

EINFLUSS DER A^{1,3}-SPANNUNG AUF DIE STEREOCHEMIE VON OXIMEN UND SEMICARBAZONEN

R. HALLER und W. ZIRIAKUS

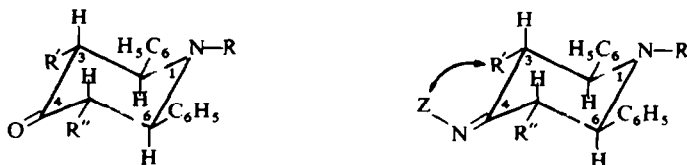
Pharmazeutisches Institut der Universität Freiburg i.Br.

(Received in Germany 7 January 1972; Received in the UK for publication 29 January 1972)

Zusammenfassung—Die A^{1,3}-Spannung zwischen dem Substituenten an der exocyclischen Doppelbindung und einer benachbarten Methylgruppe führt bei Piperidon-(4)-oximen zur ausschliesslichen Bildung der *anti*-Isomeren. Beim 1-Methyl-2,6-diphenyl-3,5-dimethyl-piperidon-(4)-oxim wird der A^{1,3}-Spannung durch Änderung der Ringkonformation ausgewichen. Bei einem entsprechend substituierten Semicarbazon liegt *trans*-Konfiguration der Methylsubstituenten an C-3 und C-5 vor; in diesem Beispiel ist folglich die A^{1,3}-Spannung durch Epimerisierung vermieden. Durch Cer(IV)-oxydation kann dieses Semicarbazon in das entsprechende 3,5-*trans*-disubstituierte Piperidon überführt werden.

Abstract—In piperidone-(4)-oximes, the A^{1,3} strain between the substituent at the exocyclic double bond and a Me group causes the sole formation of *anti*-isomers. A change of the ring conformation avoids the A^{1,3} strain in 1-methyl-2,6-diphenyl-3,5-dimethyl-piperidone-(4)-oxime. *trans*-Configuration of the Me substituents at C-3 and C-5 can be shown in a correspondingly substituted semicarbazone; in this example, the A^{1,3} strain is avoided by epimerization. This semicarbazone can be transformed into the 3,5-*trans*-disubstituted piperidone by cerium(IV) oxidation.

DIE bevorzugte Konformation von substituierten Piperidonen der allgemeinen Struktur 1 ist eine Sesselform, in welcher sowohl die beiden *cis*-ständigen Phenylgruppen als auch die Substituenten R' und R'' eine äquatoriale Stellung einnehmen.¹⁻³ Wird anstelle der Carbonylgruppe am Ring eine unsymmetrisch substituierte Doppelbindung eingeführt, so sind bei solchen Verbindungen (2) sterische Wechselwirkungen zwischen den Ringsubstituenten R' (oder R'') und den verschiedenen Substituenten Z an der exocyclischen C=N-Bindung zu erwarten.



1

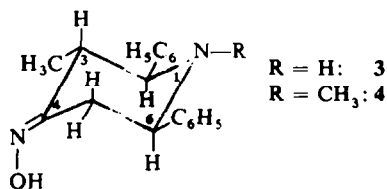
2

	R	R'	R''
a	H ₃	CH ₃	H
b	CH ₃	CH ₃	H
c	CH ₃	CH ₃	CH ₃
d	H	CH ₃	CH ₃

Die sterischen Wechselwirkungen zwischen R' (oder R'') und einer annähernd planaren allylischen Gruppe führen zu einer Spannung ("allylic strain"), die nach Johnson und Malhotra^{4,5} als A^{1,3}-Spannung bezeichnet wird. Mit zunehmender Raumerfüllung der Substituenten vergrößert sich diese A^{1,3}-Spannung zwangsläufig; es werden folglich Konformationen bevorzugt, in denen ein "Ausweichen" der Substituenten möglich ist. Eine solche Möglichkeit ist z.B. in substituierten Ringen gegeben, bei denen ein Ausweichen durch Ringinversion erfolgen kann.^{5,6}

Ist bei Verbindungen mit exocyclischer C=N-Bindung die Bildung von geometrischen Isomeren möglich, so wird das Isomere ganz bevorzugt gebildet, in welchem eine A^{1,3}-Spannung vermieden wird. Bei von **1a** und **1b** abgeleiteten Hydrazonen, Phenylhydrazonen⁷ und Azinen⁸ konnten aus diesem Grunde nur solche Isomere isoliert werden, bei welchen die Substituenten an C-3 und an der exocyclischen C=N-Bindung *anti*-Stellung einnehmen. Ein Ausweichen durch Ringinversion wird bei diesen Piperidonderivaten durch die diäquatorialen Phenylsubstituenten verhindert.

In guter Übereinstimmung mit diesen Resultaten steht die Beobachtung, dass bei der Synthese von 2,6-Diphenyl-3-methyl-piperidon-(4)-oximen (**3**, **4**) stets nur eines der beiden möglichen Isomeren erhalten wurde.

TABELLE 1. ¹H-NMR-DATEN

	3	4	5	7	8
H(2)	6.40	7.00	6.66	6.42	6.40
H(6)	6.04	6.58	6.49	5.80	5.70
H(3)	7.27	~ 7.3	6.98	7.22(a)	~ 7.1(a)
H(5)	5.90(e) 7.80(a)	5.88(e) 7.65(a)	6.12	6.73(e)	~ 7.3(e)
CH ₃	8.85	8.92	~ 8.6	9.0/9.10	8.91/9.18
N-CH ₃		8.17	8.14		
NH				8.12	8.13
<i>J</i> _{2a,3a}	10			11	11
<i>J</i> _{2,3}			4		
<i>J</i> _{5a,6a}	12.5	12.5			
<i>J</i> _{5,6}			9		
<i>J</i> _{5e,6a}	2.5	2.5		3	3
<i>J</i> _{5a,5e}	14.0	14.5			

Chemische Verschiebungen in τ (ppm), TMS als innerer Standard;
Lösungsmittel: Für **3**, **4**, **5** Pyridin, für **7**, **8** CDCl₃.

S W 500

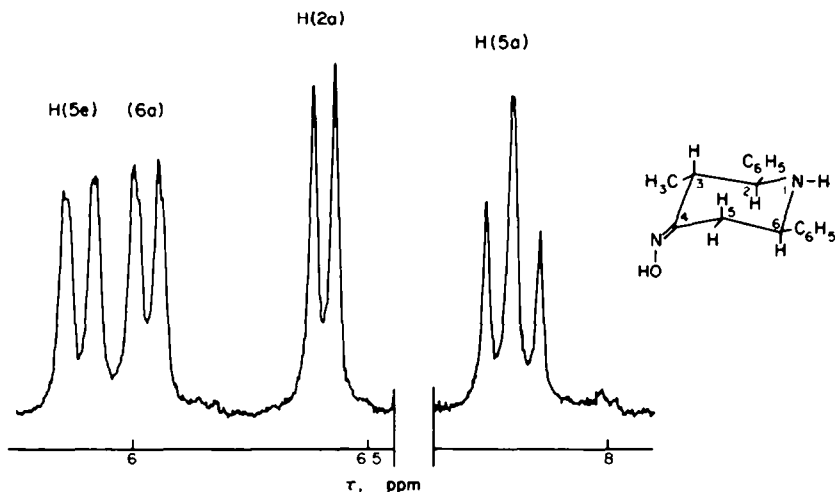


ABB 1. ¹H-NMR-Spektrum (220 MHz) von 3 (in Pyridin); Ausschnitt.

Dass bei diesen Verbindungen die anti-Konfiguration vorliegt, lässt sich anhand der ¹H-NMR-Spektren zeigen (vgl. Abb. 1).

Der Anisotropieeffekt der Oximgruppe führt zu einer grossen Differenz (1.85 ppm) der chemischen Verschiebungen *syn*-ständiger Methylenprotonen (H 5e, H 5a). Das Signal des annähernd in der Ebene der Oximgruppe befindlichen *syn*-äquatorialen Protons ist auffallend stark paramagnetisch verschoben. Die den Spektren entnommenen Kopplungskonstanten sprechen für eine Sesselkonformation der Piperidinringe mit äquatorialer Lage aller Ringsubstituenten bei 3 und 4 (Tab. 1; Abb. 1).

Befinden sich, wie dies beim 1-Methyl-2,6-diphenyl-3,5-dimethyl-piperidon (1c) der Fall ist, äquatoriale Methylgruppen beiderseits der Carbonylgruppe, so kann bei der Oximbildung der A^{1,3}-Spannung nicht durch Bildung einer der Struktur von 3 oder 4 entsprechenden *anti*-Form ausgewichen werden. Aus dem ¹H-NMR-Spektrum des erhaltenen 3,5-Dimethyl-piperidon-(4)-oxims 5 (Tab. 1; Abb. 2) folgt, dass eine Sesselkonformation, wie sie im Keton vorliegt, beim Oxim 5 nicht besteht. Das Spektrum ist vielmehr vereinbar mit einer *twist*-Konformation, wie sie für 5 im angegebenen Formelbild veranschaulicht ist.

Im ¹H-NMR-Spektrum von 5 sind die Kopplungskonstanten vicinaler Ringprotonen dem Signal von H(2) und H(6) zu entnehmen;* sie betragen 4 Hz ($J_{2,3}$) und 9 Hz ($J_{5,6}$) und sind vereinbar mit einer solchen *twist*-Konformation.

In dieser ist eine A^{1,3}-Spannung vermieden. Durch die Oximbildung bzw. die daraus resultierende A^{1,3}-Spannung ist folglich die Sesselform destabilisiert worden.

* Die Differenz der chemischen Verschiebungen von H(2) und H(6) ist mit CDCl₃ oder DMSO-d₆ als Lösungsmittel sehr gering; eine eindeutige Zuordnung war erst anhand des 220-MHz-Spektrums in Pyridin als Lösungsmittel zu treffen. Die Signale der Ringprotonen sind in Pyridin gegenüber den anderen Lösungsmitteln durchweg paramagnetisch verschoben.

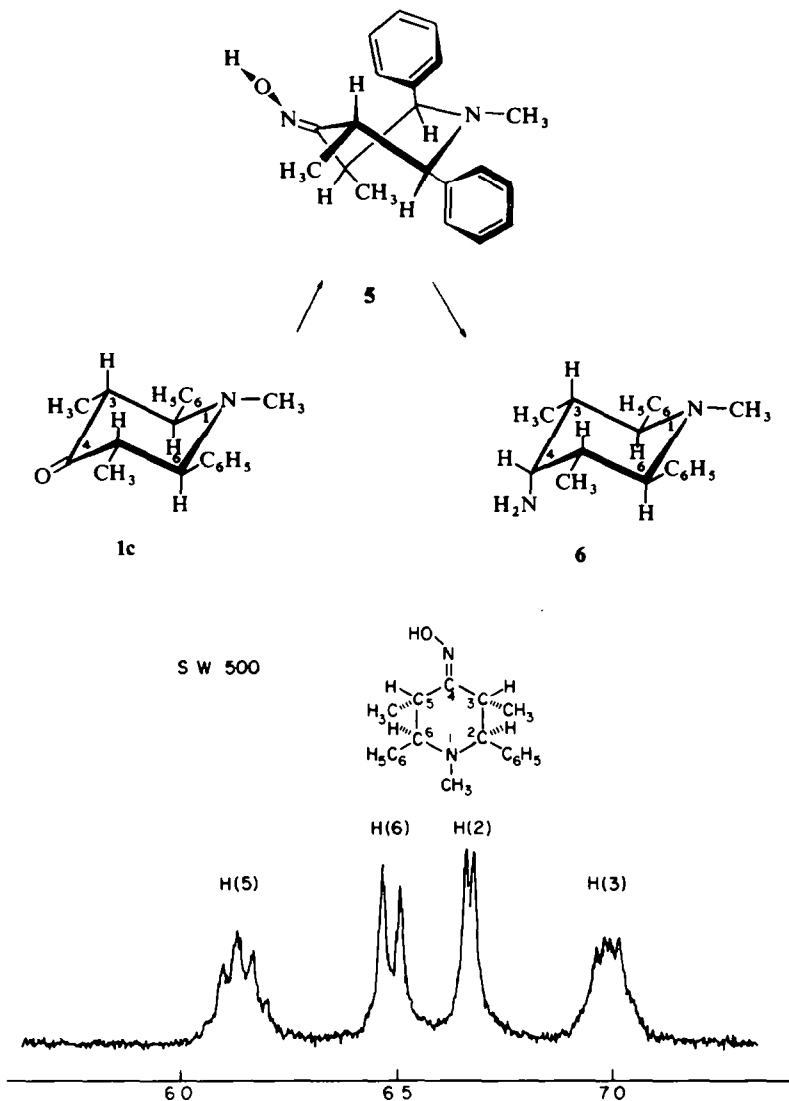
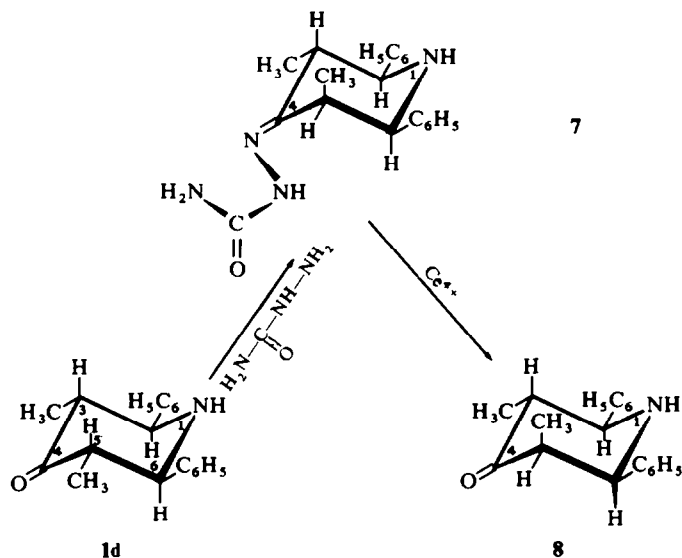


ABB 2. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (220 MHz) von **5** (in Pyridin); Ausschnitt.

Das Ergebnis der Reduktion von **5** mit Lithiumalanat⁹ spricht gegen eine denkbare Epimerisierung an C-3 (oder C-5) bei **5**: Als Reduktionsprodukt wird ein Gemisch epimerer Amine erhalten, in welchem die Verbindung **6** mit axialer Aminogruppe eindeutig überwiegt; anhand des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums ist für **6** die *cis*-Konfiguration der Substituenten an C-2 und C-6 sowie an C-3 und C-5 gesichert.⁹

Eine weitere Möglichkeit, die $A^{1,3}$ -Spannung zu umgehen, wurde bei der Synthese des von **1d** abgeleiteten Semicarbazons **7** beobachtet. Diese Synthese verläuft nur erfolgreich, wenn die Reaktionszeit gegenüber den üblichen Verfahren stark ver-

längert wird. Im ¹H-NMR-Spektrum von **7** (Abb 3; Tab 1) ist ein auffallender Grössenunterschied der Kopplungskonstanten $J_{2,3}$ und $J_{5,6}$ festzustellen, aus dem auf eine unterschiedliche Stellung der Protonen am Ring zu schliessen ist.* Dem Signal von H(2) wird die Kopplungskonstante $J_{2,3} = 11$ Hz entnommen, woraus sich für H(2) und H(3) eine diaxiale Lage ableitet. Die Kopplungskonstante $J_{5,6}$ ist wesentlich kleiner; sie beträgt 3 Hz und spricht somit für a/e-Kopplung. Für das Proton, dessen Signal diese kleine Kopplungskonstante enthält und durch den Anisotropieeffekt der Semicarbazongruppe zu tiefem Feld verschoben ist, ergibt sich folglich eine *syn*-äquatoriale Lage (Abb 3). Aus diesem Ergebnis ist für **7** eine *trans*-Konfiguration der Methylgruppen an C-3 und C-5 abzuleiten; zur Umgehung der A^{1,3}-Spannung hat somit eine Epimerisierung in Nachbarstellung zur Semicarbazongruppe stattgefunden. Eine ähnliche Beobachtung an 2,6-disubstituierten Cyclohexanonderivaten wurde von Johnson¹⁰ beschrieben.



Eine Bestätigung dieser Konfigurationszuordnung ergibt sich aus den bei der Überführung von **7** in das Keton **8** gemachten Beobachtungen: Für diese Reaktion hat sich das von Bird und Diaper¹¹ vorgeschlagene schonende Verfahren zur Umwandlung von Semicarbazonen in Ketone bewährt, bei welchem die Semicarbazongruppe durch Ammonium-cer(IV)-nitrat bei niedriger Temperatur oxydativ zerstört wird. Es zeigte sich, dass eine rückläufige Epimerisierung nicht stattgefunden hat.

Aus der im ¹H-NMR-Spektrum von **8** (Abb 4; Tab 1) festzustellenden Inäquivalenz der Ringprotonen sowie der Kopplungskonstanten vicinaler Ringprotonen, die für das Vorliegen einer a/a- und einer a/e-Kopplung sprechen, folgt auch für **8** eine *trans*-Konfiguration der Methylgruppen an C-3 und C-5. Die bevorzugte Konformation für **7** und **8** ist eine Sesselkonformation mit diäquatorialer Stellung der Phenyl-

* Zur Vereinfachung beziehen sich die hier angegebenen Daten stets nur auf eines der beiden vorliegenden Enantiomeren.

substituenten. Damit ergibt sich ein Syntheseweg für 3,5-*trans*-disubstituierte Piperidone aus den bei der Piperidon-Ringschlussreaktion ausschliesslich isolierten 3,5-*cis*-Isomeren.

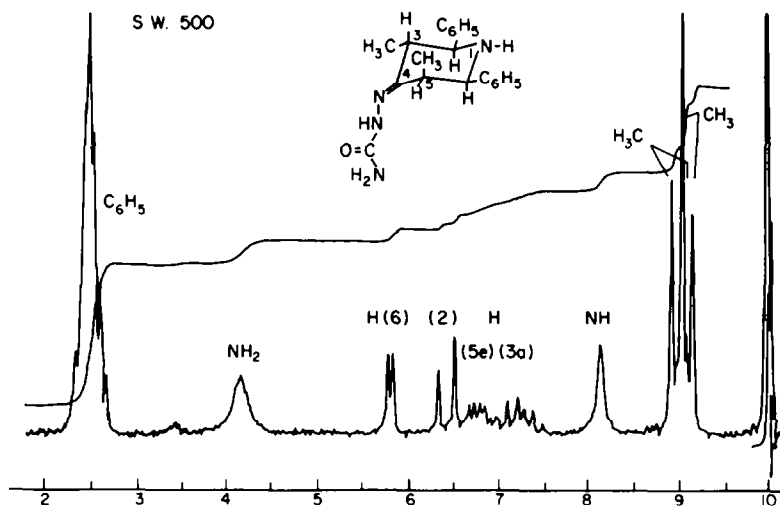


ABB 3. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (60 MHz) von 7 (in CDCl_3).

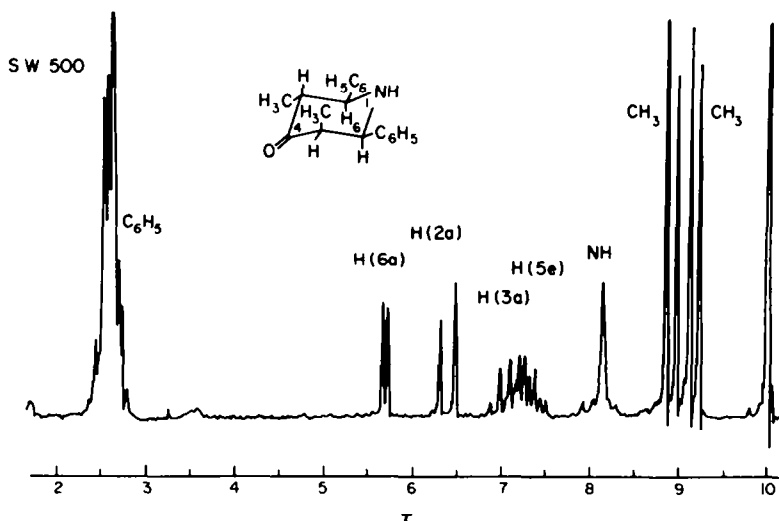


ABB 4. $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (60 MHz) von 8 (in CDCl_3).

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Kernresonanzspektren wurden mit einem Varian-HR 220- bzw. einem Varian-T-60-Gerät aufgenommen.

2,6-Diphenyl-3-methyl-piperidon-(4)-oxime 3 und 4

Zu einer gesättigten äthanolischen Lösung der Ketone **1a** bzw. **1b** (20 m Mol) wird eine wässrige Reagenslösung, bestehend aus Hydroxylaminhydrochlorid (30 m Mol) und Natriumacetat (30 m Mol), getropft. Der Reaktionsansatz wird 2 Std. am Rückfluss erhitzt, der entstandene Niederschlag wird aus Äthanol/Wasser umkristallisiert (Ausb: 80–90% d.Th.). Analyt. Daten s. Tab. 2.

1-Methyl-2,6-diphenyl-3,5-dimethyl-piperidon-(4)-oxim 5

Darstellung aus **1c** entsprechend der oben angegebenen Vorschrift, bei Verlängerung der Reaktionszeit auf 12 Std. Analyt. Daten s. Tab. 2.

2,6-Diphenyl-trans-3,5-dimethyl-piperidon-(4)-semicarbazon 7

Darstellung aus **1d** (20 m Mol) entsprechend obiger Vorschrift, unter Verwendung von Semicarbazidhydrochlorid/Natriumacetat als Reagens und unter Verlängerung der Reaktionszeit auf 24 Std. Analyt. Daten s. Tab. 2.

2,6-Diphenyl-trans-3,5-dimethyl-piperidon-(4) 8

Zur oxydativen Zerstörung des Semicarbazons **7** wird eine äthanolische Lösung von **7** (5 m Mol in 20 ml) auf –5° gekühlt. Dazu wird eine ebenso gekühlte Reagenslösung aus 11 g Ammoniumcer(IV)-nitrat [2NH₄NO₃·Ce(NO₃)₄] in 67 ml in HNO₃ gegeben. Nach 10minüt. Rühren im Eisbad wird mit 150 ml Eiswasser verdünnt, dann mit NaHCO₃ auf pH ~ 7 gebracht und mit Chloroform extrahiert. Die organische Phase wird gereinigt, getrocknet und i.Vak. eingedampft, der Rückstand aus Äthanol/Wasser zur Kristallisation gebracht (Ausb.: 80% d, Th.) Analyt. Daten s. Tab. 2.

TABELLE 2. ANALYTISCHE DATEN

Nr.	Summen-Formel (Mol.-Gew.)	Fp.	Analysen		
			Ber.: Gef.:	C	H
3	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O (280.3)	206°	77.13	7.19	10.00
			77.15	7.23	10.03
4	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O (294.4)	220°	77.53	7.53	9.51
			77.49	7.49	9.47
5	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O (308.4)	220°	77.89	7.84	9.09
			77.74	7.86	9.13
7	C ₂₀ H ₂₄ N ₄ O (336.4)	210°	71.40	7.19	16.65
			71.33	7.27	16.60
8	C ₁₉ H ₂₁ NO (279.4)	125°	81.68	7.58	5.01
			81.46	7.49	4.97

LITERATUR

- M. Balasubramanian und N. Padma, *Tetrahedron* **19**, 2135 (1963)
- M. J. Aroney, C.-Y. Chen, R. J. W. Le Fèvre und A. N. Singh, *J. Chem. Soc. B* **98** (1966)
- J. Ebersberg und R. Haller, *Arch. Pharmaz.* **302**, 248 (1969)
- F. Johnson und S. K. Malhotra, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 5492 (1965)
- F. Johnson, *Chem. Rev.* **68**, 375 (1968)
- H. Hauth, D. Stauffacher, P. Niklaus und A. Melera, *Helv. Chim. Acta* **48**, 1087 (1965)
- R. Haller und W. Ziriakus, *Arch. Pharmaz.* im Druck
- W. Ziriakus und R. Haller, *Ibid.*, im Druck
- W. Ziriakus und R. Haller, *Ibid.*, im Druck
- F. Johnson und L. G. Duquette, *Chem. Commun.* 1448 (1969)
- J. W. Bird und D. G. M. Diaper, *Canad. J. Chem.* **47**, 145 (1969)