

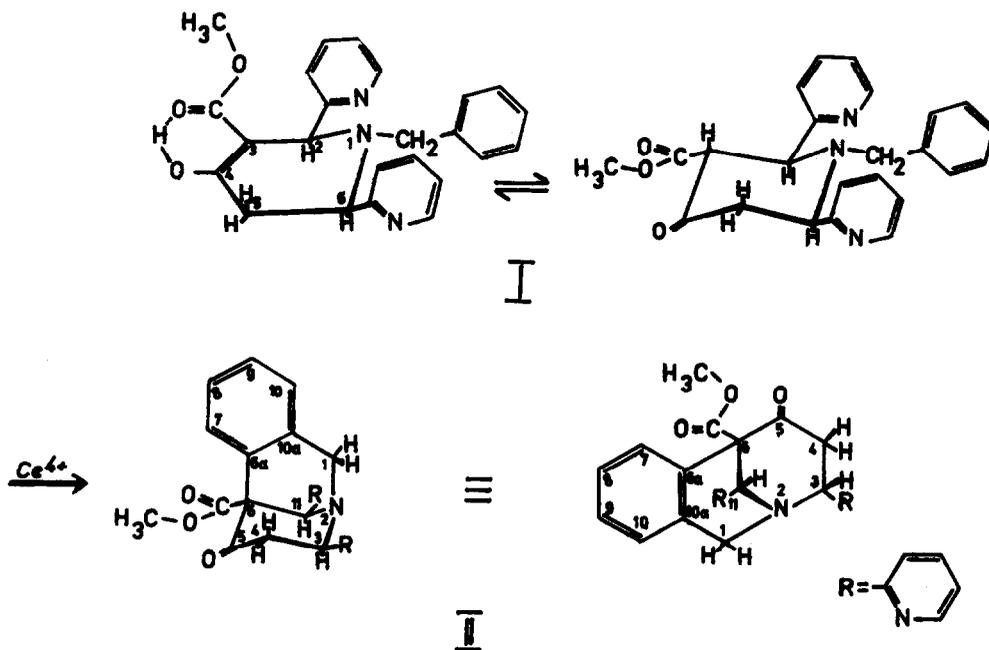
INNERMOLEKULARE RINGSCHLUSSREAKTION DURCH CER(IV)-OXIDATION: BILDUNG
 SUBSTITUIERTER DIHYDRO-2,6-METHANO-BENZ[c]AZOCINE AUS PIPERIDONEN

R.Haller, R.Kohlmorgen und W.Hänsel

Pharmazeutisches Institut der Universität Freiburg i.Br.

(Received in Germany 9 February 1973; received in UK for publication 28 February 1973)

Die Umsetzung von 2,6-disubstituierten Piperidon-(4)-dicarbonsäure-(3,5)-
 dialkylestern mit Cer(IV)-sulfat in schwefelsaurer Lösung führt zu den ent-
 sprechenden Pyridonen^{1,2)}. Die Übertragung dieser Dehydrierungsmethode auf
 1-Benzyl-2,6-bis[pyridyl-(2)] piperidon-(4)-carbonsäure-(3)-methylester (I)³⁾,
 der in einem Keto-Enol-Gleichgewicht vorliegt, zeigte demgegenüber einen



völlig anderen Reaktionsverlauf. Hier wurde - in relativ geringer Ausbeute - die Verbindung II isoliert, gebildet durch innermolekulare Brückenbildung unter Einbeziehung von C-3 des Piperidons.

Die für das Oxidationsprodukt II vorgeschlagene Struktur eines (+)-5-Oxo-3t,11syn[pyridyl-(2)]-4,5-dihydro-1H,3H-2r,6c-methano-benz[c]azocin-carbonsäure-(6)-methylesters ist aus den folgenden analytischen Ergebnissen abzuleiten: Bereits die Elementaranalyse läßt gegenüber I eine wasserstoffärmere Verbindung erwarten. Während das IR-Spektrum von I eine weitgehende Enolisierung in Form eines konjugierten Chelats anzeigt, die im Kristall vollständig ist³⁾, liegt bei II ein reines Keton vor, mit deutlich unterscheidbaren Estercarbonyl- und Keto-Carbonyl-Banden (1748 cm^{-1} ; 1706 cm^{-1} ; in KBr). Die Nichtenolisierbarkeit von II zeigt sich auch durch das Ausbleiben der Eisen(III)-chlorid-Reaktion.

Das ^1H -NMR-Spektrum der Ausgangsverbindung I (Abb.1) in CCl_4 läßt ebenfalls eine vollständige Enolisierung dieses Piperidons erkennen. Es ist charakterisiert durch ein Singulett für H(2), ein ABX-Spektrum für die Protonen an C-5 und C-6, und ein Singulett für das enolische OH-Proton. Die Methylenprotonen der Benzylgruppe ergeben ein Singulett bei $\tau = 6,55$. Im NMR-Spektrum des Oxidationsprodukts II (Abb.2) wird für H(11) ebenfalls ein Singulett beobachtet, obgleich II als Keton vorliegt, was auf eine quartäre Struktur von C-6 hinweist. Wenig verändert gegenüber dem Spektrum von I erscheint das ABX-Spektrum der Protonen an C-4 und C-3. Für II können folglich Strukturen ausgeschlossen werden, die von I durch Einführung von CC-Doppelbindungen in den Piperidonring abzuleiten sind. Auffällig verändert hingegen ist bei II das Spektrum des Aromatenbereichs. Besonders charakteristisch ist die bei II zu beobachtende Aufspaltung des Signals der Methylenprotonen (an C-1) der Benzylgruppierung in zwei Dubletts ($\tau = 5,39$; $6,04$); eine solche Inäquivalenz ist bei dem in der Strukturformel zum Ausdruck kommenden Brückencharakter dieser Gruppierung auch zu erwarten. Das Vorhandensein einer quartären Struktur von C-6 wird ferner gestützt durch das NMR-Spektrum des NaBH_4 -Reduktionsproduktes von II: Hier zeigt sich, daß das einge-

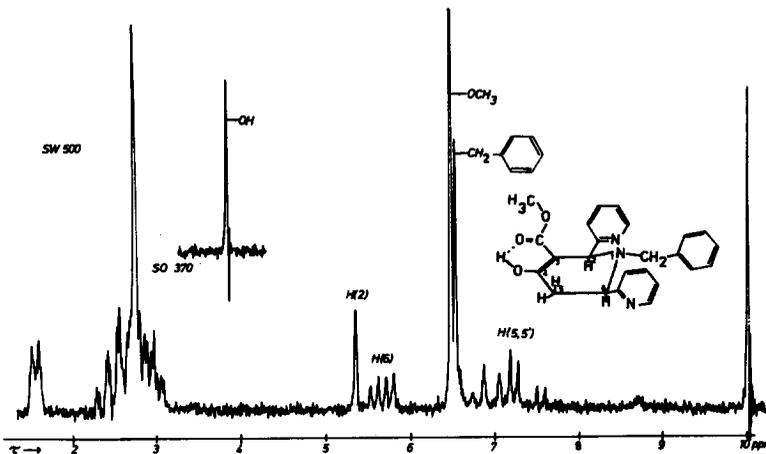


Abb.1: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von I (in CCl_4)

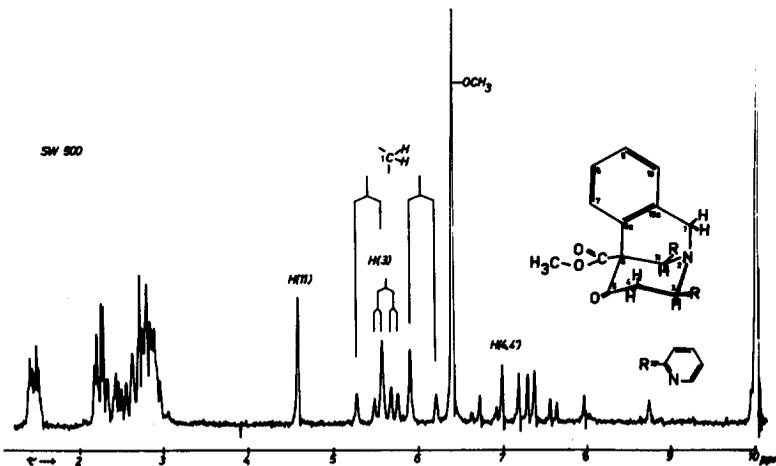


Abb.2: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von II (in CDCl_3)

führte axiale Proton an C-5 nur mit einer vicinalen Methylengruppe (an C-4) koppelt.

Massenspektrometrische Ergebnisse stehen mit der für II angegebenen Struktur im Einklang⁴⁾.

Der Mechanismus dieser innermolekularen Cyclisierung bedarf noch der Aufklärung. Es zeigen sich jedoch Parallelen zu kürzlich beschriebenen Ringschlußreaktionen an Phenylalkylketonen bei Umsetzung mit Mn^{3+} -Salzen, für welche radikalische Zwischenstufen formuliert worden sind⁵⁾.

Arbeitsvorschrift: 2 g I³⁾ werden in 40 ml 2n Schwefelsäure gelöst und 40 ml Wasser zugesetzt; eine Lösung von 7 g $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ in 70 ml 2n H_2SO_4 wird unter Rühren innerhalb 30 min. zugegeben. Beim Zutropfen wird eine nur kurze Zeit beständige Violettfärbung beobachtet. Nach Neutralisation mit NaHCO_3 wird II sowohl aus Niederschlag wie wässriger Phase mit Dichlormethan extrahiert. Fp. 223° , nach Umkristallisation aus Essigester. Ausb. 20 % d.Th. II: $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ (399,5); Ber.: C 72,16 H 5,30 N 10,52; Gef.: C 72,01 H 5,50 N 10,54

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Bereitstellung eines Kernresonanzspektrometers (Varian T-60).

Literatur:

- 1) K.W.Merz und R.Haller, Arch.Pharmaz. 296, 134 (1963)
- 2) E.Müller, R.Haller und K.W.Merz, Chem.Ber. 99, 445 (1966)
- 3) R.Haller, Arch.Pharmaz. 298, 787 (1965)
- 4) Veröffentlichung in Vorbereitung
- 5) E.I.Heiba und R.M.Dessau, J.Amer.Chem.Soc. 94, 2888 (1972)