

REFERENCES

- [1] M. Bergmann, L. Zervas & H. Rinke, Z. physiol. Chem. 224, 40 (1934).
 [2] E. Schröder & K. Lübke, 'The Peptides', Academic Press 1965, 167.
 [3] B. Iselin, Proc. 6th Europ. Peptide Symposium, Athens, Pergamon Press 1966, 27.
 [4] Y. Baba, H. Matsuo & A. V. Schally, Biochem. biophys. Res. Commun. 44, 459 (1971).
 [5] H. Sievertsson, J. K. Chang, C. Bogentoft, B. L. Currie, K. Folkers & C. Y. Bowers, Biochem. biophys. Res. Commun. 44, 1566 (1971).
 [6] H. Matsuo, A. Arimura, R. M. G. Nair & A. V. Schally, Biochem. biophys. Res. Commun. 45, 822 (1971).
 [7] H. Sievertsson, J. K. Chang, A. v. Klauudy, C. Bogentoft, B. L. Currie, K. Folkers & C. Bowers, J. med. Chemistry 15, 222 (1972).
 [8] M. Fujino, S. Kabayashi, M. Obayashi, S. Shinagawa, T. Fukuda, C. Kitada, R. Nakayama, I. Yamazaki, W. F. White & R. H. Rippel, Biochem. biophys. Res. Commun. 49, 698, 863 (1972).
 [9] J. River, W. Vale, R. Burgus, N. Ling, M. Amoss, R. Blackwell & R. Guillemin, J. med. Chemistry 16, 545 (1973).
 [10] G. R. Flouret, W. H. Arnold, J. W. Cole, R. L. Morgan, W. F. White, M. T. Hedlund & R. H. Rippel, J. med. Chemistry 16, 369 (1973).
 [11] D. Gillessen, H. Künzi, A. Trzeciak, G. Roncari & R. O. Studer: in preparation.
 [12] M. Bodanszki & J. T. Sheehan, Chem. Ind. (London) 1966, 1597.
 [13] B. Halpern, L. Chew, V. Close & W. Patton, Tetrahedron Letters 1968, 5163.
 [14] W. Pereira, V. Close, W. Patton & B. Halpern, J. org. Chemistry 34, 2032 (1969).
 [15] H. C. Beyerman, H. Hindriks & E. W. B. de Leer, Chem. Commun. 1968, 1668.
 [16] J. Blake, K. T. Wang & C. H. Li, Biochemistry 11, 438 (1972).
 [17] D. Yamashiro, J. Blake & C. H. Li, J. Amer. chem. Soc. 94, 2855 (1972).
 [18] H. Takashima, V. du Vigneaud & R. B. Merrifield, J. Amer. chem. Soc. 90, 1323 (1968).
 [19] M. Manning, J. Amer. chem. Soc. 90, 1348 (1968).
 [20] E. Bayer & H. Hagenmaier, Tetrahedron Letters 1968, 2037.
 [21] H. C. Beyerman, C. A. M. Boers-Boonekamp & H. Maassen van den Brink, Rec. Trav. chim. Pays Bas 87, 257 (1968).
 [22] J. M. Stewart & J. D. Young, 'Solid Phase Peptide Synthesis', W. H. Freeman, San Francisco, 1969.
 [23] R. Paul, G. W. Anderson & F. M. Callahan, J. org. Chemistry 26, 3347 (1961).
 [24] D. H. Spackman, W. H. Stein & S. Moore, Analyt. Chemistry 30, 1190 (1958).

66. Über stereoselektive Synthesen und Reaktionen von 5,6-Epoxy-perhydroisindolinen

von Roland Achini, Hans-Rudolf Loosli und Franz Troxler
SANDOZ A.G., Pharma-Departement, Chemische Forschung, Basel, Schweiz

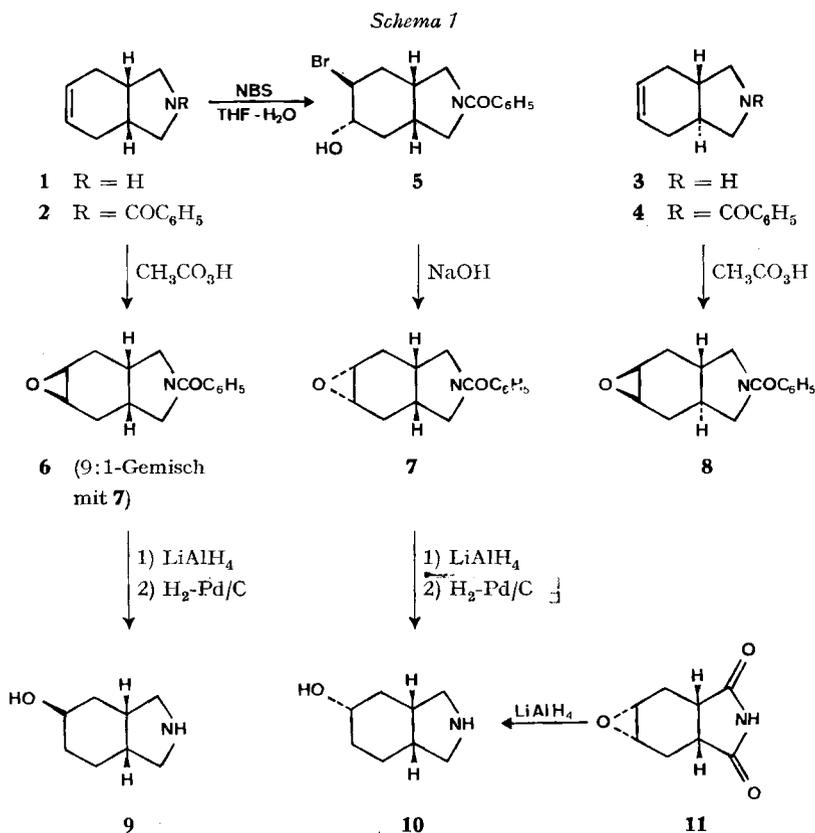
(11. I. 74)

Summary. Stereo-selective syntheses of 2, 5, 6-trisubstituted perhydroisindolines are achieved by preparation of the three diastereoisomeric 5,6-epoxy-perhydroisindolines and their reactions with nucleophiles, e.g. amines. The transformation of *trans*-amino alcohols obtained in this way into *cis*-amino alcohols is described.

Im Rahmen unserer Arbeiten über nicht-aromatische N-Heterocyclen beschäftigten wir uns vor einiger Zeit mit der stereoselektiven Synthese von 2,5,6-trisubstituierten Perhydroisindolinen. In der vorliegenden Arbeit beschreiben wir den

Zugang zu fünf diastereoisomeren Reihen dieser Verbindungsklasse, beruhend auf der Synthese der drei diastereoisomeren 5,6-Epoxy-perhydroisindoline, deren Reaktionen mit nukleophilen Reagentien, sowie der Umwandlung von *trans*- in *cis*-Aminoalkohole.

1. Herstellung der 5,6-Epoxy-perhydroisindoline. - Als Ausgangsmaterialien dienten uns das *cis*-3a,4,7,7a-Tetrahydroisindolin **1** [1] und das *trans*-3a,4,7,7a-Tetrahydroisindolin **3** [2] bzw. deren Acylierungsprodukte **2** und **4**. Während durch die Epoxidierung der *rac. trans*-Verbindung **4** (C=C-Doppelbindung mit zwei zu deren Ebene äquivalenten Seiten [3]) nur ein *rac.* Epoxid **8** entstehen kann, ist für den Fall der *meso-cis*-Verbindung **2** (C=C-Doppelbindung mit zwei diastereotopen Seiten [3]) die Bildung eines *meso-endo*- und eines *meso-exo*-Epoxids möglich. In Analogie zum Fall des *cis*-Bicyclo[4.3.0]non-3-ens [4a]¹⁾ und des *cis*-4,5-Dimethylcyclohexens [5] war aber mit Persäuren eine bevorzugte *exo*-Epoxidierung zu erwarten. Tatsächlich verläuft die Reaktion von **2** mit Peressigsäure stereoselektiv



NBS = N-Bromsuccinimid THF = Tetrahydrofuran

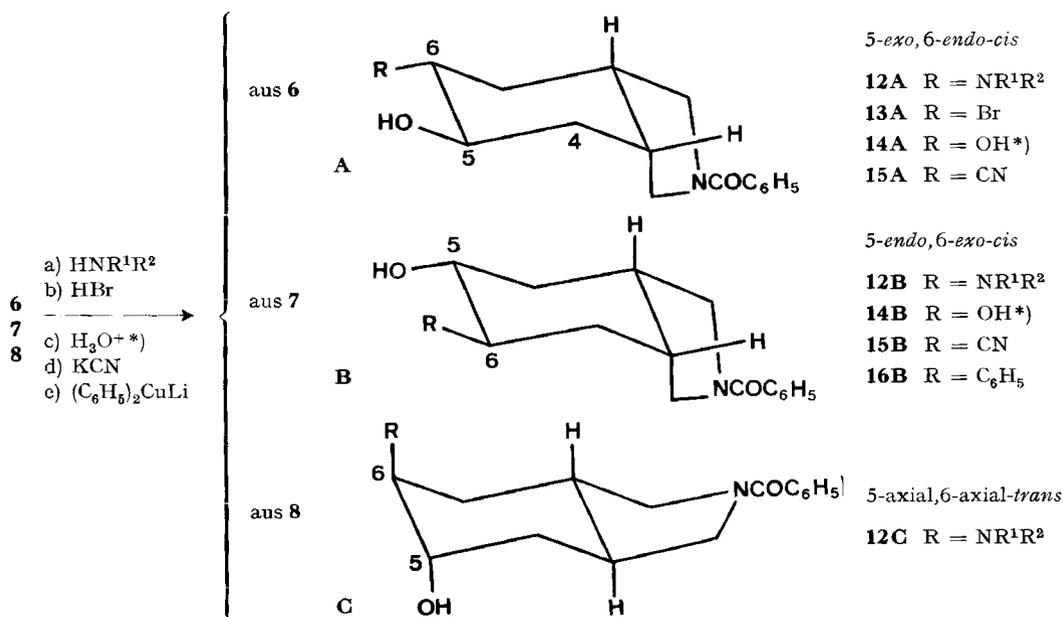
¹⁾ Kürzlich wurde auch die bevorzugte *exo*-Epoxidierung von *cis*-2-Oxa-3a,4,7,7a-tetrahydroindinen nachgewiesen [4b].

zum *exo*-Epoxid **6** (Schema 1)²⁾. Zur *endo*-Verbindung **7** gelangt man *via* Bromhydrin **5** [6], das durch Kristallisation in stereochemisch einheitlicher Form erhalten wird und mit Lauge ausschliesslich das *endo*-Epoxid **7** liefert.

Die Zuordnung der Konfigurationen der Epoxide **6** und **7** erfolgte auf Grund der chemischen Verknüpfung des *endo*-Epoxids **7** mit 7-Oxabicyclo[4.1.0]heptan-3,4-dicarboximid **11** [7], dessen Konfiguration zwar nicht beschrieben ist, aber – gestützt auf Arbeiten von Gray *et al.* [8] und Henbest [9] – als *endo* angenommen werden darf³⁾. So wurde aus **7** und **11** das gleiche Reduktionsprodukt **10** erhalten, das sich deutlich von **9**, dem Reduktionsprodukt aus **6**, unterscheidet (Smp., IR.-Spektrum; s. exp. Teil). Diese Zuordnung wurde durch NMR.-spektroskopische Untersuchungen sowie durch eine Röntgen-Strukturanalyse von Derivaten, die sich in stereochemisch definierter Weise von den Epoxiden **6** und **7** ableiten, bestätigt (s. Abschnitt 4).

2. Reaktionen der Epoxide mit nukleophilen Reagentien. – Durch Epoxidöffnungs-Reaktionen mit nukleophilen Reagentien, die bekanntlich (abgesehen von bestimmten Fällen) stereospezifisch in *trans*-bisaxialer Weise erfolgen [10], haben wir 2,5,6-trisubstituierte Perhydroisindoline **12–16** in drei diastereoisomeren Reihen **A**, **B** und **C** mit definierten Konfigurationen hergestellt (Schema 2). Einige repräsen-

Schema 2



*) Aus den *meso*-Epoxiden **6** und **7** entsteht das gleiche racemische *trans*-Diol **14A** \equiv **14B**

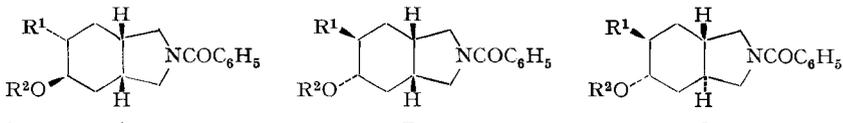
²⁾ Die Reaktion von 2-(4-Methoxybenzyl)-*cis*-3a,4,7,7a-tetrahydroisindolin mit Persäure soll dagegen nach Gray [8c] zum *endo*-Epoxid führen. Ein Beweis dafür wurde nicht erbracht.

³⁾ Die Epoxidierung von *cis*-1,2,3,6-Tetrahydrophthalsäureanhydrid [8] [9] und von N-Phenyl-*cis*-1,2,3,6-tetrahydrophthalimid [8] gibt praktisch nur bzw. vorwiegend die *endo*-Epoxyverbindung.

tative *trans*-Aminoalkohole **12A**, **12B** und **12C**⁴⁾, sowie einige Acetyl-Derivate, die sich aus Verbindungen **12**, **13** und **15** ableiten, sind in Tab. 1 zusammengestellt.

Bei 5-O-Acetyl-Derivaten von Verbindungen der Konfigurationen **A** und **B** (Tab. 1) ist die *trans*-bisäquatoriale Anordnung der Substituenten an C(5) und C(6)⁵⁾ in den NMR.-Spektren ersichtlich: Das Signal des nach tiefem Feld verschobenen axialen H-Atoms an C(5) erscheint jeweils als charakteristisches Multipllett mit zwei vicinalen Kopplungskonstanten von je *ca.* 10 Hz ($J_{5ax/4ax}$, $J_{5ax/6ax}$) und einer vicinalen Kopplungskonstante von *ca.* 5 Hz ($J_{5ax/4äq}$) (vgl. [11]).

Tabelle 1. *Epoxidöffnungs- und Folgeprodukte*^{a)}

							
Konfiguration		A	B	C			
R ¹	R ²	Methode Abschnitt 2 des exp. Teils	Num- mer	Base bzw. Salz ^{b)} , Ausbeute (%), Smp. (°C), Lösungsmittel ^{c)}			
				Konfiguration A	Konfiguration B	Konfiguration C	
-NH ₂	-H	a	17	Chld., 82, > 300, MeOH			
-NHCH ₃	-H	a	18	Chld., 50, 253-4, MeOH/Ä	B, 74, 132-4, MeOH/Ä		
-N(CH ₃)Ac	-Ac	b	19	-, 98, amorph ^{d)}			
-N(CH ₃)Ac	-H	d	20	-, 95, amorph			
-N(CH ₃) ₂	-H	a	21	B, 85, 92-4, CH ₂ Cl ₂ /Ä	B, 92, 138-9, CH ₂ Cl ₂ /Ä		
	-H	a	22	Chld., 80, 281-2, MeOH/Ä	Chld. + 1/2 H ₂ O, 67, 159-60, MeOH/Ä		
-"	-Ac	c	23	B, 75, amorph ^{d)}			
-Br	-Ac	c	24	-, 78, 156-8, Ä ^{d)}			
-CN	-Ac	c	25	-, 53, Öl ^{d)}			

a) Die IR.- und NMR.-Spektren aller Verbindungen stimmen mit den zugeordneten Strukturen überein. Sämtliche kristallinen Verbindungen gaben befriedigende Elementaranalysen.

b) B = Base, Chld. = Hydrochlorid.

c) Ä = Äther, MeOH = Methanol.

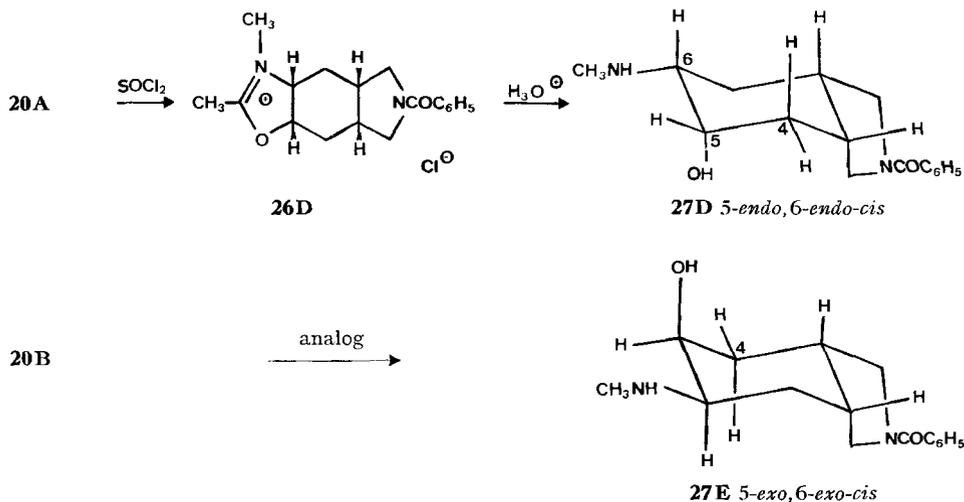
d) NMR.-Spektrum ((CD₃)₂SO, 120°; interner Standard Hexamethyldisiloxan, 60 MHz bei **19A**, **19B**, **23A**; 100 MHz bei **24A**, **25A**): H(5) bei $\delta = 4,95$ bis $5,1$ ppm mit $J_1 \approx J_2 \approx 10$ Hz, $J_3 \approx 5$ Hz, d. h. *trans*-bisäquatoriale Anordnung der Substituenten an C(5) und C(6), vgl. Text.

4) Die N-Benzoyl-Schutzgruppe liess sich hydrolytisch (48proz. HBr) oder reduktiv [(a) AlH₃, b) H₂-Pd/C] entfernen.

5) Die *cis*-Verknüpfung der Ringe bewirkt die Umklappung der Epoxidöffnungsprodukte in die thermodynamisch stabileren *trans*-bisäquatorialen Konformeren.

3. Cis-Aminoalkohole. – Die *trans*-Aminoalkohole **18A** bzw. **18B** (Tab. 1) wurden stereospezifisch *via* *N*-Acetyl-Derivate **20A** bzw. **20B** und Oxazoliniumsalze (z. B. **26D**) nach [12] in die *cis*-Aminoalkohole **27D** bzw. **27E** übergeführt unter Bildung von zwei weiteren diastereoisomeren Reihen **D** und **E** (Schema 3). Die *cis*-Anordnung der Substituenten an C(5) und C(6) sowie die Konformation (HO-Gruppe axial) der Verbindungen **27D** und **27E** sind aus den Kopplungskonstanten⁶⁾ des Protons an C(5) im NMR.-Spektrum ersichtlich, indem – im Gegensatz zu den *trans*-Aminoalkoholen (s. Abschnitt 2 und Fussnote 5) – keine vicinalen bisaxialen Kopplungen auftreten (zwei vicinale Kopplungen zu den beiden axialen Protonen an C(4) und C(6) von je *ca.* 2 Hz, eine vicinale Kopplung zum äquatorialen Proton an C(4) von *ca.* 4,5 Hz, vgl. [11]).

Schema 3



4. Perhydro-pyrrolo[3,4-*f*]benzoxazol-2-one. – Die Reaktion der *trans*-Aminoalkohole **18A** und **18B** mit Phosgen gab die zwei diastereoisomeren 6-Benzoyl-3-methyl-perhydro-pyrrolo[3,4-*f*]benzoxazol-2-one **28A** und **28B** (Schema 4). Zu 2-Imino-Derivaten gelangt man *via* Thioharnstoff-Derivate, z. B. **29A** und **30A**, deren S-Methylierungsprodukte sich spontan zu den Tricyclen **31A**, **32A** und **32B** cyclisieren.

An den tricyclischen Verbindungen **28A** und **28B** konnten mit Hilfe der 100-MHz-NMR.-Spektroskopie die relativen Konfigurationen der vier chiralen Ringverknüpfungsatome ermittelt werden. Im Spektrum von **28A** (vgl. Tab. 2) bestätigt die Kopplungskonstante zwischen H-(3a) und H-(8a) von 11 Hz die *trans*-Verknüpfung der Ringe A und B [11]. Die Multiplizität des Signals des axialen Protons an C(4) (H-(4)ax) zeigt an, dass die beiden vicinalen Protonen H-(3a) und H-(4a) ungefähr den gleichen dihedralen Winkel in der Grössenordnung von 180° haben [11], also anti-periplanar⁷⁾ zu H-(4)ax stehen. Diese Bedingungen sind nur dann erfüllt, wenn der

⁶⁾ Bestimmt mit Hilfe der Doppelresonanz-Technik.

⁷⁾ Betr. Terminologie s. [14].

Ring B in der Sesselkonformation vorliegt. Weiter lassen die Kopplungskonstanten von H-(8)ax erkennen, dass H-(7a) zum ersteren synclinal⁷⁾ stehen muss. Die chiralen Zentren weisen demzufolge die in Formel **28A** wiedergegebenen relativen Konfigurationen auf. Das Spektrum von **28B** (Tab. 3) zeigt ebenfalls, dass die beiden Ringe A und B *trans*-verknüpft sind ($J_{3a/8a} = 11,5$ Hz) und der Ring B in der Sesselkonformation vorliegt (Multiplizität von H-(8)ax); im Gegensatz zu **28A** stehen jetzt aber gemäss den beobachteten Kopplungen H-(4)ax und H-(4a) synclinal zueinander sowie H-(8a) und H-(7a) antiperiplanar zu H-(8)ax. Die chiralen Zentren weisen daher die in Formel **28B** wiedergegebenen Konfigurationen auf.

 Tabelle 2. Chemische Verschiebungen^{a)} und Kopplungskonstanten von **28A** in $(CD_3)_2SO$ bei 110°C^{b)}

Proton	(ppm)	Kopplungskonstanten in Hz ($\pm 0,5$ Hz)		
H-(3a)	3,1 ^{e)}	$J_{3a/8a} = 11$	$J_{3a/4\ddot{a}q} = 3$	
H-(4)äq	1,9... 2,4			
H-(4)ax	1,4 ^{e)}	$J_{4ax/3a} = 12$	$J_{4ax/4a} = 12$	$J_{gem} = 12$
H-(4a)	2,2... 2,8			
H-(5)	3,1... 3,7			
H-(7)	3,1... 3,7			
H-(7a)	2,2... 2,8			
H-(8)äq	1,9... 2,4			
H-(8)ax	1,8 ^{e)}	$J_{8ax/7a} = 5,5$	$J_{8ax/8a} = 12$	$J_{gem} = 12$
H-(8a)	4,0 ^{d)}	$J_{8a/8\ddot{a}q} = 4,5$		
N-CH ₃	2,7			
Phenyl	7,2... 7,7			

 Tabelle 3. Chemische Verschiebungen^{a)} und Kopplungskonstanten von **28B** in $(CD_3)_2SO$ bei 110°C^{b)}

Proton	(ppm)	Kopplungskonstanten in Hz ($\pm 0,5$ Hz)		
H-(3a)	3,3 ^{e)}	$J_{3a/8a} = 11,5$	$J_{3a/4\ddot{a}q} = 4$	
H-(4)äq	1,9... 2,7			
H-(4)ax	1,6 ^{e)}	$J_{4ax/3a} = 12$	$J_{4ax/4a} = 5$	$J_{gem} = 12$
H-(4a)	1,9... 2,7			
H-(5)	3,2... 3,7			
H-(7)	3,2... 3,7			
H-(7a)	1,9... 2,7			
H-(8)äq	1,9... 2,7			
H-(8)ax	1,6 ^{e)}	$J_{8ax/7a} = 11,5$	$J_{8ax/8a} = 11,5$	$J_{gem} = 11,5$
H-(8a)	3,8 ^{d)}	$J_{8a/8\ddot{a}q} = 3,5$		
N-CH ₃	2,7			
Phenyl	7,2... 7,6			

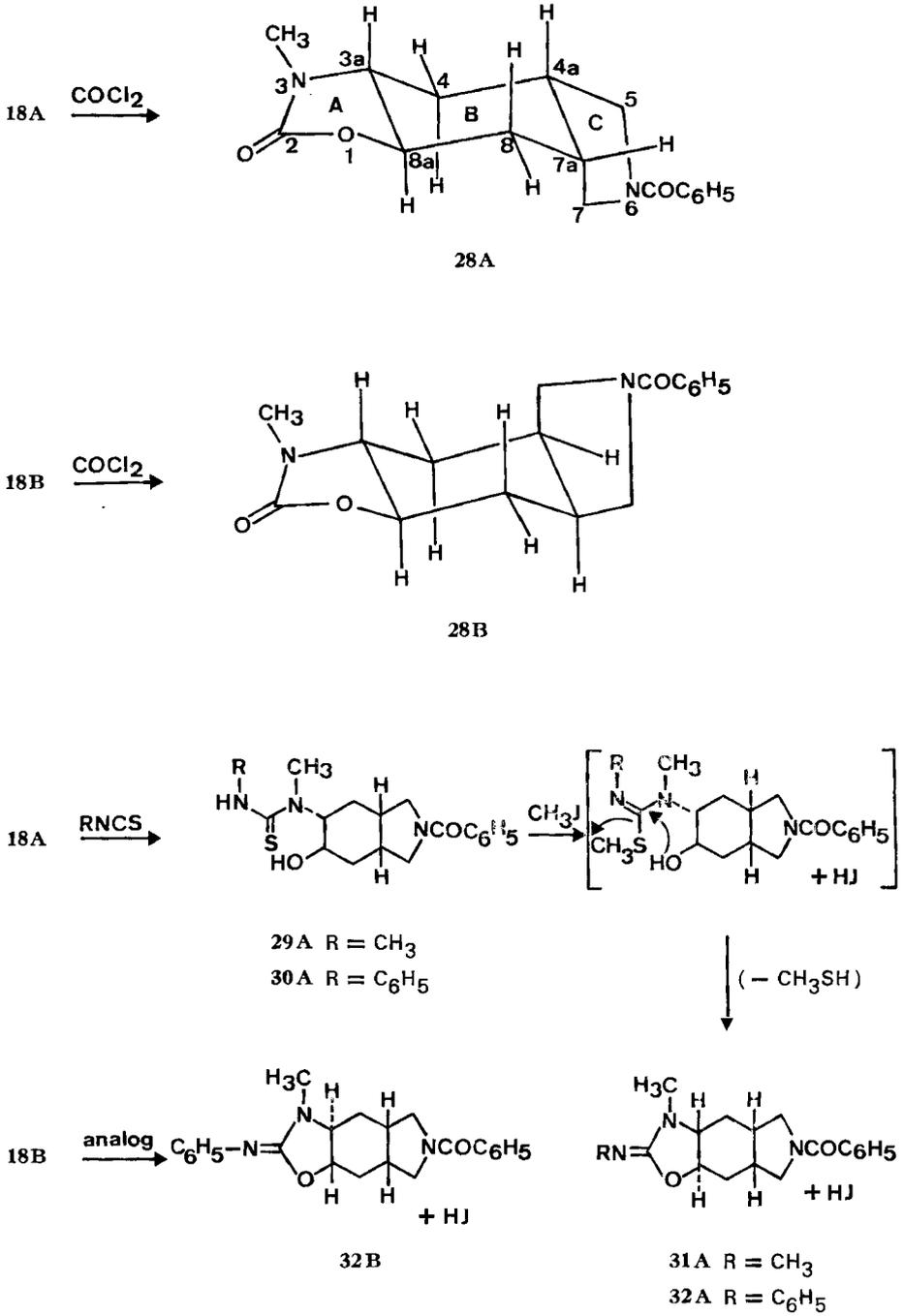
a) δ -Werte ($\pm 0,05$ ppm), interner Standard Hexamethyldisiloxan.

b) Bei dieser Temperatur sind keine Rotationsisomere der 6-Benzoylgruppe mehr sichtbar.

c) Zuordnung erfolgte auf Grund von Doppelresonanzexperimenten.

d) Die chemische Verschiebung dieses bei tiefstem Feld auftretenden aliphatischen Protons ist vergleichbar mit jener des Protons an C(2) von *trans*-2-Hydroxy-cyclohexanessigsäure-lacton [13].

Schema 4



Da sich die Tricyclen **28A** und **28B** in stereochemisch definierter Weise aus den Epoxiden **6** und **7** ableiten, wurden damit auch die relativen Konfigurationen derselben sowie der *trans*-Aminoalkohole **12A** und **12B** bestätigt. Eine weitere Bestätigung wurde durch die Röntgen-Strukturanalyse des Bromhydrins **13A** erbracht⁸⁾.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Die Smp. wurden im Büchi-Schmelzpunktbestimmungsapparat nach Dr. Tottoli bestimmt und nicht korrigiert. Zur Aufnahme der NMR.-Spektren diente, wo nichts weiter vermerkt ist, ein 60-MHz-Gerät; die Lage der Signale ist in δ -Werten (ppm) angegeben, als interne Standards dienten Tetramethylsilan bzw., bei Hochtemperatur-Spektren zur Aufhebung von Rotationsisomeren, Hexamethyldisiloxan; es bedeuten: *s* = Singulett, *d* = Dublett, *m* = Multiplett. Abkürzung: DC. = Dünnschichtchromatogramm.

1. 5,6-Epoxy-hexahydroisindoline, Verknüpfung mit 11. – 1.1. *cis*-2-Benzoyl-3a,4,7,7a-tetrahydroisindolin (**2**). Zu einer Lösung von 500 g 3a,4,7,7a-Tetrahydroisindolin (**1**) [**1**] in 1 l Pyridin und 3,8 l Chloroform wurden innert 30 Min. 515 ml Benzoylchlorid getropft wobei sich das Reaktionsgemisch allmählich zum Sieden erhitzte. Nach 4stdg. Kochen unter Rückfluss wurde in üblicher Weise aufgearbeitet. Kristallisation des Rohprodukts aus 750 ml Äther unter Kühlen im Aceton/Trockeneis-Bad gab 801 g (87%) **2** als farblose Kristalle von Smp. 62–63°. – IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): u.a. Banden bei 3025, 1620, 1575, 1420 cm^{-1} . – NMR.-Spektrum ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): 1,7–2,6 (6 H) *m*; 2,9–3,8 (4 H) *m*; 5,6 (2 H) *s*; 7,45 (5 H) *s*.

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}$	Ber. C 79,3	H 7,5	N 6,2	O 7,0%
(227,3)	Gef. „ 79,0	„ 7,6	„ 6,2	„ 7,4%

Analog wurde hergestellt: *trans*-2-Benzoyl-3a,4,7,7a-tetrahydroisindolin (**4**), Smp. 80–81° (Äther/Petroläther). – IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): u.a. Banden bei 3025, 1625, 1580, 1425, 1370 cm^{-1} .

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}$	Ber. C 79,3	H 7,5	N 6,2	O 7,0%
(227,3)	Gef. „ 79,6	„ 7,5	„ 6,1	„ 7,1%

1.2. (3aRS, 5SR, 6SR, 7aSR)-2-Benzoyl-6-brom-hexahydroisindolin-5-ol (**5**). Eine Lösung von 50 g **2** in 600 ml Tetrahydrofuran/Wasser 1:1 wurde unter Rühren bei 25–30° portionsweise innert 30 Min. mit 43,1 g N-Bromsuccinimid versetzt. Nach weiteren 30 Min. Rühren wurde mit 500 ml Wasser verdünnt. Das ausgeschiedene Öl wurde abgetrennt und die wässrige Phase 4mal mit je 300 ml Äther extrahiert. Die vereinigten, getrockneten organischen Phasen gaben nach dem Eindampfen und Kristallisieren aus Methylenchlorid/Äther 47,2 g (66%) reines **5**, Smp. 142–143°. – IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): u.a. Banden bei 3560, 1620, 1575 cm^{-1} . – NMR.-Spektrum ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): 1,1–2,6 (6 H) *m*; 3,1–3,8 (5 H) *m*; 4,0–4,5 (1 H) *m*; 5,0–5,3 (1 H, austauschbar) breit; 7,5 (5 H) *s*.

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{BrNO}_2$	Ber. C 55,6	H 5,6	Br 24,6	N 4,3	O 9,9%
(324,2)	Gef. „ 55,3	„ 5,7	„ 24,5	„ 4,0	„ 9,9%

1.3. (3aRS, 5RS, 6SR, 7aSR)-2-Benzoyl-5,6-epoxy-hexahydroisindolin (**6**). Eine Lösung von 418,7 g **2** in 4,2 l Chloroform wurde unter Rühren bei 25–35° tropfenweise mit 353,8 g 47,7proz., käuflicher⁹⁾, mit 5,85 g wasserfreiem Natriumacetat neutralisierter Peressigsäure versetzt. Nach 15 Std. wurde 2mal mit 10proz. NaHCO_3 -Lösung und einmal mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum bei 50° eingedampft. Durch Kristallisation des Rohprodukts aus Äther/Petroläther 1:1 unter Kühlung im Trockeneis/Methanol-Bad erhielt man 390 g (87%) eines Gemisches von **6** und **7** im Verhältnis $\approx 9:1$ ¹⁰⁾ als farblose Kristalle vom Smp. 55–60°. Durch Umkristallisation konnte keine bedeutende Anreicherung von **6** erzielt werden¹⁰⁾. – IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): u.a. Banden bei 3050, 1625, 1580, 1420, 1380, 990, 810 cm^{-1} . Zur Analyse wurde eine Probe umkristallisiert, Smp. 57–64°.

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_2$	Ber. C 74,1	H 7,0	N 5,8	O 13,2%
(243,3)	Gef. „ 74,3	„ 7,1	„ 5,6	„ 13,2%

⁸⁾ Wir danken Herrn H. P. Weber bestens für die Durchführung dieser Analyse.

⁹⁾ Enthielt als Nebenprodukte 3% H_2O_2 , 10% Wasser, 1% H_2SO_4 .

¹⁰⁾ Gas-chromatographische Bestimmung (Flächenproz.): Aerograph 1520, Siliconphase OV 225 (1,5% auf Gaschrom Q, 80–100 mesh), Säulendurchmesser/-länge 2 mm/3 m, Säulentemp. 225° (isotherm), Trägergas N_2 (30 ml/Min.). Retentionszeiten: **6** 10,9 Min., **7** 12,4 Min.

Analog wurde hergestellt: (*3a* RS, *5* SR, *6* RS, *7a* RS)-2-Benzoyl-5,6-epoxy-hexahydroisindolin (**8**), Smp. 108–110° (Methylenchlorid/Äther). – IR.-Spektrum (CH₂Cl₂): u.a. Banden bei 3050, 1625, 1580, 1420, 1370, 995, 960, 805, 795 cm⁻¹.

C ₁₅ H ₁₇ NO ₂	Ber. C 74,1	H 7,0	N 5,8	O 13,2%
(243,3)	Gef. ,, 74,5	,, 7,1	,, 5,7	,, 13,1%

1.4. (*3a* RS, *5* SR, *6* RS, *7a* SR)-2-Benzoyl-5,6-epoxy-hexahydroisindolin (**7**). Eine Lösung von 289,0 g **5** in 3,6 l Tetrahydrofuran wurde unter Rühren bei 25° tropfenweise mit 2,3 l 30proz. Natronlauge versetzt und das Gemisch noch 1 Std. unter Rückfluss erwärmt. Durch Ausschütteln in üblicher Weise mit Benzol und Kristallisation aus Benzol/Äther erhielt man 191 g (88%) farbloses, GC.-einheitliches (Bedingungen vgl. Fussnote ¹⁰) **7**, Smp. 89–91°. – IR.-Spektrum (CH₂Cl₂): u.a. Banden bei 3040, 1625, 1575, 1420, 1045, 1025, 965, 910, 800 cm⁻¹.

C ₁₅ H ₁₇ NO ₂	Ber. C 74,1	H 7,0	N 5,8	O 13,2%
(243,3)	Gef. ,, 74,0	,, 7,1	,, 5,7	,, 13,0%

1.5. (*3a* RS, *5* SR, *7a* SR)-Hexahydroisindolin-5-ol (**9**). – a) Zu einer Suspension von 7,5 g LiAlH₄ in 150 ml abs. Tetrahydrofuran wurde unter Rühren und Rückfluss eine Lösung von 24,0 g **6** (10% **7** enthaltend) in 150 ml abs. Tetrahydrofuran innert 30 Min. getropft. Nach 3 Std. Erwärmen unter Rückfluss und Aufarbeiten in üblicher Weise wurden durch Kristallisation aus Äther/Petroläther 15,9 g (70%) (*3a* RS, *5* SR, *7a* SR)-2-Benzyl-hexahydroisindolin-5-ol vom Smp. 76–77° erhalten. – IR.-Spektrum (CH₂Cl₂): u.a. Banden bei 3600, 1495, 1450, 1060, 1025 cm⁻¹. – NMR.-Spektrum (CDCl₃): 1,2–2,9 (12 H) *m*; 2,95 (1 H, austauschbar) *breit*; 3,7 (2 H) *s*; 3,75 (1 H) *m* (H-5); 7,3 (5 H) *s*.

C ₁₅ H ₂₁ NO	Ber. C 77,9	H 9,2	N 6,1	O 6,9%
(231,3)	Gef. ,, 77,6	,, 8,9	,, 6,1	,, 7,4%

Analog wurde hergestellt: (*3a* RS, *5* RS, *7a* SR)-2-Benzyl-hexahydroisindolin-5-ol (DC.-reines Öl). – IR.-Spektrum (CH₂Cl₂): u.a. Banden bei 3600, 1495, 1450, 1060, 1030, 1015 cm⁻¹. – NMR.-Spektrum (CDCl₃): 1,2–2,9 (12 H) *m*; 3,0 (1 H, austauschbar) *s*; 3,6 (1 H) *m* (H-5); 3,7 (2 H) *s*; 7,3 (5 H) *s*. – Naphthalin-1,5-disulfonat: Smp. 203–205° (Methanol/Äther).

(C ₁₅ H ₂₁ NO) ₂ + C ₁₀ H ₈ O ₆ S ₂	Ber. C 64,0	H 6,7	N 3,7	O 17,0	S 8,5%
(750,97)	Gef. ,, 64,4	,, 6,6	,, 4,1	,, 17,5	,, 8,7%

b) Eine Lösung von 6,3 g (*3a* RS, *5* SR, *7a* SR)-2-Benzyl-hexahydroisindolin-5-ol in 100 ml Methanol wurde mit 3 g 10proz. Pd/C während 5 Std. bei 25° hydriert. Nach Filtration und Eindampfen im Vakuum resultierten 3,84 g (100%) Hexahydroisindolin **9** (farbloses, DC.-reines Öl). – NMR.-Spektrum (CDCl₃, 100 MHz): H-(5) als *m* (*J*₁ = *J*₂ = 8,5 Hz, *J*₃ = *J*₄ = 4 Hz) bei 3,75. – Zur weiteren Charakterisierung wurde das Hydrochlorid von **9** hergestellt, Smp. 156–157° (Methanol/Äther). – IR.-Spektrum (Nujol): u.a. Banden bei 3400, 2800–2400, 1605, 1450, 1420, 1335, 1305, 1270, 1210, 1120, 1080, 1050, 1045, 1020, 1005, 975, 940, 875 cm⁻¹.

Analog wurde hergestellt: (*3a* RS, *5* RS, *7a* SR)-Hexahydroisindolin-5-ol (**10**) (farbloses, DC.-reines Öl). – NMR.-Spektrum (CDCl₃, 100 MHz): H-(5) als *m* (*J*₁ = *J*₂ = 10 Hz, *J*₃ = *J*₄ = 4 Hz) bei 3,55. – Hydrochlorid von **10**: Smp. 186–187° (Methanol/Äther). – IR.-Spektrum (Nujol): u.a. Banden bei 3400, 2800–2400, 1605, 1450, 1420, 1315, 1290, 1255, 1240, 1220, 1195, 1080, 1060, 1035, 990, 965, 890 cm⁻¹.

1.6. (*3a* RS, *5* RS, *7a* SR)-Hexahydroisindolin-5-ol (**10**) aus **11**. Zu einer Suspension von 2,85 g LiAlH₄ in 50 ml abs. Tetrahydrofuran wurde unter Rühren und Rückfluss eine Lösung von 5,0 g **11** [7] in 150 ml abs. Dioxan innert 30 Min. getropft und das Gemisch 15 Std. unter Rückfluss erwärmt. Das in üblicher Weise gewonnene rohe **10** wurde bei 220–230°/0,005 Torr destilliert und als Hydrochlorid charakterisiert: Smp. 186–187° (Methanol/Äther); IR.-Spektrum (Nujol) identisch mit Spektrum von **10**-Hydrochlorid (aus **7**); Misch-Smp. mit **10**-Hydrochlorid (aus **7**) 186–187°, Misch-Smp. mit **9**-Hydrochlorid 145–153°.

C ₈ H ₁₅ NO + HCl	Ber. C 54,1	H 9,1	Cl 20,0	N 7,9	O 9,0%
(177,7)	Gef. ,, 54,0	,, 9,0	,, 19,6	,, 7,9	,, 9,2%

2. Epoxidöffnungs- und Folge-Produkte. – 2.1. *Epoxidöffnungen mit Aminen (allgemeine Methode a)*. Eine Lösung des Epoxids **6** (ca. 10% **7** enthaltend), **7** bzw. **8** und einer äquivalenten Menge oder – bei flüchtigen Aminen – eines Überschusses der Aminkomponente in Äthanol oder in Äthanol/Wasser wurde während einiger Std. bis zur Beendigung der Reaktion

auf 80–100° unter Rückfluss oder im Autoklaven erhitzt. Das Gemisch wurde zur Trockne eingedampft, in 5proz. wässriger Weinsäurelösung aufgenommen und mehrmals mit Methylchlorid oder Äther ausgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde mit konz. Natronlauge alkalisch gestellt und mehrmals mit Methylchlorid oder Äther extrahiert. Diese organischen Extrakte wurden vereinigt, über $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Betr. Ausbeuten¹¹⁾, Kristallisation der basischen Produkte bzw. deren Salze, IR.- und NMR.-Spektren vgl. Tab. 1 (Theoret. Teil).

Auf diese Weise wurden hergestellt:

(3a RS, 5 RS, 6 RS, 7a SR) -2-Benzoyl-6-methylamino-hexahydroisindolin-5-ol-hydrochlorid (18A).

$C_{16}H_{22}N_2O_2 + HCl$	Ber. C 61,8	H 7,5	Cl 11,4	N 9,0	O 10,3%
(310,8)	Gef. ,, 61,8	,, 7,1	,, 11,5	,, 8,9	,, 11,0%

(3a RS, 5 RS, 6 RS, 7a SR)-2-Benzoyl-6-dimethylamino-hexahydroisindolin-5-ol (21A).

$C_{17}H_{24}N_2O_2$	Ber. C 70,8	H 8,4	N 9,7	O 11,1%
(288,4)	Gef. ,, 70,4	,, 8,3	,, 9,6	,, 11,1%

(3a RS, 5 RS, 6 RS, 7a SR)-2-Benzoyl-6-piperidino-hexahydroisindolin-5-ol-hydrochlorid (22A).

$C_{20}H_{28}N_2O_2 + HCl$	Ber. C 65,8	H 8,0	Cl 9,7	N 7,7	O 8,8%
(364,9)	Gef. ,, 65,4	,, 8,4	,, 9,8	,, 7,4	,, 8,5%

(3a RS, 5 SR, 6 SR, 7a SR)-6-Amino-2-benzoyl-hexahydroisindolin-5-ol-hydrochlorid (17B).

$C_{15}H_{20}N_2O_2 + HCl$	Ber. C 60,7	H 7,1	Cl 11,9	N 9,4	O 10,8%
(296,8)	Gef. ,, 60,7	,, 7,3	,, 11,7	,, 9,5	,, 11,2%

(3a RS, 5 SR, 6 SR, 7a SR)-2-Benzoyl-6-methylamino-hexahydroisindolin-5-ol (18B).

$C_{16}H_{22}N_2O_2$	Ber. C 70,0	H 8,1	N 10,2	O 11,7%
(274,4)	Gef. ,, 70,1	,, 8,2	,, 10,2	,, 11,8%

(3a RS, 5 SR, 6 SR, 7a SR)-2-Benzoyl-6-dimethylamino-hexahydroisindolin-5-ol (21B).

$C_{17}H_{24}N_2O_2$	Ber. C 70,8	H 8,4	O 9,7	O 11,1%
(288,4)	Gef. ,, 70,7	,, 8,6	,, 10,1	,, 11,3%

(3a RS, 5 RS, 6 RS, 7a RS)-2-Benzoyl-6-piperidino-hexahydroisindolin-5-ol-hydrochlorid-hemihydrat (22C).

$C_{20}H_{28}N_2O_2 + HCl + \frac{1}{2}H_2O$	Ber. C 64,4	H 8,0	Cl 9,5	N 7,5	O 10,7%
(373,9)	Gef. ,, 64,5	,, 8,2	,, 9,4	,, 7,5	,, 10,5%

2.2. (3a RS, 5 RS, 6 RS, 7a SR)-2-Benzoyl-6-brom-hexahydroisindolin-5-ol (13A). Eine Lösung von 60 g **6** (ca. 10% **7** enthaltend) in 800 ml Äther wurde unter Rühren bei 25° tropfenweise innert 15 Min. mit 100 ml 63proz. wässriger Bromwasserstoffsäure versetzt. Nach 10 Min. setzte man 1 l Wasser zu und schüttelte mit Methylchlorid. Die gewaschenen und getrockneten organischen Phasen wurden im Vakuum bis zur beginnenden Kristallisation eingengt. Es resultierten 57,9 g (72%)¹¹⁾ **13A** als farblose Kristalle vom Smp. 186–188°. Smp. nach einmaliger Unkristallisation aus Methanol: 191–192°. – IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): u.a. Banden bei 3570, 1620, 1580, 1065 cm^{-1} .

$C_{15}H_{18}BrNO_2$	Ber. C 55,6	H 5,6	Br 24,6	N 4,3	O 9,9%
(324,2)	Gef. ,, 55,7	,, 5,6	,, 24,6	,, 4,4	,, 10,0%

2.3. (3a RS, 5 RS, 6 RS, 7a SR)-2-Benzoyl-hexahydroisindolin-5,6-diol (14A \equiv 14B). Eine Lösung von 24,3 g **7** in 400 ml 1,2-Dimethoxyäthan wurde mit 40 ml 3proz. wässriger Perchlorsäure versetzt, 45 Min. stehen gelassen, mit $NaHCO_3$ -Lösung neutralisiert, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingengt. Nach dem Verdünnen mit Wasser wurde mit Chloroform/Äthanol 4:1 ausgeschüttelt. Durch Kristallisation des öligen Rohprodukts aus Methanol/Essigester erhielt man 16,4 g (63%) **14A** \equiv **14B**, Smp. 148–149°. – IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): u.a. Banden bei 3600, 3400, 3050, 1620, 1580, 1450, 1420, 1060, 1050 cm^{-1} . – NMR.-Spektrum ($(CD_3)_2SO$): u.a. 4,6 (2 H, austauschbar) s.

$C_{15}H_{19}NO_3$	Ber. C 68,9	H 7,3	N 5,4	O 18,4%
(261,3)	Gef. ,, 69,0	,, 7,3	,, 5,4	,, 18,4%

Das gleiche Produkt wurde auf gleiche Weise auch aus dem Epoxid **6** erhalten.

¹¹⁾ Die Ausbeuten der reinen Reaktionsprodukte aus dem Epoxid **6** sind bezogen auf das Epoxid-Gemisch **6/7** \approx 9:1 und sind daher < 90%.

2.4. (3aRS, 5RS, 6SR, 7aSR)-2-Benzoyl-6-cyano-hexahydroisindolin-5-ol (**15A**). Eine filtrierte Lösung von 89,2 g MgSO_4 in 900 ml Wasser wurde unter Rühren bei 10° zuerst portionsweise mit 66,6 g KCN und 45 Min. später tropfenweise mit einer Lösung von 100 g **6** (ca. 10% **7** enthaltend) in 450 ml Methanol versetzt. Nach 14 Std. Erwärmen unter Rückfluss wurden der entstandene braune Niederschlag abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in Chloroform/Äthanol 9:1 gelöst, die Lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das kristallin ausgefallene Produkt wurde aus Methanol/Methylenchlorid umkristallisiert. Es wurden 62,5 g (56%)¹¹⁾ **15A** erhalten, Smp. 227–230°. – IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): u.a. Banden bei 3600, 2250, 1625, 1580, 1070, 1025 cm^{-1} . – NMR.-Spektrum ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, 120°): u.a. 5,35 (1 H, austauschbar) *d* (*J* = 6 Hz) (sek. HO-Gruppe).

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$	Ber. C 71,1	H 6,7	N 10,4	O 11,8%
(270,3)	Gef. „ 71,7	„ 7,0	„ 10,3	„ 12,1%

Analog wurde hergestellt: (3aRS, 5SR, 6RS, 7aSR)-2-Benzoyl-6-cyano-hexahydroisindolin-5-ol (**15B**), Smp. 211–212° (Methanol). – IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): u.a. Banden bei 3600, 2250, 1625, 1580, 1080, 1030, 1010 cm^{-1} . – NMR.-Spektrum ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, 120°): u.a. 5,0 (1 H, austauschbar) *d* (*J* = 5,5 Hz) (sek. HO-Gruppe).

$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$	Ber. C 71,1	H 6,7	N 10,4	O 11,8%
(270,3)	Gef. „ 70,8	„ 6,8	„ 10,8	„ 12,4%

2.5. (3aRS, 5SR, 6RS, 7aSR)-2-Benzoyl-6-phenyl-hexahydroisindolin-5-ol (**16B**). Zu einer Lösung von 10 mmol frisch hergestelltem Diphenylkupferlithium [15] (LiBr enthaltend) in 20 ml abs. Benzol/Äther wurde bei 0° unter Feuchtigkeitsausschluss (Stickstoffatmosphäre, Verwendung von Injektionspritzen und Gummistechkappen) und unter Rühren (Magnet) eine Lösung von 973 mg (4 mmol) **7** in 20 ml abs. Tetrahydrofuran (frisch über LiAlH_4 destilliert) gegeben. Nach 7 Std. Rühren bei 0° wurde die Lösung mit 20 ml gesättigter, wässriger NH_4Cl -Lösung versetzt und die organische Phase abgetrennt. Nach dem Eindampfen im Vakuum wurde der Rückstand zwischen Methylenchlorid und gesättigter, wässriger NH_4Cl -Lösung ausgeschüttelt. Die getrocknete organische Phase wurde im Vakuum eingedampft und das Rohprodukt (1,70 g) mit Methylenchlorid/0–5% Methanol an 90 g Kieselgel chromatographiert. Es wurden 821 mg (64%) DC.-reines **16B** als farbloses Harz eluiert. – M^+ = 321. – IR.-Spektrum (CH_2Cl_2): u.a. Banden bei 3600, 1625, 1580, 1495, 1480, 1450, 1425, 1065 cm^{-1} . – NMR.-Spektrum ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): 0,9–2,8 (6 H) *m*; 2,9–4,0 (6 H) *m*; 4,3 (1 H, austauschbar) Zentrum zweier *d* (*J* = 5,5 Hz) (sek. HO-Gruppe; Rotationsisomerie); 7,25 (5 H) *s*; 7,5 (5 H) *s*.

2.6. (3aRS, 5RS, 6RS, 7aSR)-5-Acetoxy-2-benzoyl-6-(*N*-methylacetamido)-hexahydroisindolin (**19A**) (Methode b). Eine Lösung von 219,6 g **18A**-Base in 800 ml Essigsäureanhydrid wurde 5 Std. unter Rückfluss erwärmt. Nach üblicher Aufarbeitung resultierten 281 g **19A** als DC.-reines braunes Harz, das durch Filtration durch die zehnfache Menge Kieselgel als farbloses, amorphes Pulver erhalten wurde¹²⁾.

Analog wurde hergestellt: (3aRS, 5SR, 6SR, 7aSR)-5-Acetoxy-2-benzoyl-6-(*N*-methylacetamido)-hexahydroisindolin (**19B**)¹²⁾.

2.7. (3aRS, 5RS, 6RS, 7aSR)-5-Acetoxy-2-benzoyl-6-piperidino-hexahydroisindolin (**23A**) (Methode c). 450 mg **22A**-Base wurden in 3 ml Essigsäure und 1 ml Essigsäureanhydrid 15 Std. unter Rückfluss erwärmt. Nach üblicher Aufarbeitung resultierten 535 mg Öl, das mit Methylenchlorid an 50 g Alox chromatographiert wurde. Es wurden 380 mg DC.-reines **23A** eluiert¹²⁾.

Analog wurden hergestellt: (3aRS, 5RS, 6RS, 7aSR)-5-Acetoxy-2-benzoyl-6-brom-hexahydroisindolin (**24A**)¹²⁾.

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrNO}_3$	Ber. C 55,7	H 5,5	Br 21,8	N 3,8	O 13,1%
(366,3)	Gef. „ 56,0	„ 5,5	„ 20,9	„ 3,7	„ 13,4%

(3aRS, 5RS, 6SR, 7aSR)-5-Acetoxy-2-benzoyl-6-cyano-hexahydroisindolin (**25A**)¹²⁾.

2.8. (3aRS, 5RS, 6RS, 7aSR)-2-Benzoyl-6-(*N*-methylacetamido)-hexahydroisindolin-5-ol (**20A**) (Methode d). Eine Lösung von 268 g **19A** in 550 ml Methanol wurde mit einer Lösung von 44 g NaOH in 2450 ml Wasser versetzt und 2 $\frac{1}{2}$ Std. bei 25° gerührt. Nach dem Sättigen der Lösung mit K_2CO_3 unter Eiskühlung wurde mit Essigester ausgeschüttelt. Die organische Phase

¹²⁾ Bctr. IR.- und NMR.-Spektren vgl. Tab. 1 (Theoret. Teil), Fussnoten ^{a)} und ⁴⁾.

wurde im Vakuum zur Trockne eingedampft, in Methylenchlorid aufgenommen, getrocknet und wieder eingedampft. Es resultierten 225 g praktisch DC.-reines **20A**¹².

Analog hergestellt wurde: (*3a* RS, *5* SR, *6* SR, *7a* SR)-2-Benzoyl-6-(*N*-methylacetamido)-hexahydroisindolin-5-ol (**20B**)¹²

3. Cis-Aminoalkohole. – (*3a* RS, *5* SR, *6* RS, *7a* SR)-2-Benzoyl-6-methylamino-hexahydroisindolin-5-ol (**27D**). 225 g **20A** wurden nach der Methode von *Bannard & Parkhari* [12] via Oxazoliniumsalz **26D** zu 116 g (60%) (nach Chromatographie an der 10fachen Menge Kieselgel/konz. NH₄OH 100:15, mit konz. NH₄OH gesättigtes Methylenchlorid/0–10% Methanol als Eluiermittel) **27D** (farbloses Öl) umgesetzt. – IR.-Spektrum (CH₂Cl₂): u.a. Banden bei 3450, 3350 (Schulter), 1620, 1575, 1480, 1425, 1140, 995, 865, 830 cm⁻¹. – NMR.-Spektrum ((CD₃)₂SO, 110°, 100 MHz): H-(4)äq und H-(4)ax zwischen 1,3 und 1,8¹³, H-(5) bei 3,8, H-(6) zwischen 3,2 und 3,7¹³ (Interpretation vgl. theoret. Teil). – *Naphthalin-1,5-disulfonat*: Smp. > 300° (Methanol).

$(C_{16}H_{22}N_2O_2)_2 + C_{10}H_8O_6S_2$ (837,0)	Ber. C 60,3 H 6,3 N 6,7 O 19,1 S 7,7%
Gef. „ 60,2 „ 6,4 „ 6,9 „ 19,0 „ 8,0%	

Als Nebenprodukt wurde in 7proz. Ausbeute durch partielle Hydrolyse des Oxazoliniumsalzes **26D** gebildetes (*3a* RS, *5* SR, *6* RS, *7a* SR)-2-Benzoyl-6-(*N*-methylacetamido)-hexahydroisindolin-5-ol isoliert, Smp. 207–209° (Methylenchlorid/Äther). – M⁺ = 316. – IR.-Spektrum (CH₂Cl₂): u.a. Banden bei 3650, 3400, 1630–1620, 1580, 1430, 1345, 1135, 1015, 995, 965 cm⁻¹. – NMR.-Spektrum ((CD₃)₂SO, 120°): u.a. 2,0 (3 H) s (N–CO–CH₃); 2,95 (3 H) s (CH₃–N–CO); 4,9 (1 H, austauschbar) breit; 7,5 (5 H) s. – Gemäss IR.-Spektrern und DC. ist die Substanz nicht identisch mit **20A** und **20B**.

$C_{16}H_{24}N_2O_3$ (316,4)	Ber. C 68,3 H 7,6 N 8,9 O 15,2%
Gef. „ 68,5 „ 7,5 „ 9,0 „ 15,3%	

Analog hergestellt wurde: (*3a* RS, *5* RS, *6* SR, *7a* SR)-2-Benzoyl-6-methylamino-hexahydroisindolin-5-ol (**27E**) (farbloses Öl). – IR.-Spektrum (CH₂Cl₂): u.a. Banden bei 3450, 3350 (Schulter), 1620, 1575, 1480, 1420, 1045, 875, 845 cm⁻¹. – Zur weiteren Charakterisierung wurde das *Hydrochlorid* hergestellt, Smp. 258–259° (Methanol/Äther), NMR.-Spektrum ((CD₃)₂SO, 110°, 100 MHz): H-(4)äq zwischen 1,7 und 2,1¹³, H-(4)ax bei 1,4, H-(5) bei 4,15, H-(6) bei ca. 3,2¹³ (Interpretation vgl. theoret. Teil).

$C_{16}H_{22}N_2O_2 + HCl$ (310,8)	Ber. C 61,8 H 7,5 Cl 11,4 N 9,0 O 10,3%
Gef. „ 61,9 „ 7,4 „ 11,3 „ 9,1 „ 10,6%	

4. Perhydro-pyrrolo[3,4-f]benzoxazol-2-one. – 4.1. (*3a* RS, *4a* SR, *7a* RS, *8a* RS)-6-Benzoyl-3-methyl-perhydro-pyrrolo[3,4-f]benzoxazol-2-on (**28A**). Eine Lösung von 20,0 g **18A**-Base und 25 ml Triäthylamin in 200 ml Chloroform wurde unter Rühren bei 0–10° tropfenweise innert 20 Min. mit 75 ml einer 20proz. Lösung von Phosgen in Toluol versetzt. Nach 6 Std. Rühren bei gleicher Temp. wurden die flüchtigen Anteile im Vakuum bei 60° abdestilliert und der Rückstand zwischen Wasser und Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach dem Eindampfen der getrockneten organischen Phasen im Vakuum wurde das Rohprodukt an 1,8 kg Kieselgel mit Methylenchlorid/2–5% Methanol chromatographiert und anschliessend aus Methylenchlorid/Äther kristallisiert. Es resultierten 6,3 g (29%) **28A**, Smp. 168–170°. – IR.-Spektrum (CH₂Cl₂): u.a. Banden bei 1760, 1625, 1580, 1420, 1385, 1355, 1320, 1125, 1040, 1020 cm⁻¹. – NMR.-Spektrum (100 MHz) vgl. Tab. 2 (theoret. Teil).

$C_{17}H_{20}N_2O_3$ (300,4)	Ber. C 68,0 H 6,7 N 9,3 O 16,0%
Gef. „ 68,0 „ 7,1 „ 9,1 „ 16,3%	

Analog hergestellt wurde: (*3a* RS, *4a* RS, *7a* SR, *8a* RS)-6-Benzoyl-3-methyl-perhydro-pyrrolo[3,4-f]benzoxazol-2-on (**28B**), Smp. 163–164° (Methylenchlorid/Äther). – IR.-Spektrum (CH₂Cl₂): u.a. Banden bei 1760, 1625, 1580, 1420, 1370, 1355, 1215, 1160, 1125, 1115, 1020 cm⁻¹. – NMR.-Spektrum (100 MHz) vgl. Tab. 3 (theoret. Teil).

$C_{17}H_{20}N_2O_3$ (300,4)	Ber. C 68,0 H 6,7 N 9,3 O 16,0%
Gef. „ 67,6 „ 6,8 „ 9,1 „ 16,0%	

¹³) Durch andere Signale überdeckt, jedoch durch Doppelresonanzexperimente nachgewiesen.

4.2. 1-[(3*a*RS, 5SR, 6SR, 7*a*SR)-2-Benzoyl-6-hydroxy-hexahydroisindolin-5-yl]-1,3-dimethyl-thioharnstoff (**29A**). Eine Lösung von 6,0 g **18A**-Base und 3,3 g Methylisothiocyanat in 80 ml Methylenchlorid wurde 5 Std. unter Rückfluss erwärmt. Nach dem Eindampfen im Vakuum resultierten 7,6 g rohes **29A**, das direkt weiterverarbeitet wurde.

Analog wurden hergestellt: Roher 1-[(3*a*RS, 5SR, 6SR, 7*a*SR)-2-Benzoyl-6-hydroxy-hexahydroisindolin-5-yl]-1-methyl-3-phenyl-thioharnstoff (**30A**) (aus **18A**-Base und Phenylisothiocyanat), und reiner 1-[(3*a*RS, 5RS, 6RS, 7*a*SR)-2-Benzoyl-6-hydroxy-hexahydroisindolin-5-yl]-1-methyl-3-phenyl-thioharnstoff (aus **18B** und Phenylisothiocyanat), Smp. 202–203° (Methanol/Äther). – IR.-Spektrum (Nujol): u.a. Banden bei 3370 (Schulter), 3240, 1615, 1580, 1525, 1500, 1365, 1340, 1325, 1295, 1255, 1105, 1075, 995 cm⁻¹. – NMR.-Spektrum ((CD₃)₂SO): u.a. 3,1 (3 H) s (NCH₃); 4,6–5,1 (2 H, austauschbar) breit; 7,2–7,6 (10 H) m.

C ₂₅ H ₂₇ N ₃ O ₂ S	Ber. C 67,5	H 6,6	N 10,3	O 7,8	S 7,8%
(409,6)	Gef. „ 67,4	„ 6,9	„ 10,6	„ 8,3	„ 7,8%

4.3. (3*a*RS, 4*a*SR, 7*a*RS, 8*a*RS)-6-Benzoyl-3, N-dimethyl-perhydro-pyrrolo[3,4-f]benzoxazol-2-imin-hydrojodid (**31A**). Eine Lösung von 7,76 g **29A** und 1,8 ml Methyljodid in 100 ml Äthanol wurde 24 Std. unter Rückfluss erwärmt. Nach dem Eindampfen im Vakuum wurde der Rückstand aus Methylenchlorid/Äther kristallisiert. Es resultierten 7,44 g (75%) **31A**, Smp. 250–251°. – IR.-Spektrum (Nujol): u.a. Banden bei 3240, 3160, 1695, 1610–1600, 1575, 1520, 1500, 1405, 1325, 1290, 1270, 1205, 1140, 1130, 1085, 990 cm⁻¹. – NMR.-Spektrum ((CD₃)₂SO, 120°, 100 MHz): u.a. 2,85 (3 H) s (NCH₃); 2,9 (3 H) s (NCH₃); 4,6 (1 H) m (J₁ = J₂ = 12 Hz, J₃ = 5 Hz) (H-(8*a*)); 7,5 (5 H) s; ca. 8,8 (1 H, austauschbar) sehr breit.

C ₁₈ H ₂₃ N ₃ O ₂ + HJ	Ber. C 49,0	H 5,5	J 28,7	N 9,5	O 7,3%
(441,3)	Gef. „ 48,6	„ 5,8	„ 28,3	„ 9,5	„ 8,1%

Analog wurden hergestellt: (3*a*RS, 4*a*SR, 7*a*RS, 8*a*RS)-6-Benzoyl-3-methyl-N-phenyl-perhydro-pyrrolo[3,4-f]benzoxazol-2-imin-hydrojodid-monohydrat (**32A**), Smp. 190–196° (Methanol/Äther). – IR.-Spektrum (Nujol): u.a. Banden bei 3450 (breit), 1665, 1625, 1595, 1580 (Schulter), 1500, 1430, 1015 cm⁻¹.

C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O ₂ + HJ + H ₂ O	Ber. C 53,0	H 5,4	J 24,3	N 8,1	O 9,2%
(521,4)	Gef. „ 53,5	„ 5,5	„ 24,5	„ 7,9	„ 9,5%

(3*a*RS, 4*a*RS, 7*a*SR, 8*a*RS)-6-Benzoyl-3-methyl-N-phenyl-perhydro-pyrrolo[3,4-f]benzoxazol-2-imin-hydrojodid (**32B**), Smp. 227–228° (Methanol/Äther). – IR.-Spektrum (Nujol): u.a. Banden bei 3540–3350, 1670, 1600, 1565, 1500, 1485, 1440, 1330, 1260, 1240, 1220, 1175, 1125, 1025, 1005, 960, 895 cm⁻¹.

C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O ₂ + HJ	Ber. C 54,9	H 5,2	J 25,2	N 8,3	O 6,4%
(503,4)	Gef. „ 54,7	„ 5,3	„ 25,2	„ 8,2	„ 7,7%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] a) K. Murayama, S. Morimura, Y. Nakamura & G. Sunagawa, Yakugaku Zasshi **85**, 130 (1965), Chem. Abstr. **62**, 16173g; b) L. M. Rice & C. H. Grogan, J. org. Chemistry **20**, 1687 (1955).
- [2] H. Christol, A. Donche & F. Plénat, Bull. Soc. chim. France **1966**, 1315.
- [3] K. Mislow & M. Raban in: N. L. Allinger & E. L. Eliel (Ed.), 'Topics in Stereochemistry', Vol. 1, S. 1 ff, Wiley-Interscience, New York 1967.
- [4] a) J.-C. Jallageas & E. Casadevall, C. r. hebd. Séances Acad. Sci., Sér. C., **268**, 449 (1969); b) B. P. Mundy, K.-R. Sun & R. D. Otzenberger, J. org. Chemistry **37**, 2793 (1972).
- [5] B. Rickborn & S.-Y. Lwo, J. org. Chemistry **30**, 2212 (1965).
- [6] G. Berti in: N. L. Allinger & E. L. Eliel (Ed.), 'Topics in Stereochemistry', Vol. 7, S. 195 ff, Wiley-Interscience, New York 1973.
- [7] H. Böhme & G. Seitz, Arch. Pharm. **299**, 695 (1966); B. Phillips & P. S. Starcher (Union Carbide Corp.), U.S. Pat. 2897208.
- [8] a) A. P. Gray, D. E. Heitmeier & H. Kraus, J. Amer. chem. Soc. **84**, 89 (1962); b) A. P. Gray & D. E. Heitmeier, J. org. Chemistry **30**, 1226 (1965); c) A. P. Gray (Neisler Laboratories, Inc.), U.S. Pat. 3127413.
- [9] H. B. Henbest, Proc. chem. Soc. **1963**, 159.

- [10] a) *J. G. Buchanan & H. Z. Sable* in: *B. S. Thyagarajan* (Ed.), 'Selective Organic Transformations', Vol. 2; S. 1 ff, Wiley-Interscience, New York 1972; b) *Betr. Cycloalkenepoxid-Öffnungen mit Aminen zu trans-Aminoalkoholen*, vgl. z.B. *M. Mousseron, J. Jullien & Y. Jolchine*, *Bull. Soc. chim. France, Sér. 5, 19, 757* (1952); *M. Mousseron & R. Granger*, *ibid.* 14, 850 (1947); *S. Labadum, P. Potin, F. Winternitz & R. Wylde*, *Bull. Soc. chim. France 1965*, 111; c) *Betr. Cyclohexenepoxid-Öffnung mit Diphenylkupferlithium zum trans-Alkohol*, s. *R. W. Herr, D. M. Wieland & C. R. Johnson*, *J. Amer. chem. Soc. 92*, 3813 (1970).
- [11] *M. Karplus*, *J. chem. Physics 30*, 11 (1959); *J. Amer. chem. Soc. 85*, 2870 (1963).
- [12] *R. A. B. Bannard & J. H. Parkhari*, *Canad. J. Chemistry 48*, 1377 (1970).
- [13] *W. Herz & L. A. Glick*, *J. org. Chemistry 28*, 2970 (1963); *H. O. House, H. Babad, R. B. Toothill & A. W. Noltes*, *J. org. Chemistry 27*, 4141 (1962).
- [14] *W. Klyne & V. Prelog*, *Experientia 16*, 521 (1960).
- [15] *G. M. Whitesides, W. F. Fischer, Jr., J. S. Filippo, Jr., R. W. Bashe & H. O. House*, *J. Amer. chem. Soc. 91*, 4871 (1969).

67. Fluorénacènes et fluorénaphènes
Synthèses dans la série des indéno-fluorènes, XVII¹⁾
Dérivés méthylés du cis-fluorénacène, du trans-fluorénacène
et du trans-fluorénaphène

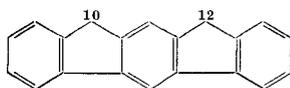
par **Louis Chardonnens, Bernard Laroche et Willy Sieber**

Institut de chimie inorganique et analytique de l'Université de Fribourg

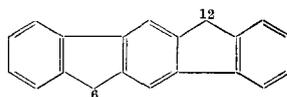
(4. II. 74)

Summary. By condensation of the chlorides of the three 9-oxo-fluorene-2-, -3-, and -4-carboxylic acids with 4-bromo-1,2-xylene on one side, and of the chlorides of *o*-bromobenzoic acid, 2-bromo-4-methyl-benzoic acid and 2-bromo-4,5-dimethyl-benzoic acid with fluorene, 2-methyl-fluorene and 3-methylfluorene on the other side, followed by direct or indirect cyclisation and by final reduction, several new methyl derivatives of the indenofluorenes I, II and IV are synthesized.

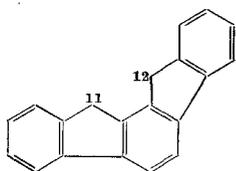
On connaît un assez grand nombre de dérivés méthylés du *cis*-fluorénacène²⁾ (I) (dihydro-10,12-indéno[2.1-*b*]fluorène en nomenclature rationnelle) et du *trans*-fluorénacène (II) (dihydro-6,12-indéno[1.2-*b*]fluorène) [3] [4]. De l'*endo-cis*-fluoréna-



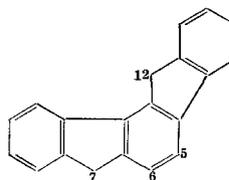
I



II



III



IV

¹⁾ XVIème Commun., v. [1].

²⁾ A propos de la nomenclature simplifiée des indéno-fluorènes, v. [2].