

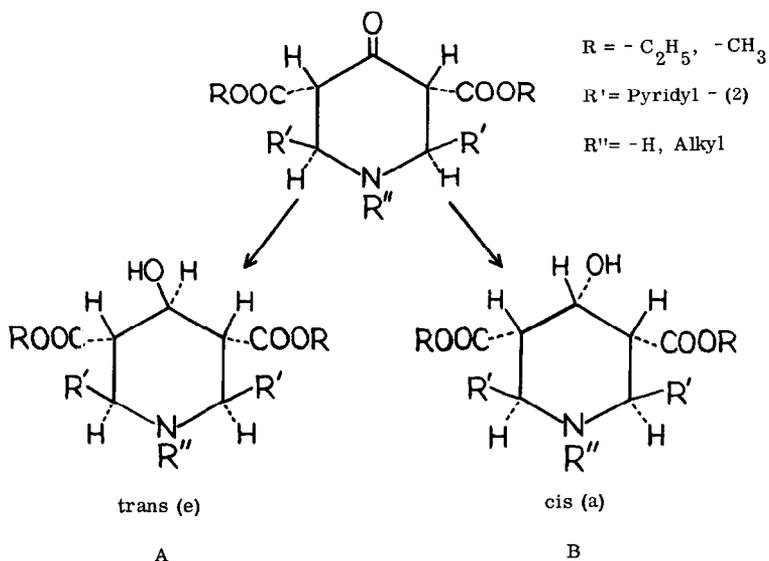
DER EINFLUSS BENACHBARTER ALKOXYCARBONYLGRUPPEN
AUF DIE STEREOCHEMIE DER REDUKTION HETEROCYCLISCHER
KETONE

R. Haller

Pharmazeutisches Institut der Universität Freiburg i. Br.

(Received 1 October 1965)

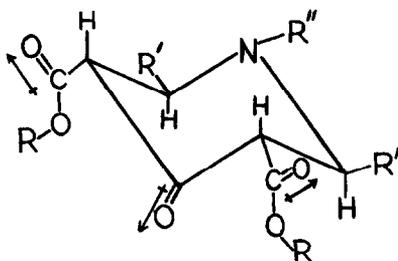
Die Reduktion 2,6-disubstituierter Piperidondicarbonsäureester mit Natriumborhydrid führt jeweils zu einem Gemisch zweier epimerer Alkohole (1). Untersucht wurden vor allem Verbindungen mit Pyridyl-(2)-Substituenten in 2,6-Stellung. NMR-spektroskopische Untersuchungen haben ergeben (2), daß Konfiguration wie Konformation dieser Verbindungen einheitlich sind: In der einen möglichen Sesselform des Piperidonringes sind Alkoxy-carbonyl- und Pyridyl-substituenten äquatorial angeordnet; gleiche Substituenten weisen cis-Konfiguration zueinander auf. Die bei der Reduktion entstehenden sekundären Alkohole unterscheiden sich durch trans- bzw. cis-Stellung der Hydroxylgruppe in Bezug auf die Nachbarsubstituenten, die Äthoxycarbonylgruppen; die Hydroxylgruppe der trans-Alkohole (A) ist äquatorial, die der cis-Alkohole (B) axial angeordnet (2):



Die Zusammensetzung des entstehenden Epimerengemisches ist sehr stark vom Lösungsmittel abhängig, in welchem die Natriumborhydridreduktion ausgeführt wird, und zwar in sehr viel ausgeprägterem Maße, als es sonst bei der Reduktion mehrfach substituierter cyclischer Ketone beobachtet wird. In wasserfreien Lösungsmitteln wie Methanol, Äthanol und Isopropanol wurde bei einer Gesamtausbeute um 90% ein Verhältnis A : B von rund 15% : 85% festgestellt (gravimetrische Bestimmung), d. h. das Epimere mit axialer Hydroxylgruppe wird in ganz überwiegender Maße gebildet. Bei Ausführung der Reduktion bei -15° (sonst bei Raumtemperatur) ließ sich nur noch dieses Epimere feststellen. In Dioxan, Dimethylformamid, Dimethyldiglykol und Methylchlorid ist der Reduktionsverlauf ähnlich: Es wurden um 90% B gefunden, allerdings lag die Gesamtausbeute hier nur bei 60 - 70%. Diese Ergebnisse ändern sich bei Wasserzusatz grundsätzlich. In Gemischen dieser letz-

teren Gruppe Lösungsmittel mit Wasser entsteht - wie auch in reinem Wasser - bei der Reduktion ein Epimerengemisch der Zusammensetzung A : B \sim 60% : 40%. Hier überwiegt also umgekehrt, wenn auch nicht in gleichem Ausmaß, das Epimere mit äquatorialer Hydroxylgruppe. In Methanol-Wasser-Gemischen beginnt der A-Anteil erst bei einem Wassergehalt von über 10% merklich anzusteigen. (Der Reduktionsverlauf in den einzelnen Lösungsmittelgemischen wird in einer späteren Mitteilung ausführlich beschrieben.)

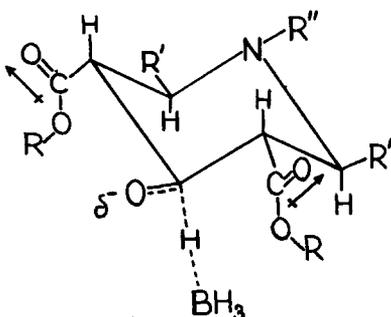
Eine Erklärung für dieses Verhalten ergibt sich aus der Annahme einer elektrostatischen Einwirkung der benachbarten Carbonyldipole auf den Ablauf der Reaktion. Sehr wahrscheinlich nehmen bei den untersuchten Piperidondicarbonsäureestern die beiden Alkoxy-carbonylgruppen eine bevorzugte Konformation ein:



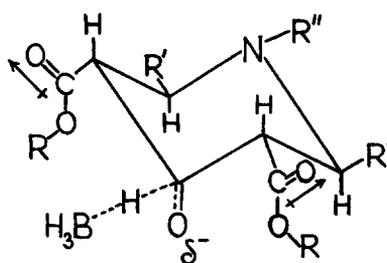
Die drei Carbonyl-Dipole werden weitgehend entgegengesetzt ausgerichtet sein. Damit ergibt sich eine ekliptische oder annähernd ekliptische Stellung von Carbonylgruppe und α -Wasserstoffatom, eine zumindest bei offenkettigen Carbonylverbindungen bevorzugte Konformation (3a). An der C-O-Bindung der Estergruppe ist anti-Konformation der beiden Alkylreste anzunehmen (3a, 4).

Bei der Anlagerung des Borhydrids sind die beiden Übergangszustände A und B

möglich. Aus dem Übergangszustand A heraus führt die Weiterreaktion zum trans-Epimeren (Hydroxylgruppe äquatorial), während das cis-Epimere mit axialer Hydroxylgruppe den Übergangszustand B voraussetzt.



Übergangszustand A



Übergangszustand B

Unter der Annahme eines polaren Übergangszustandes der Natriumborhydrid-reduktion (5, 6) - mit Konzentration negativer Ladung am Sauerstoff - ist bei einer kinetisch kontrollierten Reaktion dieser Art ein bevorzugter Ablauf nach Weg B zu erwarten, da hier im Übergangszustand eine Ausrichtung im Feld der benachbarten Carbonyldipole erfolgen kann. Eine entsprechende Erklärung haben Combe und Henbest (6) für den Einfluß des C - Cl-Dipols bei der Reduktion des 4-Chlor-cyclohexanons diskutiert. Kwart (7) hat einen solchen Einfluß auch bei einem Äthoxycarbonylsubstituenten in 4-Stellung festgestellt; allerdings sind die Angaben über die Zusammensetzung des Reduktionsproduktes beim 4-Äthoxycarbonyl-cyclohexanon recht unterschiedlich (7, 8). Wie sich aus den Ergebnissen Tsudas (9) entnehmen läßt (Überwiegen des äquatorialen Epimeren bei Reduktion in Methanol), haben Äthoxycarbonylgruppen dagegen auf den Reaktionsablauf keinen Einfluß mehr, wenn sie durch eine -CH₂- Gruppe vom Ring getrennt sind.

Diese dirigierende Wirkung benachbarter Carbonyldipole auf den Verlauf der Reduktion muß sich in unpolaren oder wenig polaren Lösungsmitteln am stärksten auswirken (3 b), und dementsprechend muß das cis(a)-Epimere überwiegend gebildet werden. In einem polaren Lösungsmittel hoher Dielektrizitätskonstante wie Wasser ist dieser Effekt dagegen aufgehoben oder zumindest stark abgeschwächt (vergl. 3b, c). Damit kann in Wasser oder wasserhaltigen Lösungsmittelgemischen die Reduktion mit Natriumborhydrid den für sterisch wenig behinderte Ketone normalen Verlauf nehmen, der zu einem Überwiegen des Epimeren mit äquatorialer Hydroxylgruppe führt.

Dem Verband der Chemischen Industrie - Fonds der Chemischen Industrie - wird für die Unterstützung dieser Arbeit verbindlichst gedankt.

LITERATUR

- 1) K.W.Merz und R.Haller, Arch. Pharmaz. 296, 829 (1963)
- 2) R. Haller, noch unveröffentlichte Ergebnisse
- 3) E.L.Eliel, N.L.Allinger, S.J.Angyal und G.A.Morrison, Conformational Analysis; Interscience Publ., New York, London, Sydney (1965)
a) S. 19 ff., S. 112 b) S. 156 ff. c) S. 460 ff.
- 4) R. Huisgen und H. Ott, Tetrahedron 6, 253 (1959)
- 5) H.C.Brown, E.J.Mead und B.C.Subba Rao, J. Amer.Chem.Soc. 77, 6209 (1955)
- 6) M.G.Combe und H.B.Henbest, Tetrahedron Letters 1961, 404
- 7) H. Kwart und T. Takeshita, J. Amer.Chem.Soc. 84, 2833 (1962)
- 8) H.O.House, H.Babad, R.B.Toothill und A.W.Noltes, J.org.Chemistry 27, 4141 (1962)
- 9) K. Tsuda und K. Sakai, Chem.Pharmac. Bull. 7, 199 (1959)