Arch. Pharm. (Weinheim) *316*, 719–723 (1983)

Ein einfacher Zugang zu Derivaten des 5-Hydroxy-2-piperidons, Synthese eines homologen Hydroxypiracetams

Claus Herdeis

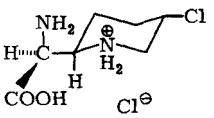
Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München, Sophienstraße 10, 8000 München 2
Eingegangen am 15. Juli 1982

Eine dreistufige Reaktion zu 5-Hydroxy-2-piperidon **(6)**, einer auf anderen Wegen nur umständlich synthetisierbaren Verbindung liefert einen Zugang zum Homologen **10** des Hydroxypiracetams **(2b)**. Die hydrogenolytische Abspaltung der Schutzgruppe von **9** ist bei hydrophilen Substanzen der Fluorid-Methode überlegen.

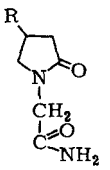
Facile Access to 5-Hydroxy-2-piperidone Derivatives. Synthesis of a Homologous Hydroxypiracetam

A three-step reaction is described that yields 5-hydroxy-2-piperidon **(6)**. Using this facile access to **6** and its derivatives, the homologue **10** of hydroxypiracetam **(2b)** is prepared. Deprotection of the TBDMS ether **9** was achieved by hydrogenolysis over Pd on charcoal, which for hydrophilic compounds is more convenient than the fluoride method.

Während unserer Arbeiten zur Synthese des Streptolutins **(1)**, der monomeren Aminosäure des cyclischen Dipeptids 539 A, einer antineoplastisch und antileukämisch wirksamen Verbindung aus Streptomyces griseolutus[4,5], benötigten wir größere Mengen an **6**. Da der Cyclisierungsschritt die entscheidende Hürde bei der Synthese von **6** ist, sollte als Ausgangsmaterial bereits eine cyclische Verbindung eingesetzt werden.



1



2a R = H
2b R = OH

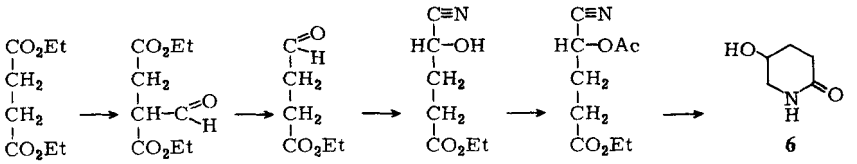
6 ist ein Zwischenprodukt bei der Synthese der δ-Aminolävulinsäure einer Vorstufe des Porphobilinogens nach *Battersby* et al[1]. Frühere Synthesen von **6**[2,3] benötigen schwer zugängliche Ausgangsmaterialien.

Die *Battersby*'sche Synthese (Schema 1) ist 5stufig, die Ausbeute im Cyclisierungsschritt betrug bei uns nie mehr als 37 %.

0365-6233/83/0808–0719 $ 02.50/0

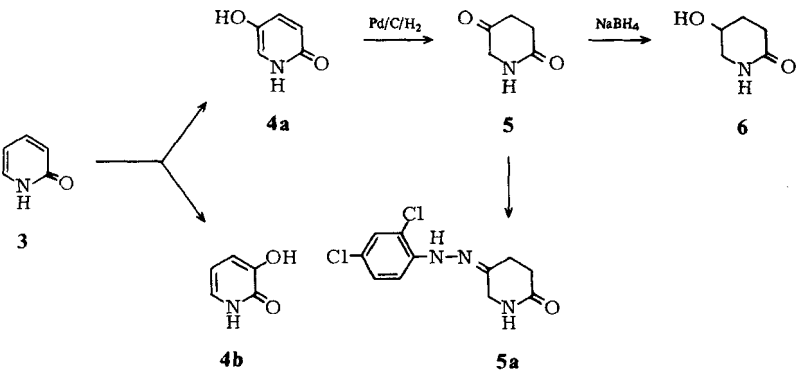
© Verlag Chemie GmbH, Weinheim 1983

Schema 1



Die regioselektive Einführung einer OH-Gruppe ließ sich in einen elektronenreichen Aromaten mit Hilfe der Elbs-Oxidation durchführen. Aus dem 2-Pyridon **(3)** bildet sich so im Alkalischen das 5-Hydroxy-2-pyridon **(4a)** neben wenig 3-Hydroxy-2-pyridon **(4b)**[6]. Ich fand, daß sich **4a** mit Pd-Kohle/Wasserstoff leicht zum Piperidin-2,5-dion **(5)** hydrieren ließ. **5** kann als Dichlorphenylhydrazon charakterisiert werden. Reduktion des Ketons mit Natriumboranat liefert dann den Alkohol **6** in einer Ausbeute von etwa 25 % ausgehend vom 2-Pyridon **(3)** (Schema 2).

Schema 2

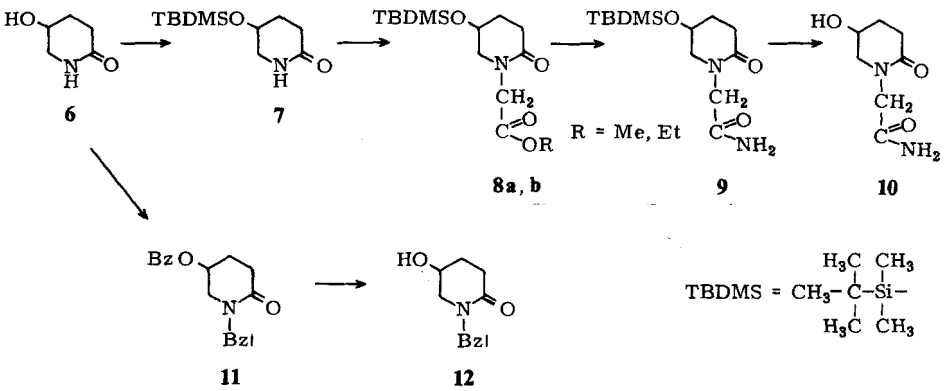


Nootrop wirksame Substanzen wie Piracetam **2a** und das erst vor kurzem synthetisierte 4-Hydroxy-Piracetam **2b**[7a,b] sind cyclische Derivate der γ-Aminobuttersäure (GABA). Um den Einfluß einer Homologisierung auf die pharmakologische Wirkung zu testen, synthetisierte ich das 6-Ringhomologe des 4-Hydroxypiracetams. Erste Versuche, die Alkoholfunktion mit der Benzylgruppe zu schützen, mißlangen, da eine selektive Monobenzylierung nicht zu erreichen war. In DMF/NaH oder DMSO/NaH konnten nur Gemische aus O und N-benzyliertem **6** im Verhältnis ca. 1:1 isoliert werden. In DMSO unter Zusatz von gepulvertem KOH[8] gelang jedoch die Dibenzylierung zu **11**. Die Abspaltung der Amidbenzylgruppe mit Na/NH_3 führte zu einem schwer trennbaren Gemisch der Monobenzylverbindungen. Pd/C/Wasserstoff lieferte in guten Ausbeuten **12**. Beim Umsetzen von **6** nach der von *Corey* et al[9] beschriebenen Methode in DMF mit t-Butyldimethylsilylchlorid entstand in hoher Ausbeute **7**, das mit NaH in THF und Bromessigsäureethyl- bzw. methylester **8a,b** lieferte. Nicht umgesetztes **7** konnte quantitativ zurückgewonnen werden. Die beiden Ester **8a,b** wurden mit methanol. Ammoniaklösung zu **9** umgesetzt.

Die Abspaltung der Schutzgruppe mit Tetrabutylammoniumfluorid in THF[9] gelang glatt, die Abtrennung des entstandenen Tetrabutylammoniumhydroxids bereitete jedoch unerwartete Schwierigkeiten, da **10** ausgezeichnet in H_2O löslich ist. Die Abspaltung mit Salzsäure, Eisessig oder Trifluoressigsäure lieferte ebenfalls keine befriedigenden Ergebnisse.

Da die Trimethylsilylgruppe leicht hydrogenolytisch abspaltbar ist [9], sollte unter verschärften Bedingungen dies auch für die TBDMS-Gruppe gelten. Tatsächlich gelang dies quantitativ unter Erwärmen und erhöhtem Wasserstoffdruck über Pd/C in Methanol als Lösungsmittel. **10** ist auf diesem Weg im Grammaßstab darstellbar (Schema 3).

Schema 3



Herrn Prof. *F. Eiden* danke ich für seine großzügige Unterstützung, Frau *A. Dimmerling* und Frau *B. Meier* für ihre geschickte experimentelle Hilfe.

Experimenteller Teil

IR-Spektren: Beckmann Acculab 6. *^{1}H-NMR Spektren:* Varian A-60A bzw. Bruker WP 80 oder WP 200. ^{13}C-NMR: Bruker WP 80 bzw. WP 200. Bei allen NMR-Spektren TMS als inn. Stand. THF wurde über $LiAlH_4$ unter Stickstoff, DMF über CaH_2 destilliert. RF-Werte auf Kieselgel Merck Platten F-254. Detektion: Joddampf.

5-Hydroxy-2-piperidon **(6)**

20 mmol (2,2 g) 5-Hydroxy-pyridon **(2)** werden mit 300 mg Pd/C in 250 ml Methanol bei 50° und 3 bar H_2 hydriert. Nach 3,5 h wird vom Katalysator abfiltriert und eingeengt. Man löst in EtOH und gibt unter Rühren 5,8 mmol (220 mg) $NaBH_4$ zu. Nach 30 min gibt man 2 Tropfen H_2O und eine kleine Menge Phenolphthalein zu. Nach Neutralisation mit Eisessig und Einengen löst man in $CHCl_3$/MeOH 9+1 und gibt die Lösung auf eine Al_2O_3 Säule (Merck, neutral, Aktivitätsstufe I) und eluiert mit $CHCl_3$/MeOH 9+1. Das Eluat wird eingeengt und der Rückstand aus Acetonitril umkristallisiert. Ausb. 1.4 g (61% d.Th.); Schmp. 143–145° (Lit. 145–146°)[1]. – RF = 0,25 ($CHCl_3$/MeOH 9 + 1). – IR(KBr): 3150–3200 (OH), 2950 (CH), 1630 cm^{-1} (C=O). – ^{1}H-NMR(d_6DMSO), δ (ppm) = 7,0 (s; NH), 4,8 (d; J = 4 Hz, OH), 3,95–4,2 (m; 1 H), 3,2 (m; 2 H), 2,4 (m; 2 H), 1,8–2,0 (m; 2 H). – $C_5H_9NO_2$ (115,12) Ber. C 52,2 H 7,88 N 12,2 Gef. C 52,3 H 7,87 N 12,1. – Mol.-Masse 115 (ms).

5-2,4-Dichlorphenylhydrazon **(5a)**

Das bei der Darstellung von **6** vor der Zugabe des $NaBH_4$ anfallende Öl wird mit einer Lösung von 20 mmol 2,4-Dichlorphenylhydrazin zum Sieden erhitzt. Beim Abkühlen fallen feine gelbliche Nadeln aus. Umkristallisieren aus EtOH ergibt Nadeln von Schmp. 186°. IR(KBr): 3200 (NH), 2950 (CH), 1680 (C=O), 1590 (C=N) cm^{-1}. – ^{1}H-NMR (d_6 DMSO): δ (ppm) = 8,10 (s; NH), 7,70 (s; NH), 7,4 (d; J=9 Hz, 2 H aromat.), 6,8 (dd; J=9/2 Hz, 1H aromat.), 4,43 (s; 2 H), 2,2–2,8 (m; 4 H), RF = 0,40 (Etac) – $C_{11}H_{11}N_3OCl_2$ (272,13) Ber. C 48,5 H 4,08 N 15,4 Gef. C 48,5 H 4,35 N 15,0. – MS (70 eV) $\overset{m}{e}$ = 273 (30 %), 272 (3 %), 271 (50 %).

1-Benzyl-5-benzyloxy-piperidon(2) **(11)**

In 10 ml DMSO suspendiert man 40 mmol (2,24 g) fein gepulvertes KOH. Nach 10 min Rühren gibt man 5 mmol (575 mg) 5-Hydroxypiperidon(2) in DMSO gelöst zu. Nach 15 min erfolgt eine Trübung (Salz des Dianions). Nun werden langsam 20 mmol (2,52 g) Benzylchlorid zugegeben (Kühlen mit Eiswasser). Nach 1 h filtriert man vom überschüssigen KOH ab, gibt H_2O zu und extrahiert mit CH_2Cl_2. Die vereinigten CH_2Cl_2-Phasen werden mit H_2O gewaschen, getrocknet und eingeengt. Das zurückbleibende Öl kristallisiert auf Zugabe von Ligroin im Eisfach durch. Umkristallisieren aus Ether ergibt farblose Kristalle – Schmp. 58–59°, Ausb. 1g (72 % d.Th.). RF = 0,49 (Etac). IR(KBr): 2900–3100(CH), 1635(C=O) cm^{-1}. – ^{1}H-NMR(CCl_4): δ(ppm) = 7,27(s; 7,27(s; 10H), 4,55(s; 2H), 4,43(s; 2H), 3,8 (m; 1H), 3,27 (d; J = 4 Hz, 2 H), 2,4 (m; 2H), 2,0 (m; 2H) $C_{19}H_{21}NO_2$ (295,36) Ber. C 77,3 H 7,17 N 4,7 Gef. C 77,2 H 7,14 N 4,9. – Mol.-Masse 295 (ms).

1-Benzyl-5-hydroxypiperidon(2) **(12)**

11 wird in MeOH über Pd/C (10 %) bei 50° und 3 bar hydriert. Nach ca. 2 h hat sich der Alkohol quantitativ gebildet (chromatogr. Kontrolle!). Nach Filtrieren und Einengen kristallisiert der Alkohol im Eisfach. Umkristallisieren aus Toluol ergibt farblose Nadeln von Schmp. 102°, Ausb. quant. RF = 0,33 (Etac). – IR(KBr): 3250 (OH), 2950 (CH), 1610 (C=O) cm^{-1}. – ^{1}H-NMR (d_6 DMSO): δ (ppm) = 7,27 (s; 5 H aromat.), 5,0 (d; J = 4 Hz, 1 H alkohol.), 3,9 (m; 1H), 3,2–3,4 (m; 2H), 2,3–2,45 (m; 2H), 1,8–2,0 (m; 2H). $C_{12}H_{15}NO_2$ (205,24) Ber. C 70,2 H 7,37 N 6,8 Gef. C 70,1 H 7,29 N 6,7. Mol.-Masse 205 (ms).

5-t-Butyldimethylsiloxypiperdon (2) **(7)**

Nach der Darstellungsvorschrift von *Corey* et al[9]. Nach Abdestillieren des DMF wird mit H_2O/CH_2Cl_2 ausgeschüttelt. Die vereinigten CH_2Cl_2-Phasen werden mit H_2O gewaschen. Nach Trocknen und Einengen kristallisiert das zurückbleibende Öl. Umkristallisieren aus Ligroin ergibt farblose Nadeln. Schmp. 77–78°, Ausb. 85–86%. – RF = 0,80 ($CHCl_3$/MeOH 9+1). IR(KBr): 3100 (NH), 2100–3000 (CH), 1650 (C=O) cm^{-1}. – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 6,7 (s; 1H), 4,0 (m; 1H), 3,2 (m; 2H), 2,4 (m; 2H), 1,8–2,0 (m; 2H), 0,87 (s; 9H), 0,1 (s; 6H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 169,3(s), 64,6(d), 49,7(t), 29,2(t), 28,0(t), 25,6(q), 17,9(s), −4,9(q).

2-Oxo-5-t-butyldimethylsilyloxypiperidinyl-1-essigsäureethylester **(8a)**

15 mmol (3,45 g) **5** werden in 10 ml absol. THF gelöst (N_2 Schutzgas). Diese Lösung tropft man langsam zu einer gerührten Suspension von 16,5 mmol (396 mg) NaH in wenig THF. Nach Beendigung der H_2-Entwicklung gibt man unter Eiskühlung langsam 15 mmol (1,665 ml) Bromessigsäureethylester zu. Man läßt auf Raumtemp. kommen und rührt 15 h. Nach Abdestillieren des THF arbeitet man mit H_2O/CH_2Cl_2 auf. Die CH_2Cl_2-Phasen werden mit H_2O gewaschen getrocknet und eingeengt. Man reinigt über eine Kieselgelsäule (Silica Woelm) durch Eluieren mit Ethylacetat. Noch vorhandenes Ausgangsmaterial eluiert man mit $CHCl_3$/MeOH 9+1 von der Säule. Ausb. 4,1 g

(86 % d.Th.).450 mg **7** werden zurückgewonnen. RF = 0,72 (Etac). – IR (Film): 2900–3000 (CH), 1745 (C=O), 1655 (C=O) cm^{-1}. – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 4,0–4,6 (m; 3H), 3,2–3,3 (m; 2H), 2,4–2,6 (m; 2H), 1,8–2,2 (m; 2H), 1,33 (t, 3H), 1,0 (s; 9H), 0,1 (s; 6H). – $C_{15}H_{29}NO_4Si$ (315.47) Ber. C 57.1 H 9.27 N 4.4 Gef. C 56.7, H 9.31 N 5.2 Mol.-Masse 315 (ms).

2-Oxo-5-t-butyldimethylsilyloxypiperidinyl-1-essigsäuremethylester **(8b)** Darstellung wie **8a**. RF = 0,65 (Etac), farbloses Öl Sdp. $8 \cdot 10^{-3}$ 195–200° (Kugelrohrdestillation), Ausb. 3.9 g (86 % d.Th.). IR (Film): 2860–2970 (CH), 1740 (C=O), 1655 (C=O) cm^{-1}. – ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 4,1 (m; 1H), 3,7–3,8 (s; 5H), 3,3 (m; 2H), 2,4 (m; 2H), 1,8–2,0 (m; 2H), 1,0 (s; 9H), 0,1 (s; 6H), Mol.-Masse 301 (ms).

2-Oxo-5-t-butyldimethylsilyloxypiperidinyl-1-essigsäureamid **(9)**

8a oder **8b** wird in Methanol gelöst und bis zur Sättigung Ammoniak eingeleitet. Man erwärmt auf 40°. Nach vollständigem Umsatz (chromatogr. Kontrolle!) wird eingeengt und über eine Kieselgelsäule (Silica Woelm) mit $CHCl_3$/MeOH 9+1 gereinigt. Farbloses Öl, Ausb. annähernd quantitativ. RF = 0,53 ($CHCl_3$/MeOH 9+1). IR(Film) 3300, 3200 (NH), 2940, 2830 (CH) 1680 (C=O) 1660 (C=O) cm^{-1}. – ^{1}H-NMR ($CHCl_3$): δ (ppm) = 6,5–6,1 (s; 2H), 4,1 (m; 3H), 3,4 (m; 2H), 2,3 (m; 2H), 1,8–2,0 (m; 2H), 1,0 (s; 9H), 0,1 (s; 6H). $C_{13}H_{26}N_2O_3Si$(286,44) Ber. C 54.5 H 9.15 N 9.8 Gef. C 54.2 H 8.86 N 9.7 Mol.-Masse 286 (ms).

2-Oxo-5-hydroxypiperidinyl-1-essigsäureamid **(10)**

10 mmol (2,8g) **9** werden in Methanol hydriert. Nach Beendigung der Hydrogenolyse (chromatogr. Kontrolle $CHCl_3$/MeOH 8+2) (ca. 4 h) filtriert man den Katalysator ab, engt ein und chromatographiert über Kieselgel ($CHCl_3$/MeOH 8+2). Man eluiert bis 200 ml, wobei die ersten 100 ml Vorlauf sind. Einengen der zweiten 100 ml ergibt ein farbloses Öl. Kristallisation mit Acetonitril. Umkrist. aus Acetonitril ergibt ein farbloses Pulver. Schmp. 112°, Ausb. 88 % d.Th., RF = 0,35 ($CHCl_3$/MeOH 8+2). IR(KBr): 3400–3200 (OH, NH), 2950 (CH), 1685 (C=O), 1610 (C=O) cm^{-1}. ^{1}H-NMR (d_6-DMSO); δ (ppm) = 7,2 (m; 2H), 5,1 (d; J=4 Hz 1H), 3,8–4,0 (m; 3H), 3,4 (m; 2H), 2,4 (m; 2H), 1,8 (m; 2H). ^{13}C-NMR (D_2O): δ (ppm) = 175,9 (C=O), 175,8 (C=O), 65,6 (CH-OH) 57.9 (-CH_2-), 52.7 (-CH_2-), 29.6 (-CH_2-), 29.4 (-CH_2-). $C_7H_{12}N_2O_3$ (172,19) Ber. C 48.8 H 7.03 N 16.3 Gef. C 48.2 H 6.99 N 16.1. Mol.-Masse 172 (ms).

Literatur

1 A.R. Battersby, E. Hunt, E. McDonald und J. Moron, J.Chem.Soc. Perkin Trans. 1 *1973*, 2917.
2 J.T. Nielsen, N. Elming und N. Clauson-Kaas, Acta Chem. Scand. *9*, 30 (1955).
3 C.C. Deane und T.D. Inch, J.Chem.Soc. Chem.Commun. *1969*, 813; J.B. Petersen, J. Lei, N. Clauson-Kaas und K. Norris, K. Dan. Vidensk.Selsk., Mat.Fys.Medd. *36*, 23 (1967).
4 G.R. Pettit, R.B. von Dreek, D.C. Herald, M.R. Edgar und H.B. Wood Jr., J.Am.Chem.Soc. *98*, 6742 (1976).
5 T. Fukuyama, R. Keith Frank und C.F. Jewell Jr., J.Am.Chem.Soc. *102*, 2122 (1980).
6 E.J. Behrmann und B.M. Pitt, J.Am.Chem.Soc. *80*, 3717 (1958).
7a R. Pellegala, M. Pinza, G. Pifferi, A. Gaiti, R. Mozzi, B. Tirillini und G. Porzellati, Farmaco Ed.Sci *36*, 845 (1981).
7b Drugs of the Future, Vol. V, 405 (1980).
8 M.E. Rose und R.A.W. Johnstone, Tetrahedron *35*, 2169 (1979).
9 E.J. Corey und A. Venkateswarlu, J.Am.Chem.Soc. *94*, 6190 (1972). [Ph 643]