

Bicyclische Basen mit einem asymmetrischen N-Atom. II¹⁾

2-Methyl-1-aza-bicyclo-[1,2,2]-heptan

VON HORST PRACEJUS UND MARGRIT GRASS²⁾

Herrn Professor Dr. W. Langenbeck zum 60. Geburtstage gewidmet

Inhaltsübersicht

Aus 1-Carbäthoxy-2-methylpyrrolidon-(4) gewonnener Pyrrolidyl-(4)-essigsäure-äthylester wird zum Carbinol reduziert und dieses über das Bromid zum 2-Methyl-1-azabicyclo-[1,2,2]-heptan cyclisiert.

Im Verlaufe einer Untersuchung über basenkatalysierte asymmetrische Synthesen interessierte sich der eine von uns für eine Reihe von einfach gebauten, optisch aktiven, tertiären Aminen, in denen das katalytisch wirksame Zentrum (das N-Atom) zugleich ein Asymmetriezentrum ist. Solche Verbindungen sind bekanntlich in bezug auf das asymmetrische N-Atom nur dann konfigurationsstabil, wenn dieses den „Kopf“ eines bi- oder polycyclischen Ringsystems bildet. Für den vorliegenden Zweck erschienen in 2- bzw. 2,6-Stellung substituierte Derivate des Chinuclidins und des 1-Azabicyclo-[1,2,2]-heptans besonders geeignet. Nachdem kürzlich bereits über das 2,2-Dimethyl-chinuclidon-(6)¹⁾ berichtet wurde, soll in der vorliegenden Arbeit die Synthese des racemischen 2-Methyl-1-aza-bicyclo-[1,2,2]-heptans (V) beschrieben werden.

Während frühere Synthesen des 1-Aza-bicyclo-[1,2,2]-heptansystems³⁻¹⁰⁾ entweder von Piperidinderivaten oder von offenkettigen

¹⁾ Als 1. Mitteilung gilt „2,2-Dimethyl-chinuclidon-(6) — ein mesomeriefreies Säureamid“, H. PRACEJUS, Chem. Ber. **92**, 988 (1959).

²⁾ Diplomarbeit, Halle (Saale) 1958.

³⁾ V. PRELOG u. E. CERKOVNIKOV, Liebigs Ann. Chem. **525**, 292 (1936).

⁴⁾ G. R. CLEMO u. T. P. METCALFE, J. chem. Soc. London **1937**, 1523.

⁵⁾ G. R. CLEMO u. V. PRELOG, J. chem. Soc. London **1938**, 400.

⁶⁾ V. PRELOG, E. CERKOVNIKOV u. G. USTRICEV, Liebigs Ann. Chem. **535**, 37 (1938).

⁷⁾ V. PRELOG, S. HEIMBACH u. A. REZEK, Liebigs Ann. Chem. **445**, 229, 231 (1940).

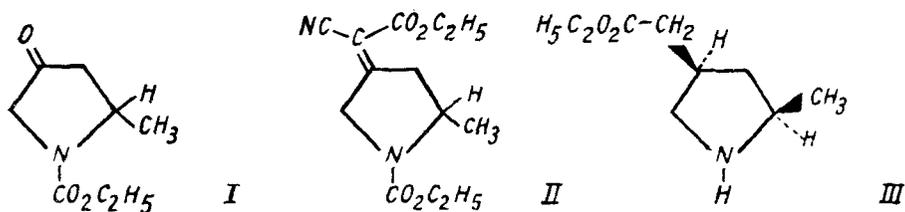
⁸⁾ R. PAUL u. H. COTTIN, Bull. Soc. chim. France [5] **7**, 626 (1940).

⁹⁾ C. F. KOELSCH, J. Amer. chem. Soc. **65**, 2463 (1943) und **68**, 146 (1946).

¹⁰⁾ R. LUKEŠ u. M. FERLES, Chem. Listy **49**, 510 (1955); vgl. Chem. Zbl. **1955**, 11389.

trifunktionellen Verbindungen ausgingen, bauten wir das der Verbindung V zugrunde liegende C-Skelett aus einem Pyrrolidinderivat durch Angliederung einer C_2 -Seitenkette in 4-Stellung auf. Als Ausgangsmaterial diente das nach R. KUHN und G. OSSWALD¹¹⁾ aus N-Carbäthoxyglycinester und Crotonsäureester gut zugängliche 1-Carbäthoxy-2-methylpyrrolidon-(4) (I).

Dieses wurde mit Cyanessigester kondensiert und lieferte dabei ein Gemisch der stereoisomeren 1-Carbäthoxy-2-methyl-pyrrolidyliden-(4)-cyanessigester (II). Nach katalytischer Hydrierung der Doppelbindung über ADAMS-Kontakt in Dioxan wurde mit HCl totalhydrolysiert und zugleich decarboxyliert. Die resultierende 2-Methyl-pyrrolidyl(4)-essigsäure isolierten wir in Form ihres Äthylesters (III) in einer Bruttoausbeute von etwa 30%, bezogen auf I.



Der Ester III enthält zwei asymmetrische C-Atome, muß also in zwei diastereomeren Formen existieren. Wir erhielten jedoch bei der vorstehend beschriebenen Prozedur ein offenbar weitgehend einheitliches Präparat, wie der relativ scharfe und konstante Schmp. des Esterpikrates zeigt¹²⁾. Die relative Konfiguration dieses Esters ($C_{(2)}$ zu $C_{(4)}$) läßt sich vielleicht aus folgender Überlegung erschließen. Man wird annehmen können, daß der normalerweise unebene 5gliedrige Ring wegen des Einbaus zweier Atome mit trigonaler Symmetrie in II weitgehend eingeebnet vorliegt. Die Adsorption einer derartigen Verbindung auf der Kontakt-oberfläche wird bevorzugt derart erfolgen, daß die 2ständige CH_3 -Gruppe auf der dem Platin abgewandten Seite der Molekülebene liegt. Tritt nun H_2 vom Pt her an die Doppelbindung heran, so bildet sich in 4-Stellung ein neues Asymmetriezentrum, das relativ zu $C_{(2)}$ cis orientiert sein muß. Eine nachträgliche Isomerisierung dieser Konfiguration ist nicht sehr wahrscheinlich, weil in 1,3-dialkylierten Cyclopentanderivaten die cis-Formen thermodynamisch etwas stabiler als die trans-Formen sind¹³⁾.

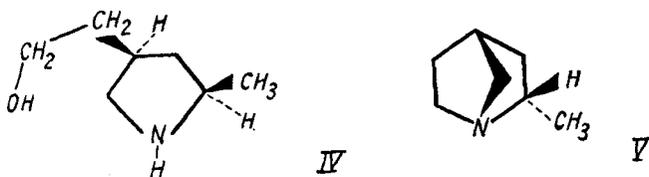
¹¹⁾ R. KUHN u. G. OSSWALD, Chem. Ber. **89**, 1423 (1956).

¹²⁾ Die Bildung geringer Mengen des zweiten Diastereomeren können wir nicht mit Sicherheit ausschließen.

¹³⁾ J. N. HARENAPE, Chem. and Ind. **1953**, 1091.

Vor allem aber spricht für einen derartigen sterischen Verlauf der Hydrierung ein Befund von R. KUHN und G. OSSWALD¹¹⁾, demzufolge 1,2-Dicarbäthoxy-pyrrolidon-(4) unter analogen Bedingungen ausschließlich zur cis-Verbindung (1-Carbäthoxy-allo-hydroxyprolin-äthylester) hydriert wird.

Der auf diesem Wege gewonnene Ester III ließ sich mit Hilfe von Lithiumalanat glatt zu β -[2-Methylpyrrolidyl-(4)]-äthanol (IV) reduzieren. Dieses wurde mit PBr_5 in das analoge Bromid-hydrobromid übergeführt und durch Einwirkung von Alkali in der üblichen Weise cyclisiert.



Ebenso wie der Ester III fiel auch das 2-Methyl-1-aza-bicyclo[1,2,2]-heptan (V) in sterisch praktisch einheitlicher Form an. Aus den obigen Betrachtungen folgt, daß es wahrscheinlich die CH_3 -Gruppe in trans-Stellung zur Endomethylen-Brücke trägt.

Die Basizität von V (pK_s $10,62 \pm 0,1$ bei 25°C in H_2O) unterscheidet sich praktisch nicht von der des Chinclidins (pK_s $10,65$ bei 22°C ¹⁴⁾). Sie wird also offenbar von der Ringspannung in V nicht merklich beeinflusst.

Über die Spaltung von V in die optischen Antipoden sowie über deren Verwendung soll später in anderem Zusammenhang berichtet werden.

Beschreibung der Versuche

1-Carbäthoxy-2-methyl-pyrrolidyliden-(4)-cyanessigsäure-äthylester (II): 171 g (1 Mol) 1-Carbäthoxy-2-methyl-pyrrolidon-(4) (I, Kp_{15} $127-128^\circ$, dargestellt nach l. c.¹¹⁾) werden mit 113 g (1 Mol) Cyanessigester, 15,4 g (0,2 Mol) Ammonium-acetat, 48 g (0,8 Mol) Eisessig und 200 cm^3 Benzol gemischt und 13 Stunden lang in einem mit Wasserabscheider und Rückflußkühler versehenen Kolben zum Sieden erhitzt. Dabei scheiden sich etwa 28 ml wäßriger Phase aus dem Destillat ab. Das dunkelbraune Reaktionsgemisch wird mit Wasser gewaschen und nach dem Abdampfen des Benzols im Hochvakuum mit Kapillare destilliert. Schwach gelb gefärbtes, zähes Öl, $\text{Kp. } 119-122^\circ / 10^{-2}-10^{-3} \text{ Torr}$, n_D^{20} 1,4968. Ausbeute: 133 g (50% d. Th.).

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ (266,3)	ber. C 58,63	H 6,81	N 10,52
	gef. C 58,57	H 6,70	N 11,07.

¹⁴⁾ V. PRELOG, zitiert bei B. M. WEPSTER, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **71**, 1171 (1952).

1-Carbäthoxy-2-methyl-pyrrolidyl-(4)-cyanessigsäure-äthylester: 127 g (0,478 Mol) II, gelöst in absol., peroxydfreiem Dioxan, werden in Gegenwart von 2 g PtO₂ bei Normaldruck und Raumtemperatur hydriert. Die berechnete Menge H₂ wird sehr langsam (etwa in 50 Stunden) aufgenommen. Das deutlich nach NH₃ riechende Produkt wird nach Filtration eingedampft und im Hochvakuum destilliert. Man erhält 122 g (94,5% d. Th.) eines farblosen, zähen Öls vom Kp. 127°/10⁻²–10⁻³ Torr, n_D²⁰ 1,4675, das sich bei längerem Stehen gelblich verfärbt.

C₁₃H₂₀N₂O₄ (268,3) ber. C 58,19 H 7,51 N 10,43
gef. C 58,34 H 7,73 N 10,51.

2-Methyl-pyrrolidyl-(4)-essigsäure-äthylester (III): 6 g (22,5 mMol) des vorstehenden gesättigten Esters werden mit 100 cm³ konz. HCl drei Stunden lang unter Rückfluß gekocht und dann im Vakuum eingedampft. Den dunkelbraunen Rückstand zieht man mit absol. Alkohol aus, wobei NH₄Cl zurückbleibt. Die in der alkoholischen Lösung enthaltene Säure wird durch Einleiten von HCl und dreistündiges Kochen verestert. Aus dem sirupös anfallenden Esterhydrochlorid setzt man den Aminoester mit 10 n NaOH in der für den 2,2-Dimethylpiperidyl-(4)-essigsäure-äthylester beschriebenen Weise¹⁾ in Freiheit und destilliert ihn im Vakuum. Kp. 83–86°/6 Torr. Ausbeute: 2,44 g (64% d. Th.).

C₉H₁₇NO₂ (171,25) ber. N 8,18
gef. N 8,21 (acidimetrisch) bzw. 8,43 (nach DUMAS).

Das Pikrat wurde aus absol.-ätherischer Lösung gefällt und aus Wasser umkristallisiert, Schmp. 111,5–113° (korr., Mikroheiztisch).

C₉H₁₇NO₂ · C₆H₃N₃O₇ (400,4) ber. C 45,00 H 5,04 N 14,00
gef. C 45,29 H 5,04 N 13,96.

β-[2-Methyl-pyrrolidyl-(4)]-äthylalkohol (IV): Zu einer absolut-ätherischen Lösung von III wird unter Rühren die ätherische Lösung von 2 Mol LiAlH₄ zutropft. Man hält die Mischung noch zwei Stunden im Sieden und zersetzt sie dann durch Zutropfen von 20proz. NaOH. Da das Reduktionsprodukt sehr leicht in Wasser löslich ist, muß man es durch längere kontinuierliche Extraktion mit Äther isolieren. Nach gründlicher Trocknung mit K₂CO₃ wird der Äther verjagt und der Rückstand destilliert. Kp. 97–100°/2 Torr, Ausbeute etwa 90% d. Th.

C₇H₁₅NO (192,2) ber. C 65,07 H 11,70 N 10,84
gef. C 64,36 H 11,62 N 10,80.

2-Methyl-1-aza-bicyclo-[1, 2, 2] heptan (V): Eine Lösung von 6,7 g (52 mMol) des vorstehenden Alkohols in absol. Benzol wird mit 34 g (78,8 mMol) PBr₅ drei Stunden auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Dann gibt man überschüssiges NaHCO₃ hinzu, verdünnt stark mit Wasser, läßt über Nacht stehen, versetzt mit etwa 30 cm³ 50proz. KOH, erwärmt zwei Stunden auf 40° und unterwirft das Gemisch einer Dampfdestillation. Das Destillat wird mit HCl angesäuert, zur Trockne eingedampft und das zurückbleibende rohe V-Hydrochlorid mit 50proz. KOH und Äther zerlegt. Zwecks Abtrennung etwa mitentstandener sekundärer Amine gibt man zur Ätherlösung eine etwa äquimolare Menge an Benzoylchlorid, läßt einige Stunden stehen, zerstört dann den Säurechloridüberschuß mit NaOH und extrahiert das tertiäre Amin aus dem Äther mit verd. HCl. Die Hydrochloridlösung wird erneut eingedampft, mit KOH zerlegt und die Base in Äther aufgenommen. Durch Titration eines aliquoten Teils dieser Lösung wurde die Ausbeute zu 23,4 mMol (45% d. Th.) bestimmt. Die reine Base wurde durch Zerlegen des umkri-

stallisierten Hydrobromids (siehe unten) mit sehr wenig NaOH und wenig Äther, Trocknen mit Na und Destillation gewonnen. Leicht bewegliche, farblose Flüssigkeit von starkem Amingeruch, Kp. $36^{\circ}/16$ Torr bzw. $86,5-88^{\circ}/155$ Torr, n_D^{20} 1,4684.

$C_7H_{13}N$ (111,2) ber. C 75,61 H 11,79 N 12,60
 gef. C 75,43 H 11,90 N 12,46.

Hydrobromid, Schmp. $270-272^{\circ}$ (Zers., zugeschmolzene Kapillare; unkorrr.), aus absol. Alkohol/Äther, unkristallisiert.

$C_7H_{13}N \cdot HBr$ (192,1) ber. C 43,77 H 7,34 N 7,29
 gef. C 43,6 H 7,4 N 7,03.

Pikrat, Schmp. $272-274^{\circ}$ (Zers., zugeschmolzene Kapillare; unkorrr.), aus Wasser unkristallisiert.

$C_7H_{13}N \cdot C_6H_3N_3O_7$ (340,3) ber. C 45,88 H 4,74 N 16,46
 gef. C 45,74 H 4,76 N 16,45.

Die Dissoziationskonstante von V wurde durch potentiometrische p_H -Wert-Bestimmungen von halbneutralisierten wäßrigen Lösungen der Base ermittelt (Meßgeräte vgl. ¹⁾), Meßtemperatur $25 \pm 1^{\circ}C$.

- a) 85,7 mg (0,77 mMol) V + 3,85 ml n/10 HCl + H₂O ad 25 ml: p_H 10,59
 b) 25,9 mg (0,233 mMol) V + 11,65 ml n/100 HCl + H₂O ad 25 ml: p_H 10,66
 c) 23,0 mg (0,207 mMol) V + 10,35 ml n/100 HCl + H₂O ad 25 ml: p_H 10,61

Mittel: 10,62 = pK_s

Herrn Prof. Dr. W. LANGENBECK gilt unser besonderer Dank für die Förderung, die er auch dieser Arbeit zuteil werden ließ.

Halle (Saale), Institut für Organische Chemie der Martin-Luther-Universität.

Bei der Redaktion eingegangen am 20. März 1959.