

	Inhalt	Contents
<i>Dreier Antje und Haller Rolf</i>	999 ▶ Gewinnung von 7-(3-Hydroxybutyl)-8-chlorotheophyllin und dem davon abgeleiteten Tetrahydro-oxazinanopurin in enantiomerenreiner Form	Synthesis of 8-Chloro-7-(3-hydroxybutyl)theophylline and its Cyclization Product, a Tetrahydro-oxazinanopurine, as pure Enantiomers
<i>Dreier Antje und Haller Rolf</i>	1004 ▶ Optisch aktive Tetrahydro-diazixanopurine	Optically Active Tetrahydro-diazixanopurines
<i>Abdelhamid Abdou O. and Riad Bahia Y.</i>	1010 Reaktionen mit 4-Brom-3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-on: Neue anellierte Pyrazol-Derivate	▶ Reactions with 4-Bromo-3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one: New Fused Pyrazole Derivatives
<i>Fini Adamo, Roda Aldo, Bellini Anna Maria and Guarneri Mario</i>	1014 Dissoziationskonstanten von Hydroxy-5 β -cholan-24-ammoniumionen	▶ Acidity Constants of some Hydroxy-5 β -cholan-24-ammonium Ions
<i>Eiden Fritz und Grusdt Ulrike</i>	1020 ▶ 4-Phenylthio-3-pyrrolcarbonsäureester	4-(Phenylthio)-pyrrole-3-carboxylic Acid Esters
<i>Knabe Joachim und Wahl Sebastian</i>	1032 ▶ 2,6-Piperidindione, 4. Mitt.: Synthese der Racemate und der Enantiomere 3,3-disubstituierter 2,6-Piperidindione mit basischer Seitenkette	2,6-Piperidinediones, IV: Syntheses of the Racemates and the Enantiomers of 3,3-Disubstituted 2,6-Piperidinediones with Basic Side Chains
<i>Rehse Klaus, Sparfeldt Peter und Kehr Wolfgang</i>	1042 ▶ Neuropsychotrope Aktivität dopamin-analoger Bicyclo[2,2,1]heptane	Neuropsychotropic Activity of Dopamin Analogous Bicyclo[2,2,1]heptanes
<i>Wanner Klaus Th. und Kärtner Annerose</i>	1050 ▶ Pd/C-katalysierte Doppelbindungsisomerisierung von N-Acylallylaminen zu N-Acylenaminen	Pd/C-Catalysed Double Bond Isomerization of <i>N</i> -Acyl-1,2,3,6-tetrahydropyridines to <i>N</i> -Acyl-Enamines
<i>Lehmann Jochen und Gossen Axel</i>	1059 ▶ Lactone, 14. Mitt.: Synthese lactonverbückter 1,1-Diarylethylamine	Lactones, XIV: Synthesis of Lactone-Bridged 1,1-Diarylethanamines
<i>Reisch Johannes und Probst Wiltrud</i>	1065 ▶ Naturstoffchemie 110. Mitt.: Synthese des 1-Hydroxy-7-methoxyacridons aus <i>Boenninghausenia albiflora</i> REICHB. (Rutaceae); Darstellung einiger einfacher Hydroxy-, Methoxy- und Nitroacridone	Natural Product Chemistry, Part 110: Synthesis of 1-Hydroxy-7-methoxyacridone from <i>Boenninghausenia albiflora</i> REICHB. (Rutaceae). Preparation of Simple Hydroxy-, Methoxy- and Nitroacridones
<i>Rehse Klaus, Peetsch Rainer und Kehr Wolfgang</i>	1072 ▶ Rezeptorenaffinität ekliptisch fixierter Tryptamin- und Serotonin-Analoga	Affinity to 5-HT Receptors of Tryptamin and Serotonin Analogues with Fixed Eclipsed Conformations
<i>Glombitza Karl-Werner und Kurth Hermann</i>	1083 ▶ Saponine aus <i>Anagallis arvensis</i> L. (Primulaceae)	Saponins from <i>Anagallis arvensis</i> L. (Primulaceae)
<i>Jensen Jørgen A. and Pedersen Erik B.</i>	1088 Phosphorentoxid in der organischen Synthese, 32. Mitt.: Eine neue Synthese des Quipazins und seines N-Methyl-Derivates	▶ Phosphorus Pentoxide in Organic Synthesis XXXII: A New Synthesis of Quipazine and Its <i>N</i> -Methyl Derivatives
	Kurzmitteilung	Short Communication
<i>Backe Werner</i>	1093 ▶ Bestimmung von Flumequin in verschiedenen Produkten durch Hochdruckflüssigchromatographie	Determination of Flumequine in Various Preparations by HPLC
	▶ Publikations-Sprache	▶ Language of Publication

Archiv der Pharmazie

Zeitschrift für chemische,
biologische und technologische Aspekte
der Arzneimittelforschung,
gegründet 1822

10
Band 320
Arch. Pharm. (Weinheim)
Oktober 1987



Archiv der Pharmazie

Herausgegeben von der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft mit Unterstützung der Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände - ABDA durch

W. Wiegrebe, Regensburg (Schriftleiter)
H. P. T. Ammon, Tübingen
F. Eiden, München
A. W. Frahm, Bonn
R. Hänsel, Berlin
K. Hartke, Marburg/L.
J. Knabe, Saarbrücken
H. König, Ludwigshafen
H. Möhrle, Düsseldorf

E. Mutschler, Frankfurt/M.
A. Nahrstedt, Münster
H. Oelschläger, Frankfurt/M.
H. J. Roth, Tübingen
H. Rupprecht, Regensburg
G. Seitz, Marburg
J. Thesing, Darmstadt
K. Thoma, München

SCHRIFTLLEITUNG: Prof. Dr. W. Wiegrebe, Pharmazeutisches Institut der Universität Regensburg, Universitätsstr. 31, Postfach 397, D-8400 Regensburg.

Hinweis der Redaktion: Das Archiv der Pharmazie enthält Originalmitteilungen aus allen Gebieten der Pharmazeutischen Wissenschaften. Die Autoren werden gebeten, die Beiträge möglichst kurz abzufassen und dem Text eine straffe Zusammenfassung des Inhalts in deutscher und in englischer Sprache (mit englischem Titel) voranzustellen. Kostenlos veröffentlicht werden nur Manuskripte, die auf 8 Druckseiten untergebracht werden können. 8 Druckseiten entsprechen etwa 16 Schreibmaschinenseiten DIN A4 (30 Zeilen, 50 Anschläge, Rand 5 cm rechts) incl. Tabellen, Zeichnungen und Spektren. Für jede zusätzliche Druckseite werden dem Autor 60,— DM in Rechnung gestellt. Kurzmitteilungen (incl. Formeln und Abbildungen insgesamt 4 Schreibmaschinenseiten), die keiner weiteren Publikation bedürfen, werden außerhalb der Reihe veröffentlicht. — Grundsätzlich werden nur Arbeiten angenommen, die bisher nicht veröffentlicht worden sind. Der Autor muß das alleinige Urheberrecht besitzen. Mit der Annahme des Manuskripts durch die Redaktion überträgt er der VCH Verlagsgesellschaft mbH das ausschließliche Nutzungsrecht, insbesondere das Recht der Vervielfältigung wie Fotokopie, Mikrofilm — oder mit irgendeinem anderen Verfahren — oder das Manuskript in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsmaschinen verwendbare Sprache zu übergeben oder zu übersetzen (auch in andere Sprachen).

Eine Anweisung zur Abfassung von Manuskripten kann von der VCH Verlagsgesellschaft mbH bezogen werden. Es wird gebeten, die Korrekturen rasch zu erledigen. Verzögerte Korrekturen führen zur Zurückstellung des betreffenden Beitrages.

Zeitschriftenzitate sind abzukürzen nach den Angaben in „Bibliographic Guide for Editors & Authors“, herausgegeben von der American Chemical Society, 1974.

Manuskripte sind zu senden an Prof. Dr. W. Wiegrebe, Universität, Postfach 397, D-8400 Regensburg.

Erscheinungsweise: monatlich. **Jahresbezugspreis:** 440,00 DM. Einzelheft 45,00 DM (**1988: 470,00 DM bzw. 48,00 DM**), zuzüglich Versandkosten. In diesen Preisen ist die gesetzliche Mehrwertsteuer enthalten. Die Mitglieder der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft erhalten die Zeitschrift für 190,00 DM (**1988: 256,00 DM**), zuzüglich Versandkosten.



Verlag und Anzeigenabteilung: VCH Verlagsgesellschaft, Postfach 1260/1280, D-6940 Weinheim, Telefon: (06201) 602-0, Telex: 465516 vchwh d, Telefax (06201) 602328. **Bestellungen** richten Sie bitte an Ihre Fachbuchhandlung oder unmittelbar an den Verlag. Abbestellungen nur bis spätestens 3 Monate vor Ablauf des Kalenderjahres. Gerichtsstand und Erfüllungsort: D-6940 Weinheim. Lieferung erfolgt auf Rechnung und Gefahr des Empfängers. **Anzeigen** nach besonderem Tarif. Beilagen nach Vereinbarung.

For the USA and Canada: Published monthly by VCH Publishers, Inc., 303 N.W. 12th Avenue, Deerfield Beach FL 33442-1788; Telex 5 101 011 104 VCHPUB; Telefax (305) 428-8201; Telephone (305) 428-5566 or (800) 422-8824. Second-class postage paid at Deerfield Beach FL 33441. Annual subscription price: US \$ 244.00 (**1988: US \$ 299.00**) including postage and handling charges. — Printed in the Federal Republic of Germany.

U.S. Postmaster: Send address changes to VCH Publishers, Inc., 303 N.W. 12th Avenue, Deerfield Beach FL 33442-1788.

Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 1050–1058 (1987)

Pd/C-katalysierte Doppelbindungsisomerisierung von N-Acylallylaminen zu N-Acylenaminen

Klaus Th. Wanner* und Annerose Kärtner

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München, Sopianstraße 10,
8000 München 2

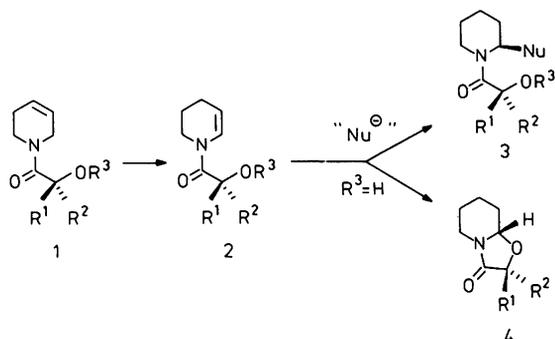
Eingegangen am 21. Januar 1987

Die Synthesen optisch aktiver *N*-Acyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine und deren Pd/C katalysierten Umlagerungen zu *N*-Acylenaminen werden beschrieben.

Pd/C-Catalysed Double Bond Isomerization of *N*-Acyl-1,2,3,6-tetrahydropyridines to *N*-Acyl-Enamines

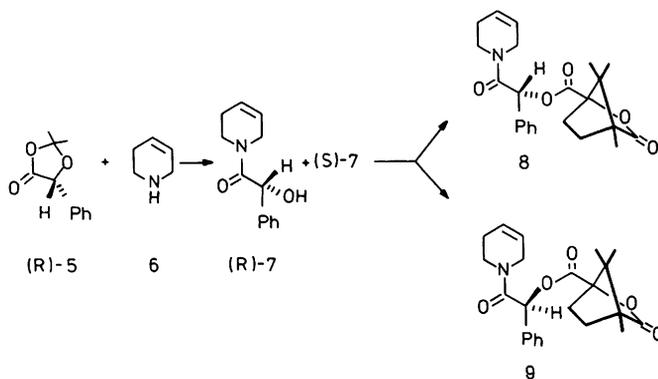
The synthesis of optically active *N*-acyl-1,2,3,6-tetrahydropyridines and their Pd/C-catalysed rearrangements to *N*-acyl-enamines are described.

Enamide sind eine nützliche und vielseitige Substanzklasse, geeignet, mit Nucleophilen spezifisch in der α - und mit Elektrophilen spezifisch in der β -Position zu reagieren¹⁾. Daran gemessen, werden Enamide verhältnismäßig selten verwandt; das mag z. T. an umständlichen und nicht allgemein anwendbaren Darstellungsmethoden liegen.



In Zusammenhang mit unseren Versuchen zur stereoselektiven Synthese pharmakologisch wirksamer Aminoalkohole²⁾ durch asymmetrische α -Amidoalkylierung mit Kationenequivalenten (**2** \rightarrow **3**) haben wir uns um einen effizienten Zugang zu Enamiden wie **2** bemüht. Darüber hinaus wollen wir mit diesen Enamiden Oxazolopyridine **4** gewinnen, deren antikonvulsive Eigenschaften dokumentiert sind³⁾.

Eine α -Methoxylierung mit nachfolgender Methanolabspaltung⁴⁾ erschien hier nicht lohnenswert, da verzweigte Acylreste die Ausbeuten der anodischen Oxidation verringern sollen⁵⁾. Ein weiteres Verfahren, die *N*-Acylierung von Iminen war nicht praktikabel, da das entsprechende Imin (1,2,3,4-Tetrahydropyridin) in freier Form nicht stabil ist⁶⁾. blieb als aussichtsreicher und direkter Weg die Doppelbindungsisomerisierung von **1** \rightarrow **2**. Solche Umlagerungen unter Verwendung spezieller, z. T. teurer und empfindlicher Eisen-, Rhodium- und Iridiumkatalysatoren sind beschrieben worden⁷⁾.



Um diesen Weg zu prüfen, haben wir einige *N*-Acyllderivate des Tetrahydropyridins (**6**) synthetisiert, die auch für eine asymmetrische α -Amidoalkylierung geeignet sein sollten, z. B. das Mandelsäureamid (R)-7.

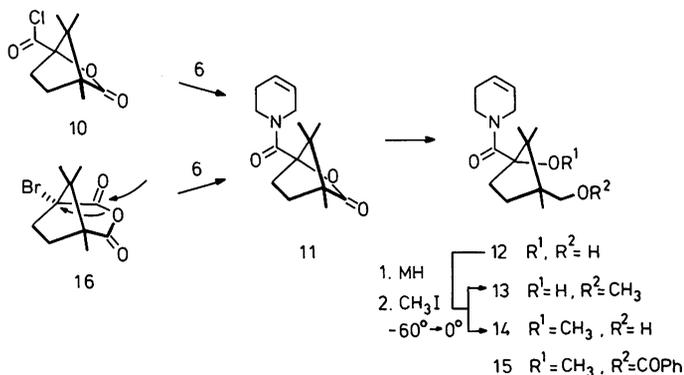
Dazu haben wir Mandelsäure als Dioxolan (R)-5⁸⁾ in Tetrahydrofuran mit Tetrahydropyridin **6** umgesetzt und dabei (R)-7/(S)-7 in 92.1 % Ausbeute isoliert. Allerdings

Tab. 1: Aminolyse des Dioxolans (R)-5 mit Tetrahydropyridin (6)

Nr.	(R)-7/(S)-7			Rkt.zeit (h)	Lösungsm.
	$[\alpha]_{578}$	$[\alpha]_{546}$	Ausb. (%)		
1	0°	- 0.5°	92.1	45	THF
2	-31°	-35°	18.5	1.5	CH ₃ OH
3	-12°	-14°	82.9	44	(CH ₃) ₂ CHOH
4	-37°	-40.5°	62.8	2.0	H ₂ O
5	-77.0°	-87.5°	14.5	-	-

fiel die optische Aktivität so gering aus (Tab. 1 Nr. 1), daß wir ein zumindest teilweise racemisches Material vermuteten. Deshalb haben wir zunächst an racemischem **7** (dargestellt aus racemischem **5**⁸) eine Methode zur Bestimmung der optischen Reinheit erarbeitet, die aus einer Veresterung von **7** mit (-)-Camphansäurechlorid (**10**) und liquidchromatographischer Analyse des Diastereomergemisches **8**, **9** besteht. Diese Methode, angewandt auf (R)-7/(S)-7 (Tab. 1 Nr. 1), bestätigte unsere Vermutung, daß es sich dabei um weitgehend racemisches Material handelt ($ee \leq 0.5\%$).

Eine drastische Veränderung der optischen Drehung haben wir beim Wechsel des Reaktionsmediums beobachtet. In MeOH war die Reaktion innerhalb von 1.5 h vollständig abgelaufen, und das durch Zentrifugalchromatographie von mitentstandendem Mandelsäuremethylester getrennte (R)-7/(S)-7 drehte deutlich stärker (Tab. 1 Nr. 2). Anders in Isopropanol (Tab. 1 Nr. 3): Hier waren eine langsame Reaktion, hohe Ausbeuten und geringe optische Aktivität zu beobachten. Die besten Ergebnisse haben wir in einer heterogenen Mischung mit Wasser erzielt (Tab. 1 Nr. 4). Durch fraktionierte Kristallisation ließ sich die spezifische Drehung weiter steigern. Für ein Produkt mit den Drehwerten $[\alpha]_{546} = -83.0^\circ$ und $[\alpha]_{578} = -72.5^\circ$ haben wir mit unserer Methode (Camphansäurechlorid (**10**), HPLC-Analyse) die (R)-7/(S)-7 = 94/6 Zusammensetzung ermittelt. Nr. 5 der Tab. 1 zeigt ein typisches Ergebnis der fraktionierten Kristallisation. Durch Vergleich mit den Drehwerten des vorher beschriebenen Produkts bekannter Zusammensetzung haben wir auf eine optische Reinheit $> 93\%$ ((R)-7/(S)-7 $> 96.5/3.5$) geschlossen.



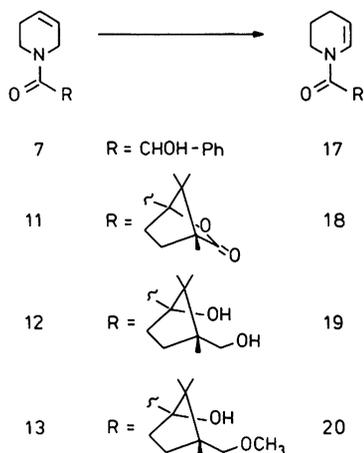
Tab. 2: Regioselektivität der Alkylierung von **12**

Nr.	MH	13/14
1	NaH	51.4/48.6
2	KH	69.6/30.4
3	KH + HMPA	68.8/31.2

Mit einem konfigurationsstabilen Acylsubstituenten wie der Camphanoylgruppe ist die Gewinnung optisch reiner Amide kein Problem. **11** entstand bei der Reaktion von **6** mit (-)-Camphansäurechlorid (**10**) (Ausb. 77.8 %) und ebenso einfach und in guten Ausbeuten (82.2 %) bei der Reaktion von **6** mit Bromcamphersäureanhydrid⁹⁾ (**16**). Dieses Verfahren – der vermutete Reaktionsweg ist im Schema angedeutet – erlaubte es uns zwei Stufen zu überspringen, die sonst bei der über **16** verlaufenden Herstellung von **10** aus Camphersäure anfallen.

Weitere Amide mit chiralen und konfigurationsstabilen Acylgruppen haben wir wie folgt synthetisiert: Das Diol **12** war zugänglich durch reduktive Lactonspaltung mit NaBH₄ in Diglyme (Ausb. 55–66 %). In der Annahme, daß die primäre OH-Funktion von **12** acider als die tertiäre und **13** somit leicht zu gewinnen sei, haben wir **12** mit NaH/CH₃J in THF umgesetzt. Das Produkt enthielt zwei Verbindungen in nahezu gleichen Teilen (Tab. 2 Nr. 1), deren NMR-Spektren fast gleich gut zu **13** wie **14** paßten. Für die Entscheidung in welcher Verbindung die primäre und in welcher die tertiäre OH-Gruppe methyliert ist, war das Benzoylderivat **15** nützlich. Das ¹H-NMR-Spektrum von **15** unterschied sich von der Vorstufe **14** vor allem in einer starken Tieffeldverschiebung der als AB-System auftretenden CH₂O-Gruppe (**14**: δ = 3.25; 3.59 ppm; **15**: δ = 4.19; 4.59 ppm), die nur mit den Strukturen **14** und **15** vereinbar ist.

Als Ursache der mangelnden Regioselektivität ist ein Chelat des Natriumions zur benachbarten Carbonylgruppe zu vermuten, das die Bildung des tertiären Alkoxidions



begünstigt. Um diese Wechselwirkung zu schwächen, haben wir NaH gegen KH ausgetauscht: Der Anteil des gewünschten Isomers **13** stieg tatsächlich auf 69.6 % (Tab. 2 Nr. 2). Durch Zusatz von HMPA, das für seine dekomplexierende Wirkung bekannt ist, konnte allerdings keine zusätzliche Selektivitätssteigerung erzielt werden (Tab. 2 Nr. 3).

Die entscheidenden Untersuchungen zur Doppelbindungsisomerisierung nahmen wir an racemischem **7** vor. Mit Katalysatoren wie RhCl_3 oder $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RhCl}$ waren die Ergebnisse hinsichtlich Umsatz und Einheitlichkeit des Produkts unbefriedigend.

In Pd/C fanden wir schließlich einen für die Isomerisierung der Allylamide besonders geeigneten Katalysator. Nach 6 h in THF bei $\sim 120^\circ$ war der Umsatz $> 95\%$ (NMR-spektroskopisch bestimmt); als Hauptprodukt lag **17** vor (HPLC-Analyse: 75 %) begleitet von geringen Mengen stereoisomerer Oxazolopyridine (**4**, $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, 17 %; **4**, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$, 8 %). Deren Bildung – offensichtlich durch intramolekulare Cyclisierung – führten wir auf katalytisch wirksame Säurespuren zurück, die wir durch einen basischen Zusatz zu binden und inaktivieren versuchten. Unsere Annahme wurde bestätigt: Nach Zugabe von Triethylamin und Durchführung der Isomerisierung unter sonst gleichen Bedingungen waren die Oxazolopiperidine **4** selbst liquidchromatographisch nicht mehr nachweisbar, und die Ausbeuten an isoliertem **17** erreichten 80.5 %¹⁰⁾.

Vergleichbar ließ sich **12** zu **19** (Ausb. 81.7 %), **13** zu **20** (Ausb. 80.1 %) und **11** zu **18** (Ausb. 90.7 %) isomerisieren. Beim letzten Beispiel war mangels einer zur Cyclisierung befähigten OH-Gruppe in Nachbarschaft zur Carbonylgruppe kein NEt_3 -Zusatz nötig, und – erwähnenswert – bei kleinen Ansätzen war bereits mit 1/50 Gewichtsprozent Pd/C die Umsetzung quantitativ.

Auffallend bei den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Enamide ist die Tieffeldverschiebung von H-2 (**17**; $\delta = 6.41$ ppm), verglichen mit H-3 (**17**; $\delta = 4.92$ ppm). Außerdem ist ein zweiter, weniger intensiver Signalsatz zu beobachten, der durch gehinderte Rotation um die N-Acyl Bindung⁷⁾ zustande kommt.

Unseres Wissens stellt die hier beschriebene Gewinnung von Enamiden durch Doppelbindungsisomerisierung eine neue, bisher nicht bekannte Verwendung für Palladium auf Kohlenstoff dar¹¹⁾.

Herrn Prof. Dr. F. Eiden gilt unser besonderer Dank für die großzügige Förderung.

Experimenteller Teil

Schmp. (nicht korr.): Apparat nach Dr. *Tottoli*. – $^1\text{H-NMR}$ -Spektren: T-60 und A-60 (Varian), WP 80, AM 250 und AM 360 (Bruker); δ -Skala (ppm), TMS int. Stand. – MS: CH 7 (Varian). – IR-Spektren: Acculab 6 (Beckman); Flüssigkeiten als Film, Feststoffe als KBr-Preßlinge. – Optische Drehungen: Lichtelektrisches Polarimeter Zeiss, 0.5-dm-Rohr. – CHN-Analysen: CHN-Rapid (Heraeus). – SC: Flash Chromatographie¹²⁾. – Zentrifugalchromatographie: Chromatotron (Harrison Research), Si 60. Schutzgas: N_2 . – HPLC-Apparatur: Chromatographiepumpe 6000A, Brechungsindexdetektor R 401, UV-Detektor 440; 254 nm (Waters); LiChroCart, LiChrosorb Si60 HPLC-Kartusche (250 mm \times 4 mm i. D.) und LiChroCart, LiChrosorb Si 60 Kartuschenvorsäule (25 mm \times 4 mm i. D., Merck).

(R,S)-1-(1,2,3,6-Tetrahydro-1-pyridyl)-2-hydroxy-2-phenylethanon (**7**)

0.96 g (5 mmol) **5**⁸⁾ und 0.83 g (10 mmol) **6** in 2.5 ml absol. THF wurden 45 h bei Raumtemp. gerührt: Nach Einengen i. Vak. wurde mit Ethylacetat versetzt, mit 0.5 N HCl (3×), 0.5 N NaOH (2×) und Wasser (2×) geschüttelt, getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft. Farblose Kristalle, Schmp. 71–72.5° (Diisopropylether), Ausb. 0.9 g (82.8 %). – C₁₃H₁₅NO₂ (217.3). Ber. C 71.9 H 6.96 N 6.5 Gef. C 71.8 H 6.79 N 6.5 Mol.-Masse 217 (ms). – IR: 3500–3100; 1635 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): 1.30–2.33 ppm (m, 2H, =C-CH₂-), 3.12–4.28 (m, 4H, -CH₂NCH₂-), 4.70–4.92 (m, 1H, OH, D₂O-Austausch), 5.25 (d, J = 6.0 Hz, 1H, H-C-O), 5.40–6.00 (m, 2H, -CH=CH-), 7.35 (zentr. m, 5H, -C₆H₅).

(R)-1-(1,2,3,6-Tetrahydro-1-pyridyl)-2-hydroxy-2-phenylethanon ((**R**)-**7**)

In einer Mischung aus 20 ml Wasser und 5.0 g (60 mmol) **6** wurden bei Raumtemp. 3.84 g (20 mmol) fein gepulvertes (**R**)-**5**⁸⁾ suspendiert. Nach 2 h wurde das vorübergehend homogen gewordene Reaktionsgemisch abgesaugt (Rückstand weitgehend racemisches Produkt), mit 50 ml 1N HCl und Ethylacetat versetzt und 0.5 h bei Raumtemp. gerührt. Die org. Phase wurde mit 0.1 N HCl (2×), gesättigter NaHCO₃-Lösung (2×) und NaCl-Lösung (2×) geschüttelt, getrocknet (Na₂SO₄), eingeeengt und der Rückstand (1.58 g) aus Diethylether fraktioniert kristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 60–63°, [α]₅₄₆ = – 87.5°; [α]₅₇₈ = – 77.0° (c = 2.0, CH₃OH), Ausb. 0.63 g (14.5 %). – C₁₃H₁₅NO₂ (217.3). Ber. C 71.9 H 6.96 N 6.5 Gef. C 71.7 H 6.95 N 6.5. – Mol.-Masse, IR, ¹H-NMR wie bei **7** beschrieben.

Diastereomere Ester (8, 9) der (-)-Camphansäure

a) Eine Mischung aus 43 mg (0.2 mmol) **7**, 65 mg (0.3 mmol) **10** und 23.7 mg (0.3 mmol) Pyridin in 0.5 ml absol. CH₂Cl₂ wurde 2 h bei Raumtemp. gerührt und nach Zusatz von 0.2 ml H₂O weitere 0.5 h. Es wurde mit Ethylacetat verdünnt, mit 0.5 N HCl (3×), mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (2×) und mit H₂O (2×) geschüttelt, getrocknet (Na₂SO₄) und eingeeengt. Farblose Kristalle, Schmp. 150–157°. C₂₃H₂₇NO₅ (397.5), Ber. C 69.5 H 6.85 N 3.5 Gef. C 69.6 H 6.93 N 3.3 Mol.-Masse 397 (ms). – IR: 1790; 1760; 1645 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃, 80 MHz): 1.04, 1.09, 1.10, 1.14, 1.25 (5 s, 9H, C(CH₃)₂, CH₃), 1.25–2.80 (m, 6H), 3.25–4.25 (m, 4H, -CH₂NCH₂-), 5.25–5.95 (m, 2H, -CH=CH-), 6.38 (s, breit, H-C-O), 7.45 (zentr. m, 5H, -C₆H₅). – HPLC-Analyse: Hexan/Ethylacetat = 60:40, 1.50 ml/min. **9**: 4.36 min, 50.4 %; **8**: 5.00 min, 49.6 %.

b) Analoge Umsetzung wie bei a) von (**R**)-**7** ([α]₅₄₆ = – 83.0°, [α]₅₇₈ = – 72.5°, c = 2.0, CH₃OH). HPLC-Analyse: **9**: 6.0 %; **8**: 94.0 %.

(1S, 4R)-1-(1,2,3,6-Tetrahydro-1-pyridylcarbonyl)-4,7,7-trimethyl-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-3-on (**11**)

a) 1.05 g (4.8 mmol) **10** in 10 ml absol. CH₂Cl₂ wurden unter Eiskühlung mit 0.53 g (5.3 mmol) NEt₃ versetzt, gefolgt von 0.44 g (5.3 mmol) **6**. Es wurde 1 h bei 0° und 4 h bei Raumtemp. gerührt, mit CH₂Cl₂ verdünnt, abwechselnd mit H₂O und mit 1N HCl geschüttelt, getrocknet (Na₂SO₄) eingeeengt und aus Diisopropylether umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 85–86°, [α]₅₄₆ = 40.0°, [α]₅₇₈ = – 33.0° (c = 1.0, CH₃OH), Ausb. 1.14 g (77.8 %). – C₁₅H₂₁NO₃ (263.3) Ber. C 68.4 H 8.04 N 5.32 Gef. C 68.5 H 7.82 N 5.42 Mol.-Masse 263 (ms). – IR: 3040; 1780; 1630 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): 1.02, 1.12, 1.20 (3 s, 9H, C(CH₃)₂, CH₃), 1.53–2.70 (m, 10 H), 3.43–4.50 (m, 4H, -CH₂NCH₂-), 5.50–6.08 (m, 2H, -CH=CH-).

b) 26.1 g (100 mmol) **16**⁹⁾ in 200 ml absol. THF wurden unter Eiskühlung mit 12.45 g (150 mmol) **6** versetzt, gefolgt von 15.2 g (150 mmol) NEt₃. Das Gemisch wurde dann 24 h ohne das Eisbad zu erneuern gerührt und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Es wurde mit Ethylacetat versetzt, abwechselnd mit H₂O und 1N HCl geschüttelt, getrocknet (Na₂SO₄), i. Vak. eingeeengt und aus Diisopropylether umkristallisiert. Ausb. 21.65 g (82.2 %).

(1,2,3,6-Tetrahydro-1-pyridyl)-[(1S, 3R)-1-hydroxy-3-hydroxymethyl-2,2,3-trimethylcyclopentyl]keton
(12)

Eine Mischung aus 15,8 g (60 mmol) **11**, 3,4 g (90 mmol) fein gepulvertem NaBH₄ und 300 ml Diethylen- glykoldimethylether wurde solange bei 120° (Badtemp.) gerührt, bis **11** dc nicht mehr nachzuweisen war (ca. 4 d). Es wurde H₂O (150 ml) zugesetzt. 0,5 h bei Raumtemp. gerührt und mehrfach mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die Extrakte wurden mit H₂O geschüttelt, getrocknet (Na₂SO₄) und i. Vak. weitgehend eingengt, worauf sich **12** (z. T. geringfügig mit **19** kontaminiert) in Form farbloser Kristalle ausschied. Schmp. 118°. [α]₅₄₆ = +80,2°, [α]₅₇₈ = +70,3° (c = 2,02, CH₃OH), Ausb. 8,8–10,6 g (55–66 %). – C₁₅H₂₅NO₃ (267,4) Ber. C 67,4 H 9,42 N 5,2 Gef. C 67,6 H 9,29 N 5,1 Mol.-Masse 267 (ms). – IR: 3500–2700; 1630; 1595 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): 0,83 (s, 6H, CH₃), 1,08 (s, 3H, CH₃), 1,30–2,40 (m, 6H), 2,62–4,90 (m, 4H, -CH₂NCH₂-), 3,24, 3,55 (AB-System, J = 10 Hz, 2H, -CH₂O-), 5,30–6,10 (m, 4H, 2H D₂O-Austausch, -CH=CH-, COH, -CH₂OH).

(1,2,3,6-Tetrahydro-1-pyridyl)-[(1S, 3R)-1-hydroxy-3-methoxymethyl-2,2,3-trimethylcyclopentyl]keton
(13) und

(1,2,3,6-Tetrahydro-1-pyridyl)-[(1S, 3R)-3-hydroxymethyl-1-methoxy-2,2,3-trimethylcyclopentyl]keton
(14)

0,65 g (16,2 mmol) KH wurden in 7,5 ml absol. THF suspendiert und unter Eiskühlung tropfenweise mit 3,94 g (14,7 mmol) **12** in 22,5 ml absol. THF versetzt. Nach 1,5 h wurde auf -60° abgekühlt und mit 3,12 g (21,05 mmol) CH₃I versetzt. Das Gemisch wurde langsam auf -40° und nach 3 h bei dieser Temp. auf Raumtemp. erwärmt. Nach Zugabe von 12 ml 10proz. NH₄Cl-Lösung wurde mit Ethylacetat verdünnt, festes Na₂S₂O₃ zugesetzt mit gesättigter NaCl-Lösung geschüttelt, getrocknet (Na₂SO₄) und i. Vak. eingengt. Anschließend wurde der Rückstand sc in **13** und **14** getrennt (Hexan/Ethylacetat = 60/40; **13** vor **14**). **13**: Farblose Kristalle; Schmp. 70–73°. [α]₅₄₆ = +73,1, [α]₅₇₈ = +64,4° (c = 2,07, CH₃OH), Ausb. 2,5 g (60,4 %). – C₁₆H₂₇NO₃ (281,4) Ber. C 68,3 H 9,67 N 5,0 Gef. C 68,0 H 9,58 N 4,9 Mol.-Masse 281 (ms). – IR: 3500–3200; 1605; 1110 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): 0,86 (s, 6H, CH₃), 1,03 (s, 3H, CH₃), 1,26–2,23 (m, 6H), 3,06, 3,33 (AB-System, J = 9,5 Hz, 2H, -CH₂O-), 3,43 (s, 3H, OCH₃), 2,8–4,9 (m, 4H, -CH₂NCH₂-), 5,50 (s, 1H, D₂O-Austausch, OH), 5,53–6,09 (m, 2H, -CH=CH-).

14: Farblose Kristalle, Schmp. 65–70°, Ausb. 1,04 g (25,1 %). C₁₆H₂₇NO₃ (281,4) Ber. C 68,3 H 9,67 N 5,0 Gef. C 68,6 H 9,55 N 4,8 Mol.-Masse 281 (ms). – IR: 3600–3100; 1620; 1425 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): 0,90 (s, 6H, CH₃), 1,07, 1,12 (2s, 3H, CH₃, Aufspaltung wegen Rotationsisomerer), 1,25–2,48 (m, 6H), 3,30 (s, breit, 3H, OCH₃), 3,25 und 3,59 (AB-System, 2H, -CH₂O-), 2,48–4,70 (m, 4H, -CH₂NCH₂-), 5,50–6,10 (m, 2H, -CH=CH-). – HPLC-Analyse: Hexan/Ethylacetat = 60/40, 1,50 ml/min. Zur Probenaufbereitung wurde das Reaktionsgemisch nach dem es Raumtemp. erreicht hatte i. Vak. von THF und CH₃I befreit und der Rückstand im HPLC-Laufmittel suspendiert. Anschließend wurde zentrifugiert und die klare Lösung direkt gemessen. **13**: 4,27 min, 69,6 %; **14**: 9,10 min, 30,4 %.

[(1R, 3S)-3-(1,2,3,6-Tetrahydro-1-pyridylcarbonyl)-3-methoxy-1,2,2-trimethyl-cyclopentylmethyl]-benzoat
(15)

56,3 mg (0,2 mml) **14**, 36,5 mg (0,26 mmol) Benzoylchlorid, 26,3 mg (0,26 mmol) NEt₃ und 0,4 ml CH₂Cl₂ wurden 24 h auf 40° erwärmt. Dann wurde mit CH₂Cl₂ verdünnt, mit H₂O geschüttelt, getrocknet (Na₂SO₄) eingengt und zentrifugalchromatographisch gereinigt (Hexan/Ethylacetat = 75:25). Mol.-Masse 385 (ms). – IR: 3040; 1720; 1625 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃, 80 MHz): 0,86 (s, 3H, CH₃), 1,06 (s, 6H, CH₃), 1,33–2,39 (m, 6H), 3,21, 3,25 (2s, 3H, OCH₃, Aufspaltung wegen Rotationsisomerer), 4,19, 4,51 (AB-System, J = 11,0 Hz, 2H, -CH₂O-), 2,63–3,09, 3,30–4,75 (2m, 4H, -CH₂NCH₂-), 5,49–6,05 (m, 2H, -CH=CH-), 7,31–7,71 (m, 3H, arom.), 7,92–8,19 (m, 2H, arom.).

Katalytische Doppelbindungsisomerisierung, Allgemeine Vorschrift

Eine 1.0 molare Lösung des Amids in THF/ NEt_3 (8/2) wurde mit 1/20 Gewichtsteil Pd/C (10 % Pd) unter Rühren in einem Druckrohr auf 115–120° (Badtemp.) erhitzt. Nach entspr. Reaktionszeit wurde filtriert und aufgearbeitet.

(R,S)-1-(1,2,3,4-Tetrahydro-1-pyridyl)-2-hydroxy-2-phenylethanon (17)

0.22 g (1 mmol) **7**, 6 h. – Das Filtrat wurde i. Vak. eingengt und der Rückstand zentrifugalchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc} = 93/7$) gereinigt. Farblose Kristalle; Schmp. 95–97.5° (Hexan/Ethylacetat), Ausb. 0.177 g (80.5 %). $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (217.3) Ber. C 71.9 H 6.96 N 6.5 Gef. C 71.9 H 6.95 N 6.5 Mol.-Masse 217 (ms). – IR: 3500–3200; 1650; 1420 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 360 MHz): 1.53–1.92 (m, 2H, -N-C-C- CH_2 -), 1.92–2.34 (m, 2H, -NC- CH_2 -), 3.05 (ddd, $J = 3.4/8.7/12.1$ Hz, 0.4 \times 1H, -N CH_2 -), 3.48 (ddd, $J = 3.5/7.2/12.1$ Hz, 0.4 \times 1H, -N CH_2 -), 3.72 (ddd, $J = 3.9/7.6/12.9$ Hz, 0.6 \times 1H, -N CH_2 -), 3.85 (ddd, $J = 3.9/7.6/12.9$ Hz, 0.6 \times 1H, -N CH_2 -), 4.59 (d, $J = 6.6$ Hz, 0.6 \times 1H, D_2O -Austausch, OH), 4.68 (d, $J = 6.4$ Hz, 0.4 \times 1H, D_2O -Austausch, OH), 4.92 (dt, $J = 3.9/8.4$ Hz, 0.6 \times 1H, -NC=CH-), 5.18 (dt, $J = 3.9/8.4$ Hz, 0.4 \times 1H, -NC=CH-), 5.27 (d, $J = 6.4$ Hz, 0.4 \times 1H, PhCH-), 5.30 (d, $J = 6.6$ Hz, 0.6 \times 1H, PhCH-), 6.41 (dt, $J = 1.9/8.4$ Hz, 0.6 \times 1H, -NCH=C-), 7.21 (dt, $J = 2.0/8.4$ Hz, 0.4 \times 1H, -NCH=C-), 7.25–7.43 (m, 5H, - C_6H_5). – Rotamerenverhältnis 6/4.

(1S, 4R)-1-(1,2,3,4-Tetrahydro-1-pyridyl-carbonyl)-4,7,7-trimethyl-2-oxabicyclo[2.2.1]heptan-3-on (18)

Abweichend von der allgemeinen Vorschrift:

a) 1.317 g (5 mmol) **11**, 26 mg Pd/C, 10 ml THF, 3 h, 110°. – Das Filtrat wurde i. Vak. eingengt und der Rückstand *se* gereinigt (Hexan/Ethylacetat = 80/20). Farblose Kristalle; Schmp. 125–129° (Hexan/Ethylacetat), $[\alpha]_{546} = +4.0^\circ$, $[\alpha]_{578} = +3.0^\circ$ ($c = 1.0$, CH_3OH), Ausb. 1.195 g (90.7 %). – $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (263.3) Ber. C 68.4 H 8.04 N 5.3 Gef. C 68.5 H 7.98 N 5.4 Mol.-Masse 263 (ms). – IR: 1790; 1640; 1420 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 250 MHz): 1.00 (s, 3H, CH_3), 1.08 (s, 3H, CH_3), 1.15 (s, 3H, CH_3), 1.62–1.74 (m, 1H), 1.78–1.96 (m, 3H), 1.97–2.15 (m, 3H), 2.36 (ddd, $J = 4.5/10.8/13.6$ Hz, 0.7 \times 1H), 2.30–2.45 (m, 0.3 \times 1H), 3.59–3.78 (m, 0.7 \times 2H, -N CH_2 -), 3.80 (ddd, $J = 3.8/7.3/12.8$ Hz, 0.3 \times 1H, -N CH_2 -), 3.94 (ddd, $J = 3.8/8.1/12.8$ Hz, 0.3 \times 1H, -N CH_2 -), 4.95 (dt, $J = 3.9/8.5$ Hz, 0.7 \times 1H, -NC=CH-), 5.20 (dt, $J = 3.6/8.4$ Hz, 0.3 \times 1H, -NC=CH-), 7.07–7.13 (m, 0.3 \times 1H, -NCH=C-), 7.16 (dt, $J = 2.1/8.5$ Hz, 0.7 \times 1H, -NCH=C-). – Rotamerenverhältnis 3/7.

b) 13.17 g (50 mmol) **11**, 1.32 g Pd/C, 100 ml THF, 3.5 h, 105°. Das Filtrat wurde i. Vak. eingengt und der Rückstand aus Hexan/Ethylacetat umkristallisiert. Ausb. 10.78 g (81.9 %).

(1,2,3,4-Tetrahydro-1-pyridyl)-(1S, 3R)-1-hydroxy-3-hydroxymethyl-2,2,3-trimethylcyclopentyl|keton (19)

0.267 g (1 mmol) **12**, 3 h. – Das Filtrat wurde i. Vak. eingengt und der Rückstand mit Ethylacetat versetzt. Es wurde mit 1proz. NaHSO_4 -Lösung (3 \times), mit H_2O (3 \times) geschüttelt, getrocknet (Na_2SO_4), eingengt (i. Vak.) und aus Ethylacetat umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 130–134°, $[\alpha]_{546} = -16.4^\circ$, $[\alpha]_{578} = -11.9^\circ$ ($c = 1.1$, CH_3OH), Ausb. 0.218 g (81.7 %). – $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ (267.4) Ber. C 67.4 H 9.42 N 5.2 Gef. C 67.4 H 9.35 N 5.3 Mol.-Masse 267 (ms). – IR: 1610; 1020 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 360 MHz): 0.83 (s, 6H, CH_3), 1.09 (s, 3H, CH_3), 1.58 (ddd, $J = 4.3/10.8/13.3$ Hz, 1H), 1.65–2.10 (m, 6H), 2.98 (ddd, $J = 8.6/10.7/14.3$ Hz, 1H), 3.26 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, - CH_2O -), 3.55 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, - CH_2O -), 3.58 (m, n.a. = nicht aufgelöst, 1H, -N CH_2 -), 3.87 (m, n.a., 1H, - CH_2O -), 4.35 (s breit, 1H, D_2O -Austausch, OH), 4.83 (m, n.a., 0.8 \times 1H, -NC=CH-), 5.13 (m, n.a., 0.2 \times 1H, -NC=CH-), 6.11 (s breit, 1H, D_2O -Austausch, OH), 7.15 (m, n.a., 0.2 \times 1H, -NCH=C-), 7.73 (d breit, 0.8 \times 1H, -NCH=C-). – Rotamerenverhältnis 2/8.

(1,2,3,4-Tetrahydro-1-pyridyl)-(1S, 3R)-1-hydroxy-3-methoxymethyl-2,2,3-trimethylcyclopentyl/keton
(20)

0.281 g (1 mmol) **13**, 3 h. – Das Filtrat wurde i. Vak. eingengt und der Rückstand zentrifugalchromatographisch gereinigt (Hexan/Ethylacetat = 60/40). Farblose Kristalle, Schmp. 48–50.5°, $[\alpha]_{546} = -34.1^\circ$, $[\alpha]_{578} = -28.3^\circ$ (c = 1.02, CH₃OH), Ausb. 0.225 g (80.1 %). – C₁₆H₂₇NO₃ (281.4) Ber. C 68.3 H 9.67 N 5.0 Gef. C 68.2 H 9.55 N 5.0 Mol.-Masse 281 (ms). – IR: 3500–3250; 1610; 1105 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): 0.83 (s, 3H, CH₃), 0.85 (s, 3H, CH₃), 1.05 (s, 3H, CH₃), 1.59 (ddd, J = 4.5/10.8/13.1 Hz, 1H), 1.64–2.32 (m, 6H), 3.02 (ddd, J = 8.1/10.5/14.0 Hz, 1H), 3.03 (d, J = 9.4 Hz, 1H, -CH₂O-), 3.30 (d, J = 9.4 Hz, 1H, -CH₂O-), 3.42 (s, 3H, -OCH₃), 3.63 (ddd, J = 3.8/8.2/13 Hz, 0.8 × 1H, -NCH₂-), 3.83 (ddd, J = 4.0/8.0/13 Hz, 0.8 × 1H, -NCH₂-), 4.06–4.28 (m, n. a., 0.2 × 2H, -NCH₂-), 4.80 (dt, J = 4.3/8.5 Hz, 0.8 × 1H, -NC=CH-), 5.12 (m, n. a., 0.2 × 1H, -NCH=C-), 5.68 (s, 1H, D₂O-Austausch, OH), 7.21 (m, n. a., 0.2 × 1H, -NCH=C-), 7.80/d, J = 8.5 Hz, 0.8 × 1H, -NCH=C-), – Rotamerenverhältnis 2/8.

Literatur

- 1 T. Shono, Y. Matsumura, K. Tsubata, Y. Sugihara, *Tetrahedron Lett.* **23**, 1201 (1982); Übersichtsartikel: H. E. Zaugg, *Synthesis* **1984**, 85; H. E. Zaugg, *ibid.* **1984**, 181; G. R. Lenz, *ibid.* **1978**, 489.
- 2 Vgl. hierzu: M. G. Van Campen, C. H. Tilford (Merrell Co.), *Brit. Pat.* 756 686 (1956), *C. A.* **52**, 3869 h (1958) und G. P. Claxton, F. G. Fallon (Merrell Inc.) *US-Pat.* 3306895 (1967); *C. A.* **68**, 394865 (1968).
- 3 Sandoz Ltd., *Neth. Appl.* 6408293 (1965); *C. A.* **64**, 2089 e (1966).
- 4 K. Nyberg, *Synthesis* **1976**, 545.
- 5 M. Mitzlaff, K. Warning und H. Jensen, *Liebigs Ann. Chem.* **1978**, 1713.
- 6 K. Warning und M. Mitzlaff, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 1565 und dort zit. Lit.
- 7 J. K. Stille und Y. Becker, *J. Org. Chem.* **45**, 2139 (1980).
- 8 R. Willstätter und F. Königsberger, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **56**, 2107 (1923).
- 9 O. Aschan, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **27**, 649 (1894).
- 10 Wegen der basischen Reaktionsbedingungen wurde das Verfahren nicht auf (R)-**7** angewandt.
- 11 R. F. Heck, *Palladium Reagents in Organic Syntheses*, S. 19, Academic Press, London 1985.
- 12 W. C. Still, M. Kahn und A. Mitra, *J. Org. Chem.* **43**, 2923 (1978).

[Ph 299]