

CIS- UND TRANS-4-HYDROXYMETHYLCYCLOHEXYLAMIN

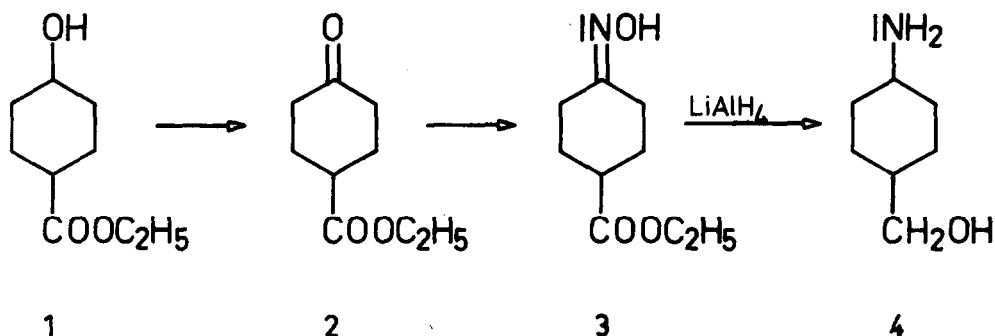
Woldemar Schneider und Klaus Lehmann

Pharmazeutisches Institut der Universität Freiburg i.Brsg.

(Received in Germany 16 September 1970; received in UK for publication 22 September 1970)

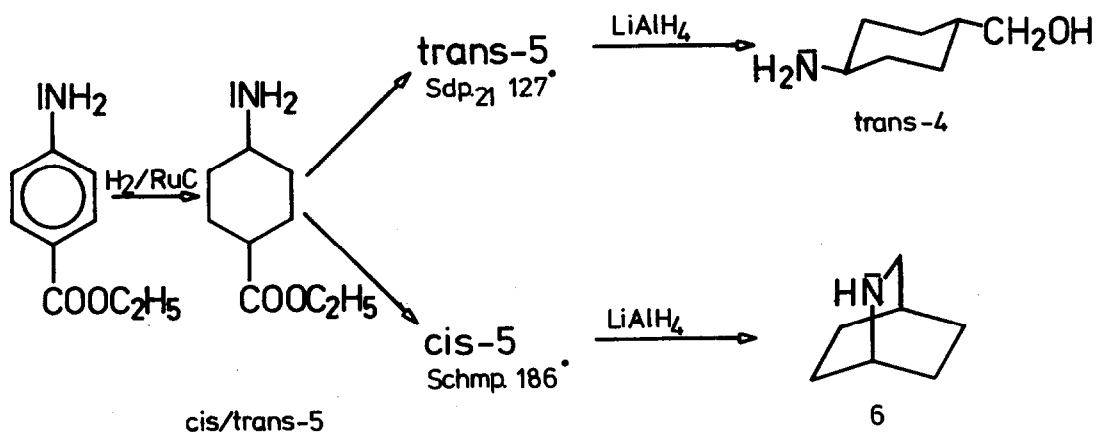
Bei der Darstellung 1.4.-disubstituierter Cyclohexanderivate, die zur Synthese von bicyclischen Systemen benötigt werden (vgl. voranstehende Mitteilung), erhielten Schneider und Hüttermann ¹⁾ 4-Hydroxymethylcyclohexylamin(4) (Schmp. 145°), dessen Konfiguration nicht bestimmt wurde. Dieses Amin wurde auf folgendem Weg erhalten (Schema 1): Der Ketoester 2 - dargestellt durch Chromsäureoxydation von 4-Hydroxycyclohexancarbonsäureäthylester (1) nach ²⁾ wurde in das Oxim 3 überführt und dieses mit LiAlH₄ zu 4 reduziert. Da die Reduktion von Cyclohexanonon bzw. deren Oxime mit komplexen Metallhydriden bevorzugt das Isomere mit äquatorial stehendem Substituenten liefert (vgl. ³⁾), lag die Vermutung nahe, daß der erhaltene Aminoalkohol 4 trans-Konfiguration besitzt.

Schema 1



Als einfachste Möglichkeit, die reinen Isomeren cis- bzw. trans-4 zu erhalten, bot sich die Reduktion von cis- bzw. trans-4-Aminocyclohexancarbonsäureäthylester (5) an. Die Darstellung dieser Isomeren erfolgt nach ¹⁾ durch Druckhydrierung von p-Aminobenzoesäureäthylester mit Ruthenium/Kohle als Katalysator (Schema 2). Das dabei anfallende Gemisch cis/trans-5 wurde durch Destillation an der Drehbandkolonne getrennt. Die Reduktion des trans-Esters 5 mit LiAlH_4 in absol. Tetrahydrofuran ergab den Aminoalkohol 4 (Schmp. 145°), der mit dem Reduktionsprodukt des Oximinoesters 3 identisch war.

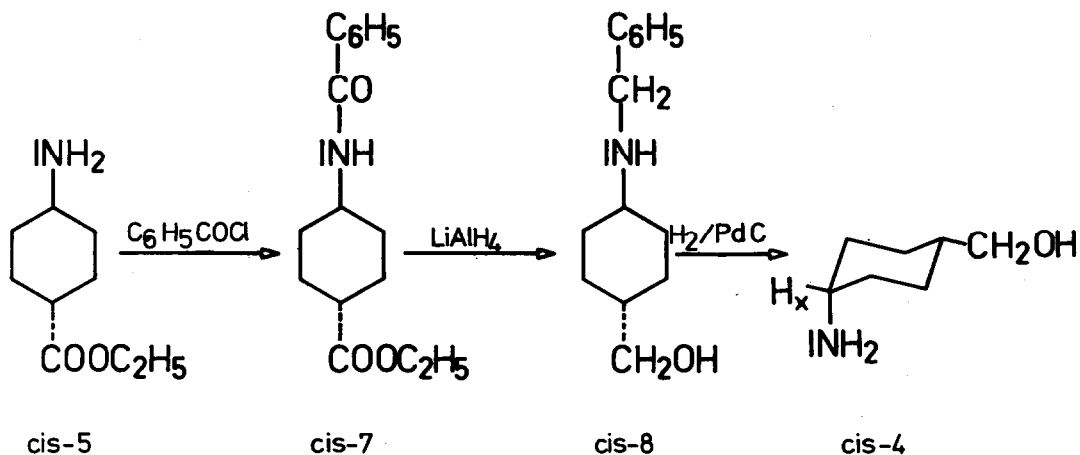
Schema 2



Die Reduktion des cis-Esters 5, ebenfalls mit LiAlH_4 , erfolgte erst nach längerem (ca. 50^{h}) Erhitzen in absol. THF. Nach der Aufarbeitung fiel eine ölige, unangenehm riechende Substanz an, die sich an der Luft leicht verflüchtigte und während der Destillation kristallisierte. Durch Überführen in das Pikrat (Schmp. 245°) und das 2.4-Dinitrophenylderivat (Schmp. 146°) nach ⁴⁾ wurde die Substanz als Isochinuclidin 6 identifiziert. Die gas-

chromatographische Untersuchung ergab, daß ausschließlich 6 entstanden war, wahrscheinlich durch reduktive Cyclisierung des cis-Aminoesters 5. Eine Cyclisierung während der Vakuumdestillation tritt nicht ein, da sich der reine cis-Aminoalkohol 4 unverändert destillieren läßt.

Schema 3



Da cis-4 durch Reduktion des cis-Esters 5 nicht zugänglich war, mußte folgender Weg eingeschlagen werden (Schema 3) : Benzoylierung von cis-Aminoester 5 ergab nahezu quantitativ cis-7 (Schmp. 99°, vgl.⁵⁾), welches mit LiAlH₄ in absol. THF glatt zu cis-8 (Schmp. 68°) reduziert werden konnte. Nach Abhydrieren des Benzylrestes mit Pd/Kohle als Katalysator wurde eine viskose Flüssigkeit erhalten, die durch Destillation i. Vak.

(Sdp._{0,08} 77°; n_D²⁰ 1.5012) gereinigt wurde. Als kristallines Derivat konnte das Hydrochlorid (Schmp. 160-161°) dargestellt werden. Ausgehend vom trans-Aminoester 5 konnte auf dem gleichen Weg über trans-7 (Schmp. 169°) und trans-8 (Schmp. 109-110°) der trans-Aminoalkohol 4 (Schmp. 145°) er-

halten werden. Damit wurde bestätigt, daß der bei der Reduktion des Oximinoesters 3 anfallende Aminoalkohol 4 trans-Konfiguration besitzt.

Die Konfiguration der dargestellten Aminoalkohole 4 wurde daneben durch NMR-spektroskopische Untersuchungen bestimmt. Informationen über die Stellung des H_x -Protons, d.h. des Protons am C-Atom, das die Aminogruppe trägt, geben chemische Verschiebung und Bandenbreite. Das Signal eines äquatorialen Protons erscheint bei niedrigerer Feldstärke, als das des axialen und besitzt meist die kleinere Bandenbreite W ⁶). Der Vergleich mit cis- bzw. trans-4-tert.-Butylcyclohexylamin bestätigte die Zuordnung der Konfiguration von cis- bzw. trans-4. Die Spektren der Aminoalkohole cis- und trans-4 konnten allerdings wegen der geringen Löslichkeit nicht in $CDCl_3$ aufgenommen werden, sondern in D_2O mit 3-(Trimethylsilyl)-propansulfonsäure-Natriumsalz als interner Standard.

Verbindung	Lösungsmittel	τ [ppm]	W [Hz]	Lit.
trans-4-tert.-Butylcyclohexylamin	$CDCl_3$	7,48	30	6
trans-4	D_2O	7,35	30	-
cis-4-tert.-Butylcyclohexylamin	$CDCl_3$	6,85	11,5	6
cis-4	D_2O	7,10	18	-

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s :

1. W. Schneider u. A. Hüttermann, Arch. Pharmaz. 298, 226 (1965)
2. R.A. Finnegan u. P.L. Bachmann, J. org. Chemistry 30, 4145 (1965)
3. E.L. Eliel, Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen, Verlag Chemie Weinheim/Bergstraße 1966, S. 297
4. W. Schneider u. R. Dillmann, Chem. Ber. 96, 2377 (1963)
5. H.J. Dechow, Dissertation Freiburg 1969
6. H. Feltkamp, N.C. Franklin, K.D. Thomas u. W. Brügel, Liebigs Ann. Chem. 683, 64 (1965)