

Notizen

Asymmetrische reduktive Aminierung von Cycloalkanonen, 5¹⁾

Synthese und absolute Konfiguration 2-substituierter Cyclopentanamine

Wolfgang Wiehl und August W. Frahm*

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

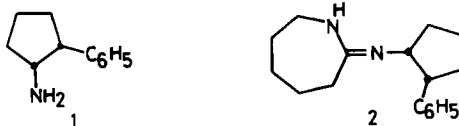
Eingegangen am 10. März 1986

Asymmetric Reductive Amination of Cycloalkanones, 5¹⁾

Synthesis and Absolute Configuration of 2-Substituted Cyclopentanamines

In an asymmetric synthesis 2-substituted cyclopentanamines are obtained from racemic cyclopentanones by means of reductive amination in a three-step procedure. Condensation of the ketones **3(n)** with optically active 1-phenylethylamines yields imine mixtures **4(n)**, which are hydrogenated with Raney nickel to give the optically active, diastereomerically pure secondary amines **5(n)**. Hydrogenolysis with Palladium-on-charcoal leads to high grade enantiomerically pure primary amines **6(n)** with good yields. The relative configuration of the amines **5(n)** and **6(n)** is elucidated by ¹H and ¹³C NMR techniques. The absolute configuration is determined by X-ray analysis of the 4-bromobenzamide **8** of the primary amine (+)-**6(n)** and with the help of CD of the salicylidenes **9(n)**. The kinetically controlled asymmetric hydrogenation with a first order transformation as proved reaction mechanism in the cyclohexanamine line is confirmed for this investigation. The hydrogenation runs *like*-induced to the *cis*-configured amines **5(n)** and **6(n)**, respectively.

Optisch aktive Cyclopentanamine besitzen als Bausteine für enantiomerenreine Arzneistoffe eine gewisse Bedeutung. Unser besonderes Interesse galt dem (+)- bzw. (-)-*cis*-2-Phenylcyclopentanamin (**1**), das als Racemat zu dem potenten hypoglykämischen Lactamid **2** umgesetzt wurde²⁾.



Wir haben uns daher in Fortsetzung unserer früheren Arbeiten³⁻⁵⁾ mit der asymmetrischen Synthese von 2-substituierten Cyclopentanaminen **6(n)** durch hydrierende Aminierung⁶⁾ befaßt.

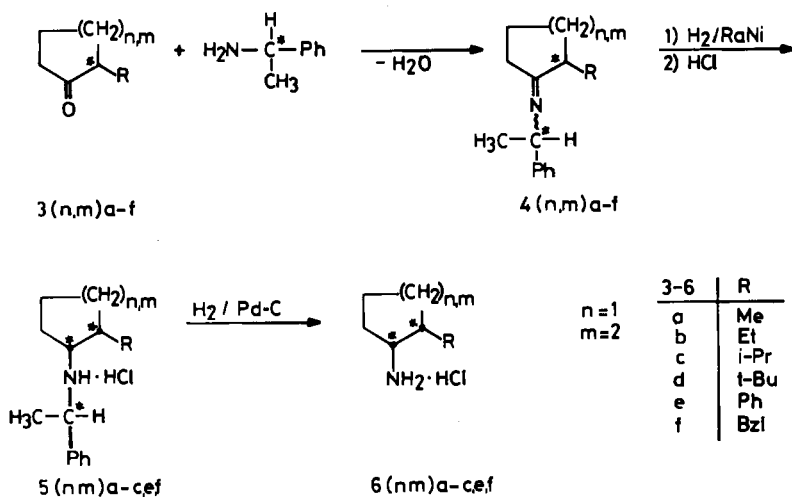
Das in Lit.^{3,4)} beschriebene Verfahren (s. Schema 1) läßt sich jedoch nicht ohne weiteres auf 2-substituierte Cyclopentanone **3(n)** übertragen. Man erhält hier in geringerer Ausbeute

Isomerengemische, deren Zusammensetzung in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen variiert.

Die hoch enantiomerenreinen primären Cyclohexanamine **6(m)** entstehen nur dann, wenn bei der Reduktion des Imins zum sekundären Amin Raney-Nickel als Katalysator verwendet wird. Dies läßt sich auf die Synthese der 5-Ringamine übertragen.

Da die Cyclopentanimine wesentlich reaktionsträger als die entsprechenden Cyclohexanimine sind, sind größere Mengen eines handelsfrischen Katalysators (12–14 g je 0.1 mol statt 6 g) und längere Reaktionszeiten (3 Tage) erforderlich (s. Exp. Teil). Auch 2-Isopropylcyclopentanimin (**4(n)c**) läßt sich so problemlos zum sekundären Amin **5(n)c** reduzieren. Dies ist überraschend, da sich das entsprechende Cyclohexanderivat **4(m)c** nur unter drastischen Bedingungen zu einem Gemisch von sekundärem **5(m)c** und primärem Amin **6(m)c** hydrieren bzw. hydrogenolysieren läßt³⁾.

Schema 1. Synthese der optisch aktiven Cycloalkanamine



1. Synthese der optisch aktiven Cyclopentanamine

Die Imine **4(n)a–c, e, f** werden nach Standardmethoden dargestellt (Tab.1) und lassen sich unter den optimierten Bedingungen glatt zu den entsprechenden sekundären Aminen **5(n)a–c, e, f** hydrieren, während das 2-*tert*-Butylderivat **4(n)d** auch unter forcierten Bedingungen keinen Wasserstoff aufnimmt. Die sekundären Amine werden als Hydrochloride isoliert (spektroskopische und analytische Daten in Tab. 2).

Mit Ausnahme der 2-Isopropyl-*N*-(1-phenylethyl)cyclopentanamin-hydrochloride (**5(n)c**) besitzen alle sekundären Aminhydrochloride in Analogie zu den Cyclohexanamin-hydrochloriden den gleichen Drehsinn wie das eingesetzte 1-Phenylethylamin (Tab. 5). Milde Hydrogenolyse der sek. Aminhydrochloride mit Palladium/Aktivkohle liefert die primären Cyclopentanamin-hydrochloride **6(n)a–c, e, f** (Tab. 3). Die Dreistufensynthese läuft in einer chemischen Gesamtausbeute zwischen 55 und 75%.

1.1. Zur Synthese und Struktur der Imine

Die benötigten Kondensationszeiten nehmen erwartungsgemäß mit der Größe des Substituenten in 2-Stellung zu (Einzelheiten s. Tab. 1). Bei der Umsetzung der racemischen

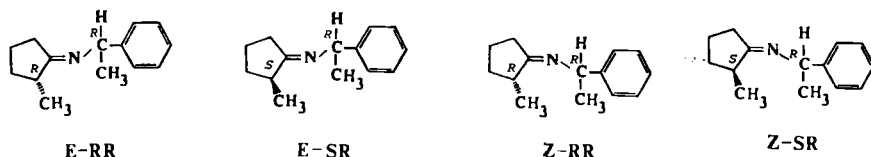
Tab. 1. Darstellung, Ausbeuten und spektroskopische Eigenschaften der Cyclopentanimine **4(n)**

Imin	Lösungsmittel (<i>p</i> -TosOH) ^{a)}	Reakt.-Zeit (Rückfluß)	Ausb. ^{b)} (%)	IR ^{c)} $\nu_{C=N}$ (cm^{-1})
4(n)a	Toluol	18 h	95	1670
b	Toluol	18 h	95	1670
c	Toluol	72 h	95	1667
d	Xylol	144 h	90	1667
e	Toluol/N ₂ ⁷⁾	6 h	55	1667
f	Toluol	18 h	95	1665

	β '-H	α '-H	¹ H-NMR-Daten ^{d)}		sonstige H
			aromat. H		
4(n)a	1.44/1.47 d 3H <i>J</i> = 7 Hz	4.45 q 1H <i>J</i> = 7 Hz	7.31 mc 5H	1.10–2.75 m 7H 2,3,4,5-H	1.14 d 3H 1''-H, <i>J</i> = 7 Hz
b	1.42/1.45 d 3H <i>J</i> = 6.5 Hz	4.41 q 1H <i>J</i> = 6.5 Hz	7.24 mc 5H	0.70–2.60 m 12H 2,3,4,5,1'',2''-H	
c	1.42/1.49 d 3H <i>J</i> = 7 Hz	4.46 q 1H <i>J</i> = 7 Hz	7.32 mc 5H	1.30–2.85 m 8H 2,3,4,5,1''-H	0.68/0.84/0.96/1.02 d 6H 2'',3''-H <i>J</i> = 7 Hz
d	1.38/1.44 d 3H <i>J</i> = 7 Hz	4.41 q 1H <i>J</i> = 7 Hz	7.23 mc 5H	1.10–3.15 m 7H 2,3,4,5-H	0.95/1.06 s 9H 2''-H
e	1.5 d 3H <i>J</i> = 7 Hz	4.45 q 1H <i>J</i> = 7 Hz	7.32 mc 10H	1.56–2.87 m 7H 2,3,4,5-H	
f	1.48/1.50 d 3H <i>J</i> = 6.5 Hz	4.41 q 1H <i>J</i> = 6.5 Hz	7.20 mc 10H	1.20–1.45 m 9H 2,3,4,5,α''-H	

a) *p*-TosOH: *p*-Toluolsulfonsäure. — b) ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt. — c) Vermessen als NaCl-Film. — d) 60 MHz, CDCl₃, δ-Werte in ppm.

Ketone mit optisch aktivem (*R*)-(+)-1-Phenylethylamin können vier isomere Imine (*E*-*SR*, *E*-*RR*, *Z*-*SR*, *Z*-*RR*) entstehen, die für 2-Methylcyclopentanimin (**4(n)a**-*R*) in Schema 2 dargestellt sind.

Schema 2. Die vier möglichen Diastereomeren von **4(n)a**-*R*

Aufgrund der sterischen Wechselwirkung des *N*-1-Phenylethylrestes mit dem Substituenten in 2-Stellung liegen die Imine insbesondere bei sperrigen Resten überwiegend in der *E*-

Form vor, da wegen der weitgehenden Ringeinebnung die Substituenten in der *Z*-Form in noch größere räumliche Nähe gezwungen werden als in der entsprechenden 6-Ringreihe.

Mit (*S*)-(-)-1-Phenylethylamin können die vier Diastereomeren *E*-*SS*, *E*-*RS*, *Z*-*SS*, *Z*-*RS* entstehen, die zum abgebildeten Vierersatz im enantiomeren Verhältnis stehen.

Die protonenkoppelten ¹³C-NMR-Spektren der Imine zeigen für alle Verbindungen mit Ausnahme des 2-Phenyl- (**4(n)e**) und des 2-Methylcyclopentanamins (**4(n)a**) für jedes Kohlenstoffatom zwei dicht beieinanderliegende Signale ($\Delta\delta = 0.2$), die den beiden Diaste-

Tab. 2. Chemische Ausbeuten, physikalische Daten, Elementaranalysen und spektroskopische Daten der 2-substituierten *cis*-*N*-(1-Phenylethyl)cyclopentanamin-hydrochloride **5(n)**

Amin	Ausb. ^{a)} (%)	Schmp. (°C)	$[\alpha]_D^{20}$ ^{b)}	Summen- formel (Molmasse)	C	Analyse H	N	IR ^{c)} ν_{NH} (cm ⁻¹)
(+)- 5(n)a	68	239–240	+44.5	C ₁₄ H ₂₂ ClN (239.8)	Ber. 70.13	9.25	5.84	3335
(-)- 5(n)a		240–241	-43.4		Gef. 70.15	9.22	5.75	
(+)- 5(n)b	78	197–198	+54.6	C ₁₅ H ₂₄ ClN (253.8)	Ber. 70.98	9.53	5.52	3320
(-)- 5(n)b		196–197	-56.3		Gef. 71.00	9.60	5.52	
(-)- 5(n)c	59	181–182	-4.7	C ₁₆ H ₂₆ ClN (267.8)	Ber. 71.75	9.78	5.23	3320
(+)- 5(n)c		182–183	+4.9		Gef. 71.83	10.05	5.28	
(+)- 5(n)e	71	243–245	+12.2	C ₁₉ H ₂₄ ClN (301.9)	Ber. 75.60	8.01	4.64	3330
(-)- 5(n)e		244–245	-11.9		Gef. 75.68	8.25	4.51	
(+)- 5(n)f	73	212–213	+66.8	C ₂₀ H ₂₆ ClN (315.9)	Ber. 76.05	8.30	4.43	3325
(-)- 5(n)f		213–214	-66.3		Gef. 76.45	8.51	4.34	

	1-H	NH ₂	α' -H	β' -H	¹ H-NMR ^{d)} aromat. H		sonstige H		
					2'-H	3',4'-H			
a	2.56– 3.30 m 1H	9.60 s 10.12 s je 1H	3.94– 4.53 m 1H	2.02 d 3H/J = 7	7.77 mc 2H	7.38 mc 3H	1.20–2.50 m 7H 2,3,4,5-H	1.27 d 3H/J = 7 1'-H	
b	2.62– 3.28 m 1H	9.90 s 2H	3.91– 4.52 m 1H	2.03 d 3H/J = 7	7.72 mc 2H	7.38 mc 3H	1.25–2.40 m 9H 2,3,4,5,1"-H	1.03 t 3H 2"-H	
c	2.94– 3.48 m 1H	9.15 s 9.65 s je 1H	4.06– 4.72 m 1H	2.06 d 3H/J = 7	7.79 mc 2H	7.40 mc 3H	1.17–2.80 m 8H 2,3,4,5,1"-H	0.87 d 3H/J = 7 2"-H	1.02 d 3H 3"-H
e	*	9.19 s 9.90 s je 1H	**	1.65 d 3H/J = 7	7.17–7.87 m 10H alle aromat. H		1.55–3.65 m 9H 1,2,3,4,5, α' -H		
f	*	10.30 s 2H	4.02– 4.56 m 1H	2.03 d 2H/J = 7	7.70 mc 2H	7.35 mc 3H	1.12–3.45 m 10H 1,2,3,4,5, α' -H	7.31 m 5H aromat. H	

* 1-H nicht getrennt, siehe sonstige H. – ** α' -H nicht getrennt, siehe sonstige H. – ^{a)} Bezogen auf das Ausgangsketon. – ^{b)} $c = 1.5$ (Ethanol). – ^{c)} Freie Base, vermessen als NaCl-Film. – ^{d)} 60 MHz, CDCl₃, δ -Werte in ppm, J in Hz.

reomeren *E-RR* und *E-SR* (beim Einsatz von (*S*)-(-)-1-Phenylethylamin entsprechend *E-RS* und *E-SS*) zuzuordnen sind. Im ^{13}C -NMR-Spektrum des 2-Methylcyclopentanamins **4(n)a** findet man zusätzlich noch einige sehr kleine Signale der entsprechenden *Z*-Formen (8–9%).

Tab. 3. Ausbeuten, physikalische Daten, Elementaranalysen und spektroskopische Daten der 2-substituierten *cis*-Cyclopentanamin-hydrochloride **6(n)**

Amin	Ausb. (%)	Schmp. (°C)	$[\alpha]_{\text{D}}^{20 \text{ a)}$	ee ^{b)} (%)	Summen- formel (Molmasse)	C	Analyse		IR ^{c)} $\nu(\text{NH}_2)$ $\delta(\text{NH}_2)$ (cm^{-1})	
							H	N		
(-)- 6(n)a	97	257–258	-9.7	98.6	$\text{C}_6\text{H}_{14}\text{ClN}$ (135.6)	Ber.	53.13	10.25	10.33	3285
						Gef.	53.08	10.57	10.05	3370
(+)- 6(n)a		256–257	+9.9	97.6		Gef.	53.02	10.52	10.15	1610
(-)- 6(n)b	98	215–216	-1.8	98.5	$\text{C}_7\text{H}_{16}\text{ClN}$ (149.7)	Ber.	56.18	10.78	9.36	3290
						Gef.	56.07	11.03	9.26	3365
(+)- 6(n)b		216–217	+1.6	98.1		Gef.	56.28	10.98	9.21	1615
(-)- 6(n)c	92	219–220	-17.8	98.3	$\text{C}_8\text{H}_{18}\text{ClN}$ (163.7)	Ber.	58.70	11.08	8.56	3295
						Gef.	58.82	11.48	8.41	3375
(+)- 6(n)c		218–219	+18.0	97.4		Gef.	58.89	11.29	8.41	1615
(-)- 6(n)e	91	184–185	-97.4	98.1	$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{ClN}$ (197.7)	Ber.	66.83	8.16	7.08	3285
						Gef.	66.70	8.13	6.91	3365
(+)- 6(n)e		185–187	+97.0	99.6		Gef.	66.84	8.53	6.97	1600
(+)- 6(n)f	83	185–186	+29.9	98.6	$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{ClN}$ (211.7)	Ber.	68.07	8.57	6.62	3295
						Gef.	68.09	8.91	6.53	3375
(-)- 6(n)f		184–185	-29.3	99.2		Gef.	68.43	8.70	6.22	1605

	1-H	NH_2	$^1\text{H-NMR}^{\text{d)}$	sonstige H	
a	3.58 m 1H	8.33 s 2H	1.48–2.40 m 7H 2,3,4,5-H	1.22 d 3H $J = 7 \text{ Hz}$ 1"-H	
b	3.64 m 1H	8.30 s 3H	1.25–2.35 m 9H 2,3,4,5,1"-H	1.02 t (entartet) 3H $J = 6.5 \text{ Hz}$ 2"-H	
c	3.72 m 1H	8.25 s 3H	1.40–2.40 m 8H 2,3,4,5,1"-H	0.97 d 3H $J = 7 \text{ Hz}$ 2"-H	1.10 d 3H $J = 7 \text{ Hz}$ 3"-H
e**	3.10– 3.58 m* 2H	3.91 s 3H	1.55–2.45 m 6H 3,4,5-H	3.10–3.85 m* 2H 1,2-H	7.38 mc 5H aromat. H
f	3.69 m 1H	8.48 s 3H	1.40–2.38 m 7H 2,3,4,5-H	2.40–3.30 m 2H α "-H, AB-Teil eines ABX-System.	7.20 mc 5H aromat. H

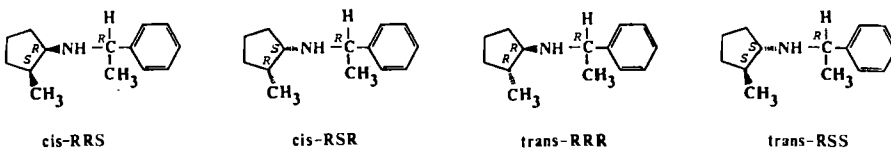
* 1-H nicht getrennt. – ** Lösungsmittel $[\text{D}_6]\text{DMSO}$. – ^{a)} $c = 1.5$ (Ethanol). – ^{b)} Bestimmt mittels HPLC (s. Kap. 2). – ^{c)} Freie Base, vermessen als NaCl-Film. – ^{d)} 60 MHz, CDCl_3 , δ -Werte in ppm.

Das ^{13}C -NMR-Spektrum des 2-Phenyl-*N*-(1-phenylethyl)cyclopentanamins (**4(n)e**) ist aufgrund des Tautomerengleichgewichts mit dem Enamin besonders komplex. Es zeigt zusätzlich zu den vier Signalen für die C-1-Kohlenstoffatome der *E*- und *Z*-Imine olefinische Signale des Enamins. Danach stehen die 2-Phenylcyclopentanimine **4(n)e** mit dem entsprechenden Enamin in einem ca. 1:1-Gleichgewicht. Das ^1H -NMR-Spektrum bestätigt das Vorliegen der vier diastereomeren Imine und der Enaminform mit einem Anteil von ca. 40% gegenüber ca. 12% *Z*-Imin-Anteil.

1.2. Zur Synthese und Struktur der sekundären Cyclopentanamine

Bei der Hydrierung der Imine **4(n)** entsteht bei Einsatz von (*R*)-(+)-1-Phenylethylamin nur (α ,*R*,*1R*,*2S*)-(+)-*cis*-2-Methyl-*N*-(1-phenylethyl)cyclopentanamin (Schema 3: Beispiel **5(n)a-R**). Das ^{13}C -NMR-Spektrum zeigt lediglich einen einfachen Kohlenstoff-Signalsatz für ein Diastereomeres (zu den Ausbeuten s. Tab. 2).

Schema 3. Die vier Diastereomeren der sekundären Amine **5(n)a-R**



Das 2-*tert*-Butylcyclopentanimin **4(n)d** kann unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen nicht zum sekundären Amin reduziert werden. Die *cis*-Konfiguration wurde auf der Stufe der primären Amine durch Vergleich der NMR-Daten mit denen der aus den Ketonen hergestellten *trans*-Aminen ermittelt.

1.3. Zur Synthese und Struktur der primären Amine

Das chirale Hilfszentrum der sekundären Amine wird mit 10proz. Palladium-Kohle-Katalysator hydrogenolytisch abgespalten. Die entstehenden primären Amin-hydrochloride **6(n)** besitzen optische Aktivität, deren Vorzeichen mit einer Ausnahme (**6(n)f**) zu dem des jeweils eingesetzten 1-Phenylethylamins entgegengesetzt ist (Tab. 5).

In Analogie zur entsprechenden 6-Ring-Verbindung besitzt das 2-Phenylderivat **6(n)e** eine besonders große spezifische Drehung. Die *cis*-Konfiguration der primären Cyclopentanamine konnte durch ^1H -NMR-spektroskopischen Vergleich mit einigen der entsprechenden *trans*-Verbindungen abgesichert werden. Bei letzteren ist das 1-H-Signal sowohl bei den Hydrochloriden als auch bei den freien Basen im Vergleich zu den *cis*-Verbindungen um ca. 0.4 ppm zu hohem Feld verschoben.

Die Konfigurationszuordnung der *cis*-Amine konnte durch die ^{13}C - und 2D -NMR-Analyse untermauert werden⁹⁾.

2. Bestimmung der Enantiomerenreinheit der primären Cyclopentanamine **6(n)**

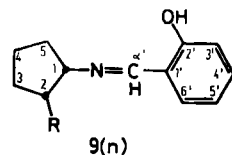
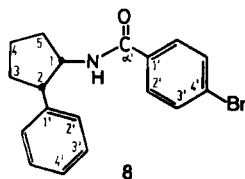
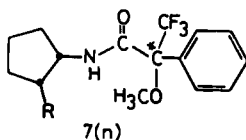
Die primären Amine **6(n)** werden mit (*S*)-(+)- α -Methoxy- α -(trifluormethyl)phenylacetylchlorid (Mosher's Reagenz⁹⁾) in die diastereomeren Amide **7(n)** übergeführt, deren Molverhältnis mittels HPLC bestimmt wird. In Tab. 4 sind die HPLC-Daten der Amidtrennung und die ermittelten Enantiomerenüberschüsse e. e. (%) der korrespondierenden Amine zusammengefaßt.

Tab. 4. HPLC-Daten der optisch aktiven Amide 7(n) (Kieselgel, Hexan/Ethylacetat 30:1, 2 ml/min)

inges. Amin	t'_{R1} (min)	t'_{R2} (min)	α	e.e. (%)
(R)-1-Phenylethylamin	8.42	7.36	1.19	96.3
(S)-1-Phenylethylamin	7.19	8.87		96.6
(-)-6(n)a	6.80	5.51	1.25	98.6
(+)-6(n)a	5.64	7.14		97.6
(-)-6(n)b	5.31	4.38	1.27	98.5
(+)-6(n)b	4.14	5.53		98.1
(-)-6(n)c	4.40	3.34	1.34	98.3
(+)-6(n)c	3.40	4.65		97.4
(-)-6(n)e	8.33	11.41	1.29	98.1
(+)-6(n)e	11.04	9.07		99.6
(+)-6(n)f	9.61	7.12	1.41	98.6
(-)-6(n)f	6.85	10.09		99.2

t'_{R1} Hauptisomeres t'_{R2} Nebenisomeres α = relative Retention

Der Enantiomerenüberschuß der primären Amine wurde aus dem Verhältnis der Flächen der diastereomeren Amine bestimmt. Er liegt in allen Fällen über dem des eingesetzten 1-Phenylethylamins. Dieser Befund ist nur über einen zusätzlichen Reinigungseffekt beim Umkristallisieren der sekundären und primären Amin-hydrochloride zu erklären. In Analogie zu den entsprechenden Cyclohexanamiden¹⁰⁾ besitzen die 1R-konfigurierten Verbindungen eine längere Retentionszeit als die 1S-konfigurierten. Bei der *cis*-2-Phenylpentanverbindung wird, wie dies auch schon beim entsprechenden 6-Ringderivat beobachtet wurde, dagegen das 1R-Isomere als erstes eluiert.



3. Zur absoluten Konfiguration der *cis*-2-substituierten Cyclopentanamine 6(n)

Durch Röntgenstrukturanalyse und chiroptische Methoden konnte eine zweifelsfreie Konfigurationszuordnung der dargestellten Verbindungen getroffen werden.

Durch direkten Vergleich des CD-Spektrums des (+)-*cis*-2-Phenylcyclopentanamins (6(n)e) mit dem an der X-Achse gespiegelten des (1R,2R)-(-)-*cis*-2-Phenylcyclohexanamins (6(m)e) konnte seine Konfiguration zu 1S,2S bestimmt werden. Die C-1-Konfiguration stimmt mit der des eingesetzten Hilfsamins überein (*like*-Induktion¹¹⁾), wie die des analogen Cyclohexanamins¹⁰⁾. Die CD-Werte der freien Base des *cis*-(+)-2-Phenylcyclopentanamins (6(n)e) sind mit denen der entsprechenden 6-Ringverbindung ((-)-6(m)e) vergleichbar. Sie unterscheiden sich im Vorzeichen. Durch Röntgenstrukturanalyse des 4-Brombenzamids 8 des (+)-2-Phenylamins 6(n)e konnte die absolute Konfiguration bestätigt werden.

Die ORTEP-Darstellung des (-)-4-Brom-*N*-(*cis*-2-phenylcyclopentyl)benzamids (8) zeigt die Briefumschlagform des Cyclopentanringes mit dem 2-Phenylsubstituenten in quasi-äquatorialer Lage und dem Benzamidteil in bisektionaler Position¹²⁾.

Die Konfiguration der übrigen optisch aktiven *cis*-Amine **6(n)** wurde durch Vergleich von CD-Spektren ermittelt. Sie zeigen einheitlich einen positiven Cotton-Effekt für die Banden I und II für *N*-Salicylidenderivate (**9(n)**)¹³ bei gleichen Wellenlängen mit vergleichbaren Θ -Werten, was die gleiche Konfiguration beweist.

Da sich beim Übergang von der 2-Isopropyl- zur 2-Ethylgruppe die Priorität nach den Cahn-Ingold-Prelog-Regeln ändert, besitzen alle Moleküle trotz unterschiedlicher Konfigurationsbezeichnung an C-2 die gleiche räumliche Anordnung (Tab. 5).

Tab. 5. Stereochemische Bezeichnung der sekundären Aminhydrochloride **5(n)** sowie der primären Aminhydrochloride **6(n)**

Nr.	- <i>N</i> -(1-phenylethyl)cyclopentanamin-hydrochlorid	Nr.	-cyclopentanamin-hydrochlorid	Konfiguration des 1-Phenylethylamins
(+)- 5(n)a	(α - <i>R</i> ,1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-(+)- <i>cis</i> -2-Methyl-	(-)- 6(n)a	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-(-)- <i>cis</i> -2-Methyl-	(<i>R</i>)-(+)
(-)- 5(n)a	(α - <i>S</i> ,1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-(-)- <i>cis</i> -2-Methyl-	(+)- 6(n)a	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-(+)- <i>cis</i> -2-Methyl-	(<i>S</i>)-(-)
(+)- 5(n)b	(α - <i>R</i> ,1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-(+)- <i>cis</i> -2-Ethyl-	(-)- 6(n)b	(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-(-)- <i>cis</i> -2-Ethyl-	(<i>R</i>)-(+)
(-)- 5(n)b	(α - <i>S</i> ,1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-(-)- <i>cis</i> -2-Ethyl-	(+)- 6(n)b	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-(+)- <i>cis</i> -2-Ethyl-	(<i>S</i>)-(-)
(-)- 5(n)c	(α - <i>R</i> ,1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-(-)- <i>cis</i> -2-Isopropyl-	(-)- 6(n)c	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-(-)- <i>cis</i> -2-Isopropyl-	(<i>R</i>)-(+)
(+)- 5(n)c	(α - <i>S</i> ,1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-(+)- <i>cis</i> -2-Isopropyl-	(+)- 6(n)c	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-(+)- <i>cis</i> -2-Isopropyl-	(<i>S</i>)-(-)
(+)- 5(n)e	(α - <i>R</i> ,1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-(+)- <i>cis</i> -2-Phenyl-	(-)- 6(n)e	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-(-)- <i>cis</i> -2-Phenyl-	(<i>R</i>)-(+)
(-)- 5(n)e	(α - <i>S</i> ,1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-(-)- <i>cis</i> -2-Phenyl-	(+)- 6(n)e	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-(+)- <i>cis</i> -2-Phenyl-	(<i>S</i>)-(-)
(+)- 5(n)f	(α - <i>R</i> ,1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-(+)- <i>cis</i> -2-Benzyl-	(+)- 6(n)f	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-(+)- <i>cis</i> -2-Benzyl-	(<i>R</i>)-(+)
(-)- 5(n)f	(α - <i>S</i> ,1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-(-)- <i>cis</i> -2-Benzyl-	(-)- 6(n)f	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-(-)- <i>cis</i> -2-Benzyl-	(<i>S</i>)-(-)

Zur Zeit sind wir damit beschäftigt, die Synthesemöglichkeiten optisch aktiver Cyclobutan-, Cycloheptan-, Indan- und Tetralinamine zu untersuchen.

Diese Arbeit wurde von der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* durch Sachbeihilfen unterstützt. Die *BASF Aktiengesellschaft*, Ludwigshafen, und die *Degussa AG*, Frankfurt am Main, haben kostenlos Ausgangsmaterialien zur Verfügung gestellt. Wir bedanken uns bei den Gebern herzlich. Für die sorgfältige Anfertigung des Manuskriptes und der Spektren danken wir Frau *M. Schulte*, Herrn Prof. Dr. *G. Snatzke* (CD-Spektren), Prof. Dr. *A. Kirfel* (Röntgenstrukturanalyse) und Dr. *W. Amman* (Firma Varian, Zürich, 2 D-NMR-Spektren).

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Schmelzpunktapparatur Büchi. — C,H,N-Analysen: Analytisches Laboratorium des Instituts für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn. — IR-Spektren: Perkin-Elmer 298. — CD-Spektren (in Acetonitril): Dichrograph III der Fa. Roussel-Jouan, Paris. — Drehwerte: Perkin-Elmer Polarimeter 141. — 2 D-NMR-Spektren: Varian XL 400. — ¹H-NMR-Spektren: Varian EM 360 A und XL 400, TMS als interner Standard. — ¹³C-NMR-Spektren: Varian CFT 20, chemische Verschiebungen bezogen auf $\delta_{\text{TMS}} = 0.0$ ppm unter Verwendung der Gleichungen $\delta\text{TMS} = \delta\text{CDCl}_3 - 76.89$ bzw. $\delta\text{TMS} = \delta[\text{D}_6]\text{DMSO} - 39.59$. — Röntgenstruktur: Automatisches Vierkreisdiffraktometer SYNTAX P 2₁. — Analytische Dünnschichtchromatographie: DC-Kieselgelplatten Polygram-G UV₂₅₄ (Macherey & Nagel, Düren), Detektion: Löschung der Fluoreszenz 254 nm, Ninhydrin-Sprühareagenz. — HPLC: Hochdruckpumpe 204 der Fa. Water Ass.,

UV/VIS-Filterphotometer (Fa. Waters, Modell 440) 254 nm, Waters-Porasilsäule (300 × 3.8 nm). Bei allen HPLC-Trennungen wurden Lösungsmittel in HPLC-Qualität eingesetzt. — Präparative Säulenchromatographie: Kieselgel, Korngröße 0.063–0.2 mm (Macherey & Nagel, Düren). — Als Katalysatoren dienten Raney-Nickel Typ B 113 W (Fa. Degussa, Frankfurt am Main) und 9.81proz. Palladium-Aktivkohle-Katalysator Typ E 10 N/D (Fa. Degussa, Frankfurt am Main). Das Raney-Nickel (12–14 g je 0.1 mol) wurde dreimal mit je 75 ml absol. Ethanol wasserfrei gewaschen.

Synthese der Imine 4(n)a–f (allgemeine Arbeitsvorschrift): 0.10 mol Keton **3(n)a–f** wird in 100 ml Lösungsmittel gelöst und mit 0.10 mol (*R*)-(+)– oder (*S*)-(–)-1-Phenylethylamin in Gegenwart katalytischer Mengen *p*-Toluolsulfonsäure am Wasserabscheider unter den in Tab. 1 angegebenen Bedingungen erhitzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abdestilliert und der Rückstand ohne weitere Reinigung direkt weiterverarbeitet. Ausbeuten und spektroskopische Eigenschaften siehe Tab. 1.

Synthese der sekundären Amin-hydrochloride 5(n)a–c, e, f durch katalytische Hydrierung mit Raney-Nickel (allgemeine Arbeitsvorschrift): 0.10 mol des rohen Imins **4(n)** werden in 100 ml absol. Ethanol gelöst und mit 13 g ethanolfeuchtem Raney-Nickel bei 5 bar und Raumtemp. in einer Parr-Apparatur hydriert. Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme (3–4 Tage) filtriert man den Katalysator ab, wäscht ihn mit Ethanol und sättigt das Filtrat mit Chlorwasserstoff. Das Filtrat wird i. Vak. auf ca. 50 ml eingengt und das sekundäre Amin-hydrochlorid **5(n)** durch Zugabe von Ether ausgefällt. Der farblose Niederschlag wird abfiltriert und aus Ethanol/Ether umkristallisiert. Ausbeuten, Analysen, Drehwerte und spektroskopische Eigenschaften sind in Tab. 2 zusammengefaßt.

Synthese der primären Amin-hydrochloride 6(n)a–c, e, f (allgemeine Arbeitsvorschrift): 1.5 g Palladium-Kohle-Katalysator (10%) werden in 50 ml Ethanol 15 min vorhydriert. Man löst 30 mmol des sekundären Aminhydrochlorids (**5(n)**) in 50 ml Ethanol¹⁴⁾, gibt die Lösung zum vorhydrierten Katalysator und hydrogenolysiert 24 h bei 5 bar und 50°C. Der Katalysator wird abfiltriert, mit heißem Ethanol gewaschen und das Filtrat i. Vak. zur Trockene eingedampft. Umkristallisation aus Ether/Ethanol liefert die primären Aminhydrochloride. Ausbeuten, Analysen, Drehwerte und spektroskopische Eigenschaften sind in Tab. 3 zusammengefaßt.

*Acylierung der primären Amine 6(n) mit (*S*)-(+)– α -Methoxy- α -(trifluormethyl)phenylacetylchlorid (MPTA-Cl)*: Die Lösung von 0.15 mmol des freien primärenamins **6(n)** in 4 Tropfen absol. Tetrachlormethan wird mit 4 Tropfen absol. Pyridin versetzt. Anschließend gibt man 37.9 mg (0.15 mmol) MPTA-Cl zu und läßt 18 h bei Raumtemp. stehen. Es wird mit 3 ml Wasser verdünnt und dreimal mit je 3 ml Ether extrahiert. Man wäscht die vereinigten organischen Phasen dreimal mit je 5 ml 1 N HCl, dreimal mit je 5 ml gesättigter Natriumcarbonat-Lösung und anschließend mit Wasser bis zur Neutralität. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet, i. Vak. eingedampft und der Rückstand direkt zur Hochdruckflüssigkeitschromatographie eingesetzt. Es werden 2–5 μ l einer 5–10proz. Ethylacetatlösung injiziert. Retentionszeiten und Enantiomerenüberschüsse in Tab. 4. Säule: μ -Porasil 300 × 3.8 mm (Waters), n-Hexan/Ethylacetat 30:1, Durchflußgeschwindigkeit 2 ml/min.

(–)-4-Brom-N-(cis-2-phenylcyclopentyl)benzamid (8): Man löst 691 mg (3.5 mmol) (+)-cis-2-Phenylcyclopentanamin (**6(n)e**) in einem Gemisch aus 6 ml absol. Chloroform und 3 ml absol. Pyridin und tropft dann 768 mg (3.5 mmol) 4-Brombenzoylchlorid in 5 ml CHCl₃ zu. Anschließend wird 30 min unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen gießt man die organische Phase in 10 ml Wasser, trennt die wäßrige Phase ab und wäscht die organische je dreimal mit 1 N HCl, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und

schließlich mit Wasser. Nach Trocknen mit Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der farblose Rückstand aus Essigester umkristallisiert. Ausb. 1015 mg (84%) als feine farblose Nadeln, Schmp. 156–157°C, $[\alpha]_D^{20} = -39.8$ ($c = 1.6$, Chloroform). — IR (KBr): 3360 $\nu(\text{NH})$, 1635 $\nu(\text{C}=\text{O})$, 1530 $\nu(\text{C}-\text{N}) + (\text{CHN})$. — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.50-2.48$ (m; 6H, 3,4,5-H), 3.50 (mc; 1H, 2-H), 4.66 (mc; 1H, 1-H), 5.58 (s breit, 1H, NH), 7.30 (mc; 9H, arom. H). — $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 20 MHz): $\delta = 53.8$ d (C-1), 47.1 d (C-2), 29.3 t (C-3), 22.3 t (C-4), 31.7 t (C-5), 165.8 s (C- α'), 133.6 s (C-1'), 128.0 d o. 128.2 d (C-2'), 131.3 d (C-3'), 125.4 s (C-4'), 140.7 s (C-1''), 128.0 d* (C-2''), 128.2 d* (C-3''), 126.5 d (C-4'); * Zuordnung austauschbar.

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrNO}$ (344.3) Ber. C 62.80 H 5.27 N 4.07 Gef. C 62.87 H 5.26 N 3.94

CAS-Registry-Nummern

(±)-3(n)a: 32854-37-8; (±)-3(n)b: 64847-88-7 / (±)-3(n)c: 102698-24-8 / (±)-3(n)d: 102698-25-9 / (±)-3(n)e: 92207-93-7 / (±)-3(n)f: 69815-13-0 / 4(n)a (Isomeres 1): 102698-01-1 / 4(n)a (Isomeres 2): 102698-02-2 / 4(n)a (Isomeres 3): 102698-13-5; 4(n)a (Isomeres 4): 102698-14-6 / 4(n)b (Isomeres 1): 102698-03-3 / 4(n)b (Isomeres 2): 102698-04-4 / 4(n)b (Isomeres 3): 102698-15-7 / 4(n)b (Isomeres 4): 102698-16-8 / 4(n)c (Isomeres 1): 102698-05-5 / 4(n)c (Isomeres 2): 102698-06-6 / 4(n)c (Isomeres 3): 102724-49-2 / 4(n)c (Isomeres 4): 102698-17-9 / 4(n)d (Isomeres 1): 102698-11-3 / 4(n)d (Isomeres 2): 102698-12-4 / 4(n)d (Isomeres 3): 102698-22-6 / 4(n)d (Isomeres 4): 102698-23-7 / 4(n)e (Isomeres 1): 102698-07-7 / 4(n)e (Isomeres 2): 102698-08-8 / 4(n)e (Isomeres 3): 102698-18-0 / 4(n)e (Isomeres 4): 102698-19-1 / 4(n)f (Isomeres 1): 102698-09-9 / 4(n)f (Isomeres 2): 102698-10-2 / 4(n)f (Isomeres 3): 102698-20-4 / 4(n)f (Isomeres 4): 102698-21-5 / 5(n)a (Isomeres 1): 102697-96-1 / 5(n)a (Isomeres 2): 102778-44-9 / 5(n)b (Isomeres 1): 102697-97-2 / 5(n)b (Isomeres 2): 102778-45-0 / 5(n)c (Isomeres 1): 102697-98-3 / 5(n)c (Isomeres 2): 102778-46-1 / 5(n)e (Isomeres 1): 102697-99-4 / 5(n)e (Isomeres 2): 102778-47-2 / 5(n)f (Isomeres 1): 102698-00-0 / 5(n)f (Isomeres 2): 102778-48-3 / 6(n)a (Isomeres 1): 102778-36-9 / 6(n)a (Isomeres 2): 102778-37-0 / 6(n)b (Isomeres 1): 102848-88-4 / 6(n)b (Isomeres 2): 102778-38-1 / 6(n)c (Isomeres 1): 102778-39-2 / 6(n)c (Isomeres 2): 102778-40-5 / 6(n)e (Isomeres 1): 102778-41-6 / 6(n)e (Isomeres 2): 102778-42-7 / 6(n)f (Isomeres 1): 102779-22-6 / 6(n)f (Isomeres 2): 102778-43-8 / 7(n)a (Isomeres 1): 102698-27-1 / 7(n)a (Isomeres 2): 102778-49-4 / 7(n)b (Isomeres 1): 102698-28-2 / 7(n)b (Isomeres 2): 102778-50-7 / 7(n)c (Isomeres 1): 102698-29-3 / 7(n)c (Isomeres 2): 102778-51-8 / 7(n)e (Isomeres 1): 102698-30-6 / 7(n)e (Isomeres 2): 102778-52-9 / 7(n)f (Isomeres 1): 102698-31-7 / 7(n)f (Isomeres 2): 102778-53-0 / (+)-PhCHMeNH₂: 3886-69-9 / (–)-PhCHMeNH₂: 2627-86-3 / (+)-F₃CC(OMe)PhCOCl: 20445-33-4 / Br-p-C₆H₄COCl: 586-75-4

- ¹⁾ Teil der Dissertation *W. Wiehl*, Universität Bonn 1985; 4, *Mitteil. G. Knupp und A. W. Frahm*, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **318**, 535 (1985).
- ²⁾ *J. M. Grisar, G. P. Claxton, A. A. Carr und N. L. Wieck*, J. Med. Chem. **16**, 679 (1973).
- ³⁾ *G. Knupp und A. W. Frahm*, Chem. Ber. **117**, 2076 (1984).
- ⁴⁾ *G. Knupp und A. W. Frahm*, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **318**, 250 (1985).
- ⁵⁾ *G. Knupp und A. W. Frahm*, Tetrahedron Lett. **22**, 2633 (1981).
- ⁶⁾ Literaturzitate in Lit.³⁾
- ⁷⁾ *K. Mislow und A. K. Lazarus*, J. Am. Chem. Soc. **77**, 6383 (1955).
- ⁸⁾ *W. Wiehl und A. W. Frahm*, unveröffentlichte Ergebnisse.
- ⁹⁾ *J. A. Dale, D. L. Dull und H. S. Mosher*, J. Org. Chem. **34**, 2543 (1964).
- ¹⁰⁾ *G. Knupp*, Dissertation, Univ. Bonn 1982.
- ¹¹⁾ *D. Seebach und V. Prelog*, Angew. Chem. **94**, 696 (1982); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **21**, 654 (1982).
- ¹²⁾ *W. Wiehl, A. Kirfel und A. W. Frahm*, Acta Crystallogr., Sect. C **1986**, im Druck.
- ¹³⁾ *H. E. Smith*, Chem. Rev. **83**, 359 (1983).
- ¹⁴⁾ Wegen seiner geringen Löslichkeit in Ethanol wird *cis*-2-Benzyl-*N*-(1-phenylethyl)cyclopentanamin-hydrochlorid (5(n)f) in 50 ml Methanol gelöst.

[55/86]