

SYNTHESE VON CIS-3-AZABICYCLO [4.3.0] NONAN-7-ENDO- UND 7-EXO-METHANOL.

H.-J. Trede ¹⁾ und E.F. Jenny ²⁾

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

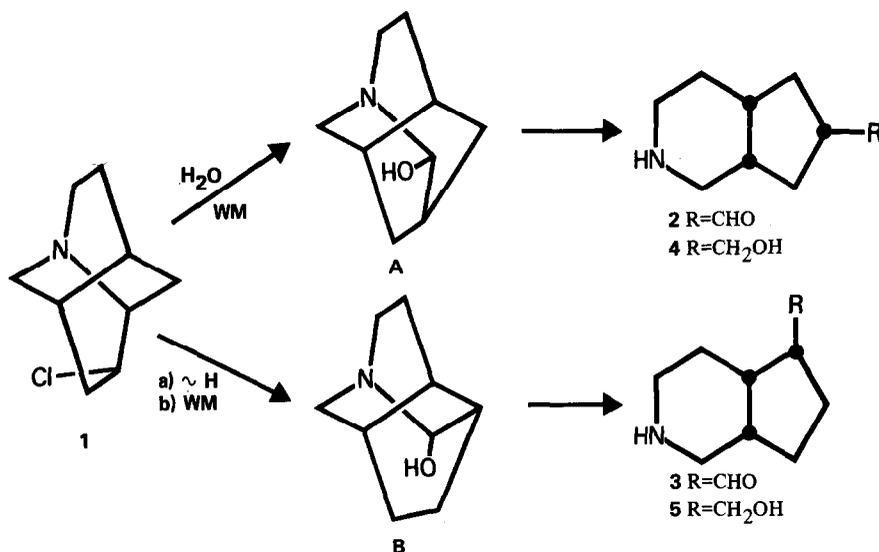
und

K. Heusler ²⁾

Woodward Forschungsinstitut, CH-4002 Basel, Schweiz

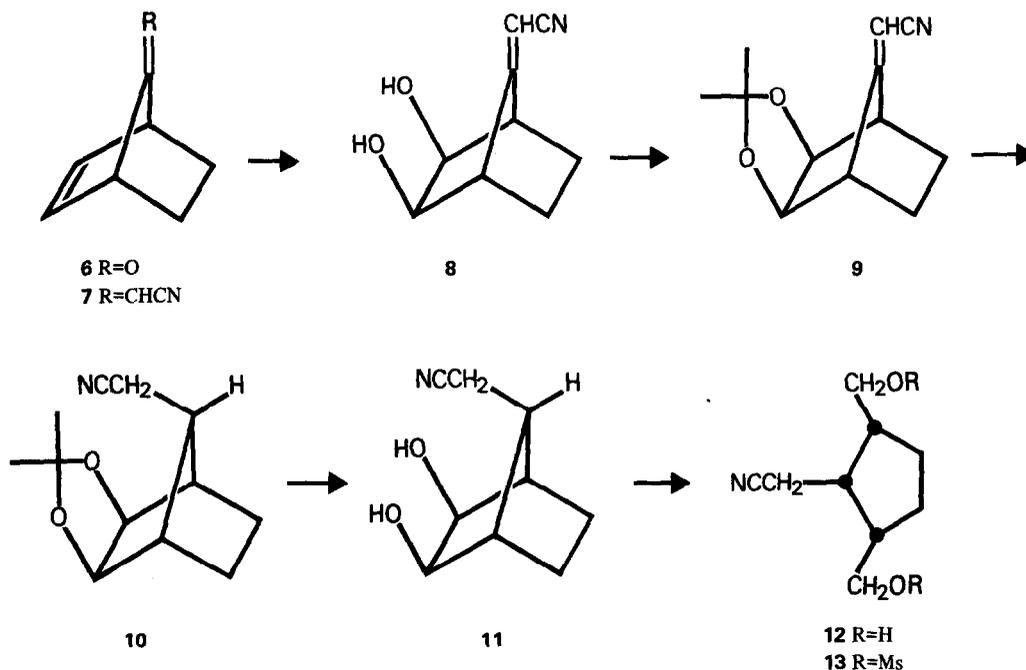
(Received in Germany 14 June 1973; received in UK for publication 17 July 1973)

Bei der Hydrolyse von DL-erythro-5-Chlor-1-azatwistan **1** ³⁾ entsteht ein Aminoaldehyd, dem die Struktur **2** oder **3** zugeordnet werden kann ⁴⁾. Als Vorstufe kommt das Carbinolamin A bzw. B in Betracht, das sich als Produkt der unter Meerwein-Umlagerung (WM) bzw. 1,3-Hydridverschiebung und Wagner-Meerwein-Umlagerung verlaufenden Hydrolyse-reaktion formulieren lässt.

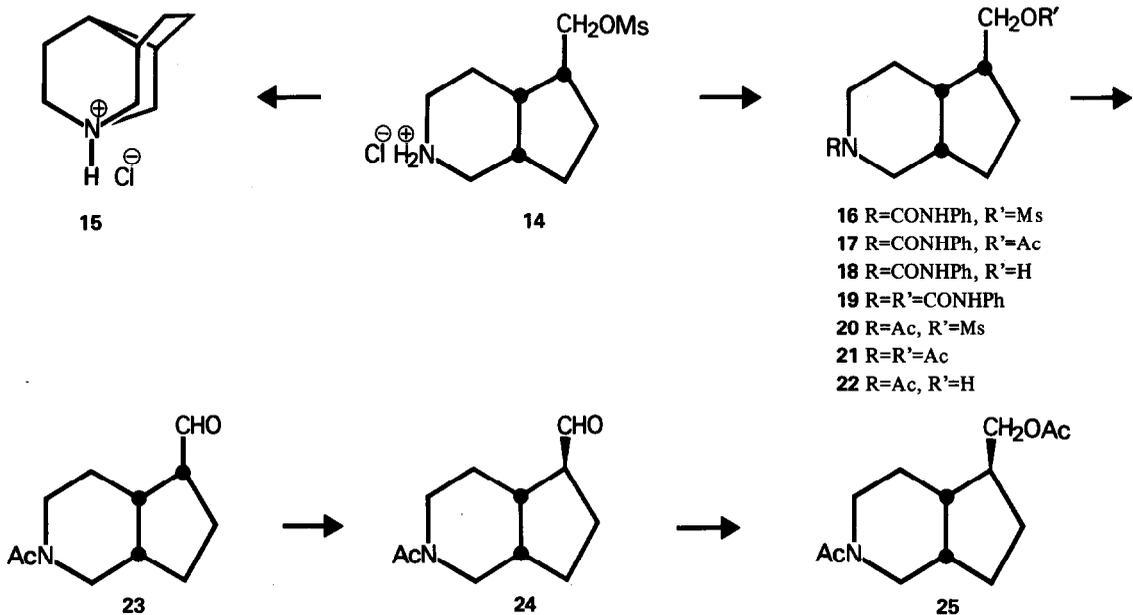


Zur Bestimmung der Struktur haben wir die N-Acetyl-derivate der Aldehyde **2** und **3**, bzw. die stereochemisch äquivalenten Alkohole **4** und **5** sowie die entsprechenden exo-Isomeren auf unabhängigen Wegen synthetisiert. In dieser Mitteilung berichten wir über die Herstellung des in 7-Stellung substituierten cis-3-Azabicyclo [4.3.0] nonan-Systems. In der vorangehenden Veröffentlichung ^{4c)} ist die Synthese der entsprechenden 8-Isomeren beschrieben.

Bicyclo[2.2.1]hept-2-en-7-on **6** ⁵⁾ wurde in einer Horner-Reaktion mit Cyanmethylphosphonsäurediäthylester zum ungesättigten Nitril **7** (82 %; Kp 107-109°/18 mm) und dieses mit alkalischer Permanganatlösung zum exo-cis-Glykol **8** (71 %; F. 85-86°) umgesetzt. Das daraus gewonnene Isopropylidenketal **9** (97%; F. 88-89°) ermöglichte die stereochemisch einheitliche Hydrierung der semicyclischen Doppelbindung. Da die der Doppelbindung zugewandte Methylgruppe den Zutritt des Katalysators von der Seite des Isopropylidenrestes verhindert, ergab die Wasserstoffaddition quantitativ die gesättigte Verbindung **10** (F. 48-49°). Das Ketal **10** liess sich bei 80° mit Eisessig in Methanol/Wasser zum exo-cis-Glykol **11** (63 %; F. 108-109°) spalten. Durch Oxidation mit Natriumperjodat und anschließende Reduktion mit Natriumborhydrid wurde das all-cis-1,2,3-trisubstituierte Cyclopentan **12** (70 %; Kp 160-180°/0,06 mm) erhalten, das in das Dimesylat **13** (77 %; F. 92-93°; NMR: [CDCl₃] δ = 4,3 ppm, 4H, CH_2OMs , Dublett, $J \sim 5$ Hz) übergeführt wurde.



Bei der Reduktion der Nitrilgruppe mit Raney-Ni im Autoklaven entstand unter intramolekularem Ringschluss das sekundäre Amin, welches als Hydrochlorid **14** (48 %; F. 148-149°; NMR: [D₂O] δ = 4,3 ppm, 2H, CH₂OMs, Dublett, J ~ 8 Hz) isoliert werden konnte. Wurde das Amin in einer alkalischen Lösung freigesetzt, so bildete sich in einer weiteren intramolekularen Alkylierung das tricyclische 3,5-Aethano-chinuclidin, welches als Hydrochlorid **15** (60 %; F. 230-235°; MG = 137 [freie Base, MS]; NMR: [CDCl₃] δ = 2,7-3,7 ppm, 6H, N-CH₂; δ = 2,3-2,6 ppm, 2H, Brückenköpfe an der Aethanogruppe; δ = 1,4-2,3 ppm, 7H) isoliert wurde. Die Bildung der Chinuclidinstruktur ist nur möglich bei einer all-cis-Anordnung sämtlicher Substituenten in Verbindung **12**. Das Hydrochlorid **14** wurde mit Phenylisocyanat zur Harnstoffverbindung **16** (84 %; F. 168-169°; NMR: [CDCl₃] δ = 4,2 ppm 2H, CH₂OMs, Dublett, J ~ 8 Hz) umgesetzt. Mit Natriumacetat konnte die Mesyloxygruppe in DMSO bei 90° gegen den Acetoxyrest unter Bildung von **17** (56 %; F. 136-139°; NMR: [DCD₃] δ = 4,0 ppm, 2H, CH₂OAc, 2 Dublette, J ~ 7 Hz) ausgetauscht werden. Die Esterspaltung mit Pottasche in Methanol führte zum Alkohol **18** (86 %), der mit Phenylisocyanat in die Vergleichsverbindung **19** (35 %; F. 165-167°; NMR: [CDCl₃] δ = 4,1 ppm, 2H, CH₂OCONHPh, Dublett, J ~ 7 Hz) verwandelt wurde. Das Hydrochlorid **14** wurde zum Amid **20** (89 %; NMR: [CDCl₃] δ = 4,2 ppm, 2H, CH₂OMs, Dublett, J ~ 8 Hz) acetyliert. Der Austausch der Mesyloxy- gegen die Acetoxygruppe unter Bildung von **21** (79 %; Kp 120-130°/0,01 mm; NMR: [CDCl₃] δ = 4,0 ppm, 2H, CH₂OAc, 2 Dublette, J ~ 7 Hz) und die Esterspaltung zum Alkohol **22** (95%) wurden unter den oben angegebenen Bedingungen ausgeführt. Der rohe Alkohol **22** wurde mit 11 Aeq. CrO₃·2Pyridin zum Aldehyd **23** (67%) oxidiert. Die Epimerisierung in Pyridin/Wasser während 20 Stunden bei 80° lieferte den exo-Aldehyd **24**, der durch Reduktion mit Natriumborhydrid und anschließende Acetylierung in die exo-Diacetylverbindung **25** (50 %; NMR [CDCl₃] δ = 4,0 ppm, 2H, CH₂OAc, 2 Dublette, J ~ 6 Hz) verwandelt wurde.



Gaschromatogramme, Massen-, IR- und NMR-Spektren sowie Elementaranalysen entsprachen den synthetisierten Verbindungen. Die Spektren der Syntheseprodukte **19**, **21** und **25** waren deutlich verschieden von denjenigen der entsprechenden Derivate der reduzierten Solvolysenprodukte. Carbinolamin B ist somit als Zwischenstufe der Hydrolyse von **1** auszuschließen. Die in den vorangehenden Veröffentlichungen ⁴⁾ beschriebenen Untersuchungen zeigen, dass die Hydrolyse von erythro-5-Chlor-1-azawitan **1** über das Carbinolamin A zum Aminoaldehyd **2** führt.

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

LITERATURHINWEISE UND ANMERKUNGEN

- 1) Auszug aus der Dissertation *H.-J. Trede*, Freiburg i.Br. 1973.
- 2) c/o Departement Forschung, Division Pharma, CIBA-GEIGY AG, CH-4002 Basel, Schweiz.
- 3) *K. Heusler*, Tetrahedron Letters, **1970**, 97.
- 4) Tetrahedron Letters, vorangehende Mitteilungen von
 - a) *H. Teufel, K. Heusler und E.F. Jenny*.
 - b) *H.-C. Mez und G. Rihs*.
 - c) *W. Holick, K. Heusler und E.F. Jenny*.
- 5) *P.G. Gassmann und P.G. Pape*, J. org. Chem. **29**, 160 (1964).