

CrO₃-Oxidation von 6

0,3 g (1 m Mol) **6** in 16 ml Aceton wurden unter Eiskühlung und Rühren innerhalb 2,5 Std. mit einer Lösung von 240 mg CrO₃ in 32 ml H₂O und 2,4 ml konz. H₂SO₄ versetzt. Dann wurde mit Wasser verdünnt, 3 mal ausgeäthert, die Äther-Phase gewaschen und getrocknet und sc (130 cm Länge, 1 cm ϕ ; Petroläther-Essigester 4:1) getrennt. Die Fraktionen mit Rf 0,70 ergaben ein farbloses Öl. n_D^{20} 1.5086. $[\alpha]_D^{22} + 68,30$ (c=2,86; CHCl₃).

UV-Spektrum (Methanol): λ max (ϵ) = 338 (130); 242 (7600).

IR-Spektrum (Film): 1683 s, 1617s (-C=C-CO); 1380 m, 1370 m, 1190 w, 1165 w ((CH₃)₂ CH-); 843 m (-CH=C); 2960 s; 2925 s; 2847 s; 1440 m; 1330 w; 1268 w; 1225 w; 1208 w; 1083 m; 1045 w; 1033 w; 927 w; 890 w; 805 w; 770 w; 750 cm⁻¹.

NMR-Spektrum: Tab. 1

Massenspektrum: M/e = 288 (M;21); 273 (5); 245 (5); 207 (8); 205 (6); 203 (5); 177 (15); 149 (24); 148 (30); 139 (19); 123 (25); 121 (27); 109 (31); 107 (31); 97 (21); 95 (38); 93 (39); 91 (25); 82 (100); 81 (98); 79 (37); 77 (24); 69 (68); 68 (68); 67 (67); 55 (97); 53 (49); 43 (40); 41 (100).

Anschrift: Prof. Dr. G. Rücker, 44 Münster, Hittorfstraße 58 – 62

[Ph 74]

W. Ziriakus und R. Haller

Lithiumalanat-Reduktion heterocyclischer Ketoxime*)¹⁾

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Freiburg i. Br.
(Eingegangen am 20. Juli 1971).

Die Stereoselektivität der Lithiumalanat-Reduktion einiger Ketoxime wird untersucht. Eine Abhängigkeit von der sterischen Hinderung, die durch Ringsubstitution hervorgerufen wird, läßt sich zeigen. Die Struktur der Amine wird ¹H-NMR-spektroskopisch geklärt.

Lithium Alanate Reduction of Heterocyclic Ketoximes

The stereoselectivity of the LiAlH₄-reduction of some ketoximes is investigated. There could be shown a dependence on the steric hindrance which is caused by ring substituents. The structure of the amines is elucidated by ¹H-NMR-spectra.

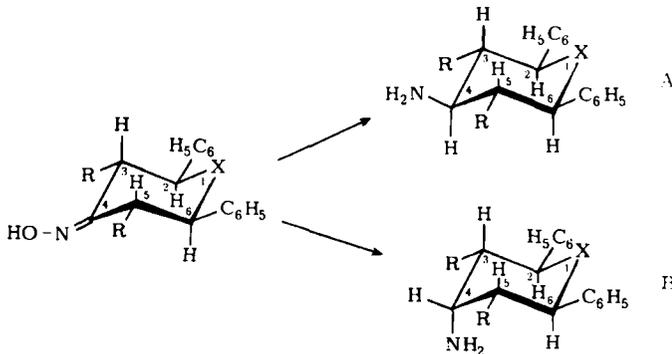
Die Stereoselektivität der Reduktion heterocyclischer Ketone mit verschiedenen komplexen Metallhydriden in Abhängigkeit von der Struktur des Ketons und von den Reaktionsbedingungen ist weitgehend geklärt²⁾. Die von solchen Ketonen ab-

*) Herrn Prof. Dr. Fr. R. Preuß zum 60. Geburtstag gewidmet.

1 Aus der Dissertation W. Ziriakus, Freiburg i. Br. 1971.

2 R. Haller und J. Ebersberg, Arch. Pharmaz. 303, 53 (1970).

geleiteten Oxime sind geeignete Verbindungen zur Untersuchung der Stereoselektivität der Reduktion einer Oximgruppe mit Lithiumalanat. Bei den 2,6-cis-diphenyl-substituierten Oximen 1–3 ist eine Sesselkonformation mit diäquatorialer Stellung der Arylsubstituenten einseitig bevorzugt, wie sich anhand von $^1\text{H-NMR}$ -Spektren zeigen ließ³⁾. Damit sind 1–3 Beispiele für Verbindungen, bei denen eine sterische Hinderung des Reduktionsverlaufs nicht besteht.



Oxim	R	X	Amin
1	H	O	5
2	H	S	6
3	H	N-CH ₃	7
4	CH ₃	N-CH ₃	8

Die Reduktion von 1–3 führte jeweils zu Gemischen epimerer Amine (5–7), die sich als schwer trennbar erwiesen. In den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Gemische lassen sich jedoch die Signale für beide vorliegenden Epimere zweifelsfrei zuordnen. Damit läßt sich den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren das Epimerenverhältnis entnehmen; dies kann erfolgen durch Integration deutlich getrennter Signale von Protonen, die sich in den Epimeren A und B entsprechen^{**)}. Hiernach wurde für 5, 6 und 7 ein Verhältnis A : B = 70 : 30 gefunden.

Aus 5 und 6 wurden die N-Acetylderivate 9A bzw. 10A in reiner, kristalliner Form erhalten. In den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (Tab. 1; Abb. 1) von 9A und 10A wird eine paarweise Äquivalenz der axialen und äquatorialen Protonen an C-3 und C-5 wie auch von H (2,6) festgestellt; diese Äquivalenz weist auf eine symmetrische Struktur hin. Die Kopplungskonstanten vicinaler Ringprotonen (Tab. 1) sprechen für eine Sesselkonformation des Rings mit diäquatorialer Lage der Phenylsubstituen-

3 R. Haller und W. Ziriakus, Arch. Pharmaz. 303, 22 (1970).

** Abbildungen der Spektren finden sich in ¹⁾.

ten. Das N-H-Signal ist ein bei tiefem Feld auftretendes verbreitertes Dublett (Tab.1); es besteht somit bei diesen N-Acetylderivaten eine NH/CH-Kopplung, wie sie bei Amiden wiederholt beschrieben worden ist⁴⁻⁷. Bei einem Wechsel des Lösungsmittels von CDCl₃ nach DMSO-d₆ wird eine auffallende paramagnetische Verschiebung dieses NH-Signals um ~ 2ppm festgestellt; dies kann auf eine Wasserstoffbrückenbildung mit dem Lösungsmittel zurückgeführt werden. Die Konfiguration an C-4 bei 9A und 10A läßt sich anhand der Bandenbreite (w) von H (4) bestimmen; w_a beträgt 38–39 Hz [$w = 2(J_{3a,4} + J_{3e,4}) + J_{NH/CH}$]. Die Acetylaminogruppe nimmt folglich bei 9A und 10A die äquatoriale Stellung ein.

Aus der chemischen Verschiebung der Signale von Acetylprotonen in acetylierten Aminopyrasen leitet Lichtenthaler⁸) eine „Acetyl-Resonanzen-Regel“ ab, in der festgestellt wird, daß Signale äquatorialer Acetylgruppen bei höherem Feld auftreten als die entsprechenden axialständigen. Diese Regel bestätigt sich auch in den Spektren der Acetylivate (9, 10) der epimeren Amine 5 und 6. Im Gegensatz zum Verhalten epimerer Alkohole, bei denen nur äquatoriale OH-Gruppen reagieren⁹), ergeben die Amine 5 und 6 bei der Umsetzung mit Chlorameisensäuremethylester die N-Methoxycarbonylderivate 11 und 12, welche Epimerengemische darstellen. In den Spektren dieser Verbindungen zeigt sich, daß obengenannte Regel auch auf N-Methoxycarbonylgruppen angewendet werden kann, wenn auch die Differenz der chemischen Verschiebungen hier nur gering ist. Sie beträgt 0,05–0,07 ppm, bei den entsprechenden Acetylderivaten (9, 10) dagegen 0,12–0,15 ppm.

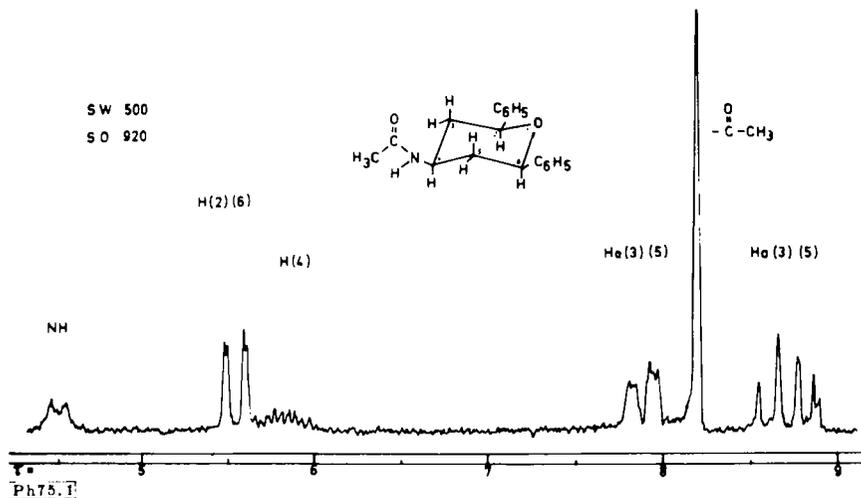


Abb. 1: ¹H-NMR-Spektrum (100 MHz) von 9A (in CDCl₃)

- 4 A. R. Katritzky und R. E. Reavill, J. chem. Soc. (London) 1963, 753.
- 5 P. Nuhn und W. R. Bley, Tetrahedron Letters (London) 1970, 611.
- 6 M. Chabre, D. Gagnaire und C. Nofre, Bull. Soc. chim. France 1966, 108.
- 7 P. Rouillier, J. Delmau, J. Duplan und C. Nofre, Tetrahedron Letters (London) 1966, 4189.
- 8 F. W. Lichtenthaler, G. Bambach und P. Emig, Chem. Ber. 102, 994 (1969).
- 9 J. Ebersberg und R. Haller, Arch. Pharmaz. 302, 393 (1969).

Bereits bei der Reduktion von 2,6-Diphenyl-3,5-dimethylpiperidonon mit komplexen Metallhydriden war festgestellt worden²⁾¹⁰⁾, daß sich die Stereoselektivität nach Einführung von Alkylsubstituenten in Nachbarstellung zur Carbonylgruppe deutlich ändert, und zwar in dem Sinne, daß der Anteil des Epimers mit axialer OH-Gruppe deutlich ansteigt. Mit Lithiumalanat wurden die beiden epimeren Alkohole dabei in etwa gleichen Mengen gebildet²⁾¹⁰⁾, während bei Natriumborhydrid-Reduktionen in Abhängigkeit vom Lösungsmittel das axiale Epimer deutlich überwog²⁾. Eine ähnliche Veränderung der Stereoselektivität der Reduktion zeigt sich auch bei der Umsetzung des Oxims **4** mit Lithiumalanat; für die epimeren Amine **8A** und **8B** wird ein Verhältnis von ~ 20 : 80 gefunden; allein das Epimer **8B** konnte in reiner Form präparativ gewonnen werden. Die Konfiguration an C-4 bei **8B** ergibt sich eindeutig aus dem ¹H-NMR-Spektrum (Abb. 2; Tab. 1) sowohl des freien Amins als auch des N-Acetylderivats **13B**. Dem Signal (Triplett) von H (4) ist eine Kopplungskonstante von 3 Hz zu entnehmen; daraus ist für H (4) eine äquatoriale, für die Aminogruppe eine axiale Stellung abzuleiten. Aus der Kopplungskonstante der vicinalen Ringprotonen H (2,3) von 10,5 Hz folgt eine axiale Stellung dieser Protonen und damit eine äquatoriale Stellung der Methyl- und Phenylsubstituenten.

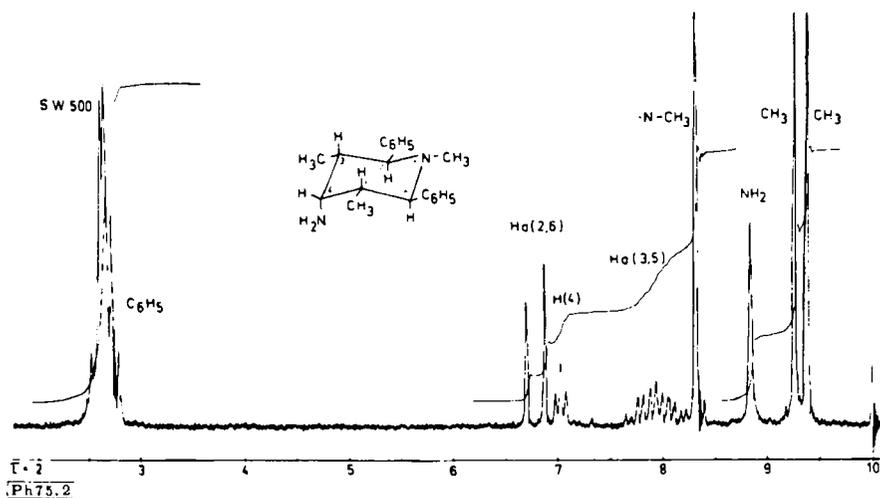


Abb. 2: ¹H-NMR-Spektrum (60 MHz) von **8B** (in CDCl₃)

Die Reduktion von 1,2,2-Trimethyl-6-phenyl-piperidon-oxim **14** mit Lithiumalanat verläuft unter dem Einfluß einer sterischen Hinderung. Eine solche ist, soweit sie die Struktur des Oxims betrifft, im wesentlichen durch die Zahl und Art der syn-

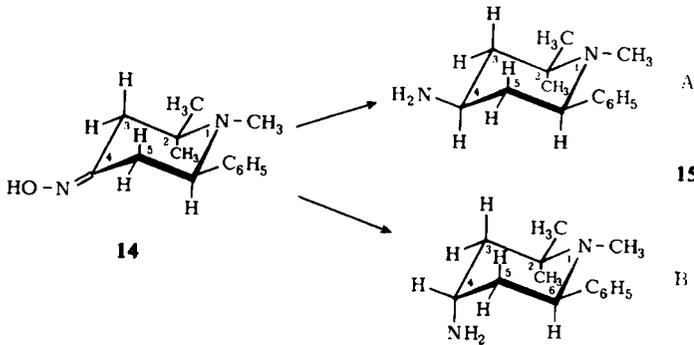
¹⁰ M. Balasubramanian und N. Padma, *Tetrahedron (London)* **19**, 2135 (1963).

Tabelle 1: Chemische Verschiebungen und Kopplungskonstanten

	9A	10A	8B ^{a)}	13B	15B ^{a)}
H (2,6)	5,52	5,75	6,80	7,17	
H (6)					6,20
H (4)	5,80	5,80	7,02	5,63	6,60
He (3,5)	7,88	7,50			
Ha (3,5)	8,72	8,17	7,92	7,85	
CH ₃ (an C-2)					8,75; 8,85
CH ₃ (an C-3,5)			9,32	9,35	
COCH ₃	8,18	8,05		7,82	
N-CH ₃			8,31	8,29	8,00
NH	4,50	4,00		4,33	
J _{2a,3a}	11,5	12	10,5	10,5	
J _{2a,3e}	2	2			
J _{3a,3e}	12	13			
w H (4)	38	39	9	18	14
J _{4e,3a}			3	3	
J _{CH₃,H}			7	7	
J _{NH,CH}	8	8,5		9,5	
J _{6a,5e} + J _{6a,5a}					15

Chemische Verschiebungen in τ , gegen TMS als inneren Standard gemessen. Kopplungskonstanten J bzw. Bandenbreiten w in Hz; Lösungsmittel CDCl₃. Gerät: Varian HA-100; a) Varian T-60

axialen Substituenten bestimmt. Die Stereoselektivität der Reduktion des Oxims **14**, das eine synaxiale Methylgruppe an C-2 aufweist, unterscheidet sich deutlich von der bei der Reduktion sterisch nicht behinderter Verbindungen, z. B. **1–3**, beobachteten. Der Anteil des Epimers mit axialer Aminogruppe **15B** überwiegt stark ($\geq 80\%$). Die Reduktion von **14** mit einem gemischt komplexen Metallhydrid, wobei LiAlH₄ mit AlCl₃ (im Molverhältnis 1 : 4) eingesetzt wurde, führt zu einem Epimerengemisch, in welchem **15 B** in ähnlicher Weise überwiegt; hieraus konnte dieses Epimer in reiner Form isoliert werden. Auch bei diesen Oximreduktionen läßt sich somit zeigen, daß der Reduktionsverlauf durch sterische Faktoren prinzipiell in gleicher Weise gelenkt wird, wie dies bei entsprechenden Ketonen der Fall ist. Im ¹H-NMR-Spektrum (Abb. 3; Tab. 1) von **15B** ist das bei tiefem Feld auftretende Quartett dem Ringproton H (6) zuzuordnen. Die Bandenbreite dieses Signals beträgt 15 Hz; hieraus ist auf die Beteiligung einer a/a- und einer a/e-Kopplung zu schließen.



Die Konfiguration an C-4 kann der Bandenbreite des Signals von H (4) entnommen werden. Infolge annähernd gleichgroßer vicinaler Kopplungskonstanten zwischen H (4) und den axialen wie äquatorialen Methylenprotonen (an C-3,5) ist dieses Signal als Quintett ausgebildet. Die gemessene Bandenbreite $w_e = 14$ Hz spricht für eine äquatoriale Lage von H (4) bei 15B.

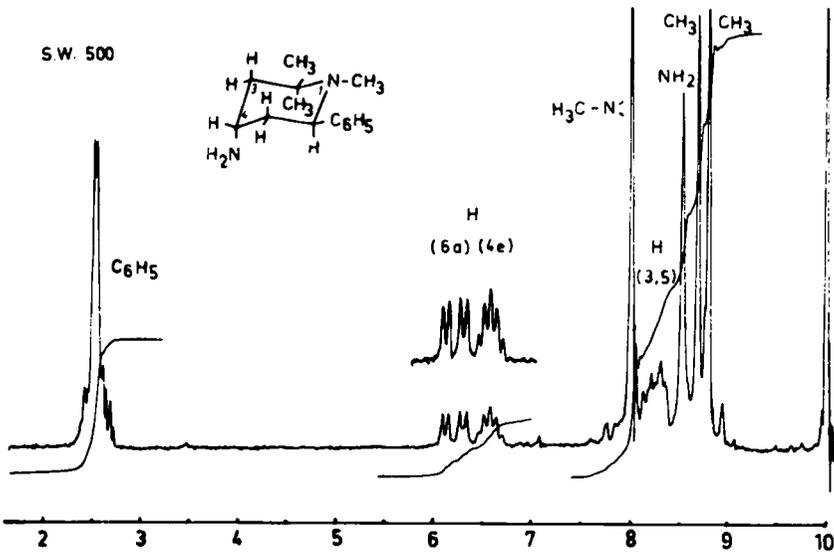
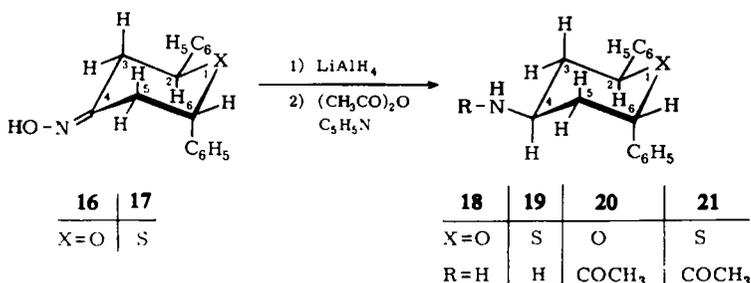


Abb. 3: ^1H -NMR-Spektrum (60 MHz) von 15B (in CDCl_3)

Die Reduktion der 2,6-trans-diphenylsubstituierten Oxime 16 und 17³⁾ kann nicht zu einem Epimerengemisch führen; hier wird als Reduktionsprodukt jeweils nur ein Amin (18, 19) erhalten, das selbst eine Racemform darstellt. 18 und 19 wurden in die kristallinen N-Acetylderivate 20 bzw. 21 überführt. Zur Vereinfachung be-

ziehen sich alle folgenden Daten stets nur auf eines der beiden Enantiomere, und zwar auf das 2-S/6-S-Enantiomer.



Im Unterschied zu den Aminen bzw. Acetylaminen mit *cis*-Konfiguration an C-2 und C-6 sind in den ¹H-NMR-Spektren (Tab. 2) von **20** und **21** die Signale der Protonen H (2) und H (6) nicht äquivalent; ebenso ist eine Inäquivalenz sich in ihrer Stellung entsprechender Methylenprotonen an C-3 und C-5 festzustellen. Die Differenz der chemischen Verschiebungen äquatorialer und axialer Protonen ist bei den beiden Methylengruppen (C-3, C-5) unterschiedlich. Das in den Spektren von **20** und **21** jeweils bei auffallend tiefem Feld auftretende Multipllett eines dieser Methylenprotonen läßt sich mit Hilfe von Doppelresonanzmessungen H (5e) zuordnen: Durch Einstrahlung der Resonanzfrequenz von H (6 e), nicht aber von H (2 a), wird z.B. im Spektrum von **20** das bei $\tau = 7,33$ auftretende Signal (Tab. 2) entkoppelt. Diese paramagnetische Verschiebung von H (5e) kann durch den Anisotropieeffekt der benachbarten axialen Phenylgruppe an C-6 erklärt werden. Dieser Phenylsubstituent nimmt eine Konformation ein, in der ein Minimum an sterischen Wechselwirkungen mit dem heterocyclischen Ring gegeben ist. Damit befindet sich H (5 e) annähernd in der Ringe ebene des Aromaten.

Die große Differenz der chemischen Verschiebungen von H (5 e) und H (5 a) erlaubt es, den Spektren $J_{5e,6e}$ und $J_{5a,6e}$ näherungsweise direkt zu entnehmen (Tab. 2). Für die vicinalen Ringprotonen an C-2 und C-3 kann nur die Summe der Kopplungskonstanten angegeben werden. Die Größe der vicinalen Kopplungskonstanten bzw. ihrer Summen ist mit einer Sesselform der Acetylamine **20** und **21** gut vereinbar. Die Bevorzugung einer der beiden möglichen Sesselformen läßt sich aus der Bandenbreite des Signals von H (4) ableiten. So ist im Spektrum von **20** (Tab. 2) der Bandenbreite von H (4) zu entnehmen, daß H (4) axial, die Acetylamino-Gruppe somit äquatorial steht. Die im Formelbild angegebene Sesselform ist folglich die bevorzugte Ringkonformation. Auch bei diesen N-Acetylaminen ist eine NH/CH-Kopplung von ~ 8 Hz zu finden, die in die Bandenbreite von H (4) mit eingeht. In einer für die *trans*-2,6-diphenylsubstituierten Acetylamine **20** und **21** denkbaren *twist*-Konformation mit zwei quasi-äquatorialen Phenylgruppen sollte die Summe

Tabelle 2: Chemische Verschiebungen und Kopplungskonstanten

	20	21		20	21
H (2)	5,52	6,07			
H (6)	4,75	5,78	$J_{2a,3a} + J_{2a,3e}$	14	15
H (4)	5,80	~5,9	$J_{6e,5a} + J_{6e,5e}$	7	8
H (3)	~8,0	~7,7	$J_{5a,5e}$	12,5	13
H (5e)	7,33	7,20	$J_{CH,NH}$	7,5	8
H (5a)	~8,6	~8,1	w_a H (4)	40	
NH	4,25	4,34			
COCH ₃	8,10	8,13			

Anmerkungen vgl. Tab. 1

$J_{2,3} + J_{2,3'}$ annähernd gleich $J_{6,5} + J_{6,5'}$ sein; dies wird jedoch durch die Spektren nicht bestätigt (Tab. 2). Die bei 20 und 21 erhaltenen Ergebnisse stehen in guter Übereinstimmung mit den Spektren entsprechender trans-2,6-diphenylsubstituierter Oxa- bzw. Thiacyclohexanole und ihrer Acetylderivate¹¹⁾¹²⁾.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Beschreibung der Versuche

Reduktion mit Lithiumalanat

Eine Suspension von 3 g $LiAlH_4$ in 50 ml absol. Tetrahydrofuran wird 15 Min. unter Rühren am Rückfluß erhitzt. Die Lösung von 15 mMol des betreffenden Oxims³⁾ in 100 ml absol. Tetrahydrofuran wird langsam zugetropft und der Reaktionsansatz 12–16 Std. am Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird überschüssiges Reduktionsmittel mit Eis zersetzt und der anorganische Rückstand abgetrennt. Dieser wird erschöpfend mit warmem Chloroform extrahiert, danach das Lösungsmittel der vereinigten organischen Phasen i. Vak. entfernt; es verbleibt in Ausb. von 85–90 % ein öliges Gemisch der epimeren Amine. Das Epimerengemisch 7 wurde aus Äther in kristalliner Form erhalten. Aus dem Gemisch 8 ließ sich 8B aus Benzol kristallisieren (Ausb. 35 %).

Reduktion mit $LiAlH_4/AlCl_3$

5 g einer Mischung von $LiAlH_4$ und $AlCl_3$ (Molverhältnis 1 : 4) werden in 100 ml absol. Tetrahydrofuran suspendiert und unter Rühren am Rückfluß 15 Min. erhitzt. Dazu wird die Lösung des Oxims 14 (15 mMol) in 50 ml absol. Tetrahydrofuran getropft und weitere 24 Std. am Rück-

11 J. Ebersberg, R. Haller und H. Friebolin, Z. Naturforschg. 22b, 142 (1967).

12 R. Haller und J. Ebersberg, Arch. Pharmaz. 302, 677 (1969).

fluß erhitzt. Die Aufarbeitung des Reaktionsansatzes erfolgte wie oben beschrieben. Aus dem Epimerengemisch 15 (Ausb. 70 %) wurde 15B mit Äther zur Kristallisation gebracht (Ausb. 38 %).

Acetylierung der Amine 5, 6, 8, 18, 19

500 mg des betreffendenamins werden in 4 ml Pyridin gelöst und mit 10 ml eines Acetanhydrid/Pyridin-Gemisches (1 : 1) versetzt. Nach 1stdg. Erhitzen auf dem Wasserbad (Rückfluß) wird zur Trockne eingedampft (Vak.) und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Auf diese Weise wurden 9A, 10A, 13B, 20 und 21 in reiner Form isoliert.

Umsetzung mit Chlorameisensäuremethylester

Je 500 mg der Epimerengemische 5 und 6 in 15 ml Dioxan und 1 ml Pyridin werden unter Eiskühlung und Rühren mit 1 ml Chlorameisensäuremethylester versetzt; es wird 3 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. Danach wird i. Vak. eingedampft und der Rückstand (11, 12) aus Äthanol/Wasser umkristallisiert (Ausb. 80 %).

Tabelle 3: Analytische Daten

Nr.	Summenformel Mol.-Gew.	Schmp.	Analysen			
			Ber.: Gef.:	C	H	N
7	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ (266,4)			81,15	8,33	10,65
				81,25	8,49	10,65
8B	C ₂₀ H ₂₆ N ₂ (294,4)	97°		81,59	8,90	9,51
				81,33	8,80	9,37
9A	C ₁₉ H ₂₁ NO ₂ (295,4)	219°		77,23	7,17	4,74
				77,19	7,35	4,65
10A	C ₁₉ H ₂₁ NOS (311,4)	218°		73,27	6,80	4,50
				73,17	6,89	4,55
11	C ₁₉ H ₂₁ NO ₃ (311,3)			73,30	6,80	4,50
				73,28	6,75	4,46
12	C ₁₉ H ₂₁ NO ₂ S (327,4)			69,70	6,46	4,27
				69,82	6,50	4,19
13B	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O (308,4)	293°		78,52	8,39	8,32
				78,36	8,38	8,43
15B	C ₁₄ H ₂₂ N ₂ (218,3)	65°		77,03	10,15	12,82
				77,19	10,30	12,70
20	C ₁₉ H ₂₁ NO ₂ (295,4)	184°		77,23	7,17	4,74
				77,14	7,19	4,78
21	C ₁₉ H ₂₁ NOS (311,4)	205°		73,27	6,80	4,50
				73,33	6,92	4,48