

296. Zum stereochemischen Verlauf der elektrophilen Substitution an CH-Gruppen in α -Stellung zum N-Atom behinderter Amide

Vorläufige Mitteilung

von Dieter Seebach und Werner Wykpiel

Laboratorium für Organische Chemie der Eidgenössischen Technischen Hochschule,
ETH-Zentrum, Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich

und Winfried Lubosch und Hans-Otto Kalinowski

Institut für Organische Chemie der Justus-Liebig-Universität Giessen,
Heinrich-Buff-Ring 58, D-6300 Lahn-Giessen

(6.XI.78)

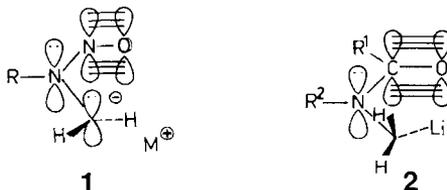
On the Stereochemical Course of Electrophilic Substitution at CH Groups in α -Position to the N-Atom of Hindered Amides

Summary

It is shown by $^1\text{H-NMR}$. analysis of the aminoalcohol derivatives **4b** and **4c** that the lithiation/hydroxyalkylation with acetone of 1-nitroso- and 1-(2,4,6-triisopropylbenzoyl)-4-phenyl-piperidine leads to configurationally different products. The assigned *cis* and *trans* configuration of the substituents in **4b** and **4c**, respectively, is compatible with the electronic structures **2** and **1**, respectively, which were previously proposed for the lithio-derivatives **3** involved in such transformations.

Aus dem eingehend untersuchten [1] [2] Verlauf der elektrophilen Substitution (Deuterierung und Methylierung) in α -Stellung zum Amin-Stickstoffatom von Nitrosamin muss geschlossen werden, dass das Nitrosamin-Anion am besten durch Formel **1** (π -Typ) beschrieben wird. Für lithiierte Carbonsäureamide [3-5] wurde - bisher ohne strengen Beweis - die Struktur der Formel **2** (σ -Typ) [3] [4] angenommen.

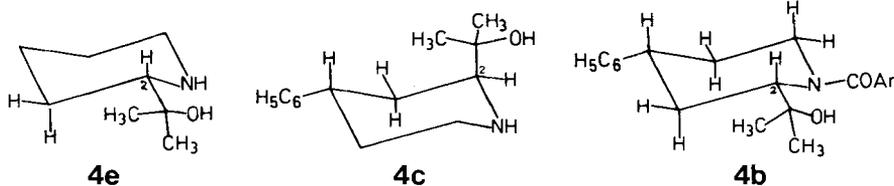
Wir haben jetzt die Hydroxyalkylierung von 1-Nitroso- und 1-(2,4,6-Triisopropylbenzoyl)-4-phenylpiperidin mit Aceton über die entsprechenden Lithium-



derivate **3a** bzw. **3b** miteinander verglichen¹⁾. In beiden Fällen entstand nach den beschriebenen Verfahren [2] [3] [6] jeweils ein einziges Produkt, **4a**²⁾ (52%, Smp. 146°) bzw. **4b**²⁾ (55%, Smp. 162,5°); daneben wurde nur unumgesetztes Phenylpiperidin-Derivat [**3a** bzw. **3b** (H statt Li)] in der berechneten Menge isoliert, was auf die mit der Addition konkurrierende Deprotonierung des Acetons zurückzuführen ist; dasselbe gilt für das als Referenzsubstanz hergestellte, nicht phenylsubstituierte **4d**²⁾ (58%, Sdp. 108°/10⁻³ Torr). Um die bei der NMR.-Spektroskopie störende Ausbildung von (*E/Z*)-Isomergemischen zu vermeiden, entnitrosierten wir die Produkte **4a** und **4d** mit Chlorwasserstoff (C₆H₆, 60°) [6] bzw. mit H₂/Raney-Nickel (CH₃OH, RT.) [7] zu den Aminoalkoholen **4c**²⁾ (91,3%, Smp. 110°) bzw. **4e**²⁾ (89%, Smp. 167°), welche ebenfalls als einheitliche Verbindungen anfielen.



- 3**
4
- a R = C₆H₅, X = NO
b R = C₆H₅, X = 2,4,6-Triisopropylbenzoyl
c R = C₆H₅, X = H
d R = H, X = NO
e R = X = H



In **4e** steht die 1'-Hydroxy-1'-methyläthyl-Gruppe erwartungsgemäss in äquatorialer Lage: das Signal des Protons in 2-Stellung erscheint im ¹H-NMR.-Spektrum³⁾ bei 3,80 ppm als Dublett (*J* = 7 und 13 Hz) mit typischer *trans*- und *gauche*-Kopplung. Im disubstituierten Piperidin **4c** dagegen ist das entsprechende Signal von H—C(2) bei 3,25 ppm ein triplettartiges Multiplett, resultierend aus zwei etwa gleich grossen *gauche*-Kopplungen (*J* = 4 Hz, wahrscheinlich liegt keine ideale Sesselkonformation mehr vor). Weiterhin geht aus dem ¹³C-NMR.-Spektrum (vgl. [2])³⁾ von **4c** hervor, dass der Phenylsubstituent eine äquatoriale Stellung einnimmt. Damit entspricht der Verlauf der Reaktion von **3a** mit der Carbo-nylverbindung Aceton demjenigen der Alkylierungen [1] [2]: das Elektrophil «landet» in axialer Lage.

- 1) Die bereits mitgeteilten [2] Umsetzungen von Methyl-nitroso-piperidinen mit Benzophenon müssen wegen möglicher Einelektronenübertragungen als stereochemisch atypisch bezeichnet werden.
2) Die Verbindungen **4** zeigten korrekte Resultate der Elementaranalysen und wurden spektroskopisch voll charakterisiert. Der Vorläufer (H statt Li) von **3b** schmilzt bei 131°.
3) Die ¹H-NMR.-Spektren wurden mit einem Jeol NMH-MH-100-Gerät, die ¹³C-NMR.-Spektren mit dem CFT-20- oder XL-100/12-Gerät der Firma Varian aufgenommen.

Das 270-MHz- ^1H -NMR.-Spektrum⁴⁾ von **4b** ist nur mit der im Formelbild angegebenen Konfiguration mit äquatorialem 1'-Hydroxy-1'-methyläthyl- und Phenylsubstituenten vereinbar; dieser Befund wurde durch die Simulierung⁵⁾ des 6-Spin-systems nach Entkopplung (Einstrahlung bei 543 Hz) von $\text{H}_{\text{äq}}-\text{C}(3)$ und $\text{H}_{\text{äq}}-\text{C}(5)$ bestätigt (vgl. *Tab.*). Auch das aus der Umsetzung von **3b** mit D_2O erhaltene Mono-Deuteriumderivat trägt laut NMR.-Analyse die Markierung ausschliesslich in äquatorialer Stellung.

Tabelle. Chemische Verschiebungen und Kopplungskonstanten im ^1H -NMR.-Spektrum von **4b**
(nach Entkopplung s. Text)

H-Atom	Chem. Verschiebung [ppm]	Kopplungen [Hz]	H-Atom	Chem. Verschiebung [ppm]	Kopplungen [Hz]
$\text{H}_{\text{ax}}-\text{C}(2)$	4,67	$J_{2\text{ax},3\text{ax}} = 10,8$	$\text{H}_{\text{ax}}-\text{C}(5)$	1,53	$J_{5\text{ax},6\text{äq}} = 4,6$
$\text{H}_{\text{ax}}-\text{C}(3)$	1,82	$J_{3\text{ax},4\text{ax}} = 10,9$	$\text{H}_{\text{ax}}-\text{C}(6)$	3,44	$J_{5\text{ax},6\text{ax}} = 12,0$
$\text{H}_{\text{ax}}-\text{C}(4)$	2,77	$J_{4\text{ax},5\text{ax}} = 9,0$	$\text{H}_{\text{äq}}-\text{C}(6)$	3,50	$J_{6\text{äq},6\text{ax}} = -12,4$

Damit ist nachgewiesen, dass die Lithiumverbindungen **3a** und **3b** die konfiguratив verschieden Produkte **4c** bzw. **4b** liefern, und dass die Struktur der metallierten Amide grundlegend verschieden sein muss von derjenigen entsprechender Nitrosamine (vgl. **1** und **2**).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] R. R. Fraser, T. B. Grindley & S. Passannanti, *Canad. J. Chemistry* 53, 2473 (1975); R. R. Fraser & T. B. Grindley, *ibid.* 53, 2465 (1975).
- [2] B. Renger, H.-O. Kalinowski & D. Seebach, *Chem. Ber.* 110, 1866 (1977) und dort zit. Lit.
- [3] R. Schlecker & D. Seebach, *Helv.* 60, 1459 (1977); R. Schlecker, D. Seebach & W. Lubosch, *Helv.* 61, 512 (1978).
- [4] Übersicht: P. Beak & D. B. Reitz, *Chem. Rev.* 78, 275 (1978).
- [5] D. Seebach & T. Hassel, *Angew. Chem.* 90, 296 (1978); *ibid.*, *Int. Ed.* 17, 274 (1978); D. Seebach & T. Hassel, *Helv.* 61, 2237 (1978).
- [6] D. Seebach, D. Enders & B. Renger, *Chem. Ber.* 110, 1852 (1977).
- [7] D. Enders, T. Hassel, R. Pieter, B. Renger & D. Seebach, *Synthesis* 1976, 548.

⁴⁾ Herrn dipl. chem. E. Haupt, Universität Frankfurt, danken wir für die Aufnahme der 270-MHz-Spektren mit einem WH 270 Bruker-Gerät.

⁵⁾ Die Simulierung erfolgte mit dem Programm LAOCOON am HRZ Giessen.