

F. Moll

Kondensierte Azetidinone-(2)

1. Mitt.: 1-Azabicyclo[4,2,0]octanon-(2) *)

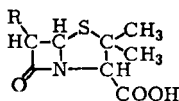
Aus dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Tübingen

(Eingegangen am 2. Oktober 1967)

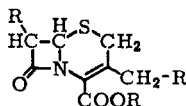
Durch Umsetzung von Piperidyl-(2)-essigsäure zu Piperidyl-(2)-essigsäurechlorid-hydrochlorid und anschließenden Ringschluß wird 1-Azabicyclo[4,2,0]octanon-(2) erhalten. Als Nebenprodukte entstehen dimere und polymere Piperidyl-(2)-essigsäure-piperidide. Die Einwirkung von N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid auf Piperidyl-(2)-essigsäure führt nicht zu bicyclischen Verbindungen.

The synthesis of 1-azabicyclo(4,2,0)octanon-2 has been achieved by conversion of piperidyl-2-acetic acid to piperidyl-2-acetic acid chloride hydrochloride and ring closure. Dimeric and polymeric piperidyl-2-acetic acid piperidides are formed as byproducts. Bicyclic compounds are not produced by the reaction of N,N'-dicyclohexylcarbodiimide and piperidyl-2-acetic acid.

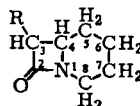
Verbindungen aus der Reihe der kondensierten Azetidinone-(2) sind von pharmazeutischem Interesse, da ihre bekanntesten Vertreter, die Penicilline (I) und die Cephalosporine (II), antibiotisch wirken. In der vorliegenden Arbeit wird die Darstellung von 1-Azabicyclo[4,2,0]octanon-(2) (III) beschrieben. Das Ringgerüst dieser bisher unbekannten Verbindung¹⁾ enthält einen Azetidinon-(2)-Ring, der mit einem Sechsring kondensiert ist.



I



II



III

Die Untersuchung der Synthese und der Eigenschaften der Azabicyclooctanone erscheint sinnvoll und notwendig, weil sie auf weitere Sicht die Möglichkeit bieten kann, zu neuen antibiotisch wirksamen Substanzen zu kommen. Als unmittelbares Ergebnis können sich aus solchen Untersuchungen Beiträge zu Synthesewegen des Penicillins und Cephalosporins und Aufschlüsse über die Ursachen der besonderen Reaktivität dieser Substanzen ergeben.

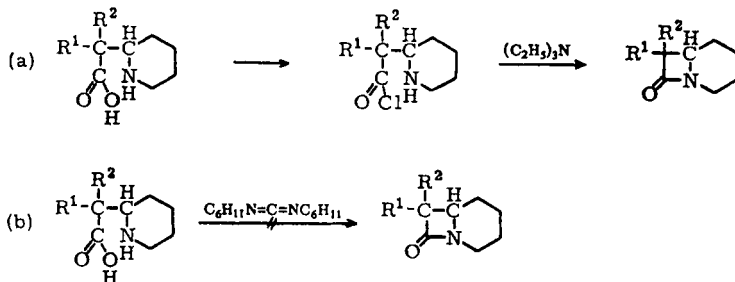
Die für die Synthese von 1-Azabicyclo[4,2,0]octanon-(2) aussichtsreich erscheinenden Wege lassen sich in zwei Gruppen einteilen: eine Gruppe, die auf dem Ringschluß von Piperidyl-(2)-essigsäure und eine zweite, die auf der 1,2-Cycloaddition an Δ^1 -Piperidein aufbaut²⁾. Von den zahlreichen möglichen Synthesewegen der

*) Auszug aus der Habilitationsschrift F. Moll, Tübingen 1966.

¹⁾ F. Moll, Z. Naturforsch. 21b, 297 (1966).

²⁾ Vgl. F. Moll, Pharmaz. Ztg. 112, 1563 (1967).

ersten Gruppe wurden in der vorliegenden Arbeit zwei beschritten: a) Die Überführung von Piperidyl-(2)-essigsäure in das Säurechlorid und Ringschluß unter Dehydrohalogenierung mit Triäthylamin und b) die intramolekulare Wasserabspaltung aus Piperidyl-(2)-essigsäure mit N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid.



Ringschluß von Piperidyl-(2)-essigsäure über Säurechlorid

Piperidyl-(2)-essigsäure war lange Zeit schwer zugänglich. Der älteste Weg stammt von *Koenigs*^{3a}). Aus α -Picolin und Formaldehyd gewonnenes 2-(α -Hydroxyäthyl)-pyridin^{3b}) wurde mit Natrium und Äthanol zu 2-(α -Hydroxyäthyl)-piperidin reduziert und dieses mit Chromsäure zur Piperidyl-(2)-essigsäure oxydiert.

Später wurde von *Oparina*^{3c}) ^{3d}) ein anderer Weg angegeben. Aus α -Picolin und Benzaldehyd kann man Phenyl- α -picolyl-carbinol^{3e}) erhalten. Bei der Oxydation mit Chromsäure entsteht daraus α -Phenacyl-pyridin^{3f}). Aus dem Oxim dieses Ketons wurde durch Beckmann-Umlagerung Pyridyl-(2)-essigsäureanilid erhalten und dieses mit Salzsäure, unter teilweiser Bildung von α -Picolin, zu Pyridyl-(2)-essigsäure verseift.

Eine einfachere Synthese der Pyridyl-(2)-essigsäure haben *Woodward*^{3g}) und *Gruber*^{3h}) beschrieben. Aus α -Picolin und Phenyl-lithium wird α -Picolyl-lithium gewonnen, mit CO₂ zu Pyridyl-(2)-essigsäure und mit methanol. Salzsäure zum Methylester umgesetzt. Später wurde der Pyridyl-(2)-essigsäureäthylester durch Verseifung des Pyridyl-(2)-acetonitrils über das Iminoäthyläther-hydrochlorid nach ³ⁱ) dargestellt.

Bei den in dieser Arbeit beschriebenen Untersuchungen wurde die über die Lithiumverbindung gewonnene Pyridyl-(2)-essigsäure in salzsaurer Lösung katalytisch zu Piperidyl-(2)-essigsäure hydriert. Das so erhaltene Piperidyl-(2)-essigsäurehydrochlorid schmolz bei 182—185°; dieser Wert stimmt mit dem bei der Darstellung nach *Koenigs* gefundenen Schmelzpunkt 180—182° praktisch überein, nicht aber mit dem nach *Oparina* gefundenen Schmelzpunkt von 169°. Das IR-Spektrum des Piperidyl-(2)-essigsäure-hydrochlorids entsprach dem eines Hydrochlorids einer β -Aminosäure, bei der die Aminogruppe, monosubstituiert ist. Valenz-

³) a) W. Koenigs und G. Happe, Ber. dtsch. chem. Ges. 35, 1343 (1902); ibid. 36, 2904 (1903); b) A. Ladenburg, ibid. 24, 1619 (1891); c) M. P. Oparina, Kjm. farm. Prom. 1934, 12; ibid. 1936, 98; J. Gen. Chem. (U. S. S. R.) 5, 1699 (1935); C. A. 29, 1820; d) F. Galinowsky und G. Kainz, Mh. Chem. 77, 137 (1947); e) K. Löffler und H. Grunert, Ber. dtsch. chem. Ges. 40, 1343 (1907); f) G. Scheuing und L. Winterhalder, Liebigs Ann. Chem. 474, 135 (1929); g) R. B. Woodward und E. C. Kornfeld, Org. Syntheses 29, 44 (1949); h) W. Gruber und K. Schlögl, Mh. Chem. 81, 473 (1950); i) K. Winterfeld und K. Flick, Arch. Pharmaz. 239, 448 (1956).

und Deformationsschwingung der NH_2^+ -Gruppe sind bei 2770 , 2750 , 2450 cm^{-1} und bei 1600 , 840 cm^{-1} zu erkennen. Die CO -Valenzschwingung der Carboxylgruppe liegt bei 1715 cm^{-1} .

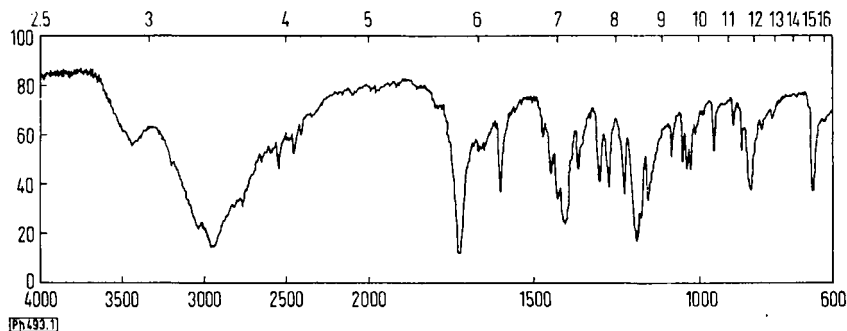


Abb. 1. IR-Spektrum des Piperidyl-(2)-essigsäure-hydrochlorids in KBr

Mit einem Äquivalent Silbercarbonat in Wasser wurde aus dem Hydrochlorid die freie Piperidyl-(2)-essigsäure vom Schmp. 212° erhalten. Das IR-Spektrum entsprach einer zwitterionischen β -Aminosäure mit monosubstituierter Aminogruppe. Valenz- und Deformationsschwingungen der NH_2^+ -Gruppe liegen bei 2700 , 2520 , 2330 cm^{-1} und bei 1650 , 1540 cm^{-1} . Das Carboxylanion zeigt bei 1565 und bei 1400 cm^{-1} die asymmetrische und die symmetrische CO_2 -Valenzschwingung.

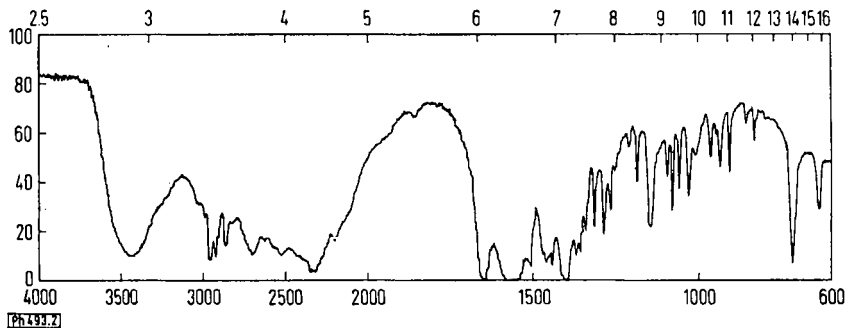
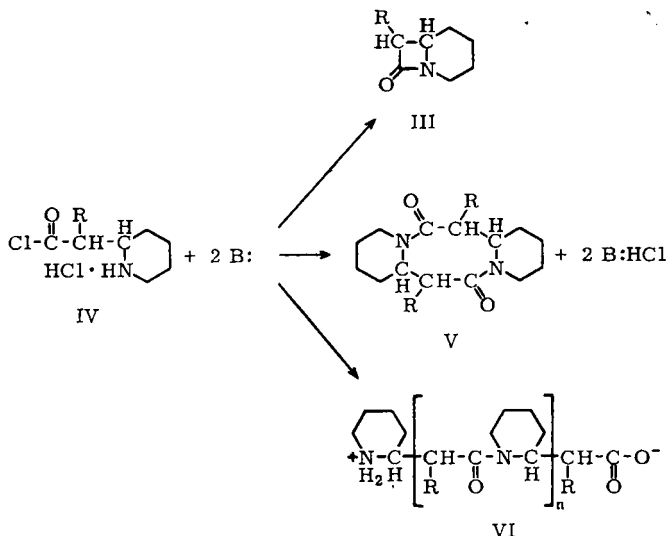


Abb. 2. IR-Spektrum der Piperidyl-(2)-essigsäure in KBr

Für das Gelingen der Ringschlußreaktion war, wie orientierende Vorversuche ergaben, die Darstellung sehr reiner Säurechlorid-hydrochloride Voraussetzung. Piperidyl-(2)-essigsäurechlorid-hydrochlorid (IV, $\text{R} = \text{H}$) wurde durch Erwärmen von wasserfreiem Piperidyl-(2)-essigsäure-hydrochlorid in absolutem Chloroform mit vorbehandeltem Thionylchlorid in Gegenwart geringer Mengen Pyridin bei 40 – 70° erhalten. Das aus Chloroform kristallisierende Piperidyl-(2)-essigsäurechlorid-hydrochlorid schmolz bei 146° . Außer von der Herstellung her

ist die Verbindung durch das IR-Spektrum definiert. Das in Chloroform unmittelbar nach dem Lösen gemessene Spektrum zeigt die Bande der CO-Valenzschwingung bei der für Säurechloride charakteristischen hohen Wellenzahl von 1775 cm^{-1} und außerdem die typischen Banden der NH_2^+ -Valenzschwingung eines sekundären Amin-hydrochlorids zwischen 2710 und 2410 cm^{-1} .

Unter dem Einfluß von Basen kann das Säurechlorid der Piperidyl-(2)-essigsäure in mehrfacher Weise reagieren. Außer den gewünschten Azabicyclooctanonon (III) können sich Dimere (V) und Polymere (VI) bilden.



Um die Bildung der unerwünschten Dimere und Polymere einzuschränken, wurde die Ringschlußreaktion in sehr verdünnter Lösung vorgenommen; die Durchführung erfolgte in Anlehnung an das *Ruggli-Zieglersche* Verdünnungsprinzip⁴⁾. Von dem zu verwendenden Lösungsmittel war zu fordern, daß es die entstehenden Bicyclen gut, die schwerlöslichen Säurechlorid-hydrochloride wenigstens zu einem kleinen Teil zu lösen vermochte; diesen Forderungen entsprach am besten Dioxan. Als Base wurde Triäthylamin verwendet, da das bei der Umsetzung gebildete Triäthylammoniumchlorid in Dioxan unlöslich ist. Die durch Abtrennen des Triäthylammoniumchlorids und durch Abdestillieren des Dioxans und des überschüssigen Triäthylamins gewonnenen Rohprodukte waren Substanzgemische; sie enthielten nach dem DC noch Dimere, Polymere und wenig Triäthylamin. Durch Säulenchromatographie wurde ein einheitliches Produkt erhalten. Die der Substanz noch anhaftenden Fließmittels Spuren ließen sich durch Vakuumdestillation oder durch präparative Gaschromatographie abtrennen. Mit Piperidyl-(2)-essigsäure als

⁴⁾ P. Ruggli, *Liebigs Ann. Chem.* 392, 92 (1912); *ibid.* 412, 1 (1917); K. Ziegler, H. Eberle und H. Ohlinger, *ibid.* 504, 95 (1933).

Ausgangssubstanz ergab die Ringschlußreaktion 1-Azabicyclo[4,2,0]octanon-(2) (Formel III, $R = H$) in etwa 25proz. Ausbeute als farbloses Öl, Brechungsindex n_D^{20} 1,4922 und $Sdp_{0,5}$ 75°. Die Einzelheiten der physikalisch-chemischen Charakterisierung der Substanz werden in einer weiteren Mitteilung beschrieben.

Die bei dem Ringschluß der Piperidyl-(2)-essigsäure erhaltenen Rohprodukte enthielten nach dem DC neben 1-Azabicyclo[4,2,0]octanon-(2) (Rf 0,60) noch zwei weitere Substanzen mit den Rf-Werten 0,20 und 0,0.

Die Substanz Rf 0,20 konnte durch Säulenchromatographie rein abgetrennt werden; bei der Aufarbeitung wurden Kristalle erhalten, die bei 250° schmolzen. Das IR-Spektrum der Kristalle in KBr zeigte eine sehr starke Bande bei 1640 cm^{-1} . Da außerdem im Erwartungsbereich der NH-Valenzschwingungen sowie zwischen 2850 und 1640 cm^{-1} und zwischen 1640 und 1475 cm^{-1} keine Absorptionsbanden auftraten, handelte es sich bei der Substanz um ein disubstituiertes Amid. Die CO-Frequenz von 1640 cm^{-1} entsprach einem cyclischen Amid geringer Ringspannung. Banden bei 2940 und bei 2855 cm^{-1} waren der asymmetrischen und der symmetrischen CH_2 -Valenzschwingung eines Piperidinringes zuzuordnen. Die Elementaranalyse der Substanz ergab C-, H-, N-Werte, die mit den Werten von 1-Azabicyclo[4,2,0]octanon-(2) praktisch identisch waren. Dampfdruckosmometrisch in Aceton wurde ein Mol.-Gew. von 253 bestimmt. Zusammen mit den übrigen Befunden ergab sich daraus, daß der Substanz Rf 0,20 die Struktur V eines dimeren Piperidyl-(2)-essigsäurepiperidids zukam.

Die Substanz Rf 0,0 blieb bei der Säulenchromatographie am Kopf der Säule und bei der Vakuumdestillation des Syntheserohproduktes im Rückstand. Die Aufarbeitung ergab in beiden Fällen eine Substanz mit Schmelzpunkt bei 180°. Das IR-Spektrum zeigte eine sehr intensive Bande bei etwa 1615 cm^{-1} , die auf das Vorliegen eines polymeren disubstituierten Amides hinwies. Die C-, H-, N-Werte der Elementaranalyse waren den Werten von 1-Azabicyclo[4,2,0]octanon-(2) ähnlich. Dampfdruckosmometrisch in Aceton wurde ein Mol.-Gew. von 870 bestimmt. Bei der Substanz Rf 0,0 handelte es sich demnach um ein polymeres Piperidyl-(2)-essigsäurepiperidid (Formel VI, $n = 6$).

Versuche zum direkten Ringschluß der Piperidyl-(2)-essigsäure mit N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid

Der andere im Rahmen dieser Arbeit geplante Syntheseweg sollte 1-Azabicyclo[4,2,0]octanon-(2) direkt aus der gewonnenen Piperidyl-(2)-essigsäure mit N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid als Cyclodehydratisierungsreagens ergeben.

Als Dehydratisierungsreagens ist N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid seit etwa einem Jahrzehnt bekannt. Zunächst wurde das Reagens hauptsächlich zur Darstellung von Amidinen aus Carbonsäuren und Aminen angewandt⁵⁾. Als Lösungsmittel dienten vor allem Tetrahydrofuran, Dioxan, Acetonitril oder Methylenchlorid; die Reaktionen wurden bei Raum-

⁵⁾ J. C. Sheehan und G. P. Hess, J. Amer. chem. Soc. 77, 1067 (1955).

temperatur durchgeführt. Spätere Arbeiten beschreiben Reaktionen in Pyridin⁶⁾, in Dimethylformamid bei 35°⁷⁾ und ohne Lösungsmittel bei 100°⁸⁾. Die in der einleitenden Übersicht³⁾ erwähnte Anwendung von N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zum Ringschluß von Penicillosäure erfolgte in Dioxan-Wasser bei Raumtemperatur.

Bei der Umsetzung von Piperidyl-(2)-essigsäure mit N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid in Dioxan-Wasser schied sich zwar Dicyclohexylharnstoff ab, aber das gesuchte 1-Azabicyclo[4,2,0]octanon-(2) entstand nicht in isolierbaren Mengen. Als Syntheseprodukt wurde ein Mehrkomponentengemisch erhalten. Neben nicht umgesetzter Piperidyl-(2)-essigsäure enthielt das Gemisch ein Amid und ein Keton.

Beschreibung der Versuche

Schmp. wurden, wenn nichts anderes vermerkt ist, mit dem Kofler-Schmp.-Mikroskop bestimmt; eine Korrektur der Schmp. erfolgte nicht. — Für die Messung von Brechungsindices wurde ein Zeiss-Abbé-Refraktometer benutzt. Die vierte Dezimale ist geschätzt. — Zur Aufnahme der IR-Spektren dienten die Beckman-IR-Spektrophotometer IR-4 und IR-8. Als Abkürzungen werden benutzt: s = stark und w = schwach zur Angabe der Bandenintensität; sh = Bandenschulter; Val. = Valenz-, Def. = Deformations-schwingung. — Mol.-Gew.: Bei dampfdruckosmometrischen Bestimmungen wurde das Knauer Dampfdruckosmometer bei 37° benutzt. Bei kryoskopischen Bestimmungen wurden die Temperaturunterschiede mit Thermistoren über das Knauer Temperaturmeßgerät gemessen. — Gaschromatographie: Isotherme Trennungen wurden mit dem Beckman Gaschromatographen GC-2 und mit dem Perkin-Elmer-Fraktometer 116 durchgeführt. Es wurden ausschließlich gepackte Säulen verwendet; als Detektor diente bei beiden Geräten eine Wärmeleitfähigkeitsmeßzelle. Säule A: 5% Silikongumminitril GE-XE-60 auf Chromosorb G-AW-DMCS, 70/80 mesh; Edelstahlrohr 2,50 m × 4 mm. Säule B: 10% Polyäthylenglykol 20000 auf Chromosorb W-DMCS, 45/60 mesh; Kupferrohr 4 m × 4 mm. Säule C: 10% Polyäthylenglykol 20000 auf Chromosorb W-DMCS, 45/60 mesh, vorbehandelt mit 25% KOH; Kupferrohr 4 m × 4 mm. Für temperaturprogrammierte Trennungen und bei speziellen Problemen wurde der F & M-Gaschromatograph 810 mit Flammenionisationsdetektor benützt. — DC: Als Träger wurden Platten von der Größe 20 × 20 cm oder Linienplatten⁹⁾ von der Größe 9 × 18 cm mit Merckschen Kieselgelen G und HF 254. Aufgetragen wurden 1–2 µl einer 0,1 m Lösung der zu untersuchenden Substanz in geeigneten Lösungsmitteln. Fließmittel A: Chloroform-Aceton-Hexan, 45 + 5 + 5, (v/v/v). Fließmittel B: Isopropanol-25-proz. Ammoniak, 35 + 15 (v/v/v). Fließmittel C: Chloroform-Hexan, 45 + 5 (v/v). Fließmittel D: Chloroform-25proz. Ammoniak-Äthanol, 45 + 5 + 5 (v/v/v). Zur Sichtbarmachung der Substanzen wurde, wenn nichts anderes vermerkt ist, Joddampf¹⁰⁾ verwendet. Die angegebenen Rf-Werte sind Durchschnittswerte.

Piperidyl-(2)-essigsäure-hydrochlorid

Zu einer Lösung von 10 g (0,0577 Mol) Pyridyl-(2)-essigsäurehydrochlorid in 50 ml Wasser wurden 0,25 g Platindioxid gegeben. Nachdem die Luft aus dem Schüttelgefäß durch wiederholtes Evakuieren und Füllen mit Wasserstoff entfernt worden war, wurde unter etwa 0,1 atü Wasserstoffdruck geschüttelt. Die Hydrierung kam nach 26 Std. Schütteln bei Raumtemperatur zum Stillstand. Auch mit reaktiviertem Katalysator und

⁶⁾ H. Bräuniger und W. Welzer, *Pharmazie* 20, 279 (1965).

⁷⁾ E. Schmidt, *Liebigs Ann. Chem.* 685, 161 (1965).

⁸⁾ F. L. Bach, *J. org. Chemistry* 30, 1300 (1965).

⁹⁾ A. Gamp, P. Studer, H. Linde und K. Meyer, *Experientia* (Basel) 18, 292 (1962).

¹⁰⁾ Vgl. F. Moll, *Arch. Pharmaz.* 296, 205 (1963).

nach erneuter Zugabe von 0,25 g Platindioxid erfolgte keine weitere Wasserstoffaufnahme. Insgesamt waren nach 28 Std. Schütteln 4120 ± 100 ml u. Nb. (ber. 3990 ml) aufgenommen worden. Aus dem Filtrat des Hydrierungsansatzes wurde das Lösungsmittel bei 40° im Wasserstrahlpumpenvak. am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der ölige Rückstand kristallisierte beim Stehen langsam durch. Vor der Analyse wurde er bei 40°, 10 Torr über P_2O_5 getrocknet. Schmp. 185°. Ausbeute: 10,17 g (98% d. Th.). DC (Fließmittel A): Rf 0,0; DC (Fließmittel B): Rf 0,50.

$C_7H_{13}NO_2 \cdot HCl$ (179,6)	Ber.: C 46,79	H 7,82
	Gef.: C 47,06	H 7,85

Piperidyl-(2)-essigsäure

Zu der Lösung von 1,73 g (0,01 Mol) Piperidyl-(2)-essigsäure-hydrochlorid in 30 ml Wasser wurden unter Rühren 1,52 g (0,0055 Mol) Silbercarbonat in Anteilen gegeben. Nach gründlichem Durchschütteln wurde das Gemisch 60 Min. gerührt. Aus dem Filtrat wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bei 40° im Wasserstrahlpumpenvak. abdestilliert. Schmp. 212° (Umkrist. aus Alkohol/Äther). DC (Fließm. A): Rf 0,0; DC (Fließm. B): Rf 0,55.

$C_7H_{13}NO_2$ (143,2)	Ber.: C 58,72	H 9,13
	Gef.: C 58,47	H 8,96

Piperidyl-(2)-essigsäurechlorid-hydrochlorid

9,0 g (etwa 0,05 Mol) Piperidyl-(2)-essigsäure-hydrochlorid wurden 6 Std. bei 50° über P_2O_5 getrocknet, fein gepulvert und erneut 24 Std. unter denselben Bedingungen getrocknet. Dann wurde das Pulver in 100 ml absol. Chloroform suspendiert. Unter Rühren wurden bei Raumtemperatur 50 ml frisch über Chinolin fraktioniert destilliertes Thionylchlorid langsam zugetropft. Nach Zugabe von 0,01 ml Pyridin wurde bei einer Badtemperatur von 40° 10 Std. gerührt. Dann wurde die Mischung 10 Min. bei 70° Badtemperatur erhitzt. Nach langsamem Erkalten auf Raumtemperatur und Abkühlen auf 5–10° unter Feuchtigkeitsschutz wurde das Kristallisat abgesaugt und zweimal mit wenig absol. Äther gewaschen. Das so erhaltene Säurechlorid-hydrochlorid wurde, wenn möglich, sofort weiter verarbeitet. Unmittelbar vor der Analyse oder vor der weiteren Umsetzung wurde es minutenlang in einem Vakuumexsiccator (20 Torr, K_2CO_3 , $CaCl_2$) aufbewahrt. Schmp. 146–150°. Ausbeute: 9 g (90% d. Th.).

IR-Spektrum ($CHCl_3$): Säurechlorid, 1778 cm^{-1} (CO-Val.).

$C_7H_{13}NOCl_2$ (198,1)	Ber.: C 42,40	H 6,61	N 7,07	Cl 35,70
	Gef.: C 42,73	H 6,77	N 7,75	Cl 33,43

Durch Einengen der Mutterlauge i. Vak. bei max. 40° Badtemperatur auf etwa 20–30 ml konnte zusätzliches kristallines Säurechlorid-hydrochlorid gewonnen werden.

1-Azabicyclo[4,2,0]octanon-(2)

6,0 g (0,03 Mol) Piperidyl-(2)-essigsäurechlorid-hydrochlorid wurden feingepulvert und in 250 ml absol. Dioxan suspendiert. Diese Suspension wurde aus einem Weithalstrichter innerhalb von 2,5 Std. zu einer hochtourig gerührten Lösung von 25 ml (etwa 0,12 Mol) absol. Triäthylamin in 750 ml absol. Dioxan getropft; anschließend wurde 4 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Nach Stehen über Nacht bei Raumtemperatur wurde von 7,50 g ungelöster Substanz abgesaugt; ber. sind 0,06 Mol = 8,18 g Triäthylammoniumchlorid zu erwarten. Aus dem Filtrat wurde das Lösungsmittel bei max. 30° Wasserbadtemperatur im Wasserstrahlpumpenvak. abdestilliert; als Rückstand blieben 3,9 g eines Öles. DC (Fließm. A): Rf 0,0, Rf 0,10, Rf 0,20, Rf 0,60.

Aufarbeitung I

Der ölige Rückstand wurde einer säulenchromatographischen Trennung unterworfen. 40 g Kieselgel 0,2—0,5 mm wurden mit dem Fließmittel Chloroform-Aceton-Hexan (45 + 5 + 5) in das Säulenrohr eingeschlämmt. Der ölige Rückstand wurde in wenig Fließmittel gelöst, auf den Säulenkopf gegeben und mit dem Fließmittel eluiert: Vorlauf 40 ml, dann 18 Fraktionen mit 10—12 ml. Nach dem DC enthielten die Fraktionen 4—12 reines Azabicyclooctanon Rf 0,60. Die Fraktionen wurden vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet; aus dem Filtrat wurde das Lösungsmittel bei 25—30° Badtemperatur und Wasserstrahlpumpenvak. abdestilliert. Als Rückstand blieben 3,2 g eines Öles. Zur Analyse wurde die Substanz durch präp. GC (Säule A, 160°) von Fließmittelspuren befreit.

Aufarbeitung II

Der ölige Rückstand wurde zunächst mit absol. Äther und dann mit absol. Tetrachlorkohlenstoff extrahiert. Die Rückstände der Extrakte wurden im Kugelrohr destilliert. Bei 0,5 Torr und 65—70° gingen 0,95 g (25,3% d. Th.) 1-Azabicyclo[4,2,0]octanon-(2) über. Brechungsindex: n_D^{20} 1,4922. DC (Fließm. A): Rf 0,60; DC (Fließm. B): Rf 0,95. GC (Säule A, 160°, 44 ml/Min. He): t_R 17 Min.; GC (Säule B, 190°, 106 ml/Min. He): t_R 5 Min.

UV-Spektrum (Methanol): Keine Absorption 320—205 nm.

IR-Spektrum (CCl_4): $\nu_{\max}$ 1756 cm^{-1} (CO-Val.).

$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}$ (125,2)	Ber.: C 67,16	H 8,85	N 11,19
	Gef.: C 66,40	H 8,83	N 11,22

1,9-Diazatricyclo[10,6,4,0,0^{4,9}]hexadecandion-(2,10)

(Dimeres Piperidyl-(2)-essigsäure-piperidid)

a) Nach der säulenchromatographischen Abtrennung von 1-Azabicyclo(4,2,0)octanon-(2) aus dem Synthese-Rohprodukt wurden die auf der Säule verbliebenen Substanzen nacheinander mit den folgenden Gemischen eluiert: 100 ml Chloroform-Aceton-Hexan (45 + 5 + 5), dann 100 ml Chloroform-Aceton (45 + 5) und schließlich 200 ml Äthylacetat. Aus den vereinigten Eluaten wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Der feste Rückstand enthielt nach dem DC 2 Komponenten; DC (Fließm. A): Rf 0,0; Rf 0,15. Zur Abtrennung der Substanz Rf 0,15 wurde der Rückstand in 50 ml Chloroform, dem etwas Essigester beigelegt war, gelöst. Um die freie Säure zu entfernen, wurde zweimal mit je 10 ml 4 n NaOH ausgeschüttelt. Die alkalischen wäßrigen Phasen wurden mit insgesamt 30 ml Chloroform gewaschen. Nach Trocknen und Filtrieren wurde das Lösungsmittel aus den vereinigten Chloroformphasen bei max. 40° Badtemperatur im Wasserstrahlpumpenvak. abdestilliert. Der dabei entstehende Rückstand sinterte bei 178° und schmolz unter Zers. bei 232°. Aus einer Lösung des Rückstandes in wenig Chloroform schieden sich nach 3 Std. offenes Stehens Kristalle Schmp. 247—252° ab.

b) Beim Stehen des öligen Rückstandes, der sofort nach Abdestillieren des Dioxans bei der Ringschlußreaktion erhalten worden war, bildeten sich Kristalle Schmp. 247—252°; sie waren mit den nach a) erhaltenen Kristallen identisch: DC (Fließm. A): Rf 0,15; DC (Fließm. B): Rf 0,90; DC (Fließm. Chloroform-Aceton, 40 + 10): Rf 0,35.

IR-Spektrum (KBr): Disubstituiertes Amid, 1635 cm^{-1} (CO-Val.)

$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$	Ber.: C 67,16	H 8,85	N 11,19	Mol.-Gew. 250,4
	Gef.: C 65,06	H 8,71	N 11,09	Mol.-Gew. 253
(osmometr. in Chloroform)				

Polymere Piperidyl-(2)-essigsäurepiperidide

Der bei der direkten Destillation des öligen Rückstandes im Destillationskolben verbleibende Rückstand wurde gepulvert, mit viel absol. Äther gewaschen und bei 40°, 10 Torr

getrocknet. Schmp.: 160—180°. DC (Fließm. A): Rf 0,0; DC (Fließm. B): Rf 0,95; DC (Fließm. Chloroform-Aceton, 45 + 5): 0,0.

IR-Spektrum (KBr): Disubst. Amid, 1620 cm^{-1} (CO-Val.).

Die Elementaranalyse wurden ber. für ein polymeres Piperidyl-(2)-essigsäurepiperidid, das 7 Piperidinringe und eine COOH-Endgruppe enthält.

$\text{C}_{40}\text{H}_{78}\text{N}_7\text{O}_8$	Ber.: C 65,90	H 8,81	N 11,00	Mol.-Gew. 893,2
	Gef.: C 64,46	H 8,69	N 10,53	Mol.-Gew. 820—870 (osmometr. in Aceton)

Umsetzung von Piperidyl-(2)-essigsäure mit N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid

Versuche mit der freien Piperidyl-(2)-essigsäure ergaben, daß diese in reinem Methylchlorid, Dioxan, Tetrahydrofuran, Acetonitril und Dimethylformamid unlöslich ist; löslich ist sie dagegen in Dioxan oder Tetrahydrofuran, sobald diesen Lösungsmitteln geringe Mengen Wasser beigegeben sind.

Zu einer Lösung von 1,43 g (0,01 Mol) Piperidyl-(2)-essigsäure in 100 ml Dioxan und 11 ml Wasser wurden sehr langsam 2,1 g (0,01 Mol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid in 100 ml Dioxan getropft. Nach 12 Std. wurde von 0,293 g ungelöster Substanz (nach Schmp. 214—216° Dicyclohexylharnstoff) abfiltriert. Aus dem Filtrat wurde das Lösungsmittel bei 20° im Wasserstrahlpumpenvak. abdestilliert. Aus dem öligen Rückstand wurden durch Umlösen in Äthylacetat 0,21 g Dicyclohexylharnstoff abgetrennt; die Charakterisierung erfolgte durch Schmp.-Bestimmung und IR-Spektrum in KBr (ν_{max} 3315, 1625, 1750 cm^{-1}). Der Rückstand nach Abdestillieren des Äthylacetats wurde erneut in Dioxan-Wasser gelöst. Nach zweitägigem Stehen bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel bei 25° im Wasserstrahlpumpenvak. abdestilliert. Der ölige Rückstand enthielt einzelne Kristalle Schmp. etwa 140°. Der gesamte Rückstand enthielt nach DC (Fließm. Chloroform-Äthanol-Hexan, 45 + 5 + 5) und IR-Spektrum (unverd.): a) sehr viel Dicyclohexylcarbodiimid (Rf 0,95, ν_{max} 2110, 1445 cm^{-1}), b) wenig Dicyclohexylharnstoff (Rf 0,05, ν_{max} 1610, 1555 cm^{-1}) und c) eine Substanz Rf 0,35, ν_{max} 1755 cm^{-1} .

1. Die Aufarbeitung des öligen Rückstandes erfolgte in einem ersten Versuch durch Säulenchromatographie (Kieselgel 0,2—0,5 mm; Fließm. Chloroform-Äthanol-Hexan, 45 + 5 + 5); nach 40 ml Vorlauf wurden 2 Fraktionen zu 10 ml, die folgenden zu 5 ml gewonnen. Die 7. Fraktion enthielt wenig Substanz ν_{max} 1749 cm^{-1} neben Dicyclohexylcarbodiimid; eine Reindarstellung der Substanz ν_{max} 1749 cm^{-1} gelang nicht. Auch durch präparative DC (Kieselgel HF 254, Fließm. s. o.) konnte diese Substanz nicht isoliert werden.

2. In einem zweiten Versuch wurde der ölige Rückstand in 50 ml Äther gelöst und zweimal mit je 50 ml Wasser extrahiert. Die vereinigten wäßrigen Phasen wurden mit 50 ml Äther gewaschen. Durch DC und aus dem IR-Spektrum ergab sich, daß die ätherische Phase unter anderem sehr viel Dicyclohexylcarbodiimid enthielt, daneben etwas Piperidyl-(2)-essigsäureanhydrid (ν_{max} 1775, 1705 cm^{-1}). — Die wäßrige Phase enthielt eine geringe Menge dimeres Piperidyl-(2)-essigsäurepiperidid (ν_{max} 1640 cm^{-1}). Daneben lag sehr wenig Substanz ν_{max} 1755 cm^{-1} vor; eine Reindarstellung dieser Substanz gelang nicht.