bei der Dehydrierung von **1** mit Hg(II)-EDTA in rein wässrigem Milieu oder in einem Wasser-Ethanol-Gemisch polymerisierte der Ansatz zum größten Teil. Bei alkalischer Aufarbeitung konnte aus dem Dichlormethanextrakt bei der Kugelrohrdestillation neben polymerem Rückstand nur eine kleine Menge Destillat erhalten werden, das ein Mehrstoffgemisch darstellte. Hieraus wurden die zwei Hauptkomponenten *sc* getrennt und als Pyridon-Abkömmling **2**²⁾ und Phenylacetaldehyd (**3**) identifiziert.

Der hohe Anteil an Polymerisat bei der Dehydrierung von **1** wird dadurch verständlich, daß das im ersten Dehydrierungsschritt gebildete 2,3-Dihydropyridinium-Ion, welches durch die konjugierte Iminium-Struktur die größte Bildungswahrscheinlichkeit hat³⁾, sehr instabil sein dürfte⁴⁾.

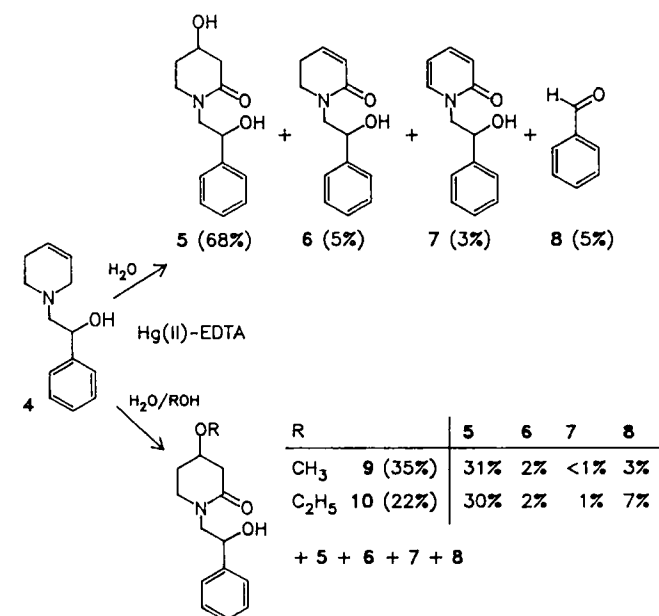
Die Bildung des Pyridons **2** ist über das Zwischenprodukt einer Pyridiniumverbindung zu erklären, während die Entstehung des Phenylacetaldehyds (**3**) als Indiz zu gelten

hat, daß selbst die Möglichkeit einer Konjugation zur Doppelbindung dennoch nicht vollständig eine Dehydrierung in die Seitenkette verhindern kann.

Nach diesem Reaktionsverlauf ließ nur die Einführung einer geeigneten nucleophilen Funktion in die Seitenkette isolierbare Umsetzungsprodukte erwarten.

1,2,3,6-Tetrahydropyridine mit Hydroxy-Nachbargruppe

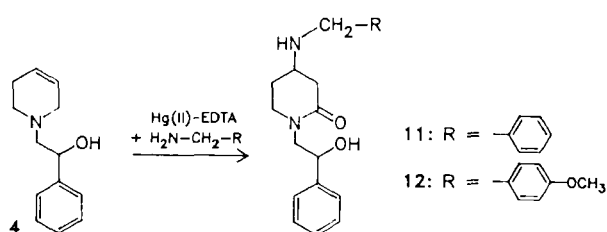
Die Hydroxyfunktion hatte sich als Nachbargruppe bei der Umsetzung von gesättigten Heterocyclen zur Gewinnung definierter Oxidationsprodukte bewährt^{1,5)}. Deshalb wurde entsprechend hier der Aminoalkohol **4** eingesetzt.



^{†)} Herrn Dr. J. Kurz, Bayer AG, Pharma-Forschungszentrum Wuppertal, mit den besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.

Bei der Dehydrierung in rein wäßrigem Medium resultierten hauptsächlich vier Produkte. Hierbei konnten die Verbindungen **5** und **6** direkt im Reaktionsansatz nachgewiesen werden, während **7** ^{2,6)} und **8** erst nach alkalischer Aufarbeitung isoliert wurden.

Da zunächst die Einführung der Hydroxyfunktion in die 4-Position des Piperidinrings in **5** durch eine unspezifische Oxidation nicht ausgeschlossen werden konnte, wurde die Dehydrierung in Alkohol/Wasser-Gemischen wiederholt. Das Auftreten der entspr. Alkoxyverbindung **9** bzw. **10** in etwa gleicher Größenordnung wie die Hydroxykomponente **5** weist hier zwingend nach, daß die funktionelle Gruppe in der 4-Stellung des Piperidin-Rings aus dem Lösungsmittel stammen muß. Dies wurde auch durch den gleichartigen Einbau von N-haltigen Nucleophilen wie Benzylamin und p-Methoxybenzylamin bestätigt.



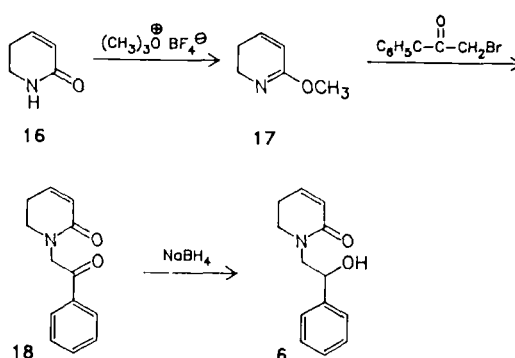
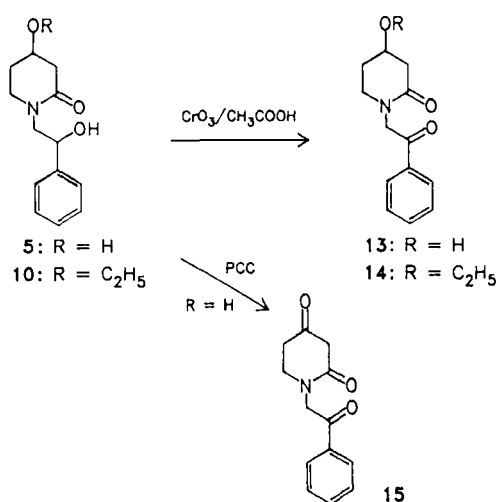
Die Dehydrierungen erfolgten zunächst mit 8 Oxidationsäquivalenten Hg(II)-EDTA, so daß im Hinblick auf die als Hauptprodukt entstehenden Lactame, die einen 4-Elektronenentzug bedingen, ein doppelter Reagensüberschuß bestand. Versuche, zu einem einheitlichen Reaktionsverlauf zu kommen, ergaben bei Einsatz von **4** ebenso wie mit **2** Oxidationsäquivalenten das gleiche Produktspektrum, wobei allerdings im letzteren Fall noch entspr. Edukt vorhanden war.

Da bei der Bildung des Dihydroxy-Lactams **5** ein weiteres chirales Zentrum geschaffen wird, war mit der Entstehung von Diastereomeren zu rechnen. Im DC und bei der HPLC konnte aber keine Auftrennung beobachtet werden. Erst das 300 MHz-¹H-NMR-Spektrum zeigte ein Gemisch von Diastereomeren im Verhältnis 77:23 an, wobei allerdings - da die Probe umkristallisiert war - das ursprüngliche Verhältnis im Dehydrierungsansatz davon abweichen kann.

Während eine zweifache Veresterung von **5** mit p-Nitrobenzoylchlorid gelang, war mit Chromoxid in Essigsäure nicht das erwartete Diketon **15**, das durch den Verlust der beiden Chiralitätszentren ein einfacheres NMR-Spektrum ergeben sollte, zu erhalten. Es resultierte hier lediglich das Acetophenonderivat **13**.

Allerdings war es durch Einstrahlexperimente im Protonenresonanzspektrum von **13** möglich, die 4-Position der Hydroxyfunktion im Piperidonring eindeutig festzulegen.

Nach weiteren vergeblichen Versuchen mit anderen Oxidationsmitteln wie Bariummanganat, akt. Manganoxid und Kaliumpermanganat, die 4-Piperidinol-Funktion in die Carbonylverbindung zu überführen, konnte schließlich mit

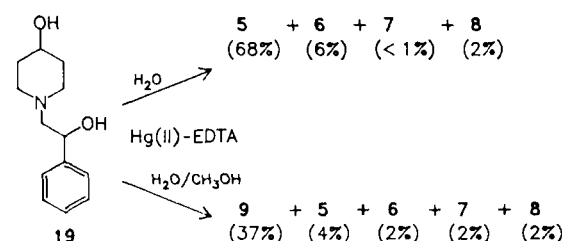


Pyridiniumchlorochromat aus dem Dihydroxy-Lactam **5** das Trion **15** in geringer Ausbeute erhalten werden.

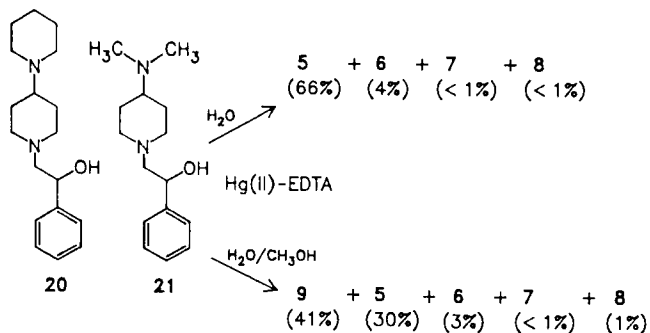
Die Gegensynthese von **6** gelang ausgehend vom 5,6-Dihydropyridon **16**, das in Analogie zum 2-Piperidon⁷⁾ mit Trimethyloxoniumtetrafluoroborat das substituierte Dihydropyridin **17** lieferte, welches zum 5,6-Dihydropyridon-Derivat **18** alkyliert wurde. Anschließende Borhydridreduktion ergab **6**.

4-Hydroxy- und 4-Aminopiperidin-Derivate als Substrate

Nachdem bei den Δ^3 -Piperidein-Derivaten während der Dehydrierung in Wasser durch das Lösungsmittel eine Hydroxyfunktion in 4-Stellung eingeführt worden war, lag es nahe, umgekehrt das 4-Hydroxypiperidin **19** dieser Reaktion zu unterwerfen, um zu prüfen, ob ein gleichartiges Produktspektrum auftreten würde.

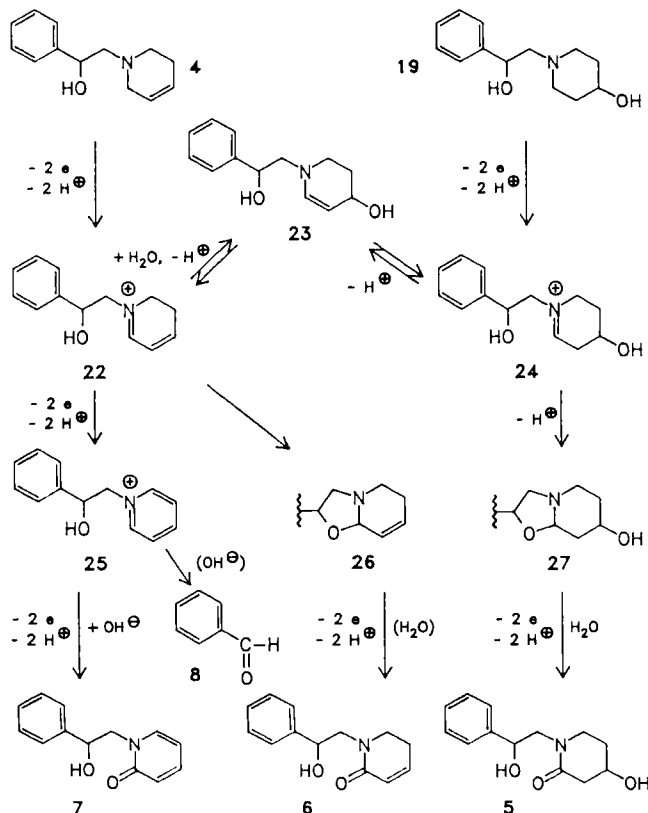


Tatsächlich konnten bei der Oxidation von **19** in wäßrigem Medium unter Standardbedingungen durch den Vergleich und mit Hilfe der HPLC die erwarteten Produkte identifiziert werden, was einen entspr. Mechanismus indiziert. In Übereinstimmung mit dieser Hypothese wird in Methanol/Wasser zusätzlich noch das 4-Methoxypiperidon **9** erhalten.

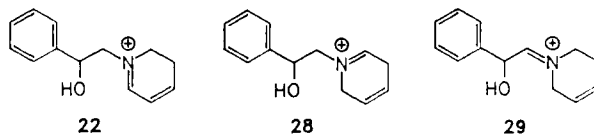


Es war deshalb nur folgerichtig, auch 4-Aminopiperidin-Derivate einzusetzen. Nachdem mit **20** festgestellt wurde, daß die Reaktion grundsätzlich gleichartig verlief, erfolgte mit **21** der bilanzierende Nachweis aller Komponenten bei verschiedenen Lösungsmitteln präparativ bzw. mit der Li- quidchromatographie.

Reaktionsmechanismus



Im ersten Dehydrierungsschritt wird aus **4** von den drei prinzipiell möglichen Iminium-Ionen **22**, **28** und **29** das konjugierte Iminium-Ion **22** bevorzugt gebildet.



Bei der Entstehung des Hauptprodukts **5** greift Wasser als Nucleophil das konjugierte Iminium-Ion **22** an, und unter Abgabe eines Protons resultiert das vinyloge Carbinolamin **23**. Die Zwischenstufe **23** stellt gleichzeitig ein Enamin dar und kann zum Iminium-Ion **24** protoniert werden, das eine Ringschlußreaktion zum Oxazolidin **27** unter Protonenabspaltung eingeht. Das Oxaindolizidin-System **27** wird durch $Hg(II)-EDTA$ erneut dehydriert, wobei die bicyclische Carbiminium-Struktur mit tertiärem Carbenium-Anteil anschließend zum isolierbaren Lactam **5** hydrolysiert.

Das bei der Dehydrierungsreaktion als Nebenprodukt gewonnene Lactam **6** wird - ausgehend von **22** - generiert, wobei unter Protonenverlust Cyclisierung zum Oxazolidin **26** erfolgt, das nach weiterem 2-Elektronenentzug zum Iminium-Ion bei nachfolgender Hydrolyse das ungesättigte Lactam **6** gibt.

Die Lactame **5** und **6** sind bereits im Dehydrierungsansatz vorhanden, wie das nachgewiesen werden konnte. Im Gegensatz dazu lassen sich die Nebenprodukte **7** und **8** erst nach dem Alkalisieren mit $NaOH$ und Zufügen von K_2CO_3 , welches eigentlich zum Aussalzen von **5** dient, isolieren. Somit muß im schwach sauren Dehydrierungsansatz eine inerte Zwischenstufe vorliegen, aus der nach basischer Behandlung **7** und **8** gebildet werden. Dazu ist folgender Reaktionsweg anzunehmen:

Das 2,3-Dihydropyridinium-Ion **22** liegt im Gleichgewicht zu einem geringen Teil deprotoniert, als Dien-amin vor. Dieses wird erneut oxidiert, wobei das Pyridinium-Ion **25** entsteht, das im Dehydrierungsansatz nicht mehr weiter reagiert. Durch Alkalisieren wird **25** in der 2-Stellung des Pyridinium-Rings von Hydroxid-Ionen angegriffen und die gebildete Pseudobase zum isolierbaren 2-Pyridon **7** oxidiert.

Da bei der $Hg(II)-EDTA$ -Dehydrierung von **1**, das keine nucleophile Funktion in der Seitenkette enthält, auch ein 2-Pyridon auftritt, dürfte bei der Bildung von **7** die Hydroxy-Nachbargruppe nicht beteiligt sein.

Die Entstehung des Benzaldehyds (**8**) kann durch Retro-Aldol-analoge Reaktion im alkalischen Milieu aus der Pyridinium-Zwischenstufe **25** erklärt werden⁸⁾.

Bei der Umsetzung des Piperidinols **19** wird in der ersten Stufe der Dehydrierung ein cyclisches Iminium-Ion **24** generiert, das mit dem Enamin **23** im tautomeren Gleichgewicht steht. Da aber **23** ein vinyloges Carbinolamin darstellt, ist auch ein Gleichgewicht mit der konjugierten Iminium-Struktur **22** möglich. Ausgehend von dem 2,3-Dihydropyridinium-Ion **22** läßt sich dann die Bildung von

5-8 nach dem für den Aminoalkohol 4 formulierten Mechanismus erklären. Die Diamine 20 und 21 haben einen zum 4-Piperidinol 19 analogen Umsetzungsverlauf. Die Entstehung der anderen in 4-Stellung substituierten 2-Piperidone erfolgt durch Addition der entspr. Nucleophile an die 4-Position der 2,3-Dihydropyridiniumstruktur 22 und anschließende Stabilisierung durch die Alkohol-Nachbargruppe in der Seitenkette.

Herrn Dr. A. Steigel, Institut für Organische Chemie Düsseldorf, danken wir für die Aufnahme der 300 MHz-¹H-NMR-Spektren und dem Fonds der Chemischen Industrie für die Förderung unserer Arbeiten.

Experimenteller Teil

Schmp. Linström, uncorr. - IR: Perkin-Elmer-Spektrophotometer 177. - NMR: Hitachi/Perkin-Elmer R-24B; Varian FT-80A; Varian VX 300; intern. Standard TMS. - MS: Finnigan 3500, Ionisierungsenergie 70 eV, Verdampfungstemp. in Klammern. - HPLC: Hewlett-Packard 1084 B.-DC: DC-Alufolien Kieselgel 60F₂₅₄ (Merck 5554); Detektion: UV-Löschung bei 254 nm; Dragendorff-Reagens⁹⁾ Nachsprühen mit 10proz. H₂SO₄. Weitere exp. Angaben, insbesondere spektroskopische Daten, vgl. ¹⁰⁾.

Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

AAV I: Natriumborhydrid-Reduktion

Das Keton wird in CH₃OH gelöst und unter Rühren die doppelt molare Menge NaBH₄ spatelstippenweise hinzugefügt; nach 20 h Rühren, ansäuern mit 10proz. HCl und 1 h unter Rückfluß kochen. Nach Alkalisieren mit 10proz. NaOH wird CH₃OH abdestilliert, mit CH₂Cl₂ extrahiert, die org. Phase mit H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und der Rückstand nach Einengen umkristallisiert.

AAV II: Hg(II)-EDTA-Dehydrierung

Dehydrierung nach ¹¹⁾. Standardbedingungen: 8 Oxid.-Äquiv., 1 g Substanz, unter N₂ 60 min. Nach Abkühlen wird vom Hg abfiltriert, das Filtrat (pH ca. 6) mit 10proz. NaOH alkalisiert, mit CH₂Cl₂ extrahiert, die org. Phase über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird nach dc-Kontrolle durch SC aufgearbeitet. Die Bestimmung des abgeschiedenen Hg erfolgt gravimetrisch.

1-(2-Phenylethyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin (1)

Darstellung analog ¹⁾ aus 7.4 g (40 mmol) 2-Phenylethylbromid und 6.65 g (80 mmol) 1,2,3,6-Tetrahydropyridin. Farbloses Öl vom Sdp.₁₃ 142°C, das sich bei Raumtemp. nach kurzer Zeit gelb verfärbt. Ausb. 5.3 g (71%) - MS (35°C): m/z (rel. Int./%) = 187 (1; M⁺), 96 (100), 91 (8), 77 (8), 65 (8), 42 (79). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ(ppm) = 7.4-7.0 (m, 5H, arom. H); 5.9-5.5 (m, 2H, 4-H, 5-H); 3.12-2.95 (m, 2H, 6-H₂); 2.95-2.5 (m, 6H, 2-H₂, 1'-H₂, 2'-H₂); 2.32-2.0 (m, 2H, 3-H₂). C₁₃H₁₇N (187.3) Ber. C 83.4 H 9.17 N 7.5 Gef. C 83.2 H 9.27 N 7.5.

1-Phenyl-2-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl)-ethanon-hydropchlorat (=W·HClO₄)

Darstellung analog ¹²⁾ aus 8.32 g (0.1 mmol) 1,2,3,6-Tetrahydropyridin und 7.73 g (0.05 mol) Phenacylchlorid. Die freie Phenacylbase ist ein goldgelbes Öl vom Sdp._{0.25} 107°C, das teilweise zu goldgelben Nadeln erstarrt. Ausb. 6.84 g (68%). Bei Raumtemp. zersetzt sich die Substanz sehr schnell und wird entweder direkt weiterverarbeitet oder ins Perchlorat überführt. Perchlorat: Weiße Kristalle vom Schmp. 199°C (Ethanol/Wasser). Ausb. 51%. - IR (KBr): 1690 s (C=O) cm⁻¹. - MS (200°C): m/z (rel. Int./%) = 202 (0.8), 201 (3; M⁺), 105 (25), 96 (100), 77 (34), 51 (17), 42 (38). - ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ(ppm) = 10.3-9.9 ("s", 1H, N⁺H, aust.); 8.1-7.8 (m, 2H, o-aromat. H); 7.75-7.49 (m, 3H, m- und p-aromat. H); 6.05-5.6 (m, 2H, 4'-H,

5'-H); 5.05 (s, 2H, 2-H₂); 3.9-3.6 (m, 2H, 6'-H₂); 3.55-3.2 (m, 2H, 2'-H₂); 2.6-2.3 (m, 2H, 3'-H₂). - C₁₃H₁₆NO⁺·ClO₄⁻ (301.8) Ber. C 51.7 H 5.36 N 4.6 Gef. C 51.6 H 5.40 N 4.6.

1-Phenyl-2-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl)-ethanol(4)

Nach AAV I: 4.03 g (0.02 mol) W, 150 ml CH₃OH, 1.51 g (0.04 mol) NaBH₄. Weiße feine Nadeln aus Ether vom Schmp. 63°C. Ausb. 2.77 g (68%). - MS (60°C): m/z (rel. Int./%) = 203 (0.1; M⁺), 185 (0.2), 149 (0.3), 96 (100), 77 (16), 42 (63). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ(ppm) 7.44-7.23 (m, 5H, arom. H); 5.9-5.45 (m, 2H, 4'-H, 5'-H); 4.77 (dd, 1H, 1-H, ³J = 9 Hz, 5.2 Hz); 4.25-3.7 (s, br, 1H, OH, aust.); 3.25-2.95 (m, 2H, 6'-H₂); 2.95-2.37 (m, 4H, 2-H₂, 2'-H₂); 2.35-2.02 (m, 3H, 3'-H₂). - C₁₃H₁₇NO (203.3) Ber. C 76.8 H 8.45 N 6.9 Gef. C 76.8 H 8.27 N 7.2.

2-(4-Hydroxypiperidino)-1-phenyl-ethanon-hydropchlorat(=X·HClO₄)

50 g (494 mmol) 4-Piperidinol und 38.2 g (247 mmol) Phenacylchlorid werden in 600 ml Ethanol 20 h gerührt. Danach wird Ether zugefügt, der Niederschlag abfiltriert, das Filtrat zur Trockene eingedampft und der Rückstand in CH₂Cl₂ gelöst. Die org. Phase wird mit H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird das Perchlorat hergestellt. Weißliche Nadeln vom Schmp. 174°C (Ethanol). Ausb. 47.1 g (60%). - IR (KBr): 3550 m, br (OH), 1690 s (C=O) cm⁻¹. - MS (230°C): m/z (rel. Int./%) = 114 (77), 105 (29), 77 (38), 44 (100), 42 (42). - ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ(ppm) = 10.0-9.4 (s, br, 1H, NH, aust.); 8.1-7.9 (m, 2H, o-aromat. H); 7.8-7.4 (m, 3H, m- und p-aromat. H); 5.0 (s, 2H, 2-H₂), 4.8-4.3 (s, br, 1H, OH, aust.); 4.1-3.6 (m, 1H, 4'-H); 3.5-2.8 (m, 4H, 2'-H₂, 6'-H₂); 2.3-1.5 (m, 4H, 3'-H₂, 5'-H₂). - C₁₃H₁₈NO₂⁺·ClO₄⁻ (319.8) Ber. C 48.8 H 5.69 N 4.4 Gef. C 48.7 H 5.56 N 4.4.

1-(2-Hydroxy-2-phenylethyl)-4-piperidinol (19)

Nach AAV I: 3.1 (14.1 mmol) X in 100 ml CH₃OH, 1.07 g (28.3 mmol) NaBH₄. Weiße Nadeln vom Schmp. 113°C (CH₂Cl₂/Diisopropylether). Ausb. 2.3 g (74%). - MS (100°C): m/z (rel. Int./%) = 203 (0.5), 114 (100), 105 (5), 77 (12), 44 (71), 42 (20). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ(ppm) = 7.43-7.23 (m, 5H, arom. H); 4.71 (dd, 1H, 2'-H, ³J = 8.3 Hz, 5.7 Hz); 3.75 ("sep", 2H, 4-H, ³J = 4.2 Hz; OH, aust.); 3.2-2.55 (m, 4H, 2-H₂, 6-H₂); 2.55-2.4 ("m", 2H, 1'-H₂); 2.35-1.3 (m, 5H, 3-H₂; 5-H₂; OH, aust.). - C₁₃H₁₉NO₂ (221.3) Ber. C 70.5 H 8.67 N 6.3 Gef. C 70.7 H 8.71 N 6.3.

2-(4-Dimethylamino-piperidino)-1-phenyl-ethanon(=Y)

10 g (78 mmol) 4-Dimethylaminopiperidin und 12.05 g (78 mmol) Phenacylchlorid werden in 150 ml Ethanol 1 d bei Raumtemp. gerührt und kaltgestellt; der Niederschlag wird abgenußt, in H₂O gelöst und die Phenacylbase mit 10proz. NaOH freigesetzt. Die wäßrige Phase wird mit CH₂Cl₂ extrahiert, die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet, eingedampft und der Rückstand in CH₂Cl₂/Ether/Diisopropylether umkristallisiert. Orange längliche Prismen vom Schmp. 93°C. Ausb. 7.75 g (40%). MS (80°C): m/z (rel. Int./%) = 246 (1; M⁺), 141 (33), 105 (16), 98 (73), 96 (33), 84 (33), 70 (100), 44 (24), 42 (44).

2-(4-Piperidino-piperidino)-1-phenyl-ethanon(=Z)

Aus 4.59 g (29.7 mmol) Phenacylchlorid und 5 g (29.7 mmol) 4-Piperidino-piperidin analog Darstellung von Y. Gelbliche Kristalle nach Umkristallisation in Ether/Petrolether (60/80°C) vom Schmp. 81°C. Ausb. 4.1 g (48%). - IR (KBr): 1690 s (C=O) cm⁻¹. - MS (50°C): m/z (rel. Int./%) = 286 (0.1; M⁺), 181 (5), 124 (25), 105 (17), 98 (35), 96 (55), 77 (17), 70 (100), 42 (47). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ(ppm) = 8.1-7.85 (m, 2H, o-aromat. H); 7.6-7.3 (m, 3H, m- und p-aromat. H); 3.75 (s, 2H, 2-H₂); 3.25-3.05 (m, 1H, 4'-H); 3.05-1.1 (m, 18H, 2'-H₂, 3'-H₂, 5'-H₂, 6'-H₂, 2''-6''-H₂). - C₁₈H₂₆N₂O (286.5) Ber. C 75.5 H 9.17 N 9.8 Gef. C 75.6 H 9.18 N 9.7.

2-(4-Dimethylamino-piperidino)-1-phenyl-ethanol (21)

Nach AAV I: 7.51 g (30.5 mmol) **Y** in 250 ml CH₃OH, 2.3 g (61 mmol) NaBH₄. Weiße Nadelchen aus Ether vom Schmp. 81°C. Ausb. 4.1 g (54%). - MS (80°C): m/z (rel.Int./%) = 230 (0.6), 141 (34), 105 (13), 98 (79), 96 (35), 84 (31), 70 (100), 44 (28), 42 (43). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ(ppm) = 7.41-7.26 (m, 5H, arom. H); 4.71 (dd, 1H, 1-H, ³J = 7.8 Hz, 6.2 Hz); 4.2-3.95 (s br, 1H, OH, aust.); 3.3-2.7 (m, 2H, 2'-H_{eq}, 6'-H_{eq}); 2.6-2.3 (m, 3H, 4'-H, 2-H₂); 2.28 (s, 6H, 2x(CH₃)); 2.25-1.25 (m, 6H, 2'-H_{ax}, 6'-H_{ax}, 3'-H₂, 5'-H₂). - C₁₅H₂₄N₂O (248.4) Ber. C 72.5 H 9.76 N 11.3 Gef. C 72.7 H 9.98 N 11.3.

2-(4-Piperidino-piperidino)-1-phenyl-ethanol (20)

Nach AAV I: 3.92 g (13.7 mmol) **Z** in 110 ml CH₃OH, 1.04 g (27.4 mmol) NaBH₄. Weiße Prismen aus CH₂Cl₂/Ether vom Schmp. 131°C. Ausb.: 2 g (51%). - MS (100°C): m/z (rel.Int./%) = 270 (0.2), 181 (17), 124 (32), 107 (5), 98 (43), 96 (55), 77 (13), 70 (100), 42 (38). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ(ppm) = 7.41-7.2 (m, 5H, arom. H); 4.9-4.5 (m, 1H, 1-H, nach D₂O-Aust. "t"); 4.1 (s br, 1H, OH, aust.); 3.4-2.7 (m, 2H, 2-H₂); 2.65-1.25 (m, 19H, 2'-6'-H₂, 2"-6"-H₂). - C₁₈H₂₈N₂O (288.5) Ber. C 74.9 H 9.80 N 9.7 Gef. C 75.0 H 9.83 N 9.7.

1-(2-Phenylethyl)-pyridon-2 (2)

Nach AAV II: 1 g (5.3 mmol) **1**. Hg-Abscheidung: 111% (bezogen auf 4 Oxid.-Äquiv.). Filtrat des Ansatzes mit 10 proz. NaOH alkalisiert, mit K₂CO₃ gesättigt und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Rückstand von org. Phase bei 0.1 Torr bis 250°C im Kugelrohr erhitzt. Das Destillat (0.1 g) zeigt im DC (CH₂Cl₂ 9/ CH₃OH 1) 2 Hauptflecke: R_f = 0.72 für **3** und R_f = 0.58 für **2**. SC-Trennung an Kieselgel (Länge 20 cm, Ø 2 cm, Eluens s. DC). Weißliche Kristalle aus Diisopropylether vom Schmp. 104°C (Lit.²⁾: 105-106°C). Ausb. 60 mg (6%). - IR (KBr): 1660 s; 1590 s; 1535 s (CH=CH-CH=C=O) cm⁻¹. - MS (60°C): m/z (rel.Int./%) = 199 (13; M⁺), 104 (100), 78 (22).

Phenylacetaldehyd (3)

Siehe Darstellung von **2**. Im Destillat mit R_f = 0.72 (CH₂Cl₂ 9/ CH₃OH 1); SC vgl. **2**. Farbloses Öl. Ausb. 20 mg (3%), identisch mit authentischer Substanz.

4-Hydroxy-1-(2-hydroxy-2-phenylethyl)-piperidon-2 (5)

1) Aus **1** g (4.9 mmol) **4** nach AAV II. Hg-Abscheidung: 100% (bezogen auf 4 Oxid.-Äquiv.). Filtrat mit 10proz. NaOH schwach alkalisieren, mit Ether extrahieren, org. Phase trocknen und einengen; Rückstand (0.1 g) bei DC (CHCl₃ 8/ Isopropanol 2): R_f = 0.58 für **6** und R_f = 0.27 für **5**; SC-Trennung an Kieselgel, Länge 30 cm, Ø 2 cm, Elutionsmittel s. DC.

Die wäbr. Phase des Ansatzes wird mit 10 proz. NaOH stark alkalisiert, mit K₂CO₃ gesättigt, mit CH₂Cl₂ extrahiert, org. Phase getrocknet und eingengt. Rückstand (0.85 g): R_f = 7.8 für **8**, R_f = 0.55 für **7** und R_f = 0.27 für **5** (CHCl₃ 8/ Isopropanol 2); SC-Trennung (Kieselgel, Länge 70 cm, Ø 3 cm, Elutionsmittel s. DC.).

2) Aus **1** g (3.5 mmol) **20** nach AAV II. Hg-Abscheidung: 129% (bezogen auf 4 Oxid.-Äquiv.). Der Rückstand nach Eindampfen der org. Phase wird in CH₃OH mit Aktivkohle gekocht und nach Filtrieren und Eindampfen sc (Kieselgel, Länge 4 cm, Ø 2 cm, Elutionsmittel s. DC) gereinigt. Weiße Kristalle aus CH₂Cl₂/ Diisopropylether vom Schmp. 120°C. Ausb. 0.69 g (60%) bei Darstellung 1); 0.39 g (47%) bei Darstellung 2).

IR (KBr): 3380 s; 3260 s (OH); 1610 s (C=O) cm⁻¹. - MS (130°C): m/z (rel.Int./%) = 235 (0.2; M⁺), 217 (0.2), 199 (0.5), 129 (100), 128 (18), 111 (36), 110 (38), 107 (5), 77 (22), 42 (37). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ(ppm) = 7.4-7.23 (m, 5H, arom. H); 5.07-4.94 (m, 2H, 2'-H; 2'-OH, aust.); 4.14 (m, 1H, 4-H); 3.91 (d, 0.77H, 4-OH (Hauptdiastereomer), ³J = 3.6 Hz aust.);

3.85 (d, 0.23H, 4-OH (Nebendiastereomer), ³J = 3.6 Hz aust.); 3.76-3.39 (m, 3H, 1'-H₂, 6-H₂); 3.12 (dt, 0.77H, 6-H₂ (Hauptdiastereomer), ²J = 12.2 Hz, ³J = 5.1 Hz); 2.96 (dt, 0.23H, 6-H₂ (Nebendiastereomer), ²J = 12.1 Hz, ³J = 5.8 Hz); 2.63 (dd, 1H, 3-H_{ax}, ²J = 17.5 Hz, ³J = 4.2 Hz); 2.46 (dd, 1H, 3-H_{eq}, ²J = 17.5 Hz, ³J = 4.5 Hz); 1.9-1.73 (m, 2H, 5-H₂). - Das COSY-NMR-Spektrum (CDCl₃) bestätigt die Zuordnungen des ¹H-NMR-Spektrums. - ¹H-NMR (DMSO-d₆): δ(ppm) = 7.45-7.05 (m, 5H, arom. H); 5.41 (d, 1H, 2'-OH, ³J = 4.4 Hz, aust.); 4.89 (d, 1H, 4-OH, ³J = 3.6 Hz, aust.), 4.9-4.6 (m, 1H, 2'-H, nach D₂O-Austausch "t"); 4.0-3.65 (m, 1H, 4-H); 3.6-1.85 (m, 6H, 1'-H₂, 6-H₂, 3-H₂); 1.85-1.35 (m, 2H, 5-H₂). - C₁₃H₁₇NO₃ (235.3) Ber. C 66.4 H 7.30 N 6.0 Gef. C 66.2 H 7.27 N 6.0.

1-(2-Hydroxy-2-phenylethyl)-5,6-dihydro-pyridon-2(6)

1) Aus **4** nach AAV II. [Vgl. Darstellung 1) von **5**] R_f = 0.58 (CHCl₃ 8/ Isopropanol 2). 2) Aus **18** nach AAV I. 200 mg (0.93 mmol) **18** in 8 ml CH₃OH, 70 mg (1.85 mmol) NaBH₄, Reinigung durch SC (Kieselgel, Länge 20 cm, Ø 2 cm, Elutionsmittel: CHCl₃ 8/ Isopropanol 2). Weiße Kristalle aus Ether vom Schmp. 93°C Ausb. 50 mg (5%) bei Darstellung 1); 90 mg (45%) bei Darstellung 2). - IR (KBr): 3250 s (OH); 1660 s (C=O) cm⁻¹. - MS (100°C): m/z (rel.Int./%) = 217 (0.2; M⁺), 199 (0.4), 111 (100), 110 (39); 107 (3), 81 (27), 77 (15), 68 (25), 42 (35). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ(ppm) = 7.45-7.2 (m, 5H, arom. H); 6.55 (dt, 1H, 4-H, ³J_{3-H}, 4-H = 9.8 Hz, ³J_{5-H}, 4-H = 4.2 Hz); 5.94 (dt, 1H, 3-H, ³J_{4-H}, 3-H = 9.8 Hz, ³J_{5-H}, 3-H = 1.6 Hz); 5.1-4.85 (m, 1H, 2'-H, nach D₂O-Austausch dd) 4.4 (d, 1H, 2'-OH, ³J = 4.3 Hz, aust.); 3.9-2.9 (m, 4H, 1'-H₂, 6-H₂); 2.35-2.05 (m, 2H, 5-H₂). - C₁₃H₁₅NO₂ (217.3) Ber. C 71.9 H 6.97 N 6.5 Gef. C 71.9 H 7.05 N 6.4.

1-(2-Hydroxy-2-phenylethyl)-pyridon-2 (7)

Aus **4** nach AAV II. [Vgl. Darstellung 1) von **5**] R_f = 0.55 (CHCl₃ 8/ Isopropanol 2). Weiße Kristalle aus CH₂Cl₂/ Ether vom Schmp. 130°C (Lit.⁶: 127°C). Ausb. 80 mg (8%). - IR (KBr): 3200 s (OH); 1645 s (C=O) cm⁻¹. - MS (130°C): m/z (rel.Int./%) = 215 (2; M⁺), 120 (6), 109 (70), 108 (3), 107 (6), 96 (100), 77 (30).

1-(2-Hydroxy-2-phenylethyl)-4-methoxy-piperidon-2 (9)

Aus **4** nach AAV II. **1** g (4.9 mmol) **4**, 20 ml H₂O; **4** gelöst in 20 ml CH₃OH der Hg(II)-EDTA-Lösung im siedenden Wasserbad hinzufügen.

Aufarbeitung: Ansatz filtrieren, Filtrerrückstand mit CH₃OH extrahieren und vom vereinigten Filtrat CH₃OH abdestillieren; Filtrerrückstand wird mit 10proz. NaOH und Aceton gewaschen, bis nur noch Hg vorhanden ist.

Hg-Abscheidung: 93% (bez. auf 4 Oxid.-Äquiv.). Die wäßrige Phase nach Abdestillieren von CH₃OH wird nach AAV II weiter aufgearbeitet. Zusätzlich wird der wäßrige Rückstand mit K₂CO₃ gesättigt und nochmals mit CH₂Cl₂ extrahiert. Der Rückstand nach Eindampfen der org. Extrakte besteht aus mehreren Substanzen, wobei **9** mit R_f = 0.32 (CHCl₃ 8/ Toluol 1/ Isopropanol 1) durch SC (Kieselgel, Länge 62 cm, Ø 3 cm, Elutionsmittel s. DC) isoliert wird. Eine kleine Mischfraktion mit **9** wird der gleichen SC-Trennung erneut unterworfen. Weiße Kristalle aus Ether vom Schmp. 59°C. Ausb. 0.39 g (32%). - IR (KBr): 3280 s (OH); 1615 s (C=O) cm⁻¹. - MS (80°C): m/z (rel.Int./%) = 249 (0.2; M⁺), 231 (0.4), 217 (0.1), 199 (0.7), 143 (100), 142 (28), 111 (31), 110 (53), 107 (5), 77 (20). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ(ppm) = 7.45-7.1 (m, 5H, arom. H); 5.05-4.8 (m, 1H, 2'-H); 4.75-4.5 ("m", 1H, OH, aust.); 3.85-3.35 (m, 3H, 1'-H₂, 4-H); 3.32 (s, 3H, OCH₃); 3.3-3.0 (m, 2H, 6-H₂); 2.9-2.25 (m, 2H, 3-H₂); 1.82 ("qua", 2H, 5-H₂). - C₁₄H₁₉NO₃ (249.3) Ber. C 67.4 H 7.70 N 5.6 Gef. C 67.5 H 7.39 N 5.4.

4-Ethoxy-1-(2-hydroxy-2-phenylethyl)-piperidon-2 (10)

Aus **4** nach AAV II: **1** g (4.9 mmol) **4**, 20 ml H₂O; **4** gelöst in 20 ml Ethanol der Hg(II)-EDTA-Lösung im siedenden Wasserbad hinzufügen. -

Aufarbeitung: wie bei 9 beschrieben. Hg-Abscheidung: 94% (bezogen auf 4 Oxid.-Äquiv.). Der Rückstand der org. Phase besteht aus mehreren Substanzen, wobei 10 mit $R_f = 0.45$ (CHCl_3 8/ Toluol 1/ Ethanol 1) durch SC (Kieselgel, Länge 65 cm, $\varnothing$ 3 cm, Elutionsmittel: s. DC) isoliert wird. Weißliche Kristalle aus Ether vom Schmp. 100°C. Ausb. 0.36 g (28%). - IR (KBr): 3270 s (OH); 1620 s ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} . - MS (120°C): m/z (rel.Int./%) = 263 (0.1; M^+), 245 (0.1), 217 (0.1), 199 (0.2), 157 (54), 111 (48), 110 (56), 107 (6), 77 (31), 42 (100). - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.5-7.05 (m, 5H, arom. H); 5.1-4.85 ("m", 1H, 2'-H); 4.75-4.6 ("m", 1H, OH, aust.); 3.85-3.45 (m, 3H, 1'-H₂, 4-H); 3.48 (qua, 2H, O-CH₂CH₃, 3J ca. 7 Hz); 3.3-3.05 (m, 2H, 6-H₂); 2.94-2.25 (m, 2H, 3-H₂); 1.95-1.6 (m, 2H, 5-H₂); 1.18 (t, 3H, O-CH₂CH₃, 3J ca. 7 Hz). - $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (263.4) Ber. C 68.4 H 8.05 N 5.3 Gef. C 68.4 H 7.99 N 5.2.

4-Benzylamino-1-(2-hydroxy-2-phenylethyl)-piperidon-2 (11)

Aus 4 nach AAV II. 1 g (4.9 mmol) 4 in Gemisch aus 35 ml Hg(II)-EDTA-Lösung und 5 g Benzylamin, welches im siedenden Wasserbad erwärmt wird, geben, Ansatz wird 3 h im siedenden Wasserbad gerührt. Hg-Abscheidung: 78% (bezogen auf 4 Oxid.-Äquiv.). Aufarbeitung: Der wäßrige Rückstand wird zusätzlich mit K_2CO_3 gesättigt und nochmal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Der Rückstand nach Eindampfen der org. Extrakte wird bei 0.1 Torr und 60°C 1 h im Kugelrohr gehalten und der verbleibende Rückstand in H_2O aufgenommen, mit 10 proz. H_2SO_4 angesäuert, mit Ammoniumsulfat gesättigt und mit CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wird mit 10 proz. NaOH alkalisiert, mit CH_2Cl_2 extrahiert, die org. Phase über Na_2SO_4 getrocknet und der Rückstand nach Eindampfen über eine Reinigungssäule (Kieselgel, Länge 3 cm, $\varnothing$ 2 cm, Elutionsmittel: CH_2Cl_2 8/ Isopropanol 2) gegeben. Nach Eindampfen des Eluats wird in Ethanol umkristallisiert. Weiße Nadelchen vom Schmp. 154°C. Ausb. 0.16 g (10%). - IR (KBr): 3400 m br, 3260 s (OH, NH); 1630 s ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} . - MS (140°C): m/z (rel.Int./%) = 218 (7), 146 (42), 110 (11), 107 (11), 106 (61), 91 (100), 77 (17), 42 (32). - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.45-7.15 (m, 10H, arom. H); 5.1-4.9 (m, 1H, 2'-H); 3.76 (s, 2H, -NHCH₂C₆H₅); 3.7-3.25 (m, 3H, 1'-H₂; OH, aust.); 3.25-2.8 (m, 4H, 4-H, 6-H₂; NH, aust.); 2.8-2.05 (m, 2H, 3-H₂); 2.05-1.35 (m, 2H, 5-H₂). - $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$ (324.5) Ber. C 74.0 H 7.47 N 8.6 Gef. C 74.2 H 7.58 N 8.4.

1-(2-Hydroxy-2-phenylethyl)-4-(4-methoxybenzylamino)-piperidon-2(12)

Aus 4 nach AAV II. 1 g (4.9 mmol) 4 wird in ein Gemisch aus 35 ml Hg(II)-EDTA-Lösung und 5 g p-Methoxybenzylamin im siedenden Wasserbad gegeben. - Hg-Abscheidung: 76% (bez. auf 4 Oxid.-Äquiv.). - Aufarbeitung wie bei 11; SC-Elutionsmittel: Chloroform 8/ Isopropanol 2). Weiße Kristalle vom Schmp. 168°C. Ausb. 0.2 g (12%). - $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ (354.5) Ber. C 71.2 H 7.41 N 7.9 Gef. C 71.03 H 7.28 N 7.7.

4-(4-Nitrobenzoyloxy)-1-[2-(4-nitrobenzoyloxy)-2-phenylethyl]-piperidon-2

300 mg (1.28 mmol) 5 in 1.8 ml Pyridin, 1.2 g (6.5 mmol) 4-Nitrobenzoylchlorid. Weiße Kristalle aus Dichlormethan/ Ether /Diisopropylether vom Schmp. 115°C. Ausb. 35 mg (5%). - IR (KBr): 1720 s ($\text{C}=\text{O}$, Ester); 1640 s ($\text{C}=\text{O}$, Lactam) cm^{-1} . - MS (150°C): m/z (rel.Int./%) = 366 (0.1), 216 (0.7), 199 (3), 167 (22), 150 (7), 121 (14), 110 (100), 104 (16), 81 (44), 77 (5), 76 (13), 65 (36), 42 (19). - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8.35-7.9 (m, 8H, arom. H; Nitrophenyl); 7.55-7.2 (m, 5H, arom. H; Phenyl); 6.37 (dd, 1H, 2'-H, $^3J = 9$ Hz, 4.1 Hz); 5.38 (qui, 1H, 4-H, $^3J = 4.8$ Hz); 4.25 (dd, 1H, 1'-H_b, $^2J = 14.1$ Hz, $^3J = 9$ Hz); 3.66 (dd, 1H, 1'-H_a, $^2J = 14.1$ Hz, $^3J = 4.2$ Hz); 3.55-3.3 (m, 2H, 6-H₂); 2.71 ("d", 2H, 3-H₂, $^3J = 5$ Hz); 2.13 ("qua", 2H, 5-H₂, $^3J = 5.6$ Hz). - $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_9$ (533.5) Ber. C 60.8 H 4.35 N 7.9 Gef. C 60.7 H 4.40 N 7.7.

4-Ethoxy-1-(2-oxo-phenylethyl)-piperidon-2 (14)

Analog ¹³ wurden 160 mg (0.61 mmol) 10 in 1 ml Essigsäure mit 101 mg (1.01 mmol) CrO_3 in 1 ml Essigsäure umgesetzt. Weiße Kristalle aus Diisopropylether vom Schmp. 87°C. Ausb. 110 mg (69%). - IR (KBr): 1690 s ($\text{C}=\text{O}$, Keton); 1660 s ($\text{C}=\text{O}$, Lactam) cm^{-1} . - MS (90°C): m/z (rel.Int./%) = 261 (1; M^+), 233 (0.2), 156 (48), 142 (63), 110 (100), 105 (28), 98 (15), 81 (51), 77 (27), 42 (89). - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8.05-7.8 (m, 2H, o-aromat. H); 7.6-7.25 (m, 3H, m- und p-aromat. H); 5.16 (d, 1H, 1'-H_a, $^2J = 17.4$ Hz); 4.49 (d, 1H, 1'-H_b); 4.0-3.7 (m, 1H, 4-H); 3.54 (qua, 2H, OCH₂CH₃, $^3J = 7$ Hz); 3.45-3.15 (m, 2H, 6-H₂); 2.95-2.3 (m, 2H, 3-H₂); 2.2-1.7 (m, 2H, 5-H₂); 1.21 (t, 3H, OCH₂CH₃). - $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (261.4) Ber. C 68.9 H 7.34 N 5.4 Gef. C 68.6 H 7.23 N 5.4.

4-Hydroxy-1-(2-oxo-2-phenylethyl)-piperidon-2 (13)

Analog 14. Weiße Nadeln aus Ligroin 100/140°C vom Schmp. 112°C. Ausb. 51%. - IR (KBr): 3320 s (OH); 1690 s ($\text{C}=\text{O}$, Keton); 1630 ($\text{C}=\text{O}$, Lactam). - MS (150°C): m/z (rel.Int./%) = 233 (4; M^+), 215 (0.5), 128 (50), 114 (53), 110 (100), 105 (50), 81 (78), 77 (56), 42 (88). - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8.05-7.8 (m, 2H, o-aromat. H); 7.7-7.3 (m, 3H, m- und p-aromat. H); 4.95 (d, 1H, 1'-H_a, $^2J = 17.7$ Hz); 4.72 (d, 1H, 1'-H_b); 4.29 ("se", 1H, 4-H, nach D_2O "qui"); 3.7-3.15 (m, 2H, 6-H₂); 2.95-2.3 (m, 2H, 3-H₂); 2.54 (s, 1H, OH, aust.); 2.2-1.8 (m, 2H, 5-H₂). - $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ (233.3) Ber. C 66.9 H 6.49 N 6.0 Gef. C 66.8 H 6.33 N 5.8.

1-(2-Oxo-2-phenylethyl)-2,4-piperidin-dion (15)

200 mg (0.85 mmol) 5 in 2.6 ml absol. CH_2Cl_2 und 550 mg (2.55 mmol) Pyridiniumchlorochromat in 3.4 ml absol. CH_2Cl_2 , wurden 7 h gerührt¹⁴. - Aufarbeitung: Schwarze Masse zusätzlich mit CH_2Cl_2 extrahieren. Rückstand nach Eindampfen des Filtrats zeigt im DC einen Hauptfleck bei $R_f = 0.52$ für 15 (CHCl_3 9/ CH_3OH 1), wobei 15 durch SC (Kieselgel, Länge 65 cm, $\varnothing$ 3 cm, Elutionsmittel s. DC) isoliert und bei 0.02 Torr und Badtemp. bis 170°C sublimiert wird. Weiße Kristalle vom Schmp. 124°C. Ausb. 50 mg (25%). - IR (KBr): 1715 s ($\text{C}=\text{O}$, C-4); 1695 s ($\text{C}=\text{O}$, C-2'); 1655 s ($\text{C}=\text{O}$, C-2) cm^{-1} . - MS (100°C): m/z (rel.Int./%) = 231 (0.2; M^+), 126 (16), 120 (29), 112 (28), 105 (100), 84 (32), 77 (37), 55 (11), 42 (74). - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8.0-7.8 (m, 2H, o-aromat. H); 7.7-7.3 (m, 3H, m- und p-aromat. H); 4.99 (s, 2H, 1'-H₂); 3.67 ("t", 2H, 6-H₂, $^3J = 6.1$ Hz); 3.45 (s, 2H, 3-H₂); 2.78 ("t", 2H, 5-H₂). - $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ (231.3) Ber. C 67.5 H 5.68 N 6.1 Gef. C 67.4 H 5.68 N 6.1.

5,6-Dihydro-2-(1H)-pyridon (16)

Darstellung nach ¹⁵. Das Destillat besteht nach dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zu 82% aus 16 und zu 18% aus 3,6-Dihydro-2(1H)-pyridon. Ausb. an diesem Gemisch insges. 8.3 g (50%). - Das Destillat wird dc (Al_2O_3 neutral, Fließmittel: CH_2Cl_2 9/ Isopropanol 1) untersucht: $R_f = 0.52$ für 16, $R_f = 0.42$ (Nichtlöscher) für das o.a. Isomere; beide Verbindungen geben, mit 0.05 proz. wäßriger KMnO_4 -Lösung besprüht, weiße Flecke.

1.5 g Gemisch werden sc an Al_2O_3 (neutral), Länge 86 cm, $\varnothing$ 3 cm, Elutionsmittel: CH_2Cl_2 9/ Isopropanol 1 getrennt, wobei ca. 6 l verwendet werden. Der Rückstand der Fraktion mit $R_f = 0.52$ (16) wird bei 0.05 Torr und 120-130°C im Kugelrohr destilliert. Weiße Kristalle vom Schmp. 68°C (Lit.¹⁵); 65.5-67°C, Lit.¹⁶); 63-65°C). Ausb. 0.87 g. - IR (KBr): 3210 s (NH); 1660 s, 1600 s ($\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} . - MS (40°C): m/z (rel.Int./%) = 97 (67; M^+), 69 (16), 68 (100), 42 (22), 41 (29), 40 (59), 39 (90). - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 6.65 (dt, 1H, 4-H, A-Teil von ABX₂ mit 3-H und 5-H₂, $J_{A,B} = 9.9$ Hz, $J_{A,X} = 4.1$ Hz); 7.0-6.0 (s br, 1H, NH, aust.); 5.9 (dqua, 1H, 3-H, B-Teil von ABX₂ mit 4-H und 5-H₂, nach D_2O "dt", somit zusätzlich Kopplung mit NH, $J_{B,X} / J_{B,NH} = 1.9$ Hz); 3.43 (td, 2H, 6-H₂, $^3J = 7.2$ Hz, $^3J_{NH} = 2.7$ Hz, nach D_2O "t"); 2.5-2.2 ("m", 2H, 5-H₂).

2-Methoxy-5,6-dihydropyridin (17)

2 g (20.6 mmol) **16** werden in 10 ml absol. CHCl_3 mit 3 g (20.3 mmol) Trimethyloxoniumtetrafluorborat in 4 ml absol. CHCl_3 analog¹⁷⁾ umgesetzt. Farbloses Öl vom Sdp.₁₁ 40°C. Ausb. 0.57 g (25%). - IR (Film): 1690 m; 1660 s; 1620 s $[\text{N}=\text{C}(\text{OCH}_3)-\text{C}=\text{C}] \text{ cm}^{-1}$. - MS (30°C): m/z (rel.Int./%) = 111 (75; M^+), 96 (67), 80 (38), 68 (54), 54 (50), 53 (79), 41 (100), 39 (75). - ¹H-NMR (CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 6.49$ (dt, 1H, 4-H, ³J_{3-H} = 9.8 Hz, ³J_{5-H} = 4.2 Hz); 5.81 (dt, 1H, 3-H, ³J = 9.8 Hz, ⁴J_{5-H} = 1.9 Hz); 3.69 (s, 3H, OCH_3); 3.53 ("t", 2H, 6-H₂, ³J = 8.4 Hz); 2.3-1.95 ("m", 2H, 5-H₂). - $\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}$ (111.2) Ber. C 64.8 H 8.18 N 12.6 Gef. C 59.2 H 7.63 N 11.4 Ber. C 59.2 H 7.47 N 11.5 bei ca. 9% anorganischer Substanz¹⁷⁾.

1-(2-Oxo-2-phenylethyl)-5,6-dihydro-pyridon-2 (18)

0.5 g (4.5 mmol) **17** und 0.89 g (4.5 mmol) Phenacylbromid werden in 10 ml DMF bei 60°C 5 h und bei Raumtemp. 15 h gerührt, mit 60 ml 1 proz. H_2SO_4 versetzt und 3 h bei 80°C gerührt. Nach Abkühlen wird mit 10 proz. NaOH alkalisiert, mit CH_2Cl_2 extrahiert, die org. Phase über Na_2SO_4 getrocknet, eingengt und der Rückstand in Ether / Petrolether umkristallisiert. Diese Kristalle werden über eine Reinigungssäule (neutr. Al_2O_3 , Länge 1 cm, Ø 2 cm, Elutionsmittel: CHCl_3) gegeben. Weiße Kristalle aus CHCl_3 /Ether vom Schmp. 126°C. Ausb. 0.44 g (45%). - IR (KBr): 1690 s (C=O, Keton); 1655 s; 1595 s (C=C-C=O) cm^{-1} . - MS (120°C): m/z (rel.Int./%) = 215 (1; M^+), 187 (0.3), 110 (100), 105 (25), 96 (47), 81 (44), 77 (47), 51 (31), 42 (69), 39 (19). - ¹H-NMR (CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 8.08-7.9$ (m, 2H, o-aromat. H); 7.69-7.34 (m, 3H, m- und p-aromat. H); 6.64 (dt, 1H, 4-H, ³J_{3-H} = 9.8 Hz), ³J_{5-H} = 4.2 Hz); 5.99 (dt, 1H, 3-H, ⁴J_{5-H} = 1.8 Hz); 4.89 (s, 2H, 1'-H₂); 3.52 ("t", 2H, 6-H₂, ³J = 7.1 Hz); 2.58-2.33 ("m", 2H, 5-H₂). - $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (215.3) Ber. C 72.5 H 6.10 N 6.5 Gef. C 72.2 H 6.12 N 6.4.

HPLC-Untersuchungen**Trennbedingungen für 5 - 9**

Säule: RP 18.5 m, 200 x 4.6, Hewlett Packard. Elutionsmittel: Wasser 80/ Isopropanol 20/ Triethylamin 0.15/ konz. Ammoniaklösung 0.15. Proben in Isopropanol gelöst und 10 µl eingespritzt. Detektion: UV, 252 nm. Retentionszeit in min. 5: 5.66; 6: 9.31; 7: 8.35; 8: 15.42; 9: 7.42.

Trennbedingungen für 4 und 21

Säule: MOS Hypersil 5 m, 250 x 4, Knauer. Elutionsmittel für **21**: Isopropanol 60/ Wasser 40/ Triethylamin 0.15/ konz. Ammoniaklösung 0.15. Elutionsmittel für **4**: Wasser 60/ Isopropanol 40/ Triethylamin 0.15/ konz. Ammoniaklösung 0.15. **21**: $t_R = 7.90$; **4**: $t_R = 10.06$.

Trennbedingungen für 10

Säule: RP 18.5 m, 125 x 4; Hibar Merck. Elutionsmittel: Wasser 78/ Isopropanol 22/ Triethylamin 0.15/ konz. Ammoniaklösung 0.15. **10**: $t_R = 7.68$.

Trennbedingungen für 11

Säule: RP 18.5 m, 125 x 4, Hibar Merck. Elutionsmittel: Wasser 70/ Acetonitril 30/ Triethylamin 0.1/ Essigsäure 0.1. Detektion: UV, 220 nm. **11**: $t_R = 8.10$.

Literatur

- 1 H. Möhrle, Arch. Pharm. (Weinheim) 297, 474 (1964).
- 2 C. Alberti, Gazz. Chim. Ital. 86, 1181 (1956).
- 3 L. Chevotot, A. Husson, C. Kan-Fan, H.-P. Husson und P. Potier, Bull. Soc. Chim. Fr. 1976, 1222.
- 4 D.J. Grierson, M. Harris und H.-P. Husson, J. Am. Chem. Soc. 102, 1064 (1980).
- 5 H. Möhrle, Arch. Pharm. (Weinheim) 299, 122 (1966).
- 6 J.A. Gautier, C.R. Acad. Sci. 198, 1430 (1934).
- 7 T. Fujii, S. Yoshifuji und K. Yamada, Chem. Ind. (London) 1975, 177.
- 8 F. Kröhnke und K. Fasold, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 67, 656 (1934).
- 9 R. Munier, Bull. Soc. Chim. Biol. 35, 1225 (1953).
- 10 Dissertation D. Ottersbach, Universität Düsseldorf 1988.
- 11 H. Möhrle und P. Gundlach, Arch. Pharm. (Weinheim) 302, 295 (1969).
- 12 H. Möhrle und H.J. Roth, Arch. Pharm. (Weinheim) 296, 811 (1963).
- 13 H. Möhrle und R. Engelsing, Monatsh. Chem. 102, 233 (1971).
- 14 E.J. Corey und J. William Suggs, Tetrahedron Lett. 1975, 2647.
- 15 R.J. Sundberg, P.A. Bukowick und F.O. Holcombe, J. Org. Chem. 32, 2938 (1967).
- 16 P.M. Boll, J. Hansen, O. Simonsen und N. Thorup, Tetrahedron 40, 171 (1984).
- 17 R.G. Glushkov und O.Yu. Magidson, Chem. Heterocycl. Compd. (USSR) (Engl. Transl.) 2, 134 (1966). [Ph657]