

Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 481–486 (1987)

5-Oxo-1*H*-3,4,5,6-tetrahydro-2,6-methano-2-benzazocin und seine Reduktionsprodukte

Ulrike Ashauer-Holzgrabe

Pharmazeutisches Institut der Universität Kiel, Gutenbergstr. 76–78, 2300 Kiel
Eingegangen am 2. Juni 1986

N-Benzyl-4-piperidon **1** wird durch Cer(IV) sulfat-Oxidation zur 5-Oxo-1*H*-3,4,5,6-tetrahydro-2,6-methano-2-benzazocin **2** cyclisiert. **2** wird mit Natriumborhydrid und Lithiumaluminiumhydrid in verschiedenen Lösungsmitteln reduziert. Die Stereoselektivität der Reduktion ist hoch. Die Konfiguration der epimeren Alkohole wird ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt.

3,4,5,6-Tetrahydro-1*H*-2,6-methano-2-benzazocin-5-one and its Reduction Products

3,4,5,6-Tetrahydro-1*H*-2,6-methano-2-benzazocin-5-one **2** has been prepared by oxidation of N-benzyl-4-piperidone **1** with cerium(IV) sulfate. **2** was reduced by sodium borohydride or lithium aluminum hydride in various solvents. The stereoselectivity of these reductions is high. The configurations of the epimeric alcohols were determined by ¹H-NMR spectroscopy.

Die innermolekulare Cyclisierung von 2,6-dipyridylsubstituierten N-Benzyl-4-piperidon-3-carbonsäuremethylestern mit Cer(IV)sulfat führt in schwefelsaurer Lösung zu den entspr. substituierten 5-Oxo-1*H*-3*H*-4,5-dihydro-2,6-methano-2-benzazocinen sowie zu den 4-Oxotetrahydro- und 4-Oxodihydropyridincarbonsäureestern¹⁾.

Es gelang nun, auch unsubstituiertes N-Benzyl-4-piperidon **1** mit Cer(IV)sulfat oxidativ zum 5-Oxo-1*H*-3,4,5,6-tetrahydro-2,6-methano-2-benzazocin (**2**) zu cyclisieren (Abb. 1). Das Fehlen der Esterfunktion in **1** an C-3 im Vergleich zum substituierten Derivat¹⁾ macht eine Erhöhung der Reaktionstemp. von 0–5° auf 30–35° notwendig. Dies stützt die bisher noch nicht bewiesene Annahme eines radikalischen Mechanismus¹⁾ mit Radikalbildung an C-3, die von der Esterfunktion an dieser Position begünstigt wäre und eine Reaktion bei tieferen Temp. ermöglicht hätte. Bei der so durchgeführten Oxidation wird **2** in 80 % Ausbeute erhalten; daneben bleiben kleine Mengen an Piperidon **1**, das durch PSC leicht abgetrennt werden kann (s. experiment. Teil). Weitere Nebenprodukte sind nicht zu beobachten. Die analytischen Daten stimmen mit denen des von *Shiotani et al.*²⁾ auf anderem Wege hergestellten 5-Oxo-1*H*-3,4,5,6-tetrahydro-2,6-methano-2-benzazocins **2** überein. Die genaue Zuordnung der einzelnen Signale im ¹H-NMR-Spektrum von **2** gelingt mit Hilfe von selektiven ¹H-Ho-

moentkopplungen und shift-shift-korrelierten 2-D-Messungen (COSY) (Tab. 1). Der Vorteil der hier aufgezeigten Synthese des Methanobenzazocins **2** gegenüber der gebräuchlichen Methode nach Pictet-Spengler ist nicht nur in der guten Ausbeute zu sehen, sondern in der Tatsache, daß **2** in einem Syntheseschritt dargestellt werden kann.

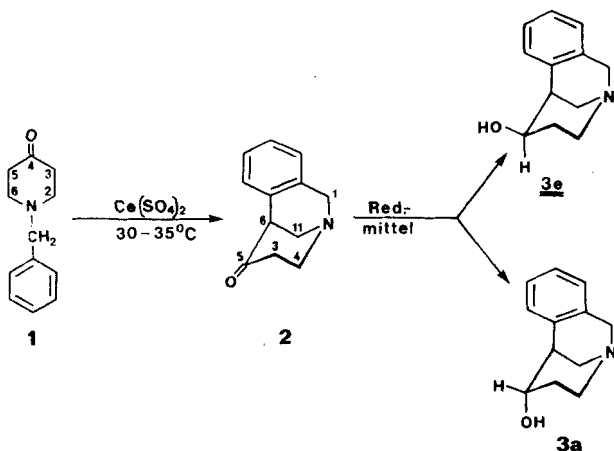


Abb. 1: Darstellung des 5-Oxo-1H-3,4,5,6-tetrahydro-2,6-methano-2-benzazocins (**2**) und seiner Reduktionsprodukte **3e** (Alkohol mit äquatorialer OH-Gruppe) und **3a** (Alkohol mit axialer OH-Gruppe)

Die Reduktionen von **2** mit NaBH_4 in MeOH oder in Dioxan-Wasser führen nur zu einem der beiden möglichen diastereomeren Alkohole **3**. Reduziert man dagegen mit einem zehnfachen Überschuß an NaBH_4 in Dioxan-Wasser, kann man nicht nur diesen o. a. Alkohol isolieren, sondern auch beide diastereomere Alkohole, aber nur in Form ihrer Aminborane, die sich weder sauer noch oxidativ spalten lassen. Die Konfigurationszuordnung der Alkohole **3a** und **3e** an C-5 gelingt ^1H -NMR-spektroskopisch. a) Die Differenzen der Kopplungskonstanten zwischen den Protonen H-5 und H-4 sind charakteristisch: man mißt im Spektrum von **3e** zum einen eine typische axial-axiale Kopplungskonstante von $J=11.3$ Hz, die dem Alkohol mit äquatorialer OH-Gruppe **3e** zuzuordnen ist, und im Spektrum von **3a** eine axial-äquatoriale Konstante von $J=4.9$ Hz, die für eine axiale Alkoholfunktion **3a** spricht. b) Sowohl die typische Tieffeldverschiebung des Protons H-5e im Alkohol **3a** gegenüber H-5a im Spektrum von **3e** um 0.1 ppm als auch die paramagnetische Verschiebung der zur axialen OH-Gruppe in **3a** β -ständigen, koaxialen Protonen H-3a und H-11a um etwa 0.1 ppm stützen die aufgrund der Kopplungskonstanten getroffene Zuordnung³⁾. Weitere ^1H -NMR-spektroskopische Angaben sind Tabelle 1 und dem shift-shift-korrelierten 2D- ^1H -NMR-Spektrum von **3e** in Abb. 2 zu entnehmen.

Die ^1H -NMR-spektroskopische Konfigurationszuordnung führt zu dem Ergebnis, daß bei Reduktionen mit 0.25 mol NaBH_4 oder mit 0.25 mol LiAlH_4 (bezogen auf 1 mol Keton) nur der Alkohol mit äquatorialer OH-Gruppe **3e** gebildet wird. Das bedeutet, daß sich die Hydridionen von der „Unterseite“ des 5-Oxo-1H-3,4,5,6-tetrahy-

Tab. 1: Chemische Verschiebungen und Kopplungskonstanten des 5-Oxo-1H-3,4,5,6-tetrahydro-2,6-methano-2-benzazocin 2 und der Reduktionsprodukte 3a (Alkohol mit axialer OH-Gruppe; als Aminboran) und 3e (Alkohol mit äquatorialer OH-Gruppe); δ , ppm (Hz), TMS als innerer Standard, CDCl_3 .

	H-1	H-3e	H-3a	H-4e	H-4a	H-5	H-6	H-11e	H-11a	Aromat
2	4.00; 4.57	3.42	3.24	1.93	2.38	—	3.33	3.40–3.50	3.40–3.50	7.06–7.3
	$J_{\text{gem}} = 18.2$	m	$J_{\text{gem}} = 13.7$ $J_{\text{aa}} = 12.3$ $J_{\text{ae}} = 4.1$	$J_{\text{gem}} = 14.4$ $J_{\text{ae}} = 4.1$ $J_{\text{ee}} = 1.2$	$J_{\text{gem}} = 14.4$ $J_{\text{aa}} = 12.3$ $J_{\text{ae}} = 7.7$		m	m	m	m
3e	4.02; 4.53	3.13–3.34	3.13–3.34	1.71	1.31	4.00	3.11	3.32	3.38	*
	$J_{\text{gem}} = 17.7$	m	m	$J_{\text{gem}} = 13.7$ $J_{\text{ea}} = 4.6$ $J_{\text{ee}} = 3.0$	$J_{\text{gem}} = 13.7$ $J_{\text{aa}} = 11.3$ $J_{\text{ae}} = 7.7$	$J_{\text{aa}} = 11.3$ $J_{\text{ae}} = 4.5$	m	$J_{\text{gem}} = 13.7$ $J_{\text{ee}} = 1.9$	$J_{\text{gem}} = 13.7$ $J_{\text{ae}} = 3.0$	
3a	4.00; 4.53	3.07	3.50	1.81	1.43	3.92	3.00	3.07	3.50	7.06–7.30
	$J_{\text{gem}} = 18.2$	Dm	DDd	m	m	$J_{\text{ae}} = 8.0$ $J_{\text{ee}} = 2.3$ $J_{\text{ee}} = 2.3$	m	m	$J_{\text{gem}} = 14.0$ $J_{\text{ae}} = 4.9$	

* H-7 = 7.17 (7.2; 1.7), H-8 = 7.30 (7.2; 1.8), H-9 = 7.24 (7.2; 1.5), H-10 = 7.09 (7.2)

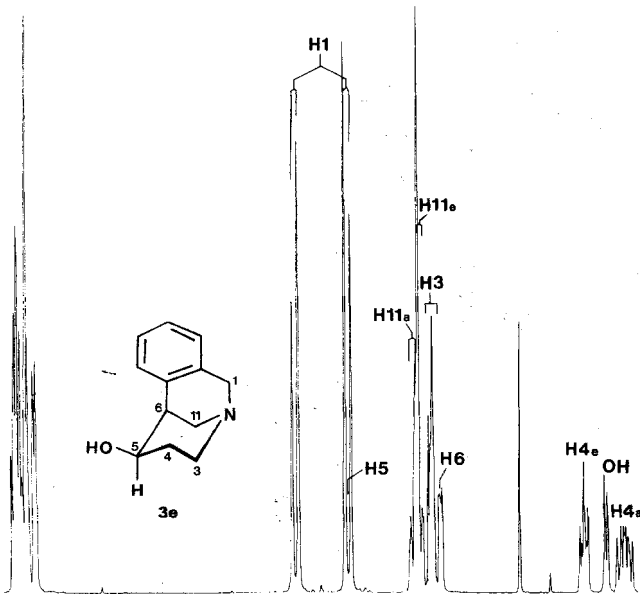
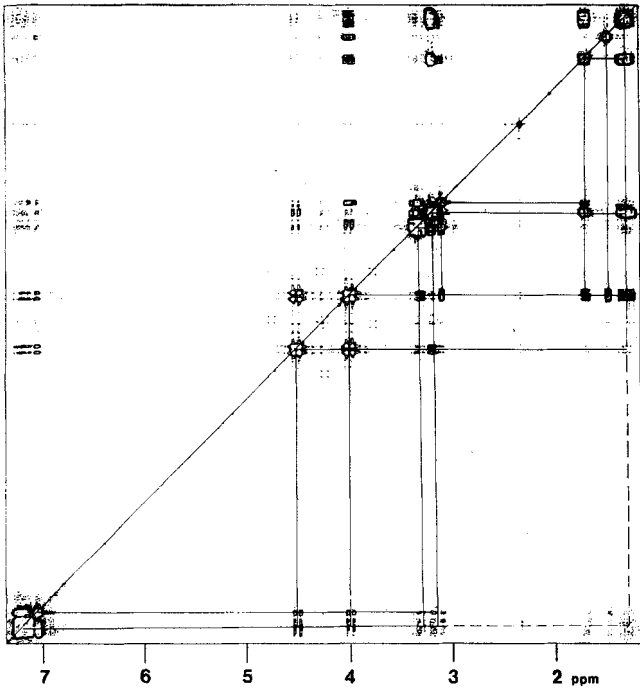


Abb. 2: Shift-shift-korreliertes 2D- ^1H -NMR von **3e**

dro-2,6-methano-2-benzazocins (**2**) der Ketogruppe an C-5 bevorzugt nähern. Solche Stereoselektivität des Hydridionenangriffs beobachtet Eliel⁴⁾ auch an unsubstituierten Cyclohexanonen.

Wesentlich undurchsichtiger sind die Verhältnisse bei der Reduktion mit einem starken Überschuß von NaBH_4 , da hier nicht nur der äquatoriale Alkohol **3e** gebildet wird, sondern auch beide diastereomeren Alkohole als Aminborane. Wahrscheinlich dient hier nicht nur der Sauerstoff der Ketogruppe an C-5 als Ligand für das Borhydrid, sondern auch der Stickstoff. Ein solches Aminboran scheint wiederum reduzierende Eigenschaften zu haben, wie Hinweise aus Reduktionsversuchen mit Aminboranen an 5-Oxo-1H-3,4,5,6-tetrahydro-2,6-methano-2-benzazocin (**2**) ergeben haben. Die große Raumerfüllung des Aminborans führt beim Angriff der Ketogruppe an C-5 von der Unterseite des Moleküls zu einer Wechselwirkung mit den koaxialen Protonen. So wird – im Unterschied zur Reduktion mit NaBH_4 oder LiAlH_4 – ein etwas höherer Grad der Bildung des axialen Alkohols ermöglicht.

Herrn Dr. Chr. Wolff, Institut für Organische Chemie der Universität Kiel, sei für die Aufnahme der ^1H -NMR-Spektren und die shift-shift-korrelierten 2D-NMR-Spektren gedankt.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben: Schmelzpunktsapparatur nach Dr. Tottoli (Büchi) unkorrigiert. – ^1H -NMR-Spektren: Bruker AM 300 (300, 133 MHz), Bruker WH 90 (90 MHz). – MS-Spektren (70 eV): Finnigan MAT 8230. – IR-Spektren: Beckman Acculab 10. – PSC-Platten: Kieselgel 60 F 254 (Merck 5717). – SC: Kieselgel 60 (70–230 mesh ASTM, Merck 7734).

5-Oxo-1H-3,4,5,6-tetrahydro-2,6-methano-2-benzazocin (**2**)

8 g $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ und 1 g N-Benzyl-4-piperidon **1** in 100 ml $2\text{N-H}_2\text{SO}_4$ werden 3–4 h bei $30\text{--}35^\circ$ gehalten (Entfärbung). Nach Neutralisation mit 3N-NaOH werden Niederschlag und wäßrige Phase mit CH_2Cl_2 extrahiert. Die org. Phase wird über MgSO_4 getrocknet, i. Vak. eingengt und das erhaltene Öl über PSC-Platten von **1** getrennt (Fließmittel: Toluol: Ethylacetat = 1:9; $R_f = 0,2$; Elutionsmittel: EtOH: $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1:1$). Ausbeute 80 %. Analytische Daten siehe²⁾.

5-Hydroxy-1H-3,4,5,6-tetrahydro-2,6-methano-2-benzazocine **3**.

- 1.) Reduktion mit NaBH_4 in MeOH: 0.8 g (4.3 mmol) **2** werden in 10 ml MeOH gelöst und bei 0° mit 0.16 g (4.3 mmol) NaBH_4 versetzt. Die Lösung wird 24 h bei 5° gehalten, unter Eiskühlung mit $3\text{N-H}_2\text{SO}_4$ auf pH 3 eingestellt und i. Vak. bei Raumtemp. auf die Hälfte eingengt. Nach Alkalisieren mit 3N-NaOH auf pH 8 extrahiert man 4 mal mit CH_2Cl_2 , trocknet die org. Phase mit MgSO_4 , engt i. Vak. ein und reinigt die anfallenden Kristalle sc (Fließmittel: MeOH: Toluol: Ethylacetat: $\text{NH}_3 = 9:4:3:0,5$). Ausbeute: 650 mg (80 %) **3e**. – Schmp.: 91° – $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}$ Ber. 189.1145; Gef. 189.1138 (ms). – IR (KBr): 3420 cm^{-1} (OH). – MS (70 eV): $m/z = 189$ (72, $\text{M}^{+\cdot}$), 145 (100), 117 (84).
- 2.) Reduktion mit NaBH_4 in Dioxan-Wasser: 1.8 g (10 mmol) **2** werden in 10 ml Dioxan-Wasser (9:1) gelöst und mit 0.1 g (2.6 mmol) NaBH_4 (im Überschuß 0.38 g (10 mmol)), gelöst in 5 ml H_2O , unter Eiskühlung versetzt. Der Ansatz wird 4 d bei 5° aufbewahrt. Wie unter 1) wird mit H_2SO_4 angesäuert, eingengt, mit NaOH alkalisiert, 4 mal mit CH_2Cl_2 extrahiert und i. Vak. eingengt. Im Ansatz mit 2.6 mmol NaBH_4 fällt **3e** zu 80 % an. Beim Einsatz von überschüssigem NaBH_4 erhält man ein Gemisch aus 60 % **3e**, 30 % **3e-Aminboran** und 10 % **3a-Aminboran**, das über PSC-Platten getrennt wird (Fließmittel: Toluol: Ethyl

acetat = 9:1; 2 mal entwickelt; **3e** $R_f = 0.1$; **3e-Aminboran** $R_f = 0.7$; **3a-Aminboran** $R_f = 0.85$; Elutionsmittel: EtOH:CH₂Cl₂=1:1).

3e-Aminboran: Schmp. 123°; C₁₂H₁₈NOB (203.1) Ber. C 70.9 H 8.93 N 6.9 gef. C 72.9 H 8.58 N 6.2 (ungenau, während des Verbrennungsvorganges partielle Abspaltung des Borhydrids) – IR (KBr): 3400 (OH), 2380, 2320, 2270 cm⁻¹ (BH₃).

3a-Aminboran, Öl: IR (KBr): 3450 (OH), 2380, 2330, 2280 cm⁻¹ (BH₃).

3.) Reduktion mit LiAlH₄ in Dioxan: 400 mg (10.14 mmol) LiAlH₄ werden in 20 ml über Na getrocknetem Dioxan vorgelegt, und 400 mg (2.1 mmol) **2** in 50 ml getrocknetem Dioxan zugetropft. Man kocht 4 h unter Rückfluß, hydrolysiert mit 20 ml Wasser, rührt weitere 30 min, gibt 20 ml CH₂Cl₂ zu und saugt den Hydroxidniederschlag i.Vak. ab. Man trennt die Phasen des Filtrats und extrahiert noch 4 mal mit CH₂Cl₂. Ausbeute: 250 mg (63 %) **3e**.

Literatur

- 1a R. Haller, R. Kohlmorgen und W. Hänsel, *Tetrahedron Lett.* 1973, 1205.
- 1b U. Ashauer-Holzgrave und R. Haller, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, im Druck.
- 2 S. Shiotani, K. Mitsuhashoi, R. Oh-uchi, K. Shiraki, *Chem. Pharm. Bull.* 17, 434 (1969).
- 3 R. Haller und H. Friebohn, *Z. Naturforsch.* 23b, 650 (1968).
- 4 E. L. Eliel und Y. Senda, *Tetrahedron* 26, 2411 (1970).

[Ph 235]