

165. Regiospezifische Reduktionen von 1,3,3-trisubstituierten Succinimiden mit Diboran

von Rudolf Süess

SANDOZ AG, Pharma Departement, Chemische Forschung, CH-4002 Basel (Schweiz)

(5.IV.77)

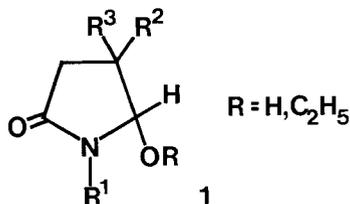
Regiospecific reduction of 1,3,3-trisubstituted succinimides by diborane

Summary

It is possible to reduce 1,3,3-trisubstituted succinimides regiospecifically by diborane at the less substituted carbonyl group to yield the corresponding lactams. This method was used specially for the reduction of 2,8-diazaspiro[4,5]decane-1,3-diones to 2,8-diazaspiro[4,5]decan-1-ones. These results are in contrast to those of *Speckamp et al.* [4a-h] in which sodiumborohydride/HCl was the reducing agent. Possible explanations for the selective reductions are discussed, using the principles of steric approach control of *Dunitz & Bürgi* [6] and of *Baldwin* [8].

Vor einiger Zeit beschäftigten wir uns mit der Herstellung von 2,8-Diazaspiro[4,5]decan-1-onen (**6**). Da die entsprechend substituierten Succinimide **5** leicht zugänglich sind [1] [2], versuchten wir, durch selektive Reduktion derselben unser Ziel zu erreichen.

Dass selektive Reduktionen von unsymmetrisch substituierten Succinimiden möglich sind, zeigten vor allem *Winterfeldt et al.* [3] und *Speckamp et al.* [4a-h]¹⁾. Diese verwendeten Natriumborhydrid als Reduktionsmittel. Bei Verbindungen mit voluminösem R² und R³ wurde ausschliesslich die höher substituierte Carbonylgruppe in Stellung 2 unter Bildung der γ -Hydroxy- γ -lactame **1** angegriffen.



Nach *Speckamp et al.* [4c] ist der regiospezifische Verlauf der Reduktion eine Folge des unterschiedlichen elektronischen Charakters der beiden Carbonylgruppen, bedingt durch die unsymmetrische Substitution der Molekeln (vgl. Dis-

¹⁾ Weitere Literatur über selektive Reduktionen von Succinimiden siehe [5].

kussion am Schluss dieser Mitteilung). Da ausschliesslich mit Natriumborhydrid - einem streng nucleophilen Agens - reduziert wurde, war die Frage interessant, wie sich Diboran mit seinem elektrophilen Charakter (*Lewis-Säure*) bei der Reduktion cyclischer Imide verhalten würde.

Die von uns durchgeführten Diboranreduktionen zeigen, dass auch dieses Reagens unsymmetrisch substituierte Succinimide regiospezifisch zu reduzieren vermag. Die Ergebnisse unterscheiden sich aber vollständig von denjenigen der oben zitierten Autoren, indem die Reduktion an der weniger gehinderten Carbonylgruppe erfolgt, dabei aber nicht zur Hydroxy-, sondern zur CH₂-Stufe führt. Eine selektive Reduktion der stärker gehinderten Carbonylgruppe konnte von uns nie beobachtet werden; hingegen wurde jeweils ein Teil des Succinimids bis zur Iminstufe (**4** bzw. **7**) reduziert.

a) *Reduktion von nicht basischen Succinimiden.* An den drei einfachen Succinimiden **2** mit der Substituentenkombination R¹/R² = H/CH₃, CH₃/C₆H₅ und -(CH₂)₅- führten wir fünf Probereduktionen unter verschiedenen Bedingungen durch (s. *Tabelle 1*). Reduziert wurde mit dem Dimethylsulfid/Diboran-Komplex in Tetrahydrofuran²⁾ (Methode A⁵⁾; für Einzelheiten siehe exper. Teil).

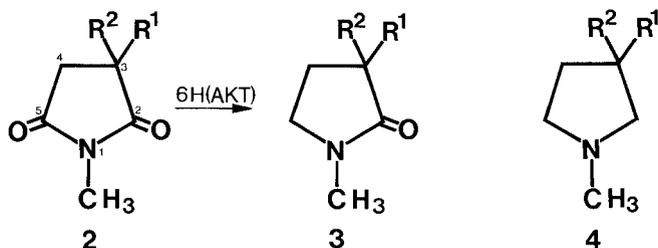


Tabelle 1. Reduktion der substituierten Succinimide **2** mit dem Dimethylsulfid/Diboran-Komplex (Methode A)

Versuch	R ¹	R ²	Bedingungen		Zusammensetzung der Reduktionsgemische		
			°C	Std.	% 2 ³⁾	% 3 ³⁾	% 4 ⁴⁾
1a	H	C ₆ H ₅	0	18	ca. 50 ³⁾	ca. 40 ³⁾	10
1b	H	C ₆ H ₅	20	18	0	47 ⁴⁾	42
2a	CH ₃	C ₆ H ₅	20	4	ca. 30 ³⁾	ca. 65 ³⁾	5
2b	CH ₃	C ₆ H ₅	20	18	0	74 ⁴⁾	18
3	-(CH ₂) ₅ -		20	18	0	85 ⁴⁾	13

²⁾ Aldrich Chemical Company.

³⁾ Die Summe von **2** und **3** wurde präparativ bestimmt, die prozentuale Zusammensetzung dieses Gemisches mit Hilfe der NMR.-Spektren ermittelt.

⁴⁾ Präparative Ausbeuten.

⁵⁾ Die Methode B ist für basisch substituierte Succinimide, bezüglich regiospezifischem Verlauf, der Methode A überlegen, während für nichtbasische Succinimide die Methode A besser geeignet ist. Das nach Methode B hergestellte Diboran ist deutlich aktiver als der DMS-Borankomplex (vgl. die angewandten Reaktionsbedingungen in *Tabelle 1* und 2).

Die Ausbeute an Lactam **3** steigt mit höherer Substitution in α -Stellung (vgl. *Tabelle 1*, Beispiele **1b** und **2b**) an. Eine wichtige Rolle kommt der Wahl von Reaktionstemperatur und Reaktionsdauer zu: so isoliert man im Versuch **1a** ($0^\circ/18$ Std.) noch 50% Ausgangsmaterial, während dieses im Ansatz **1b** ($20^\circ/18$ Std.) vollständig verschwunden ist. Die Spirostruktur **2**, $R^1, R^2 = -(\text{CH}_2)_5-$, scheint für eine regiospezifische Reduktion besonders günstig zu sein.

b) *Reduktion von 2,8-Diazaspiro[4,5]decan-1,3-dionen*. Die Reduktionen wurden mit *in situ* aus Natriumborhydrid und Bortrifluoridäthylätherat hergestelltem Diboran (Methode B, s. exper. Teil) in Tetrahydrofuran vorgenommen⁵⁾.

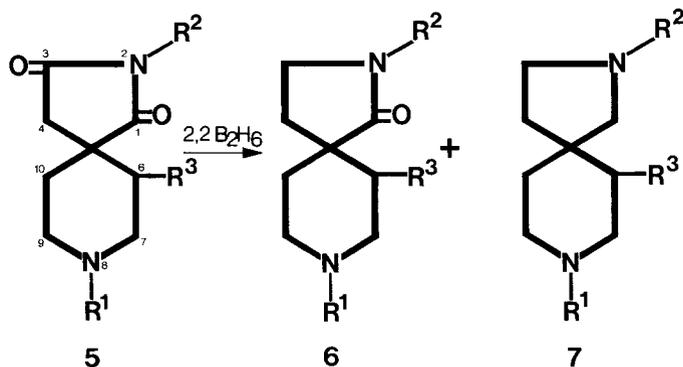


Tabelle 2. Reduktion der substituierten Succinimide **5** mit *in situ* aus Natriumborhydrid und Bortrifluoridäthylätherat hergestelltem Diboran (Methode B)

Nr.	R ¹	R ²	R ³	Bedingungen		Ausbeute % ⁶⁾		Anmerkung
				°C	Std.	6	7	
4a	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	H	-30	0,5	90,4	0	7)
4b	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	H	-5	0,5	74	24	7)
4c	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	H	0	2,5	46	50	7)
4d	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	H	20	18	6	94	7)
5	H	C ₂ H ₅	H	-5	2,5	79	18	7)
6	CH ₃	C ₂ H ₅	H	-5	2,5	72	27	7)
7	H	C ₆ H ₅	H	0	2,5	10	90	8)
8	CH ₂ -C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	0	2,5	85	-	8), 9)
9	CH ₃	C ₆ H ₄ Cl(4)	H	0	1,5	75	-	8), 9)
10	(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₄ Cl(2)	C ₆ H ₁₁ (cycl.)	H	20	4,5	90	-	8), 9)
11	H	C ₆ H ₁₁ (cycl.)	CH ₃	0	2	60	-	8), 9), 10)

6) Die Ausbeuten sind mit Ausnahme des Beispiels Nr. 4 nicht optimiert und entstammen dem Resultat eines einzigen Ansatzes.

7) Ausbeuten gas-chromatographisch bestimmt.

8) Präparative Ausbeute.

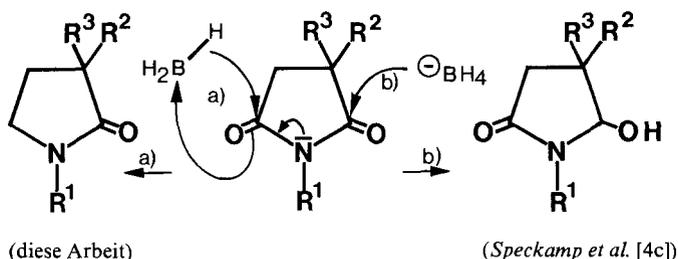
9) **7** nicht bestimmt.

10) Durch Kochen mit 9N HCl unter Rückfluss während 18 Std. aufgearbeitet; vgl. exper. Teil.

Kommentar zu Tabelle 2. Am Beispiel der Reduktion von 8-Benzyl-2-methyl-2,8-diazaspiro[4,5]decan-1,3-dion (Versuche 4a-d) wird gezeigt, wie der Erfolg von der richtigen Wahl der Temperatur und der Reaktionsdauer abhängt. Bei $-30^{\circ}/0,5$ Std. werden 90% des Lactams vom Typus **6** erhalten, während bei sukzessivem Anheben der Reaktionsbedingungen auf $20^{\circ}/18$ Std. 94% Imin **7** gebildet werden. Bezüglich des Einflusses von R^1 , dem Substituenten am N-Atom des Piperidinringes, auf die Regiospezifität scheint zwischen H, Alkyl und Benzyl bei $R^2 = \text{Alkyl}$ kein grosser Unterschied zu bestehen. Substitution in Stellung 6 (R^3) des Diazaspiro-Ringsystems und Cyclohexyl als R^2 erhöhen die Regioselektivität (vergleiche Versuche 10 und 11). - Ein interessantes Versuchspaar bilden die Beispiele **7** und **8**: Mit $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$ ist die Reduktion unter den angewandten Bedingungen auf der Lactamstufe **6** nicht aufzuhalten (Ausbeute an Imin **7**, $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{C}_6\text{H}_5$, 90%). Wird das H jedoch gegen Benzyl ausgetauscht, so erhält man das Lactam in über 85% Ausbeute.

Diskussion. - *Speckamp et al.* [4c] erklären das Reduktionsverhalten unsymmetrisch substituierter Succinimide durch den verschiedenen elektronischen Charakter der beiden Carbonylgruppen, der dadurch zustande kommt, dass die stärker gehinderte Carbonylgruppe in Stellung 2 aus der Amidebene hinausgedrängt wird und damit weniger stark an der Amidresonanz teilhat. Damit ist die Möglichkeit eines Angriffs des nucleophilen Boranat-Anions auf diese CO-Gruppe gegeben. Es passt nun ausgezeichnet ins Bild dieser Vorstellung, dass ein elektrophiles Reduktionsmittel wie Diboran (*Lewis-Säure*) das Sauerstoffatom der weniger gehinderten CO-Gruppe angreift, an derjenigen CO-Gruppe nämlich, die mehr an der Amidresonanz beteiligt ist (s. *Schema 1*).

Schema 1

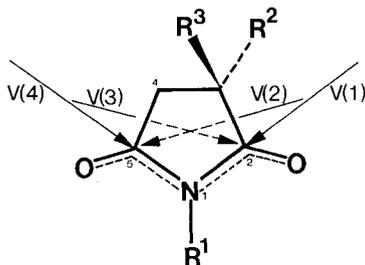


Trotz der guten Übereinstimmung unserer Resultate mit den *Speckamp*'schen Überlegungen möchten wir eine andere Erklärungsmöglichkeit für das unterschiedliche Verhalten substituierter Succinimide gegenüber Boranaten und Diboran zur Diskussion stellen.

Das Prinzip von *Dunitz & Bürgi* [6] besagt, dass ein Nucleophil eine Carbonylgruppe von der C-Seite in einem Winkel von *ca.* 107° (und nicht wie bis jetzt angenommen von 90°) in der auf den drei Bindungen der Carbonylgruppe senkrecht stehenden Ebene angreift. Angewendet auf den Fall der Boranatreduktion nach

Speckamp et al. ergibt sich eine deutliche Bevorzugung der Carbonylgruppe in Stellung 2, da eine Annäherung des nucleophilen Boranat-Anions auf die andere Carbonylgruppe im Winkel von 107° durch voluminöse R^2 und R^3 stärker gehindert ist¹¹⁾; in *Figur 1* stellt $v(3)$ die orthogonale Projektion der bevorzugten Angriffsbahn des Nucleophils auf die Molekelebene dar.

Kürzlich hat *Baldwin* [8] eine Arbeit veröffentlicht, in der die effektive Angriffsrichtung eines Nucleophils auf ein Amid als Summe eines C=O- und eines N=C-Vektors betrachtet wird. Die Oxo- und die Immonium-Form sind gewichtet. In *Figur 1* bedeuten $v(1)$ - $v(4)$ die orthogonalen Projektionen dieser Vektoren auf die



Figur 1

Molekelebene; der Winkel zwischen ihnen und der Ebene beträgt $107^\circ \pm 4^\circ$. Der Angriffsvektor auf die Carbonylgruppe in Stellung 2 setzt sich somit aus der Summe $v(1) + v(3)$, derjenige auf die andere Carbonylgruppe aus $v(2) + v(4)$ zusammen. Aus der Zeichnung geht deutlich hervor, dass ein Angriff auf die Carbonylgruppe in Stellung 5 beim Überwiegen der Oxo-Form (grosses $v(2)$) durch R^2 und R^3 sterisch stark gehindert ist; dieser Effekt wird noch verstärkt durch einen kleinen Beitrag $v(4)$ der Amidresonanz, indem die in *Figur 1* nicht eingezeichnete Resultante näher in Richtung von R^2 und R^3 gedrängt wird. Da in basisch bis neutralem Milieu - dies sind die Bedingungen der Boranat-Reduktion nach *Speckamp* - die Oxo-Form überwiegt, ist es plausibel, dass die Carbonylgruppe in Stellung 2 bei der Reduktion bevorzugt ist. Im Gegensatz dazu dürfte unter den Bedingungen der Diboran-Reduktion die Immoniumform ein grösseres Gewicht besitzen. Somit überwiegen $v(1)$ und $v(4)$; und da $v(1)$ durch R^2 und R^3 sterisch stark gehindert wird, kommt $v(4)$ zum Zuge, und es ist die Carbonylgruppe in Stellung 5, die reduziert wird. Demzufolge sind es sowohl sterische wie elektronische Faktoren, die das interessante, unterschiedliche Verhalten substituierter Succinimide bei der Reduktion mit Boranaten bzw. mit Diboran bedingen.

Herrn Professor *E. Winterfeldt* danke ich für eine anregende Diskussion. Meinen Kollegen, den Herren *T. Payne* und *A. Vogel*, danke ich für interessante Diskussionen sowie Literaturhinweise.

¹¹⁾ Für den Angriff auf die höher substituierte und deshalb fälschlicherweise als stärker gehindert bezeichnete CO-Gruppe im Fünfring gibt es verschiedene Beispiele in der Literatur [7].

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden im offenen Röhrchen bestimmt und sind nicht korrigiert. Alle Bruttoformeln sind durch Analysenresultate bestätigt, die innerhalb der Fehlergrenze liegen. Die Strukturen wurden durch IR.- und NMR.-Spektren sichergestellt. Die gas-chromatographischen Angaben wurden an einem *Varian* 1520 Chromatograph mit FID-Detektor ermittelt (Glassäule 3 m; ID 2 mm; Stat. Phase 3% OV 225; Träger Chromosorb WHP 80-100 Mesh; Mobile Phase: N₂; Durchfluss 30 ml/Min.; Temp. Injektor: 280 °C, Säule: 70-280°, 6°/Min.).

Reduktion nach Methode A. - Das Substrat wird in der 10fachen Menge Tetrahydrofuran bei einer Temperatur zwischen 0° und -5° tropfenweise mit der in *Tabelle 1* angegebenen Menge Dimethylsulfid/Diboran-Komplex versetzt und unter den angegebenen Bedingungen (*Tabelle 1*) unter Stickstoff gerührt. Dann zersetzt man unter guter Kühlung mit der 4fachen Menge Wasser, anschließend mit der 8fachen Menge 6N HCl und dampft das Tetrahydrofuran ab. Nach 2 Std. Kochen unter Rückfluss wird mit Methylenechlorid extrahiert (die Salzsäurephase enthält allfällig vorhandenes Imin), über Magnesiumsulfat getrocknet und das verbleibende Produkt destilliert.

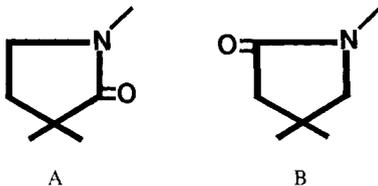
Reduktion nach Methode B. - 0,01 mol Substrat wird in der 10fachen Menge Tetrahydrofuran bei 0° mit 0,033 mol Natriumborhydrid versetzt; unmittelbar darauf tropft man innerhalb 5 Min. 0,044 mol Bortrifluoräthylätherat zu (-5° bis -20°) und rührt das Gemisch unter den angegebenen Bedingungen (*Tabelle 2*) unter Stickstoffatmosphäre. Die Zersetzung erfolgt mit 7 ml Wasser bei 0° bis -5° und anschließend mit 14 ml 4N HCl bei der gleichen Temperatur. Dann dampft man zur Trockne ein, kocht den Rückstand während 3 Std. mit 6N HCl unter Rückfluss (evtl. wird zur Zerstörung des Borkomplexes stärkere Säure benötigt, s. *Tab. 2*, Anmerkung 10), dampft erneut zur Trockne ein und verteilt zwischen K₂CO₃-Lösung und Methylenechlorid. Nach Waschen mit ges. Natriumchloridlösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird umkristallisiert oder an Silicagel chromatographiert.

Tabelle 3. Zusammenstellung der hergestellten Spiropiperidinlactame 6

R ¹	R ²	R ³	Bruttoformel	Smp. (Lösungsmittel)
CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	H	C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O.C ₄ H ₄ O ₄ (Maleinsäure)	170-171° (Äthanol/Äther)
H	C ₂ H ₅	H	C ₁₀ H ₁₈ N ₂ O.HCl (hygr.)	209-212° (Äthanol/Äther)
CH ₃	C ₂ H ₅	H	C ₁₁ H ₂₀ N ₂ O.HCl	271-272° (Äthanol/Äther)
H	C ₆ H ₅	H	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O.HCl	283° (Zers.) (Äthanol)
CH ₂ -C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H	C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O	133-135° (Äthanol)
CH ₃	C ₆ H ₄ Cl(4)	H	C ₁₅ H ₁₉ ClN ₂ O	139-141° (Aceton)
(CH ₂) ₂ -C ₆ H ₄ Cl(2)	cycl. C ₆ H ₁₁	H	C ₁₅ H ₁₉ ClN ₂ O.HCl	312-315° (Zers.) (Methanol)
H	cycl. C ₆ H ₁₁	CH ₃	C ₂₂ H ₃₁ ClN ₂ O.HCl	300° (Äthanol/Äther)
			C ₁₅ H ₂₆ N ₂ O.C ₄ H ₄ O ₄ H ₂ O (Fumarsäure)	179-180° (Zers.) (Äthanol/Äther)

IR.-Spektren. - Der Übergang eines Succinimids in ein Lactam ist im IR.-Spektrum von sehr charakteristischen Veränderungen begleitet: Das für Succinimide typische Bandenpaar bei 1765 bis 1780 cm⁻¹ (schwach bis mittelstark) und 1695 bis 1710 cm⁻¹ (sehr stark) verschwindet; im Reduktionsprodukt erscheint die typische 5-Ring Lactambande bei 1650 bis 1690 cm⁻¹.

NMR.-Spektren. - Anhand der NMR.-Spektren gelingt es leicht, den Reduktionsprodukten die Formel A zuzuweisen: Die 4 Fünfringprotonen geben Anlass zu zwei Triplettten bei *ca.* 3,8 und *ca.* 2,1 ppm. (Die aufgrund von Mikroanalyse und IR.-Spektrum ebenfalls mögliche Form B müsste ohne weiteres an den zwei einfachen Signalen der beiden isolierten - neben N bzw. CO gelegenen - CH₂-Gruppen erkennbar sein).



LITERATURVERZEICHNIS

- [1] E. Jucker & R. Süess, Arch. Pharmaz. 294/66, 210 (1961).
- [2] E. Jucker & R. Süess, Helv. 49, 1135 (1966).
- [3] E. Winterfeldt & J. M. Nelke, Chem. Ber. 103, 1174 (1970); siehe auch A. Rahmann & N. Waheed, Z. Naturforsch. 31b, 287 (1976).
- [4] a) J. C. Hubert, W. Steege, W. N. Speckamp & H. O. Huisman, Synth. Commun. 1, 103 (1971); b) J. C. Hubert, W. N. Speckamp & H. O. Huisman, Tetrahedron Letters 1972, 4493; c) J. B. P. A. Wijnberg, W. N. Speckamp & H. E. Schoemaker, Tetrahedron Letters 1974, 4073; d) J. B. P. A. Wijnberg & W. N. Speckamp, Tetrahedron Letters 1975, 3963; e) J. B. P. A. Wijnberg & W. N. Speckamp, Tetrahedron Letters 1975, 4035; f) J. J. J. de Boer & W. N. Speckamp, Tetrahedron Letters 1975, 4039; g) J. Dijkink & W. N. Speckamp, Tetrahedron Letters 1975, 4047; h) J. C. Hubert, J. B. P. A. Wijnberg & W. N. Speckamp, Tetrahedron 31, 1437 (1975).
- [5] H. Schnell & J. Nentwig in Houben-Weyl, Methoden der organ. Chemie 11/2, p. 543. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1958). F. C. Uhle, J. org. Chemistry 26, 2998 (1960); S. J. Huang, Chem. Commun. 1968, 245; H. Wollweber, H. Wilms, R. Hiltmann, K. Stoepel & G. Kroneberg, Arzneimittel-Forsch. 21, 2093 (1971); K. Matoba & T. Yamazaki, Chem. pharm. Bull. 22, 2999 (1974).
- [6] H. B. Bürgi, J. D. Dunitz & E. Shefter, J. Amer. chem. Soc. 95, 5065 (1973); H. B. Bürgi, J. D. Dunitz, J. M. Lehn & G. Wipff, Tetrahedron 30, 1563 (1974); H. B. Bürgi, Angew. Chem. 87, 461 (1975).
- [7] H. S. Bajaj, R. D. Desai, R. K. Gautam & G. S. Saharia, J. Indian chem. Soc. 52, 1076 (1975); B. E. Cross & J. C. Stewart, Tetrahedron Letters 1968, 3590; J. J. Bloomfield & S. L. Lee, J. org. Chemistry 32, 3920 (1967).
- [8] J. E. Baldwin, J. chem. Soc., Chem. Commun. 1976, 738