

**Diastereoselektive Synthese N-geschützter
6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexane**

Vom Fachbereich Chemie der Universität Kaiserslautern
zur Verleihung des akademischen Grades
'Doktor der Naturwissenschaften'
genehmigte

Dissertation
(D 386)

vorgelegt von

Dipl.-Chem. Gunther Milch

Betreuer: Prof. Dr. E. Vilsmaier

Kaiserslautern 2002

Tag der wissenschaftlichen Aussprache: 6. Juni 2002

Promotionskommission:

Vorsitzender:

Prof. Dr. C. G. Kreiter

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. E. Vilsmaier

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. G. Himbert

Die vorliegende Arbeit entstand unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. E. Vilsmaier im Fachbereich Chemie der Universität Kaiserslautern im Zeitraum von Februar 1995 bis August 1998.

Herrn Prof. Dr. E. Vilsmaier danke ich herzlich für die hilfreichen Diskussionen und Anregungen, die zur Entstehung dieser Arbeit maßgeblich beigetragen haben, sowie für seine freundliche und wohlwollende Unterstützung während der gesamten Promotionszeit.

Teile dieser Arbeit sind bereits in folgenden Publikationen enthalten:

- 3,5-Cyclopiperidine-4-carboxamides with an unsubstituted 4-amino-moiety - a synthetic and conformational study
Vilsmaier, E.; Milch, G.; Fröhlich, K.; Bergsträßer, U.; Ritter von Onciul, A.; Clark, T.; *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 3507-3520.
- A new access to Piperidino-cyclopiperidinecarboxamides - constrained analogues of a pharmaceutical used diaminic building-block
Vilsmaier, E.; Grosse, M.; Schlag, W.-R.; Milch, G.; Bergsträßer, U.; Ritter von Onciul, A.; *J. Prakt. Chem.*, **1996**, *338*, 479-484.
- Reductive decyanation of N-protected 6-Amino-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexanecarbonitriles
Vilsmaier, E.; Milch, G.; Bergsträßer, U.; *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 6403-6414.
- Reductive decyanation of annulated Aminocyclopropane-*endo*-carbonitriles - a way to annulated Cyclopropane-*exo*-amines
Vilsmaier, E.; Milch, G.; Roth, W.; Frank, W.; Reiß, G.; *J. Prakt. Chem.*, **1998**, *340*, 356-360.
- Patent-Anmeldung im Jahre **1997** in Kooperation mit der Bayer AG:
DE Offen. 19 733 439 (Vilsmaier, E.; Goerz, T.; Milch, G.; Petersen, U.; Dalhoff, A.; Schmuck, G.; [Bayer AG] 4. 2. 1999); *Chem. Abstr.* **1999**, *130*, 153 565.

1. EINLEITUNG	1
2. PROBLEMSTELLUNG	11
3. KENNTNISSTAND	14
3.1 Darstellung von 6-Aminobicyclo[3.1.0]hexanen	14
3.2 Darstellung von 6-Aminobicyclo[3.1.0]hexanarbonitrilen	18
3.3 Darstellung von 6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexanarbonitrilen	19
3.3.1 Direkt aus den entsprechenden Mono- bzw. Dichlorenaminen	19
3.3.2 Durch Umsetzung eines N,N-Acetals mit HCN in saurem Milieu.....	22
3.4 Darstellung von 6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexanen	23
3.4.1 Cyclopropanierung durch eine C ₁ -C ₂ -Ringschlußreaktion und andere Verfahren	23
3.4.2 Durch 1,3-Ringschlußreaktion an Chlorenaminen	28
3.5 Die reduktive Decyanierung	31
3.5.1 Allgemeines	31
3.5.2 Die reduktive Decyanierung von α -Aminonitrilen.....	39
3.6 Aminoschutzgruppen an 6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexanen	44
3.7 Konstitutionsbestimmung bei 6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexanen	47

3.8 Konfigurationsbestimmung bei 6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexanen	48
3.8.1 Konfigurationszuordnung über dynamische ¹ H-NMR-Spektroskopie	48
3.8.2 Konfigurationszuordnung über ¹³ C-NMR-Kopplungen	51
3.8.3 Konfigurationsbestimmung über ³ J _{HH} -Kopplungskonstanten	52
3.8.4 Konfigurationsbestimmung über Basizitätsverhalten	53
3.9 Konformationsbestimmung bei 6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexanen	54
4. EIGENE ERGEBNISSE UND DISKUSSION.....	62
4.1 Synthese der 6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexancarbonitrile.....	62
4.1.1 Synthese der Enamine	62
4.1.2 Synthese der Mono- und Dichlorenamine	63
4.1.3 Synthese der 6β-Amine.....	64
4.1.4 Synthese der 6α-Amine	65
4.1.4.1 Darstellung über das Mono- bzw. Dichlorenamin.....	65
4.1.4.2 Versuch der Darstellung von 6α-Aminobicyclen aus einem N,O-Acetal bzw. einem Aminal	68
4.2 Entschützung und Verseifung der bicyclischen Nirile.....	73
4.3 Die reduktive Decyanierung der bicyclischen Aminonitrile	80
4.3.1 Umsetzung der Modellverbindungen.....	80
4.3.2 Umsetzung der 6-Dibenzylamino-3-azabicyclo[3.1.0]hexancarbonitrile.....	86
4.3.3 Umsetzung des allylgeschützten bzw. des ungeschützten Aminonitrils.....	89
4.3.4 Umsetzung unter Inversion der Konfiguration an C(6)	92

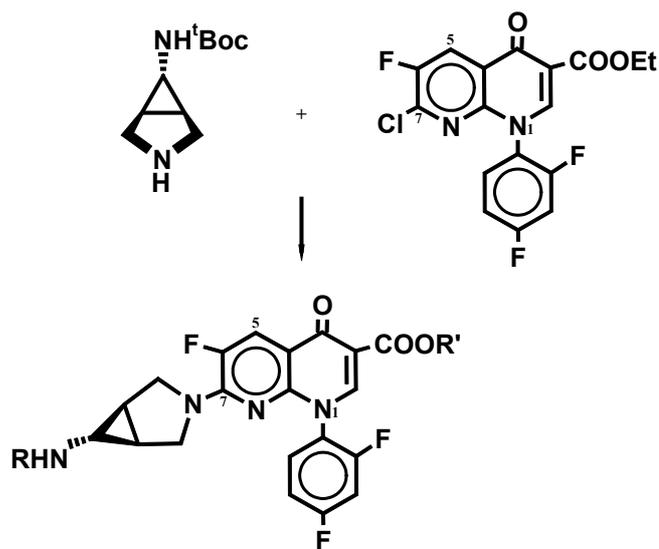
4.4	Strukturaufklärung	95
4.4.1	Konstitutionsaufklärung der Mono- und Dichlorenamine	95
4.4.2	Struktur der symmetrischen 6 β -Aminobicyclen	97
4.4.2.1	Konstitution der symmetrischen 6 β -Aminobicyclen	97
4.4.2.2	Konfiguration der symmetrischen 6 β -Aminobicyclen	99
4.4.2.3	Konformation der symmetrischen 6 β -Aminobicyclen	100
4.4.2.4	Röntgenstrukturanalyse von 126n	102
4.4.3	Struktur der unsymmetrischen Amine	103
4.4.3.1	Konstitution von 152n anhand ^1H -NMR-Spektroskopie	104
4.4.3.2	Konstitution von 153x anhand ^1H -NMR-Spektroskopie	106
4.4.3.3	Konstitution von 153n anhand ^1H -NMR-Spektroskopie	108
4.4.3.4	Konstitution von 154n/x und 155x anhand ^1H -NMR-Spektroskopie.....	110
4.4.3.5	Konstitution der unsymmetrischen Amine anhand ^{13}C -NMR-Spektroskopie.....	111
4.4.3.6	Konfiguration der unsymmetrischen Amine.....	111
4.4.3.7	Konformation der unsymmetrischen Amine.....	112
4.4.4	Die Struktur der N,O-Acetale bzw. des Halbaminals	113
4.4.4.1	Konstitution von 159n , 159x und 162x	113
4.4.4.2	Konfiguration der N,O-Acetale 159n/x	113
4.4.4.3	Konformation der N,O-Acetale 159n/x und des Halbaminals 162n	115
4.4.5	Struktur der durch Umsetzung mit Natrium in flüssigem Ammoniak erhaltenen Verbindungen	115
4.4.5.1	Konstitutionsaufklärung.....	115
4.4.5.2	Konfigurationsaufklärung	117

4.4.5.3 Konformationsaufklärung	118
4.4.5.4 Röntgenstrukturanalyse von 122n	119
4.4.5.5 Literaturrecherche zu 183	120
5. EXPERIMENTELLER TEIL	122
5.1 Allgemeine Methodik und Analysenmethoden	122
5.2 Synthese der Enamine bzw. derer mono- und dichlorierter Analoga	123
5.3 Synthese der bicyclischen Nitrile und Amide	127
5.4 Synthese der N,O-Acetale 159n/x, des Halbaminals 162x und Spiro- hydantoin 171n	141
5.5 Umsetzungen in flüssigem Ammoniak	144
6. ZUSAMMENFASSUNG	153
7. LITERATURVERZEICHNIS	163

1. Einleitung

Seit der Erkenntnis, dass Fluorochinolone antibakterielle Eigenschaften besitzen, und dass sich für eine optimale *in vivo*-Aktivität dieser Verbindungen ein Diamin am C(7)-Kohlenstoff des Chinolongerüsts befinden muß,^{32,54,65} wurden unter dem Hintergrund einer Verbesserung der Wirksamkeit zahlreiche Diamine ausprobiert.⁵⁴

So wurde neben einer Reihe von Piperazinderivaten und Aminomethylpyrrolidinen auch ein bicyclisches Aminopiperidin eingeführt, was schließlich zur Entdeckung des Gyrasehemmers **Trovafloxacin 1**⁶⁹ führte, welcher im Dezember 1997 von der FDA und im Juli 1998 von der Europäischen Zulassungskommission CPMP zugelassen wurde.*



1 Trovafloxacin (R = R' = H)

Abbildung 1 Trovafloxacin

*Mitte 1999 wurde von der CPMP das vorläufige Ruhen der Zulassung von Trovafloxacin, und von der FDA die Einschränkung von dessen Gebrauch empfohlen. Beide Empfehlungen basieren auf den sehr selten aufgetretenen, schweren hepatitischen Beeinträchtigungen inklusive Leberversagen nach der breiten Anwendung von Trovafloxacin.

Die bakterizide Wirkung von Trovafloxacin erstreckt sich sowohl auf Gram-negative als auch Gram-positive Bakterien sowie auf anaerobe und sogenannte atypische Erreger. In der klinischen Prüfung erwies es sich als gut wirksam bei Infektionen der oberen und unteren Atemwege, bei abdominellen Infektionen und bei Infektionen des Genitaltraktes.^{71-76,131,132}

Dieses Beispiel aus jüngerer Zeit entspricht einer wichtigen Anwendung von 4-Aminocycloperidinen (später werden diese Verbindungen nach der systematischen Bezeichnung 6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexane genannt). Eine weitere Bedeutung hat diese Substanzklasse als Modellverbindung zum Verständnis der Rezeptor-Wirkstoff-Wechselwirkung von Pharmaka, die ein 4-Aminopiperidin-Grundgerüst aufweisen. 4-Aminopiperidine stellen einen weit verbreiteten Baustein zahlreicher sich bereits im Handel befindlicher Präparate dar.^{1,16}

Durch Ring- und Stickstoffinversion ist der Piperidinring in der Lage in unterschiedliche Konformationen überzugehen. Dies sei am Beispiel von **Pipamperon 2**,^{27,66,67} einem Neuroleptikum demonstriert:

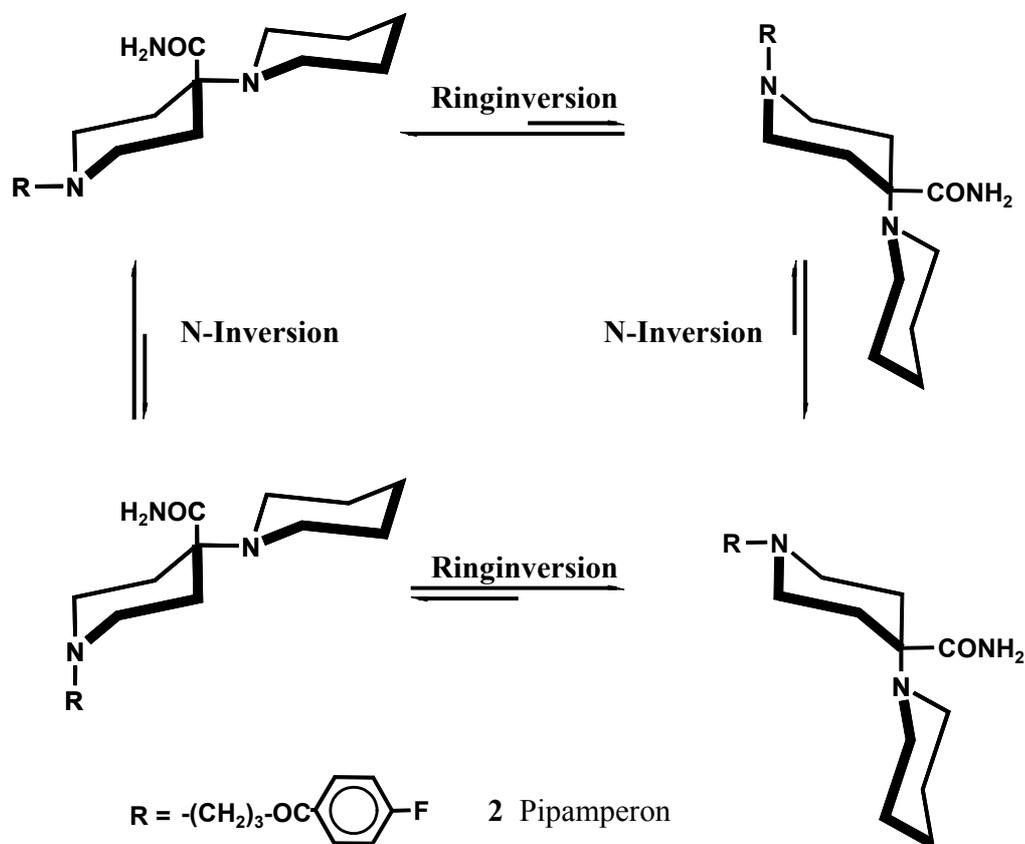


Abbildung 2 Mögliche Konformationen von Pipamperon

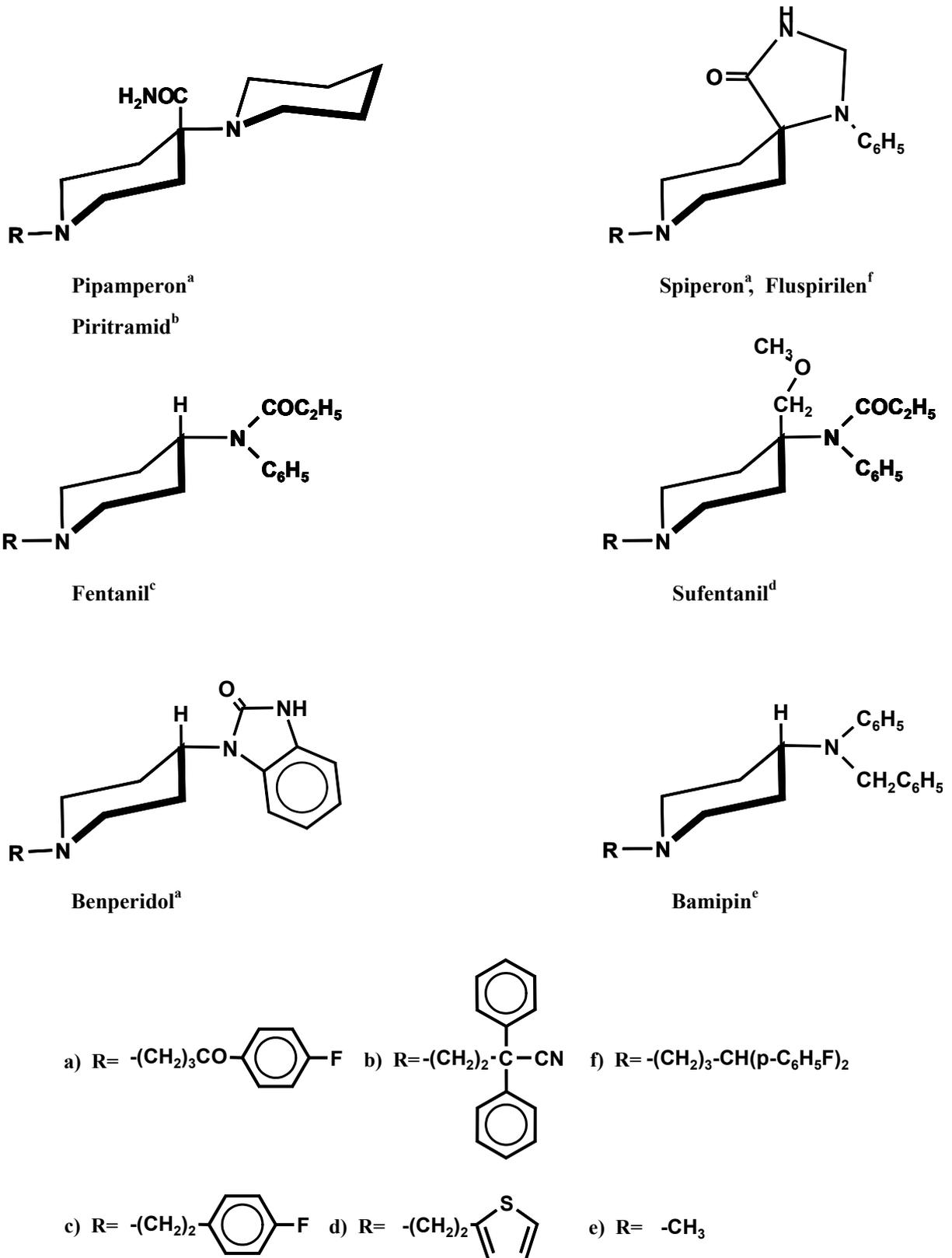


Abbildung 3 Kristallstrukturen von 4-Aminopiperidin-Pharmaka¹⁷

Röntgenstrukturanalysen von Pipamperon² und einer Reihe anderer Verbindungen dieses Strukturtyps,^{1,17} die bevorzugt in der Sesselkonformation vorliegen, zeigten, dass der exocyclische Aminrest im Kristall stets in äquatorialer Lage zum Piperidinring steht (**Abbildung 3**).

Die Kenntnis über die Konformation einer pharmazeutischen Verbindung im Kristall oder in einer Lösung erlaubt jedoch keine zuverlässige Aussage über die Konformation dieser Verbindung am Wirkort, das heißt, wenn sie in Wechselwirkung mit dem entsprechenden Rezeptor steht. Da dies jedoch für das Verständnis der Wirkungsweise eines Wirkstoffes und somit zur gezielten Manipulation seiner Eigenschaften unerlässlich ist, werden konformativ starre Analoga solcher Verbindungen *in vitro* Rezeptorbindungsstudien unterzogen.

Mit der Darstellung von solchen Modellsubstanzen haben sich schon mehrere Forschungsgruppen befaßt, die meistens versucht haben, durch Kohlenstoffbrücken über den Piperidinring die Konfiguration eines 4-Aminopiperidins zu fixieren, um so eine bestimmte Konformation des Aminopiperidins zu imitieren. Einen Überblick über einige solcher verstreuter 4-Aminopiperidinsysteme gibt Literatur.^{1,18}

Der Nachteil bei der Verstrebung mit Kohlenstoffbrücken besteht jedoch in der nicht unerheblichen Änderung der Konstitution des Wirkmoleküls und somit in der Verfälschung dessen sterischen Einfluß‘ auf den Rezeptor.

Im Arbeitskreis Vilsmaier wurde nun eine Methode entwickelt, den Piperidinring durch eine ‘Nullbrücke‘ zwischen C(3) und C(5) zu verstreben. Damit wird eine Ringinversion unterbunden und die sterische Anordnung an C(4) fixiert. Da durch diese Art der Verstrebung auf die Einführung weiterer Kohlenstoffatome verzichtet werden kann, sollten modifizierte Wirkstoffanaloga, die nach diesem Verfahren hergestellt werden, eine möglichst wirklichkeitsnahe Simulation der Wechselwirkung des entsprechenden Wirkstoffs mit dem Rezeptor ermöglichen.

Das Verfahren beruht auf der Umsetzung eines cyclischen, stickstoffsubstituierten Chlorenamins mit einem Nucleophil, was in einer Favorski-analogen 1,3-Ringschlußreaktion zu einem 6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan führt:

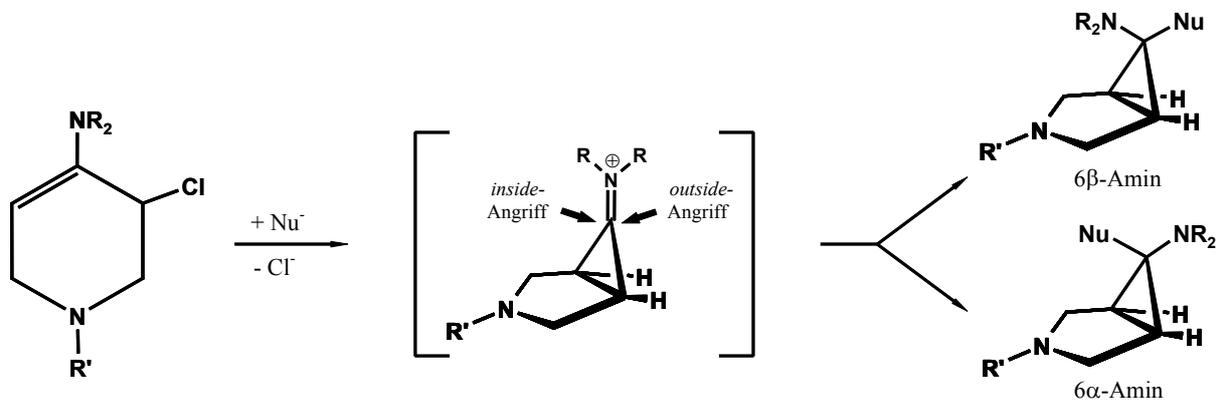


Abbildung 4 Favorski-analoge Cyclisierung von Chlorenaminen

Auf diese Weise gelang W.-R. Schlag und E. Vilsmaier die Darstellung beider Konfigurationsisomeren **3n** und **3x** von Cyclopipamperon.²³

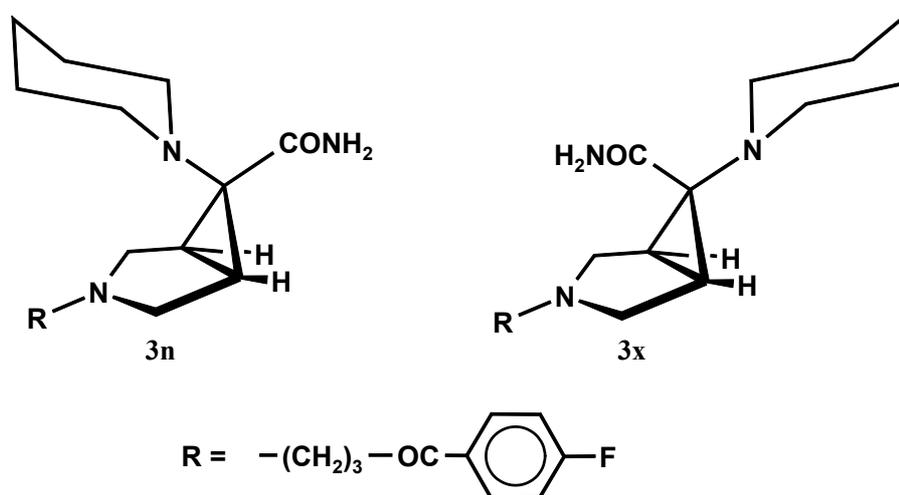


Abbildung 5 Die beiden konformativ starren Analoga von Pipamperon **2**

Pharmakologische Untersuchungen, die an beiden Diastereomeren durchgeführt wurden, zeigten, dass das 6 β -Amin-Isomere **3n** das wirksamere unter den gegebenen Bedingungen ist,²³ obwohl sich, wie bereits in **Abbildung 3** gezeigt, der exocyclische Aminrest in Pipamperon im kristallinen Zustand in äquatorialer Lage befindet. Dies würde bei den bicyclischen Analoga dem 6 α -Amin-Isomeren entsprechen. Somit sollte die Konformation, in der Pipamperon am Rezeptor angreift, die mit einem axialen Piperidinrest sein. Da sich die N,N-Abstände von 4-Aminopiperidinen in Abhängigkeit von der Konformation unterscheiden, kann diese Untersuchung Aufschluß über den Rezeptor geben, da dieser zum Wirkstoff komplementäre Bindungsareale aufweist.

Bereits 1953 wurde von der Firma Knoll AG ein 4-Aminopiperidin entwickelt und patentiert, das unter dem Namen **Bamipin**^{3,77} bekannt wurde. 4-(N-Benzylanilino)-1-methylpiperidin ist ein H₁-Antihistaminikum⁸²⁻⁸⁴ und unter dem Namen Soventol[®] im Handel erhältlich.

Die Synthese geht aus von Anilin und 1-Methyl-4-piperidon, die in Toluol erhitzt werden. Das entstandene Kondensationsprodukt **6** wird durch Aluminiumspäne in Methanol reduziert und anschließend in Gegenwart von Natriumamid mit Benzylchlorid zu Bamipin **5** umgesetzt.³

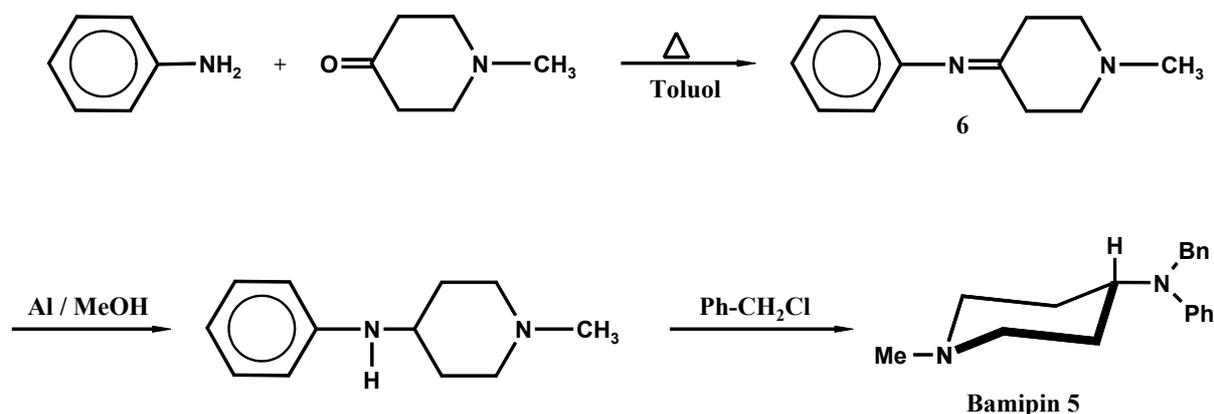


Abbildung 6 Darstellung von Bamipin **5**

Da es auch beim Bamipin durch Ring- und Stickstoffinversion zu einer Konformationsisomerisierung kommen kann, ist hier ebenfalls unklar, ob es am Wirkort, d. h. in Wechselwirkung mit dem Rezeptor, in der im festem Zustand vorliegenden Konformation angelagert wird oder ob zuvor eine Konformationsänderung stattfindet.

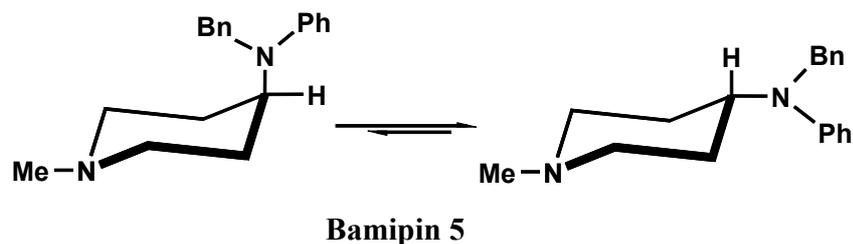


Abbildung 7 Mögliche Positionen des exocyclischen Aminrestes von Bamipin

Bisher wurden in der Literatur keine Versuche beschrieben, durch verbrückte Bamipinderivate diesen Sachverhalt zu untersuchen. Daher hat T. Goerz, ebenfalls ein Mitarbeiter aus dem Arbeitskreis Vilsmaier, nach dem zuvor beschriebenen arbeitskreiseigenen Synthesekonzept die beiden bicyclischen Konfigurationsisomere **9n** und **9x** des Bamipins hergestellt (**Abbildung 8**).²⁶

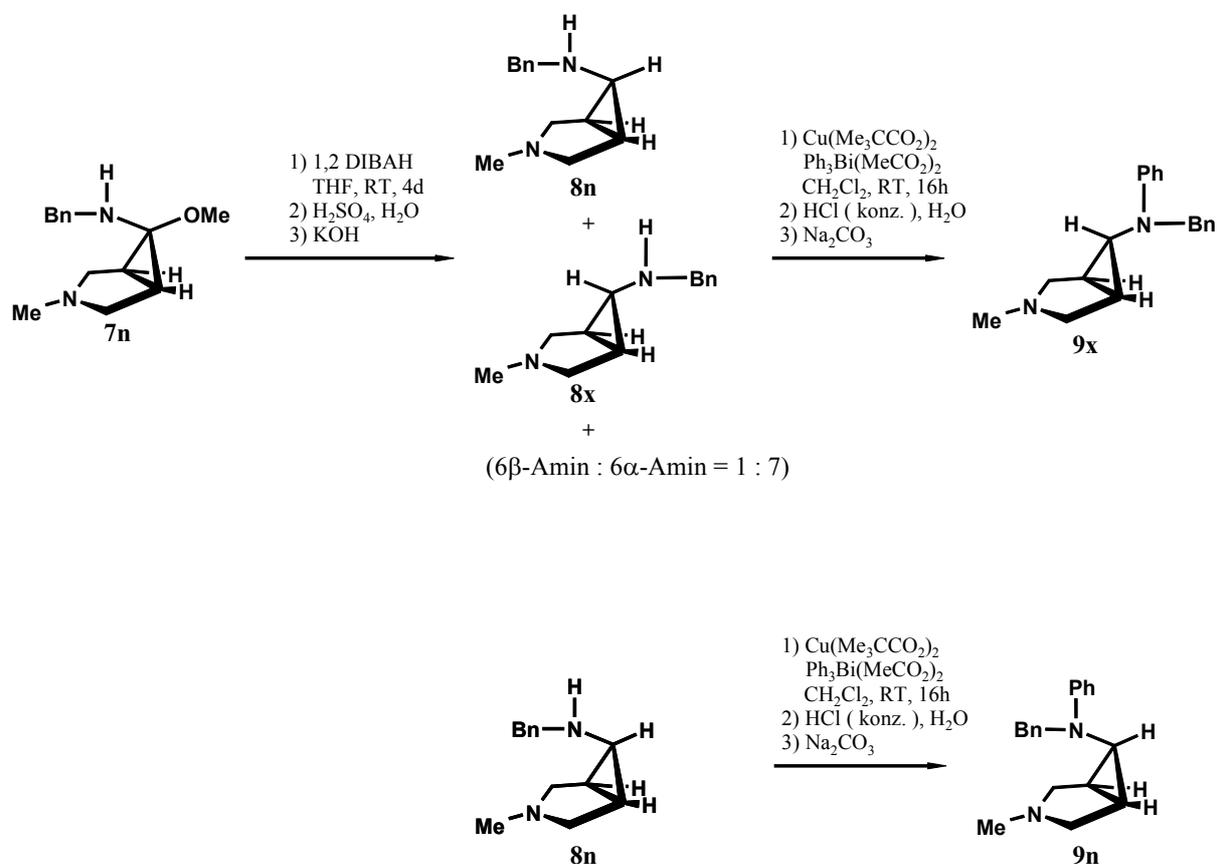
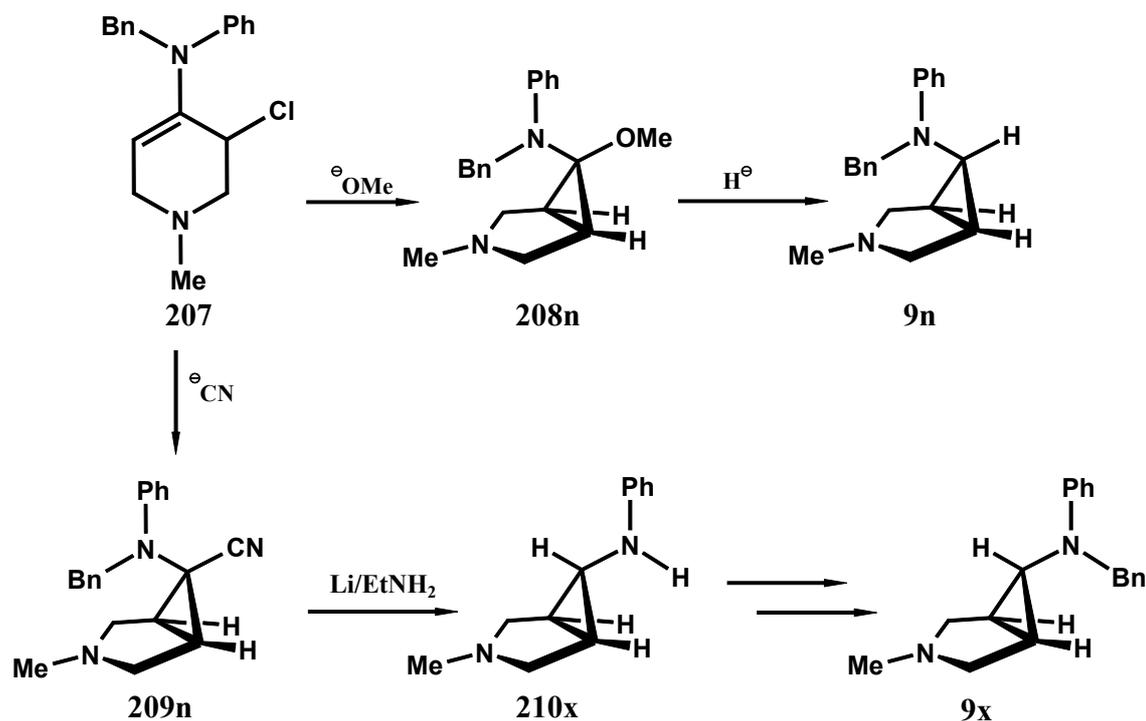


Abbildung 8 Darstellung von Cyclobamipin

Die beiden Diastereomeren **9n** und **9x** wurden durch Arylierung der entsprechenden Benzylaminobicyclen **8n/x** mit Triphenylbismutdiacetat in Gegenwart von Kupferbispivalat als Katalysator erhalten.⁸⁵ Dabei ist zu bemerken, dass das 6 α -Benzylamino-Isomere nur in Gegenwart des zweiten Diastereomeren erhalten werden konnte, so dass ein Gemisch aus beiden bei der Arylierung eingesetzt wurde. Bei der Aufarbeitung dieser Umsetzung wurde jedoch nur 6 α -Aminobicyclus **9x** isoliert. Die Ausbeuten lagen jeweils unter 20%, wurden jedoch nicht optimiert, da nur geringe Mengen an Substanz zu Testzwecken synthetisiert werden sollten.

Einen weiteren Zugang zu **9n** und **9x** fanden C. Sommer und E. Vilsmaier, indem sie aus Benzylanilin und N-Methyl-4-piperidon ein Enamin synthetisierten, das anschließend zu **207** chloriert wurde. Durch nachfolgende Umsetzung von **207** mit dem entsprechenden Nucleophil konnten das N,O-Acetal **208n** und Aminonitril **209n** erhalten werden, welche schließlich in die beiden Cyclobamipin-Diastereomeren **9n** und **9x** überführt werden konnten.⁷⁸



Die Salze beider Isomere **9n** und **9x** wurden von A. Buschauer und A. Meister an der Universität Regensburg auf ihre H_1 -antagonistische Aktivität im Vergleich zu Bamipin **5** untersucht. Das Ergebnis verdeutlicht sehr eindrucksvoll den starken Einfluß der Konfiguration der Substituenten an der C_1 -Brücke auf die Wirksamkeit dieses Moleküls.²⁶

Tabelle 1

Substanz	Relative Aktivität in %
Bamipin 5	100
6 β -Cyclobamipin 9n	40
6 α -Cyclobamipin 9x	1413

Während 6 β -Cyclobamipin **9n** nicht einmal halb so stark wie Bamipin **5** wirkt, erreicht das 6 α -Isomere **9x** die vierzehnfache Aktivität der Referenzsubstanz **5**.

Somit deuten in diesem Falle die Untersuchungsergebnisse darauf hin, dass Bamipin in der aktiven Form eine äquatorial angeordnete exocyclische Aminfunktion besitzen sollte. ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchungen von C. Sommer und E. Vilsmaier zeigten jedoch, dass die Salze beider Diastereomeren sowohl *inside*- als auch *outside*-protoniert in Lösung vorliegen können, wobei jeweils die *inside*-Protonierung dominiert (75%).

Ein dazu von S. Dove an der Universität Regensburg durchgeführtes Molecular Modelling zeigte, dass die beste Überlagerung des N(3)-Protons und der Phenylkerne von *inside*-protoniertem Bamipin **5** durch das *inside*-protonierte 6 α -Cyclobamipin **9x** und das *outside*-protonierte 6 β -Cyclobamipin **9n** erfolgt. Da das 6 β -Cyclobamipin-Salz in Lösung jedoch nur zu 25% in der *outside*-protonierten Form vorliegt, ist dessen Gesamtaktivität vergleichsweise gering. Daher spielt die Art der Salzbildung zur Beurteilung von Rezeptorbindungsstudien eine genauso wichtige Rolle wie die Konfiguration an C(6).

Eine weitere wichtige Substanzklasse innerhalb der 4-Aminopiperidine bilden die 4-Aminopiperidin-4-carbonsäuren **10**:

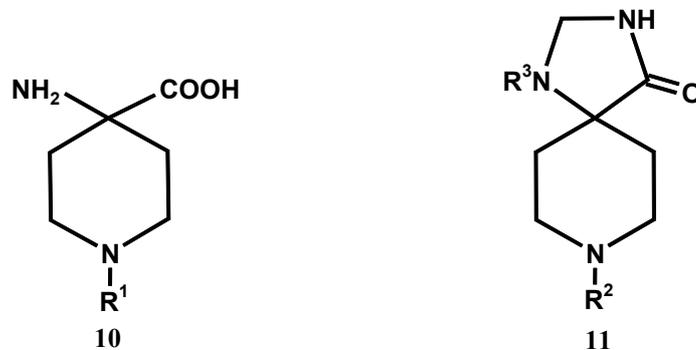


Abbildung 9 α,α -disubstituierte Aminosäuren

10 ist ein Vertreter einer sogenannten α,α -disubstituierten Aminosäure, welche in sehr vielen Varianten Bedeutung für biochemische Untersuchungen besitzen. Sie dienen entweder als hydrolysebeständige Variante der natürlichen Aminosäuren im Aufbau von Peptidketten oder werden in deren modifizierten Form zur Erforschung von natürlichen α,α -disubstituierten Aminosäuren eingesetzt.^{128,198-201}

Das spirocyclische Derivat **11** der Aminosäure **10** stellt das Grundgerüst der beiden Psychopharmaka *Sipiperon* und *Fluspirilen* (s. **Abb. 3**, S. 3) dar, woraus ein weiterer potentieller Nutzen spezieller 4-Aminopiperidine ersichtlich wird.

2. Problemstellung

Die orthogonal geschützten 6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-carbonitrile **12n** und **12x** stellen Edukte zur Herstellung von Verbindungen mit potentieller biologischer Wirksamkeit dar.



Abbildung 10

Sie können durch Verseifung der Nitrilgruppe und Entschützung der exocyclischen Aminofunktion in die Aminosäure-Analoga **13n** und **13x** überführt werden. Als Schutzgruppen PG₁ sollen hierfür der Benzyl-, der Allyl- und der Isoindolinrest in Betracht gezogen werden. Das cyclische Amin N(3) soll durch einen Ester oder eine Benzylgruppe geschützt werden.

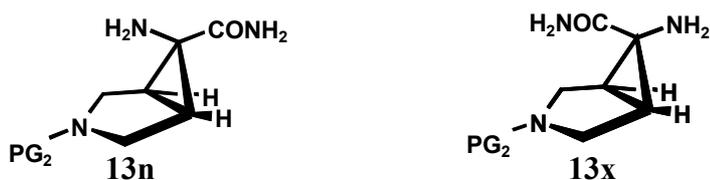


Abbildung 11

13n und **13x** können als Edukte für den Zugang zu konformativ starren Analoga des Verbindungstyps **14** angesehen werden.

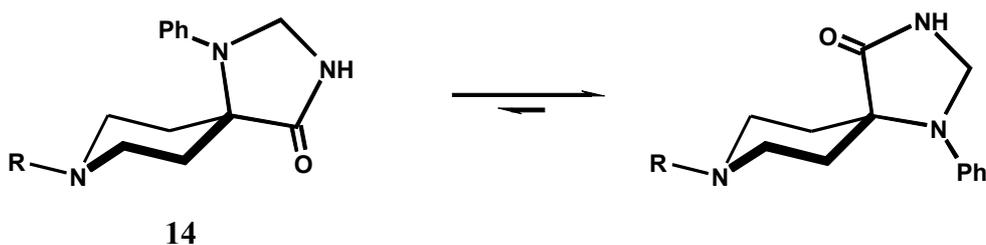


Abbildung 12

Verbindungen dieser Konstitution sind Pharmazeutika, die bereits im Handel erhältlich sind (s. **Abbildung 3** der 4-Aminopiperidine, S. 3).

Ein erstes Ziel dieser Arbeit soll es sein, die Nitrilbicyclen **12n** und **12x** nach den im Arbeitskreis Vilsmaier bekannten Methoden zu synthetisieren (**Kapitel 3.3**). Dabei sollen unterschiedliche Aminoschutzgruppen berücksichtigt und die Möglichkeit einer selektiven Entschützung untersucht werden. Dadurch sollten Verbindungen des Typs **13n** und **13x** für weitere Umsetzungen verfügbar werden.

Eine sehr große Bedeutung besitzen derzeit die an C(6) monosubstituierten, N-geschützten 6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexane **15n** und **15x**. Sie erfüllen die Voraussetzung, die an den Diaminbaustein in Trovafloxazin gestellt werden und können als Ausgangsverbindung zur Darstellung starrer Analoga pharmazeutisch wirksamer 4-Aminopiperidine verwendet werden.

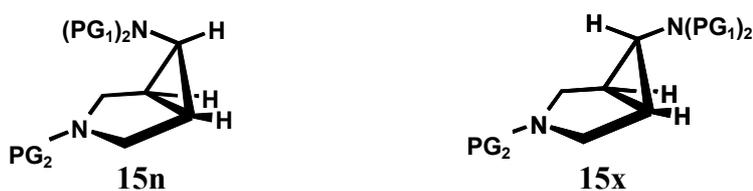


Abbildung 13

Daher soll eine weitere Aufgabe dieser Arbeit in der Synthese eines Diastereomerenpaars **15n/15x** bestehen. Für den stereoselektiven Zugang zu diesen beiden Verbindungen soll die Möglichkeit der reduktiven Decyanierung der Nitrilvorstufen **12n** und **12x** mit solvatisierten Elektronen untersucht werden.

Wesentliche Punkte stellen dabei die Frage nach der Anwendbarkeit dieser Methode auf Dreiringsysteme sowie der stereochemische Verlauf der Decyanierung dar. Es sollen Decyanierungen an 6β - und an 6α -Aminonitrilen untersucht werden. Auch eine Invertierbarkeit der Konfiguration während der Reduktion ist dabei von Interesse.

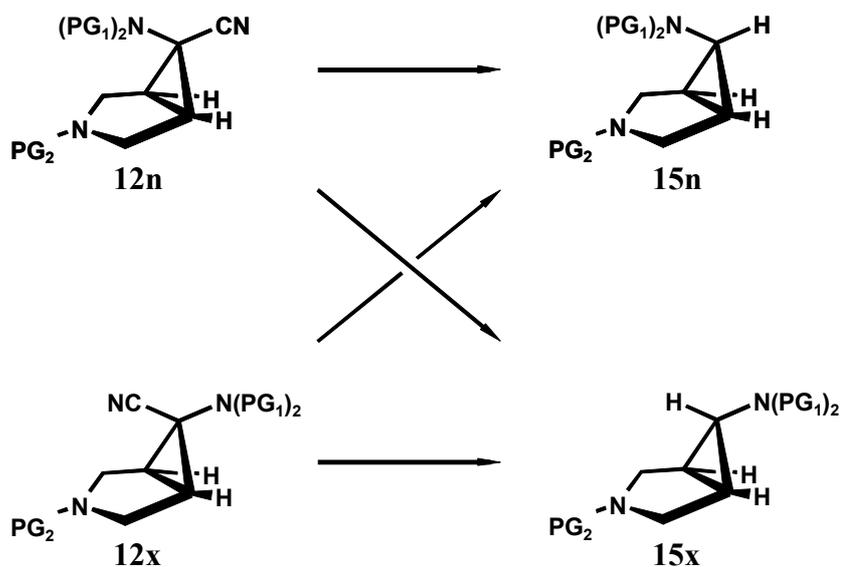


Abbildung 14

Diese Wege sollen zunächst als Zugänge zu bereits bekannten bicyclischen Aminen getestet werden. Anschließend ist die Übertragung des Verfahrens auf die zweifach geschützten Nitrilbicyclen geplant.

3. Kenntnisstand

3.1 Darstellung von 6-Aminobicyclo[3.1.0]hexanen

Der Curtius-Abbau von den beiden diastereomeren Bicyclo[3.1.0]hexancarbonsäuren **18n/x** stellt einen stereospezifischen Zugang zu den Aminen **19n** und **19x** dar.⁸⁹

Die folgende Reaktion zeigt den Weg der Herstellung von Bicyclo[3.1.0]-hexan-6 β -carbonsäure **18n** durch Epoxidierung von Norbornadien **16** und anschließender protonenkatalysierter Ringöffnung und Umlagerung (**Abbildung 15**).^{19,86} Der erhaltene Aldehyd **17** wird zur Carbonsäure oxidiert und die C-C-Doppelbindung hydriert.¹⁹

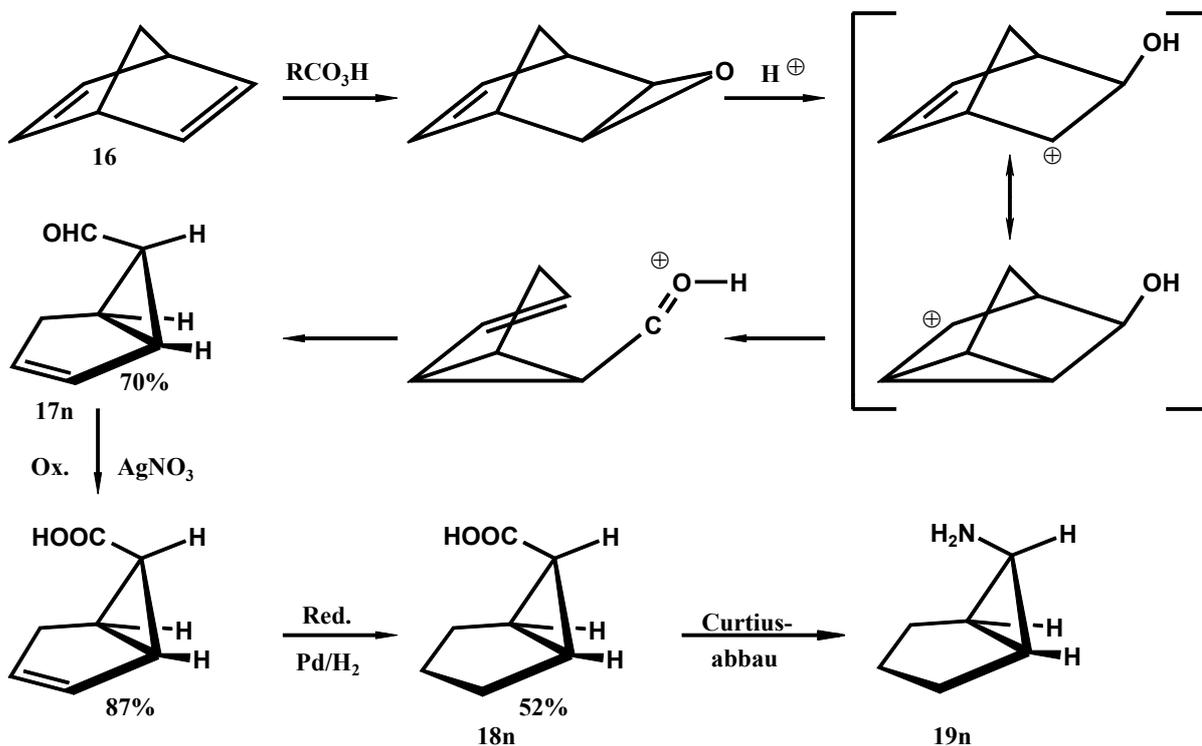


Abbildung 15 Darstellung des Bicyclo[3.1.0]hexan-6 β -amins

Die diastereomere 6 α -Carbonsäure **18x** kann erhalten werden, indem man **18n** in seinen Methylester überführt und durch Rückfluß in einer Lösung von Natrium in Ethanol zum thermodynamisch stabileren 6 α -Ester isomerisiert.¹⁹

Eine weitere Darstellungsmöglichkeit von 6 α -Carbonsäure **18x** besteht in der kupferkatalysierten [2+1] Cycloaddition von Diazoessigsäureethylester an Cyclopenten und anschließender Verseifung.^{19,87,88} Die Selektivität bei dieser Reaktion beträgt 6 α :6 β = 16:1. Das 6 α -Isomere **19x** kann durch Destillation rein gewonnen werden.

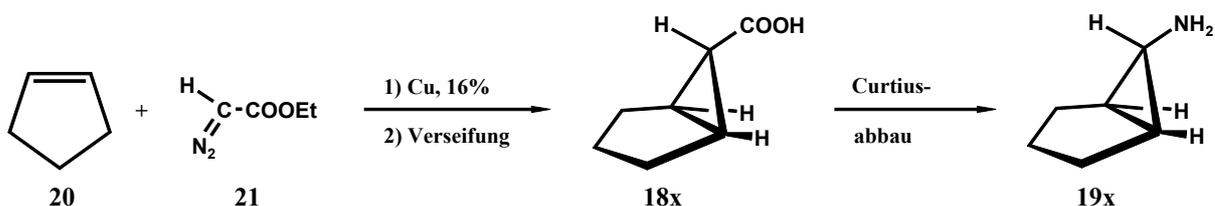


Abbildung 16 Darstellung des Bicyclo[3.1.0]hexan-6 α -amins

Szmuszkovicz und Mitarbeiter beschreiben eine 'Eintopf-Umsetzung' von 2-Chlorcyclohexanon mit Piperidin, die neben beträchtlichen Mengen an Direktsubstitutionsprodukt **36** auch über das Chlorenamin **24** zu 6,6-Dipiperidinobicyclo[3.1.0]hexan **37** führt.⁴⁸ Anschließende Boranatreduktion liefert selektiv 6 β -Piperidinobicyclo[3.1.0]hexan **38n**:

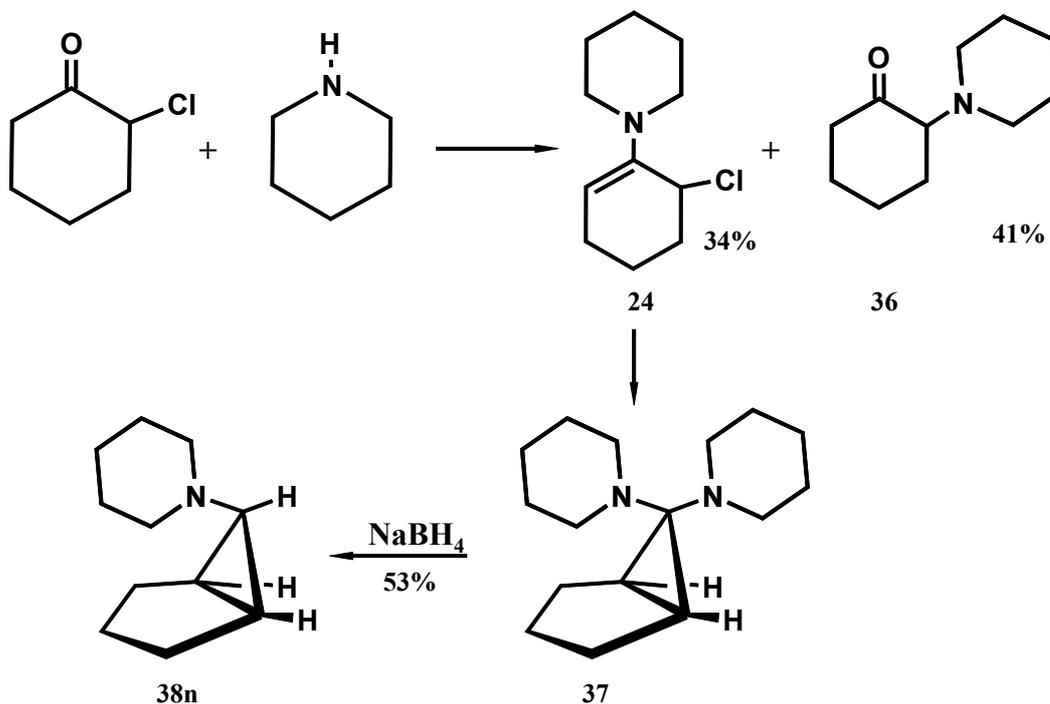


Abbildung 17 Darstellung von 6β-Piperidinobicyclo[3.1.0]hexan

Die zweistufige Variante dieser Reaktion haben Blazejewski und Mitarbeiter beschrieben.⁴⁹ Sie stellten zunächst aus 2-Chlorcyclohexanon und einem Amin in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels das entsprechende Chlorenamin her, das sie dann mit einem Nucleophil zum 6β-Aminbicyclus **40n** umsetzten. Als Nucleophile dienten ein komplexes Hydrid oder verschiedene Metallorganyle (Methyl- bzw. Phenylgrignardreagenz).

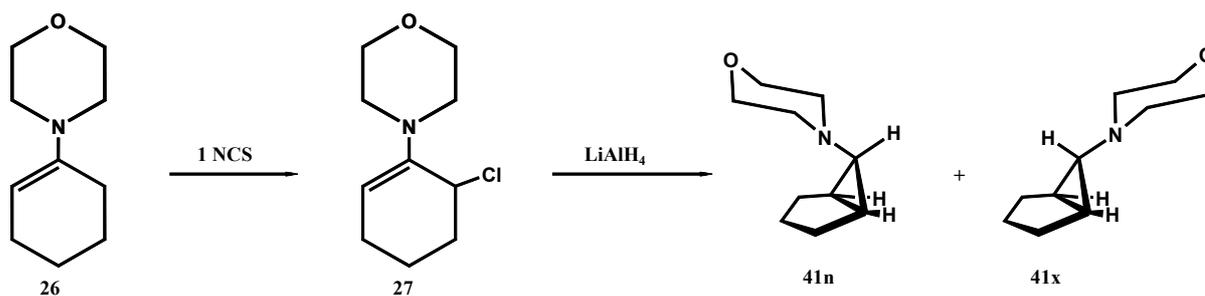


Abbildung 19 Darstellung eines 6-Morpholino-bicyclo[3.1.0]hexan-Isomerengemisches

3.2 Darstellung von 6-Aminobicyclo[3.1.0]hexancarbonitrilen

T. Chiba und Mitarbeiter erhielten Aminonitril **43n** durch die Umsetzung äquimolarer Mengen an Enamin **28**, Natriummethanolat und Iod mit einem Überschuß Natriumcyanid in Methanol.¹³⁶ Dabei konnten sie zeigen, dass sich primär bildendes Iodcyan an die Doppelbindung des Enamins addiert und anschließend unter Baseneinwirkung Cyanwasserstoff eliminiert wird. Das so erhaltene Iodenamin **42** reagiert mit dem überschüssigen Cyanid zu **43n**.

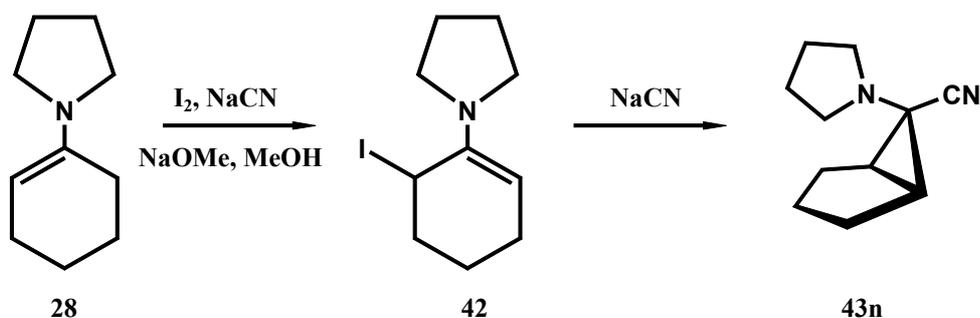


Abbildung 20

Es wurde ausschließlich das 6 β -Amin-Isomere in 63%iger Ausbeute erhalten. Zudem bleibt diese Reaktion für die Synthese von Pyrrolidinonitrilen vorbehalten.

Im Arbeitskreis Vilsmaier werden 6-Aminobicyclo[3.1.0]hexancarbonitrile wie das Isomerenpaar **45n/x** diastereoselektiv durch die Umsetzung mono- bzw. dichlorierter Enamine mit dem entsprechenden Nucleophil (hier CN^-) in guten bis sehr guten Ausbeuten erhalten.⁴

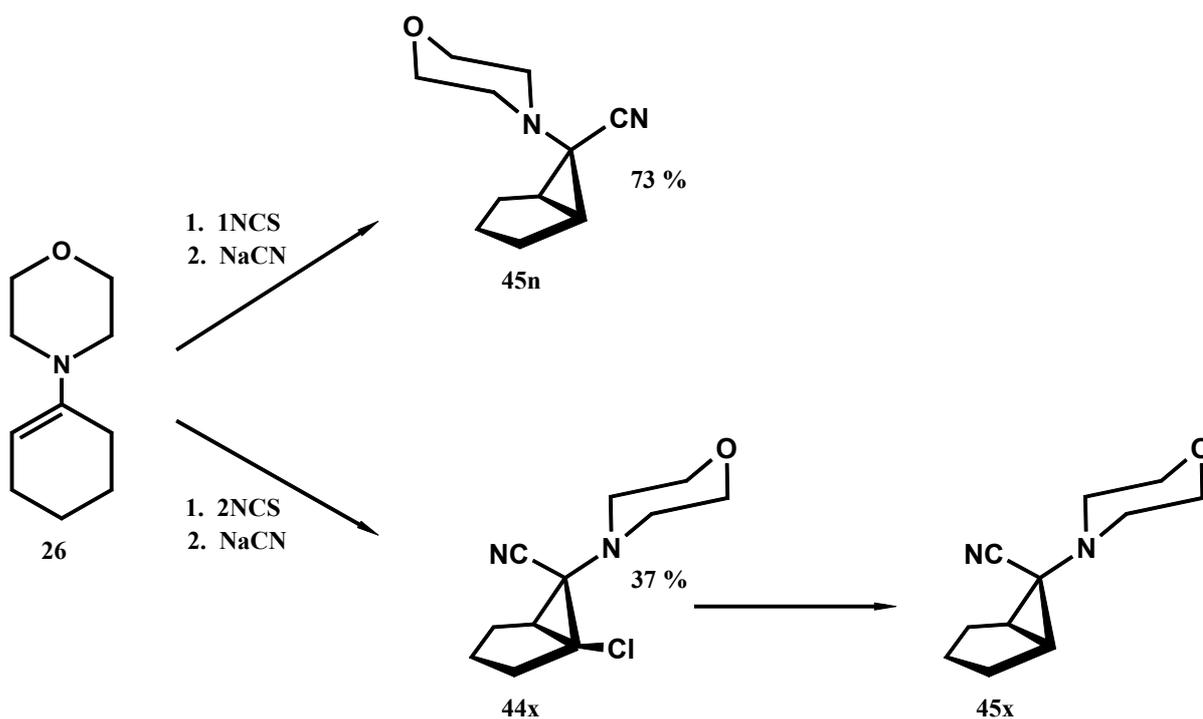


Abbildung 21

Im nächsten Kapitel wird auf den Verlauf dieser Reaktion näher eingegangen. Die reduktive Dechlorierung von **45x** gelang mit Natrium in Tetrahydrofuran/^tButylalkohol.

3.3 Darstellung von 6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexanarbonitrilen

3.3.1 Direkt aus den entsprechenden Mono- bzw. Dichlorenaminen

C. Tetzlaff und E. Vilsmaier gelang erstmals die Synthese azaannelierter Cyclopropanamine durch 1,3-Ringschlußreaktion mit Cyanid als Nucleophil an den entsprechenden Mono- und Dichlorenaminen.²² Später gelang auf diesem Wege im gleichen Arbeitskreis die Herstellung eine Reihe weiterer Nitrilbicyclen, die in **Abbildung 22** und **23** zusammengestellt sind:²³⁻²⁷

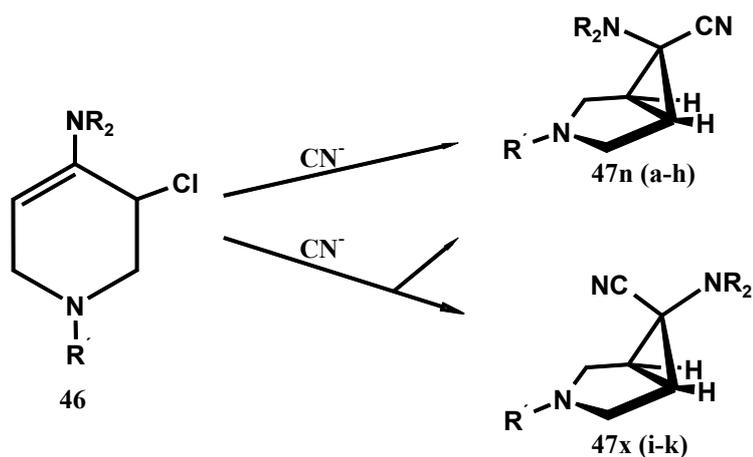


Abbildung 22 Darstellung von 6β-Aminobicyclen

	a	b	c	d	e ²³	f ²⁴	g ²⁵	h ²⁶	i ²⁷	j	k ²³
NR ₂	Morph	Pip	NMe- Piperaz	Morph	Pip	NBn ₂	NBn ₂	NAll ₂	Morph	Morph	Pip
R'	Me	Me	Me	Bn	Bn	Bn	Me	Me	CHO	COOEt	COOEt

Hierbei erhält man aus den Monochlorenaminen **46** stets den 6β-Aminobicyclus **47n**. Einzige Ausnahme bilden die für R' carboxy- bzw. formyl- substituierten Monochlorenamine, die bei Umsetzung mit Cyanid ein Gemisch aus 6α- und 6β-Isomeren ergeben.

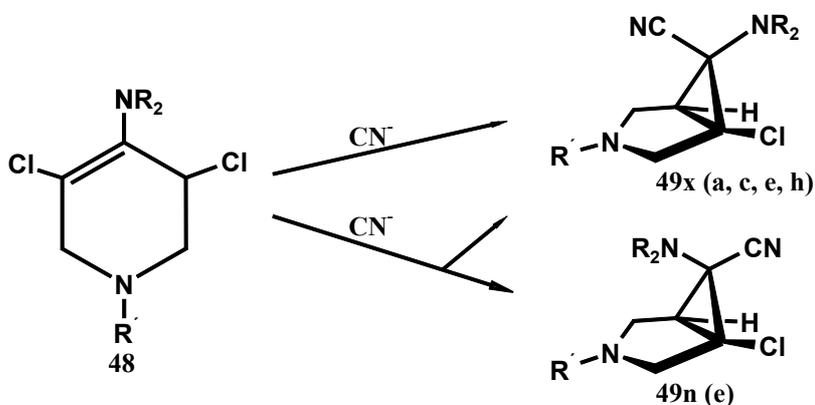


Abbildung 23 Darstellung von 6α-Aminobicyclen

	a ²²	c ²²	e ²³	k ²³
NR₂	Morph	NMe-Piperaz	Pip	Pip
R'	Me	Me	Bn	COOEt

Verwendet man hingegen das dichlorierte Enamin **48** und lässt es mit Cyanid als Nucleophil reagieren, erhält man in der Regel ausschließlich das 6 α -Amin-Isomere **49x**. Lediglich für R' = Benzyl erhält man ein Gemisch beider Diastereomeren **49x** und **49n**. Für eine hohe *inside*-Nitril-Selektivität ist die Verwendung eines protischen Solvens (Wasser²² bzw. Wasser/Acetonitril¹³³ - oder Wasser/Methanol-Gemische²³) notwendig.

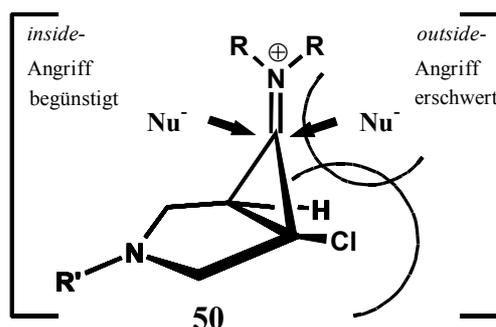


Abbildung 24 Iminiumübergangsstufe bei der Chlorbicyclenbildung

Vermutlich kommt es durch die vollbesetzten *lone pairs* des Chloratoms zu einer Ladungsabstoßung mit dem angreifenden Nucleophil, was den *outside*-Angriff zusätzlich erschwert.²⁷

Eine alternative Erklärung für den bevorzugten *inside*-Angriff des Nucleophils bietet das sogenannte Cieplak-Modell an.¹³⁴

Cieplak untersuchte den Angriff von Nucleophilen an cyclischen Ketonen und stellte die Hypothese auf, dass dieser wesentlich von der Donorfähigkeit der der Carbonylgruppe benachbarten σ -Bindung beeinflusst wird. So behauptet er, dass der nucleophile Angriff immer so erfolgt, dass das σ^* -Orbital der sich bildenden Nu-C- σ -Bindung eine optimale Donorstabilisierung erfährt:

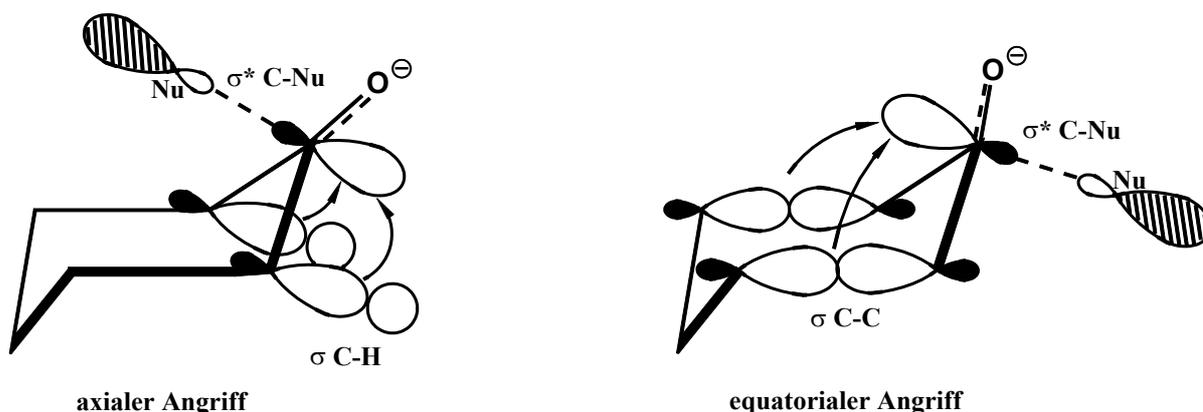


Abbildung 25

Da die C-H-Bindungen bessere Donatoren als die C-C-Bindungen sind, wird in diesem Fall der axiale Angriff des Nucleophils favorisiert. Wenn man diese Theorie auf das Iminiumion **50** überträgt, wird klar, dass die durch drei lone pairs sehr elektronenreiche C-Cl- σ -Bindung eine sehr viel bessere Stabilisierung des Nu-C- σ^* -Orbitals bewirkt, als dies die vergleichsweise elektronenarmen C-C-Bindungen auf der *endo*-Seite tun. Dies führt bevorzugt zur Bildung des 6 α -Amin-Isomeren **49x**.

Aus **Abbildung 22** und **23** wird ebenfalls ersichtlich, dass das Vorhandensein eines Carboethoxy- bzw. Formylrestes für R' die 6 α -Aminbicyclenbildung erleichtert. Somit sollte ein Carboethoxy- oder Formyl- substituiertes Dichlorenamin die günstigste Ausgangsverbindung für den selektiven Zugang zu den 6 α -Isomeren darstellen.

3.3.2 Durch Umsetzung eines N,N-Acetals mit HCN in saurem Milieu

M. Grosse, W.-R. Schlag und E. Vilsmaier gelang durch Spaltung des N,N-Acetals **51** mit *in situ* erzeugter Blausäure der stereoselektive Zugang zu den beiden Diastereomeren **52n** und **52x**.²⁸ Bei der Anwendung von Natriumcyanid und einer äquimolaren Mengen an Fluorsulfonsäure auf N,N-Acetal **51** erhält man nach der Aufarbeitung das 6 β -Amin **52n** in 70%iger Ausbeute. Verwendet man hingegen einen Überschuss an Fluorsulfonsäure erhält man selektiv 6 α -Amin **52x** mit 76% Ausbeute.

Dabei liegt das intermediär gebildete Iminiumion aufgrund des Überschusses an Fluorsulfonsäure in der protonierten Form vor. Die Bildung des 6 α -Aminonitrils wird nun dadurch erklärt, dass das sperrige Fluorsulfonatanion, welches das Gegenion des N(3)-Ammoniumions bildet, durch das kleinere Cyanidion ersetzt wird, wodurch der *inside*-Angriff ermöglicht wird.

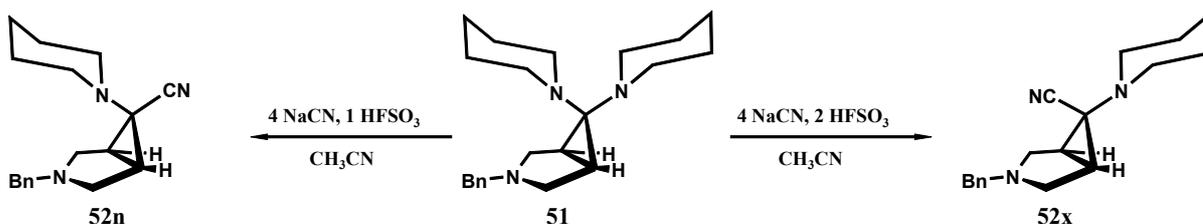


Abbildung 26 Selektive Aminolysierung mit Natriumcyanid und Fluorsulfonsäure

3.4 Darstellung von 6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexanen

3.4.1 Cyclopropanierung durch eine C₁-C₂-Ringschlußreaktion und andere Verfahren

Das nachfolgende Verfahren einer rhodiumkatalysierten Cyclopropanierung durch [2+1] Cycloaddition hat den Nachteil, dass es nicht stereoselektiv verläuft, und daher mit einer aufwendigen Isomerentrennung verbunden ist.³¹ Der Ester **54n/x** kann nach Verseifung durch Curtius-Umlagerung zum Amin abgebaut werden.³²

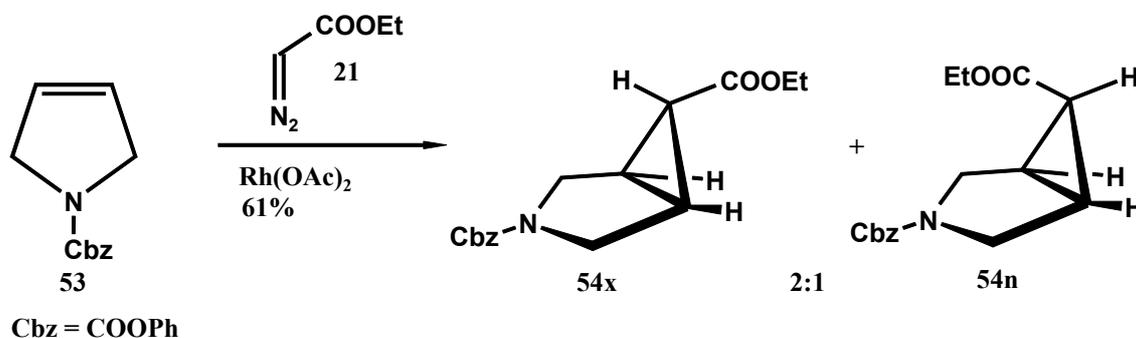


Abbildung 27

K. E. Brighty und T. F. Braish aus der Firma Pfizer entwickelten drei Verfahren, die den selektiven Zugang zum 1 α ,5 α ,6 α -6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-Isomeren erlauben.^{32,33,145}

Dem ersten Verfahren liegt eine [3+2] Cycloaddition an Maleinimid gefolgt von thermolytischer Stickstoffextrusion zugrunde, was nur zu dem gewünschten 6 α -Isomeren **57x** führt. Allerdings sind nachfolgend noch sechs Stufen erforderlich um schließlich mit 13% Ausbeute Zielmolekül **58x** zu erhalten.

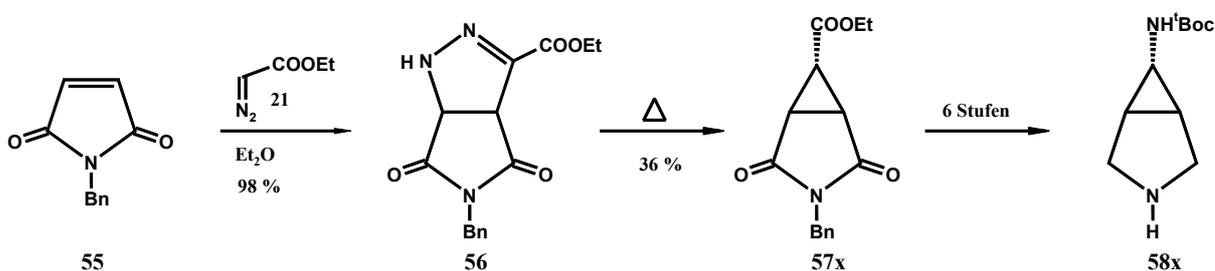


Abbildung 28

Das zweite Verfahren beinhaltet als Cyclopropanierungsschritt den nucleophilen Angriff von Bromnitromethan an Maleinimid gefolgt von einer $\text{S}_{\text{N}}1$ -Reaktion. Die dabei verwendeten Basen sind **Tabelle 2** zu entnehmen:

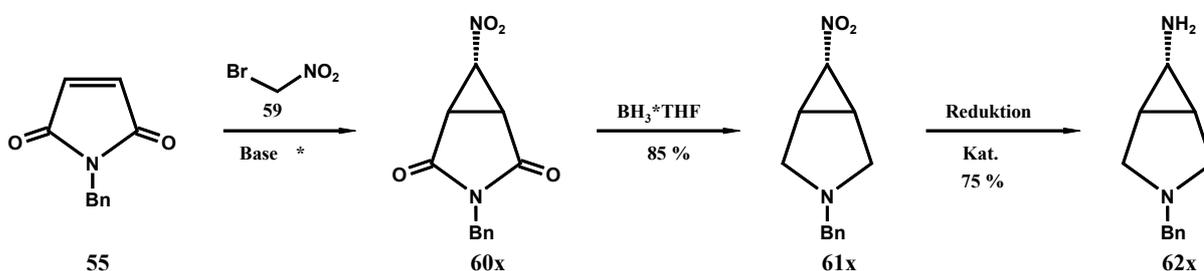


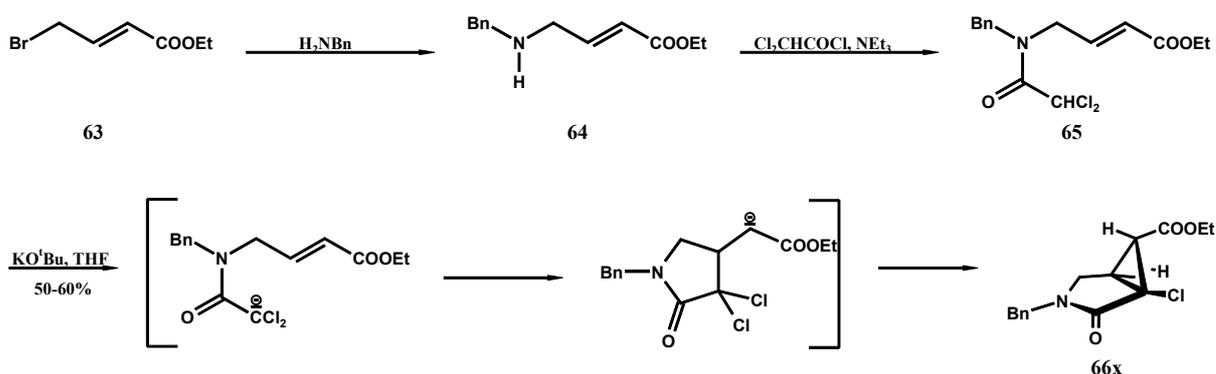
Abbildung 29

Die anschließend notwendige Reduktion der Nitrofunktion des entstandenen Bicyclus **60x** zum Amin kann erst nach Reduktion der Imidfunktion durchgeführt werden, da sonst eine Öffnung des Dreiringes erfolgt.³³

Tabelle 2:

*Base	Ausbeute	Literatur
DBU	15-22%	33
DMTHP	36%	33
K ₂ CO ₃	66%	139
Bu ₄ N ⁺ F ⁻	45%	143
Ammoniumphenolat	42%	144

Schließlich wurde von S. Chan im Labor von T. F. Braish ein Verfahren entwickelt, bei dem ein 4-Aminocrotonsäureester **65** bzw. **71** durch intramolekulare Michaeladdition gefolgt von einer intramolekularen S_N2-Reaktion in das entsprechende bicyclische Lactam **66x** bzw. **72x** überführt wird.¹⁴⁵ Die Umwandlung der Esterfunktion in ein Amin bzw. die Reduktion der Lactam-Carbonylgruppe wurden bereits in den zuvor in diesem Kapitel aufgeführten Synthesen beschrieben. Die reduktive Dehalogenierung erfolgt analog der von E. Vilsmaier und Mitarbeitern durchgeführten Methode.



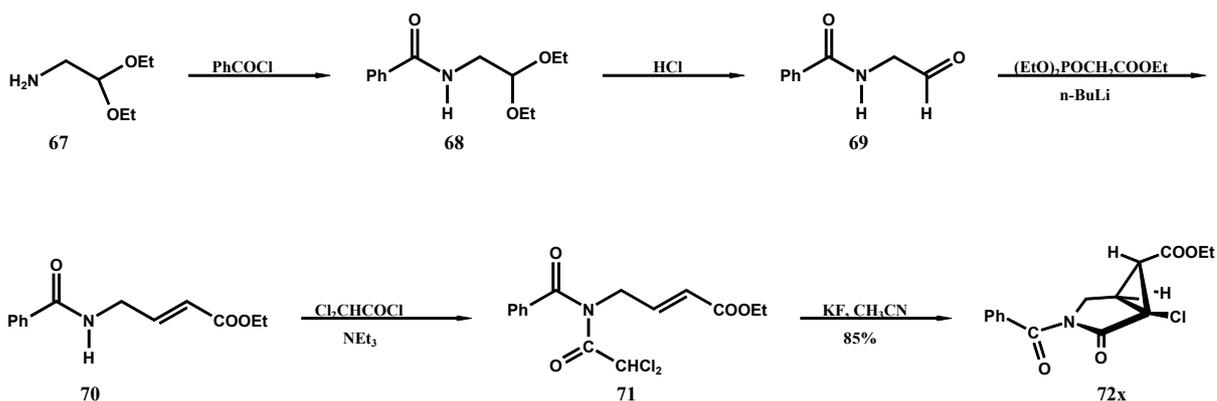


Abbildung 30

Nun folgen zwei Synthesen, die japanischen Patentschriften entnommen sind:^{137,138}

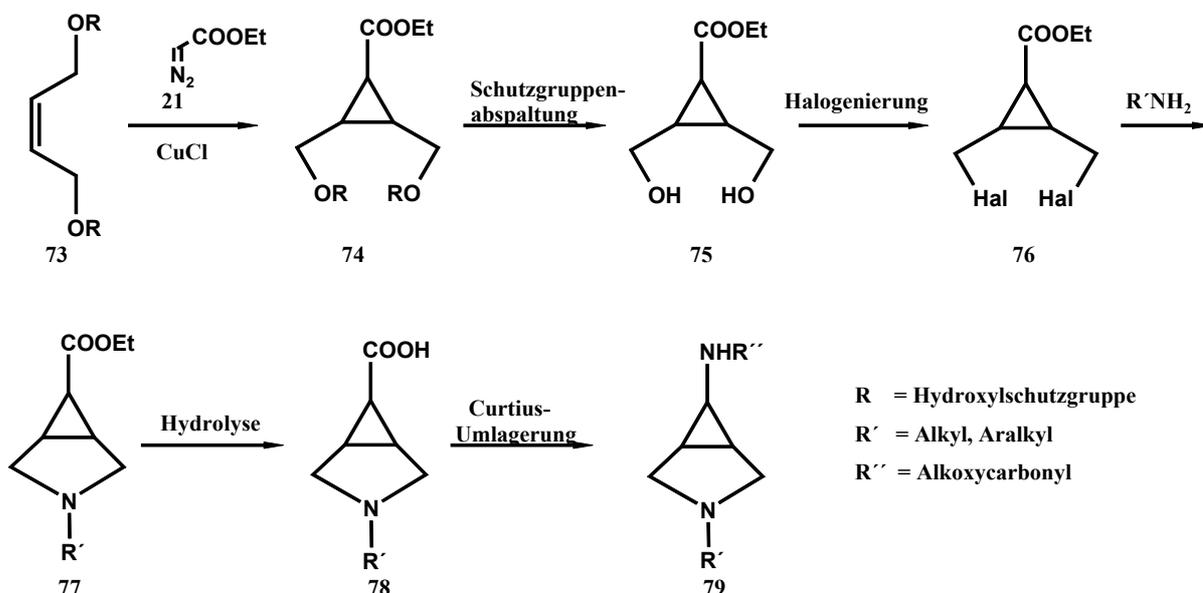


Abbildung 31

Die Cyclopropanierung erfolgt durch die kupfersalz-katalysierte [1+2] Cycloaddition von Ethyldiazoacetat mit O-geschütztem *cis*-2-Buten-1,4-diol **73**. Nach Entschützen der Alkoholgruppe und deren Umwandlung in einen Halogensubstituenten, wird mit einem primären Amin zum bicyclischen Amin **77** umgesetzt.

Die zweite Patentschrift¹³⁸ geht von *trans*-Cyclopropantricarbonsäureester **80** aus, welcher nach Esterhydrolyse und Kondensation zum Anhydrid mit einem primären Amin zu dem Imid

82x umgesetzt wird. Reduktion der cyclischen Carbonylgruppen und Curtius-Abbau der Carbonsäure mit dem entsprechenden Alkohol führen zu dem N-geschützten Bicyclus **83x**.

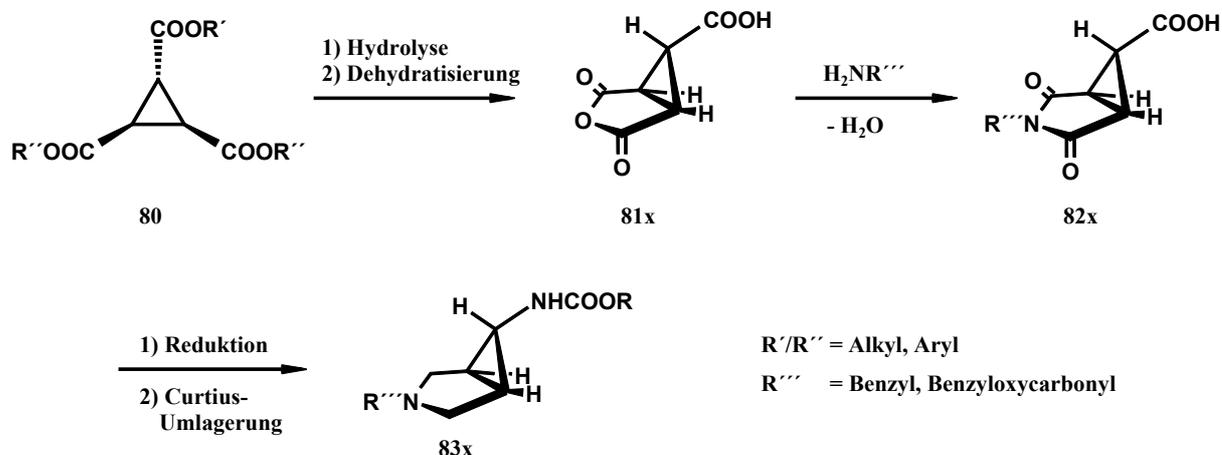


Abbildung 32

Ein neueres Verfahren zur Herstellung von Aminocyclopropanen aus Säureamiden und Olefinen kann durch die Wahl der geeigneten Edukte auch zur Synthese von 6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexanen verwendet werden.¹³⁵

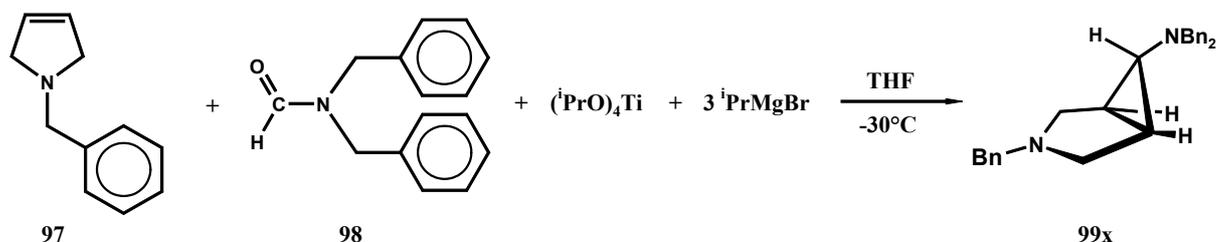


Abbildung 33

Bei dieser Variante der sog. Kulinkovich-Methode²⁰³ wird zu einer Lösung von **97**, **98** und Tetraisopropyloxytitan in THF bei -30°C eine Lösung von Isopropylmagnesiumbromid in THF zugetropft. Nach der Aufarbeitung erhält man 6α-Aminobicyclus **99x** mit einer Ausbeute von 40%. Die Nachteile dieses Verfahrens bestehen neben der geringen Ausbeute in der Tatsache, dass die Edukte nicht käuflich erworben werden können und zunächst synthetisiert werden müssen. Diese Methode gewährt jedoch einen Zugang zu dem interessanteren 6α-Amin-Isomeren.

3.4.2 Durch 1,3-Ringschlußreaktion an Chlorenaminen

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Synthesen beruhen allesamt auf dem im Arbeitskreis Vilsmaier entwickelten Verfahren der 1,3-Cyclisierung azaannelierter Chlorenamine mit einem Nucleophil.

Das bicyclische 6 β -Amin **84n** kann durch Umsetzung des Chlorenamins **33** mit Natriumborant stereoselektiv hergestellt werden. Dabei wird primär ein Boran-Addukt erhalten, das durch Säure deboraniert wird.³⁰ Im Gegensatz dazu liefert eine Umsetzung von Chlorenamin **34** mit Natriumborant bevorzugt das 6 α -Amin-Isomer **85x** neben dem 6 β -Amin-Isomeren **85n** (3 : 1). Isomerentrennung und anschließende Reduktion von **85x** mit Lithiumalanat führt zum diastereomeren 6 α -Aminobicyclus **84x**.³⁰

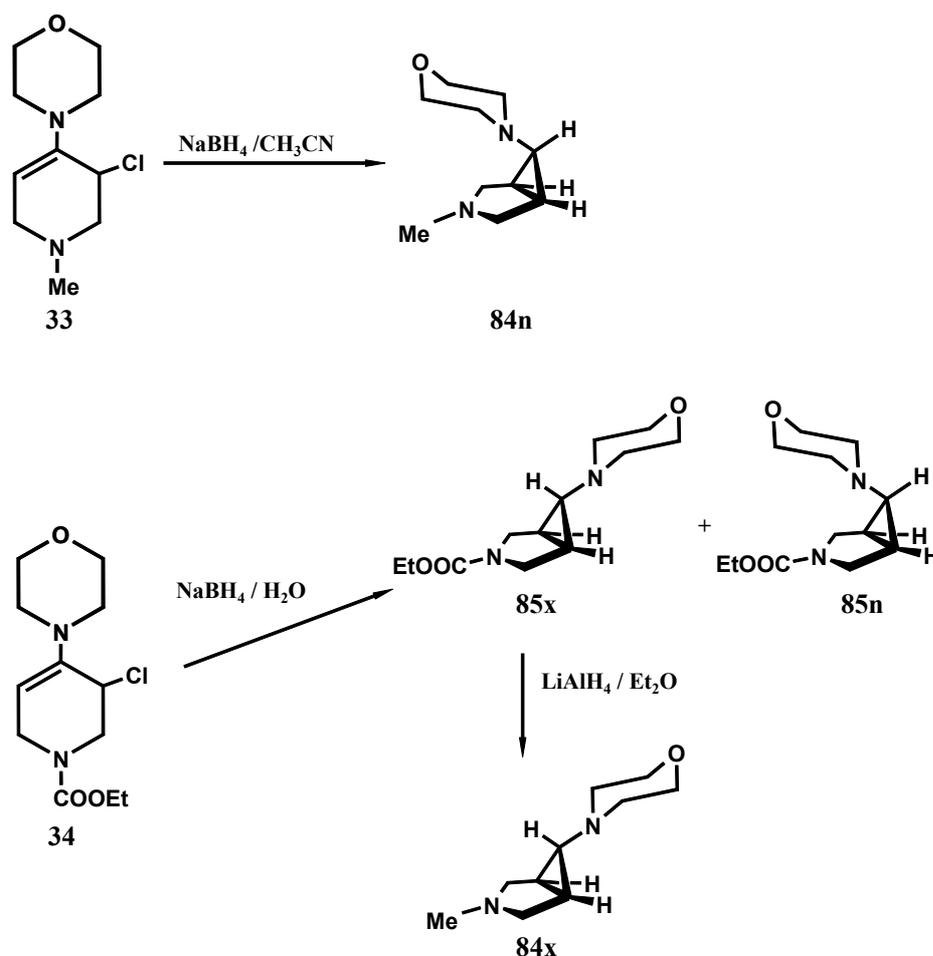


Abbildung 34 Stereoselektive Darstellung von 3-Methyl-6-morpholino-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexan

Die Umsetzung von Dichlorenamin **35** mit Natriumborant ergab nicht, wie erwartet, 6 α -Amin-Bicyclus **86x** sondern führte unter Ringöffnung, Chloridioneliminierung und Reduktion zu dem Pyrrolin-Derivat **88**.³⁰ Somit ist ein Zugang zu 6 α -Amin-Bicyclen über Dichlorenamine²² nicht möglich.

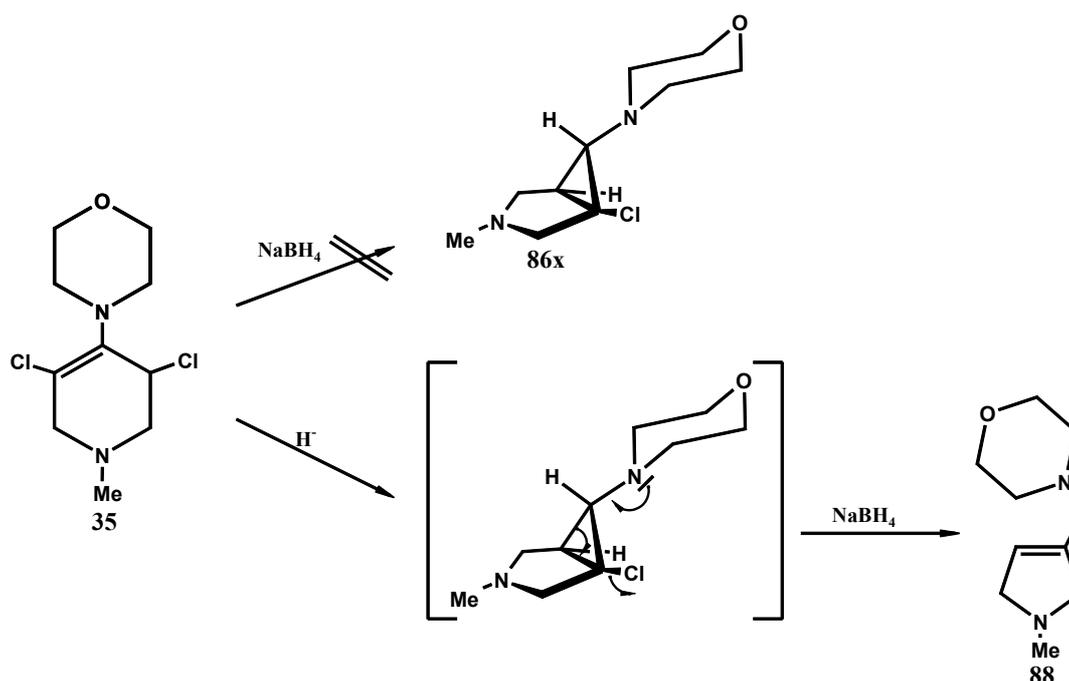


Abbildung 35 Die Umsetzung von Dichlorenaminen (**Kapitel 3.3**) funktioniert nicht mit Hydridüberträgern als Nucleophil

Von großem Interesse sind insbesondere N-geschützte 6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexane mit entfernbaren Schutzgruppen. Die direkte Umsetzung des Chlorenamins **90n**, das zwei Benzylschutzgruppen trägt, mit einem Hydridüberträger führt zum 6 β -Amin-Bicyclus **91n**.²⁶ Dabei entsteht zunächst ein Boranaddukt, das durch Zugabe von Säure gespalten wird (**Abbildung 36**). Die besten Ergebnisse werden mit Natriumborant in einem Acetonitril/Wasser-Gemisch erzielt. Mit Lithiumalanat entsteht hingegen bevorzugt das direkte Substitutionsprodukt.

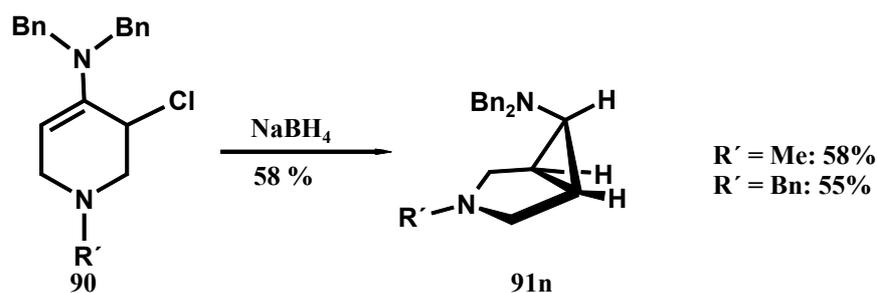


Abbildung 36

Gibt man das Chlorenamin **90** in eine methanolische Lösung von Natriummethanolat, so erhält man das N,O-Acetal **92n**, das mit Lithiumalanat zum entsprechenden 6 β -Amin-Bicyclus **91n** reduziert werden kann.²⁶

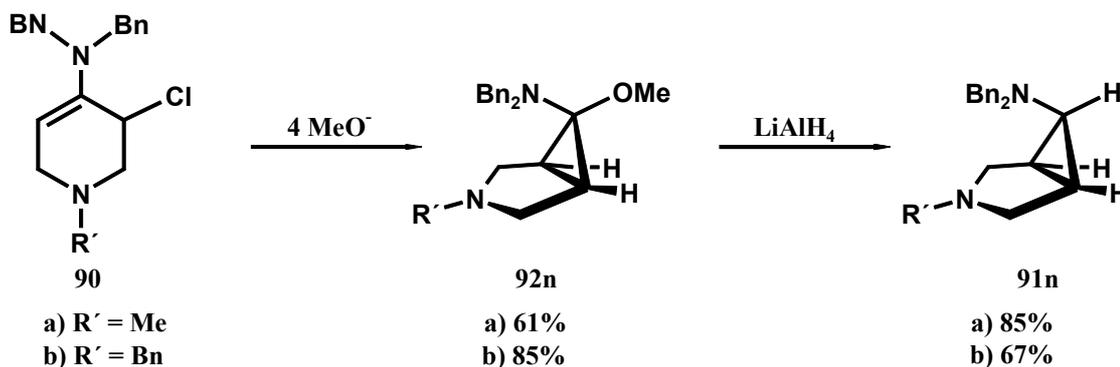


Abbildung 37

Die Darstellung von 6 α -Aminen gelingt nicht durch Reduktion der entsprechenden 6 β -N,O-Acetale.⁵¹ Bei der Verwendung von 6 α -N,O-Acetalen mit einer sekundären Aminfunktion ist jedoch ein Zugang zu 6 α -Aminen möglich: Dies liegt an der geringen sterischen Abschirmung der *endo*-Seite des intermediär gebildeten Iminiumions durch den Benzylaminorest im Vergleich zum Dibenzylaminorest. Die unterschiedlichen Selektivitäten in Abhängigkeit von der Base liegen in derer Komplexierungstendenz an N(3).

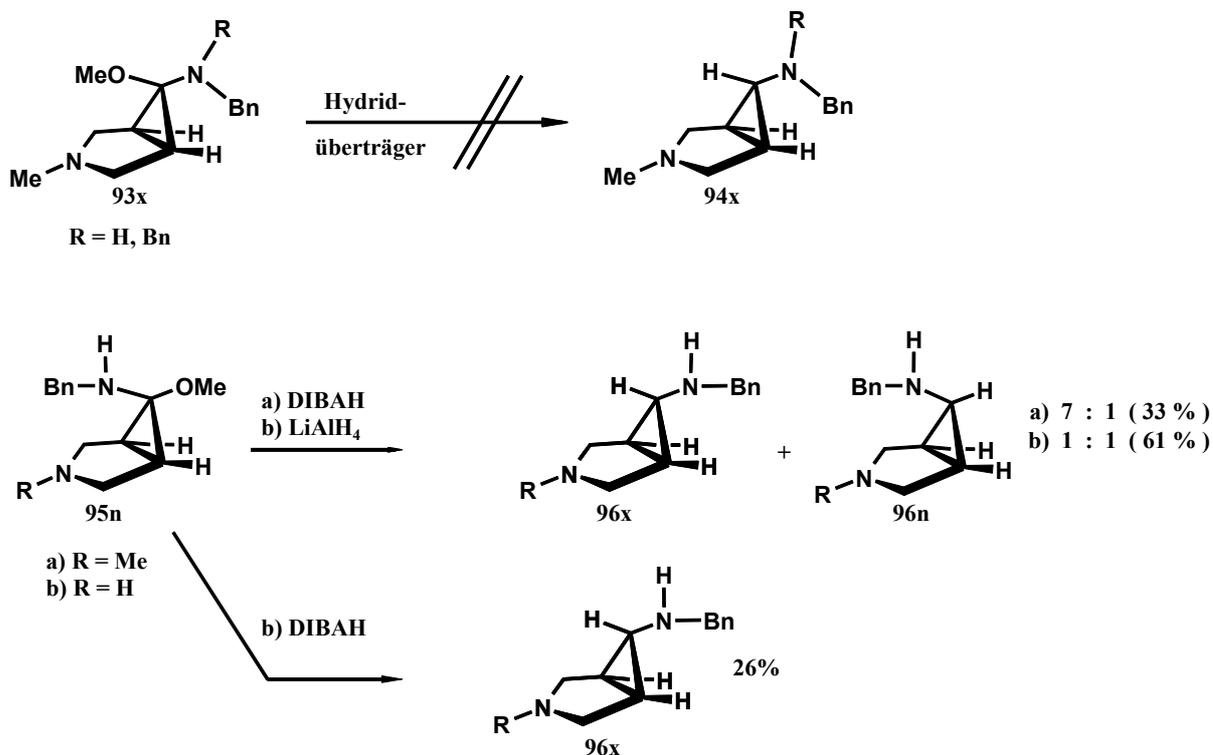


Abbildung 38 Zugang zu 6 α -Amin-Bicyclen

Der Umweg über die Reduktion von N,O-Acetalen ist in einigen Fällen der direkten Umsetzung von Chlorenaminen mit Hydridüberträgern vorzuziehen, da dadurch die Bildung von Nebenprodukten unterbunden werden kann.

3.5 Die reduktive Decyanierung

3.5.1 Allgemeines

Es gibt in der organischen Synthesechemie zahllose Vorschriften, in deren Verlauf eine Nitrilgruppe in einer Verbindung eingeführt wird. Sofern diese Nitrilgruppe selbst nicht konstitutionell erforderlich ist, dient sie in der Regel zur Erhöhung der Acidität der Protonen in α -Position:

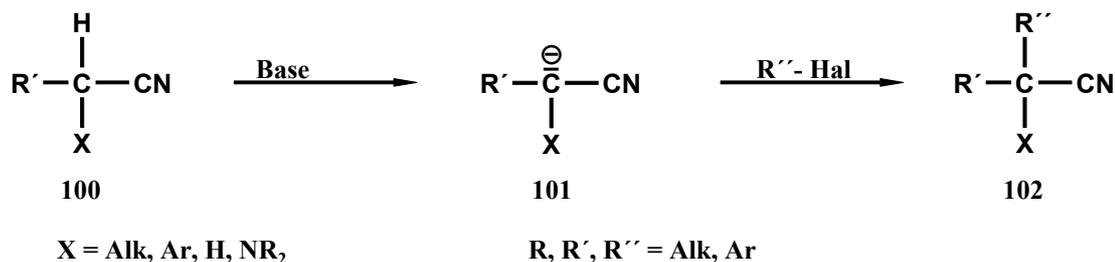


Abbildung 39

So wird Verbindung **100** leicht mit einer Base deprotoniert und kann mit einem Elektrophil in Nitril **102** überführt werden. Anschließend lässt sich das Nitril weiter umwandeln:

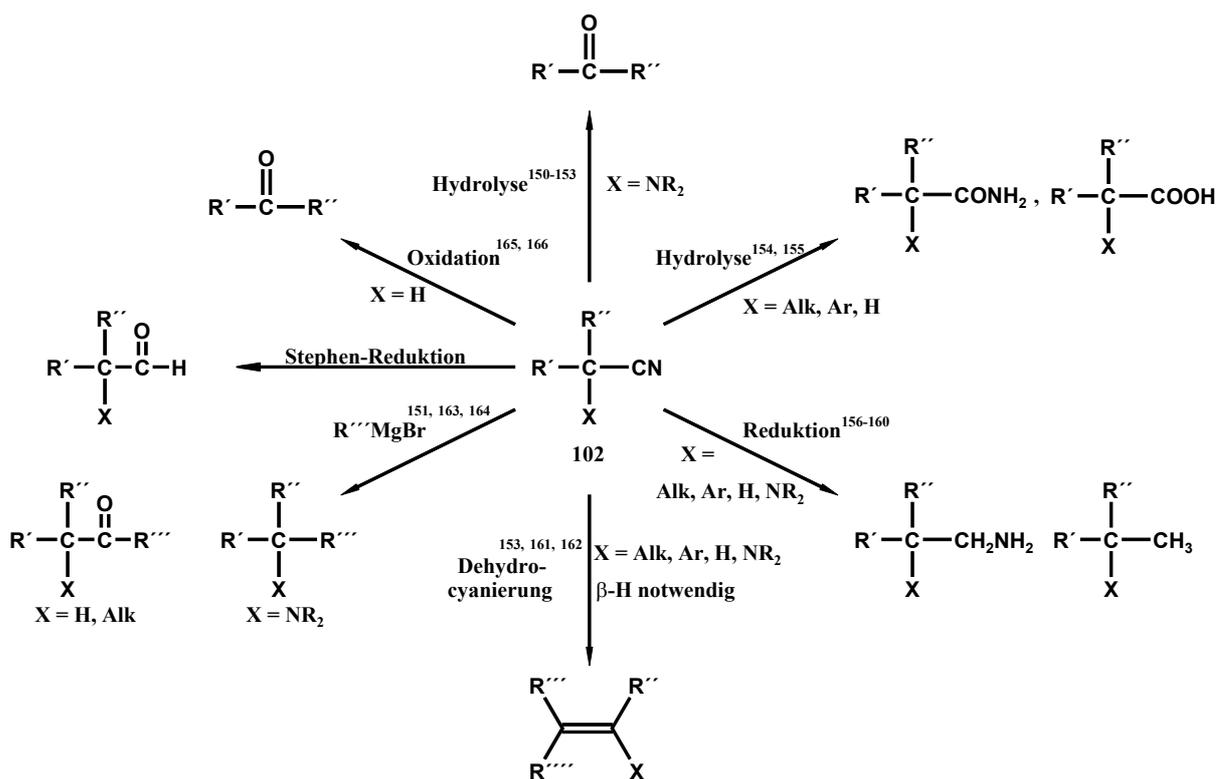


Abbildung 40

Soll die Nitrilgruppe in **102** jedoch lediglich durch ein Wasserstoffatom ersetzt werden, so spricht man von einer reduktiven Decyanierung:

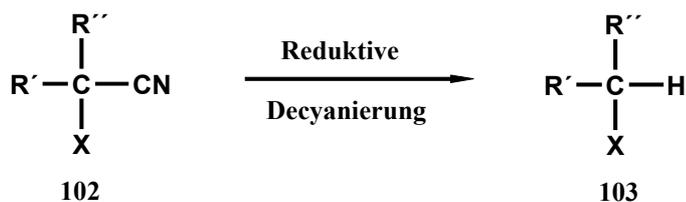


Abbildung 41

Auf diese Art der Umwandlung einer Nitrilgruppe und die dafür zur Verfügung stehenden Methoden soll im Folgenden ausführlich eingegangen werden.

1) NaOH

Das Verkochen von Nitrilen in einer ethanolischen Lösung von NaOH³⁴ verläuft wahrscheinlich über die Decarboxylierung des Zwischenprodukts der Hydrolyse bzw. Ethanolysen und ist somit keine reduktive Decyanierung im eigentlichen Sinne.

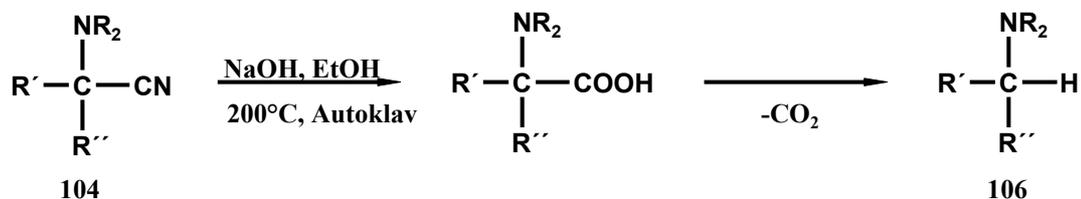


Abbildung 42

2) KOH

Dieses Verfahren beruht auf dem Erhitzen des Nitrils in einer Schmelze aus Kaliumhydroxid.³⁵ Mechanistisch wird hier ein Hydroxylionenangriff gefolgt von einer C-C-Bindungsspaltung diskutiert:

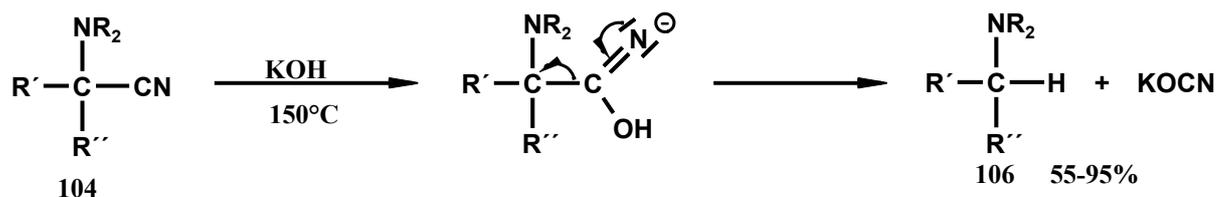


Abbildung 43

3) NaOEt

Walter und Elvain berichten über eine erfolgte reduktive Decyanierung bei der Umsetzung des Nitrils mit Natriumethanolat.¹⁵⁷ Dabei wird das Nitril in Ethanol gelöst zu einer Suspension von Natriumsand in Toluol gegeben. Die Reaktion ist sehr von der Art des eingesetzten Nitrils abhängig, so dass in einigen Fällen die reduktive Decyanierung neben der Reduktion zum Amin nur als Nebenreaktion oder überhaupt nicht auftritt. Der Mechanismus ist analog dem unter 2) geschilderten.

4) NaNH₂

Mehrfach beschrieben ist ein Verfahren, bei dem ein Nitril in einer Suspension von Natriumamid in Xylol bzw. Benzol gekocht wird.^{146-148,162} Die hierbei beobachtete reduktive Decyanierung – trotz Vorhandenseins eines β-Wasserstoffatoms – scheint auf die hohe Reaktionstemperatur zurückzuführen zu sein, da bei ähnlichen Umsetzungen von Natriumamid in flüssigem Ammoniak ausschließlich Dehydrocyanierung auftrat.¹⁶² Der Mechanismus sollte hier ebenfalls dem in **Abbildung 43** geschilderten entsprechen.

5) NaBH₄

Dieses Verfahren beruht auf der Umsetzung von Nitrilen **104** mit Natriumborhydrid in einem geeigneten Lösungsmittel, meist einfachen Alkoholen. Die reduktive Decyanierung mit diesem Reagenz erfolgt nur bei α-Aminonitrilen, da die Reaktion über eine Iminiumion-Übergangsstufe **105**, gefolgt von dem nucleophilen Angriff eines Hydridions verläuft:

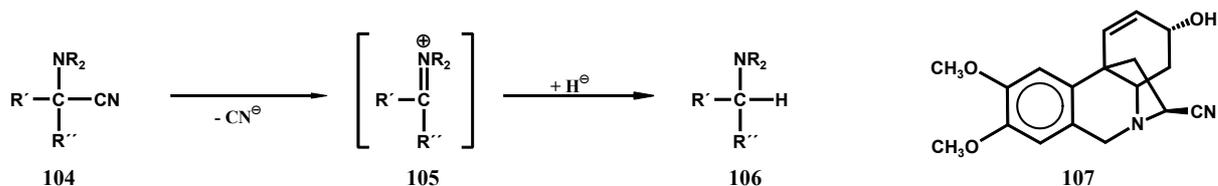


Abbildung 44

Dieser Mechanismus konnte von Yamada^{5,7} belegt werden, indem er zeigte, dass Aminonitril **107** mit Natriumborant nicht reagierte, wogegen mit solvatisierten Elektronen glatte Reaktion erfolgte. Die Begründung hierfür liefert die Bredt'sche Regel, welche besagt, dass die Ausbildung einer Doppelbindung an einem Brückenkopf aufgrund der auftretenden Baeyer-Spannung unterbleibt. Diese Methode wird auch zur Umsetzung von thermisch labilen Verbindungen, bei denen eine Decarboxylierung nicht möglich ist, verwendet:²¹

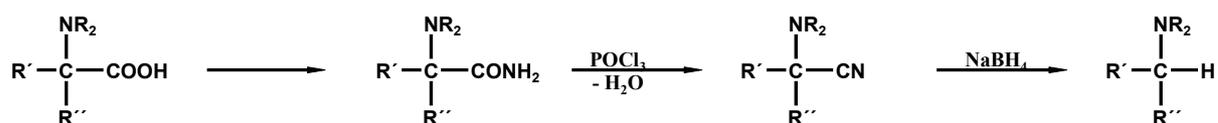


Abbildung 45

6) $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$

Als eine besonders sanfte Methode wird die reduktive Decyanierung von α -Aminonitrilen mit Boran-THF-Komplex in Tetrahydrofuran beschrieben.¹⁶⁸ Obwohl sie bei Raumtemperatur und in einem Zeitraum von wenigen Stunden bis einen Tag abläuft, soll sie der drastischeren Methode mit NaBH_4 (21 h Rückfluß in Alkohol) sowohl in der Effektivität als auch in der Ausbeute überlegen sein. Wegen der Ausbildung eines irreversiblen Boran-Komplexes mit dem Produkt, ist das Reagenz im Überschuß einzusetzen und eine Aufarbeitung mit 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan zur Komplexspaltung erforderlich.

7) LiAlH_4

Auch mit diesem Hydridüberträger ist eine reduktive Decyanierung möglich, wobei hier meistens Reduktion auftritt. Lediglich bei Substraten mit einer besonders aktivierten Austrittsgruppe besitzt dieses Verfahren präparative Bedeutung.¹⁵⁸

8) RMgX

Neben der bekannten Alkylierung von α -Aminonitrilen mit Grignard-Reagenz nach der sogenannten Bruylants-Reaktion,^{163,170} bei der das primär gebildete Iminiumion vom organischen Rest des Grignard-Reagenz' nucleophil angegriffen wird, ist auch eine reduktive Decyanierung mit Grignard-Reagenz literaturbekannt:¹⁵¹

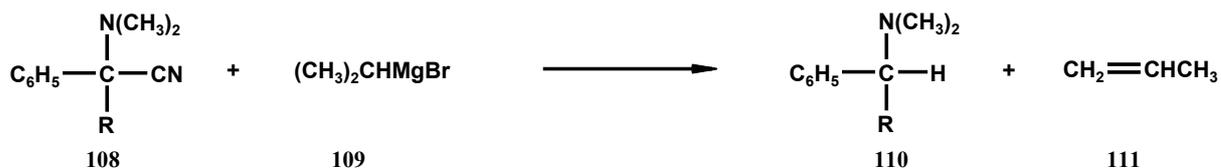
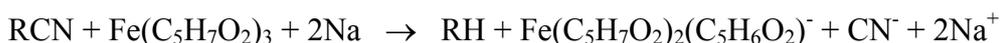


Abbildung 46

Hierbei erfolgt der nucleophile Angriff durch ein aus dem Isopropylgrignard-Reagenz **109** eliminierten Hydridion, was zur Bildung eines Olefins **111** als Nebenprodukt führt.

9) $\text{Fe(acac)}_3/\text{Na}$

Die Übergangsmetall-katalysierte reduktive Decyanierung von vorwiegend primären Nitrilen mit Eisen-Tri[acetylaceton]-Komplex und Natriumsand in Benzol bei Raumtemperatur⁹⁵ verläuft nach folgender Bruttoformel:



Als Mechanismus wird die oxidative Addition des Nitrils an den unter Natriumeinfluß zunächst gebildeten niedervalenteren Eisenkomplex diskutiert:

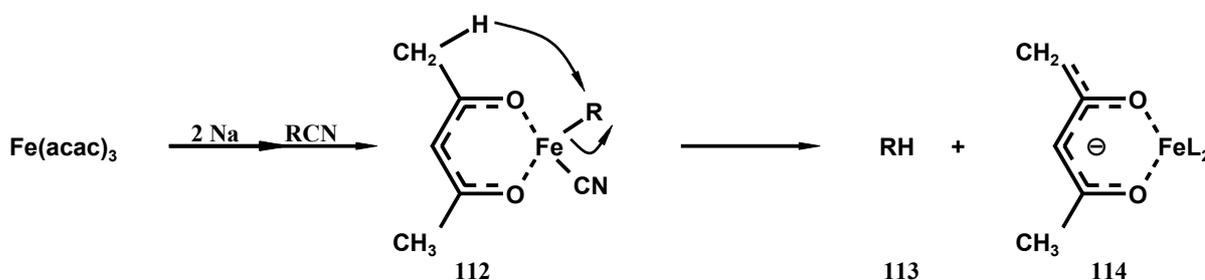


Abbildung 47

Die Übertragung des Protons vom acac-Liganden von **112** scheint plausibel, da die Reaktion in d_6 -Benzol zu keiner Deuteriuminkooperation in Produkt **113** führt, und **113** bereits vorhanden ist bevor andere mögliche Protonenquellen zugesetzt werden. Als zweiter möglicher Mechanismus wird die Anlagerung des Nitril-Stickstoffs an den $\text{Fe}(\text{acac})_3$ -Komplex gefolgt von einer reduktiven R-CN Bindungsspaltung durch zweifache Elektronenübertragung vom Natrium vorgeschlagen. Danach erfolgt ebenfalls Protonierung durch einen acac-Liganden.

10) $\text{Na}^+\text{Naph}^{\bullet-}$

Durch mit Natriummetall in situ erzeugte Naphthalinradikalanionen⁹¹ bzw. Biphenylradikalanionen^{90/2} können Nitrile durch Rühren in Tetrahydrofuran oder Dimethoxyethan reduktiv decyaniert werden. Der Mechanismus entspricht dem unter 16) beschriebenen Mechanismus, wobei nacheinander zwei Elektronen auf das Nitril bzw. das sich bildende Radikal übertragen werden. Beide Reagenzien sind auch für die analog verlaufende reduktive Dehalogenierung bekannt.^{172, 173}

11) Komplexiertes Kalium:

Ohsawa und Mitarbeiter beschrieben eine Mischung von Kalium in Dicyclohexan-[18]kronen-6-Ether/Toluol als ein effektives System zur reduktiven Decyanierung von Nitrilen.³⁸ Hierbei wird vermutlich von dem in Kronenether komplexierten Kalium ein Elektron auf das Toluol übertragen. Das somit entstandene Toluol-Radikalanion fungiert danach als reduzierendes Agens. Die Ausbeuten betragen zwischen 72 und 96 %.

12) Elementares Kalium:

Verrührt man Al_2O_3 mit geschmolzenem Kalium in Inertgasatmosphäre erhält man feinst verteiltes Kalium mit einer sehr großen Oberfläche. Gibt man hierzu bei Raumtemperatur eine Lösung des Nitrils in Hexan erhält man in weniger als einer Stunde das entsprechende decyanierte Produkt in 70–91%iger Ausbeute.³⁷

13) Na/Toluol

Auch durch eine Dispersion von geschmolzenem Natrium in Toluol können α -Aminonitrile reaktiv decyaniert werden. Dass diese drastische Methode weitere Reaktionen hervorruft, ist verständlich. Hauptsächlich wurden als Nebenprodukte Dimere,¹⁷⁴ Eliminierungs-¹⁶³ und durch intramolekulare Radikalreaktionen¹⁶³ gebildete Produkte gefunden.

14) Zn/ZnCl₂/NaCl

Diese drastische Methode zur reduktiven Decyanierung besteht darin, das Nitril mit Zinkstaub in einer Schmelze von Zinkchlorid und Natriumchlorid bei 300°C umzusetzen.¹⁷⁷ Nach Auskunft der Originalliteratur¹⁷⁸ dient dabei das Natriumchlorid der Schmelzpunktniedrigung des Zinkchlorids und letzteres der Aktivierung der Zinkoberfläche. Weiterhin wird darauf hingewiesen, dass die Verwendung von nicht völlig wasserfreiem Zinkchlorid wegen der dadurch auftretenden Wasserstoffentwicklung notwendig ist, da sonst vor allem Dimerisierungsprodukte entstehen.

15) Elektrolyse

Arapakos erzeugte solvatisierte Elektronen durch die Elektrolyse einer 0.12-molaren Lösung von Lithiumchlorid in Ethylamin. Mit diesem System konnte er innerhalb weniger Stunden aus einem Nitril das entsprechende decyanierte Derivat erhalten.¹⁷⁵

16) Alkali/HMPT

Zu einer Mischung von Kalium in Hexamethylenphosphorsäuretriamid (HMPT) und Ether wird bei 0°C eine Lösung des Nitrils in tertiärem Butylalkohol und Ether gegeben. Diese Mischung wird bis zur vollständigen Auflösung des Metalls zum Rückfluß erhitzt, abgekühlt, hydrolysiert und nach Aufarbeitung erhält man in sehr guten Ausbeuten das decyanierte Produkt.⁹⁴ Es wird angenommen, dass zunächst ein Elektron vom Kalium auf das HMPT übertragen wird und dieses wiederum das Nitril zum Radikalanion reduziert. Das nach Abspaltung des Cyanidions verbleibende Radikal kann sowohl mit einem Wasserstoffatom des HMPT kombinieren, als auch nach erneuter Elektronenaufnahme ebenfalls durch HMPT protoniert werden.⁹² Die Wasserstoffübertragung erfolgt nicht durch den Butylalkohol. Dieser

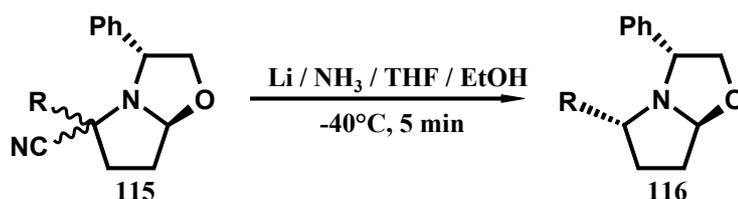


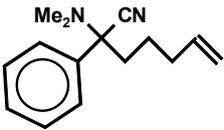
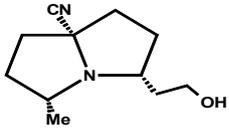
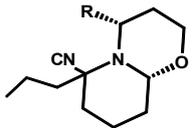
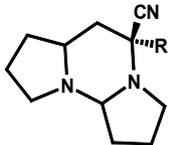
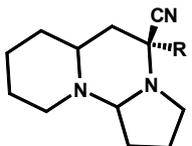
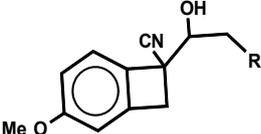
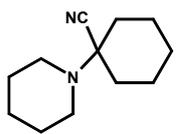
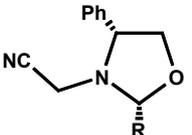
Abbildung 49

Obwohl die reduktive Decyanierung unter Retention der Konfiguration verlaufen sollte, kann bei Bedingungen, unter denen die Protonierung des intermediär gebildeten Carbanions sehr langsam verläuft, eine Isomerisierung auftreten.⁵⁰ Dies könnte in diesem Fall aufgrund der relativ hohen Reaktionstemperatur der Fall gewesen sein, wodurch nur das thermodynamisch kontrollierte Produkt entstand.

Unten stehende Tabelle zeigt eine Übersicht von α -Aminonitrilen, die mit Natrium in flüssigem Ammoniak reaktiv decyaniert wurden.

Tabelle 3

Edukt	Bedingungen	Ausbeute	Literatur
	Na, NH ₃ , THF -78°C, 15 min	58 %	5, 7
	Na, NH ₃ , THF -78°C, 20-25 min	85-97 %	6, 7
	Na, NH ₃ , THF -78°C, 20-30 min	94-95 %	6, 7
	Na, NH ₃ -78°C, 20 min	97 %	9

	Na, NH ₃	keine Angabe	10
	Na, NH ₃ , EtOH	quant.	12
	Na, NH ₃	keine Angabe	13
	Na, NH ₃ , -78°C, 1.5 h	70 %	14
	Na, NH ₃ , THF -78°C, 20 min	95-97 %	15
	Na, NH ₃ , EtOH	68 %	20
	Alkali/NH ₃	90%	39
	Li/NH ₃ /THF/-78°C 15 min	k. A.	40d

M. Bonin, J. R. Romero und D. S. Grierson aus der Arbeitsgruppe Husson gelang es im Falle von **117** durch Anwendung unterschiedlicher Reduktionsverfahren beide Diastereomeren der Decyanierung stereoselektiv zu erhalten.⁸ Während die reduktive Decyanierung mit Natrium in flüssigem Ammoniak ausschließlich unter Retention der Konfiguration verläuft, erhält man bei Reduktion mit Natriumborant vorwiegend das *trans*-Isomere **118** (*trans/cis* = 8:2).

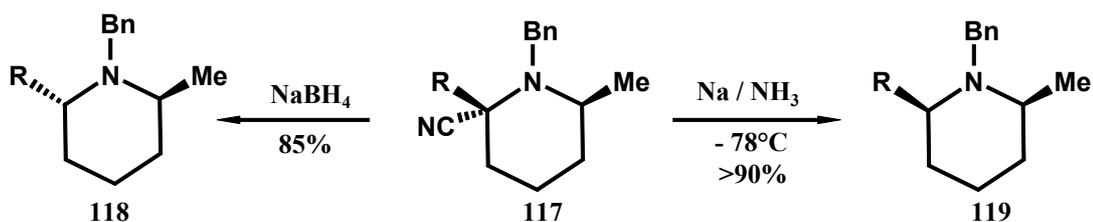


Abbildung 50

Ebenfalls Husson und Mitarbeiter zeigten, dass man alternativ zu dem System Na/NH_3 eine Cyano-Gruppe auch durch AgBF_4 und Zinkboranat reaktiv decyanieren kann:¹¹ Dabei wird zunächst das Iminiumion erzeugt, das anschließend ein Hydrid addiert. Die reduktive Decyanierung mit Hydridüberträgern findet ausschließlich bei α -Aminonitrilen statt, da der Austritt des Cyanidanions nur durch Bildung eines Iminiumions ermöglicht werden kann.

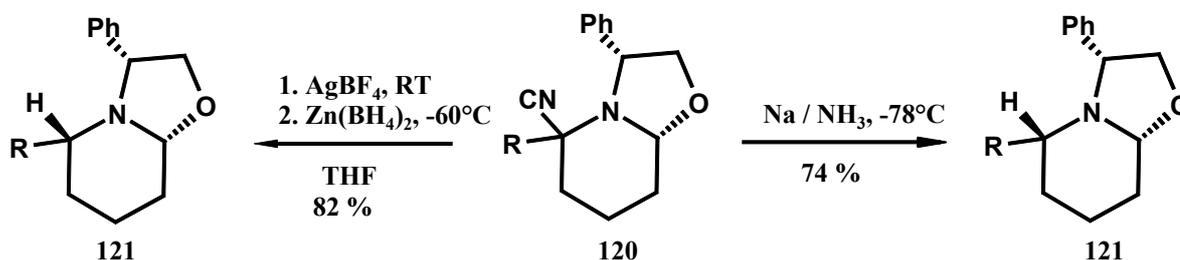
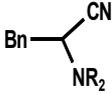
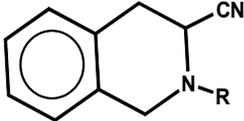
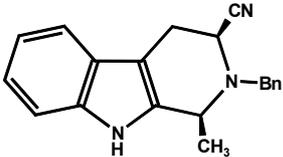
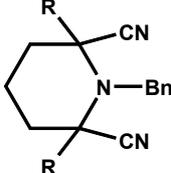
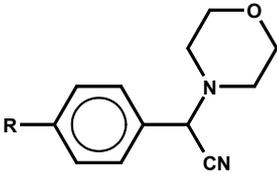
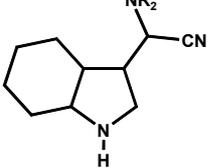
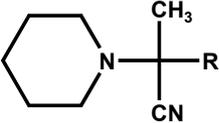
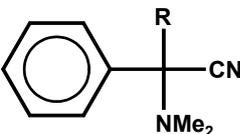


Abbildung 51

Weitere Beispiele von α -Aminonitrilen, die mit Natriumborant oder anderen Reagenzien reaktiv decyaniert wurden, sind **Tabelle 4** zu entnehmen:

Tabelle 4

Edukt	Bedingungen	Ausbeute	Literatur
	NaBH ₄ , diglyme o. EtOH 35-100°C	85-93 %	21
	NaBH ₄ , EtOH 35°C	92 %	21
	NaBH ₄ , EtOH / Pyridin 35°C	k. A.	21
	BH ₃ *THF/THF RT	> 70%	168
	BH ₃ *THF/THF RT	> 90%	168
	LiAlH ₄	k. A.	158
	Na/Toluol Reflux	~ 40%	174
	iPrMgBr, Et ₂ O, RT	76%	151

3.6 Aminoschutzgruppen an 6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexanen

Um 6-Amino-3-azabicyclohexane über Chlorenamine herstellen zu können, müssen die Aminogruppen mit geeigneten Resten geschützt werden. Dabei ist es wichtig, dass die Schutzgruppen sich anschließend wieder selektiv entfernen lassen, damit eine Funktionalisierung der Aminogruppen möglich ist. Nachfolgend werden literaturbekannte Verfahren beschrieben, die im Arbeitskreis Vilsmaier angewendet werden.

Da die beiden Aminogruppen in 6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexanen sowohl sterisch als auch elektronisch unterschiedliche Merkmale aufweisen, kann auch bei gleichen Schutzgruppen eine selektive Entschützung möglich sein:²⁶

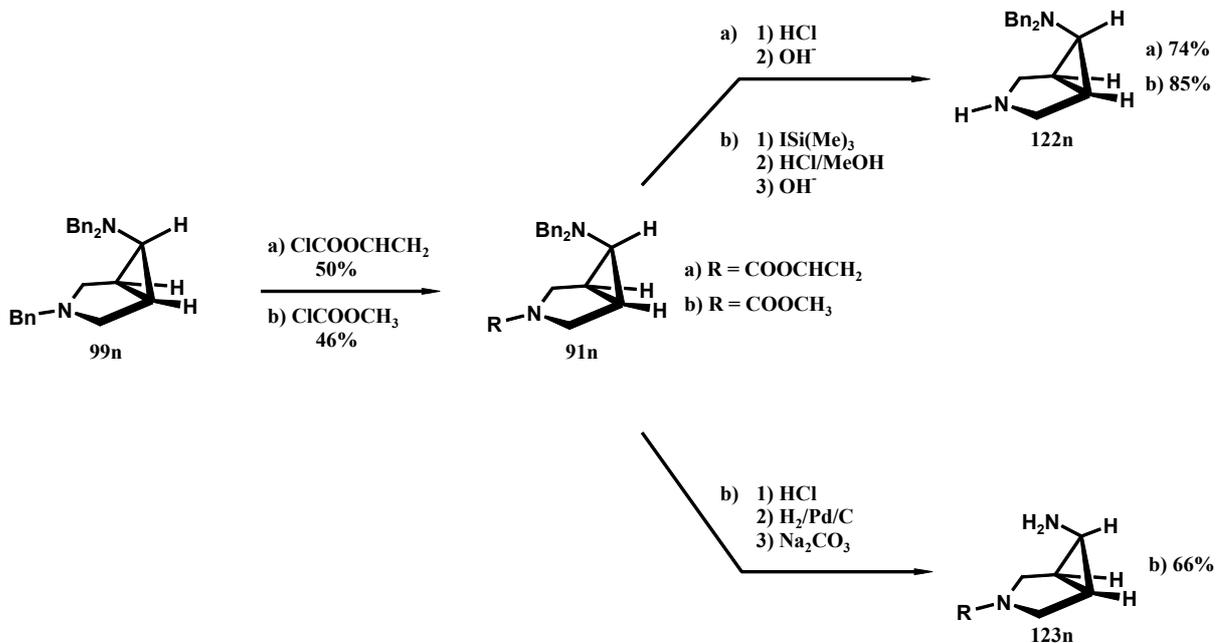


Abbildung 52 Selektive Abspaltung der N-Benzyl-Schutzgruppen

Dabei wird nur der Pyrrolidinstickstoff aufgrund seiner stärkeren Basizität vom Kohlen säurechlorid angegriffen, und der Benzylrest durch einen Ester substituiert. Nun hat man ein orthogonal geschütztes Diamin **91n**, das wegen chemisch unterschiedlicher Eigenschaften der Schutzgruppen selektiv entschützt werden kann (**Abbildung 52**).

Der Allylrest hat gegenüber dem Benzylrest den Vorteil, dass der Gewichtsverlust bei der Entschützung nicht so groß ist und, dass aufgrund des geringeren sterischen Anspruchs die Reaktionszeiten kürzer sind.

Die Entschützung des Diallylaminderivats **127n** erfolgt durch Umsetzung mit N,N'-Dimethylbarbitursäure in Gegenwart von Tetrakis(triphenylphosphin)palladium.^{52,96}

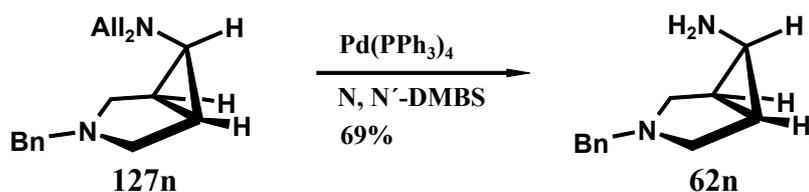


Abbildung 54 N-Deallylierung des 3-Azabicyclus' **127n**²⁶

Hierbei wird das Allylamin zunächst durch die Barbitursäure protoniert, anschließend reagiert das protonierte Allylamin mit dem Pd(0)-Katalysator zu einem π -Allyl-Pd(II)-Komplex und deallyliertem Amin. Der π -Allyl-Ligand wird vom Carbanion der Barbitursäure abgefangen und der Pd(0)-Katalysator regeneriert. Monoallylbarbitursäure kann ein weiteres Mal ein Allylamin protonieren und geht dann in das entsprechende diallylierte Barbitursäurederivat über. Dennoch wird ein Überschuss an Dimethylbarbitursäure eingesetzt, da bei fortschreitender Reaktion im Gleichgewicht immer mehr deallyliertes Amin auftritt, welches ebenfalls protoniert werden kann. Somit würde bei Zugabe von nur 0.5 Äquivalenten Barbitursäure die Reaktionszeit sehr lange dauern.⁵²

In Fällen, bei denen keine Störung durch den Ester bei der Bicyclenbildung auftritt, kann dieser auch schon bei der Wahl der Edukte für die Enaminbildung eingeführt werden. Dies ist zum Beispiel bei der Darstellung von Nitrilbicyclen möglich.²³

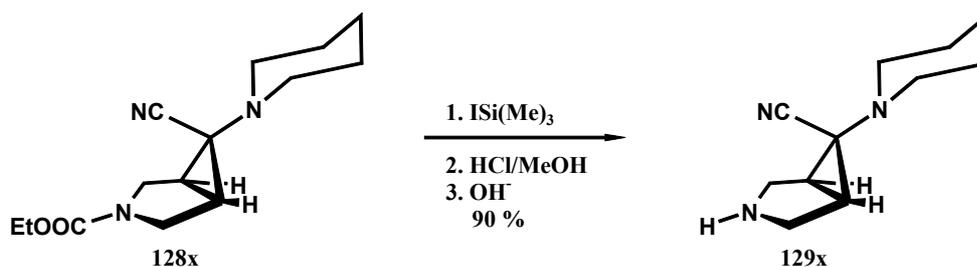


Abbildung 55

Die Entschützung des ethoxycarbonylgeschützten Amins **128x** erfolgt durch Umsetzung mit Trimethylsilyliodid. Das dabei entstehende Trimethylsilylcarbamat wird durch Methanolyse in die Carbaminsäure überführt, welche spontan zu dem entsprechenden Amin decarboxyliert.⁵³

Auch ein Methylrest in N(3)-Position kann als Schutzgruppe für 6-Amino-3-azabicyclen dienen. Zwar gelingt eine Entschützung durch 'von Braun-Dealkylierung' mit Bromcyan oder der mechanistisch identisch verlaufenden Umsetzung mit Chlorameisensäurevinyl- oder trichlorethylester nicht, jedoch kann durch eine Polonovsky-Reaktion Verbindung **130n** in 66%iger Ausbeute demethyliert werden.¹⁷⁹

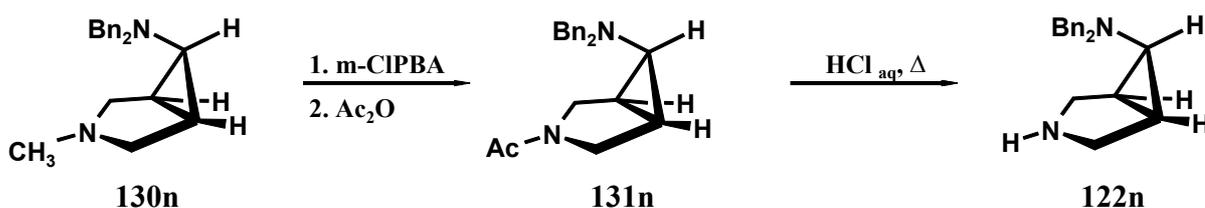


Abbildung 56

Diese Übertragung der Polonovsky-Reaktion auf 6-Amino-3-methyl-3-azabicyclo-[3.1.0]hexane gelang K. Fröhlich und E. Vilsmaier. Dabei tritt zunächst eine Oxidation zum N(3)-Oxid auf, das mit Essigsäureanhydrid zum N(3)-Acylderivat **131n** demethyliert wird. Saure Hydrolyse liefert schließlich das entschützte Produkt **122n**.

3.7 Konstitutionsbestimmung bei 6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexanen

Die Konstitution der 6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexane läßt sich mit Hilfe der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektroskopie belegen. Typisch für die in 6-Position disubstituierten Bicyclen ist das AA'BB'XX'-Spinsystem im ^1H -NMR-Spektrum ($\text{R}_2, \text{R}_3 \neq \text{H}$).

Die Benennung der Spinsysteme in dieser Arbeit erfolgt so, dass die über der Fünfringebene liegenden Protonen mit A, Die unter der Fünfringebene liegenden Protonen mit B und die Cyclopropanprotonen mit X bezeichnet werden. Sofern sich in 6-Position ebenfalls ein Proton befindet, wird dieses mit Y bezeichnet.

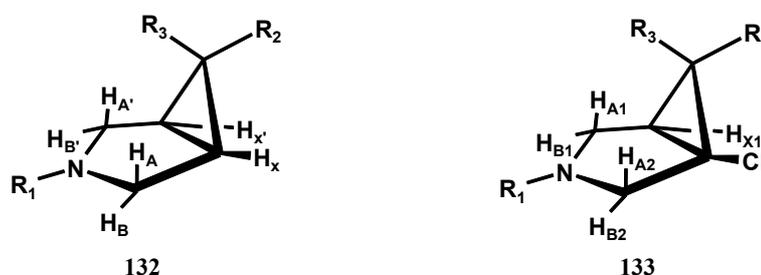


Abbildung 57 Benennung der Pyrrolidinprotonen an 3-Azabicyclo[3.1.0]hexanen

Bei den am Brückenkopf chlosubstituierten Bicyclen **133** findet man für die Pyrrolidinprotonen getrennt ein AB- und ein ABX-Spinsystem.

Im ^{13}C -NMR-Spektrum wird die Dreiringstruktur durch ein Dublett für C(1) und C(5) mit einer für dieses System charakteristisch hohen $^1\text{J}_{\text{CH}}$ -Kopplungskonstanten von ungefähr 170 Hz angezeigt. Außer diesem Dublett findet man beim Vorhandenseins einer Symmetrieebene im Molekül für das bicyclische Grundgerüst nur noch ein Singulett für C(6) ($\text{R}_2, \text{R}_3 \neq \text{H}$) und ein Triplett (C(2), C(4)).

Bei den chlosubstituierten, unsymmetrischen Bicyclen hingegen treten alle fünf C-Atome bei unterschiedlicher Frequenz in Resonanz, wodurch man zwei Singuletts ($\text{R}_2, \text{R}_3 \neq \text{H}$), ein Dublett und zwei Triplets erhält.

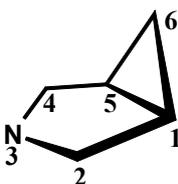


Abbildung 58 Benennung der Kohlenstoffatome in 3-Azabicyclo[3.1.0]hexanen

3.8 Konfigurationsbestimmung bei 6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexanen

3.8.1 Konfigurationszuordnung über dynamische $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie

Morpholin spielt als 6-Aminosubstituent in 3-Azabicyclo[3.1.0]hexanen bezüglich $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie die Rolle eines Stereoindikators.^{22,41-43} Die vier Protonen des Morpholino-Substituenten bilden bei hohen Temperaturen ein AA'XX'-System, welches bei Temperaturerniedrigung in ein ABXY-System übergeht. Dieses Phänomen ist auf Austauschprozesse aufgrund Ringinversion, Stickstoffinversion und Rotation des exocyclischen Substituenten am N-Atom zurückzuführen.

Befindet sich der Aminrest nun in *inside*-Position laufen diese Austauschprozesse wegen der sterischer Behinderung durch den Pyrrolidinring im Vergleich zur NMR-Zeitskala langsamer ab als in *outside*-Position.^{22,29,43,107-112}

Der Übergang vom AA'XX'-System in ein ABXY-System erfolgt also erst bei höheren Temperaturen als beim *outside*-Diastereomeren.

Ähnliche Verhältnisse liegen beim Dibenzylamin vor:⁴⁴

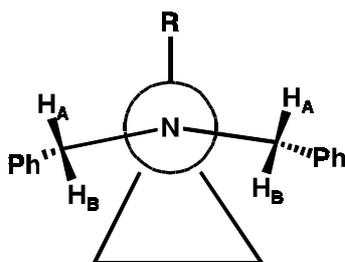


Abbildung 59 Newman-Projektion der C_1 -Brücke eines Bicyclo[3.1.0]hexans (Ausschnitt)

Hier spalten die Methylenprotonen der Benzylgruppen in *inside*-Position in aller Regel zu einem AB-System auf, da Stickstoffinversion und die Rotation um die C(6)-N-Bindung behindert sind.

Bei Temperaturerhöhung nehmen die Austauschprozesse im Vergleich zur NMR-Zeitskala zu, und die beiden Methylenprotonen werden magnetisch äquivalent: man erhält ein Singulett. Die Übergangstemperatur zwischen beiden Spinsystemen (Koaleszenzpunkt) kann zur quantitativen Bestimmung der dynamischen Hinderung durch die Eyring-Gleichung⁴⁵ herangezogen werden:

$$\Delta G^\ddagger = RT_c \left(23,76 + \ln \frac{T_c}{k} \right)$$

$$k = \pi \frac{\sqrt{\Delta\nu^2 + 6J^2}}{\sqrt{2}} \quad ; \quad \Delta\nu = \nu_A - \nu_B$$

ΔG^\ddagger : freie Aktivierungsenthalpie der Austauschprozesse

R: allgemeine Gaskonstante

T_c : Koaleszenztemperatur

k : Geschwindigkeitskonstante gekoppelter Fall

ν_A, ν_B : Resonanzfrequenzen der Protonen A und B

J: $^2J_{AB}$

Der Vergleich der ΔG^\ddagger -Werte beider Diastereomere ermöglicht eine Zuordnung der jeweiligen Bicyclen-Konfiguration.

Als Beispiel seien die Diastereomerenpaare **134n/x** und **135n/x** aufgeführt:

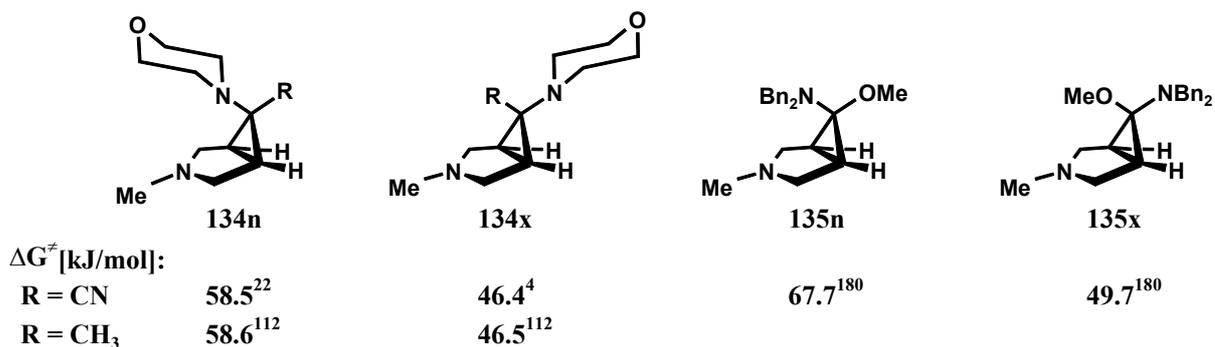


Abbildung 60

Man sieht, dass sowohl beim Morpholino- als auch beim Dibenzylaminosubstituenten in *inside*-Position die Aktivierungsenthalpie stets deutlich höher liegt, als beim entsprechenden *outside*-Diastereomeren.

Abbildung 61 zeigt die Veränderung der ΔG^\ddagger -Werte der Topomerisierung der Morpholinprotonen, wenn man das carbocyclische Grundgerüst von **45n** durch den Heterobicyclus **136n** ersetzt:

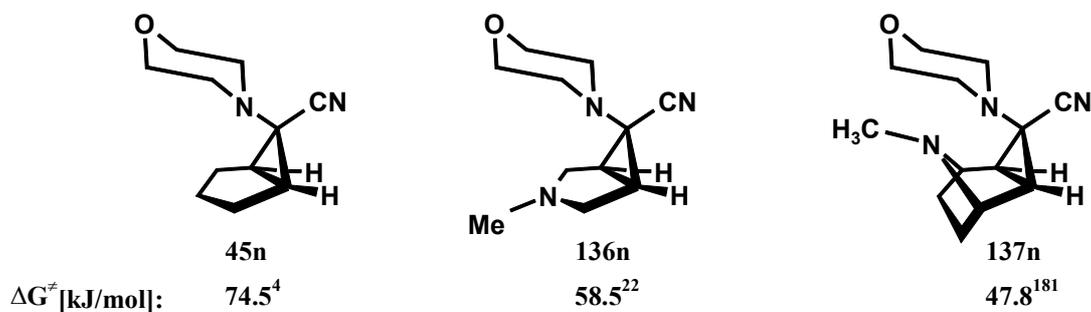


Abbildung 61

Dabei wirkt der sterischen Hinderung in *inside*-Position die durch den Ankereffekt hervorgerufene lone pair-lone pair-Abstoßung zwischen dem exocyclischen Aminrest und N(3) entgegengesetzt. Dies führt zu einer Anhebung der Grundzustandsenergie von **136n**, was eine Topomerisierung der Morpholinprotonen bei einer bereits geringeren Temperatur ermöglicht. Wird der Sechsring, wie im Fall von **137n** durch eine zusätzliche C₂-Brücke in eine drastische Wannenkonformation gezwungen, wird die Aktivierungsenthalpie der Austauschprozesse

zusätzlich derart erniedrigt, dass sie in den Bereich des Wertes des 6 α -Amin-Diastereomeren rückt. Damit ist diese Methode für das Diastereomerenpaar **137n/x** nicht zuverlässig.

Eine weitere Einschränkung dieser Methode besteht, wenn die C₁-Brücke der zu untersuchenden Verbindung außer durch den Aminrest nicht weiter substituiert ist:

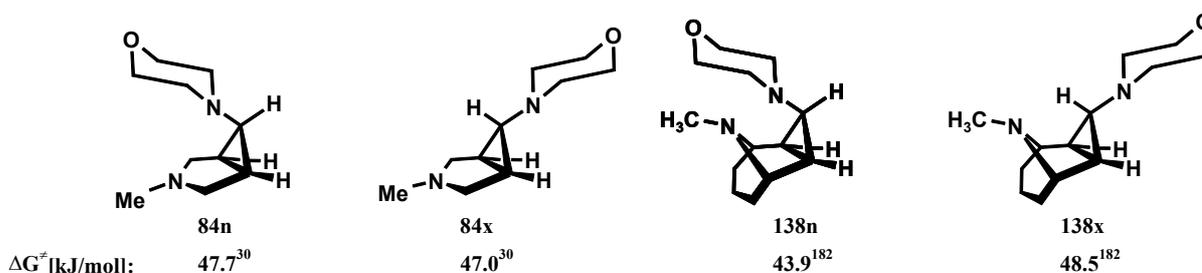


Abbildung 62

Dadurch wird die Topomerisierung der Morpholinprotonen so erleichtert, dass der sterische Effekt bei *inside*-Positionierung eine untergeordnete Rolle spielt.

3.8.2 Konfigurationszuordnung über ¹³C-NMR-Kopplungen

Die Konfiguration von Nitril- bzw. Carboxamid-Bicyclen läßt sich auch durch die ³J_{CH}-Feinkopplung des Nitril- bzw. Carboxamidkohlenstoffatoms mit den Cyclopropanprotonen im hochauflösten ¹³C-NMR-Spektrum bestimmen.

Basierend auf den Arbeiten von Kingsbury¹¹³ und L'Abbé⁴⁶ konnte in der Arbeitsgruppe Vilsmaier gezeigt werden, dass die ³J_{CH}-Kopplungskonstante bei 6-Amino-3-azabicyclo-[3.1.0]hexanen wegen des starren Grundgerüsts – abgesehen von den Substituenten am Dreiring – nur von der Konfiguration an der C₁-Brücke abhängt.

Die erwartete Kopplungskonstante beträgt bei 6 β -Nitril-Bicyclen etwa 4-5 Hz und bei den entsprechenden 6 α -Nitril-Isomeren liegt sie in einem Bereich kleiner 3 Hz.²²

Deweiteren kann beim Vorhandensein eines Diastereomerenpaares durch Vergleich der chemischen Verschiebung eines Substituenten an der C₁-Brücke eine Aussage über die Konfiguration dieses Substituenten getroffen werden, da bei gleichem Substitutionsmuster der *inside*-ständige Substituent stets einen Hochfeldshift gegenüber der analogen *outside*-substituierten Verbindung erfährt.¹¹⁴⁻¹¹⁸ Dieses Phänomen tritt in der Regel auch für die ¹³C-

Resonanz des Nitrilsubstituenten in C(6)-Position von 6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexanen auf, was ein Indiz für die entsprechende Konfiguration liefert:

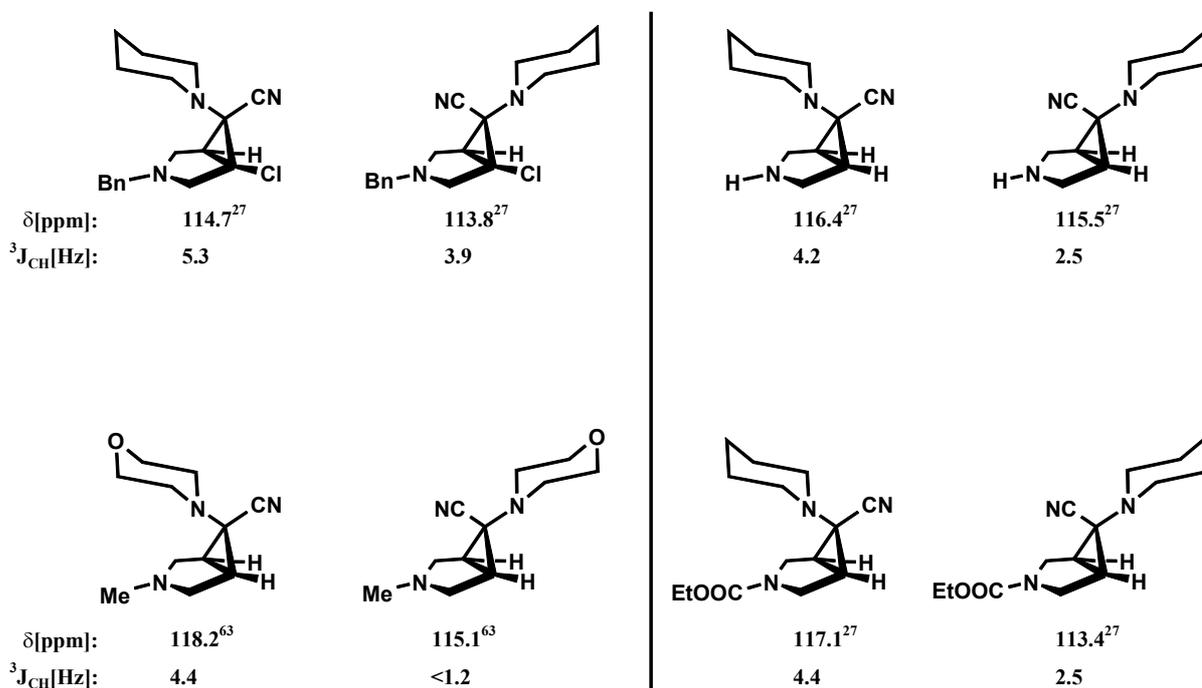
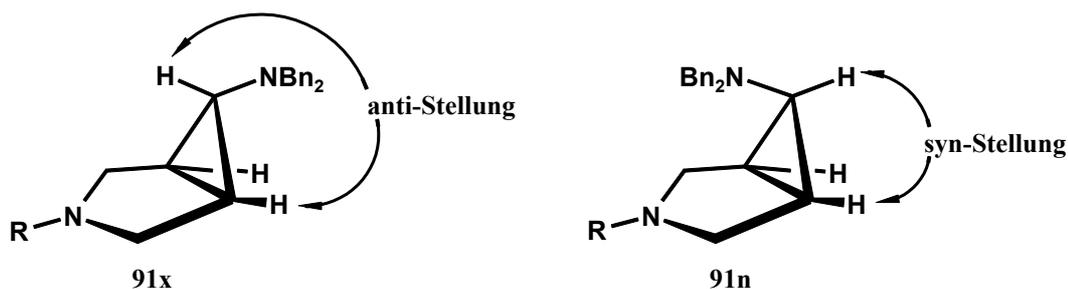


Abbildung 63

3.8.3 Konfigurationsbestimmung über $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstanten

Bei den an der C₁-Brücke monosubstituierten Bicyclen kann die Konfiguration anhand der $^3J_{\text{XY}}$ -Kopplungskonstanten zwischen dem Proton an der C₁-Brücke und den beiden Brückenkopf-Protonen bestimmt werden.^{29,30,48,49,86,126,127} Sie beträgt für *syn*-ständige Protonen 6-8 Hertz und bei *anti*-ständigen Protonen weniger als 3.5 Hertz.



So beträgt beispielsweise die $^3J_{XY}$ -Kopplung für **91x** (R = Me) 2.1 Hertz (eigene Messung: 400MHz, CDCl_3 , $\delta(\text{H}_Y) = 2.07$ ppm) während die $^3J_{XY}$ -Kopplungskonstante des diastereomeren 6 β -Amin-Isomeren 6.6 Hertz beträgt.¹⁸

3.8.4 Konfigurationsbestimmung über Basizitätsverhalten

Dieses Kriterium beruht auf der Tatsache, dass 6 β -Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexane aufgrund der Fähigkeit zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen eine höhere Basizität besitzen, als das diastereomere 6 α -Amino-azabicyclo[3.1.0]hexan.^{119,120}

Das Basizitätsverhalten der carbocyclischen 6-Amino-bicyclo[3.1.0]hexane hingegen ist, da sich in diesem Fall die Basizität der Verbindung auf das Protonierungsverhalten der exocyclischen Aminogruppe bezieht, umgekehrt. In beiden Fällen ergibt sich die Möglichkeit einer pH-abhängigen Isomerentrennung: Schüttelt man beispielsweise das Isomerengemisch **41n/x** mit einem schwach sauren Puffer aus, so wird bevorzugt das basischere 6 α -Amin-Isomere **41x** protoniert und kann so abgetrennt werden.²⁹

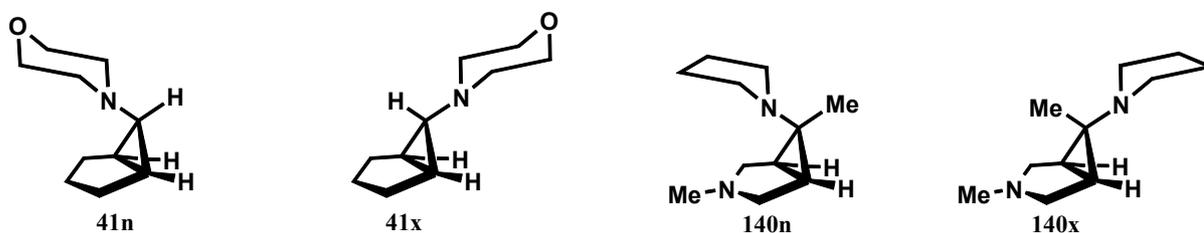


Abbildung 64 pH-abhängige Trennung von Diastereomeren

Versetzt man hingegen das Diastereomerengemisch **140n/x** mit verdünnter Säure, wird nur das 6 β -Amin-Isomere **140n** protoniert und **140x** kann mit einem unpolaren, organischen Lösungsmittel abgetrennt werden.¹¹⁹

3.9 Konformationsbestimmung bei 6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexanen

Da die Konformation von 6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexanen einen entscheidenden Einfluß auf den intramolekularen N-N-Abstand besitzt, ist deren Kenntnis für die Vorhersage einer pharmazeutischen Aktivität notwendig.

Während monocyclische Sechsringe wie Cyclohexan oder Piperidin im Allgemeinen in einer Sesselkonformation vorliegen, befindet sich Bicyclo[3.1.0]hexan **141** bevorzugt in einer Wannenkongformation. Dies wird durch eine Minimierung der ekliptischen Wechselwirkung zwischen den exocyclischen H-Atomen an C(2) bzw. C(4) und denen an C(1) bzw. C(5) erklärt¹⁸³ und konnte durch Berechnungen bestätigt werden.^{184,185}



Abbildung 65

Das trifft auch auf das Stickstoff-substituierte Analogon **142** zu, wie durch ab initio-Berechnungen (HF/6-31G^{*}) an den 3-Azabicyclo[3.1.0]hexanen **142** und **143** gezeigt werden konnte:⁴⁷

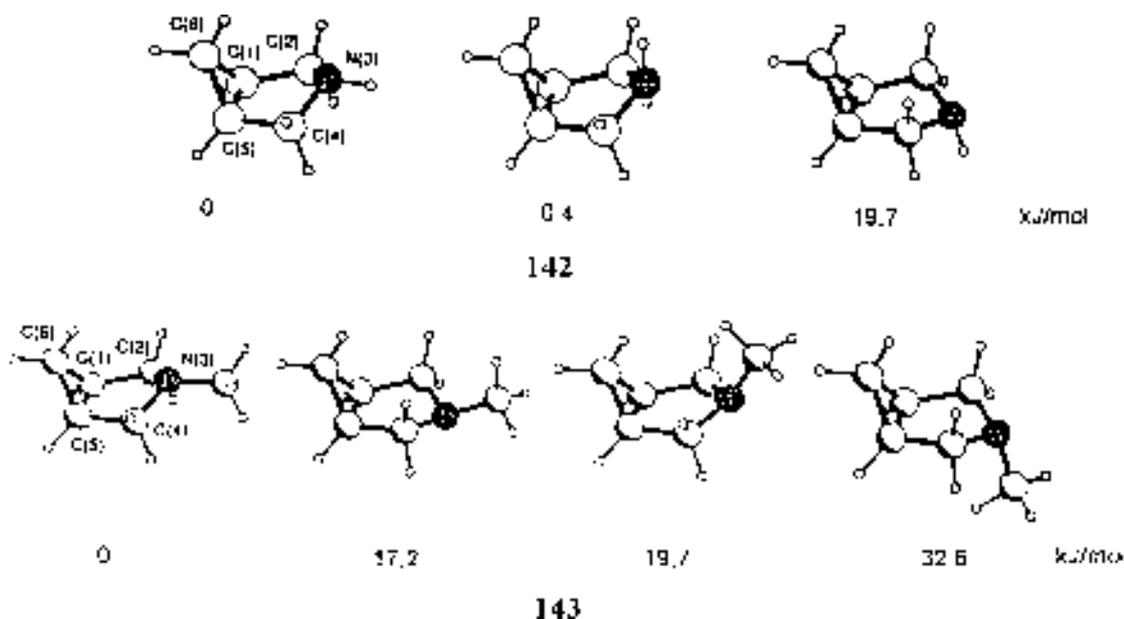


Abbildung 66 HF/6-31 G^{*} optimierte Geometrien verschiedener Konformationen von **142** und dem N-Methylderivat **143** sowie die jeweiligen relativen Energien.

Diese ergaben, dass sowohl das unsubstituierte 3-Azabicyclo[3.1.0]hexan **142** als auch N-Methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan **143** bevorzugt in der Wannenkongformation vorliegen. Es bestätigte sich auch, dass bei dem N(3)-substituierten Bicyclus **143** die äquatoriale Lage des Methylrestes gegenüber der axialen Lage begünstigt ist. Für den Bicyclus **142** findet man keinen gravierenden Energieunterschied in Abhängigkeit von der Lage des N(3)-Wasserstoffatoms.

Ausgehend von dieser Kenntnis soll der Einfluß eines 6-Amino-Substituenten auf die Kongformation des 3-Azabicyclo[3.1.0]hexan-System beschrieben werden:

Befindet sich der 6-Aminosubstituent in 6 α -Position, hat dies keinen Einfluß auf die Kongformation, so dass 6 α -Aminobicyclen sowohl in Lösung^{23,28,47,120,18} als auch in festem Zustand^{28,120} bevorzugt in der Wannenkongformation vorliegen.

6 β -Amino-azabicyclen liegen hingegen sowohl in Lösung^{23,28,47,120,123} als auch in festem Zustand^{23,30,47,120} bevorzugt in Sesselkongformation vor, wenn es sich in C(6)-Position um einen tertiären Aminrest handelt und N(3) ebenfalls substituiert ist (N(3)-R \neq H, -CO-R). Der Ankereffekt, der aus sterischen Gründen das exocyclische Stickstoff-lone pair auf die Innenseite des bicyclischen Systems zwingt, und die Tatsache, dass große Substituenten am Pyrrolidinstickstoff - ebenfalls aus sterischen Gründen - bevorzugt in äquatorialer Position stehen, führen dazu, dass die lone pairs beider N-Atome einander zugerichtet sind. Deshalb erfolgt ausgrund dieser repulsiven Wechselwirkung ein Übergang in die Sesselkongformation.

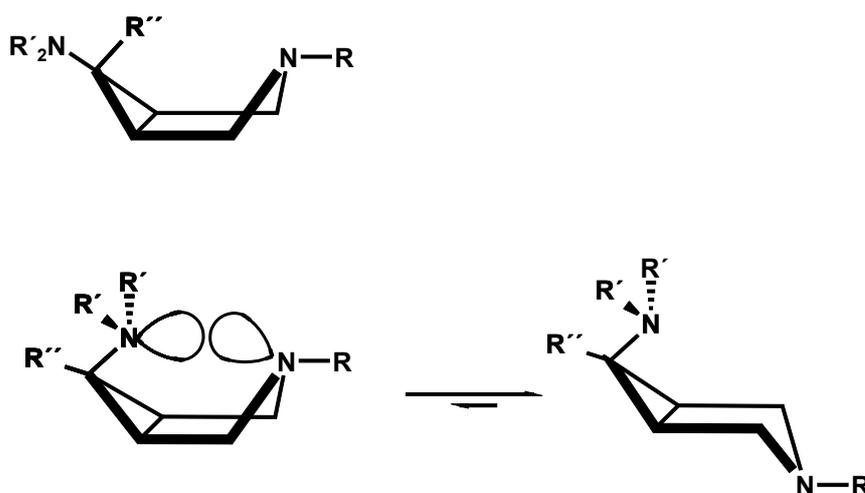


Abbildung 67

Tatsächlich konnte die HF/6-31G*-Optimierung der Geometrien beider Konformere von **84n** zeigen, dass in diesem Fall die Sesselkonformation etwas energieärmer als die entsprechende Wannenkongformation ist. Experimentell konnte dies noch durch die Kristallstrukturanalyse des 6-Methyl-Derivats **144n** gestützt werden.

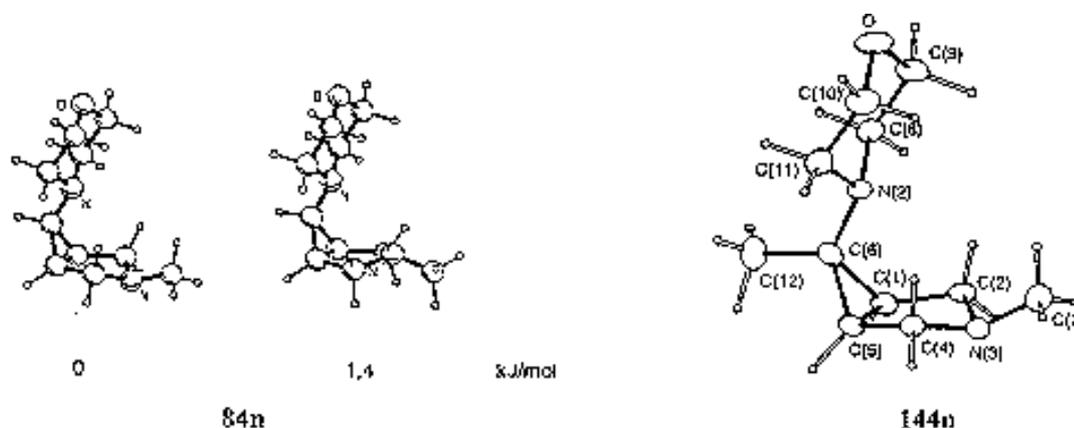


Abbildung 68 Relative Energien der beiden Konformationen von **84n** und die Röntgenstrukturanalyse des C(6)-Methylderivats **144n**.

Eine Ausnahme stellen die von T. Herweck und E. Vilsmaier stammenden 3 β -Amino-2,4-cycloctropan- bzw. granatanverbindungen vom Typ **145n** dar, die durch die C₂- bzw. C₃-Brücke zwischen C(1) und C(5) mit aufeinander gerichteten lone pairs in eine Wannenkongformation (in Lösung und im Kristall) gezwungen werden (Zangendiamine).^{171,181}

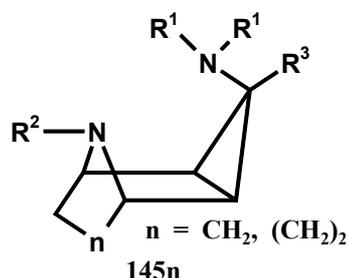


Abbildung 69

Befindet sich in 6 β -Position ein sekundärer²⁶ oder ein primärer²⁴ Aminorest, so wird durch die geringe räumliche Beanspruchung des Wasserstoffatoms der Ankereffekt aufgehoben und eine lone pair-lone pair Wechselwirkung durch eine Rotation um die C(6)-N-Bindung

vermieden. Dabei zeigt ein Proton in Richtung von N(3) wodurch die Ausbildung einer Wannenkongformation durch eine Wasserstoffbrückenbindung zusätzlich begünstigt wird. Dies konnte durch die Röntgenstrukturanalyse von **126n** experimentell bestätigt werden (s. **Abbildung 72**).

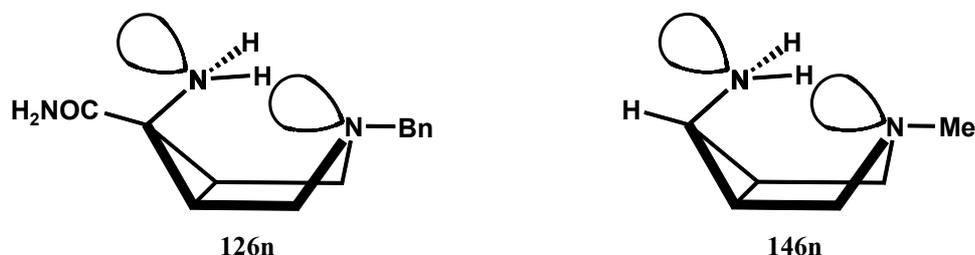
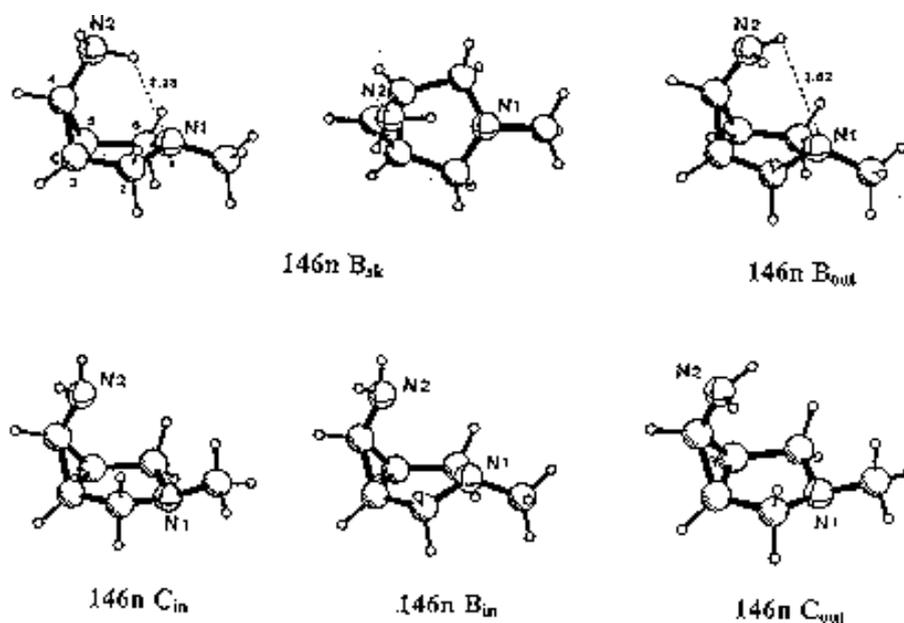


Abbildung 70

(HF/6-31G^{*})-Berechnungen an der Grundstruktur von **126n**, 1 α ,5 α ,6 β -6-Amino-3-methylazabicyclo[3.1.0]hexan **146n** konnten diesen Sachverhalt ebenfalls bestätigen:



Konformation	146n B _{sk}	146n B _{out}	146n C _{in}	146n B _{in}	146n C _{out}
E _{rel} [kJ/mol]	0	6.4	9.4	13.6	20.4

Abbildung 71 HF/6-31 G^{*} optimierte Geometrien von **146n**

Es wurden die relativen Energien von **146n** in Abhängigkeit von der Konformation des Bicyclus' und der Stellung des lone pairs der exocyclischen Aminogruppe bestimmt. Hierfür wurden unter Berücksichtigung der Ergebnisse vorangegangener Berechnungen (s. oben) nur Konformationen mit äquatorialer N-Methylgruppe berücksichtigt. Es wurden die Energien und Strukturen von **146n** in Wannen (**B**)- und in Sesselkonformation (**C**) berechnet, wobei das exocyclische Amino-lone pair einmal zu dem Fünfring hin-(**in**) und einmal davon weggerichtet (**out**) ist (C_s -Symmetrie).

Dabei ergab sich für die energieärmste Anordnung eine Wannenkonformation mit einem schräg nach außen gerichteten 6-Amino-lone pair (**sk**), so dass ein Amino-Wasserstoffatom genau auf den Pyrrolidinstickstoff gerichtet ist.

Daneben spielt die Ordnung im Molekülverband -zumindest im Kristall- ebenfalls eine Rolle bezüglich der bevorzugten Konformation eines 6-Amino-azabicyclo[3.1.0]hexans. So liegt $1\alpha,5\alpha,6\beta$ -6-Amino-3-benzyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexancarboxamid **126n** vermutlich wegen günstigerer Packungseffekte im Kristall sowohl in Wannen- als auch in Sesselkonformation vor, was durch eine Röntgenstrukturanalyse bewiesen werden konnte:²⁴

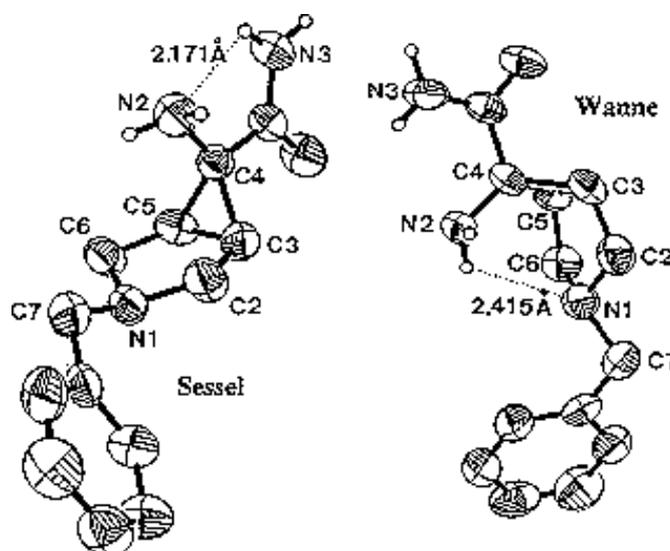


Abbildung 72 Röntgenstrukturanalyse der beiden Konformationen von **126n**

Dieser Befund läßt vermuten, dass die Energiebarriere für den Übergang von der Sessel- in die Wannenkonformation nicht sehr hoch ist. Zur Bestätigung wurde die freie Aktivierungs-

enthalpie für den Übergang von **146n C_{in}** zu **146n B_{in}** über einen praktisch planaren Pyrrolidinring berechnet und diese zu 13.2 kJ/mol bestimmt (**Abbildung 73**).²⁸

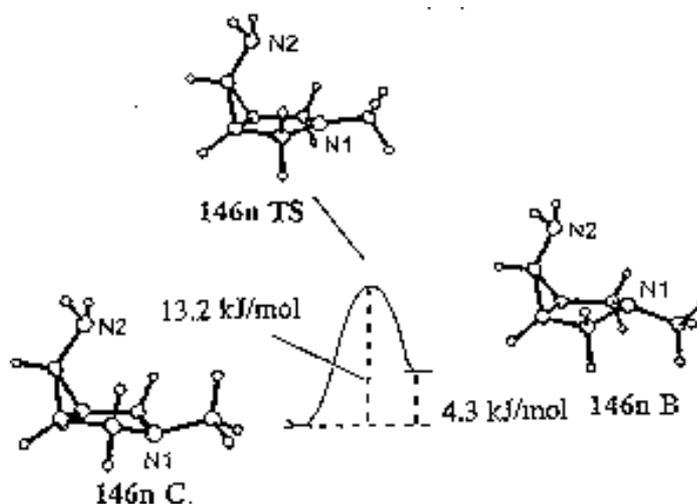


Abbildung 73 Energiebarriere beim Übergang der Sessel- in die Wannenkongformation von **146n**

6 β -Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexane mit unsubstituiertem Pyrrolidinstickstoff liegen trotz des Ankereffektes der tertiären exocyclischen Aminogruppe bevorzugt in der Wannenkongformation vor (¹H-NMR). Das liegt daran, dass das Pyrrolidinproton eine axiale Position einnimmt, da der Energieaufwand für den Übergang von einer äquatorialen in eine axiale Position (0.4 kJ/mol) wesentlich geringer ist, als der von einer Wannenkongformation zu einer Sesselkonformation (19.7 kJ/mol, s. **Abbildung 66**) und ebenfalls zu einer Verminderung von lone pair-lone pair-Abstoßung führt.^{23,24,47,120,26}

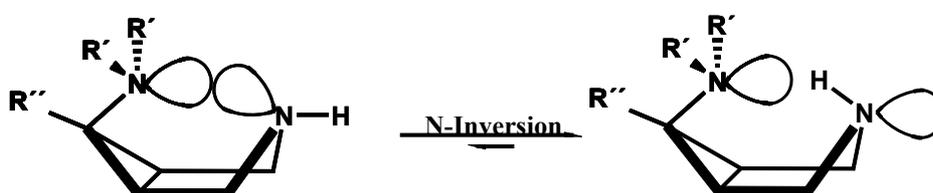


Abbildung 74

Eine Verminderung der elektronischen Abstoßung und somit die Möglichkeit zur Ausbildung einer Wannenkongformation wird durch die Delokaliserbarkeit des N-lone pairs über eine

benachbarte Carbonylgruppe ermöglicht. Das konnte sowohl $^1\text{H-NMR}$ - als auch röntgenspektroskopisch nachgewiesen werden.^{26,27}

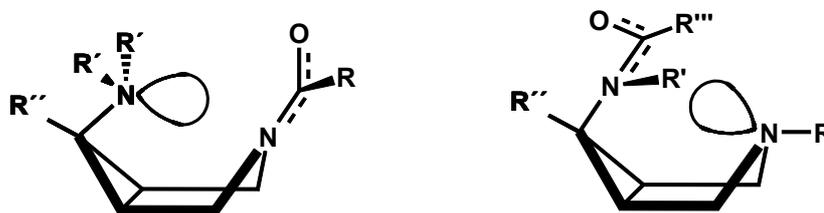


Abbildung 75

Ähnlich verhält es sich bei der Protonierung des Pyrrolidinstickstoffatoms von 6 β -Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexanen.^{119,123} So konnte das HBr-Salz von **144n** (Abbildung 68) durch Röntgenstrukturanalyse als in einer Wannenkongformation vorliegend nachgewiesen werden.¹¹⁹ In Lösung konnte von diesem Salz das Vorliegen eines Diastereomerenpaares aus *inside*- und *outside*-protoniertem Azabicyclus beobachtet werden, wobei die Konformation mit äquatorialem Rest an N(3) bevorzugt wird.¹¹⁹

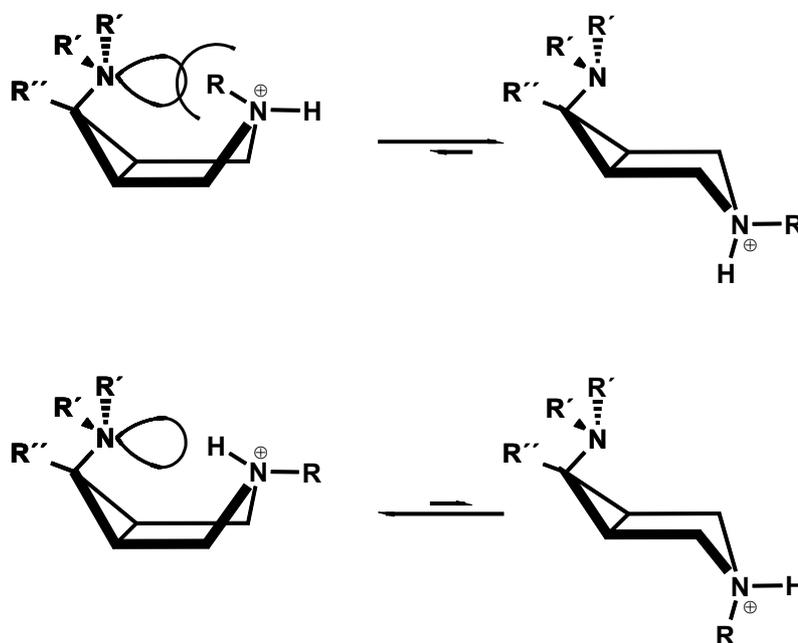


Abbildung 76

Als geeignete Methode zur Konformationsaufklärung hat sich die ^1H -NMR-Spektroskopie erwiesen. E. Vilsmaier und Mitarbeiter erkannten den Zusammenhang zwischen den ^1H -NMR-Kopplungskonstanten innerhalb des $\text{AA}'\text{BB}'\text{XX}'$ -Spinsystems der sechs Pyrrolidinprotonen von 3-Azabicyclo[3.1.0]hexanen und der Konformation dieser Verbindungen in Lösung. Wie in **Abbildung 77** zu sehen ist, bilden die Cyclopropanprotonen X und X' mit den benachbarten Pyrrolidinprotonen A und B bzw. A' und B' in Abhängigkeit von der Konformation des Bicyclohexansystems unterschiedliche Diederwinkel. Diese Diederwinkel stehen durch die Karplus-Conroy-Beziehung in direktem Zusammenhang mit der Größe der jeweiligen vicinalen $^3\text{J}_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstanten.⁴⁷

Der Vergleich der experimentell gefundenen Kopplungskonstanten mit den durch Kristallstrukturanalyse gefundenen Konformationen ergab die in **Abbildung 77** angegebenen Richtwerte für die entsprechenden $^3\text{J}_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstanten beider Konformere.^{23,24,28,30,47} Dabei ist vor allem das Fehlen der $^3\text{J}_{\text{AX}}$ -Kopplung (Diederwinkel $\approx 90^\circ \Rightarrow ^3\text{J}_{\text{HH}} = 0$ Hz)^{119,120,123} charakteristisch für das Vorliegen einer Wannenkonformation.

Abbildung 77 zeigt die Pyrrolidinprotonen eines Bicyclus' in beiden möglichen Konformationen mit den qualitativen Richtwerten für die $^3\text{J}_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstanten.⁴⁷

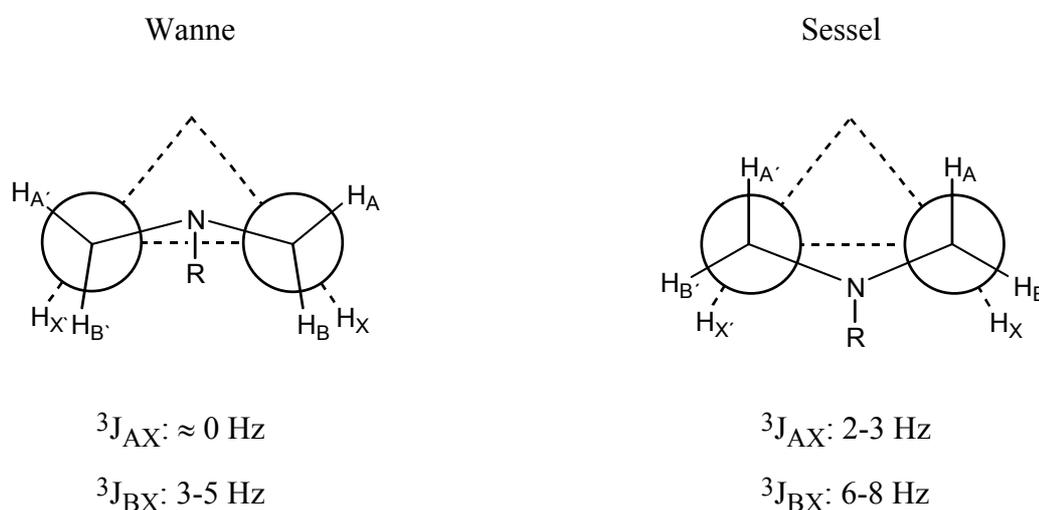


Abbildung 77 Richtwerte der $^3\text{J}_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstanten in Abhängigkeit von der jeweiligen Konformation

4. Eigene Ergebnisse und Diskussion

4.1 Synthese der 6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexanarbonitrile

4.1.1 Synthese der Enamine

Für die Synthese der als Ausgangsverbindung benötigten Enamine stehen prinzipiell zwei Möglichkeiten zur Auswahl:

Die erste Möglichkeit ist die konventionelle Methode, bei der das Keton und das Amin mit einem Lösungsmittel, das ein tiefsiedendes Azeotrop bildet (Benzol, Toluol), am Wasserabscheider refluxiert werden. Diese Methode hat den Vorteil, dass sie präparativ sehr einfach durchführbar ist und, dass Keton und Amin in stöchiometrischen Mengen eingesetzt werden können.

Die zweite Möglichkeit beruht auf einer Umsetzung des Amins mit dem Keton in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels (MgSO_4^{49} , TiCl_4 , CaCl_2^{186}), was die Darstellung von Enaminen bei tiefen Temperaturen erlaubt. Die Enaminbildung in Gegenwart von Titan-tetrachlorid, die sogenannte Weingartenmethode⁵⁸, gestattet zudem die Umsetzung von Aminen, die unter normalen Bedingungen unreaktiv sind, da hier die Lewis-Säure Titan-tetrachlorid an den Carbonylsauerstoff des Ketons bindet und somit die Elektrophilie des Ketons erhöht. Die Nachteile dieser Reaktion bestehen in dem präparativ recht hohen Aufwand und der Notwendigkeit von mindestens drei Äquivalenten des Amins.

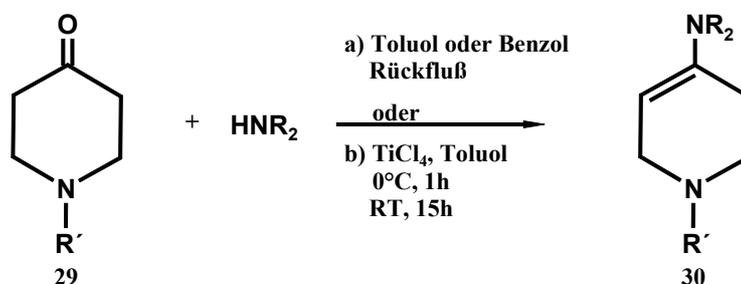


Abbildung 78 Darstellung der Enamine

Tabelle 5 Enamine

Enamin	R'	NR ₂	Methode	Reaktionszeit	Ausbeute
30a	COOEt	NBn ₂	1	2 d	n. b.
30b	Bn	NBn ₂	1 (2)	2 d (16 h)	60% (60%)
30c	Bn	Isoindolino	1*	16 h	60%

Die für diese Arbeit notwendigen Enamine werden mit Ausnahme von Enamin **30c** (Enamin **30b** kann alternativ auch nach der Weingarten-Methode synthetisiert werden) am Wasserabscheider hergestellt (Tabelle 5).

*Enamin **30c** wurde wegen seiner thermischen Instabilität nicht am Wasserabscheider hergestellt. Es wurde erhalten, indem man ein Gemisch von äquimolaren Mengen an N-Benzylpiperidon und Isoindolin in Benzol unter reduziertem Druck langsam von dem gebildeten Azeotrop und Lösungsmittel befreite. Der verbleibende feste Rückstand enthielt praktisch quantitativ Enamin **30c** und wurde direkt für die nachfolgende Umsetzung eingesetzt.

Die Ausbeuten beziehen sich auf die durch Kugelrohrdestillation (**30b**) bzw. Kristallisation (**30c**) gewonnenen, analysenreinen Enamine.

Das Enamin **30a** wurde wegen seiner starken Zersetzungstendenz bei Temperaturen > 170°C als Rohprodukt weiter umgesetzt.

4.1.2 Synthese der Mono- und Dichlorenamine

Um zu den entsprechenden mono- bzw. dichlorierten Enaminen zu gelangen, wird das Enamin in Methylenchlorid gelöst und bei -70°C durch Zutropfen einer Lösung von N-Chlorsuccinimid in Methylenchlorid chloriert. Dabei wird das Enamin bei Zugabe von nur einem Äquivalent NCS selektiv zum Allylderivat chloriert. Bei Zugabe von zwei Äquivalenten NCS wird das Enamin zusätzlich in 5-Position chloriert (Abbildung 79). Die Aufarbeitung erfolgt, nachdem das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur aufgetaut ist und das Lösungsmittel entfernt wurde, durch mehrmalige Extraktion des Rückstandes mit Pentan. Dadurch wird das chlorierte Enamin aus dem in Pentan unlöslichen Coprodukt Succinimid

extrahiert. In der Regel wird das so erhaltene chlorierte Enamin direkt für die nachfolgende Bicyclenbildung eingesetzt, da eine vollständige Reinigung des ohnehin recht sauberen Produktes durch Kristallisation zeitaufwendig ist und zudem einen Verlust an Ausbeute bedeuten würde.

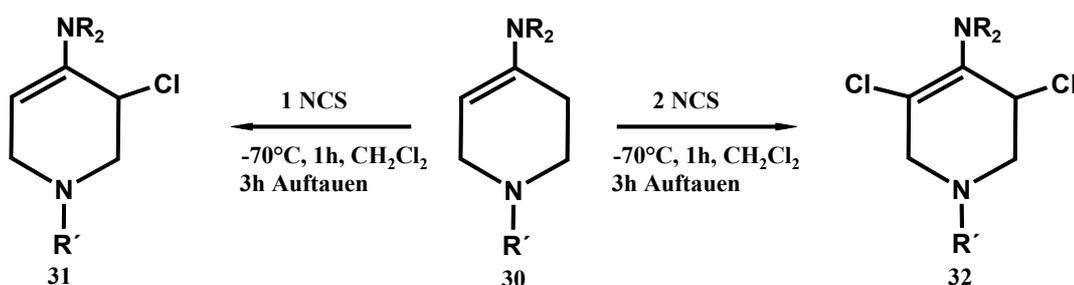


Abbildung 79 Darstellung der Mono- bzw. Dichlorenamine

Tabelle 6 Monochlorenamine

Chlorenamin	R'	NR ₂	Ausbeute
31b	Bn	NBn ₂	n. b.
31c	Bn	Isoindolino	84%

Tabelle 7 Dichlorenamine

Dichlorenamin	R'	NR ₂	Ausbeute
132a	COOEt	NBn ₂	n. b.
32b	Bn	NBn ₂	94%

4.1.3 Synthese der 6β-Amine

Bei der Umsetzung der in **Tabelle 6** aufgeführten Chlorenamine mit Cyanid in einem Acetonitril/Wasser-Gemisch erhält man durch 1,3-Ringschluß die bicyclischen Aminonitrile. In Fällen, in denen das Chlorenamin wasserunlöslich ist, wird Benzyltriethylammoniumchlorid als Phasentransferkatalysator eingesetzt, das den Eintritt des Cyanidanions in die organische Phase ermöglicht. Wenn man bei dieser Reaktion eine Iminiumübergangsstufe

annimmt, wird plausibel, dass der nucleophile Angriff des Cyanidions von der Innenseite aus sterischen Gründen erschwert ist, und somit nur 6 β -Aminobicyclus gebildet wird.

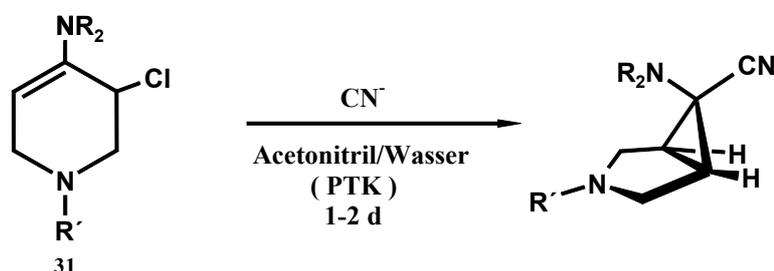


Abbildung 80 Darstellung der 6 β -Aminobicyclen

Tabelle 8 6 β -Aminobicyclen

<i>exo</i> -Nitril	R'	NR ₂	Ausbeute
124n	Bn	NBn ₂	65%
147n	Bn	Isoindolino	84%
150n	Bn	NAll ₂	56%

Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, Wasser zugesetzt und der Bicyclus mit Diethylether extrahiert. Reine 6 β -Aminobicyclen erhält man, außer bei Bicyclus 147n, durch Umkristallisation der Rohprodukte aus Diethylether. Die Reinigung von Bicyclus 147n erfolgte durch Kugelrohrdestillation im Hochvakuum.

4.1.4 Synthese der 6 α -Amine

4.1.4.1 Darstellung über das Mono- bzw. Dichlorenamin

Der Zugang zu 6 α -Aminobicyclen ist ebenfalls von großem Interesse, da zur Aufklärung der Wirkungsweise eines Pharmakophors und auch des beteiligten Rezeptors beide Diastereomere eines bicyclischen Wirkstoffanalogons untersucht werden müssen. Jedoch ist bei der Darstellung der Nitrilbicyclen über eine 1,3-Ringschlußreaktion an cyclischen Chlorenaminen der *outside*-Angriff des Nucleophils an der Iminiumionübergangsstufe gegenüber dem *inside*-Angriff stark favorisiert. Daher wurden im Arbeitskreis Vilsmaier Anstrengungen unternommen, durch geeignete Substituenten an den Edukten den *inside*-Angriff gegenüber dem

outside-Angriff und somit die *outside*-Aminobicyclenbildung zu begünstigen (s. **Kapitel 3.3, S. 19**). Dabei stellte sich heraus, dass zwei mögliche Modifizierungen an den Chlorenaminen jeweils zu bevorzugtem *inside*-Angriff führen. Dieses sind der sogenannte ‘Chlortrick’, der eine Abschirmung der *exo*-Seite der Iminiumionübergangsstufe bewirkt, und zweitens die Einführung eines Esterrestes am Stickstoff des Tetrahydropyridins. Wenn man beide Modifizierungen jeweils an Tribenzylchlorenamin **31b** vornimmt, erhält man entsprechend das Dichlorenamin **32b** bzw. Monochlorenamin **31a**. Die Umsetzung dieser beiden Chlorenamine mit Cyanid ist in **Abbildung 81** schematisch dargestellt:

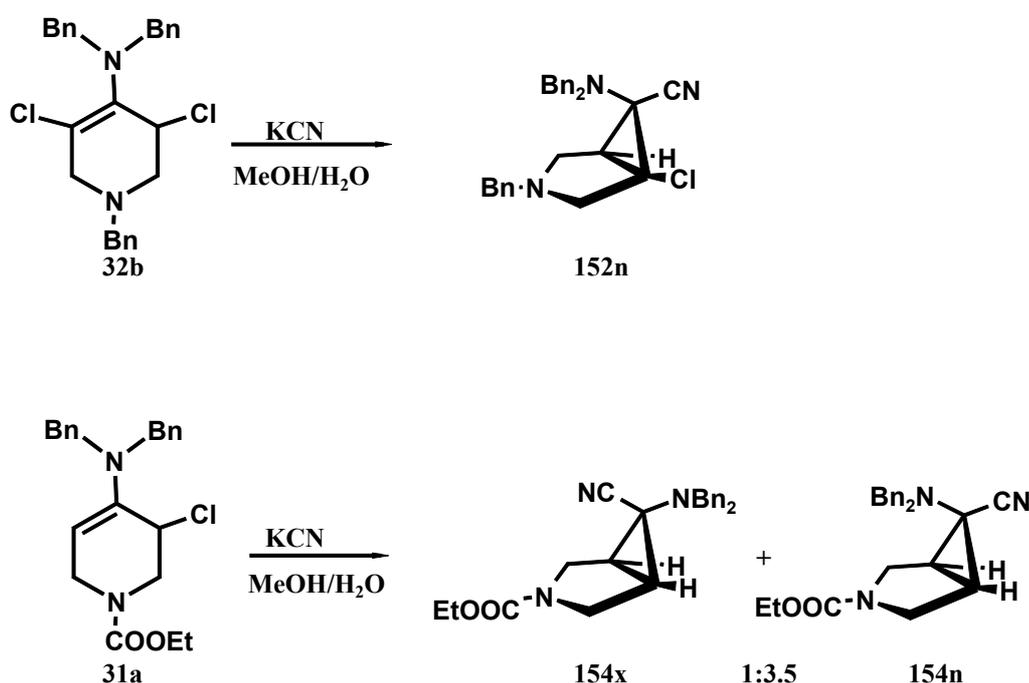


Abbildung 81

Offensichtlich sind die voluminösen Benzylreste an Dichlorenamin **32b** so sperrig, dass der Cyanidionen-Angriff trotz eines Chlorsubstituenten von der *exo*-Seite erfolgt. Denn setzt man Dichlorenamin **32b** in einem Methanol/Wasser-Gemisch (1:2) mit Kaliumcyanid um, so erhält man nach Aufarbeitung und Umkristallisation ausschließlich 6β-Aminobicyclus **152n** in 81% iger Ausbeute.

Hingegen liefert die Reaktion von Chlorenamin **31a** mit Kaliumcyanid, ebenfalls in Methanol/Wasser (1:2), immerhin ein Isomergemisch von 6α- und 6β-Amin **154x** bzw. **154n** mit einem Anteil von 6α-Aminobicyclus **154x** von 22%.

Zur Kombination von ‘Chlortrick‘ und ‘Estertrick‘ benötigt man Ausgangsverbindung **32a**. Setzt man diese mit Kaliumcyanid in Methanol/Wasser (1:2) um, erhält man ein Diastereomergemisch von 6 α -Amin **153x** und 6 β -Amin **153n** im Verhältnis von 3:1.

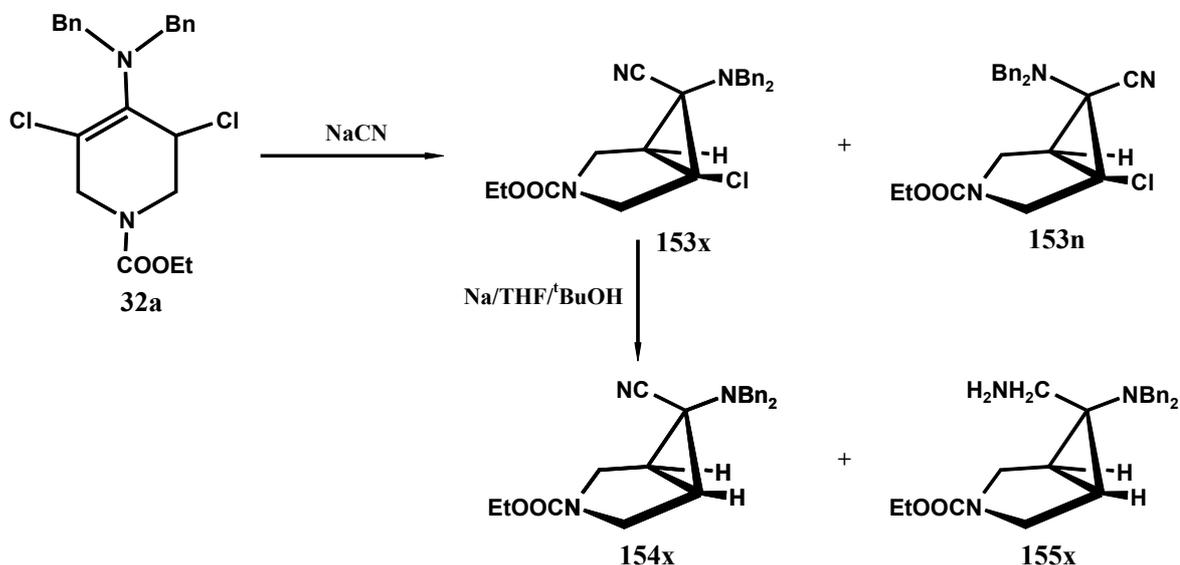


Abbildung 82

Die Trennung der beiden Isomeren gelang auf einer MPLC-Säule: Mit einem Gemisch von Pentan und Diethylether (1:1) als Laufmittel erhält man nacheinander 6 α -Amin **153x** und 6 β -Amin **153n** mit einer Ausbeute von 24 bzw. 8% (bezogen auf das eingesetzte Keton).

Chlorbicyclus **153x** wurde in einem Gemisch von Natrium in THF und ^tButylalkohol reaktiv dechloriert. Nach säulenchromatographischer Aufarbeitung erhält man Nitrilbicyclus **154x** in 52%iger Ausbeute als farbloses Öl. Der Erfolg der Dechlorierung hängt entscheidend vom völligen Ausschluß jeglichen Wassers ab. Daher ist es notwendig, alle benutzten Chemikalien und Reaktionsgefäße sorgfältig zu trocknen. Bei ungenügend sauberem Reaktionsaufbau verlängert sich die Reaktionszeit und es treten vermehrt Nebenprodukte auf. Ein Nebenprodukt dieser Reaktion besteht in der Reduktion des Nitrilbicyclus‘ zu dem entsprechenden Aminomethylderivat **155x**, das chromatographisch abgetrennt werden mußte. Es ist allerdings zu bemerken, dass unter den gegebenen Bedingungen keine reduktive Decyanierung des Nitrilbicyclus‘ zum H-Bicyclus stattfand, denn in der Literatur ist ein Verfahren beschrieben, in dem Nitrile in einem System aus Natrium in Toluol und Ethanol unter Rückfluß reaktiv decyaniert wurden.⁵⁹ Dabei trat in Abhängigkeit vom eingesetzten Nitril in einigen Fällen vorzugsweise reduktive Decyanierung neben der Reduktion zum Aminomethylderivat auf.

4.1.4.2 Versuch der Darstellung von 6 α -Aminobicyclen aus einem N,O-Acetal bzw. einem Aminoal

Wie in Kapitel 3.3.2 bereits erwähnt, besteht eine weitere Möglichkeit für den Zugang zu 6 α -Aminobicyclen in der Spaltung von Aminoal **51** mit Blausäure in Acetonitril und einem Überschuß an Fluorsulfonsäure.²⁸

Ebenso gelang es Grosse mit dieser Methode das N,O-Acetal **156n** zum 6 β -Aminonitril **157n** mit einer Selektivität von **157x** : **157n** = 3 : 1 zu spalten.⁶⁰

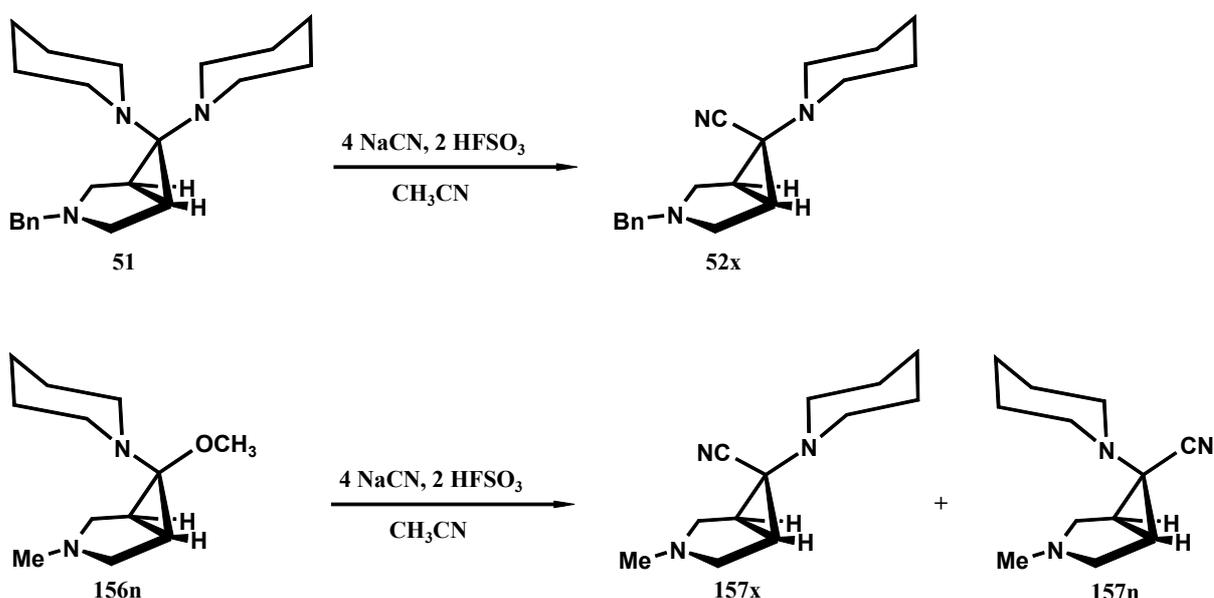


Abbildung 83

Es wurde deshalb versucht, ein Aminoal **158** bzw. das N,O-Acetal **159n** mit Benzylresten als Schutzgruppen herzustellen (Abbildung 84) und dies nach obiger Methode mit in situ erzeugter Blausäure zu spalten.

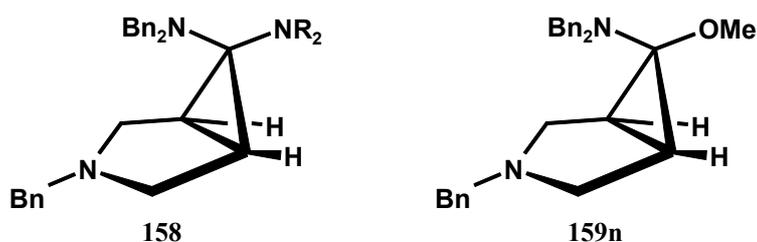


Abbildung 84

Für die Darstellung des Amins **158** wurden drei Methoden ausprobiert:

Methode 1:

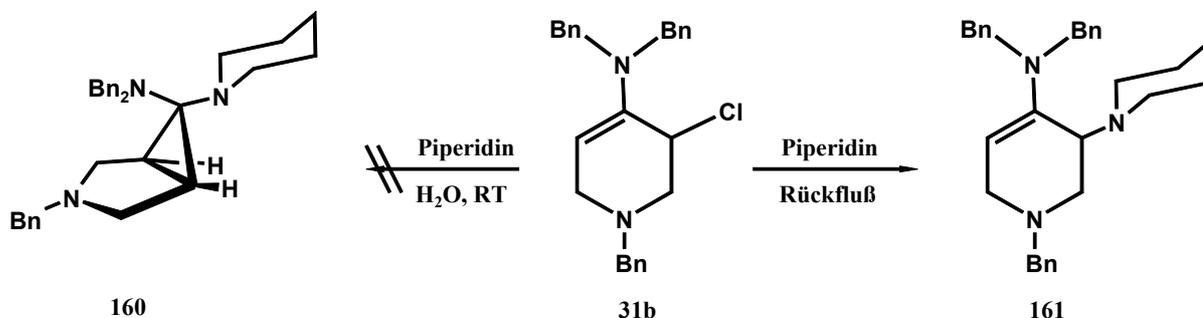


Abbildung 85 Versuch zur Darstellung des Amins **160**

Die direkte Umsetzung von Chlorenamin **31b** mit Piperidin führte nach der in Lit.²⁸ beschriebenen Methode (Piperidin, Wasser, Chlorenamin, 2 h, RT) zu keiner Reaktion. Das Rückflüssen von Chlorenamin **31b** in reinem Piperidin ergab hingegen ausschließlich Direktsubstitutionsprodukt **161**.

Methode 2:

Um eine Direktsubstitution zu vermeiden, und um die Reaktivität des Chlorenamins zu erhöhen, wurde der Reaktionslösung Silbertetrafluoroborat zugesetzt. Dieses von de Boer und Mitarbeitern beschriebene Verfahren^{61,62} führt primär zur Bildung eines Iminiumions, da aufgrund der geringen Nucleophilie des Fluorboratanions weder Direktsubstitution noch eine Bicyclenbildung durch das Boratanion stattfindet. Bei Anwesenheit von Dimethylamin setzt sich das Iminiumion zum entsprechenden Aminal um (**Abbildung 86**):

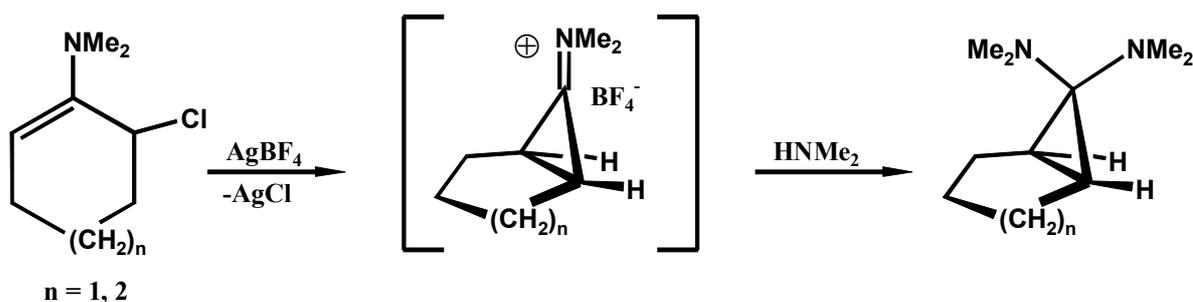


Abbildung 86

Es wurden zahlreiche Versuche unternommen, Chlorenamin **31b** in Gegenwart von AgBF_4 mit Ammoniak zum Aminoal umzusetzen. Die Resultate sind in **Tabelle 9** zusammengefasst:

Tabelle 9

Reaktion	CIEA:AgBF ₄	Lösungsmittel	Bedingungen	Produkt
1	1:1	NH ₃ fl.	-78°C→RT, 15 h	Edukt
2	1:1	¹ PrOH ges. m. NH ₃	RT, 15 h	Edukt
3	1:2	CH ₂ Cl ₂ ges. m. NH ₃	-40°C→RT, 15 h	Halbacetal 162x
4	1:2	CH ₃ CN ges. m. NH ₃	0°C, 2 h	Zersetzung

Ein Problem bei der Umsetzung von Chlorenamin **31b** mit AgBF_4 bestand in der Schwierigkeit, beide Reaktanden unter den gleichen Bedingungen in Lösung zu bekommen. Wird Chlorenamin **31b** unter basischen Bedingungen bei Anwesenheit von Wasser umgesetzt, erhält man Halbamin **162x**. Dies konnte durch gezielte Synthese von **162x** aus **31b** und Natriumcarbonat in einem Gemisch von Acetonitril und Wasser (1:1) belegt werden. Dabei isomerisiert das vermutlich primär gebildete 6 α -Halbamin sofort zum 6 β -Isomeren **162x**. Wahrscheinlich führten Spuren von Wasser deshalb bei **Reaktion 3** zur Bildung des Halbamins. Bei der Umsetzung in Acetonitril (**Reaktion 4**) wurden nach der Aufarbeitung im ¹H-NMR-Spektrum nur unspezifische, breite Signale gefunden. Bei keinem der Versuche nach dieser Methode gelang die Darstellung eines Aminoals.

Methode 3:

G. Kristen, der im Arbeitskreis Vilsmaier seine Dissertation angefertigt hat, beschreibt eine protonenkatalysierte Substitutionsreaktion der Methoxygruppe durch Ammoniak an N,O-Acetalen:¹⁰¹

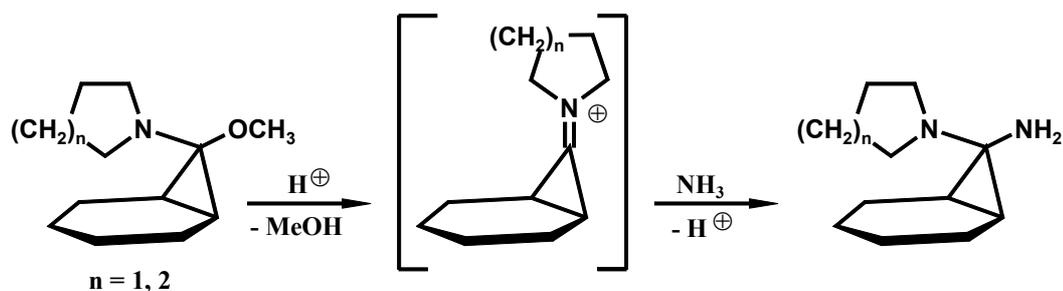


Abbildung 87

Dabei wird das N,O-Acetal in wäßriger Ammoniaklösung mit Isopropylalkohol als Lösungsvermittler umgesetzt. Um trotz des basischen Mediums eine ausreichende Protonenkonzentration zu erhalten, wird außerdem in molarer Menge Ammoniumchlorid zugesetzt. Nach mehreren Tagen Rührens bei Raumtemperatur wird in guten Ausbeuten das entsprechende Aminoal erhalten (**Abbildung 87**).

N,O-Acetal **159n** wird hergestellt, indem man Chlorenamin **31b** mit einer Lösung von vier Äquivalenten Natriummethanolat in Methanol versetzt und 20 h bei Raumtemperatur rührt. Nach der Aufarbeitung und der Kristallisation des Rohproduktes aus Pentan erhält man **159n** in Form farbloser Kristalle in 85%iger Ausbeute (rührt man Chlorenamin **31b** in reinem Methanol und deprotoniert anschließend mit einem Äquivalent Methanolat, erhält man vorzugsweise 6 β -N,O-Acetal **159x** neben 6 α -N,O-Acetal **159n** in einem Verhältnis von 7:1).

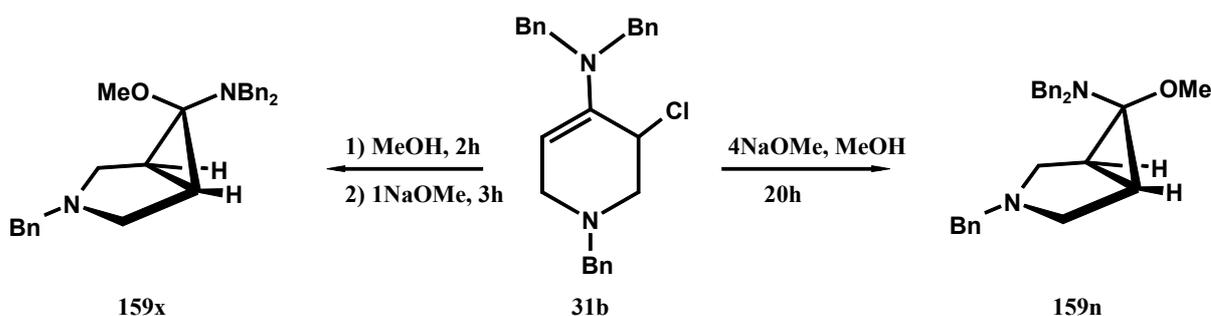


Abbildung 88

Die Ursache für die unterschiedlichen Konfigurationen an C(6) in Abhängigkeit von der Reaktionsführung, liegt darin, dass nach dem linken Weg das primär gebildete kinetische Produkt **159n** unter dem Einfluß der sich bildenden Protonen die Möglichkeit hat, über das Iminiumion zum thermodynamisch stabileren 6 β -N,O-Acetal **159x** zu isomerisieren.

Wenn hingegen Methanolat im Überschuß vorliegt, werden die Protonen sofort abgefangen und es entsteht ausschließlich das kinetisch favorisierte 6 α -N,O-Acetal **159n**.

Unterwirft man **159n** der unter **Methode 3** beschriebenen Reaktion, so erhält man neben wenig Zersetzungsprodukt nur erneut Halbaminale **162x** (**Abbildung 89**). Hingegen wird bei der Umsetzung von N,O-Acetal **159n** in einer mit gasförmigem Ammoniak gesättigten Isopropanollösung von Ammoniumchlorid hauptsächlich das Chlorenamin **31b** zurückgebildet (Nachweis jeweils NMR-spektroskopisch aus dem Rohprodukt).

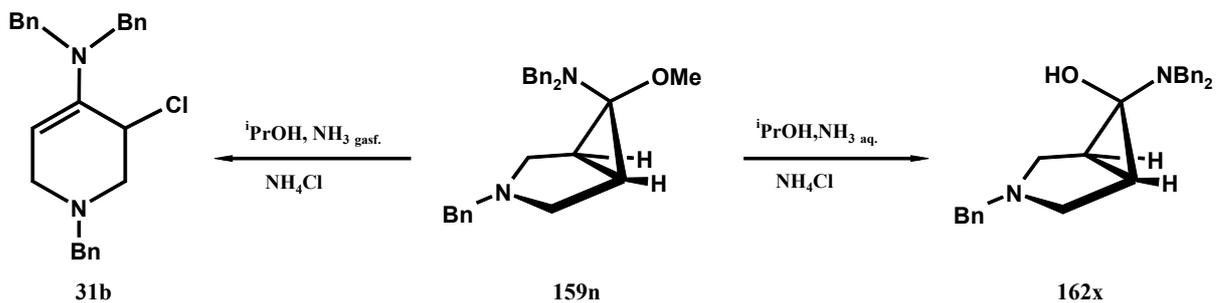


Abbildung 89

Da die Darstellung des dreifach benzylgeschützten N,O-Acetals **159n** gelang, sollte dieses nun in der anfangs beschriebenen Weise zum 6α -Aminonitril **124x** gespalten werden.

Das ^1H -NMR-Spektrum (400 MHz) des erhaltenen Rohproduktes zeigte, neben dem Isomerisierungsprodukt **159x** noch das Edukt **159n** selbst und 6β -Aminobicyclus **124n** an (Abbildung 90). Es konnte kein 6α -Aminobicyclus detektiert werden.

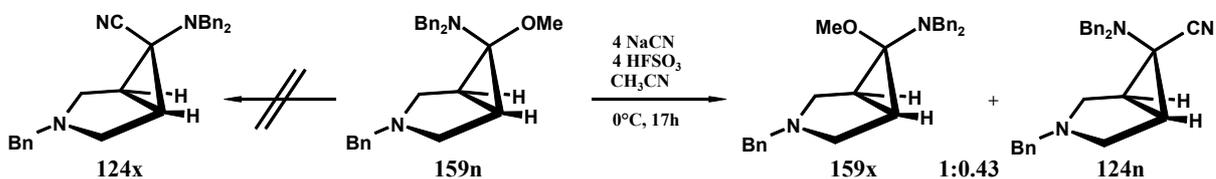


Abbildung 90

4.2 Entschützung und Verseifung der bicyclischen Nirile

Verbindungen vom Strukturtyp **165**, sogenannte α,α -disubstituierte Aminosäuren haben in jüngster Zeit in der Biochemie zunehmend an Bedeutung gewonnen.¹⁹⁸⁻²⁰¹ Sie können beispielsweise als Ersatz für proteinogene Aminosäuren in Peptidketten eingebaut werden um diesen eine höhere Stabilität zu verleihen.

So wurde die α,α -disubstituierte Aminosäure **166** in verschiedene Oligopeptide eingebaut, die dadurch eine verbesserte Sekundärstruktur ausbilden und zudem proteolysebeständiger werden.¹²⁸ Somit wird die potentielle Bioaktivität eines solchen Peptids verbessert.

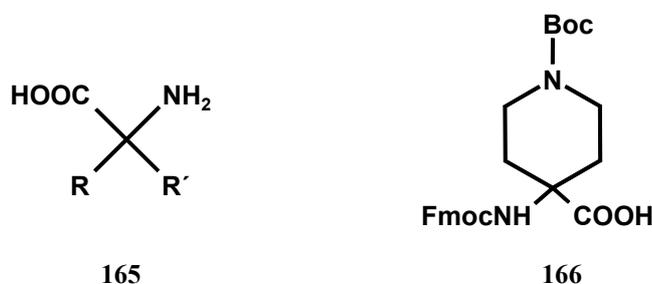
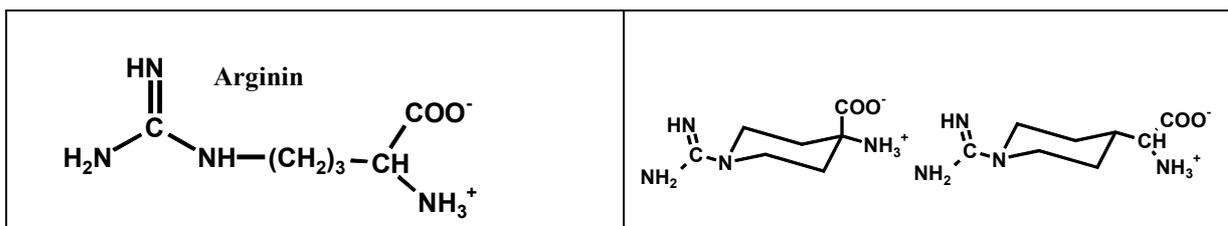


Abbildung 91

Christensen et al. entwarfen und synthetisierten cyclische Aminosäuren, von denen sie sich die gleiche biologische Wirkung der analogen natürlichen Aminosäuren versprachen.¹²⁹

Tabelle 10

Aminosäure	Cyclisches AS-Analogon
<p style="text-align: center;">CitruUin</p> $\text{H}_2\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\underset{\text{NH}_3^+}{\overset{\text{COO}^-}{\text{C}}}$	
<p style="text-align: center;">Lysin</p> $\text{H}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_4-\underset{\text{NH}_3^+}{\overset{\text{COO}^-}{\text{C}}}$	



Diese Modifikation macht die Aminosäure resistenter gegenüber einem möglichen Metabolismus im Körper und fixiert zudem die terminale funktionelle Gruppe in einem gewissen Abstand zur Aminosäurefunktion.

Desweiteren können konformativ starre Aminosäuren Aufschluß über die Wechselwirkung einer Aminosäure mit einem Rezeptor geben. So wurden zur Untersuchung der rezeptor-aktivierenden Wirkung von (1S,3R)-1-Aminocyclopentan-1,3-dicarbonsäure **167** die beiden konformativ starren Analoga **168** und **169** synthetisiert.¹³⁰

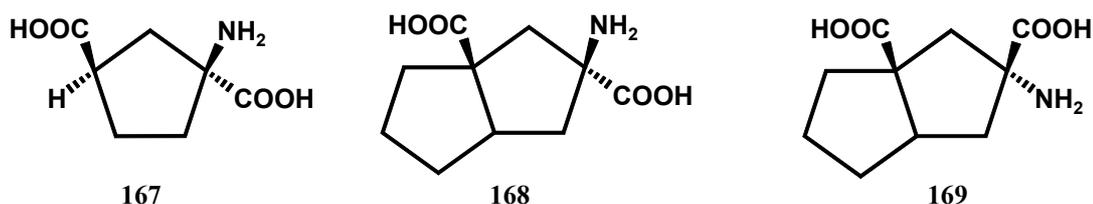


Abbildung 92

Die in diesem Kapitel beschriebenen bicyclischen Aminonitrile stellen ebenfalls die Vorstufen zu N-geschützten α,α -disubstituierte Aminosäuren dar. Durch Verseifung und gegebenenfalls Entschützung können diese in entsprechende Aminosäure-Analoga überführt werden.

Nr.	NR ₂	R'
124n	NBn ₂	Bn
147n	Isoindolino	Bn
150n	NAlI ₂	Bn



Abbildung 93

Aufgrund der Aminsubstitution in 6-Position und einer C₂-Einheit zwischen der Aminosäuregruppe und dem N(3)-Atom eignen sich diese Verbindungen besonders zur Imitation der strukturell verwandten Aminosäuren Ornithin, Citrullin, Arginin und Lysin (Diaminomonocarbonsäuren). Neben der bereits beschriebenen höheren Stabilität dieser disubstituierten Aminosäure-Analoga besitzen die bicyclischen Aminosäurederivate durch die konformative Fixierung ihrer Struktur mittels einer 'Nullbrücke' zwischen C(1) und C(5) einen exakt definierten N-N-Abstand. Somit sollten diese Verbindungen einen genaueren Aufschluß über die Wechselwirkung der Aminosäuren mit einem Rezeptor geben.

Die cyclischen Aminosäuren werden meist über ein Spirohydantoin mittels Bucherer-Bergs-Reaktion an dem entsprechenden Keton und anschließender Hydrolyse erzeugt. Daneben findet auch die klassische Methode nach Strecker Anwendung.

Spirohydantoin des Typs 1,3,8-Triaza-spiro[4.5]decan-2,4-dion **170** finden Anwendung bei

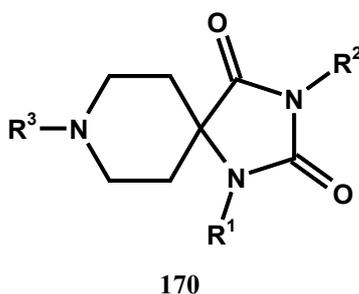


Abbildung 94

der Darstellung modifizierter Strukturen von Wirkstoffen der Benzamid¹⁹⁴- oder Butyrophenon¹⁹⁵-Klasse bzw. bei der Synthese nichtpeptidischer NK₂-Antagonisten¹⁹⁶ oder eines Analogon des 5HT_{1A}-Antagonisten Spiroxatrine.¹⁹⁷

Besondere Beachtung gilt auch den beiden sich bereits im Handel befindlichen Psychopharmaka Spiperon¹⁹³ und Fluspirilen (**Abbildung 3**, S. 3), die eine ähnliche Struktur wie **170** besitzen.

Da Hydantoin umgekehrt auch durch Kondensation von α -Aminocarbonsäureamiden mit Chlorameisensäuremethylester¹⁸⁸ bzw. Phosgen¹⁸⁹ erhalten werden können, könnten die bicyclischen Aminonitrile in **Abbildung 93** als Ausgangsverbindungen für den Zugang zu starren Analoga von Spiperon und Fluspirilen angesehen werden.

In diesem Kapitel soll diese Reaktionsfolge exemplarisch an den 6 β -Aminovertretern **124n**, **147n** und **150n** aus **Abbildung 93** durchgeführt werden.

Daher soll zunächst versucht werden, diese Verbindungen selektiv an dem exocyclischen C(6)-Aminorest zu entschützen. Anschließend soll die Verseifung der Nitrilgruppe zum Carbonsäureamid erfolgen.

Damit erhält man ein Diastereomer einer bicyclischen disubstituierten Aminosäure (bzw. deren Amid):

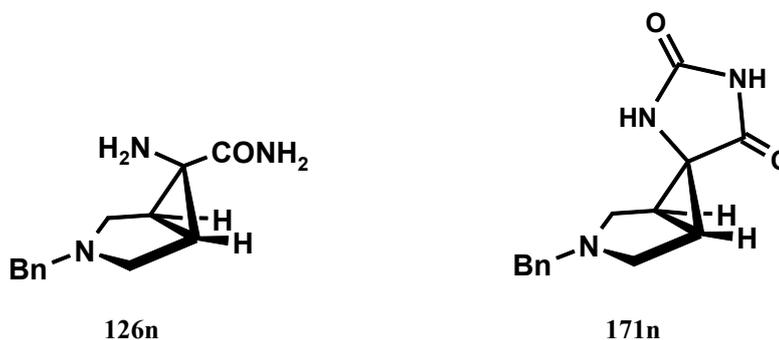


Abbildung 95

Schließlich soll **126n** mit einer geeigneten Ringschlußreaktion in das bicyclische Analogon **171n** der pharmazeutisch interessanten Spirohydantoin-Verbindung **170** umgewandelt werden.

Zur Entschützung des Dibenzylaminorestes von **124n** wurde dieser in einer Suspension von Pd/C-Katalysator in Methanol unter einer Wasserstoffatmosphäre hydriert. Da zu befürchten war, dass diese Maßnahme zur vollständigen Debenzylierung beider Stickstoffatome führt, war es um so erstaunlicher, dass die Reaktion ausschließlich zur Entschützung von N(3) und somit zur Verbindung **125n** führte.²⁴ Diese Selektivität der Hydrierung ist wohl auf die deaktivierende Wirkung der Nitrilfunktion zurückzuführen.

Um diesen störenden Einfluß der Nitrilgruppe abzuschalten, sollte **124n** zunächst verseift werden.

Basische Verseifung durch Rückfluß von **124n** in einer Suspension von Kaliumhydroxidpulver in ^tButylalkohol ergab Carboxamid **163n**. Die anschließende Hydrierung führte zur vollständigen Debenzylierung von **163n**.

Das erhaltene Aminocarbonsäureamid **164n** war zwar nicht das gewünschte, selektiv entschützte Produkt, bestätigte jedoch den vermuteten deaktivierenden Einfluß der Nitrilgruppe auf die Hydrierung.

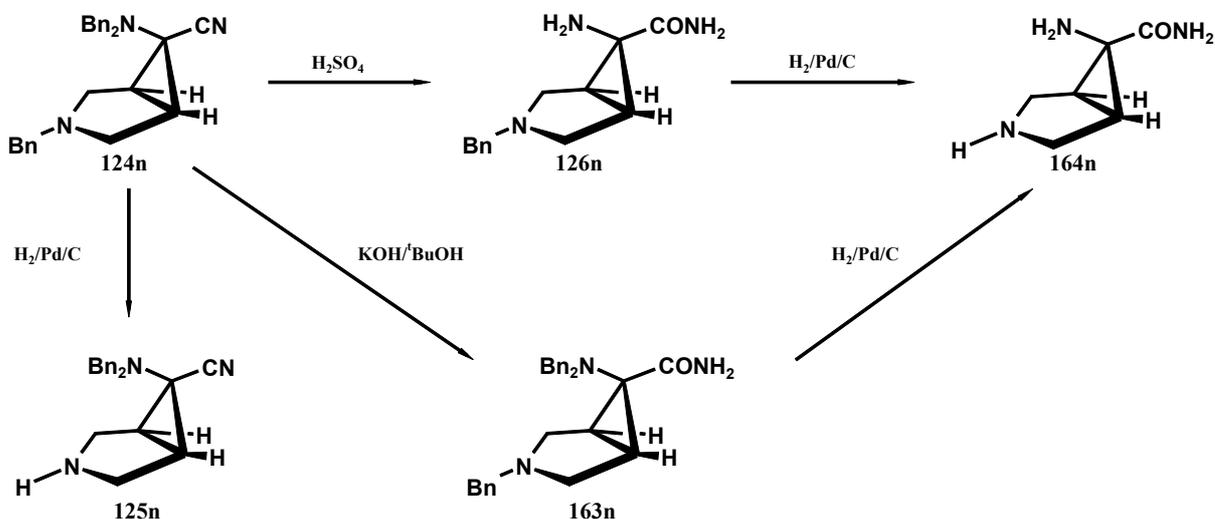


Abbildung 96

Verseift man **124n** jedoch auf saurem Wege, indem man es in konzentrierter Schwefelsäure erhitzt, geht die Hydrolyse der Nitrilgruppe überraschenderweise stets mit einer selektiven Debenzylierung des C(6)-Aminorestes einher.²⁴ Somit gelang es, mit einer einstufigen Reaktion Zielmolekül **126n** zu erhalten.

Die Isoindolingupe von Bicyclus **147n** besitzt eine große strukturelle Verwandtschaft zu einer Benzylschutzgruppe, da hier das Amin ebenfalls über eine CH_2 -Einheit mit einem aromatischen Ring verknüpft ist. Deshalb wäre in Analogie zu Verbindung **124n** eine selektive Entschützung des exocyclischen Aminrestes durch saure Verseifung denkbar. Erhitzt man jedoch Nitrilbicyclus **147n** in konzentrierter Schwefelsäure, so wird lediglich die Nitrilgruppe zum Carbonsäureamid hydrolysiert und man erhält Carboxamid **149n**. Unter hydrogenolytischen Bedingungen verhält sich der Isoindolylrest von **147n** ebenfalls passiv und es entsteht erwartungsgemäß ausschließlich der debenzylierte Nitrilbicyclus **148n**.

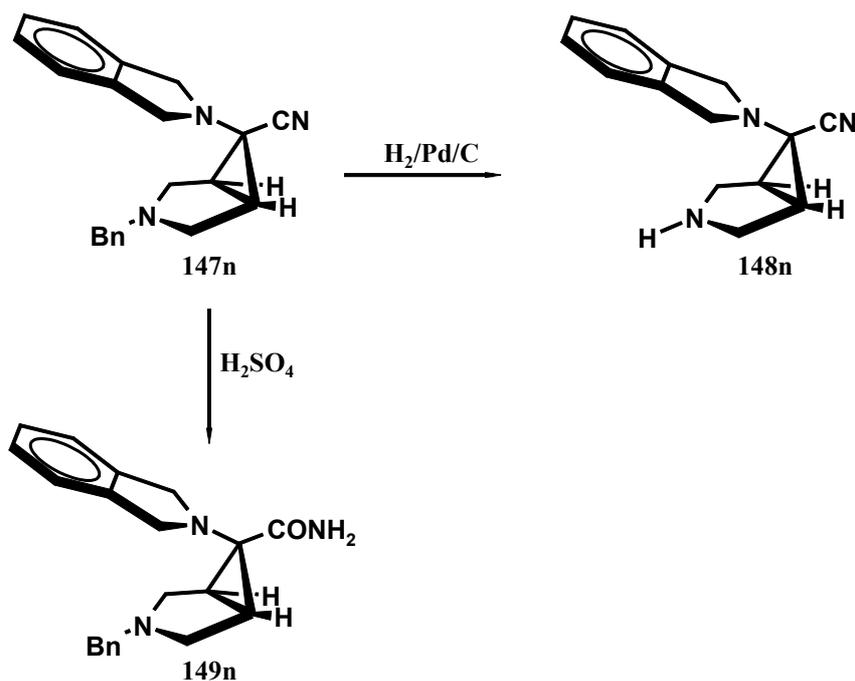


Abbildung 97

Somit erweist sich der Isoindolinrest als mögliche Schutzgruppe von primären Aminen als ungeeignet, da er mit den herkömmlichen Methoden nicht wieder zu entfernen ist.

Der Allylsubstituent hat sich hingegen als Schutzgruppe für den 6-Aminorest an Azabicyclen bewährt²⁶, da er sehr sauber und mit guten Ausbeuten zu entfernen ist. Dabei wird Nitrilbicyclus **150n** mit N,N-Dimethylbarbitursäure und Tetrakis(triphenylphosphin)-palladium in Methylenchlorid bei 40°C unter Argonatmosphäre gerührt. Der Katalysezyklus der Deallylierung wurde bereits in **Kapitel 3.6** (S. 45) ausführlich beschrieben. Nach Aufarbeitung und Kugelrohrdestillation erhält man Aminobicyclus **151n** in 69%iger Ausbeute als ein klares Öl.

Umgekehrt läßt sich die Benzylschutzgruppe bei **150n** nicht selektiv entfernen da dabei die exocyclischen Schutzgruppen zu Propylresten reduziert würden.

Mit der Darstellung von **151n** gelang nun auch der Zugang zu dem selektiv am C(6)-Aminorest entschützten Derivat von **124n** (s. **Abbildung 96**).

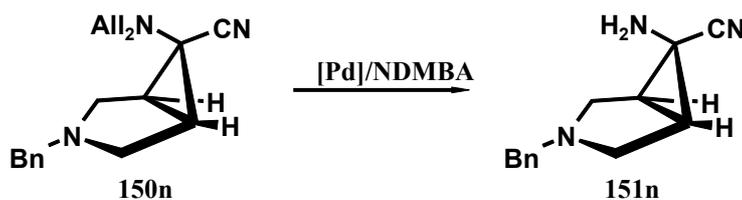


Abbildung 98

Da der Aufwand für den Zugang zu **126n** über **150n** jedoch ungleich höher ist als über die einfache Umwandlung von Dibenzylaminonitril **124n**, wurde auf den Versuch zur Darstellung von **126n** auf anderem Wege verzichtet.

Für die Umwandlung von α -Aminocarbonsäureamiden zum Hydantoin sind in der Literatur mehrere Wege beschrieben, die meist Kohlendäureester¹⁸⁷ oder Chlorameisensäureester¹⁸⁸ als Reagenz aufführen. Beide eigneten sich nicht für die Darstellung von **171n** aus **126n**. Während Ersteres überhaupt keine Reaktion zeigte, führte die Umsetzung mit Chlorameisensäureethylester lediglich zum entsprechenden Urethan, das auch durch Pyrolyse im Kugelrohr nicht zum Ringschluß gebracht werden konnte.

Offenbar sind die Elektrophilie der Carbonylgruppe und die Aktivität der Alkoxy-Abgangsgruppe in Estern zu gering.

Die Lösung brachte die Verwendung von Bis(trichlormethyl)carbonat (Triphosgen).¹⁸⁹

Dazu wird das Carboxamid **126n** mit 1/3 Äquivalent Triphosgen in Methylenchlorid unter Rückfluß erhitzt und nach Aufarbeitung und Kristallisation erhält man **171n** in 49%iger Ausbeute in Form farbloser Kristalle:

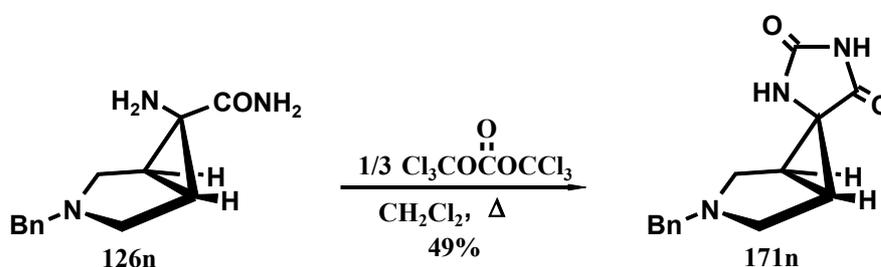


Abbildung 99

4.3 Die reduktive Decyanierung der bicyclischen Aminonitrile

4.3.1 Umsetzung der Modellverbindungen

Kapitel 4.3 behandelt die Umwandlung der geschützten 6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-carbonitrile **12n/x** in den unsubstituierten Aminobicyclus **15n** bzw. dessen 6 α -Isomeren **15x**.

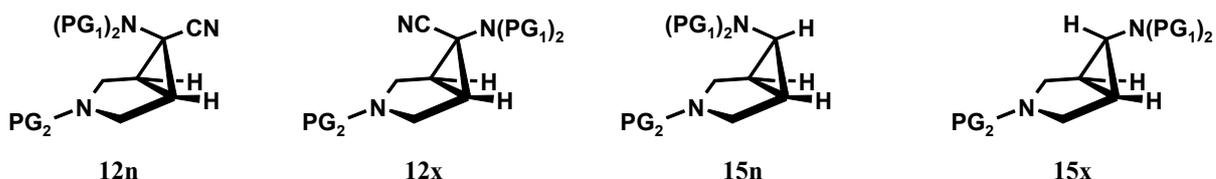


Abbildung 100

Aus den zahlreichen im Kenntnisstand beschriebenen Verfahren zur reduktiven Decyanierung wurde für diese Umsetzungen die Methode der solvatisierten Elektronen in flüssigem Ammoniak ausgewählt.

Diese Methode ist schon häufig bei der reduktiven Decyanierung von α -Aminonitrilen erfolgreich eingesetzt worden und soll nun für die bislang nicht literaturbekannte Umsetzung eines α -Aminonitrils am Cyclopropansystem erprobt werden.

Dazu soll diese Synthese zunächst an den wegen ihrer leichten Zugänglichkeit morpholinsubstituierten Modellverbindungen **136n**, **136x**, **172x**, sowie deren carbocyclischen

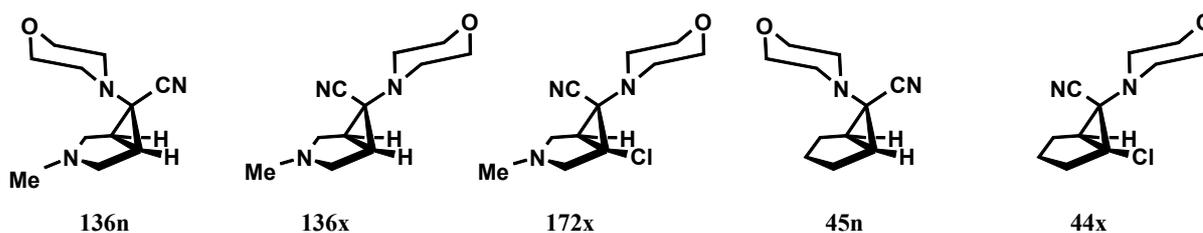


Abbildung 101

Analoga **44x** und **45n** durchgeführt und zur präparativen Reife ausgearbeitet werden.

Hierfür wurden alle Nitrile jeweils in Substanz zu einer auf -70°C gekühlten Lösung von Natrium in flüssigem Ammoniak gegeben, welche anschließend unter Rühren auf Raumtemperatur aufgetaut wurde. Das Natrium wurde jeweils in dreifachem Überschuß eingesetzt, mit Ausnahme der chloresubstituierten Aminonitrile **172n** und **44n**, bei welchen die

sechsfache Menge an Natrium eingesetzt wurde. Alle drei 6 α -Amine reagierten stereoselektiv unter Retention der Konfiguration an C(6) (**Abbildung 102**).

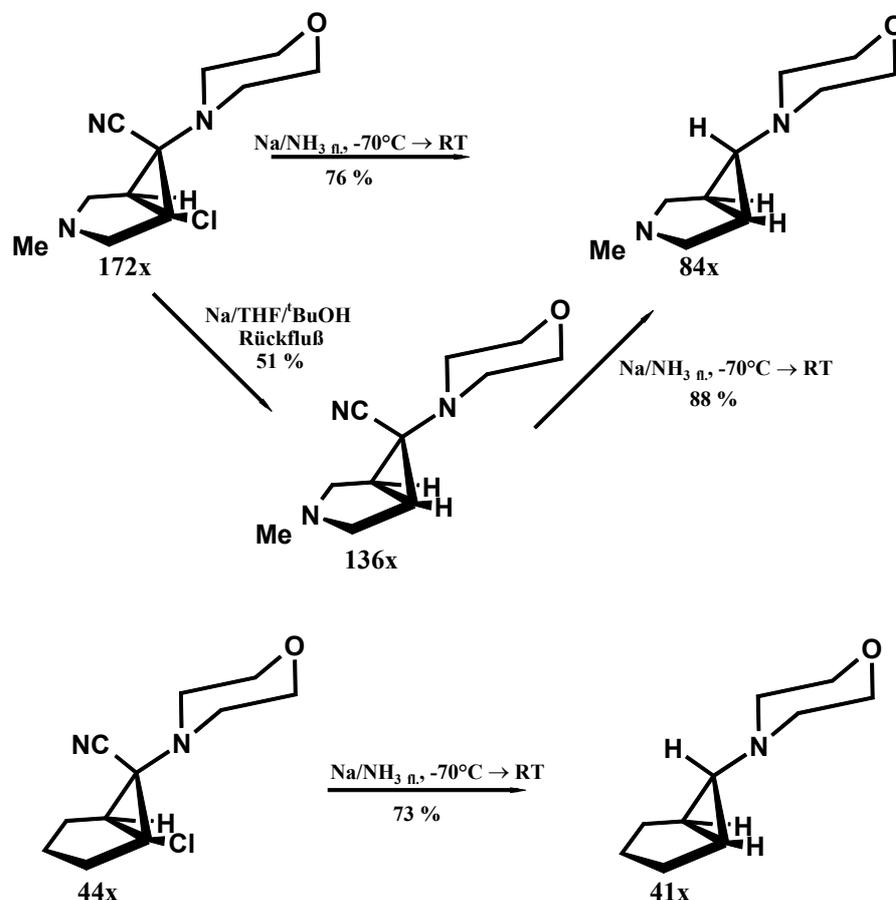


Abbildung 102

Während mit Natriumsand in Tetrahydrofuran und tert-Butylalkohol selektiv dechloriert wird, führt die Umsetzung von **172x** und **44x** unter den oben beschriebenen Bedingungen gleichzeitig zur Abspaltung der Chlor- und der Nitrilgruppe. Setzt man **172x** mit einem Unterschub an Natrium (2 Äquivalente) um, so wird neben wenig Edukt **172x** und 6 α -Amin **84x** hauptsächlich dechloriertes Nitril **136x** gefunden (~90%, ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts). Daran läßt sich erkennen, dass nacheinander erst der Chlorrest und dann der Cyanorest reaktiv abgespaltet werden.

Diese Reihenfolge scheint auch plausibel, denn Untersuchungen von C. Tetzlaff und E. Vilsmaier haben gezeigt, dass der chloresubstituierte Aminobicyclus **86x** (**Kapitel 3.4.2**, S. 29) instabil ist und unter Öffnung des Dreirings das Chloridion eliminiert. Dieser neuartige Zugang zu **41x** und **84x** stellt eine erheblich verbesserte Methode im Vergleich zu der bisher praktizierten^{29,30} dar, da keine aufwendige Isomerentrennung mehr notwendig ist und auch

wesentlich höhere Ausbeuten erzielt werden. Die Tests haben auch gezeigt, dass im Gegensatz zur Reduktion von N,O-Acetalen mit Lithiumaluminiumhydrid, bei der sich das sterisch abgeschirmte *outside*-Aminisomere passiv verhält,⁵¹ die reduktive Decyanierung der analogen 6 α -Aminonitrile kein Problem darstellt.

Die Umsetzung der 6 β -Amine **136n** und **45n** führte ebenfalls zu den reduktiv decyanierten Produkten, jedoch nicht ausschließlich unter Retention sondern teilweise auch unter Inversion der Konfiguration an C(6). Die Stereoselektivität lag jedoch stets über 80% bezüglich der 6 β -Aminisomeren. Der Grund dafür dürfte darin liegen, dass im Gegensatz zu den 6 α -Aminen das kinetische Produkt nicht mit dem thermodynamischen Produkt identisch ist, und daher trotz der recht tiefen Temperatur eine teilweise Isomerisierung auftritt.

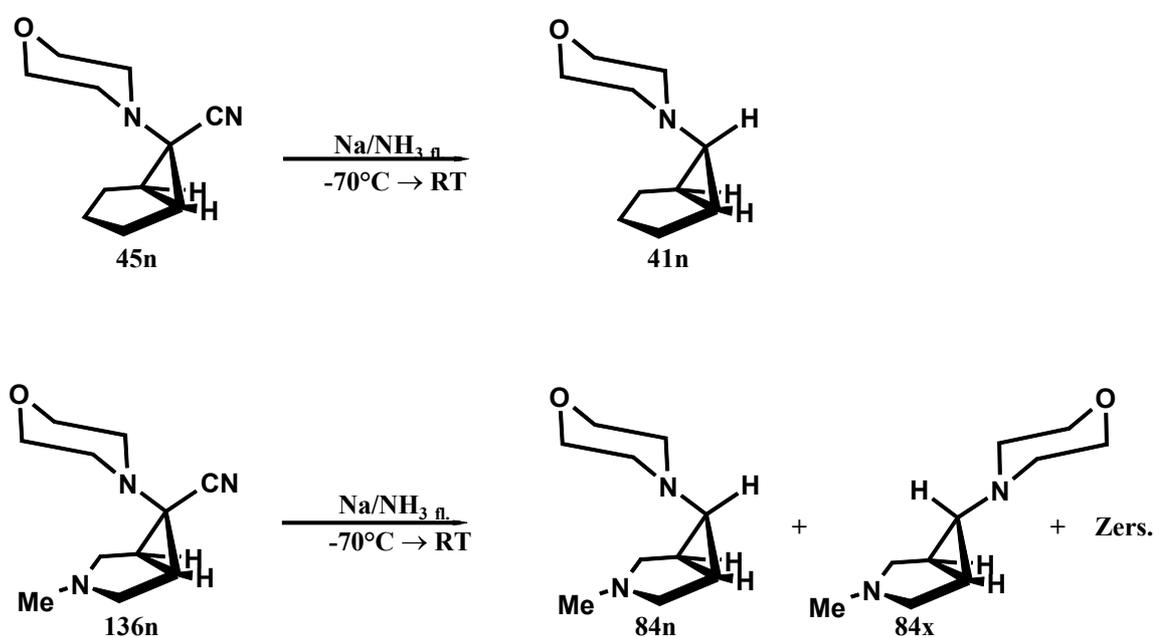


Abbildung 103

Da der Mechanismus dieser Reaktion und die Bedingungen unter der sie durchgeführt wird einen entscheidenden Einfluß auf ihren stereochemischen Verlauf haben, ist deren Kenntnis für eine möglichst stereoselektive Syntheseführung sehr wichtig.

Prinzipiell stehen für die Abspaltung der Nitrilgruppe (bzw. eines Halogenatoms) drei Mechanismen zur Auswahl:

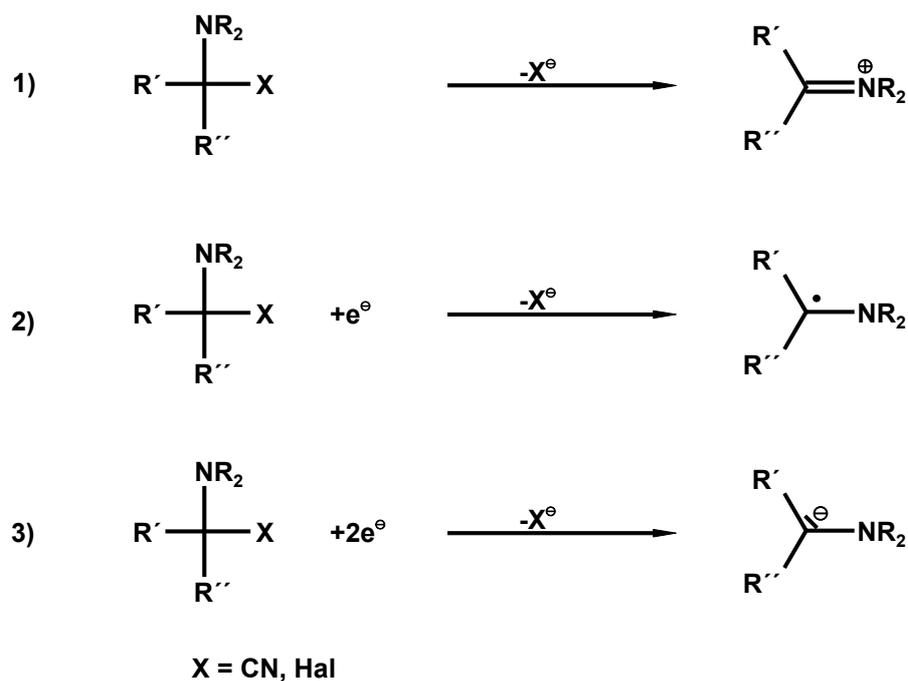


Abbildung 104

Die erste Reaktion, die der Abspaltung der Austrittsgruppe, die zu einem Iminiumion führt, kennzeichnet die gewöhnliche Reaktionsweise von Aminen zur Stabilisierung des Carbeniumions. Dieser Mechanismus kann für die reduktive Decyanierung mit solvatisierten Elektronen ausgeschlossen werden, da Yamada und Mitarbeiter zeigen konnten, dass mit einer Lösung von Natrium in flüssigem Ammoniak auch Aminonitrile mit einem 'Brückenkopfamin' decyaniert werden können (Kapitel 3.5.1, S. 34f.).^{5,7}

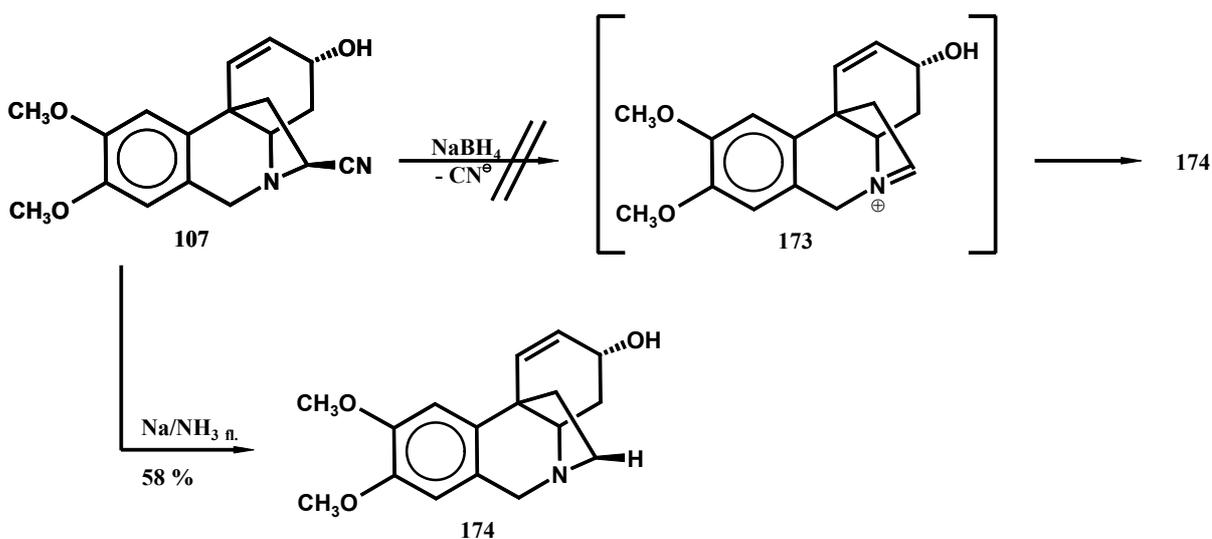


Abbildung 105

Ein sehr gutes Beispiel für die Komplexität der Reaktionen mit 'blauer Lösung' liefert eine Arbeit von Walborsky und Mitarbeitern aus dem Jahre 1968:¹⁷⁶

Sie wollten herausfinden, ob die reduktive Dehalogenierung nach dem Mechanismus vom Typ 2) oder dem des Typs 3) abläuft.

Dabei gingen sie davon aus, dass Radikale (Mech.2) eher zur Racemisierung und Carbanionen bevorzugt zu einer Retention der Konfiguration neigen.

Sie wußten außerdem, dass ihre Modellspezies (R)-1-Brom-1-Methyl-2,2-Diphenylcyclopropan **175**, wenn sie gezielt in ein Carbanion bzw. ein Radikal umgewandelt wird, genau dieses Verhalten zeigt.

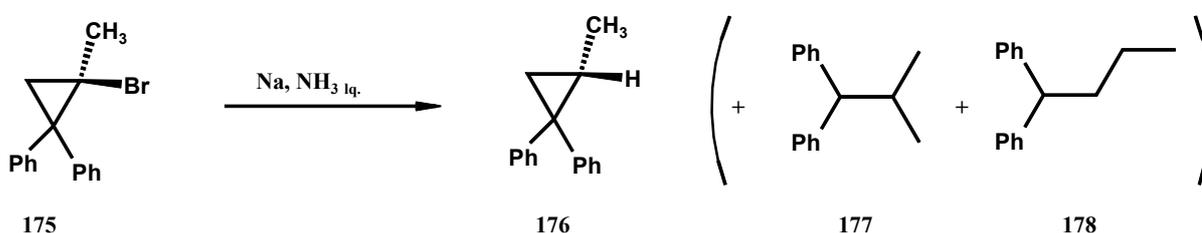


Abbildung 106

Die Versuche zeigten, dass die optische Reinheit von 1-Methyl-2,2-Diphenylcyclopropan **176** mit abnehmender Konzentration an Natrium (Natrium immer im Überschuss) ebenfalls abnahm. Außerdem stellten sie fest, dass in gleichem Maße der Anteil an Ringöffnungsprodukten **177** und **178** zunahm sowie dass **177** und **178** aus primär gebildetem **176** entstanden. Daraus schloß man zunächst, dass der Reaktionsverlauf von der Konzentration des Natriums abhängt.

Da man aber bemerkt hatte, dass sich **175** niemals vollständig löste, und man wußte, dass die Löslichkeit von **175** in 'blauer Lösung' mit Zunahme der Konzentration des Natriums abnahm, wollte man den Einfluß der Heterogenität überprüfen.

Man wählte die Konzentration von Natrium, die zuvor die höchste optische Reinheit ergab, und benutzte eine modifizierte Soxhlet-Apparatur, so dass nur gelöstes **175** von rückfließendem Ammoniak in das Reaktionsgefäß gelangte. Als Ergebnis erhielt man ein Racemat.

Somit war die Racemisierungstendenz wohl eine Funktion der Löslichkeit des Eduktes. Um diese neue Erkenntnis zu untermauern, wurden neben **175** sein Jod- und sein Chloridderivat umgesetzt (relative Löslichkeit des Chlorids, Bromids, Iodids = 1:0.99:0.02).

Überraschenderweise nahm jedoch die optische Reinheit von **176** vom Chlorid über das Bromid zum Iodid ab.

Diesmal hatte man eine Korrelation zwischen der C-Hal-Bindungsstärke und der optischen Reinheit der Produkte.

Diese Beobachtungen decken sich in ihrer Komplexität exakt mit den in dieser Arbeit gemachten Erfahrungen bei der reduktiven Decyanierung mit solvatisierten Elektronen.

Die Extrapolation eines neu erhaltenen Ergebnisses bei der Änderung eines Parameters entspricht in den meisten Fällen nicht der Realität. In diesem Fall muß der gesamte Ansatz neu abgestimmt und optimiert werden. Dies gilt vor allem auch für das upscaling von Ansätzen. Dabei wurde bei fast allen in dieser Arbeit durchgeführten Reaktionen festgestellt, dass beim Erhöhen der Konzentration des Nitrils die Ausbeute rapide abnimmt, bzw. Nebenproduktbildung zunimmt.

Fabre und Mitarbeiter setzten jeweils das *trans*- und das *cis*-Isomere von 1-Cyano-1-piperidino-4-^tbutylcyclohexan **179** mit einer Lösung von Lithium in flüssigem Ammoniak um.⁵⁰

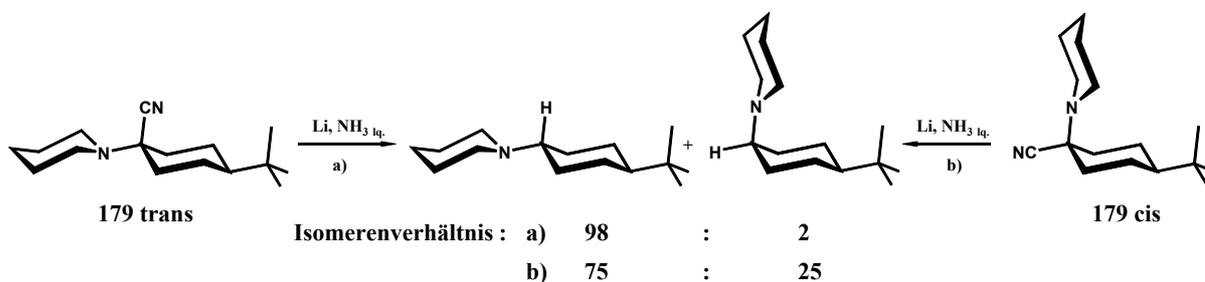


Abbildung 107

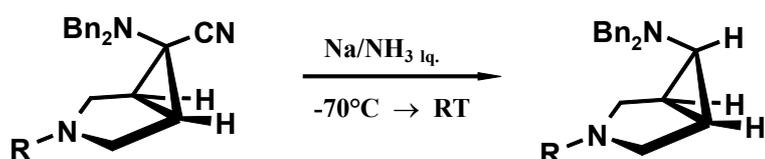
Was sie dabei fanden, steht mit den in diesem Kapitel gefundenen eigenen Ergebnissen im Einklang: Das sterisch günstigere *trans*-Isomere (entspricht dem 6 α -Amin) unterläuft eine reduktive Decyanierung unter annähernd vollständiger Retention der Konfiguration während das Analogon mit *cis*-Konfiguration (entspricht dem 6 β -Amin) Isomerisierungstendenz zum thermodynamischen, sterisch günstigeren *trans*-Produkt zeigt.

Im Gegensatz zu Walborsky geht Fabre nicht davon aus, dass es zwei mögliche Mechanismen gibt, die aufgrund der verschiedenen Zwischenstufen das Produktbild determinieren. Er glaubt, dass nacheinander sowohl eine radikalische als auch eine carbanionische Zwischenstufe durchlaufen wird, die Aufnahme des zweiten Elektrons jedoch so schnell

erfolgt, dass der stereochemische Verlauf der Reaktion vom Unterschied der Geschwindigkeit einer Racemisierung und der Protonierung des Carbanions abhängt.

4.3.2 Umsetzung der 6-Dibenzylamino-3-azabicyclo[3.1.0]hexanarbonitrile

Es zeigte sich, dass die Methode der reduktiven Decyanierung auch auf Dibenzylamino-substituierte bicyclische Nitrile erfolgreich übertragen werden kann.



Edukt	Produkt	R	Ausbeute
180n	130n	Me	70%
124n	99n	Bn	94%
125n	122n	H	60%

Abbildung 108

Aus dem N(3)-Methylderivat erhält man durch Umsetzung mit einer Lösung von Natrium in flüssigem Ammoniak nach Aufarbeitung reines 6 β -Amin **130n** in 70%iger Ausbeute. Bei der Herstellung wurde auch in geringen Mengen Ringöffnungsprodukt gebildet (vgl. hierzu die Umsetzung von **125n**).

Die reduktive Decyanierung von Tribenzylnitril **124n** verlief noch besser, da hier weder Isomerisierung zum 6 α -Amin noch eine Ringöffnung auftrat. Somit erhält man nach Kugelrohrdestillation des Rohproduktes sauberen 6 β -Aminbicyclus **99n** in 94%iger Ausbeute. Vermutlich beruht der saubere Reaktionsverlauf bei dieser Umsetzung auf der schlechten Löslichkeit von **124n** in flüssigem Ammoniak und der damit zusammenhängenden sehr geringen Konzentration von gelöstem Nitril. Entsprechende Experimente haben nämlich gezeigt, dass sehr verdünnte Lösungen des Nitrils in 'blauer Lösung' zu den besten Ergebnissen führen, da hier eine rasche Abreaktion des Nitrils gewährleistet ist. Wenn durch die Reaktionsbedingungen eine Verzögerung der Reaktionszeit herbeigeführt wird, z. B. durch zu tiefe Temperatur oder bei einem Unterschuss an Natrium, kann das als Nebenprodukt

gebildete Natriumamid mit dem Nitril zum entsprechenden Amidin reagieren (**Abbildung 109**). Dies lässt sich zeigen, indem man Nitril **124n** zu einer Lösung von Natriumamid in flüssigem Ammoniak gibt; dabei entsteht ausschließlich Amidin **196n**.

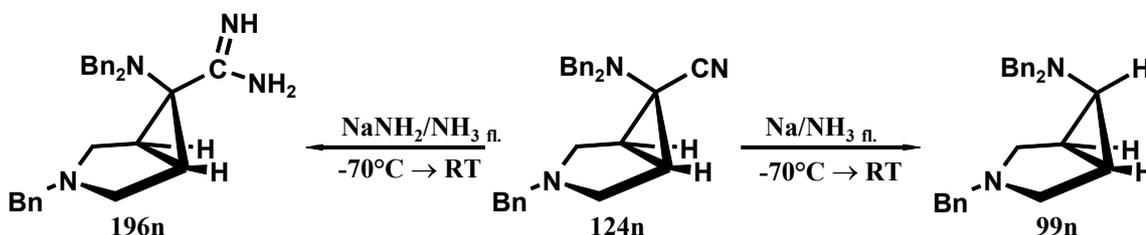


Abbildung 109

Hydriert man Tribenzylnitril **124n** unter Pd/C-Katalyse,²⁴ so erhält man selektiv entschütztes Dibenzylnitril **125n**. Dies ist sinnvoll, da nach der reduktiven Decyanierung der Nitrilgruppe von **124n** keine selektive Entschützung auf hydrogenolytischem Wege mehr möglich ist. Reduziert man nun Nitril **125n** mit Natrium in flüssigem Ammoniak, erhält man ein Rohprodukt, das neben 6 β -Amin **122n** auch Ringöffnungsprodukt **181** enthält. Die Trennung erfolgt destillativ, wobei man nach einem Vorlauf von **181** eine zweite Fraktion bestehend aus Bicyclus **122n** erhält (145°C/0.007 mbar), der durch Kristallisation aus Pentan in 60%iger Ausbeute rein erhalten wird. Nebenprodukt **181** entsteht durch eine Folgereaktion von **122n**, was durch achtstündiges Refluxieren von **122n** in 'blauer Lösung' nachgewiesen werden konnte.

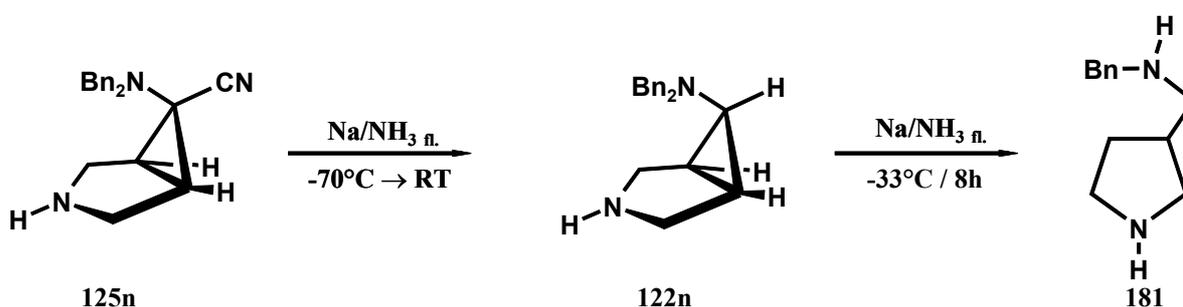


Abbildung 110

Dabei wird Bicyclus **122n** quantitativ in Pyrrolidin **181** umgesetzt, wobei vermutlich nach Elektronenübertragung auf einen Benzylrest, dieser abgespalten wird und das entstandene Aminanion eine Ringöffnung durchläuft. Anschließende Reduktion führt zu **181**.

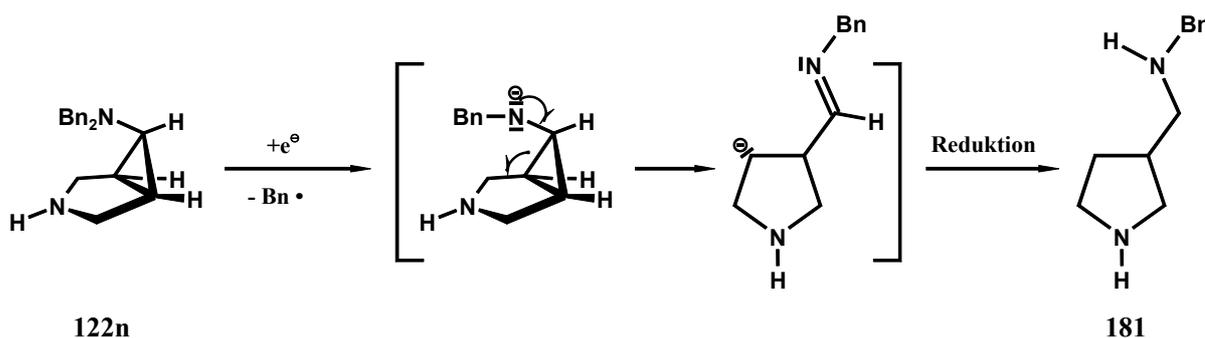
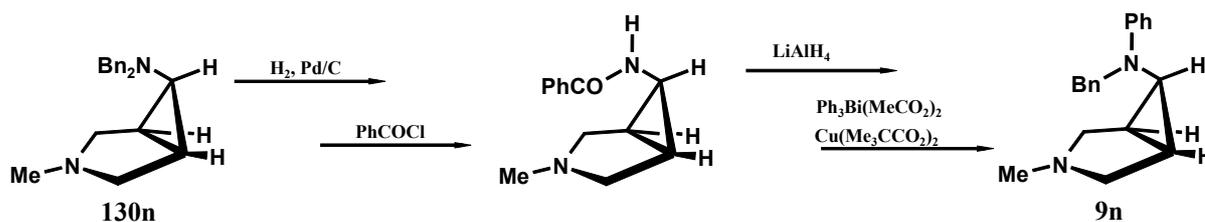


Abbildung 111

Mit **130n** hat man die Ausgangsverbindungen zur Darstellung des 6 β -Cyclobamipinisomeren **9n**. Man erhält **9n**, indem man **130n** debenzilyert, monobenzoyliert, reduziert und danach phenyliert (Synthese durchgeführt von T. Goerz, Arbeitskreis Vilsmaier):¹⁸

Abbildung 112 Umsetzung aus Dissertation T. Goerz¹⁸

99n und **122n** stellen das benzylgeschützte 6 β -Isomere des Diaminbausteins von Trovafloxacin dar.

Diese könnten insbesondere deshalb von Interesse sein, da das sich zu Zeit auf dem Markt befindliche 6 α -Derivat im Einzelfall zu schweren Nebenwirkungen führen kann.

Dagegen führte die reduktive Decyanierung des chloresubstituierten 6 α -Amins **153x** nach diesem Verfahren zu keinem befriedigendem Ergebnis, da neben überwiegender Zersetzung nur geringe Mengen an 6 α -Amin **154x** und **122x** ¹H-NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden konnten. Die Spaltung von Urethanen in 'blauer Lösung' zur Aminentschützung ist literaturbekannt.⁶⁴

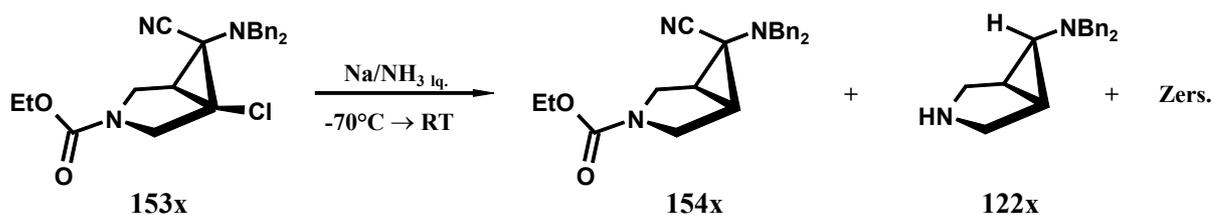


Abbildung 113

4.3.3 Umsetzung des allylgeschützten bzw. des ungeschützten Aminonitrils

Bei der reduktiven Decyanierung von Diallylaminonitril **150n** mit Natrium in flüssigem Ammoniak erhält man zu über 80% Zersetzung. Nur ca. 15 % des erwarteten Amino-Bicyclus **184n** wurden tatsächlich gebildet. Der Nachweis erfolgte ¹H-NMR-spektroskopisch und die Verhältnisangaben wurden ebenfalls aus dem ¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes abgeschätzt.

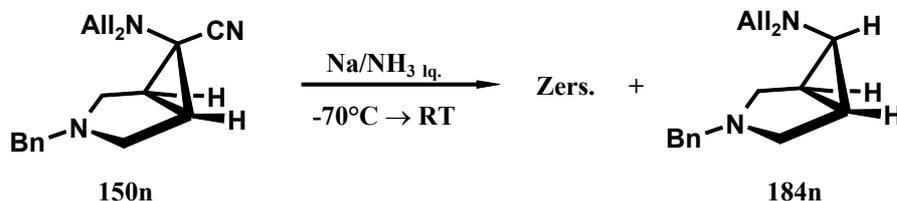


Abbildung 114

Da sich der Allylrest als eine für diese Bedingungen der reduktiven Decyanierung ungeeignete Schutzgruppe herausstellte, wurde Diallylaminonitril **150n** vor der Umsetzung in ‘blauer Lösung‘ deallyliert. Gibt man deallyliertes Aminonitril **151n** in eine auf -70°C gekühlte Lösung von Natrium in flüssigem Ammoniak so erhält man in 52% Reinausbeute ein Triamin, dem die Struktur von **183** zugeordnet wurde (**Abbildung 115**). Offensichtlich tritt hier keine reduktive Decyanierung der Nitrilgruppe auf.

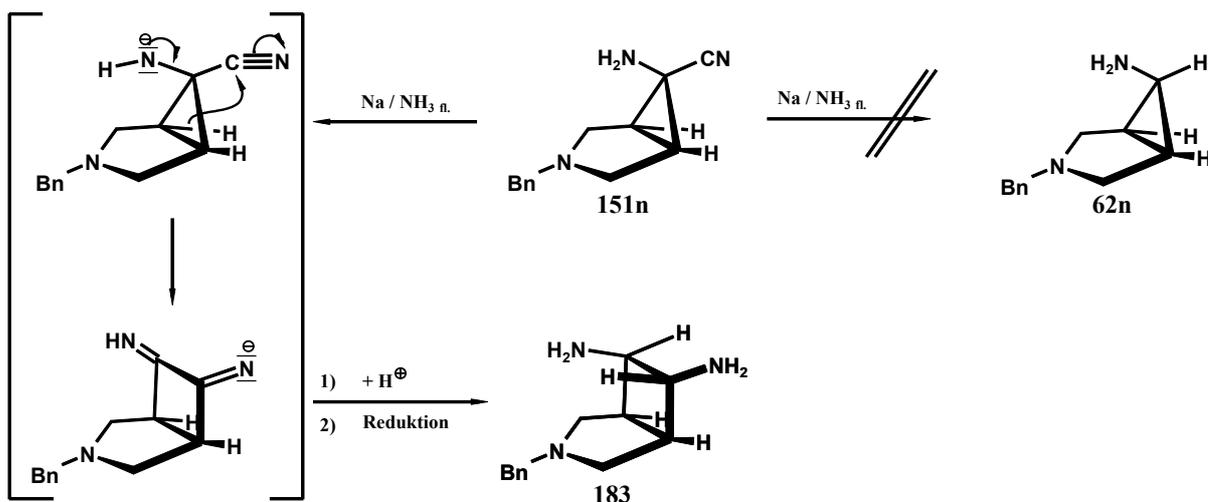


Abbildung 115

Statt dessen erfolgt die Deprotonierung der exocyclischen Aminogruppe. Danach führt eine Umlagerung zum Diimin und anschließende Reduktion zu *trans*-Diamino-Bicycloheptan **183**.

trans-1,2-Diaminocyclobutan **195** ist ein konformativ starres Analogon von Diaminoethan und kann zur Klärung von strukturelevanten Fragestellungen in pharmazeutischen Substanzen mit einem Diaminoethan-Baustein benutzt werden.¹⁹² Trotz dieser und anderer wichtiger Einsatzmöglichkeiten dieses Cyclobutanderivates sind kaum brauchbare Synthesen für dessen Zugang beschrieben.¹⁹⁰

Aitken und Husson fanden, dass bei dem Versuch der Reduktion von 1-(Diphenylmethyl)amino-1-cyclopropancarbonitril **185** mit Boran-Tetrahydrofuran-Komplex neben dem erwarteten Diaminocyclopropan **186** auch *trans*-1,2-Diaminocyclobutan **187** entstand:

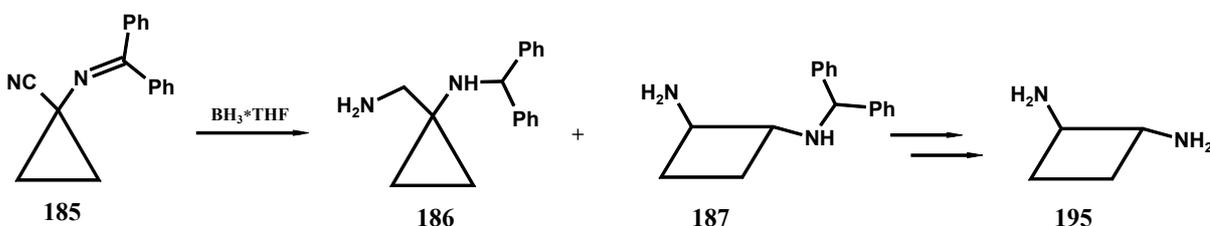


Abbildung 116

Als Erklärung schreiben sie, dass eine durch den primär gebildeten Borankomplex push pull-aktivierte Ringerweiterung in Konkurrenz zur Boranaddition steht:

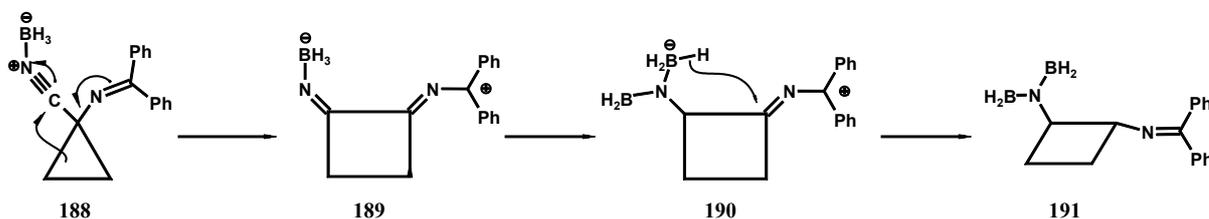


Abbildung 117

Die regioselektive Reduktion der elektronenreicheren Iminofunktion von **189** führt zu **190** und intramolekulare Hydridübertragung erklärt die stereoselektive Bildung des *trans*-Diamins **191**. Reduktion und Hydrolyse liefern schließlich **187**. Neben 40% Diaminocyclopropan **186** und 55% *trans*-Diaminocyclobutan **187** entstanden noch 5% des *cis*-Isomeren. Nach Auftrennung des Produktgemisches und Abspaltung des Diphenylmethylrestes erhielt man *trans*-1,2-Diaminocyclobutan **195** in 30%iger Ausbeute.¹⁹⁰

Das fünfgliedrige Analogon **192** von Cyclopropanderivat **185** und Dibenzylaminonitril **193** reagieren bei diesen Bedingungen nicht unter Ringerweiterung:¹⁹⁰

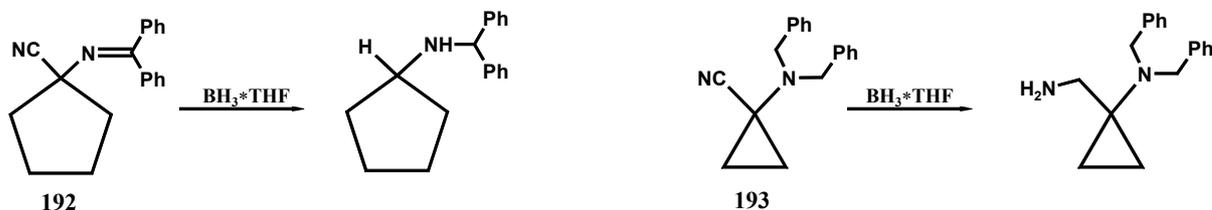


Abbildung 118

Somit könnte die Umsetzung von 1-Amino-1-cyclopropannitril **194**¹⁹¹ mit einer Lösung von Natrium in flüssigem Ammoniak eine konkurrenzfähige Alternative zu obiger Synthese von *trans*-Diaminocyclobutan **195** sein, da sie ebenfalls sehr stereoselektiv verläuft und gute Ausbeuten erzielt. Zudem wurde keine Reduktion der Nitrilfunktion als Nebenreaktion beobachtet.

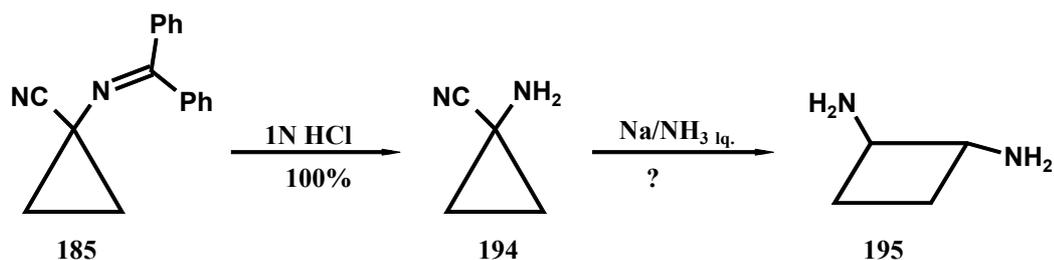


Abbildung 119

4.3.4 Umsetzung unter Inversion der Konfiguration an C(6)

Wie bereits in **Kapitel 4.3.1** erwähnt, trat bei der reduktiven Decyanierung des 6 β -Aminonitrils **136n** als Nebenprodukt auch das 6 α -Amin **84x** auf. Als Folge dieser Beobachtung entstand der Gedanke, durch entsprechende Reaktionsführung gezielt eine reduktive Decyanierung unter Konfigurationsumkehr herbeizuführen. Da die Protonierung des intermediär gebildeten Carbanions den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt bei der reduktiven Decyanierung darstellt, sollte dies auch die Stufe sein, bei der die Isomerisierung auftritt.⁵⁰ Somit ist die Konkurrenz dieser beiden Prozesse verantwortlich für den stereochemischen Verlauf der Produktbildung. Die einfachste Methode, um die Bedingungen zu Gunsten einer thermodynamischen Reaktionsführung herzustellen, besteht in der Erhöhung der Reaktionstemperatur. Weil aber Ammoniak wegen seines niedrigen Siedepunktes von -33°C keinen sehr großen Spielraum zur Temperaturerhöhung bei Atmosphärendruck zuläßt, mußte ein höher siedendes Lösungsmittel gefunden werden, das ebenfalls die Fähigkeit besitzt, Alkalimetalle zu lösen. Als geeignetes System dafür stellte sich eine Lösung von Lithium in Ethylamin heraus, da Ethylamin einen Siedepunkt von $+17^{\circ}\text{C}$ besitzt und zudem in der Lage ist, Alkalimetalle zu lösen. Lithium wurde gewählt, da es gegenüber Natrium eine bessere Löslichkeit in Ethylamin besitzt und zu einer höheren Stereoselektivität führt (Na: **122x:122n** = 3:2). Höhere Homologe des Ethylamins, die eine noch höhere Reaktionstemperatur erlauben, konnten außer Betracht gelassen werden, da bereits bei Temperaturen ab 0°C vermehrt Birch-Reduktion an vorhandenen aromatischen Ringen (Benzylschutzgruppen) auftritt. Da die Verfügbarkeit eines amingeschützten 6 β -Aminobicyclus von präparativ großem Interesse ist, wurde Nitrilbicyclus **125n** für die Durchführung der reduktiven Decyanierung unter Konfigurationsumkehr ausgewählt.

Bei der Vorbereitung der Reaktion war es wichtig, dass das Lithium nicht zu lange vor Reaktionsbeginn dem Ethylamin zugesetzt wurde, d. h. auch der Lösungsvorgang selbst

durfte nicht zu lange dauern. Dadurch wird nämlich unerwünschtes Ethylamid gebildet, was zu Amidinbildung führt. Daher wurde das Lithium zu dem auf -70°C vorgekühlten Ethylamin gegeben, in welches dann unter Rühren Ammoniakgas eingeleitet wurde. Dies bewirkt ein sehr rasches Lösen des Lithiums und die tiefe Temperatur hemmt zusätzlich die Amidbildung. Sobald sich das Lithium zu lösen beginnt, wird die Ammoniakzufuhr gestoppt und das Gemisch in einem Eisbad so lange weitergerührt, bis kein Ammoniak mehr entweicht. Der nun tiefblauen, 0°C kalten Lösung wird nochmals Ethylamin zugesetzt, worauf die blaue Farbe verschwindet. Dieser Schritt ist notwendig, da ansonsten bei der relativ hohen Temperatur von 0°C in 'blauer Lösung' massiv Birch-Reduktion auftritt. Gibt man zu dieser Lösung Nitril **125n**, färbt sich die Lösung zunächst rot und ein erneuter Farbumschlag nach gelbgrün zeigt das Ende der Reaktion an (nach ~ 10 min). Nun wird solange festes Ammoniumchlorid zugesetzt, bis das überschüssige Lithium verschwunden ist und anschließend das Lösungsmittel durch Rühren bei Raumtemperatur verdampft. Der Rückstand wird mit Diethylether extrahiert und der Extrakt zur Trockne eingeeengt. Das erhaltene Öl beginnt innerhalb einiger Tage zu kristallisieren und enthält 6α - und 6β -Aminobicyclus im Verhältnis 4:1 (**Abbildung 120**). Durch Kristallisation aus Pentan erhält man reinen 6α -Aminobicyclus **122x** in 56%iger Ausbeute.

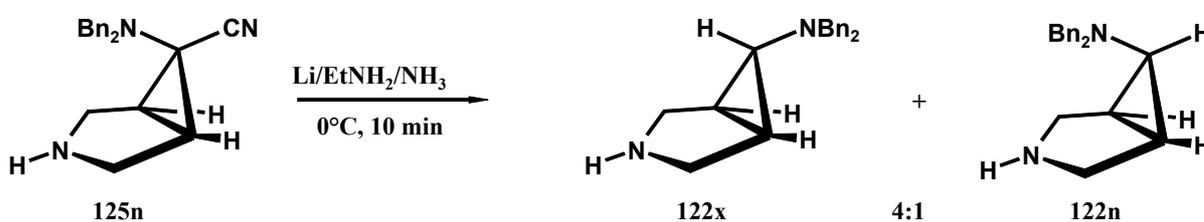


Abbildung 120

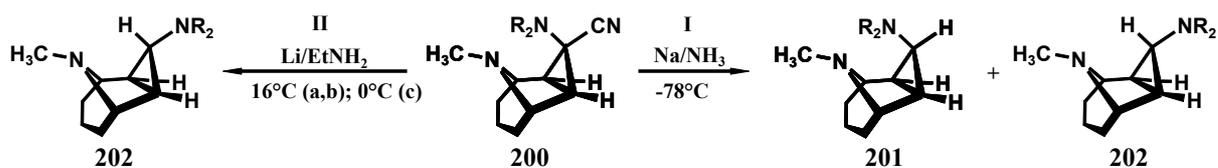
Mit **122x** erhält man das benzylgeschützte 6α -Diastereomer des Diaminbausteins von Trovafloxacin.

Durch die in dieser Arbeit gefundenen Ergebnisse erweist sich der Zugang zu **122x** über reduktive Decyanierung eines 6β -Aminonitrils unter Inversion der Konfiguration an C(6) als günstiger gegenüber der Kombination aus Erzeugung eines geeigneten 6α -Aminonitrils und anschließender reduktiver Decyanierung unter Retention der Konfiguration.

Die Synthese eines amingeschützten 6α -Aminonitrils ergab nur bei sehr beschränkten Substitutionsmustern eine akzeptable Stereoselektivität und das erhaltene Produkt verursachte Probleme bei der Umsetzung in 'blauer Lösung'.

Auf Basis der in dieser Arbeit erhaltenen Ergebnisse wurden im Arbeitskreis Vilsmaier weitere Versuche zur Anwendung der reduktiven Decyanierung auf bicyclische Aminonitrile unternommen.

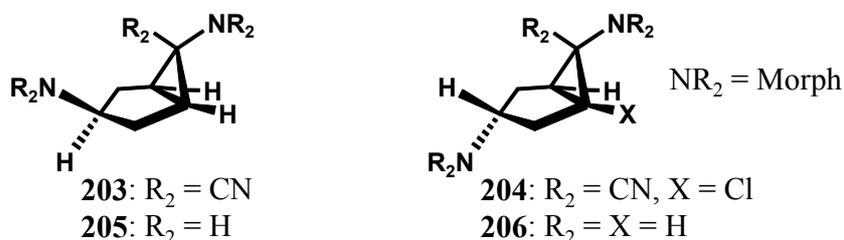
So hat T. Herweck nach dem zuvor beschriebenen Verfahren zur stereoselektiven Decyanierung durch kinetische bzw. thermodynamische Reaktionskontrolle das zweifach verbrückte 4-Amino-4-piperidincarbonitril **200** (Cyclogranatanderivat) umgesetzt:^{171,182}



200	NR ₂	Ausbeute von 201 (I)	Ausbeute von 202 (II)
a	Morpholin	67%	89%
b	Piperidin	51%	84%
c	Dibenzylamin	62%	54%

Dabei trat bei den kinetisch kontrollierten Synthesen (I) jeweils das 3 α -Amin **202** als Nebenprodukt auf. Auffallend ist auch, dass bei den Umsetzungen zu **202a** und **202b** (II), bei denen kein Birch-Reduktion zu befürchten ist, eine höhere Reaktionstemperatur möglich ist und die Ausbeuten dementsprechend sehr hoch sind.

W. Roth gelang die reduktive Decyanierung zweier Diastereomeren **203** und **204** eines 1,4-Diamino-4-cyclohexancarbonitrils:



In beiden Fällen wurde mit Natrium in flüssigem Ammoniak bei -70°C umgesetzt und man erhielt unter Retention der Konfiguration die beiden decyanierten Produkte **205** (82%) und **206** (71%).²⁰²

4.4 Strukturaufklärung

4.4.1 Konstitutionsaufklärung der Mono- und Dichlorenamine

Die Protonen des Tetrahydropyridinrings der Monochlorenamine bilden im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zwei ABX-Spinsysteme. Dies wird anhand des Monochlorenamins **31c** demonstriert:

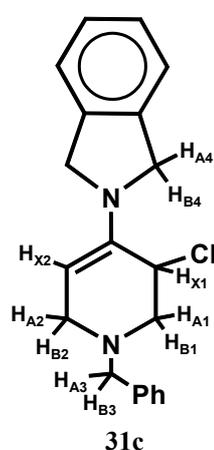


Abbildung 121 Benennung der Spinsysteme an Chlorenamin **31c**

Durch die Planarität der C(2)-C(3)=C(4)-C(5)-Teilstruktur besitzen die in Allylstellung zur Doppelbindung stehenden Methylenprotonen H_{A2}/H_{B2} eine gleich große Kopplung zu H_{X2}. Hingegen haben die beiden Methylenprotonen H_{A1}/H_{B1} wegen ihrer syn- bzw. anti-Position bezüglich H_{X1} auch eine unterschiedliche Kopplung zu diesem.

Ferner findet man zwei AB-Spinsysteme, die aufgrund der Intensitäten den Isoindolin- bzw. Benzyl-Methylenprotonen zugeordnet werden können

Bei den Dichlorenaminen **32a** und **32b** findet man im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum für den Tetrahydropyridinrest aufgrund der zusätzlichen Chlorsubstitution in Vinylstellung ein AB- und ein ABX-Spinsystem:

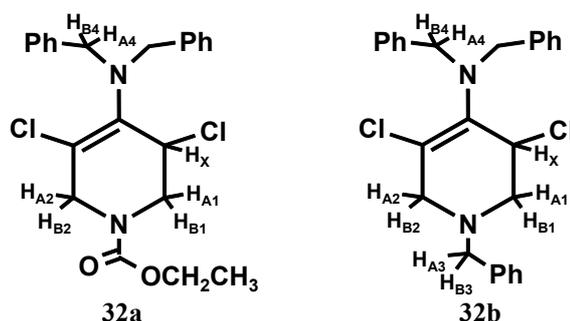


Abbildung 122 Benennung der Spinsysteme der Dichlorenamine **32a** und **32b**

Die Methylenprotonen H_{A1}/H_{B1} bei Verbindung **32b** lassen sich wegen des Auftretens einer zusätzliche Aufspaltung durch Kopplung mit dem C(5)-Proton H_X von den Methylenprotonen H_{A2}/H_{B2} eindeutig unterscheiden. H_X ist wegen der entschirmenden Wirkung des geminalen Chloratoms zu tiefem Feld (4.42 ppm) verschoben.

Für die N(1)-Benzyl-CH₂-Gruppe und auch für die beiden Dibenzylamino-CH₂-Gruppen findet man jeweils ein AB-Spinsystem. Dies ist auf das asymmetrische C-Atom zurückzuführen.

Da das Dichlorenamin **32a** bei Raumtemperatur nur breite, unstrukturierte ¹H-NMR-Spektren ergab, wurde diese Verbindung in C₆D₆ bei 351 K vermessen. Während H_{B1} (2.53 ppm), H_{B2} (3.49 ppm) und H_{A2} (4.61 ppm, breit) isoliert auftreten, werden H_{A1} (zw. 3.93 u. 4.10 ppm) bzw. H_{X1} (4.27 ppm) von einem Multiplett, das aus den vier benzyllischen Protonen und der Ethyl-CH₂-Gruppe gebildet wird (3.88-4.27 ppm), überlagert. Die Zuordnung des AB-Spinsystems (²J_{A2B2} = 17.7 Hz) und des ABX-Spinsystems (²J_{A1B1} = 14.4 Hz, ³J_{B1X1} = 2.7 Hz) gelang über Doppelresonanzexperimente: Beim Einstrahlen in H_{A2} fällt die geminale AB-Kopplung bei H_{B2} zusammen. Beim Einstrahlen in H_{X1} bzw. in H_{A1} fällt die BX-Kopplung bzw. die AB-Kopplung bei H_{B1} zusammen. Desweiteren kann ein Triplett bei 0.96 ppm der Methylgruppe und ein Multiplett zwischen 7.05 und 7.44 ppm den aromatischen Benzylprotonen zugeordnet werden.

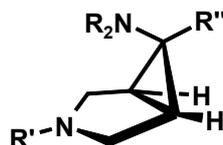
4.4.2 Struktur der symmetrischen 6 β -Aminobicyclen4.4.2.1 Konstitution der symmetrischen 6 β -Aminobicyclen

Tabelle 11

Verbindung	R'	NR ₂	R''	³ J _{CH} R''-C-Atom
124n	Bn	NBn ₂	CN	4.6 Hz
125n	H	NBn ₂	CN	4.8 Hz
126n	Bn	NH ₂	CONH ₂	3.6 Hz
147n	Bn	Isoindolino	CN	4.4 Hz
148n	H	Isoindolino	CN	4.6 Hz
149n	Bn	Isoindolino	CONH ₂	
150n	Bn	NAlI ₂	CN	
151n	Bn	NH ₂	CN	5.0 Hz
163n	Bn	NBn ₂	CONH ₂	
164n	H	NH ₂	CONH ₂	3.2 Hz
171	Bn	6- Spirohydantoin		

Die symmetrischen Bicyclen aus **Tabelle 11** weisen eine Spiegelebene durch N(3), C(6) und den exocyclischen Aminostickstoff auf. Daher findet man im ¹H-NMR-Spektrum das dafür charakteristische AA'BB'XX'-Spinsystem für die sechs Pyrrolidinprotonen dieser Verbindungen. Das ¹H-NMR-Spektrum von Nitrilbicyclus **147n** ist hier exemplarisch abgebildet (**Abbildung 123**). Das AA'BB'XX'-Spinsystem ist in der Regel in drei Signalgruppen unterteilt: der XX'-Teil, der meist bei höchstem Feld auftritt besitzt keine größeren Kopplungen, da sich keine Wasserstoffatome geminal zu den XX'-Protonen befinden. Der AA'- und der BB'-Teil hingegen besitzen aufgrund ihrer wechselseitigen Kopplung eine große Aufspaltung die in der Größenordnung 10-15 Hz liegt. Dabei läßt sich der endocyclische AA'-Teil vom exocyclischen BB'-Teil dadurch unterscheiden, dass ersterer

Wegen der bereits oben angesprochenen Symmetrieebene treten für das bicyclische Piperidin-Grundgerüst im ^{13}C -NMR-Spektrum nur drei unterschiedliche Signale auf. Einen eindeutigen Hinweis auf das Vorliegen einer Cyclopropanstruktur gibt die für solche Systeme charakteristisch hohe $^1\text{J}_{\text{CH}}$ -Kopplungskonstante für die Brückenkopfkohlenstoffe von ungefähr 170 Hz, die durch den hohen s-Anteil im Hybridisierungsgrad von Cyclopropankohlenstoffen erklärt werden kann.¹⁰⁴ Für die Nitrilfunktion findet man ein Singulett zwischen 110 und 120 ppm. Beim Vermessen der Nitrilresonanz mit erhöhter Spektrenauflösung, kann man die $^3\text{J}_{\text{CH}}$ -Kopplung des Nitril- bzw. des Carboxamidkohlenstoffs mit den Cyclopropanprotonen erkennen. Diese spezielle Technik wird im Arbeitskreis Vilsmaier zur Konfigurationsaufklärung am C(6)-Kohlenstoff des bicyclischen Grundgerüsts herangezogen (s. **Kapitel 3.8.2**, S.51f.).

Die Carbonsäureamide lassen sich von den Nitrilen durch den Tieffeldshift der Carbonylgruppe um 50-60 ppm gegenüber der Nitrilkohlenstofffrequenz unterscheiden. Die Hydantoinstruktur von **171n** lässt sich durch das Auftreten von zwei Carbonylsignalen im ^{13}C -NMR- (155.5 u. 173. ppm) sowie im IR-Spektrum (1772.7 u. 1778.6 cm^{-1}) belegen. Im Gegensatz zu Tribenzylnitril **124n** weist das Carboxamid **163n** ein AB-Spinsystem für die exocyclischen Benzyl-Methylenprotonen auf, was auf eine Behinderung der Dynamik hinweist. Die N(3)-Benzyl-Methylenprotonen bleiben davon unbeeinflusst. Für sie findet man ein Singulett. Die vier Methylenprotonen des Isoindolinorestes von Carboxamid **149n** erscheinen als ein breites Singulett, da sie sich bereits in beginnender Koaleszenz befinden. Das Vorhandensein der Amidfunktion zeigt sich im ^1H -NMR-Spektrum durch das Auftreten von zwei breiten Singulett für die NH_2 -Protonen. Diese NH_2 -Protonen lassen sich genauso wie die NH_2 -Protonen bei Aminobicyclus **151n** und das NH -Proton von **148n** durch H-D-Austausch eindeutig nachweisen.

4.4.2.2 Konfiguration der symmetrischen 6 β -Aminobicyclen

Die Konfiguration der 6 β -Amine in **Tabelle 11** konnte durch die hochaufgelöste ^{13}C -NMR-Spektroskopie des Nitril- bzw. des Carboxamidkohlenstoffatoms erwiesen werden. Desweiteren kann auch die ^1H -NMR-Spektroskopie zur Konfigurationsaufklärung eingesetzt werden. Da bei 6 β -ständigem, disubstituiertem Aminrest und einer N(3)-Substitution der Bicyclus in eine Sesselkonformation gezwungen wird, ist dies ebenfalls ein indirekter Nachweis. Dies trifft beispielsweise bei den Verbindungen **149n**, **150n** und **163n** zu. Für

Spirohydantoin **171n** trifft diese Vorhersage jedoch nicht zu, da **171n** höchstwahrscheinlich in beiden Konfigurationen in einer Wannenkonformation vorliegen sollte. Es gibt allerdings auch keinen Grund zu der Annahme, dass sich die 6 β -Amin-Konfiguration von Carboxamid **126n** bei der Ringschlußreaktion mit Phosgen umkehren sollte. Zumal die 6 β -Amin-Konfiguration bei **171n** wegen der Möglichkeit zur Ausbildung einer intramolekularen Wasserstoffbrücke ebenfalls auch die thermodynamisch günstigere sein sollte, und auch nur ein einziges Isomere im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum zu sehen war.

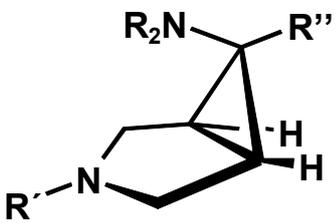
4.4.2.3 Konformation der symmetrischen 6 β -Aminobicyclen

Wie aus den Newman-Projektionen der Strukturen der beiden möglichen Konformationen (**Abbildung 125**) gut ersichtlich ist, unterscheiden sich insbesondere die Diederwinkel ϕ zwischen den Protonen H_A und H_X ($\text{H}_\text{A}'/\text{H}_\text{X}'$) der Wannenform drastisch von denen der Sesselform. Wegen der Korrelation des Diederwinkels ϕ mit der $^3\text{J}_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstanten durch die Karplus-Conroy-Beziehung beträgt $^3\text{J}_{\text{AX}}$ ($^3\text{J}_{\text{A}'\text{X}'}$) bei der Wanne ($\phi \approx 90^\circ$) ungefähr 0 Hz wogegen $^3\text{J}_{\text{AX}}$ ($^3\text{J}_{\text{A}'\text{X}'}$) beim Sessel durch die starke Winkelaufweitung von H_A und H_X ($\text{H}_\text{A}'/\text{H}_\text{X}'$) zwischen zwei und drei Hertz liegt. Ebenso ist die Kopplungskonstante $^3\text{J}_{\text{BX}}$ ($^3\text{J}_{\text{B}'\text{X}'}$) beim Vorliegen einer Wannenkonformation in der Regel stets etwas größer als bei der Sesselkonformation.



Abbildung 125 Newman-Projektion einer Sessel- und einer Wannenkonformation des 3-Azabicyclo[3.1.0]hexan-Grundgerüsts

Tabelle 12

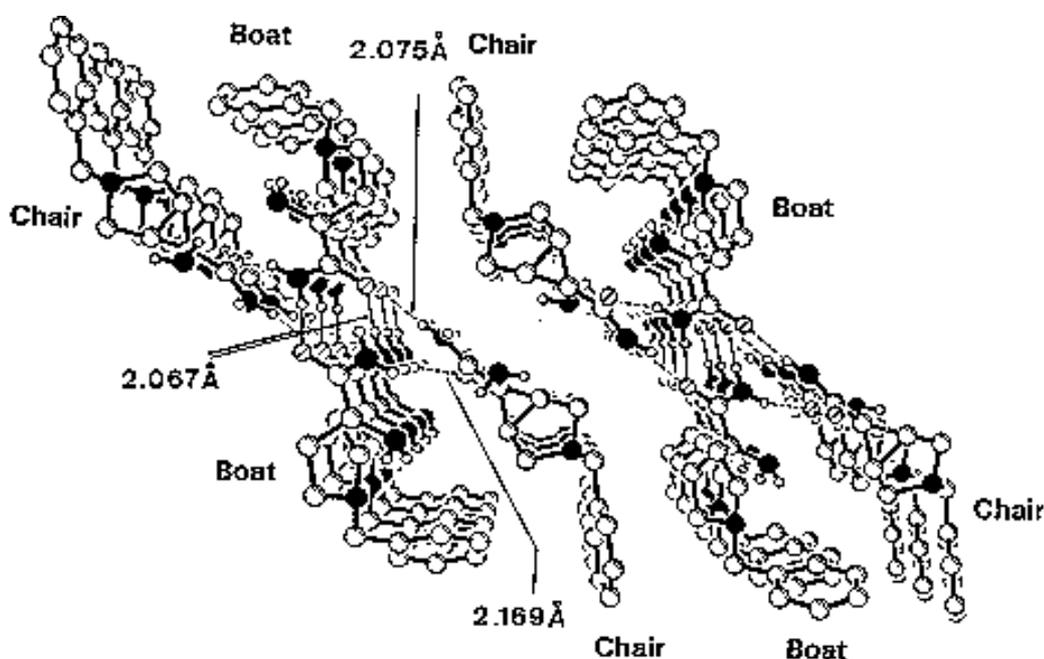
Ver- bindung	$^3J_{AX} = ^3J_{A'X'}$ Kopplung [Hz]	$^3J_{BX} = ^3J_{B'X'}$ Kopplung [Hz]				Bevorzugte Konformation in Lösung
			R'	NR ₂	R''	
124n	$\nu_{1/2} = 0.9$	5.1	Bn	NBn ₂	CN	agefl. Sessel
125n	$\nu_{1/2} = 0.7$	2.3	H	NBn ₂	CN	Wanne
126n	$\nu_{1/2} = 0.7$	3.8	Bn	NH ₂	CONH ₂	Wanne
147n	$\nu_{1/2} = 3.2$	5.9	Bn	Isoindolin	CN	Sessel
148n	$\nu_{1/2} = 1.8$	3.2	H	Isoindolin	CN	Wanne
149n	$\nu_{1/2} = 2.4$	4.4	Bn	Isoindolino	CONH ₂	Sessel
150n *	2.2	5.9	Bn	NAlI ₂	CN	Sessel
151n *	$\nu_{1/2} = 0.7$	3.8	Bn	NH ₂	CN	Wanne
163n	$\nu_{1/2} = 1.7$	3.5	Bn	NBn ₂	CONH ₂	agefl. Sessel
164n	$\nu_{1/2} = 0.9$	3.3	H	NH ₂	CONH ₂	Wanne
171n	$\nu_{1/2} = 1.1$	3.0	Bn	6-Spirohydantoin		Wanne

*die Kopplungskonstanten wurden durch Spektrensimulation erhalten

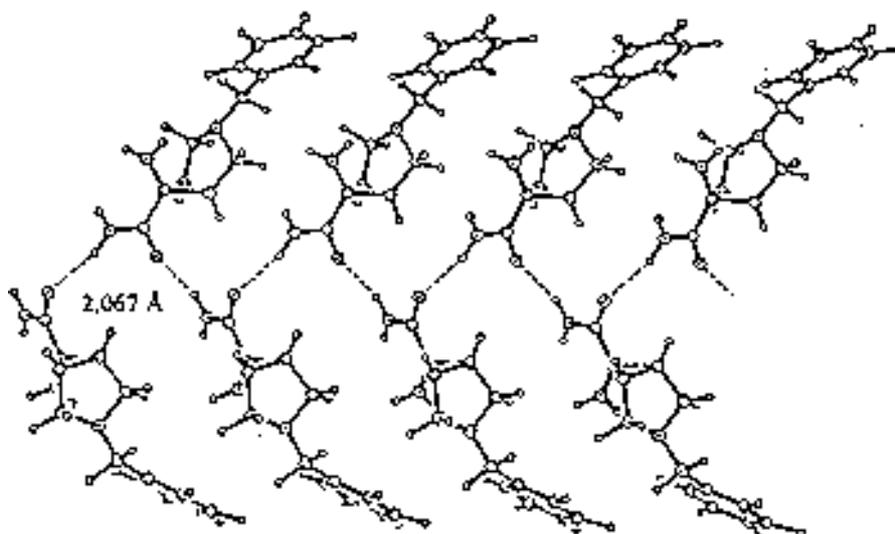
Die Kopplungskonstanten von **149n** und **163n** deuten auf das Vorliegen einer abgeflachten Wannens- oder Sesselstruktur hin. Dieser kleine ring buckle der Ebenen C(1)C(2)C(4)C(5) und C(2)N(3)C(4) kann durch eine intramolekulare Wechselwirkung zwischen den beiden Substituenten an C(6) erklärt werden. Dadurch wird die durch den Ankereffekt hervorgerufene lone pair-lone pair-Abstoßung vermindert.

4.4.2.4 Röntgenstrukturanalyse von **126n**

Wie aus **Abbildung 72** (S. 58) ersichtlich ist, wurden bei der Röntgenstrukturanalyse von **126n** zwei unterschiedliche Konformationsisomere je Elementarzelle gefunden. Bei der Wannenkongformation ist ein Wasserstoffatom an N(2) in die Ebene N(1)N(2)C(7) hineingedreht, so dass eine Wasserstoffbrücke zu N(1) ausgebildet wird. Im Gegensatz dazu steht die N(2)H₂-Gruppe des Sessels spiegelsymmetrisch zur Ebene N(1)N(2)C(7), was eine Wasserstoffbrücke mit einem N(3)-Wasserstoffatom erlaubt. Der Kristall setzt sich aus Untereinheiten von Stapeln jeweils gleicher Konformere zusammen:



Dabei bildet jedes Molekül der Wannensapel über den Carboxamidrest zwei intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen mit zwei weiteren Wannensapeln eines benachbarten Wannensapels, sowie zwei H-Brücken zu einem Sesselsapel aus. Die Sessel bilden innerhalb eines Stapels H-Brücken zu benachbarten Sesseln aus; es besteht aber keine Wechselwirkung zwischen den Sesselsapeln.



4.4.3 Struktur der unsymmetrischen Amine

Dabei werden in diesem Kapitel auch die symmetrisch substituierten Nitrile **154n/x** und **155x** behandelt, da für diese durch die Rotationsbehinderung um die N-C-Carbamatbindung die Spiegelebene für die NMR-Zeitskala verloren geht.

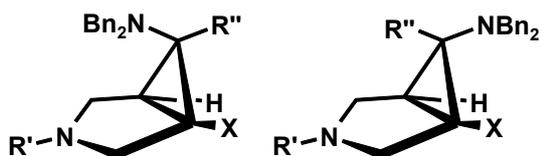
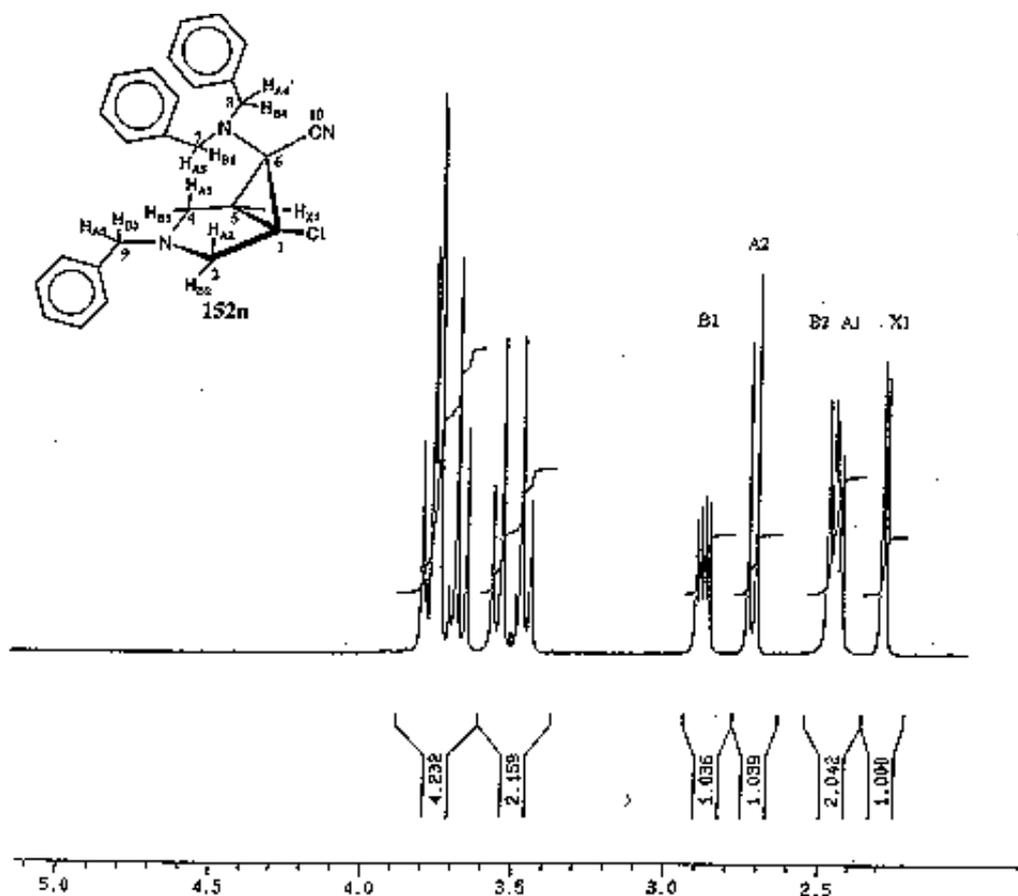


Tabelle 13

Verbindung	R'	R''	X	Amin-Konfiguration
152n	Bn	CN	Cl	<i>inside</i>
153n	COOEt	CN	Cl	<i>inside</i>
153x	COOEt	CN	Cl	<i>outside</i>
154n	COOEt	CN	H	<i>inside</i>
154x	COOEt	CN	H	<i>outside</i>
155x	COOEt	CH_2NH_2	H	<i>outside</i>

4.4.3.1 Konstitution von **152n** anhand ^1H -NMR-Spektroskopie

Für die fünf Protonen des Pyrrolidinrings bei **152n** findet man ein AB- und ein ABX-System. Die Zuordnung konnte durch Doppelresonanzexperimente getroffen werden. Strahlt man in der Resonanzfrequenz von H_{X1} ein, so fällt bei H_{B1} die $^3\text{J}_{\text{B1X1}}$ -Kopplung zusammen. H_{A1} besitzt keine sichtbare Kopplung zu H_{X1} . Strahlt man in der Resonanzfrequenz von H_{B1} ein, so fallen sowohl die geminale $^2\text{J}_{\text{A1B1}}$ -Kopplung bei H_{A1} als auch die vicinale $^3\text{J}_{\text{B1X1}}$ -Kopplung bei H_{X} zusammen. Hingegen verschwindet bei Sättigung von H_{A2} lediglich die Aufspaltung von H_{B2} durch die $^2\text{J}_{\text{A2B2}}$ -Kopplung. Für die drei Benzylschutzgruppen findet man für jede Methylengruppe jeweils ein AB-System.



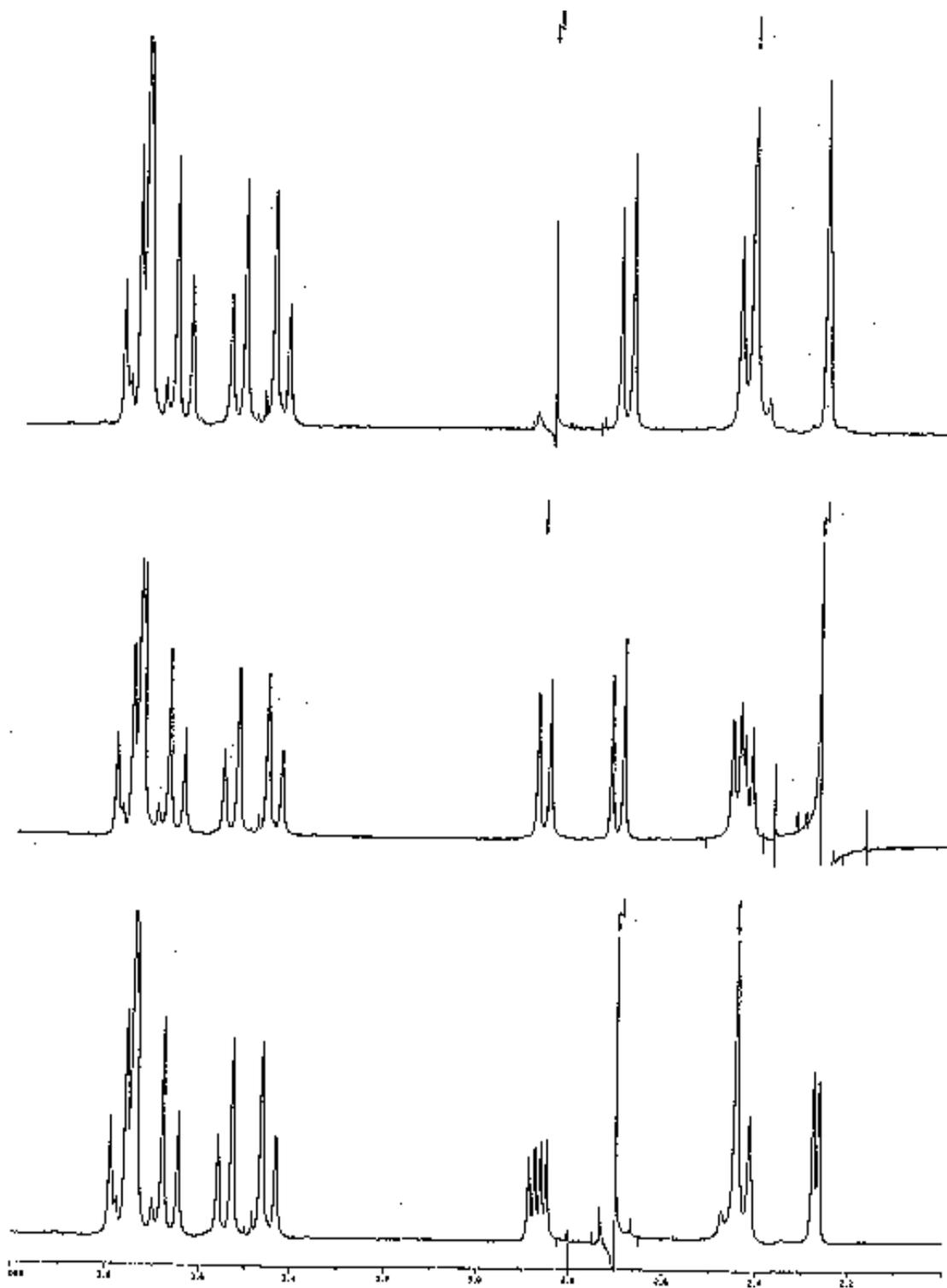


Abbildung 126 ^1H -NMR-Teilspektrum von **152n** und Teilspektren von **152n** mit selektiver H-H-Entkopplung (CDCl_3)

4.4.3.2 Konstitution von **153x** anhand $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie

Bei den beiden chloresubstituierten Nitrilbicyclen **153x** und **153n** findet man ebenfalls ein AB- und ein ABX-Spinsystem für die fünf Pyrrolidinprotonen. Bei diesen beiden Verbindungen besitzt jedoch die C-N-Carbamatbindung durch die Möglichkeit einer Delokalisierung des N(3)-lone pairs über den Ethoxycarbonylrest partiellen Doppelbindungscharakter. Daher ist die freie Rotierbarkeit des Esterrestes stark eingeschränkt, woraus zumindest bei Raumtemperatur das Vorliegen eines Diastereomerenpaares resultiert (**Abbildung 127**).

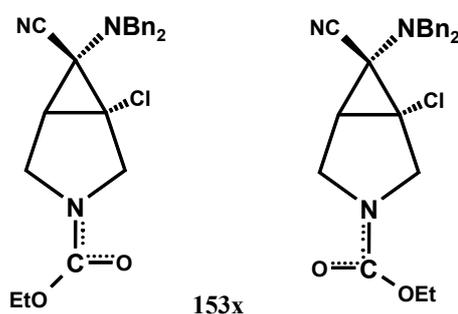
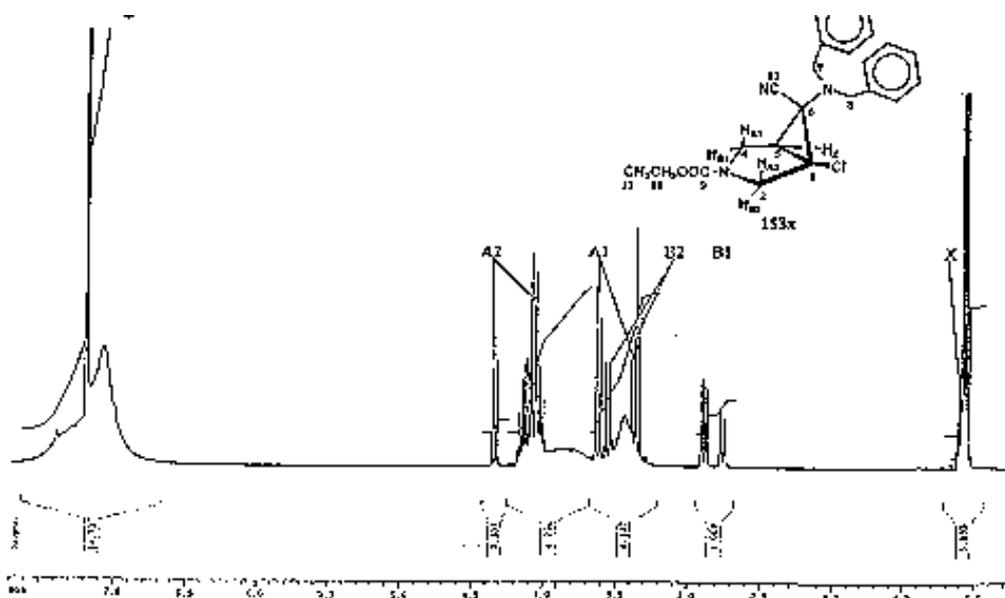


Abbildung 127

Dies führt zu einer Verdoppelung der vier NCH_2 -Protonen des Pyrrolidinrings und zu einer Verdoppelung der Signale für die Ethylgruppe. Wie aus dem Raumtemperaturspektrum von **153x** ersichtlich ist, liegen die beiden Diastereomeren nicht im Verhältnis 1:1 vor. Die Zuordnung der Signale wurde hier ebenfalls über Doppelresonanzexperimente eindeutig bestätigt.



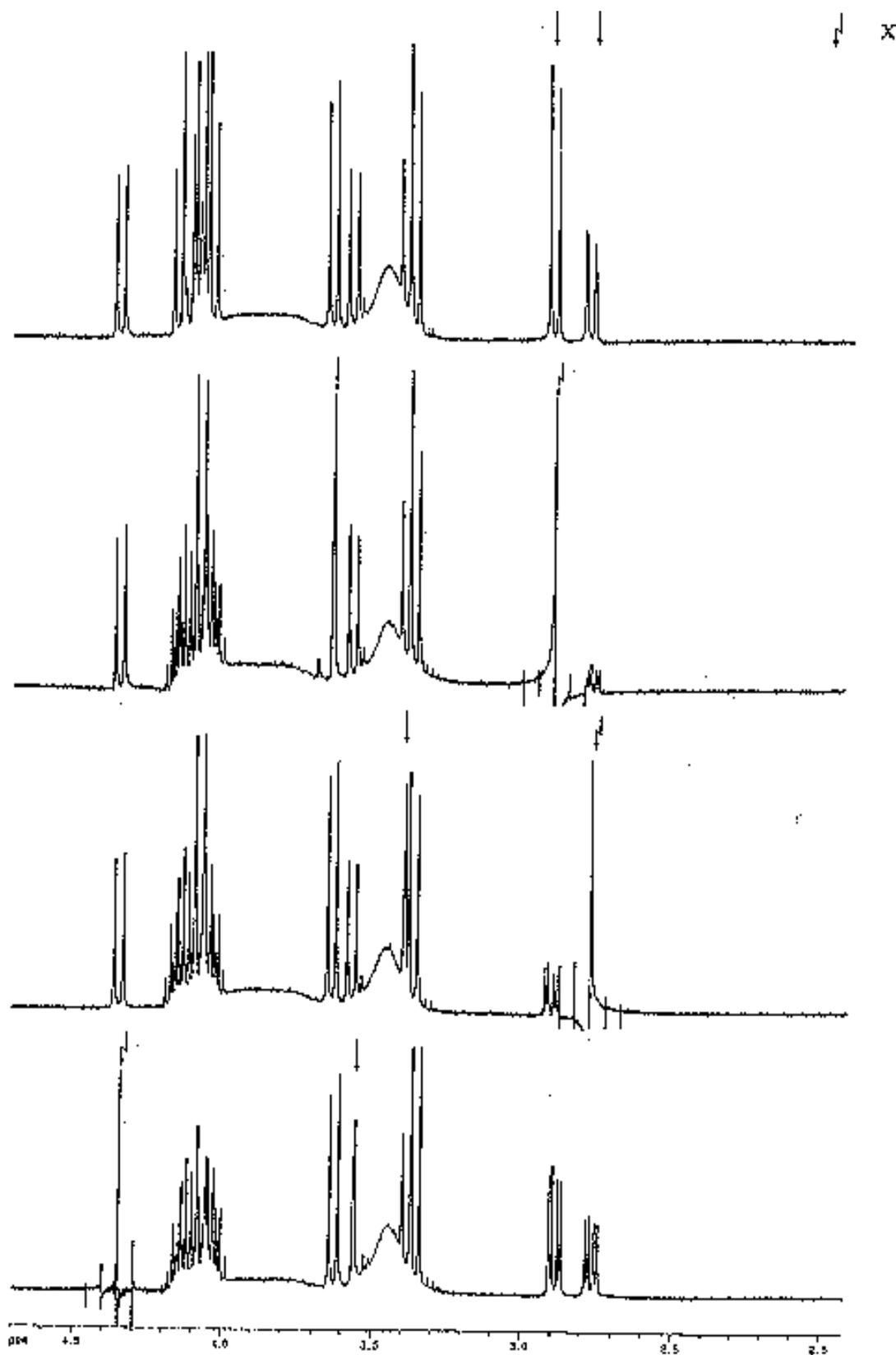
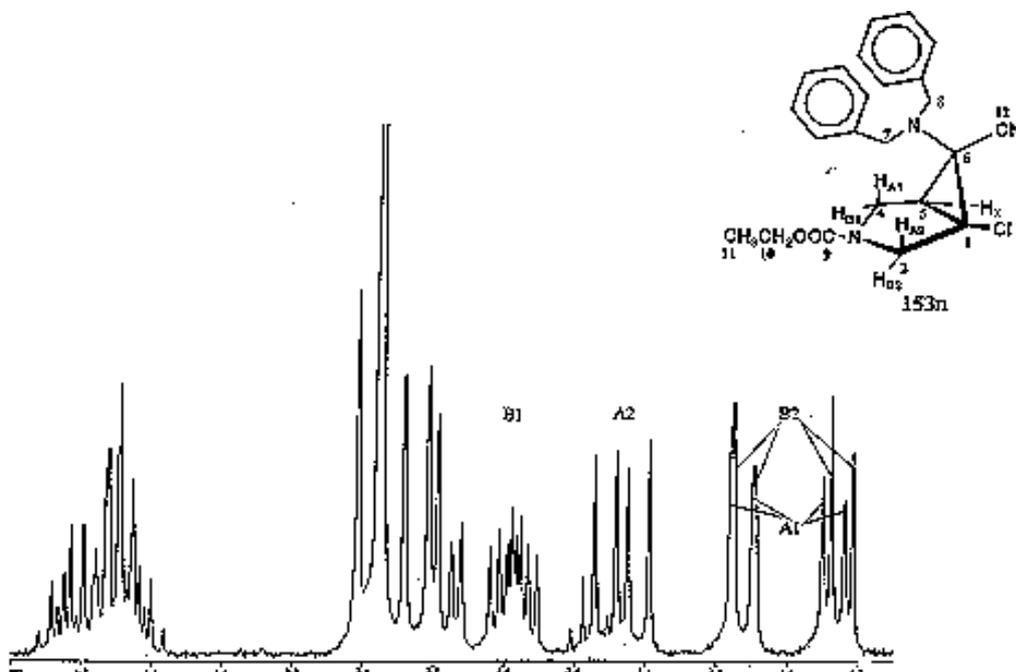


Abbildung 128 $^1\text{H-NMR}$ -Teilspektrum von **153x** und Teilspektren von **153x** mit selektiver H-H-Entkopplung (C_6D_6)

Da die Raumtemperaturspektren von **153x** in C_6D_6 eine bessere Auflösung der Pyrrolidinprotonen zeigten als die in $CDCl_3$ gemessenen Spektren, wurden die Entkopplungsexperimente in C_6D_6 durchgeführt. Die vier Benzyl- CH_2 -Protonen traten in beiden Lösungsmitteln als breite, sich in Koaleszenz befindliche Signale auf. Bei Einstrahlung in den X-Teil des ABX-Systems ist ein Zusammenbruch der vicinalen $^3J_{B1X}$ -Kopplung zu beobachten, beim Einstrahlen in den B1-Teil der Zusammenbruch der geminalen $^2J_{A1B1}$ -Kopplung (wegen der Verdoppelung der Signale für den B1-Teil durch die Rotationsbehinderung am Urethan wurde in jeden B1-Teil eingestrahlt, wodurch $^2J_{A1B1}$ in je einem A1-Teil zusammenfiel). Das verbleibende AB-Spinsystem (ebenfalls verdoppelt) konnte den Protonen H_{A2} und H_{B2} zugeordnet werden.

4.4.3.3 Konstitution von **153n** anhand 1H -NMR-Spektroskopie



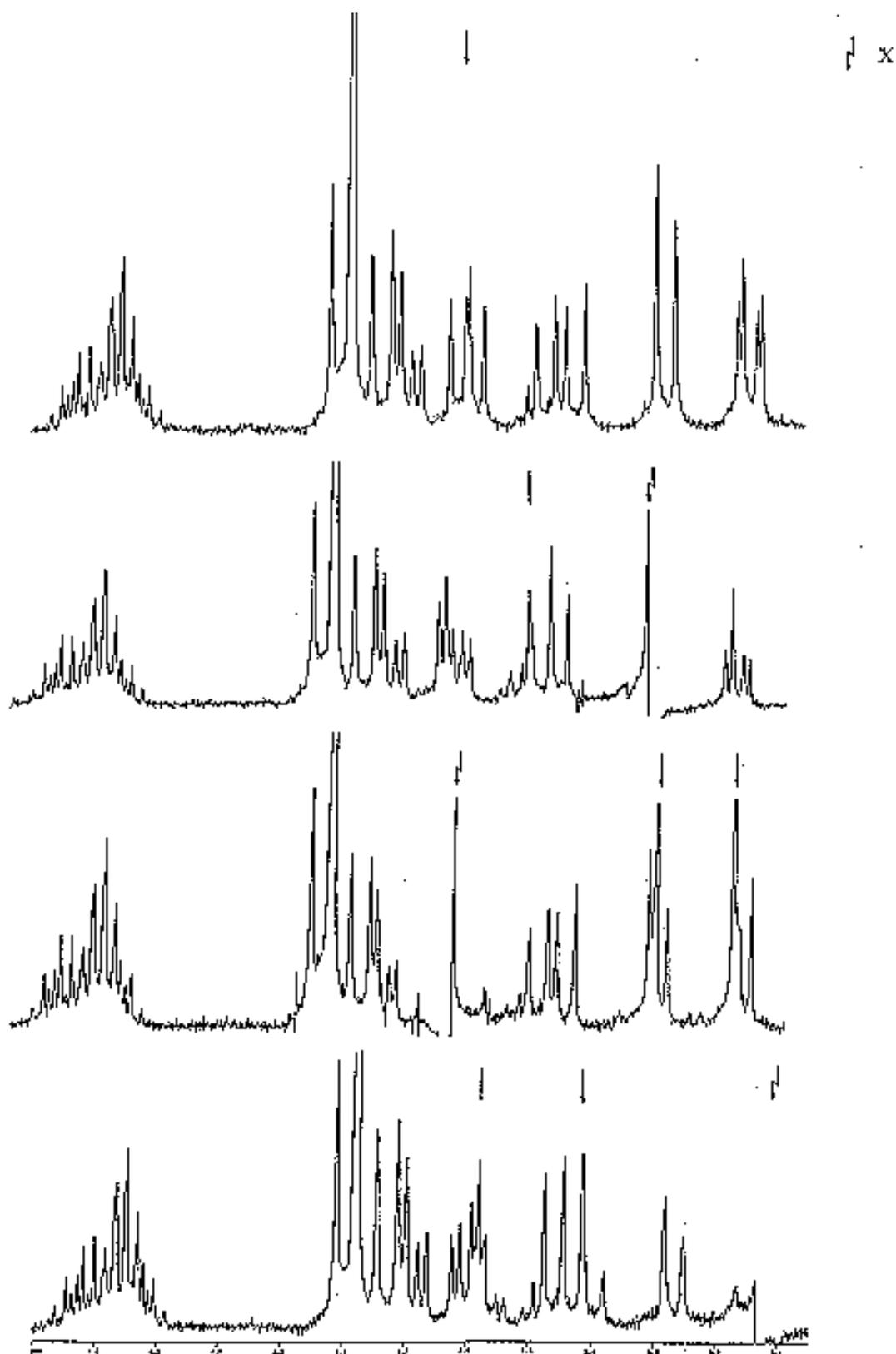


Abbildung 129 $^1\text{H-NMR}$ -Teilspektrum von **153n** und Teilspektren von **153n** mit selektiver H-H-Entkopplung (CDCl_3)

Der B1-Teil des ABX-Systems von Bicyclus **153n** ist wie bereits bei Verbindung **153x** leicht an der Aufspaltung durch die vicinale $^3J_{B1X}$ -Kopplung zu erkennen. Diese Kopplung verschwindet bei Einstrahlung in den X-Teil. H_X weist lediglich eine Kopplung mit H_{B1} auf und wird auch nicht mehr durch die Rotationsbehinderung am Urethan beeinflusst. Strahlt man bei H_{B1} ein, fällt die $^2J_{A1B1}$ -Kopplung bei H_{A1} zusammen und das verbleibende AB-Spinsystem (doppelt) kann den Protonen H_{A2}/H_{B2} zugeordnet werden. Das Triplett der Methylgruppe ist verdoppelt, wogegen die Ethyl- CH_2 -Gruppe sowie die Benzyl- CH_2 -Gruppen als komplizierte Multipletts erscheinen.

4.4.3.4 Konstitution von **154n/x** und **155x** anhand 1H -NMR-Spektroskopie

Bei den N-ethoxycarbonylsubstituierten Bicyclen **154n/x** und **155x** führt die Rotationsbehinderung um die C-N-Carbamatbindung zu dem Verlust der Spiegelebene durch den Bicyclopiperidin-Grundkörper, was zu einem ABMNXY-Spinsystem führt. Eine Zuordnung von H_X und H_Y ist jeweils nicht mehr möglich. Das 1H -NMR-Spektrum von **154x** wird nachfolgend exemplarisch abgebildet:

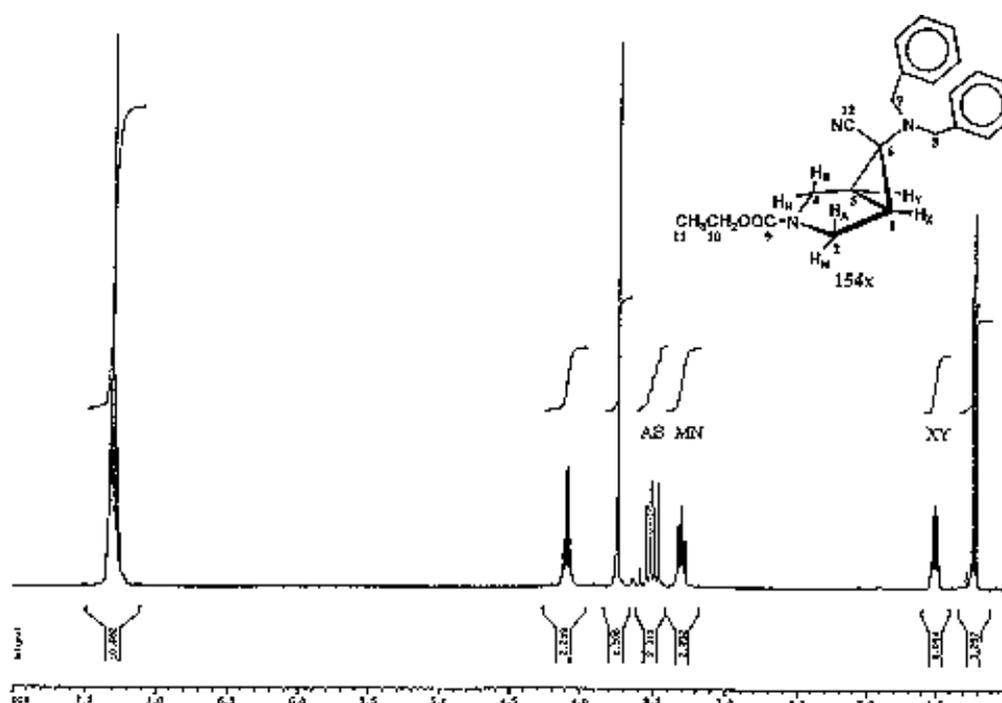


Abbildung 130 1H -NMR-Spektrum von **154x** ($CDCl_3$)

4.4.3.5 Konstitution der unsymmetrischen Amine anhand ^{13}C -NMR-Spektroskopie

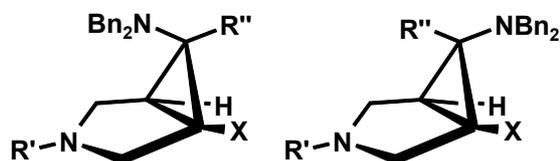
Neben der bereits erwähnten, für Cyclopropankohlenstoffe typischen $^1\text{J}_{\text{CH}}$ -Kopplungskonstanten von ca. 170-180 Hz, zeigen die chloresubstituierten Nitrilbicyclen **153n/x** und **152n** für den C(1)-Kohlenstoff ein tieffeldverschobenes Singulett bei ungefähr 50 ppm. Die Methylenkohlenstoffatome der beiden Benzylreste sind aufgrund einer Rotationsbehinderung um die C(6)-N-Bindung magnetisch nicht äquivalent und treten daher getrennt auf. Die N-ethoxy-carbonylsubstituierten Bicyclen **153n/x** und **154x** weisen wegen der behinderten Dynamik um die N(3)-CO-Bindung eine Verdoppelung der Signale der Pyrrolidinkohlenstoffatome auf. Bei den Bicyclen **153n/x** führt dieser Effekt zu einer Verdoppelung sämtlicher Signale mit Ausnahme der Signale für die Ethylgruppe. Die bicyclischen Verbindungen **154n** und **155x** stellen Nebenprodukte dar. Somit wurden diese lediglich ^1H -NMR-spektroskopisch (400MHz) nachgewiesen.

4.4.3.6 Konfiguration der unsymmetrischen Amine

Die Unterscheidung der Konfiguration von **154n** und **154x** gelang durch die reduktive Dechlorierung von **153x** und dem Vergleich des daraus erhaltenen ^1H -NMR-Spektrum. Die Konfiguration von **155x** wird angenommen aufgrund der Tatsache, dass es durch die Umsetzung von isomerenreinem **153x** gewonnen wurde und dieses ohnehin schon die thermodynamisch favorisierte Konfiguration besitzt. Die Konfiguration der andern Nitrile wurde durch das hochaufgelöste ^{13}C -NMR-Spektrum der Nitrilfrequenz bestimmt:

Verbindung	$^3\text{J}_{\text{CH}}$ [Hz]	Amin-Konfiguration
152n	4.6	<i>inside</i>
153n	4.9	<i>inside</i>
153x	$v_{1/2} = 2.0$	<i>outside</i>

4.4.3.7 Konformation der unsymmetrischen Amine

Tabelle 114 Konformation in Lösung auf Basis der $^1\text{H-NMR}$ -Kopplungskonstanten

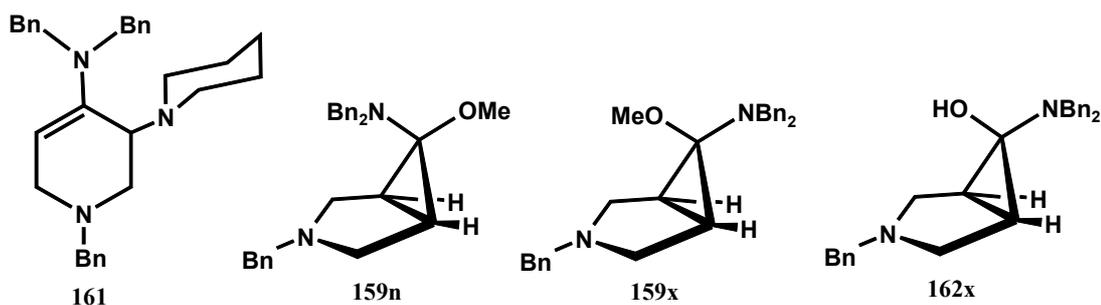
Verbindung	R ^c	R ^{c'}	X	$^3J_{AX} = ^3J_{A'X'}$ [Hz]	$^3J_{BX} = ^3J_{B'X'}$ [Hz]
152n	Bn	CN	Cl	$\nu_{1/2} = 2.0$	4.8
153n	COOEt	CN	Cl	$\nu_{1/2} = 2.0$	5.2
153x	COOEt	CN	Cl	$\nu_{1/2} = 1.9$	4.4
154n	COOEt	CN	H	$\nu_{1/2} = 1.7$	4.6
154x	COOEt	CN	H	$\nu_{1/2} = 1.8$	4.4
155x	COOEt	CH ₂ NH ₂	H	$\nu_{1/2} = 1.7$	5.1

Bei den estergeschützten Aminonitrile ist kaum ein Einfluß der Konfiguration an C(6) auf die Konformation festzustellen. Wahrscheinlich hat der delocalisierende Einfluß der benachbarten Carbonylgruppe auf das N(3)-lone pair die Aufhebung des die Konformation bestimmenden Ankereffektes zur Folge. Der geringe ring buckle und die dadurch auftretenden uneindeutigen Kopplungskonstanten lassen nur eine vage Aussage über die Konformation zu.

4.4.4 Die Struktur der N,O-Acetale bzw. des Halbaminals

4.4.4.1 Konstitution von **159n**, **159x** und **162x**

Die sechs Pyrrolidinprotonen der Bicyclen **159n/x** und **162x** (s. **Abbildung 131**) bilden im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ein AA'BB'XX'-Spinsystem. Die beiden Methoxybicyclen **159n/x** zeigen ein Singulett für die drei Methylprotonen der Methoxygruppe. Sie unterscheiden sich durch das Auftreten eines Singulett für die vier Dibenzylamino- CH_2 -Protonen bei 6β -Amin **159x** bzw. eines AB-Systems im Falle des rotationsbehinderten 6α -Amins **159n**. Die Kopplungskonstanten der Bicyclen **159n** und **162x** wurden durch Simulation bestimmt. Die Kopplungskonstanten von **159x** wurden experimentell bestimmt und stammen aus einem Spektrum des Gemisches beider Isomere **159n/x**. Enamin **161** konnte aufgrund des $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums als Direktsubstitutionsprodukt identifiziert werden. Dabei festigten vor allem das Signal des Vinyl-Wasserstoffatoms bei 4.5 ppm, das Auftreten der charakteristischen Piperidin –Multipletts bei 1.4 bzw. 2.5 ppm (Integrale = 6:4) und die unterschiedlichen Frequenzen der Dehydropyridinprotonen gegenüber eingesetztem Chlorenamin **31b** diesen Befund.

**Abbildung 131**4.4.4.2 Konfiguration der N,O-Acetale **159n/x**

Die Konfigurationsermittlung mit dynamischer $^1\text{H-NMR}$ beruht auf der Bestimmung der freien Aktivierungsenthalpie ΔG^\ddagger der Topomerisierung der Methylenprotonen des an C(6) gebundenen Dibenzylaminorestes (s. **Kapitel 3.8.1**, S.48f.). Da die dynamischen Prozesse

(Ring-Inversion, N-Inversion, Rotation um die C(6)-N-Bindung) bei *inside*-ständigem Aminrest stärker behindert sind als bei *outside*-ständigem Aminrest, ist der ΔG^\ddagger -Wert bei *inside*-Aminen in der Regel größer als bei *outside*-Aminen.

Die dynamischen Messungen an *outside*-Amin **159x** wurden an einer Lösung des Produktgemischs **159n/x** (1:7) vorgenommen. Untenstehende Tabelle bestätigt die bereits aus dem ^1H -NMR-Raumtemperaturspektrum erhaltenen Hinweise auf die Konfiguration der Diastereomeren **159n** und **159x**: Da das Spektrum von **159n** bereits bei Raumtemperatur ein AB-Spinsystem für die vier Dibenzylamino-Methylenprotonen aufweist, kann man auf eine starke Behinderung der dynamischen Prozesse schließen. Für die gleichen Protonen erhält man im ^1H -NMR-Spektrum von **159x** hingegen nur ein Singulett.

Tabelle 15

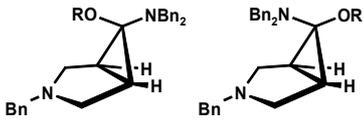
Ver- bindung	T [K]	Lösungs- mittel	H _A δ [ppm]	H _B δ [ppm]	$^2J_{AB}$ [Hz]	T _C [K]	ΔG^\ddagger [kJ/mol]	Amin- Stellung
159n	295	Toluol-d ₈	4.02	3.84	13.7	332	67.6	<i>inside</i>
159x	218	Toluol-d ₈	3.65	3.53	13.6	236	48.2	<i>outside</i>

Die Konfiguration des *outside*-Halbaminals **162x** konnte über die $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstanten aus der Konformation ermittelt werden. Da nur eine *outside*-Amino-Konfiguration eine Wannen-Konformation zulässt (Wasserstoffbrückenbindung zw. N(3) und OH), ist die *inside*-Amino-Konfiguration ausgeschlossen (lone pair-lone pair Abstoßung → Sessel).

4.4.4.3 Konformation der N,O-Acetale **159n/x** und des Halbaminals **162n**

Die Konformationsanalyse auf Basis der $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstanten des Pyrrolidinrings ist **Tabelle 16** zu entnehmen:

Tabelle 16

Ver- bindung	$^3J_{\text{AX}} = ^3J_{\text{A'X'}}$ Kopplung [Hz]	$^3J_{\text{BX}} = ^3J_{\text{B'X'}}$ Kopplung [Hz]		Bevorzugte Konformation in Lösung	
			Amino- konfiguration	R	
159n *	< 2.6 Hz	6.0 Hz	<i>inside</i>	CH ₃	Sessel
159x	$\nu_{1/2} = 2.0$ Hz	5.9 Hz	<i>outside</i>	CH ₃	Sessel**
162x *	< 0.7 Hz	3.1 Hz	<i>outside</i>	H	Wanne***

* Die Kopplungskonstanten wurden durch Simulation erhalten

** Die Bevorzugung der Sesselkonformation beruht auf der lone pair-lone pair Wechselwirkung zwischen dem Sauerstoffatom der Methoxygruppe und N(3).¹²⁵

*** Durch die Möglichkeit zur Ausbildung einer intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung zwischen der Hydroxygruppe und N(3) wird eine Wannenkongformation favorisiert.

4.4.5 Struktur der durch Umsetzung mit Natrium in flüssigem Ammoniak erhaltenen Verbindungen

4.4.5.1 Konstitutionsaufklärung

Die Konstitution der reaktiv decyanierten Verbindungen **99n**, **122n**, **130n** sowie **122x** (**Tabelle 17**, S. 118) konnte sowohl durch das Fehlen der Nitrilfrequenz im ^{13}C -NMR-Spektrum als auch durch das Auftreten eines charakteristischen Triplets im ^1H -NMR-Spektrum, das durch das neu hinzugekommene Wasserstoffatom H_Y an C(6) hervorgerufen wird, belegt werden. Daher erhält man im ^1H -NMR-Spektrum ein AA'BB'XX'Y-Spinsystem für den bicyclischen Grundkörper (**Abbildung 132**). Im gekoppelten ^{13}C -NMR-Spektrum ist die $^1J_{\text{CH}}$ -Kopplung an C(6) zu beobachten mit der für Cyclopropanssysteme typischen hohen

Kopplungskonstanten von 165-170 Hz. Amidin **196n** konnte durch den Tieffeldshift des Amidinkohlenstoffatoms (166.5 ppm) gegenüber der Nitrilfrequenz von **124n** (118.6 ppm) identifiziert werden.

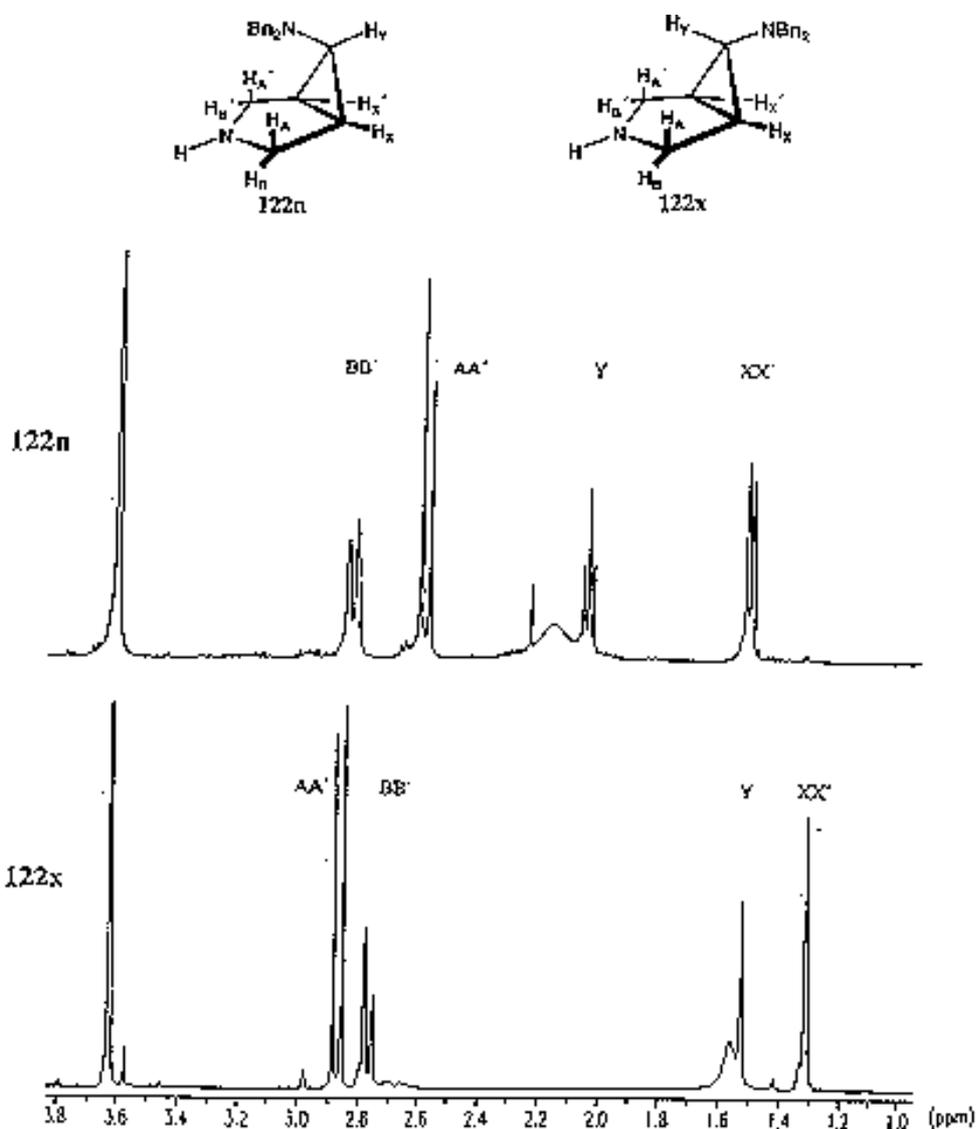


Abbildung 132 ¹H-NMR-Teilspektren von **122x** und **122n**

Die Konstitution des Ringöffnungsproduktes **181** konnte durch das Auftreten von fünf Triplets und eines Dubletts im Aliphatenbereich des ¹³C-NMR-Spektrums, sowie durch das Erscheinen nur eines Benzylrestes im ¹H-NMR-Spektrum dieser Verbindung bestätigt werden.

Der Konstitutionsbeweis für Bicycloheptan **183** gelang durch Simulation des ^1H -NMR-Spektrums des bicyclischen Grundgerüsts als ABFGHMN-Spinsystem. Die Struktur von **183** steht auch mit den im ^{13}C -NMR-Spektrum gefundenen Signalen (vier Dubletts und zwei Triplets) für ein 3-Aza-bicyclo[3.2.0]heptan im Einklang. Die *trans*-Anordnung der beiden Aminoreste in **183** konnte ebenfalls durch das ^{13}C -NMR-Spektrum dieser Verbindung bewiesen werden, da das Auftreten von sechs verschiedenen Signalen für das bicyclische Grundgerüst eindeutig das Fehlen einer Symmetrieebene anzeigt.

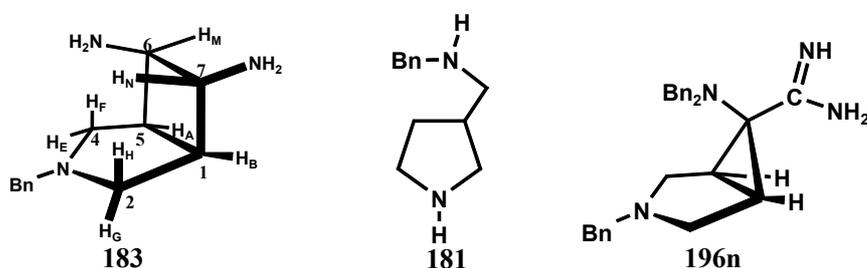


Abbildung 133 Weitere Produkte bei der Umsetzung in blauer Lösung

4.4.5.2 Konfigurationsaufklärung

Die Konfigurationsaufklärung der an C(6) monosubstituierten Aminobicyclen wurde über das Bestimmen der $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstante an H_Y vorgenommen. **Abbildung 132** veranschaulicht den Unterschied dieser Aufspaltung in Abhängigkeit von der Konfiguration. Die Konfiguration des Amidins **196n** wird als unverändert gegenüber der Ausgangsverbindung **124n** angenommen. Da keine solvatisierten Elektronen vorlagen, kann eine reduktive Cyanidabspaltung ausgeschlossen werden. Der in **Kapitel 3.5.2** unter **Verfahren 4)** geschilderte Mechanismus zur Nitrilabspaltung kann ebenfalls ausgeschlossen werden, da dafür ein aprotisches Solvens nötig ist, außerdem ist es sehr unwahrscheinlich, dass nach der Isomerisierung erneute Rekombination eintritt.

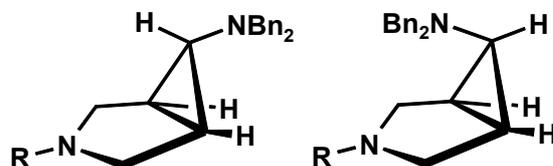


Tabelle 17 Die Konfiguration der decyanierten Diamine

Verbindung	$^3J_{XY} = ^3J_{X'Y'} [\text{Hz}]$	R	Aminkonfiguration an C(6)
122x *	2.25	H	<i>outside</i>
122n	6.9	H	<i>inside</i>
99n	6.7	Bn	<i>inside</i>
130n	6.6	CH ₃	<i>inside</i>

4.4.5.3 Konformationsaufklärung

Seine Konformation gibt allerdings wenig Auskunft über die Konfiguration von **196n**. Mit einer $^3J_{AX}$ -Kopplung von 1.6 Hz und einer $^3J_{BX}$ -Kopplung von 5.0 Hz erhält man eine recht ungenaue Auskunft über eine eindeutige Konformation von **196n** in Lösung. Die Werte weisen auf eine abgeflachte Sesselform hin. Dafür spricht, dass eine intramolekulare Wechselwirkung der beiden Substituenten an C(6) (Wasserstoffbrückenbildung) eine elektronische Abschwächung des exocyclischen Dibenzylamino-lone pairs bewirken könnte, was wiederum den Ankereffekt schwächen würde.

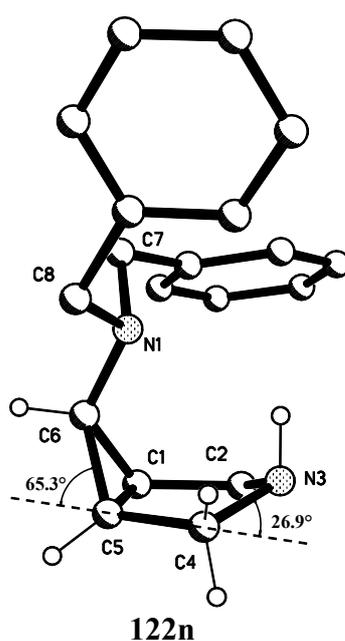
Die ebenfalls aufgrund der Kopplungskonstanten bestimmten Konformationen der restlichen 6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexane sind in **Tabelle 18** wiedergegeben.

Tabelle 18

Ver- bindung	${}^3J_{AX} = {}^3J_{A'X'}$ - Kopplung [Hz]	${}^3J_{BX} = {}^3J_{B'X'}$ - Kopplung [Hz]	Amino- konfiguration	R	Bevorzugte Konformation in Lösung
122x *	< 0.4	3.4	<i>outside</i>	H	Wanne
122n ¹⁸	< 0.8	≈ 3.6	<i>inside</i>	H	Wanne
99n ¹⁸	≈ 2.8	6.1	<i>inside</i>	Bn	Sessel
130n ¹⁸	≈ 2.8	6.1	<i>inside</i>	CH ₃	Sessel

4.4.5.4 Röntgenstrukturanalyse von **122n**

Die angefertigte Kristallstrukturanalyse von Aminobicyclus **122n** bestätigte die bereits NMR-spektroskopisch ermittelte 6β-Amino-Konfiguration ebenso wie die Bevorzugung einer Wannenkongformation.



Der ring buckle der Ebene C(2)N(3)C(4) bezüglich der Ebene C(1)C(2)C(4)C(5) beträgt 26.9° . Diese doch sehr deutliche Wannenkongformation und die Tatsache, dass das N(3)-Wasserstoffatom eine axiale Position einnimmt, sprechen auch für eine Wasserstoffbrücke zu N(1) (N(1)-N(3)-Abstand: 2.958 Å).

Die ermittelte Wannenkongformation von Bicycloheptan **183** entspricht der anhand der erwiesenen Struktur erwarteten Kongformation: eine 'Nullkopplung' zwischen den exocyclischen Pyrrolidinprotonen H_H , H_F und den Brückenkopfaten H_A , H_B (durch Simulation bestimmt, zur Benennung des Spinsystems s. **Abbildung 133**) läßt daran keinen Zweifel.

4.4.5.5 Literaturrecherche zu **183**

Aus einer *crossfire*-Recherche von Anfang 2001 ging kein literaturbekanntes 6,7-Diamino-bicyclo[3.2.0]heptan-Derivat vom Typ **197** hervor (die hochgestellten Ziffern geben die Zahl der sog. *free sites* an, da *crossfire* ansonsten mit Wasserstoff sättigt). Bei Recherche von

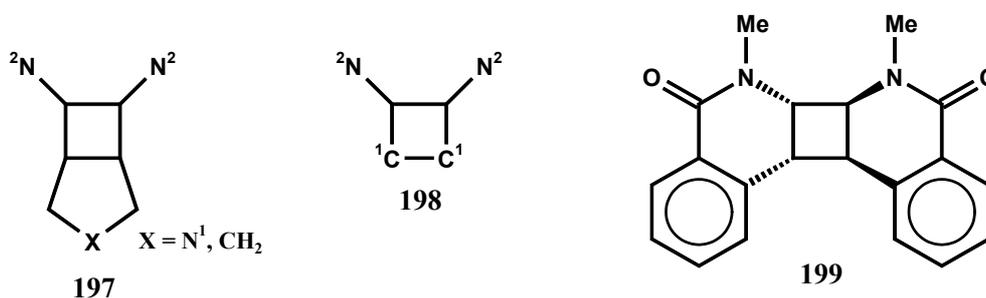


Abbildung 134

Struktur **197** mit freigestellten Substituenten an C(6) und C(7) erhält man gut ein Dutzend Arbeiten, meist älteren Datums, die das Interesse an 3-Azabicyclo[3.2.0]hexanen zeigen (mehrere Patente mit Beschreibung von Anwendungsmöglichkeiten), jedoch keine brauchbaren ($^1\text{H-NMR}$ -) Strukturdaten liefern können. Bei der Suche nach 1,2-Diaminocyclobutan **198** und Derivaten fand man zumeist cyclisch substituierte Derivate wie **199**.¹⁶⁹ Da sich hier zwei Paare chemisch jeweils äquivalenter Protonen am Vierring befinden, bekommt man lediglich zwei Dubletts mit einer Kopplungskonstanten $^3J_{\text{HH}}$ von 8.3 Hz. Strukturell entspricht diese $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplung am ehesten der $^3J_{\text{HAHM}}$ -Kopplung von **183**, und dies bestätigte sich auch im Unterschied der beiden Werte von nur 0.2 Hz ($^3J_{\text{HAHM}} = 8.5$ Hz). Auch die um einiges umfangreichere und insbesondere auch aktuellere online-Datenbank **SciFinder** Scholarship bestätigte die erhaltenen Suchergebnisse.

5. Experimenteller Teil

5.1 Allgemeine Methodik und Analysemethoden

Die Reaktionen mit Titan-tetrachlorid und N-Chlorsuccinimid wurden in Inertgasatmosphäre unter Stickstoff durchgeführt. Die Deallylierung wurde unter Argonatmosphäre vorgenommen. Außer Reaktionen am Wasserabscheider und solchen, bei denen ohnehin Wasser zugesetzt wurde, wurden alle Reaktionen mit getrockneten Lösungsmitteln praktiziert. Die Trocknung der Lösungsmittel wurde nach den im Labor üblichen Methoden vorgenommen.⁵⁶ Tetrahydrofuran wurde über Natrium/Kalium-Legierung getrocknet.

Das verwendete Ammoniak wurde von der Firma BASF bezogen und frisch über Natrium abdestilliert. Rohes Ethylamin wurde durch Destillation einer 70%igen wäßrigen Lösung (Fluka) durch zwei Waschflaschen mit Calciumchloridgranulat und Natriumhydroxidplättchen erhalten. Anschließend wurde es mit Natrium versetzt und erneut destilliert.

Die verwendeten Chemikalien und Ausgangsverbindungen wurden bei den Firmen Acros, Aldrich, Lancaster oder Merck erworben.

Die Hydrierungen wurden in einer Laboratoriumshydrierungsapparatur unter Atmosphärendruck durchgeführt (Aufbau: s. Lit.⁵⁷).

Schmelzpunkte: Die Schmelzpunkte wurden im Kupferblock bestimmt und sind unkorrigiert.

Siedepunkte: Die Siedepunkte sind die an der Kugelrohrdestille (Firma Büchi) eingestellten Ofentemperaturen.

Elementaranalysen: Perkin Elmer Elementar Analyzer 240, Perkin Elmer Elementar Analyzer 2400 CHN

IR Spektren: Perkin Elmer 16 PC FT IR

NMR-Spektroskopie: Die Angabe der chemischen Verschiebung erfolgt nach der δ -Skala in ppm bzgl. Tetramethylsilan (TMS) als Standard. Die

Signale sind auf die verwendeten Lösungsmittel geeicht; Messungen in D₂O sind auf ¹Butylalkohol ($\delta(\text{CH}_3) = 1.22$ ppm) geeicht.

Alle Kopplungskonstanten (J) sind in Hertz (Hz), ohne Berücksichtigung der Vorzeichen angegeben.

Signalaufspaltung: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multipllett. Bei fehlender Aufspaltung wurde statt der Kopplungskonstanten die Halbwertsbreite $\nu_{1/2}$ des Signals angegeben.

¹H NMR-Spektren: Bruker AMX 400 (400.14 MHz)

¹³C-NMR Spektren: Bruker AMX 400 (100.62 MHz)

5.2 Synthese der Enamine bzw. derer mono- und dichlorierter Analoga

1-Benzyl-4-(N,N-dibenzylamino)-1,2,3,6-tetrahydropyridin **30b**

10 g (0.053 mol) 1-Benzyl-4-piperidon und 41.7 g (0.21 mol) Dibenzylamin werden in 200 ml wasserfreiem Toluol gelöst und auf 0°C gekühlt. Unter starkem Rühren werden langsam 3 ml (0.027 mol) Titan(IV)chlorid in 10 ml Toluol zugetropft. Die Suspension wird auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 15 h gerührt. Danach wird der ausgefallene Niederschlag durch Filtration über eine D3-Fritte beseitigt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das verbleibende gelbe Öl durch Kugelrohrdestillation gereinigt. Man erhält Enamin **30b** als gelbes Öl.

Ausbeute: 11.6 g (60%)

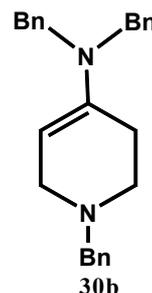
Siedepunkt: 225°C/0.005 Torr

IR (Film): $\nu = 1650 \text{ cm}^{-1}$ (C=C)

Elementaranalyse: C₂₆H₂₈N₂ (368.24 g/mol)

Ber.: C: 84.81%, H: 7.66%, N: 7.61

Gef.: C: 84.5%, H: 7.6%, N: 7.7

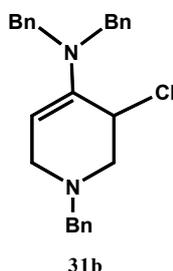


$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 298 K, TMS, 400 MHz): $\delta = 2.53\text{-}2.56$ (m, 2H), 2.73-2.76 (m, 2H), 3.17-3.18 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 4.33 (s, 4H), 4.55 (m, 1H), 7.32-7.47 (m, 15H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 298 K, TMS, 100 MHz): $\delta = 141.4$ (s), 138.4 (s), 139.3 (s), 129.0 (d), 128.2 (d), 128.0 (d), 127.1 (d), 126.8 (d), 126.5 (d), 94.2 (d), 62.4 (t), 52.7 (t), 52.3 (t), 49.9 (t), 27.6 (t).

1-Benzyl-3-chlor-4-(N,N-dibenzylamino)-1,2,3,6-tetrahydropyridin **31b**

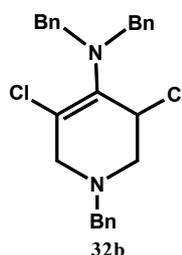
4.2 g (0.032 mol) N-Chlorsuccinimid in 100 ml trockenem Dichlormethan werden während einer Stunde zu einer auf -78°C gekühlten Lösung von 11.6 g (0.032 mol) Enamin **30b** in 100 ml trockenem Dichlormethan zugegeben. Danach läßt man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmen und rührt eine weitere Stunde. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand mit Pentan extrahiert (3x50 ml) und die vereinigten Pentanextrakte im Vakuum eingedunstet. Das Rohprodukt des Chlorenamins **31b** verbleibt als gelbes Öl in 92%iger Ausbeute (11.6 g).



1-Benzyl-3,5-dichlor-4-(N,N-dibenzylamino)-1,2,3,6-tetrahydropyridin **32b**

Zu einer auf -78°C gekühlten Lösung von 3.27 g (8.9 mmol) Enamin **30b** in 50 ml Dichlormethan werden unter Rühren innerhalb von zwei Stunden 2.37 g (17.8 mmol) N-Chlorsuccinimid in 70 ml Dichlormethan getropft und anschließend zwei Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels und Extraktion des Rückstandes mit 4x40 ml Pentan erhält man 3.67 g (8.4 mmol, 94%) rohes Dichlorenamin **32b** als schwach gelbes, klares Öl.

Ausbeute: 3.67 g (94%)



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 298 K, TMS, 400 MHz): $\delta = 2.34$ (H_{A1} , 1H), 2.95 (H_{B1} , 1H), 4.42 (H_{X} , 1H) (ABX-System, $^2J_{\text{A1B1}} = 13.1$ Hz, $^3J_{\text{B1X}} = 4.3$ Hz, $^3J_{\text{A1X}} < \nu_{1/2} = 3.0$ Hz), 3.09 (H_{B2} , 1H), 3.58 (H_{A2} , 1H) (AB-System, $^2J_{\text{A2B2}} = 16.0$ Hz), 3.49 (H_{B3} , 1H), 3.75 (H_{A3} , 1H) (AB-System, $^2J_{\text{A3B3}} = 13.3$ Hz), 4.16 (H_{B4} , 2H), 4.23 (H_{A4} , 2H) (AB-System, $^2J_{\text{A4B4}} = 15.0$ Hz), 7.16-7.49 (m, 15H).

2-(1-Benzyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-isoindolin 30c

Ein Gemisch aus 0.37 g (3.11 mmol) Isoindolin^{105,106} und 0.59 g (3.11 mmol) N-Benzyl-4-piperidon in 100 ml wasserfreiem Benzol wird unter Rühren bei 45°C/230 mbar langsam von dem gebildeten Azeotrop und Lösungsmittel befreit. Der erhaltene Rückstand wird aus Pentan umkristallisiert und man erhält 0.87 g reines Enamin **30c** in Form farbloser Kristalle.

Ausbeute: 0.87 g (66%)

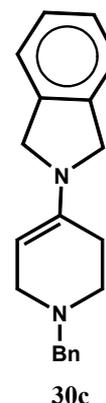
Schmelzpunkt: 102-103°C

IR (KBr): $\nu = 1654 \text{ cm}^{-1}$ (C=C)

Elementaranalyse: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2$ (290.41 g/mol)

Ber.: C: 82.7% H: 7.6% N: 9.6%

Gef.: C: 82.5% H: 7.6% N: 9.6%



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 298 K, TMS, 400 MHz): $\delta = 2.18$ -2.23 (m, 2H), 2.58-2.61 (m, 2H), 3.22-3.23 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 4.14 (s, 4H), 4.26-4.28 (m, 1H), 7.02-7.54 (m, 9H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 298 K, TMS, 100 MHz): $\delta = 140.6$ (s), 140.0 (s), 138.9 (s), 129.2 (d), 128.2 (d), 127.2 (d), 126.95 (d), 122.6 (d), 91.3 (d), 63.0 (t), 53.5 (t), 53.3 (t), 50.5 (t), 28.3 (t).

2-(1-Benzyl-3-chlor-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-isoindolin 31c

0.27 g (2.02 mmol) N-Chlorsuccinimid in 10 ml trockenem Dichlormethan werden während dreißig Minuten zu einer auf -78°C gekühlten Lösung von 0.58 g (2.02 mmol) Enamin **30c** in 20 ml trockenem Dichlormethan zugetropft. Danach läßt man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmen und rührt eine weitere Stunde. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand mit Pentan (3x50 ml) extrahiert und die vereinigten Extrakte werden zur Kristallisation kaltgestellt. Man erhält 0.55 g Chlorenamin **31c** als farblose Kristalle.

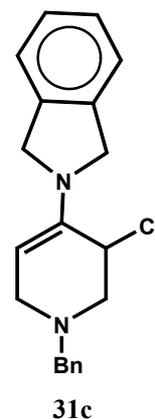
Ausbeute: 0.55 g (84%)

IR (KBr): $\nu = 1648\text{ cm}^{-1}$ (C=C)

Elementaranalyse: $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_2$ (342.85 g/mol)

Ber.: C: 74.1% H: 6.5% N: 8.6%

Gef.: C: 73.6% H: 6.3% N: 8.7%



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 298 K, TMS, 400 MHz): $\delta = 2.50$ (H_{B1} , 1H), 3.12 (H_{A1} , 1H), 4.22 (H_{X1} , 1H), (ABX-System, $^2\text{J}_{\text{A1B1}} = 12.5\text{ Hz}$, $^3\text{J}_{\text{B1X1}} = 4.1\text{ Hz}$, $^3\text{J}_{\text{A1X1}} = 3.5\text{ Hz}$), 2.85 (H_{B2} , 1H), 3.46 (H_{A2} , 1H), 4.28 (H_{X2} , 1H), (ABX-System, $^2\text{J}_{\text{A2B2}} = 15.4\text{ Hz}$, $^3\text{J}_{\text{B2X2}} < \nu_{1/2} = 5.7\text{ Hz}$, H_{A} -Signal ist verdeckt), 3.46 (H_{B3} , 1H), 3.64 (H_{A3} , 1H) (AB-System, $^2\text{J}_{\text{A3B3}} = 13.3\text{ Hz}$), 4.05 (H_{B4} , 2H), 4.48 (H_{A4} , 2H) (AB-System, $^2\text{J}_{\text{A4B4}} = 11.4\text{ Hz}$), 7.00-7.61 (m, 9H).

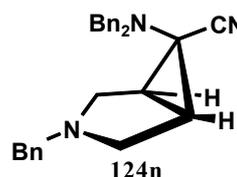
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 298 K, TMS, 100 MHz): $\delta = 139.8$ (s), 139.0 (s), 138.5 (s), 129.1 (d), 128.6 (d), 127.4 (d), 127.1 (d), 122.6 (d), 96.1 (d), 62.0 (t), 58.0 (t), 55.1 (d), 53.3 (t), 52.8 (t).

5.3 Synthese der bicyclischen Nitrile und Amide

1 α ,5 α ,6 β -3-Benzyl-6-(N,N-dibenzylamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-carbonitril 124n

2.8 g (0.058 mol) Natriumcyanid und 3.3 g (0.015 mol) Benzyltriethylammoniumchlorid (als PTK) werden in 15 ml Wasser, mit 11.6 g (0.029 mol) Monochlorenamin **31b** in 150 ml Acetonitril versetzt und 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit 50 ml Wasser aufgenommen. Die wäßrige Lösung wird mit Diethylether (3x50 ml) extrahiert und die vereinigten Etherextrakte über Magnesiumsulfat getrocknet. Das nach dem Entfernen des Lösungsmittels zurückbleibende Rohprodukt wird aus Diethylether umkristallisiert und man erhält Bicyclus **124n** als farblose Kristalle.

Ausbeute: 7.4 g (65%)
Schmelzpunkt: 102°C
IR (KBr): $\nu = 2190 \text{ cm}^{-1}$ (C \equiv N)



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 298 K, TMS, 400 MHz): $\delta = 2.09$ (H_X, H_{X'}, 2H), 2.28 (H_A, H_{A'}, 2H), 2.60 (H_B, H_{B'}, 2H) (AA'BB'XX'-System, $^2J_{AB} = ^2J_{A'B'} = 10.3 \text{ Hz}$, $^3J_{AX} = ^3J_{A'X'} < \nu_{1/2} = 0.9 \text{ Hz}$, $^3J_{BX} = ^3J_{B'X'} = 5.1 \text{ Hz}$), 3.51 (s, 2H), 3.74 (s, 4H), 7.23-7.41 (m, 15H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃, 298 K, TMS, 100 MHz): $\delta = 138.9$ (s), 137.4 (s), 129.6 (d), 128.9 (d), 128.2 (d), 128.1 (d), 127.4 (d), 127.0 (d), 118.6 (t, $^3J_{\text{CH}} = 4.6 \text{ Hz}$), 59.8 (t), 58.0 (t), 52.2 (t), 44.2 (s), 33.2 (d, $^1J_{\text{CH}} = 174.5 \text{ Hz}$).

Elementaranalyse: C₂₇H₂₇N₃ (393.53 g/mol)

Ber.:	C: 82.41%	H: 6.92%	N: 10.68%
Gef.:	C: 82.2%	H: 7.0%	N: 10.7%

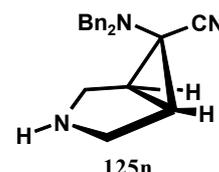
1 α ,5 α ,6 β -6-(N,N-Dibenzylamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-carbonitril **125n**

2 g (0.0051 mol) Bicyclus **124n** werden in 150 ml trockenem Methanol gelöst und mit 1.52 g Pd/C-Katalysator (10% Pd) während 18 Stunden in einer Wasserstoffatmosphäre hydriert. Nach beendeter Reaktion (300 ml H₂-Verbrauch) wird der Katalysator von der Reaktionslösung abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird aus Diethylether umkristallisiert und man erhält farblose Kristalle.

Ausbeut: 1.2 g (78%)

Schmelzpunkt: 98°C

IR (KBr): $\nu = 2190 \text{ cm}^{-1}$ (C≡N); $\nu = 3300 \text{ cm}^{-1}$ (N-H)



¹H-NMR (CDCl₃, 298 K, TMS, 400 MHz): $\delta = 1.83$ (s, breit, 1H), 2.02 (H_X, H_{X'}, 2H), 2.30 (H_A, H_{A'}, 2H), 2.73 (H_B, H_{B'}, 2H) (AA'BB'XX'-System, ²J_{AB} = ²J_{A'B'} = 13.0 Hz, ³J_{AX} = ³J_{A'X'} < $\nu_{1/2}$ = 0.7 Hz, ³J_{BX} = ³J_{B'X'} < $\nu_{1/2}$ = 2.3 Hz), 3.71 (s, 4H), 7.23-7.38 (m, 10H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 298 K, TMS, 100 MHz): $\delta = 137.2$ (s), 129.5 (d), 128.7 (d), 127.9 (d), 117.2 (t, ³J_{CH} = 4.8 Hz), 58.4 (t), 48.3 (t), 41.8 (s), 33.6 (d, ¹J_{CH} = 173.3 Hz).

Elementaranalyse: C₂₀H₂₁N₃ (303.41 g/mol)

Ber.: C: 79.17% H: 6.98% N: 13.85%

Gef.: C: 78.8% H: 7.0% N: 13.8%

1 α ,5 α ,6 β -6-Amino-3-benzyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-carboxamid **126n**

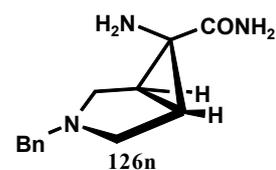
1 g (0.0025 mol) Bicyclus **124n** wird mit 5 ml eisgekühlter Schwefelsäure (95-97%) versetzt und eine Stunde bei 100°C gerührt. Die erkaltete Lösung wird auf 50 g Eis gegossen, mit 50 ml Diethylether versetzt und mit 5n Natronlauge auf einen pH-Wert von 10-10.5 gebracht. Die Etherphase wird abgetrennt und die wäßrige Phase noch dreimal mit 30 ml Diethylether extrahiert.

Die vereinigten Etherauszüge werden über Magnesiumsulfat getrocknet und Carboxamid **126n** kristallisiert beim Einengen des Lösungsmittels als Rohprodukt in 57%iger Ausbeute aus. Umkristallisation aus Diethylether liefert analysenreine, farblose Kristalle.

Ausbeute: 0.28 g (48%)

Schmelzpunkt: 112°C

IR (KBr): $\nu = 1660 \text{ cm}^{-1}$ (C=O); $\nu = 3420 \text{ cm}^{-1}$ (NH₂)



¹H-NMR (CDCl₃, 298 K, TMS, 400 MHz): $\delta = 2.11$ (s, 2H), 2.06 (H_X, H_{X'}, 2H), 2.77 (H_B, H_{B'}, 2H), 3.02 (H_A, H_{A'}, 2H) (AA'BB'XX'-System, $^2J_{AB} = ^2J_{A'B'} = 9.9 \text{ Hz}$, $^3J_{AX} = ^3J_{A'X'} < \nu_{1/2} = 0.7 \text{ Hz}$, $^3J_{BX} = ^3J_{B'X'} = 3.8 \text{ Hz}$), 3.60 (s, breit, 2H), 6.14 (s, breit, 1H), 7.35 (s, breit, 1H), 7.21-7.31 (m, 5H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 298 K, TMS, 100 MHz): $\delta = 176.8$ (t, $^3J_{CH} = 3.6 \text{ Hz}$), 139.1 (s), 128.23 (d), 128.18 (d), 126.9 (d), 59.5 (t), 52.4 (t), 43.2 (s), 29.5 (d, $^1J_{CH} = 175.2 \text{ Hz}$).

Elementaranalyse: C₁₃H₁₇N₃O (231.30 g/mol)

Ber.: C: 67.51% H: 7.41% N: 18.17%

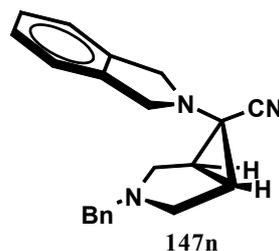
Gef.: C: 67.5% H: 7.3% N: 18.2%

1 α ,5 α ,6 β -3-Benzyl-6-(isoindolin-2-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-carbonitril **147n**

1.53 g (31 mmol) Natriumcyanid und 0.86 g Benzyltriethylammoniumchlorid (Phasentransferkatalysator) werden in 15 ml Wasser gelöst, mit 2.54 g (8 mmol) Monochlorenamin **31c** in 150 ml Acetonitril versetzt und zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in 50 ml Wasser aufgenommen. Die wäßrige Phase wird mit Diethylether (3x50 ml) extrahiert und die vereinigten Etherphasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das nach dem Entfernen des Lösungsmittels zurückbleibende Rohprodukt wird aus Diethylether umkristallisiert. Man erhält 2.06 g (6.53 mmol) Bicyclus **147n** als farblose Kristalle.

Ausbeute: 2.06 g (84%)

Schmelzpunkt: 139°C



IR (KBr): $\nu = 2221 \text{ cm}^{-1}$ (CN)

Elementaranalyse: $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3$ (315.42 g/mol)

Ber.: C: 79.97% H: 6.71% N: 13.32%

Gef.: C: 79.8% H: 6.8% N: 13.4%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 298 K, TMS, 400 MHz): $\delta = 2.30$ ($\text{H}_X, \text{H}_{X'}$, 2H), 2.47 ($\text{H}_A, \text{H}_{A'}$, 2H), 3.22 ($\text{H}_B, \text{H}_{B'}$, 2H) (AA'BB'XX'-System, $^2J_{AB} = ^2J_{A'B'} = 10.3 \text{ Hz}$, $^3J_{AX} = ^3J_{A'X'} < \nu_{1/2} = 3.2 \text{ Hz}$, $^3J_{BX} = ^3J_{B'X'} = 5.9 \text{ Hz}$), 3.48 (s, 2H), 4.15 (s, 4H), 7.11-7.23 (m, 9H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 298 K, TMS, 100 MHz): $\delta = 139.1$ (s), 138.5 (s), 128.3 (d), 128.1 (d), 127.0 (d), 126.8 (d), 122.4 (d), 118.4 (t, $^3J_{\text{CH}} = 4.4 \text{ Hz}$), 58.1 (t), 55.4 (t), 51.7 (t), 42.8 (s), 33.7 (d, $^1J_{\text{CH}} = 174.5 \text{ Hz}$).

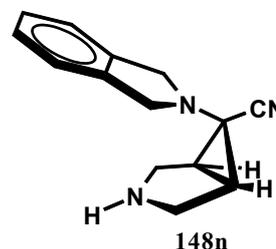
1 α ,5 α ,6 β -6-(Isoindolin-2-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-carbonitril 148n

0.47 g (1.5 mmol) Bicyclus **147n** werden in 80 ml trockenem Methanol gelöst und mit 0.44 g Pd/C-Katalysator (10% Pd) während 10 Stunden in einer Wasserstoffatmosphäre hydriert. Danach wird der Katalysator von der Reaktionslösung abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert und man erhält 0.3 g (1.33 mmol) Bicyclus **148n** in Form farbloser Kristalle.

Ausbeute: 0.3 g (90%)

Schmelzpunkt: Zersetzung ab 125°C

IR (KBr): $\nu = 2220 \text{ cm}^{-1}$ (CN)



Elementaranalyse: $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3$ (225.29 g/mol)

Ber.: C: 74.64% H: 6.71% N: 18.65%

Gef.: C: 74.4% H: 6.9% N: 18.1%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 298 K, TMS, 400 MHz): $\delta = 2.01$ (s, breit, 1H), 2.29 ($\text{H}_X, \text{H}_{X'}$, 2H), 3.18 ($\text{H}_B, \text{H}_{B'}$, 2H), 3.32 ($\text{H}_A, \text{H}_{A'}$, 2H) ($\text{AA}'\text{BB}'\text{XX}'$ -System, $^2\text{J}_{\text{AB}} = ^2\text{J}_{\text{A'B'}} = 12.9$ Hz, $^3\text{J}_{\text{AX}} = ^3\text{J}_{\text{A'X'}} < \nu_{1/2} = 1.8$ Hz, $^3\text{J}_{\text{BX}} = ^3\text{J}_{\text{B'X'}} = 3.2$ Hz), 4.24 (s, 4H), 7.22-7.32 (m, 4H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 298 K, TMS, 100 MHz): $\delta = 138.5$ (s), 127.2 (d), 122.4 (d), 117.1 (t, $^3\text{J}_{\text{CH}=\text{C}} = 4.6$ Hz), 56.7 (t), 48.5 (t), 39.8 (s), 33.0 (d, $^1\text{J}_{\text{CH}} = 173.6$ Hz).

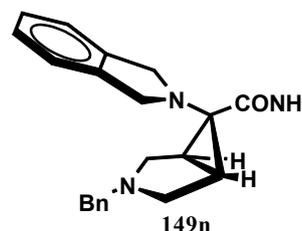
1 α ,5 α ,6 β -3-Benzyl-6-(isoindolin-2-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-carboxamid **149n**

0.52 g (1.7 mmol) Bicyclus **147n** werden mit 5 ml eisgekühlter Schwefelsäure (95-97%) versetzt und eine Stunde bei 100°C gerührt. Die erkaltete Lösung wird auf 50 g Eis gegossen, mit 50 ml Diethylether versetzt und mit 5n Natronlauge auf einen pH-Wert von 10-10.5 gebracht. Die Etherphase wird abgetrennt und die wäßrige Phase noch dreimal mit 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten Etherauszüge werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Umkristallisation aus Diethylether liefert 0.34 g (1.02 mmol) analysenreine Kristalle von **149n**.

Ausbeute: 0.34 g (62%)

Schmelzpunkt: 176°C

IR (KBr): $\nu = 1673$ cm^{-1} (CO)



Elementaranalyse: $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$ (333.42 g/mol)

Ber.: C: 75.64% H: 6.97% N: 12.60%

Gef.: C: 75.5% H: 6.96% N: 12.6%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 298 K, TMS, 400 MHz): $\delta = 2.22$ ($\text{H}_X, \text{H}_{X'}$, 2H), 2.89 ($\text{H}_A, \text{H}_{A'}$, 2H), 2.94 ($\text{H}_B, \text{H}_{B'}$, 2H) ($\text{AA}'\text{BB}'\text{XX}'$ -System, $^2\text{J}_{\text{AB}} = ^2\text{J}_{\text{A'B'}} = 9.6$ Hz, $^3\text{J}_{\text{AX}} = ^3\text{J}_{\text{A'X'}} < \nu_{1/2} = 2.4$ Hz, $^3\text{J}_{\text{BX}} = ^3\text{J}_{\text{B'X'}} = 4.4$ Hz), 3.51 (s, 2H), 4.42 (s, 4H), 6.11 (s, breit, 2H), 7.00-7.09 (m, 5H), 7.18-7.25 (m, 4H).

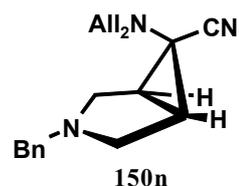
^{13}C -NMR (CDCl_3 , 298 K, TMS, 100 MHz): $\delta = 176.4$ (s), 139.4 (s), 139.3 (s), 128.3 (d), 127.9 (d), 126.8 (d), 126.6 (d), 122.5 (d), 59.2 (t), 54.7 (t), 53.5 (t), 51.1 (s), 34.4 (d, $^1J_{\text{CH}} = 173.6$ Hz).

1 α ,5 α ,6 β -3-Benzyl-6-(N,N-diallylamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-carbonitril **150n**

Zu einer auf -78°C gekühlten Lösung von 9.45 g (35.4 mmol) 1-Benzyl-4-(N,N-diallylamino)-1,2,3,6-tetrahydropyridin²⁶ in 100 ml Dichlormethan wird unter Rühren eine Lösung von 4.73 g (35.4 mmol) N-Chlorsuccinimid in 100 ml Dichlormethan gegeben. Danach wird das Kältebad entfernt und die Lösung während 1.5 Stunden unter Rühren auf Raumtemperatur aufgetaut. Anschließend wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand mit 7x30 ml Pentan extrahiert. Das so erhaltene rohe Chlorenamin (9.5 g) wird in 70 ml Acetonitril gelöst und mit einer Lösung von 1.7 g (35 mmol) Natriumcyanid in 7 ml Wasser versetzt. Diese Mischung wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend in einer Kutscher-Stuedel-Apparatur mit 40 ml Pentan extrahiert. Das so erhaltene rohe Nitril **150n** wird durch Destillation mit einer Kugelrohrdestille ($165^\circ\text{C}/0.007$ mbar) gereinigt. Man erhält 5.8 g (19.9 mmol) reines Nitril **150n** als klares, schwach gelbes Öl, das teilweise zu kristallisieren beginnt.

Ausbeute: 5.8 g (56%)

Siedepunkt: $\sim 140^\circ\text{C}/0.007$ mbar



Elementaranalyse: $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3$ (291.41 g/mol)

Ber.: C: 77.78% H: 7.90% N: 14.32%

Gef.: C: 78.2% H: 8.05% N: 13.8%

^1H -NMR (CDCl_3 , 298 K, TMS, 400 MHz): $\delta = 2.29$ (H_{X1} , $\text{H}_{\text{X1}'}$, 2H), 2.60 (H_{A1} , $\text{H}_{\text{A1}'}$, 2H), 3.16 (H_{B} , $\text{H}_{\text{B}'}$, 2H) (AA'BB'XX'-System, $^2J_{\text{A1B}} = ^2J_{\text{A1'B}'} = 10.4$ Hz, $^3J_{\text{A1X1}} = ^3J_{\text{A1'X1}'} = 2.2$ Hz, $^3J_{\text{BX1}} = ^3J_{\text{B'X1}'} = 5.9$ Hz, $^3J_{\text{X1X1}'} = 8.9$ Hz), 3.26 (H_{Y} , 2H), 3.34 (H_{X2} , 2H), 5.20 (H_{M} , 2H), 5.29 (H_{N} , 2H), 5.92 (H_{A2} , 2H) (AMNXY-System, $^3J_{\text{A2M}} = 10.1$ Hz, $^3J_{\text{A2N}} = 17.1$ Hz, $^3J_{\text{A2X2}} = ^3J_{\text{A2Y}}$

= 6.6 Hz, $^2J_{MN} = 1.8$ Hz, $^4J_{MX2} = ^4J_{MY} = 1.1$ Hz, $^4J_{NX2} = ^4J_{NY} = 1.5$ Hz), 3.62 (s, 2H), 7.22-7.35 (m, 5H).

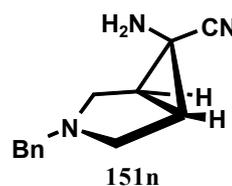
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 298 K, TMS, 100 MHz): $\delta = 138.7$ (s), 133.8 (d), 128.1 (d), 128.0 (d), 126.7 (d), 118.8 (s), 118.3 (t), 58.3 (t), 55.7 (t), 51.7 (t), 44.1 (s), 33.8 (d), $^1J_{\text{CH}} = 173$ Hz).

1 α ,5 α ,6 β -6-Amino-3-benzyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-carbonitril **151n**

Eine Mischung von 0.1 g (0.095 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium und 4.5 g (28.5 mmol) N,N'-Dimethylbarbitursäure werden zu einer Lösung von 1.47 g (5.0 mmol) Diallylaminocarbonitril **150n** in 12 ml Dichlormethan gegeben und unter Argonatmosphäre zwei Stunden bei 40°C gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch mit 30 ml 5%iger wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen um überschüssige Barbitursäure zu entfernen und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird mit 30 ml wässriger Salzsäure (5%) versetzt und die bei der Umsetzung entstandene Diallylbarbitursäure mit 30 ml Diethylether extrahiert. Die wässrige Phase wird mit 5-molarer wässriger Natronlauge basisch gemacht (pH 12) und das fast reine Aminonitril **151n** mit 30 ml Diethylether extrahiert. Anschließende Kugelrohrdestillation bei 140-150°C/0.007 mbar ergibt 0.74 g (3.47 mmol) reines Aminonitril **151n** als farbloses Öl.

Ausbeute: 0.74 g (69%)

Siedepunkt: ~140°C/0.007 mbar



Elementaranalyse: $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3$ (213.29 g/mol)

Ber.: C: 73.21% H: 7.09% N: 19.70%

Gef.: C: 73.0% H: 7.3% N: 19.4%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 298 K, TMS, 400 MHz): $\delta = 2.07$ ($\text{H}_X, \text{H}_{X'}$, 2H), 2.81 ($\text{H}_B, \text{H}_{B'}$, 2H), 3.09 ($\text{H}_A, \text{H}_{A'}$, 2H) (AA'BB'XX'-System, $^2J_{AB} = ^2J_{A'B'} = 10.2$ Hz, $^3J_{AX} = ^3J_{A'X'} < 0.7$ Hz, $^3J_{BX} = ^3J_{B'X'} = 3.8$ Hz, $^3J_{XX'} = 8.3$ Hz), 2.15 (s, breit, 2H), 3.60 (s, 2H), 7.19-7.34 (m, 5H).

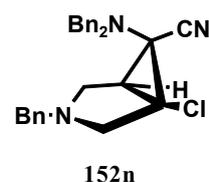
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 298 K, TMS, 100 MHz): $\delta = 138.0$ (s), 128.0 (d), 127.9 (d), 126.8 (d), 121.4 (t, $^3J_{\text{CH}} = 5.0$ Hz), 58.6 (t), 51.5 (t), 31.2 (s), 28.5 (d, $^1J_{\text{CH}} = 170$ Hz).

1 α ,5 α ,6 β -3-Benzyl-1-chlor-6-(N,N-dibenzylamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-carbonitril
152n

3.67 g (8.4 mmol) Dichlorenamin **32b** in 75 ml Methanol werden mit 1.1 g (16.8 mmol) Kaliumcyanid in 150 ml Wasser versetzt und vier Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand zweimal mit 50 ml Diethylether extrahiert, der Extrakt über Magnesiumsulfat getrocknet, eingeeengt und zur Kristallisation kaltgestellt. Man erhält 2.91 g (6.8 mmol) Chlornitrilbicyclus **152n** in Form farbloser Kristalle.

Ausbeute: 2.91 g (81%)

Schmelzpunkt: 123°C



Elementaranalyse: $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{ClN}_3$ (427.98 g/mol)

Ber.: C: 75.77% H: 6.1% N: 9.82%

Gef.: C: 75.3% H: 6.0% N: 9.7%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 298 K, TMS, 400 MHz): $\delta = 2.28$ (H_X , 1H), 2.43 (H_{A1} , 1H), 2.87 (H_{B1} , 1H) (ABX-System, $^2J_{A1B1} = 10.4$ Hz, $^3J_{B1X} = 4.8$ Hz, $^3J_{A1X} < \nu_{1/2} = 2.0$ Hz), 2.45 (H_{B2} , 1H), 2.71 (H_{A2} , 1H) (AB-System, $^2J_{A2B2} = 10.6$ Hz), 3.45 (H_{B3} , 1H), 3.55 (H_{A3} , 1H) (AB-System, $^2J_{A3B3} = 12.5$ Hz), 3.67 (H_{B4} , 1H), 3.78 (H_{A4} , 1H) (AB-System, $^2J_{A4B4} = 13.1$ Hz), 3.72 (H_{B5} , 1H), 3.78 (H_{A5} , 1H) (AB-System, $^2J_{A5B5} = 13.6$ Hz), 7.20-7.48 (m, 15H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 298 K, TMS, 100 MHz): $\delta = 138.0$ (s), 137.2 (s), 136.6 (s), 129.9 (d), 129.4 (d), 129.0 (d), 128.4 (d), 128.3 (d), 128.27 (d), 127.6 (d), 127.3 (d), 115.2 (s), 60.1 (t), 59.8 (t), 58.3 (t), 57.3 (t), 54.6 (s), 52.4 (t), 51.9 (s), 40.25 (d, $^1J_{\text{CH}} = 176.7$ Hz).

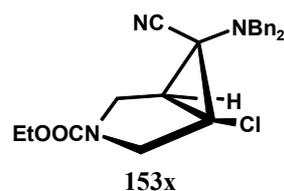
1-Chlor-6-cyano-6-(N,N-dibenzylamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carbonsäureethylester
153n/x

Eine Lösung von 11.5 g (58.4 mmol) Dibenzylamin, 10 g (58.4 mmol) N-Ethoxycarbonyl-4-piperidon und 0.1 g (0.5 mmol) p-Toluolsulfonsäure in 80 ml Benzol wird 48 h am Wasserabscheider zum Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird das rohe Enamin **30a** in 50 ml Methylenchlorid gelöst und während einer Stunde bei -78°C eine Lösung von 15.6 g (117 mmol) N-Chlorsuccinimid in 250ml Methylenchlorid zugetropft. Es wird eine Stunde nachgerührt und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält rohes Dichlorenamin **32a** (20.6 g) durch fünfmalige Extraktion des Rückstandes mit je 80 ml Pentan. Das so erhaltene Produkt wird ohne weitere Reinigung für die nächste Umsetzung verwendet. 16.0 g rohes Dichlorenamin **32a** werden mit einer Lösung von 5.0 g (76.3 mmol) Kaliumcyanid in 750 ml eines Gemisches aus Methylalkohol und Wasser (1:2) versetzt und 24 Stunden bei 60°C gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand mit 100 ml Wasser versetzt und mit Diethylether (4x100 ml) extrahiert. Der Etherextrakt wird über Magnesiumsulfat getrocknet, über Kieselgel filtriert und zur Trockne eingeeengt. Das so erhaltene gelbe Öl (12.5 g) enthält rohes Isomerenmisch von **153x/n** im Verhältnis 3:1, das chromatographisch auf einer MPLC-Säule gereinigt und getrennt wird: Das Isomerenmisch wird in 60 ml eines Gemisches von Pentan und Diethylether (1:1) gelöst und portionsweise (5 ml) auf eine Kieselgelsäule (Ø 49x460 mm, Detektion bei 220 nm) aufgetragen und mit Pentan/Ether (1:1) eluiert. Einengen und Kühlen der die jeweiligen Bicyclen enthaltenden Fraktionen ergibt insgesamt 5.71 g (24%) **153** und 1.84 g (8%) **153n** in Form farbloser Kristalle. Die Ausbeuten sind bezogen auf das eingesetzte Keton.

1 α ,5 α ,6 α -1-Chlor-6-cyano-6-(N,N-dibenzylamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carbonsäureethylester
153x

Ausbeute: 5.71 g (24%)

Schmelzpunkt: 118-119°C



Elementaranalyse: C₂₃H₂₄ClN₃O₂ (409.92 g/mol)

Ber.: C: 67.39% H: 5.90% N: 10.25%

Gef.: C: 67.32% H: 5.97% N: 10.26%

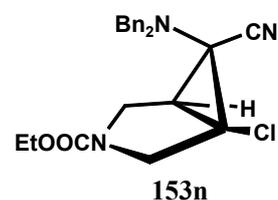
$^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6 , 298 K, TMS, 400 MHz): $\delta = 1.08$ (t, 3H), 1.11 (H_X , 1H), 2.78 u. 2.90 (H_{B1} , 1H), 3.39 u. 3.63 (H_{A1} , 1 H) (ABX-System, $^2J_{\text{A1B1}} = 11.9$ Hz, $^3J_{\text{B1X}} = 4.4$ Hz, $^3J_{\text{A1X}} < \nu_{1/2} = 1.9$ Hz), 3.37 u. 3.57 (H_{B2} , 1H), 4.08 u. 4.35 (H_{A2} , 1H) (AB-System, $^2J_{\text{A2B2}} = 11.9$ Hz), 3.46 u. 3.88 (AB-System, breit, beginnende Koaleszenz, 4H), 4.00-4.19 (m, 2H), 6.95-7.40 (s, breit, 10 H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 298 K, TMS, 100 MHz): $\delta = 153.5$ (s), 153.4 (s), 137.0 (s), 126.8-129.8 (m), 111.75 (s, breit, $^3J_{\text{CH}} < \nu_{1/2} = 2.0$ Hz), 111.72 (s, breit, $^3J_{\text{CH}} < \nu_{1/2} = 2.0$ Hz), 61.5 (t), 57.4 (m_c , breit), 53.8 (t), 53.4 (t), 51.9 (s), 51.4 (s), 46.7 (s, breit), 46.2 (t), 45.9 (t), 38.4 (d, $^1J_{\text{CH}} = 180$ Hz), 37.9 (d, $^1J_{\text{CH}} = 180$ Hz), 14.5 (q).

1 α ,5 α ,6 β -1-Chlor-6-cyano-6-(N,N-dibenzylamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carbonsäureethylester **153n**

Ausbeute: 1.84 g (8%)

Schmelzpunkt: 121-122°C



Elementaranalyse: $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{O}_2$ (409.92 g/mol)

Ber.: C: 67.39% H: 5.90% N: 10.25%

Gef.: C: 67.41% H: 5.93% N: 10.12%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 298 K, TMS, 400 MHz): $\delta = 1.26$ u. 1.30 (t, 3H), 2.35 (H_X , 1H), 3.14 u. 3.27 (H_{A1} , 1H), 3.57 u. 3.60 (H_{B1} , 1H) (ABX-System, $^2J_{\text{A1B1}} = 12.2$ Hz, $^3J_{\text{A1X}} < \nu_{1/2} = 2.0$ Hz, $^3J_{\text{B1X}} = 5.2$ Hz), 3.12 u. 3.26 (H_{B2} , 1H), 3.41 u. 3.46 (H_{A2} , 1H) (AB-System, $^2J_{\text{A2B2}} = 12.3$ Hz), 3.66-3.81 (m, 4H), 4.10-4.24 (m, 2H), 7.19-7.42 (m, 10 H).

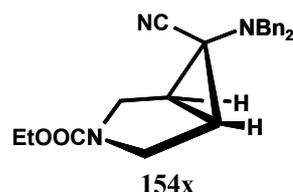
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 298 K, TMS, 100 MHz): $\delta = 152.9$ (s), 136.3 (s), 135.8 (s), 127.2-130.8 (m), 114.24 (d, $^3J_{\text{CH}} = 4.9$ Hz), 114.19 (d, $^3J_{\text{CH}} = 4.9$ Hz), 61.2 (t), 57.6-58.9 (m), 52.9 (t), 52.3 (t), 52.6 (s), 52.1 (s), 50.0 (s), 45.5 (t), 45.1 (t), 39.2 (d, $^1J_{\text{CH}} = 175$ Hz), 38.5 (d, $^1J_{\text{CH}} = 175$ Hz), 14.7 (q).

1 α ,5 α ,6 α -6-Cyano-6-(N,N-dibenzylamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carbonsäureethylester **154x**

Zu einer Lösung von 5 ml (53 mmol) absolutem ¹Butylalkohol in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran werden 0.2 g (8.7 mmol) kleingeschnittenes Natrium gegeben. Zu diesem Gemisch wird 1.0 g (2.4 mmol) Chlor-Bicyclus **153x** gegeben und 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das überschüssige Natrium wird entfernt und das Lösungsmittel abgezogen. Dem verbleibenden Rückstand werden 30 ml Wasser zugesetzt und es wird zweimal mit 50 ml Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhält 0.68 g eines farblosen Öls, das aus Nitrilbicyclus **154x** und reduziertem Aminomethylbicyclus **155x** im Verhältnis 7:1 besteht. Dieses wird säulenchromatographisch getrennt (Träger: Kieselgel, Eluent: Diethylether/Pentan 2:1). Die erste Fraktion enthält 0.47 g (1.25 mmol) reinen Nitrilbicyclus **154x** als farbloses Öl.

Ausbeute: 0.47 g (52%)

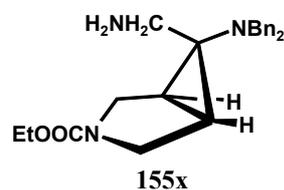
Siedepunkt / Zers.: ab 180°C/0.007 mbar



¹H-NMR (CDCl₃, 298 K, TMS, 400 MHz): δ = 1.23 (t, 3H), 1.50 (H_X, H_Y, 2H), 3.29 u. 3.32 (H_M, H_N, 2H), 3.47 u. 3.53 (H_A, H_B, 2H) (ABMNXY-System, ²J_{AM} = ²J_{BN} = 11.9 Hz, ³J_{AX} = ³J_{BY} < $\nu_{1/2}$ = 1.8 Hz, ³J_{MX} = ³J_{NY} = 4.4 Hz), 3.74 (s, 4H), 4.05-4.13 (m, 2H), 7.21-7.38 (m, 10H).

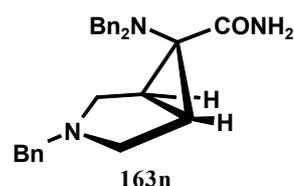
¹³C-NMR (CDCl₃, 298 K, TMS, 100 MHz): δ = 154.2 (s), 137.4 (s), 129.2 (d), 128.4 (d), 127.6 (d), 113.6 (s), 61.2 (t), 58.1 (t), 46.4 (t), 46.0 (t), 44.7 (s), 32.4 (d, ¹J_{CH} = 178.1 Hz), 31.9 (d, ¹J_{CH} = 179.1 Hz), 14.6 (q).

¹H-NMR (CDCl₃, 298 K, TMS, 400 MHz) von **155x**: δ = 1.22 (t, 3H), 1.61 (s, breit, 2H), 2.15 (H_X, H_Y, 2H), 3.27 u. 3.33 (H_A, H_B, 2H), 3.36 u. 3.42 (H_M, H_N, 2H) (ABMNXY-System, ²J_{AM} = ²J_{BN} = 11.6 Hz, ³J_{AX} = ³J_{BY} < $\nu_{1/2}$ = 1.7 Hz, ³J_{MX} = ³J_{NY} = 5.1 Hz), 2.99 (s, 2H), 3.90 (s, 4H), 4.03-4.12 (m, 2H), 7.20-7.38 (m, 10H).



Ausbeute: 0.74 g (91%)

Schmelzpunkt: 113°C



Elementaranalyse: C₂₇H₂₉N₃O (410.32 g/mol)

Ber.: C: 79.04% H: 7.12% N: 10.24%

Gef.: C: 78.7% H: 7.1% N: 10.2%

¹H-NMR (CDCl₃, 298 K, TMS, 400 MHz): δ = 2.20 (H_X, H_{X'}, 2H), 2.75 (H_B, H_{B'}, 2H), 3.30 (H_A, H_{A'}, 2H) (AA'BB'XX'-System, ²J_{AB} = ²J_{A'B'} = 10.2 Hz, ³J_{AX} = ³J_{A'X'} < ν₂ = 1.7 Hz, ³J_{BX} = ³J_{B'X'} = 3.5 Hz), 3.72 (s, 2H), 3.98 (H_{B2}, 2H), 4.08 (H_{A2}, 2H) (AB-System, ²J_{A2B2} = 13.7 Hz), 5.21 (s, breit, 1H), 6.84 (s, breit, 1H), 7.16-7.47 (m, 15H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 298 K, TMS, 100 MHz): δ = 178.0 (s), 139.9 (s), 139.0 (s), 129.11 (d), 129.08 (d), 128.3 (d), 128.2 (d), 127.2 (d), 127.0 (d), 60.4 (t), 55.8 (t), 54.5 (t), 53.8 (s), 33.6 (d, ¹J_{CH} = 176.1 Hz).

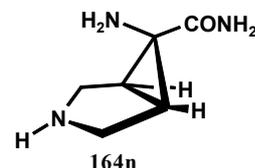
1α,5α,6β-6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-carboxamid 164n

0.46 g (2 mmol) Carboxamid **126n** werden in 100 ml trockenem Methanol gelöst und mit 0.6 g Pd/C-Katalysator (10% Pd) während 15 h in einer Wasserstoffatmosphäre hydriert. Nach beendeter Reaktionszeit (60 ml H₂-Verbrauch) wird der Katalysator von der Reaktionslösung abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert und man erhält farblose Kristalle von **164n**.

Ausbeute: 0.21 g (69%)

Schmelzpunkt: Zersetzung ab 130°C

IR (KBr): ν = 1660 cm⁻¹ (C=O); ν = 3400 cm⁻¹ (NH₂)



¹H-NMR (D₂O/CD₃CN, 298 K, ^tBuOH, 400 MHz): δ = 2.12 (H_X, H_{X'}, 2H), 3.06 (H_A, H_{A'}, 2H), 3.13 (H_B, H_{B'}, 2H) (AA'BB'XX'-System, ²J_{AB} = ²J_{A'B'} = 12.3 Hz, ³J_{AX} = ³J_{A'X'} < ν₂ = 0.9 Hz, ³J_{BX} = ³J_{B'X'} = 3.3Hz).

^{13}C -NMR ($\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{CN}$, 298 K, $^t\text{BuOH}$, 100 MHz): $\delta = 182.8$ (t, $^3J_{\text{CH}} = 3.2$ Hz), 48.1 (t), 43.9 (s), 35.4 (d, $^1J_{\text{CH}} = 173.4$ Hz).

Elementaranalyse: $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$ (141.09 g/mol)

Ber.: C: 51.05% H: 7.86% N: 29.77%

Gef.: C: 50.5% H: 7.7% N: 29.5%

Alternativ konnte **164n** auch durch Hydrierung des Tribenzylcarboxamids **163n** erhalten werden:

Ein Gemisch von 0.2 g (0.49 mmol) Carboxamid **163n** und 0.2 g Pd/C-Katalysator (10% Pd) in 20ml Methanol wird 24 Stunden in einer Wasserstoffatmosphäre hydriert. Danach wird der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird in einer Kugelrohrdestille bei $120^\circ\text{C}/20$ mbar überdestilliert und man erhält 0.06 g (0.32 mmol) Amin **164n** als farblose Kristalle.

Ausbeute: 0.06 g (66%)

Schmelzpunkt: Zersetzung ab 130°C

Elementaranalyse: $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$ (141.09 g/mol)

Ber.: C: 51.05% H: 7.86% N: 29.77%

Gef.: C: 51.2% H: 8.1% N: 29.3%

Die ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-spektroskopischen Daten stimmen überein.

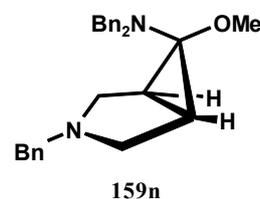
5.4 Synthese der N,O-Acetale **159n/x**, des Halbaminals **162x** und Spirohydantoin **171n**

1 α ,5 α ,6 α -3-Benzyl-6-(N,N-dibenzylamino)-6-methoxy-3-azabicyclo[3.1.0]hexan **159n**

Chlorenamin **31b** (2.40 g, 5.96 mmol) wird zu einer Lösung von 0.55 g (23.8 mmol) Natrium in 100 ml Methanol gegeben und 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Pentan (4x40 ml) extrahiert. Die vereinigten Pentanextrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingengt und gekühlt. Man erhält 2.02 g N,O-Acetal **159n** in Form farbloser Kristalle.

Ausbeute: 2.02 g (85%)

Schmelzpunkt: 74-74.5°C



Elementaranalyse: C₂₇H₃₀N₂O (398.52 g/mol)

Ber.: C: 81.70% H: 7.59% N: 7.03%

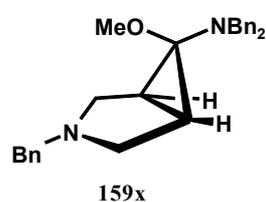
Gef.: C: 81.1% H: 7.7% N: 6.9%

¹H-NMR (CDCl₃, 298 K, TMS, 400 MHz): δ = 1.92 (H_X, H_{X'}, 2H), 2.36 (H_A, H_{A'}, 2H), 2.72 (H_B, H_{B'}, 2H) (AA'BB'XX'-System, $^2J_{AB} = ^2J_{A'B'} = 9.9$ Hz, $^3J_{AX} = ^3J_{A'X'} < 2.6$ Hz, $^3J_{BX} = ^3J_{B'X'} = 6.0$ Hz, $^3J_{XX'} = 9.3$ Hz), 3.34 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.95 (H_{A2}, 2H), 4.12 (H_{B2}, 2H) (AB-System, $^2J_{A2B2} = 14.0$ Hz), 7.19-7.40 (m, 15 H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 298 K, TMS, 100 MHz): δ = 139.3 (s), 138.8 (s), 129.4 (d), 128.8 (d), 128.1 (d), 127.8 (d), 126.8 (d), 85.9 (s), 59.6 (t), 55.6 (q), 55.6 (t), 53.12 (t), 33.3 (d, $^2J_{CH} = 169$ Hz).

1 α ,5 α ,6 β -3-Benzyl-6-(N,N-dibenzylamino)-6-methoxy-3-azabicyclo[3.1.0]hexan **159x**

2.40 g (5.96 mmol) Chlorenamin **31b** werden in 60 ml Methanol gelöst und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird eine Lösung von Natriummethanolat (aus 0.14 g (5.96 mmol) Natrium und 60 ml Methanol) zugesetzt und weitere 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Pentan (4x40 ml) extrahiert. Die vereinigten Pentanextrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeeengt und man erhält 2.1 g eines schwach gelben klaren Öls, das die beiden Diastereomere **159n** und **159x** im Verhältnis 1:7 enthält ($^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie).



Ausbeute (rechnerisch): 1.84 g (77%)

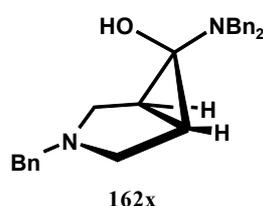
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 298 K, TMS, 400 MHz): $\delta = 1.78$ ($\text{H}_X, \text{H}_{X'}$, 2H), 2.43 ($\text{H}_A, \text{H}_{A'}$, 2H), 2.90 ($\text{H}_B, \text{H}_{B'}$, 2H) (AA'BB'XX'-System, $^2J_{AB} = ^2J_{A'B'} = 9.6$ Hz, $^3J_{AX} = ^3J_{A'X'} < \nu_{1/2} = 2.0$ Hz, $^3J_{BX} = ^3J_{B'X'} = 5.9$ Hz), 3.42 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.98 (s, 4H), 7.28 (m, 15H).

1 α ,5 α ,6 β -3-Benzyl-6-(N,N-dibenzylamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-ol **162x**

Zu einer Lösung von 0.53 g (1.32 mmol) Chlorenamin **31b** in 20 ml Acetonitril gibt man eine Lösung von 0.14 g (1.32 mmol) Natriumcarbonat in 20 ml Wasser und rührt 90 Minuten bei Raumtemperatur. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand mit Diethylether (3x15 ml) extrahiert, der Extrakt über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Das so erhaltene orangefarbene Öl wird aus Pentan umkristallisiert und man erhält 0.24 g Halbaminol **162x** in Form farbloser Kristalle.

Ausbeute: 0.24 g (47%)

Schmelzpunkt: 103-103.5°C



Elementaranalyse: C₂₆H₂₈N₂O (384.52 g/mol)

Ber.: C: 81.22% H: 7.34% N: 7.28%

Gef.: C: 80.9% H: 7.4% N: 7.2%

¹H-NMR (CDCl₃, 298 K, TMS, 400 MHz): δ = 1.22 (H_X, H_{X'}, 2H), 2.39 (H_B, H_{B'}, 2H), 2.92 (H_A, H_{A'}, 2H) (AA'BB'XX'-System, ²J_{AB} = ²J_{A'B'} = 9.5 Hz, ³J_{AX} = ³J_{A'X'} < 0.7 Hz, ³J_{BX} = ³J_{B'X'} = 3.1 Hz, ³J_{XX'} = 8.4 Hz), 3.57 (s, 2H), 3.91 (s, 4H), 7.18-7.35 (m, 15H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 298 K, TMS, 100 MHz): δ = 140.1 (s), 138.1 (s), 129.1 (d), 128.4 (d), 127.8 (d), 127.3 (d), 126.6 (d), 77.6 (s), 58.9 (t), 55.7 (t), 52.8 (t), 27.5 (d, ¹J_{CH} = 167 Hz).

3-Benzyl-spiro[3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6,5'-imidazolidin]-2',4'-dion-, (1α,5α,6β)- 171n

Zu 0.27 g (1.17 mmol) Aminosäureamid **126n** in 15 ml trockenem Methylenchlorid gibt man langsam eine Lösung von 0.13 g (0.39 mmol) Triphosgen in 4 ml Dichlormethan. Danach wird das Gemisch vier Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird filtriert, das Filtrat mit 15ml Wasser versetzt und 24 h in einer Kutscher-Stuedel-Apparatur extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet und nach Einengen erhält man 0.14 g (46.5%) rohes **171n** als weißen Feststoff. Der Filtrerrückstand des Reaktionsgemisches wird mit 45 ml gesättigter Natriumcarbonatlösung versetzt und dreimal mit 50 ml Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet und eingengt und man erhält nochmals 0.09 g (30%) rohes **171n**. Die vereinigten Rohprodukte werden aus Toluol umkristallisiert und man erhält reines **171n** in Form farbloser Kristalle.

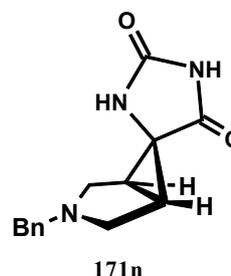
Ausbeute: 0.15 g (49%)

Schmelzpunkt: Zersetzung ab 200°C

Elementaranalyse: C₁₄H₁₅N₃O₂ (257.295 g/mol)

Ber.: C: 65.36% H: 5.88% N: 16.33%

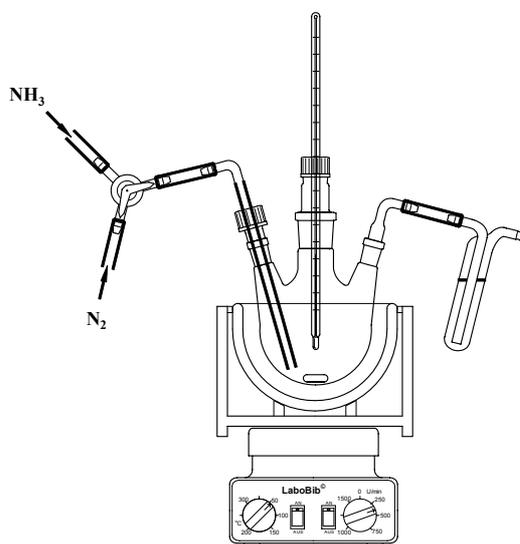
Gef.: C: 65.6% H: 6.0% N: 16.3%



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 298 K, TMS, 400 MHz): $\delta = 2.15$ ($\text{H}_X, \text{H}_{X'}$, 2H), 2.66 ($\text{H}_B, \text{H}_{B'}$, 2H), 3.06 ($\text{H}_A, \text{H}_{A'}$, 2H) (AA'BB'XX'-System, $^2J_{AB} = ^2J_{A'B'} = 9.6$ Hz, $^3J_{AX} = ^3J_{A'X'} < \nu_{1/2} = 1.1$ Hz, $^3J_{BX} = ^3J_{B'X'} = 3.0$ Hz), 3.57 (s, 2H), 6.10 (s, 1H), 7.16-7.30 (m, 5H), 8.16 (s, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 298 K, TMS, 100 MHz): $\delta = 173.08$ (s), 155.38 (s), 137.86 (s), 128.61 (d), 128.58 (d), 127.59 (d), 59.16 (t), 52.48 (t), 48.93 (s), 27.54 (d, $^1J_{\text{CH}} = 176.1$ Hz).

5.5 Umsetzungen in flüssigem Ammoniak



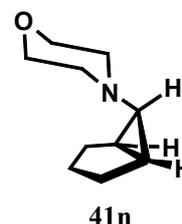
Allgemeine Arbeitsvorschrift: Obiger Aufbau zeigt die Apparatur, in die das zunächst über Natrium abdestillierte Ammoniak einkondensiert wird. Die Nitrile werden als pulverisierte Reinsubstanz zu einer auf -70°C gekühlten Lösung von Natrium in flüssiges Ammoniak gegeben. Danach wird unter Rühren auf Raumtemperatur aufgetaut, wobei das Ammoniak verdampft. Der verbleibende Rückstand wird mit Diethylether extrahiert.

Ansätze:

4-(1 α ,5 α ,6 β -Bicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-morpholin **41n**

0.9 g (5.0 mmol) 1 α ,5 α ,6 β -6-Morpholino-bicyclo[3.1.0]hexan-6-carbonitril **45n**,⁴ 0.46 g (20 mmol) Natrium, 70 ml flüssiges Ammoniak.

Das Rohprodukt wird in einer Kugelrohrdestille bei 95-120°C/30 mbar destilliert, in 20 ml Pentan gelöst und mit wäßrigem Citratpuffer (pH4.3, 3x10 ml) extrahiert, um Spuren von 6 α -Amin **41x** zu entfernen. Entfernen des Lösungsmittels ergab 0.62 g (3.71 mmol) pures 6 β -Amin **41n** in Form eines klaren Öls.



Ausbeute: 0.62 g (74%)

Siedepunkt: 95-120°C/30 mbar (lit.²⁹: 95°C/12 Torr)

Elementaranalyse: C₁₀H₁₇NO (167.15 g/mol)

Ber.: C: 71.81% H: 10.27% N: 8.37%

Gef.: C: 71.68% H: 10.24% N: 8.24%

Die ¹H-NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.²⁹

4-(1 α ,5 α ,6 α -Bicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-morpholin **41x**

1.13 g (5.0 mmol) 1 α ,5 α ,6 α -1-Chlor-6-morpholino-bicyclo[3.1.0]hexan-6-carbonitril **44x**⁴, 0.69 g (30 mmol) Natrium, 70 ml flüssiges Ammoniak.

Das erhaltene Rohprodukt wird bei 95-120°C/20 mbar in einer Kugelrohrdestille destilliert und man erhält 0.61 g (3.65 mmol) 6 α -Amin **41x** in Form eines farblosen Öls.

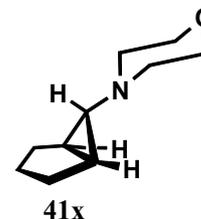
Ausbeute: 0.61 g (73%)

Siedepunkt: 95-120°C/30 mbar (lit.²⁹: 95°C/12 Torr)

Elementaranalyse: C₁₀H₁₇NO (167.15 g/mol)

Ber.: C: 71.81% H: 10.27% N: 8.37%

Gef.: C: 71.82% H: 10.28% N: 8.30%



Die ¹H-NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.²⁹

1 α ,5 α ,6 α -3-Methyl-6-morpholino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan **84x**

Die reduktive Decyanierung sowohl des 6 α -Aminonitrils **136x** als auch des chlorierten 6 α -Aminonitrils **172x** führen beide zur 6 α -Amino-Verbindung **84x**.

5mmol (**172x**⁴: 1.21 g, **136x**²²: 1.04 g) des Nitrils, 0.69 g (30mmol) Natrium [im Falle von **136x** 0.46 g (20 mmol) Natrium] in 70 ml flüssigem Ammoniak; die Reinigung des Rohproduktes erfolgt durch Kugelrohrdestillation.

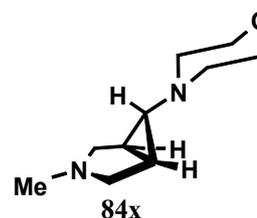
Ausbeute: aus **172x**: 0.69 g (76%); aus **136x**: 0.81 g (88%)

Schmelzpunkt: 39°C (lit.³⁰: 39°C)

Elementaranalyse: C₁₀H₁₈N₂O (182.27 g/mol)

Ber.: C: 65.90% H: 9.95% N: 15.37%

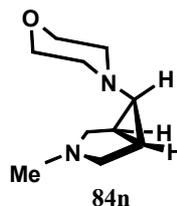
Gef.: C: 66.1% H: 9.9% N: 15.3%



Die ¹H-NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.³⁰

1 α ,5 α ,6 β -3-Methyl-6-morpholino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan **84n**

0.5 g (2.4 mmol) 6 β -Aminobicyclus **136n**²², 0.25 g (11 mmol) Natrium in 40 ml flüssigem Ammoniak. Das durch Kugelrohrdestillation (110-160°C/30 mbar) aus dem Rohprodukt gewonnene farblose Öl (140 mg, 33%) enthält neben wenig Zersetzungsprodukt 6 α -Amin **84x** und 6 β -Amin **84n** im Verhältnis 1:5. Der Nachweis erfolgte ¹H-NMR-spektroskopisch anhand vorhandener Literaturdaten.³⁰



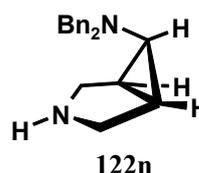
1 α ,5 α ,6 β -6-(N,N-Dibenzylamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan **122n**

Ansatz: 1.55 g (5.1 mmol) **125n**, 0.7 g (30 mmol) Natrium, 100 ml Ammoniak

Destillaton bei 145°C/0.007 mbar und Kristallisation aus Pentan gibt 0.85 g (3.06 mmol) **122n** in Form farbloser Kristalle.

Ausbeute: 0.85 g (60%)

Schmelzpunkt: 46°C



Elementaranalyse: C₁₉H₂₂N₂ (278.4 g/mol)

Ber.: C: 81.97% H: 7.97% N: 10.06%

Gef.: C: 82.1% H: 8.1% N: 10.1%

Die ¹H-NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.²⁶

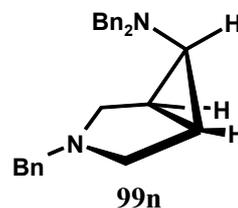
1 α ,5 α ,6 β -3-Benzyl-6-(N,N-dibenzylamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan **99n**

Ansatz: 2.0 g (5.1 mmol) **124n**, 0.7 g (30 mmol) Natrium, 100 ml Ammoniak.

Destillation bei 190°C/0.007 mbar ergibt 1.76 g (4.78 mmol) **99n** in Form farbloser Kristalle.

Ausbeute: 1.76 g (94%)

Schmelzpunkt: 72-74°C



Elementaranalyse: C₂₆H₂₈N₂ (368.53 g/mol)

Ber.: C: 84.74% H: 7.66% N: 7.60%

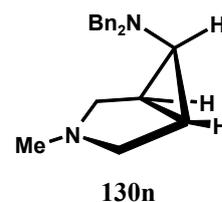
Gef.: C: 84.7% H: 7.6% N: 7.9%

Die ¹H-NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.²⁶

1 α ,5 α ,6 β -6-(N,N-Dibenzylamino)-3-methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan **130n**

Man gibt 1.5 g (4.73 mmol) 1 α ,5 α ,6 β -6-Dibenzylamino-3-methyl-3-azabicyclo-[3.1.0]hexan-6-carbonitril **180n**²⁵ zu 0.6 g (28.3 mmol) Natrium in 70 ml flüssigem Ammoniak. Destillation in einer Kugelrohrdestille ergibt eine Fraktion reinem Bicyclus **130n** bei 130-150°C/0.007 mbar (0.96 g, 3.29 mmol).

Ausbeute: 0.96 g (70%)



Siedepunkt: ~130°C/0.007 mbar

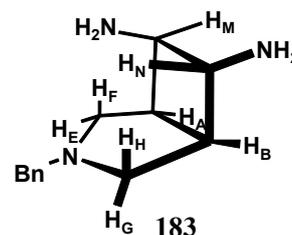
Die ¹H-NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturdaten überein.²⁶

3-Benzyl-6,7-*trans*-diamino-3-azabicyclo[3.2.0]heptan **183**

0.7 g (3.51 mmol) Aminocarbonitril **151n**, 0.48 g (21.1 mmol) Natrium, 50 ml flüssiges Ammoniak; Kugelrohrdestillation (120-150°C/0.007 mbar) ergibt 0.39 g (1.79 mmol) reines Triamin **183** als farbloses Öl.

Ausbeute: 0.39 g (52%)

Siedepunkt: ~120°C/0.007 mbar



Elementaranalyse: C₁₃H₁₉N₃ (217.32 g/mol)

Ber.: C: 71.85% H: 8.81% N: 19.34%

Gef.: C: 72.2% H: 8.7% N: 18.6%

¹H-NMR (CDCl₃, 298 K, TMS, 400 MHz): δ = 2.01 (H_E, H_G, 2H), 2.15 (H_B, 1H), 2.75 (H_A, 1H), 2.83 (H_H, 1H), 2.85 (H_N, 1H), 2.95 (H_F, 1H), 2.96 (H_M, 1H) (ABEFGHNMN-System, ³J_{AB}

= 7.55 Hz, $^3J_{AE} = 7.4$ Hz, $^3J_{AM} = 8.5$ Hz, $^4J_{AN} = 1.0$ Hz, $^3J_{BG} = 5.0$ Hz, $^4J_{BM} = 1.0$ Hz, $^3J_{BN} = 4.0$ Hz, $^2J_{EF} = 10.1$ Hz, $^2J_{GH} = 8.8$ Hz, $^3J_{MN} = 5.5$ Hz), 3.64 (s, 2H), 7.21-7.35 (m, 5H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 298 K, TMS, 100 MHz): $\delta = 139.6$ (s), 128.3 (d), 128.1 (d), 126.7 (d), 62.5 (d), 59.5 (t), 58.5 (t), 56.5 (d), 52.2 (t), 42.9 (d), 37.2 (d).

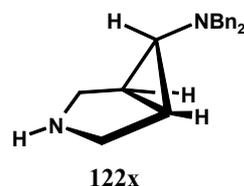
Umsetzungen, die nicht der allgemeinen Arbeitsvorschrift entsprechen:

1 α ,5 α ,6 α -6-(N,N-Dibenzylamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan **122x**

In eine auf -78°C gekühlte Mischung aus 0.14 g (20 mmol) Lithium und 20 ml Ethylamin wird solange gasförmiges Ammoniak eingeleitet, bis das Lithium sich zu lösen beginnt. Nun wird das Gemisch auf 0°C erwärmt, wobei das Lithium sich vollständig löst und überschüssiges Ammoniak verdampft. Nach Zugabe weiterer 40 ml Ethylamin entfärbt sich die zuvor blaue Lösung und es wird 1 g (3.3 mmol) Nitrilbicyclus **125n** zugesetzt. Die erhaltene rote Lösung wird bei 0°C weiter gerührt, bis die Farbe nach grün umschlägt, was das Ende der Reduktion anzeigt (ca. 10 min). Durch Zugabe von festem Ammoniumchlorid wird überschüssiges Lithium zerstört und das Lösungsmittel wird verdampft. Nach dreifacher Extraktion des Rückstandes mit je 30 ml Diethylether und Entfernen des Lösungsmittels erhält man Diamin **122x** als schwach gelbes Öl (neben ca. 20% Diamin **122n** als Nebenprodukt), das aus Pentan zur Kristallisation gebracht wird. Man erhält 0.51 g (1.83 mmol) reines 6 α -Amin **122x** in Form farbloser Kristalle.

Ausbeute: 0.51 g (56%)

Schmelzpunkt: 51-53 $^\circ\text{C}$



Elementaranalyse: $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2$ (278.40 g/mol)

Ber.: C: 81.97% H: 7.97% N: 10.06%

Gef.: C: 81.8% H: 8.1% N: 10.0%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 298 K, TMS, 400 MHz): $\delta = 1.31$ ($\text{H}_X, \text{H}_{X'}$, 2H), 1.53 (H_Y , 1H), 2.77 ($\text{H}_B, \text{H}_{B'}$, 2H), 2.87 ($\text{H}_A, \text{H}_{A'}$, 2H) ($\text{AA}'\text{BB}'\text{XX}'\text{Y}$ -System, $^2J_{AB} = ^2J_{A'B'} = 11.3$ Hz, $^3J_{AX} = ^3J_{A'X'} < \nu_{1/2} = 0.4$ Hz, $^3J_{BX} = ^3J_{B'X'} = 3.4$ Hz, $^3J_{XX'} = 7.4$ Hz, $^3J_{XY} = ^3J_{X'Y'} = 2.25$ Hz), 1.56 (s, breit, 1H), 3.62 (s, 4H), 7.24-7.34 (m, 10H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 298 K, TMS, 100 MHz): $\delta = 138.4$ (s), 129.3 (d), 127.9 (d), 126.7 (d), 58.7 (t), 48.5 (t), 43.9 (d, $^1J_{\text{CH}} = 167$ Hz), 26.7 (d, $^1J_{\text{CH}} = 165$ Hz).

3-(N-Benzylaminomethyl)-pyrrolidin **181**

0.35 g (1.26 mmol) 6 β -Amin **122n** werden 8 Stunden in einer Lösung von 0.5 g (21.7 mmol) Natrium in 60ml flüssigem Ammoniak refluxiert (Intensivkühlung mit -36°C kaltem Ethanol). Anschließend wird bei Raumtemperatur weiter gerührt bis das Lösungsmittel vollständig verdampft ist und der Rückstand mit dreimal 30 ml Diethylether extrahiert. Destillation des eingengten Extraktes in einer Kugelrohrdestille bei $110^\circ\text{C}/0.007$ mbar ergibt 0.21 g (1.10 mmol) reines Pyrrolidin **181** als farbloses, klares Öl.

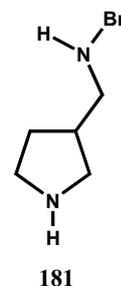
Ausbeute: 0.21 g (88%)

Siedepunkt: $110^\circ\text{C}/0.007$ mbar

Elementaranalyse: $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2$ (190.24 g/mol)

Ber.: C: 75.79% H: 9.47% N: 14.74%

Gef.: C: 75.32% H: 9.64% N: 14.37%



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 298 K, TMS, 400 MHz): $\delta = 1.37$ (m_c , 1H), 1.70 (s, breit, 2H), 1.91 (m_c , 1H), 2.24 (m_c , 1H), 2.50-2.63 (m, 3H), 2.81-2.95 (m, 2H), 3.04 (m_c , 1H), 3.80 (s, 2H), 7.20-7.38 (m, 5H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 298 K, TMS, 400 MHz): $\delta = 140.3$ (s), 128.3 (d), 128.0 (d), 126.8 (d), 54.0 (t), 53.5 (t), 51.3 (t), 46.6 (t), 39.6 (d), 30.7 (t).

1 α ,5 α ,6 β -3-Benzyl-6-(N,N-dibenzylamino) -3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-carboxamidin **196n**

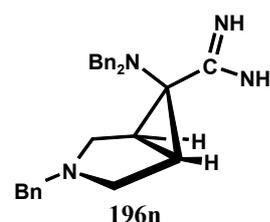
Eine Lösung von Natriumamid in flüssigem Ammoniak wird erzeugt, indem man eine Lösung von 0.1 g (4.3 mmol) Natrium in 15ml flüssigem Ammoniak in einem Druckschlenckrohr bei 0°C so lang rührt, bis die blaue Farbe vollständig verschwunden ist. Das Gemisch wird auf –78°C abgekühlt und 0.2 g (0.51 mmol) Nitril **124n** werden zugesetzt. Nach zwei Stunden Rührens bei 0°C wird das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand mit zweimal 20 ml Diethylether extrahiert. Der Rückstand (0.21 g) besteht aus einem Gemisch von Amidin **196n** und Nitril **124** im Verhältnis 2:1. Durch Umkristallisation aus Diethylether konnten 100 mg reines Amidin **196** in Form farbloser Kristalle erhalten werden.

Schmelzpunkt: 134-135°C

Elementaranalyse: C₂₇H₃₀N₄ (410.53 g/mol)

Ber.: C: 79.00% H: 7.37% N: 13.65%

Gef.: C: 78.8% H: 7.3% N: 13.7%



¹H-NMR (CDCl₃, 298 K, TMS, 400 MHz): δ = 1.89 (H_X, H_{X'}, 2H), 2.66 (H_B, H_{B'}, 2H), 2.72 (H_A, H_{A'}, 2H) (AA'BB'XX'-System, ²J_{AB} = ²J_{A'B'} = 10.0 Hz, ³J_{AX} = ³J_{A'X'} = 1.6 Hz, ³J_{BX} = ³J_{B'X'} = 5.0 Hz, ³J_{XX'} = 9.0 Hz), 3.61 (s, 2H), 3.85 (s, 4H), 7.14-7.39 (m, 15H).

¹³C-NMR (CDCl₃, 298 K, TMS, 100 MHz): δ = 166.5 (s), 139.2 (s), 139.1 (s), 129.3 (d), 129.1 (d), 128.1 (d), 127.9 (d), 126.92 (d), 126.86 (d), 60.3 (t), 57.9 (s), 57.4 (t), 53.2 (t), 31.7 (d, ¹J_{CH} = 170 Hz).

Anhang Röntgenstrukturanalysen:

Kristallstrukturdaten von 122n:

C₁₉H₂₂N₂; F.W.: 278.39; Kristallsystem: monoklin; Raumgruppe: P2₁/c; Elementarzelle: a = 15.001(3)Å, b = 11.773(2)Å, c = 9.125(2)Å, α = γ = 90°, β = 94.640(10)°; Volumen: 1606.3(5) Å³; Moleküle pro Zelle Z = 4; Dichte: 1.151 Mg/m³; Absorptionskoeffizient: 0.068 mm⁻¹; F(000): 600; Kristallgröße: 0.35 x 0.25 x 0.15 mm; Bereich θ für Datensammlung: 1.36 bis 25.00 °; Indexbereich: -17 ≤ h ≤ 17, -13 ≤ k ≤ 1, -1 ≤ l ≤ 10; gesammelte Reflexe: 3857; unabhängige Reflexe: 2822 (R_{int} = 0.0228); Absorptionskorrektur: keine; Verfeinerungsmethode: Full-matrix least squares on F²; Data / restraints / parameters: 2333 / 0 / 222; Goodness of fit an F²: 1.052; Endgültige R-Werte [I > 2σ(I)]: R1 = 0.0617, wR2 = 0.0802; R-Werte (sämtliche Daten): R1 = 0.1558, wR2 = 0.1126; größtes Maximum und Minimum: 0.124 und -0.139 eÅ⁻³.

Kristallstrukturdaten von 126n:

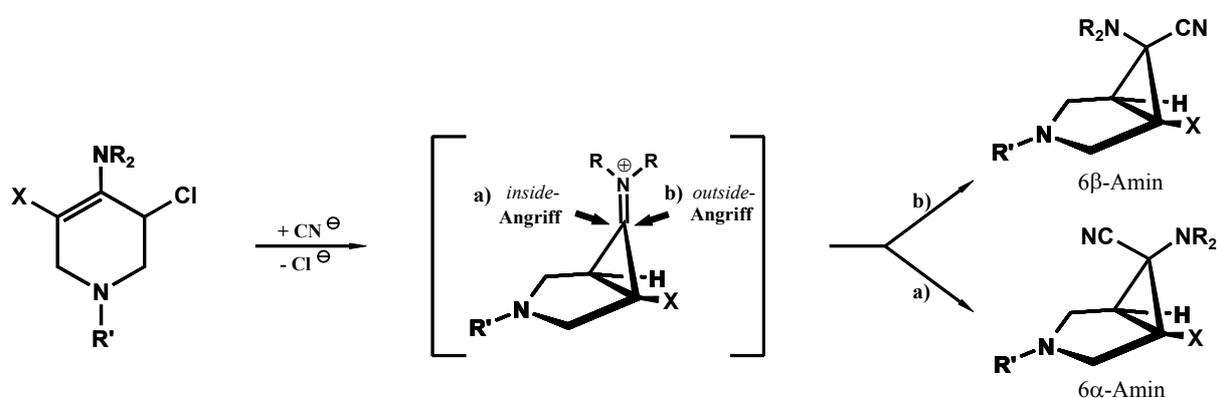
C₁₃H₁₇N₃O; F.W.: 231.3; Kristallsystem: monoklin; Raumgruppe: P2₁/n; Elementarzelle: a = 18.939(4)Å, b = 6.277(2)Å, c = 22.643(5)Å, β = 113.44(3)°; Volumen: 2469.7(11) Å³; Moleküle pro Zelle Z = 8; Dichte: 1.244 Mg/m³; Absorptionskoeffizient: 0.081 mm⁻¹; F(000): 992; Kristallgröße: 0.30 x 0.25 x 0.40 mm; Diffraktometer: Siemens P4; Bereich θ für Datensammlung: 2.0 bis 60.0 °; Indexbereich: -1 ≤ h ≤ 21, -1 ≤ k ≤ 7, -25 ≤ l ≤ 23; gesammelte Reflexe: 5029; unabhängige Reflexe: 3791 (R_{int} = 5.43%); Absorptionskorrektur: N/A; Verfeinerungsmethode (System): Full-matrix least squares (Siemens SHELXTL IRIS); Data-to-Parameter-Ratio: 6.6:1; Goodness of fit: 0.61; Endgültige R-Werte (beobachtete Daten): R1 = 5.51%, wR = 8.58%; R-Werte (sämtliche Daten): R1 = 10.40%, wR = 12.81%; größtes Maximum und Minimum: 0.17 und -0.20 eÅ⁻³.

6. Zusammenfassung

Diese Arbeit befaßt sich mit der diastereoselektiven Synthese der N-geschützten 6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexanonitrile **12n** und **12x**.



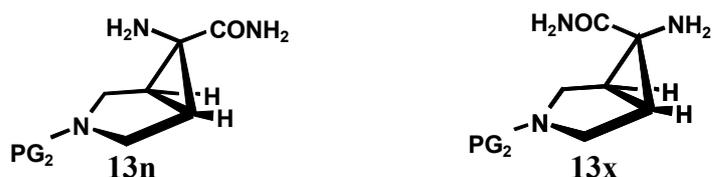
Diese werden durch stereoselektive Ringschlußreaktion aus den entsprechenden mono- bzw. dichlorierten Enaminen mit Cyanid als Nucleophil erhalten. Aus den monochlorierten Enaminen entstehen in der Regel selektiv die 6 β -Diastereomeren während die dichlorierten Enamine vorzugsweise über einen *inside*-Angriff des Nucleophils zu den 6 α -Diastereomeren führen.



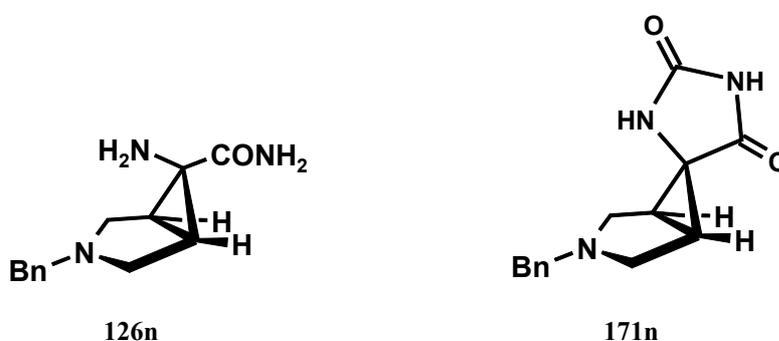
Nr.	NR ₂	R ^c	X	Angriff	Ausbeute in %
153x	NBn ₂	COOEt	Cl	a (b)	24
124n	NBn ₂	Bn	H	b	65
147n	Isoindolin	Bn	H	b	84
150n	NAlI ₂	Bn	H	b	56

153x wird neben dem 6 β -Amin **153n** in einem Verhältnis von 3:1 gebildet und mittels MPLC abgetrennt. Anschließend wird das 6 α -Amin-Isomere **153x** selektiv dechloriert, indem man es mit Natrium in Tetrahydrofuran in Gegenwart von tert.-Butylalkohol umsetzt. Die Bildung der drei 6 β -Amine verläuft stereoselektiv.

Nach dem Entschützen und Verseifen von **12n** und **12x** können die biologisch interessanten α,α -disubstituierten Aminosäuren bzw. -säureamide **13n** und **13x** erhalten werden:



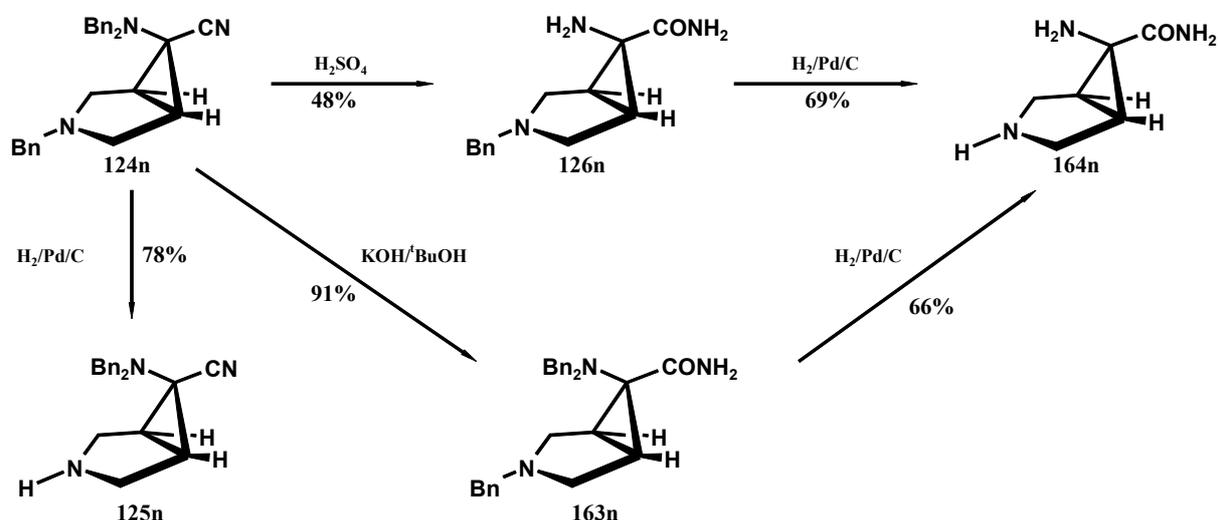
Exemplarisch wurden deshalb die drei 6 β -Amine **124n**, **147n**, und **150n** auf ihre Eignung als Ausgangsverbindung für den Zugang zu dem N(3)-geschützten bicyclischen Amino-carbonsäureamid **126n** hin untersucht. Die Amidfunktion ist deshalb notwendig, da eine anschließende Ringschlußreaktion **126n** in das Spirohydantoin **171n** überführen soll.



Zur Entschützung des Dibenzylaminorestes von **124n** wird dieser in einer Suspension von Pd/C-Katalysator in Methanol unter einer Wasserstoffatmosphäre hydriert. Dabei findet ausschließlich eine Entschützung von N(3) statt; die führt zur Verbindung **125n**. Diese Selektivität der Hydrierung ist wohl auf die deaktivierende Wirkung der Nitrilfunktion zurückzuführen.

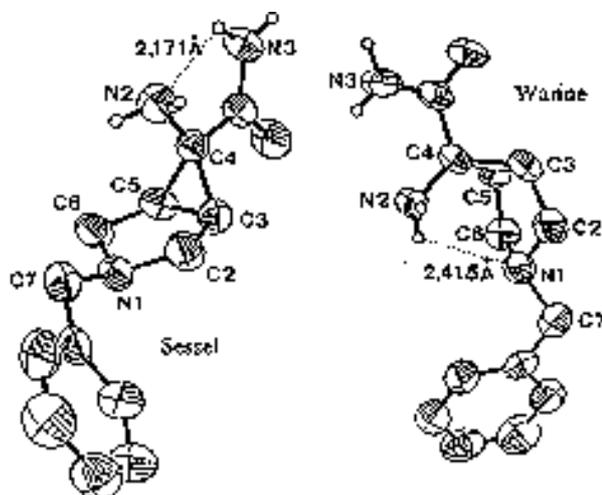
Um diesen störenden Einfluß der Nitrilgruppe abzuschalten, sollte **124n** zunächst verseift werden.

Basische Verseifung durch Rückfluß von **124n** in einer Suspension von Kaliumhydroxidpulver in ^tButylalkohol ergibt Carboxamid **163n**. Die anschließende Hydrierung führt zur vollständigen Debenzylierung von **163n**.



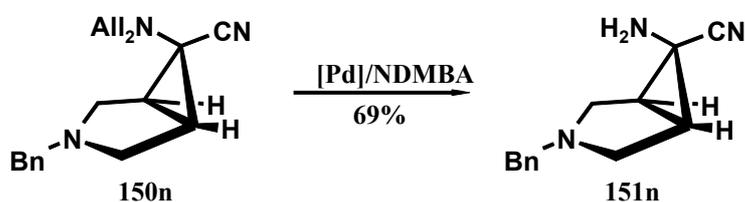
Verseift man **124n** jedoch auf saurem Wege, indem man es in konzentrierter Schwefelsäure erhitzt, geht die Hydrolyse der Nitrilgruppe überraschenderweise stets mit einer selektiven Debenzylierung des C(6)-Aminorestes einher.²⁴ Somit gelang es, mit einer einstufigen Reaktion Zielmolekül **126n** zu erhalten.

Eine Röntgenstrukturanalyse von **126n** zeigt überraschenderweise das Vorliegen von beiden möglichen Konformationen im Kristall an. Die Wannenkonformation, die nach Berechnungen die energetisch günstigere Konformation ist, besitzt eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung zwischen $\text{N}(2)\text{H}_2$ und $\text{N}(1)$.

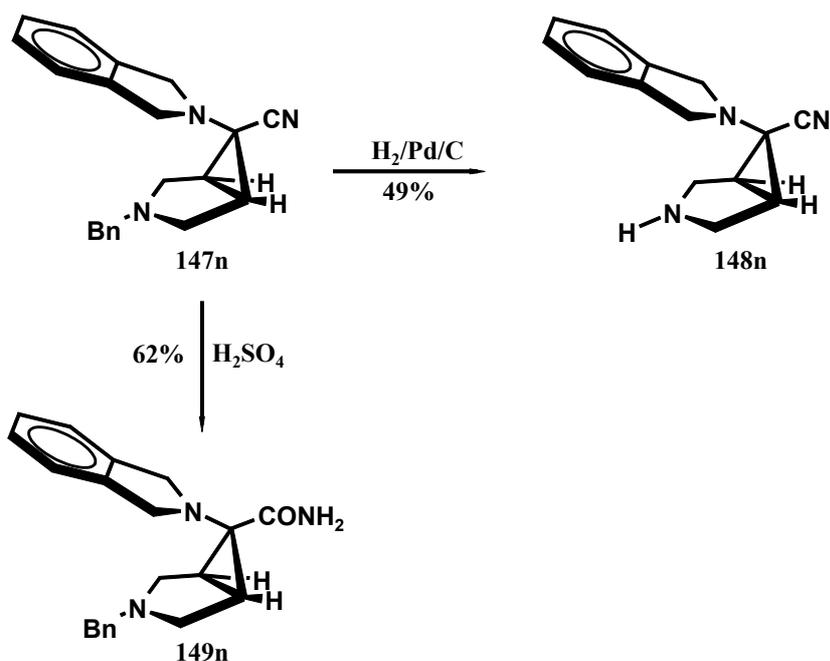


Die Sesselkonformation, die wohl aufgrund günstigerer Packungseffekte zu dieser Konformation gezwungen wird, besitzt eine Wasserstoffbrücke zwischen den exocyclischen Aminresten N(3)H₂ und N(2).

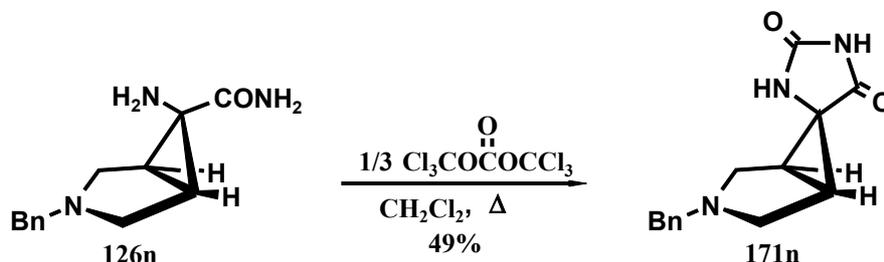
Das orthogonal geschützte Diallylaminonitril **150n** lässt sich zwar mit Tetrakis(triphenylphosphin)palladium in Gegenwart von N,N-Dimethylbarbitursäure problemlos deallylieren, jedoch die Notwendigkeit des teuren Katalysators und die Aussicht auf eine zweite Stufe zur Verseifung machen diesen Weg zu **126n** unrentabel.



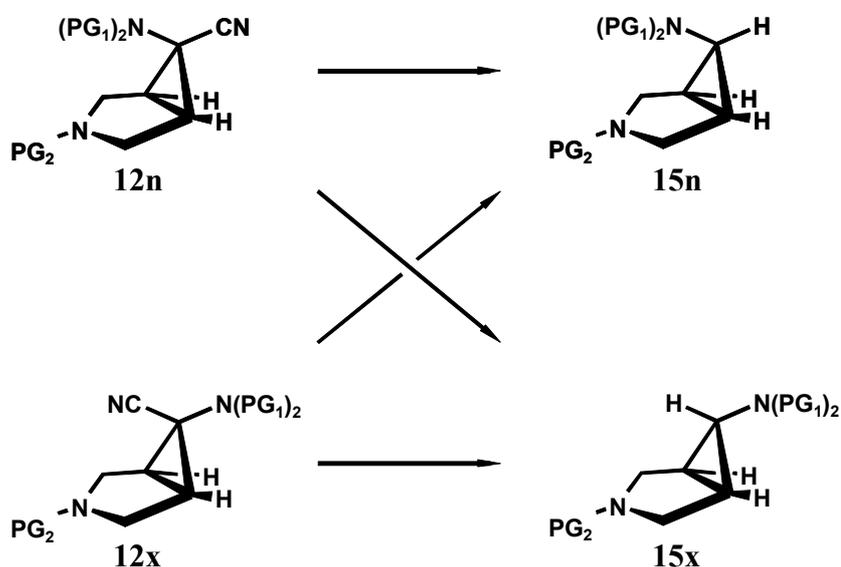
Die starke strukturelle Ähnlichkeit des Isoindolinrestes mit dem Dibenzylaminorest ließ auf ein ähnliches Reaktionsverhalten beider Gruppen hoffen. Dieses bestätigte sich jedoch nicht, da weder auf hydrogenolytischem noch auf hydrolytischem Wege eine Entschützung des exocyclischen Aminrestes gelingt.



Wenn man das Carboxamid **126n** mit Triphosgen in Methylenechlorid erhitzt, erhält man schließlich das Zielmolekül **171n**.

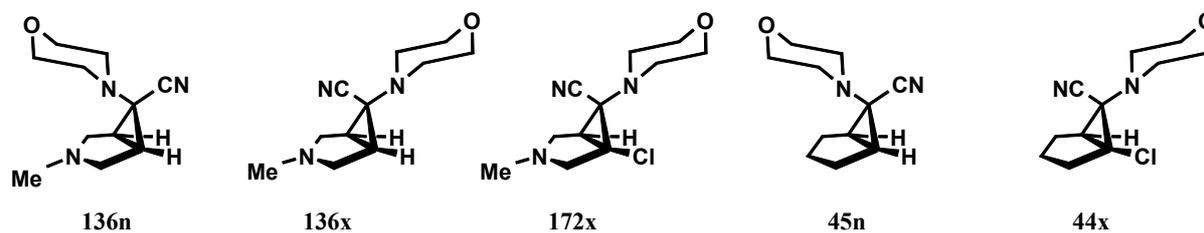


Eine weitere Aufgabe dieser Arbeit besteht in der Überführung der Aminonitrile **12n** und **12x** in die an der C₁-Brücke monosubstituierten 6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexane **15n** und **15x**. Diese Substanzklasse findet Bedeutung als Diaminbaustein in pharmazeutischen Präparaten (Trovafoxacin) oder zur Imitation eines konformativ rigiden 4-Aminopiperidinsystems, einem ebenfalls wichtigen Baustein in pharmazeutischen Verbindungen.

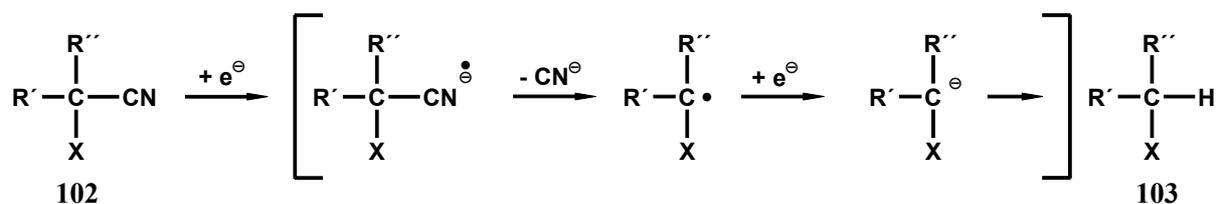


Hierzu wird das Verfahren der reduktiven Decyanierung mit solvatisierten Elektronen in flüssigem Ammoniak angewendet. Dazu werden zunächst die wegen ihrer leichten Zugänglichkeit morpholinsubstituierten Modellverbindungen **136n**, **136x** und **172x**, sowie

deren carbocyclischen Analoga **45n** und **44x** jeweils zu einer auf -70°C gekühlten Lösung von Natrium in flüssigem Ammoniak gegeben.

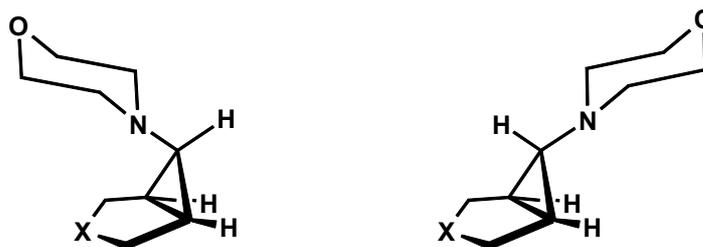


Da aus dem nachfolgend skizzierten Mechanismus für die reduktive Decyanierung ersichtlich ist, dass 2 Äquivalente Natrium für die Umsetzung einer Nitrilgruppe notwendig sind, werden für die Reaktion 4 Äquivalente Natrium eingesetzt, mit Ausnahme der chloresubstituierten Aminonitrile, bei denen eine sechsfache Menge an Natrium verwendet wird.



Nach der Zugabe des Nitrils wird die Reaktionslösung auf Raumtemperatur aufgetaut, wobei das Ammoniak verdampft. Die Produkte werden mit Diethylether aus dem festen Rückstand extrahiert und durch Destillation bzw. Kristallisation gereinigt.

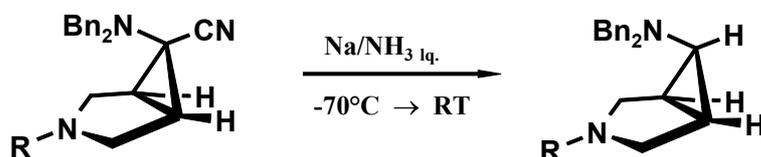
Die drei 6α -Amine **44x**, **136x** und **172x** reagieren stereoselektiv unter Retention der Aminkonfiguration an C(6), wobei bei den chloresubstituierten Vertretern sowohl der Chlor- als auch der Cyanorest abgespalten werden. Setzt man das chloresubstituierte 6α -Amin **172x** mit einem Unterschub an Natrium (2 Äquivalente) um, so erhält man neben wenig Edukt **172x** und 6α -Amin **84x** zu 90% dechloriertes Aminonitril **136x**. Das bedeutet, dass nacheinander zunächst der Chlorrest und dann der Cyanorest reduktiv entfernt werden.



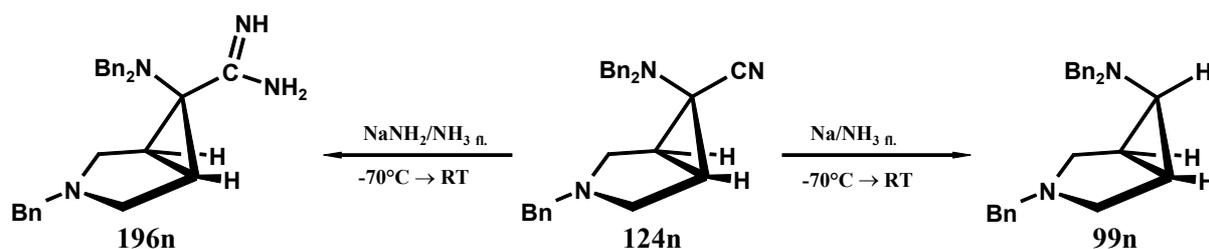
Edukt	Produkt	Ausbeute	X	Aminkofig. d. Prod.
44x	41x	73%	CH ₂	<i>outside</i>
136x	84x	88%	NMe	<i>outside</i>
172x	84x	76%	NMe	<i>outside</i>
45n	41n	74%	CH ₂	<i>inside</i>
136n	84n	~33%	NMe	<i>inside (outside)</i>

Die Umsetzung der 6 β -Amine **136n** und **45n** führt ebenfalls zu den reaktiv decyanierten Produkten, jedoch nicht ausschließlich unter Retention sondern teilweise auch unter Inversion der Konfiguration an C(6). Die Stereoselektivität liegt jedoch stets über 80% bezüglich der 6 β -Aminisomeren. Der Grund dafür liegt darin, dass im Gegensatz zu den 6 α -Aminen das kinetische Produkt nicht mit dem thermodynamischen Produkt identisch ist, und daher trotz der recht tiefen Temperatur eine teilweise Isomerisierung auftritt.

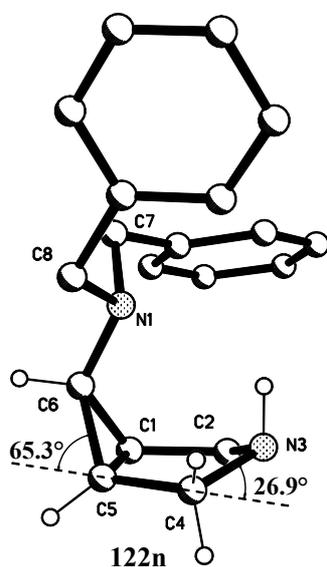
Diese Methode konnte anschließend erfolgreich auf die geschützten, dibenzylamino-substituierten bicyclischen Nitrile übertragen werden:



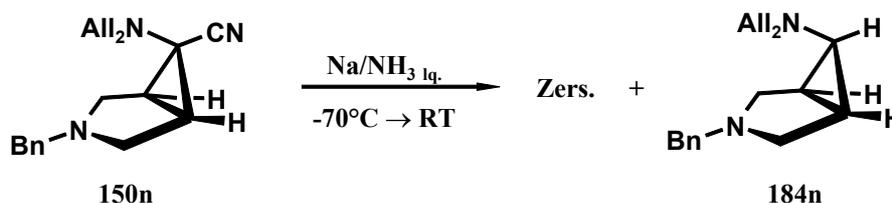
Edukt	Produkt	R	Ausbeute
180n	130n	Me	70%
124n	99n	Bn	94%
125n	122n	H	60%

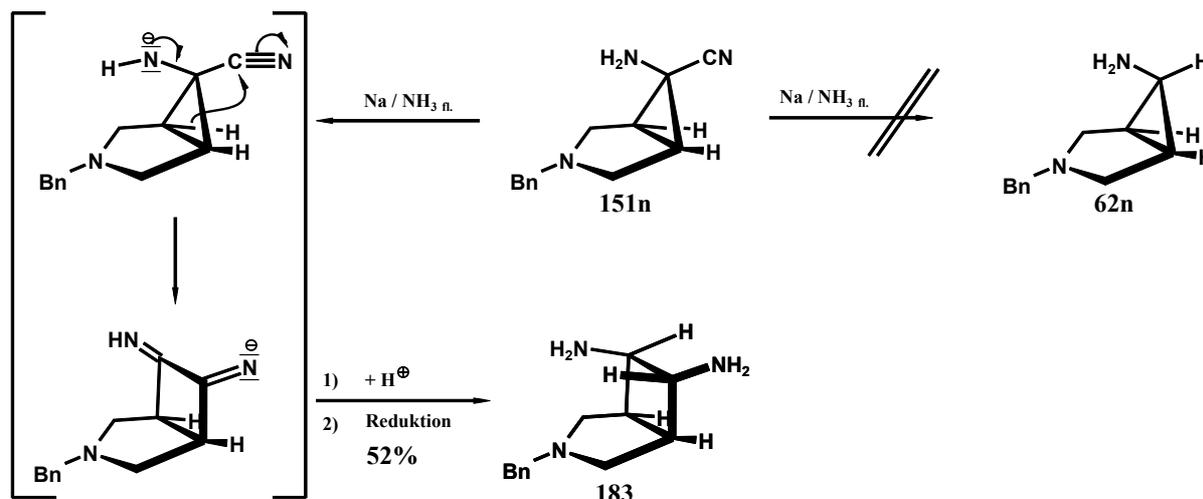


Mit Verbindung **122n** kann erstmalig die aus der Theorie und durch $^1\text{H-NMR}$ -Messung vorausgesagte Wannenkonformation von N(3)-unsubstituierten 6 β -Amino-3-azabicyclo-[3.1.0]hexanen durch eine Röntgenstrukturanalyse bewiesen werden:

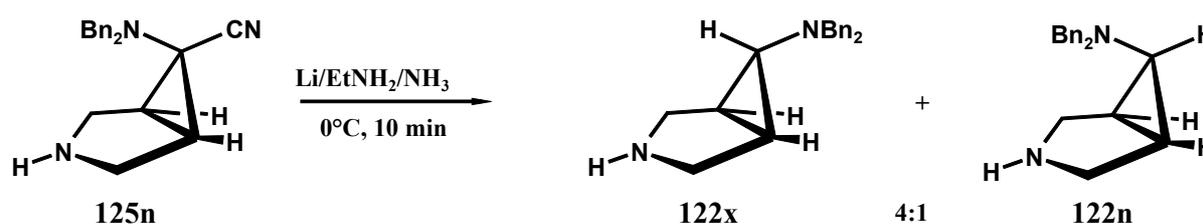


Diallylgeschütztes Aminonitril **150n** reagiert unter den Bedingungen von Natrium in flüssigem Ammoniak unter größten Zersetzungserscheinungen. Analoge Reaktion des entschützten Aminonitrils **151n** führt zum *trans*-Diamino-Bicycloheptan **183**. **183** resultiert aus einer Deprotonierung von Aminonitril **151n** gefolgt von einer Umlagerung zum Diimin und anschließender Reduktion.





Der Zugang zu dem benzylgeschützten 6 α -Amin **122x** gelingt durch die Wahl der Reaktionsbedingungen in der Weise, dass eine thermodynamische Reaktionskontrolle erfolgt. Da der konfigurationsbestimmende Schritt im Unterschied der Geschwindigkeit zwischen der Isomerisierung und der Protonierung des intermediär gebildeten Carbanions liegt, sollte die Erhöhung der Reaktionstemperatur bei der Umsetzung von 6 β -Amin **125n** das Produktbild zu Gunsten des thermodynamisch stabileren 6 α -Aminisomeren **122x** verbessern. Das ist möglich bei der Reaktion mit Lithium in Ethylamin bei 0°C:



Dabei erhält man ein Isomerengemisch von **122x** und **122n** von 4:1, das bei der Kristallisation aus Pentan reines 6 α -Amin **122x** in 56%iger Ausbeute ergibt. Eine weitere Temperaturerhöhung etwa durch die Verwendung höherer Homologe von Ethylamin ist nicht möglich, da bei Temperaturen ab 0°C massiv Birch-Reduktion auftritt.

7. Literaturverzeichnis

- 1 Vilsmaier, E.; J. Prakt. Chem., **2000**, *342*, 218-229.
- 2 Declerq, J. P.; Germain, G.; Koch, M. H.; J. Acta Cryst., **1975**, *B31*, 628-630.
- 3 Kleemann, A.; Engel, J.; Pharmazeutische Wirkstoffe: Synthesen, Patente, Anwendungen (Arbeitstechniken der pharmazeutischen Industrie, Bd. 5), G. Thieme Verlag, Stuttgart, **1978**, S. 36.
- 4 Vilsmaier, E.; Stamm, T.; Dauth, W.; Tetzlaff, C.; Barth, S.; Bull. Soc. Chim. Belg., **1992**, *100*, 37-44.
- 5 Yamada, S.; Tomioka, K.; Koga, K.; Tetrahedron Lett., **1976**, 57-60.
- 6 Yamada, S.; Tomioka, K.; Koga, K.; Tetrahedron Lett., **1976**, 61-64.
- 7 Tomioka, K.; Koga, K.; Yamada, S.; Chem. Pharm. Bull.; **1977**, *25*, 2689-2691.
- 8 Bonin, M.; Romero, J. R.; Grierson, D. S.; Husson, H.-P.; Tetrahedron Lett., **1982**, *23*, 3369-3372.
- 9 Yue, C.; Royer, J.; Husson, H.-P.; J. Org. Chem., **1990**, *55*, 1140-1141.
- 10 Bunnelle, W.; Shevlin, C. G.; Tetrahedron Lett., **1989**, *30*, 4203-4206.
- 11 Ratovelomanana, V.; Royer, J.; Husson, H.-P.; Tetrahedron Lett., **1985**, *26*, 3803-3806.
- 12 Takano, S.; Otaki, S.; Ogasawara, K.; J. Chem. Soc. Chem. Comm., **1983**, 1172-1174.
- 13 Zeller, E.; Grierson, D. S.; Heterocycles, **1988**, *27*, 1575-1578.
- 14 Devijver, C.; Macours, P.; Braekman, J.-C.; Daloze, D.; Pasteels, J. M.; Tetrahedron, **1995**, *51*, 10913-10922.
- 15 Yue, C.; Gauthier, I.; Royer, J.; Husson, H.-P.; J. Org. Chem., **1996**, *61*, 4949-4954.
- 16 Milch, G.; Diplomarbeit, Universität Kaiserslautern, **1994**.
- 17 Tollenaere, J. P.; Moereels, H.; Raymaecker, L. A.; Atlas of the three-dimensional structure of drugs, Elsevier/North-Holland Amsterdam, **1979**.
- 18 Goerz, T.; Dissertation, Universität Kaiserslautern, **1998**.
- 19 Meinwald, J.; Labana, S. S.; Chadha, M. S.; J. Am. Chem. Soc., **1963**, *85*, 581-583.

- 20 Kametani, T.; Nemoto, H.; Tsubuki, M.; Nishiuchi, M.; *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 27-30.
- 21 Yamada, S.; Akimoto, H.; *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 3105-3108.
- 22 Tetzlaff, C.; Vilsmaier, E.; Schlag, W.-R.; *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 8117-8130.
- 23 Schlag, W.-R.; Vilsmaier, E.; Maas, G.; *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 3123-3138.
- 24 Vilsmaier, E.; Milch, G.; Fröhlich, K.; Bergsträßer, U.; Ritter von Onciul, A.; Clark, T.; *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 3507-3520.
- 25 Dauth, W.; Dissertation, Universität Kaiserslautern, **1992**.
- 26 Vilsmaier, E.; Goerz, T.; *Synthesis*, **1998**, 739-744.
- 27 Schlag, W.-R.; Dissertation, Universität Kaiserslautern, **1994**.
- 28 Vilsmaier, E.; Grosse, M.; Schlag, W.-R.; Milch, G.; Bergsträßer, U.; *J. prakt. Chem.*, **1996**, *338*, 479-484.
- 29 Vilsmaier, E.; Klein, C. M.; Tröger, W.; *Chem. Ber.*, **1982**, *115*, 2795-2806.
- 30 Vilsmaier, E.; Tetzlaff, C.; Butz, V.; Maas, G.; *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 8133-8144.
- 31 Marinozzi, M.; Natalini, B.; Ni, M. H.; Costantino, G.; Pellicciari, R.; Thomsen, C.; *Il Farmaco*, **1995**, *50*, 327. *Chem. Abstr.*, **1995**, *123*, 314418t.
- 32 Brighty, K. E.; Castaldi, M. J.; *Synlett*, **1996**, 1097-1099.
- 33 Braish, T. F.; Castaldi, M.; Chan, S.; Fox, D. E.; Keltonic, T.; McGarry, J.; Hawkins, J. M.; Norris, T.; Rose, P. R.; Sieser, J. E.; Sitter, B. J.; Watson, H. Jr.; *Synlett*, **1996**, 1100-1102.
- 34 Sepiol, J.; Mirek, J.; *Synthesis*, **1979**, 290-292.
- 35 Berkoff, C. E.; Rivard, D. E.; Kirkpatrick, D.; Ives, J. L.; *Synth. Commun.*, **1980**, *10*, 939-945.
- 36 Yamada, S.; Akimoto, H.; *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 3105-3108.
- 37 Savoia, D.; Tagliavini, E.; Trombini, C.; Umani-Ronchi, A.; *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 3227-3229.
- 38 Ohsawa, T.; Kobayashi, T.; Mitsuguchi, Y.; Saitoh, T.; Oishi, T.; *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 6103-6106.
- 39 Fabre, C.; Hadj Ali Salem, M.; Welvart, Z.; *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1975**, 178-182.
- 40 a) Huang, P. Q.; Arseniyadis, S.; Husson, H.-P.; *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 547-550;
b) Arseniyadis, S.; Huang, P. Q.; Piveteau, D.; Husson, H.-P.; *Tetrahedron*, **1988**, *44*,

- 2457-2470; c) Arseniyadis, S.; Huang, P. Q.; Husson, H.-P.; *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 1391-1394; d) Arseniyadis, S.; Huang, P. Q.; Moreller, N.; Beloeil, J.-C.; Husson, H.-P.; *Heterocycles*, **1990**, *31*, 1789-1793.
- 41 Vilsmaier, E.; Adam, R.; Tetzlaff, C.; Cronauer, R.; *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 3683-3694.
- 42 Vilsmaier, E.; *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1985**, *94*, 521-554.
- 43 Vilsmaier, E.; Tröger, W.; *Angew. Chem.*, **1979**, *91*, 860-861; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1979**, *18*, 798.
- 44 Günther, H.; *NMR-Spektroskopie*, 3. Auflage, Thieme Verlag Stuttgart, **1992**, S. 323.
- 45 Günther, H.; *NMR-Spektroskopie*, 2. Auflage, Thieme Verlag Stuttgart, **1983**, S. 233.
- 46 L'abbé, G.; Toppet, S.; Van Stappen, P.; *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1983**, *92*, 915-922; L'abbé, G.; Beenaerts, L.; *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1989**, *98*, 421-422.
- 47 Tetzlaff, C.; Butz, V.; Vilsmaier, E.; Wagemann, R.; Maas, G.; Ritter von Onciul, A.; Clark, T.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*; **1993**, 1901-1905.
- 48 Szmuszkowicz, J.; Cerda, E.; Grostic, M. F.; Zieserl, M. F. Jr.; *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 3969-3972.
- 49 Blazejewski, J. C.; Cantacuzene, D.; Wakselman, C.; *Tetrahedron*, **1973**, *29*, 4233-4239.
- 50 Fabre, C.; Welvart, Z.; *C. R. Acad. Sc. Paris*, **1970**, *270*, 1887-1889.
- 51 Goerz, T.; Dissertation, Universität Kaiserslautern, **1998**, S. 45.
- 52 Garro-Helion, F.; Merzouk, A.; Guibe, F.; *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 6109-6113.
- 53 Jung, M. E.; Lyster, M. A.; *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1978**, 315-316.
- 54 Petersen, U.; Bartel, S.; Bremm, K.-D.; Himmler, T.; Krebs, A.; Schenke, T.; *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1996**, *105*, 683-699.
- 55 CALM MP Resonans, Version 2.0, Heratonische Programme Moskau, **1991**.
- 56 Perrin, D. D., Armarego, W. L. F.; *Purification of laboratory chemicals*, 3. Aufl., Pergamon, Oxford, **1988**; Broschüre: Trocknen im Labor, Fa. Merck, Darmstadt.
- 57 Seibel, J.; Dissertation, Universität Kaiserslautern, **1992**.
- 58 White, W. A.; Weingarten, H.; *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 213-218.
- 59 Walter, L. A.; McElvain, S. M.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1934**, *56*, 1614-1616.
- 60 Grosse, M.; Diplomarbeit, Universität Kaiserslautern, **1995**.

- 61 Jongejan, E.; Steinberg, H.; de Boer, Th. J.; *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 397-400.
- 62 Jongejan, E.; Steinberg, H.; de Boer, Th. J.; *Synth. Commun.*, **1974**, *4*, 11-16.
- 63 Tetzlaff, C.; Dissertation, Universität Kaiserslautern, **1993**.
- 64 Föhlisch, B.; *Chem. Ber.*, **1964**, *97*, 88-95.
- 65 Grohe, K.; *J. Prakt. Chem.*, **1993**, *335*, 397-409.
- 66 Janssen, P. A. J.; van Bever, W. F. M.; *Current Developments in Psychopharmacology Vol. 2*, (Essman, W. B., Valzelli, L., Ed.), Spectrum, Stuttgart, **1975**, S. 167-184.
- 67 Kleemann, A.; Engel, J.; *Pharmazeutische Wirkstoffe: Synthesen, Patente, Anwendungen (Arbeitstechniken der pharmazeutischen Industrie, Bd. 5)*, Stuttgart, **1978**, S. 729-730.
- 68 Wandrey, D.; Leutner, V.; *Neuro-Psychopharmaca*, 2. Aufl., F. K. Schattauer-Verlag, Stuttgart, **1967**, S. 272-275.
- 69 Brighty, K. E.; *Eur. Pat. Appl. EP 413 455*, **1991**, *Chem. Abstr.* **1991**, *115*, 232216; *PCT Int. Appl. WO 91 02526*, **1991**, (PCT/US89/03489); *U. S. US 5.164.402*, **1992**; *Chem. Abstr.*, **1993**, *119*, 117227.
- 70 Eliel, E. L.; Kandasamy, D.; Yen, C.-Y.; Hargrave, K. D.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 3698-3707.
- 71 Gootz, T. D.; Brighty, K. E.; Anderson, M. R.; Schmieder, B. J.; Haskell, S. L.; Sutcliffe, J. A.; Castaldi, M. J.; McGuirk, P. J.; *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, **1994**, *19*, 235. *Chem. Abstr.*, **1995**, *122*, 27600.
- 72 Thomson, K. S.; Chartrand, S. A.; Sanders, C. C.; Block, S. L.; *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1997**, *41*, 478. *Chem. Abstr.*, **1997**, *126*, 183693r.
- 73 Gootz, T. D.; Zaniewski, R.; Haskell, S.; Schmieder, B.; Tancovic, J.; Girard, D.; Courvalin, P.; Polzer, R. J.; *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1996**, *40*, 2691. *Chem. Abstr.*, **1997**, *126*, 16663z.
- 74 Girard, A. E.; Girard, D.; Gootz, T. D.; Faiella, J. A.; Cimochoowski, C. R.; *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1995**, *39*, 2210. *Chem. Abstr.*, **1995**, *123*, 246155c.
- 75 Bowker, K. E.; Wootton, M.; Holt, H. A.; Reeves, D. S.; MacGowan, A. P.; *J. Antimicrob. Chemother.*, **1996**, *38*, 271. *Chem. Abstr.*, **1996**, *125*, 216776e.
- 76 Klugman, K.; Wasas, A.; *J. Antimicrob. Chemother.*, **1995**, *36*, 783. *Chem. Abstr.*, **1996**, *124*, 4786n.
- 77 Kallischnigg, R.; Knoll, U. *U. S. US 2.683.714*, **1954**; Knoll, DBP, 891547, **1953**. *Chem. Abstr.*, **1959**, *49*, 6318g.

- 78 Sommer, C.; geplante Dissertation, Universität Kaiserslautern.
- 79 Kleemann, A.; Engel, J.; Pharmazeutische Wirkstoffe: Synthesen, Patente, Anwendungen (Arbeitstechniken der pharmazeutischen Industrie, Bd. 5), Stuttgart, **1978**, S. 821-822.
- 80 Burgen, A. S. V.; Roberts, G. C. K.; Tute, M. S. (Ed.), Molecular graphics and drug design, (Topics in Molecular Pharmacology Vol. 3), Elsevier, Amsterdam, **1986**, S. 203-212.
- 81 Kleemann, A.; Engel, J.; Pharmazeutische Wirkstoffe: Synthesen, Patente, Anwendungen (Arbeitstechniken der pharmazeutischen Industrie, Bd. 5), Stuttgart, **1978**, S. 739.
- 82 Mutschler, E., Arzneimittelwirkungen, 6. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, **1991**, S. 75f, 340f.
- 83 Forth, W.; Henschler, D.; Rummel, W.; Starke, K.; Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 7. Aufl., Spektrum Akademischer Verlag GmbH Heidelberg Berlin Oxford, **1996**, S. 320f.
- 84 Ehrhart, G.; Ruschig, H., Arzneimittel 1, Entwicklung, Wirkung, Darstellung, 2. Auflage, Verlag Chemie Weinheim, **1972**, S. 298f.
- 85 Arnauld, T.; Barton, D. H. R.; Doris, E.; Tetrahedron, **1997**, 53, 4137.
- 86 Kirmse, W.; Scheidt, F.; Chem. Ber., **1970**, 103, 3711-3721.
- 87 Jaquier, R.; Bésinet, P.; Bull. Soc. Chim. Fr., **1957**, 988-989.
- 88 Pettit, R.; J. Am. Chem. Soc., **1960**, 82, 1972.
- 89 Smith, P. A. S. bzw. Wallis, E. S.; Lane, J. F.; Organic Reactions, Vol. 3, Wiley, New York, **1946**, S. 340f, 270f.
- 90 Arapakos, P. G.; Scott, M. K.; Huber, F. E. Jr.; J. Am. Chem. Soc., **1967**, 89, 6794-6796; J. Am. Chem. Soc., **1969**, 91, 2059-2062.
- 91 Corey, E. J.; Niimura, K.; Konishi, Y.; Hashimoto, S.; Hamada, Y.; Tetrahedron Lett., **1986**, 27, 2199-2202.
- 92 Cuvigny, T.; Larcheveque, M.; Normant, H.; Bull. Soc. Chim. Fr., **1973**, 1174-1178.
- 93 Larcheveque, M.; Cuvigny, T.; Tetrahedron Lett., **1975**, 3851-3854.
- 94 Debal, A.; Cuvigny, T.; Larcheveque, M.; Synthesis, **1976**, 391-393.
- 95 van Tamelen, E. E.; Rudler, H.; Bjorklund, C.; J. Am. Chem. Soc., **1971**, 93, 7113-7114.

- 96 Goulaouic-Dubois, C.; Guggisberg, A.; Hesse, M.; *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 12573-12582.
- 97 Vilsmaier, E.; Tröger, W.; Sprügel, W.; Gagel, K.; *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 2997-3006.
- 98 *Organikum*, DVW Berlin, **1990**, 18. Aufl., S. 392.
- 99 Fusco, R.; Bianchetti, G.; Rossi, S.; *Gazz. chim. ital.*, **1961**, *91*, 825-840.
- 100 Eiden, F.; Winkler, W.; Wanner, K. Th.; Markhauser, A.; *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **1985**, *318*, 648-655.
- 101 Kristen, G.; Dissertation, Universität Kaiserslautern, **1985**.
- 102 Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, Stoffe (9), 5. Aufl., **1994**, Springer Verlag, S. 685.
- 103 Hesse, M.; Meier, H.; Zeeh, B.; *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 3. Aufl., Thieme Verlag Stuttgart, **1987**, S. 102.
- 104 Kalinowski, H.-O.; Berger, S.; Braun, S.; ¹³C-NMR-Spektroskopie, Thieme Verlag, Stuttgart, **1992**, S. 445.
- 105 Bornstein, J.; Lashua, S. C.; Boisselle, A. P.; *J. Org. Chem.*, **1957**, *22*, 1255-1256.
- 106 Bornstein, J.; Shields, J. E.; *Organic Synthesis, Collective Volume V*, S. 1064-1066.
- 107 Vilsmaier, E.; Tröger, W.; Haag, G.; *Chem. Ber.*, **1981**, *114*, 67-79.
- 108 Tröger, W.; Dissertation, Universität Kaiserslautern, **1981**.
- 109 Klein, C. M.; Dissertation, Universität Kaiserslautern **1983**.
- 110 Vilsmaier, E.; Schwaben, B.; Joerg, K.; *Chem. Ber.*, **1984**, *117*, 2900-2909.
- 111 Vilsmaier, E.; Adam, R.; Tetzlaff, C.; Cronauer, R.; *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 3683-3694.
- 112 Butz, V.; Vilsmaier, E.; *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 6031-6044.
- 113 Kingsbury, C. A.; Durham, D. L.; Hutton, R.; *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 4696-4700.
- 114 Wendisch, D.; Naegele, W.; *Org. Magn. Reson.*, **1970**, *2*, 619-624.
- 115 Schöllkopf, U.; *Angew. Chem.*, **1968**, *80*, 603-613; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1968**, *7*, 588-598.
- 116 Ishihara, I.; Ando, T.; Muranaka, K.; Saito, K.; *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 666-670.
- 117 Haltiwanger, R. C.; Burns, J. M.; Crockett, G. C.; Koch, T. H.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 5110-5116.

- 118 Ando, T.; Hosaka, H.; Yamanaka, W.; Funasaka, W.; Bull. Chem. Soc. Jpn., **1969**, *42*, 2013-2021.
- 119 Butz, V.; Vilsmaier, E.; Maas, G.; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, **1993**, 1907-1913.
- 120 Seibel, J.; Vilsmaier, E.; Fröhlich, K.; Maas, G.; Wagemann, R.; Tetrahedron, **1994**, *50*, 715-730.
- 121 Mastryukov, V. S.; Osina, E. L.; Vilkov, L. V.; Hildebrandt, R. L.; J. Am. Chem. Soc., **1977**, *99*, 6855-6861.
- 122 Butz, V.; Dissertation, Universität Kaiserslautern, **1993**.
- 123 Wagemann, R.; Vilsmaier, E.; Maas, G.; Tetrahedron, **1995**, *51*, 8815-8828.
- 124 Ritter von Onciul, A.; Clark, T., unveröffentlichte Ergebnisse.
- 125 Goerz, T.; Dissertation, Universität Kaiserslautern, **1998**, S. 101.
- 126 Kirmse, W.; Jendralla, H.; Chem. Ber., **1978**, *111*, 1857-1872.
- 127 Szmuszkowicz, J.; Duchamp, D. J.; Cerda, E.; Chidester, C. D.; Tetrahedron Lett., **1969**, 1309-1311.
- 128 Wysong, C. L.; Yokum, T. S.; Morales G. A.; Gundry, R. L.; McLaughlin, M. L.; Hammer, R. P.; J. Org. Chem., **1996**, *61*, 7650-7651.
- 129 Christensen, H. N.; Cullen, A. N.; Biochim. Biophys. Acta, **1973**, *298*, 932-950.
- 130 Ezquerro, J.; Yruretagoyena, B.; Tetrahedron, **1995**, *51*, 3271.
- 131 Trovan TM Produktmonographie, 7/1998, Pfizer GmbH, Karlsruhe.
- 132 Neu, H. C.; Chin, N. X.; Antimicrob. Agents Chemother., **1994**, *38*, 2615-2622. Chem. Abstr., **1994**, *121*, 276557m.
- 133 Vilsmaier, E.; Dotzauer, M.; Wagemann, R.; Tetzlaff, C.; Fath, J.; Schlag, W.-R.; Bergsträßer, U.; Tetrahedron, **1995**, *51*, 11183-11198.
- 134 Coxon, J. M.; Houk, K. N.; Luibrand, R. T.; J. Org. Chem., **1995**, *60*, 418-427.
- 135 De Meijere, A.; Chaplinski, V.; Kourdioukov, A.; DE 196,47,615 A 1, **1998**.
- 136 Chiba, T.; Saitoh, I.; Okimoto, M.; Synthesis, **1999**, *6*, 1022-1026.
- 137 Kurihara, A.; Myamoto, Y.; Takahata, T.; Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 08,325,228, **1996**; Chem. Abstr. **1997**, *126*, 104012.
- 138 Urata, Y.; Fujita, M.; Sugiura, M.; Ooizumi, F.; Noshida, M.; Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 09,012,547, **1997**; Chem. Abstr. **1997**, *126*, 199452.

- 139 Ray, S. J.; Rumous, J. A.; PCT Int. Appl WO 97 19,921, **1997**; Chem. Abstr. **1997**, *127*, 81354.
- 140 Zeitschrift für Chemotherapie (ZCT), 4-**1998**.
- 141 ZCT, 5-**1998**.
- 142 ZCT, 4-**1999**; Rote Hand Brief, 14.06.**1999**, Pfizer GmbH Karlsruhe.
- 143 Chem. Abstr. **1998**, *128*, 127930v; Lawson, N. J.; Eur. Pat. Appl. EP 818,446.
- 144 Chem. Abstr. **1998**, *128*, 140606p; Hawkins, J. M.; Eur. Pat. Appl. EP 818, 445.
- 145 Braish, T. F.; Chan, S.; Tetrahedron, **1994**, *50*, 9943.
- 146 Jackman, M.; Bolen, C.; Nachod, F. C.; Tullar, B. F.; Archer, S.; J. Am. Chem. Soc., **1949**, *71*, 2301-2304.
- 147 Jackman, M.; Nachod, F. C.; Archer, S.; J. Am. Chem. Soc., **1950**, *72*, 716-718.
- 148 Ruddy, W.; J. Am. Chem. Soc., **1951**, *73*, 4096-4098.
- 149 Takahashi, K.; Kurita, H.; Ogura, K.; Iida, H.; J. Org. Chem., **1985**, *50*, 4368-4371.
- 150 McEroy, F. J., Albright, J. D.; J. Org. Chem., **1979**, *44*, 4597-4603.
- 151 Taylo, H. M.; Hauser, C. R.; J. Am. Chem. Soc., **1960**, *82*, 1960-1965.
- 152 Takahashi, K.; Mikajiri, T.; Kurita, H.; Ogura, K.; Iida, H.; J. Org. Chem., **1985**, *50*, 4372-4375.
- 153 Ahlbrecht, H.; Raab, W.; Vonderheid, C.; Synthesis, **1979**, 127-129.
- 154 Kendall, E. C.; McKenzie, B. F.; Org. Synth. Coll. Vol. I, 21-23.
- 155 Organikum, Deutscher Verlag der Wissenschaft, Berlin, 18. Aufl., **1990**, 424-425.
- 156 Freifelder, M.; Hasebrouck, R. B.; J. Am. Chem. Soc., **1960**, *82*, 696-698.
- 157 Walter, L. A.; McElvain, S. M.; J. Am. Chem. Soc., **1934**, *56*, 1614-1617.
- 158 Rajagopalan, P.; Advani, B. G.; Tetrahedron Lett., **1965**, 2197-2200.
- 159 Benkeser, R. A.; Arnold, C. Jr.; Lambert, R. F.; Thomas O. H.; J. Am. Chem. Soc., **1955**, *77*, 6042-6045.
- 160 Doumax, A. R. Jr.; J. Org. Chem., **1972**, *38*, 508-510.
- 161 Hauser, C. R.; Taylor, H. M.; Ledford, T. G.; J. Am. Chem. Soc., **1960**, *82*, 1786-1789.

- 162 Hauser, C. R.; Brasen, W. R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *78*, 82-83.
- 163 Bunnelle, W. H.; Shevlin, C. G.; *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 4203-4206.
- 164 Ahlbrecht, H.; Dollinger, H.; *Synthesis*, **1985**, 743-748.
- 165 Selikson, S. J.; Watt, D. S.; *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 267-268.
- 166 Parker, K. A.; Kallmerten, J. L.; *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 1197-1200.
- 167 Stork, G.; Jacobson, R. M.; Levitz, R.; *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 771-774.
- 168 Ogura, K.; Shimamura, Y.; Fujita, M.; *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 2920-2922.
- 169 Maeda, K.; Matsuyama, Y.; Isozaki, K.; Yamada, S.; Mori, Y.; *J. Chem. Soc. Perk. Trans. 2*, **1996**, 121-126.
- 170 Bruylants, P.; *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1925**, *11*, 261.
- 171 Herweck, T.; Dissertation, Universität Kaiserslautern, **1999**.
- 172 Nuno, M.; Kuwada, Y.; Kamiya, K.; *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1969**, 78-79.
- 173 Cristol, S. J.; Barbour, R. V.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 4262-4263.
- 174 Thies, H.; Schönenberger, H.; Qasba, P. K.; *Tetrahedron Lett.*, **1965**, 163-166.
- 175 Arapagos, P. G.; Scott, M. K.; *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 1975-1976.
- 176 Walborsky, H. M.; Johnson, F. P.; Pierce, J. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 3222-3225.
- 177 Cope, A. C.; Hofmann, C. M.; Wyckoff, C.; Hardenbergh, E.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1941**, *63*, 3452-3456.
- 178 Clar, E.; *Chem. Ber.*, **1945** (1939), *72*, 1645-1649.
- 179 Fröhlich, K.; Wagemann, R.; Vilsmaier, E.; *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 13115-13128.
- 180 Goerz, T.; Dissertation, Universität Kaiserslautern, **1998**, 107.
- 181 Vilsmaier, E.; Herweck, T.; Schummel, M.; Tetzlaff, C.; Dotzauer, M.; Bergsträßer, U.; *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 7401-7416.
- 182 Vilsmaier, E.; Herweck, T.; Bergsträßer, U.; *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 7417-7430.
- 183 Rees, J. C.; Whittaker, D.; *Org. Magn. Reson.*, **1981**, *15*, 363-369.
- 184 Aped, P.; Allinger, N. L.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 1-16.

- 185 Okazaki, R.; Niwa, J.; Kato, S.; Bull. Chem. Soc. Jpn., **1988**, *61*, 1619.
- 186 Blanchard, E. P. Jr.; J. Org. Chem., **1963**, *28*, 1397.
- 187 Scholz, K. H.; Org. Synth., **1984**, *62*, 149.
- 188 Cortez, R.; Rivero, I. A.; Somanathan, R.; Synth. Commun., **1991**, *21*, 285.
- 189 Bracher, F.; Litz, T.; J. Prakt. Chem., **1995**, *337*, 516.
- 190 Vergne, F.; Partogyan, K.; Aitken, D. J.; Husson, H.-P.; Tetrahedron, **1996**, *52*, 2421-2428.
- 191 Salaün, J.; Maguerite, J.; Karkour, B.; J. Org. Chem., **1990**, *55*, 4276-4281.
- 192 Witiali, D. T.; Lee, H. J.; Hart, R. W.; Gibson, R. E.; J. Med. Chem., **1977**, *20*, 1327-1333; Sturm, P. A.; Cory, M.; Henry, D. W.; McCall, J. W.; Ziegler J. B.; J. Med. Chem., **1977**, *20*, 1327-1333.
- 193 Metwally, K. A.; Dukat, M.; Egan, C. T.; Smith, C.; DuPre, A.; Gauthier, C. P.; Herrick-Davis, K.; Teitler, M.; Glennon, R. A.; J. Med. Chem., **1998**, *41*, 5084-5093.
- 194 Thurkauf, A.; Hutchison, A.; Peterson, J.; Cornfield, L.; Meade, R.; Huston, K.; Harris, K.; Ross, P. C.; Gerber, K.; Ramabhadran, T. V.; J. Med. Chem., **1995**, *38*, 2251-2255.
- 195 Thurkauf, A.; Yuan, J.; Chen, X.; Wasley, J. W. F.; Meade, R.; Harris Woodruff, K.; Huston, K.; Ross, P. C.; J. Med. Chem., **1995**, *38*, 4950-4952.
- 196 Smith, P. W.; Cooper, A. W. J.; Bell, R.; Beresford, I. J. M.; Gore, P. M.; McElroy, A. B.; Pritchard, J. M.; Saez, V.; Taylor, N. R.; Sheldrick, R. L. G.; Ward, P.; J. Med. Chem., **1995**, *38*, 3772-3779.
- 197 Joseph, B.; Benarab, A.; Guillaumet, G.; Heterocycles, **1995**, *41*, 2769-2775.
- 198 Sarges, R.; Howard, H. R. Jr.; Kelbaugh, P. R.; J. Org. Chem., **1982**, *47*, 4081-4085.
- 199 Jones, R. A. Y.; Katritzky, A. R.; Lehman, P. G.; Shapiro, B. B.; J. Chem. Soc. (B), **1971**, 1308-1315.
- 200 Stammer, C. H.; Tetrahedron, **1990**, *46*, 2231-2254.
- 201 Srivastava, V. P.; Roberts, M.; Holmes, T.; Stammer, C. H.; J. Org. Chem. **1989**, *54*, 5866-5870.
- 202 Vilsmaier, E.; Milch, G.; Roth, W.; Frank, W.; Reiß, G.; J. Prakt. Chem., **1998**, *340*, 356-360.
- 203 Kulinkovich, O. G.; de Meijere, A.; Chem. Rev., **2000**, *100*, 2789-2834.

Danksagung

Mein Dank gilt all denjenigen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Besonders danken möchte ich:

Frau M. Alester, Frau B. Dusch, Frau N. Hevert und Frau T. Schaible für die Anfertigung der Elementaranalysen.

Frau H. Ruzek für die Aufnahme zahlreicher NMR-Spektren.

Herrn Dr. U. Bergsträsser für die Erstellung der Röntgenstrukturanalysen.

Herrn Prof. Dr. E. Vilsmaier für die Simulation der NMR-Spektren.

Herrn Prof. Dr. G. Himbert und Herrn Prof. Dr. C. G. Kreiter für die Zweitberichterstattung bzw. den Vorsitz innerhalb der Promotionskommission.

Herrn W. Kahle, Herrn F. Schroer und Herrn K. Ziehmer für die Kooperation bei der Chemikalienbeschaffung und darüber hinaus.

meinen Forschungspraktikanten O. Becker, D. Bentz, F. Bolze, C. Goldammer, T. Hecht, D. Landfried und J. Scheel für so manche Abwechslung im Alltagsgeschäft.

Herrn Dr. M. Dotzauer, Frau Dr. K. Fröhlich, Herrn Dr. T. Goerz und Herrn Dr. T. Herweck aus dem NMR-Team für Entlastung.

sowie den übrigen alten und neuen Kollegen aus dem Arbeitskreis Vilsmaier.

Herrn Dr. M. Grosse für die Freundschaft und seinen Optimismus.

den Herren Dr. P. Bach, S. Schwahn und S. Vukojevic, auch nach Dienstende.

Susi für all die Gründe, die aus Platzmangel persönlich übermittelt wurden.

meinen Eltern, sowie Stella und Jürgen für die ihnen abverlangte Geduld und den steten Beistand.

Lebenslauf

Name: Gunther Milch
Geburtsdatum: 19. Oktober 1969
Geburtsort: Worms
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung:

August/1976 – Juni/1980 Heinrich von Gagern-Grundschule,
Monsheim
August/1980 – Mai/1989 Staatliches Gauss-Gymnasium,
Worms
18. Mai 1989 allgemeine Hochschulreife

Studium:

Oktober/1989 – Dezember/1994 Universität Kaiserslautern,
Fachbereich Chemie
August/1992 – November/1992 Studienaufenthalt in Dänemark
(Universität Odense)
14. Dezember 1994 Diplom (Arbeitskreis Prof. Dr. E. Vilsmaier)

Promotion:

Februar/1995 – April/2002 Universität Kaiserslautern,
Fachbereich Chemie,
Arbeitskreis von Prof. Dr. E. Vilsmaier
6. Juni 2002 Tag der wissenschaftlichen Aussprache