

ENANTIOMERENREINE BICYCLISCHE PYRROLIDIN-DERIVATE: HERSTELLUNG UND VERWENDUNG IN ASYMMETRISCHEN SYNTHESSEN

Jürgen MARTENS* und Stefan LÜBBEN

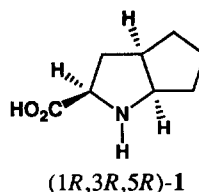
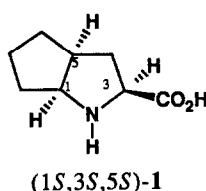
Fachbereich Chemie (Organische Chemie) der Universität Oldenburg
Ammerländer Heerstraße 114-118, D-2900 Oldenburg 1 O

(Received in Germany 23 May 1990)

Abstract (1*S*,5*S*)-2-Azabicyclo[3.3.0]octane (1*S*,5*S*)-2 was synthesized from (1*S*,3*S*,5*S*)-2-azabicyclo[3.3.0]octane-3-carboxylic acid (1*S*,3*S*,5*S*)-1 in 84% yield by decarboxylation. The novel enantiomerically pure bicyclic pyrrolidine derivative (1*S*,5*S*)-2 was used as an efficient chiral auxiliary in Michael-type reactions *via* enamines.

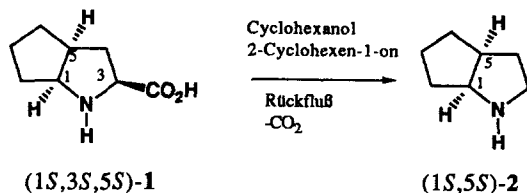
Die Herstellung nichtproteinogener enantiomerenreiner α -Aminosäuren wird intensiv bearbeitet. Einige alkylierte Derivate des Prolins zählen zu den selten vorkommenden natürlichen cyclischen α -Iminosäuren¹, finden sich als Strukturelement in Antibiotika² und werden neuerdings als Ausgangsprodukte für die Synthese von ACE-Inhibitoren³ angewandt.

Zur Synthese des neuen ACE-Inhibitors Ramipril ist die Racematspaltung des Benzylesters der (1*R**S*, 3*R**S*, 5*R**S*)-2-Azabicyclo[3.3.0]octan-3-carbonsäure (1) notwendig. Für die Wirkstoffsynthese wird nur die sterisch einheitliche Iminocarbonsäure (1*S*,3*S*,5*S*)-1 benötigt.⁴

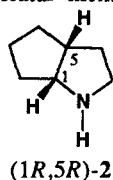


Für die dazu enantiomere α -Iminosäure (1*R*,3*R*,5*R*)-1 ist bisher lediglich eine Verwendung in der Synthese eines neuen chiralen Selektors⁵ für die dünnschichtchromatographischen Enantiomeren-trennung nach dem Ligandenaustauschprinzip⁶ bekannt. In dieser Arbeit beschreiben wir die Synthese des neuen chiralen Hilfsstoffes (1*S*,5*S*)-2 aus (1*S*,3*S*,5*S*)-1.

Durch mehrstündiges Kochen in Cyclohexanol, unter Zugabe katalytischer Mengen 2-Cyclohexen-1-on, entsteht aus der bicyclischen Carbonsäure (1*S*,3*S*,5*S*)-**1** unter Decarboxylierung das sekundäre Amin (1*S*,5*S*)-**2**. Die Entwicklung von Kohlendioxid wird mittels Bariumhydroxid-Lösung nachgewiesen.



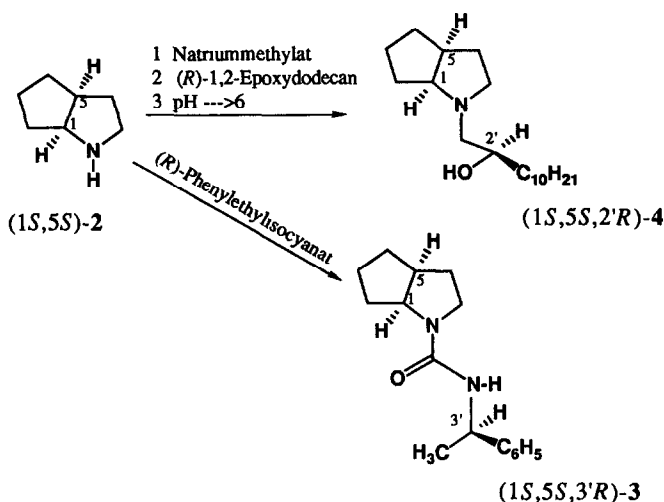
Das enantiomerenreine bicyclische Pyrrolidin-Derivat (1*S*,5*S*)-**2** wird nach Zugabe von Salzsäure als kristallines Hydrochlorid isoliert und identifiziert. Charakteristisch ist in den IR-Spektren die breite NH_2^+ -Schwingung zwischen $\nu = 3100\text{--}2350\text{ cm}^{-1}$ und das Fehlen der Carbonylbande der Ausgangsverbindung (1*S*,3*S*,5*S*)-**1**. Analog wurde aus (1*R*,3*R*,5*R*)-**1** das Pyrrolidin (1*R*,5*R*)-**2** synthetisiert. Das racemische Amin (1*RS*,5*RS*)-**2** kann analog durch Decarboxylierung von (1*RS*,3*RS*,5*RS*)-**1** erhalten werden, frühere Synthesen⁷ von (1*RS*,5*RS*)-**2** waren vielstufig. Wir isolierten (1*RS*,5*RS*)-**2** als bisher in der Literatur⁷ nicht beschriebenes Hydrochlorid.



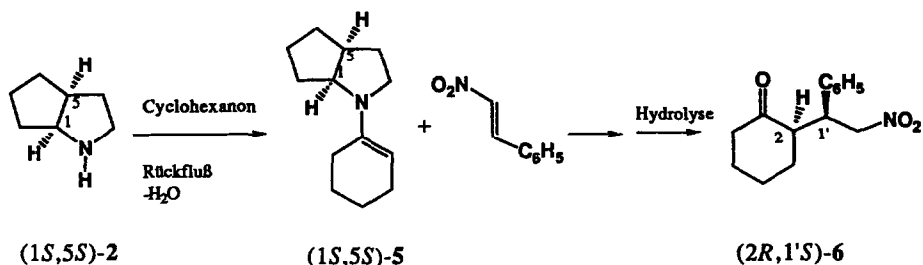
Für den Einsatz von (1*S*,5*S*)-**2** bzw. (1*R*,5*R*)-**2** in der asymmetrischen Synthese ist die einfache Bestimmung der Enantiomerenreinheit dieser Chiralica wichtig. Dazu wird (1*S*,5*S*)-**2** mit einem enantiomerenreinen Reagenz umgesetzt und das gegebenenfalls entstehende Diastereomeren-gemisch NMR-spektroskopisch untersucht. Wird (1*S*,5*S*)-**2**-Azabicyclo[3.3.0]octan [(1*S*,5*S*)-**2**] in wenig Dichlormethan gelöst und mit (*R*)-Phenylethylisocyanat versetzt, so erhält man das kristalline Harnstoffprodukt **3**. In der Seitenkette liegt (*R*)-Konfiguration vor. (1*S*,5*S*,3'*R*)-**3** besitzt einen Schmelzpunkt von 94–96°C und einen Drehwert von $[\alpha]_D^{20} = +71.5^\circ$ ($c=0.99$, Chloroform). ¹H-NMR, ¹³C-NMR und Elementaranalyse sprechen für die Bildung der Harnstoff-Verbindung. Das ¹H-NMR-Spektrum zeigt keine Signalverdopplung, die auf das Auftreten von möglichen Diastereomeren hinweisen kann. Somit führt die Decarboxylierung der cyclischen Aminocarbonsäuren (1*S*,3*S*,5*S*)-**1** bzw. (1*R*,3*R*,5*R*)-**1** zu sterisch einheitlichen Produkten (1*S*,5*S*)-**2** bzw. (1*R*,5*R*)-**2**.

Abschließend wurde (*R*)-Phenylethylisocyanat mit racemischem (*1R,5S*)-**2** in das Diastereomergemisch (*1R,5S,3'R*)-**3** überführt. Tatsächlich unterscheiden sich im $^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum die beiden Diastereomere. Die Methylgruppe in der Seitenkette bei (*1S,5S,3'R*)-**3** zeigt bei $\delta = 1,48$ ppm ein Dublett. Dagegen sind im Diastereomergemisch (*1R,5S,3'R*)-**3** für die Methylgruppe jeweils ein Dublett bei $\delta = 1,48$ ppm sowie ein weiteres bei $\delta = 1,50$ ppm zu beobachten.

Eine zweite Möglichkeit, die Enantiomerenreinheit von (*1S,5S*)-**2** zu überprüfen, besteht in der Umsetzung mit optisch aktiven Epoxiden.⁸ Nach Überführung mittels enantiomerenreinem (*R*)-1,2-Epoxydodecan in das *N*-alkylierte Amin (*1S,5S,2'R*)-**4** wird nur ein Diastereomeres im NMR-Spektrum identifiziert. Dagegen entsteht auch hier bei der Umsetzung von (*R*)-1,2-Epoxydodecan mit racemischem (*1R,5S*)-**2** ein Diastereomergemisch (*1R,5S,2'R*)-**4**. Im $^1\text{H-NMR}$ - sowie im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum wird signifikante Signalverdopplung beobachtet. Somit wird das Ergebnis aus der Umsetzung von (*1S,5S*)-**2** mit (*R*)-Phenylethylisocyanat bestätigt.



Bei der Decarboxylierung von **1** bleibt die Stereochemie des Bicyclus erhalten, es tritt keine Epimerisierung ein. Enantiomerenreines *cis*-2-Azabicyclo[3.3.0]octan (*1S,5S*)-**2** bzw. (*1R,5R*)-**2** ist ein attraktives Chiralicum, das nun in asymmetrischen Synthesen eingesetzt werden kann. Für erste Versuche haben wir die preparativ wichtige asymmetrische α -Alkylierung⁹ von Cycloalkanonen ausgewählt. Dazu wird aus (*1S,5S*)-**2** und Cyclohexanon das chirale Enamin (*1S,5S*)-**5** hergestellt. Die neue Verbindung (*1S,5S*)-**5** wird als schwach gelbes Öl erhalten.



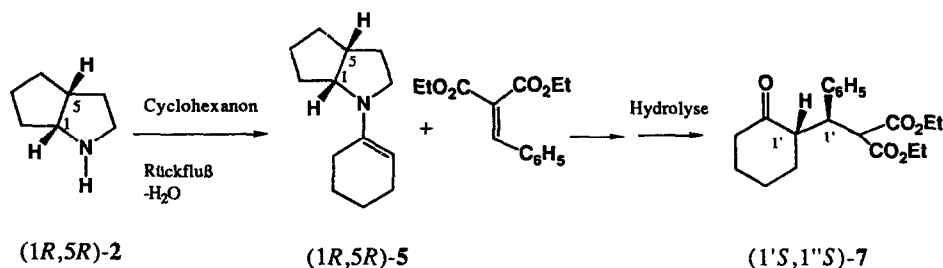
Die Umsetzung von $(1S,5S)$ -2-(1-Cyclohexen-1-yl)-2-azabicyclo[3.3.0]octan [($1S,5S$)-5] mit dem elektrophilen ω -Nitrostyrol führt zum alkylierten Enamin. Durch Hydrolyse erhält man dann das optisch aktive Cyclohexanon-Derivat ($2R,1'S$)-6. Die spektroskopischen Daten von ($2R,1'S$)-6 stimmen mit denen in der Literatur¹⁰ überein. Verbindung ($2R,1'S$)-6 besitzt einen Schmelzpunkt von 125-127°C und einen Drehwert von $[\alpha]_D^{20} = +20.9^\circ$ ($c=0.66$, Chloroform). Die optische Ausbeute beträgt 73%. Bemerkenswert bei dieser stereoselektiven Michael-Addition ist die gute Diastereo- sowie Enantioselektivität. Es entstehen zwei neue Stereozentren. Mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie und Vergleich mit der Literatur wird auch bei dieser Reaktion nur das Auftreten eines Diastereomeren beobachtet. Seebach und Mitarbeiter haben sich ausführlich mit der Stereoselektivität solcher Reaktionen beschäftigt.^{9,10} Aus sterischen Gründen wird die Bildung eines Diastereomerenpaares eindeutig bevorzugt. Auch wir erhielten bei der Alkylierung von ($1S,5S$)-5 mit ω -Nitrostyrol keinen Hinweis, daß sich das "zweite" Diastereomerenpaar bildet. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Cyclohexanon-Derivats ($2R,1'S$)-6 belegt eindeutig das Vorliegen einer diastereomerenreinen Verbindung. Somit beträgt die Diastereoselektivität der Reaktion >95%.

Erstaunlicherweise wird bei Verwendung des Enamins 5 mit ($1S,5S$)-Konfiguration das Cyclohexanonderivat 6 mit ($2R,1'S$)-Konfiguration bevorzugt gebildet. Dieses Ergebnis überrascht umso mehr, da Seebach et al.¹⁰ bei Einsatz von (S)-1-(1-Cyclohexen-1-yl)-2-methoxymethylpyrrolidin bevorzugt das Cyclohexanon-Derivat ($2S,1'R$)-6 mit ($2S,1'R$)-Konfiguration erhielten. Bei der Bildung von ($2S,1'R$)-6 durch Addition von ω -Nitrostyrol, induziert von einer (S)-konfigurierten Methoxymethylgruppe am Pyrrolidinring, wird besonders die *syn*-Stellung beeinflusst. Nur in diesem Fall kommt es zu einer "inneren Solvation" des Dipols.^{10,11} Nitro- und Aminogruppe beeinflussen sich bei einer *syn*-Addition so, daß kaum Ladungstrennung auftritt.¹⁰ Dieses wird in aprotischen Lösungsmitteln, wie Ether natürlich begünstigt. Über gleiche Ergebnisse - die "*syn*-Lenkung" einer Methoxymethylgruppe - berichten auch Enders¹¹, Ghosez¹¹ und Meyers¹¹. Bei asymmetrischen Synthesen wird die "*syn*-Lenkung" durch Methoxymethylgruppen favorisiert, besonders hervorgehoben durch die gute chelatierende Wirkung des Sauerstoffatoms als Ligand für Metalle.¹¹ Der anellierte Funfring von ($1S,5S$)-5 beeinflusst demnach die Stereochemie des Cyclohexanon-Derivats in entgegengesetzter Weise. Im Gegensatz

zur Methoxymethylgruppe kann der "Kohlenwasserstoffrest" einen Dipol nicht stabilisieren¹⁰ Es fehlen bei dem Enamin (1*S*,5*S*)-5 die Wechselwirkungen wie sie bei der Methoxygruppe durch die freien Elektronenpaare des Sauererstoffs möglich sind. So sollte vermutet werden, daß es aufgrund sterischer Effekte bei (1*S*,5*S*)-5 zu einer Addition von ω -Nitrostyrol in anti-Stellung kommt. Seebach et al diskutieren gleiche Ergebnisse bei anderen Systemen^{9 10}.

Es konnte in der Tat gezeigt werden, daß ein Enamin, dargestellt aus (2*R*)-Propylpyrrolidin und Cyclohexanon, nach Umsetzung mit ω -Nitrostyrol das entsprechende *anti*-Produkt (2*S*,1'*R*)-6 liefert¹⁰ Damit stehen unsere Ergebnisse in vorzüglicher Übereinstimmung

Als zweites Beispiel wird die Reaktion von (1*R*,5*R*)-1-(1-Cyclohexen-1-yl)-2-azabicyclo[3.3.0]octan (1*R*,5*R*)-5 mit Benzylidenmalonsäurediethylester zum alkylierten Enamin beschrieben. Bei der sauren Hydrolyse entsteht dann das Cyclohexanon-Derivat (1'*S*,1''*S*)-7. Die spektroskopischen Daten stimmen gut mit denen in der Literatur¹⁰ überein. Das alkylierte Cyclohexanon-Derivat (1'*S*,1''*S*)-7 liegt als gelbes Öl vor. Auch hier sind aufgrund der zwei neu entstehenden Stereozentren vier Stereoisomere denkbar. Wir beobachten auch hier wieder nur das Auftreten eines Diastereomerenpaares. Das ¹H-NMR-Spektrum liefert keinen Hinweis auf das Vorhandensein eines Diastereomeregemischs. Daraus ergibt sich eine Diastereoselektivität von >95%. Der gemessene Drehwert beträgt $[\alpha]_D^{20} = -9.1^\circ$ ($c=1.5$, Chloroform), daraus resultiert eine optische Ausbeute von 21%. Hier wird das Cyclohexanon-Derivat (1'*S*,1''*S*)-7 mit (1'*S*,1''*S*)-Konfiguration bevorzugt gebildet.



Optisch reine Cyclohexanon-Derivate (1'*S*,1''*S*)-7 und (1'*R*,1''*R*)-7 sind literaturbekannte Verbindungen¹⁰ Die Drehwerte sind somit zugänglich. Durch Alkylierung des Enamins (1*R*,5*R*)-5 mit Benzylidenmalonsäurediethylester erhalten wir überwiegend (1'*S*,1''*S*)-7.

Da es sich strukturell um das gleiche Enamin wie bei der ω -Nitrostyrol-Anlagerung handelt, wird der Angriff des Elektrophils in (1*R*,5*R*)-5 *anti* zum nicht-bindenden Elektronenpaar am Stickstoff erfolgen. Die Bildung von (1'*S*,1''*S*)-7 wird demnach bevorzugt. Das chirale Enamin 5 mit (1*R*,5*R*)-Konfiguration induziert demnach die Bildung einer (*S*)-konfigurierten Verbindung im Überschuß. Weiter gelten auch in diesem Beispiel die zuvor gemachten Aussagen. Eine Methoxymethylgruppe, (*S*)-konfiguriert, induziert durch "syn-Lenkung" die Bildung von (1'*S*,1''*S*)-7.^{10 11}

Die gezeigten Beispiele belegen die guten präparativen Möglichkeiten der Anwendung neuer einfach zugänglicher enantiomerenreiner Pyrrolidine 2 als chirale Hilfsstoffe in der asymmetrischen Synthese

EXPERIMENTELLES

Zur Schmelzpunktbestimmung diente eine Apparatur nach Dr. Linström Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert. Die Aufnahme der NMR-Spektren erfolgte bei 300 MHz mit dem AM 300 der Firma Bruker, Karlsruhe Die Drehwerte wurden auf einem Perkin-Elmer Polarimeter (241 MC) bei Raumtemperatur gemessen Die IR-Spektren wurden auf einem Beckman-Spektrophotometer (IR 4220) erhalten

Decarboxylierung von 2-Azabicyclo[3.3.0]octan-3-carbonsäure 1

(1S,5S)-2-Azabicyclo[3.3.0]octan-hydrochlorid (*1S,5S*)-2-HCl

Eine Suspension von 15 g (97 mmol) (*1S,3S,5S*)-2-Azabicyclo[3.3.0]octan-3-carbonsäure (*1S,3S,5S*)-1, 50 ml Cyclohexanol und 0.5 ml 2-Cyclohexen-1-on wird 3 h bei 160°C unter Stickstoff gekocht. Man erhält nach 60 min unter Gasentwicklung eine rote Lösung (CO₂-Nachweis!) Die Lösung wird nach Abkühlen auf Raumtemp. durch Zugabe von 100 ml Ether und 20 ml Wasser in ein Zweiphasengemisch überführt Die wäßrige Phase wird abgetrennt und verworfen Mittels vorsichtigem Zutropfen von 10 ml konz. Salzsäure zur organ. Phase wird ein pH-Wert von 2 eingestellt. Nach Ausschütteln wird die wäßrige Phase abgetrennt und die organ. noch dreimal mit je 15 ml 2 N Salzsäure extrahiert Die vereinigten Salzsäurephasen werden im Vakuum bei 60°C eingeengt, der Rückstand in 20 ml Methanol, abs. gelöst und mit 20 ml Diethylether, abs. versetzt Das gewünschte Produkt (*1S,5S*)-2-HCl kristallisiert nach Stehenlassen im Tiefkühlfach aus Ausbeute 12 g (84%) Fp 151-153°C, $[\alpha]_D^{20} = +1.8^\circ$ (c = 1, Methanol), IR (KBr) $\nu = 1585$ (NH₂⁺) cm⁻¹ Es ist keine Carbonylbande mehr vorhanden!

¹H-NMR (CD₃OD) $\delta = 1.46-2.07$ (m, 7H, H-5, 2xH-6, 2xH-7 und 2xH-8), 2.14-2.28 (m, 1H, H-4), 2.81-2.94 (m, 1H, H-4), 3.14-3.35 (m, 2H, 2xH-3), 4.05-4.15 (m, 1H, H-1)

¹³C-NMR (CD₃OD) $\delta = 25.9, 31.9$ (Überlagerung) und 33.1 (4C, C-5, C-6, C-7 und C-8), 43.5 (C-4), 46.9 (C-3) und 65.3 (C-1)

C₇H₁₄NCl (147.6) Ber C, 56.94, H, 9.56, N, 9.49

Gef C, 56.78, H, 10.01, N, 9.31%

(1R,5R)-2-Azabicyclo[3.3.0]octan-hydrochlorid (*1R,5R*)-2-HCl

Die Synthese erfolgt unter analogen Bedingungen der Darstellung von (*1S,5S*)-2-HCl Statt (*1S,3S,5S*)-1 wird (*1R,3R,5R*)-1 eingesetzt Ansatz 20 g (0.129 mol) (*1R,3R,5R*)-2-Azabicyclo[3.3.0]octan-3-carbonsäure (*1R,3R,5R*)-1, 60 ml Cyclohexanol und 0.6 ml 2-Cyclohexen-1-on Ausbeute an (*1R,5R*)-2-HCl 12.2 g (64%) Fp 150-152°C (hellgelbe Schmelze), $[\alpha]_D^{20} = -3.0^\circ$ (c = 1.2, Methanol), IR (KBr) $\nu = 3000-2400$ (NH₂⁺) und 1585 (NH₂⁺) cm⁻¹ Keine Bande im C=O-Bereich

¹H-NMR (CD₃OD) $\delta = 1.45-2.07$ (m, 7H, H-5, 2xH-6, 2xH-7 und 2xH-8), 2.13-2.28 (m, 1H, H-4), 2.81-2.93 (m, 1H, H-4), 3.14-3.35 (m, 2H, 2xH-3), 4.03-4.12 (m, 1H, H-1)

C₇H₁₄NCl (147.6) Ber C, 56.94, H, 9.56, N, 9.49

Gef C, 56.15, H, 9.85, N, 9.34%

(1R,5RS)-2-Azabicyclo[3.3.0]octan-hydrochlorid (*1R,5RS*)-2-HCl

20 g (0.1 mol) (*1RS,3RS,5RS*)-2-Azabicyclo[3.3.0]octan-3-carbonsäure-hydrochlorid (*1RS,3RS,5RS*)-1-HCl werden in ca. 30 ml abs. Methanol, das 4.2 g (0.105 mol) Natriumhydroxid

enthält, gelöst und 15 min bei Raumtemp gerührt. Die milchige Suspension wird anschließend filtriert und das klare Filtrat vollständig eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wird in 50 ml Cyclohexanol und 0.5 ml 2-Cyclohexen-1-on suspendiert und 4 h bei 160°C gerührt. Nach ca. 1 h ist unter starker Gasentwicklung eine rotbraune Lösung entstanden. Das Gas wird mittels Bariumhydroxid-Röhrchen als Kohlendioxid nachgewiesen – Die Reaktionslösung wird nach beendeter Reaktionszeit auf Raumtemperatur abgekühlt und mit ca. 100 ml Diethylether und 20 ml dest. Wasser versetzt und ausgeschüttelt. Die Wasserphase wird abgetrennt und verworfen. Die verbleibende organische Phase wird vorsichtig mittels Zugabe von ca. 10 ml 12 N Salzsäure angesäuert (pH-Wert = 2). Nach Abtrennen der Salzsäure-Phase wird die organische Phase noch zweimal mit je 10 ml 2 N Salzsäure extrahiert. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden anschließend bei 60°C Wasserbadtemp im Wasserstrahlvakuum vollständig eingeeengt. Der braune Rückstand wird in abs. Methanol gelöst und mit etwas abs. MTBE versetzt. Das Produkt kristallisiert im Tiefkühlfach aus.

Ausb. (1*R*,5*S*)-2-HCl 6.1 g (40%) Fp. 117°C, IR (KBr): $\nu = 3100\text{--}2350$ (breit, NH₂⁺) und 1595 (NH₂⁺) cm⁻¹. Es ist keine Carbonylbande mehr vorhanden! ¹H-NMR (CDCl₃) $\delta = 1.47\text{--}2.3$ (m, 8H, H-4, H-5, 2xH-6, 2xH-7 und 2xH-8), 2.76–2.89 (m, 1H, H-4), 3.13–3.4 (m, 2H, 2xH-3), 4.06–4.18 (m, 1H, H-1), 9.4, 9.9 (2s, breit, 2H, NH₂⁺) – MS (EI) $m/z = 111$ (M⁺-HCl, 100%), C₇H₁₄N (M⁺-HCl) = 111.1048 (ber. 111.1048).

Die Darstellung von (1*R*,5*S*)-2 auf anderem Wege ist in der Literatur beschrieben,¹² das Hydrochlorid ist nicht bekannt.

Überprüfung der Enantiomerenreinheit von (1*S*,5*S*)-2-Azabicyclo[3.3.0]octan (1*S*,5*S*)-2

(1*S*,5*S*,3'*R*)-2-Carbamoyl-(3'-methylphenyl)-2-azabicyclo[3.3.0]octan (1*S*,5*S*,3'*R*)-3

370 mg (3.38 mmol) (1*S*,5*S*)-2-Azabicyclo[3.3.0]octan (1*S*,5*S*)-2, gelöst in ca. 5 ml abs. Dichlormethan, werden unter Feuchtigkeitsausschluß bei Raumtemp mit 550 mg (3.7 mmol) (*R*)-Phenylethylisocyanat umgesetzt. Das Reaktionsgemisch erwärmt sich. Nach zweistündigem Rühren wird das Lösungsmittel im Vakuum vollständig abgezogen. Zurück bleibt ein rot/braunes Öl, das nach Stehenlassen im Kühlschrank fest und aus Methanol umkristallisiert wird. Ausb. 750 mg (86%) Fp. 94–96°C (gelbe Schmelze).

[α]_D²⁰ = +71.5° (c = 0.99, Chloroform) – IR (KBr) $\nu = 3360$ (N-H), 1625 (C=O), 1535 (N-H) und 1495 (Phenyl) cm⁻¹ – ¹H-NMR (CDCl₃) $\delta = 1.35\text{--}2.0$ (m, 8H, H-4, H-5, 2xH-6, 2xH-7 und 2xH-8), 1.48 (d, 6.9 Hz, 3H, CH₃), 2.63–2.75 (m, 1H, H-4), 3.31 (ddd, J = 2.6, 7.3 und 10.0 Hz, 1H, H-3), 3.43–3.52 (m, 1H, H-3), 4.0–4.07 (m, 1H, H-1), 4.5 (d, J = 7.3 Hz, 1H, N-H), 4.99–5.09 (m, 1H, CH), 7.19–7.36 (m, 5H_{aromatisch}) – ¹³C-NMR (CDCl₃) $\delta = 22.7, 25.3, 30.4, 31.6, 34.0, 43.5$ (6C, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8 und CH₃), 46.0, 49.5, 62.0 (3C, C-1, C-3 und CH-NH), 125.9, 126.7, 128.3, 144.7 (C₆H₅-CH-NH) und 155.6 (C=O).

C₁₆H₂₂N₂O (258.4) Ber. C, 74.38, H, 8.58, N, 10.84

Gef. C, 74.47, H, 8.74, N, 10.86%

Chromatographische Überprüfung

Eine kleine Probe (1*S*,5*S*,3'*R*)-3 wird in Methanol gelöst und mittels HPLC untersucht. Probemenge gelöst in Methanol 10 μ l, Laufmittel 80% Methanol, Durchfluß 1 ml/min, Empfindlichkeit 10 mv, Papiervorschub 15 mm/min, Detektor UV bei $\lambda = 250$ nm, Saule LiChrosorb (Merck). Nach einer Retentionszeit von 4 min 18 sec wird wie erwartet nur ein Signal erhalten.

(1*R*,5*S*,3'*R*)-2-Carbamoyl-(3'-methylphenyl)-2-azabicyclo[3.3.0]octan (1*R*,5*S*,3'*R*)-3

180 mg (1.6 mmol) (1*R*,5*S*)-2, gelöst in wenig abs. Dichlormethan, werden tropfenweise unter Feuchtigkeitsausschluß mit 240 mg (1.6 mmol) (*R*)-Phenylethylisocyanat versetzt und 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Trocknen bei 1 mbar bleibt ein zahes Öl zurück, das spektroskopisch untersucht wird.

Ausb. 413 mg (100%) Öl IR (NaCl/CCl₄) $\nu = 3300$ (N-H), 1700 (C=O), 1650–1590 (breit, -CO-NH-, Amid), 1540–1500 (breit, N-H) und 1495 (Phenyl) cm⁻¹. IR-Spektrum besteht aus einer

Überlagerung der Spektren der zwei Diastereomeren! $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 1.37\text{-}2.0$ (m, 8H, H-4, H-5, 2xH-6, 2xH-7 und 2xH-8), 1.48 (d, 6.8 Hz, 1 5H, CH_3 ((1*S*,5*S*,3'*R*)-3)), 1.50 (d, 6.9 Hz, 1.5H, CH_3 ((1*R*,5*R*,3'*R*)-3)), 2.65-2.77 (m, 1H, H-4), 3.27-3.56 (m, 2H, 2xH-3), 3.98-4.07 (m, 1H, H-1), 4.38-4.47 (m, 1H, N-H), 4.99-5.1 (m, 1H, CH), 7.15-7.36 (m, 5H_{aromatisch}). Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum besteht aus einer Überlagerung der Spektren der zwei Diastereomeren! $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 22.7$ ((1*S*,5*S*,3'*R*)-3), 22.8 ((1*R*,5*R*,3'*R*)-3), 25.4, 30.5, 31.7, 34.1, 43.7 (6C, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8 und CH_3) 46.1, 49.6 ((1*S*,5*S*,3'*R*)-3), 49.9 ((1*R*,5*R*,3'*R*)-3), 62.0 (3C, C-1, C-3 und CH-NH), 125.3-128.5, 144.6 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH-NH}$) und 155.8 (C=O). Das $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum besteht aus einer Überlagerung der Spektren der zwei Diastereomeren! MS (EI): $m/z = 258$ (M^+ , 54%), 138 ($\text{C}_8\text{H}_{12}\text{NO}$, 72%), 120 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}(\text{CH}_3)\text{NH}$, 100%) und 110 ($\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}$, 70%). $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{M}^+ = 258$ 1735 (ber 258.1732)

(1S,5S,2'R)-2-(2'-Hydroxydodecyl)-2-azabicyclo[3.3.0]octan (1S,5S,2'R)-4

180 mg (1.6 mmol) (1*S*,5*S*)-2 werden tropfenweise mit 330 mg (1.8 mmol) (*R*)-1,2-Epoxydodecan versetzt. Nach Rühren wird ein gelbes Öl erhalten. Nicht umgesetzte Edukte werden durch zweistündiges Trocknen bei 1 mbar entfernt. Ausb. 380 mg (79%) IR (NaCl) $\nu = 3450$ (OH) und 1475 (stark, CH_3 - und $-\text{CH}_2$ -) cm^{-1} - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 0.9$ (t, 3H, CH_3), 1.18-1.7 (m, 25H, 9x CH_2 und H-5, 2xH-6, 2xH-7 und 2xH-8), 1.85-2.02 (m, 1H, H-4), 2.25-3.0 (m, 6H, 2xH-3, H-4, 2xH-1' und OH), 3.53-3.69 (m, 2H, H-1 und H-2') - $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 14.0$, 22.6, 23.8 (schwach), 24.6, 25.6, 25.9 (schwach), 29.2, 29.3, 29.5 (Überlagerung), 29.7, 31.8, 32.1 (schwach), 32.3, 32.4 (schwach), 32.5 (schwach), 32.9, 33.2, 33.4 (schwach), 34.9 (schwach), 35.3, 41.3 (schwach), 42.8, 46.9 (schwach), 52.2 (schwach), 53.4 (schwach), 56.3, 60.8 (schwach), 62.1, 67.3 (schwach), 68.2, 69.7 (schwach), 70.4. Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum werden Spuren eines anderen Stereomeren identifiziert. Da die Enantiomerenreinheit des eingesetzten Amins unabhängig nachgewiesen werden konnte, handelt es sich bei dem Unterschüßstereomeren vermutlich um ein in der Seitenkette am C-2' epimerisiertes Stereoisomeres MS (EI) $m/z = 295$ (M^+ , schwach) und 124 ($\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}$, 100%), $\text{C}_{19}\text{H}_{37}\text{NO} \cdot \text{M}^+ = 295$ 2871 (ber 295.2875)

(1RS,5RS,2'R)-2-(2'-Hydroxydodecyl)-2-azabicyclo[3.3.0]octan (1RS,5RS,2'R)-4

110 mg (1 mmol) (1*RS*,5*RS*)-2 werden mit 200 mg (1.1 mmol) (*R*)-1,2-Epoxydodecan versetzt und 20 h kräftig bei Raumtemperatur gerührt. Um nicht abreagierte Edukte zu entfernen, wird das Reaktionsgemisch mindestens 2 h bei 1 mbar getrocknet. Es wird braunes Öl (280 mg, 96%) erhalten - IR (NaCl) $\nu = 3420$ (OH) und 1460 (CH_3 - und $-\text{CH}_2$ -) cm^{-1} - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 0.9$ (t, 3H, CH_3), 1.2-2.1 (m, 26H, 9x- CH_2 - und H-4, H-5, 2xH-6, 2xH-7 und 2xH-8), 2.29-3.13 (m, 6H, 2xH-3, H-4, 2xH-1' und OH), 3.56-3.69 (m, 2H, H-1 und H-2') Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zeigt sich eine Überlagerung der Spektren der zwei Diastereomeren! $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) $\delta = 14.1$, 22.7, 23.9, 24.7, 25.7, 26.0, 26.9, 29.3-33.5 (Überlagerung, sehr komplex), 34.9, 35.4, 41.4, 42.9 ((1*S*,5*S*,2'*R*)-4), 47.1, 52.4, 53.6, 56.4 ((1*S*,5*S*,2'*R*)-56), 60.9, 62.1 ((1*S*,5*S*,2'*R*)-4), 67.3, 68.2 ((1*S*,5*S*,2'*R*)-4), 69.8, 70.6 ((1*S*,5*S*,2'*R*)-4) Das $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum zeigt eine Überlagerung der Spektren der zwei Diastereomeren! Da die Umsetzung von (1*S*,5*S*)-2 mit (*R*)-1,2-Epoxydodecan zu fast sterisch einheitlichem (1*S*,5*S*,2'*R*)-2-(2'-Hydroxydodecyl)-2-azabicyclo[3.3.0]octan [(1*S*,5*S*,2'*R*)-4] führt, können im ^{13}C -Spektrum von (1*RS*,5*RS*,2'*R*)-4 charakteristische Signale den beiden Diastereomeren zugeordnet werden MS (EI) $m/z = 295$ (M^+ , schwach) und 124 ($\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}$, 65%), $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N} = 124$ 1126 (ber 124.1126)

(1S,5S)-2-(1-Cyclohexen-1-yl)-2-azabicyclo[3.3.0]octan (1S,5S)-5

8.0 g (72 mmol) (1*S*,5*S*)-2-Azabicyclo[3.3.0]octan (1*S*,5*S*)-2 (freigesetzt aus 12.4 g (1*S*,5*S*)-2-HCl und 3.4 g Natriumhydroxid), 6.8 g (69.4 mmol) dest. Cyclohexanon, 50 ml abs. Benzol und eine Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure werden unter Stickstoff am Wasserabscheider gekocht. Nach 19 h hat sich 1 ml Wasser abgeschieden (Theorie 1.2 ml), die vorher schwach gelbe Reaktionslösung ist jetzt rot-braun gefärbt. Das Lösungsmittel wird im Wasserstrahlvakuum

vollständig abgezogen, und es bleiben 13 g eines braunen Öls zurück. Kurzwegdestillation im Drehscheibervakuum liefert mit $K_p \cdot 96^\circ\text{C} / 0,3 \text{ hPa}$ (Ölbadtemperatur 145°C) das reine Enamin (1*S*,5*S*)-5 als schwach gelbes Öl. Ausb. 7,7 g (58%). $[\alpha]_D^{20} < 1^\circ$ ($c = 1$, Chloroform), IR (NaCl) $\nu = 1645$ (C=N) cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CD_3Cl): $\delta = 1.35\text{-}2.3$ (m, 16H, H-4, H-5, 2xH-6, 2xH-7, 2xH-8 und 4x- CH_2 -), 2.56-2.65 (m, 1H, H-4), 2.8-3.15 (m, 2H, 2xH-3), 3.65-3.75 (m, 1H, H-1), 4.35 (1H, CH=C).— MS(EI): $m/z = 191$ (M^+ , 41%), $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}$ $\text{M}^+ = 191$ 1671 (ber 191.1674).

Nach analoger Reaktion, ausgehend von (1*R*,5*R*)-2-Azabicyclo[3.3.0]octan (1*R*,5*R*)-2, kann (1*R*,5*R*)-2-(1-Cyclohexen-1-yl)-2-azabicyclo[3.3.0]octan (1*R*,5*R*)-5 dargestellt werden. Die spektroskopischen Daten sind identisch mit (1*S*,5*S*)-5.

(+)-(2*R*,1'*S*)-2-(2'-Nitro-1'phenylethyl)cyclohexanon (2*R*,1'*S*)-6

1 g (5 mmol) (1*S*,5*S*)-2-(1-Cyclohexen-1-yl)-2-azabicyclo[3.3.0]octan (1*S*,5*S*)-5 werden bei ca. -10°C innerhalb von 60 sec. zu 0,78 g (5 mmol) ω -Nitrostyrol, gelöst in 15 ml abs. Ether, gegeben. Anschließend wird 1 h bei dieser Temperatur gerührt und danach weitere 15 h unter Stickstoff bei Raumtemperatur. Aus der orange-farbenen Reaktionslösung fällt ein Feststoff aus, die überstehende Lösung ist nun gelb. Nach Filtrieren und vollständigem Abdestillieren des Ethers erhält man 1,6 g rotes Öl. Zur Hydrolyse des alkylierten Enamins wird ein pH-Wert von ~ 4 eingestellt und gegen Ether ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt, der Rückstand wird in abs. Methanol aufgenommen und zur Kristallisation in den Kühlschrank gestellt. Nochmaliges Umkristallisieren liefert eine analysenreine Probe von (2*R*,1'*S*)-6 als farblose Nadeln. Ausb. 200 mg (16%) Fp $125\text{-}127^\circ\text{C}$, Lit ¹⁰, Fp $134\text{-}135^\circ\text{C}$ — $[\alpha]_D^{20} = +20,9^\circ$ ($c = 1$, Chloroform) Lit ¹⁰ $[\alpha]_D^{20} = +28,5^\circ$ ($c = 2$, Chloroform) — IR (KBr) $\nu = 1700$ (C=O), 1550 (NO_2) und 1500 (Phenyl) cm^{-1} — $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 1.1\text{-}2.53$ (m, 8H, 4x- CH_2 -), 2.78-2.88 (m, 1H, CH-CO), 3.73 (dt, $J = 4.4$ und 10.4 Hz, 1H, CH-Phenyl), 4.67 (ABX, $J = 10.7$ und 12.6 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-NO}_2$), 4.96 (ABX, $J = 4.4$ und 12.7 Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-NO}_2$), 7.2-7.34 (m, 5H_{aromatisch}) — $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD) $\delta = 26.1$, 29.8, 34.5, 43.6, 45.4, 53.4, 80.1, 128.6 (aromatisch), 129.6 (aromatisch), 129.7 (aromatisch), 139.7 (aromatisch) und 214.1 (C=O).

Die spektroskopischen Daten stehen in Übereinstimmung mit der Literatur¹⁰.

Durch Verwendung des Enamins 5 mit (1*S*,5*S*)-Konfiguration wird bevorzugt das alkylierte Cyclohexanonderivat mit (2*R*,1'*S*)-Konfiguration gebildet.

(-)-(1'*S*,1''*S*)-1-(2-Oxocyclohexyl)phenylmethyl]propandisäure-diethylester (1'*S*,1''*S*)-7

2 g (10 mmol) (1*R*,5*R*)-5 werden in ca. 15 ml abs. Ether gelöst und unter Stickstoff mit 2,5 g (10 mmol) Benzylidenmalonsäurediethylester versetzt. Anschließend wird 14 Tage bei Raumtemperatur unter Stickstoff (Ballon) gerührt. Nach Abziehen des Ethers wird zur Hydrolyse der Rückstand in ca. 20 ml Dichlormethan gelöst und durch Zugabe von 2N Salzsäure ein pH-Wert von ~ 4 eingestellt und 3 h bei 60°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Dichlormethan verdünnt und zweimal sorgfältig ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser, dann über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtrieren, Abziehen des Dichlormethans und Trocknen im Ölpumpenvakuum wird (1'*S*,1''*S*)-7 als gelbes Öl erhalten. Rohausb. 1,9 g (50%). Durch chromatographische Reinigung an Kieselgel, Eluent n-Hexan/Ether ($\nu/\nu = 1/1$) erhält man analysenreines Produkt (1'*S*,1''*S*)-7 $[\alpha]_D^{20} = -9,1^\circ$ ($c = 1,5$, Chloroform) [Lit ¹⁰ $[\alpha]_D^{20} = -43,5^\circ$ ($c = 2$, Chloroform)] — IR (NaCl) $\nu = 1730$ (C=O) und 1495 (Phenyl) cm^{-1} — $^1\text{H-NMR}$ (CD_3Cl) $\delta = 0.96$ (t, 3H, $J = 7$ Hz, CH_3), 1.22 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, CH_3), 1.35-2.0 (m, 6H, 3x- CH_3), 2.2-2.52 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CO}$), 2.58-2.98 (m, 1H, CH-CO), 3.91 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 3.98-4.22 (m, 2H, CH-Phenyl und $\text{CH}(\text{CO}_2\text{Et})_2$), 4.11 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 7.15-7.35 (m, 5H_{aromatisch}).

Die spektroskopischen Daten entsprechen den Literaturangaben¹⁰.

Durch Verwendung des Enamins 5 mit (1*R*,5*R*)-Konfiguration wird bevorzugt das alkylierte Cyclohexanon-Derivat mit (1'*S*,1''*S*)-Konfiguration gebildet.

Danksagung Dem Fonds der Chemischen Industrie und der Hoechst AG danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit

LITERATUR

- 1 Maugner, A B , Witkop, B *Chem Rev* **1966**, *66*, 47
- 2 Radics, L , Katjar-Peredy, M , Casinovi, C G , Rossi, C , Ricci, M , Tuttobello, L *J Antibiot.* **1987**, *40*, 714, Isogai, A , Suzuki, A., Tamura, S , Higashikawa, S , Kuyama, S *J Chem Soc Perkin I* **1984** 1405, Argoudelis, A A , Fox, J A , Eble, T E *Biochemistry* **1965**, *4*, 698, Magerlein, B E , Brinkenmeyer, R D , Herr, R R , Kagan, F *J Am Chem Soc* **1967**, *89*, 2459
- 3 Thottathill, J K , Momot, J L , Mueller, R H , Wong, M K Y , Kissik, T P *J Org Chem* **1986**, *51*, 3140, Thottathill, J K., Momot, J L *Tetrahedron Lett* **1986**, *26*, 151, Smith, E M , Swiss, G F , Neustadt, B R., Gold, E H., Sommer, J A., Brown, A D , Chuu, P J S , Moran, R., Sybertz, E J , Baum, T, *J Med Chem* **1988**, *31*, 875, Teetz, V , Geiger, R , Henning, R , Urbach, H *Arzneim -Forsch /Drug Res* **1984**, *34*, 1399
- 4 Teetz, V ; Geiger, R , Gaul, H *Tetrahedron Lett* **1984**, *25*, 4479 , Urbach, H , Henning, R *Heterocycles* **1989**, *28*, 957 Wir danken der Hoechst AG für Muster von I
- 5 Martens, J , Lubben, S , Bhushan, R *Tetrahedron Lett* **1989**, *30*, 7181
- 6 Gunther, K , Schickedanz, M , Martens, J *Naturwissenschaften* **1985**, *72*, 149 , Gunther, K , Martens, J , Schickedanz, M *Angew Chem* **1986**, *98*, 284, *Angew Chem Int Ed Engl* **1986**, *25*, 278, Gunther, K , Schickedanz, M , Drauz, K , Martens, J *Fresenius Z Anal Chem* **1986**, *32*, 297, Martens, J , Bhushan, R *Chem -Ztg* **1988**, *112*, 367, Gunther, K *J Chromatogr* **1988**, *448*, 11, Martens, J , Bhushan, R *Int J Pept Protein Res* **1989**, *34*, 433
- 7 Lubben, S Dissertation, Universität Oldenburg (1990)
- 8 Tomioka, K , Shindo, M , Koga, K *Chem Pharm Bull* **1989**, *37*, 1120, Mea-Jacheet, D , Horeau, A *Bull Soc Chim Fr* **1968**, 4571, Meyers, A I *Acc Chem Res* **1978**, *11*, 375, Meyers, A I , Slade, J *J Org Chem* **1980**, *45*, 2912, Meyers, A I , Williams, D R , Druelinger, M *J Am Chem Soc* **1976**, *98*, 3032, Meyers, A I , Poindexter, G S , Brich, Z *J Org Chem* **1978**, *43*, 892, Whitesell, J K , Whitesell, M A *J Org Chem* **1977**, *42*, 377, De Jeso, B , Pommier, J-C *Tetrahedron Lett* **1980**, *20*, 4511, Hashimoto, S , Koga, K *Chem Pharm Bull* **1979**, *27*, 2760
- 9 Blarer, S J , Schweizer, W B , Seebach, D *Helv Chim Acta* **1982**, *65*, 1637
- 10 Blarer, S J , Seebach, D *Chem Ber* **1983**, *116*, 2250
- 11 Houge, C ; Frisque-Hesban, A M , Mockel, A , Ghosez, L *J Am Chem Soc* **1982**, *104*, 2920, Enders, D *Chemtech* **1981**, 504, Meyers, A I *Pure Appl Chem* **1979**, *51*, 1255
- 12 Bertho, A , Rodl, G *Chem Ber* **1959**, *92*, 2218, Booth, H , King, F E , Mason, K G , Parrick, J , Whitehead, R L *St D J Chem Soc* **1959**, 1050