

ZUR KETO-ENOL-TAUTOMERIE BEI HETEROCYCLISCHEN β -KETOCARBONSÄUREESTERN—VI BEEINFLUSSUNG DER GLEICHGEWICHTSLAGE DURCH STERISCHE FAKTOREN*†

R. HALLER und W. HÄNSEL

Pharmazeutisches Institut der Universität Freiburg/Breisgau

(Received in Germany 3 December 1969; Received in the UK 29 December 1969)

Zusammenfassung—Das Überwiegen der Ketoform im Gleichgewicht bei am Heteroatom nicht substituierten, 2,6-dialkylsubstituierten β -Ketodicarbonsäureestern kann auf sterische Wechselwirkungen der äquatorialen Substituenten an C-2 und C-6 mit der planaren Enolstruktur zurückgeführt werden. Das Vorherrschen der Enolform bei 1,2,6-trialkylsubstituierten Piperidon-dicarbonsäureestern ist durch Wechselwirkungen des N-Alkylsubstituenten mit den Nachbargruppen erklärbar: Abnahme dieser Wechselwirkungen kann durch Ausweichen dieses Substituenten von der äquatorialen Lage in die axiale Lage erreicht werden. Dies ist jedoch nur in der Enolform aufgrund verringerter 1,3-diaxialer Wechselwirkungen möglich.

Abstract—The preponderance of the keto form in the keto-enol equilibrium of 2,6-dialkylsubstituted β -ketodicarboxylic acid esters which are not substituted at the hetero atom can be explained by steric interactions of the equatorial substituents at C-2/C-6 and the planar enolic structure. By interactions of the N-alkyl substituent and the neighboring groups the observed predominance of the enol form of 1,2,6-trialkyl substituted alkyl piperidone dicarboxylates is explicable: A reduction of these interactions can be attained by transition of the N-alkyl substituent from the equatorial to the axial position. This is only possible in the enol form by the reduced 1,3-diaxial interactions.

AUSFÜHRLICHE Untersuchungen an aliphatischen β -Dicarbonylverbindungen^{2,3} haben gezeigt, dass die Wärmetönung der Enolisierung ausschliesslich auf die Ausbildung einer intramolekularen Wasserstoffbrücke zurückzuführen ist. Die Bildungsenergie dieses Protonenchelates wird mit etwa 6 kcal/Mol angegeben.² Jede Störung der Planarität des Chelatringes durch sterische Faktoren muss sich somit in einer Verringerung des Enolanteils im Gleichgewicht auswirken.

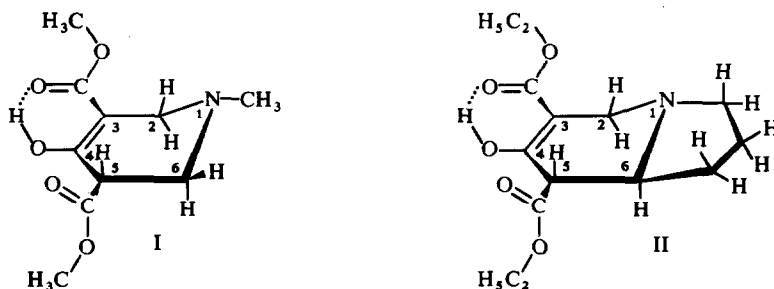
Gut untersucht sind die Substituenteneinflüsse auf die Gleichgewichtslage bei aliphatischen β -Dicarbonylverbindungen: Ist aus sterischen Gründen die Ausbildung der als konjugiertes Chelat vorliegenden Enolform nicht möglich, so wird der energetisch stabilere Ketonanteil erhöht.⁴⁻⁶ In α -substituierten Acetessigestern und Acetylacetonen nimmt der Enolgehalt mit steigender Raumbeanspruchung des α -Substituenten ab,^{5,7} wobei die Ketoform besonders stark bevorzugt wird, wenn dieser Substituent verzweigt ist.^{8,9} Derartige Substituenteneinflüsse werden auch bei Triacylmethanen gefunden,¹⁰ welche, wenn sie die sehr voluminöse Pivaloylgruppe enthalten, ausschliesslich in der Ketoform vorliegen.¹¹ Als Grund für die Bevorzugung der Ketoform in allen diesen Verbindungen werden sterische Faktoren angegeben.^{7,10,11}

* Aus der Dissertation W. Hänsel, Freiburg i.Br. (1969)

† Vgl. vorstehende Mitteilung.¹

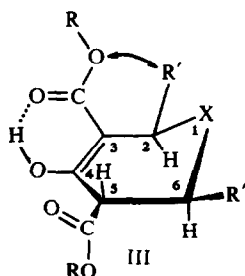
Die in den von uns untersuchten heterocyclischen β -Ketodicarbonsäureestern beobachteten verschiedenartigen Einflüsse der Substituenten an C-2 und C-6 und am Heteroatom auf die Gleichgewichtslage können unter Annahme vorwiegend sterischer Faktoren befriedigend erklärt werden.*

β -Ketoester ohne Substituenten an C-2 und (oder) C-6. Dass der an C-2 und C-6 nicht substituierte monocyclische Ester I wie auch der an C-2 nicht substituierte bicyclische Ester II[†] im Gleichgewicht ganz überwiegend in der Enolform vorliegen,¹



überrascht nicht, da alle bisher untersuchten sechsgliedrigen cyclischen β -Ketoester, welche in Nachbarstellung zur Estergruppe keine Substituenten tragen, praktisch vollständig enolisiert sind.^{2, 12-17} Sterische Wechselwirkungen zwischen der im Chelat gebundenen Estergruppe und den Protonen an C-2 und C-6, welche der Enolisierung entgegenwirken, treten demnach nicht auf.

β -Ketoester mit Substituenten an C-2 und C-6, ohne Alkylsubstituent am Heteroatom. Bei an C-2 und C-6 alkylsubstituierten Verbindungen der Struktur III ist das Überwiegen der Ketoform gut mit der Annahme einer sterischen Wechselwirkung dieser äquatorialen¹⁸ Substituenten und der im Chelat gebundenen Estergruppe zu vereinbaren. Dieser der Enolisierung entgegenwirkende Effekt sollte, in Analogie zu den bei substituierten Acetessigestern und Acetylacetonen gefundenen Ergebnissen, mit steigender Raumbeanspruchung der Substituenten an C-2 und C-6 grösser werden.



* Die der folgenden Diskussion zugrunde liegenden Daten sind in der vorhergehenden Mitteilung¹ zusammengefasst.

[†] Bei Verbindung II ist jeweils die Bildung zweier diastereomerer Enolformen möglich, die sich in der Lage der Doppelbindung unterscheiden. In der hier angegebenen Form sind die sterischen Wechselwirkungen zwischen der im Chelat gebundenen Estergruppe und den Nachbargruppen an C-6 (bzw. C-2) jedoch wesentlich geringer als bei der entsprechenden diastereomeren Form, so dass es berechtigt erscheint, diese in dem hier gegebenen Zusammenhang unberücksichtigt zu lassen.

Tatsächlich nimmt der Enolgehalt im Gleichgewicht bei den von uns untersuchten β -Ketodicarbonsäureestern mit steigender Grösse der Alkylsubstituenten ab.¹ Bemerkenswert ist die Übereinstimmung der Gleichgewichtskonstanten von entsprechenden Äthylestern und Methylestern. Die Zunahme des Ketonanteiles im Gleichgewicht mit steigender Grösse der Substituenten an C-2 und C-6 lässt darauf schliessen, dass die Wechselwirkung, welche der Enolisierung entgegenwirkt, vorwiegend zwischen dem Alkoxyoxygen der konjugierten Estergruppe und dem äquatorialen¹⁸ Substituenten an C-2 und C-6 auftritt (Vgl. Struktur III). Modellbetrachtungen führen zu derselben Schlussfolgerung. Ferner lässt sich folgern, dass axiale Substituenten an C-2 und C-6 einen geringeren Einfluss auf die Enolisierungstendenz haben sollten. Wie eigene, noch vorläufige Untersuchungen an Dicarballoxytropinon und Dicarballoxy pseudopelletierin ergaben, bilden diese Verbindungen ebenso wie 2-Carbomethoxytropinon¹⁹ und 2-Carbomethoxy pseudopelletierin²⁰ bevorzugt die Enolform aus. In allen diesen Verbindungen sind die Substituenten an C-2 und C-6 in einer der axialen entsprechenden Lage fixiert.

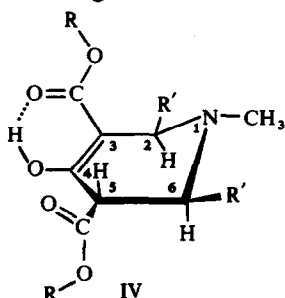
Die Abhängigkeit der Gleichgewichtslage vom Heteroatom¹ kann ebenfalls auf sterische Einflüsse infolge veränderter C-X-Bindungslängen zurückgeführt werden. Die verschiedenartigen Heteroatome beeinflussen somit über eine Änderung der Ringgeometrie die Wechselwirkungen zwischen der im Chelat gebundenen Estergruppierung und dem Alkylsubstituenten an C-2 bzw. C-6. Durch eine grössere C-X-Bindungslänge wird demnach diese Wechselwirkung verstärkt und damit der Ketonanteil im Gleichgewicht erhöht. Modellbetrachtungen lassen sich mit einer solchen Annahme zwanglos vereinbaren. Es ist denkbar, dass die verschiedenartige Elektronegativität der Heteroatome in geringfügiger Masse im Sinne eines induktiven Effektes wirksam wird. Durch die gleichsinnige Beeinflussung der Gleichgewichtslage durch sterische und induktive Effekte lässt sich die Abhängigkeit des Gleichgewichtes vom Heteroatom somit erklären.

Aufgrund der Analyse der thermodynamischen Daten¹ der Enolisierung 2,6-dialkylsubstituierter heterocyclischer β -Ketodicarbonsäureester lässt sich folgern, dass die Enolform nur unwesentlich stärkere Rotationsbehinderungen aufweist als die entsprechende Ketoform. Das legt den Schluss nahe, dass bereits in der Ketoform Rotationsbehinderungen auftreten. Tatsächlich kann für den 2,6-diisopropylsubstituierten Piperidon-dicarbonsäuredimethylester aufgrund des ¹H-NMR-Spektrums²¹ eine Behinderung der freien Drehbarkeit der Isopropylsubstituenten in der Ketoform abgeleitet werden. Auch für 2,6-diäthylsubstituierte Ester macht das NMR-Spektrum²¹ eine derartige Hinderung wahrscheinlich. Modellbetrachtungen führen ebenfalls zu diesem Ergebnis.

Im Vergleich zur Bildungsenthalpie der Enolform im sterisch nicht behinderten Cyclohexanon-(1)-carbonsäureester-(2), welche zu etwa -4 kcal/Mol angegeben wird,² sind die entsprechenden Werte der substituierten heterocyclischen β -Ketodicarbonsäureester sehr gering.¹ Aus dem Vergleich der Enolisierungsenthalpie in sterisch nicht behinderten und sterisch behinderten¹ sechsgliedrigen β -Ketoestern kann geschlossen werden, dass, bei starker Vereinfachung, ΔH für diese sterischen Wechselwirkungen etwa 4 kcal/Mol beträgt.

β -Ketoester mit Alkylsubstituenten an C-2 und C-6 sowie am Heteroatom. Bei in Stellung 1, 2 und 6 trisubstituierten cyclischen β -Ketodicarbonsäureestern der Struktur IV ist grundsätzlich dieselbe Wechselwirkung der Alkylsubstituenten an

C-2 und C-6 mit der im Chelat gebundenen Estergruppe wie bei den oben diskutierten Verbindungen zu erwarten: im Gleichgewicht sollte daher die Ketoform überwiegen.



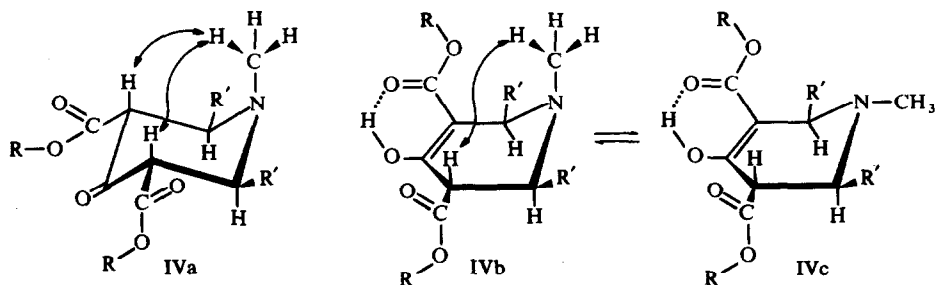
Sämtliche an C-2 und C-6 wie auch am Ringstickstoff substituierten Piperidondicarbonsäureester liegen jedoch im Gleichgewicht ganz überwiegend in der Enolform vor¹, wobei ein Einfluss der Raumerfüllung der Alkylsubstituenten an C-2 und C-6 zumindest bei den untersuchten Verbindungen¹ nicht beobachtet werden konnte. Dieses überraschende Ergebnis kann bei Einbeziehen Konformerer mit axialer Methylgruppe am Ringstickstoff in die Diskussion verstanden werden.*

Es ist allgemein bekannt, dass in Methylcyclohexan die Methylgruppe ganz überwiegend die äquatoriale Lage einnimmt.²² In substituierten N-Methylpiperidinen wird ebenfalls ein Überwiegen des Konformeren mit äquatorialer Methylgruppe beobachtet. Entgegen älteren Angaben (vgl.²³) liegt jedoch ein merklicher Anteil des Konformeren mit axialer Methylgruppe am Ringstickstoff im Gleichgewicht vor.²⁴⁻²⁶ Diese Gleichgewichtseinstellung kann leicht durch Inversion am Stickstoffatom erfolgen.

Wie aus den Arbeiten von Kawazoe und Mitarbeitern²⁷ an Hydrochloriden von 2,6-dialkylsubstituierten N-Methylpiperidinen hervorgeht, besteht mit steigender Raumerfüllung der beiden äquatorialen Substituenten an C-2 und C-6 für die N-Methylgruppe eine zunehmende Tendenz, in die axiale Lage auszuweichen.

Diese "Ausweichtendenz" zur Herabsetzung sterischer Wechselwirkungen zwischen dem Substituenten am Heteroatom und den Alkylgruppen an C-2 und C-6 ist möglicherweise entscheidend für das Verständnis der nahezu vollständigen Enolisierung 1,2,6-trialkylsubstituierter Piperidondicarbonsäureester.

Liegt der Ester in der Ketoform vor, so treten bei axialer Stellung der Alkylgruppe am Stickstoff zwei diaxiale Wechselwirkungen mit den Wasserstoffatomen an C-3



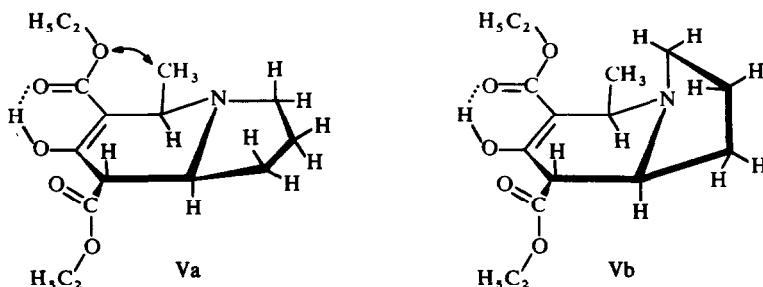
* Es soll hier ausdrücklich betont werden, dass zwar die beobachteten Erscheinungen zwanglos durch Annahme axialer Alkylgruppen am Ringstickstoff erklärt werden können, dass die folgenden Überlegungen jedoch nicht als Beweis einer derartigen Stellung gedacht sind.

und C-5 auf (IVa). Beim Übergang in die Enolform wird diese Wechselwirkung kleiner, da nur noch ein quasi-axiales Proton in Nachbarschaft zur Alkylgruppe steht. Der Anteil des Konformeren mit axialer Lage der N-Alkylgruppe wird daher zwangsläufig steigen, womit die Wechselwirkung mit den Substituenten an C-2 und C-6 verringert wird (IVb). Möglicherweise werden solche Wechselwirkungen auch in Konformeren mit äquatorialem N-Alkylsubstituenten (IVc) bei Enolisierung infolge veränderter Ringgeometrie abgeschwächt.

Die Hypothese, dass die Enolisierung durch ein Ausweichen des N-Alkylsubstituenten in die axiale Lage begünstigt wird, wird durch folgende Beobachtungen gestützt:

Wird der Ringstickstoff durch Kohlenstoff ersetzt, so ist ein Ausweichen eines äquatorialen Substituenten an C-1 in die axiale Lage nicht mehr möglich. Bei derartigen Substanzen, die an C-1, C-2 und C-6 äquatoriale Substituenten tragen, ist somit ein Überwiegen der Ketoform zu erwarten. Tatsächlich zeigen solche Verbindungen nach vorläufigen Untersuchungen keine Tendenz zur Enolisierung (vgl.²⁸). Ferner lässt sich auch die geringe Intensität der im IR-Spektrum zu beobachtenden sog. "Bohlmann-Banden"²¹ mit dem Vorhandensein von Konformeren mit axialer N-Methylgruppe im Gleichgewicht vereinbaren.

Insbesondere spricht jedoch die folgende Beobachtung für die oben genannte Hypothese: Werden die Substituenten an C-6 und am Ringstickstoff miteinander verknüpft (vgl. V), so muss der Energiegewinn durch ein Ausweichen des Substituenten am Stickstoff in die axiale Lage bei Enolisierung verringert sein. Ausserdem würde ein solches Ausweichen (Va \rightarrow Vb) zu der energetisch ungünstigen cis-Verknüpfung



der beiden Ringe führen (Vb). Derartige Verbindungen sollten im Gleichgewicht daher überwiegend in der Ketoform vorliegen: das Messergebnis¹ bestätigt diese Erwartung.

Das Überwiegen der Ketoform in V kann nicht auf eine Deformation des Piperidon-Ringes durch den ankondensierten Fünfring zurückgeführt werden. In diesem Falle müsste auch II, mit einem Wasserstoff-Atom anstelle der Methylgruppe an C-2, in der Ketoform vorliegen. Die Tatsache, dass II im Gleichgewicht überwiegend in der Enolform vorliegt,¹ kann auf den Fortfall der sterischen Wechselwirkungen mit der im Chelat gebundenen Estergruppe zurückgeführt werden.

LITERATUR

- ¹ W. Hänsel und R. Haller, *Tetrahedron* **26**, 2027 (1970)
- ² W. Strohmeier und I. Höhne, *Z. Naturforsch.* **8b**, 53 (1953)
- ³ G. Briegeleb, W. Strohmeier und I. Höhne, *Ibid.* **8b**, 219 (1953)

- ⁴ H. Wamhoff, H. Lander und F. Korte, *Liebigs Ann.* **715**, 23 (1968)
- ⁵ S. T. Yoffe, E. I. Fedin, P. V. Petrovskii und M. I. Kabachnik, *Tetrahedron Letters* 2661 (1966)
- ⁶ S. T. Yoffe, P. V. Petrovskii, E. I. Fedin, K. V. Vatsuro, P. S. Burenko und M. T. Kabachnik, *Ibid.* 4525 (1967)
- ⁷ M. I. Kabachnik, S. T. Yoffe, E. M. Popov und K. V. Vatsuro, *Tetrahedron* **12**, 76 (1961)
- ⁸ I. N. Molin, S. T. Yoffe, E. E. Zaev, E. K. Soloveva, E. E. Kugucera, V. V. Voevodskii und M. I. Kabachnik, *Izvest. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Chim.*, 1556 (1965); *C.* **14**, 0901 (1968)
- ⁹ E. Grins, A. Grinvalde und G. Vanags, *Zh. Prikl. Spektrosk.* **6**, 382 (1967); *Chem. Abstr.* **67**, 77629 (1967)
- ¹⁰ D. C. Nonhebel, *J. Chem. Soc. C*, 676 (1968)
- ¹¹ D. C. Nonhebel, *Ibid.* *C*, 1716 (1967)
- ¹² S. J. Rhoads, J. C. Gilbert, A. W. Decora, T. R. Garland, R. J. Spangler und M. J. Urbigkit, *Tetrahedron* **19**, 1625 (1963)
- ¹³ S. J. Rhoads und C. Pryde, *J. Org. Chem.* **30**, 3212 (1965)
- ¹⁴ N. J. Leonard, H. S. Gutowsky, W. J. Middleton und E. M. Petersen, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 4070 (1952)
- ¹⁵ B. A. Arbuzov, O. A. Erastov und A. B. Remizov, *Dokl. Akad. Nauk. SSSR* **161**, 103 (1965); *Chem. Abstr.* **63**, 16177a (1965)
- ¹⁶ F. Bohlmann, K. Albrecht und G. Schmidt, *Chem. Ber.* **99**, 2824 (1966)
- ¹⁷ B. A. Arbuzov, O. A. Erastov, A. B. Remizov und L. Z. Nikonova, *Chim. geterocikličeskich Soedinenij* **1**, 76 (1969)
- ¹⁸ W. Hänsel und R. Haller, *Arch. Pharmaz.* **302**, 147 (1969)
- ¹⁹ S. P. Findlay, *J. Org. Chem.* **22**, 1385 (1957)
- ²⁰ K. Alder, H. Betzing, R. Kuth und H. -A. Dortmann, *Liebigs Ann.* **620**, 73 (1959)
- ²¹ Dissertation W. Hänsel, Freiburg i. Br. (1969)
- ²² E. L. Eliel, N. L. Allinger, J. S. Angyal und G. A. Morrison, *Conformational Analysis* S. 43 ff. Interscience, New York (1965)
- ²³ N. L. Allinger, J. G. D. Carpenter und F. M. Karkowski, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 1232 (1965)
- ²⁴ A. R. Katritzky, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 3585 (1967)
- ²⁵ R. J. Bishop, L. E. Sutton, D. Dineen, A. R. Katritzky und R. J. Watt, *J. Chem. Soc. B*, 493 (1967)
- ²⁶ N. L. Allinger, J. A. Hirsch und M. A. Miller, *Tetrahedron Letters* 3729 (1967)
- ²⁷ Y. Kawazoe und M. Tsuda, *Chem. Pharm. Bull. Tokyo* **15**, 1405 (1967)
- ²⁸ W. Hänsel und R. Haller, *Arch. Pharmaz.* im Druck