

Cer(IV)oxidationen von  $\beta$ -Aminoketonen. 5. Mitt.<sup>1)</sup>

## Synthese verschieden substituierter 5-Oxo-2,6-methano-2-benzazocine

Ulrike Holgrave<sup>2)</sup>, Barthold Piening, Rolf Kohlorgen und Elke Stoll

Pharmazeutisches Institut der Universität Kiel, Gutenbergstr. 76–78, 2300 Kiel

Eingegangen am 24. April 1988

Bei der Oxidation verschieden substituierter N-Benzyl-4-piperidon-3-carbonsäureester **1a, c–g** mit Cer(IV)sulfat isoliert man als Cyclisierungsprodukte die 5-Oxo-2,6-methano-2-benzazocine **2a, c–g**. Der entspr. Diester **1h** führt zusätzlich zu einem dehydrierten Methanobenzazocin **5h**. Nebenprodukte fast aller Oxidationen sind die entspr. 4-Oxo-1,4,5,6-tetrahydro- und 4-Oxo-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäureester **3** und **4**.

**Cerium(IV)sulfate Oxidations of  $\beta$ -Aminoketones. Part V<sup>2)</sup>: Synthesis of Various Substituted 5-Oxo-2,6-methano-2-benzazocines**

5-Oxo-2,6-methano-2-benzazocines are obtained by oxidation of various substituted methyl N-benzyl-4-oxo-3-piperidine carboxylates **1a, c–g** with cerium(IV)sulfate. The corresponding diester **1h** leads to a dehydrogenated methanobenzazocine **5h**, additionally. By-products of nearly all oxidations are the corresponding 1,4,5,6-tetrahydro-3-(methoxycarbonyl)pyridin-4-ones **3** and 1,4-dihydro-3-(methoxycarbonyl)pyridin-4-ones **4**.

Im Rahmen unserer Untersuchungen auf dem Gebiet der oxidativen, intramolekularen Cyclisierung von N-Benzyl- $\beta$ -aminoketonen mit Cer(IV)sulfat in schwefelsaurem Medium sollten zahlreiche, verschiedenartig substituierte N-Benzyl-4-piperidone zu 5-Oxo-2,6-methano-2-benzazocinen – enge Verwandte der stark analgetisch wirkenden Benzomorphan – ringgeschlossen werden.

Ausgehend von 2,4,6-Trioxotetrahydropyran, das durch solvolytische Spaltung mit Methanol zu Acetondicarbonsäuremonomethylester umgesetzt wird, gelingt die Darstellung von im Benzylteil verschieden substituierten N-Benzyl-4-piperidon-3-carbonsäuremethylestern durch Kondensation mit Propionaldehyd oder Pyridin-2-aldehyd und den entsprechend substituierten Benzylaminen<sup>2, 3)</sup>. Die Piperidon-carbonsäureester **1a, c–e, g**, die in enolisierter Form durch eine trans-Stellung der Pyridin-Substituenten charakterisiert sind<sup>4a)</sup>, lassen sich mit Cer(IV)sulfat in meist guten Ausbeuten zu den 5-Oxo-2,6-methano-2-benzazocinen **2a, c–g** cyclisieren (Abb.), die nach Aufarbeitung gleich kristallisieren. Ihre Stereochemie ist – entgegen bisherigen Annahmen<sup>5a, b)</sup> – entsprechend den Ausgangspiperidonen durch die axiale Stellung des Pyridinringes an C-11 und die equatoriale Position des Pyridylrestes an C-3, jeweils bezogen auf den Piperidonteil des Methanobenzazocin, d. h. einer trans-Stellung der Ringe zueinander, gekennzeichnet<sup>4b)</sup>.

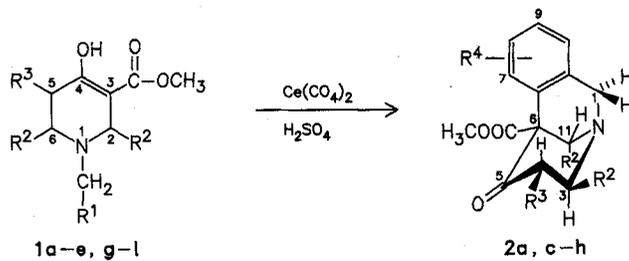
Die oxidative Cyclisierung der p-Chlor- und p-Methoxybenzyl-4-piperidone **1c** und **1d** zum Methanobenzazocin **2c** und **2d** gelingt nur bei erhöhter Reaktionstemp. (40 °C statt 0–5 °C) und mit schlechten Ausbeuten. Außerdem kristallisieren **2c** und **2d** im Gegensatz zu den übrigen Methanobenzazocinen nicht direkt aus dem Reaktionsrohansatz und wurden daher von Kohlorgen<sup>6)</sup> nicht gefunden. Die hier beschriebene Verminderung der Cyclisierungsaktivität korreliert mit der Beobachtung, daß ebenso 3-(N-Methoxybenzyl-N-methylamino)-1-phenylpropan-1-one oxidativ nicht zu den gewünschten 4-Benzoyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolininderivaten cyclisiert werden können<sup>7)</sup>. Weiterhin ist bemerkenswert, daß im Fall des N-(3-Methoxybenzyl)-4-piperidons **1e**, das sowohl zum 7- als auch zum 9-methoxysub-

stituierten Methanobenzazocin ringgeschlossen werden kann, das sterisch sehr anspruchsvolle 7-Methoxyderivat **2e** in großem Überschuß gegenüber **2f** gebildet wird. Die hier beobachtete Regioselektivität ist auf einen radikalischen Reaktionsmechanismus zurückzuführen, der in einer folgenden Publikation weiter diskutiert wird. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des 7-Methoxymethanobenzazocins **2e** ist charakterisiert durch die diamagnetische Verschiebung des Protons H-11 um  $\delta = 0.25$  ppm und die paramagnetische Verschiebung von H-3 um  $\delta = 0.8$  ppm gegenüber dem isomeren 9-substituierten Derivat **2f**. – Die Ausbeute an Cyclisierungsprodukt ist für den hier diskutierten Fall der m-Methoxysubstitution im Benzylteil des Piperidons höher als bei allen anderen Oxidationen.

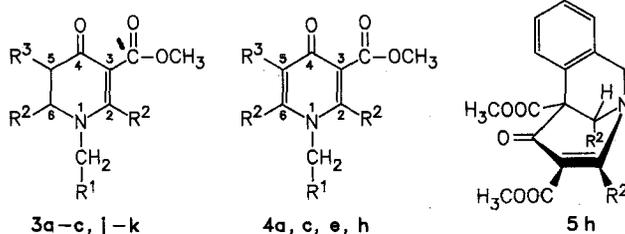
Der N-Benzyl-4-piperidondicarbonsäuredimethylester **1h**, dargestellt aus Acetondicarbonsäurediester, Pyridin-2-aldehyd und Benzylamin<sup>8)</sup>, reagiert erwartungsgemäß zum entsprechend substituierten Methanobenzazocin **2h**<sup>2)</sup>. Es wird zusätzlich ein 3,4-Dehydroprodukt **5h** sowie ein 4-Oxo-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediester **4h** isoliert<sup>2)</sup> (Abb.). Das Produktverhältnis beträgt **2h:5h:4h** = 4:1:5.

Nebenprodukte der Oxidation in fast allen Fällen – so konnten wir jetzt durch sc-Aufarbeitung der Reaktionsansätze feststellen – sind 4-Oxo-1,4,5,6-tetrahydro- und 4-Oxo-1,4-dihydropyridin-3-carbonsäureester **3** und **4**, die in wechselnden Mengen entstehen. Diese Beobachtungen stehen im Einklang mit dem Resultat der oxidativen Cyclisierung des 2,6-dipyridylsubstituierten N-Benzyl-4-piperidon-3-carbonsäureesters<sup>5a)</sup>.

N-(2-Chlorbenzyl)-, N-(3-Picolyl)- und N-Cyclopropylmethyl-4-piperidon-3-carbonsäuremethylester **1b, 1k** und **1l** werden auf dem hier beschriebenen Weg nicht zu den entspr. Methanobenzazocin- bzw. Methanoazocinderivaten cyclisiert. Als Hauptprodukt wird jeweils der 4-Oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridin-3-carbonsäureester (**3b, 3k** und **3l**) isoliert. Auch bei dem in 2,6-Stellung unsubstituierten N-Benzyl-4-piperidon-3-carbonsäureester **1j** wird nur Dehydrierung zu dem 4-Oxotetrahydropyridinderivat **3j** beobachtet<sup>2)</sup>.



Verb.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Verb.	R <sup>4</sup>
1a	4-CH <sub>3</sub> -phenyl	2-pyridyl	H	2a	8-CH <sub>3</sub>
1b	2-Cl-phenyl	2-pyridyl	H	2c	8-Cl
1c	4-Cl-phenyl	2-pyridyl	H	2d	8-OCH <sub>3</sub>
1d	4-OCH <sub>3</sub> -phenyl	2-pyridyl	H	2e	7-OCH <sub>3</sub>
1e	3-OCH <sub>3</sub> -phenyl	2-pyridyl	H	2f	9-OCH <sub>3</sub>
1g	phenyl	ethyl	H	2g	H
1h	phenyl	2-pyridyl	COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2h	H
1j	phenyl	H	H		
1k	3-pyridyl	2-pyridyl	H		
1l	cyclopropyl	2-pyridyl	H		



## Experimenteller Teil

Schmp.: Apparatur nach Dr. Tottoli (Büchi), uncorr. – Elementaranalysen: Mikroanalyt. Labor. I. Beetz, Kronach. – <sup>1</sup>H-NMR: Varian EM 360 (60 MHz), Jeol 60 si (60 MHz), δ-Werte (ppm), CDCl<sub>3</sub>, TMS als int. Stand. – IR: Beckman Acculab 10. – MS (70 eV): Finnigan MAT 8230. – Kieselgel: Kieselgel 60 (70–230 mesh ASTM), Merck 7734.

Die Darstellung der substituierten N-Benzyl-2,6-di[2]pyridyl-4-piperidon-3-carbonsäuremethylester **1a, c, d, e, k** erfolgte nach<sup>3)</sup>.

### N-Benzyl-2,6-diethyl-4-piperidon-3-carbonsäuremethylester (**1g**)<sup>2)</sup>

5.2 g (40 mmol) Trioxotetrahydropyran<sup>9)</sup> werden bei Raumtemp. mit MeOH bis zur Lösung geschüttelt. Die so erhaltene Lösung des Acetondicarbonsäuremonomethylesters wird auf 0–5 °C gekühlt und unter Rühren eine zuvor gekühlte Mischung aus 4.6 g (80 mmol) Propionaldehyd und 5.0 g (40 mmol) Benzylamin zugetropft. Kristallisation erfolgt nach **1 d** bei 5 °C, Umkristallisation aus MeOH. Ausb. 7.2 g (60 %). – Schmp. 72 °C. – C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub> (303.2). – Ber. C 71.3 H 8.24 N 4.6 Gef. C 71.4 H 8.16 N 4.6. – IR (KBr): 1655; 1625 cm<sup>-1</sup> (chel. Ester). – <sup>1</sup>H-NMR: 2.2 (m, 2H, H-5), 3.2 (m, 2H, H-2,6), 3.1, 3.8 (AB, 2H, J<sub>gem</sub> = 14 Hz, N-CH<sub>2</sub>), 3.7 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.1–7.5 (m, 5H, arom.), 12.4 (s, breit, 1H, OH).

Die Darstellung des 1-Benzyl-2,6-di[2]pyridyl-4-piperidon-3,5-dicarbon säuredimethylesters (**1h**) erfolgte nach<sup>8)</sup>.

Die Darstellung der N-o-Chlorbenzyl- bzw. N-Cyclopropylmethyl-2,6-di[2]pyridyl-4-piperidon-3-carbonsäuremethylester (**1b**) und (**1l**) erfolgt analog<sup>3)</sup> aus 40 mmol Trioxotetrahydropyran, 80 mmol Pyridin-2-aldehyd und 40 mmol o-Chlorbenzylamin bzw. Cyclopropylmethylamin.

**1b**: Ausb.: 44 %. – Schmp. 175 °C. – C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (435.9). – Ber. C 66.1 H 5.09 N 9.6 Gef. C 66.2 H 5.11 N 9.7. – IR (KBr): 1655; 1610 cm<sup>-1</sup> (chel. Ester). – <sup>1</sup>H-NMR: 2.90–3.25 (m, 2H, H-5), 2.48 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3.52, 3.90 (AB, 2H, J<sub>gem</sub> = 16 Hz, N-CH<sub>2</sub>), 4.30–5.00 (m, 3H, H-2 und H-6), 7.00–8.90 (m, 12 H, arom.).

**1l**: Ausb. 35 %. – Schmp. 137 °C. – C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (361.4). – Ber. C 69.8 H 5.30 N 11.6 Gef. C 69.3 H 5.50 N 11.5. – IR (KBr): 1650; 1610 cm<sup>-1</sup> (chel. Ester). – <sup>1</sup>H-NMR: 0.05–0.79 (m, 5H, cycloprop.), 2.14–3.01 (m, 4H, H-5 und N-CH<sub>2</sub>), 3.65 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 4.22 (dd, 1H, H-6), 5.33 (s, 1H, H-2), 7.07–8.59 (m, 8H, arom.), 12.33 (s, 1H, OH).

### Allgemeine Vorschrift zur Oxidation mit Cer(IV)sulfat

8.0 g (20 mmol) Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> × 4H<sub>2</sub>O werden in 80 ml 2N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gelöst und unter Eiskühlung tropfenweise mit einer Lösung von 6.5 mmol **1** in 80 ml N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> versetzt. Anschließend wird mit 3N NaOH neutralisiert, der Cer(III)salz-Niederschlag abgesaugt und Filtrat und Niederschlag mehrmals mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und das erhaltene Öl an Kieselgel gereinigt (Toluol 5, Ethylacetat 4, MeOH 2; Fließmittel für **2h**, **4h** und **5h**: Ethylacetat 10, NH<sub>3</sub> 0.2). Analytische Daten siehe Tab. 1, spektroskopische Daten siehe Tab. 2.

Tab. 1: Analytische Daten von 2, 3, 4 und 5

Verb.	Summenformel Mol.masse	Schmp. (°)	Ausbeute % d. Th.	R <sub>f</sub>	C	H	N
2a	C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> (413.5)	213	45	0.7	Ber. 72.6 Gef. 72.6	5.61 5.62	10.2 10.1
2c	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> (433.9)	189	30	0.7	Ber. 66.4 Gef. 66.4	4.64 4.68	9.7 9.9
2d	C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (429.5)	201	20	0.6	Ber. 69.6 Gef. 70.0	5.40 5.29	9.8 9.9
2e	C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (429.5)	268	55	0.7	Ber. 69.6 Gef. 69.7	5.40 5.48	9.8 9.7
2f	C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (429.5)	212	10	0.6	Ber. 69.6 Gef. 70.3	5.40 5.61	9.8 10.0
2g <sup>10)</sup>	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub> (301.2)	97	10	0.8	Ber. 71.8 Gef. 71.2	7.63 7.62	4.6 4.7
2h	C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> (457.5)	168	20	—	Ber. 68.3 Gef. 68.4	5.06 5.08	9.2 9.2
3a	C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> (413.5)	167	15	0.4	Ber. 72.6 Gef. 72.8	5.61 5.65	10.2 10.2
3b	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> (433.9)	192 (Zers.)	70	0.5	Ber. 66.4 Gef. 65.9	4.65 4.73	9.7 9.5
3c	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> (433.9)	165	18	0.5	Ber. 66.4 Gef. 66.6	4.65 4.76	9.7 9.8
3j	C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub> (245.3)	Öl	45	0.7	Ber. 245.1051 Gef. 245.1050 für M <sup>+</sup>		
3k	C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> (400.1)	155 (Zers.)	40	—	Ber. 69.0 Gef. 68.3	5.03 4.87	14.0 14.1
3l	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> (363.4)	121	60	—	Ber. 69.4 Gef. 68.8	5.82 5.68	11.6 11.5
4a	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> (411.5)	219	14	0.3	Ber. 72.9 Gef. 72.2	5.14 4.86	10.2 10.1
4c	C <sub>24</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> (432.9)	266	50	0.3	Ber. 66.7 Gef. 66.6	4.20 4.33	9.7 9.8
4e	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub> (427.4)		16	0.4	Ber. 427.1531 Gef. 427.1532 für M <sup>+</sup>		
4h	C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> (455.5)	212	37	0.3	Lit. <sup>11)</sup>		
5h	C <sub>26</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> (455.5)	268	15	0.4	Ber. 68.6 Gef. 68.3	4.64 4.73	9.2 9.2

Tab. 2: IR- und <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopische Daten der Oxidationsprodukte der Piperidone 1a–11

Verb.	IR/cm <sup>-1</sup>	<sup>1</sup> H-NMR/ppm (Hz)				
		H-1	H-3	H-4	H-11	OCH <sub>3</sub>
2a	1755; 1705	4.44; 3.92 (AB, 18)	4.33 (dd, 5; 12)	3.10; 2.50 (AB, 16; 12) (AB, 16; 5)	5.41	3.60
2c	1755; 1720	4.36; 3.90 (AB, 18)	4.30 (dd, 5; 12)	3.00; 2.50 (AB, 16; 12) (AB, 16; 5)	5.33	3.52
2d	1760; 1710	4.40; 4.20 (AB, 18)	4.31 (dd, 5; 11)	3.03; 2.52 (AB, 16; 12) (AB, 16; 5)	5.33	3.70
2e	1715; 1702	4.43; 4.03 (AB, 18)	4.98 (dd, 6; 12)	3.08; 2.69 (AB, 16; 12) (AB, 16; 6)	5.03	3.45
2f	1760; 1715; 1695	4.40; 3.90 (AB, 18)	4.26 (dd, 6; 12)	3.00; 2.43 (AB, 16; 12) (AB, 16; 6)	5.28	3.68
2g	1755	4.11; 4.31 (AB, 18)	3.10	2.05	3.77	
2h	1740; 1765	4.50; 3.85 (AB, 18.5)	4.71 (d, 11.7)	4.12 (d, 11.7)	5.43	3.64; 3.58

		N-CH <sub>2</sub>	H-5	H-6	OCH <sub>3</sub>
3a	1725; 1710 1655; 1645	4.53; 4.13 (AB, 15)	3.02 (d, 5)	4.83 (t, 5)	3.30
3b*	1725; 1705 1655; 1640	4.69; 4.52 (AB, 16)	3.15 (m)	4.82 (m)	3.35
3c	1732; 1720 1665; 1652	4.53; 4.13 (AB, 15)	3.02 (d, 5)	4.73 (t, 5)	3.23
3j	1715; 1600	4.55 (s)	2.45 (t, 8)	3.45 (t, 8)	3.73
3k**	1725; 1700; 1645	4.73; 4.33 (AB, 17)	3.10 (t, 5)	4.90 (t, 5)	3.40
3l***	1719; 1692; 1642	3.48 (m)	3.20 (m)	5.14 (dd, 4; 7)	3.35

		N-CH <sub>2</sub>	H-5	OCH <sub>3</sub>
4a	1723; 1642	5.03	6.50	3.46
4c	1730; 1637	5.11	6.50	3.46
4e	1745; 1735; 1635	5.05	6.53	3.46

		H-1	H-11	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
5h	1770; 1745; 1600	5.20; 3.80	5.60	3.40	3.70

\* MS(m/z(%)): 400(M<sup>+</sup>, 39), 368(99), 276(100), 263(88)

\*\* MS(m/z(%)): 363(M<sup>+</sup>, 35), 331(56), 304(73), 106(100)

\*\*\* MS(m/z(%)): 435(M<sup>+</sup>, 16), 433(44), 401(100), 276(99), 261(95)

## Literatur

- 1 4. Mitt. U. Holzgrabe, Arch. Pharm. (Weinheim), 321, 307 (1988).
- 2 B. Piening, Dissertation Kiel 1988.
- 3a R. Haller, Arch. Pharm. (Weinheim), 298, 787 (1965).
- 3b R. Haller und R. Kohlmorgen, Arch. Pharm. (Weinheim), 309, 206 (1976).
- 4a U. Holzgrabe, B. Piening und K.-F. Hesse, Poster im Rahmen des „2<sup>nd</sup> Belgian Organic Synthesis Symposium“ in Gent, Mai 1988.
- 4b U. Holzgrabe, B. Piening und K.-F. Hesse, Z. Naturforsch. B 43b, 901 (1988).
- 5a U. Ashauer-Holzgrabe und R. Haller, Arch. Pharm. (Weinheim), 319, 1079 (1986).
- 5b R. Haller, R. Kohlmorgen und W. Hänsel, Tetrahedron Lett. 1973, 1205.
- 6 R. Kohlmorgen, Dissertation Freiburg 1974.
- 7 U. Holzgrabe, Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 647 (1987).
- 8 K. W. Merz und K. Röchle, Arch. Pharm. (Weinheim) 293, 968 (1960).
- 9 R. Willstätter und A. Pfannenstiel, Liebigs Ann. Chem. 422, 1 (1921).
- 10 M. Peek, Dissertation Kiel 1981.
- 11 K. W. Merz und R. Haller, Arch. Pharm. (Weinheim) 296, 134 (1963).

[Ph 500]