

Neue 3-substituierte Isochinuclidine

HANS P. HÄRTER und SVEN LIISBERG

Leo Pharmaceutical Products, Ballerup, Dänemark

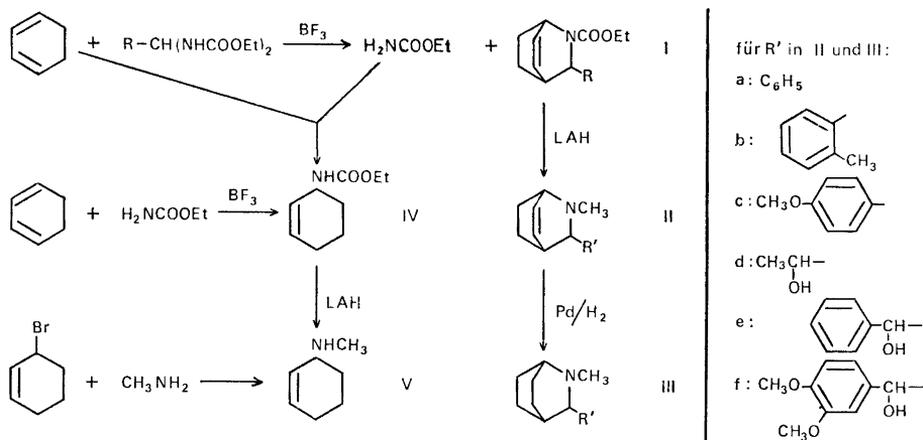
Neue Derivate von Isochinuclidin gewann man durch 1,4-Addition von Aldehyd- und Glyoxalbisurethanen an 1,3-Cyclohexadien und — in einem Fall — an α -Phellandren. Als Nebenprodukt der Reaktion von Cyclohexadien mit Bisurethanen entstand *N*-Carbaethoxycyclohexen-(2)-yl-1-amin. 1-Hydroxymethyl-1,3-cyclohexadien reagierte mit Benzalbisurethan¹ nicht analog unter 1,4-Addition, sondern unter Kondensation und Aromatisierung zu *N*-Carbaethoxy-1,2-diphenyläthylamin.

M. P. Cava *et al.*¹ beschrieben 1965 eine neue Isochinuclidin-Synthese: Umsatz von Cyclohexadien mit Aldehydbisurethanen unter BF_3 -Katalyse führt zu 3-substituierten *N*-Carbaethoxy-5,6-dehydroisochinuclidinen. Durch LAH-Reduktion derselben erhält man die entsprechenden *N*-Methyl Verbindungen, durch katalytische Hydrierung die gesättigten Isochinuclidine.

Diese Reaktionsfolge benutzten wir zur Herstellung weiterer Isochinuclidine. Neben Aldehydbisurethanen verwendeten wir auch substituierte Glyoxalbisurethane zum Umsatz mit Cyclohexadien. Die aus den Letzteren erhaltenen 3-Acyl-*N*-carbaethoxy-5,6-dehydroisochinuclidine (I) ergaben beim Reduzieren mit LAH 3- α -Hydroxyalkyl- und 3- α -Hydroxyaralkyl-*N*-methyl-5,6-dehydroisochinuclidine (II, d–f). Diese, wie auch die entsprechenden gesättigten Verbindungen (III, d–f) sind Isomeren-Gemische. II d und II e liessen sich durch Salzbildung in die Formen A und B trennen. II f zeigte im Dünnschicht-Chromatogramm ebenfalls zwei Flecken, doch gelang eine präparative Trennung nicht.

In den Stoffen (II, a–c) und (III, a–c) liess sich jeweils nur ein Isomeres nachweisen, obwohl die Bildung von *endo*- und *exo*-Isomeren denkbar wäre. Da selbst bei Diels-Alder Reaktionen mit offenkettigen Dienophilen vorwiegend die *endo*-Addukte entstehen und ihr Anteil durch Lewis-Säuren noch erhöht wird,² darf angenommen werden, dass den von uns isolierten Stoffen (II, a–c) und (III, a–c) *endo*-Struktur zuzuschreiben ist.

Die Umsetzung der Bisurethane mit Cyclohexadien war von einer Nebenreaktion begleitet, nämlich der Addition des bei der Dienophil-Bildung freierwerdenden Urethans an Cyclohexadien. Hierbei wurden wechselnde Mengen (20–30 %) an *N*-Carbaethoxycyclohexen-(2)-yl-1-amin (IV) gebildet. Durch



Umsatz molarer Mengen Urethan und BF₃-aetherat mit Cyclohexadien in siedendem Benzol liess sich (IV) in 31 % Ausbeute gewinnen. LAH-Reduktion ergab *N*-Methylcyclohexen-(2)-yl-1-amin (V), welches sich mit dem Reaktionsprodukt aus 3-Bromcyclohexen und Methylamin als identisch erwies.

Die Zwischenprodukte (I), die mit (IV) zusammen anfielen, waren schwer und nur unter beträchtlichen Verlusten zu reinigen. Es wurde deshalb auf eine Reindarstellung verzichtet. Nach grober Destillation wurden die Gemische direkt der LAH-Reduktion unterworfen.

Die Vertreter der Stoffgruppe (II) sind in Tabelle 1 zusammengefasst, die entsprechenden gesättigten Verbindungen (III) in Tabelle 2.

Als weitere Diene wurden 1-Carbaethoxy-1,3-cyclohexadien³ und das aus diesem durch LAH-Reduktion gewonnene 1-Hydroxymethyl-1,3-cyclohexadien mit Benzalbisurethan und BF₃-aetherat in siedendem Benzol zur Reaktion

Tabelle 1.

II	Form	Smp. °C	Formel	Analysen					
				% Kohlenstoff		% Wasserstoff		% Stickstoff	
				gef.	ber.	gef.	ber.	gef.	ber.
a, HCl		217–218	C ₁₄ H ₁₆ NCl	71,16	71,32	7,76	7,72	5,92	5,94
b, ^a			C ₁₅ H ₁₉ N	84,20	84,45	9,11	8,98	6,79	6,57
c, ^b			C ₁₅ H ₁₉ ON	78,38	78,56	8,41	8,35	5,98	6,11
d, HCl	A	194–196	C ₁₀ H ₁₆ ONCl	58,92	58,96	8,99	8,91	6,75	6,88
d, CH ₃ J	B	183–185	C ₁₁ H ₂₀ ONJ	42,82	42,73	6,63	6,54	4,48	4,53
e, HCl	A	236–238	C ₁₆ H ₂₀ ONCl	67,71	67,79	7,85	7,58	5,21	5,27
e, HCl	B	195–198	C ₁₆ H ₂₀ ONCl	67,83	67,79	7,82	7,58	5,10	5,27
f, HCl	A+B	192–194	C ₁₇ H ₂₄ O ₃ NCl	62,56	62,67	7,60	7,42	4,25	4,30

^a Base, Kp. 86–89°/0,2 mm.

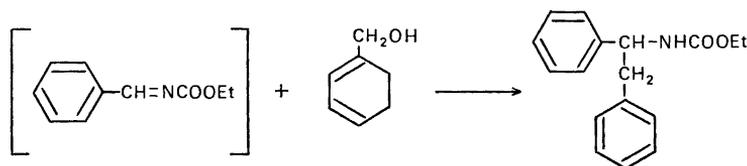
^b Base, Kp. 117–119°/0,15 mm.

Tabelle 2.

III	Form	Smp., °C	Formel	Analysen					
				% Kohlenstoff		% Wasserstoff		% Stickstoff	
				gef.	ber.	gef.	ber.	gef.	ber.
a, HCl		249–250	C ₁₄ H ₂₀ NCl	70,76	70,72	8,48	8,46	5,94	5,89
b, HCl		264–265	C ₁₆ H ₂₂ NCl	71,68	71,55	8,88	8,81	5,60	5,56
c, HCl		215–216	C ₁₆ H ₂₂ ONCl	67,43	67,28	8,19	8,28	5,20	5,23
c, CH ₃ J		205–206	C ₁₆ H ₂₄ ONJ	51,76	51,48	6,56	6,48	3,73	3,75
d, HCl	A	187–188	C ₁₀ H ₂₀ ONCl	58,21	58,38	9,82	9,80	6,76	6,81
d, CH ₃ J	B	über 300	C ₁₁ H ₂₂ ONJ	42,39	42,45	7,10	7,11	4,53	4,50
e, HCl	A	224–225	C ₁₆ H ₂₂ ONCl	67,09	67,28	8,24	8,28	5,18	5,23
e, ^a	B	100–102	C ₁₆ H ₂₁ ON	77,94	77,88	9,12	9,15	6,19	6,09
f, HCl	A+B	235–237	C ₁₇ H ₂₆ O ₃ NCl	62,41	62,28	8,18	8,00	4,20	4,27

^a Freie Base.

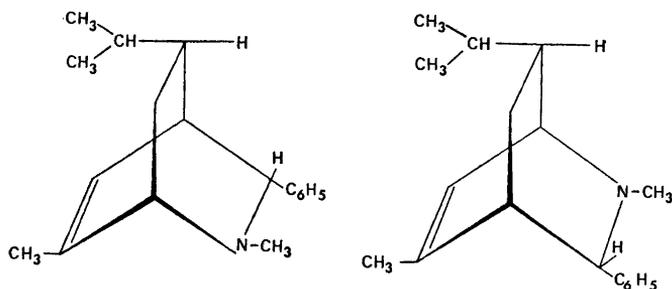
gebracht. Das aus dem Ester gewonnene Reaktionsprodukt konnte bis jetzt nicht eindeutig identifiziert werden. Bei der Reaktion von 1-Hydroxymethyl-1,3-cyclohexadien mit dem Bisurethan trat spontane Wasserabspaltung ein. Als einziges Reaktionsprodukt liess sich *N*-Carbaethoxy-1,2-diphenyläthylamin gewinnen. Dieses wurde durch LAH-Reduktion ins bekannte *N*-Methyl-1,2-diphenyläthylamin ⁴ übergeführt.



Endlich wurde α -Phellandren (2-Methyl-5-isopropyl-1,3-cyclohexadien) in analoger Weise mit Benzalbisurethan umgesetzt und das gewonnene *N*-Carbaethoxy-5,6-dehydroisochinuclidin Derivat mit LAH reduziert. Als Reaktionsprodukt konnten, sowohl der beiden Orientierungsmöglichkeiten des unsym. Dienophils als auch der Möglichkeit von *endo*- und *exo*-Addition wegen, vier isomere Racemate erwartet werden. Hingegen erscheint die Orientierung der Isopropylgruppe — in Analogie zu den von Onishchenko ⁵ bei der Addition von cyclischen Dienophilen an α -Phellandren gemachten Betrachtungen — festgelegt.

Die von uns isolierte rohe Amin-Base zeigte im Dünnschichtchromatogramm zwei deutliche Flecken. Durch Umsetzung des Basengemisches mit Methyljodid liess sich das eine Isomere als Methojodid isolieren, während sich das zweite, geringerer Quaternisierungsgeschwindigkeit wegen als freies Amin aus der Mutterlauge gewinnen liess.

In Analogie zur Formulierung der Additionsprodukte (II) und (III) ordnen wir den beiden nachweisbaren racemischen Basen die *endo*-Strukturen (VI) und (VII) zu.



VI und VII

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Schmelz- und Siedepunkte sind unkorrigiert. Die Mikroanalysen wurden von G. Cornali und W. Egger ausgeführt.

Bisurethane

Sie wurden alle auf folgende Art gewonnen: Urethan (1 Mol), Aldehyd resp. Glyoxal (0,5 Mol) und BF_3 -aetherat (5 ml) werden in Benzol (500 ml) bis zur beendigten Wasserabspaltung über einen Wasserabscheider gekocht. Beim Erkalten fallen die rohen Bisurethane kristallin aus.

Stoffgruppe I

■ ■ *N*-Carbaethoxy-3-benzoyl-5,6-dehydroisochinucidin. Phenylglyoxalbisurethan (40 g) BF_3 -aetherat (6 g) und Benzol (240 ml) werden zum Sieden erhitzt. Dazu tropft man während 30 Min. eine Lösung von Cyclohexadien (12,2 g) in Benzol (40 ml). Hierauf wird die dunkle Lösung 7 Std. lang gekocht. Nach dem Erkalten wäscht man mehrmals mit Wasser, verd. Na_2CO_3 , verd. HCl und wieder mit Wasser. Die org. Phase wird über

Tabelle 3.

	Smp. °C	% Ausbeute	Analyse, % N	
			gef.	ber.
<i>p</i> -Methoxybenzaldehydbisurethan	156–160 ^a	43	9,37	9,45
<i>o</i> -Tolylaldehydbisurethan	157–159 ^b	52	9,88	9,99
Phenylglyoxalbisurethan ^d	169–170	81		
Methylglyoxalbisurethan	138–139 ^b	64	12,08	12,06
3,4-Dimethoxyphenylglyoxalbisurethan	199–200 ^c	98	7,81	7,91

^a umkrist. Essigester. ^b umkrist. Benzol. ^c umkrist. Alkohol.

^d Lit. Smp. 168°⁶

(3,4-Dimethoxyphenylglyoxal wurde ganz analog Phenylglyoxal⁷ dargestellt: gelbes Oel, Kp. 171–175°/12 mm, (48 %)).

Tabelle 4.

I, R	Kp. (mm Hg)	Ausbeute (%)	Lösungsmittel
<i>p</i> -Methoxyphenyl	147–152/10	40	Benzol
<i>o</i> -Tolyl	143–146/0,2	44	Benzol
Acetyl	104–116/0,4	35	Benzol
3,4-Dimethoxybenzoyl	214–220/0,3	50	Aethylenchlorid

MgSO₄ getrocknet, verdampft und der Rückstand 2 × in Vacuum fraktioniert. Kp 192°/0,5 mm, 17,3 g (45 %), gelbes, zähes Oel.

Die anderen Vertreter der Stoffgruppe I wurden analog hergestellt; Kochzeit 1 Std.

In den jeweiligen Vorläufen wird (neben tiefsiedendem Urethan) das in Text erwähnte *N*-Carbaethoxycyclohexen-(2)-yl-1-amin (IV) gefunden. Rein siedet es bei 78–79°/0,3 mm.

Stoffgruppe II

Generelle Vorschrift. Zu Lithiumaluminiumhydrid (0,125 Mol) in absolutem Tetrahydrofuran (200 ml) tropft man unter Rühren und Wasserkühlung *N*-Carbaethoxy-5,6-dehydroisochinuclidin (0,1 Mol), gelöst in abs. Tetrahydrofuran (220 ml) während 30 Min. zu. Man rührt eine Stunde bei Zimmertemperatur, dann 70 Min. bei 80–85° Badtemp. Darauf wird unter Eiskühlung mit berechneter Menge wässr. KOH zersetzt, die filtrierte Lösung über festem KOH getrocknet und verdampft. Ausbeuten 75–85 % d.Th. (Bei Anwendung grösserer Mengen LiAlH₄ wird die Doppelbindung im Isochinuclidin-Gerüst teilweise reduziert!) Siedepunkte für: II_d: 104–109°/12 mm, II_e: 116–123°/0,5 mm, II_f: 181–184°/0,4 mm. Trennung der Isomeren-Gemische II_d und II_e: II_d) Aus dem Amin-Gemisch in Aceton fällt mit trockenem HCl-Gas die eine Form (A) kristallin aus. Durch Rückgewinnung der freien Base aus der Mutterlauge wird die Form (B) gewonnen und als Methojodid isoliert. II_e) Form A durch Fällen der Base in Aceton mit HCl-Gas, Form B durch Fällen der Mutterlauge mit Essigester.

(Die absolute Konfiguration der beiden Isomerenpaare wurde nicht bestimmt. Die Auftrennung in die Formen A und B, sowie die Separierung der beiden Formen VI und VII wurden mittels Dünnschicht-Chromatographie kontrolliert. System: 85 T. Propanol, 4 T. NH₄OH konc., 10 T. Wasser und 20 T. Cyclohexan auf Kieselgel HF 254 nach Stahl).

Stoffgruppe III

Die freien Basen (II) wurden in Essigester, ihre Salze in Aethanol mit Pd-Katalysator (10 % auf Kohle) hydriert: Zu 0,1 Mol II in 200 ml des entsprechenden Lösungsmittels gibt man 1 g Katalysator und hydriert mit Wasserstoff bei Normaldruck. Die Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff ist nach 2–3 Std. beendet. Man saugt vom Katalysator ab und verdampft das Filtrat im Vacuum.

N-Carbaethoxycyclohexen-(2)-yl-1-amin (IV). Zu einer kochenden Lösung von Cyclohexadien (8,0 g) in Benzol (25 ml) wird während 30 Min. eine Lösung von Urethan (12 g) und BF₃-aetherat (14,2 g) in Benzol (50 ml) zugetropft. Anschliessend kocht man während 3,5 Std. unter Rückfluss. Die kalte, tintenfarbene Lösung wird mit Wasser, verd. Na₂CO₃, verd. HCl und wieder mit Wasser mehrmals gewaschen. Nach dem Trocknen und Eindampfen der Benzollösung wird der hellbraune Rückstand zwei mal im Vacuum fraktioniert. Man gewinnt 5,2 g (31 %) farblose Flüssigkeit vom Kp. 78–79°/0,3 mm. (Gef.: C 63,81; H 8,98; N 8,25. Ber. für C₇H₁₀NO₂: C 63,88; H 8,94; N 8,28).

N-Methylcyclohexen-(2)-yl-1-amin (V). a) Reduktion von IV mit LiAlH₄ nach der Methode, die unter II beschrieben ist, führt zu 73 % an farblosem Amin, Kp. 44–46°/12 mm. Hydrochlorid: Weisse, hygroskopische Kristalle, Fp. 156–157°. (Gef.: C 56,61; H 9,54; N 9,48. Ber. für C₇H₁₄ClN: C 56,94; H 9,56; N 9,49).

b) aus 3-Bromcyclohexen + Methylamin. Methylamin (50 ml) werden unter Aceton- CO_2 Kühlung kondensiert und dazu Ammoniumchlorid (23,6 g) gegeben. Dazu tropft man 3-Brom-cyclohexen (71,4 g) unter Rühren während 30 Min. zu. Nach dem Abdampfen des überschüssigen Methylamins setzt man eine Lösung von Natriumhydroxyd (36,6 g) in 175 ml Wasser zu und extrahiert 4 Std. lang im Flüssigkeitsextraktor mit Aether. Nach dem Trocknen über MgSO_4 dampft man den Aether vorsichtig ab und destilliert den Rückstand. Kp. 152–154°/760 mm, 37,7 g (77 %) farbloses Amin, identisch mit dem Produkt aus a).

1-Hydroxymethyl-1,3-cyclohexadien. 25,2 g 1-Carbaethoxy-1,3-cyclohexadien³ in 100 ml abs. Aether werden zu 6,0 g LiAlH_4 in 300 ml Aether abs. getropft unter Rühren und Eiskühlung. Dauer: 15 Min. Nach weiteren 45 Min. Rühren in Eis wird 1/2 Std. unter Rückfluss gekocht. Man zersetzt unter Eiskühlung mit 35 ml Wasser, trocknet und verdampft die Aetherlösung. Kp. 85–87°/12 mm, 17,9 g (98 %). (Gef.: C 76,34; H 9,16. Ber. für $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}$: C 76,32; H 9,14; λ max. 262 μ , ϵ =6840 in Hexan).

N-Carbaethoxy-1,2-diphenyläthylamin. Zu einer kochenden Lösung von Benzal-bisurethan (15,5 g) und BF_3 -ätherat (2,3 g) in 80 ml Benzol wird eine Lösung von 1-Hydroxymethyl-1,3-cyclohexadien (7,15 g) in 25 ml Benzol während 30 Min. zugetropft. Dabei scheiden sich Wassertropfen im Kühler ab. 1/2 Std. gekocht, dann kalt mit verd. HCl, verd. Na_2CO_3 und Wasser gewaschen. Der Verdampfungsrückstand der organischen Phase ergibt nach 3-maliger Destillation 2,75 g gelbes, zähflüssiges Öl von fruchtartigem Geruch. Kp. 177–180°/0,5 mm. Weisse Kristalle aus Aether/P.Ae., Smp. 74–75°. (Gef.: C 75,61; H 7,17; N 5,15. Ber. für $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: C 75,81; H 7,11; N 5,20).

N-Methyl-1,2-diphenyläthylamin.⁴ 9,5 g obiges Urethan werden mit 2,4 g LiAlH_4 auf übliche Art in Tetrahydrofuran reduziert. Base: 5,7 g (76 %) schwach gelbliches Öl, Kp. 111–114°/0,5 mm., Lit.:⁴ Kp. 94–97°/0,3 mm. Im IR-Spektrum ist der so gewonnene Stoff identisch mit dem Literatur-Produkt. Hydrochlorid: Fp. 182–183°, Lit.:⁴ Fp. 184–186°.

Umsatz von Benzalbisurethan mit α -Phellandren. Die beiden Stoffe werden mit BF_3 -ätherat in Benzol umgesetzt, wie es für die Stoffgruppe II beschrieben wurde. Kochzeit: 15 Std. Ausbeute 38 %, Kp. 170°/2 mm. Die auf übliche Art vorgenommene LAH-Reduktion ergibt nach 2-maliger Destillation: 79 % schwach gelbes Öl, Kp. 110°/0,5 mm.

Trennung der Formen VI und VII: Das Basengemisch wird in Aceton gelöst und 2 Std. mit Überschuss Methyljodid bei Raumtemp. turbiniert. Durch Fällen mit Aether erhält man die eine Form direkt als kristallines Methojodid. Smp. 193–194° aus Aceton-Essigester 1:1. (Gef.: C 57,38; H 7,17; J 31,78. Ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{JN}$: C 57,43; H 7,10; J 31,94). Aus der Mutterlauge wird die andere Form als freies Amin gewonnen. Kp. 152–154°/11 mm. (Gef.: C 84,49; H 9,90. Ber. für $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}$: C 84,65; H 9,87).

LITERATUR

1. Cava, M. P., Wilkins, C. K., Dalton, D. R. und Bessho, K. *J. Org. Chem.* **30** (1965) 3372.
2. Sauter, J. *Angew. Chem.* **79** (1967) 76.
3. Grob, C. A., Ohta, M., Renk, E. und Weiss, A. *Helv. Chim. Acta* **41** (1958) 1191.
4. Moffett, R. B. *Org. Syn.* **34** (1954) 64.
5. Onishchenko, A. S. *Diene Synthesis*, übersetzt durch Israel Program for Scientific Translation, Jerusalem 1964, Seite 53.
6. Merten, R. und Müller, G. *Angew. Chem.* **74** (1962) 866.
7. Riley, H. A. und Gray, A. R. *Org. Syn. Coll. Vol.* **2** (1944) 509.

Eingegangen am 29. Februar 1968.