

Asymmetrische reduktive Aminierung von Cycloalkanonen, 2<sup>1)</sup>

## Synthese und absolute Konfiguration 2-substituierter Cyclohexanamine

Gerd Knupp und August W. Frahm \*

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Bonn,  
Kreuzbergweg 26, D-5300 Bonn 1

Eingegangen am 2. August 1983

Die asymmetrische Synthese von 2-substituierten Cyclohexanaminen aus racemischen Cyclohexanonen durch reduktive Aminierung in einem Dreistufenverfahren wird beschrieben. Die aus den Ketonen **5** durch Umsetzung mit den optisch aktiven Hilfsaminen **6** leicht zugänglichen Imine **7** werden mit Raney-Nickel zu den sekundären Aminen **8** hydriert. Hydrogenolyse über Palladium-Katalysator führt zu den primären Aminen **9**. Mit Raney-Nickel gelingt in sehr guten chemischen Ausbeuten die Synthese der diastereomer reinen und hochgradig enantiomer reinen Amine **8** bzw. **9**. Die Enantiomerenreinheit der Amine **9** wird über die diastereomeren Acylamine **10** durch HPLC bestimmt. Die Stereochemie einschließlich der absoluten Konfiguration der Verbindungen **8** und **9** wird durch <sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C-NMR, durch CD der Salicylidene **11** und das Röntgenbeugungsspektrum von Amin **9c** ermittelt. – Als Reaktionsmechanismus wird eine kinetisch gesteuerte asymmetrische Hydrierung mit vorgelagerter thermodynamischer Transformation über die partiell deuterierte Verbindung **13** nachgewiesen.

### Asymmetric Reductive Amination of Cycloalkanones, 2<sup>1)</sup>

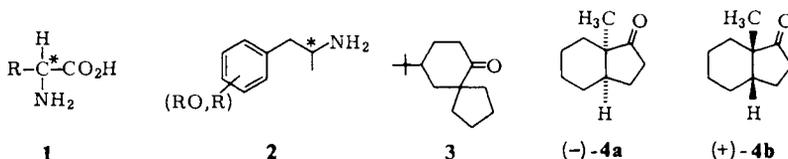
#### Synthesis and Absolute Configuration of 2-Substituted Cyclohexanamines

Asymmetric synthesis of 2-substituted cyclohexanamines from racemic cyclohexanones by means of reductive amination in a three-step procedure is described. Condensation of the ketones **5** with the optically active auxiliary amines **6** leads to the imines **7**, which are hydrogenated to the secondary amines **8** with Raney nickel. Hydrogenolysis with palladium-on-charcoal yields the primary amines **9**. With Raney nickel as catalyst the synthesis of the amines **8** and **9** runs with high chemical yield under complete diastereomeric and high grade enantiomeric control, respectively. Enantiomeric excess is determined via the diastereomeric acylamines **10** by means of HPLC. Stereochemical analysis including the absolute configuration of **8** and **9** is performed with <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C NMR spectroscopy, via the CD of the salicylidenes **11** and the X-ray spectrum of the amine **9c**. – Reaction mechanism is investigated via the partially deuterated amine **13** to come up as a kinetically controlled asymmetric hydrogenation combined with a thermodynamically controlled transformation.

Optisch aktive Amine und Aminosäuren sind als Ausgangs- und Zwischenprodukte für Arznei- und Naturstoffsynthesen von Bedeutung. Darüber hinaus ist die Synthese von sterisch homogenen Produkten für systematische Struktur-Wirkungs-Beziehungen potentieller Pharmaka wünschenswert. Wir berichten hier über die asymmetrische

Synthese von substituierten Cyclohexanaminen vom Typ **9**, die erstmals in hoher Diastereomeren- und Enantiomerenreinheit zugänglich sind<sup>1)</sup>.

Als effizientes Verfahren für die enantioselektive Synthese offenkettiger optisch aktiver Amine und Aminosäuren hat sich die reduktive Aminierung prochiraler Ketone bzw. Ketocarbonsäuren bewährt. So gelang erstmals *Hiskey*<sup>2)</sup> und etwas später *Harada*<sup>3)</sup> die Synthese optisch aktiver Aminosäuren vom Typ **1** in chemischen Ausbeuten von 15–85% und optischen Ausbeuten zwischen 30 und 90%. *Barfknecht*<sup>4)</sup> konnte auf diesem Wege, ausgehend von phenylsubstituierten Benzylmethylketonen, eine Reihe psychotomimetisch wirksamer Phenylisopropylamine vom DOM-Typ **2** in Enantiomerenreinheiten zwischen 96 und 100% herstellen.



Über die Synthese von optisch aktiven Cycloalkanaminen liegen bislang unseres Wissens keine systematischen Untersuchungen vor. *Solladie*<sup>5)</sup> berichtete über die reduktive Aminierung des 2,2-Dimethylcyclohexanons, des spirocyclischen Ketons **3** und der optisch aktiven *cis*-7a-Methylhydrindanone **4**. Dabei gelang die Synthese des 2,2-Dimethylcyclohexanamins in 51% chemischer und 66% optischer Ausbeute.

Anknüpfend an die oben zitierten Arbeiten haben wir die reduktive Aminierung an racemischen 2-substituierten Cyclohexanonen untersucht. Ziel war es einerseits, die diastereomerenreinen, optisch aktiven Cyclohexanamine synthetisch zugänglich zu machen. Andererseits sollte versucht werden, Kenntnisse über den Reaktionsablauf der asymmetrisch induzierten hydrierenden Aminierung zu gewinnen.

## 1. Synthese der optisch aktiven Cyclohexanamine

Gemäß Schema 1 werden die substituierten Ketone **5b–g**, sowie für Vergleichszwecke das unsubstituierte Cyclohexanon **5a**, mit (*R*)-(+)- und (*S*)-(–)-1-Phenylethylamin **6** unter azeotropen Bedingungen glatt in die Imine **7a–g** übergeführt. Die optimalen Reaktionsbedingungen, Ausbeuten und spektroskopische Eigenschaften sind in Tab. 1 zusammengefaßt.

Die in über 90% Ausbeute anfallenden Imine werden ohne weitere Reinigung über Raney-Nickel hydriert. Während die sterisch weniger anspruchsvollen Imine **7a–c, f, g** bereits bei 5 bar und Raumtemperatur glatt zu den sekundären Aminen reagieren, gelingt die Hydrierung des sperrigen 2-*tert*-Butylanalogen **7e** (auch unter forcierten Bedingungen) nicht. **7d** wird nur sehr langsam zu **8d** hydriert und in wesentlichen Anteilen gleichzeitig zu **9d** hydrogenolysiert. Die sekundären Amine werden als Hydrochloride **8a–d, f, g** isoliert. In Tab. 2 sind ihre Ausbeuten, Schmelzpunkte, Drehwerte und spektroskopischen Eigenschaften zusammengefaßt.

Milde Hydrogenolyse (5 bar, 45°C) der sekundären Aminhydrochloride **8a–d, f, g** über Palladium-Katalysator liefert in guten Gesamtausbeuten (68–79%, bezogen auf Ausgangsketon) die primären Aminhydrochloride **9a–d, f, g**. In Tab. 3 sind ihre Aus-

Tab. 1. Darstellung, Ausbeuten und Eigenschaften der Cycloalkanimine 7

Imin 7	Lösungs- mittel (Kataly- sator) <sup>a)</sup>	Reakt.-Temp. Reakt.-Zeit	Ausb. <sup>b)</sup> [%]	Sdp. [°C/Torr]	IR <sup>c)</sup> C=N [cm <sup>-1</sup> ]	α-H	<sup>1</sup> H-NMR <sup>d)</sup>		Sonstige H
							α-CH <sub>3</sub>	Cyclo- aliphat. H	
7a <sup>e)</sup>	Benzol	Rückfluß 4 h	90	141–142/11	1660	4.74 (q, J = 7 Hz)	1.47 (d, J = 7 Hz)	1.00–2.65 (m)	7.34 (m; 5H <sub>arom.</sub> )
7b <sup>f)</sup>	Benzol	Rückfluß 4 h	90	147–148/12	1660	4.73 (q, J = 7 Hz)	1.46/1.43 (2d, J = 7 Hz)	0.80–3.33 (m)	7.33 (m; 5H <sub>arom.</sub> ), 1.16 (d, J = 7 Hz; 2-CH <sub>3</sub> -E), 0.93 (d, J = 7 Hz; 2-CH <sub>3</sub> -Z, 10%)
7c	Toluol ( <i>p</i> -TosOH)	Rückfluß 10 h	90	– <sup>g)</sup>	1660	4.70 (q, J = 7 Hz)	1.46 (d, J = 7 Hz)	0.58–2.63 (m)	7.28 (m; 5H <sub>arom.</sub> ), 0.90/0.86 (q und t; CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )
7d	Toluol ( <i>p</i> -TosOH)	Rückfluß 96 h	90	165–170/10	1650	4.70 (q, J = 7 Hz)	1.48/1.44 (2d, J = 7 Hz)	0.60–2.80 (m)	7.25 (m; 5H <sub>arom.</sub> ), 0.96/0.87 (2 d, J = 7 Hz; CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )

Tab. 1 (Fortsetzung)

Imin 7	Lösungs- mittel (Kataly- sator) <sup>a)</sup>	Reakt.-Temp. Reakt.-Zeit	Ausb. <sup>b)</sup> [%]	Sdp. [°C/Torr]	IR <sup>c)</sup> C=N [cm <sup>-1</sup> ]	α-H	<sup>1</sup> H-NMR <sup>d)</sup> α-CH <sub>3</sub>	Cyclo- aliphat. H	Sonstige H
7e	Xylol ( <i>p</i> -TosOH)	Rückfluß 72 h	55	168–174/10	1660	4.67 (q, J = 7 Hz)	1.42/1.39 (2d, J = 7 Hz)	0.80–2.90 (m)	7.28 (m; 5H <sub>arom.</sub> ), 1.07 (s; C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )
7f	Benzol ( <i>p</i> -TosOH)	Rückfluß 12 h	50 <sup>h)</sup>	– <sup>g)</sup>	1650	4.72 (q, J = 7 Hz)	1.46/1.41 (2d, J = 7 Hz)	1.10–2.70 (m)	7.25 (m; 5H <sub>arom.</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 7.13 (m; 5H <sub>arom.</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )
7g	Benzol ( <i>p</i> -TosOH)	Rückfluß 8 h	90	– <sup>g)</sup>	1655	4.70 (q, J = 7 Hz)	1.41/1.38 (2d, J = 7 Hz)	0.93–3.50 (m)	7.25 (m; 5H <sub>arom.</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 7.16 (m; 5H <sub>arom.</sub> , CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )

a) *p*-TosOH; *p*-Toluolsulfonsäure. – b) <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopisch bestimmt. – c) Freie Base, vermessen als NaCl-Film. – d) Freie Base, vermessen in CDCl<sub>3</sub>, δ-Werte in ppm. – e) Lit.: 119–120°C/3 Torr; M. Kitamoto, K. Hiroi, S. Terashima und S.-J. Yamada, Chem. Pharm. Bull. 22, 459 (1974). – f) In der Literatur beschrieben, jedoch ohne physikalische und spektroskopische Daten (R. R. Fraser, F. Akiyama und J. Banville, Tetrahedron Lett. 1979, 3929). – g) Wegen zu geringer Mengen Ausgangsketon nicht destilliert. – h) 100% Umsatz, jedoch im 1:1-Gleichgewicht mit Enamin (<sup>1</sup>H-NMR: δ = 4.25 (q, J = 7 Hz; α-CH), 1.22 (d, J = 7 Hz; α-CH<sub>3</sub>), 3.20 (m; NH, austauschbar in D<sub>2</sub>O).

Tab. 2. Ausbeuten und Eigenschaften der 2-substituierten *cis*-*N*-(1-Phenylethyl)cyclohexanamin-hydrochloride **8**

Amin <b>8</b>	Ausb. <sup>a)</sup> [%]	Schmp. [°C]	$[\alpha]_D^{21}$ ( <i>c</i> = 1,2–1,6, EtOH)	Summenformel (Molmasse) Elementaranalyse C H N	IR <sup>b)</sup> $\nu_{NH}$ [cm <sup>-1</sup> ]	1-H	$\alpha$ -H	<sup>1</sup> H-NMR <sup>c)</sup> $\alpha$ -CH <sub>3</sub>	Cyclo- aliph. H	Sonstige H
(-)- <b>8a</b>	89	298–299	-56,5°	C <sub>14</sub> H <sub>22</sub> ClN (239,8) Ber. 70,13 9,25 5,84 Gef. 70,33 9,47 6,01	3400	im cyclo- aliph. Bereich	3,93 (q, <i>J</i> = 7 Hz)	1,32 (d, <i>J</i> = 7 Hz)	0,60–2,62 (m)	7,26 (m); 5H <sub>arom.</sub> , NH unter cycloaliph. Protonen
(+)- <b>8b</b>		279–280	+52,8°	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> ClN (253,8) Ber. 70,98 9,53 5,52 Gef. 70,76 9,60 5,48	3400	2,30–2,67 (m)	3,86 (q, <i>J</i> = 7 Hz)	1,30 (q, <i>J</i> = 7 Hz)	0,76–2,20 (m)	7,30 (m); 5H <sub>arom.</sub> , 1,36 (s; NH), 0,95 (d, <i>J</i> = 7 Hz; 2-CH <sub>3</sub> )
(-)- <b>8b</b>	88	280–281	-52,9°	Gef. 71,00 9,54 5,49	3400					
(+)- <b>8c</b>		247–248	+55,6°	C <sub>16</sub> H <sub>26</sub> ClN (267,9) Ber. 71,75 9,78 5,23 Gef. 71,78 10,08 5,18	3330	2,45–2,76 (m)	3,80 (q, <i>J</i> = 7 Hz)	1,30 (d, über- lagert)	0,40–2,45 (m)	7,27 (m); 5H <sub>arom.</sub> , NH unter cycloaliph. H, 0,77–1,06 (CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , nicht aufgelöst)
(-)- <b>8c</b>		245–247	-53,3°	Gef. 71,48 9,64 5,29	3330					
(+)- <b>8d</b>		170–171	+15,9°	C <sub>17</sub> H <sub>28</sub> ClN (281,9) Ber. 72,45 10,02 4,97 Gef. 72,10 10,14 5,05	3410	2,95–3,15 (m)	3,78 (q, <i>J</i> = 7 Hz)	1,29 (d, <i>J</i> = 7 Hz)	0,60–2,90 (m)	7,28 (m); 5H <sub>arom.</sub> , 1,30 (s; NH), 0,90/0,97 (2d, CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )
(-)- <b>8d</b>	21	164–165	-16,3°	Gef. 72,14 10,16 4,85	3410					

Tab. 2 (Fortsetzung)

Amin <b>8</b>	Ausb. <sup>a)</sup> [%]	Schmp. [°C]	$[\alpha]_D^{21}$ ( <i>c</i> = 1.2 – 1.6, EtOH)	Summenformel (Molmasse) Elementaranalyse	IR <sup>b)</sup> $\nu_{NH}$ [cm <sup>-1</sup> ]	1-H	$\alpha$ -H	<sup>1</sup> H-NMR <sup>c)</sup> $\alpha$ -CH <sub>3</sub>	Cyclo- aliph. H	Sonstige H
				C H N						
(+)- <b>8f</b>	219 – 223	+ 25.1°		C <sub>20</sub> H <sub>26</sub> ClN (315.9) Ber. 76.05 8.30 4.43 Gef. 75.93 8.38 4.35	3320	2.80 – 3.03 (m)	3.10 (q, <i>J</i> = 7 Hz)	1.00 (d, <i>J</i> = 7 Hz)	0.80 – 2.40 (m)	7.28 (m); 5H <sub>arom.</sub> ; $\alpha$ -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ; 1.50 (s; NH), 7.18 (m); 2-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ; 2.80 (td; 2-H, z. T. über- lagert von 1-H)
(-)- <b>8f</b>	219 – 225	- 24.7°		Gef. 75.43 8.46 4.41	3320					
(+)- <b>8g</b>	256 – 259	+ 85.7°		C <sub>21</sub> H <sub>28</sub> ClN (329.9) Ber. 76.45 8.55 4.25 Gef. 76.60 8.61 4.26	3420	2.58 – 2.85 (m, über- lagert von 2-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	3.87 (q, <i>J</i> = 7 Hz)	1.38 (d, <i>J</i> = 7 Hz)	0.90 – 3.10 (m)	7.30 (m); 5H <sub>arom.</sub> ; $\alpha$ -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ; NH unter cycloaliph. H, 7.22 (m); 5H <sub>arom.</sub> ; 2-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ; $\approx$ 2.65 (d, <i>J</i> = 8 Hz); 2-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ; überlagert von 1-H)
(-)- <b>8g</b>	257 – 259	- 83.7°		Gef. 76.27 8.30 4.10	3420					

<sup>a)</sup> Bezogen auf Ausgangsketon. — <sup>b)</sup> Freie Base, vermessen als NaCl-Film. — <sup>c)</sup> Freie Base, vermessen in CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$ -Werte in ppm.

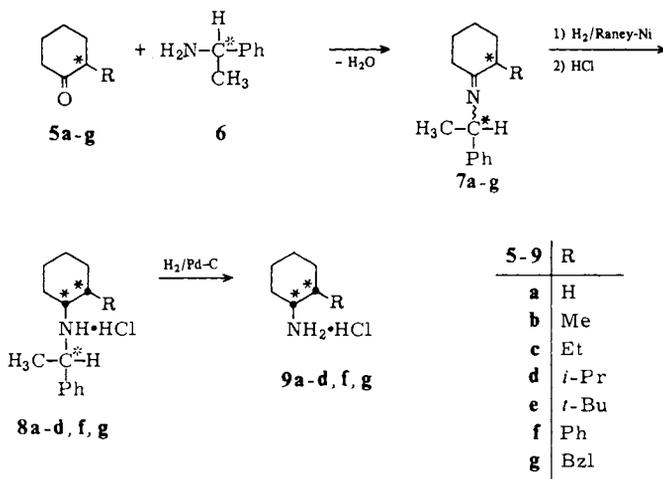
Tab. 3. Eigenschaften der synthetisierten 2-substituierten cis-Cyclohexanamin-hydrochloride **9**

Amin <b>9</b>	Ausb. <sup>a)</sup> [%]	Schmp. [°C]	$[\alpha]_D^{21}$ ( $c \approx 1,5$ , EtOH)	ee <sup>b)</sup> [%]	Summenformel (Molmasse) Elementaranalyse	IR <sup>c)</sup> $\nu_{NH}$ [cm <sup>-1</sup> ]	1-H	<sup>1</sup> H-NMR <sup>d)</sup> NH <sub>2</sub>	Cyclo- aliphat. H	Sonstige H
					C H N					
<b>9a</b>	70	205 <sup>e)</sup>	0	—		3330	2.33–3.05 (m, W <sub>1/2</sub> = 22 Hz)	1.50 (s)	0.46–2.30 (m)	—
(+)- <b>9b</b>		234–235	+8.0°	96	C <sub>7</sub> H <sub>16</sub> ClN (149.7) Ber. 56.18 10.70 9.36 Gef. 55.98 10.79 9.36	3415	2.76–3.02 (m, W <sub>1/2</sub> = 8 Hz)	1.20 (s)	0.43–2.40 (m)	0.89 (d, J = 6 Hz; 2-CH <sub>3</sub> )
(-)- <b>9b</b>		234–235	-8.1°	97						
(+)- <b>9c</b>	78	193–194	+0.6°	94	C <sub>8</sub> H <sub>18</sub> ClN (163.7) Ber. 58.70 11.08 8.56 Gef. 58.43 11.43 8.44	3410	2.85–3.15 (m, W <sub>1/2</sub> = 7 Hz)	1.28 (s)	0.40–2.53 (m)	0.90 (t, J = 6 Hz; CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> unter cycloaliphat. H
(-)- <b>9c</b>		193–195	-0.5°	92						
(+)- <b>9d</b>	79	203–205	+16.6°	93	C <sub>9</sub> H <sub>20</sub> ClN (177.7) Ber. 60.84 11.35 7.88 Gef. 60.53 11.27 7.54	3410	3.07–3.36 (m, W <sub>1/2</sub> = 7 Hz)	1.32 (s)	0.70–2.06 (m)	0.93 (d, J = 6 Hz; CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )
(-)- <b>9d</b>		203–205	-18.5°	94						
(+)- <b>9f</b>	76	247–248	+112.7°	96	C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> ClN (211.7) Ber. 68.07 8.57 6.62 Gef. 68.20 8.78 6.54	3370	3.10–3.36 (m, W <sub>1/2</sub> = 7 Hz)	1.05 (s)	0.60–2.40 (m)	2.78 (td, J <sub>1</sub> = 11.5 Hz, J <sub>2</sub> = 4 Hz, J <sub>3</sub> = 3 Hz; 2-H), 7.18 (m; 5H <sub>arom.</sub> )
(-)- <b>9f</b>		248–250	-106.6°	94						
(+)- <b>9g</b>	68	272–274	+14.3°	99	C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> ClN (225.8) Ber. 69.20 8.93 6.20 Gef. 69.50 8.86 6.13	3400	2.75–3.06 (m, W <sub>1/2</sub> = 8 Hz)	1.16 (s)	0.50–2.05 (m)	2.54 (dd, J <sub>1</sub> = 7 Hz, J <sub>2</sub> = 3 Hz; CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ), 7.16 (m; 5H <sub>arom.</sub> )
(-)- <b>9g</b>		272–274	-14.0°	98						

<sup>a)</sup> Bezogen auf Ausgangsketon. — <sup>b)</sup> Bestimmt mittels HPLC; siehe Kap. 5. — <sup>c)</sup> Freie Base, vermessen als NaCl-Film. — <sup>d)</sup> Freie Base, vermessen in CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ -Werte in ppm. — <sup>e)</sup> Lit.: C. E. Braun, J. Am. Chem. Soc. **55**, 1280 (1933).

beuten, Schmelzpunkte, Drehwerte und spektroskopischen Eigenschaften zusammengefaßt.

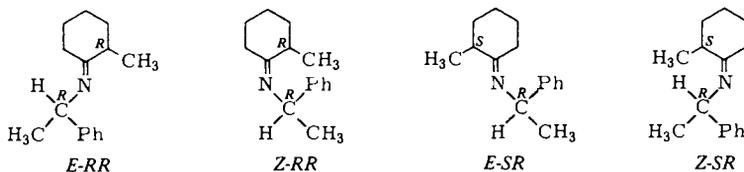
Schema 1. Synthese der optisch aktiven Cyclohexanamine



## 2. Zur Struktur der Imine 7

Geht man bei der Synthese der Imine **7b**–**g** von racemischen Ketonen mit einem Chiralitätszentrum an C-2 aus und setzt mit optisch aktivem 1-Phenylethylamin um, so sind unter Berücksichtigung möglicher *E/Z*-Isomeren jeweils vier Diastereomere möglich, z. B. bei Einsatz von (*R*)-(+)-1-Phenylethylamin (Schema 2).

Schema 2. Die vier diastereomeren Imine **7b** bei Einsatz von (*R*)-(+)-1-Phenylethylamin



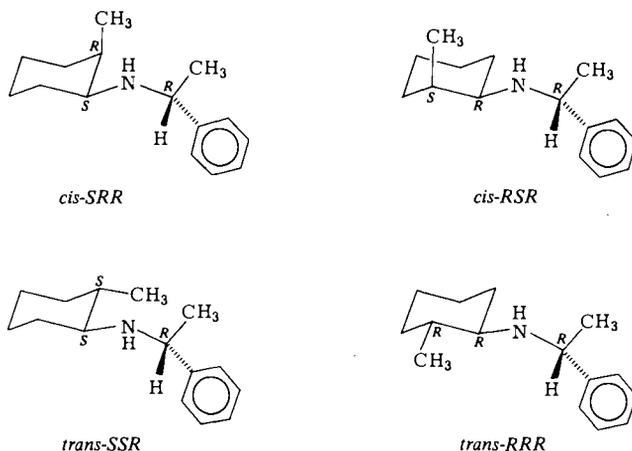
Diese vier Diastereomeren sind NMR-spektroskopisch unterscheidbar. Die bei der Umsetzung mit (*S*)-(–)-1-Phenylethylamin entstehenden 4 Diastereomeren (*E*-*SS*, *Z*-*SS*, *E*-*RS*, *Z*-*RS*) stehen zum ersten Vierersatz in enantiomerem Verhältnis und lieferten infolgedessen identische Spektren. Die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-spektroskopische<sup>6)</sup> Analyse zeigt (s. Tab. 1), daß zu  $\geq 90\%$  die sterisch begünstigten *E*-Isomeren entstehen, die aufgrund des racemischen Ringchiralitätszentrums im Verhältnis 1:1 vorliegen. So zeigt das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **7b** für die  $\alpha$ -CH<sub>3</sub>-Protonen des Phenylethylrestes zwei Dubletts gleicher Intensität bei  $\delta = 1.46$  und  $1.43$ , die den beiden diastereomeren *E*-Formen entsprechen (z. B. *E*-*RR* und *E*-*SR*; s. o.). Für die 2-CH<sub>3</sub>-Protonen werden bei  $\delta = 1.16$  und  $0.93$  zwei Dubletts im Verhältnis 9:1 gefunden, von denen ersteres der *E*-Form, letzteres der sterisch ungünstigen *Z*-Form zuzuordnen ist.

Bei der Umsetzung von 2-Phenylcyclohexanon (**5f**) mit 1-Phenylethylamin läßt sich  $^{13}\text{C}$ -NMR-spektroskopisch<sup>6)</sup> das Vorliegen eines Imin-Enamin-Gleichgewichts im Verhältnis  $\approx 1:1$  nachweisen. Die Enaminbildung ist hier durch die zusätzliche Mesomerie mit dem Aromaten begünstigt. Bei allen anderen hier untersuchten Verbindungen ist eine Mesomeriestabilisierung nicht möglich; eine Enaminbildung wurde in keinem weiteren Fall beobachtet.

### 3. Zur Struktur der sekundären Amine **8**

Unter der Annahme, daß während der Hydrierung der optisch aktiven Imine **7** keine Racemisierung am  $\alpha$ -C-Atom eintritt, sind aufgrund der im sekundären Amin vorliegenden 3 Chiralitätszentren vier spektroskopisch unterscheidbare Diastereomere zu erwarten. In Schema 3 sind die vier diastereomeren sekundären Amine **8b** abgebildet, die z. B. bei der Umsetzung von racemischem 2-Methylcyclohexanon mit (*R*)-(+)-1-Phenylethylamin nach Schema 1 entstehen können.

Schema 3. Die vier diastereomeren sekundären Amine **8b** bei Einsatz von (*R*)-(+)-1-Phenylethylamin



Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der freien Basen der Hydrierungsprodukte **8** wird für die Protonen der  $\alpha$ - $\text{CH}_3$ -Gruppe des Phenylethyl-Restes – im Gegensatz zu den Iminen (s.o.) – jeweils nur ein Dublett zwischen 1.0 und 1.4 ppm gefunden (siehe Tab. 2). Daß es sich bei den sekundären Aminen tatsächlich um nur jeweils *ein* Diastereomeres handelt, bestätigt das  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum der Methylverbindung **8b**<sup>6)</sup>.

Im aliphatischen Bereich wird nur ein Satz von 9 Signalen für 6 Ringkohlenstoffatome und die 3 aliphatischen Kohlenstoffatome gefunden. Einsatz von (*R*)-(+)- oder (*S*)-(–)-1-Phenylethylamin liefert dabei Amine mit identischen spektroskopischen Eigenschaften: sie stehen zueinander in enantiomerem Verhältnis und unterscheiden sich nur im Vorzeichen der optischen Drehung.

Die durch Raney-Nickel-Reduktion erhaltenen sekundären Amine **8** besitzen *cis*-Konfiguration am Cyclohexanring. Dies wird bewiesen durch die Halbbandenbreiten

des Protons 1-H sowohl der sekundären als auch der primären Amine im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sowie mit Hilfe der  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren<sup>6)</sup>.

Die Halbbandenbreiten  $W_{1/2}$  des durch Substitution mit elektronegativen Liganden (OH,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NO}_2$ , Halogen u. a.) nach tieferem Feld verschobenen 1-H-Signals in 1,2-disubstituierten Cyclohexanen ermöglichen im allgemeinen eine Entscheidung über die Ringkonfiguration. So findet man für die *cis*-Isomeren geringere Halbbandenbreiten (7–10 Hz) als für die *trans*-Verbindungen (19–33 Hz)<sup>7)</sup>.

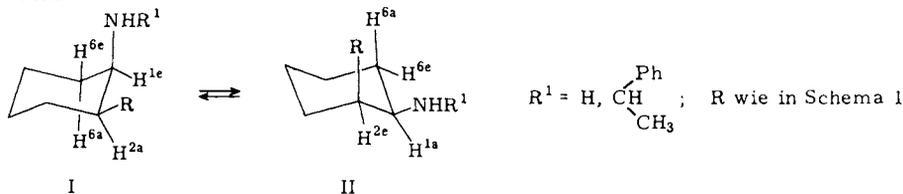
Tab. 4. Halbbandenbreiten  $W_{1/2}$  [Hz] des 1-H-Signals der Amine **8** und **9**

Amin	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>9</b>	
	gemessen	gemessen	<i>cis</i>	Lit. <i>trans</i>
<b>a</b>	– a)	22	22 <sup>b)</sup>	27.5 <sup>c)</sup>
<b>b</b>	13	8	8 <sup>b)</sup>	20 <sup>b)</sup>
<b>c</b>	10	7	7.5 <sup>b)</sup>	–
<b>d</b>	6	7	–	–
<b>f</b>	6	7	8.0 <sup>d)</sup>	23.5 <sup>d)</sup>
<b>g</b>	– a)	8	–	–

a) Dem Spektrum wegen Signalüberlagerung nicht zu entnehmen. – b) *H. Booth, N. C. Franklin und G. C. Gidley, Tetrahedron* **21**, 1077 (1965). – c) *H. Feltkamp, N. C. Franklin, K. D. Thomas und W. Brügel, Liebigs Ann. Chem.* **683**, 64 (1965); diese Werte liegen ca. 20–30% höher als die tatsächlichen Halbbandenbreiten, da *Feltkamp* in Abhängigkeit vom vorliegenden Spinsystem in 1/4 bis 1/6 der Peakhöhe mißt. – d) Siehe Lit.<sup>13)</sup>.

Vergleicht man die Halbbandenbreiten der von uns synthetisierten sekundären und primären Amine der Cyclohexanreihe **8** und **9** mit den z. T. aus der Literatur bekannten Werten für die *cis*-Isomeren **9** (Tab. 4), so findet man eine gute Übereinstimmung. Unterschiede in den Halbbandenbreiten der sekundären und primären Amine erklären sich aus unterschiedlichen Konformerengleichgewichten<sup>7–10)</sup> (Schema 4).

Schema 4



#### 4. Zur Struktur der primären Amine **9**

Die nach Hydrogenolyse mit Palladium-Kohle-Katalysator aus **8** erhaltenen primären Amine **9** besitzen unverändert *cis*-Konfiguration. Dies geht – wie oben abgeleitet – aus den geringen Halbbandenbreiten des 1-H-Signals von 7–8 Hz hervor. Ein weiterer Beweis ergibt sich aus der chemischen Verschiebung von 1-H.

Für das *cis*-2-Methylcyclohexanamin stimmt die beobachtete Lage des 1-H-Signals bei  $\delta = 2.89$  sowohl mit dem Literaturwert<sup>11)</sup> als auch mit dem berechneten Wert für die im Konformerengleichgewicht vorliegende *cis*-Verbindung überein. Aufgrund der

Inkrementberechnung<sup>12)</sup> erhält man für  $\delta_{H^1}$  im *cis*- und *trans*-2-Methylcyclohexanamin folgende Werte:

Grund- ax/eq-Inkrement

$$H^{1a}(\textit{cis}) = (2.52 + 0.25) \text{ ppm} = 2.77 \text{ ppm}$$

$$H^{1e}(\textit{cis}) = (3.15 - 0.31) \text{ ppm} = 2.84 \text{ ppm}$$

$$H^{1a}(\textit{trans}) = (2.52 - 0.31) \text{ ppm} = 2.21 \text{ ppm}$$

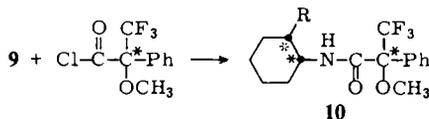
Da die übrigen 2-substituierten Cyclohexanamine **9** ebenfalls  $\delta_{H^1}$ -Werte zwischen 2.80 und 3.20 besitzen (siehe Tab. 3), ist ihnen in Übereinstimmung mit den geringen Halbbandenbreiten die *cis*-Konfiguration zuzuordnen. Aufgrund des entschirmenden Effektes des Phenylsubstituenten liegt der  $\delta_{H^1}$ -Wert in **9f** bei tiefstem Feld ( $\delta = 3.23$ ) und stimmt mit dem von *Verbit*<sup>13)</sup> für das *cis*-konfigurierte Isomere angegebenen Wert von  $\delta = 3.21$  überein. Das entsprechende  $H^1$ -Signal für das *trans*-Amin wird hochfeldverschoben bei  $\delta = 2.73$  beobachtet<sup>13)</sup>.

Die *cis*-Konfiguration der primären Amine läßt sich auch durch <sup>13</sup>C-NMR-Analyse beweisen<sup>6)</sup>. Wie bei den sekundären Aminen (s. o.) wird hier wiederum nur ein Linienatz für *ein* Diastereomeres beobachtet. Die relative Konfiguration konnte darüber hinaus durch Röntgenstrukturanalyse (siehe unter 6.1) bestätigt werden.

Die ausgehend von (*R*)-(+)- oder (*S*)-(–)-1-Phenylethylamin hergestellten primären Amine **9** sind wie die sekundären Amine **8** optisch aktiv und unterscheiden sich paarweise nur durch das Vorzeichen der optischen Drehung, die CD-Spektren (siehe unter 6.2.) sowie Röntgenbeugungsspektren (siehe unter 6.1.), die beide zur Ermittlung der absoluten Konfiguration benutzt wurden.

## 5. Bestimmung der Enantiomerenreinheit der primären Cyclohexanamine **9** durch Hochleistungsflüssigkeitschromatographie

Die primären Amine **9** wurden als freie Basen mit (+)-1-Methoxy-1-(trifluormethyl)phenylessigsäurechlorid (*Moshers* Reagenz<sup>14)</sup>) in die diastereomeren Amide **10** übergeführt und auf HPLC-Säulen getrennt.



(R wie in Schema 1)

Der Vorteil der Methode, die von *Mosher* et al.<sup>14)</sup> für die <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopische Bestimmung der Enantiomerenreinheit und Konfiguration von Alkoholen und Aminen entwickelt wurde, ist darin zu sehen, daß eine Epimerisierung im Acylteil der *Mosher*-Amide im Gegensatz zu den häufig benutzten Mandelsäureamiden nicht auftreten kann. Wegen der Komplexität der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren unserer Verbindungen war zwar spektroskopisch eine quantitative Reinheitsbestimmung nicht möglich. Sie gelang jedoch auf chromatographischem Wege mit Trennbedingungen, die von *Helmchen*

et al.<sup>15)</sup> zur Bestimmung der Reinheit enantiomerer Amine nach Derivatisierung mit (S)-(+)-*O*-Methylmandelsäurechlorid angewendet wurden.

In Tab. 5 sind die HPLC-Daten der Amidtrennungen und die ermittelten Enantiomerenreinheiten der untersuchten Amine zusammengefaßt. Zum Vergleich wurden auch die Retentionszeiten eines durch Reduktion von 2-Methylcyclohexanon-oxim mit Natriumamalgam und Acylierung gewonnenen racemischen *cis/trans*-*N*-Acyl-2-methylcyclohexanamin-Gemisches gemessen. Die vier zu erwartenden diastereomeren Amide werden unter den angegebenen Bedingungen nicht vollständig getrennt; eines der bei höheren Retentionszeiten eluierten *trans*-Diastereomeren überlappt mit dem langsameren *cis*-Isomeren.

Tab. 5. HPLC-Daten und Enantiomerenreinheit der optisch aktiven *N*-Acylamine **10** und *N*-Acyl-1-phenylethylamine (**6-Ac**)

Verb.	Konfiguration des Ausgangsamins	$t'_{R1}$ <sup>a)</sup> [min]	$t'_{R2}$ <sup>a)</sup> [min]	$\alpha$ <sup>b)</sup>	ee [%]	F <sup>c)</sup>	$\Delta G$ <sup>d)</sup> [kJ]
<b>6-Ac</b>	( <i>R</i> )-(+)	16.3	19.4	1.21	96	$F_2 > F_1$	0.469
	( <i>S</i> )-(-)	16.2	19.9		96	$F_2 < F_1$	
<b>10b</b>	( <i>R</i> )-(+)	10.4	11.7	1.15	96	$F_2 > F_1$	0.344
	( <i>S</i> )-(-)	9.9	11.5		97	$F_2 < F_1$	
<b>10c</b>	( <i>R</i> )-(+)	8.0	9.6	1.22	92	$F_2 > F_1$	0.490
	( <i>S</i> )-(-)	8.0	9.9		94	$F_2 < F_1$	
<b>10f</b>	( <i>R</i> )-(+)	20.9	16.2	1.30	94	$F_2 < F_1$	0.646
	( <i>S</i> )-(-)	21.1	16.2		92	$F_2 > F_1$	
<b>10g</b>	( <i>R</i> )-(+)	12.3	15.7	1.25	99	$F_2 > F_1$	0.588
	( <i>S</i> )-(-)	13.4	16.7		98	$F_2 < F_1$	
<b>(±)-10b</b>	(±)- <i>cis</i>	10.3	11.9	1.16	0		0.365
	(±)- <i>trans</i>	8.5	9.8	1.16	0		0.365

a)  $t'_R$ : Nettoretentionszeit. – b) Mittelwert aus den  $\alpha$ -Werten beider diastereomerer Amide. – c)  $F_1, F_2$ : Fläche der zu den Retentionszeiten  $t'_{R1}$  bzw.  $t'_{R2}$  gehörigen Signale. – d) Berechnet nach  $\Delta G = -R \cdot T \cdot \ln \alpha$ .

Die nach der Dreiecksmethode aus den Peakflächen bestimmten Enantiomerenreinheiten sind unkorrigiert bezüglich der Enantiomerenreinheit der eingesetzten optisch aktiven Hilfsamine **6**, die nach der gleichen Methode 96% beträgt. Das Maß der optischen Induktion der untersuchten hydrierenden Aminierung liegt daher über den ermittelten Reinheiten der Amine **9**.

## 6. Zur absoluten Konfiguration der *cis*-2-substituierten Amine

Die absolute Konfiguration der optisch aktiven *cis*-2-substituierten Cyclohexanamine ist mit Ausnahme der des *cis*-2-Phenylcyclohexanamins<sup>13)</sup> nicht bekannt. Wir haben sowohl durch Röntgenstrukturanalyse als auch durch Anwendung chiroptischer Methoden eine zweifelsfreie Konfigurationszuordnung der erstmals dargestellten Verbindungen treffen können und dabei die von *Verbit*<sup>13)</sup> getroffene Zuordnung im Fall des *cis*-2-Phenylcyclohexanamins bestätigt.

### 6.1. Röntgenstrukturanalyse von (-)-*cis*-2-Ethylcyclohexanamin-hydrochlorid **9c**

Von dem aus **5c** und (*R*)-(+)-1-Phenylethylamin dargestellten (-)-*cis*-2-Ethylcyclohexanamin-hydrochlorid **9c** wurde eine Röntgenstrukturanalyse angefertigt, über die im einzelnen an anderer Stelle berichtet wird. Abb. 1 zeigt die schematische ORTEP-Darstellung eines einzelnen Moleküls.

Eindeutig läßt sich daraus die *cis*-Konfiguration der Substituenten entnehmen, wobei die Ammoniumgruppe axiale, die Ethylgruppe äquatoriale Position einnimmt. Die Anordnung im kristallinen Aminhydrochlorid unterscheidet sich damit von der Anordnung in der freien Base in Lösung, deren Aminogruppe sich im thermodynamischen Gleichgewicht nach NMR-spektroskopischen Befunden (s.o.) bevorzugt in äquatorialer Position befindet. Aus Abb. 1 läßt sich durch Anwendung der Cahn-Ingold-Prelog-Regeln die *R*-Konfiguration für C-1 und die *S*-Konfiguration für C-2 ableiten.

Das neu entstandene Chiralitätszentrum C-1 besitzt somit die gleiche absolute Konfiguration wie das eingesetzte Hilfsamin. Anhand dieses Ergebnisses läßt sich – unter der vorläufigen Annahme (vgl. Kap. 6.2.), daß der Reaktionsmechanismus der reduktiven Aminierung für alle dargestellten Amine gleich ist – die Konfiguration der übrigen *cis*-2-substituierten Amine ableiten. So wird allen aus (*R*)-(+)-1-Phenylethylamin dargestellten Cyclohexanaminen an C-1 die *R*-Konfiguration, bei Einsatz von (*S*)-(-)-1-Phenylethylamin die *S*-Konfiguration zugeordnet.

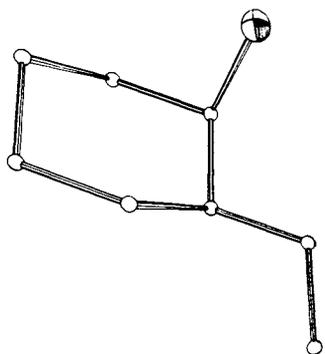


Abb. 1. ORTEP-Darstellung eines einzelnen Moleküls von (-)-*cis*-2-Ethylcyclohexanamin-hydrochlorid (**9c**)

Tab. 6. Stereochemische Bezeichnung der sekundären Amine **8**

Verb.-Nr.	- <i>N</i> -(1-phenylethyl)cyclohexanamin-hydrochlorid	Konfiguration des Hilfsamins <b>6</b>
(+)- <b>8b</b>	( $\alpha$ - <i>R</i> ,1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> )-(+)- <i>cis</i> -2-Methyl-	( <i>R</i> )-(+)
(-)- <b>8b</b>	( $\alpha$ - <i>S</i> ,1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-(-)- <i>cis</i> -2-Methyl-	( <i>S</i> )-(-)
(+)- <b>8c</b>	( $\alpha$ - <i>R</i> ,1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> )-(+)- <i>cis</i> -2-Ethyl-	( <i>R</i> )-(+)
(-)- <b>8c</b>	( $\alpha$ - <i>S</i> ,1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-(-)- <i>cis</i> -2-Ethyl-	( <i>S</i> )-(-)
(+)- <b>8d</b>	( $\alpha$ - <i>R</i> ,1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-(+)- <i>cis</i> -2-Isopropyl-	( <i>R</i> )-(+)
(-)- <b>8d</b>	( $\alpha$ - <i>S</i> ,1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-(-)- <i>cis</i> -2-Isopropyl-	( <i>S</i> )-(-)
(-)- <b>8f</b>	( $\alpha$ - <i>R</i> ,1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-(-)- <i>cis</i> -2-Phenyl-	( <i>R</i> )-(+)
(+)- <b>8f</b>	( $\alpha$ - <i>S</i> ,1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-(+)- <i>cis</i> -2-Phenyl-	( <i>S</i> )-(-)
(+)- <b>8g</b>	( $\alpha$ - <i>R</i> ,1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-(+)- <i>cis</i> -2-Benzyl-	( <i>R</i> )-(+)
(-)- <b>8g</b>	( $\alpha$ - <i>S</i> ,1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-(-)- <i>cis</i> -2-Benzyl-	( <i>S</i> )-(-)

Tab. 7. Stereochemische Bezeichnung der dargestellten 2-substituierten Cyclohexanamin-hydrochloride **9**

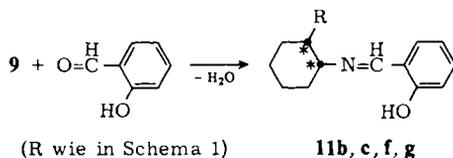
Verb.-Nr.	-cyclohexanamin-hydrochlorid	Konfiguration des Hilfsamins <b>6</b>
(+)- <b>9b</b>	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> )-(+)- <i>cis</i> -2-Methyl-	( <i>R</i> )-(+)
(-)- <b>9b</b>	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-(-)- <i>cis</i> -2-Methyl-	( <i>S</i> )-(-)
(-)- <b>9c</b>	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> )-(-)- <i>cis</i> -2-Ethyl-	( <i>R</i> )-(+)
(+)- <b>9c</b>	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-(+)- <i>cis</i> -2-Ethyl-	( <i>S</i> )-(-)
(-)- <b>9d</b>	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-(-)- <i>cis</i> -2-Isopropyl-	( <i>R</i> )-(+)
(+)- <b>9d</b>	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-(+)- <i>cis</i> -2-Isopropyl-	( <i>S</i> )-(-)
(-)- <b>9f</b>	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-(-)- <i>cis</i> -2-Phenyl-	( <i>R</i> )-(+)
(+)- <b>9f</b>	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-(+)- <i>cis</i> -2-Phenyl-	( <i>S</i> )-(-)
(+)- <b>9g</b>	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-(+)- <i>cis</i> -2-Benzyl-	( <i>R</i> )-(+)
(-)- <b>9g</b>	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-(-)- <i>cis</i> -2-Benzyl-	( <i>S</i> )-(-)

Die vollständige stereochemische Bezeichnung aller 10 synthetisierten 2-substituierten primären Cyclohexanamin-hydrochloride **9** nach Cahn-Ingold-Prelog, unter Einbeziehung des Drehsinns, ist in Tab. 7 aufgeführt.

Die vollständige stereochemische Nomenklatur der sekundären Amine **8**, die, zusätzlich zu den zwei Chiralitätszentren im Ring, das externe Chiralitätszentrum des Phenylethyl-Restes besitzen, ist in Tab. 6 zusammengefaßt.

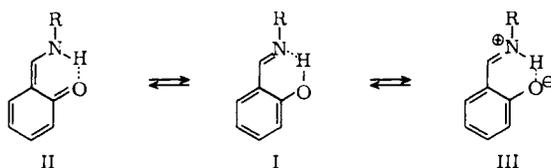
## 6.2. Circulardichroismus der *N*-Salicylidenderivate **11** der optisch aktiven Amine **9** und von (-)-*cis*-2-Phenylcyclohexanamin **9f**

In 6.1. haben wir aus der Röntgenstruktur des Ethylderivates **9c** die absolute Konfiguration aller synthetisierten Amine **8** und **9** unter der Annahme abgeleitet, daß der Hydrier- und Hydrogenolysemechanismus für alle Verbindungen gleich sein sollte. Wir haben diese These durch Untersuchung des Circulardichroismus der primären Amine bewiesen. Dazu wurde jeweils ein Antipode der optisch aktiven Amine **9** durch Kondensation mit Salicylaldehyd in die CD-aktiven Salicylidenderivate **11** übergeführt.



In Tab. 8 sind – neben den  $\lambda_{\max}$ -Werten und den molekularen Elliptizitäten  $[\Theta]$  – die absolute Konfiguration des zur Synthese eingesetzten 1-Phenylethylamins sowie die Drehwerte der Amin-hydrochloride **9** und der Salicylidenderivate **11** aufgeführt.

Schema 5



Der Salicylidenamin-Chromophor hat die Konformation I mit starker intramolekularer Wasserstoffbrückenbindung<sup>16,17)</sup> (Schema 5).

Tab. 8. Chiroptische Eigenschaften der Salicylidenderivate **11** und von (*S*)-(-)-1-Phenyl-*N*-(salicyliden)ethylamin (**6-Salic**)

Verbindung (Lösungsmittel)	Konfiguration des Ausgangs- amins <b>6</b>	$[\alpha]_D^{21}$ Amin · HCl <b>9</b> <sup>a)</sup>	$[\alpha]_D^{21}$ Salicyliden <b>11</b> <sup>b)</sup>	CD $\lambda_{\max}$ [nm] [ $\Theta$ ]	absolute Konfiguration	
					C-1	C-2
<b>6-Salic</b> <sup>c)</sup> (MeOH)	( <i>S</i> )-(-)	-	+ 185° ( <i>c</i> = 1.17, MeOH)	397 (+ 1700) 316 (+ 16000) 275 (- 2300) 252 (+ 33000) 222 (- 41000) 215 (- 5000)		S
<b>11b</b> (CH <sub>3</sub> CN)	( <i>R</i> )-(+)	+ 8.0°	- 92.9°	315 (- 2409) 307 (- 2475) 301 (- 2343) 261 (- 5511) 223 (+ 1343) 208 (- 5521)	R	S
<b>11c</b> (CH <sub>3</sub> CN)	( <i>R</i> )-(+)	- 0.5°	- 127.9°	310 (- 3170) 260 (- 7620) 252 (- 6040)	R	S
<b>11f</b> (CH <sub>3</sub> CN)	( <i>S</i> )-(-)	+ 112.7°	+ 612.7°	395 (+ 860) 314 (+ 34850) 254 (+ 75340) 228 (- 20460) 213 (+ 40890)	S	S
<b>11g</b> (CH <sub>3</sub> CN)	( <i>S</i> )-(-)	- 14.0°	+ 253.1°	395 (+ 320) 310 (+ 13990) 259 (+ 33560, Sch.) 254 (+ 36370) 216 (+ 23070)	S	S

<sup>a)</sup> Vermessen in Ethanol, vgl. Tab. 3. - <sup>b)</sup> Vermessen in Ethanol (*c* ≈ 1.0). - <sup>c)</sup> Entnommen aus *H. E. Smith, J. R. Neergaard, E. P. Burrows und F.-M. Chen, J. Am. Chem. Soc. 96, 2908 (1974).*

Aus den Untersuchungen von *Smith*<sup>16)</sup> an zahlreichen offenkettigen Alkylaminen läßt sich ableiten, daß im allgemeinen Amine mit *S*-Konfiguration positive, *R*-konfigurierte Amine negative Cotton-Effekte bei 400, 320 und 260 nm zeigen. Der Arbeit von *Snatzke*<sup>17)</sup> an zahlreichen Salicylidenderivaten von Aminosteroiden kann man jedoch entnehmen, daß diese Regel bei cyclischen Aminen nicht ohne weiteres anwendbar ist. Hier ist bei einigen Verbindungen ein Vorzeichenwechsel der Cotton-Effekte bei ≈ 320 und ≈ 250 nm zu beobachten. Offensichtlich ist bei cyclischen Aminen die genaue Kenntnis der Konformationsänderungen in jedem Einzelfall erforderlich.

Die von *Snatzke* festgestellten, von der *Smith*schen Regel abweichenden CD-Kurvenverläufe sind bei unseren Verbindungen nicht zu beobachten. In allen Fällen (siehe Tab. 8) werden für die signifikanten Banden bei ca. 315 und 255 nm gleichgerichtete Vorzeichen beobachtet. So liefern die aus (*R*)-(+)-1-Phenylethylamin dargestellten Amine nach Überführung in die *N*-Salicylidenderivate negative Cotton-Effekt-Kurven, während die entsprechenden aus (*S*)-(-)-1-Phenylethylamin synthetisierten Verbindungen

dungen positive Cotton-Effekt-Kurven zeigen. Eine genaue Diskussion der Gültigkeit der *Snatzke*-Regel<sup>17)</sup> auch für *cis*-konfigurierte Cyclohexanamine sowie der Cotton-Effekte in Abhängigkeit von der konformativen Geometrie dieser Salicylidenderivate wird an anderer Stelle im Zusammenhang mit Untersuchungen an entsprechenden Fünfringverbindungen veröffentlicht werden<sup>18)</sup>.

Wendet man die Regel von *Smith*<sup>16)</sup> an, so werden die in Tab. 8, Spalte 6, angegebenen Konfigurationen für das Kohlenstoffatom C-1 der Salicylidene **11** erhalten. Die daraus durch Anwendung der Cahn-Ingold-Prelog-Regeln abzuleitende Konfiguration an C-2 ist in Tab. 8, Spalte 7, angegeben.

Die übereinstimmenden CD-Kurvenverläufe für die Salicylidene **11** mit gleicher Hilfsamin-Konfiguration erhärten somit die obige Ausgangshypothese eines gleichartigen Reaktionsverlaufs für alle synthetisierten Amine. Wie der Vergleich mit der aus der Röntgenstrukturanalyse abgeleiteten absoluten Konfiguration (siehe Kapitel 6.1.) zeigt, besteht vollständige Übereinstimmung mit den Ergebnissen der CD-Untersuchung.

Ein zusätzlicher Beweis für die getroffene Zuordnung wurde erbracht durch Aufnahme des CD-Spektrums von (–)-*cis*-2-Phenylcyclohexanamin **9f**.

Dieses Molekül besitzt durch den Aromaten in Nachbarschaft zu einem Chiralitätszentrum einen dissymmetrischen Chromophor und zeigt daher im CD-Spektrum optisch aktive Banden.

*Verbit*<sup>13)</sup> hat die beiden Antipoden von **9f** durch eine aufwendige Synthese mit anschließender Racematspaltung in hinreichender<sup>19)</sup> Enantiomerenreinheit erhalten und dabei dem (–)-Antipoden zweifelsfrei die *1R,2R*-Konfiguration zuordnen können.

Wir haben den von uns aus (*R*)-(+)-1-Phenylethylamin erhaltenen Antipoden mit negativem Drehwert vermessen und fanden gute Übereinstimmung mit dem CD-Spektrum für (*1R,2R*)-(–)-*cis*-2-Phenylcyclohexanamin von *Verbit*<sup>13)</sup> (siehe Tab. 9). Aufgrund der höheren optischen Reinheit unseres Produktes<sup>19)</sup> werden höhere [Θ]-Werte beobachtet. Man erkennt, daß die von *Verbit* getroffene Konfigurationszuordnung mit der von uns aus Röntgenstrukturanalyse und CD der Salicylidene abgeleiteten übereinstimmt.

Tab. 9. CD-Daten des (*1R,2R*)-(–)-*cis*-2-Phenylcyclohexanamins<sup>a)</sup>

Literaturwerte <sup>13)</sup>			Eigene Messung		
$\lambda_{\max}$	[Θ]	Konfiguration	$\lambda_{\max}$	[Θ]	Konfiguration <sup>b)</sup>
218	– 6500		216.5	– 11 480	
268	+ 700	<i>1R,2R</i>	267.5	+ 990	<i>1R,2R</i>
261	+ 800		261	+ 1 190	
255	+ 530		255	+ 790	

a) Vermessen in Methanol. – b) Abgeleitet durch Vergleich mit den Ergebnissen der Röntgenstrukturanalyse und den CD-Daten der *N*-Salicylidenderivate **11**.

## 7. Reduktive Aminierung von 2-Methylcyclohexanon unter geänderten Versuchsbedingungen

Die reduktive Aminierung 2-substituierter Cyclohexanone führt mit Raney-Nickel-Katalysator zu hochgradiger Diastereomeren- und Enantiomerenreinheit der substituierten Cyclohexanamine.

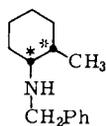
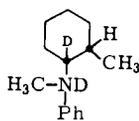
Da die Hydrierung der Imine **7** zu den sekundären Aminen **8** relativ langsam verläuft (20–84 h), wurden Versuche unternommen, unter Beibehaltung der hohen Stereoselektivität die Reduktion mit aktiveren Katalysatoren oder Reduktionsmitteln ( $\text{H}_2/\text{Pd-C}$ ,  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ ,  $\text{Na}/\text{EtOH}$ ,  $\text{Na}/\text{Hg}$ ) zu beschleunigen<sup>20</sup>. Obwohl die Hydrierzeiten wesentlich verkürzt werden konnten, zeigt keiner der von uns eingesetzten Katalysatoren und Reduktionsmittel auch nur annähernd die selektiven Eigenschaften des Raney-Nickels. In allen Fällen entstehen Gemische unterschiedlicher Zusammensetzung. Die quantitative Auswertung von protonenbreitbandenkoppelten  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren<sup>6</sup> zeigt, daß alle Reduktionsmittel eine mehr oder minder große *cis*-Selektivität besitzen. Die Enantioselektivität ist mit Ausnahme des durch Natriumborhydrid-Reduktion erhaltenen Produktgemisches (80% ee bei den *cis*-Isomeren, 70% ee bei den *trans*-Isomeren) unbefriedigend.

## 8. Zum Reaktionsmechanismus

Die reduktive Aminierung 2-substituierter Cyclohexanone zeigt, daß die von uns gewählten Reaktionsbedingungen zu einer doppelten Differenzierung (nach *Heathcock*<sup>21</sup>) "double-differentiation") während des Reaktionsverlaufs führen: die katalytische Hydrierung der Imine **7** verläuft sowohl *cis*-diastereoselektiv als auch enantioselektiv. Dabei determiniert das Ringchiralitätszentrum den diastereoselektiven Verlauf. Dies konnte wie folgt nachgewiesen werden:

1) In einer früheren Arbeit<sup>22</sup> haben wir die reduktive Aminierung der racemischen 2-, 3- und 4-Methylcyclohexanone mit racemischem 1-Phenylethylamin analog Schema 1 beschrieben. Es konnte gezeigt werden, daß nicht nur im Fall der 2-Methylverbindung das diastereomerenreine, wengleich optisch inaktive *cis*-2-Methylcyclohexanamin entstanden war, sondern auch im Fall der 3-Methyl- und 4-Methylverbindung praktisch diastereomerenreine Produkte (*trans*-3-Methyl- und *cis*-4-Methylcyclohexanamin) erhalten wurden.

2) Reaktion von racemischem 2-Methylcyclohexanon mit achiralem Benzylamin analog Schema 1 führt ebenfalls zu dem diastereomerenreinen *cis*-*N*-Benzyl-2-methylcyclohexanamin (**12**).

**12****13**

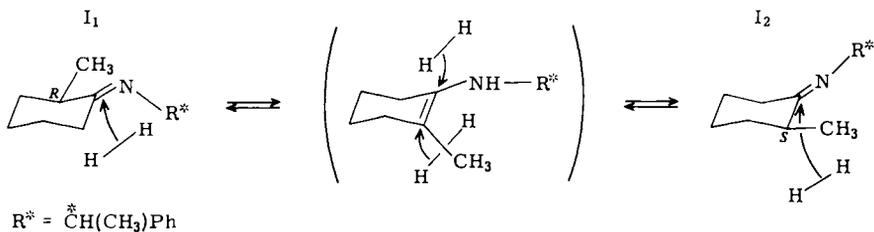
Daß die Enantioselektivität durch die Konfiguration der Substituenten am externen Chiralitätszentrum determiniert wird, ist unmittelbar aus den entgegengesetzten optischen Eigenschaften der Amine **8** bzw. **9** abzuleiten: bei gleicher relativer Konfiguration der aus (+)- bzw. (-)-1-Phenylethylamin hergestellten Amine unterscheiden sich diese nur durch das Vorzeichen der optischen Drehung und entgegengesetzte Cotton-Effekte.

Es bleibt die Frage zu klären, nach welchem Reaktionsmechanismus die Induktion des neu entstandenen Ringchiralitätszentrums C-1 verläuft. Da wir bei Einsatz von optisch aktivem 1-Phenylethylamin weit über 50% enantiomerenreine *cis*-Produkte erhalten haben, muß im Verlauf der Hydrierung der Imine **7** das ursprünglich racemische

Chiralitätszentrum C-2 in Nachbarschaft zum Prochiralitätszentrum epimerisieren. Aus Verbindungen, die kein epimerisierbares Chiralitätszentrum in Nachbarschaft zur Ketogruppe besitzen, entsteht kein optisch aktives Amin. So liefern sowohl racemisches 3-Methylcyclohexanon als auch racemischer Campher bei Umsetzung mit optisch aktivem 1-Phenylethylamin analog Schema 1 optisch inaktives diastereomerenreines *trans*-3-Methylcyclohexanamin bzw. ( $\pm$ )-*exo*-2-Aminobornan<sup>23)</sup>.

Die Epimerisierung verläuft über eine Imin-Enamin-Tautomerisierung. Die anschließende Hydrierung kann entweder aus der Enaminform oder aus der Iminform erfolgen (Schema 6).

Schema 6



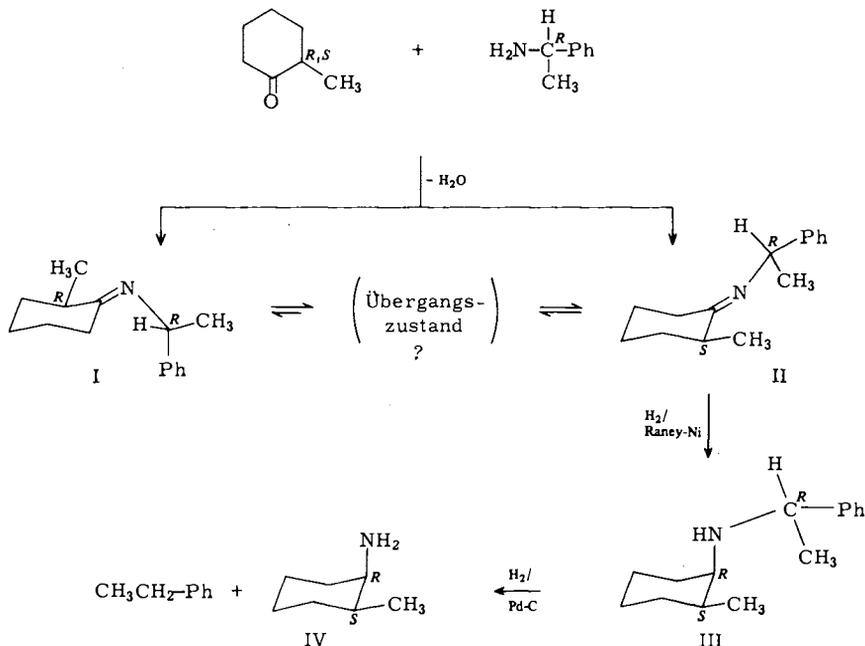
Im ersten Fall führt der Angriff des Wasserstoffs ober- oder unterhalb der Cyclohexanringebene immer zu einem *cis*-Produkt. Das Ausmaß der Enantioselektivität sollte bei definierter Konfiguration und Konformation des chiralen Hilfszentrums  $R^*$  durch den Angriff des Wasserstoffs von der am wenigsten gehinderten Seite bestimmt sein.

Im zweiten Fall könnte die Reduktion des am wenigsten gehinderten Diastereomeren  $I_1$  oder  $I_2$  in einer kinetisch gesteuerten Reaktion erfolgen. Synchron findet stetige Neueinstellung des gestörten thermodynamischen Gleichgewichts zwischen  $I_1$  und  $I_2$  auf  $K \approx 1$  ( $I_1 : I_2 \approx 1 : 1$ ) statt. Neben der kinetisch kontrollierten asymmetrischen Induktion würde dann gleichzeitig eine asymmetrische Transformation 1. Art (s. o.) ablaufen.

Eine Überprüfung beider Hypothesen erfolgte durch Reduktion des Imins **7b** in Ethanol unter den Bedingungen von Schema 1 mit Deuterium anstelle von Wasserstoff. Beim Auftreten einer Enamin-Zwischenstufe muß Deuterierung an C-2 und/oder C-6 stattfinden, da die C=C-Bindung zwischen C-1 und C-2 oder C-1 und C-6 liegen kann. Findet die Hydrierung jedoch aus der Iminform statt, so muß die Markierungsstelle an C-1 und dem N-Atom liegen. Letzteres ließ sich <sup>13</sup>C-NMR-spektroskopisch am Reaktionsprodukt **13** (s. S. 2092) nachweisen. Die Versuchsergebnisse lassen darauf schließen, daß die Reduktion der Imine über ein vorgelagertes thermodynamisches Gleichgewicht verläuft, aus dem heraus das Imin mit dem für die Reduktion günstigen Übergangszustand abreagiert. Hierfür spricht insbesondere auch die im Vergleich zu allen anderen untersuchten Hydriermethoden lange Hydrierzeit und die Stereomerenreinheit der Reduktionsprodukte bei Raney-Nickel-Katalyse.

Am Molekülmodell ist zu erkennen, daß die Hydrierung aus der sterisch stärker gehinderten Iminform II (s. Schema 7) mit *R,S*-Konfiguration erfolgt, um das Endprodukt mit der bewiesenen *1R,2S*-Konfiguration zu erhalten.

Schema 7. Möglicher Reaktionsmechanismus bei der asymmetrischen reduktiven Aminierung cyclischer Ketone



Wir danken der *BASF Aktiengesellschaft*, Ludwigshafen, für die großzügige Überlassung von Ausgangsmaterialien und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für finanzielle Unterstützung. Herrn Prof. Dr. G. Snatzke, Universität Bochum, schulden wir Dank für die Aufnahme der CD-, Frau B. Schley für die sorgfältige Aufnahme der  $^1H$ - und  $^{13}C$ -NMR-Spektren und Frau I. Schweisig für geschickte präparative Mitarbeit in der Isopropylverbindungsreihe.

## Experimenteller Teil

Alle präparativen Arbeiten erfolgten in frisch getrockneten und destillierten Lösungsmitteln. Lösungsmittel für die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (Fa. Baker, HPLC-grade) wurden über eine Fritte D5 filtriert und im Ultraschallbad entgast. Als Katalysatoren wurden Raney-Nickel Typ B (Fa. Degussa, Frankfurt/Main) und Palladium-Aktivkohle 5% oder 10% (Fa. Degussa, Frankfurt/Main) eingesetzt. Raney-Nickel (je 10 g) wurde vor der Hydrierung mit  $3 \times 75$  ml absol. Ethanol digeriert. Der verwendete Petrolether siedete bei  $40 - 60^\circ C$ .

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Schmelzpunktsapparatur Fa. Büchi. – C,H,N-Analysen: Analytisches Laboratorium des Instituts für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn. – IR-Spektren: Perkin-Elmer 298. –  $^1H$ -NMR-Spektren: Varian EM 360A; TMS interner Standard ( $\delta$ -Skala). –  $^{13}C$ -NMR-Spektren: Varian CFT-20; chemische Verschiebungen in ppm bezogen auf TMS ( $\delta_{TMS} = 0.0$ ) angegeben, gemessen von internem  $CDCl_3$  unter Verwendung der Gleichung  $\delta_{TMS} = \delta_{CDCl_3} - 76.89$ . – Drehwerte: Perkin-Elmer Polarimeter 141. – CD-Spektren: In Acetonitril, Dichrograph der Fa. Roussel-Jouan, Paris. – HPLC: Hochdruckpumpe 204 der Fa. Waters Ass., Stahlsäule: 30 cm,  $\varnothing$  4 mm (Fa. Waters), Füllmaterial:  $\mu$ -Porasil

(Waters); Detektion: UV 254. – Röntgenstruktur: Automatisches Vierkreisdiffraktometer Syntex P2<sub>1</sub> mit Graphit-Monochromator, Mo-K $\alpha$ -Strahlung. Die Auswertung der Daten erfolgte im Rechenzentrum der Universität Bonn mit dem Programm MULTAN<sup>24</sup>).

*Synthese der Imine 7a–g (allgemeine Arbeitsvorschrift)*

0.1 mol Keton **5a–g** werden mit 0.1 mol (+)- oder (–)-1-Phenylethylamin **6** in 80 ml Lösungsmittel am Wasserabscheider unter den in Tab. 1 angegebenen Bedingungen erhitzt, bis keine Wasserabscheidung mehr zu beobachten ist. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert. Die Imine werden ohne weitere Reinigung direkt weiterverarbeitet. Für spektroskopische Zwecke wurden einige Azomethine destilliert und direkt vermessen. Siedepunkte und spektroskopische Eigenschaften siehe Tab. 1.

*Synthese der sekundären Amin-hydrochloride 8a–c, g durch katalytische Reduktion mit Raney-Nickel (allgemeine Arbeitsvorschrift)*

Das aus 0.1 mol Keton **5** erhaltene Imin **7** wird in 100 ml absol. Ethanol direkt über 6 g ethanolfeuchtem Raney-Nickel bei 5 bar und Raumtemp. hydriert. Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme (20–30 h) wird der Katalysator abfiltriert (G-4-Fritte; Vorsicht! Katalysator ist extrem pyrophor), mit Ethanol nachgewaschen und das Filtrat mit Chlorwasserstoffgas gesättigt. Es wird auf ca. 40 ml i. Vak. eingeengt und durch Zugabe von Ether das sekundäre Amin-hydrochlorid ausgefällt. Der farblose Niederschlag wird abfiltriert und aus Ether/Ethanol umkristallisiert. Ausbeuten, Elementaranalysen, Drehwerte und spektroskopische Eigenschaften sind in Tab. 2 zusammengefaßt.

*cis-2-Isopropyl-N-(1-phenylethyl)cyclohexanamin-hydrochlorid (8d)*: Das aus 7.0 g (0.05 mol) 2-Isopropylcyclohexanon erhaltene Imin **7d** wird in 75 ml absol. Ethanol direkt über 30 g ethanolfeuchtem Raney-Nickel bei 5 bar und Raumtemp. bis zur berechneten Wasserstoffaufnahme (1–2 Wochen) hydriert. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert (G-4-Fritte; Vorsicht! Katalysator ist extrem pyrophor), mit Ethanol nachgewaschen, das Filtrat mit Chlorwasserstoffgas gesättigt und zur Trockene eingeengt. Aus dem Rückstand wird durch SC ( $\varnothing$  5 cm, l = 70 cm) auf Kieselgel mit Chloroform/Ethanol (3:1) als erste Fraktion das sekundäre Amin-hydrochlorid **8d** abgetrennt, das nach restloser! Beseitigung des Ethanols aus Ether/Petrolether umkristallisiert wird (Tab. 2).

*cis-2-Phenyl-N-(1-phenylethyl)cyclohexanamin-hydrochlorid (8f)*: Das aus 8.7 g (0.05 mol) 2-Phenylcyclohexanon erhaltene Imin/Enamingemisch **7f** wird in 75 ml absol. Ethanol direkt über 8 g ethanolfeuchtem Raney-Nickel bei 5 bar und Raumtemp. bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme (48–60 h) hydriert. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert (G-4-Fritte; Vorsicht! Katalysator ist extrem pyrophor), mit Ethanol nachgewaschen, das Filtrat mit Chlorwasserstoffgas gesättigt und zur Trockene eingeengt. Der Rückstand wird aus Ether umkristallisiert (Tab. 2).

*Synthese der primären Amin-hydrochloride 9a–d, f, g (allgemeine Arbeitsvorschrift)*

2.0 g Palladium-Kohle Katalysator 5% (oder 10% bei entsprechend geringerer Menge) werden in der Parr-Apparatur in 50 ml Ethanol vorhydriert. Nach ca. 15 min werden 20 mmol in Ethanol gelöstes sekundäres Amin-hydrochlorid **8** rasch in die Hydrierbombe überspült (Vorsicht, aktivierter Katalysator ist extrem pyrophor!) und bei 5 bar und 45 °C bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme hydrogenolysiert (ca. 24 h). Der Katalysator wird abfiltriert (G-4-Fritte), mit heißem Ethanol gut nachgewaschen und das Filtrat i. Vak. zur Trockne eingedampft. Umkristallisation aus Ether/Ethanol liefert die primären Amin-hydrochloride. Ausbeuten, Elementaranalysen, Drehwerte und spektroskopische Eigenschaften sind in Tab. 3 zusammengefaßt.

Acylierung der primären Amine **6** und **9** mit (+)-1-Methoxy-1-(trifluormethyl)phenylelessigsäure zu **10** (allgemeine Derivatisierungsvorschrift für die HPLC-Untersuchung; analog Lit.<sup>14)</sup>)

1.0 g (43 mmol) (+)-1-Methoxy-1-(trifluormethyl)phenylelessigsäure (MTPA) wird mit 5 ml frisch destilliertem Thionylchlorid 6 h unter Rückfluß erhitzt und anschließend i. Vak. eingedampft, bis kein Thionylchlorid-Geruch mehr wahrzunehmen ist. Das ölige Säurechlorid (MTPA-Cl) wird direkt zur Derivatisierung eingesetzt.

Tab. 10. Physikalische, IR- und <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopische Daten der Salicylidenderivate **11**

Verb.	Ausb. [%]	Schmp. [°C]	Summenformel (Molmasse)			IR <sup>a)</sup> [cm <sup>-1</sup> ]	<sup>1</sup> H-NMR <sup>b)</sup>
			Elementaranalyse	C	H		
<b>11b</b>	96	129–131	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> NO (217.3)	1625 (ν <sub>C=N</sub> )	0.82 (d, J = 7 Hz;	2-CH <sub>3</sub> ), 1.20–2.20 (m); 9H <sub>cycloaliph.</sub> ), 3.32 (m; 1-H, W <sub>1/2</sub> = 8 Hz), 6.66–7.50 (m); 4H <sub>arom.</sub> ), 8.33 (s; HC=N), 13.96 (s; OH)	
			Ber. 77.38 8.81 6.44	3400 (ν <sub>OH</sub> )			
			Gef. 77.36 9.03 6.30				
<b>11c</b>	100	52.0–52.5	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> NO (231.3)	1625	0.83 (t, J = 6 Hz;	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 0.74–2.05 (m); 9H <sub>cycloaliph.</sub> + CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 3.46 (m; 1-H, W <sub>1/2</sub> = 7.0 Hz), 6.71–7.36 (m); 4H <sub>arom.</sub> ), 8.30 (s; HC=N), 13.97 (verbr. s; OH)	
			Ber. 77.88 9.15 6.05	3440			
			Gef. 77.66 9.23 5.75				
<b>11f</b>	95	120–121	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> NO (279.4)	1630	1.30–2.40 (m;	8H <sub>cycloaliph.</sub> ), 3.00 (td, J <sub>1</sub> = 12 Hz, J <sub>2</sub> = 3 Hz, J <sub>3</sub> ≈ 2 Hz; 2-H), 3.56 (m; 1-H, W <sub>1/2</sub> = 7.0 Hz), 7.02 (m; 4H <sub>arom.</sub> ), 7.12 (s; 4H <sub>arom.</sub> ), 7.70 (s; HC=N), 14.03 (s; OH)	
			Ber. 81.68 7.58 5.01	3440			
			Gef. 81.64 7.18 4.91				
<b>11g</b>	100	Öl <sup>c)</sup>	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> NO (293.4)	1625	1.15–2.36 (m;	9H <sub>cycloaliph.</sub> ), 2.44 (d, J = 6 Hz; CH <sub>2</sub> Ph), 3.40 (m; 1-H, W <sub>1/2</sub> = 7.5 Hz), 6.73–7.53 (m); 9H <sub>arom.</sub> ), 8.25 (s; HC=N), 14.10 (s; OH)	
			Ber. 81.87 7.90 4.77	ν <sub>OH</sub> nicht zu			
			Gef. 81.18 7.98 4.76	beobachten			

<sup>a)</sup> **11b, c, f** vermessen als KBr-Preßling, **11g** als NaCl-Film. – <sup>b)</sup> Vermessen in CDCl<sub>3</sub>, δ-Werte in ppm. – <sup>c)</sup> Auf die Bestimmung des Sdp. wurde wegen zu geringer Menge verzichtet.

3.0 mmol primäres Amin-hydrochlorid **6** bzw. **9** werden mit 5 ml 0.1 N NaOH versetzt und mit 3 × 5 ml Ether extrahiert. Die Etherphase wird über Molekularsieb 4 Å getrocknet, filtriert und bei Raumtemp. i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wird mit 2 ml Tetrachlormethan versetzt und erneut i. Vak. eingedampft. Das freie Amin wird rasch mit 70 mg (3.0 mmol) MTPA-Cl, 10 Tropfen Tetrachlormethan und 10 Tropfen Pyridin versetzt und 16 h bei Raumtemp. stehengelassen. Anschließend wird mit 1.5 ml Wasser versetzt und mit insgesamt 20 ml Ether in einen 50-ml-Scheidetrichter überspült. Die untere Phase wird abgetrennt, die Etherphase mit 2 × 15 ml 1.5 N HCl, 2 × 15 ml gesättigter Natriumcarbonat-Lösung und anschließend mit Wasser neutral gewaschen. Die Etherphase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, i. Vak. eingedampft und als Rohprodukt direkt zur Hochdruckflüssigkeitschromatographie (ca. 1proz. Lösung in Ethylacetat, von der jeweils 5–10 µl injiziert werden) eingesetzt.

*Synthese der optisch aktiven cis-2-substituierten N-(Salicyliden)cyclohexanamine 11b,c,f,g*

5.0 mmol der freien Basen der optisch aktiven 2-substituierten Cyclohexanamine **9b,c,f,g** werden in 3 ml Methanol mit 0.7 g (5.5 mmol) Salicylaldehyd versetzt. Tritt nach einigen Minuten beim Stehenlassen oder Abkühlen keine Kristallisation ein, wird tropfenweise mit Wasser versetzt und kräftig geschüttelt. Die *cis-N*-(Salicyliden)cyclohexanamine **11b,c,f** werden in praktisch quantitativer Ausbeute (95–100%) als gelbe Kristalle erhalten, die nach Abfiltrieren und Trocknen i. Hochvak. analysenrein sind. *cis-2-Benzyl-N*-(salicyliden)cyclohexanamin **11g** kann nicht zur Kristallisation gebracht werden. Das beim Eindampfen erhaltene zähflüssige gelbe Öl wird mehrmals unter Zusatz von Methanol i. Vak. eingedampft und nach Trocknen i. Hochvak. ebenfalls analysenrein erhalten. Ausbeuten, Elementaranalysen, physikalische und spektroskopische Daten der Verbindungen sind in Tab. 10 zusammengefaßt. Die chiroptischen Daten finden sich in Tab. 8.

*cis-N-Benzyl-2-methylcyclohexanamin-hydrochlorid (12)*: 11.2 g (0.1 mol) 2-Methylcyclohexanon und 10.7 g (0.1 mol) Benzylamin werden in Benzol 2.5 h unter Rückfluß am Wasserabscheider gerührt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. verdampft und das Imin ohne weitere Reinigung wie oben beschrieben mit Raney-Nickel hydriert. Das Amin **12** wird als Hydrochlorid isoliert. Ausb. 19.7 g (82%, bezogen auf Keton). Schmp. 187–190 °C (aus Ether/Ethanol). – IR (NaCl-Film, freie Base): 3340 cm<sup>-1</sup> (NH). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.91 (d, J = 7 Hz; 2-CH<sub>3</sub>), 1.10 (s; NH), 0.70–2.40 (unaufgelöste m; Cycloaliphaten-H), 2.40–2.97 (m; 1H, CH-NHR), 3.70 (s; 2H, PhCH<sub>2</sub>), 7.24 (m; 5H, Aromaten-H). – <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 14.03 (q; 2-CH<sub>3</sub>), 22.42 (t; C-4), 23.21 (t; C-5), 28.23 (t; C-6), 30.67 (t; C-3), 32.96 (d; C-2), 51.08 (t; CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 57.58 (d; C-1), 126.47 (d; C-4'), 127.88, 128.07 (2 × d; C-2', C-3', C-5', C-6'), 141.21 (s, C-1').

C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>ClN (239.8) Ber. C 70.13 H 9.25 N 5.84 Gef. C 70.20 H 9.16 N 6.18

(+)-*cis*-(*N*,1-Dideuterio)-2-methyl-*N*-(1-phenylethyl)cyclohexanamin-hydrochlorid (**13**): 2.8 g (25 mmol) 2-Methylcyclohexanon werden mit 3.0 g (25 mmol) (+)-1-Phenylethylamin wie oben beschrieben zum Imin **7b** umgesetzt und in 50 ml Ethanol über 2 g ethanolfeuchtem Raney-Nickel unter 5 bar Deuteriumatmosphäre bei Raumtemp. deuteriert. Nach 24 h wird der Ansatz wie für **8** beschrieben aufgearbeitet. Ausb. 4.8 g (93%) farblose Kristalle vom Schmp. 275–277 °C. [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = +50.6° (c = 2.2, Ethanol). – <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 13.18 (q; 2-CH<sub>3</sub>), 21.70 (t; C-4), 24.00 (t; C-5), 24.71 (q; α-CH<sub>3</sub>), 28.90 (t; C-6), 30.83 (t; C-3), 31.53 (d; C-2), 54.36 (d; α-C), 126.38 (d; C-2', C-4', C-6'), 128.04 (d; C-3', C-5'), 146.53 (s; C-1'); ein Signal für C-1 bei δ = 55.15 wird nur in geringer Intensität beobachtet.

- <sup>1)</sup> Teil der Dissertation G. Knupp, Univ. Bonn; aus Prioritätsgründen teilweise vorveröffentlicht: 1. Mittel.: G. Knupp und A. W. Frahm, *Tetrahedron Lett.* **22**, 2633 (1981).
- <sup>2)</sup> R. C. Hiskey und R. C. Northrop, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 4798 (1962).
- <sup>3)</sup> K. Harada, *Nature (London)* **212**, 1572 (1966); K. Harada und K. Matsumoto, *J. Org. Chem.* **32**, 1794 (1967), und spätere Arbeiten.
- <sup>4)</sup> D. E. Nichols, C. F. Barfknecht und D. B. Rusterholz, *J. Med. Chem.* **16**, 480 (1973).
- <sup>5)</sup> J. P. Charles, H. Christol und G. Solladie, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972**, 1124; G. Demailly und G. Solladie, ebenda **1975**, 2128.
- <sup>6)</sup> Über die <sup>13</sup>C-NMR-spektroskopische Untersuchung berichten wir ausführlich an anderer Stelle (Publikation in Vorbereitung).
- <sup>7)</sup> H. Feltkamp und N. C. Franklin, *Liebigs Ann. Chem.* **683**, 55 (1965); H. Feltkamp, N. C. Franklin, K. D. Thomas und W. Brügel, ebenda **683**, 64 (1965); H. Feltkamp, N. C. Franklin, W. Kraus und W. Brügel, ebenda **683**, 75 (1965); H. Booth, N. C. Franklin und G. C. Gidley, *Tetrahedron* **21**, 1077 (1965).
- <sup>8)</sup> E. L. Eliel, E. W. Della und T. H. Williams, *Tetrahedron Lett.* **1963**, 831.
- <sup>9)</sup> T. A. L. Anet, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 1053 (1962).
- <sup>10)</sup> K. Altenburg, *Acta Chim. (Budapest)* **57**, 101 (1968).
- <sup>11)</sup> W. Naegele und D. Wendisch, *Org. Magn. Reson.* **2**, 439 (1970).
- <sup>12)</sup> Inkremente entnommen aus E. Pretsch, T. Clerc, J. Seibl und W. Simon, Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden, 1. Aufl., H 195, H 200, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1962.
- <sup>13)</sup> L. Verbit und H. C. Price, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 5143 (1972).
- <sup>14)</sup> J. A. Dale, D. L. Dull und H. S. Mosher, *J. Org. Chem.* **34**, 2543 (1969); J. A. Dale und H. S. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 512 (1973).
- <sup>15)</sup> G. Helmchen, R. Ott und K. Sauber, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 3873; G. Helmchen und W. Strubert, *Chromatographia* **7**, 713 (1974); G. Helmchen, G. Nill, D. Flockerzi, W. Schühle und M. S. K. Youssef, *Angew. Chem.* **91**, 64, 65 (1979); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **18**, 62, 63 (1979); G. Helmchen und G. Nill, *Angew. Chem.* **91**, 66 (1979); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **18**, 65 (1979).
- <sup>16)</sup> H. E. Smith, *Chem. Rev.* **83**, 359 (1983).
- <sup>17)</sup> H. Ripperger, K. Schreiber, G. Snatzke und K. Ponsold, *Tetrahedron* **25**, 827 (1969).
- <sup>18)</sup> G. Snatzke, G. Knupp und A. W. Frahm, in Vorbereitung.
- <sup>19)</sup> Die von Verbit<sup>13)</sup> dargestellten Verbindungen sind nicht enantiomerenrein. Verbit gibt für die Antipoden Drehwerte von +59° und -59° an. Der Drehwert des von uns aus dem Hydrochlorid **9f** dargestellten freien (-)-2-Phenylcyclohexanamins liegt bei -97.8° und sollte in Übereinstimmung mit den HPLC-Ergebnissen (siehe Tab. 5) 94% enantiomerenrein sein.
- <sup>20)</sup> G. Knupp und A. W. Frahm, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **317**, 1984 (im Druck).
- <sup>21)</sup> C. H. Heathcock, M. C. Pirrung, J. Lampe, C. T. Buse und S. D. Young, *J. Org. Chem.* **46**, 2290 (1981).
- <sup>22)</sup> G. Knupp und A. W. Frahm, *J. Chem. Res. (S)* **4**, 164 (1981).
- <sup>23)</sup> G. Knupp und A. W. Frahm, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **317**, 1984 (im Druck).
- <sup>24)</sup> Für die Durchführung und Auswertung der Röntgenstrukturanalyse danken wir den Herren Priv. Doz. Dr. A. Kirfel und T. Fröhlich vom Mineralogischen Institut der Universität Bonn (Institutsleiter: Prof. Dr. G. Will).

[264/83]