

121. Struktur eines *O, N*-Ketenacetals: (1*RS*, 8*SR*, 10*SR*, 4(15)*Z*)-4-Äthyliden-5-oxa-3-azatricyclo [8.4.0.0^{3,8}]tetradecan¹)

von Albin Kümin, Emily Maverick^{2a}), Paul Seiler^{2b}), Noel Vanier, Lorenz Damm, Reinhard Hobi, Jack D. Dunitz und Albert Eschenmoser

Organisch-Chemisches Laboratorium der Eidgenössischen Technischen Hochschule, Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich

(31.III.80)

Structure of a *O, N*-Keteneacetal:
(1*RS*, 8*SR*, 10*SR*, 4(15)*Z*)-4-Ethylidene-5-oxa-3-azatricyclo [8.4.0.0^{3,8}]tetradecan¹)

Summary

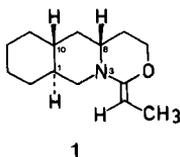
Methods for the preparation of a series of model compounds which were required for stereochemical studies are described: the tricyclic *O, N*-keteneacetal **1**, the two diastereomeric bicyclic amino acids **7** and **10** (see *Scheme 2*), and the two diastereomeric conformationally fixed tetrahydro-1,3-oxazines (= 1,3-oxazixanes) **9** and **11**.

An x-ray analysis of racemic **1** reveals a quasi-tetrahedral nitrogen pyramid of the *O, N*-ketene acetal grouping, and an almost perfect conformational analogy between the *N*- and *C*-centered allylic positions at the double bond.

Im Rahmen von Untersuchungen über die Stereochemie allylischer Reaktionen [1-3] haben wir die Titelsubstanz **1** sowohl als (1*S*, 8*R*, 10*R*)-Enantiomer wie auch als Racemat synthetisiert. Es ist gelungen, vom tiefschmelzenden Racemat der gegenüber Spuren von Luftfeuchtigkeit äusserst instabilen Verbindung eine Röntgenstrukturanalyse durchzuführen, und hieraus haben sich über die primär angestrebte Konfigurationsbestätigung hinaus wertvolle Einblicke in strukturelle Details der *O, N*-Ketenacetalgruppierung ergeben. Diese Ergebnisse werden hier mitgeteilt; sie stellen eine Ergänzung der kürzlich über die Struktur von Enaminen [4] publizierten Daten dar.

- ¹) Die C-Atome der Äthylidenseitenkette der Titelverbindung **1** sind als C(15) und C(16) (s. *Fig. 1*) statt systematisch als C(1') und C(2') gekennzeichnet. Verbindung **1** kann auch als kondensiertes heterocyclisches Ringsystem benannt werden: 1-Äthyliden-perhydro[1,3]oxazixino-[3,4-*b*]isochinolin.
- ^{2a}) Akademischer Gast in der Gruppe für Kristallstrukturanalyse des organisch-chemischen Laboratoriums der ETH, Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich, 1.9.1978-30.6.1979.
- ^{2b}) Gruppe für Kristallstrukturanalyse des organisch-chemischen Laboratoriums der ETH, Universitätstrasse 16, CH-8092 Zürich.

Die Herstellung der Titelsubstanz war Teil einer breit angelegten Untersuchung, in deren Verlauf noch mehrere andere Modellsubstrate für die Abklärung stereochemischer Fragestellungen hergestellt wurden. Hierzu gehören u. a. die beiden Homoprolin-analogen, diastereomeren Aminosäuren (-)-7 und (+)-10 (s. *Schema 2*), die beide einen konfiguratив fixierten und bezüglich des Chiralitäts-sinns definierten räumlichen Bezug zwischen Amino- und Carboxylgruppen aufweisen, sowie die beiden diastereomeren, konformationell fixierten Tetrahydro-1,3-oxazin(=1,3-Oxazixan)-Derivate 9 und 11 (s. *Schema 2*), von denen Müller *et al.*³⁾ photoelektronenspektroskopische Daten ermittelt haben, worüber diese Autoren später berichten werden. Zusammen mit der Synthese von 1 (*Schema 1*) beschreiben wir hier auch die Herstellung dieser beiden Modellsubstratpaare (*Schema 2*).



1
(1*S*, 8*R*, 10*R*) und *rac*

Ausgangsprodukt für die Herstellung der nicht-racemischen Form (1*S*, 8*R*, 10*R*)-1 war das in der Literatur beschriebene [5] [6] (vgl. auch [7]) (-)-(1*R*, 6*R*)-Bicyclo[4.3.0]nonan-8-on⁴⁾, dessen Oxim bei der *Beckmann*schen Umlagerung in ca. 85% Ausbeute das linksdrehende, bicyclische Lactam (-)-2 ergab (*Schema 1*). Dieses wurde nach einem früher bei der Synthese von Corrinin ausgearbeiteten Verfahren [10] *via* Iminoesterkondensation mit Cyanessigsäure-*t*-butylester (vgl. 3→4) und anschliessender Esterspaltung, Decarboxylierung und Methanolyse der Nitrilgruppe durch Salzsäure in Methanol in das Kondensationsprodukt (+)-5 übergeführt. Katalytische Hydrierung (Platin) der Doppelbindung in 0,25*N* methanolischer Salzsäure führte in sterisch einheitlich verlaufender Reaktion zum Amino-carbonsäure-methylester (-)-6 (kristallisiert als Hydrochlorid mit äquatorialer Lage⁵⁾ der Seitenkette), und dessen Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in Äther lieferte den kristallinen Aminoalkohol (-)-8.

Die Bereitung des *O,N*-Ketenacetals 1 aus 8 gelang durch Umsetzung mit *N,N*-Dimethylpropion-amid-dimethylacetal⁶⁾ in Benzol unter gleichzeitiger destillativer Entfernung des entstehenden Methanol/Dimethylamin-Gemisches zusammen mit Lösungsmittel. Die Stufe erfordert grösste Sorgfalt (alle Operationen unter Argonatmosphäre, speziell vorgetrocknete Glasgefässe und Lösungsmittel, vgl. exper. Teil). Die Verbindung 1 ist im Hochvakuum unzersetzt destillierbar, und

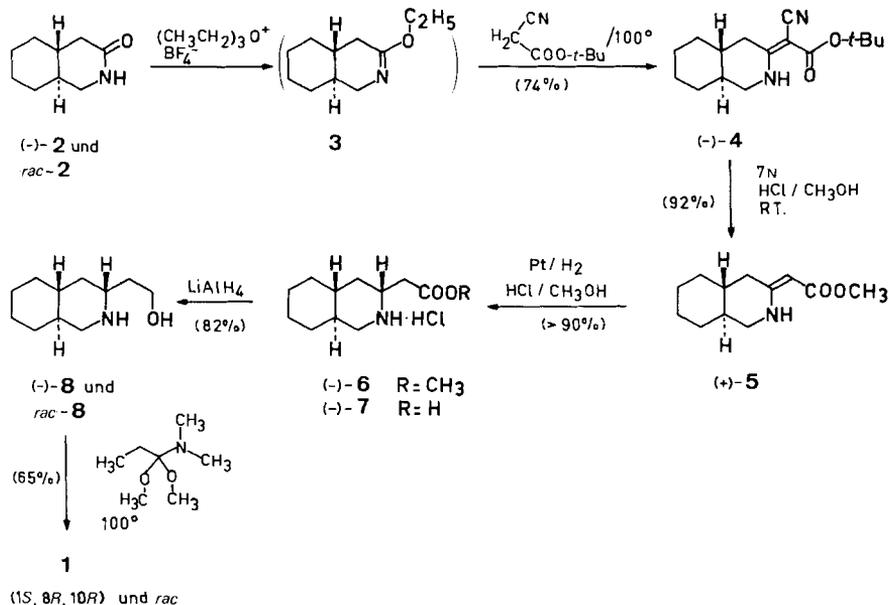
³⁾ K. Müller und H. J. Ammann, ETH Zürich (unveröffentlichte Arbeiten).

⁴⁾ Die Herstellung dieser Ausgangsverbindung wurde gegenüber den Literaturangaben merklich vereinfacht, vgl. exper. Teil. Zur absoluten Konfiguration des linksdrehenden (1*R*, 6*R*)-Bicyclo[4.3.0]nonan-8-ons, vgl. nebst [5-7] auch [8] [9] und [1], S.24.

⁵⁾ Die äquatoriale Lage der Seitenkette war ursprünglich erwartet, in der Folge durch die in *Schema 4* formulierten Experimente bestätigt, und schliesslich durch Röntgenstrukturanalyse von *rac*-1 bewiesen worden.

⁶⁾ Im Gemisch mit seinem Methanol-Abspaltungsprodukt 1-Methoxy-*N,N*-dimethyl-1-propenylamin [11].

Schema 1

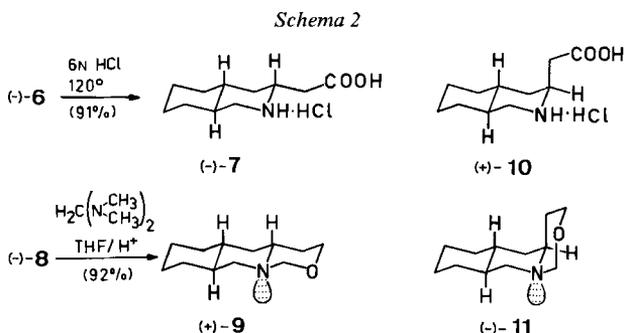


sowohl die (1*S*, 8*R*, 10*R*)-Form wie auch das Racemat wurden nach vorherigem Ausfrieren aus Hexan (-78°) bei einer Kristallisationstemperatur von *ca.* -5° in schönen farblosen Nadeln erhalten. Die Feuchtigkeitsempfindlichkeit von **1** in Lösung ist derart, dass es nicht gelungen ist, spektroskopische Messlösungen ausgehend von kristallisiertem **1** zu bereiten, die frei von geringen Mengen (bis zu 10%) des Hydrolyseprodukts (Propionsäureester von **8**, vgl. exper. Teil) gewesen wären (1H - und ^{13}C -NMR. sowie IR.)⁷⁾. Ein präparativer Ansatz der mit Wasser sozusagen augenblicklich erfolgenden Hydrolyse von **1** führte zum Propionsäureester von **8** in über 90% Ausbeute; es wurde - in Übereinstimmung mit den *Deslongchampschen* Regeln [12] - kein Hinweis für die Bildung des isomeren *N*-Propionylderivats gefunden.

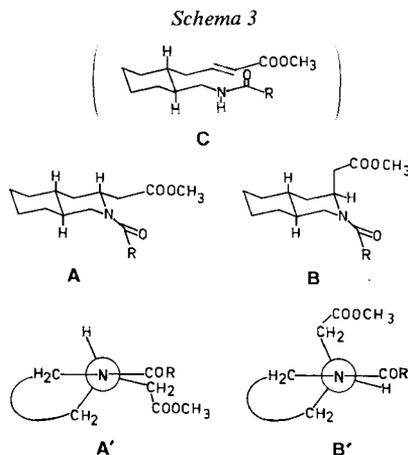
Wie ursprünglich aufgrund sterischer Argumente vermutet und dann durch Röntgenstrukturanalyse (vgl. unten) bewiesen wurde, weist die C,C-Doppelbindung von **1** die (*Z*)-Konfiguration auf. Weder von kristallisierten, noch von (nur) destillierten Proben von **1** wurden 1H - und ^{13}C -NMR.-spektroskopische Hinweise für das Auftreten des (*E*)-Isomeren gefunden. Da wir keinen Grund zur Bezweifelung der Richtigkeit der Annahme sehen, dass die verwendeten Herstellungsbedingungen für **1** das (konfigurativ labile) *O,N*-Ketenacetal unter thermodynamischer Kontrolle entstehen lassen, bedeutet uns die Konfiguration von **1** eine Stütze der von *Bartlett* [13] sowie *Sucrow* [14] geäußerten Auffassung, dass bei *N,N*-Dialkyl-*O,N*-ketenacetalen die (*Z*)-Konfiguration die thermodynamisch stabilere darstellt.

⁷⁾ Deshalb wurde die optische Drehung der (1*S*, 8*R*, 10*R*)-Form nicht bestimmt.

Sowohl im Hinblick auf eine Bestätigung der Konfigurationszuordnung⁸⁾ für den Aminosäureester (-)-**6** als auch im Zusammenhang mit einer Studie über die katalytische Aktivität der Aminosäure (-)-**7** bei Aldolkondensationen [3], hatte sich das Problem der Herstellung der zu **7** diastereomeren Aminosäure **10** gestellt. Alle Versuche, bei der Reduktion **5** → **6** durch Änderung der Bedingungen⁹⁾ neben **6** auch das noch fehlende Diastereomere zu finden, schlugen fehl. *Schema 3* erläutert die Art, wie dieses nicht uninteressante Problem einer «Axialisierung» der Seitenkette gelöst wurde.



Wird ein *N*-Acylderivat des Typs **A** mit einer deprotonierenden Base behandelt, so kann sich grundsätzlich *via* das β -Eliminierungsprodukt **C** das Diastereomergleichgewicht $\mathbf{A} \rightleftharpoons \mathbf{B}$ einstellen. Es war *a priori* zu vermuten, dass im Unterschied zu den entsprechenden freien Aminosäureestern dieses Gleichgewicht nicht auf der Seite des Isomeren **A** mit äquatorialer Lage der Seitenkette,



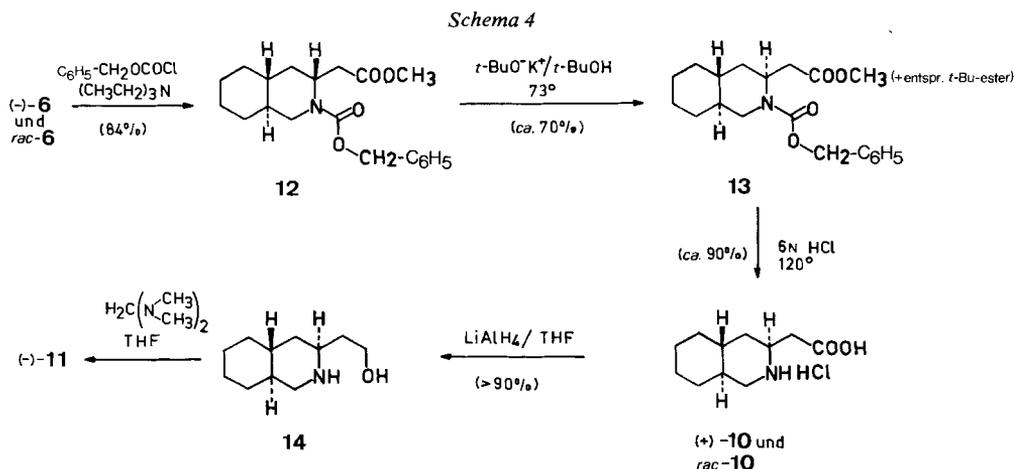
vgl. *Schema 4*

⁸⁾ Zu jener Zeit war **1** noch nicht synthetisiert.

⁹⁾ Auch die Reduktion von (-)-**5** mit Natriumcyanborhydrid in Methanol (unter Beibehaltung einer gegenüber Bromkresolblau sauren Reaktion der Lösung durch Titration mit 2N HCl/CH₃OH) ergab ausschliesslich den Aminoester **6** mit äquatorialer Lage der Seitenkette (*stereo*elektronisch bevorzugt *trans-antiperiplanar* verlaufende Addition von Nukleophilen an Iminiumionen, vgl. z.B. [15] (Fussnote 7) und [16]; ein bisher nicht veröffentlichtes Beispiel ist auch in [1], S.97, beschrieben).

sondern auf der Seite von **B** mit axialer Lage dieser Kette liegen würde. Der Grund hierfür ist gemischt stereoelektronisch/sterischer Natur: in **A** liegt die *N*-Acylgruppierung in ihrer stereoelektronisch optimalen (planaren) Konformation tendenziell synperiplanar zur benachbarten äquatorialen Seitenkette (vgl. *Newman*-Projektion **A'**), wobei sich - wie Modelle zeigen - die beiden Substituenten stark behindern. Eine Verringerung der vermutlich beträchtlichen Spannung wäre zwar durch eine Aufhebung der planaren Anordnung der *N*-Acylgruppierung möglich, dies würde jedoch einen entsprechenden Verlust an konjugativer Stabilisierung bedeuten. Im diastereomeren System **B** mit axialer Lage der Seitenkette entfällt die besagte Behinderung weitgehend (vgl. **B'**).

Wurde der aus (-)-**6** hergestellte *N*-Benzyloxycarbonyl-aminosäure-methylester **12** mit 0,3 Moläquiv. Kalium-*t*-butoxid in *t*-Butylalkohol bei 70° so lange erhitzt, bis das Edukt verschwunden war (DC.-Test), so bildete sich in ca. 70% Ausbeute der epimerisierte Methylester **13** im Gemisch mit dem entsprechenden (durch Umesterung entstandenen) *t*-Butylester (Charakterisierung, vgl. exper. Teil). Säurekatalysierte Hydrolyse dieses Estergemisches führte zum kristallinen Aminosäure-hydrochlorid (+)-**10** und dessen direkte Reduktion mit überschüssigem Lithiumaluminiumhydrid in THF (in der racemischen Reihe) zum Aminoalkohol **14** mit axialer Lage der Seitenkette.



Aus den beiden diastereomeren Aminoalkoholen **8** und **14**¹⁰⁾ entstanden durch Umsetzung mit *N,N,N',N'*-Tetramethylmethylen-diamin leicht die tricyclischen Tetrahydro-1,3-oxazin-Derivate **9** bzw. **11** (Schema 2). Die unterschiedliche konformationelle Fixierung der (C,O)- σ -Bindung gegenüber der (virtuellen) Stickstoffelektronenpaar-Achse in diesem Verbindungspaar macht dasselbe zu einem interessanten Objekt für die experimentelle Untersuchung von Fragestellungen, welche den Mechanismus des sogenannten Anomereffekts [17] betreffen³⁾.

Kristallstrukturanalyse von rac-1. Verbindung **1** (Smp. ca. 40°) ist auch in kristallinem Zustand derart empfindlich, dass es nicht möglich war, einen Einkristall an der Luft in eine Kapillare einzuschliessen. In einer mit getrocknetem Stickstoff durchflossenen Handschuhboxe waren

¹⁰⁾ Verbindung **14** wurde bei der Herstellung von (-)-**11** nicht gereinigt; isoliert und charakterisiert wurde **14** nur als Racemat.

die Kristalle bei etwa 0° für einige Minuten stabil, zerfielen jedoch sofort bei geringer mechanischer Beanspruchung. Vermutlich waren die aus Hexanlösung erhaltenen Kristalle solvatisiert und lösten sich im eigenen Lösungsmittel. Nach zahlreichen vergeblichen Versuchen wurde ein geeigneter Einkristall wie folgt gewonnen: Die durch Evakuierung vom Lösungsmittel befreite, bei Raumtemperatur halbwegs kristalline Substanzprobe¹¹⁾ von **1** wurde unter Vakuum in eine Glaskapillare eingeschlossen, und der Kristall durch vorsichtiges Schmelzen bei ca. 50° und anschließendes, langsames Abkühlen auf ca. 30° gezüchtet (Kristallisationsdauer 2 Tage).

Zur Bestimmung der Röntgenintensitäten wurde ein CAD-4 Diffraktometer von *Enraf-Nonius* verwendet, ausgerüstet mit einem Graphit-Monochromator (MoK α , $\lambda=0,71069 \text{ \AA}$) und einer Tieftemperatureinrichtung. Bei -60° wurden die Intensitäten von 2214 Reflexen ermittelt (θ Limite 25°). Bei tieferen Temperaturen zeigten die Intensitätsprofile vieler Reflexe eine abnormale Aufspaltung, wahrscheinlich durch eine mechanische Beschädigung des Kristalls beim Gefrieren der ursprünglich flüssigen Substanzprobenanteile verursacht.

Kristallographische Daten Triklin, $a=5,946$, $b=10,688$, $c=11,039 \text{ \AA}$, $\alpha=108,71$, $\beta=102,35$, $\gamma=99,42^\circ$ (bei -60°). Raumgruppe $P\bar{1}$ (angenommen), $Z=2$, $D_x=1,170 \text{ g cm}^{-3}$.

Die Struktur wurde mittels Direktmethoden gelöst und danach durch 'Least-squares'-Verfahren verfeinert (Programm SHELX [18]; 1204 Reflexe mit $F \geq 3\sigma_F$, mit C, N, O isotrop; $R=0,12$). Sämtliche Wasserstoffatome konnten in einer Differenz-Synthese lokalisiert werden. Sie wurden in

Tabelle. *Atomkoordinaten und Schwingungsparameter* ($\times 10^4$). Die in Klammern gesetzten Zahlen geben die Standardabweichungen an.

	x	y	z	U ₁₁ oder U	U ₂₂	U ₃₃	U ₁₂	U ₁₃	U ₂₃
N3	-1302(4)	2611(2)	4266(2)	211(20)	300(20)	317(20)	54(10)	99(10)	134(12)
C4	-3094(5)	2059(3)	3037(3)	283(22)	315(21)	297(22)	101(12)	98(13)	110(13)
C5	-3008(3)	2844(2)	2264(2)	288(19)	413(20)	410(20)	82(9)	74(10)	217(11)
C6	-784(5)	3028(3)	1940(3)	356(23)	469(24)	370(23)	62(14)	126(14)	240(16)
C7	1257(5)	3642(3)	3185(3)	299(22)	375(23)	367(23)	47(13)	113(14)	180(15)
C8	1130(4)	2843(3)	4096(3)	221(21)	287(21)	323(22)	44(12)	100(12)	111(13)
C9	2981(4)	3590(3)	5438(3)	234(22)	299(22)	315(22)	29(12)	85(12)	100(13)
C10	2812(4)	2903(3)	6432(3)	247(21)	291(21)	323(22)	85(12)	105(12)	114(13)
C11	4591(5)	3707(3)	7798(3)	293(22)	440(23)	337(22)	87(13)	62(13)	123(14)
C12	4297(5)	3038(3)	8804(3)	419(24)	556(25)	345(22)	161(15)	70(14)	191(15)
C13	1754(6)	2795(3)	8894(3)	532(26)	559(25)	352(23)	197(16)	191(15)	241(16)
C14	-23(5)	1980(3)	7528(3)	353(23)	444(23)	404(24)	123(14)	174(14)	220(15)
C1	261(4)	2674(3)	6544(3)	288(22)	283(21)	321(22)	104(12)	139(12)	130(13)
C2	-1512(4)	1894(3)	5175(3)	211(21)	309(22)	320(21)	45(12)	89(12)	120(13)
C15	-4856(5)	935(3)	2606(3)	284(22)	331(21)	325(22)	52(12)	73(13)	91(13)
C16	-6758(5)	442(3)	1310(3)	328(22)	439(23)	405(24)	35(13)	38(14)	125(15)
H61	-879(51)	3595(31)	1416(30)	478(92)					
H62	-649(52)	2106(32)	1399(30)	498(92)					
H71	1227(43)	4601(26)	3648(25)	282(71)					
H72	2846(50)	3650(29)	2931(28)	519(84)					
H8	1406(39)	1914(23)	3657(22)	190(58)					
H91	2796(45)	4534(25)	5791(25)	398(71)					
H92	4618(40)	3695(23)	5288(23)	278(62)					
H10	3091(42)	1941(24)	6082(24)	290(64)					
H111	4353(52)	4669(30)	8079(31)	568(90)					
H112	6182(48)	3806(27)	7741(27)	436(77)					
H121	4667(46)	2092(26)	8484(26)	414(76)					
H122	5483(52)	3616(30)	9703(30)	527(84)					
H131	1406(50)	3710(28)	9259(28)	415(80)					
H132	1446(52)	2294(30)	9479(29)	586(90)					
H141	146(43)	1006(25)	7173(24)	374(70)					
H142	-1683(48)	1859(27)	7598(27)	460(78)					
H1	-42(38)	3574(21)	6891(22)	208(58)					
H21	-1288(39)	886(23)	4918(22)	230(58)					
H22	-3191(43)	1783(24)	5237(24)	328(66)					
H15	-4911(47)	403(26)	3212(27)	415(76)					
H161	-6497(58)	1082(34)	847(32)	690(102)					
H162	-6755(58)	-449(34)	760(33)	711(108)					
H163	-8401(61)	326(34)	1424(35)	795(107)					

¹¹⁾ Zweifellos bereits flüssiges Hydrolyseprodukt enthaltend.

die folgenden Verfeinerungszyklen eingeschlossen, jedoch mit konstanten (C-H)-Abständen von 1,08 Å (C, N, O anisotrop, H isotrop, Einheitsgewicht, $R=0,043$). Die abschliessende Strukturverfeinerung mit einem modifizierten Gewichtssystem [19] ($\omega = \sigma_F^{-2} \exp(r \sin^2 \theta / \lambda^2)$ mit $r=3,0 \text{ \AA}^2$) und den Wasserstoffpositionen als zusätzliche Variable wurde im Programm X-RAY [20] ausgeführt (1566 Reflexe mit $F \geq 2,0 \sigma_F$, $R=0,035$). Die Atomkoordinaten und Schwingungsparameter sind aus der Tabelle (s. S.1163), die Numerierung der Atome, Bindungslängen und Bindungswinkel aus *Figur 1* und die Packung der Molekeln aus *Figur 2* ersichtlich.

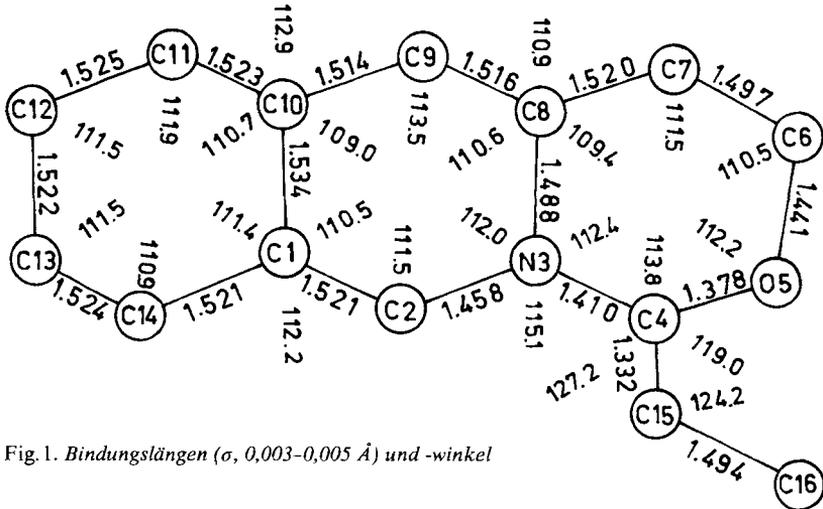


Fig. 1. Bindungslängen (σ , 0,003-0,005 Å) und -winkel

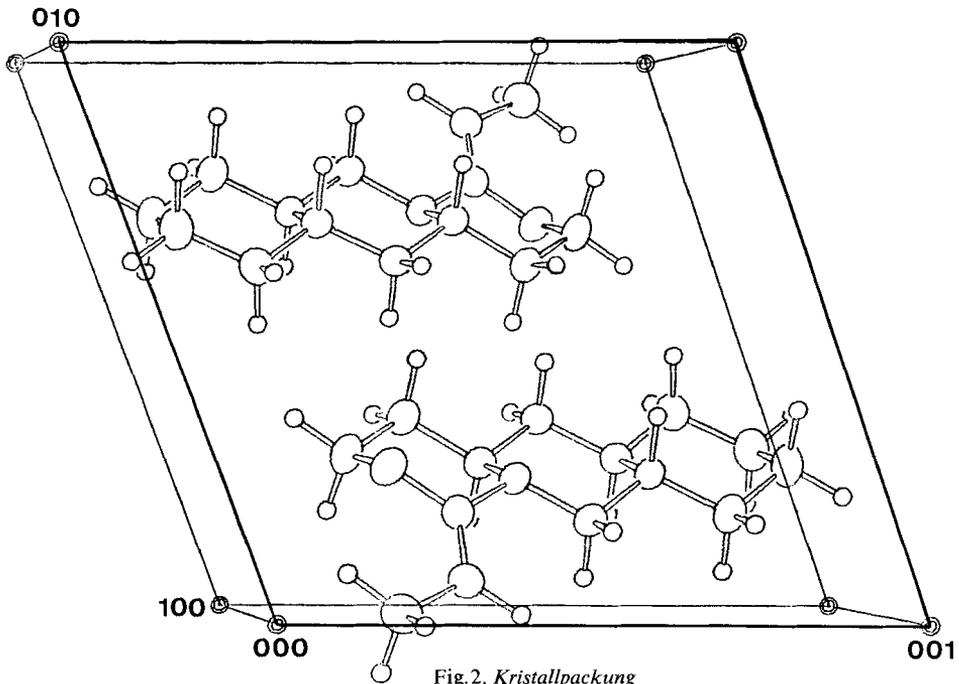


Fig. 2. Kristallpackung

In Anbetracht der anfänglich beträchtlichen Schwierigkeiten, von der labilen Verbindung **1** überhaupt geeignete Kristalle zu erhalten, erweist sich nun nachträglich die Röntgenstrukturanalyse von **1** als überraschend genau und aufschlussreich. So ist bemerkenswert, wie klar der von der allylischen Methylgruppe (C(16)) selektionierte Konformationstyp erkennbar ist; er entspricht genau der für allylische Gruppierungen allgemein als charakteristisch angesehenen Anordnung¹²⁾, welche dadurch ausgezeichnet ist, dass einer der allylischen Substituenten ekliptisch zur Doppelbindungsachse liegt (Torsionswinkel[C(4)–C(15)–C(16)–H(161)] = -1° ; vgl. Fig. 3).

Wir glauben, dass die für diese Methylgruppe beobachtete Konformation nicht durch die Kristallpackung erzeugt wird, sondern intramolekular bedingt ist; denn eine mit dem Programm PACKBR [23] durchgeführte rechnerische Analyse der Kristallpackungsenergie in Abhängigkeit vom [C(sp^2)–CH₃]-Rotationswinkel (alle CH-Vektoren auf 1,08 Å verlängert) zeigte, dass diese Energie von der Rotation der Methylgruppe sehr wenig abhängt (Rotation der Methylgruppe um $\pm 20^\circ$ änderte sie um weniger als 0,1 kcal/mol).

Das N-Atom in **1** liegt um 0,386 Å ausserhalb der durch die Substituentenatome C(2), C(4) und C(8) bestimmten Ebene, es gehört somit zu den am stärksten pyramidalen N-Atomen unter den bisher röntgenstrukturanalytisch untersuchten Enaminsystemen [4]¹³⁾. Darüber hinaus tritt hier auch jene andere, in unserer frühen Arbeit [4] behandelte konformationelle Eigenheit von Enaminsystemen besonders klar zutage: die Tatsache nämlich, dass eine der beiden «allylischen» N, C-Bindungen (N–C(2)); vgl. Fig. 3–5) beinahe perfekt ekliptisch zur C, C-Doppelbindungsachse angeordnet ist. Die gewonnenen Strukturdaten illustrieren die bestehende Analogie im konformationellen Verhalten der C-Atom- und N-Atom-«Allylstellungen» der O, N-Ketenacetal-Doppelbindung: das nicht-bindende Stickstoffelektronenpaar verhält sich konformationell analog einer allylischen (C, N)- σ -Bindung. Wir haben in unserer vorangehenden Arbeit auf eine einfache Deutungsmöglichkeit hingewiesen [4] (s. dort S. 3122 und Fig. 15). Ob

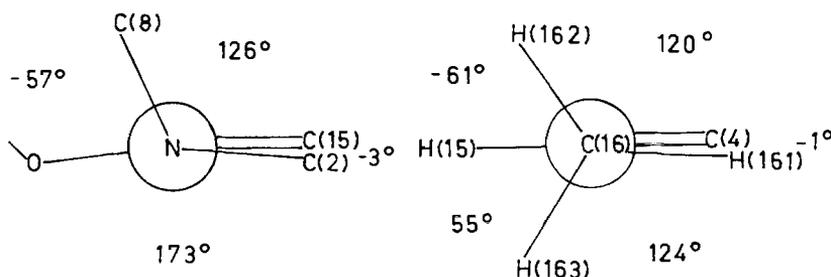


Fig. 3. Newman-Projektionen entlang den Bindungsachsen N(3)C(4) und C(16)C(15)

¹²⁾ Vgl. die umfassenden Übersichten von Karabatsos & Fenoglio [21] sowie Bohn [22].

¹³⁾ Vgl. auch die Strukturanalyse des 1,1,2-Tris(N-morpholino)äthylens [24] sowie die kürzlich erschienene systematische Studie über die Röntgenstruktur von Enaminen mit tetrasubstituierter Doppelbindung [25].

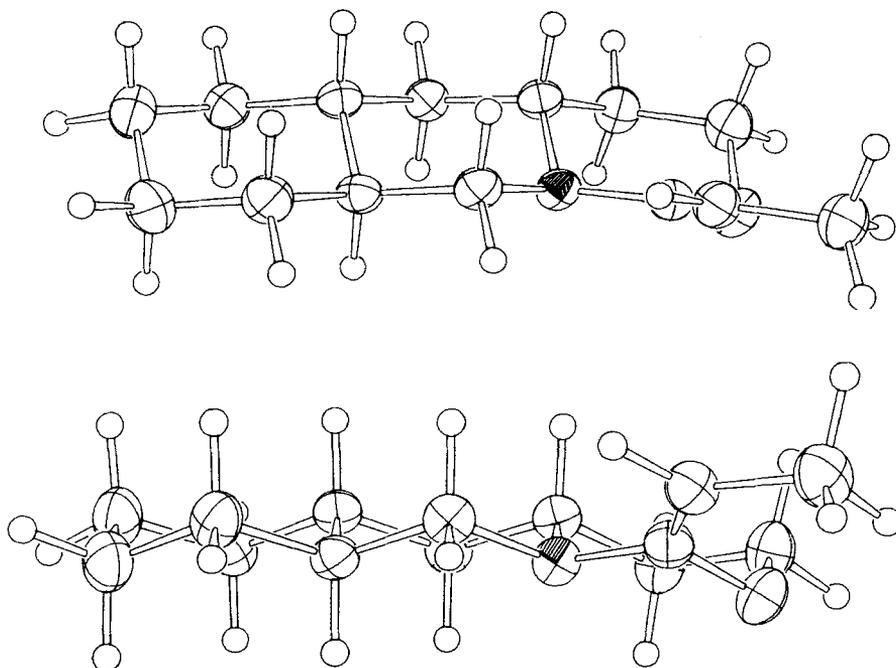


Fig. 4. Perspektivische Computerdarstellungen der Struktur von **1**

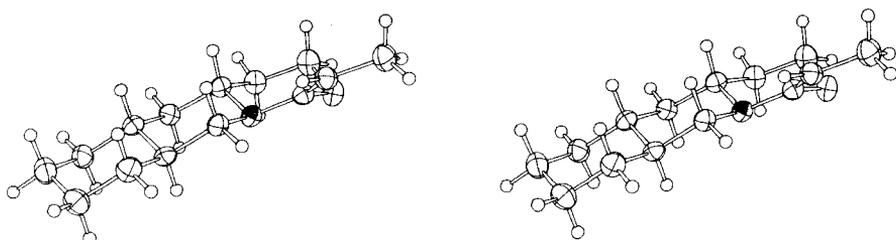


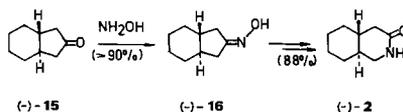
Fig. 5. Stereoskopische Darstellung von **1**

und wie die ausgeprägte konformationelle Selektivität allylischer Zentren in ungesättigten Verbindungen auf Übergangszustände entsprechender allylischer Reaktionen zu übertragen ist, stellt eine wichtige offene Frage dar; über experimentell erarbeitete Kommentare zu dieser Frage hoffen wir später zu berichten (vgl. auch [1] [2]).

A.K. und L.D. danken für ein Stipendium des *Stipendienfonds zur Unterstützung von Doktoranden auf dem Gebiete der Chemie*, Basel. Dr. E. Zass danken wir für seine Hilfe bei der Korrektur des Manuskripts und *Andres Romann* für seine Mitarbeit am Materialnachschub.

Experimenteller Teil¹⁴⁾

Schema 5



Herstellung von (1R,6R)-Bicyclo[4.3.0]nonan-8-on ((-)-15). Eine auf 90° erwärmte Suspension von 9,51 g (146,4 mmol) KCN (Merck p.a.) in 96 ml DMSO (destilliert über CaH₂) wurde mit 21,96 g (48,52 mmol) (+)-Di-*p*-toluolsulfonsäure-[(1S,2S)-1,2-cyclohexandimethyl]diester¹⁵⁾ versetzt (500-ml-Zweihalskolben), 1 Std. bei 90° gerührt und abkühlen gelassen. Dann wurde eine Suspension von 1,28 g (53 mmol) NaH¹⁶⁾ in 26 ml DMSO langsam zugetropft, das Gemisch unter gutem Rühren nochmals 30 Min. auf 90° erwärmt, dann auf 300 ml Eis/Wasser gegossen und der abfiltrierte Niederschlag mit 200 ml Eiswasser gewaschen. Das Enaminonitril wurde in 180 ml 30proz. H₂SO₄-Lösung 24 Std. unter Rückfluss hydrolysiert. Extraktion mit MC (3mal 150 ml), Waschen der vereinigten organischen Phasen mit 150 ml NaCl-Lösung, Filtration durch Watte und Eindampfen im RV. lieferten das Rohprodukt, welches mit Material aus einem analog durchgeführten, gleich grossen Ansatz kombiniert und über eine Vigreux-Kolonnen fraktioniert wurde: Nach 2,18 g Vorlauf (Sdp. 60-87°/14 Torr, laut IR. verunreinigtes (-)-15) destillierte reines (-)-15 (8,58 g, 65%), Sdp. 87°/14 Torr. $[\alpha]_D^{25}$ (C₆H₆, c=0,47): -303 (589), -317 (578), -375 (546), -817 (436), -2042 (365). - UV. (CH₃CN, c=0,029M): 296 (29), 307 (26), 316 (12). - CD. (CH₃CN, c=0,0014M): 296,5 (-0,7162), 306,5 (-0,7126), 317,0 (-0,3923). - IR.: 3002m, 2930s, 2860s, 1735s, 1700sh, 1448s, 1405s, 1310w, 1292w, 1355w, 1185m, 1152m, 1100m, 1080m, 1045w, 895w, 835w, - ¹H-NMR.: 0,9-2,6 (Signalhaufen). - ¹³C-NMR. (von *rac*-15): 26,3 (t, 2 CH₂); 31,4 (t, 2 CH₂); 43,8 (d, 2 CH); 45,4 (t, 2 CH₂); 216,8 (s, C=O). - MS. (200°): 139 (M⁺+1, 4), 138 (M⁺, 61), 109 (37), 96 (37), 94 (100), 81 (80), 67 (74), u.a.

Analog (-)-15 wurde *rac*-15 hergestellt¹⁵⁾. Die *rac-trans*-1,2-Cyclohexandicarbonsäure war in Äther viel schlechter löslich als das (+)-Enantiomere, ihre Reduktion mit LiAlH₄ wurde deshalb in THF durchgeführt. Smp. des *rac*-Diols 56° (aus Benzol/Hexan); Smp. des Di-*p*-toluolsulfonsäureesters 106° (aus Methanol).

Herstellung von (1R,6R)-Bicyclo[4.3.0]nonan-8-on-oxim ((-)-16). Eine Lösung von 14,3 g (174 mmol) Natriumacetat und 7,40 g (106 mmol) NH₂OH·HCl in 35 ml Wasser wurde inert 15 Min. mit 4,665 g (33,8 mmol) (-)-15 in 5 ml Äthanol versetzt. Die entstehende Suspension (auftretende Knollen wurden zerstoßen) wurde bei RT. 3 Std. heftig gerührt. Nach Verdünnen mit 70 ml eiskaltem Wasser, Abnutschen und Trocknen i.HV. wurden 5,054 g (98%) (-)-16 als weisses Pulver isoliert, Smp. 155-156°. Eine Probe wurde 2mal aus siedendem Äthanol umkristallisiert, Smp. 156-157°. $[\alpha]_D^{25}$ (Methanol, c=0,95): -95,7 (589), -100,4 (578), -114,6 (546), -201,5 (436), -332,3 (365). - IR.: 3590m, 3250m, 3005m, 2930s, 2855s, 1680w, 1460w, 1444m, 1419m, u.a. - ¹H-NMR.: ca. 0,9-1,6 (Signalhaufen, 6 H); ca. 1,6-2,2 (m, 6 H); 2,38-2,96 (m, 2 H); ca. 8,5-8,8 (br. s, 1 H).

Der Smp. von *rac*-16 betrug 163-163,5° (aus Äthanol).

¹⁴⁾ Es gelten die allgemeinen Bemerkungen von [26], Fussnote 25. Zudem gilt: CD.-Spektrum: in nm ([Δε]). Spezifische Drehungen [α] in Grad (nm) auf Perkin-Elmer Polarimeter 141 und 241 in 10-cm-Rohr bestimmt; c in g/100 ml.

¹⁵⁾ Dieses Ausgangsmaterial wurde nach Literaturvorschriften [7] aus *cis*-Hexahydrophthalsäureanhydrid hergestellt (Hydrolyse und Isomerisierung zur *trans*-Dicarbonsäure, Racematspaltung mit Chinin, Reduktion mit LiAlH₄ und Tosylierung). In der Tosylierungsstufe [7a] wurde durch Verwendung von 3,3 mol Tosylchlorid (pro mol Diol) die Ausbeute von 65 auf 91% gesteigert. Der Di-*p*-toluolsulfonsäureester zeigte einen Smp. von 109° und $[\alpha]_D^{25} = 24,7^\circ$ (c=6,4, Benzol; [7a]: +25,0°).

¹⁶⁾ Fluka prakt., 60proz.; mit Pentan unter N₂ vom Öl befreit und getrocknet.

Herstellung von (1S,6R)-3-Azabicyclo[4.4.0]decan-4-on ((-)-2). a) Beckmannsche Umlagerung von (-)-16 mit Tosylchlorid. Eine aus 5,034 g (32,8 mmol) (-)-16 und 100 ml eiskaltem Aceton hergestellte Lösung wurde auf -2° gekühlt, unter Rühren mit 16,6 ml (33,0 mmol) 1,99_N NaOH (weisse Suspension) und dann mit 6,319 g (33,1 mmol) Tosylchlorid versetzt: klare, leicht grüne Lösung. Nach ca. 3 Min. wurden erneut 1,297 g (6,7 mmol) Tosylchlorid und 3,4 ml (6,8 mmol) 1,99_N NaOH zugegeben. Es wurde weitere 10 Min. gerührt, das Aceton i.RV. bei 25° entfernt und nach Verdünnen des entstandenen Kristallbreis mit 40 ml Wasser das Oximderivat isoliert und mit 30 ml Wasser gewaschen. Das noch leicht feuchte Material wurde in 50 ml Benzol gelöst, auf eine Säule aufgetragen (4 cm \varnothing ; 220 g Alox, Akt.III, in Hexan) und mit weiteren 50 ml Benzol eingewaschen. Die Säule wurde bis zum Abklingen der Erwärmung (ca. 45 Min.) ruhen gelassen. Mit 250 ml Äther wurden 433 mg eines (-)-2 enthaltenden, langsam erstarrenden Gemisches eluiert. Die darauf mit 400 ml MC/Methanol 3:1 eluierte Hauptfraktion gab nach Eindampfen, Aufnehmen in MC, Filtration durch Watte, Eindampfen i.RV. und Trocknen (HV.) 4,399 g (88%) (-)-2 als weisses Pulver vom Smp. $155-156^{\circ}$. Dieses DC-reine Material wurde direkt weiter zu (-)-4 umgesetzt. Eine 2mal aus siedendem Benzol kristallisierte Probe zeigte die folgenden Daten: Smp. $157,5-158^{\circ}$, Rf (Kieselgel, Essigester) 0,3. $[a]^{25}$ (Äthanol, $c=1,03$): $-88,3$ (589), $-92,4$ (578), $-105,2$ (546), $-180,6$ (436), $-288,4$ (365). - IR.: 3410_m , 3290_w , 3210_w , 3000_s , 2930_s , 2860_s , 1658_s , 1490_s , 1458_m , 1446_s , 1410_w , 1384_w , 1367_w , 1352_m , 1340_s , 1333_s , 1305_m , 1285_m , 1275_w , 1182_w , 1138_w , 1125_w , 1118_w , 1100_w , 1080_w , 1052_w , 971_w , 936_w , 918_w , 860_w , 826_w . - $^1\text{H-NMR}$.: ca. 0,8-1,6 (Signalhaufen, 6H); ca. 1,6-2,0 (m, 4H); 2,06 ($d \times d$, $J=16$ und 5, 1H); 2,43 ($d \times d$, $J=17$ und 5, 1H); 2,93 ($d \times d$, $J=11$ und 11, 1H); 3,26 ($d \times d \times d$, $J=11$, 4 und 4, 1H, H-C(2)); ca. 6,4-6,9 (br. s, 1H, HN, tauscht mit D_2O aus), Einstrahlung bei 6,65: 3,26 ($d \times d \times d \rightarrow d \times d$, $J=11$ und 4); Signale bei 2,06, 2,43 und 2,93 unverändert (Austausch- und Entkopplungsexperiment mit *rac*-2 durchgeführt). - $^{13}\text{C-NMR}$.: 25,5 (t, 2 CH_2); 29,7 und 32,9 (2t, 2 CH_2); 36,7 und 37,6 (2d, 2 CH); 38,4 (t, CH_2); 47,8 (t, C(2)); 172,8 (s, C=O). - MS. (80 $^{\circ}$): 154 (13), 153 (M^+ , 100), 152 (21), 149 (31), 136 (12), 125 (20), 124 (10), 110 (16), 97 (14), 96 (17), 95 (16), 94 (11), 82 (82), u.a.

$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}$ (153,23) Ber. C 70,55 H 9,87 N 9,14% Gef. C 70,64 H 9,73 N 9,07%

b) Beckmannsche Umlagerung von (-)-16 mit konz. Schwefelsäure. Eine bei 10° hergestellte Lösung von 4,56 g (29,8 mmol) (-)-16 in 3,04 g konz. Schwefelsäure wurde innerhalb von ca. 30 Min. zu 4,55 g auf 120° (Badtemp.) erwärmter konz. Schwefelsäure getropft und noch 20 Min. bei 130° gerührt. Nach Abkühlen wurde das Gemisch auf Eis gegossen und unter Eiskühlung mit konz. wässriger NH_3 -Lösung neutralisiert (ca. pH 10). Extraktion mit MC, Filtration durch Watte, Eindampfen i.RV. und Kristallisation aus Benzol/Hexan lieferte 3,15 g (-)-2, Smp. 154° . Aus der Mutterlauge wurden nach Behandlung mit Aktivkohle weitere 220 mg (-)-2 vom Smp. 154° gewonnen (Gesamtausbeute 74%).

Herstellung von rac-2. Beckmannsche Umlagerung von *rac*-16 mit Thionylchlorid. Eine Lösung von 30 ml frisch destilliertem SOCl_2 in 300 ml Äther wurde bei 0° unter N_2 inert ca. 2 Min. mit 5,602 g (36,6 mmol) *rac*-16 versetzt. Die entstehende Suspension wurde 20 Min. bei 0° , dann 2 Std. bei 4° gerührt und vorsichtig auf 250 g KHCO_3 in 400 ml Eiswasser gegossen. Extraktion mit MC, Eindampfen i.RV. und Kristallisation aus Benzol (siedend)/Hexan ergab 4,060 g (73%) leicht braunes *rac*-2, Smp. $166-167,5^{\circ}$. Eine chromatographierte und 2mal wie oben kristallisierte Probe zeigte einen Smp. von $168,5-169^{\circ}$.

Herstellung von (1'S,6'R,2Z)-2-(3'-Aza-4'-bicyclo[4.4.0]decyliden)-2-cyanessigsäure-t-butylester ((-)-4). Zu einer auf 0° gekühlten Lösung unter N_2 von 3,921 g (25,6 mmol) (-)-2 in 20 ml $\text{MC}^{17)}$ in einem 50-ml-Zweihalskolben wurden inert 5 Min. 6,530 g Triäthylxonium-tetrafluorborat¹⁸⁾ in 10 ml $\text{MC}^{17)}$ mit einer Spritze getropft und noch 5 Std. bei RT. weiter gerührt¹⁹⁾.

¹⁷⁾ Frisch durch Alox filtriert.

¹⁸⁾ Das unter Äther bei -20° aufbewahrte «Meerweinsalz» wurde in einen Zweihalskolben mit Serumstopfen gegeben, i.V. (P_2O_5 -Turm) vom Äther befreit, 30 Min. bei $20^{\circ}/0,1$ Torr getrocknet, mit N_2 begast, gewogen und in MC gelöst.

¹⁹⁾ Die Reaktion wurde im DC. verfolgt, indem das Plättchen nach dem Auftragen der Probe 5 Min. NH_3 -Dämpfen ausgesetzt und dann in MC entwickelt wurde.

Die auf 0° abgekühlte, homogene, farblose Lösung wurde auf 8 ml eiskalte, gesättigte K₂CO₃-Lösung gegossen, kräftig geschüttelt und das als Brei ausgefallene KBF₄ über *Celite* abfiltriert. Der gallertige Rückstand wurde 3mal mit kaltem MC gewaschen, das 2phasige Filtrat bei 0° 3mal mit MC extrahiert und mit gesättigter NaCl-Lösung geschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Watte filtriert, mit MgSO₄ getrocknet und i.V. bei 40° vom MC befreit. Das zurückbleibende Öl (Imidsäureester 3) wurde in einem 50-ml-Birnenkolben mit 11 ml (75 mmol) Cyanessigsäure-*t*-butylester versetzt und unter N₂ 41 Std. auf 100° erhitzt. Nach Abkühlen auf RT. resultierte ein erstarrter Kristallbrei (weisse Kristalle in brauner Mutterlauge), der mit dem Spatel zerstoßen und auf einer Nutsche vom überschüssigen Cyanessigsäureester abfiltriert wurde. Nach 3maligem Waschen mit wenig Äther blieben 5,251 g (74% bzgl. (-)-2) farblose Kristalle zurück, Smp. 214° (Zers.). Eine Probe von (-)-4 wurde aus MC/Hexan umkristallisiert, Smp. 214° (Zers.), Rf (Kieselgel, MC) 0,5. [α]_D²⁵ (Äthanol, c=0,368): -71,1 (589), -74,2 (578), -84,6 (546), -150,8 (436), -257,2 (365). - UV.: 285 (21200). - IR. (abgebildet in [3], S.74): 3250w, 3160w, 3010m, 2985w, 2930m, 2860w, 2205m, 1650s, 1608s, 1480m, 1455w, 1449w, 1413w, 1393w, 1373m, 1368m, 1350w, 1340w, 1328m, 1319s, 1300s, 1289s, 1277m, 1155s, u.a. - ¹H-NMR. (abgebildet in [3], S.75): ca. 0,7-2,4 (Signalhaufen, überlagert von s bei 1,49, 20 H); 2,70-3,15 (m, 2 H); 3,41 (d × d × d, J=14, 4 und 4, 1 H); 10,07 (br. s, 1 H). - ¹³C-NMR.: 25,3 und 25,6 (2 t, 2 CH₂); 28,6 (qa, 3 CH₃); 29,7 und 32,4 (2 t, 2 CH₂); 34,9 (d, CH); 35,1 (t, CH); 37,1 (d, CH); 47,9 (t, CH₂); 70,3 (s); 80,5 (s); 119,0 (s); 168,7 (s); 169,1 (s). - MS. (80°): 276 (M⁺, 12), 221 (15), 220 (100), u.a.

C₁₆H₂₄N₂O₂ (276,38) Ber. C 69,53 H 8,75 N 10,14% Gef. C 69,53 H 8,74 N 10,11%

Aus Hexan umkristallisiert zeigte *rac*-4 einen Smp. von 214-215°.

Herstellung von (1'S,6'R,2Z)-2-(3'-Aza-4'-bicyclo[4.4.0]decyliden)essigsäure-methylester ((+)-5). Bei 0° wurden 4,981 g (18 mmol) (-)-4 zu 100 ml mit HCl-Gas gesättigtem Methanol (ca. 7N) gegeben und 15 Std. bei RT. unter N₂ gerührt. Der Reaktant ging nach kurzer Zeit vollständig in Lösung; gegen Ende der Reaktion fiel wenig weisser Niederschlag aus. Die farblose Lösung wurde auf 200 ml Eis gegossen, mit festem K₂CO₃ neutralisiert und mit 70 ml MC und Wasser versetzt, bis sich die anorganischen Salze vollständig gelöst hatten. Dann wurde 4mal mit 70 ml MC extrahiert, die gesammelten Extrakte wurden 2mal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Watte filtriert und i.RV. eingedampft. Nach Trocknen bei RT./0,01 Torr resultierten 3,728 g (92%) schwach gelbliche Kristalle vom Smp. 103-104°. Kristalle und Mutterlauge waren im DC. einheitlich, so dass sich für präparative Zwecke eine Kristallisation erübrigte. Eine Probe wurde aus Hexan umkristallisiert, Smp. 104°, Rf (Kieselgel, Äther/Hexan 1:1) 0,54. [α]_D²⁵ (Äthanol, c=0,741): +28,2 (589), +31,1 (578), +38,1 (546), +94,5 (436), +236,6 (365). - UV.: 289 (21800). - IR. (abgebildet in [3], S.75): 3290w, 3010s, 2930m, 2860m, 1643s, 1605s, 1510m, 1465w, 1449m, 1435m, 1423w, 1380w, 1360m, 1353m, 1326m, 1319m, 1285m, 1260m, 1240s, 1188m, 1172s, 1130m, 1120m, 1063m, 1042m, u.a. - ¹H-NMR. (abgebildet in [3], S.75): ca. 0,7-2,0 (Signalhaufen, 10 H); ca. 2,0-2,5 (m, 2 H); 2,87 (t-artiges m, J=10, 1 H); 3,22 (d × d × d, J=12, 4 und 4, 1 H); 3,59 (s, 3 H); 4,35 (s, 1 H); 8,68 (br. s, 1 H). - ¹³C-NMR.: 25,6, 25,8, 30,0 und 32,8 (4 t, 4 CH₂); 36,1 (d, CH); 36,6 (t, CH₂); 38,5 (d, CH); 47,9 (t, CH₂); 49,6 (qa, CH₃); 79,7 (d, CH); 162,2 und 170,7 (2 s). - MS. (80°): 210 (16), 209 (M⁺, 100), 208 (13), 179 (12), 178 (96), 177 (57), u.a.

C₁₂H₁₉NO₂ (209,29) Ber. C 68,86 H 9,15 N 6,69% Gef. C 68,93 H 9,13 N 6,70%

Der Smp. von *rac*-5 betrug 103° (aus Hexan).

Herstellung von (1'S,4'R,6'R)-3'-Azabicyclo[4.4.0]decan-4'-essigsäure-methylester-hydrochlorid ((-)-6). Unter kräftigem Rühren wurden 3,007 g (14,4 mmol) (+)-5 in 70 ml wasserfreier, methanolischer 0,3N HCl mit 200 mg 10proz. Pt/C bei Atmosphärendruck (H₂-Ballon) und RT. 3 Std. hydriert (DC.-Kontrolle). Nach Filtration durch *Celite* (unter N₂), Waschen des Rückstandes mit Methanol und MC, Entfernen des Lösungsmittels i.RV., Aufnehmen des Produktes in MC, Filtrieren durch Watte, Eindampfen und Trocknen i.HV. bei RT. wurden 3,542 g (99%) (-)-6, Smp. 211-212° (Zers.), erhalten. Davon wurden 201 mg in 1,2 ml Methanol bei RT. gelöst, mit 1 Tropfen 0,55N methanolischer HCl-Lösung versetzt und durch portionenweises Zufügen von 7 ml Äther kristallisiert: 151 mg (-)-6, farblose Nadelchen, Smp. 215-216° (Zers.), Rf (Kieselgel, Äther/

Äthanol/konz. NH_3 -Lösung 10:1:0,4) 0,67. $[\alpha]^{25}$ (Methanol, $c=1,94$): $-17,0$ (589), $-17,8$ (578), $-20,2$ (546), $-34,3$ (436), $-52,9$ (365). - IR. (KBr): 3470 m , 2925 s , 2850 s , 2810 s , 2730 s , 2600 m , 2485 m , 1740 s , 1700 w , 1608 w , 1589 w , 1465 w , 1445 m , 1432 m , 1420 m , 1408 m , 1391 m , 1361 w , 1349 w , 1331 w , 1322 m , 1310 m , 1291 m , 1266 m , 1229 s , 1202 m , 1182 m , u.a. - $^1\text{H-NMR}$. (CD_3OD): ca. 0,9-1,6 (Signalhaufen, 7 H); ca. 1,6-2,1 (Signalhaufen, 5 H); 2,77 (d , $J=6$, 2 H, $\text{H-C}(2)$), überlagert von 2,78 ($d \times d$, $J=12$ und 12, 1 H, $\text{H-C}(2')$); 3,18- ca. 3,38 (m , teilweise überlagert von Lösungsmittelsignal, 1 H, $\text{H-C}(2')$); 3,40- ca. 3,8 (m , 1 H, $\text{H-C}(4')$), überlagert von 3,72 (s , 3 H, COOCH_3). Lösungsmittelsignale: 3,25-3,35 (m), 4,79 (br. s). Einstrahlung bei 3,57: 2,77 ($d \rightarrow s$). - MS. (85°): 211 ($M^+ - \text{HCl}$, 6), 210 (3), 196 (5), 184 (1), 178 (1), 168 (3), 149 (4), 138 ($M^+ - \text{HCl} - \text{COOCH}_3$, 100), u.a.

$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{ClNO}_2$	Ber. C 58,17	H 8,95	Cl 14,31	N 5,65%
(242,77)	Gef. „ 58,13	„ 8,86	„ 14,23	„ 5,60%

Analog wurde *rac*-6 hergestellt, Smp. 177,5-178° (aus Methanol/methanol. HCl-Lösung/Äther). - IR. (CHCl_3): 2930 s , 2855 m , 2760 m , 2720 m , 2470 m , 1737 s , 1586 m , 1448 m , 1438 m , 1385 m , 1339 w , 1327 w , 1308 w , 1179 w , 1168 w , 1139 w , 1106 w , 1064 w , 1040 w , 1000 w , 948 w .

Herstellung von (1'S,4'R,6'R)-3'-Azabicyclo[4.4.0]decan-4'-essigsäure. a) Hydrochlorid (-)-7. Unter Rückfluss wurden 125 mg (0,505 mmol) (-)-6 in 3,5 ml 6N HCl 6 Std. erhitzt. Entfernen des Lösungsmittels i.V. bei 30°, 2malige Kristallisation aus ca. 0,6 ml siedendem Isopropylalkohol/4 ml Äther und Trocknen i.HV. ergaben 107 mg (91%) (-)-7 als weisses Pulver, Smp. 198-200°. Rf (Kieselgel, Butanol/Essigsäure/Wasser 3:1:1) 0,57. $[\alpha]^{25}$ (1,0N HCl, $c=2,37$): $-21,0$ (589), $-22,2$ (578), $-25,1$ (546), $-42,1$ (436), $-64,5$ (365). - IR. (KBr, abgebildet in [2], S.126): ca. 3650-2300, 3420 m , 2925 s , 2855 s , 2605 w , 2460 w , 1725 s , 1598 m , 1575 m , 1450 m , 1400 m , 1359 w , 1341 w , 1322 w , 1304 w , 1270 m , 1218 m , 1191 m , 1174 s , 1149 m , u.a. - $^1\text{H-NMR}$. (D_2O , externer Standard TMS, abgebildet in [2], S.126): ca. 1,2-1,95 (Signalhaufen, 7 H, 7H_{ax}); ca. 1,95-2,6 (Signalhaufen, 5 H, 5H_{aq}); 3,06-3,40 (m , total 3 H, $\text{H}_{\text{ax}}-\text{C}(2')$), überlagert von 3,19 (d , $J=6$, 2 H, $\text{H-C}(2)$); 3,74 ($d \times d$, $J=13$ und 2, $\text{H}_{\text{aq}}-\text{C}(2')$); 3,84-4,22 (m , 1 H, $\text{H-C}(4')$); 5,17 (br. s , HOD). - $^{13}\text{C-NMR}$. (D_2O , Signallagen relativ zu Dioxan (= 67,4 ppm)): 26,0, 26,2, 29,5, 32,5, 35,8 und 38,0 (6 t , 6 CH_2); 39,1 und 39,8 (2 d , 2 CH); 50,4 (t , $\text{C}(2')$); 54,4 (d , $\text{C}(4')$); 174,3 (s , COOH). - MS. (80°): 198 (1), 197 ($M^+ - \text{HCl}$, 5), 154 (2), 139 (10), 138 ($M^+ - \text{HCl} - \text{CH}_2\text{COOH}$, 100), u.a.

$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{ClNO}_2$	Ber. C 56,52	H 8,63	Cl 15,17	N 5,99%
(233,74)	Gef. „ 56,48	„ 8,62	„ 15,20	„ 5,90%

b) Freie Aminosäure von (-)-7. Ein Gemisch von 300 mg (1,21 mmol) (-)-7 und 20 ml eiskalter, gesättigter, wässriger KHCO_3 -Lösung wurde mit MC extrahiert (4mal 30 ml). Nach Eindampfen der organischen Phase i.RV. wurde der freie Aminoester mit 5,3 ml wässriger 1N NaOH/Wasser/Methanol 1,3:2:2 bei RT. 16 Std. gerührt. Die Lösung wurde auf eine Ionenaustauschersäule (Amberlite IRC-50, schwach sauer, 3,5 ml gequollenes Harz in der protonierten Form) gegeben und mit ca. 20 ml Wasser eluiert. Entfernen des Lösungsmittels i.RV. und Trocknen i.HV. lieferten 215 mg (90%) weisses Pulver vom Smp. 230-235° (Zers.). Davon wurden 115 mg in 1,5 ml warmem Methanol gelöst und durch Zutropfen von 15 ml Aceton gefällt: 81 mg feine, farblose Nadelchen, Smp. 239-241° (Zers., Braunfärbung). $[\alpha]^{25}$ (H_2O , $c=2,1$): $-31,5$ (589), $-32,9$ (578), $-37,4$ (546), $-63,9$ (436), $-100,4$ (365). - IR. (KBr): 3430 m , ca. 3200-1800 br., 2920 s , 2845 s , 1660 s , 1555 s br., 1466 m , 1432 m , 1427 m , 1416 m , 1386 m , 1356 m , 1335 w , 1322 w , 1297 w , 1278 m , 1239 m , 1223 m , 1204 w , 1190 w , 1180 w , 1160 m , 1142 w , 1112 w , 1101 w , 1076 m , u.a. - $^1\text{H-NMR}$. (D_2O , externer Standard TMS): ca. 1,2-1,95 (Signalhaufen, 7 H, 7H_{ax}); ca. 1,95-2,46 (Signalhaufen, 5 H, 5H_{aq}); 2,94 (d , $J=6$, 2 H, 2 $\text{H-C}(2)$); 3,19 ($d \times d$, $J=11$ und 11, 1 H, $\text{H}_{\text{ax}}-\text{C}(2')$); 3,73 (br. d , $J=12$, 1 H, $\text{H}_{\text{aq}}-\text{C}(2')$), überlagert von ca. 3,7-4,06 (m , 1 H, $\text{H-C}(4')$); 5,17 (br. s , HOD). - MS. (80°): 197 (M^+ , 6), 154 (2), 139 (15), 138 (100), u.a.

$\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (197,28)	Ber. C 66,97	H 9,71	N 7,10%	Gef. C 66,82	H 9,61	N 7,06%
--	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

Herstellung von (1'S,4'R,6'R)-3'-Azabicyclo[4.4.0]decan-4'-äthanol ((-)-8). Zu einer Suspension von 531 mg (14 mmol) LiAlH_4 in 20 ml Äther¹⁷⁾ wurde innert 30 Min. eine Lösung von 1,176 g

(5,5 mmol) freiem Aminoester²⁰) von (-)-6 in 50 ml Äther¹⁷) getropft. Nach 1 Std. Erhitzen unter Rückfluss wurde unter gutem Rühren in kleinen Portionen Na₂SO₄ · 10 H₂O zugegeben, bis der gebildete Niederschlag völlig weiss war. Nach 1 Std. wurde filtriert, mit Äther gewaschen und die Ätherphasen eingedampft: 950 mg kristallines Rohprodukt. Zwei Kristallisationen aus siedendem Hexan und anschließendes Trocknen i.HV. lieferten 838 mg (83%) (-)-8, farblose Nadeln, Smp. 72°, Rf (Kieselgel, Methanol/CHCl₃/konz. NH₃-Lösung 5:5:1) 0,5, pK (MCS) [27] = 9,1. [α]_D²⁵ (CHCl₃, c=1,5): -4,9 (589), -5,1 (578), -5,7 (546), -10,1 (436), -15,7 (365). - IR.: 3620_w, 3320-3180 br., 3000_s, 2925_s, 2850_s, 1448_s, 1420_m, 1387_w, 1367_w, 1322_w, 1160_w, 1140_m, 1130_w, 1113_m, 1088_m, 1072_m, 1060_s, 1050_s, 1040_m, 1020_m, 1012_m, 975_m, u.a. - ¹H-NMR.: ca. 0,6-1,95 (Signalhaufen, 14 H); 2,28 (br. d × d, J=12 und 9, 1 H, H_{ax}-C(2')); 2,60-3,00 (m, total 2 H, H-C(4')), überlagert von 2,90 (d × d, J=12 und 2, H_{eq}-C(2')); 3,00-3,25 (br., 2 H, austauschbar mit D₂O, HN, HO); 3,45-3,90 (m, 2 H, 2 H-C(1)). - MS. (200°): 183 (M⁺, 3), 182 (3), 139 (12), 138 (M⁺ - CH₂CH₂OH, 100), u.a.

C₁₁H₂₁NO (183,30) Ber. C 72,08 H 11,55 N 7,64% Gef. C 72,07 H 11,43 N 7,57%

Der Smp. von rac-8 betrug 96° (aus Hexan).

Herstellung von (1RS,8SR,10SR,4(15)Z)-4-Äthyliden-5-oxa-3-azatricyclo[8.4.0.0^{3,8}]tetradecan¹) (rac-1). In einer Lösung von 900 mg (4,92 mmol) rac-8 (Smp. 96°) in 30 ml Benzol¹⁷) wurden ca. 100 mg Alox gegeben. Nach Spülen mit Argon wurden unter Inertgas schnell 2 ml (15 mmol) N,N-Dimethylpropionamid-dimethylacetal/1-Methoxy-N,N-dimethyl-1-propenylamin [11] zugegeben. Dann wurde ein Claisen-Aufsatz mit einer 5-cm-Vigreux-Kolonne aufgesetzt, das Gemisch im Ölbad langsam erhitzt (Abdestillieren von Benzol) und bei dieser Temp. 1 Std. gerührt. Danach wurde der Druck auf 100 Torr reduziert, wobei die restlichen leichtflüchtigen Komponenten entfernt wurden. Nach Begasen mit Argon und Aufsetzen eines Kugelrohrs wurde der Rückstand bei 110°/0,05 Torr destilliert. Das Produkt (leicht gelbes Öl) wurde in 3 ml Hexan¹⁷) gelöst und auf -78° abgekühlt²¹), wobei sofort ein Netz von feinen Kristallen ausfiel. Diese wurden in der Mutterlauge durch Erwärmen wieder aufgelöst und der Kolben für 12 Std. in den Kühlschrank gestellt (-5°). Von den so erhaltenen grossen Kristallen wurde die Mutterlauge unter Argon mit einer Serumspritze abgesaugt und die Kristalle i.HV. getrocknet: 710 mg (65%) rac-1, Smp. ca. 40°. - IR.²²): 2960 sh, 2910_s, 2850_s, 2800_m, 1720_w, 1655_s, 1442_s, 1390_s, 1370 sh, 1332_m, 1310_s, 1290_m, 1255_s, 1142_s, 1113_m, 1099_s, 1063_s, 990_w. - ¹H-NMR. (C₆D₆²²), abgebildet in [1], S.71): ca. 0,5-2,5 (Signalhaufen, total 19 H), überlagert von 1,81 (d, J=6,6, CH₃); 2,92 (d × d, J=10 und 4, 1 H, H_{ax}-C(2)); 3,35-4,08 (m, total 3 H), überlagert von 3,70 (qa, J=6,6, HC=C). Fremdsignal bei 4,15 (t, J=6, entspricht ca. 10% 17). - ¹³C-NMR. (Pyridin-d₅²²), abgebildet in [1], S.71): 10,1 (qa, C(16)); 26,1, 26,4, 30,4, 32,4 und 32,8 (5 t, 5 CH₂); 40,9 (t, C(9)); 40,9 und 41,4 (2 d, C(1), C(10)); 53,9 (t, C(2)); 57,2 (d, C(8)); 65,3 (t, C(6)); 78,4 (d, C(15)); 155,8 (s, C(14)). - MS. (200°): 221 (M⁺, 13), 192 (M⁺ - C₂H₅, 16), 164 (5), 138 (100), u.a.

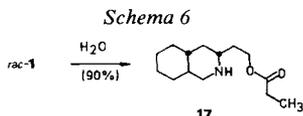
Analog wurde ausgehend von (-)-8 (Smp. 72°) (1S,8R,10R)-1 hergestellt. Die spektroskopischen Daten (IR., ¹H-NMR.) des ebenfalls kristallisierbaren Materials stimmten mit den oben angegebenen überein; [α] wurde nicht bestimmt.

Hydrolyse von rac-1 zu Propionsäure-[2'-((1'RS,3''SR,6''SR)-3''-azabicyclo[4.4.0]dec-4''-yl)äthyl]-ester (17). Eine Lösung von 235 mg (1,11 mmol) rac-1 in 40 ml MC wurde mit 40 ml H₂O versetzt und in einem Scheidetrichter heftig geschüttelt. Nach der Zugabe von 1 g K₂CO₃ wurde 4mal mit je 100 ml MC extrahiert, die vereinigte organische Phase durch Watte filtriert und i.RV. eingedampft. Das Rohprodukt wurde i.HV. im Kugelrohr destilliert: 230 mg (90%) 17 als

²⁰) Der freie Aminoester wurde aus dem Hydrochlorid (-)-6 durch Ausschütteln einer MC-Lösung mit KHCO₃-Lösung, Filtrieren durch Watte und Eindampfen i.RV. gewonnen. Bei Nachschub-Ansätzen wurde oft (-)-6 direkt mit einem Überschuss LiAlH₄ zu (-)-8 reduziert (gleiche Ausbeute).

²¹) Es war nie gelungen, rac-1 ohne vorheriges Ausfrieren bei -78° zu kristallisieren (Kristallkeime?).

²²) Die IR.-Zelle bzw. das NMR.-Röhrchen wurde in einer Handschuhboxe (durch Molekularsieb getrocknete N₂-Atmosphäre) gefüllt, die Lösungsmittel für die Spektroskopie wurden vorher in der Handschuhboxe durch Alox filtriert.



leicht gelbes Öl, Sdp. 120°/0,05 Torr. - IR.: 3670_w, 3320_w, 2980_s, 2920_s, 2855_s, 2500_w, 1730_s, 1465_s, 1448_s, 1425_m, 1384_m, 1350_s, 1323_m, 1190_s, 1145_s, 1083_s, 1018_m, u.a. - ¹H-NMR.: ca. 0,6-1,85 (Signalhaufen, überlagert von 1,12 (*t*, *J*=7, 3 H-C(3), total 18 H); 2,10-2,72 (Signalhaufen, überlagert von 2,30 (*qa*, *J*=7, 2 H-C(2), total 4 H); 2,88 (*d*×*d*, *J*=11 und 2, 1 H); 3,92-4,35 (*m*, 2 H). - ¹³C-NMR. (abgebildet in [1], S.73): 9,14 (*qa*, C(3)); 26,2, 26,4, 27,6, 30,3, 33,5 und 36,2 (6 *t*, 6 CH₂); 40,3 (*t*, C(5'')); 42,1 und 43,2 (2 *d*, C(1''), C(6'')); 53,2 (*t*, C(2'')); 54,3 (*d*, C(4'')); 61,7 (*t*, C(1'')); 174,3 (*s*, C(1)). - MS. (200°): 239 (*M*⁺, <1), 138 (*M*⁺-C₅H₉O₂, 100), u.a.

Herstellung von (1'S,4'R,6'R)-3'-Benzyloxycarbonyl-3'-azabicyclo[4.4.0]decan-4'-essigsäure-methylester (12)²³. Zu einer Lösung von 3,405 g (13,74 mmol) (-)-6 (Rohprodukt, Smp. 211-212° (Zers.)) in 55 ml MC¹⁷) wurden unter N₂ bei 0° 3,49 g (34,4 mmol) Triäthylamin und 3,52 g (20,6 mmol) Chlorameisensäure-benzylester gespritzt. Nach ca. 15 Min. (weisse Suspension) wurden nochmals 1,67 g (16,5 mmol) Triäthylamin und 2,37 g (13,9 mmol) Chlorameisensäure-benzylester zugefügt. Nach 3 Std. Rühren bei 0° wurde die Lösung auf 70 ml eiskalten Phosphatpuffer (pH 7, 1M) gegossen und mit MC extrahiert (5mal 70 ml). Eindampfen, Filtrieren durch 30 g Kieselgel mit 200 ml MC, nochmaliges Eindampfen und Trocknen i.HV. ergaben 4,01 g (84%) 12 als farblose Flüssigkeit. Zur Charakterisierung gelangte eine durch präp. DC. (Kieselgel) mit Äther/Hexan 1:1 gereinigte Probe, Rf (Kieselgel, Äther/Hexan 1:1) 0,56. - IR.: u.a. 3090_w, 3070_w, 3005_m, 2925_s, 2855_m, 1732_s, 1691_s. - ¹H-NMR.: ca. 0,8-1,45 (Signalhaufen, 7 H, 7 H_{ax}); ca. 1,45-1,95 (Signalhaufen, 5 H, 5 H_{aq}); ca. 2,55-2,84 (*m*, 1 H, H_{ax}-C(2')), überlagert von 2,66 (*d*×*d*, *J*=16 und 8, Teil eines ABX-Systems, 1 H, H-C(2)); 3,12 (*d*×*d*, *J*=16 und 6, Teil eines ABX-Systems, 1 H, H-C(2)); 3,61 (*s*, 3 H, COOCH₃); ca. 3,6-3,9 (*m*, 1 H, H-C(4')), überlagert von 3,90 (br. *d*×*d*, *J*=14 und 3, 1 H, H_{aq}-C(2')); 5,08 (*s*, 2 H, C₆H₅CH₂); 7,18-7,42 (*m*, 5 H, C₆H₅). Einstrahlung bei 3,76: 2,66 (*d*×*d*→*d*, *J*=16), 3,12 (*d*×*d*→*d*, *J*=16). - MS. (200°): u.a. 345 (*M*⁺, 1), 228 (52), 210 (85), 91 (100).

Herstellung von (1'S,4'S,6'R)-3'-Benzyloxycarbonyl-3'-azabicyclo[4.4.0]decan-4'-essigsäure-methylester (13) (und entsprechender *t*-Butylester 13a)²³. Unter N₂ wurden 3,841 g (11,12 mmol) 12 in 21 ml 0,17N Kalium-*t*-butylat in *t*-Butylalkohol 6 Std. bei 72° Badtemp. gerührt (leichte Trübung). Nach Abkühlen wurde auf 60 ml eiskalten Phosphatpuffer (pH 7, 1M) gegossen. Extraktion mit MC (4mal 60 ml), Eindampfen, Filtrieren durch 30 g Alox Akt.III-IV mit 200 ml Äther/Hexan 1:1, nochmaliges Eindampfen und Trocknen i.HV. lieferte 3,40 farbloses Gemisch, das folgendes DC. zeigte (Kieselgel, Äther/Hexan 1:1, Substanzen mit I₂ oder im UV. bei 254 nm sichtbar gemacht): Rf (13) 0,42, Rf (12, Spur) 0,51, Rf (13a) ca. 0,60 und Rf (? , Spur) ca. 0,70. Dieses Gemisch wurde ohne weitere Reinigung mit HCl zu (+)-10 hydrolysiert. Zur Charakterisierung wurden 157 mg des obigen Estergemisches durch präp. DC. aufgetrennt (Kieselgel, Äther/Hexan 1:1): 48 mg 13 (Rf 0,35) und 79 mg 13a (Rf 0,5). **Methylester 13**: IR.: u.a. 3090_w, 3070_w, 3005_m, 2925_s, 2855_m, 1735_s, 1690_s, 1449_s, 1424_s. - ¹H-NMR.: ca. 0,8-1,9 (Signalhaufen, 12 H); 2,38-2,74 (*m*, total 3 H, H-C(2')), überlagert von 2,59 (*d*×*d*, *J*=8 und 2, 2 H-C(2)); 3,58 und 3,60 (2 verschmelzende, br. *s*, zusammen 3 H, Rotamere?, COOCH₃); 3,96 (br. *d*×*d*, *J*=12 und 12, 1 H, H-C(2')); 4,68-4,98 (*m*, 1 H, H-C(4')); 5,12 (*s*, 2 H, C₆H₅CH₂); ca. 7,2-7,42 (*m*, 5 H, C₆H₅); schwache Fremdsignale bei 1,44 (*s*) und 3,68 (*s*). - MS. (80°): u.a. 345 (*M*⁺, 3), 272 (*M*⁺-CH₂COOR, 13), 228 (59), 210 (52), 91 (100).

***t*-Butylester 13a**: IR.: u.a. 3090_w, 3070_w, 3005_m, 2980_m, 2925_s, 2855_s, 1718_s, 1690_s, 1448_m, 1425_s. - ¹H-NMR.: ca. 0,8-1,9 (Signalhaufen, 12 H), überlagert von 1,41 (*s*, 9 H, *t*-Butyl); 2,38-2,72 (*m*, total 3 H, H-C(2')), überlagert von 2,50 (br. *d*, *J*=8, 2 H-C(2)); 3,94 (br. *d*×*d*, *J*=12 und 12, 1 H, H-C(2')); 4,66-4,96 (*m*, 1 H, H-C(4')); 5,12 (*s*, 2 H, C₆H₅CH₂); 7,25-7,42 (*m*, 5 H, C₆H₅). - MS. (80°): u.a. 387 (*M*⁺, 2), 286 (19), 272 (*M*⁺-CH₂COOR, 14), 228 (53), 196 (86), 91 (100).

²³) Von den Zwischenprodukten 12 und 13 fehlt die Bestimmung der optischen Drehung.

Herstellung von (1'S,4'S,6'R)-3'-Azabicyclo[4.4.0]decan-4'-essigsäure-hydrochlorid ((+)-10). In 37 ml 6N HCl wurden 3,24 g Estergemisch **13** 5 Std. unter Rückfluss erhitzt (Badtemp. 120°). Entfernen des Lösungsmittels i.V. bei 60° ergab 2,03 g weisses Pulver, das aus 60 ml siedendem Isopropylalkohol/0,2 ml konz. HCl-Lösung/350 ml Äther (nach Abkühlen portionenweise zugeben) kristallisiert wurde: 1,704 g (58% bzgl. (-)-**6**) (+)-**10**, Smp. 232° (Zers.), Rf (Kieselgel, Butanol/Essigsäure/Wasser 3:1:1) 0,57. $[\alpha]_D^{25}$ (1N HCl, $c=2,03$): +17,1 (589), +17,6 (578), +20,0 (546), +32,9 (436), +49,8 (365). - IR. (KBr, abgebildet in [2], S.132): 3650-2350 br., 3440m, 2940s, 2900s, 2850s, 2770s, 2570m, 2485m, 2285w, 2090w, 1950w, 1735s, 1594m, 1467m, 1442s, 1411s, 1369w, 1351m, 1311w, 1300w, 1283m, 1251m, 1221s, 1182s, 1148m, u.a. - ¹H-NMR. (D₂O, externer Standard TMS, abgebildet in [2], S.132): 1,26-2,34 (Signalhaufen, 12H); 3,10-3,68 (m, total 4H, 2H-C(2')), überlagert von 3,22 und 3,51 (je $d \times d$, $J=17$ und 6 bzw. 17 und 8, AB-Teil eines ABX-Systems, 2H-C(2)); 4,34-4,66 (m, 1H, H-C(4')); 5,13 (s, HOD). - ¹³C-NMR. (D₂O, Signallagen relativ zu Dioxan (=67,4 ppm)): 26,0, 26,3, 29,6, 32,6, 33,3 und 33,8 (6t, 6CH₂); 34,3 und 39,6 (2d, 2CH); 44,5 (t, C(2')); 50,3 (d, C(4')); 174,8 (s, COOH). - MS. (80°): 197 (M^+ - HCl, 1,5), 154 (3), 139 (11), 138 (M^+ - HCl - CH₂COOH, 100), u.a.

C ₁₁ H ₂₀ ClNO ₂	Ber. C 56,52	H 8,63	Cl 15,17	N 5,99%
(233,74)	Gef. „ 56,41	„ 8,62	„ 15,01	„ 5,89%

Daten der freien Aminosäure aus (+)-**10**, vgl. [2], S.133.

Auf die gleiche Weise wurde aus *rac-6* *rac-10* hergestellt. Zur vollständigen Abtrennung von *rac-7* war 2malige Kristallisation aus Isopropylalkohol/Äther erforderlich, Smp. 198°. - IR. (KBr): 3650-2350 br., 3440m, 2930s, 2850s, 2570m, 2485m, 1735s, 1698m, 1579m, 1441m, 1409m, 1350w, 1310w, 1298w, 1281w, 1250w, 1220m, 1181s, 1160m, u.a.

Herstellung von (1'RS,4'RS,6'SR)-3'-Azabicyclo[4.4.0]decan-4'-äthanol (rac-14). Eine Suspension von 308 mg (8,12 mmol) LiAlH₄ in 8 ml THF¹⁷⁾ wurde unter Rühren vorsichtig mit 301 mg (1,29 mmol) *rac-10* (Smp. 195-197°) versetzt und unter N₂ 6 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach Zerstören von überschüssigem LiAlH₄ durch Zutropfen von 0,3 ml Wasser/15proz. NaOH-Lösung 1:1, nochmals 0,5 ml Wasser, Filtration durch *Celite*, Waschen des Rückstandes mit 50 ml Äther, Entfernen des Lösungsmittels i.RV. und Trocknen i.HV. wurden 233 mg (98%) *rac-14* isoliert, das sich im Kühlschrank zu einem weissen Wachs verfestigte (Smp. ca. 38°). Laut DC. (Kieselgel, Äthanol/konz. NH₃-Lösung 5:1) enthielt das Produkt eine Spur Verunreinigung mit etwas grösserem Rf (vermutlich *rac-8*). Eine Probe wurde durch präp. DC. (Kieselgel) mit Äthanol/konz. NH₃-Lösung 5:1 gereinigt und im Kugelrohr bei 120°/0,001 Torr destilliert, Rf (Kieselgel, Äthanol/konz. NH₃-Lösung 5:1) 0,4. - IR.: 3670w, 3620w, ca. 3600-2400 br., 3190m, 2995s, 2920s, 2850s, 1603w, 1447s, 1362w, 1345w, 1309w, 1233m, 1181w, 1139w, 1109s, 1099s, 1063s, 1026m, 1003w, u.a. - ¹H-NMR.: ca. 0,75-1,9 (Signalhaufen, 13H); 2,04-2,42 (m, 1H); 2,44-2,76 (m, 2H, 2H-C(2')); 3,18-3,42 (br. d, $J=10$, 1H, H-C(4')); 3,70- ca. 3,82 (m, 1H, H-C(1)); ca. 3,82-3,92 (m, 1H, H-C(1)); 3,97 (s, 2H, mit D₂O austauschbar, HN, HO). - MS. (200°): u.a. 183 (M^+ , 0,8), 139 (11), 138 (M^+ - CH₂CH₂OH, 100).

C ₁₁ H ₂₁ NO (183,30)	Ber. C 72,08	H 11,55	N 7,64%	Gef. C 72,01	H 11,52	N 7,60%
---	--------------	---------	---------	--------------	---------	---------

Herstellung von (1S,8R,10R)-5-Oxa-3-azatricyclo[8.4.0.0^{3,8}]tetradecan ((+)-9). Aus einer Lösung von 260 mg (1,42 mmol) (-)-**8**, 1,0 g *N,N,N',N'*-Tetramethylmethylen-diamin (*Fluka purum*) und einer Spatelspitze *p*-Toluolsulfonsäure in 18 ml THF wurden bei 760 Torr ca. 10 ml Lösungsmittel tropfenweise abdestilliert. Eindampfen i.RV. und Sublimation i.HV. bei 50° lieferten 255 mg (92%) (+)-**9**, farblose Kristalle, Smp. 58°. Nochmalige Sublimation ergab 108 mg, Smp. 61°, Rf (Kieselgel, MC/Aceton 1:1) 0,52, Rf (Alox neutral, Hexan/Äther 2:1) 0,25, $pK(MCS)$ [27] = 6,2. $[\alpha]_D^{25}$ (CHCl₃, $c=0,75$): +10,5 (589), +10,9 (578), +12,1 (546), +19,1 (436), +25,6 (365). - IR. (abgebildet in [1], S.104): 3010w, 2920s, 2850m, 2780w, 2750w, 2735w, 1470w, 1450w, 1410w, 1382w, 1370w, 1295w, 1250w, 1170m, 1160m, 1120w, 1100m, 1085w, 1080m, 1065m, 1055m, 1035w, 1022w, 990m, 970w, 950w, 910w, 875m, 830w. - ¹H-NMR. (abgebildet in [1], S.104): ca. 0,8-2,4 (Signalhaufen, 16H); 2,55 ($d \times d$, $J=11$ und 3, 1H, H_{aq}-C(2)); 3,48 ($d \times d \times d$, $J=11$, 11 und 3, 1H, H_{ax}-C(6)), überlagert von 3,51 ($J=8,5$, Teil von AB-System, 1H, H_{ax}-C(4)); 4,05 ($d \times d \times d$, $J=11$, 4 und 2, 1H, H_{aq}-C(6)); 4,38 ($J=8,5$, Teil von AB-System, 1H, H_{aq}-C(4)). - ¹³C-NMR. (abgebildet in [1], S.104): 26,0, 26,3, 30,4, 32,5, 32,8 und 39,6 (6t, 6CH₂); 41,3 und 41,6 (2d,

2 CH); 55,5 (*t*, C(2)); 61,1 (*d*, C(8)); 67,8 (*t*, C(6)); 86,7 (*t*, C(4)). - MS. (200°): 195 (M^+ , 52), 194 (98), 166 (76), 151 (15), 137 (100), u.a.

$C_{12}H_{21}NO$ (195,30) Ber. C 73,79 H 10,84 N 7,17% Gef. C 73,61 H 10,79 N 7,01%

Herstellung von (1S,8S,10R)-5-Oxa-3-azatricyclo[8.4.0.0^{3,8}]tetradecan ((-)-11). Bei RT. wurden 275 mg (1,18 mmol) (+)-**10** in gesättigter methanolischer HCl-Lösung verestert. Nach Entfernen des Lösungsmittels (RT./i.V.) wurde der Aminoester mit $KHCO_3$ /MC freigesetzt und mit 150 mg $LiAlH_4$ in 18 ml THF/Äther 1:1 2 Std. bei RT. gerührt. Versetzen mit $Na_2SO_4 \cdot 10 H_2O$, Filtration und Eindampfen i.R.V. ergaben 190 mg nicht-racemisches **14** als farblose Flüssigkeit, die ohne Charakterisierung weiter verarbeitet wurde. Dazu wurde rohes **14** zusammen mit 330 mg (3,3 mmol) *N,N,N',N'*-Tetramethylmethylen-diamin in 10 ml THF gelöst und das Lösungsmittel über eine kurze *Vigreux*-Kolonnen langsam abdestilliert. Nach Chromatographie des Rückstandes (190 mg) an 6 g Alox (neutral, Akt.III) mit Äther/Hexan 1:1 und Kugelrohrdestillation (80°/0,01 Torr) resultierten 155 mg (67%) (-)-**11**, Rf (Kieselgel, MC/Aceton 1:1) 0,48, Rf (Alox neutral, Äther/Hexan 1:2) 0,38, pK(MCS) [27] = 5,6. $[\alpha]_D^{25}$ ($CHCl_3$, $c=0,5$): -84,7 (589), -88,4 (578), -100,5 (546), -171,7 (436), -271,8 (365). - IR. (abgebildet in [1], S.105): 3000s, 2920s, 2850s, 1470m, 1465m, 1447s, 1432m, 1390w, 1380s, 1360m, 1320w, 1310w, 1270m, 1255s, 1160s, 1155s, 1120m, 1100s, 1085m, 1072w, 1050s, 1045s, 1010m, 980w, 950s, 920s, 910m, 870m, 855s, 845s, 840m, 815w. - ¹H-NMR. (abgebildet in [1], S.105): ca. 0,8-1,9 (Signalhaufen, 13 H); 2,08-2,62 (*m*, 2 H); 2,80-3,10 (*t*-artig, 1 H, $H_{ax}-C(2)$); 3,19-3,45 (*m*, 1 H); 3,68 ($d \times d \times d$, $J=11, 11$ und 3, 1 H, $H_{ax}-C(6)$); 4,13 ($d \times d \times d$, $J=11, 6$ und 1, 1 H, $H_{aq}-C(6)$); 4,45 (*AB*-System, $J=10, 2$ H, 2 H-C(4)). - ¹³C-NMR. (abgebildet in [1], S.105): 24,2, 26,1, 26,5, 30,5 und 33,2 (5 *t*, 5 CH₂); 35,7 (*d*, CH); 37,7 (*t*, CH₂); 42,4 (*d*, CH); 51,3 (*t*, C(2)); 54,2 (*d*, C(8)); 68,1 (*t*, C(6)); 86,1 (*t*, C(4)). - MS. (200°): 195 (M^+ , 20), 194 (27), 166 (25), 153 (10), 152 (100), 150 (10), 137 (30), u.a.

$C_{12}H_{21}NO$ (195,30) Ber. C 73,79 H 10,84 N 7,17% Gef. C 73,63 H 10,98 N 7,19%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. Kümin, «Zur räumlichen Struktur und Reaktivität von *O,N*-Ketenacetalen», Diss. ETH Zürich Nr. 6509, Juris Druck + Verlag, Zürich 1979.
- [2] L. G. Damm, «Stereochemische Untersuchungen an Enaminen und *N,O*-Ketenacetalen», Diss. ETH Zürich Nr. 6390, Juris Druck + Verlag, Zürich 1979.
- [3] R. Hobi, «Zur Reaktivität und räumlichen Struktur von Enaminen», Diss. ETH Zürich Nr. 6030, aku-Fotodruck, Zürich 1977.
- [4] K. L. Brown, L. Damm, J. D. Dunitz, A. Eschenmoser, R. Hobi & Ch. Kratky, *Helv. 61*, 3108 (1978).
- [5] J. W. Barrett & R. P. Linstead, *J. chem. Soc.* 1935, 1069.
- [6] W. Hüchel, M. Sachs, J. Yantschulewitsch & F. Nerdel, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 518, 155 (1935).
- [7] a) D. E. Applequist & N. D. Werner, *J. org. Chemistry* 28, 48 (1963); b) H. A. Smith & F. P. Byrne, *J. Amer. chem. Soc.* 72, 4406 (1950).
- [8] P. M. Bourn & W. Klyne, *J. chem. Soc.* 1966, 2044; W. Klyne & J. Buckingham, 'Atlas of Stereochemistry', Chapman Hall, London 1974, S.A37/A43.16.
- [9] H. M. Walborsky, L. Barash & T. C. Davis, *Tetrahedron* 19, 2333 (1963).
- [10] E. Bertele, H. Boos, J. D. Dunitz, F. Elsinger, A. Eschenmoser, I. Felner, H. P. Gribi, H. Gschwend, E. F. Meyer, M. Pesaro & R. Scheffold, *Angew. Chem.* 76, 393 (1964), *ibid. Int. Ed.* 3, 490 (1964); I. Felner, A. Fischli, A. Wick, M. Pesaro, P. Bormann, E. L. Winnacker & A. Eschenmoser, *Angew. Chem.* 79, 863 (1967), *ibid. Int. Ed.* 6, 864 (1967); W. Häusermann, «Untersuchungen über Iminoesterkondensationen im Zusammenhang mit dem Aufbau des Corrin-Systems», Diss. ETH Zürich Nr. 3754, Juris Druck + Verlag, Zürich 1966, S.43.
- [11] H. Bredereck, F. Effenberger & H. P. Beyerlin, *Chem. Ber.* 97, 3081 (1964).
- [12] P. Deslongchamps, *Tetrahedron* 31, 2463 (1975).

- [13] *P. A. Bartlett & W. F. Hahne*, *J. org. Chemistry* **44**, 882 (1979).
- [14] *W. Sucrow & W. Richter*, *Chem. Ber.* **104**, 3679 (1971).
- [15] *M. Petrizilka, D. Felix & A. Eschenmoser*, *Helv.* **50**, 2950 (1973).
- [16] *M. Riediker & W. Graf*, *Helv.* **56**, 2053 (1979).
- [17] *C. Altona*, Ph. D. Thesis, University of Leiden 1964; *S. David, O. Eisenstein, W.J. Hehre, L. Salem & R. Hoffmann*, *J. Amer. chem. Soc.* **95**, 3806 (1977).
- [18] *G. M. Sheldviek*, SHELX 76 Program for Crystal Structure Determination, University of Cambridge, England, 1976.
- [19] *J. M. Stewart, G. J. Kruger, H. L. Ammon, C. Dickmoon & S. R. Hale*, 'The XRAY System-version of June 1972', Technical Report TR 192, Computer Science Center, Univ. of Maryland, College Park, Md.
- [20] *J. D. Dunitz & P. Seiler*, *Acta crystallogr.*, Sect. B **29**, 589 (1973).
- [21] *G. J. Karabatsos & D. J. Fenoglio*, in 'Topics in Stereochemistry', Herausgeber E. L. Eliel & N. L. Allinger, Wiley-Interscience, Vol. 5, New York 1970, S. 167.
- [22] *R. K. Bohn*, 'Electron Diffraction Studies of Molecular Conformation', in *Chem. Soc. Specialist Periodical Reports*, Herausgeber L. E. Sutton & M. R. Trutter, Vol. 5, London 1977, S. 23.
- [23] *U. Shmueli & I. Goldberg*, *Acta crystallogr.*, Sect. B **29**, 2466 (1973).
- [24] *A. Albinasi & M. Zochi*, *Acta crystallogr.*, Sect. B **30**, 544 (1974).
- [25] *M. van Meersche, G. Germain, J. P. Declerca & A. Colens*, *Acta crystallogr.*, Sect. B **35**, 907 (1979).
- [26] *F. Heinzer, M. Soukup & A. Eschenmoser*, *Helv.* **61**, 2851 (1978).
- [27] *W. Simon*, *Helv.* **41**, 1835 (1958).