

### 3. Bestimmung von Oxidationspotentialen

Die Bestimmung der Oxidationspotentiale der Salpetersäuren, auch solcher mit  $\text{NaNO}_2$ -Zusatz, erfolgte mit dem Universal-Indikationsgerät nach Prof. Fischer und Dr. Kraft (Hersteller: WTW, Weinheim). Als Meßkette diente Platin gegen  $\text{Hg}_2\text{SO}_4$ -Elektrode.

### 4. Bestimmung des Chlorpromazins in Dragees durch Polarographie und Spektralphotometrie

1 Megaphen<sup>®</sup>-Dragee zu 28 mg I-HCl wird genau gewogen und mit 11 mg  $\text{NaNO}_2$  p. a. sowie 2,5 ml Wasser versetzt. Nach dem Zerdrücken des Dragees wird zu der Suspension nach kurzem Rühren (Magnetührer mit Teflonkern) 0,1 ml  $\text{HNO}_3$  (65 %) hinzugefügt. Nach 15 Min. weiterem Rühren bei Raumtemperatur werden 10 ml sc gereinigtes DMF zugegeben, erneut kurz gerührt und dann unter vermindertem Druck filtriert. Das Filtrat wird in einen 25-ml-Meßkolben überführt und mit Wasser aufgefüllt. 2 ml dieser Lösung gibt man zu 8 ml eines BR-Puffers (pH 1,8) und polarographiert nach Entlüften mit  $\text{N}_2$  [Empfindlichkeit:  $1 \cdot 10^{-7}$  A/mm; Dämpfung 6–7; Behälterhöhe: 64 cm].

Nach der polarographischen Messung wurde diese Lösung mit Britton-Robinson-Puffer (pH 1,8) im Verhältnis 1+4 verdünnt und dann die Höhe des langwelligen Absorptionsmaximums von II bei 340 nm gemessen (s. Abb. 4).

Anschrift: Prof. Dr. H. Oelschläger, 6 Frankfurt/M., Georg-Voigt-Str. 14

[Ph 343]

R. Haller, R. Kohlmorgen und W. Hänsel

## Zur Struktur von 1,2,6-Triphenylpiperidon-Derivaten

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Freiburg i.Br.  
(Eingegangen am 2. August 1973).

Das bei der Kondensation von Benzaldehyd, Anilin und Acetessigester entstehende Piperidonderivat liegt in einer als konjugiertes Chelat stabilisierten Enaminform vor. Der hieraus freigesetzte Piperidonecarbonsäureester konnte in zwei desmotropen Formen isoliert, diese IR- sowie NMR- spektroskopisch charakterisiert werden.

### The Structure of 1,2,6-Triphenylpiperidone Derivatives

The piperidone derivative formed in the reaction of benzaldehyde, aniline and ethyl acetoacetate is an enamine stabilized by a conjugated chelate structure. Acid treatment of the enamine yields an ethyl piperidone carboxylate from which both desmotropic forms could be isolated and characterized by IR and NMR spectra.

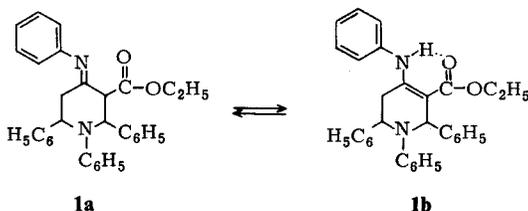
Wie Boehm und Stöcker<sup>1)</sup> nachgewiesen haben, läßt sich in Gegenwart von Säure – vorzugsweise Malonsäure – die Pyridinsynthese nach Hantzsch aus Benzaldehyd, Anilin und Acetessigester so lenken, daß nicht der 1,4-Diphenyl-dihydrolutidin-di-

1 Th. Boehm und W. Stöcker, Arch. Pharmaz. 281, 62 (1943).

carbonsäure-(3,5)-diäthylester entsteht, sondern ein Derivat des 1,2,6-Triphenylpiperidon-carbonsäure-(3)-äthylesters. Dieses Derivat wurde als Anil charakterisiert und die Piperidonstruktur selbst durch chemische Methoden belegt<sup>1)</sup>. Diese Befunde schlossen eine in früheren Arbeiten<sup>2)</sup> angenommene Pyrimidinstruktur des Derivats aus.

Da die Synthesen von Piperidon-monocarbonsäureestern durch Ringschlußreaktion oder partielle Verseifung und Decarboxylierung in der Regel weniger einfach verlaufen als die Synthesen entsprechender Piperidondicarbonsäureester, bietet die unter einfachen Bedingungen mit hoher Ausbeute ablaufende Reaktion nach Boehm und Stöcker<sup>1)</sup> eine Bereicherung der außerdem bekannten Synthesewege<sup>3-6)</sup>; sie ist jedoch bisher nur bei einer begrenzten Zahl von N-Aryl-piperidonen erfolgreich angewendet worden.

Wie nun IR- und NMR-spektroskopische Befunde gezeigt haben, liegt das bei der Ringschlußreaktion als primäres kristallines Derivat anfallende Kondensationsprodukt **1** [Mol.-Gew.: ber. 474,6; gef. 489 (osm.)] aus dem Piperidoncarbonsäureester und Anilin nicht in der Phenyliminoform **1a**, sondern in der Enaminform **1b** vor:



Im IR-Spektrum von **1** wird sowohl in Lösung ( $\text{CHCl}_3$ ) wie auch in kristalliner Form eine starke Verschiebung der Ester-carbonylbande in den tieferen Frequenzbereich ( $1650 \text{ cm}^{-1}$ ) beobachtet, wie sie auch bei Schiff'schen Basen offenkettiger  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen gefunden wurde<sup>7)</sup>, bei welchen die Struktur eines als konjugiertes Chelat stabilisierten Enamines gesichert ist<sup>7-9)</sup>. Auf das Vorliegen von **1** in der Enaminform **1b** weist auch das Auftreten einer  $\nu\text{NH}$ -Bande ( $3223 \text{ cm}^{-1}$ , in  $\text{CHCl}_3$ ) hin.

Im NMR-Spektrum (Abb. 1) von **1b** tritt das NH-Signal bei sehr tiefem Feld ( $\tau = -0,26$ ) auf. Die Größe der durch Chelatbildung bewirkten paramagnetischen Verschiebung steht in guter Übereinstimmung mit den bei entsprechenden Schiff'schen Basen offenkettiger  $\beta$ -Dicarbonylverbindungen beobachteten Werten<sup>7,9)</sup>. Eine auffällige paramagnetische Verschiebung ist auch für das H(2)-Singulett festzustellen

- 2 S. Bodfors, Ber. dtsch. chem. Ges. 64, 1108 (1931).
- 3 C.R. Noller und V. Baliah, J. Amer. chem. Soc. 70, 3853 (1948).
- 4 C. Mannich, Arch. Pharmaz. 272, 323 (1934).
- 5 R. Haller, Arch. Pharmaz. 298, 787 (1965).
- 6 W. Hänsel und R. Haller, Arch. Pharmaz. 303, 819 (1970).
- 7 G.O. Dudek, J. org. Chemistry 30, 548 (1965).
- 8 G.O. Dudek und E.P. Dudek, J. Amer. chem. Soc. 88, 2407 (1966).
- 9 G.O. Dudek und G.P. Volpp, J. Amer. chem. Soc. 85, 2697 (1963).

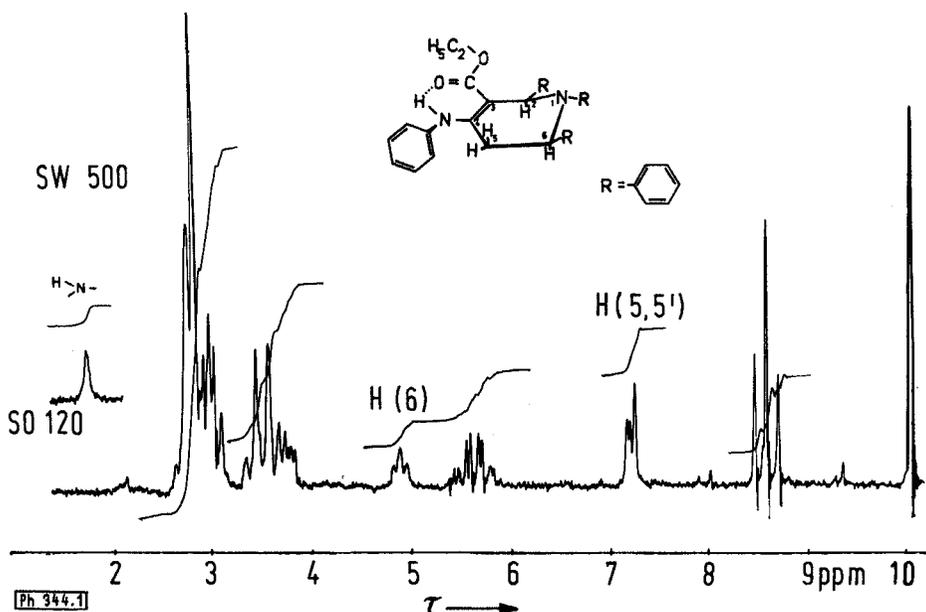
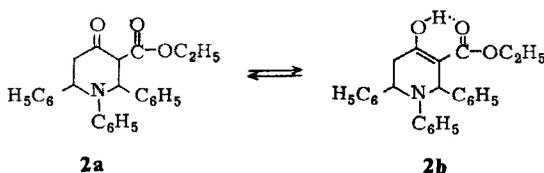


Abb. 1:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (60 MHz) von **1b** (in  $\text{CDCl}_3$ )

Die nach<sup>1)</sup> durch saure Hydrolyse aus **1** erhaltene Verbindung **2** vom Schmp.  $149^\circ$  [Mol.-Gew.: ber. 399,5; gef. 391 (osm.)] ist die Ketoform **2a**. Dies geht sowohl aus den IR-Daten ( $\nu_{\text{CO}}$ :  $1742$  bzw.  $1713\text{ cm}^{-1}$ ; in KBr), die für eine Struktur mit freier Ester- und Ketogruppe sprechen, als auch aus dem NMR-Spektrum (Abb. 2) hervor.



Aus dem NMR-Spektrum ist gleichzeitig die Konfiguration der Substituenten abzuleiten: Die Signale der Ringprotonen  $\text{H}(2)$  und  $\text{H}(3)$  treten als Dubletts ( $\tau = 4,95; 5,87$ ) auf. Die Kopplungskonstante  $J_{2,3}$  beträgt  $10\text{ Hz}$ ; daraus ist auf eine axiale Stellung beider vicinaler Protonen zu schließen. Aus der Bandenbreite  $w = 16\text{ Hz}$  für das Signal von  $\text{H}(6)$ , welches den X-Teil eines ABX-Spektrums bildet, folgt eine axiale Stellung auch für  $\text{H}(6)$  (Abb. 2). Die beiden Arylgruppen an C-2 und C-6 nehmen folglich cis-Konfiguration, die Substituenten an C-2 und C-3 trans-Konfiguration zueinander ein.

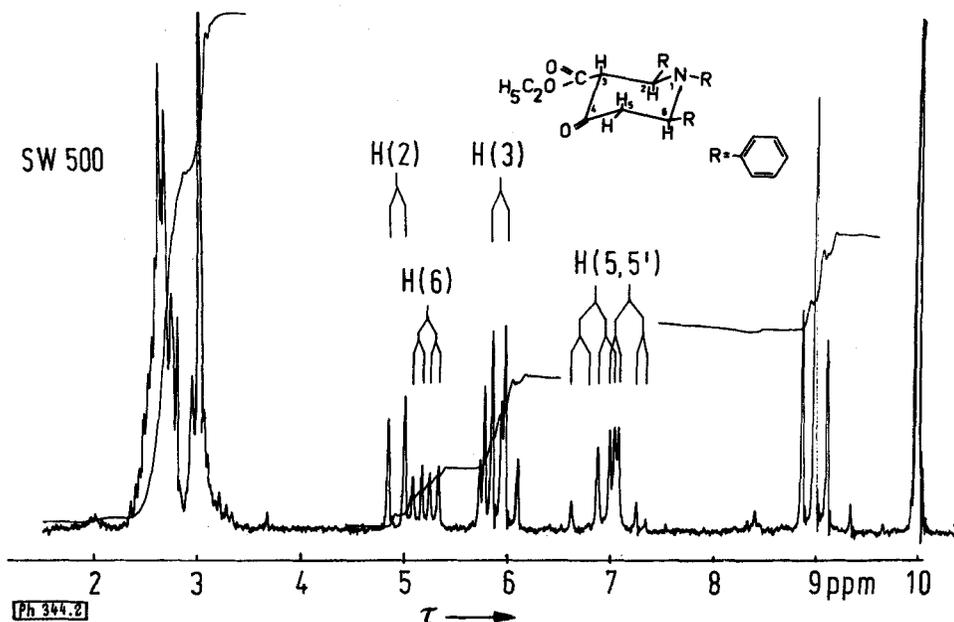


Abb. 2:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (60 MHz) von **2a** (in  $\text{CDCl}_3$ )

Unter modifizierten Versuchsbedingungen – 4std. Erhitzen (Rückfluß) von **1** in dem zur Enamin-Hydrolyse nach<sup>1)</sup> verwendeten Aceton/Salzsäure-Gemisch, dann Umkristallisation aus Essigester – wurde nun eine isomere Verbindung vom Schmp.  $136^\circ$  isoliert, der die Struktur **2b** zukommt.

Im IR-Spektrum weist die Bande bei  $1646\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu\text{CO}$ ) auf eine Enolstruktur, die als konjugiertes Chelat ausgebildet ist, hin. Im NMR-Spektrum tritt das Signal des Enolprotons bei auffallend tiefem Feld ( $\tau = -2,04$ ) auf, vergleichbar mit den bei anderen konjugierten Chelaten gemessenen Daten<sup>6)</sup>. Eine deutliche paramagnetische Verschiebung im Vergleich zum Spektrum des Ketons **2a** zeigt auch das Singulett des Ringprotons H(2) ( $\tau = 4,03$ ). Die Protonen H(5), H(5') und H(6) ( $\tau = 7,3; 6,9; 4,88$ ) bilden ein ABX-Spektrum ( $J_{5,5'} = 16\text{ Hz}$ ;  $J_{5,6} = 5,5\text{ Hz}$ ;  $J_{5',6} = 5,5\text{ Hz}$ ).

Die Möglichkeit, von heterocyclischen  $\beta$ -Ketocarbonsäureestern beide desmotropen Formen rein isolieren zu können, war bisher nur von Piperidon-dicarbon säureestern bekannt<sup>10–12)</sup>. Bei allen diesen Verbindungen wie auch beim Piperidonmonocarbon säureester **2a** bzw. **2b** liegen in 2,6-Stellung Aryl- oder Heteroaryl-Substituenten vor.

10 K.W. Merz, E. Müller und R. Haller, Chem. Ber. 98, 2317 (1965).

11 R. Haller, Arch. Pharmaz. 300, 119 (1967).

12 S. Chiavarelli, L. Gramiccioni, F. Toffler und G.P. Valsecci, Gazz. Chim. Ital. 97, 1231 (1967).

Die Gründe für die Beständigkeit beider desmotroper Formen bei solchen Verbindungen sind noch nicht bekannt, dürften aber sterischer Art sein. In Abhängigkeit vom Substituenten am Ringstickstoff ist demgegenüber bei 2,6-dialkylsubstituierten Piperidondicarbon säureestern die bevorzugte Bildung einer der beiden Formen ausgeprägter, die Ursache dafür bekannt<sup>13)</sup>.

Herrn Dr. W. Stöcker, Farbwerke Hoechst, danken wir für wertvolle Anregungen.

13 R. Haller und W. Hänsel, Tetrahedron (London) 26, 2035 (1970).

Anschrift: Prof. Dr. R. Haller, 78 Freiburg i.Br., Hermann-Herder-Str. 9

[Ph 344]

H.-H. Otto

## Zur Darstellung einiger Cycloalka[b]pyridinderivate

### 6. Mitt.<sup>1)</sup> Reaktionen von 1,4-Pentadien-3-onen

Aus dem Fachbereich Pharmazie und Lebensmittelchemie der Philipps-Universität Marburg/Lahn (Eingegangen am 2. August 1973)

Durch basenkatalysierte Addition von Malondinitril an Dibenzylidencyclopentanon (1) und Dibenzylidencycloheptanon (8) und nachfolgende Cyclisierung erhält man die Cycloalka[b]pyrane 3 und 9, die durch weitere Basenbehandlung leicht in die Cycloalka[b]pyridine 6 und 10 umgelagert werden. Ein denkbarer Mechanismus wird diskutiert.

#### Synthesis of Some Cycloalka[b]pyridines

Cycloalka[b]pyranes 3 and 9 are prepared by basic addition of malodinitrile to dibenzylidencyclopentanone (1) or dibenzylidencycloheptanone (8) followed by cyclisation. By further treatment with a basic catalyst 3 and 9 are rearranged to the cycloalka[b]pyridines 6 and 10. A possible mechanism is discussed.

Während o-Aminonitrile der Furan-Reihe seit langem bekannt sind<sup>2)</sup>, gelang es uns vor einiger Zeit erstmals entsprechende Cyclohexa-4H-pyran-derivate darzustellen<sup>1)</sup>. Sie lassen sich in guten Ausbeuten durch basenkatalysierte Reaktion von Malondinitril mit Diarylidencyclohexanon erhalten. Um die Anwendungsbreite dieser Syn-

1 5. Mitt. Arch. Pharmaz. 307, 367 (1974).

2 E.C. Taylor und A. McKillop, The chemistry of cyclic enamionitriles and o-aminonitriles, Interscience Publishers, New York 1970.