

SYNTHESE VON CIS-3-AZABICYCLO [4.3.0] NONAN-8-ENDO- UND 8-EXO-METHANOL.

W. Holick ¹⁾ und E.F. Jenny ²⁾

Chemisches Laboratorium der Universität Freiburg i.Br., D-78 Freiburg i.Br., BRD.

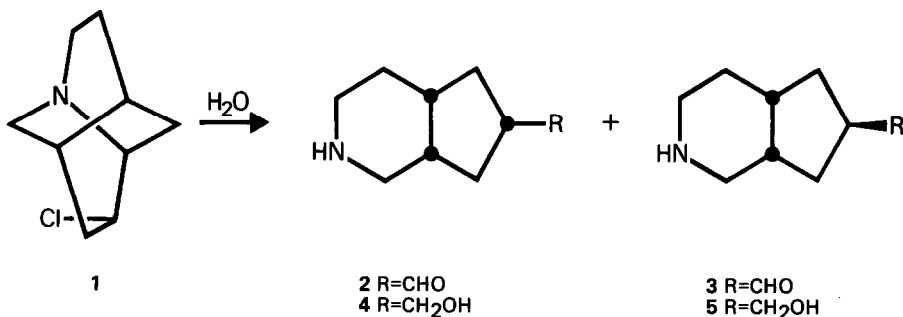
und

K. Heusler ²⁾

Woodward Forschungsinstitut, CH-4002 Basel, Schweiz

(Received in Germany 14 June 1973; received in UK for publication 17 July 1973)

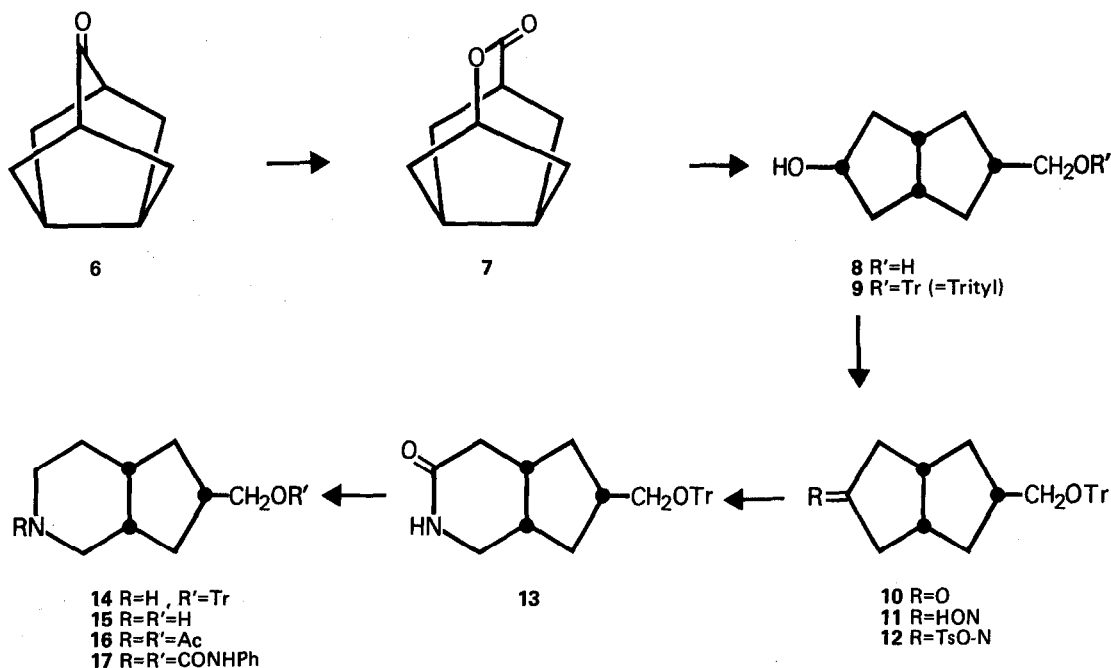
Die Interpretation der im Rahmen solvolytischer Studien an DL-erythro-5-Chlor-1-azatwistan ³⁾ gewonnenen Ergebnisse legte die Bildung der epimeren Verbindungen **2** und **3** bei der Hydrolyse von **1** nahe.



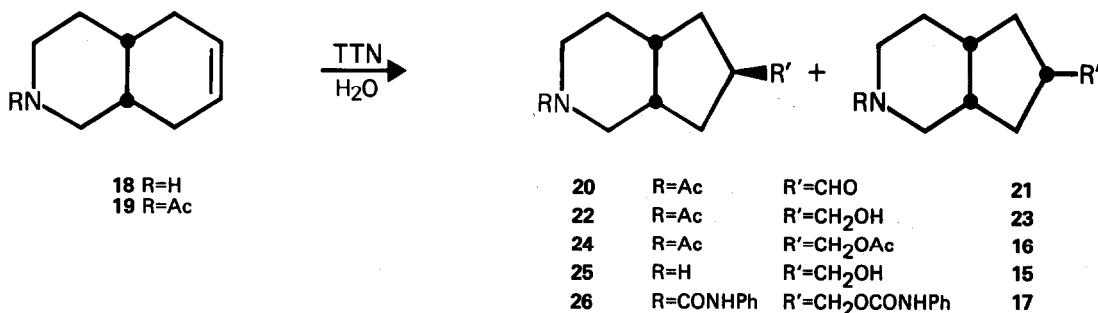
Zu Vergleichszwecken wurden die N-Acetylderivate der Aldehyde **2** und **3**, bzw. die stereochemisch äquivalenten Alkohole **4** und **5** auf unabhängigem Wege synthetisiert.

Zum Ausgangspunkt einer Synthese von **4** wählten wir das von Wells ⁴⁾ beschriebene Noradamantanon **6** ⁵⁾. Baeyer-Villiger-Oxidation mit Trifluorperessigsäure/Dinatriumhydrogenphosphat führt zum Lacton **7** (80%; 175-176°, Subl. 0.2 Torr, RT.), welches mit Lithiumaluminiumhydrid zum entsprechenden Dialkohol **8** (81%; F. 94-95°, Chloroform) reduziert wird. Die Behandlung von **8** mit Triphenylchlormethan in Pyridin veräthert selektiv die primäre Alkoholfunktion unter Ausbildung des Trityläthers **9**, der nach Chromatographie an SiO₂ mit Toluol-Aether in 51%iger Ausbeute erhalten wird (F. 102-103°).

Nachfolgende Oxidation der sekundären Alkoholfunktion mit Jones' Reagenz in Aceton führt zum bicyclischen Keton **10** (83%; F. 110-111°, Petroläther), das durch Umsetzung mit Hydroxylaminhydrochlorid in acetatgepuffertem Aethanol in sein Oxim **11** (46%; F. 163-164°, Aether-Petroläther) verwandelt wird. Letzteres wird über sein Tosylat **12** ⁶⁾ durch Chromatographie an Aluminiumoxid ⁷⁾ in das Lactam **13** umgelagert (60-80%; F. 181-183°, Aethanol-Petroläther). Reduktion von **13** mit Lithiumaluminiumhydrid in THF zu **14**, Detritylierung mit HCl/Chloroform zu **15** und Acetylierung mit Pyridin-Acetanhydrid führen nach Chromatographie an Kieselgel (1. Benzol; 2. Benzol-Essigester) in 14%iger Ausbeute (bzgl. **12**) zum Diacetat **16** (NMR: [CDCl₃] δ = 4,0 ppm, 2H, CH₂OAc, Dublett, J \sim 7 Hz). Bei der Umsetzung von **15** mit Phenylisocyanat in Aethylglykoldimethyläther und anschließender Chromatographie an Kieselgel entsteht das Bisaddukt **17** (6%; F. 141-142°, Benzol-Essigester; NMR: [CDCl₃] δ = 4,1 ppm, 2H, CH₂OCONHPh, 2 Dublette, J \sim 7 Hz).



Zur Synthese der epimeren Verbindung **5** mit exo-ständiger Hydroxymethylgruppe bedienten wir uns der Fähigkeit cyclischer metallorganischer Verbindungen des dreiwertigen Thalliums, sich unter günstigen konformativen Voraussetzungen durch Heterolyse mit nachfolgender Ringverengung in Cycloalkancarboxaldehyde umzulagern ⁸⁾. Hierzu wurde das bicyclische Olefin **19** (Kp_{0,3}: 93-94°), das durch Acetylierung von Octahydroisochinolin **18** ⁹⁾ leicht zugänglich ist, in wässriger Suspension (0.5-molar an HClO₄, 4-molar an NaClO₄) mit 1.6 Äquivalenten Thalliumtrinitrat (TTN) ¹⁰⁾, bei Raumtemperatur behandelt, wobei sich in 66 %iger Ausbeute das Aldehydgemisch **20** und **21** bildet ¹¹⁾.



Reduktion mit Natriumborhydrid unter Bedingungen, die eine Epimerisierung am C(8) - Atom ausschliessen ¹²⁾, liefert das Alkoholgemisch **22** und **23**, das schliesslich mit Acetanhydrid/Pyridin und nachfolgender Chromatographie an Kieselgel (1. Benzol; 2. Benzol-Essigester; 3. Essigester) in das Gemisch der Diacetate **24** und **16** übergeführt werden kann. Ein NMR-spektroskopischer Vergleich mit reinem **16** und gaschromatographische Analyse weisen **24** und **16** als ein 19:1 - Gemisch aus. Die Verbindung **24** (NMR: [CDCl₃] δ = 3,9 ppm, 2H, CH₂OAc, Dublett, J \sim 7 Hz) kann durch Chromatographie des Gemisches an Kieselgel mit Benzol-Essigester (2:1) in spektroskopischer Reinheit von ihrem epimeren Begleiter abgetrennt werden. Zur Darstellung des zu **17** epimeren Bis-phenylisocyanatadduktes **26** wird das Gemisch von **22** und **23** mit konz. Salzsäure/Eisessig entacetyliert. Man erhält in 42 %iger Ausbeute ein Gemisch der Aminoalkohole **25** und **15**, das bei der Umsetzung mit Phenylisocyanat in Aethylenglykoldimethyläther und nachfolgender Chromatographie an Kieselgel in 25 %iger Ausbeute die Verbindung **26** (F. 126° Benzol-Essigester, mit wenig **17** verunreinigt, NMR: [CDCl₃] δ = 4,0 ppm, 2H, CH₂OCONHPh, 2 Dublette, J \sim 7 Hz) bildet.

Als C-H-acide Verbindungen sind **20** und **21** einem Basenangriff an der zur Carbonylfunktion α -ständigen Methingruppe zugänglich. Es bietet sich somit auf dieser Stufe die Gelegenheit, nachträglich den Anteil von **21** relativ zu **20** zu erhöhen. Belässt man nämlich das nach der Oxidation von **19** anfallende Aldehydgemisch 20 Stunden bei 80° in einem 5:1 - Gemisch von Pyridin und Wasser, so zeigt die gaschromatographische und spektroskopische Analyse des durch nachfolgende Reduktion mit Natriumborhydrid in Aethanol/Wasser und anschliessende Acetylierung gewonnenen Diacetatgemisches **24/16** eine Produktverteilung von 1.2:1 zugunsten von **24**.

Ein abschliessender Vergleich der in dieser Arbeit beschriebenen Substanzen mit den Derivaten der Solvolyseprodukte von **1** ³⁾ beweist deren Identität. Insbesondere stellt das durch Hydrolyse, bzw. Benzylalkoholyse und nachfolgende Entbenzylierung gewonnene Reaktionsprodukt ein Epimerengemisch der Aldehyde **2** und **3** dar, dessen Zusammensetzung etwa derjenigen der Equilibrierung mit Pyridin/Wasser entspricht.

W.H. und E.F.J. danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

LITERATURHINWEISE UND ANMERKUNGEN

- 1) Auszug aus der Dissertation *W. Holick*, Freiburg i.Br., 1973.
- 2) c/o Departement Forschung, Division Pharma, CIBA-GEIGY AG, CH-4002 Basel, Schweiz.
- 3) Tetrahedron Letters, vorangehende Publikationen von
 - a) *H. Teufel, K. Heusler und E.F. Jenny*.
 - b) *H.-C. Mez und G. Rihs*.
- 4) *M.R. Vegar, R.J. Wells*, Tetrahedron Letters **1969**, 2565.
- 5) Die trockene Thermolyse des Natriumsalzes des Tosylhydrazons wurde durch eine Pyrolyse in siedendem, absoluten Triäthylglykoldimethyläther ersetzt.
- 6) Das Oximtosylat **12** wird als Rohprodukt weiterverarbeitet.
- 7) *J. Cymmerman Craig, A.R. Naik*, JACS **84**, 3410 (1962).
- 8) *A. McKillop, J.D. Hunt, E.C. Taylor, F. Kienzle*, Tetrahedron Letters **1970**, 5275.
- 9) *K. Heusler*, Tetrahedron Letters **1970**, 97.
- 10) a) *E.J. Corey, T. Ravindranathan*, Tetrahedron Letters **1971**, 4753.
b) *P.M. Henry*, JACS **87**, 4423 (1965).
- 11) Nach dem bei den Diacetaten **24** und **16** bestimmten Mengenverhältnis (19:1) entsteht hauptsächlich exo-Aldehyd **20** und nur wenig endo-Aldehyd **21**.
- 12) *V. Hach, E.C. Fryberg, E. McDonald*, Tetrahedron Letters **1971**, 2629.