

Über unsymmetrisch *N*-substituierte Bispidine (3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonane), II¹⁾

Ulrich Hörlein*, Jürgen Kurz und Dietmar Lipinski

Bayer AG, Chem. wiss. Labor. Pharma,
Postfach 101 709, D-5600 Wuppertal 1

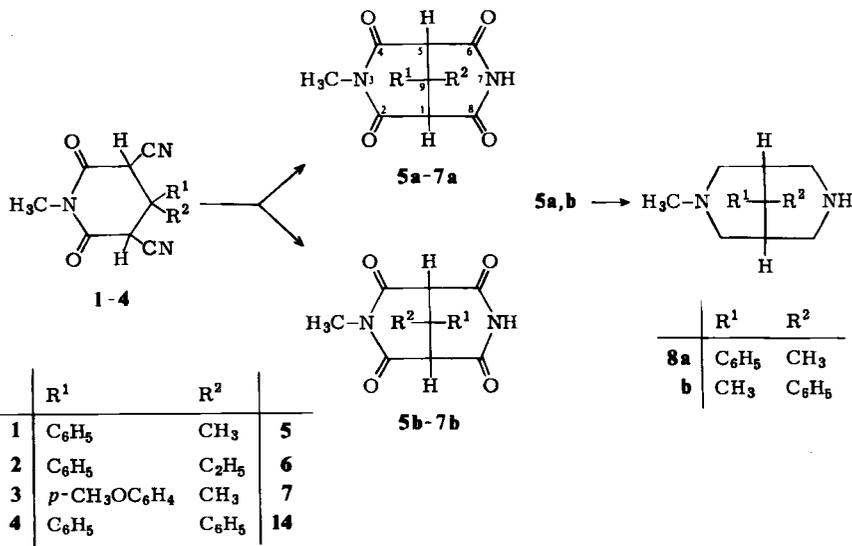
Eingegangen am 16. Februar 1977

Die 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonan-2,4,6,8-tetraone **5–7**, die bei der Synthese als sterische Isomerenmische anfallen, werden in die reinen Komponenten aufgetrennt. Mit Hilfe der ¹H-NMR-Spektren (Vergleich mit den dargestellten Verbindungen **11–15**) läßt sich die Konfiguration bestimmen.

Unsymmetrical *N*-substituted Bispidines (3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonanes), II¹⁾

The 3,7-bicyclo[3.3.1]nonanes-2,4,6,8-tetraones **5–7**, isolated as mixtures of steric isomers, have been separated into the pure components. Their configurations have been determined by ¹H NMR spectroscopy (comparison with the prepared compounds **11–15**).

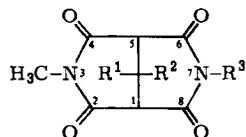
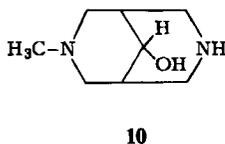
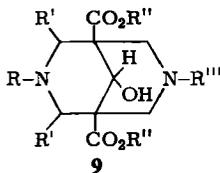
In einer vorangegangenen Mitteilung¹⁾ wurde über die Synthese von 2,4,6,8-Tetraoxo-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonanen und 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonanen sowie deren pharmakologische, insbesondere analgetische Eigenschaften berichtet.



¹⁾ I. Mittell.: U. Hörlein, Eur. J. Med. Chem. – Chim. Ther. 1977, 301.

Bei den Tetraoxo-Verbindungen 5–7 mit unterschiedlichen Brückensubstituenten, von denen einer ein Phenylrest ist, führt das von den 2,6-Di-oxo-3,5-dicyanpiperidin-Derivaten 1–3 ausgehende Herstellungsverfahren jeweils zu einem Gemisch der beiden Konfigurationsisomeren 5a–7a und 5b–7b.

Eine derartige Möglichkeit der Entstehung von Stereoisomeren bei 3,7-Diazabicyclo-[3.3.1]nonanen wurde bereits von *Haller* und *Unholzer*²⁾ bei Verbindungen des Typs 9 diskutiert, aber nicht wirklich beobachtet, d. h. die Autoren isolierten nur eine der denkbaren Formen. Auch *Smisson* und *Ruenitz*³⁾ beschrieben im Zusammenhang mit ihrer Verbindung 10 keinerlei sterische Besonderheiten.



	R ¹	R ²	R ³
11	CH ₃	CH ₃	CH ₃
12	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	CH ₃
13	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃
14	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	H
15 ¹⁾	CH ₃	CH ₃	H

Unsere Konfigurationsisomeren 5a–7a und 5b–7b können in reiner Form isoliert werden. Die Trennung der Isomeren 5a und b gelingt besonders leicht. Aus ihnen erhält man mit LiAlH₄¹⁾ die konfiguratив einheitlichen Bispidin-Derivate 8a und b.

Die Konfigurationszuordnung der Isomeren erfolgt mit Hilfe der ¹H-NMR-Spektren anhand der Vergleichsverbindungen 11–15.

Ein Vergleich der chemischen Verschiebungen (Tab. 1) der NCH₃-Signale bei den Verbindungen 11–15 zeigt, daß der Benzolring infolge seines Anisotropie-Effektes eine diamagnetische Verschiebung des Signals der *syn*-ständigen NCH₃-Gruppe um 0.20 bis 0.45 ppm bewirkt. Bei den Isomeren 5a, 6a und 7a liegt der δ -Wert des Methylsignals zwischen 2.66 und 2.72 ppm, bei den Isomeren 5b, 6b und 7b zwischen 3.07 und 3.11 ppm. Bei den Ersteren stehen demnach Methylgruppe und Phenylrest in *syn*-, bei den Letzteren in *anti*-Stellung.

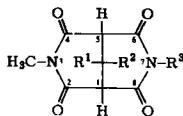
Die diamagnetische Verschiebung der Methylsignale durch den Anisotropie-Effekt des Phenylrestes⁴⁾ läßt erkennen, daß sich der Benzolring im zeitlichen Mittel so orientiert, daß die *syn*-ständige Methylgruppe über die Ringebene zu liegen kommt und so den inneren⁵⁾ Ringstromeffekt erfährt. Diese Orientierung findet eine zusätzliche Bestätigung in der paramagnetischen Verschiebung (Tab. 1) des Signals der symmetrieäquivalenten Brückenkopffprotonen 1- und 5-H, die sich demzufolge im Bereich des äußeren Ringstromeffektes befinden.

²⁾ R. Haller und H. Unholzer, Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges. 304, 654 (1971).

³⁾ E. E. Smisson und P. C. Ruenitz, J. Org. Chem. 41, 1593 (1976).

⁴⁾ L. Pauling, J. Chem. Phys. 4, 673 (1936).

⁵⁾ J. A. Pople, J. Chem. Phys. 24, 1111 (1956).

Tab. 1. $^1\text{H-NMR}$ -Daten, δ -Werte^{a)}

Verb.-Nr.	R ³	R ¹	R ²	$\delta\text{CH}_3\text{N}(3)$	$\delta\text{CH}_3\text{N}(7)$	$\delta\text{H}(1,5)$
11	CH ₃	CH ₃	CH ₃	3.00	3.00	3.88
12	CH ₃	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	2.80	2.80	5.61
13	CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	3.06	2.65	4.76
14	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	2.75	—	5.63
15	H	CH ₃	CH ₃	3.00	—	3.69
5a	H	C ₆ H ₅	CH ₃	2.66	—	4.66
5b	H	CH ₃	C ₆ H ₅	3.11	—	4.66
6a	H	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	2.66	—	4.66
6b	H	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	3.07	—	4.66
7a	H	C ₆ H ₄ OCH ₃ -(p)	CH ₃	2.72	—	4.60
7b	H	CH ₃	C ₆ H ₄ OCH ₃ -(p)	3.08	—	4.62

^{a)} TMS als interner Standard, Lösungsmittel [D₆]DMSO, Konzentration ca. 0.1 M. Spektrometer Varian HA 100.

Der Effekt des Ringstroms auf die chemische Verschiebung eines Protons läßt sich nach Johnson und Bovey⁶⁾ aus den Abstandskordinaten z und p ⁷⁾ berechnen. Dabei ist z der Abstand des Protons von der Ringebene und p der Abstand von der sechszähligen Symmetrieachse des Benzolrings. Beide Parameter werden in Ringradieneinheiten ($r = 1.39 \text{ \AA}$) gemessen.

Legt man den Molekülen des Isomerentyps a (*N*-Methyl und Phenyl in *syn*-Stellung) C_s-Symmetrie zugrunde, bei der Ringebene und Symmetrieebene aufeinander senkrecht stehen und die N-Atome sp²-hybridisiert sind, so lassen sich aus einem Dreiding-Molekülmodell für die Abstandskordinaten z und p der *N*-Methylprotonen vom Benzolring folgende Werte abmessen:

$$z = 4.70 \text{ \AA} = 3.38 \text{ Ringradien}$$

$$p = 2.35 \text{ \AA} = 1.69 \text{ Ringradien}$$

Als zeitlich gemittelte Position der rotierenden Methylprotonen wurde dabei das Zentrum des Rotationskreises angenommen. Aus den Tabellen von Johnson und Bovey⁷⁾ folgt aus diesen Parametern für die zum Phenylrest *syn*-ständige *N*-Methylgruppe eine diamagnetische Verschiebung von 0.25 ppm, in guter Übereinstimmung mit dem experimentellen Wert (0.20 bis 0.45 ppm aus Tab. 1). Für die beiden verschiebungäquivalenten Protonen 1- und 5-H ergeben sich aus dem Dreiding-Modell die Abstandsparameter

$$z = 0.3 \text{ \AA} = 0.2 \text{ Ringradien}$$

$$p = 3.0 \text{ \AA} = 2.2 \text{ Ringradien}$$

⁶⁾ C. E. Johnson und F. A. Bovey, J. Chem. Phys. **29**, 1012 (1958).

⁷⁾ J. W. Emsley, J. Feeney und L. H. Sutcliffe, High Resolution Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy, Vol. 1, S. 595 ff., Pergamon Press, Oxford 1965.

Daraus folgt für diese beiden Protonen eine paramagnetische Verschiebung von 0.88 ppm, die ebenfalls mit dem experimentellen Wert (0.88 ppm; Vergleich der δ -Werte von 11 und 13) sehr gut übereinstimmt.

Die gute Übereinstimmung zwischen experimentellen und theoretischen Werten bestätigt die hier getroffene Konfigurationszuordnung der Isomeren. Außerdem wird die Annahme bestätigt, daß im Molekülmodell im zeitlichen Mittel Phenylring und Symmetrieebene senkrecht aufeinanderstehen und die Valenzen der Stickstoffatome in einer Ebene liegen.

Unseren Kollegen, den Herren Dr. Th. Schröder und Dr. W. Gau, möchten wir für ihre tatkräftige Hilfe bei der Trennung der Isomerengemische durch Merck'sche Fertigsäulen herzlich danken.

Experimenteller Teil

Die 2,6-Dioxo-3,5-piperidindicarbonitrile 1–4 werden analog einem Verfahren von *McElvain* und *Clemens*⁸⁾ gewonnen. Man kondensiert substituierte Alkyliden-cyanessigester mit 2-Cyan-*N*-methylacetamid bei Gegenwart von 1 mol Natriummethylat in Methanol. Die Ergebnisse enthält Tab. 2.

Tab. 2. Nach Lit.⁸⁾ dargestellte Verbindungen 1–4

Nr.	-3,5-piperidin-dicarbonitril	umkristallisiert aus	Schmp. ⁸⁾ (°C) Ausb. (%)	Summenformel (Molmasse)	Analyse C H N
1	1,4-Dimethyl-2,6-dioxo-4-phenyl-	Ethanol	178–179 78	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₂ (267.3)	Ber. 67.4 4.9 15.7 Gef. 67.1 5.1 15.6
2	4-Ethyl-1-methyl-2,6-dioxo-4-phenyl-	Methanol	152–154 84	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₂ (281.3)	Ber. 68.3 5.4 14.9 Gef. 67.9 5.5 14.7
3 ^{b)}	4-(4-Methoxyphenyl)-1,4-dimethyl-2,6-dioxo-	Methanol	248–249 68	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₃ (297.3)	Ber. 64.6 5.1 14.1 Gef. 64.3 5.1 14.3
4	1-Methyl-2,6-dioxo-4,4-diphenyl-	Eisessig/ Wasser ^{c)}	200–201 40	C ₂₀ H ₁₅ N ₃ O ₂ (329.3)	Ber. 72.9 4.6 12.8 Gef. 73.2 4.7 12.8

^{a)} Auf die sterische Einheitlichkeit der Verbindungen 1–4 wurde kein besonderer Wert gelegt, da sie bei den drastischen Reaktionsbedingungen der nächsten Stufe keine Rolle spielt.

^{b)} Alkyliden-cyanessigester als Rohprodukt eingesetzt.

^{c)} Zunächst gereinigt durch Umfällen mit Ammoniak/Salzsäure.

3,9-Dimethyl-9-phenyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-2,4,6,8-tetraon (**5a** und **b**): 100 g **1** werden unter Rühren in 800 ml 70proz. Schwefelsäure bis zur klaren Lösung und wenige min länger auf 140°C erhitzt. Die etwas abgekühlte Mischung wird danach in 1.6 Liter Eiswasser gegeben. Der gebildete Niederschlag erweist sich als Isomerengemisch, das auf folgende Weise getrennt wird. Man verrührt den Niederschlag mehrfach mit verd. Ammoniak von pH 9.5 (Lyphanpapier). Dabei geht ein Isomeres in Lösung, während das andere ungelöst zurückbleibt. Das Isomere vom Schmp. 244–245°C wird aus der Ammoniaklösung durch Einleiten von CO₂ und Absenken des pH-Wertes auf <8 ausgefällt und kann durch erneutes Lösen in Ammoniakwasser von pH 9.5 und Ausfällen mit CO₂ gereinigt werden. Gegebenenfalls wiederholt man die Reinigungsoperation. Das andere Isomere löst man in konzentrierterem Ammoniak von pH >11, senkt den pH-Wert durch Einleiten von CO₂ auf 9.5 und saugt ab, Schmp. 316–317°C (Cu-Block). Auch hier ist es

⁸⁾ Org. Synth. **39**, 52 (1959).

manchmal zweckmäßig, die Umfällung zu wiederholen. Ausb. 24.6 g (23%) **5a**, Schmp. 244–245°C, und 37.7 g (36%) **5b**, Schmp. 316–317°C.

$C_{15}H_{14}N_2O_4$ (286.3) Ber. C 62.9 H 4.9 N 9.8 O 22.4

5a Gef. C 62.4 H 4.9 N 9.5 O 22.8

5b Gef. C 62.8 H 5.0 N 9.4 O 22.6

9-Ethyl-3-methyl-9-phenyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-2,4,6,8-tetraon (**6**, **6a**, **6b**): 20 g **2** werden in einem Gemisch aus 160 ml Wasser, 100 ml konz. Schwefelsäure und 160 ml Eisessig 6 h gekocht. Anschließend gießt man in Eiswasser und erhält 15 g eines Gemisches der Isomeren **6** vom Schmp. 200–235°C (Eisessig/Wasser).

Durch gründliches Extrahieren des Gemisches mit Ammoniakwasser von pH 9.5 (Lyphanpapier), Fällern mit CO_2 und 8–10maliges Wiederholen der Umfällung erhält man **6a** DC-rein ($CHCl_3$ /Essigester/Eisessig 2:1:0.1, Kieselgel, UV oder I_2/H_2SO_4). Schmp. 224–225°C (Eisessig/Wasser).

$C_{16}H_{16}N_2O_4$ (300.3) Ber. C 64.0 H 5.4 N 9.3 Gef. C 64.0 H 5.5 N 9.5

Exakt ließ sich 1.5 g Gemisch **6** auf zwei hintereinandergeschalteten Kieselgel-Fertigsäulen, Merck, Größe C, trennen. Lösungs- und Laufmittel Chloroform, Durchsatz ca. 6 Liter, Laufgeschwindigkeit 100 ml/h, Fraktionen von 4 ml. Die Fraktionen mit demselben Isomeren werden anhand von DC (Laufmittel s. o.) ermittelt.

1. Fraktion = obere Komponente im DC = 230 mg (15%) **6b** vom Schmp. 291–292°C.

$C_{16}H_{16}N_2O_4$ (300.3) Ber. C 64.0 H 5.4 N 9.3

Gef. C 64.1 H 5.4 N 9.5 Molmasse 300 (MS)

2. Fraktion = Zwischenfraktion = 280 mg Isomergemisch.

3. Fraktion = untere Komponente im DC = 900 mg (60%) **6a** vom Schmp. 224–225°C.

9-(4-Methoxyphenyl)-3,9-dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-2,4,6,8-tetraon (**7**, **7a**, **7b**): 10 g **3** werden in einem Gemisch aus 50 ml 85proz. Phosphorsäure und 25 ml konz. Schwefelsäure bis zur vollständigen Lösung auf 120–130°C und dann noch 5 min auf 130°C erhitzt. Die Lösung gießt man in Eiswasser. Aus 3 Ansätzen dieser Art erhält man 22 g Isomergemisch **7** vom Schmp. 200–250°C.

Nach oftmaligem Auslaugen des Gemisches mit Ammoniakwasser von pH 9.5 (Lyphanpapier), Umfällen des Rückstandes mit Ammoniak pH > 11/ CO_2 -Einleiten bis pH 9.5 und Umkristallisieren aus Eisessig/Wasser wird das Isomere **7b** vom Schmp. 254–256°C (3 g, 14%) DC-rein ($CHCl_3$ /Essigester 1:1, Kieselgel, UV) gewonnen.

$C_{16}H_{16}N_2O_5$ (316.3) Ber. C 60.8 H 5.1 N 8.9

Gef. C 60.4 H 4.9 N 8.9 Molmasse 316 (MS)

Die Arbeitsweise, welche zu **6a** geführt hatte, lieferte nach 9 Durchgängen kein reines **7a**, sondern 1 g vom Schmp. 185–186°C mit einem Gehalt von 5–10% der Komponente **7b**. Dieses Produkt (0.5 g) wird unter ähnlichen Bedingungen wie das Gemisch **6** auf zwei hintereinandergeschalteten Kieselgel-Fertigsäulen, Merck, Größe C, Lauf- und Lösungsmittel Methylenchlorid, getrennt. Ausb. 350 mg vom Schmp. 195–196°C.

$C_{16}H_{16}N_2O_5$ (316.3) Ber. C 60.8 H 5.1 N 8.9

Gef. C 60.9 H 5.0 N 9.0 Molmasse 316 (MS)

3,9-Dimethyl-9-phenyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan (**8a**) erhält man aus **5a** mit $LiAlH_4$ ¹⁾. Ausb. 76%, Sdp. 122–127°C/0.05 Torr, Schmp. 65°C (wenig Ether), Hydrochlorid Schmp. 275°C (wenig Ethanol).

$C_{15}H_{22}N_2$ (230.3) Ber. C 78.2 H 9.6 N 12.2 Gef. C 78.4 H 9.6 N 12.1

3,9-Dimethyl-9-phenyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan (**8b**) erhält man aus **5b** mit LiAlH_4 ¹⁾. Ausb. 85%, Sdp. 125–128°C/0.05 Torr, Schmp. 96.5–98°C (Petrolether), Hydrochlorid Schmp. 282–285°C (Methanol, scharf bei 140°C trocknen).

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2$ (230.3) Ber. C 78.2 H 9.6 N 12.2 Gef. C 77.8 H 10.0 N 11.8

3,7,9,9-Tetramethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-2,4,6,8-tetraon (**11**): 2.0 g *3,9,9-Trimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-2,4,6,8-tetraon* (**15**)¹⁾ werden in 11 ml *N* NaOH mit 0.9 ml Dimethylsulfat methyliert. **11** wird abgesaugt, mit Ammoniakwasser von pH 9.5 und Wasser gewaschen und aus Aceton/Wasser umkristallisiert. 1.6 g (75%) vom Schmp. 247–248°C.

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ (238.2) Ber. C 55.5 H 5.9 N 11.8

Gef. C 55.4 H 5.9 N 11.8 Molmasse 238 (MS)

3,7-Dimethyl-9,9-diphenyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-2,4,6,8-tetraon (**12**): 2.1 g **14** in 30 ml DMF werden bei 30°C mit 0.21 g NaH (80% in Paraffin) versetzt. Nach einer lebhaften Wasserstoffentwicklung setzt man 1.01 g Methyljodid zu und erwärmt 1 h auf 60°C. Das rohe **12** wird durch Wasserzusatz ausgefällt, abgesaugt, zunächst in Aceton digeriert und aus Eisessig/Wasser umkristallisiert. Ausb. 1.5 g (69%) vom Schmp. 350–351°C (Cu-Block).

$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ (362.4) Ber. C 69.6 H 5.0 N 7.7 Gef. C 69.2 H 4.6 N 7.7

3,7,9-Trimethyl-9-phenyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-2,4,6,8-tetraon (**13**): 2.0 g **5b** werden analog zu **11** methyliert. Ausb. 1.1 g (52%), Schmp. 250–252°C (Aceton/Wasser). Die gleiche Substanz erhält man bei der Methylierung von **5a**.

$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ (300.3) Ber. C 64.0 H 5.4 N 9.3 Gef. C 64.0 H 5.5 N 9.3

3-Methyl-9,9-diphenyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-2,4,6,8-tetraon (**14**): 8.25 g **4** werden in einem Gemisch aus 80 ml Wasser, 56 ml konz. Schwefelsäure und 80 ml Eisessig 10 h gekocht. Die Reaktionslösung gießt man in Eiswasser, saugt das rohe **14** ab, digeriert es in Ethanol und kristallisiert es 2–3 mal aus Eisessig/Wasser um. Ausb. 5.0 g (57%) vom Schmp. 365–368°C (Cu-Block).

$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$ (348.3) Ber. C 69.0 H 4.6 N 8.0 O 18.4 Gef. C 68.5 H 4.8 N 7.9 O 18.8

[59/77]