

Einfache Diastereoselektive Wege zu 4 α - und 4 β -Cyclobamipin – Starre Analoga ei- nes bekannten H₁-Antihistaminikums

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

Dissertation
(D386)

vorgelegt von
Dipl.-Chem. Christian Sommer

Betreuer: Prof. Dr. E. Vilsmaier

Kaiserslautern
2002

Die vorliegende Arbeit entstand zwischen Mai 1998 und November 2002 im Fachbereich Chemie der Universität Kaiserslautern

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. Vilsmaier für die interessante Themenstellung, die ständige Diskussionsbereitschaft und die wohlwollende Unterstützung während der gesamten Promotionszeit.

Tag der wissenschaftlichen Aussprache: 17.12.2002

Promotionskommission:

Vorsitzender:

1. Berichterstatter

2. Berichterstatter

Prof. Dr. S. Ernst

Prof. Dr. E. Vilsmaier

Prof. Dr. G. Himbert

**Für meine Mutter und meinen, leider
viel zu früh verstorbenen Vater**

Inhaltsverzeichnis

I	Einleitung	10
1	Histamin.....	10
2	Histaminrezeptoren	11
2.1	Histamin H ₁ -Rezeptor.....	11
2.2	Histamin-H ₂ -Rezeptor	12
2.3	Histamin-H ₃ -Rezeptor	13
3	Histamin-Rezeptor Agonisten und Antagonisten	13
4	Antihistaminika (Histamin-Antagonisten)	15
4.1	H ₁ -Antihistaminika.....	15
4.2	H ₂ -Antihistaminika.....	18
5	Beziehung zwischen der chemischen Struktur und der pharmakologischen Wirkung	18
6	Struktur-Wirkungs-Beziehungen von Agonisten und Antagonisten	19
7	Der pharmakologisch interessante Baustein 4-Aminopiperidin.....	20
7.1	Konformationen des 4-Aminopiperidins	22
7.2	Verstrebungsmöglichkeiten des 4-Aminopiperidinbausteins	23
7.2.1	2,3-Verstreuung	24
7.2.2	2,5-Verstreuung	24
7.2.3	2,6-Verstreuung	25
7.2.4	3,5-Verstreuung	25
8	Synthese von 6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexanen	26
8.1	Diastereokomplementäre Synthese über Cyclopropan-Iminium-Zwischenstufen.....	28
8.2	Darstellung über Nitrile	33
8.3	Reduktive Decyanierung	35
II	Problemstellung	40
III	Strukturaufklärung von 6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexanen	45
1	Konfigurationszuordnung.....	45
1.1	Dynamische ¹ H-NMR-Spektroskopie.....	45
1.2	Bestimmung der ³ J _{HH} -Kopplungskonstante	47
1.3	Bestimmung der ³ J _{CH} -Kopplungskonstanten	48
2	Konformationanalyse	49
IV	Eigene Arbeiten	56

1	Ausgangsverbindungen	56
1.1	Enamine 103a,b und 133	56
1.1.1	<i>Konstitutionsbestimmung von 1,2,3,6-Tetrahydro-1-methyl-4-(N-methyl-N-phenylamino)-pyridin (103a)</i>	57
1.2	Chlorenamine 104a,b und 134	58
1.2.1	<i>Konstitutionsbestimmung für 3-Chlor-1,2,3,6-tetrahydro-1-methyl-4-(N-methyl-N-phenylamino)-pyridin (104a)</i>	58
1.2.2	<i>3,5-Dichlor-1,2,3,6-tetrahydro-1-methyl-4-(methylphenylamino)-pyridin (148)</i>	60
1.2.3	<i>Konstitutionsbestimmung von 148</i>	60
1.2.4	<i>5-Chlor-1,2,3,6-tetrahydro-3-hydroxy-4-(methylphenylamino)-pyridin (149)</i>	61
1.2.5	<i>Konstitutionsbestimmung von 149</i>	62
2	Methylphenylamin substituierte Bicyclen	64
2.1	1 α ,5 α ,6 α -6-Methoxy-3-methyl-6-(methylphenylamino)-3-azabicyclo [3.1.0]hexan (135)	64
2.1.1	<i>Konstitutionsbestimmung von 135</i>	64
2.1.2	<i>Konfigurations und Konformationsanalyse von 135</i>	66
2.2	1 α ,5 α ,6 β -3-Methyl-6-(methylphenylamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-carbonitril (136)	66
2.2.1	<i>Konstitutionsbestimmung von 136</i>	67
2.2.2	<i>Konfigurations und Konformationsanalyse von 136</i>	68
2.3	1 α ,5 α ,6 β -3-Methyl-6-(methylphenylamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan (99a)	70
2.3.1	<i>Konstitutionsbestimmung von 99a</i>	70
2.3.2	<i>Konfigurations- und Konformationsanalyse von 99a</i>	72
2.3.3	<i>Alternative Darstellung des Inside-Amino-Bicyclus 99a</i>	72
2.3.4	<i>Konstitutionsbestimmung von Verbindung 99a</i>	73
2.4	1 α ,5 α ,6 α -3-Methyl-6-(methylphenylamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan (100a)	73
2.4.1	<i>Konstitutionsbestimmung von 100a</i>	74
2.4.2	<i>Konfigurations- und Konformationsbestimmung von Verbindung 100a</i>	75
2.5	1 α ,5 α ,6 α -3-Methyl-6-(methylphenylamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan (100a), 1 α ,5 α ,6 β -3-Methyl-6-(methylphenylamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan (99a) und 1-Methyl-4-(methylphenylamino)-piperidin (140)	76
2.5.1	<i>Mechanistische Betrachtungen</i>	76
2.5.2	<i>Konstitutionsbestimmung</i>	78
2.6	1 α ,5 α ,6 α -3-Methyl-6-(methylphenylamino)-3-azoniabicyclo[3.1.0]hexan trifluormethansulfonat (141)	80
2.6.1	<i>Konstitutionsbestimmung von 141</i>	80
2.6.2	<i>Konfigurations- und Konformationsbestimmung von 141</i>	82
3	Synthese der Cyclobamipine 99b/100b	83
3.1	Kenntnisstand Bamipin	83
3.2	4-(N-Benzyl-N-phenylamino)-1,2,3,6-tetrahydro-1-methyl-pyridin (103b)	85
3.2.1	<i>Konstitutionsbestimmung für 103b</i>	85
3.2.2	<i>3-Chlor-4-(benzylphenylamino)-1,2,3,6-tetrahydro-1-methyl-pyridin (104b)</i>	86
3.2.3	<i>Konstitutionsbestimmung für 104b</i>	87
3.3	1 α ,5 α ,6 β -6-(Benzylphenylamino)-3-methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-carbonitril (155)	88
3.3.1	<i>Konstitutionsanalyse von 155</i>	89
3.3.2	<i>Konfigurationsanalyse von 155</i>	90
3.3.3	<i>Konformationsanalyse von 155</i>	90
3.4	1 α ,5 α ,6 α -6-(Benzylphenylamino)-6-methoxy-3-methyl-3-azabicyclo [3.1.0]hexan (156)	91

3.4.1	<i>Konstitutions-, Konfigurations- und Konformationsanalyse von 156</i>	91
3.5	1 α ,5 α ,6 α -6-(Benzylphenylamino)-3-methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan (100b), 1 α ,5 α ,6 β -6-(Benzylphenylamino)-3-methyl-3-azabicyclo-3.1.0] hexan(99b), 4-(Benzylphenylamino)-N-methylpiperidin (12a)	93
3.5.1	<i>Konstitutionsanalyse von 12a</i>	94
3.6	1 α ,5 α ,6 β -6-(Benzylphenylamino)-3-methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan (99b).....	96
3.6.1	<i>Konstitutionsanalyse von 99b</i>	97
3.6.2	<i>Konfigurationsanalyse von 99b</i>	98
3.6.3	<i>Konformationsanalyse von 99b</i>	98
3.6.4	<i>Kristallstrukturanalyse von Verbindung 99b</i>	98
3.7	1 α ,5 α ,6 α -3-Methyl-6-(phenylamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan(157), 1 α ,5 α ,6 β -3-Methyl-6-(phenylamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan(158)	101
3.7.1	<i>Konstitutionsanalyse</i>	102
3.7.2	<i>Konfigurationsanalyse von 158</i>	103
3.7.3	<i>Konformationsanalyse von 158</i>	104
3.8	1 α ,5 α ,6 α -3-Methyl-6-(phenylamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan(157), 1 α ,5 α ,6 β -3-Methyl-6-(phenylamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan(158)	104
3.8.1	<i>Konstitutionsanalyse von 157</i>	105
3.8.2	<i>Konfigurationsanalyse von 157</i>	106
3.8.3	<i>Konformationsanalyse von 157</i>	106
3.9	N-Phenyl-N-(1 α ,5 α ,6 α -3-methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-benzamid (160), N-Phenyl-N-(1 α ,5 α ,6 β -3-methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-benzamid (161)	107
3.9.1	<i>Konstitutionsanalyse</i>	107
3.9.2	<i>Konfigurationsanalyse</i>	108
3.9.3	<i>Konformationsanalyse</i>	108
3.10	1 α ,5 α ,6 α -6-(Benzylphenylamino)-3-methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan (100b), 1 α ,5 α ,6 β -6-(Benzylphenylamino)-3-methyl-3-azabicyclo [3.1.0]hexan (99b)	109
3.10.1	<i>Konstitutionsanalyse von 100b</i>	109
3.10.2	<i>Konfigurationsanalyse von 100b</i>	111
3.10.3	<i>Konformationsanalyse von 100b</i>	111
3.11	1 α ,5 α ,6 α -6-(Benzylphenylamino)-3-methyl-3-azoniabicyclo[3.1.0]hexantrifluormethansulfonat (162), 1 α ,5 α ,6 β -6-(Benzylphenylamino)-3-methyl-3-azoniabicyclo[3.1.0]hexantrifluormethansulfonat (163)	111
3.11.1	<i>Kenntnisstand</i>	112
3.11.2	<i>Konstitutionsanalyse von 163 IW und 163 OS</i>	114
3.11.3	<i>Konfigurationsanalyse an C(6)</i>	118
3.11.4	<i>Konfigurationsanalyse an N(3) und Konformationsanalyse 163 IW</i>	118
3.11.5	<i>Konfigurationsanalyse an N(3) und Konformationsanalyse 163 OS</i>	119
3.11.6	<i>Kristallstrukturanalyse von 163 IW</i>	119
3.11.7	<i>Konstitutionsanalyse 162 IW und 162 OS</i>	121
3.11.8	<i>Konfigurationsanalyse an C(6)</i>	124
3.11.9	<i>Konfigurationsanalyse an N(3) und Konformationsanalyse (162 IW)</i>	125
3.11.10	<i>Konfigurationsanalyse an N(3) und Konformationsanalyse (162 OS)</i>	125
4	Synthese und Entschützung eines zweifachgeschützten 6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexans	126

4.1	1-Benzyl-4-(N-benzyl-N-methylamino)-1,2,3,6-tetrahydropyridin (133)	126
4.1.1	<i>Konstitutionsbestimmung für 133</i>	126
4.2	1-Benzyl-(4-benzylmethylamino)-3-chlor-1,2,3,6-tetrahydropyridin (134)	127
4.2.1	<i>Konstitutionsbestimmung für 134</i>	127
4.3	1 α ,5 α ,6 β -3-Benzyl-6-(benzylmethylamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-carbonitril (164)	129
4.3.1	<i>Konstitutionsanalyse von 164</i>	129
4.3.2	<i>Konfigurationsanalyse von 164</i>	131
4.3.3	<i>Konformationsanalyse von 164</i>	131
4.4	1 α ,5 α ,6 β -3-Benzyl-6-(benzylmethylamino)-6-methoxy-3-azabicyclo [3.1.0]hexan (165)	131
4.4.1	<i>Konstitutionsanalyse von 165</i>	132
4.4.2	<i>Konfigurationsanalyse von 165</i>	133
4.4.3	<i>Konformationsanalyse von 165</i>	133
4.5	1 α ,5 α ,6 β -3-Benzyl-6-(benzylmethylamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan (166)	134
4.5.1	<i>Konstitutionsanalyse von 166</i>	135
4.5.2	<i>Konfigurationsanalyse von 166</i>	136
4.5.3	<i>Konformationsanalyse von 166</i>	137
4.6	1 α ,5 α ,6 α -6-(Benzylmethylamino)-6-methoxy-3-azabicyclo[3.1.0]hexan (167)	137
4.6.1	<i>Konstitutions- und Konfigurationsanalyse von 167</i>	137
4.6.2	<i>Konformationsanalyse von 167</i>	139
4.7	1 α ,5 α ,6 β -6-(Benzylmethylamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan (168), 1 α ,5 α ,6 α -6-(Benzylmethyl-amino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan (169)	140
4.7.1	<i>Konstitutionsanalyse von 168 und 169</i>	140
4.7.2	<i>Konfigurations und Konformationsanalyse von 168 und 169</i>	142
4.8	N-Benzyl-3-methylpyrrol (170)	143
4.8.1	<i>Konstitutionsanalyse von 170</i>	143
V	Rechnungen und Molecular Modelling	146
1	Allgemeine Modelle zum Molecular Modelling verschiedener Histamin-H ₁ -Antagonisten	146
2	Molecular Modelling der verschiedenen Histamin-H ₁ -Rezeptorbindungskonformationen von 6 α -, 6 β -Cyclobamipin und Bamipin	149
VI	Zusammenfassung	156
VII	Experimenteller Teil	166
1	Allgemeine Methodik	166
2	Analysenmethoden	166
3	Synthesevorschriften	167
3.1	Enamine	167
3.1.1	<i>1,2,3,6-Tetrahydro-1-methyl-4-(N-methyl-N-phenylamino)-pyridin (103a)</i>	167
3.1.2	<i>4-(N-Benzyl-N-phenylamino)-1,2,3,6-tetrahydro-1-methyl-pyridin (103b)</i>	168
3.1.3	<i>1-Benzyl-4-(N-benzyl-N-methylamino)-1,2,3,6-tetrahydropyridin (133)</i>	169
3.2	Chlorenamine	169

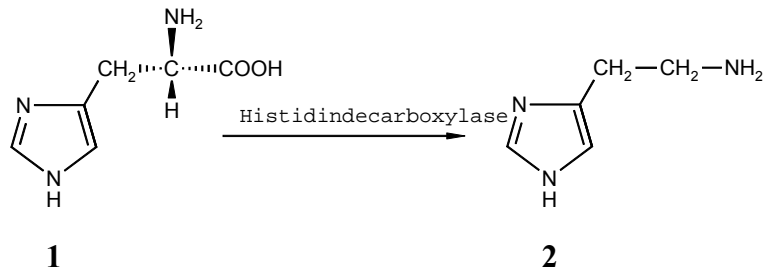
3.2.1	3-Chlor-1,2,3,6-tetrahydro-1-methyl-4-(methylphenylamino)-pyridin (104a).....	170
3.2.2	3-Chlor-4-(benzylphenylamino)-1,2,3,6-tetrahydro-1-methyl-pyridin (104b).....	170
3.2.3	1-Benzyl-(4-benzylmethylamino)-3-chlor-1,2,3,6-tetrahydropyridin (134).....	171
3.2.4	3,5-Dichlor-1,2,3,6-tetrahydro-1-methyl-4-(methylphenylamino)-pyridin (148).....	172
3.2.5	5-Chlor-1,2,3,6-tetrahydro-3-hydroxy-4-(methylphenylamino)-pyridin (149).....	172
3.3	Bicyclen.....	173
3.3.1	1 α ,5 α ,6 β -3-Methyl-6-(methylphenylamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-carbonitril (136); 1 α ,5 α ,6 β -6-(Benzylphenylamino)-3-methyl-3-azabi-cyclo[3.1.0]hexan-6-carbonitril (155).....	173
3.3.2	1 α ,5 α ,6 α -6-Methoxy-3-methyl-6-(methylphenylamino)-3-azabicyclo [3.1.0]hexan (135); 1 α ,5 α ,6 α -6-(Benzylphenylamino)-6-methoxy-3-methyl-3-azabicyclo [3.1.0]hexan (156).....	175
3.3.3	1 α ,5 α ,6 β -3-Methyl-6-(methylphenylamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan (99a).....	176
3.3.4	Alternative Darstellung von 1 α ,5 α ,6 β -3-Methyl-6-(methylphenylamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan (99a).....	177
3.3.5	Gemisch von 1 α ,5 α ,6 α -3-Methyl-6-(methylphenylamino)-3-azabicyclo [3.1.0]hexan (100a), 1 α ,5 α ,6 β -3-Methyl-6-(methylphenylamino)-3-azabicyclo [3.1.0]hexan (99a) und 1-Methyl-4-(methylphenylamino)-piperidin (140).....	178
3.3.6	1 α ,5 α ,6 α -3-Methyl-6-(methylphenylamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan (100a).....	179
3.3.7	1 α ,5 α ,6 β -3-Methyl-6-(methylphenylamino)-3-azoniabicyclo[3.1.0]hexan trifluormethansulfonat(141).....	181
3.4	Bamipinanaloga.....	181
3.4.1	1 α ,5 α ,6 β -6-(Benzylphenylamino)-3-methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan (99b).....	181
3.4.1.1	Umsetzung des N,O-Acetals 156 mit Lithiumaluminiumhydrid.....	181
3.4.1.2	Umsetzung des N,O-Acetals 156 mit Diisobutylaluminiumhydrid.....	182
3.4.2	1 α ,5 α ,6 α -3-Methyl-6-(phenylamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan(157), 1 α ,5 α ,6 β -3-Methyl-6-(phenylamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan(158).....	183
3.4.2.1	Umsetzung des Nitrilbicyclus 155 mit Lithium in Ethylamin.....	183
3.4.2.2	Umsetzung des Nitrilbicyclus 155 mit Natrium in flüssigem Ammoniak.....	184
3.4.3	N-Phenyl-N-(1 α ,5 α ,6 α -3-methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-benzamid(160), N-Phenyl-N-(1 α ,5 α ,6 β -3-methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-benzamid(161).....	185
3.4.4	1 α ,5 α ,6 α -6-(Benzylphenylamino)-3-methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan (100b), 1 α ,5 α ,6 β -6-(Benzylphenylamino)-3-methyl-3-azabicyclo[3.1.0] hexan (99b).....	185
3.4.5	1 α ,5 α ,6 α -6-(Benzylphenylamino)-3-methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan (100b), 1 α ,5 α ,6 β -6-(Benzylphenylamino)-3-methyl-3-azabicyclo[3.1.0] hexan (99b), 4-(Benzylphenylamino)-N-methylpiperidin(12a).....	187
3.4.6	1 α ,5 α ,6 α -6-(Benzylphenylamino)-3-methyl-3-azoniabicyclo[3.1.0]hexan-trifluormethan-sulfonat(162), 1 α ,5 α ,6 β -6-(Benzylphenylamino)-3-methyl-3-azoniabicyclo[3.1.0]hexan trifluormethan-sulfonat (163).....	188
3.5	Zweifachbenzylgeschütztes Azabicyclo[3.1.0]hexan.....	189
3.5.1	1 α ,5 α ,6 β -3-Benzyl-6-(benzylmethylamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-carbonitril (164).....	189
3.5.1.1	Darstellung von 1 α ,5 α ,6 β -3-Benzyl-6-(benzylmethylamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-carbonitril (164) ohne Isolierung des Chlorenamins 134.....	190
3.5.2	1 α ,5 α ,6 β -3-Benzyl-6-(benzylmethylamino)-6-methoxy-3-azabicyclo [3.1.0]hexan (165).....	191
3.5.3	1 α ,5 α ,6 β -3-Benzyl-6-(benzylmethylamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan (166).....	191
3.5.3.1	Synthese von 166 über reduktive Decyanierung.....	191
3.5.3.2	Synthese von 166 durch Reaktion des Chlorenamins 134 mit Natriumborhydrid.....	192
3.5.3.3	Synthese von 166 durch Reduktion des N,O-Acetals 165 mit Lithium-aluminiumhydrid.....	193
3.5.4	1 α ,5 α ,6 α -6-(Benzylmethylamino)-6-methoxy-3-azabicyclo[3.1.0]hexan (167).....	193
3.5.5	1 α ,5 α ,6 β -6-(Benzylmethylamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan (168), 1 α ,5 α , 6 β -6-(Benzylmethylamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan (169).....	194
3.5.6	N-Benzyl-3-methylpyrrol (170).....	195

I Einleitung

1 Histamin

Histamin (**2**) kommt im menschlichen Körper vor allem in Gewebsmastzellen, als auch im Blut (basophile Leucozyten, Thrombozyten) vor. Dabei wirkt es in zweierlei Hinsicht, zum einen als Gewebshormon, zum anderen als Neurotransmitter. Als Gewebshormon dient es als sogenannter Mediator¹, d.h. es wird aus Zellen oder Zellverbänden freigesetzt und hat eine unmittelbare Wirkung auf benachbarte Zellen. Im zentralen Nervensystem (ZNS) wirkt es als Transmitter spezifischer histaminerge Neurone², die z.B. an der Regelung des Schlaf-Wach-Rhythmus und der Vasopressin-Sekretion beteiligt sind.

Die Bereitstellung im Körper erfolgt in einer Einschnitt-Reaktion, bei der durch Decarboxylierung des L-Histidins (**1**) unter katalytischer Wirkung der cytoplasmatischen L-Histidin-Decarboxylase Histamin (**2**) gebildet wird.

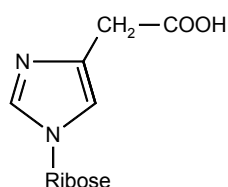
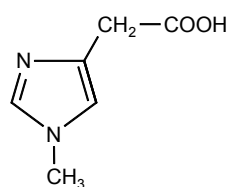


Die höchsten Konzentrationen von **2** finden sich in den Lungen, der Haut und im Magen-Darm-Kanal. Die Speicherung in den Mastzellen und den basophilen Leucozyten erfolgt in der biologisch inaktiven Form, bei der das Histamin an Heparin und ein basisches Protein gebunden wird.

Die Freisetzung im Körper wird durch verschiedenartige Prozesse ausgelöst. Dazu gehören Allergien vom Typ I (z.B. anaphylaktischer Schock, Urticaria, Larynxödem, Asthma, Rhinitis, Conjunctivitis), andere Allergieformen, Zerstörung von Zellen (z.B. bei Verletzungen und Verbrennungen), Endotoxinschock oder auch durch sogenannte Histaminliberatoren. Diese Histaminliberatoren sind z.B. ein Kondensationsprodukt aus p-Methoxyphenylethyl-methylamin und Formaldehyd, aber auch gewisse Arz-

neimittel wie z.B. Tubocarin (Muskelrelaxans), Morphin oder auch Chloroquin (Chemotherapeutika). Diese Histaminfreisetzung führt zu einer Erhöhung der venösen Plasmahistaminkonzentration. Je nach Histaminspiegel ist dies mit bestimmten biologischen Reaktionen verbunden, die von Magensaftsekretion (geringe Konzentration 1-2 ng/ml) über Senkung des diastolischen Blutdrucks (6-8 ng/ml) bis zu Herzstillstand (um 100 ng/ml) führen kann³. Diese direkte Histaminfreisetzung spielt jedoch nur bei wenigen Arzneimitteln eine Rolle.

Die Inaktivierung und der Abbau von Histamin erfolgt im ersten Schritt über die zelluläre Aufnahme. Daran anschließend wird entweder durch oxidative Desaminierung (Diaminoxidase) oder durch Methylierung des Stickstoffs in 1-Position des Imidazolringes (Histamin-N-Methyltransferase) der Abbau eingeleitet. Die wichtigsten Metaboliten sind Imidazoylelessigsäureribosid **3** und die Methylimidazoylelessigsäure (**4**).

**3****4**

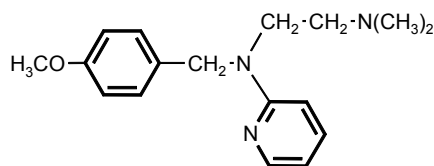
2 Histaminrezeptoren

Man unterscheidet 3 verschiedene Histaminrezeptoren, die als H₁-, H₂- und H₃-Rezeptoren klassifiziert werden. Alle drei lassen sich durch rezeptorspezifische Agonisten und Antagonisten und die damit verbundenen Wirkungen spezifizieren.

2.1 Histamin H₁-Rezeptor

Der H₁-Rezeptor wird dadurch charakterisiert, dass sich die durch Histamin ausgelöste Reaktion durch eine geringe Konzentration an Mepyramin (**171**) hemmen lässt. Dabei handelt es sich um ein Antihistaminikum, das sehr selektiv den H₁-Rezeptor gegenüber dem H₂- bzw. H₃-Rezeptor blockiert. Durch den Radioliganden

[³H]Mepyramin **171** gelang es Hill et al.⁴ die Verteilung des H₁-Rezeptors im Körper zu ermitteln. Man findet ihn in Endothelzellen, im Nebennierenmark und im Gehirn.

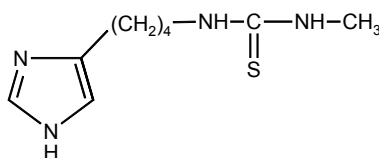
**171**

Rezeptortyp-spezifische Wirkungen von Histamin am H₁-Rezeptor sind z.B. die Kontraktion der Darm-, Bronchial- und Uterusmuskulatur, Gefäßkonstriktion, Endothelzellkontraktion mit Permeabilitätserhöhung des Endothels, Steigerung des Lymphflusses, Auslösung der Weckreaktion und Steigerung des Wachzustandes, Kontraktion der glatten Muskulatur^{1,2}.

Die Stimulation des H₁-Rezeptors bewirkt eine Aktivierung der Phospholipase C, was zu einer sehr komplexen Reaktionskaskade innerhalb der Zelle führt, die darin endet, dass vermehrt Stickstoffmonoxid gebildet wird, das dann im Endeffekt zur Vasodilatation (Gefäßerweiterung) führt.

2.2 Histamin-H₂-Rezeptor

Man definiert den H₂-Rezeptor dadurch, dass dessen Aktivierung durch Burimamid (**174**) antagonisiert wird.

**174**

Der H₂-Rezeptor wird in der glatten Muskulatur der Atemwege, der Gefäße und im Gehirn gefunden⁵.

Erregung des Histamin H₂-Rezeptors durch Agonisten führt zu Magensaftsekretion, Tachykardie, Erhöhung der Herzfrequenz und Zunahme der Kontraktilität des Herzens, Gefäßdilatation und Hemmung der Histaminfreisetzung aus Mastzellen^{1,2}.

Die Aktivierung des H₂-Rezeptors bewirkt eine Stimulation der Adenylylase und infolgedessen eine Aktivierung cAMP-abhängiger Proteinkinasen.

2.3 Histamin-H₃-Rezeptor

Der Histamin-H₃-Rezeptor ist ein präsynaptischer Rezeptor, der in verschiedenen Regionen des Gehirns, aber auch in verschiedenen Organen gefunden wird⁴. Seine Hauptaufgabe ist die Hemmung der Synthese und Freisetzung von Histamin im ZNS. Man bezeichnet ihn deshalb auch als autoinhibitorischen Rezeptor.

Weitere spezifische Wirkungen des H₃-Rezeptors sind die Hemmung der Freisetzung anderer exocytischen Transmitter (Noradrenalin, Acetylcholin), Hemmung der Mediatorfreisetzung aus parakrinen Zellen (Somatostatin im Magen).

Die Stimulation des Histamin H₃-Rezeptors bewirkt eine Hemmung der Adenylylase.

3 Histamin-Rezeptor Agonisten und Antagonisten

Um die Wirkungsweise eines Antagonisten zu verstehen, bedarf es zunächst einmal einer Beschreibung der Mechanismen (Pharmakodynamik), die an einem Rezeptor stattfinden.

Ein pharmakologischer Rezeptor ist ein intrazelluläres oder membranständiges Protein, das nach der Bindung eines Liganden an eine für diesen spezifische Bindungsstelle einen Effekt hervorruft⁶. Einem Rezeptor kommen zwei Funktionen zu. Zum einen ist es die Signalerkennung durch Wechselwirkung mit dem Liganden und der Aufbau des Ligand-Rezeptor-Komplexes, zum anderen ist es die Signalweiterleitung bzw. -verarbeitung und damit das Auslösen eines Effektes. Sowohl physiologische Liganden als auch Pharmaka sind in der Lage mit Rezeptoren zu interagieren und dabei einen Pharmakon-Rezeptor-Komplex zu bilden. Dabei ist die Affinität des Pharmakons zu dem Rezeptor entscheidend. Man muss dabei jedoch in Betracht ziehen, dass bei einem Rezeptor die Bindungsstellen die Teile des Rezeptors sind, die mit der pharmakophoren Gruppe des Wirkstoffmoleküls eine Bindung eingehen. Diese Bindungen

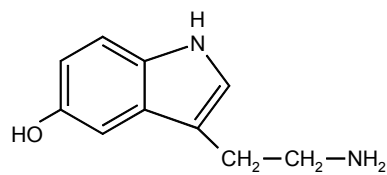
können alle Arten z.B. Ionenbindung, Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Bindungen oder van-der-Waals-Kräfte sein.

Man unterscheidet zwei Arten von Substanzen, die zur Ausbildung einer solchen Bindung befähigt sind. Diese werden als Agonisten und Antagonisten bezeichnet.

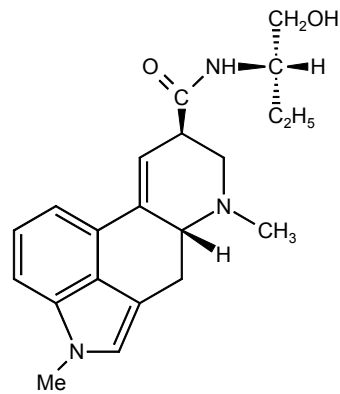
Ein Agonist bindet an den Rezeptor und löst dadurch eine Stimulation aus. Diese Stimulation geschieht dadurch, dass bei der Ausbildung des Agonist-Rezeptor-Komplexes die Konformation des Rezeptors dahingehend geändert wird, dass eine Folgereaktion (Stimulation) ausgelöst wird. Man nennt diese Agonist-Rezeptor-Wechselwirkung auch „Induced-Fit-Theorie“⁶.

Unter einem Antagonisten versteht man in der Pharmakologie eine Substanz, die einen Rezeptor für ihren Bindungspartner blockiert. Durch die Bindung des Antagonisten an den Rezeptor wird jedoch die Konformation desselben nicht oder nur in der Weise verändert, dass ein Effekt ausbleibt.

Man unterscheidet zwischen kompetitiven und nicht kompetitiven Antagonisten. Der kompetitive Antagonist konkurriert mit dem Agonisten um die Rezeptorbindungsstelle, bindet an diese ohne jedoch einen eigenen Effekt hervorzurufen. Diese Konkurrenzsituation lässt sich, dem Massenwirkungsgesetz zufolge, durch Erhöhung der Konzentration auf die Seite des Agonisten bzw. Antagonisten verschieben. Der nicht kompetitive Antagonist besetzt nur Teile des Rezeptors, ohne dabei aber den Platz des Agonisten zu blockieren (allosterischer Angriff). Der Effekt ist die Konformationsänderung des Rezeptormoleküls. Dadurch werden die Bedingungen an der Bindungsstelle des Rezeptors so geändert, dass die Bindung des Agonisten verhindert oder dessen Wirkung abgeschwächt wird. Da die beiden Stoffe nicht um dieselbe Bindungsstelle des Rezeptors konkurrieren, kann der Effekt des Agonisten auch durch höchste Konzentrationen des Antagonisten nicht komplett aufgehoben werden. Ein Beispiel für einen nicht kompetitiven Antagonismus besteht z.B. zwischen Serotonin (**172**) und Methysergid (**173**)⁷.



172



173

Des Weiteren gibt es auch noch funktionelle, physiologische und chemische Antagonisten. Bei den ersten beiden beruht die antagonistische Wirkung darauf, dass sich an ein und demselben (funktionell) oder an zwei verschiedenen (physiologisch) Rezeptoren zwei Agonisten entgegengesetzte Wirkungen erzielen, die sich gegenseitig abschwächen. Chemische Antagonisten wirken unabhängig von Rezeptoren. Sie inaktivieren z.B. bei Vergiftungen durch chemische Reaktionen einen Wirkstoff. Als Beispiel dient dabei die Gabe von Natriumsulfat um eine Bariumchlorid-Vergiftung zu behandeln⁶.

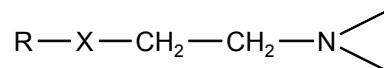
4 Antihistaminika (Histamin-Antagonisten)

4.1 H₁-Antihistaminika

H₁-Rezeptor Antagonisten werden hauptsächlich zur Behandlung von Conjunctivitis (Bindehautentzündung), Rhinitis (Nasenschleimhautentzündung) und Urticaria (Bläschenbildung der Haut) eingesetzt. Der Antagonismus zwischen den H₁-Antihistaminika und dem H₁-Rezeptor ist kompetitiv.

H₁-Antihistaminika kann man in Stoffe der „ersten“ und der „zweiten“ Generation unterscheiden. „Erste“ Generation bedeutet dabei, dass diese Stoffe aufgrund ihrer chemischen Konstitution die Blut-Hirn-Schranke passieren können, und damit sedierende Wirkung im Gehirn erzielen können. Dies ist in den meisten Fällen eher von Nachteil, wird jedoch bei gewissen Pharmazeutika (Doxylamin und Diphenhydramin) therapeutisch genutzt, indem sie zur Hypnose eingesetzt werden.

Die meisten der H₁-Antihistaminika lassen sich durch folgende Grundstruktur **5** beschreiben:

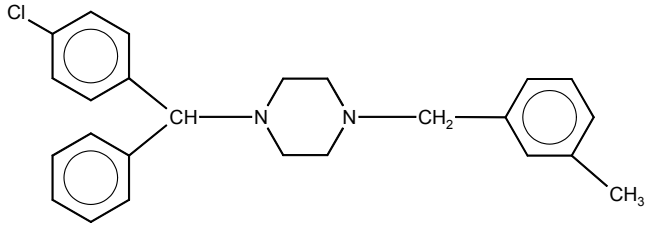
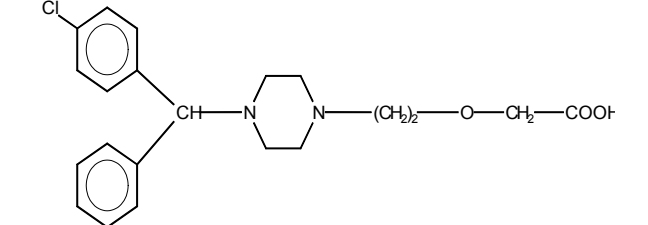
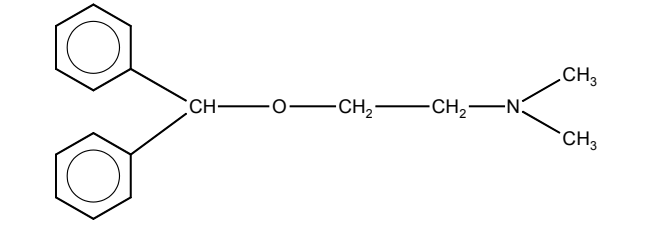


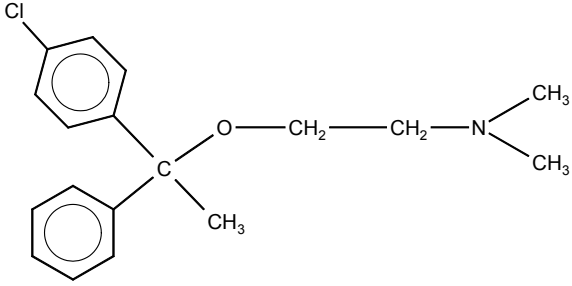
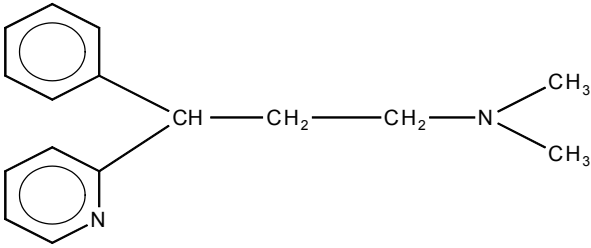
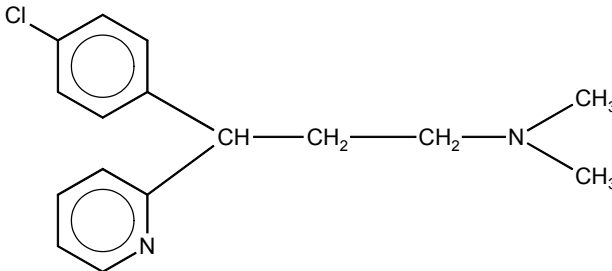
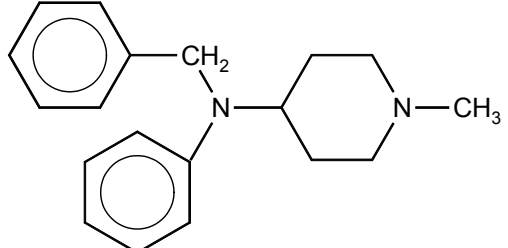
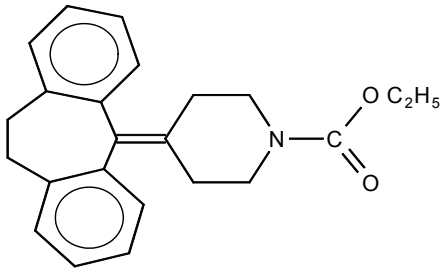
5

Man unterscheidet dabei folgende Gruppen, abhängig vom Heteroatom X:

X = N (Ethylendiamin-Typ), X = O (Colamin-Typ), X = C (Propylamin-Typ); R muss jeweils zwei aromatische oder heteroaromatische Ringe besitzen.

Beispiele für verschiedene H₁-Antihistaminika

Strukturformel	Internationaler Freiname	Handelspräparat	Generation
Ethylendiamin-Typ			
 <p style="text-align: center;">6</p>	Meclozin	Postafen [®]	1.
 <p style="text-align: center;">7</p>	Certrizin	Zyrtec [®]	2.
Colamin-Typ			
 <p style="text-align: center;">8</p>	Diphenhydramin	Dormutil [®]	1.

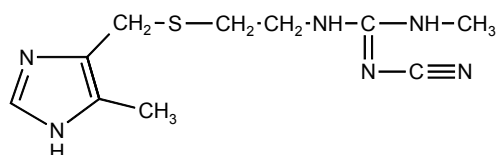
 <p style="text-align: center;">9</p>	Chlorphenoxamin	Systral [®]	
Propylamin-Typ			
 <p style="text-align: center;">10</p>	Pheniramin	Avil [®]	
 <p style="text-align: center;">11</p>	Dexchlorpheniramin	Polaronil [®]	
Sonstige			
 <p style="text-align: center;">12a</p>	Bamipin	Soventol [®]	1.
 <p style="text-align: center;">13</p>	Loratadin	Lisino [®]	2.

Zur Pharmakokinetik der H₁-Antihistaminika lässt sich sagen, dass sie sowohl oral, als auch topisch (z.B. Aufnahme über die Atemwege oder Augen) sehr gut resorbiert werden. Die Biotransformation und Metabolisierung findet vorwiegend in der Leber statt und geht bei den Substanzen der „zweiten“ Generation teilweise relativ langsam vonstatten, weswegen diese bei der Medikation seltener verabreicht werden müssen. Durch gezielte Herabsetzung der Lipophilie der H₁-Antihistaminika lässt sich die Überwindung der Blut-Hirn-Schranke erhöhen, wodurch der sedierende Effekt vermindert oder teilweise sogar ganz aufgehoben wird.

4.2 H₂-Antihistaminika

H₂-Antihistaminika werden hauptsächlich bei der Behandlung bestimmter Magenkrankungen verwendet. Sie blockieren kompetitiv die H₂-Rezeptoren der Magenschleimhaut und hemmen dadurch die histaminstimulierte Magensäuresekretion.

Als H₂-Antihistaminika stehen zur Zeit Cimetidin (**175**), Ranitidin, Famotidin, Nizatidin und Roxatidinacetat zur Verfügung.



175

Bei Versuchen am H₃-Rezeptor konnte gezeigt werden, dass ein gewisser antagonistischer Effekt an diesen durch H₂-Antihistaminika ausgelöst werden kann. Die Wirkungsstärke der Testsubstanzen korreliert jedoch nicht mit ihrer H₂-antagonistischen Wirkung⁸.

5 Beziehung zwischen der chemischen Struktur und der pharmakologischen Wirkung

Zahlreiche Arbeitsgruppen beschäftigen sich seit Jahren mit den Zusammenhängen zwischen der Struktur chemischer Substanzen und ihrer pharmakologischen Wirkung, die aus dieser Struktur resultiert. Dabei tritt der Einsatz von computergestützten Ver-

fahren immer mehr in den Vordergrund, da sich durch deren Rechnungen in gewissem Maße Vorhersagen über Wirkprofil bzw. Wirkstärke chemischer Substanzen machen lässt. Man bezeichnet dies als „Computer Aided Drug Design“. Die Schwierigkeiten hierbei liegen auf der Hand, da es sehr kompliziert ist zum einen geeignete Modelle zu erstellen, die ohne weiteres den natürlichen Gegebenheiten gerecht werden, zum anderen die als bedeutsam erkannten Parameter wie z.B. Löslichkeit, Stereochemie, Elektronenverteilung alle gleichzeitig zu berücksichtigen. Deshalb läuft es in den meisten Fällen darauf hinaus, dass durch Vergleich der Leitsubstanz mit den Abwandlungsprodukten Rückschlüsse auf Struktur-Wirkungs-Beziehungen innerhalb einer eng begrenzten Wirkstoffgruppe getroffen werden. Um die Zahl der Faktoren, die eine solche Beziehung beeinflussen möglichst klein zu halten, greift man auf einfache Systeme (z.B. Zellkulturen, Membran- und Zellfraktionen, isolierte Organe) zurück.

Bei Struktur-Wirkungs-Beziehungen unterscheidet man zwischen qualitativen und quantitativen Beziehungen.

Qualitative Beziehungen beschreiben die, für die Wirkungen eines Pharmakons essentiellen Strukturen (pharmakophore Gruppen) und teilt die chemischen Substanzen aufgrund ihrer biologischen Wirksamkeit in bestimmte Gruppen ein.

Quantitative Beziehungen stellen eine Verbindung zwischen Stärke eines Effekts und den Substanzparametern (Verteilungskoeffizient, elektronische Parameter, stereochemische Eigenschaften) her.

Durch Berücksichtigung dieser Parameter einer Leitsubstanz kann zum einen die Wirksamkeit besser vorhergesagt werden. Zum anderen kann es auch gelingen die Zahl der Verbindungen, die für einen neuen Wirkstoff synthetisiert und getestet werden müssen, einzuschränken.

6 Struktur-Wirkungs-Beziehungen von Agonisten und Antagonisten

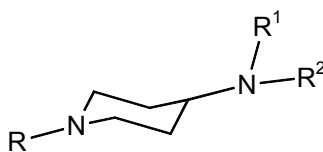
Zieht man in Betracht, dass ein Agonist und ein kompetitiver Antagonist um dieselbe Rezeptorbindungsstelle konkurrieren, so kann davon ausgegangen werden, dass eine gewisse chemische strukturelle Ähnlichkeit vorhanden sein sollte. Beispiele zeigen jedoch, dass dies nicht zwingend vorausgesetzt werden kann (Chlorpromazin wirkt sowohl anticholinerg, antiadrenerg und antihistaminisch). Diese Tatsache ist darauf

zurückzuführen, dass gewisse polare Gruppen der Agonisten auch entsprechende komplementäre polare Bindungsstellen am Rezeptor erfordern. Dadurch gibt es unpolare Gebiete in der Umgebung der agonistischen Rezeptorbindungsstelle, mit denen die unpolaren Antagonistengruppen van-der-Waals-Wechselwirkungen ausbilden können. Daraus folgt, dass bei Zunahme des unpolaren Molekülteils an der Rezeptorbindung die Bedeutung der mimetischen Gruppen abnimmt.

Bei der Synthese eines Wirkstoffes kommt es vor, dass Stereoisomere hergestellt werden. Es handelt sich dann um Enantiomere (Spiegelbildsymmetrie) oder Diastereomere. Durch die unterschiedliche Konformation und Konfiguration in diesen Molekülen ändert sich die Wirksamkeit dieser Substanzen, da bestimmte strukturelle receptorspezifische Eigenschaften unterschiedlich gut ausgeprägt sind. Man nennt das stärker wirksame Enantiomer Eutomer, das schwächer wirkende Distomer. Im Idealfall gelingt es eine stereoselektive Synthese für das Eutomer zu erarbeiten. Der Vorteil liegt auf der Hand, da man bei Gabe eines Racemats (Stoffgemisch der Enantiomere) einen Teil als, im besten Fall unwirksame, Verunreinigung dem Patienten zuführen würde⁹.

7 Der pharmakologisch interessante Baustein 4-Aminopiperidin

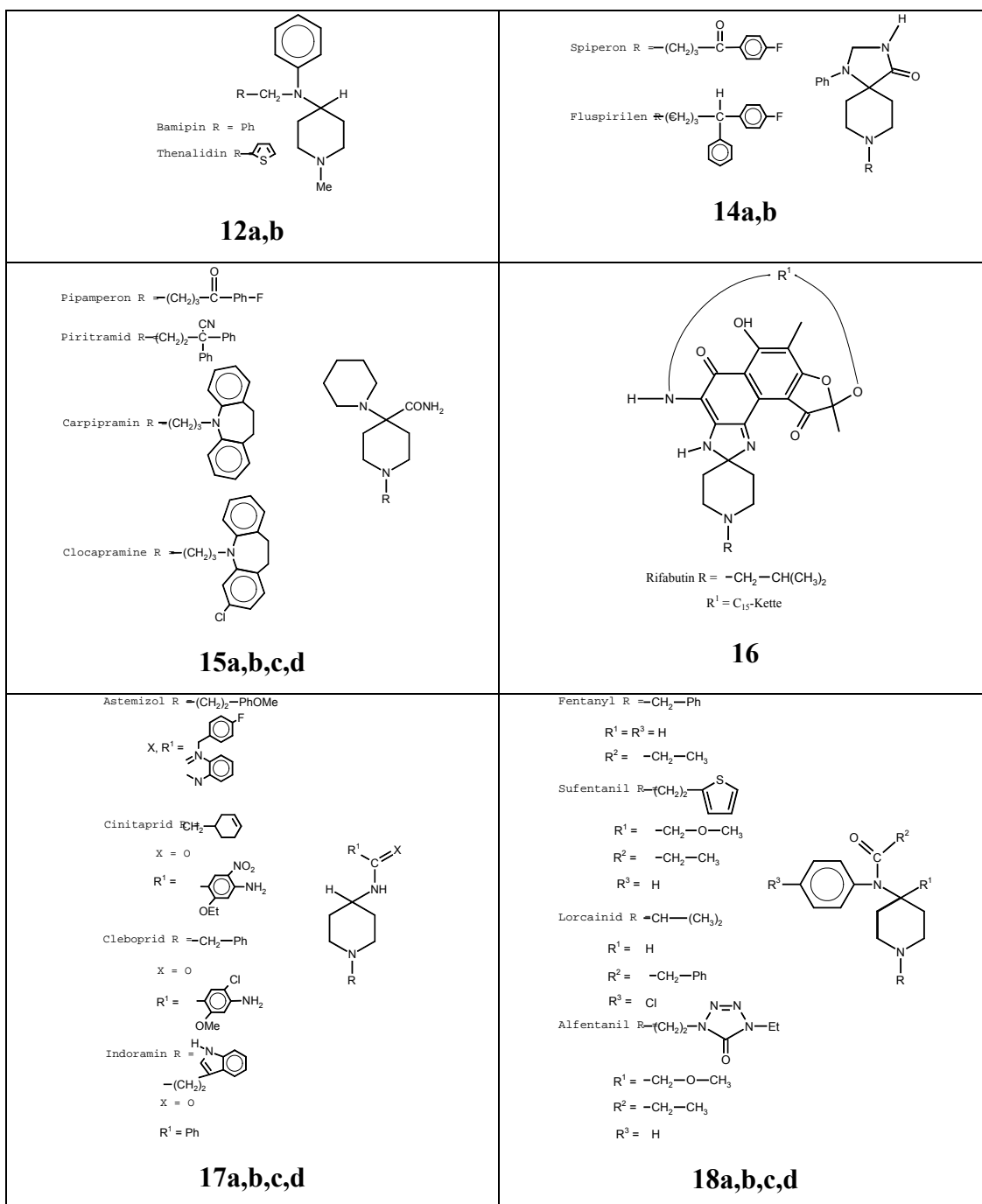
4-Aminopiperidin (**174**) spielt in verschiedenen pharmazeutischen Wirkstoffen als Diaminkomponente eine bedeutende Rolle¹⁰.

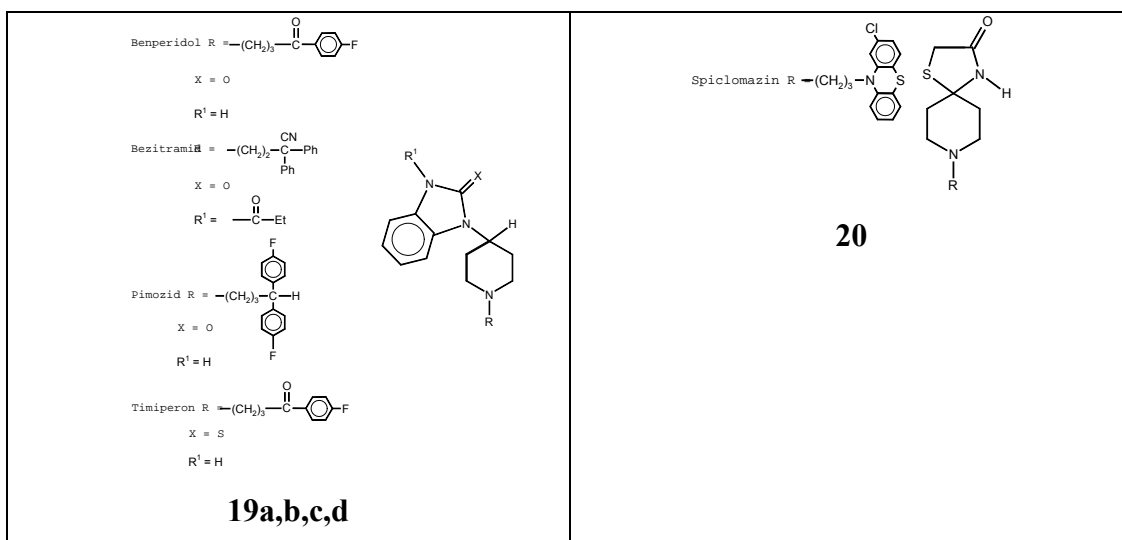


174

Die weiter unten aufgeführten Substanzen geben eine Übersicht über im Handel erhältliche Präparate, die eine 4-Aminopiperidin Einheit als Baustein enthalten. Die Anwendungsbreite dieser Substanzen ist sehr groß. Sie werden als Antidepressiva, Neuroleptika, Antitussiva, Analgetika, Antihistaminika, Tranquilizer, Antiemetika, Antihypertensiva, Narkotika, Antiarrhythmika und Antibiotika eingesetzt. Wie man erkennen kann, ist die Aminofunktion in 4-Position in verschiedener Weise funktionalisiert. In manchen Verbindungen liegt sie z.B. als Teil eines Heterocyclus oder einer Spiroverbindung vor, bei anderen Beispielen kommt sie acyliert, aryliert oder als ein-

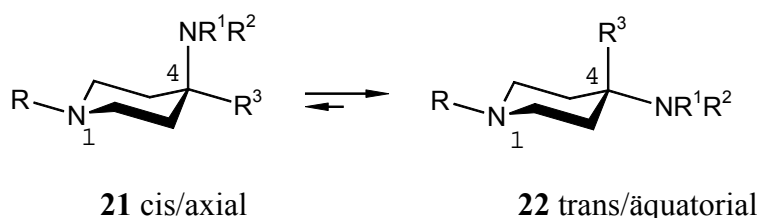
faches Amid vor¹⁰. In den meisten Fällen ist der Substituent an N(1) für die Aktivität der Substanz ausschlaggebend¹¹. Struktur-Wirkungs-Untersuchungen zeigten den Vorteil von 4-Aminopiperidin (**174**) als Diamin-Komponente in diesen aktiven Verbindungen. In einigen Fällen verhält sich das 4-Aminopiperidin System als die pharmakophore Gruppe. Zwei Vertreter stellen die Antihistaminika Bamipin (**12a**) und Thenalidin (**12b**) dar, bei denen die N(1)-Position eine Methylgruppe trägt.





7.1 Konformationen des 4-Aminopiperidins

4-Aminopiperidine liegen in einer Sesselkonformation vor. Die 4-Aminogruppe kann durch die dynamischen Prozesse der N-Inversion und der Ring-Inversion cis- oder trans-Stellung einnehmen. Dadurch sind zwei Konformationsisomere möglich, bei denen die Aminogruppe in 4-Position die axiale oder äquatoriale Position einnimmt¹⁰.



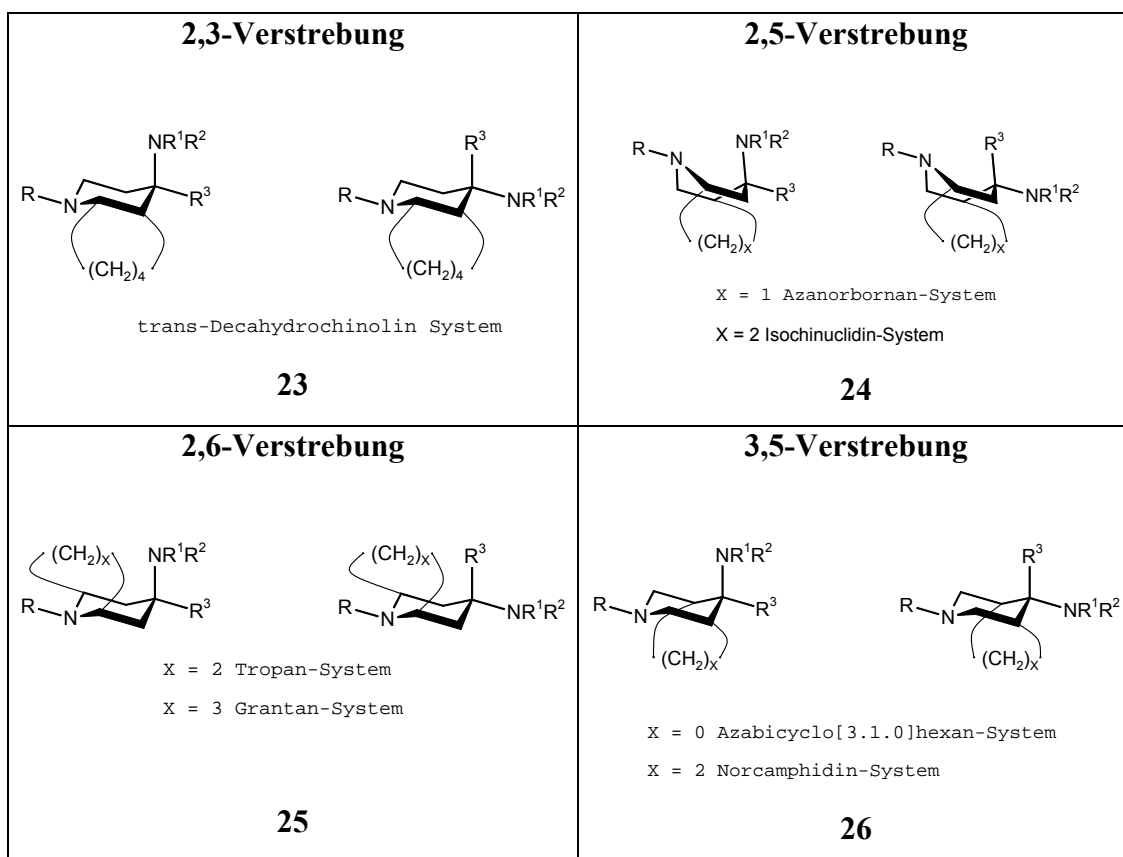
Durch Kristallstrukturanalysen diverser 4-Aminopiperidine hat sich gezeigt, dass die Aminogruppe in 4-Position sich im festen Zustand in äquatorialer Lage befindet^{12,13}. In Lösung dagegen hängt die eingenommene Konformation von R^3 ab¹⁴. Zwischen den beiden Konformeren **21** und **22** gibt es energetische Unterschiede, weswegen das Gleichgewicht zu einem der beiden Konformere verschoben wird. Da der Rezeptor gewisse energetische und sterische Anforderungen an die Wirkstoffmoleküle stellt, besteht die Möglichkeit, dass eine Substanz, deren Gleichgewicht auf der „rezeptorisch“ ungünstigen Seite liegt, eine niedrige biologische Aktivität zeigt¹⁰. Eine optimale Wechselwirkung mit dem Rezeptor ist dadurch nicht gewährleistet.

Durch eine Verbrückung des Piperidinringes kann die eine oder die andere Konformation imitiert werden, wobei eine Umwandlung in das andere Isomer ausgeschlossen werden kann. So können Modellsubstanzen hergestellt werden, die genauen Aufschluss über die sterischen Voraussetzungen des Rezeptor und somit auch über die strukturellen Gegebenheiten des 4-Aminopiperidins geben¹⁰.

Da die Zentren N(1) und C(4) mit den aktiven Substituenten belegt sind, schließen sich diese beiden für eine Verbrückung aus. Somit bleiben die Kohlenstoffatome C(2), C(3), C(5) und C(6) als mögliche Orte einer Verstrebung im 4-Aminopiperidinsystem¹⁰.

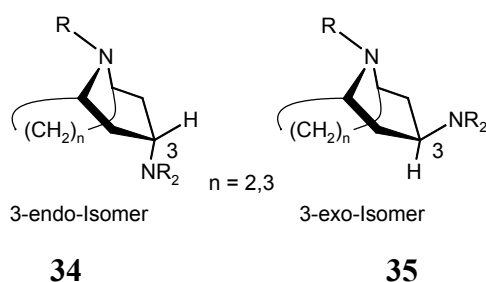
7.2 Verstrebungsmöglichkeiten des 4-Aminopiperidinbausteins

Generell unterscheidet man 4 verschiedene Verstrebungsmöglichkeiten des 4-Aminopiperidin-Systems. Dabei handelt es sich um die 2,3-, 2,5-, 2,6- und 3,5-Verstrebung, die mit verschiedenen großen „Brücken“ $(\text{CH}_2)_n$ ($n = 0,1,2,3,4$) durchgeführt werden kann.



7.2.3 2,6-Verstrebung

Verstrebt man ein 4-Aminopiperidin in 2,6-Position durch eine $(\text{CH}_2)_2$ -Einheit gelangt man zur Gruppe der Tropolamine (Tropan-System). Bei Verwendung einer $(\text{CH}_2)_3$ -Einheit kann man die erhaltenen Verbindungen der Gruppe der Granatylamine (Granatan-System) zuordnen.



Zahlreiche Synthesemöglichkeiten um die jeweiligen endo- **34** bzw. exo-Isomere **35** zu erhalten sind im Review von Vilsmaier¹⁰ aufgelistet. Des Weiteren beschäftigten sich C. Tetzlaff¹⁸ (Tropan/ Cycloctropan) und T. Herweck¹⁹ (Cyclogranatan) mit deren gezielten Synthesen, den strukturellen Gegebenheiten und dem chemischen und pharmakologischen Potential.

7.2.4 3,5-Verstrebung

Durch direkte 3,5-Verstrebung des 4-Aminopiperidingrundkörpers gelangt man zum 6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexansystem. Durch diastereoselektive Synthesen gelingt es gezielt zu den beiden Diastereomeren **36** und **37** zu gelangen.



36 Inside/6 β -Isomer

37 Outside/6 α -Isomer

In älterer Literatur findet man anstelle der Bezeichnung Inside bzw. Outside die Begriffe Endo bzw. Exo. Diese Deskriptoren sind jedoch nur für polycyclische Systeme zulässig, bei denen $[X.Y.Z] X \geq Y > Z > 0$ gilt, z.B. die weiter oben erwähnten Tropan oder Granatan-Systeme. Eine exakte Bezeichnung liefert die Verwendung der Stereodeskriptoren 6α und 6β für die jeweilige Konfiguration an $C(6)^{20}$.

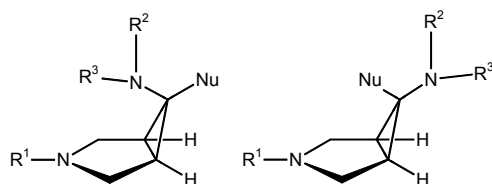
In der Literatur sind zahlreiche Möglichkeiten zur Synthese von Aminocyclopropanen beschrieben. Eine Auswahl ist in dem Übersichtsartikel von Vilsmaier¹⁷³ systematisch zusammengefasst und umfassend beschrieben worden. Es handelt sich hierbei um:

- Cyclopropanierungen mit Carbenen oder Methylenüberträgern
- Photochemische Aminocyclopropansynthesen
- Einführung einer Aminfunktion in ein bestehendes Cyclopropansystem
- Umwandlung einer Stickstofffunktion am Cyclopropansystem
- Cyclopropanbildung durch 1,3-Ringschluß

Da letztere Synthesemöglichkeit im Arbeitskreis Vilsmaier die „Methode der Wahl“ darstellt, soll im folgenden darauf besonders eingegangen werden.

8 Synthese von 6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexanen

Durch die Wahl einer geeignete Synthesesequenz gelang es Vilsmaier und Mitarbeitern Diastereomerenpaare mit folgendem Aussehen herzustellen
21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32



36

37

Nu = H; CN; CH_2NH_2 ; CONH_2 ; Me; n-Bu; t-Bu; Ph; OMe; Piperidin
Succinimid; OH

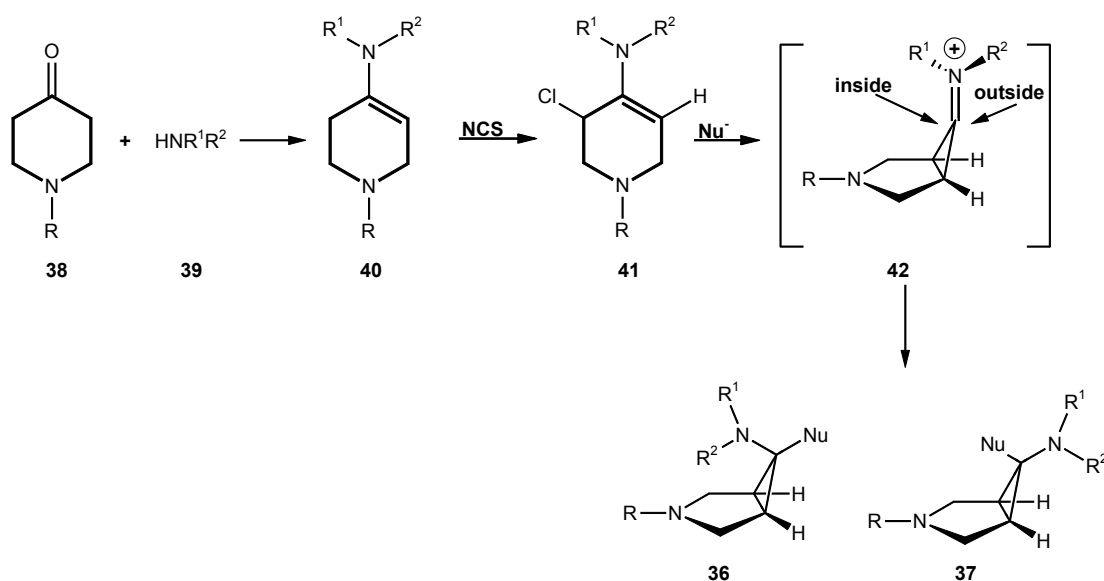
R^1 = Me; Bn; CO_2Et ; H

NR^1R^2 = Morpholin; Piperidin; Piperazin; Pyrrolidin; N-Methyl-Piperazin;
N-Benzylpiperazin; NBn_2 ; NMe_2 ; NAllyl_2 ; NH_2

Diese Synthesesequenz sieht folgendermaßen aus. Durch die Reaktion eines Nucleophils mit dem Chlorenamin **41** erfolgt über die Bildung einer Iminiumzwischenstufe **42** ein 1,3-Ringschluss. Die Bildung des Chlorenamins **41** erfolgt über eine zweistufi-

ge Synthese. Dabei wird im ersten Schritt aus einem Keton **38** und einem sekundären Amin **39** über eine Kondensationsreaktion ein Enamin **40** gebildet. Im zweiten Schritt erfolgt die Chlorierung durch N-Chlorsuccinimid bei tiefen Temperaturen (-78°C), da dadurch eine Mehrfachchlorierung verhindert wird.

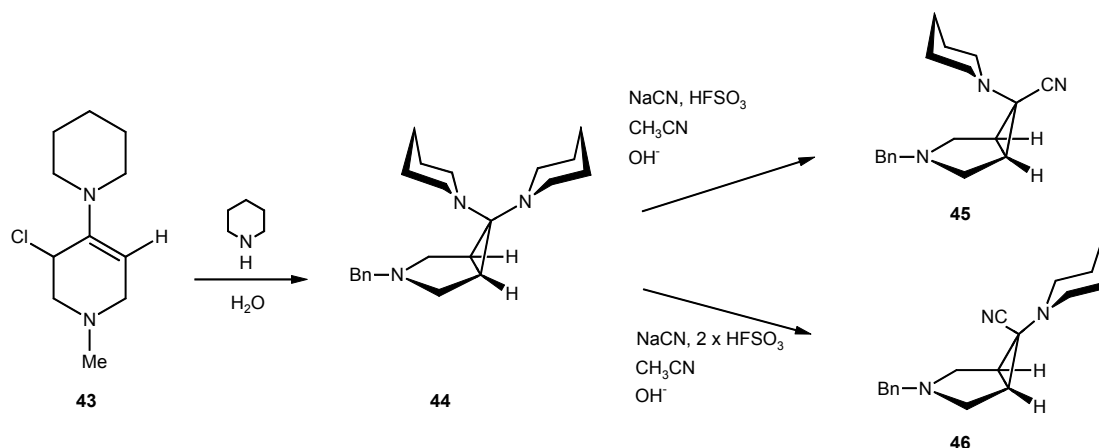
Das gebildete Chlorenamin **41** wird im nächsten Schritt mit verschiedenen Nucleophilen umgesetzt. Dabei wird eine Cyclopropan-Iminiumion-Zwischenstufe **42** durchlaufen, die sich nicht isolieren lässt. Durch die Planarität dieser, ist ein Angriff des Nucleophils, sowohl von der inside-, als auch von der outside-Position möglich. Da die Innenseite des Moleküls jedoch sterisch stark abgeschirmt ist, kommt es in den meisten Fällen zu einem outside-Angriff des Nucleophils, es wird demzufolge der 6β - bzw. Inside-Amino-Bicyclus **36** gebildet. Dies ist auch vom Substituenten an N(3) abhängig. Bei Alkylsubstituenten wird gewöhnlich selektiv ein outside-Angriff erhalten²¹⁻³¹.



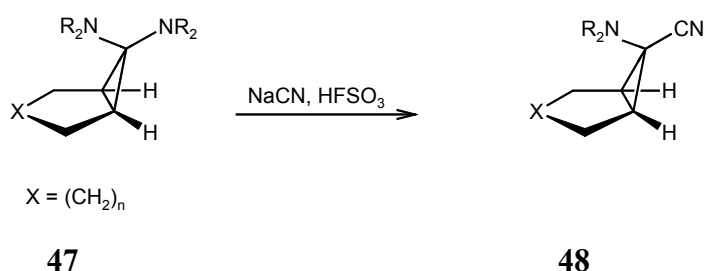
Da es jedoch von großem Interesse ist (Konfiguration, Konformation, pharmakologische Tests usw.), dass beide möglichen Diastereomere **36** und **37** eines Aminoazabicyclus erhalten werden, sollen im Weiteren Synthesemöglichkeiten dargestellt werden, die einen komplementären Zugang zu 6α - **37** und 6β -Isomeren **36** ermöglichen.

8.1 Diastereokomplementäre Synthese über Cyclopropan-Iminium-Zwischenstufen

M. Grosse konnte im Rahmen seiner Diplomarbeit im Arbeitskreis Vilsmaier einen stereoselektiven Weg zur Einführung einer Nitrilgruppe erarbeiten^{21,33}.

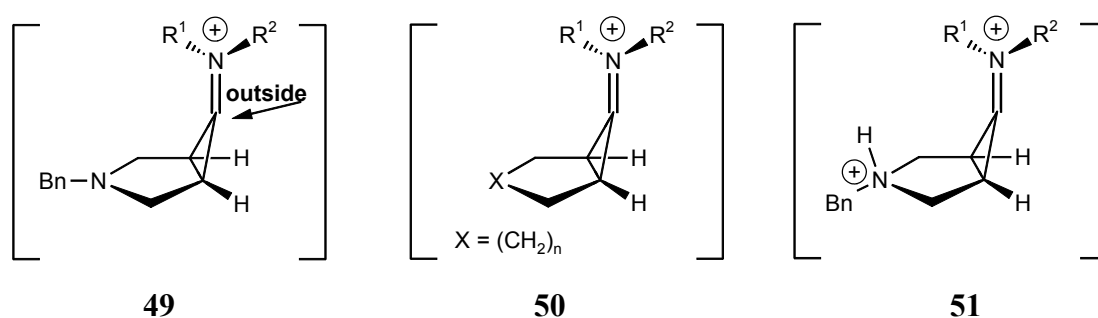


Durch Reaktion des Chlorenamins **43** mit Piperidin als Nucleophil gelingt es das N,N-Acetal **44** darzustellen. Die weitere Reaktionsführung ist der entscheidende Punkt für die Stereochemie der Produkte **45** und **46**. Zur Einführung der Nitrilgruppe in 6 α - oder 6 β -Position ist das Verhältnis der eingesetzten Menge an Fluorschwefelsäure zu Natriumcyanid entscheidend. Äquimolarer Einsatz an Säure führt zum erwarteten 6 β -Isomer **45**, da die Innenseite durch den Pyrrolidinring abgeschirmt ist. Wird Fluorschwefelsäure jedoch im doppeltmolaren Überschuss eingesetzt, so erhält man das Inside-Nitril **46** in einem mehr als 90%igem Diastereomerenüberschuss zu **45**. Die Bildung von Nitrilen durch die Spaltung von N,N-Acetalen stellt eine im Arbeitskreis Vilsmaier mit gutem Erfolg angewandte Methode dar^{34,35,36}. Bei diesen Reaktionen wurden jedoch ausschließlich die Outside-Nitrile erhalten.



Der Grund für das unterschiedlich Reaktionsverhalten des azabicyclischen Systems und des Allkohlenstoffsystems muss im vorhandenen Stickstoffatom begründet liegen, da dies der einzige strukturelle Unterschied ist. Formuliert man für die Herstellung der beiden diastereomeren Nitrile **45** und **46** die dazugehörigen Iminium-Ion-Zwischenstufen, so erkennt man deren entscheidende Bedeutung.

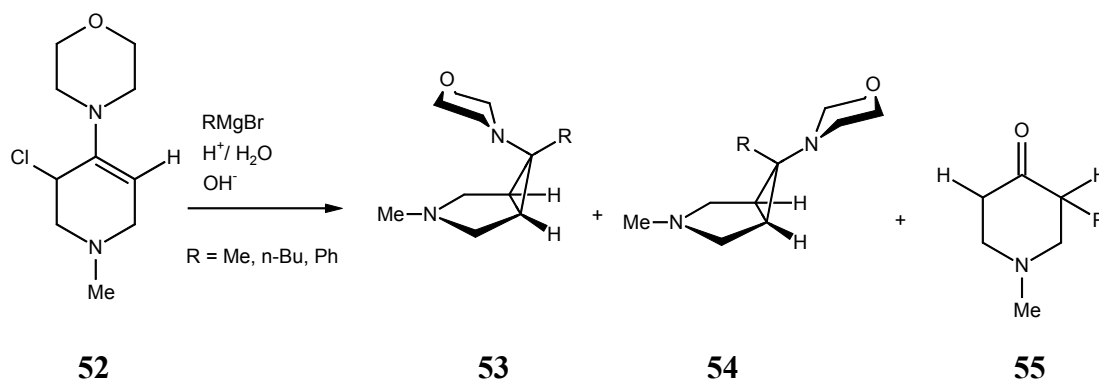
Beim äquimolaren Einsatz an Fluorschwefelsäure/Natriumcyanid wird Iminium-Ion **49** gebildet und es kommt durch die sterische Abschirmung der Innenseite des Moleküls zu einem Outside-Angriff des Cyanid-Ions. Es wird das 6-outside-Nitril **45** gebildet.



Setzt man ein Verhältnis von 1 Teil Natriumcyanid zu 2 Teilen Fluorschwefelsäure ein, dann wird bei der Bildung des Iminium-Ions **51** der Stickstoff in 3-Position durch die überschüssige Säure protoniert. Als Gegenion wird dann offensichtlich nicht das sperrige Fluorsulfonat-Anion, sondern das kleinere Cyanid-Anion herangezogen, da die Innenseite des Bicyclus wenig Platz bietet. Damit ist ein Inside-Angriff des Cyanids durch die molekularen Gegebenheiten vorgebildet und begünstigt. Das Cyanid-Ion greift von der Inside-Position unter Inversion der Konfiguration an und es bildet sich das 6-inside-Nitril **46**. Fehlt diese Möglichkeit der Protonierung und damit der sterischen Lenkung des Angriffsorts, erfolgt eine nucleophile Substitution von der weniger stark gehinderten Seite des Moleküls. Dies ist der Fall für Allkohlenstoffsysteme und ihre Iminium-Ion Zwischenstufe **50**.

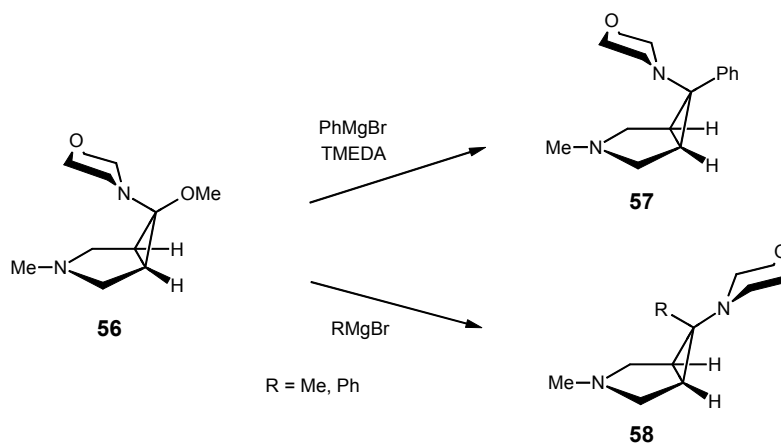
Denselben Effekt beobachtet man bei der Umsetzung von Aminoazabicyclo[3.1.0]hexanen mit Grignard-Reagenzien^{26,29,37}.

Setzt man das Chlorenamin **52** direkt mit verschiedenen Grignard-Reagenzien um, so erhält man ein Gemisch aus drei verschiedenen Produkten.

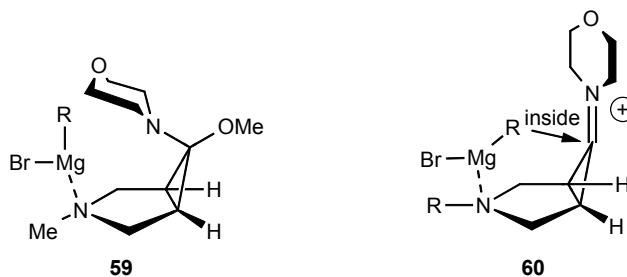


Durch die Zugabe des Komplexbildners TMEDA (Tetramethylethyldiamin) gelingt es, nur das Inside-Amin **53** herzustellen.

Stellt man jedoch erst aus dem Chlorenamin **52** durch Zugabe von Natriummethanolat in Methanol das N,O-Acetal **56** her und setzt dies mit verschiedenen Grignard-Reagentien um, so erhält man im Falle des Phenylgrignards eine vollständige Inversion, beim Methylgrignard eine Inversion im Verhältnis 10:1 zu Verbindung **58**. Führt man dieselbe Reaktion unter Zugabe von TMEDA durch, so erhält man ausschließlich das Retentionsprodukt **57**.

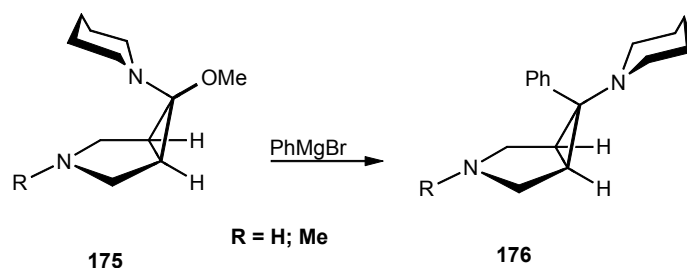


Der Grund für diese Beobachtung liegt im basischen Pyrrolidinstickstoff. Dieser ist in der Lage bei der Bildung der Iminium-Ion-Zwischenstufe **60** das Grignardreagenz an der Innenseite des Moleküls so zu komplexieren, dass dann eine Substitution der Methoxygruppe über die Innenseite möglich wird. Es bilden sich unter Inversion die 6α -Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexanalkyl- bzw. aryl Verbindungen **58**.

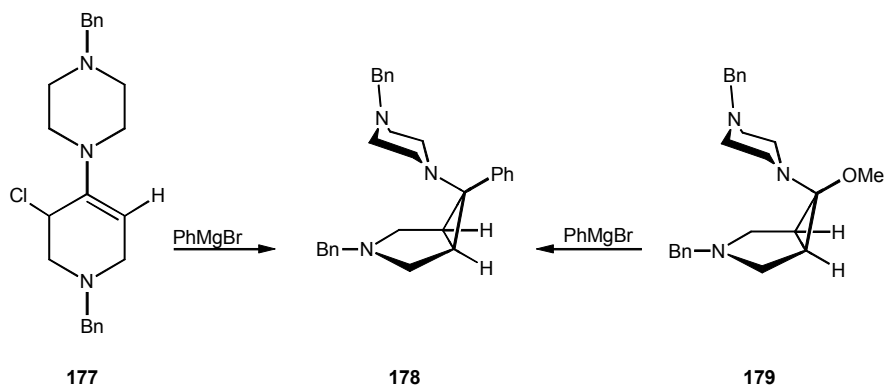


Durch die Zugabe von TMEDA wird das Intermediat **59** nicht gebildet, da das Grignard-Reagenz bevorzugt mit TMEDA eine Komplex bildet^{38,39} und deshalb nicht vom Pyrrolidin-Stickstoff komplexiert werden kann. Es erfolgt eine Reaktion unter Retention von der Aussenseite des Moleküls.

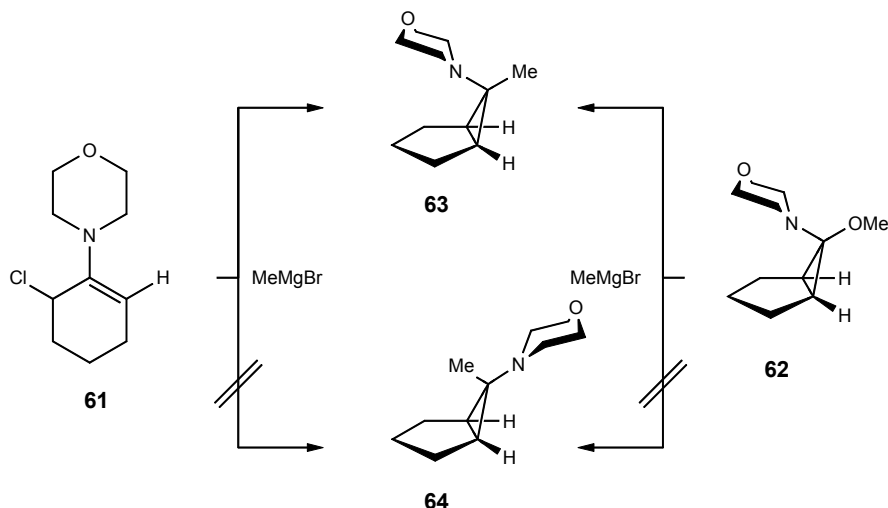
Eine weitere Rolle bei der Bildung der Inside- bzw. Outside-substituierten Amino-3-azabicyclen scheint auch dem Substituenten an N(3) zuzukommen. Fröhlich fand in ihrer Dissertation heraus, dass bei einem Wasserstoff oder Methyl-Substituenten an N(3) der Angriff des Grignard-Reagenz von der Innenseite erfolgt und sich die 6 α -Verbindung **175** bildet.



Ist der Substituent an N(3) jedoch eine Benzylgruppe, so wird bei der Umsetzung des Chlorenamins **177** oder des N,O-Acetals **179** ausschließlich das 6 β -Produkt **178** erhalten¹²³.

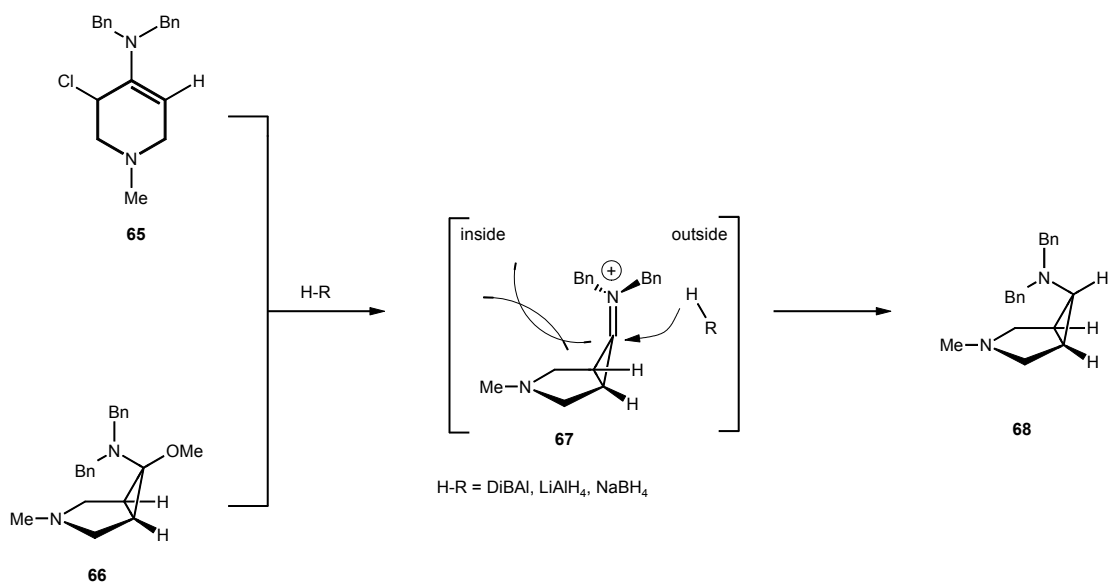


Dasselbe Reaktionsverhalten findet man auch für die analogen Allkoholenstoffreagentien **61** und **62**. Sowohl bei der Verwendung des Chlorenamins **61**, als auch beim N,O-Acetal **62** erhält man bei der Reaktion mit Methylmagnesiumbromid Verbindung **63**^{40,41,42,36}.



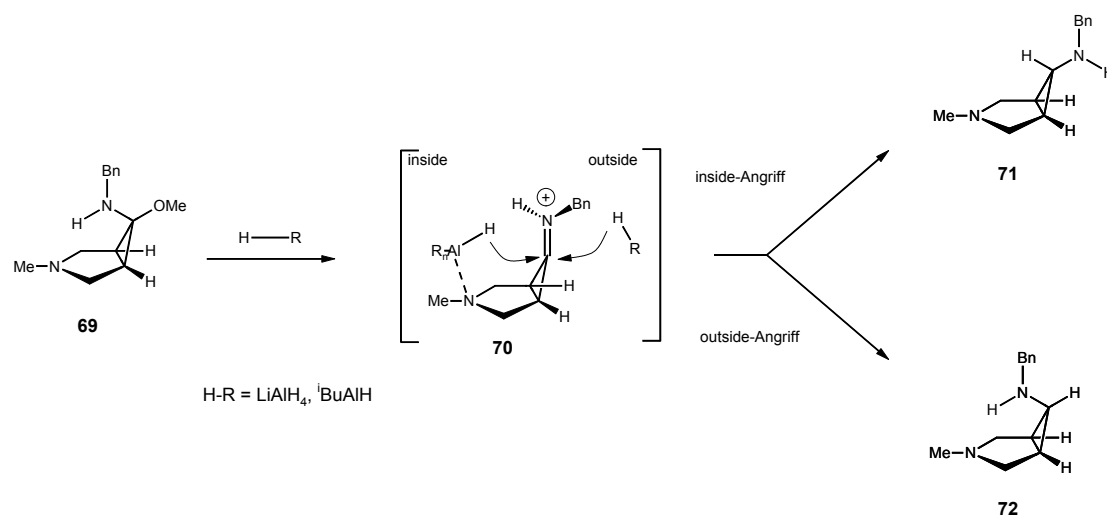
Auch dieses Beispiel zeigt, dass bei fehlender Komplexierungs-Möglichkeit des Grignard-Reagenz an der Innenseite des Moleküls nur ein Angriff des Nucleophils aus Outside-Position beobachtet wird.

Ein weiteres Beispiel für die Komplexbildungs-Fähigkeit des Pyrrolidinstickstoffs und die damit verbundene Stereochemie liefert Goertz in seiner Dissertation⁴³. Setzt man Chlorenamin **65** und Dibenzyl-N,O-Acetal **66** mit komplexen Hydridüberträgern (NaBH_4 , LiAlH_4 , ${}^i\text{Bu}_2\text{AlH}$) um, so erhält man ausschließlich den Inside-6 β -Amino-Bicyclus **68** in Folge von „normalem“ Reaktionsverhalten.



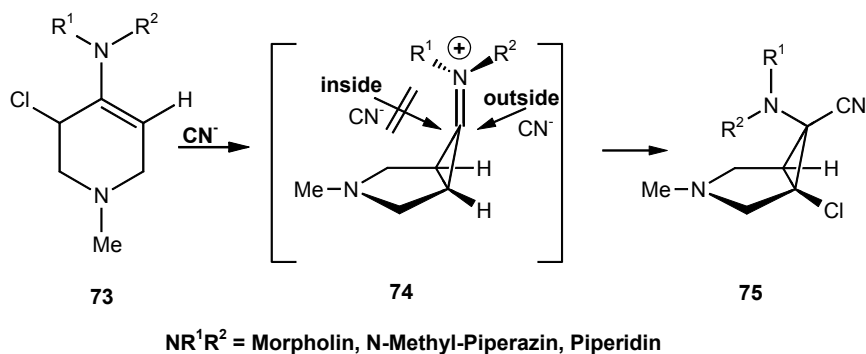
Die Innenseite der Iminium-Zwischenstufe **67** wird durch die relativ großen Benzylsubstituenten sterisch abgeschirmt und erlaubt deshalb keinen Angriff des Hydridions von dort.

Verwendet man im Gegensatz dazu das einfach entschützte Benzylamino-N,O-Acetal **69**, so entsteht bei der Reaktion mit LiAlH_4 oder DIBAH ein Diastereomengemisch aus 6α - **71** und 6β -Isomer **72**. Der Angriff auf die Iminium-Zwischenstufe **70** kann nun sowohl von der Innen- als auch von der Aussenseite erfolgen. Die sterische Hinderung an der Innenseite des Moleküls ist durch die selektive Entschützung vermindert worden und somit kann der Hydridüberträger am Pyrrolidin-Stickstoff komplexiert werden. Die höhere Ausbeute des 6α -Isomeren bei der Reaktion mit DIBAH zeigt dessen bessere Komplexierungseigenschaften im Vergleich zu LiAlH_4 und führt daher zu verstärkter Inversion. Ähnliche Unterschiede im Reaktionsverhalten der beiden komplexen Hydride sind auch in der Literatur beschrieben^{44,45}.

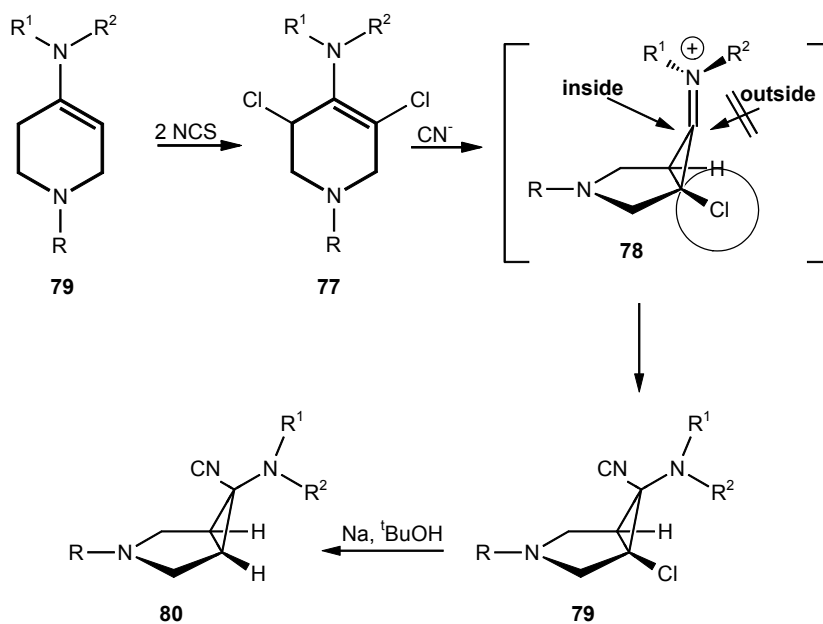


8.2 Darstellung über Nitrile

Setzt man Monochlorenamine **73** mit Natriumcyanid in einem Acetonitril/Wasser-Gemisch um, so erhält man durch eine 1,3-Ringschluß-Reaktion das 6β -Aminoazabicyclocarbonitril **75**²⁴. Die sterische Abschirmung der Innenseite des Pyrrolidinringes durch den Aminosubstituenten in 6-Position und gegebenenfalls den Substituenten an N(3) verhindert einen Angriff des Nucleophils von der Innenseite des Moleküls.



Stellt man durch die Zugabe der doppelt molaren Menge an N-Chlorsuccinimid zu Enamin **76** das Dichlorenamin **77** her und setzt dies in wässriger Lösung mit Natriumcyanid um, so erhält man die 6 α -Amino-azabicyclen **79**.



Den Chlorsubstituenten am Cyclopropanring kann man selektiv durch Umsetzung des Nitrils **79** in einer Lösung aus Natriumsand/tert-Butanol in THF durch ein Wasserstoffatom ersetzen³⁰. Mechanistisch lässt sich der Erhalt der 6 α -Konfiguration folgendermaßen erklären. Durch die Dichlorierung befindet sich in der Iminium-Ion Zwischenstufe **78** ein Chloratom am Cyclopropanring. Das Chloratom an der Außenseite des Moleküls schirmt diese sterisch gegen einen Angriff von der Aussenseite ab. Diese sterische Hinderung erweist sich größer, als die an der Innenseite des Pyrrolidinringes. Demzufolge greift das Cyanid-Ion von der Innenseite an und bildet den 6 α -

Amino-azabicyclus **79**. Dieser Erklärungsansatz geht konform mit den von Cram⁴⁶, Karabatos⁴⁷ und Cherest⁴⁸ aufgestellten, die den Ort des Angriffs eines Nucleophils bei einer nucleophilen Addition einzig von den sterischen Gegebenheiten abhängig machen.

Dass die Stereochemie solcher Reaktionen nicht nur von den sterischen Gegebenheiten sondern auch von elektronischen Wechselwirkungen des angreifenden Nucleophils abhängt, konnte Cieplak^{49,50} in weiterführenden Untersuchungen zeigen. Allgemein ausgedrückt besagt das von Cieplak entwickelte Modell folgendes: stabilisierende Orbitalwechselwirkungen (gefülltes Orbital ↔ ungefülltes Orbital) werden maximiert, destabilisierende Orbitalwechselwirkungen (gefülltes Orbital ↔ gefülltes Orbital) werden minimiert.

Betrachtet man diese Modell für den Angriff des Cyanid-Ions auf die Iminiumion-Zwischenstufe **78**, so wird durch die günstige Wechselwirkung des Nucleophils mit dem leeren antibindenden C-Cl- σ^* -Orbital die Selektivität für einen Inside-Angriff erhöht. Diese stabilisierende Wirkung tritt bei einem Angriff von der Aussenseite nicht auf. Dieses Modell veranschaulicht, dass die erhöhte Selektivität für einen Angriff von der Innenseite an die Iminiumion-Zwischenstufe **78** nicht nur durch sterische, sondern auch durch elektronische Gegebenheiten favorisiert wird. Durch diese sekundären Orbitaleffekte kommt es zur Bildung von 6 α -Amino-bicyclocarbonitrilen **79**.

8.3 Reduktive Decyanierung

Unter einer reduktiven Decyanierung versteht man den Ersatz einer Nitrilgruppe in einem Molekül durch ein Wasserstoffatom.

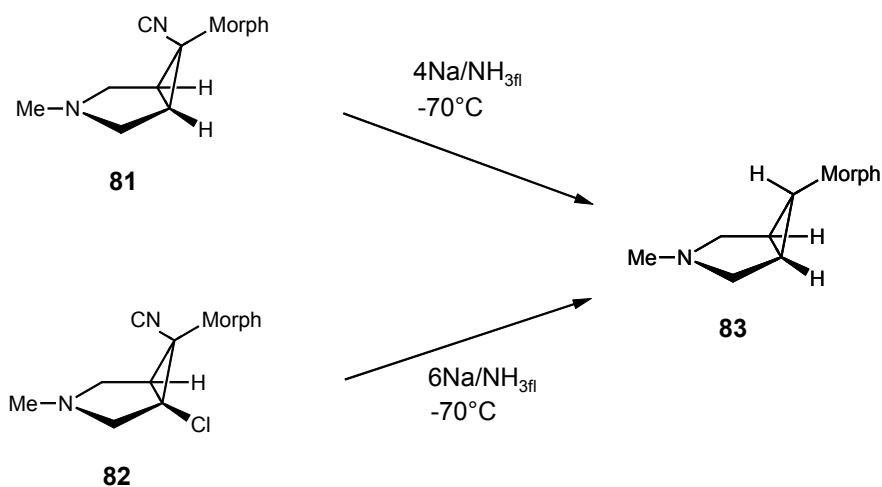
Folgende Methoden sind in der Literatur zu finden:

- Verkochen mit Natriumhydroxid (NaOH)⁵¹
- Erhitzen in einer Kaliumhydroxid-Schmelze (KOH)⁵²
- Umsetzen mit Natriumethanolat (NaOEt)⁵³
- Umsetzen mit Natriumamid (NaNH₂)^{54,55,56,57}
- Umsetzen mit Natriumborhydrid (NaBH₄)^{58,59,60}
- Umsetzen mit BH₃-THF⁶¹
- Umsetzen mit Lithiumaluminiumhydrid (LiAlH₄)⁶²

- Umsetzen mit Grignard-Verbindungen (RMgX)^{63,64,65}
- Umsetzen mit Eisendiacetylaceton/Natrium (Fe(acac)₂/Na)⁶⁶
- Umsetzen mit in situ erzeugten Naphtalinradikalanionen (Na⁺Naph^{-•})^{67,68,69,70}
- Umsetzen mit komplexiertem Kalium⁷¹
- Umsetzen mit elementarem Kalium⁷²
- Umsetzen mit Natrium in Toluol^{54,73}
- Umsetzen mit Zink/ Zinkchlorid/ Natriumchlorid (Zn/ZnCl₂/NaCl)^{74,75}
- elektrolytisch⁷⁶
- Umsetzen mit Kalium/Hexamethylphosphamid (K/HMPT)^{77,78}
- Umsetzen mit solvatisierten Elektronen^{79,80,81}

Im Folgenden soll nur auf die Methode mit solvatisierten Elektronen ausführlich eingegangen werden.

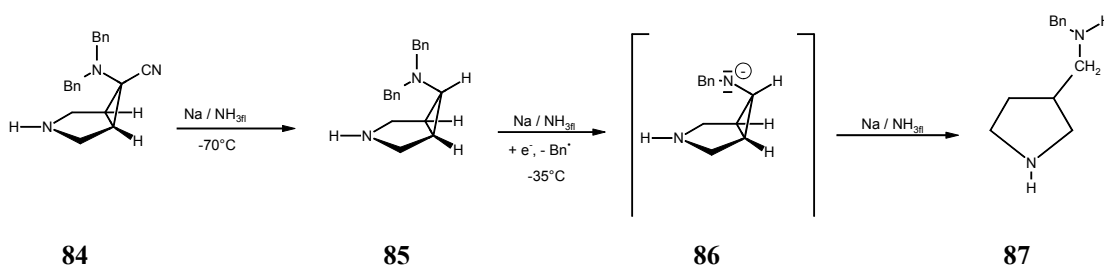
G. Milch fand in der Arbeitsgruppe Vilsmaier heraus, dass durch reduktive Decyanierung eine Nitril-Gruppe unter Retention durch einen Wasserstoff in 6 α -Aminobicyclo[3.1.0]hexan-carbonitrilen ersetzt werden kann⁸². Diese Reaktion stellt einen einfachen Weg dar, um 6 α -Aminobicyclo[3.1.0]hexane herzustellen. Es ist dabei unerheblich, ob an C(1) ein Chlorsubstituent vorhanden ist oder nicht. Durch die reduktive Decyanierung kann der Syntheseschritt der reduktiven Dechlorierung zu Verbindung **83** (Substitution des Chloratoms durch Reduktion mit Natrium in THF/tert-Butanol) eingespart werden.



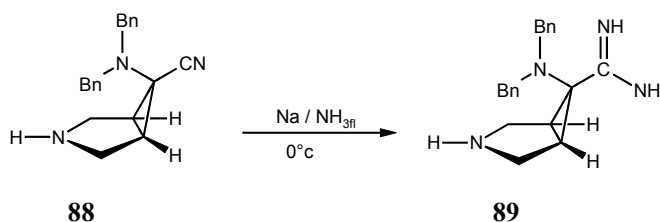
Der einzige Unterschied liegt in der Konzentration der verwendeten Lösungen. Werden nur 2 moläquivalente Natrium in die Reaktionslösung eingebracht, so findet man hauptsächlich nur das dechlorierte Produkt, was zu dem Schluss führt, dass die reduktive Dechlorierung im Vergleich zur reduktiven Decyanierung der schnellere Prozess ist.

Bei der Konzentration der Lösungen von Alkalimetall in flüssigem Ammoniak lassen sich drei verschiedene Gruppen bilden. Bei Konzentrationen von 0.05 bis 1 M spricht man von einer Lösung mit salzartigem Charakter. Ist die Konzentration > 1 M liegt eine „metallische“ Lösung vor. Bei Konzentrationen < 0.05 M spricht man von verdünnten Lösungen von solvatisierten Elektronen⁸³.

Wenn in dem zu reduzierendem Nitril aromatische Reste vorhanden sind, ist die richtige Konzentration der Reaktionslösung entscheidend, da es bei höheren Konzentration als 0.3 M zu Birch-Reduktionen kommen kann⁸⁴. Eine weitere mögliche Reaktion, die bei zu langer Reaktionszeit auftritt, ist eine Monodebenzylierung. G. Milch und M. Schummel fanden bei der Reaktion des 6-Dibenzylamino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-carbonitrils **84** heraus, dass bei geeigneter Reaktionszeit die gewünschte reduktive Decyanierung zu Verbindung **85** stattfindet. Eine zu lange Reaktionszeit (8h bei -35°C) führt jedoch über die Zwischenstufe **86** zum Ringöffnungsprodukt **87**, einem Benzylaminomethylpyrrolidin⁸⁵.

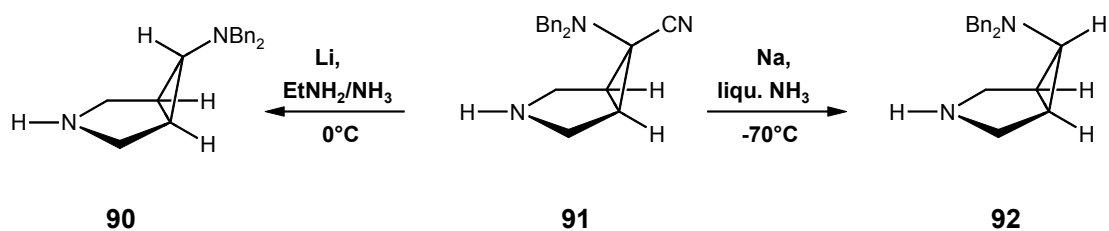


Führt man die Reaktion bei nur 0°C durch, so bildet sich in der Anwesenheit von Alkaliamid ein Amidin **89**⁸⁶. Amidinbildungen von Nitrilen in flüssigem Ammoniak sind literaturbekannt⁸⁶.



Diese Beispiele zeigen, dass nicht nur die Reaktionsdauer, sondern auch die Reaktionstemperatur entscheidenden Einfluss auf das erhaltene Produkt nehmen.

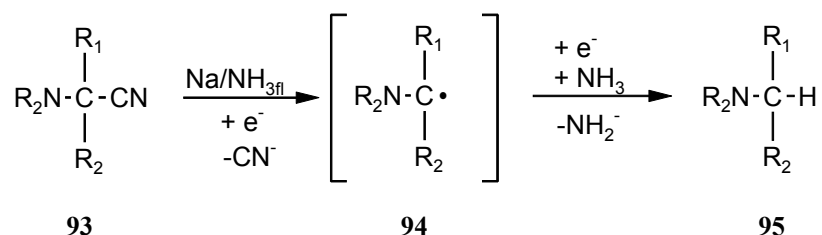
Verwendet man zur reduktiven Decyanierung anstatt Natrium Lithium und löst dies in einer Mischung aus Ethylamin und flüssigem Ammoniak und führt die Reaktion bei 0°C durch, so erhält man unter Inversion ein 6 α -Aminobicyclo[3.1.0]hexan. Dadurch ist es möglich aus dem 6 β -Nitril **91** durch unterschiedliche Reaktionsführung die beiden Diastereomere **90** und **92** herzustellen.



Durch die Wahl einer thermodynamischen Reaktionsführung, d.h. bei 0°C erhält man bei oben aufgeführter Reaktion die beiden Diastereomeren **92** und **90** in einem Verhältnis von 4:1 (6 α - : 6 β -Amin). Beide Isomere sind durch nachfolgende Kristallisation voneinander trennbar, so dass reines 6 α -Amin **92** bei dieser Reaktion erhalten wird¹⁷². Da die Reaktion thermodynamisch kontrolliert werden soll, wählt man als Lösungsmittel Diethylamin, da dessen Siedepunkt (16°C) im Vergleich zum Ammoniak (-33°C) den gewünschten Reaktionsbedingungen eher entgegen kommt. Die Zugabe von etwas Ammoniak in die Ethylaminlösung bewirkt eine bessere Löslichkeit des Lithiums bei 0°C. Auch hier kommen sowohl der Reaktionszeit, als auch der Reaktionstemperatur entscheidende Bedeutung zu, da es in siedendem Ethylamin (+16°C) und bei längerer Reaktionszeit als 10 Minuten zu einer Birch-Reduktion eventuell vorhandener Aromatengruppen kommen kann⁸⁴. Für den Fall, dass aromatenfreie Nitrile reaktiv decyaniert werden sollen, sind diese drastischeren Reaktionsbedingungen von Vorteil, da die Löslichkeit von Lithium in siedendem Ethylamin wesentlich größer ist und man sich das Einkondensieren von Ammoniak ersparen kann. T. Herweck konnte die Reaktionsbedingungen, die zu den 6 α - bzw. 6 β -Isomeren führen, auf das Cyclogranatansystem übertragen¹⁰¹.

Betrachtet man sich den Mechanismus der reduktiven Decyanierung von α -Aminocarbonitrilen **93** mit Natrium^{59,60,80,87,88,89,90,91,92,93,94,95} oder Lithium^{96,97,98,99} in

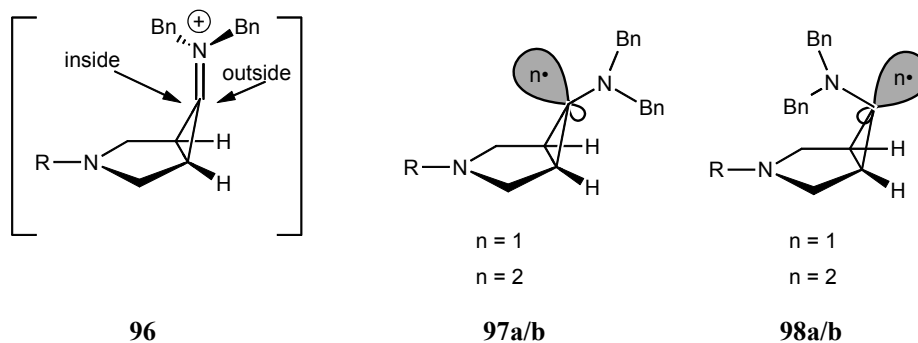
flüssigem Ammoniak, so werden als intermediär gebildete Zwischenstufen Aminoalkylradikale oder -anionen beschrieben.



Dabei durchläuft die Substitution folgende Schritte: erstens wird durch die Generierung solvatisierter Elektronen ein Elektron auf das Nitril **93** übertragen, wodurch sich ein Radikalanion bildet. Unter Bildung eines Radikals **94** wird das Cyanidion abgespalten. Im letzten Schritt erfolgt eine weitere Reduktion durch ein in Lösung vorhandenes Elektron und daran anschließend eine Protonierung durch Ammoniak zu Verbindung **95**, wobei sich ein Anion des Ammoniaks bildet.

Vergleicht man die reduktive Decyanierung mit der Cyclisierungsreaktion der Chlorenamine mit Nucleophilen zu Bicyclen, so läuft die reduktive Decyanierung unter Bildung verschiedener radikalischer Zwischenstufen ab, während man bei der Cyclisierung von einer rein ionischen nucleophilen Substitution ausgehen kann. Betrachtet man die dabei durchlaufenen Zwischenstufen, so erkennt man grundlegende Unterschiede, die sich auf die Konfiguration des entstehenden Produktes auswirken.

Bei der Cyclisierung wird eine Iminiumion-Zwischenstufe **96** durchlaufen, die planar ist. Durch die sterische Hinderung der Innenseite (Inside-Angriff) wird ein Angriff von der Aussenseite des Moleküls bevorzugt.



Für den Fall der intermediär auftretenden Radikale **97a** und **98a** bzw. Anionen **97b/98b** ist die Geometrie an C(4) pyramidal¹⁰⁰. Das Radikal **97a** bzw. Anion **97b**

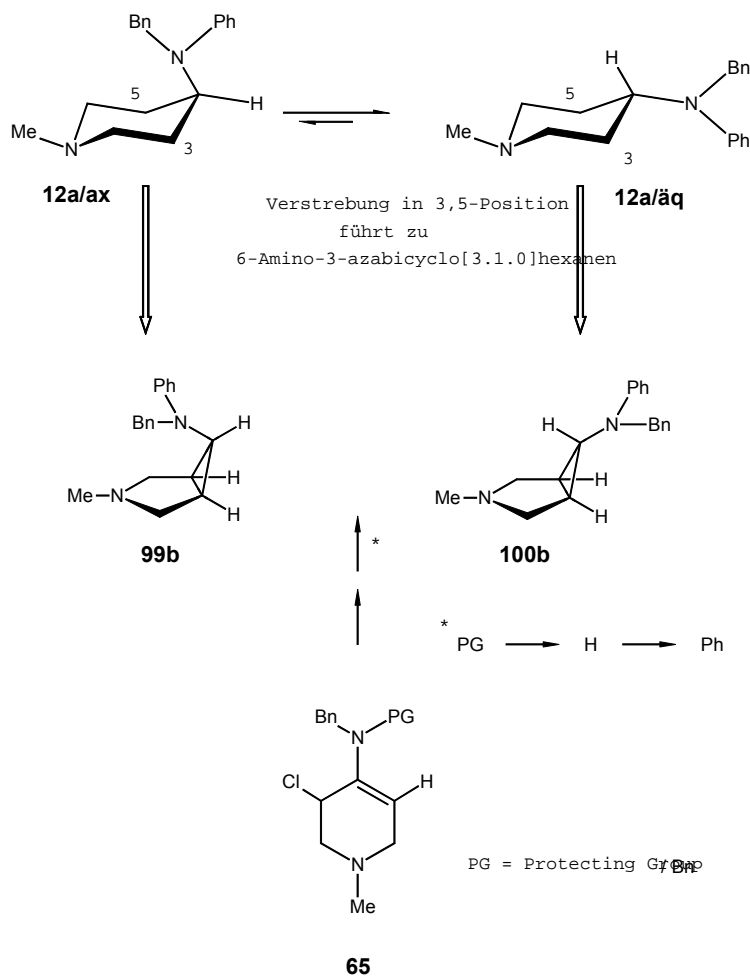
bietet deshalb im Gegensatz zum Iminiumion **96**, welches bei einer nucleophilen Substitution durchlaufen würde und bei dem der Inside-Angriff eines Nucleophils sterisch gehindert ist, die Möglichkeit eines einfacheren Inside-Angriffs.

Die Bildung der Radikale **97a/98a** bzw. Anionen **97b/98b** hängt einzig und allein von der Art der Reaktionsführung ab. Bei reiner kinetischer Reaktionskontrolle (Na/NH_3 -78°C) bilden sich das Radikal **98a** bzw. Anion **98b** und es kommt zu einer Retention beim erhaltenen Endprodukt d.h. inside-Amin. Bei thermodynamischer Reaktionskontrolle kommt es dagegen zur Bildung des Radikals **97a** bzw. Anions **97b** (Li/EtNH_2 0°C), da zwar zuerst das Radikal **98a** bzw. Anion **98b** gebildet wird, diese sich dann aber in das thermodynamisch stabilere Radikal **97a** bzw. Anion **97b** umwandeln und dadurch einen Angriff von der Innen-Seite erleichtern. Es wird das outside-Aminoprodukt gebildet¹⁰¹. Ob diese Isomerisierung auf der Stufe des gebildeten Radikals (**97a** \rightarrow **98a**) oder Anions (**97b** \rightarrow **98b**) stattfindet ist jedoch noch nicht vollständig geklärt.

Nichtsdestotrotz bietet die reduktive Decyanierung eine gute Synthesemöglichkeit zur Darstellung der 6α - bzw. 6β -Diastereomeren aus dem selben Edukt.

II Problemstellung

Im Rahmen seiner Dissertation gelang es T. Goertz durch 3,5-Verstrebung die starren Cyclobamipin-Diastereomeren **99b** und **100b** zu synthetisieren⁴³.



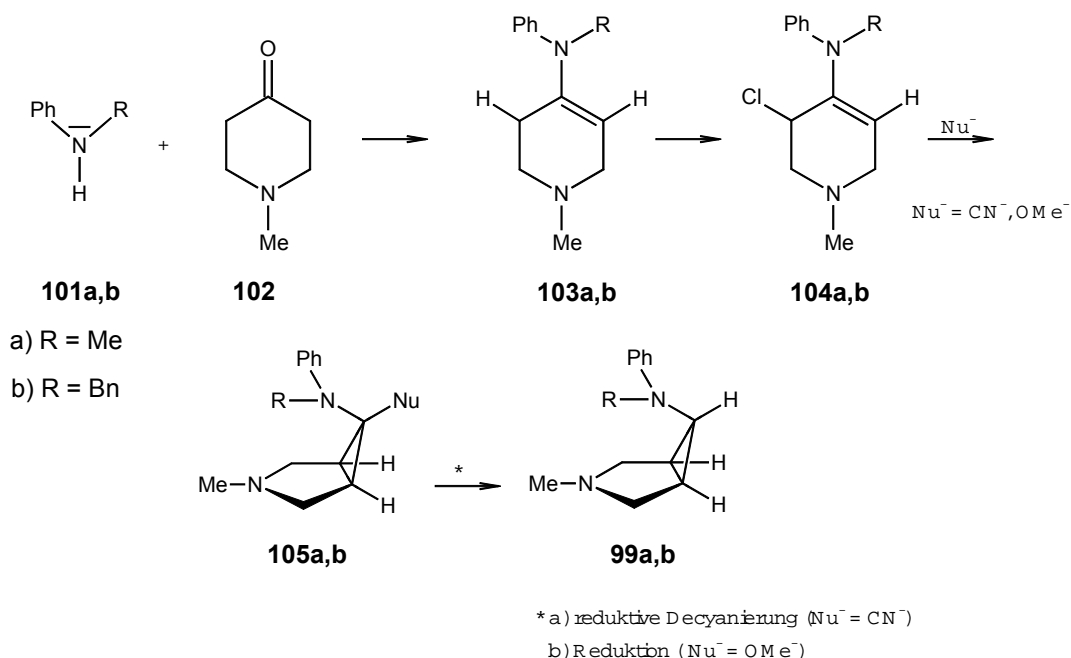
Anhand dieser beiden Cyclobamine wurden pharmakologische Tests durchgeführt, die Vergleiche mit der monocyclischen Verbindung Bamipin (**12a**)¹⁰² ermöglichten. Bei diesen Test wurden die protonierten Formen von Verbindung **99b** und **100b** verwendet, da auch das H₁-Antihistaminikum Bamipin (**12a**) (Soventol^{®103,104}) in seiner Darreichungsform als Hydrochlorid (Filmtablette) und als Lactat (Gel) eingesetzt wird.

Ziel dieser Arbeit ist es, über die im Arbeitskreis von Vilsmaier entwickelten Synthesestrategien die beiden Diastereomeren **99b** und **100b** gezielt stereoselektiv zu synthetisieren und die dazugehörigen protonierten Verbindungen (Salze) herzustellen. Diese Salze sollen anhand NMR-spektroskopischer Methoden auf ihre Konfiguration und Konformation hin untersucht werden, da sich dadurch Rückschlüsse auf die pharmakologisch aktive Konformation ziehen lassen.

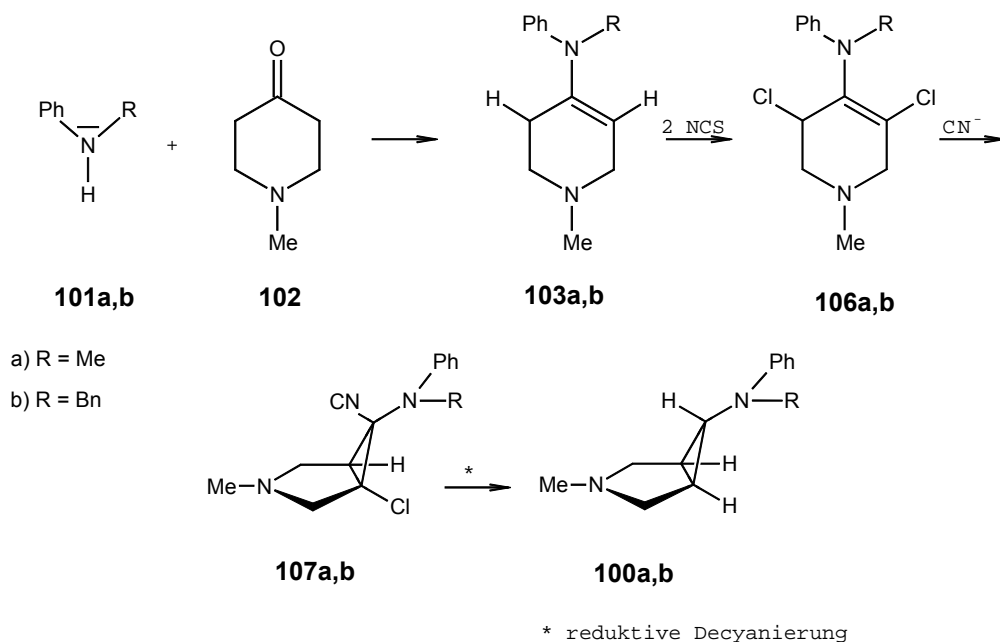
Der Ansatzpunkt dieser Synthese ist es, im Gegensatz zu der Arbeit von T. Goertz, die beiden aromatischen Ringe (Phenyl und Benzyl) direkt in das Molekül einzubringen, da damit mehrere Reaktionsschritte (z.B. Entfernen der Schutzgruppe, Einbringen des gewünschten Restes) eingespart werden können.

Da die Reaktionsfähigkeit (Basizität) dieser Anilinderivate im Vergleich zu den Aminen wesentlich vermindert ist¹⁰⁵, soll eine Art Testsystem etabliert werden, bei dem eine basischeres Anilin (Methylanilin) **101a** den Ausgangspunkt bildet. Die dadurch gewonnen Erkenntnisse über die Reaktionsführung sollen dann auf das Benzylanilin **101b** übertragen werden.

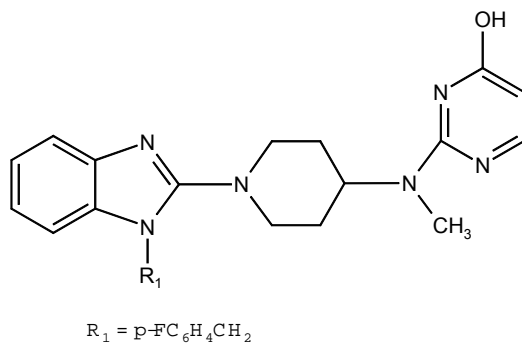
Der Syntheseweg um Verbindung **99a,b** herzustellen, soll folgendermaßen aussehen:



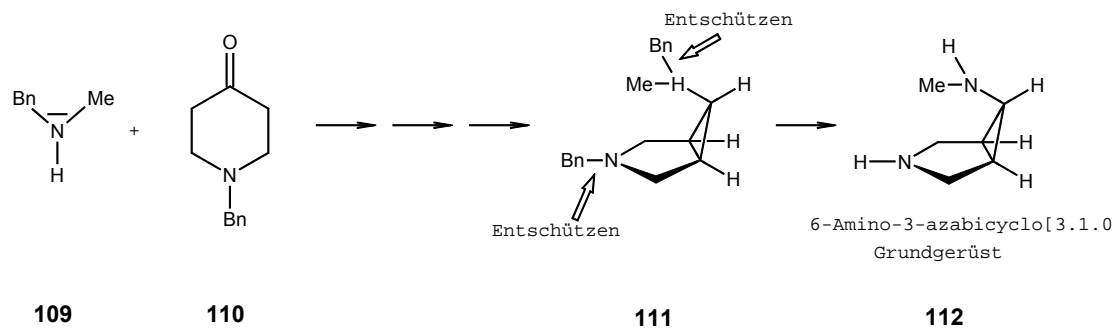
Die Synthese der Diastereomeren **100a,b** ist über die Bildung eines Dichlorenamins **106a,b** geplant, da man über diesen Weg einen Inside-Angriff des Nucleophils (Cyanid) und damit eine umgekehrte Konfiguration an C(6) durch den „Dichlortrick“^{44,106,19,107,108} erhalten kann. Durch reduktive Decyanierung wie sie von Herweck¹⁹ und Milch¹⁰⁸ beschrieben wird, sollte das jeweilige 6 α -Isomer **100a,b** zugänglich sein.



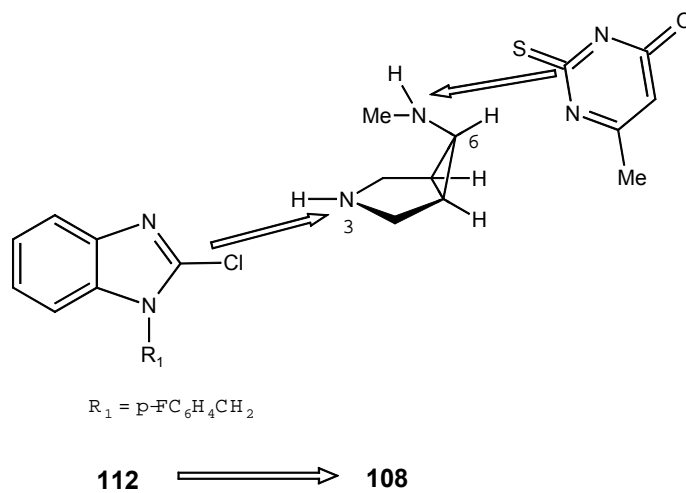
Im zweiten Teil dieser Arbeit soll ein weiteres 4-Aminopiperidin, welches in 3,5-Position verstrebt ist, hergestellt werden. Das H₁-Antihistaminikum Mizolastin **108** (Handelsname Mizollen) dient dabei als Zielmolekül ¹⁰⁹.

**108**

Durch geeignete Wahl des Ketons **110** und Amins **109**, soll ein 6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-Grundgerüst **111** aufgebaut werden. Durch Entfernung der beiden Benzylschutzgruppen wird ein zweifach entschütztes 6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan **112** synthetisiert.



Durch Substitution an N(3) und an der Aminogruppe an C(6) soll das 6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan **112** in das starre Analogon des Mizolastins **108** überführt werden.



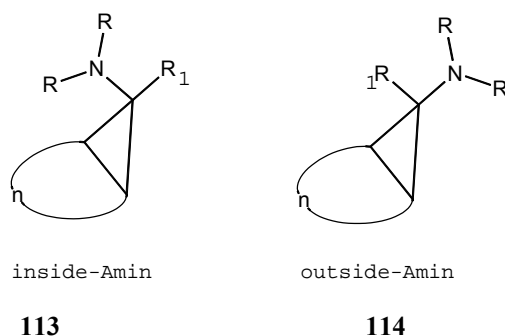
III Strukturaufklärung von 6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexanen

Um eine exakte Strukturaufklärung von Azabicyclo[n.1.0]hexanen zu erhalten, muss zunächst die Konfiguration und Konformation bestimmt werden. Um diese Fragestellung möglichst eindeutig zu klären, bedient man sich der Kombination verschiedener Möglichkeiten. Im folgenden Kapitel sollen die nützlichsten und wichtigsten Methoden der Strukturaufklärung an 6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexanen dargestellt werden.

1 Konfigurationszuordnung

1.1 Dynamische $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie

Zur Konfigurationszuordnung an der C(6)-Position kann man sich mehrerer Methoden der NMR-Spektroskopie bedienen. Zum einen bietet sich die dynamische $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie an. Diese Methode wurde im Arbeitskreis Vilsmaier entwickelt. Dabei geht man bei [n.1.0]Bicyclen von der Tatsache aus, dass ein Aminosubstituent in Inside-Position eine stärkere sterische Hinderung erfährt, als in der Outside-Position^{36,110,111,112,113,114,115,116}.



Dabei spielt es keine Rolle, ob die Reste R cyclische Substituenten (z.B. Morpholin, Piperidin) oder Alkyl- oder Arylsubstituenten sind.

Für den Fall, dass $\text{NR}_2 = \text{Morpholin}$ ist, beobachtet man bei dessen Inside-Stellung im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bei Raumtemperatur ein ABXY-Spinsystem, wobei zu beachten

ist, dass die Ringgröße n zwischen 3 und 5 liegen muss und dass der Substituent an C(6) keine Wasserstoffatom sein darf. Beim entsprechenden Outside-Morpholino-Bicyclus erhält man stattdessen ein AA'XX'-Spinsystem, das bei tiefen Temperaturen in ein ABXY-Spinsystem übergeht.

Bei der Methode der dynamischen ^1H -NMR-Spektroskopie wird die freie Aktivierungsenthalpie ΔG^* der Topomerisierung von Methylenprotonen (Ringinversion, Stickstoffinversion, Rotation um die C6-N-Bindung als dynamische Prozesse) des heterocyclischen Systems ermittelt^{24,29}. Durch die unterschiedliche sterische Hinderung in Inside- bzw. Outside-Position des Aminorestes treten die Topomerisierungsprozesse der Methylenprotonen im heterocyclischen Ring unterschiedlich häufig auf. Dabei ist die Inside-Position die stärker gehinderte. Daher treten die dynamischen Prozesse seltener auf, was zu einem höheren ΔG^* -Wert für die Inside-Amine führt. Die Werte für die freie Aktivierungsenthalpie ΔG^* für die Inside- bzw. Outside-Amine unterscheiden sich um etwa 10 – 20 kJ/mol. Im Falle des Morpholins als Amin substituent findet man für die Inside-Position einen Wert von ca. 70 kJ/mol, während er für die Outside-Position nur etwa 50 kJ/mol beträgt. Dies gilt jedoch nur für den Fall, dass keiner der Substituenten der Aminogruppe an C(6) ein Wasserstoffatom ist, da sich in diesem Fall kein Unterschied der ΔG^* -Werte ermitteln lässt.

Die Ermittlung der freien Aktivierungsenthalpie ΔG^* geschieht mittels der Bestimmung der Koaleszenztemperatur T_C im ^1H -NMR-Spektrum und der Eyring-Gleichung¹¹⁷. Man unterscheidet zwei verschiedene Näherungsansätze, den gekoppelten und den ungekoppelten Fall. Der erste wird verwendet, falls die topomerisierenden Protonen miteinander koppeln, der zweite, wenn dies nicht der Fall ist. Betrachtet man die freie Aktivierungsenthalpie genauer, so erkennt man, dass in der Grundgleichung ($\Delta G^* = \Delta H^* - \Delta S^*$) auch die freie Entropie ΔS^* enthalten ist, die jedoch nur einen Beitrag von ca. $10 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$ liefert und deshalb vernachlässigt werden kann¹¹⁸.

Für den gekoppelten Fall benutzt man folgende Gleichung:

$$\Delta G^* = R * T_C * \left(23,76 + \ln \frac{T_C}{k_C} \right) \quad [\text{kJ/mol}]$$

$$k_C = \frac{\pi}{\sqrt{2}} * \sqrt{\Delta\nu^2 + 6J^2} \quad [\text{Hz}]; \Delta\nu = \nu_A - \nu_B$$

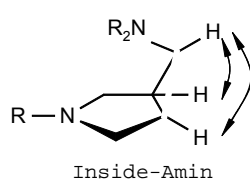
- k_C : Geschwindigkeitskonstante im gekoppelten Fall
 ν_A, ν_B : chemische Verschiebung der Protonen H_A und H_B in [Hz]
 J : $^2J_{AB}$ -Kopplungskonstante in Hertz [Hz]
 T_C : Koaleszenztemperatur in Kelvin [K]
 R : allgemeine Gaskonstante ($8.314 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$)

Für den ungekoppelten Fall, d.h. die in Koaleszens tretenden Signale koppeln nicht miteinander, gilt folgende Gleichung:

$$\Delta G^* = R * T_C * \left(23,76 + \ln \frac{T_C}{\Delta\nu} \right) \quad \text{kJ/mol}]$$

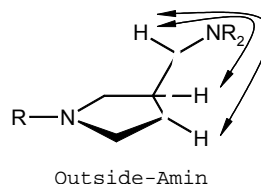
1.2 Bestimmung der $^3J_{HH}$ -Kopplungskonstante

Liegt ein Diastereomerenpaar von Azabicyclo[3.1.0]hexanen oder Bicyclo[3.1.0]hexanen vor, das neben dem Aminosubstituenten noch ein Wasserstoffatom an C(6) aufweist, so lässt sich die Konfiguration der Moleküle über die Größe der vicinalen $^3J_{HH}$ -Kopplungskonstante der Cyclopropanprotonen feststellen. Da die Größe der Kopplung abhängig vom Diederwinkel der Protonen zueinander ist, findet man für cis-ständige Protonen einen Wert von 6-8 Hz, während der für trans-ständige Protonen $< 3 \text{ Hz}$ ist.



115

$^3J_{HH}$ cis-Kopplung 6-8 Hz

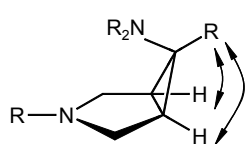
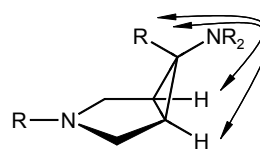


116

$^3J_{HH}$ trans-Kopplung $< 3 \text{ Hz}$

1.3 Bestimmung der $^3J_{\text{CH}}$ -Kopplungskonstanten

Eine weitere Möglichkeit zur Bestimmung der Inside/Outside Konfiguration des Aminosubstituenten von [3.1.0]Bicyclen an C(6) ist die hochauflösende ^{13}C -NMR-Spektroskopie. Man bestimmt dabei die $^3J_{\text{CH}}$ -Feinkopplung eines Kohlenstoff-Substituenten an C(6) mit den Cyclopropanprotonen. Die Größe dieser Feinkopplung wird durch die Bindungslänge, Elektronegativität des Substituenten und durch den Diederwinkel zwischen Substituent und Protonen beeinflusst¹¹⁹. Durch die Erkenntnis aus den Arbeiten von Kingsbury¹²⁰ und L'Abbé¹²¹ konnte in der Arbeitsgruppe Vilsmaier gezeigt werden, dass die $^3J_{\text{CH}}$ -Kopplungskonstante bei Bicyclo- und Azabicyclo[n.1.0]alkanen wegen des starren Grundgerüsts nur von der Konfiguration an der C1-Brücke abhängt. Man kann diese Methode jedoch nur auf Substituenten an C(6) anwenden, die keine weiteren $^3J_{\text{CH}}$ -Kopplungen aufweisen. Für die outsidestituierten Bicyclen **117** ($\text{R} = \text{CN}, \text{CH}_2\text{NH}_2, \text{CONH}_2$) findet man eine $^3J_{\text{CH-cis}}$ -Kopplung > 4 Hz^{122,123}. Für den Insidicyanobicyclus **118** liegt der Wert der $^3J_{\text{CH-trans}}$ -Kopplung dagegen bei unter 3 Hz^{24,30}. Auch in vergleichbaren Ringsystemen (hier das Norcaradiensystem) finden sich für die $^3J_{\text{CH}}$ -Kopplungskonstanten bei Cyano-¹²⁴ oder Methylstersubstituenten¹²¹ vergleichbare Werte für die an der C1-Brücke inside- bzw. outsidestituierten Bicyclen.

**117** $^3J_{\text{CH cis}}$ -Kopplung > 4 Hz**118** $^3J_{\text{CH trans}}$ -Kopplung < 3 Hz $\text{R} = \text{CN}, \text{CH}_2\text{NH}_2$

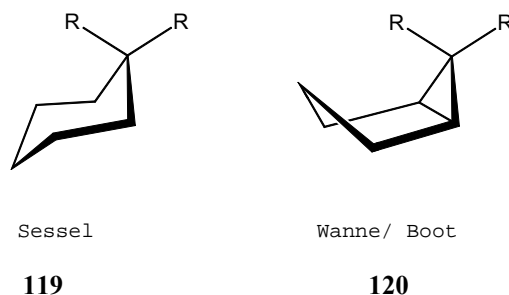
Eine weitere Möglichkeit der Konfigurationsanalyse mittels hochauflösender ^{13}C -NMR-Spektroskopie bietet sich an, wenn ein Diastereomerenpaar zur Verfügung steht. In diesem Fall gibt ein direkter Vergleich der chemischen Verschiebung der an die C(1)-Brücke gebundenen Substituenten die Möglichkeit zur genauen Zuordnung einer Inside- bzw. Outside-Substitution^{125,126,127,128,129}. Man beobachtet bei Inside-ständigen Substituenten eine Hochfeldverschiebung der ^{13}C -Resonanzen von 2.1 – 3.3 ppm ($\text{R} = \text{CN}$) gegenüber dem Outside-Nitrilbicyclus^{9,30}.

Bei C(6)-methylsubstituierten Bicyclen ist dieser Effekt mit fast 10 ppm noch wesentlicher ausgeprägter²⁵.

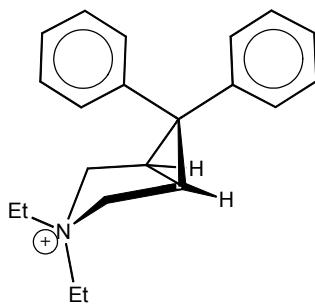
2 Konformationanalyse

Die Konformation von 6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexanen besitzt einen entscheidenden Einfluss auf den intramolekularen N-N-Abstand. Daher ist eine genaue Bestimmung der Konformation zur Vorhersage einer pharmazeutischen Aktivität notwendig.

Das Problem einer exakten Bestimmung der Konformation wurde von zahlreichen Autoren anhand von verschiedenen Analysemethoden (NMR-^{130,131,132,133}, Mikrowellen-, Raman-, IR-Spektroskopie, Dipolmomentmessungen, Elektronendiffraktion^{134,135,136,137,138}, Rechnungen¹³⁹, Kristallstrukturanalysen^{140,141,142,143}) ausführlich behandelt. Dabei stellt es sich folgendermaßen dar, dass bei monocyclischen Sechseringen (z.B. Cyclohexan, Morpholin) die bevorzugte Konformation der Sessel **119** ist. Betrachtet man stattdessen die [3.1.0]-verbrückten bicyclischen Ringsysteme, so liegen diese bevorzugt in der Wannen- oder Bootkonformation **120** vor.



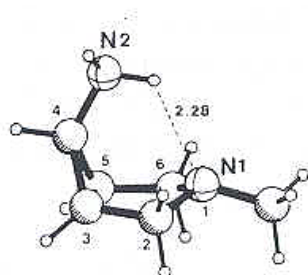
Eine der wenigen Ausnahmen bildet das sterisch sehr aufwendige 3,3-Diethyl-6,6-diphenyl-3-azoniabicyclo[3.1.0]hexanbromid (**121**), bei dem die sterische Hinderung der Substituenten in 3- und 6-Position das Molekül in eine Sesselkonformation zwingt^{30,144}.



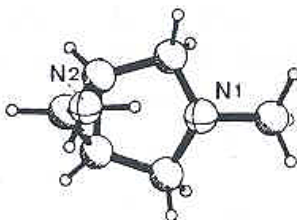
121

Dass die Wannen- gegenüber der Sesselkonformation bevorzugt ist, wird damit begründet, dass eine Verminderung der ekliptischen Wechselwirkung (Pitzer-Spannung) der Wasserstoffatome in Wannenform erreicht wird¹³².

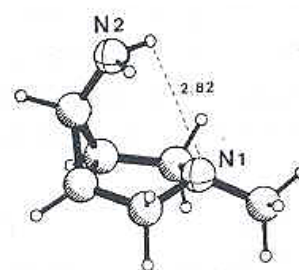
Aped führte dazu MM2-Kraftfeldberechnungen durch, die zeigen, dass sich zwischen Wannen- und Sesselkonformation für das unsubstituierte Bicyclo[3.1.0]hexan energetische Unterschiede von 10.9 kJ/mol und eine Energiebarriere von 2.9 kJ/mol ergeben³¹. Ab initio Rechnungen (HF/6-31 G*) von 3-Aza-bicyclo[3.1.0]hexansystemen zeigen, dass sowohl das unsubstituierte 3-Aza-bicyclo[3.1.0]hexan **122**, als auch das N-Methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan **123** die Wannenkonformation einnehmen. Dabei ist die äquatoriale Lage des N(3)-Substituenten die energetisch günstigste^{145,146}.



0

122B_{äq}

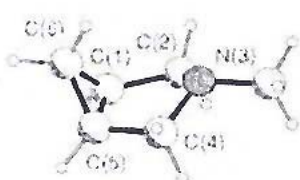
0.1

122B_{ax}

4.7

122S_{ax}

kcal/mol



0

123B_{äq}

4.1

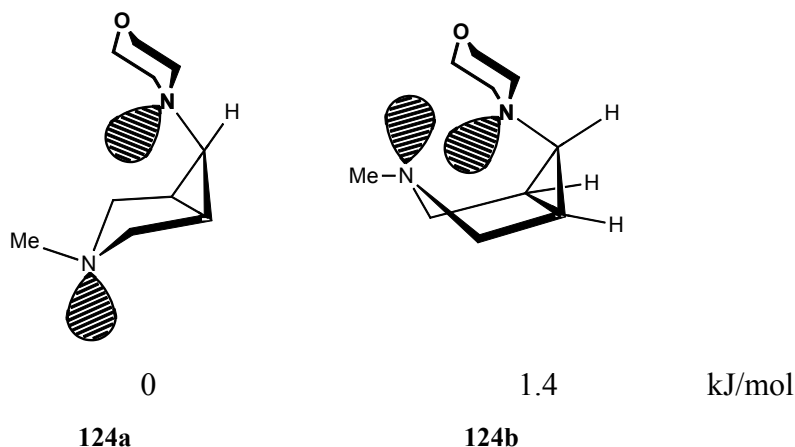
123S_{äq}

4.7

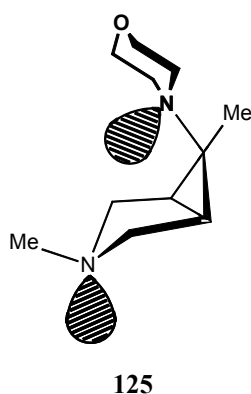
123B_{ax}

7.8 kcal/mol

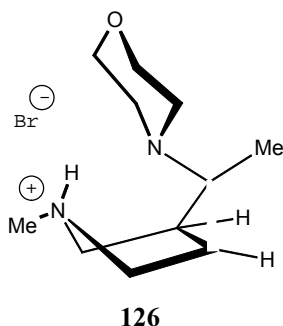
123S_{ax}



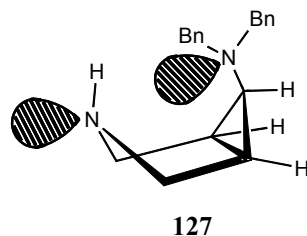
Betrachtet man nun Verbindung **124**, die als Beispiel für einen 6-inside-N-Heterocyclus dient, so liegt diese als Sessel **124a** vor. Dies konnte durch eine Kristallstrukturanalyse der analogen 6-Methylverbindungen **125** bestätigt werden¹⁴⁵. Ähnliches fand man in den Kristallstrukturanalysen weiterer analoger Verbindungen^{22,26,31,145}.



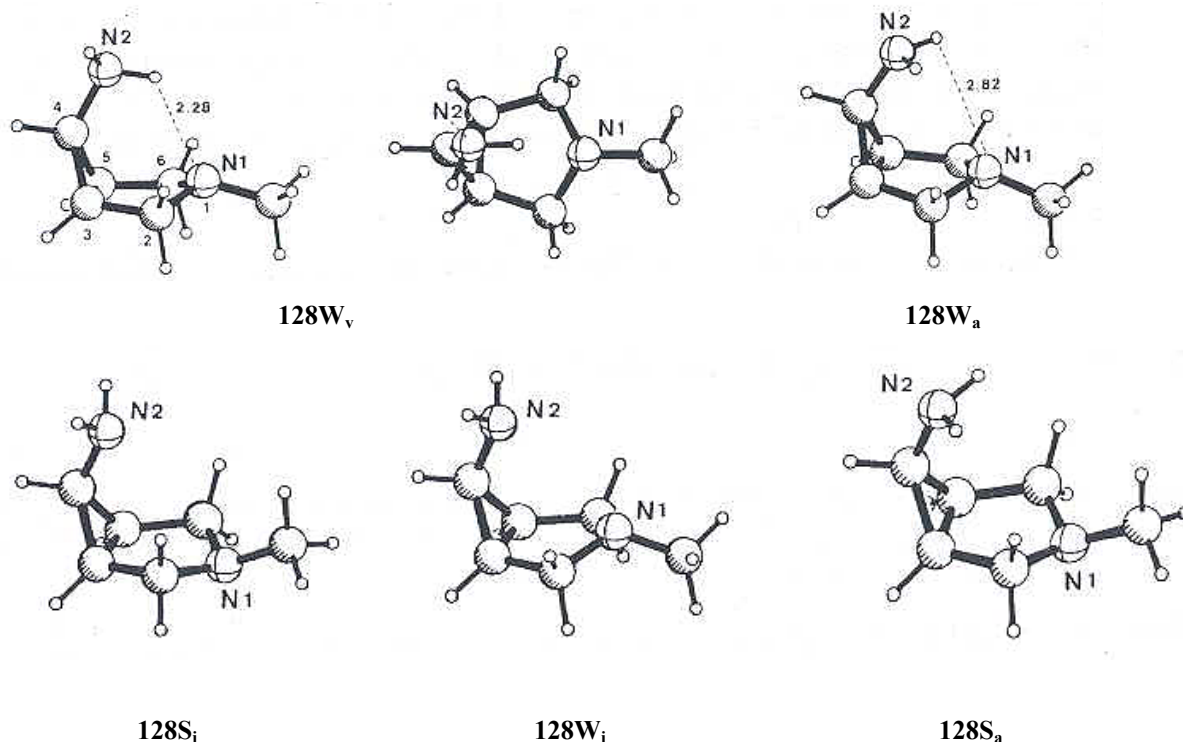
Die Begründung für diese Tatsache liegt darin, dass sowohl an N(3) durch die äquatoriale Lage des Methylrestes das lone-pair des Stickstoffs axiale Lage einnimmt und es dadurch zu einer abstoßenden lone-pair/ lone-pair Wechselwirkung mit dem freien Elektronenpaar des an C(6) substituierten Morpholinrests kommt **124b**. Das Molekül weicht der damit verbundenen Energieerhöhung aus, indem es die Sesselkonformation einnimmt¹⁴⁵. Eine andere Möglichkeit dieser repulsiven Wechselwirkung aus dem Weg zu gehen, ist die inside-Protonierung des N(3)-Atoms. Molekül **126** ist hierfür ein Beispiel²⁵.



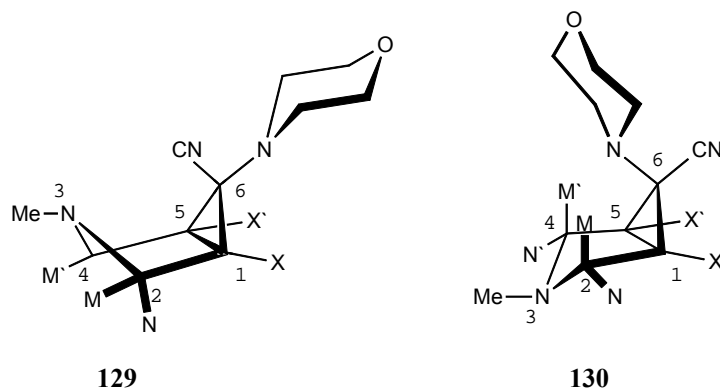
Für den Fall, dass der Substituent an N(3) ein H-Atom ist, geht das Molekül **127** einer lone-pair/ lone-pair Abstoßung dadurch aus dem Weg, dass sich das Proton in axiale und das freie Elektronenpaar an N(3) in äquatoriale Lage begibt. Diese Tatsache wurde durch eine Kristallstrukturanalyse bewiesen⁸⁵.



Betrachtet man auch noch das umgekehrte Beispiel, ein an N(3) substituiertes jedoch an C(6) mit einem unsubstituiertem Aminorest versehenes 6-inside-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan, so stellt sich die Frage nach der Konformation dieser Verbindung. Ab initio Berechnungen (HF/6-31 G*) zeigen, dass die energetisch günstigste Konformation die ist, bei der sich das lone-pair des N(2)-Atoms aus der inside-Position herausdreht (ca. 120°) und damit der repulsiven lone-pair/ lone-pair Wechselwirkung aus dem Weg geht²³. Gleichzeitig geht das Proton an N(2), das sich nun in inside-Position befindet eine Wasserstoffbrückenbindung mit N(1) ein und stärkt dadurch die Wannenkonformation. Alle weiteren denkbaren Konformationen (darunter auch 2 Sesselformen) liegen zwischen 1.5 und 4.8 kcal/mol höher. Interessant ist auch die Tatsache, dass die Sesselkonformation um 1 kcal/mol günstiger ist, als die Wannenkonformation. Das lässt darauf schließen, dass die repulsiven lone-pair/lone-pair Wechselwirkungen energetisch ungünstiger sind, als die bei der Sesselkonformation auftretende Pitzer-Spannung der ekliptisch zueinanderstehenden Methylenprotonen des Piperidinringes.



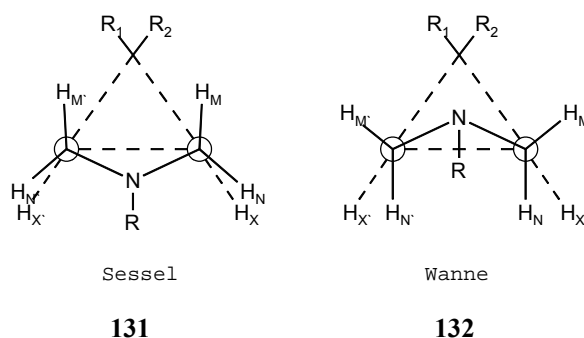
E. Vilsmaier und Mitarbeiter haben mit Hilfe der $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie den Zusammenhang zwischen den Kopplungskonstanten und der Konformation von Bicyclo[3.1.0]hexanen ermittelt³⁷. Vergleicht man die experimentell gewonnenen Daten der beiden Diastereomeren **129** und **130** miteinander, so sind deutliche Unterschiede im Aufspaltungsmuster der Resonanzsignale der Protonen des Pyrrolidinringes erkennbar.



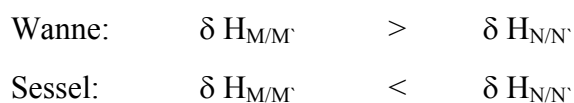
Für die sechs Pyrollidinprotonen findet man ein charakteristisches $\text{MM}'\text{NN}'\text{XX}'$ -Aufspaltungsmuster, das sich je nach Sessel- oder Wannenkongformation voneinander unterscheidet¹⁸. Anhand dieser experimentell gefundenen Kopplungskonstanten wurde mit Hilfe des Programms LAOKOON III eine Spektrensimulation durchgeführt¹⁴⁷. Nachfolgende iterative Simulation mit dem PANIC 81 Programm ergab eine fast identische Reproduktion der experimentellen Spektren¹⁴⁸.

Man konnte nun für die beiden Diastereomeren **129** und **130** anhand der gefundenen Daten eine genaue Konformation zuordnen.

Bei der Sesselkonformation **131** findet man für die $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstante zwischen den Protonen M/M' und X/X' Werte zwischen 2-3 Hz. Betrachtet man dieselben $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstanten bei einer Wanne **132**, so liegen sie unter 0.8 Hz und sind somit im experimentellen Spektrum nicht zu erkennen. Diese doch erheblichen Unterschiede sind anhand der räumlichen Lage der Protonen zueinander erklärbar. Der Diederwinkel zwischen $H_{M/M'}$ $H_{X/X'}$ beträgt im Falle einer Wannenkongformation **132** annähernd 90° . Dies führt aufgrund der Beziehung von Karplus-Konroy dazu, dass die $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstante fast 0 Hz beträgt. Für die Sesselform **131** ist der Diederwinkel wesentlich kleiner, was im Umkehrschluss zu einer größeren $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstante führt. Die unterschiedlichen Diederwinkel resultieren daraus, dass sich beim Konformationswechsel der Winkel α zwischen den Ebenen $C(1)-C(2)-C(4)-C(5)$ und $C(2)-N(3)-C(4)$ ändert (ring buckle) und damit natürlich auch die Winkel der Cyclopropan- zu den Pyrrolidinprotonen.



Einen weiteren Unterschied sieht man in der chemischen Verschiebung der Signale für $H_{M/M'}$ und $H_{N/N'}$. Liegt der Bicyclus in Form eines Sessels **131** vor, so findet man die Signale der axial stehende Protonen $H_{M/M'}$ bei wesentlich höherem Feld, als dies bei der Wannenkongformation **132** der Fall ist. Die Erklärung hierfür ist im Anisotropieeffekt des Cyclopropanrings zu finden¹⁴⁹. Bei der Sesselkonformation **131** sind die axialen Protonen $H_{M/M'}$ wesentlich stärker diesem Effekt ausgesetzt, als bei einer Wanne **132**, da in diesem Fall die Protonen $H_{M/M'}$ eine äquatorialere Lage einnehmen.



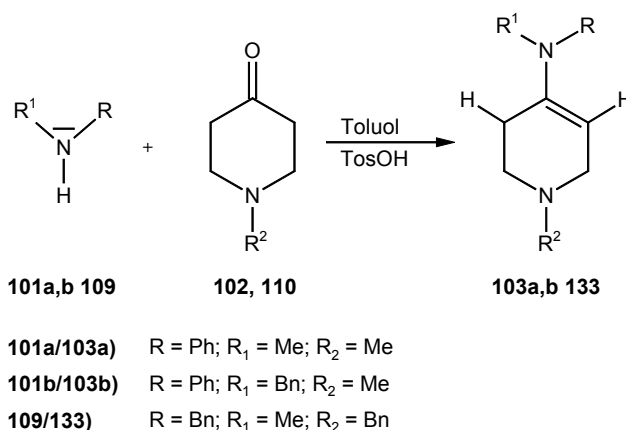
Generell lässt sich sagen, wenn das 6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexansystem in einer Wannenkongformation **132** vorliegt, dann koppeln die Cyclopropanprotonen $H_{X/X'}$ nicht mit den endoständigen Pyrrolidinprotonen $H_{M/M'}$. Im experimentellen $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erkennt man folglich keine $^3J_{MM'/XX'}$ -Kopplung. Die detektierbare $^3J_{NN'/XX'}$ -Kopplung jedoch beträgt < 5 Hz. Für den Fall, dass eine Sesselkongformation **131** vorliegt, beträgt die im experimentellen $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum auffindbare $^3J_{MM'/XX'}$ -Kopplung 2-3 Hz und die $^3J_{NN'/XX'}$ -Kopplung > 6 Hz.

Die beste Möglichkeit zur Konfigurations- und Kongformationsbestimmung besteht natürlich in der Kristallstrukturanalyse. Diese ermöglicht jedoch nur eine Aussage über die Kongformation des Moleküls im festem Zustand, die sich jedoch von dem flüssigen unterscheiden kann. Des Weitern ist diese Technik für manche Substanzen nicht oder nur unter großem zeitlichem und technischen Aufwand durchführbar.

IV Eigene Arbeiten

1 Ausgangsverbindungen

1.1 Enamine 103a,b und 133



Die Enamine **103a,b** und **133** können durch die Umsetzung der Ketone **102** und **110** mit den entsprechenden sekundären Aminen **101a,b** und **109** synthetisiert werden.

In allen drei Fällen erweist sich das Erhitzen der Reaktionspartner am Wasserabscheider in Toluol mit p-Toluolsulfonsäure als Katalysator am geeignetsten. Nach der Aufarbeitung erhält man die Enamine **103a,b** und **133**.

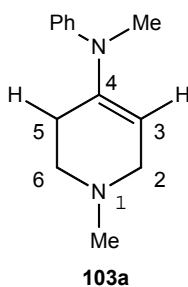
Dabei kann Verbindung **103b** nur in einer relativ geringen Ausbeute erhalten werden, da die Basizität des eingesetzten Benzylphenylamins (**101b**) im Vergleich zum vergleichbaren Amin (Dibenzylamin) wesentlich geringer ist. Andere Methoden der Enaminsynthese^{150,151,152} erwiesen sich entweder als nicht praktikabel oder die Ausbeute lag noch unter der am Wasserabscheider erzielten.

Ein Grund für die geringe Ausbeute liegt darin, dass sich eine Abtrennung des nicht umgesetzten Benzylanilins als relativ schwierig erweist, da die Siedepunkte des Edukts **101b** und Produkts **103b** ineinander übergehen. Daher geht bei der Destillation am rotierenden Kugelrohr ein Teil des Produkts als Vorlauf (Gemisch aus Enamin und Amin) verloren. Andere Methoden der fraktionierten Destillation wurden nicht durchgeführt.

1.1.1 Konstitutionsbestimmung von 1,2,3,6-Tetrahydro-1-methyl-4-(N-methyl-N-phenylamino)-pyridin (103a)

a) ^1H -NMR-Spektroskopie

Betrachtet man das Spektrum von Verbindung **103a**, so erkennt man als charakteristisches Signal ein Triplett für das olefinische Proton bei 5.00 ppm. Die Kopplungskonstante beträgt 3.48 Hz.



^1H -NMR-Spektrum von **103a** (C_6D_6 , 298 K, 400.14 MHz, auf Benzol geeicht)

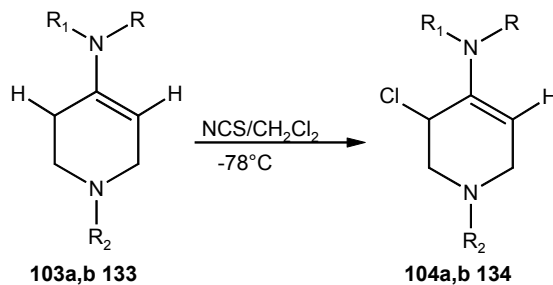
$\delta[\text{ppm}]$	Spinsystem	Zuordnung
2.14	t	2H: C(5) <u>H</u> ₂
2.18	s	3H: N(1) <u>CH</u> ₃
2.34	t	2H: C(6) <u>H</u> ₂
2.78	s	3H: N <u>CH</u> ₃ Ph
2.94	dd	2H: C(2) <u>H</u> ₂
5.00	t, $^3J_{\text{HH}} = 3.48 \text{ Hz} *$	1H: C(3) <u>H</u>
6.82-6.92	m_c	3H: Phenyl
7.11-7.14	m_c	2H: Phenyl

*Kopplung aus dem experimentellen Spektrum ermittelt

b) ^{13}C -NMR-Spektroskopie

Die charakteristischen Signale im ^{13}C -NMR-Spektrum sind die der beiden Kohlenstoffe C(4) (s bei 142.5 ppm) und C(3) (d bei 108.8 ppm).

1.2 Chlorenamine 104a,b und 134



103a;104a) R = Ph; R₁ = Me; R₂ = Me

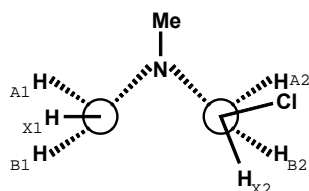
103b; 104b) R = Ph; R₁ = Bn; R₂ = Me

133; 134) R = Bn; R₁ = Me; R₂ = Bn

Die Chlorenamine **104a,b** und **134** erhält man durch selektive Chlorierung des entsprechenden Enamins **103a,b** und **133** in Allylposition. Dazu verwendet man die äquimolare Menge an N-Chlorsuccinimid. Die Reaktion wird bei -78°C in Dichlormethan durchgeführt. Ein zu schnelles Erwärmen der Reaktionslösung, oder ein zu schnelles Zutropfen der Lösung aus N-Chlorsuccinimid in Dichlormethan sollte vermieden werden, da sich dann neben dem monochloriertem auch das dichlorierte Produkt bilden kann. Das Chlorenamin wird vom entstandenen Succinimid abgetrennt. Man erhält die Chlorenamine **104a,b** und **134** in Form von farblosen Kristallen.

1.2.1 Konstitutionsbestimmung für 3-Chlor-1,2,3,6-tetrahydro-1-methyl-4-(N-methyl-N-phenylamino)-pyridin (104a)

a) $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie



Bei der chlorierten Verbindung **104a** erkennt man im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum das Vorhandensein von zwei ABX-Spinsystemen, die man dem Tetrahydropyridinring zuord-

nen kann. Für die olefinische Seite A1,B1 und X1 findet man bei 5.44 ppm ein Triplet mit einer $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplung von 2.3 Hz, welches H_{X1} zugeordnet werden kann. A1, B1 koppeln über eine $^2J_{\text{HH}}$ -Kopplung von 12.7 Hz miteinander.

Für H_{X2} erhält man bei 4.61 Hz ein Triplet. Die Tieffeldverschiebung diese Signals beruht auf dem entschirmenden Einfluß des Chloratoms, welches am selben Kohlenstoffatom sitzt.

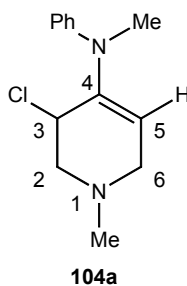
^1H -NMR-Daten von Chlorenamin **104a** (CDCl_3 , 298 K, 400.14 MHz, TMS)

δ [ppm]	Spinsystem	Zuordnung
2.37	s	3H (N1- <u>Me</u>)
2.74		1H, H_{A1}
2.83		1H, H_{A2}
2.96		1H, H_{B1}
3.08		3H N(<u>MePh</u>)
3.39		1H, H_{B2}
4.61	t	1H, H_{X2}
5.44	t, $^3J_{\text{HH}} = 2.3 \text{ Hz} *$	1H, H_{X1}
6.77-6.82	m	3H N(<u>MePh</u>)
7.15-7.22	m	2H N(<u>MePh</u>)

*Kopplung aus experimentellem Spektrum ermittelt

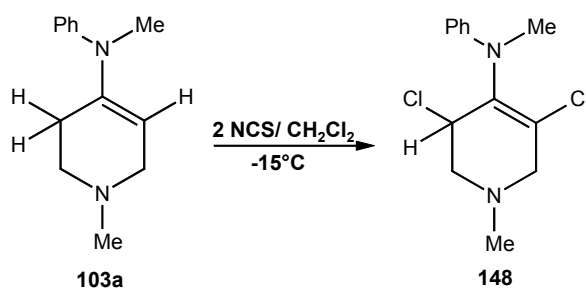
b) ^{13}C -NMR-Spektroskopie

Die Änderung der Multiplizität des Signals am C(3) Kohlenstoff von einem Triplet beim Enamin **103a** zu einem Dublett im Chlorenamin **104a** und der Tieffeldshift um ca. 25 ppm beweisen eindeutig eine Chlorierung in Allylposition.



1.2.2 3,5-Dichlor-1,2,3,6-tetrahydro-1-methyl-4-(methylphenylamino)-pyridin (148)

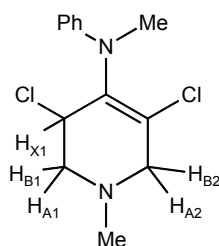
Das Dichlorenamin **148** lässt sich aus dem Enamin **103a** synthetisieren, das mit 2 Äquivalenten N-Chlorsuccinimid bei -15°C in Dichlormethan umgesetzt wird. Nach Beendigung der Reaktion und der Abtrennung des Succinimids erhält man das reine Dichlorenamin **148** in Form von farblosen Kristallen.



1.2.3 Konstitutionsbestimmung von 148

a) ^1H -NMR-Spektroskopie

Für das Dichlorenamin findet man ein AB- und ein ABX-Spinsystem. Für das AB-System findet man für jedes Proton ein eigenes Signal, das eine $^2J_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstante von 15.8 Hz aufweist. Im Vergleich zum Chlorenamin **104a** findet man kein Signal für ein Enaminproton bei 5.44 ppm, was klar auf die Dichlorierung hinweist.

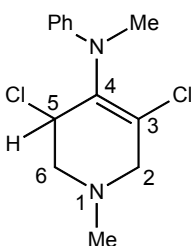


$^1\text{H-NMR}$ -Daten von Dichlorenamin **148** (CDCl_3 , 298 K, 400.14 MHz, TMS)

δ [ppm]	Spinsystem	Zuordnung
2.40	s	3H (N1-Me)
2.76		1H, H _{A1}
3.03		1H, H _{A2}
3.09		1H, H _{B1}
3.14		3H N(MePh)
3.42		1H, H _{B2}
4.53		1H, H _{X1}
6.70-6.75	m	3H N(MePh)
7.20	m	2H N(MePh)

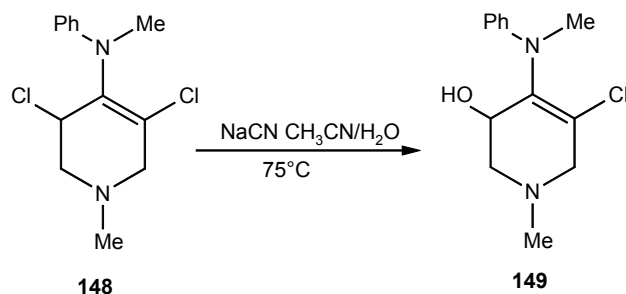
b) $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektroskopie

Die Änderung der Multiplizität der Signale an den Kohlenstoffen C(3)/C(5) im Vergleich zum Enamin **103a** zeigt eindeutig die Bildung des Dichlorenamins **148**. Das Kohlenstoffatom C(3) erscheint als Singulett bei 122.1 ppm und das C(5) als Dublett bei 56.2 ppm.



1.2.4 5-Chlor-1,2,3,6,-tetrahydro-3-hydroxy-4-(methylphenylamino)-pyridin (149)

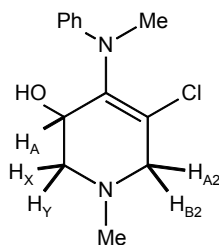
Das Dichlorenamin **148** wird in Acetonitril gelöst und mit einer wässrigen Natriumcyanidlösung versetzt. Nach der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches erhält man durch Rekristallisation aus Diethylether bei -16°C Verbindung **149** in Form von farblosen Kristallen.



1.2.5 Konstitutionsbestimmung von 149

a) ^1H -NMR-Spektroskopie

Da sich im ^1H -NMR-Spektrum keine bicyclischen Signale für ein LMNOXY-Spinsystem finden, kann man davon ausgehen, dass bei der Umsetzung des Dichlorenamins **148** mit Natriumcyanid nicht das 6 β -Nitril entsteht, sondern dass sich stattdessen Verbindung **149** bildet. In diesem Fall reagiert Wasser als konkurrierendes Nucleophil zum Cyanid. Ein Chlorsubstituent wird durch eine Hydroxygruppe ersetzt. Man erkennt dies daran, dass man für das OH-Signal bei 2.75 ppm ein Dublett findet, welches mit dem H_A eine $^2\text{J}_{\text{HH}}$ -Kopplung von 7.7 Hz hat. Das Signal für H_A tritt bei 4.28 ppm in Resonanz. Die Protonenpaare $\text{H}_\text{X}/\text{H}_\text{Y}$ und $\text{H}_\text{A}/\text{H}_\text{B}$ können aufgrund ihre unterschiedlichen Aufspaltungsmuster und Kopplungskonstanten sehr gut unterschieden werden. Für $\text{H}_{\text{A}2}/\text{H}_{\text{B}2}$ findet man ein AB-Spinsystem mit einer $^2\text{J}_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstante von 16.2 Hz. Die Hydroxygruppe koppelt mit H_A . Diese Kopplung verschwindet, wenn man die Probe mit D_2O ausschüttelt.



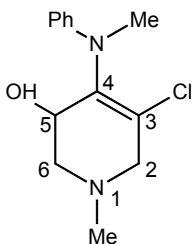
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **149** (298 K, 400.14 MHz, auf Chloroform geeicht)

δ [ppm]	Spinsystem	Kopplung[Hz]	Zuordnung
2.43	s	$^2J_{A_2B_2} = 16.2$ $^3J_{AX} = 3.2$ $^2J_{A/OH} = 7.7^*$ $^3J_{XY} = 11.8$	3H: N- <u>CH</u> ₃
2.63	m		1H: H _Y
2.75	d		1H: O <u>H</u>
2.87	m		1H: H _X
3.06	d		1H: H _{B2}
3.18	s		3H: Ph-N- <u>CH</u> ₃
3.42	d		1H: H _{A2}
4.28	mb		1H: <u>CHOH</u>
6.66	d		Phenyl
6.67	t		
7.23	t		

*Vergleiche J. Fath¹⁰⁶ S. 131 $^3J_{HH} = 10.5$ Hz

b) $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektroskopie

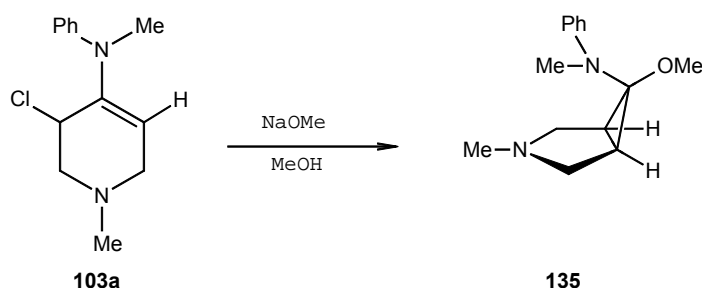
Auffällig im Vergleich zum Dichlorenaminspektrum ist, dass sich die chemische Verschiebung von C(5) um ca. 10 ppm zu tieferem Feld verändert. Dieser Tieffeldschieft wird durch die Substitution des Chloratoms durch eine Hydroxygruppe hervorgerufen. Ansonsten fallen keine weiteren Änderungen im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum auf.



2 Methylphenylamin substituierte Bicyclen

2.1 1 α ,5 α ,6 α -6-Methoxy-3-methyl-6-(methylphenylamino)-3-azabicyclo [3.1.0]hexan (135)

Das N,O-Acetal **135** erhält man, indem man eine Natriummethanolat-Lösung in Methanol vorlegt und dann das Chlorenamin **103a** hinzufügt. Nach beendeter Reaktion und Aufarbeitung erhält man Verbindung **135** als farbloses Öl in analysenreiner Qualität.

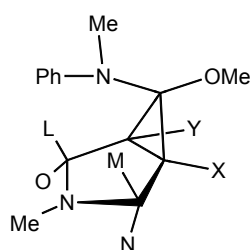


2.1.1 Konstitutionsbestimmung von 135

a) ^1H -NMR-Spektroskopie

Die erfolgreiche Bildung des Bicyclus **135** zeigt zum einen das Singulett bei 3.20 ppm (OMe-Gruppe). Zum anderen findet man Signale für H_Y bei 1.86 ppm und für H_X bei 2.19 ppm. Diese sind der klare Beweis für die Bildung eines Cyclopropanringes.

Generell findet man für das gebildete N,O-Acetal ein LMNOXY-Spinsystem. Dabei konnten die genauen Kopplungskonstanten durch die Simulation des Spektrums mit dem Programm „CALM“¹⁷⁴ bestimmt werden.



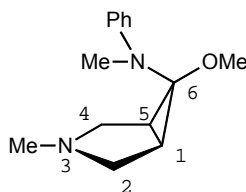
^1H -NMR-Spektrum von **135** (CDCl_3 , 298 K, 400.14 MHz, auf Chloroform geeicht)

δ [ppm]	Spinsystem	Kopplung[Hz]*	Zuordnung
1.86	Y-Teil	$^3J_{LY} = ^3J_{MX} = 1.8$ $^3J_{OY} = 5.2$ $^3J_{NX} = 5.6$ $^2J_{XY} = 8.7$ $^2J_{MN} = 9.8$ $^2J_{LO} = 10.0$	1H: H_Y
2.05	s		3H: N(3) CH_3
2.19	X-Teil		1H: H_X
2.20	M-Teil		1H: H_M
2.51	N-Teil		1H: H_N
2.71	L-Teil		1H: H_L
2.72	O-Teil		1H: H_O
3.08	s		3H: N Ph CH_3
3.20	s		3H: OCH_3
6.72	t		1H: Phenyl
6.92	d		2H: Phenyl
7.17	t		2H: Phenyl

*Kopplung durch Simulation mit Calm-Programm ermittelt

b) ^{13}C -NMR-Spektroskopie

Die Bildung des N,O-Acetals **135** wird durch das Vorliegen eines dritten Quartetts bei 53.6 ppm bewiesen. Es kann der neu gebildeten Methoxygruppe zugeordnet werden. Des Weiteren findet man für die Kohlenstoffatome C(1) und C(5) jeweils ein Dublett bei 30.9 und 34.4 ppm. Diese haben mit 168 bzw. 169 Hz eine für Cyclopropanatome charakteristische $^1J_{\text{CH}}$ -Kopplungskonstante und sind damit eine Indiz für die erfolgreiche Bildung des Cyclopropanrings.



2.1.2 Konfigurations und Konformationsanalyse von **135**

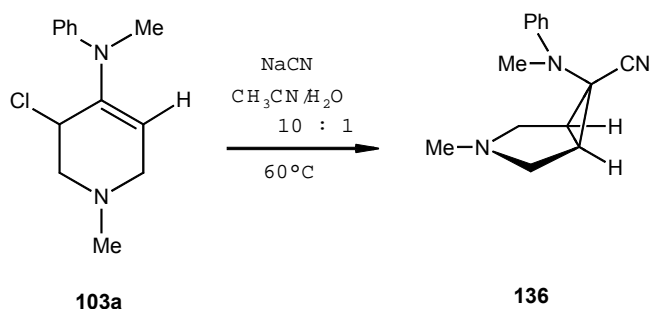
Durch die unsymmetrische Substitution der Aminogruppe erhält man für die Kohlenstoffatome im ^{13}C -NMR-Spektrum C(1)/C(5) und C(2)/C(4) jeweils ein eigenes Signal. Diese unterscheiden sich durch eine leicht veränderte chemische Verschiebung von 3.5 bzw. 0.5 ppm. Dieser geringe Unterschied lässt sich durch die gehinderte Beweglichkeit der Aminogruppensubstituenten erklären. Die freie Drehbarkeit der Aminogruppe wird durch die Größe des Methoxyrestes auf der Außenseite des Moleküls soweit beeinträchtigt, dass sich über der einen Seite des Fünfringes die Methylgruppe, über der anderen Seite der Phenylrest befindet. Damit wirkt sich der entschirmende Effekt des Phenylrestes auf die chemische Verschiebung der Kohlenstoffatome auf der einen Seite des Fünfringes aus. Denselben Effekt kann man auch im ^1H -NMR-Spektrum erkennen. Vergleicht man die chemische Verschiebung für die Protonen M und N mit der für L und O, so findet man einen Unterschied von 0.5 bzw. 0.2 ppm. L und O sind zu wesentlich tieferem Feld verschoben.

Verbindung **135** liegt somit in der 6β -Amino Konfiguration vor.

Die Kopplungskonstanten der axialen Wasserstoffatome N und O mit den Cyclopropanwasserstoffen X und Y sind 5.6 bzw 5.2 Hz. Da sich für die inside-ständigen Protonen L und M eine $^3J_{\text{CH}}$ -Kopplungskonstante mit X bzw. Y von 1.8 Hz erkennen lässt, kann die Konformation mit einem Halbsessel (bezogen auf den Bicyclus) beschrieben werden.

2.2 $1\alpha,5\alpha,6\beta$ -3-Methyl-6-(methylphenylamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-carbonitril (**136**)

Das Nitril **136** erhält man bei der Umsetzung des Chlorenamins **103a** mit einem Überschuss an Natriumcyanid in einem Acetonitril/Wasser Gemisch (10:1). Die Reaktionslösung wird bei 60°C gerührt und nach anschließender Aufarbeitung wird der Bicyclus analyserein in Form von farblosen Kristallen in einer Ausbeute von 84 % erhalten.

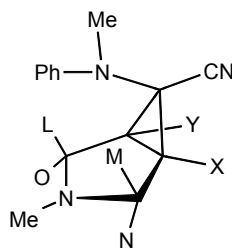


2.2.1 Konstitutionsbestimmung von 136

a) ^1H -NMR-Spektroskopie

Die Bildung des bicyclischen Nitrils **136** erkennt man durch das Verschwinden der beiden Signale bei 5.44 ppm und 4.76 ppm. Man erhält dagegen für die Protonenpaare L und M, N und O und X und Y jeweils identische Spinsysteme, die sich nur durch die chemische Verschiebung voneinander unterscheiden. Ein eindeutige Zuordnung der jeweiligen Signale ist nur durch ein Einstrahlungsexperiment möglich. Dazu wird bei einer Frequenz von 3.16 ppm (1264.7 Hz) in das Protonenspektrum eingestrahlt. Man erkennt, dass sich die Multiplizitäten für die Signale bei 2.73 ppm (Proton M) und 2.45 ppm (Proton X) vereinfachen. Durch das Einstrahlexperiment verschwindet das Signal für das Proton N und dadurch auch die Kopplungen mit M und X, wodurch eine klarer Zusammenhang dieser drei Signale festgestellt werden kann.

Man erhält für Verbindung **136** ein LMNOXY-Spinsystem, das für in 6-Position zweifachsubstituierte Azabicyclo[3.1.0]alkane charakteristisch ist. Die exakten Kopplungskonstanten konnten durch Simulation mit dem Programm „CALM“¹⁷⁴ ermittelt werden.



$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **136** (CDCl_3 , 298 K, 400.14 MHz, auf Chloroform geeicht)

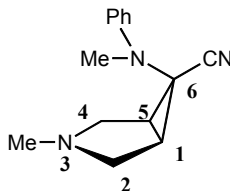
δ [ppm]	Spinsystem	Kopplung[Hz]*	Zuordnung
2.13	s	$^3J_{LY}=1.8$	3H: N(3) CH_3
2.26	M-Teil	$^3J_{MX}=1.7$	1H: H_M
2.45	Y-Teil	$^3J_{OY}=5.5$	1H: H_Y
2.64	X-Teil	$^3J_{NX}=5.8$	1H: H_X
2.73	L-Teil	$^2J_{XY}=8.4$	1H: H_L
2.97	N-Teil	$^2J_{MN}=^2J_{LO}=10.6$	1H: H_N
3.06	s		3H: N Ph CH_3
3.16	O-Teil		1H: H_O
6.91	t		1H: Phenyl
6.98	d		2H: Phenyl
7.30	t		2H: Phenyl

*Kopplung durch Simulation mit Calm-Programm ermittelt

b) $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektroskopie

Die erfolgreiche Bildung des Nitrilbicyclus **136** lässt sich an drei charakteristischen Signalen festmachen. Zum einen erhält man für die Kohlenstoffatome C(1)/C(5) zwei Dubletts bei 34.4 und 36.4 ppm. Die $^1J_{\text{CH}}$ -Kopplungskonstanten von 176 bzw. 173 Hz sind typisch für Cyclopropane und zeigen an, dass ein Ringschluss in 3/5 Position stattgefunden hat.

Zum anderen findet man für den Nitrilkohlenstoff im charakteristischen Tieffeldbereich bei 119.2 ppm ein Triplett.



2.2.2 Konfigurations und Konformationsanalyse von **136**

Die Signale für die Protonen M und L weisen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum eine um 0.5 ppm unterschiedliche chemische Verschiebung auf. Dies ist auf die verschiedene

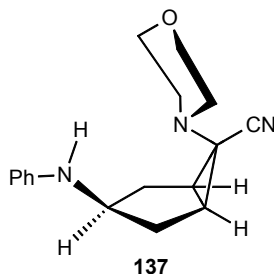
chemische und magnetische Umgebung der Inside-Protonen zurückzuführen. Proton M zeigt genau in die Ringmitte des Phenylsubstituenten und wird durch dessen Ringstromeffekt entschirmt. Dies führt zu einer Hochfeldverschiebung für Proton M. Durch dynamische ^1H -NMR-Spektroskopie kann man den ΔG^* -Wert für die Topomerisierung der Cyclopropanprotonen von **136** mit 71.44 kJ/mol bestimmen. Dieser Wert und die weiter oben getroffene Aussage sind Indizien dafür, dass der Nitrilbicyclus **136** in 6β -Amino-Konfiguration vorliegt.

Im ^{13}C -NMR-Spektrum findet sich für den Cyanosubstituenten eine $\text{cis-}^3\text{J}_{\text{CH}}$ -Feinkopplung zu den Cyclopropanprotonen X/Y mit einer Kopplungskonstante von 4.5 Hz. Auch dies ist ein klares Indiz für die 6β -Konfiguration.

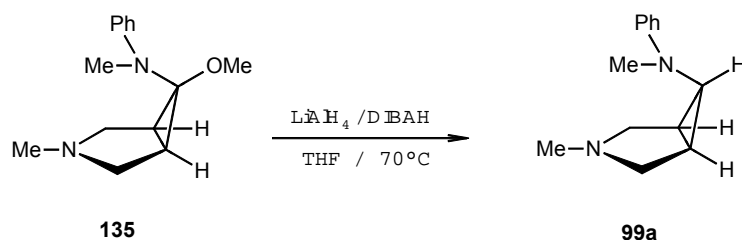
Die Konformation lässt sich durch die Kopplungskonstanten der Protonen L/M,N/O und X/Y zueinander bestimmen. Betrachtet man die $^3\text{J}_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstanten für M/X und L/Y, so liegen diese bei 1.8 bzw. 1.7 Hz. Auch die $^3\text{J}_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstanten für N/X und O/Y liegen mit 5.8 bzw. 5.5 Hz in einem Bereich, der weder eindeutig einer Sessel- noch einer Wannenkongformation zugeordnet werden kann.

Diese Werte belegen, dass Verbindung **136** als ein Halbsessel vorliegt.

W. Roth¹⁰⁷ fand anhand einer Kristallstrukturanalyse von $1\alpha,3\beta,5\alpha,6\beta$ -6-Morpholino-3-N-phenylamino-bicyclo[3.1.0]hexan-6-carbonitril (**137**) eine Halbsesselkonformation für diese Verbindung. Die für Verbindungen **137** in Lösung gefundenen $^3\text{J}_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstanten für M/X und L/Y liegen zwischen 1.55 und 1.85 Hz. Anhand dieser Ergebnisse (ein Vergleich einer Substanz in Lösung und im festen Zustand birgt gewisse Schwierigkeiten) postuliert W. Roth für Verbindungen, deren $^3\text{J}_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstanten für M/X und L/Y zwischen 0.8 und 2.0 Hz liegen einen Halbsessel.



2.3 1 α ,5 α ,6 β -3-Methyl-6-(methylphenylamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan (**99a**)



Zum Erhalt des isomerenreinen Inside-Amins **99a** bieten sich zwei verschiedene Möglichkeiten an. Man setzt das N,O-Acetal **135** mit den zwei Reduktionsmitteln Lithiumaluminiumhydrid (LiAlH_4) und Diisobutylaluminiumhydrid (DIBALH) um, und erhält so Verbindung **99a**.

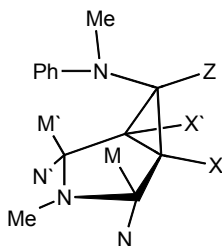
Die Reaktionsführung ist für beide Fälle identisch. Man legt einen vierfachen Überschuss des Reduktionsmittels in Tetrahydrofuran vor und tropft das in Tetrahydrofuran gelöste N,O-Acetal **135** langsam hinzu. Nach Beendigung der Reaktion arbeitet man die Lösung auf und erhält durch Destillation am rotierenden Kugelrohr Verbindung **99a** als farbloses Öl in 84%iger Ausbeute. Bei -20°C kristallisiert der Inside-Amino-Bicyclus **99a** in Form von analysenreinen Kristallen aus Pentan aus.

2.3.1 Konstitutionsbestimmung von **99a**

a) ^1H -NMR-Spektroskopie

Eine erfolgreiche Reduktion zu Verbindung **99a** erkennt man daran, dass das Signal für die Methoxygruppe bei 3.20 ppm verschwunden ist und sich stattdessen ein Triplett für das Proton Z bei 2.58 ppm bildet. Vergleicht man das Spektrum des N,O-Acetals mit dem von Verbindung **135** dann erkennt man, dass die Signale für die Protonen X/Y, L/M und N/O jetzt zusammenfallen.

Durch die Simulation des MM'NN'XX'Z-Spinsystems mit dem Programm „CALM“¹⁷⁴ konnten die Kopplungskonstanten aller Ringprotonen exakt bestimmt werden.



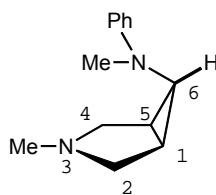
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **99a** (CDCl_3 , 298 K, 400.14 MHz, auf Chloroform geeicht)

δ [ppm]	Spinsystem	Kopplung[Hz]*	Zuordnung
1.99	X/X'-Teil	$^3J_{LY} = ^3J_{MX} = 2.0$	2H: $\text{H}_{X/X'}$
2.17	s	$^3J_{OY} = ^3J_{NX} = 5.5$	3H: N(3) CH_3
2.36	M/M'-Teil	$^2J_{XY} = 8.5$	2H: $\text{H}_{M/M'}$
2.58	Z-Teil	$^2J_{MN} = ^2J_{LO} = 9.8$	1H: H_Z
3.00	s	$^2J_{XZ} = ^2J_{YZ} = 6.5$	3H: N Ph CH_3
3.04	N/N'-Teil		2H: $\text{H}_{N/N'}$
6.80	t		1H: Phenyl
6.99	d		2H: Phenyl
7.27	t		2H: Phenyl

*Kopplung durch Simulation mit Calm-Programm ermittelt

b) $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektroskopie

Die Bildung des Inside-Amino-Bicyclus **99a** erkennt man daran, dass das Signal der Methoxygruppe bei 53.6 ppm verschwunden ist und man stattdessen ein Dublett bei 45.2 ppm für den C(6)-Kohlenstoff findet. Die $^1J_{\text{CH}}$ -Kopplungskonstante von 173 Hz ist ein eindeutiges Indiz dafür, dass es sich hierbei um einen Cyclopropan-Kohlenstoff handelt.



2.3.2 Konfigurations- und Konformationsanalyse von 99a

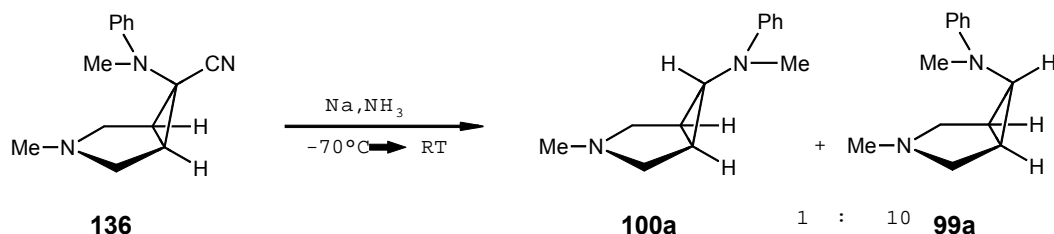
Der Wert der $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstante von 6.5 Hz (cis-Kopplung zwischen den Protonen X/Y und Z) ist ein eindeutiges Indiz für die 6 β -Position des Aminosubstituenten.

Die Konformation von Verbindung **99a** lässt sich über die Kopplungskonstanten der Protonen M/M' und N/N' mit X/X' bestimmen. Die $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplungen der inside-ständigen Protonen M/M' mit den Cyclopropanprotonen X/X' betragen 2.0 Hz, während die für die Protonen N/N' mit X/X' bei 5.5 Hz liegen. Beides sind Indizien für eine Sessel-Konformation von Verbindung **99a**.

2.3.3 Alternative Darstellung des Inside-Amino-Bicyclus 99a

Die reduktive Decyanierung des Nitrilbicyclus führt zu einem Gemisch der Inside- und Outside-Amino-Bicyclen (10:1). Man kondensiert Ammoniak bei -78°C ein und löst einen 10-fachen Überschuss an Natrium. Dann fügt man das Nitril **136** hinzu und lässt das Ammoniak verdampfen. Nach der Extraktion des Rückstandes mit Diethylether erhält man bei der Destillation im rotierenden Kugelrohr ein farbloses Öl, das man im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum als ein Gemisch aus 6 α - und 6 β -Amin identifizieren kann. Dieses Gemisch lässt sich säulenchromatographisch in die beiden reinen Isomeren auftrennen.

Man erhält das Gemisch der Verbindung **99a** und **100a** in 81%iger Ausbeute.



2.3.4 Konstitutionsbestimmung von Verbindung 99a

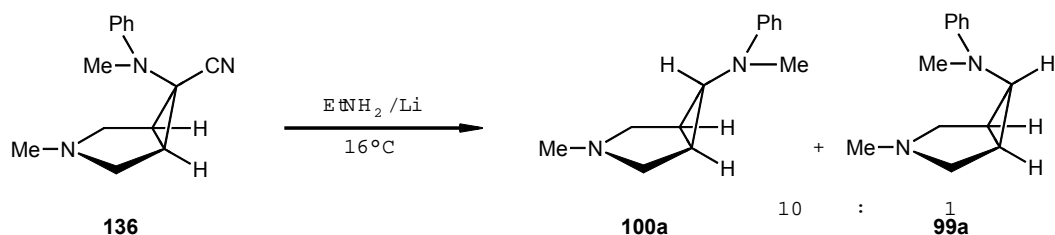
a) ^1H -NMR-Spektroskopie

Vergleicht man die Spektren von Verbindung **136** und **99a**, dann erkennt man die Bildung des 6 β -H-Bicyclus **99a** daran, dass sich bei 2.6 ppm ein Triplet mit einer cis- $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstante von 6.5 Hz gebildet hat. Durch die Substitution der Cyano-Gruppe durch ein Wasserstoffatom fällt die Rotationsbehinderung des Aminorestes in 6-Position weg. Dadurch fallen die Signale für M/L, N/O und X/Y zusammen, die bei Verbindung **136** noch als Einzelsignale auftraten und liegen jetzt als MM'NN'X/X'Z-Spinsystem vor.

b) ^{13}C -NMR-Spektroskopie

Die Bildung des H-Bicyclus **99a** erkennt man daran, dass das Triplet des Nitrils **136** bei 119.2 ppm verschwindet und sich für C6 ein Dublett bei 41.2 ppm gebildet hat.

2.4 1 α ,5 α ,6 α -3-Methyl-6-(methylphenylamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan (**100a**)



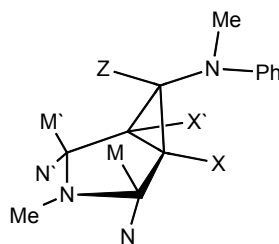
Ein 10-facher Überschuss an Lithium wird bei -16°C in Ethylamin gelöst. Man fügt den Nitrilbicyclus **136** hinzu und taut die Reaktionslösung auf Raumtemperatur auf. Nachdem das Ethylamin verdampft ist, arbeitet man den Rückstand auf und erhält ein Gemisch aus Inside **99a** und Outside-Amino-Bicyclus **100a** im Verhältnis 1:10. Dieses lässt sich säulenchromatographisch trennen. Man erhält Verbindung **100a** in 77%iger Ausbeute und Verbindung **99a** in 8%iger Ausbeute.

2.4.1 Konstitutionsbestimmung von 100a

a) ^1H -NMR-Spektroskopie

Die erfolgreiche reduktive Decyanierung lässt sich an der Bildung eines Triplets bei 2.68 ppm mit einer $\text{trans-}^3J_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstante von 2.0 Hz erkennen.

Dadurch, dass der Aminosubstituent in 6-Position auf der Außenseite des Moleküls steht, fallen die Signale für die Protonen M/M', N/N' und X/X' zusammen, da der Einfluß des Aminosubstituenten die Pyrrolidinringprotonen wegfällt. Die aus dem experimentellen Spektrum ermittelten Kopplungen dienten als Grundlage zur exakten Bestimmung der Kopplungen des MM'NN'XX'Z-Spinsystem mithilfe der „CALM“¹⁷⁴-Spektrensimulation für Verbindung **100a**.



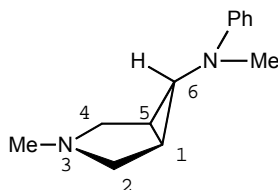
^1H -NMR-Spektrum von **100a** (CDCl_3 , 298 K, 400.14 MHz, auf Chloroform geeicht)

$\delta[\text{ppm}]$	Spinsystem	Kopplung[Hz]*	Zuordnung
1.64	X/X'-Teil	$^3J_{\text{OY}} = ^3J_{\text{NX}} = 3.4$	2H: H _{X/X'}
2.36	s	$^2J_{\text{XY}} = 7.7$	3H: N(3) CH ₃
2.47	N/N'-Teil	$^2J_{\text{MN}} = ^2J_{\text{LO}} = 9.1$	2H: H _{N/N'}
2.68	Z-Teil	$^3J_{\text{XZ}} = ^3J_{\text{YZ}} = 2.0$	1H: H _Z
2.97	s		3H: N Ph CH ₃
3.20	M/M'-Teil		2H: H _{M/M'}
6.78	t		1H: Phenyl
6.94	d		2H: Phenyl
7.26	t		2H: Phenyl

*Kopplung durch Simulation mit Calm-Programm ermittelt

b) ^{13}C -NMR-Spektroskopie

Durch das Verschwinden des Nitrilsignals bei 119.2 ppm und das gleichzeitige Auftreten eines Dubletts bei 41.2 ppm für C(6) liegt ein eindeutiger Beweis für die erfolgreiche reduktive Decyanierung des Nitrils **136** vor. Die $^1\text{J}_{\text{CH}}$ -Kopplungskonstante beträgt 173 Hz und liegt damit im charakteristischen Bereich für Cyclopropankohlenstoffe. Durch die Substitution der Nitrilgruppe mittels eines Wasserstoffatoms und die gleichzeitige Inversion des Aminorestes von der Inside zur Outsideposition wird dessen Rotationsbehinderung aufgehoben. Das Molekül erhält infolge dessen eine Symmetrieebene senkrecht durch das Molekül. Man erkennt dies daran, dass für die Kohlenstoffatome C(1)/(5) und C(2)/(4) jeweils nur ein Signal im ^{13}C -NMR-Spektrum gefunden wird.

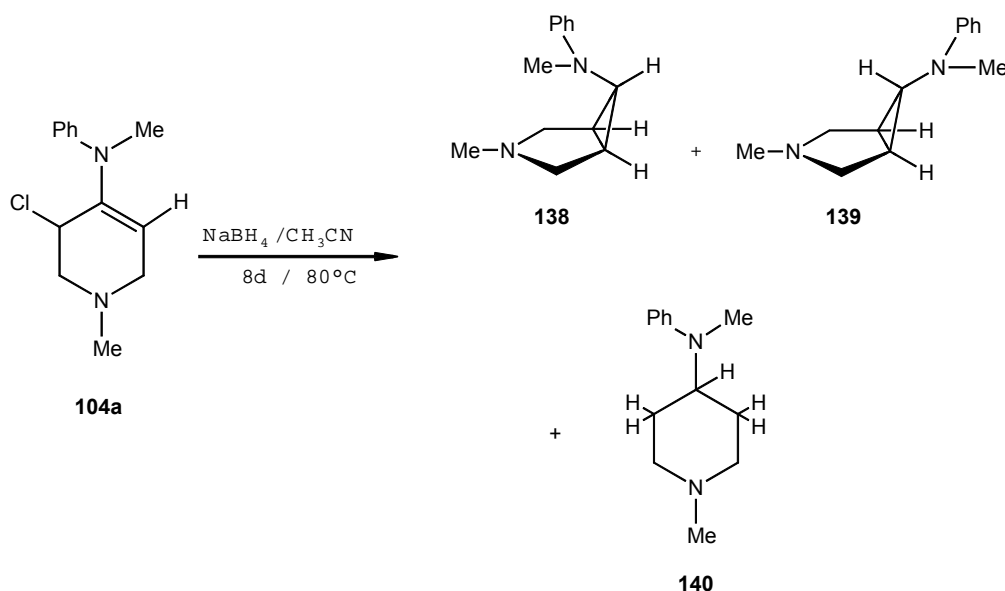
2.4.2 Konfigurations- und Konformationsbestimmung von Verbindung **100a**

Die $\text{trans-}^3\text{J}_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstante von 2.0 Hz zwischen den Protonen X/X' und Z ist ausschlaggebend für die Bestimmung der 6α -Konfiguration des Aminorestes.

Die Konformation lässt sich über die Größe der Kopplungskonstanten der Inside-Protonen M/M' mit den Cyclopropanprotonen X/X' bestimmen. Der Wert dieser $^3\text{J}_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstante beträgt ungefähr 0. Das Fehlen der M/X, M'/X' Kopplung lässt sich auf einen Dieder-Winkel zwischen M/X und M'/X' von ca. 90° zurückführen. Man findet stattdessen nur eine Kopplung der axialen Protonen N/N' mit X/X'. Der Wert beträgt 3.4 Hz. Aufgrund dieser Aufspaltungsmuster und Kopplungskonstanten kann auf eine Wannenkonformation des bicyclischen Systems bei Bicyclus **100a** geschlossen werden.

2.5 1 α ,5 α ,6 α -3-Methyl-6-(methylphenylamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan (100a), 1 α ,5 α ,6 β -3-Methyl-6-(methylphenylamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan (99a) und 1-Methyl-4-(methylphenylamino)-piperidin (140)

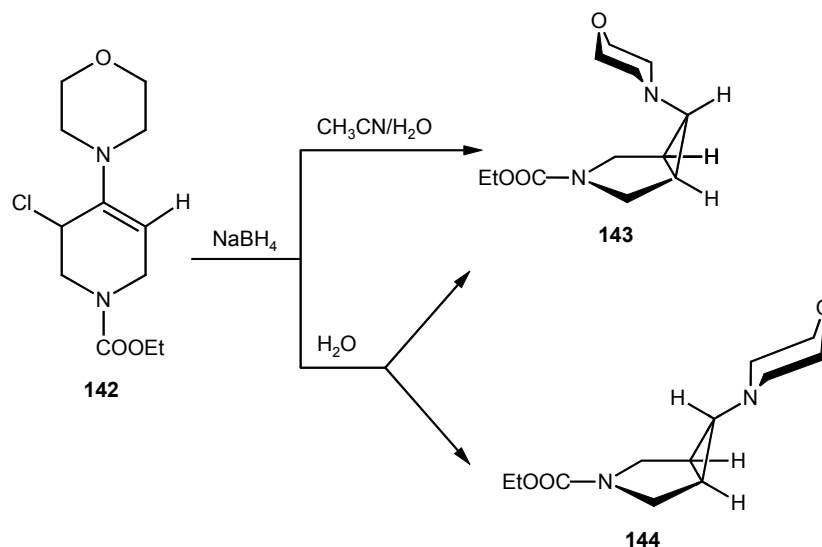
Die Umsetzung des Chlorenamins **104a** mit Natriumborhydrid in Acetonitril für 8 Tage bei 80°C liefert ein Gemisch aus 3 verschiedenen Verbindungen. Nach Aufarbeitung des Reaktionsgemischs und anschließender Kugelrohrdestillation kann man das farblose Öl mittels Säulenchromatographie in den 6 α - **100a**, 6 β -Amino-Bicyclus **99a** und in den Monocyclus **140** auftrennen. Man erhält die drei analysereinen Verbindungen in folgenden Ausbeuten: Inside-H-Bicyclus **100a** 10%; Outside-H-Bicyclus **99a** 42%; Monocyclus **140** 48%.



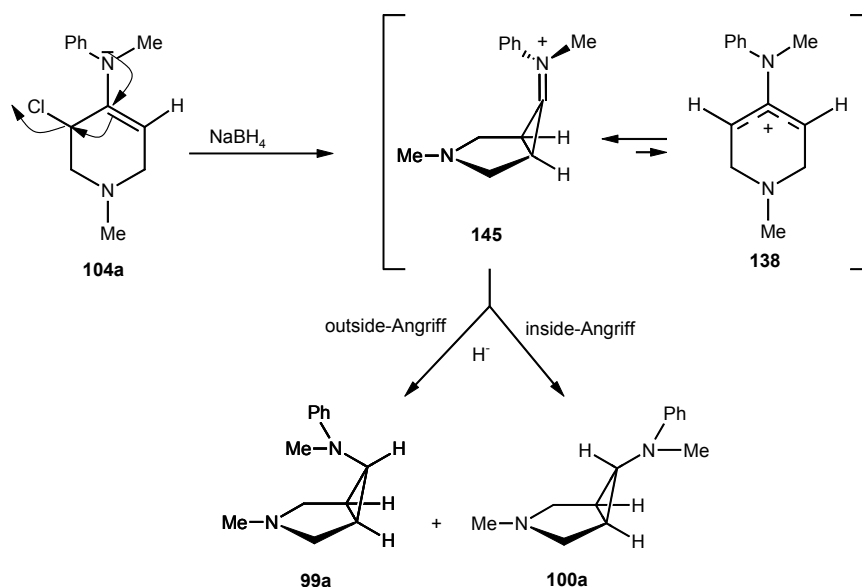
2.5.1 Mechanistische Betrachtungen

Bei der Umsetzung eines Chlorenamins mit Natriumborhydrid als Hydridüberträger erhält man nach der Aufarbeitung des Reaktionsgemischs mittels saurer Hydrolyse als Produkt ein 6 β -Amin¹⁸. V. Butz konnte durch Verwendung eines N-carbethoxy-substituierten Chlorenamins **142** bei analoger Umsetzung mit Natriumborhydrid in Acetonitril neben anderen Substanzen nur das 6 β -Isomere **143** isolieren, während bei

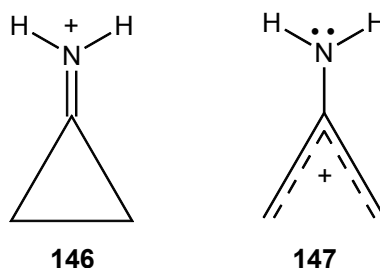
der Verwendung von Wasser als Lösungsmittel das 6 α -/6 β -Isomergemisch **144/143** im Verhältnis 3 : 1 entsteht³⁷.



Für den Fall, dass der Aminosubstituent in 4-Position Methylanilin ist, erhält man bei einem Outside-Angriff des Hydrid-Ions Verbindung **99a**, was sich durch die „normale“ Reaktivität des Iminium-Ions **145a** erklären lässt. Das sich in geringem Maß auch das 6 α -Isomere **100a** bildet, kann durch die Größe des Hydrid-Ions erklärt werden. Das Iminium-Ion **145a** hat eine planare Geometrie. Ein Angriff von der Innenseite wird durch den Substituenten an N(3) und den Pyrrolidin-Ring erschwert, gegebenenfalls sogar ganz verhindert. Da das Hydrid-Ion jedoch ein sehr kleines Nucleophil darstellt, kann in geringem Maße ein Angriff von der Innenseite erfolgen, wodurch sich die Bildung von Verbindung **100a** erklären lässt.



Für die Iminiumzwischenstufe **145** lässt sich aber auch die kationische Verbindung **138** beschreiben. Ab initio Rechnungen haben gezeigt, dass es für ein vergleichbares Aminoallyl-Kation **147** kein energetisches Minimum gibt¹⁵³. Alle Versuche die Energie zu minimieren führen zur Bildung des Cyclopropaniminium-Ions.

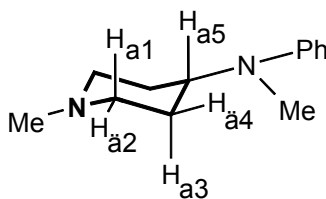


Daher lässt sich für die Bildung der monocyclischen Verbindung **140** nur sagen, dass sie über einen S_N1 , S_N2 oder einen S_N2' -Mechanismus führt. Im Falle eines Anilino-substituenten kann das Gleichgewicht zwischen **145** und **138** zugunsten des Letzteren verschoben werden, da der Phenylring das lone-pair des Stickstoffatoms stärker delokalisiert, als dies ein Alkylsubstituent tun würde. In der Literatur gibt es zu diesem Problem keine Beispiele oder Rechnungen, so dass es bei den vorangegangenen Annahmen bleiben muss.

2.5.2 Konstitutionsbestimmung

a) ^1H -NMR-Spektroskopie

Auffällig für Verbindung **140** ist, dass sich im ^1H -NMR-Spektrum keine Signale finden, die dem typischen LMNOXYZ-Spinsystem zugeordnet werden können. Stattdessen findet man bei 3.57 ppm ein Triplett von Triplets, das dem Proton an H_{a5} zugeordnet werden kann. Für die transaxiale-Kopplung findet man einen Wert von 11.6 Hz, während die cis-Kopplung zwischen dem axialen-Proton an H_{a5} und den beiden äquatorial stehenden Protonen an $\text{H}_{\bar{a}4} / \text{H}_{\bar{a}4'}$ mit ca. 4 Hz wesentlich kleiner ausfällt (mit ' gekennzeichnete Protonen befinden sich an der hinteren Seite des Piperidinrestes; sie sind der Übersichtlichkeit halber weggelassen worden).



$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **140** (CDCl_3 , 298 K, 400.14 MHz, auf Chloroform geeicht)

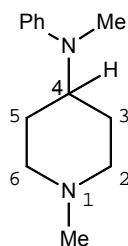
δ [ppm]	Spinsystem	Zuordnung
1.72	m_c	2H: \ddot{a}_4
1.84	qd	2H: a_3
2.05	td	2H: a_1
2.30	s	3H: N(3) CH_3
2.78	s	3H: Ph-N- CH_3
2.95	m_c	2H: \ddot{a}_2
3.57	tt	1H: a_5
6.70	t	1H: Phenyl
6.80	d	2H: Phenyl
7.22	t	2H: Phenyl

$$^3J_{a5/a3} = 11.6 \text{ Hz}; \quad ^3J_{a5/\ddot{a}4} = 4 \text{ Hz}$$

b) $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektroskopie

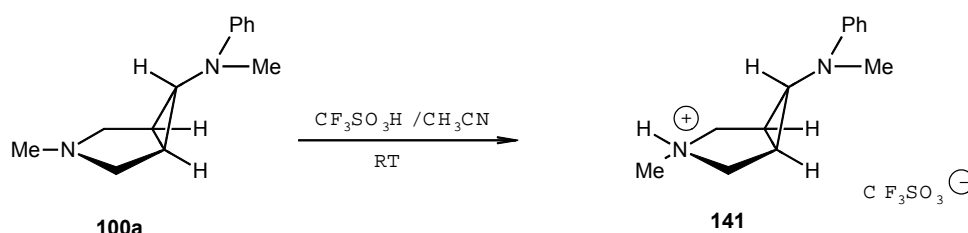
Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von Verbindung **140** sind keine Signale für die Cyclopropan-Kohlenstoffe vorhanden. Demzufolge bildet sich bei der Umsetzung des Chlorenamins mit Natriumborhydrid eine weitere Verbindung, die jedoch keinen bicyclischen Charakter aufweist.

Das $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum zeigt das Vorhandensein eines Piperidinderivats (für C(4) ein Dublett bei 56.3 ppm mit einer $^1J_{\text{CH}}$ -Kopplungskonstante von 132 Hz).



2.6 1 α ,5 α ,6 α -3-Methyl-6-(methylphenylamino)-3-azoniabicyclo[3.1.0]hexan trifluormethan-sulfonat (**141**)

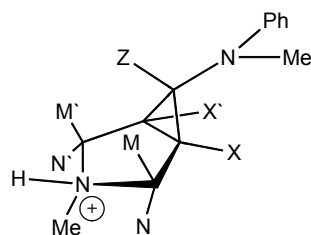
Alkylamine sind gute Basen und lassen sich daher einfach protonieren und zu einem Salz umwandeln. Die Protonierung von Verbindung **100a** erfolgt durch die äquimolare Zugabe von Trifluormethansulfonsäure in 2-Propanol. Nach mehrmaligem Waschen des Rückstandes mit Diethylether erhält man den monoprotonierten Bicyclus **141** in Form eines weißen Feststoffes in 99%iger Ausbeute.



2.6.1 Konstitutionsbestimmung von **141**

a) ^1H -NMR-Spektroskopie

Vergleicht man die Signale der Spektren des Outside-Amino-Bicyclus **100a** mit denen des monoprotonierten Salzes **141**, so fallen Veränderungen auf. Das Singulett für die N(3)-Methylgruppe wird von 2.36 ppm nach 2.78 ppm zu tieferem Feld verschoben. Des Weiteren findet man für das Proton am N(3)-Stickstoff ein breites Signal bei 6.65 ppm. Diese Veränderungen sind ein Beweis für die Protonierung am N(3)-Stickstoff. Durch Spektren-Simulation mit dem Programm „Calm“¹⁷⁴, konnten die Kopplungskonstanten des MM'NN'XX'Z-Spinsystems aufgeklärt werden.

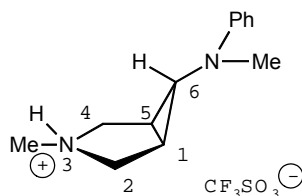


^1H -NMR-Spektrum von **141** (CD_2Cl_2 , 298 K, 400.14 MHz, auf Methylenchlorid geeicht)

δ [ppm]	Spinsystem	Kopplung[Hz]*	Zuordnung
1.99	X/X'-Teil	$^3J_{LY} = ^3J_{MX} = 0.3$	2H: H _{X/X'}
2.70	Z-Teil	$^3J_{OY} = ^3J_{NX} = 4.7$	1H: H _Z
2.78	s	$^4J_{NX} = ^4J_{NX} = -0.25$	3H: N(3) <u>CH</u> ₃
2.95	s	$^2J_{XY} = 8.2$	3H: N-Ph- <u>CH</u> ₃
3.23	N/N'-Teil	$^2J_{MN} = ^2J_{LO} = 11.1$	2H: H _{N/N'}
3.62	M/M'-Teil	$^2J_{XZ} = ^2J_{YZ} = 2.4$	2H: H _{M/M'}
6.65	breit		1H: <u>NH</u>
6.81	t		1H: Phenyl
6.87	d		2H: Phenyl
7.26	t		2H: Phenyl

*Kopplung durch Simulation mit Calm-Programm ermittelt

b) ^{13}C -NMR-Spektroskopie



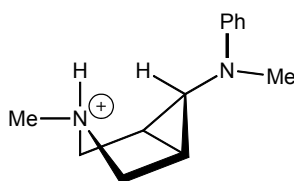
Das Auftreten eines Quartetts bei 120.8 ppm mit einer $^1J_{\text{CF}}$ -Kopplungskonstante von 319 Hz weist eindeutig auf die Bildungen eines Trifluormethansulfonats hin. Vergleicht man die $^1J_{\text{CH}}$ -Kopplungskonstanten der N(3)-Methylgruppe der Verbindungen **100a** und **141**, so fällt auf, dass diese sich von 133 Hz zu 141 Hz um 8 Hz vergrößert hat. Bei den zu N(3) benachbarten Methylengruppen C(2)/(4) findet man ebenfalls eine Vergrößerung der $^1J_{\text{CH}}$ -Kopplungskonstanten um 11 Hz. Beides sind Indizien dafür, dass die Protonierung ausschließlich am N(3)-Stickstoff stattgefunden hat

25,157,160

2.6.2 Konfigurations- und Konformationsbestimmung von **141**

Die Größe der $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstante von 2.4 Hz ist charakteristisch für eine trans-Kopplung der Cyclopropan-Protonen X/X' mit Z. Damit liegt Verbindung **141** ganz klar in einer 6 α - oder Outside-Amino-Konfiguration vor.

Die Konformation lässt sich durch die $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstanten der Protonen M/M' und N/N' mit X/X' eindeutig als Wanne bestimmen. Der Wert von 0.3 Hz für die $^3J_{\text{MX/M'X'}}$ -Kopplung lässt sich im experimentellen Spektrum nicht erkennen und kann nur mittels Spektren-Simulation bestimmt werden. Auch die Größe der $^3J_{\text{NX/N'X'}}$ -Kopplung von 4.8 Hz deutet auf die Wannenkongformation von Verbindung **141** hin. Das bedeutet gleichzeitig, dass die Protonierung an N(3) von der Inside-Position aus stattgefunden haben muss, da die Methylgruppe an N(3) immer in äquatorialer Lage steht. Das Proton nimmt demzufolge axiale Position ein.

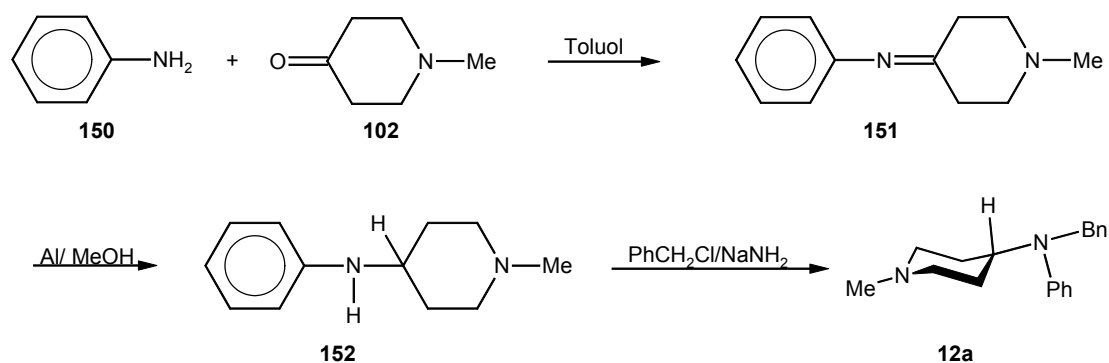


3 Synthese der Cyclobamipine 99b/100b

3.1 Kenntnisstand Bamipin

Bamipin (**12a**) [4-(N-Benzylanilino)-1-methylpiperidin] wurde 1953 von der Knoll AG entwickelt und patentiert^{102,154}. Es handelt sich um ein H₁-Antihistamin, welches unter dem Namen Soventol[®] im Handel erhältlich ist.

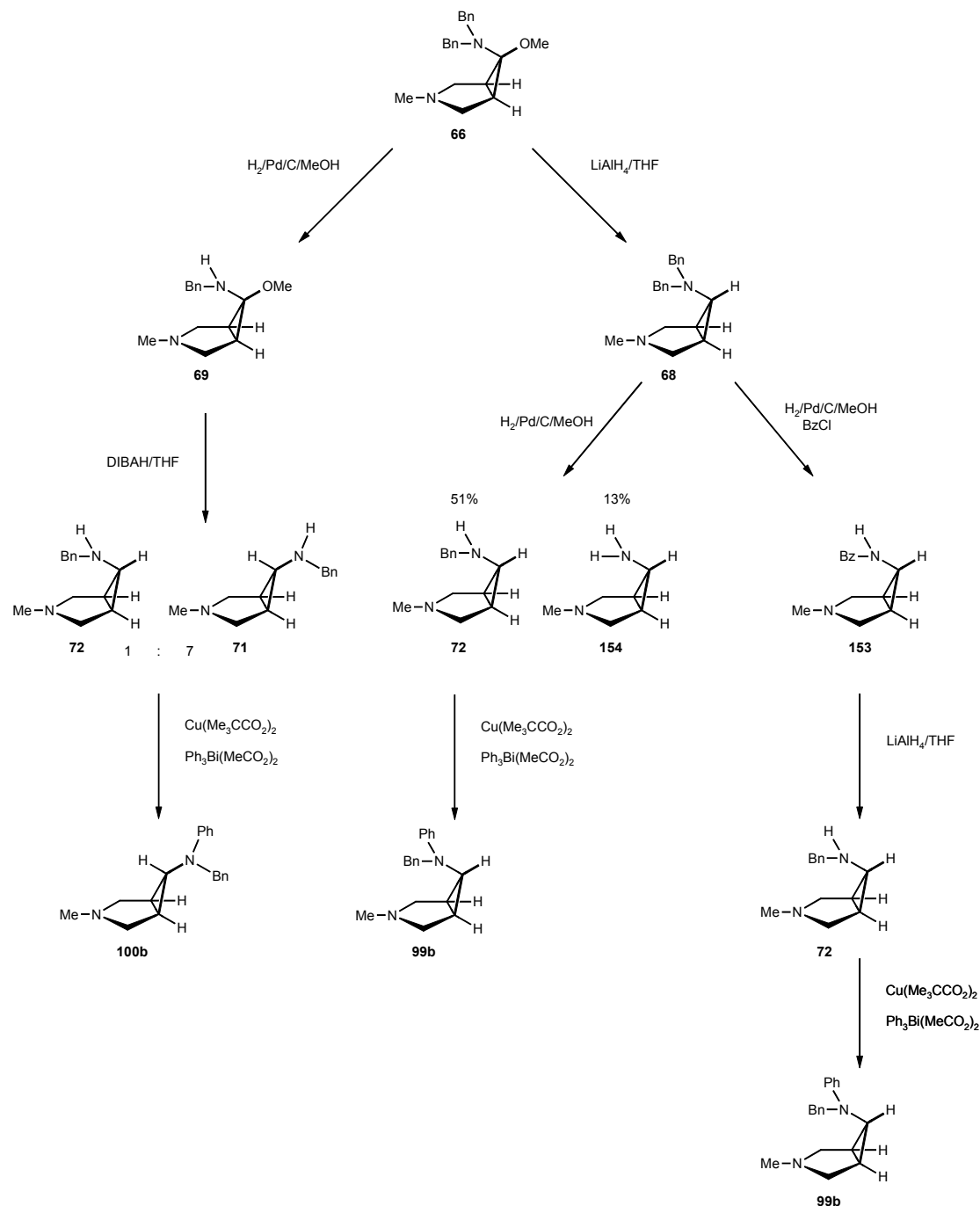
Bei der Synthese von Bamipin (**12a**) wird in einem ersten Schritt Anilin (**150**) und 1-Methyl-4-piperidon (**102**) in Toluol zu Verbindung **151** kondensiert. Anschließend erfolgt eine Reduktion durch Aluminiumspäne in Methanol zu **152**. Im letzten Schritt wird durch die Reaktion von Benzylchlorid in Gegenwart von Natriumamid der Benzylrest eingeführt und man erhält als Endprodukt Bamipin (**12a**).



Da in der Literatur bisher keine Versuche beschrieben worden sind verbrückte Analoga des Bamipins (**12a**) herzustellen und diese auf ihre Histamin-H₁-Rezeptoraktivität zu untersuchen, arbeitete Goertz⁴³ im Arbeitskreis Vilsmaier in seiner Dissertation eine Synthesesequenz zum 6 α - **100b** und 6 β -Cyclobamipins **99b** aus.

Da seiner Meinung nach die geeigneten Anilinderivate (Benzylanilin) (**101b**) nicht basisch genug sind, um über eine Kondensationsreaktion mit 1-Methyl-4-piperidon (**102**) ein Enamin zu erhalten, beginnt er seine Synthese mit Dibenzylamin, um in einem späteren Schritt einen der Benzylreste durch einen Phenylrest zu substituieren. Vergleicht man die pK_b -Werte verschiedener organischer Basen, so stellt man einen Unterschied von ca. 5 pK_b -Einheiten fest. So findet man in der Literatur¹⁰⁵ für Benzylamin einen pK_b -Wert von 4.64, während Anilin 9.42 aufweist.

Das zugrundeliegende Synthesekonzept entspricht dem im Arbeitskreis Vilsmaier angewandten. Man stellt über eine Kondensationsreaktion das Enamin dar, chloriert mit N-Chlorsuccinimid und gelangt über die Reaktion des Chlorenamins mit einem Nucleophil (in diesem Fall Methanolat) zum N,O-Acetal **66**.



Die Arylierung der einfach entschützten Verbindungen **71** und **72** erfolgt mit Triphenylbismutdiacetat in Gegenwart von Kupferbispivalat, welches als Katalysator

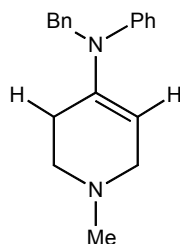
dient¹⁵⁵. Bei der Arylierung des Gemischs von **71/72** isoliert man nur das 6 α -Cyclobamipin **100b**. Die Ausbeuten an beiden Isomeren lagen bei der Arylierung unter 20%.

3.2 4-(N-Benzyl-N-phenylamino)-1,2,3,6-tetrahydro-1-methyl-pyridin (**103b**)

3.2.1 Konstitutionsbestimmung für **103b**

a) ¹H-NMR-Spektroskopie

Das erfolgreiche Entstehen des Enamins **103b** erkennt man an der Bildung eines Triplets bei 5.30 ppm. Dieses Signal kann dem olefinischen Wasserstoffatom zugeordnet werden, wodurch sich auch die chemische Verschiebung zu tiefem Feld erklären lässt.

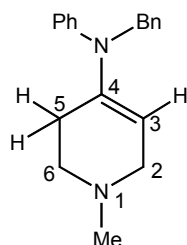


¹H-NMR-Spektrum von **103b** (C₆D₆, 298 K, 400.14 MHz, auf Benzol geeicht)

δ [ppm]	Spinsystem	Zuordnung
2.31	m	2H
2.37	s	3H: CH_3
2.59	t	2H
3.03	m _c	2H
4.70	s	2H: CH_2 -Ph
5.30	t	1H: C=CH
6.82 – 6.91	t	3H: Ph
7.17 – 7.29	m	7H: Ph

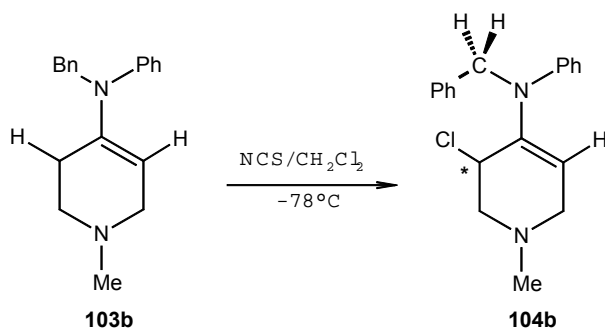
b) ^{13}C -NMR-Spektroskopie

Durch das Auftreten eines Dubletts bei 112.0 ppm kann man die Bildung des Enamins erkennen. Die Verschiebung zu tiefem Feld für diese CH-Gruppe ist durch die olefinische Umgebung zu erklären. Die Größe der Kopplungskonstante mit 155 Hz spricht für den Doppelbindungscharakter. Die Zuordnung der restlichen Piperidin-Kohlenstoffatome gestaltet sich nicht so einfach, da sie alle als Triplet auftreten und sich dabei noch mit dem Signal der Methylengruppe der Benzylgruppe überlagern. Anhand der Anzahl und Multiplizität der Signale lässt sich jedoch generell die Bildung des Enamins **103b** belegen.



3.2.2 3-Chlor-4-(benzylphenylamino)-1,2,3,6-tetrahydro-1-methyl-pyridin (104b)

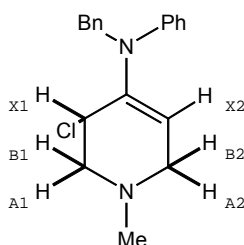
Bei der Reaktion des Enamins **103b** mit einer äquimolaren Menge N-Chlorsuccinimid in trockenem Dichlormethan bei -78°C erhält man das Monochlorenamin **104b**, als einen weißen Feststoff.



3.2.3 Konstitutionsbestimmung für 104b

a) ^1H -NMR-Spektroskopie

Bei der Betrachtung des ^1H -NMR-Spektrums des Chlorenamins **104b** erscheint im Bereich von 4.74 ppm ein Triplett für das Proton am chloresubstituierten Kohlenstoff (X1). Das Enaminproton absorbiert bei 5.6 ppm und bildet ein Triplett durch die Kopplungen mit den Protonen $\text{H}_{\text{B2}}/\text{H}_{\text{A2}}$. Für die Protonen des Tetrahydropyridinringes erhält man ein ABX-Spinsystem, bei dem man jedem Proton auch genau ein Signal zuordnen kann. Da Verbindung **104b** ein Chiralitätszentrum am chloresubstituierten Kohlenstoff hat, sind die Methylenprotonen der Benzylgruppe nicht mehr homotop. Sie bilden deshalb ein MN-Spinsystem.



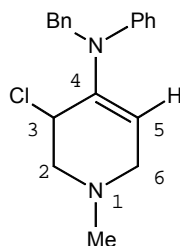
^1H -NMR-Spektrum von **104b** (CDCl_3 , 298 K, 400.14 MHz, auf Chloroform geeicht)

δ [ppm]	Spinsystem	Kopplung[Hz]*	Zuordnung
2.44	s		3H: CH_3
2.80		$^2J_{\text{A1B1}} = 12.75$	1H: A1
2.88		$^2J_{\text{A2B2}} = 16.85$	1H: A2
3.06		$^2J_{\text{A1B1}} = 12.75$	1H: B1
3.41		$^2J_{\text{A2B2}} = 16.85$	1H: B2
4.61	M-Teil	$^2J_{\text{MN}} = 17.15$	1H: MN-System Bn
4.74	t	$^3J_{\text{A1X1}} = 3.1$ $^3J_{\text{B1X1}} = 3.2$	1H: X1
4.98	N-Teil	$^2J_{\text{MN}} = 17.15$	1H: MN-System Bn
5.60	t	$^3J_{\text{A2X2}} = 4.8$ $^3J_{\text{B2X2}} = 2.5$	1H: X2
6.84 - 6.91	m		3H: Ph
7.18 - 7.33	m		7H: Ph

*Kopplungskonstanten durch Spektrensimulation mit CALM ermittelt

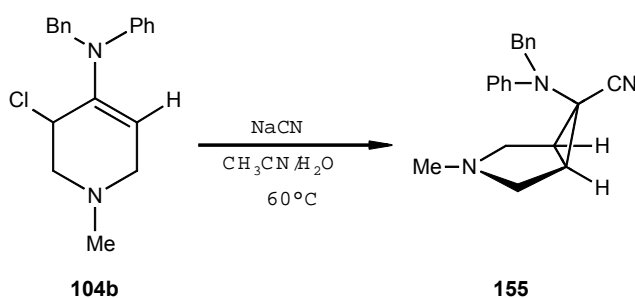
b) ^{13}C -NMR-Spektroskopie

Im ^{13}C -NMR-Spektrum des Chlorenamins **104b** tritt bei 56.2 ppm ein Dublett für das Kohlenstoffatom der CHCl -Gruppe auf. Das Signal für das olefinische Kohlenstoffatom C(5) (Dublett) ist etwas tieffeldverschobener, als dies im Enamin der Fall ist (ca. 7 ppm). Alle anderen Signale liegen in den zu erwartenden Bereichen.



3.3 1 α ,5 α ,6 β -6-(Benzylphenylamino)-3-methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-carbonitril (**155**)

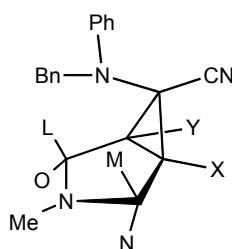
Das Chlorenamin **104b** wird mit Natriumcyanid in einem Gemisch aus Acetonitril/Wasser im Verhältnis 10:1 bei 60°C für 20 Stunden gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird die Reaktionslösung auf pH 14 gebracht und mit Diethylether extrahiert. Man erhält den Nitrilbicyclus in Form von farblosen Kristallen.



3.3.1 Konstitutionsanalyse von 155

a) ^1H -NMR-Spektroskopie

Die grundlegende Veränderung des $A_1B_1X_1/A_2B_2X_2$ -Spinsystems des Chlorenamins **104b** zu einem LMNOXY-Spinsystem beweist, dass sich aus dem monocyclischen Chlorenamin das bicyclische Nitril **155** gebildet hat. Aus dem ^1H -NMR-Spektrum konnten die Kopplungen herausgelesen werden, um eine exakte Bestimmung und Zuordnung der Signale mit Hilfe des CALM-Programms¹⁷⁴ durchzuführen.



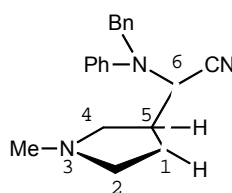
^1H -NMR-Spektrum von **155** (CDCl_3 , 298 K, 400.14 MHz, auf Chloroform geeicht)

δ [ppm]	Spinsystem	Kopplung[Hz]*	Zuordnung
2.17	s		3H: N(3) CH_3
2.39	X-Teil	$^3J_{LY} = 0.7$	1H: H_X
2.63	Y-Teil	$^3J_{MX} = 0.8$	1H: H_Y
2.76	N-Teil	$^3J_{OY} = 5.3$	1H: H_N
2.80	O-Teil	$^3J_{NX} = 4.7$	1H: H_O
2.81	L-Teil	$^2J_{XY} = 8.2$	1H: H_L
2.91	M-Teil	$^2J_{MN} = 10.4$ $^2J_{LO} = 10.6$	1H: H_M
4.58	B-Teil	$^2J_{AB} = 16.8$	1H: $\text{CH}_2\text{-Ph}$
4.71	A-Teil	$^2J_{AB} = 16.8$	1H: $\text{CH}_2\text{-Ph}$
6.86-7.44	m		10H: Phenyl

*Kopplung durch Simulation mit Calm-Programm ermittelt

b) ^{13}C -NMR-Spektroskopie

Im ^{13}C -NMR-Spektrum des Nitrilbicyclus **155** findet man für die Kohlenstoffatome des Cyclopropanringes C(6) ein Singulett bei 41.6 ppm und für C(1)/C(5) jeweils ein Dublett bei 34.6 ppm bzw. 36.3 ppm. Dabei ist die für Cyclopropane charakteristische $^1J_{\text{CH}}$ -Kopplungskonstante von jeweils 174 Hz ein klares Indiz für das Vorhandensein einer Dreiringstruktur. Das Kohlenstoffatom der Nitrilgruppe absorbiert bei 120.2 ppm.



3.3.2 Konfigurationsanalyse von **155**

Anhand der Größe der $^3J_{\text{CH-cis}}$ -Kopplung der Nitrilgruppe mit den beiden Cyclopropan-Protonen von 4.45 Hz lässt sich die 6β -Konfiguration für Verbindung **155** bestimmen. Das bedeutet, dass die Nitrilgruppe an C(6) outside-ständig ist.

Ein weiteres Indiz für die 6β -Konfiguration ist die Messung der freien Aktivierungsenthalpie ΔG^\ddagger , die für die Topomerisierung der Methylenprotonen der Benzylgruppe bei 73.05 kJ/mol liegt.

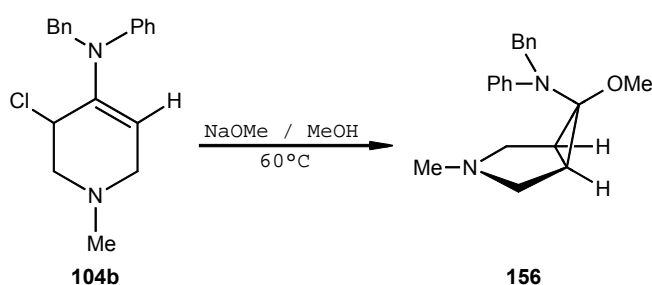
3.3.3 Konformationsanalyse von **155**

Durch die Simulation der Kopplungskonstanten für das LMNOXY-Spinsystem mittels CALM¹⁷⁴, kann Verbindung **155** eine Wannenkongformation zugeordnet werden. Dafür sprechen sowohl die $^3J_{\text{MX/LY}}$ -Kopplungskonstanten von 0.8 bzw. 0.7 Hz, als auch die $^3J_{\text{NX/OY}}$ -Kopplungskonstanten von 4.7 bzw. 5.3 Hz. Diese konformative Änderung des Moleküls kann man auch anhand der chemischen Verschiebung der Wasserstoffatome M/L gegenüber N/O erkennen. Durch die Wannenkongformation gehen die Protonen M und L von einer axialen in eine äquatoriale Lage über. Dadurch ver-

mindert sich der Einfluss des Anisotropieeffekts des Cyclopropanrings auf diese beiden Wasserstoffatome und die chemische Verschiebung ändert sich zu tieferem Feld.

3.4 1 α ,5 α ,6 α -6-(Benzylphenylamino)-6-methoxy-3-methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan (156)

Das Chlorenamin **104b** wird bei 60°C für 20 Stunden mit einer Lösung aus Natrium-methanolat in Methanol gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der verbleibende Rest mit Diethylether extrahiert. Man erhält ein gelbliches Öl, welches mittels Kugelrohrdestillation gereinigt wird. Das N,O-Acetal **156** gewinnt man als farbloses Öl, das in der Kälte farblose Kristalle bildet.



3.4.1 Konstitutions-, Konfigurations- und Konformationsanalyse von 156

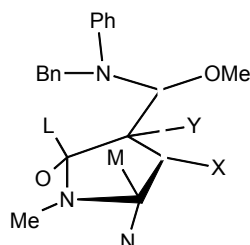
a) ^1H -NMR-Spektroskopie

Das Singulett bei 3.33 ppm kann der neugebildeten Methoxygruppe an C(6) zugeordnet werden. Im Vergleich zum Chlorenamin hat sich für Verbindung **156** ein LMNOXY-Spinsystem gebildet, welches charakteristisch für Azabicyclo[3.1.0]hexan-Systeme ist. Die Kopplungskonstanten für das LMNOXY-Spinsystem konnten mit Hilfe des CALM-Simulationsprogrammes¹⁷⁴ bestimmt werden.

Da keine exakte Zuordnung für die jeweiligen Pyrrolidinprotonenpaare L/M, N/O und X/Y getroffen werden konnte, war es nötig, ein Einstrahlexperiment durchzuführen. Dazu wurde bei der Frequenz von 1118.15 Hz (2.79 ppm) ins ^1H -NMR-Spektrum eingestrahlt, woraufhin sich das Aufspaltungsmuster bei den Signalen bei 2.69 ppm und 1.98 ppm vereinfachte, da dort die entsprechenden Kopplungen mit dem betreffenden Proton aufgehoben wurden. Durch das Einstrahlexperiment gelang es, die Zu-

ordnung für die Pyrrolidinprotonen so zu treffen, wie sie in unten aufgeführter Tabelle zu entnehmen sind.

Die $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstanten betragen für H_L/H_Y bzw. H_M/H_X 1.6 bzw. 1.7 Hz. Dadurch ist das Vorliegen einer Halbsesselkonformation des Moleküls **156** bewiesen.



^1H -NMR-Spektrum von **156** (CDCl_3 , 298 K, 400.14 MHz, auf Chloroform geeicht)

δ [ppm]	Spinsystem	Kopplung[Hz]*	Zuordnung
2.12	s		3H: N(3) CH_3
1.98	Y-Teil	$^3J_{\text{LY}} = 1.6$	1H: H_Y
2.35	X-Teil	$^3J_{\text{MX}} = 1.7$	1H: H_X
2.54	M-Teil	$^3J_{\text{OY}} = 5.15$	1H: H_M
2.64	N-Teil	$^3J_{\text{NX}} = 5.45$	1H: H_N
2.69	O-Teil	$^3J_{\text{XY}} = 8.9$	1H: H_O
2.79	L-Teil	$^2J_{\text{MN}} = 9.7$ $^2J_{\text{LO}} = 10.0$	1H: H_L
3.33	s		3H: OCH_3
4.78	B-Teil	$^2J_{\text{AB}} = 17.3$	1H: $\text{CH}_2\text{-Ph}$
4.91	A-Teil	$^2J_{\text{AB}} = 17.3$	1H: $\text{CH}_2\text{-Ph}$
6.76-7.35	m		10H: Phenyl

*Kopplung durch Simulation mit Calm-Programm ermittelt

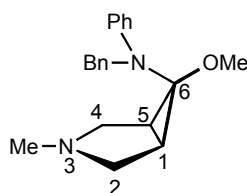
Die Protonen der Methylengruppe des Benzylrestes bilden in Verbindung **156** ein AB-System. Dieses eignet sich hervorragend als Stereoindikator für temperaturabhängige ^1H -NMR-Spektroskopie zur Bestimmung der freien Aktivierungsenthalpie ΔG^\ddagger .

Durch dynamische ^1H -NMR-Spektroskopie kann die Koaleszenztemperatur für die Benzylsignale im N,O-Acetal **156** mit 381K bestimmt werden. Für den ungekoppelten Fall erhält man damit eine freie Aktivierungsenthalpie ΔG^\ddagger von 77.3 kJ/mol, für den

gekoppelten Fall von 76.9 kJ/mol. Beide Werte sind ein klares Indiz für die Outside-position der Methoxygruppe und daher für eine 6 α -Konfiguration des N,O-Acetals.

b) ^{13}C -NMR-Spektroskopie

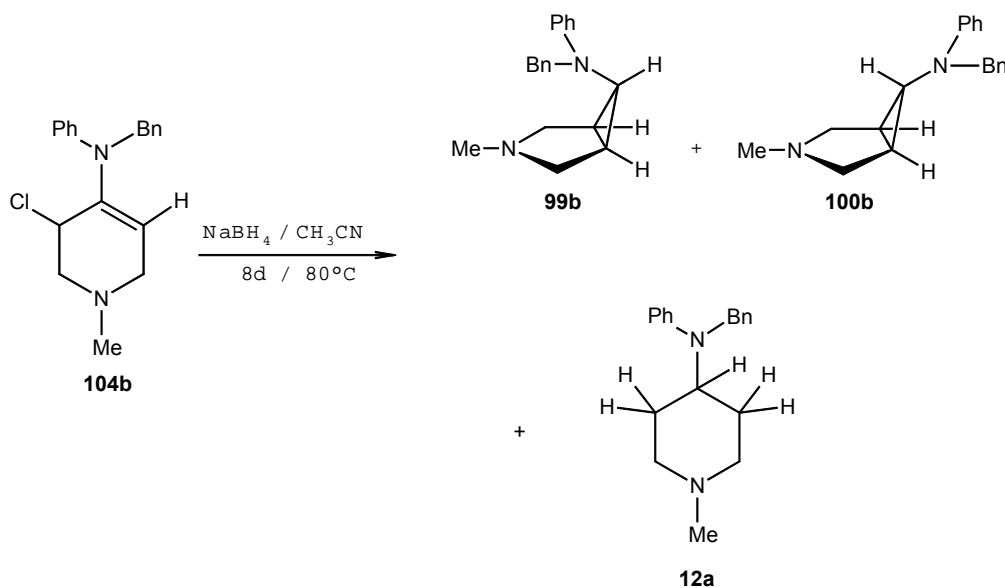
Die geglückte 3,5-Verknüpfung des Chlorenamins **104b** zu einem 3-Azabicyclo[3.1.0]hexan erkennt man an den Signalen für die Kohlenstoffatome C(1)/C(5), die zusammen mit C(6) den Cyclopropanring bilden. C(1)/C(5) treten als Dublett bei 30.9 ppm und 35.7 ppm auf und haben eine $^1J_{\text{CH}}$ -Kopplungskonstante von jeweils 170 Hz, die charakteristisch für Cyclopropanssysteme ist. C(6) findet man als Singulett bei 83.7 ppm. Der starke Tieffeldshift dieses Signals ist durch die benachbarte Methoxygruppe zu erklären. Des Weiteren tritt ein zweites Quartett bei 54.1 ppm auf, das man dem Kohlenstoffatom des Methoxysubstituenten an C(6) zuordnen kann.



3.5 1 α ,5 α ,6 α -6-(Benzylphenylamino)-3-methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan (100b), 1 α ,5 α ,6 β -6-(Benzylphenylamino)-3-methyl-3-azabicyclo-3.1.0] hexan(99b), 4-(Benzylphenylamino)-N-methylpiperidin (12a)

Das Chlorenamin **104b** wird bei 60°C für 8 Tage in einer Suspension aus Acetonitril und Natriumborhydrid gerührt. Nach Beendigung der Reaktion entfernt man das überschüssige Natriumborhydrid mittels einer D4-Fritte. Das Lösungsmittel wird im Hochvakuum entfernt und der verbleibende Rückstand für 1 Stunde in Wasser gerührt. Man fügt danach konzentrierte Salzsäure zur Deboranierung hinzu und rührt für weiter 24 Stunden. Unter Eiskühlung wird die Reaktionslösung durch Zugabe von festem Natriumhydroxid auf pH 14 gebracht. Die basische Lösung extrahiert man mit Diethylether und erhält so nach Entfernung des Lösungsmittels ein Gemisch der Verbindungen **12a**, **99b** und **100b**, wobei der Monozyklus **12a** als Hauptprodukt gebildet wird.

Das Gemisch dieser 3 Verbindungen lässt sich säulenchromatographisch problemlos auftrennen.



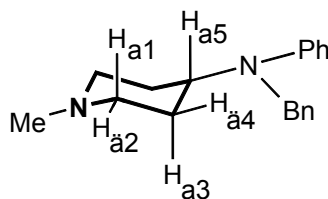
3.5.1 Konstitutionsanalyse von **12a**

Da man für Verbindung **12a** kein LMNOXY-Spinsystem findet, hat sich demzufolge kein 3-Azabicyclo[3.1.0]hexan gebildet. Stattdessen liegt die Vermutung nahe, dass sich ein monocyclisches Produkt gebildet hat, da das Signal des Enamin-Protons bei 5.6 ppm verschwindet und man bei 3.78 ppm ein zentriertes Multipllett, welches dem Proton H_A zugeordnet werden kann, findet.

^1H -NMR-Spektroskopie

Auffälligstes Signal bei Verbindung **12a** ist das Multipllett bei 3.78 ppm. Durch die Aufspaltung in ein Tripllett von Tripletts kann es eindeutig dem Proton H_{a5} zugeordnet werden. Die transaxiale $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstante des Protons H_{a5} mit den Protonen $\text{H}_{a3}/\text{H}_{a3'}$ beträgt 11.5 Hz. $\text{H}_{a'}$ bezeichnet das Proton, auf der hinteren Seite des Piperidinrings. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde es in der Zeichnung weggelassen. Die $^3J_{\text{HH-cis}}$ -Kopplungskonstante des Protons H_{a5} mit den Protonen $\text{H}_{a4}/\text{H}_{a4'}$ beträgt 2.0 Hz. Die Verschiebung zu tiefem Feld wird durch die Nachbarschaft des Stickstoffatoms hervorgerufen. Die weiteren Signale der Piperidinwasserstoffatome erscheinen bei 2.91, 2.07 und im Bereich von 1.7 – 1.85 ppm.

Für die Methylengruppe des Benzylrestes erhält man ein Singulett bei 4.48 ppm. Die erhaltenen Werte stimmen mit der Literatur überein¹⁷⁵.



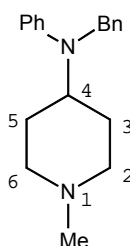
¹H-NMR-Spektrum von **12a** (CDCl₃, 298 K, 400.14 MHz, auf Chloroform geeicht)

δ[ppm]	Spinsystem	Zuordnung
1.7 – 1.85	m	4H: H _{a3} /H _{a4}
2.07	td	2H: H _{a1}
2.28	s	2H: H _{a2}
2.91	m _c	3H: CH ₃
3.78	m _c	1H: H _{a5}
4.48	s	2H: CH ₂ -Phenyl
6.66 – 6.72	m	3H: Phenyl
7.15 – 7.31	m	7H: Phenyl

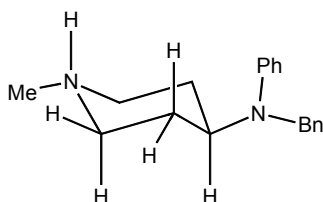
$${}^3J_{a5/a4} = 2 \text{ Hz}, {}^3J_{a5/a3} = 11.5 \text{ Hz}$$

b) ¹³C-NMR-Spektroskopie

Die Bildung der monocyclischen Verbindung **12a** erkennt man daran, dass für C(4) ein Dublett bei 55.1 ppm auftritt, das eine ¹J_{CH}-Kopplungskonstante von 131 Hz aufweist. Für den Fall, dass sich ein bicyclisches System mit einem Cyclopropanring gebildet hätte, müsste diese Kopplungskonstante wesentlich größer (ca. 160 – 180 Hz) sein. Die restlichen Signale des Bamipins (**12a**) liegen in den zu erwartenden Bereichen und weisen die entsprechende Multiplizität auf.



Der Piperidinring liegt in der energetisch günstigen Sesselform vor und die Reste an N(1) und C(4) nehmen äquatoriale Position ein, während sich das Proton an C(4) in axialer Anordnung befindet.



3.6 1 α ,5 α ,6 β -6-(Benzylphenylamino)-3-methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan (**99b**)

Die einfachste Darstellung von Verbindung **99b** erfolgt über die Umsetzung des N,O-Acetals **156** mit den Hydridüberträgern Lithiumaluminiumhydrid (LiAlH_4) oder Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH). In beiden Fällen wird die Methoxygruppe unter Retention durch ein Wasserstoffatom ersetzt.

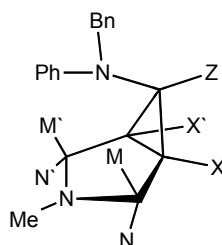
Das N,O-Acetal wird in Tetrahydrofuran gelöst und zu einem dreifachmolaren Überschuss einer LiAlH_4 /THF-Suspension oder einem 1.5-fachmolaren Überschuss einer DIBAH/THF-Lösung hinzugegeben. Nach Beendigung der Reaktion werden die überschüssigen Hydridüberträger entweder mit Kaliumhydroxidlösung (LiAlH_4) oder mit einem Schwefelsäure/Wasser-Gemisch (DIBAH) hydrolysiert. Nach Aufarbeitung der wässrigen Lösungen erhält man ein farbloses Öl. Die Ausbeuten für **99b** liegen bei 81% (LiAlH_4) bzw. 67% (DIBAH). Verbindung **99b** kristallisiert bei -30°C aus Pentan in Form von farblosen Kristallen.



3.6.1 Konstitutionsanalyse von **99b**

a) ^1H -NMR-Spektroskopie

Die erfolgreiche Reduktion des N,O-Acetals zum Bicyclus **99b** erkennt man an der Bildung eines $\text{MM}'\text{NN}'\text{XX}'\text{Z}$ -Spinsystems. Zusätzlich zu den Protonen $\text{MM}'\text{NN}'\text{XX}'$ tritt nun noch das Proton Z an C(6) auf. Es erscheint als Triplett bei 2.72 ppm mit einer $\text{cis-}^3\text{J}_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstante von 6.7 Hz. Für die Methylengruppe des Benzylrestes findet man ein Singulett bei 4.59 ppm. Alle weiteren Signale können aufgrund ihrer chemischen Verschiebung und der durch CALM-Spektrensimulation¹⁷⁴ erhaltenen Kopplungskonstanten eindeutig zugeordnet werden.



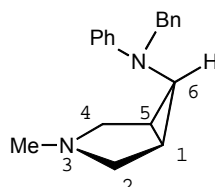
^1H -NMR-Spektrum von **99b** (CDCl_3 , 298 K, 400.14 MHz, auf Chloroform geeicht)

δ [ppm]	Spinsystem	Kopplung[Hz]*	Zuordnung
2.17	s		3H: N- <u>CH</u> ₃
1.97	XX'-Teil	$^3\text{J}_{\text{MX}} = ^3\text{J}_{\text{M}'\text{X}'} = 0.8$	2H: H _{XX'}
2.50	MM'-Teil	$^3\text{J}_{\text{NX}} = ^3\text{J}_{\text{N}'\text{X}'} = 5.4$	2H: H _{MM'}
2.72	Z-Teil	$^3\text{J}_{\text{XX}'} = 8.6$	1H: H _Z
2.92	NN'-Teil	$^2\text{J}_{\text{MN}} = ^2\text{J}_{\text{M}'\text{N}'} = 9.8$ $^3\text{J}_{\text{XZ}} = ^3\text{J}_{\text{X}'\text{Z}} = 6.7$	2H: H _{NN'}
4.59	s		2H: <u>CH</u> ₂ -Phenyl
6.74 – 6.99	m		3H: Phenyl
7.17 – 7.29	m		7H: Phenyl

*Kopplung durch Simulation mit Calm-Programm¹⁷⁴ ermittelt

b) ^{13}C -NMR-Spektroskopie

Die erfolgreiche Bildung des Bicyclus **99b** ist klar im gekoppelten ^{13}C -NMR-Spektrum ersichtlich, da sich ein Dublett für C(6) bei 44.5 ppm neu gebildet hat. Die $^1\text{J}_{\text{CH}}$ -Kopplungskonstante von 169 Hz ist ein klares Zeichen für das Vorliegen eines Cyclopropankohlenstoffes.



3.6.2 Konfigurationsanalyse von **99b**

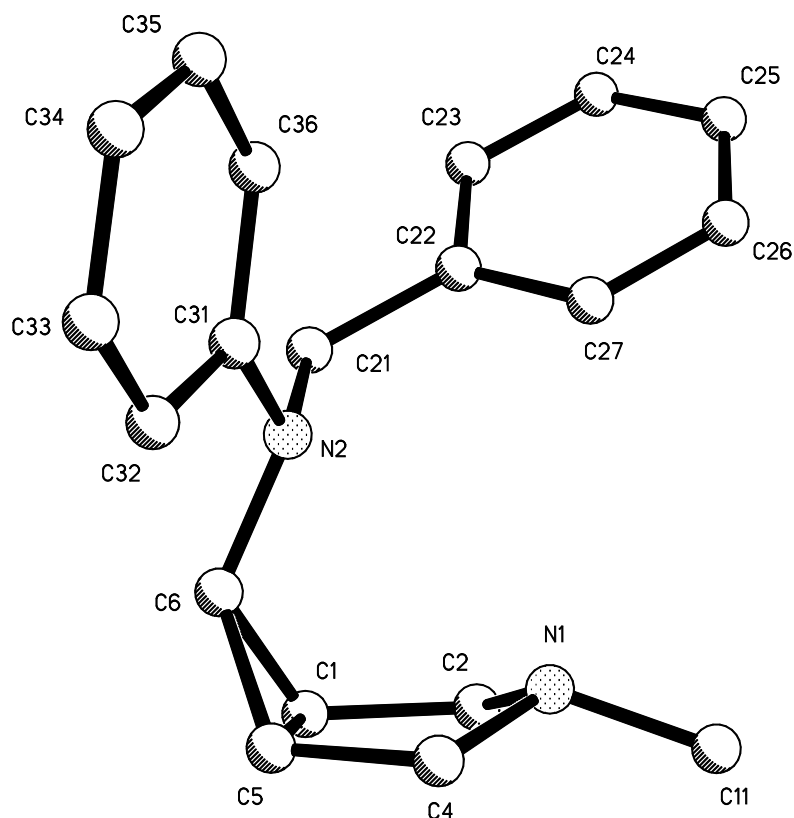
Durch die Substitution der Methoxygruppe an C(6) mittels eines Wasserstoffatoms kann die Konfiguration von Verbindung **99b** eindeutig über die $^3\text{J}_{\text{CH}}$ -Kopplungskonstante der Protonen XX' und Z bestimmt werden. Diese liegt im Fall des vorliegenden Bicyclus **99b** bei 6.7 Hz und ist so ein klares Indiz für das Vorhandensein einer cis-Kopplung. Damit liegt Verbindung **99b** in 6β -Konfiguration bzw. als Inside-Amino-Bicyclus vor.

3.6.3 Konformationsanalyse von **99b**

Durch Simulation des ^1H -NMR Spektrums des H-Bicyclus **99b** mittels CALM¹⁷⁴ liegen die exakten Kopplungskonstanten des $\text{MM}'\text{NN}'\text{XX}'\text{Z}$ -Spinsystems vor. Die $^3\text{J}_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstanten für $\text{H}_\text{M}'/\text{H}_\text{X}'$ bzw. $\text{H}_\text{M}/\text{H}_\text{X}$ betragen 0.8 Hz. Dadurch ist das Vorliegen einer Wannenkongformation des Moleküls **99b** bewiesen.

3.6.4 Kristallstrukturanalyse von Verbindung **99b**

Durch Kristallisation aus Diethylether bei -30°C gelang es vom 6β -Cyclobamipin **99b** Einkristalle zu erhalten, mit denen eine Kristallstrukturanalyse durchgeführt werden konnte.



Kristallstruktur von **99b**

Die Kristallstruktur für Verbindung **99b** bestätigt die Aussagen über Konfiguration und Konformation, die anhand der NMR-spektroskopischen Daten getroffen worden sind, wobei Daten die in Lösung erhalten werden und Daten einer Kristallstrukturanalyse nur bedingt miteinander verglichen werden dürfen. Der Benzylphenylaminorest an C(6) nimmt im Molekül die Inside-Position ein. Es liegt eine 6 β -Konfiguration für das Cyclobamipin **99b** vor. Wie erwartet befindet sich der Methylsubstituent an N(1) in äquatorialer Lage. Der Cyclohexanring wird von den Atomen C(1) bis C(6) und N(1) gebildet und befindet sich in einer Bootkonformation. Dies bestätigt die Konformation, die anhand der simulierten Kopplungskonstanten für die Substanz in Lösung gefunden worden ist. Die Bootkonformation des Cyclohexanrings findet ihren Ausdruck im Interplanarwinkel von 26,0°, der durch die Flächen C(1)C(2)C(4)C(5) und C(2)N(1)C(4) gebildet wird. Für den Winkel, der durch die Flächen C(1)C(2)C(4)C(5) und C(1)C(5)C(6) gebildet wird, findet man einen Wert von 63,6°. Betrachtet man die Winkel, die zwischen dem Stickstoffatom N(1) und den benachbarten Kohlenstoffatomen C(2), C(4) und C(11) aufgespannt werden, so liegen diese

alle im tetraedrischen Bereich von 109.5° . Dadurch steht das lone-pair des N(1)-Atoms axial und damit senkrecht zur Ebene die von C(1)C(2)C(4)C(5) gebildet wird weg. Das lone-pair an N(2) ist in Richtung des Cyclopiperidinrings gerichtet, weswegen man eine gewisse lone-pair/lone-pair Abstoßung vermuten kann. Diese Abstoßung kann auch ein möglicher Grund dafür sein, dass die Bindungslängen zwischen N(1)C(2) und N(1)C(4) um 0.046\AA voneinander differieren. Diese unterschiedlichen Bindungslängen resultieren aus einer leichten Verdrillung des Pyrrolidin-Ringes, um die lone-pair/lone-pair-Abstoßung etwas abzuschwächen. Ein anderer Grund für diese Unterschiede können auch sterische Spannungen innerhalb des Moleküls sein. Der Phenylrest steht fast senkrecht zum Cyclopiperidinrest und nimmt deshalb keinen Einfluss (z.B. Ringstromeffekt) auf die anderen Atome. Der Phenylring der Benzylgruppe nimmt durch Rotation um die Bindung C(21)C(22) einen Winkel von ca. 45° zum Cyclopiperidinrest ein und hat deshalb ebenfalls keinen Effekt auf die Atome des Bicyclus im Kristall.

Ausgewählte Kristallstrukturdaten von **99b**

Bindungslängen [\AA] bzw. Atomabstände [\AA]

N(1) – C(4)	1.437(4)	N(2) – C(6)	1.449(3)
N(1) – C(2)	1.483(4)	N(2) – C(21)	1.468(3)
N(1) – C(11)	1.450(4)	N(2) – C(31)	1.403(3)
C(1) – C(2)	1.503(4)	C(5) – C(6)	1.491(4)
C(1) – C(5)	1.498(4)	C(4) – C(5)	1.502(4)
C(1) – C(6)	1.491(4)		

Interplanarwinkel[$^\circ$]

N(1)C(2)C(4)/C(1)C(2)C(4)C(5)	26.0
C(1)C(5)C(6)/C(1)C(2)C(4)C(5)	63.6

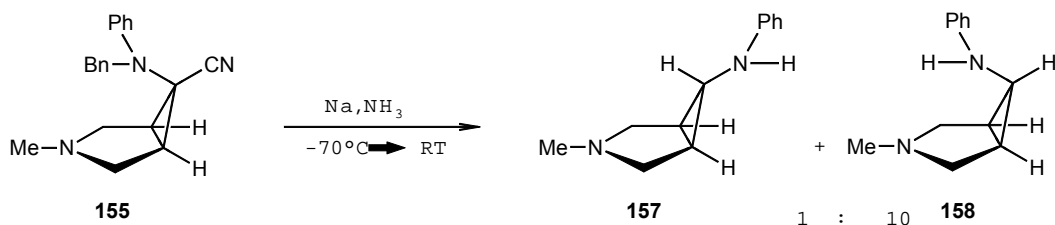
Die spektroskopischen Erkenntnisse in Bezug auf Konfiguration und Konformation werden durch den Kristallstrukturplot bestätigt.

Die durch die NMR-spektroskopischen Daten und die Kristallstrukturanalyse gewonnenen Erkenntnisse bezüglich der Konformation von Verbindung **99b** ergeben inso-

fern neue Einsichten, da bisher in Kristallstrukturanalysen von 6 β -Aminoazabicyclen, bei denen der Substituent an N(3) oder am C(6)-Aminosubstituenten größer als ein Wasserstoffatom ist, die Sesselkonformation gefunden wurde^{22,26,31,145,156}. Im Fall von Verbindung **99b** liegt damit erstmals ein 6 β -Aminoazabicyclus sowohl in Lösung, als auch im Kristall in einer Wannenkonformation vor.

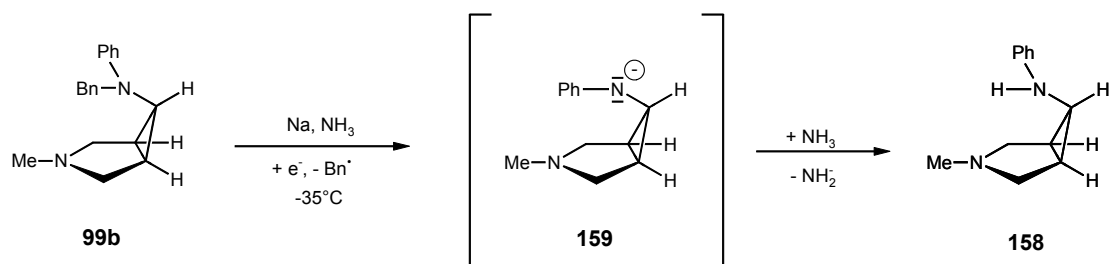
3.7 1 α ,5 α ,6 α -3-Methyl-6-(phenylamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan(**157**), 1 α ,5 α ,6 β -3-Methyl-6-(phenylamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan(**158**)

Bei der reduktiven Decyanierung des Nitrilbicyclus **155** wird Ammoniak bei -78°C einkondensiert und darin ein 4-fach molarer Überschuss an Natrium gelöst. Nachdem sich die Reaktionslösung blaugefärbt hat und das Natrium komplett gelöst ist, gibt man den Nitrilbicyclus **155** hinzu. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur aufgetaut. Nach der Aufarbeitung erhält man die Verbindungen **157** und **158** in einem Verhältnis von 1:10 in Form eines farblosen Öls in 77%iger Ausbeute. Die beiden entstehenden Produkte ließen sich weder säulenchromatographisch noch destillativ trennen.



Eine mögliche Erklärung für die Substitution der Benzylgruppe bei der reduktiven Decyanierung liefert das folgende Reaktionsschema. Ein ähnliches Reaktionsverhalten wurde auch von Milch bei dibenzylsubstituierten Azabicyclen gefunden⁸⁶. In einem ersten Schritt wird das Nitril **155** einer reduktiven Decyanierung durch solvatisierte Elektronen unterworfen. Es bildet sich Verbindung **99b**, die jedoch mit den überschüssigen freien Elektronen zu **159** weiterreagiert. Diese anionische Verbindung kann nun aus dem vorhandenen Ammoniak ein Proton aufnehmen, wodurch sich **158** bildet. Eine mögliche Ringöffnung wie in oben erwähnter Literatur beschrieben unterbleibt hingegen. Diese Tatsache lässt sich wahrscheinlich darauf zurückführen, dass in Verbindung **159** die negative Ladung durch den benachbarten Phenylsubstituenten

stabilisiert wird. Anstatt einer Öffnung des Cyclopropanringes findet die Reaktion mit einem Proton zu **158** statt.



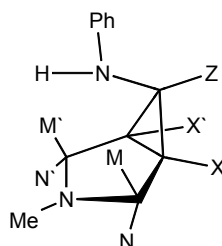
Debenzylierungen mit solvatisierten Elektronen (Natrium in flüssigem Ammoniak) sind in der Literatur beschrieben¹⁵⁷.

Die analytische Betrachtung wird bei dieser Reaktion nur für das entstehende Hauptprodukt **158** vorgenommen.

3.7.1 Konstitutionsanalyse

a) ¹H-NMR-Spektroskopie

Die erfolgreiche reduktive Decyanierung des Nitrilbicyclus **155** erkennt man am Auftreten des Triplets für H_Z bei 2.8 ppm. Des Weiteren lässt sich eine andere, in diesem Fall ungewünschte Tatsache erkennen. Durch die Umsetzung des Nitrils mit freien Elektronen, wird an der Anilino-Gruppe die Benzylgruppe entfernt. Diese Tatsache wird durch das Verschwinden des Methylensignals der Benzylgruppe und dem Fehlen von 5 Protonen im Aromatenbereich bei ca. 7 ppm belegt. Dafür findet man bei 4.79 ppm ein breites Singulett, das bei der Reaktion mit D₂O verschwindet und deshalb der neu entstandenen Aminofunktion zugeordnet werden kann.



¹H-NMR-Spektrum von **158** (CDCl₃, 298 K, 400.14 MHz, auf Chloroform geeicht)

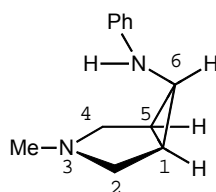
δ[ppm]	Spinsystem	Kopplung[Hz]*	Zuordnung
2.27	s		3H: N-CH ₃
1.68	XX'-Teil	³ J _{MX} = ³ J _{M'X'} = 0.5	2H: H _{XX'}
2.66	NN'-Teil	³ J _{NX} = ³ J _{N'X'} = 4.0	2H: H _{NN'}
2.80	Z-Teil	³ J _{XX'} = 7.9	1H: H _Z
2.86	MM'-Teil	² J _{MN} = ² J _{M'N'} = 9.6 ³ J _{XZ} = ³ J _{X'Z} = 6.6	2H: H _{MM'}
4.79	s		1H: N-H
6.71 – 6.80	m		3H: Phenyl
7.15 – 7.19	m		2H: Phenyl

*Kopplung durch Simulation mit Calm-Programm¹⁷⁴ ermittelt

b) ¹³C-NMR-Spektroskopie

Das Verschwinden des Signals für die Nitrilfunktion bei 120 ppm und das gleichzeitige Auftreten eines Dubletts bei 35.6 ppm im gekoppelten ¹³C-NMR-Spektrum sind eindeutige Indizien für die erfolgreiche reduktive Decyanierung von Verbindung **155** zum Bicyclus **158**. Dabei liegt der Wert der ¹J_{CH}-Kopplungskonstante für C(6) mit 170 Hz im typischen Cyclopropanbereich.

Die Entfernung des Benzylrestes belegt die Tatsache, dass sich im Bereich von 50 – 60 ppm zwar ein Triplett für die Kohlenstoffatome C(2)/C(4) findet, aber kein weiteres für eine Methylengruppe der Benzylgruppe. Auch im Aromatenbereich lassen sich nur 3 Signale erkennen, die man jedoch dem Anilinosubstituenten zuordnen muss.



3.7.2 Konfigurationsanalyse von **158**

Durch die Substitution der Nitrilgruppe an C(6) durch ein Wasserstoffatom kann die Konfiguration von Verbindung **158** eindeutig über die ³J_{CH}-Kopplungskonstante der

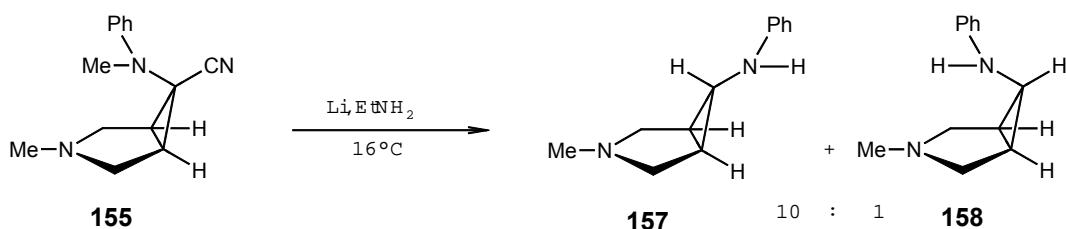
Protonen XX' und Z bestimmt werden. Diese liegt im Fall des vorliegenden H-Bicyclus bei 6.6 Hz und beweist das Vorhandensein einer cis-Kopplung. Damit liegt Verbindung **158** in 6 β -Konfiguration bzw. als Inside-Amino-Bicyclus vor.

3.7.3 Konformationsanalyse von **158**

Die Größenordnung der $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstante zwischen den Protonen MX bzw. M'X' von ca. 0.5 Hz ist ein Beleg für eine Wannenkonformation von Verbindung **158**. Die Tatsache das die chemische Verschiebung $\delta_{\text{MM}'} > \delta_{\text{NN}'}$ ist, ist ein weiteres Indiz für die erwartete Wannenkonformation.

3.8 1 α ,5 α ,6 α -3-Methyl-6-(phenylamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan(**157**), 1 α ,5 α ,6 β -3-Methyl-6-(phenylamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan(**158**)

Bei der reduktiven Decyanierung des Nitrilbicyclus **155** wird Lithium in einer auf -30°C abgekühlten Lösung aus Ethylamin gegeben. Beim Lösen färbt sich das Ethylamin langsam blau und es bildet sich ein metallischer, kupferfarbener Spiegel. Das Nitril **155** wird hinzugefügt und die Reaktionslösung auf 16°C aufgetaut. Nachdem das Ethylamin verdampft ist, wird der verbleibende Rückstand aufgearbeitet. Man erhält ein Gemisch der beiden Isomeren **157/158** im Verhältnis 10:1, das sich jedoch nicht säulenchromatographisch oder destillativ reinigen läßt. Das Hauptprodukt stellt bei der thermodynamische kontrollierten Reaktion Verbindung **157** dar.

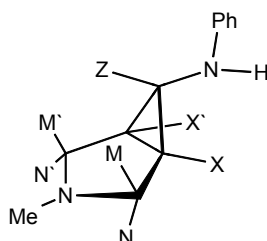


Die analytische Betrachtung wird bei dieser Reaktion nur für das entstehende Hauptprodukt **157** vorgenommen.

3.8.1 Konstitutionsanalyse von 157

a) ^1H -NMR-Spektroskopie

Die erfolgreiche reduktive Decyanierung des Nitrilbicyclus erkennt man am Auftreten des Triplets für H_Z bei 2.71 ppm. Wie man auch schon bei der Umsetzung mit Natrium in flüssigem Ammoniak erkennen konnte, wird bei der Umsetzung des Nitrils mit freien Elektronen an der Anilino-Gruppe die Benzylgruppe entfernt (Fehlen des Methylsignals der Benzylgruppe und 5 Protonen im Aromatenbereich bei ca. 7 ppm). Dafür findet man bei 3.98 ppm ein breites Singulett, das bei der Reaktion mit D_2O verschwindet und deshalb der neu entstandenen Aminofunktion zugeordnet werden kann.



^1H -NMR-Spektrum von **157** (CDCl_3 , 298 K, 400.14 MHz, auf Chloroform geeicht)

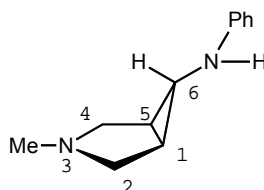
δ [ppm]	Spinsystem	Kopplung[Hz]*	Zuordnung
1.52	s		3H: N- <u>CH</u> ₃
2.31	XX'-Teil	$^3J_{MX} = ^3J_{M'X'} = 0.4$	2H: H _{XX'}
2.42	NN'-Teil	$^3J_{NX} = ^3J_{N'X'} = 3.3$	2H: H _{NN'}
2.71	Z-Teil	$^3J_{XX'} = 7.3$	1H: H _Z
3.15	MM'-Teil	$^2J_{MN} = ^2J_{M'N'} = 9.1$ $^3J_{XZ} = ^3J_{X'Z} = 2.0$	2H: H _{MM'}
3.98	s		1H: N- <u>H</u>
6.63 – 6.73	m		3H: Phenyl
7.33 – 7.37	m		2H: Phenyl

*Kopplung durch Simulation mit Calm-Programm¹⁷⁴ ermittelt

b) ^{13}C -NMR-Spektroskopie

Das Verschwinden des Signals für die Nitrilfunktion bei 120 ppm und das gleichzeitige Auftreten eines Dubletts bei 35.8 ppm im gekoppelten ^{13}C -NMR-Spektrum sind eindeutige Indizien für die erfolgreiche reduktive Decyanierung von Verbindung **155** zum Inside-H-Bicyclus **157**. Dabei liegt der Wert der $^1\text{J}_{\text{CH}}$ -Kopplungskonstante für C(6) mit 167 Hz im typischen Cyclopropanbereich.

Da man im Bereich zwischen 50 und 60 ppm nur ein Triplett findet, welches C(2)/C(4) zugeordnet werden kann, und auch im Phenylbereich von 120 ppm nur drei Dubletts zu finden sind, belegen diese Erkenntnisse die Tatsache, dass der Benzylrest substituiert wurde.



3.8.2 Konfigurationsanalyse von **157**

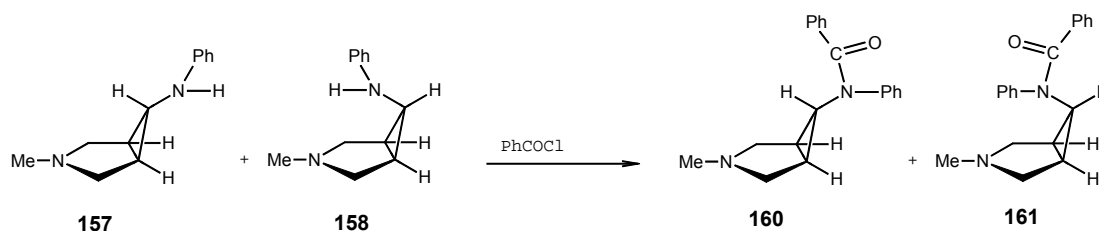
Die Konfiguration von Verbindung **157** kann eindeutig über die $^3\text{J}_{\text{CH}}$ -Kopplungskonstante der Protonen XX' und Z bestimmt werden. Diese liegt im Fall des vorliegenden H-Bicyclus bei 2.0 Hz und ist so ein klares Indiz für das Vorhandensein einer trans-Kopplung. Damit liegt Verbindung **157** in 6α -Konfiguration bzw. als Outside-Amino-Bicyclus vor.

3.8.3 Konformationsanalyse von **157**

Die Größenordnung der $^3\text{J}_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstante zwischen den Protonen MX bzw. M'X' von ca. 0.4 Hz ist ein klares Indiz für eine Wannenkonformation von Verbindung **157**. Auch die Tatsache, dass $\delta_{\text{MM}'} > \delta_{\text{NN}'}$ ist, spricht für die Wannenkonformation. Durch die outside-Position des Aminosubstituenten liegt weder eine sterische Hinderung noch eine lone-pair/lone-pair-Wechselwirkung in Molekül **157** vor, weshalb die energetisch günstige Wannenkonformation eingenommen wird.

3.9 N-Phenyl-N-(1 α ,5 α ,6 α -3-methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-benzamid (160), N-Phenyl-N-(1 α ,5 α ,6 β -3-methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-benzamid (161)

Das Gemisch der Verbindungen **157** und **158** wird mit Benzoylchlorid einer Schotten-Baumann-Reaktion unterworfen¹⁵⁸. Nach Aufarbeitung erhält man ein Isomeren-Gemisch der entsprechenden Benzamide **160** und **161**. Das Verhältnis der Isomeren richtet sich danach, ob man die Edukte aus der kinetisch (Natrium/ flüssiger Ammoniak) oder thermodynamisch (Lithium/ Ethylamin) kontrollierten Variante der reduktiven Decyanierung gewonnen hat.

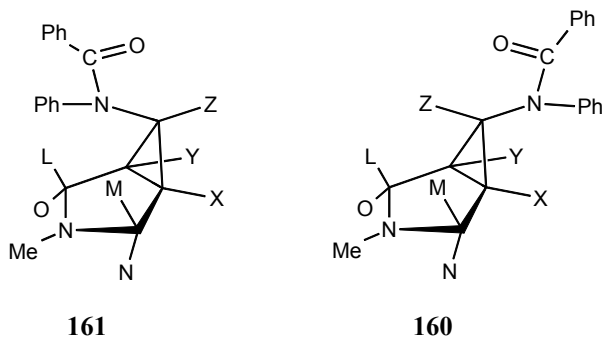


Da die beiden Amide **160/161** nur als Zwischenstufe zum Aufbau der beiden Cyclobamipin-Analoga dienen, wurde auf eine detaillierte spektroskopische Untersuchung weitestgehend verzichtet. Es wurde nur festgestellt, ob die Benzoylierung erfolgreich war, und das gereinigte Isomeren-Gemisch **160/161** danach sofort mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran reduziert.

3.9.1 Konstitutionsanalyse

a) ¹H-NMR-Spektroskopie

Auffällig ist im ¹H-NMR Spektrum von **160** und **161**, dass die Signale für H_Z, für beide Isomere, im Vergleich zu den Edukten eine starke Tieffeldverschiebung erfahren (**157**; H_Z: δ = 2.80 ppm; **160**; H_Z: δ = 3.24 ppm) (**158**; H_Z: δ = 2.71 ppm; **161**; H_Z: δ = 3.36 ppm). Dieser Effekt ist auf die neu eingeführte Benzoylgruppe zurückzuführen und stellt einen Beweis für die erfolgreiche Acylierung dar.



b) ^{13}C -NMR-Spektroskopie

Charakterisiert werden die beiden acylierten Verbindungen **160** und **161** im ^{13}C -NMR-Spektrum durch das neu auftretende Singulett der Carbonylgruppe (**160**; $\delta = 172.5$ ppm; **161** $\delta = 171.2$ ppm).

3.9.2 Konfigurationsanalyse

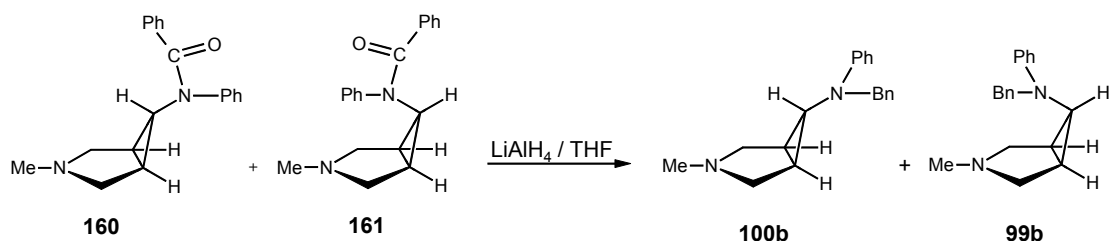
Dadurch, dass ein Gemisch von Inside- und Outside-H-Bicyclus eingesetzt worden ist, erhält man nun auch bei der Acylierung ein Gemisch aus 6α - und 6β -Isomer **160/161**. Für das 6β -Isomer **161** findet man für H_Z ein Triplett bei 3.24 ppm mit einer charakteristischen cis-Kopplungskonstante von 6.9 Hz. Die trans-Kopplungskonstante von H_Z für Verbindung **160** liegt bei 1.9 Hz und ist damit ein klares Indiz für den 6α -Bicyclus.

3.9.3 Konformationsanalyse

Da keine Simulation der Kopplungen des LMNOXYZ-Spinsystems durchgeführt wurde, lassen sich über die Kopplungskonstanten keine klaren Aussagen über die Konformation der beiden Isomeren **160** und **161** machen. Was man jedoch sagen kann ist, dass die Signale für die Protonen L und M bei wesentlich tieferem Feld in Resonanz treten, als dies für die Protonen N und O der Fall ist. (**161**: $H_{L/M}$ 2.48 ppm > $H_{N/O}$ 2.32 ppm; **160**: $H_{L/M}$ 2.94 ppm > $H_{N/O}$ 2.26). Diese Tatsache spricht für eine Wannenkongformation beider Isomere.

3.10 1 α ,5 α ,6 α -6-(Benzylphenylamino)-3-methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan (100b), 1 α ,5 α ,6 β -6-(Benzylphenylamino)-3-methyl-3-azabicyclo [3.1.0]hexan (99b)

Die Amid-Carbonylgruppe der Verbindungen **160** und **161** (im Verhältnis 10:1) wird mit einem vierfachen Überschuss an Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran reduziert. Man erhält ein Gemisch an 6 β und 6 α -Cyclobamipin **99b/100b** in 73%iger Gesamtausbeute. Dieses Gemisch lässt sich säulenchromatographisch auftrennen in 0.25g (**100b**) und 0.03 g (**99b**).

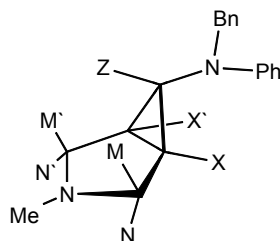


Die analytische Betrachtung wird bei dieser Reaktion nur für das entstehende Cyclobamipin **100b** vorgenommen. Die spektroskopischen Daten für Verbindung **99b** findet man im Kapitel 3.6.

3.10.1 Konstitutionsanalyse von 100b

a) $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie

Die erfolgreiche Reduktion der Carbonylfunktion von Verbindung **160** erkennt man am Auftreten eines Singulett bei 4.36 ppm, das der Methylengruppe der Benzylgruppe zugeordnet werden kann. Außerdem verschiebt sich das Triplett für H_Z zu höherem Feld im Vergleich zu Verbindung **160**, da der entschirmende Effekt der Carbonylgruppe nicht mehr vorhanden ist.



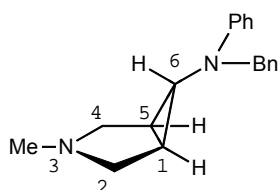
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **100b** (C_6D_6 , 348 K, 400.14 MHz, auf Benzol geeicht)

δ [ppm]	Spinsystem	Kopplung[Hz]*	Zuordnung
2.09	s		3H: N- <u>CH</u> ₃
1.48	XX'-Teil	$^4J_{\text{NX}'} = ^4J_{\text{N}'\text{X}} = -0.1$	2H: H _{XX'}
2.12	NN'-Teil	$^3J_{\text{NX}} = ^3J_{\text{N}'\text{X}'} = 3.4$	2H: H _{NN'}
2.92	MM'-Teil	$^3J_{\text{XX}'} = 8.0$	2H: H _{MM'}
2.95	Z-Teil	$^2J_{\text{MN}} = ^2J_{\text{M}'\text{N}'} = 8.8$ $^3J_{\text{XZ}} = ^3J_{\text{X}'\text{Z}} = 2.0$ $^4J_{\text{NN}'} = -0.2$ $^3J_{\text{MX}} = ^3J_{\text{M}'\text{X}'} = 0.4$	1H: H _Z
4.36	s		2H: <u>CH</u> ₂ -Ph
6.75 – 6.96	m		3H: Phenyl
7.09 – 7.19	m		2H: Phenyl

*Kopplung durch Simulation mit Calm-Programm¹⁷⁴ ermittelt

b) $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektroskopie

Durch die Reduktion der Carbonylfunktion findet man in Verbindung **100b** im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum ein Triplett für die neu entstandene Methylengruppe bei 56.3 /56.7 ppm. Eine genaue Unterscheidung, ob dieses Triplett den C(2)/C(4) Pyrrolidin-Kohlenstoffen oder dem Methylensignal der Benzylgruppe zugeordnet werden können, ist nicht möglich. Jedoch stimmen die gefundenen Werte mit denen bei T. Goertz⁴³ überein.



3.10.2 Konfigurationsanalyse von 100b

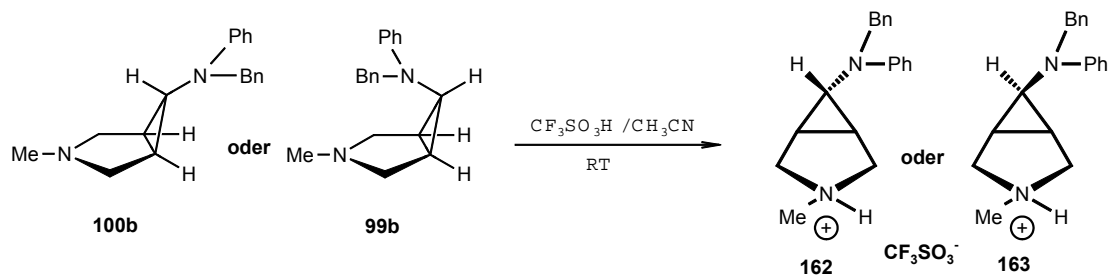
Durch die Reduktion der Carbonylgruppe hat sich die Konfiguration von Verbindung **100b** nicht verändert, was man eindeutig über die $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstante der Protonen XX' und Z beweisen kann. Diese liegt im Fall des vorliegenden Bicyclus bei 2.0 Hz und ist so ein klares Indiz für das Vorhandensein einer $^3J_{\text{HH}}$ -trans-Kopplung. Damit liegt Verbindung **100b** in 6α -Konfiguration vor.

3.10.3 Konformationsanalyse von 100b

Durch die ^1H -NMR Spektren-Simulation des $\text{MM}'\text{NN}'\text{XX}'\text{Z}$ -Spinsystems können die Werte der möglichen $^2J_{\text{HH}}$, $^3J_{\text{HH}}$ und $^4J_{\text{HH}}$ -Kopplungen eindeutig bestimmt werden. Im Fall der für die Konformation aussagekräftigen $\text{H}_{\text{M}'\text{X}'}$ -, H_{MX} -Kopplung findet man einen Wert von < 0.8 Hz. Diese Tatsache und dass die chemische Verschiebung der Protonen $\delta_{\text{MM}'} > \delta_{\text{NN}'}$ ist, spricht für das Vorhandensein einer Wanne. Auch die $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstante für $\text{H}_{\text{N}'\text{X}'}$ und H_{NX} von 3.4 Hz liegt eindeutig in dem Bereich, den man für eine Wannenkongformation erwarten kann.

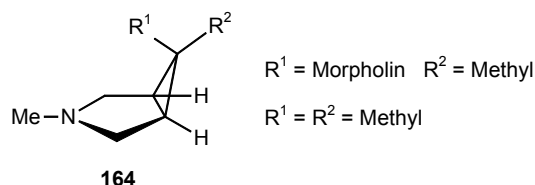
3.11 $1\alpha,5\alpha,6\alpha$ -6-(Benzylphenylamino)-3-methyl-3-azoniabicyclo[3.1.0]hexantrifluormethansulfonat (**162**), $1\alpha,5\alpha,6\beta$ -6-(Benzylphenylamino)-3-methyl-3-azoniabicyclo[3.1.0]hexantrifluormethansulfonat (**163**)

Man löst das entsprechende Cyclobamipin-Isomer **99b/100b** in Acetonitril und titriert zu dieser Lösung mittels eines Titrierautomaten die exakte äquimolare Menge an Trifluormethansulfonsäure. Dies ist notwendig, da unter allen Umständen eine Mehrfachprotonierung verhindert werden muss. Nach Aufarbeitung der Reaktionslösung erhält man das jeweilige Trifluormethansulfonat **162/163** in Form von farblosen Kristallen.

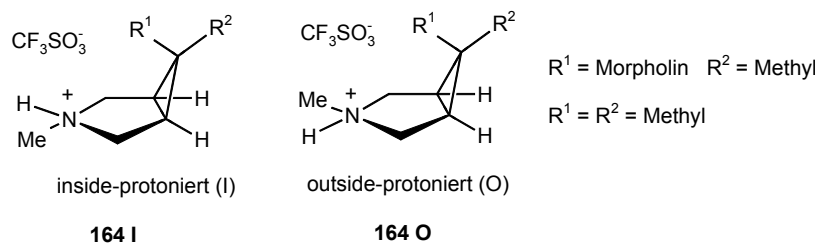


Im folgenden wird die Konstitutions-, Konformations- und Konfigurationsanalyse der beiden Salze **162** und **163** getrennt durchgeführt.

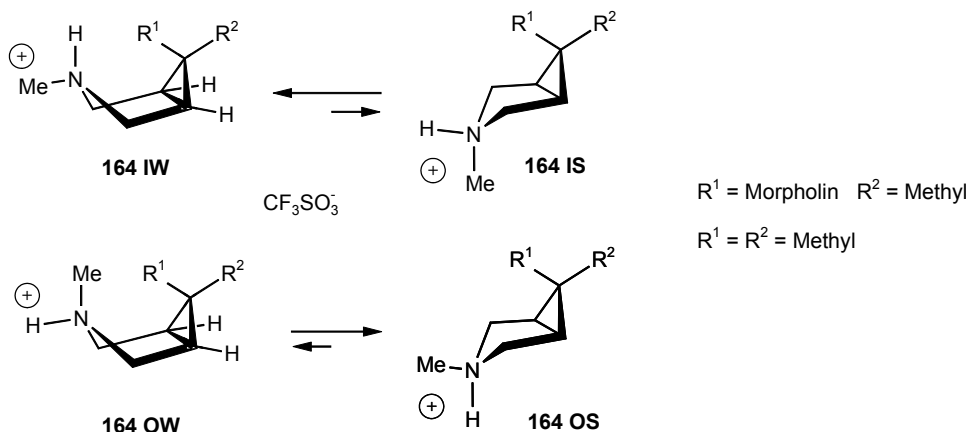
3.11.1 Kenntnisstand



Die NMR-spektroskopische Untersuchung des inside-aminosubstituierten Azabicyclo[3.1.0]hexans **164** ergibt, dass bei einer Monoprotonierung an N(3) zwei diastereomere Monoammonium Salze entstehen²⁵. Eines besitzt ein inside (= I) **164 I** das andere ein outside (= O) **164 O** angeordnetes Proton an N(3).



Für beide Diastereomere können sowohl eine Wannenk- (**W**), als auch eine Sesselkonformation (**S**) formuliert werden.



Die Gleichgewichte liegen immer auf Seite des Isomeren, dessen Methylsubstituent an N(3) in äquatorialer Lage ist, da dies die energetisch günstigere Position darstellt.

Eine Monoprotonierung des Diamins **164** am N(3)-Stickstoff kann man anhand der Änderung der Kopplungskonstanten im ^{13}C -NMR-Spektrum erkennen. Sie bewirkt eine Vergrößerung der $^1J_{\text{CH}}$ -Kopplungskonstante der beiden Pyrrolidin Methylengruppen C(2) und C(4) um etwa 10 Hz. Vergleicht man dies mit der Protonierung von Piperidinen, so liegt in diesem Fall die Vergrößerung der $^1J_{\text{CH}}$ -Kopplungskonstante bei 10 – 13 Hz¹⁵⁹.

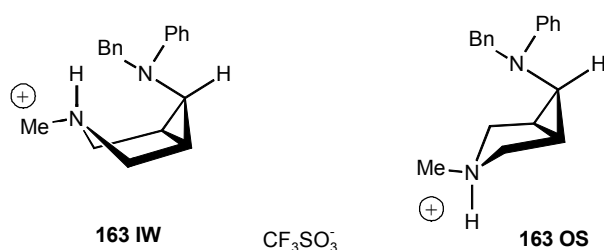
Bei Raumtemperatur findet man die zwei Salze **164 I** und **164 O**. Es handelt sich bei den beiden gefundenen Spezies um zwei Diastereomere und nicht um zwei Invertomere eines Diastereomers.

Konformative Aussagen über die gebildeten Diastereomeren können anhand der Größe der $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstanten im ^1H -NMR-Spektrum getroffen werden. Dasselbe gilt auch für die, durch die unterschiedliche Konformation auftretende Änderung der chemischen Verschiebung. (siehe Kapitel Konformationsanalyse).

3.11.2 Konstitutionsanalyse von **163 IW** und **163 OS**

a) ^1H -NMR-Spektroskopie

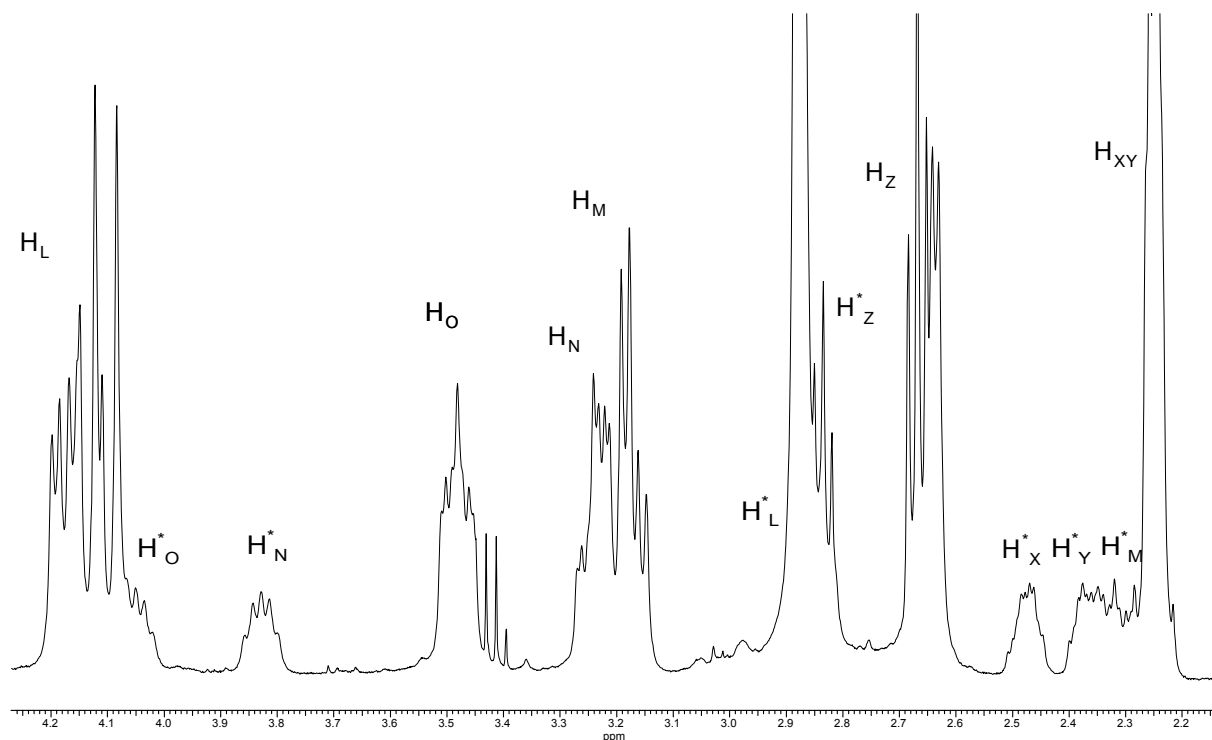
Die Interpretation des bei Raumtemperatur erhaltenen ^1H -NMR-Spektrums erweist sich als sehr aufwendig, da man neben einem kompletten ALMNOXYZ-Spinsystem für die Verbindung **163 IW**, weitere Signale findet, die darauf schließen lassen, dass sich bei der Monoprotonierung das entsprechende Diastereomer **163 OS** gebildet hat.



Durch Temperaturerniedrigung auf 228 K und selektive Einstrahlung konnte eine genaue Zuordnung der einzelnen Signale erreicht werden. So kann man durch die Einstrahlung des Multipletts bei 4.02 ppm (H_O -Proton **163 OS**) eine Änderung der Aufspaltung des Signals bei 2.34 ppm (H_Y -Proton **163 OS**) erkennen. Das H_L -Proton (**163 OS**) wird durch das Methylsignal des inside-protonierten Isomeren **163 IW** verdeckt und ist dementsprechend nicht detektierbar. Strahlt man bei der vermuteten chemischen Verschiebung für H_L ein (2.84 ppm **163 OS**), erkennt man eine Änderung sowohl für die Wasserstoffatome H_O als auch für H_Y von Verbindung **163 OS**. Somit kann eine genaue Zuordnung der einzelnen Protonen getroffen und damit eine Simulation des ^1H -NMR-Spektrums für Verbindung **163 OS** durchgeführt werden.

Die Spektrensimulation ergab in beiden Fällen ein ALMNOXYZ-Spinsystem.

Die erfolgreiche Protonierung lässt sich an dem Auftreten eines Signals bei 8.2 ppm **163 IW** und 10.3 ppm **163 OS** für das N(3)-Proton erkennen. Die Verbindungen entstehen im Verhältnis 3:1 (**163 IW**: **163 OS**).

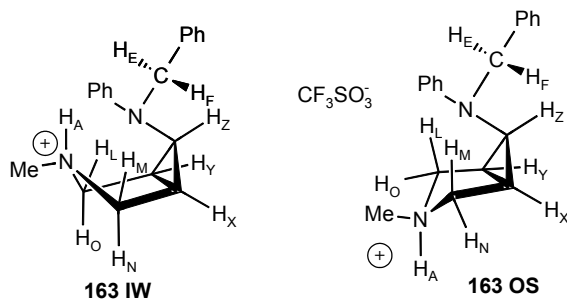


^1H -NMR-Spektrum der Verbindungen **163 IW** und **163 OS(*)** bei 228°C in CD_2Cl_2

^1H -NMR-Spektrum von **163 IW** /**163 OS** (CD_2Cl_2 , 228 K, 400.14 MHz, auf Methylenchlorid geeicht)

δ [ppm]		Spinsystem	Kopplung[Hz]*		Zuordnung
163 IW	163 OS		163 IW	163 OS	
2.84	2.59	d	$^2J_{\text{NCH}_3/\text{A}} = 4.6$	$^2J_{\text{NCH}_3/\text{A}} = 4.3$	3H: N- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$
2.21	2.29	X-Teil	$^3J_{\text{NX}} = ^3J_{\text{OY}} = 4.4$	$^3J_{\text{NX}} = ^3J_{\text{OY}} = 6.1$	1H: H _X
2.26	2.34	Y-Teil	$^3J_{\text{XY}} = 7.8$	$^3J_{\text{XY}} = 8.8$	1H: H _Y
2.64	2.80	Z-Teil	$^2J_{\text{MN}} = ^2J_{\text{LO}} = 12.1$	$^2J_{\text{MN}} = ^2J_{\text{LO}} = 11.8$	1H: H _Z
3.14	2.29	M-Teil	$^3J_{\text{XZ}} = ^3J_{\text{YZ}} = 6.5$	$^3J_{\text{XZ}} = ^3J_{\text{YZ}} = 6.5$	1H: H _M
3.21	3.80	N-Teil	$^3J_{\text{AL}} = ^3J_{\text{AM}} = 5.6$	$^3J_{\text{AL}} = ^3J_{\text{AM}} = 8.1$	1H: H _N
3.45	4.02	O-Teil	$^3J_{\text{AN}} = ^3J_{\text{AO}} = 7.9$	$^3J_{\text{AN}} = ^3J_{\text{AO}} = 6.1$	1H: H _O
4.15	2.84	L-Teil	$^3J_{\text{MX}} = ^3J_{\text{LY}} < 0.8$	$^3J_{\text{MX}} = ^3J_{\text{LY}} = 3.5$	1H: H _L
4.07	4.10	E-Teil	$^2J_{\text{EF}} = 15.3$	$^2J_{\text{EF}} = 15.3$	1H: $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -Ph
5.10	4.93	F-Teil			1H: $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -Ph
6.88 – 7.28	6.88 – 7.28	m			10H: Phenyl
8.2	10.3	A-Teil			1H: H _A

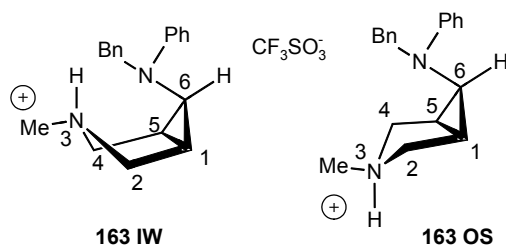
*Kopplung durch Simulation mit Calm-Programm¹⁷⁴ ermittelt



b) ^{13}C -NMR-Spektroskopie

Für die Verbindungen **163 IW/163 OS** tritt das Quartett für die CF_3 -Gruppe des Gegenions bei 120.2 ppm auf. Es weist eine für eine Fluor-Kohlenstoff-Bindung charakteristische $^1J_{\text{CF}}$ -Kopplungskonstante von 319 Hz auf. Da die Verbindungen **163 IW/163 OS** zwei protonierbare Stickstoffatome enthalten, kann nur über den Vergleich der $^1J_{\text{CH}}$ -Kopplungskonstanten mit denen in Nachbarschaft stehenden Kohlenstoffatomen der Ort der Monoprotonierung eindeutig festgelegt werden. Betrachtet man die Methylgruppe an N(3) beider Verbindungen, so stellt man bei der $^1J_{\text{CH}}$ -Kopplungskonstanten eine Vergrößerung um 9 bzw. 10 Hz (**99b**: $^1J_{\text{CH}} = 134$ Hz; **163 IW**: $^1J_{\text{CH}} = 143$ Hz; **163 OS**: $^1J_{\text{CH}} = 144$ Hz) fest. Dieselbe Feststellung lässt sich auch für die Pyrrolidin-Kohlenstoffatome C(2) und C(4) bei **163 IW** machen. Im Gegensatz zum unprotonierten Inside-Cyclobamipin **99b** ändern sich die $^1J_{\text{CH}}$ -Kopplungskonstanten für C(2)/C(4) um 9 bzw. 11 Hz, während die $^1J_{\text{CH}}$ -Kopplungskonstanten für die Methylengruppe der Benzylgruppe unverändert 138 Hz beträgt.

Über die Pyrrolidin-Kohlenstoffatome C(2) und C(4) von Verbindung **163 OS** lässt sich keine Aussage machen, da beide Triplets durch das Lösungsmittelsignal überdeckt werden. Die $^1J_{\text{CH}}$ -Kopplungskonstante für die Methylengruppe der Benzylgruppe beträgt unverändert 138 Hz. Somit lässt sich dieses Signal bei 57.0 ppm eindeutig zuordnen.



^{13}C -NMR-Spektren von **163 IW/163 OS** (CD_2Cl_2 , 228 K, 100.14 MHz, auf Methylenchlorid geeicht)

δ [ppm]		Spinsystem	$^1\text{J}_{\text{CH}}$ -Kopplungskonstante [Hz]*		Zuordnung
163 IW	163 OS		163 IW	163 OS	
23.1	26.6	d	175	178	C(1)/C(5)
23.4	28.1	d	177	179	C(1)/C(5)
36.9	43.7	d	174	175	C(6)
43.4	38.9	q	143	145	N- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$
55.9	54.2	t	146	a)	C(2)/C(4)
56.5	54.5	t	144	a)	C(2)/C(4)
58.0	57.0	t	138	138	$\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -Ph
120.2	120.2	q	$^1\text{J}_{\text{CF}} = 319$	$^1\text{J}_{\text{CF}} = 319$	$\underline{\text{C}}\text{F}_3$
118.5	117.2	d	162	160	Phenyl-C
121.1	120.6	d	158	162	
128.0	127.3	d	160	155	
128.2	127.4	d	162	160	
128.9	128.3	d	155	162	
129.0	129.3	d	160	158	
135.2	136.0	s			Ipso-Phenyl-C
147.7	148.1	s			Ipso-Phenyl-C

Kopplungskonstanten aus dem experimentellem Spektrum ermittelt;

a) die Kopplungen beider Signale sind durch das Lösungsmittelsignal überlagert und lassen sich daher nicht bestimmen

Für ein an N(3) protoniertes Aza-bicyclo[3.1.0]hexan, lassen sich sowohl für die Konfiguration an C(6), als auch an N(3) Aussagen treffen.

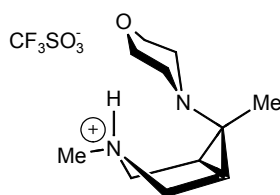
3.11.3 Konfigurationsanalyse an C(6)

Im Fall beider Verbindungen **163 IW/163 OS** gibt die $^3J_{\text{HH-cis}}$ Kopplungskonstante zwischen den Protonen $H_{\text{X/Y}}$ und H_{Z} von 6.5 Hz ganz klar an, dass der Aminorest an C(6) Inside-, also 6β -Position hat.

3.11.4 Konfigurationsanalyse an N(3) und Konformationsanalyse 163 IW

Bei Verbindung **163 IW** wird eine $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplung zwischen $\text{N}(3)\text{H}_{\text{A}}$ und den Protonen $\text{H}_{\text{L}}/\text{H}_{\text{M}}$ bzw. $\text{H}_{\text{N}}/\text{H}_{\text{O}}$ sichtbar. Die Größe der $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstante liegt für $\text{N}(3)\text{H}_{\text{A}}/$ zu $\text{H}_{\text{L}}/\text{H}_{\text{M}}$ bei 5.6 Hz und für $\text{N}(3)\text{H}_{\text{A}}/$ zu $\text{H}_{\text{N}}/\text{H}_{\text{O}}$ bei 7.9 Hz. Die Größenordnung ist somit vergleichbar mit den in der Literatur²⁵ gefundenen Werten und damit ein klarer Beleg für das Vorliegen einer Inside-Protonierung an N(3) und einer Bootkonformation. Der Methylsubstituent an N(3) behält seine äquatoriale Lage und es besteht die Möglichkeit, dass sich attraktive Wechselwirkungen (Wasserstoffbrückenbindung) zwischen dem Proton an N(3) und dem lone-pair des Aminosubstituenten an C(6) ausbilden.

Ein direkter Vergleich lässt sich mit Verbindung **180** anstellen.



180

Bei Raumtemperatur lässt sich die $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplung des $\text{N}(3)$ -Wasserstoffatoms mit den benachbarten Wasserstoffen nicht erkennen, wenn Verbindung **180** in einer Bootkonformation vorliegt²⁵. Diese Tatsache lässt sich auf die Bildung einer intramolekularen Wasserstoffbrücke zwischen dem $\text{N}(3)$ -Wasserstoffatom und dem Morpholinstickstoff erklären.

Für Verbindung **163 IW** erhält man dieselben Erkenntnisse. Bei Raumtemperatur ist keine Kopplung zwischen den Wasserstoffatomen H_{A} und $\text{H}_{\text{L}}/\text{H}_{\text{M}}/\text{H}_{\text{N}}$ und H_{O} zu er-

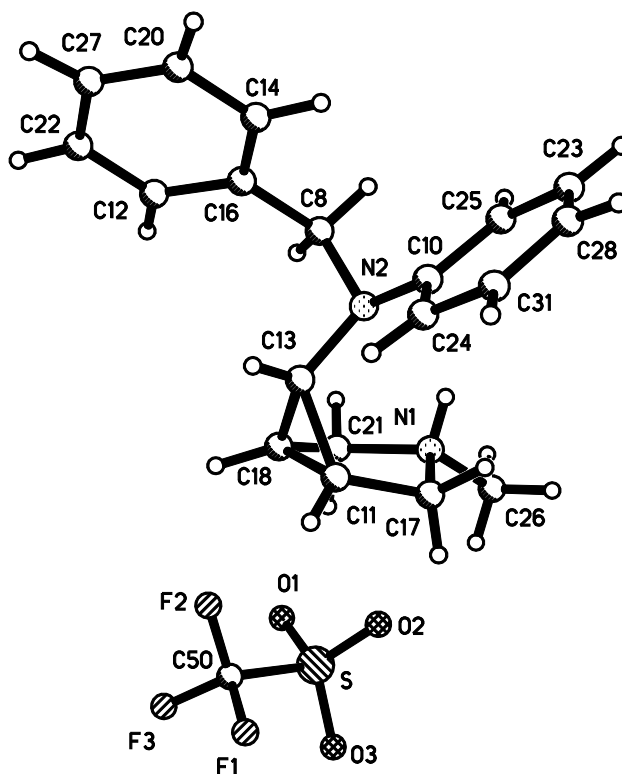
kennen. Daraus lässt sich schließen, dass Verbindung **163 IW** ebenfalls eine Wasserstoffbrücke zwischen N(3)-H und dem Stickstoffatom an C(6) ausbildet.

3.11.5 Konfigurationsanalyse an N(3) und Konformationsanalyse 163 OS

Die $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstanten zwischen H_A und $H_{L/M}$ (8.1 Hz) und $H_{N/O}$ (6.1 Hz) liegen in der Größenordnung, die man für ein axiales Proton erwartet²⁵. Da die Konformation über die $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstanten zwischen $H_{L/M}$ und $H_{X/Y}$ (3.5 Hz) eindeutig als Sessel bestimmt werden kann, kann man daraus folgern, dass die Protonierung von außen (outside) erfolgt. Die Hochfeldverschiebung der inside-Pyrrolidin-Wasserstoffatomen H_L und H_M zu den outside-Pyrrolidin-Wasserstoffatomen H_N und H_O sind ein weiteres Indiz für das Vorliegen einer Sesselkonformation bei Verbindung **163 OS**.

3.11.6 Kristallstrukturanalyse von 163 IW

Durch Kristallisation aus Dichlormethan bei -50°C gelang es von Verbindung **163 IW** Einkristalle herzustellen, die für eine Kristallstrukturanalyse geeignet waren.



Kristallstruktur von **163 IW**

Anhand der Kristallstruktur von Verbindung **163 IW** lassen sich die durch NMR-spektroskopie gewonnenen Ergebnisse für Konfiguration und Konformation bestätigen. Der Benzylphenylaminosubstituent an C(13) befindet sich in der inside-Position über dem Pyrrolidinring. Das Molekül liegt somit in einer 6 β -Konfiguration vor. Der Winkel zwischen den Flächen, die von C(21)N(1)C(17) und C(21)C(17)C(11)C(18) gebildet werden, beträgt 27.3°. Verbindung **163 IW** nimmt eine Bootkonformation im Kristall ein. Dies stimmt mit den NMR-spektroskopisch gefundenen Ergebnissen überein. Klar erkennbar ist die inside-Protonierung an N(1) für die Bootkonformation. Der Bindungsabstand zwischen N(1) und dem Proton H(1) beträgt 0.882Å. Der Abstand zwischen N(2) und H(1) ist mit 2.345Å etwa viermal größer. Damit lässt sich die Wechselwirkung laut Literatur als eine schwache Wasserstoffbrückenbindung klassifizieren¹⁶⁰. Der Interplanarwinkel zwischen den Flächen C(21)C(17)C(11)C(18) und C(11)C(18)C(13) beträgt 66.5°. Eine Verdrillung des Pyrrolidinringes wie in Verbindung **100b** ist nicht zu erkennen, was sich aber dadurch erklären lässt, dass N(1) protoniert worden ist und es daher zu keinen lone-pair/lone-pair-Wechselwirkungen mehr kommen kann.

Interessant ist der Vergleich der Abstände zwischen N(1) und den Zentren der beiden Phenylringe, die im Kristall gefunden werden, und die von Dove beim Molecular Modelling berechnet worden sind.

	Molecular Modelling	Kristallstruktur
d ₁ [Å]	4.77	4.639
d ₂ [Å]	5.17	6.374
d ₃ [Å]	4.16	5.111

d₁ [Å] : Abstand zwischen N(1) und dem Zentrum des Phenylrings

d₂ [Å] : Abstand zwischen N(1) und dem Zentrum des Benzylrings

d₃ [Å] : Abstand der Zentren des Phenyl- und Benzylrings

Für d₁ stimmt der berechnete Wert mit dem im Kristall gefundenem sehr gut überein, liegt aber in beiden Fällen um mehr als 1Å von den Werten entfernt, die für eine Rezeptorbindung als notwendig angesehen werden^{161,162,163}. Die Werte für d₂ weichen

sehr stark voneinander ab. Dies kommt daher, dass sich im Kristall der Benzylrest durch die Methylengruppe relativ weit auf die Außenseite (im Bezug auf den Cyclopropanring) dreht, und sich daher der Abstand zu N(1) stark vergrößert. Da dieser Wert als relativ variabel für eine Rezeptorwechselwirkung angesehen wird, kann man ihm eine untergeordnete Rolle zuweisen. Der Wert für d_3 ist mit 5.111\AA um etwa 1\AA größer, als der berechnete Wert. Da jedoch auch für zwei der Konformationen (6α -Cyclobamipin Sessel und 6β -Cyclobamipin Sessel) dieser Wert über den als erforderlich angenommenen Werten liegt, sollte man für einen „Rezeptorfit“ diesem Wert nicht zu großes Gewicht beimessen. Durch Rotation der Aromatenreste um die N(2)-C-Bindung, kann dieser Abstand in Lösung variieren.

Bindungslängen [\AA] bzw. Atomabstände [\AA]

N(1) – C(17)	1.504(4)	N(2) – C(8)	1.475(3)
N(1) – C(21)	1.495(4)	N(2) – C(10)	1.427(3)
N(1) – C(26)	1.494(4)	N(2) – C(13)	1.432(4)
C(11) – C(17)	1.481(4)	C(11) – C(18)	1.497(4)
C(18) – C(21)	1.488(5)	C(11) – C(13)	1.492(4)
		C(13) – C(18)	1.512(4)

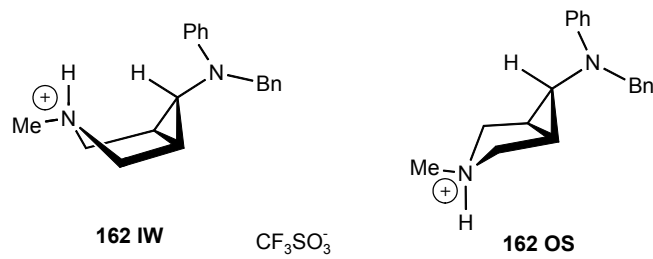
Interplanarwinkel[°]

N(1)C(17)C(21)/C(21)C(17)C(11)C(18)	27.3
C(13)C(18)C(11)/C(21)C(17)C(11)C(18)	66.5

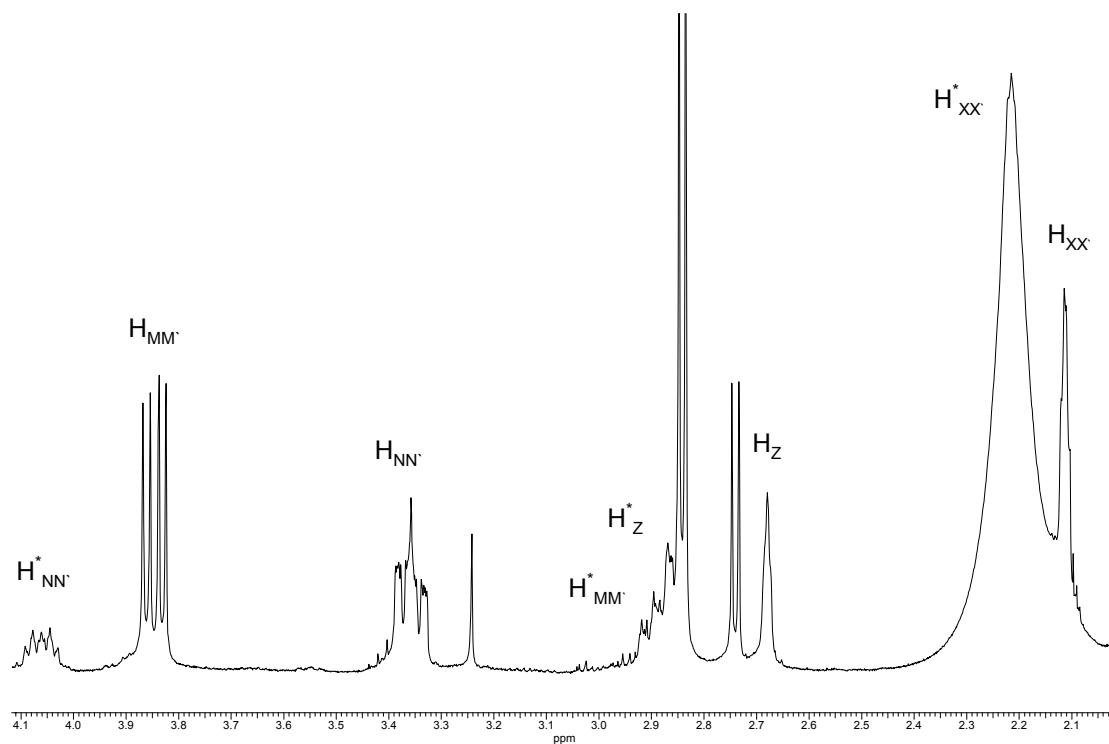
3.11.7 Konstitutionsanalyse 162 IW und 162 OS

a) ^1H -NMR-Spektroskopie

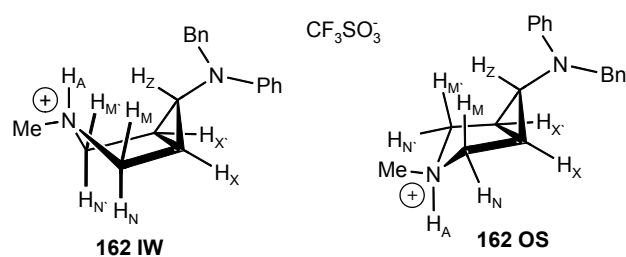
Im erhaltenen ^1H -NMR-Spektrums erkennt man, dass sich durch die Monoprotonierung von **100b** die zwei verschiedenen Spezies **162 IW** und **162 OS** gebildet haben. Beide bilden ein AMM'NN'XX'Z-Spinsystem, dessen Kopplungen durch Simulation mit dem Programm CALM¹⁷⁴ ermittelt werden konnten.



Die Protonierung lässt sich an dem Auftreten zweier Signale bei 7.49 ppm und bei 4.99 ppm für die jeweiligen N(3)-Protonen erkennen. Die beiden Verbindungen entstanden im Verhältnis 3:1 (**162 IW**:**162 OS**).



^1H -NMR-Spektrum der Verbindungen **162 IW** und **162 OS**(*) bei 243 K in CD_3CN



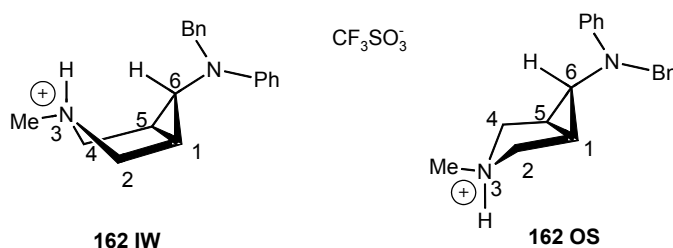
^1H -NMR-Spektrum von **162 IW** /**162 OS** (CD_3CN , 243 K, 400.14 MHz, auf Acetonitril geeicht)

δ [ppm]		Spinsystem	Kopplung[Hz]*		Zuordnung
162 IW	162 OS	162 IW/162 OS	162 IW	162 OS	162 IW/162 OS
2.83	2.74	d	$^2J_{\text{NCH}_3/\text{A}} = 4.6$		3H: N-CH_3
2.11	2.21	XX'-Teil	$^3J_{\text{NX}} = ^3J_{\text{N}'\text{X}'} = 4.5$	$^3J_{\text{NX}} = ^3J_{\text{N}'\text{X}'} = 6.4$	2H: $\text{H}_{\text{XX}'}$
2.68	2.85	Z-Teil	$^3J_{\text{XX}'} = 7.2$	$^3J_{\text{XX}'} = 8.0$	1H: H_Z
3.36	4.06	NN'-Teil	$^2J_{\text{MN}} = ^2J_{\text{M}'\text{N}'} = 12.2$	$^2J_{\text{MN}} = ^2J_{\text{M}'\text{N}'} = 13.0$	2H: $\text{H}_{\text{NN}'}$
3.85	2.89	MM'-Teil	$^3J_{\text{XZ}} = ^3J_{\text{X}'\text{Z}} = 2.2$	$^3J_{\text{XZ}} = ^3J_{\text{X}'\text{Z}} = 2.2$	2H: $\text{H}_{\text{MM}'}$
7.49	4.99	A-Teil	$^3J_{\text{AM}} = ^3J_{\text{AM}'} = 5.6$	$^3J_{\text{AM}} = ^3J_{\text{AM}'} = 8.2$	1H: H_L
4.38	4.60	s	$^3J_{\text{AN}} = ^3J_{\text{AN}'} = 8.0$	$^3J_{\text{AN}} = ^3J_{\text{AN}'} = 6.2$	2H: $\text{CH}_2\text{-Ph}$
7.05 – 7.65		m	$^3J_{\text{MX}} = ^3J_{\text{M}'\text{X}'} < 0.8$	$^3J_{\text{MX}} = ^3J_{\text{M}'\text{X}'} = 3.3$	10H: Phenyl

*Kopplung durch Simulation mit Calm-Programm ermittelt

b) ^{13}C -NMR-Spektroskopie

Das Quartett bei 122 ppm kann der CF_3 -Gruppe der Verbindungen **162 IW**/**162 OS** zugeordnet werden. Es weist eine für eine Fluor-Kohlenstoff-Bindung charakteristische $^1J_{\text{CF}}$ -Kopplungskonstante von 319 Hz auf. Betrachtet man die Methylgruppe an N(3), so stellt man bei der $^1J_{\text{CH}}$ -Kopplungskonstanten eine Vergrößerung um 12 Hz (**100b**: $^1J_{\text{CH}} = 132$ Hz; **162 IW**: $^1J_{\text{CH}} = 144$ Hz) bzw. 13 Hz (**100b**: $^1J_{\text{CH}} = 132$ Hz; **162 OS**: $^1J_{\text{CH}} = 145$ Hz) fest. Dieselbe Feststellung lässt sich auch für die Pyrrolidin-Kohlenstoffatome C(2) und C(4) machen. Im Gegensatz zum unprotonierten Outside-Cyclobamipin **100b** ändern sich die $^1J_{\text{CH}}$ -Kopplungskonstanten für C(2)/C(4) um 9 (**162 IW**) bzw. 8 (**162 OS**) Hz, während die $^1J_{\text{CH}}$ -Kopplungskonstanten für die Methylengruppe der Benzylgruppe unverändert 136 Hz beträgt.



^{13}C -NMR-Spektrum von **162 IW/162 OS** (CD_3CN , 243 K, 100.14 MHz, auf Acetonitril geeicht)

δ [ppm]		Spinsystem		$^1\text{J}_{\text{CH}}$ -Kopplungskonstante [Hz]*		Zuordnung
162 IW	162 OS	162 IW	162 OS	162 IW	162 OS	162 IW/162 OS
23.1	23.5	d	d	175	174	C(1)/C(5)
41.7	39.6	d	d	174	175	C(6)
45.6	54.4	q	q	143	145	N- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$
57.4	58.7	t	t	136	136	$\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -Ph
65.6	65.2	t	t	145	144	C(2)/C(4)
122.0	122.0	q	q	$^1\text{J}_{\text{CF}} = 319$		$\underline{\text{C}}\text{F}_3$
116.5	124.3	d	d	156	157	Phenyl-C
120.2	128.0	d	d	161	160	
128.4	129.5	d	d	161	161	
128.5	130.3	d	d	160	159	
129.9	131.6	d	d	161	160	
130.4	131.7	d	d	157	157	
140.3	140.5	s	s			Ipsophenyl-C
150.5	150.1	s	s			Ipsophenyl-C

* Kopplungskonstanten aus dem experimentellem Spektrum ermittelt

3.11.8 Konfigurationsanalyse an C(6)

Die Konfiguration beider Verbindungen wird durch die Monoprotonierung an N(3) nicht verändert. Dies belegt die Tatsache, dass die $^3\text{J}_{\text{HH}}$ -trans-Kopplungskonstante zwischen den Protonen H_{XX} und H_{Z} sich mit 2.2 Hz nur unwesentlich ändert (unprotonierte Verbindung **100b** $^3\text{J}_{\text{XX'Z}} = 1.9$ Hz) und somit die 6α -Konfiguration erhalten bleibt.

3.11.9 Konfigurationsanalyse an N(3) und Konformationsanalyse (162 IW)

Bei Verbindung **162 IW** wird eine $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplung zwischen N(3) H_{A} und den Protonen $H_{\text{M}}/H_{\text{M}'}$ bzw. $H_{\text{N}}/H_{\text{N}'}$ sichtbar. Die Größe der $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstante liegt für N(3) H_{A} / zu $H_{\text{M}}/H_{\text{M}'}$ bei 5.6 Hz und für N(3) H_{A} / zu $H_{\text{N}}/H_{\text{N}'}$ bei 8.0 Hz. Die Größenordnung ist somit vergleichbar mit den in der Literatur²⁵ gefundenen Werten und damit ein klarer Beleg für das Vorliegen einer Inside-Protonierung an N(3). Der Methylsubstituent an N(3) behält seine äquatoriale Lage. Da der Aminorest an C(6) in outside-Position oder 6 α -Konfiguration steht, kann das Proton H_{A} keine attraktiven Wechselwirkungen ausbilden.

Betrachtet man die $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstante zwischen den Pyrrolidinprotonen $H_{\text{M}}/H_{\text{M}'}$ und den Cyclopropanprotonen $H_{\text{X}}/H_{\text{X}'}$, so erkennt man, dass diese kleiner als 0.8 Hz ist. Dies und die $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstante J_{NX} und $J_{\text{N'X'}}$ von 4.5 Hz sind klare Indizien für das Vorliegen einer Bootkonformation von Verbindung **162 IW**.

3.11.10 Konfigurationsanalyse an N(3) und Konformationsanalyse (162 OS)

Der Wert der $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstante zwischen H_{MX} und $H_{\text{M'X'}}$ von 3.3 Hz beweist eindeutig eine Sesselkonformation von **162 OS**. Diese These wird auch durch die H_{NX} und $H_{\text{N'X'}}$ Kopplung von 6.4 Hz gestützt. Da der Methylrest an N(3) die äquatoriale Lage einnimmt, kann die Protonierung bei einer Sesselkonformation nur von der Outside-Position erfolgen. Diese Annahme belegen auch die Kopplungen des N(3)-Protons H_{A} mit den inside- bzw. outside-Pyrrolidinprotonen $H_{\text{MM}'}$ und $H_{\text{NN}'}$. Die $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstanten betragen ($J_{\text{AM/AM}'}$) 8.2 Hz und ($J_{\text{AN/AN}'}$) 6.2 Hz. Für den Fall einer äquatorialen Lage des Protons H_{A} wären diese Werte wesentlich geringer.

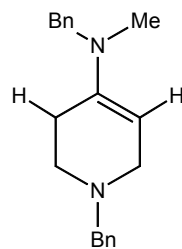
4 Synthese und Entschützung eines zweifachgeschützten 6-Amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexans

4.1 1-Benzyl-4-(N-benzyl-N-methylamino)-1,2,3,6-tetrahydropyridin (133)

4.1.1 Konstitutionsbestimmung für 133

a) ^1H -NMR-Spektroskopie

Die erfolgreiche Bildung des Enamins **133** erkennt man am Triplett bei 4.4 ppm für das olefinischen Wasserstoffatom.

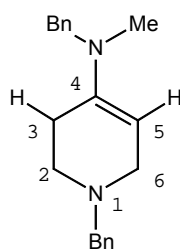


^1H -NMR-Spektrum von **133** (C_6D_6 , 298 K, 400.14 MHz, auf Benzol geeicht)

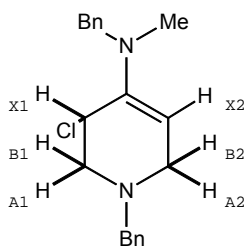
δ [ppm]	Spinsystem	Zuordnung
2.21	m	2H
2.40	s	3H: CH_3
2.53	t	2H
3.13	m_c	2H
3.49	s	2H: CH_2 -Ph
3.89	s	2H: CH_2 -Ph
4.40	t	1H: $\text{C}=\text{CH}$
7.14-7.44	m	10H: Ph

b) ^{13}C -NMR-Spektroskopie

Durch das Auftreten eines Dubletts (C(5)) bei 94.8 ppm kann man die Bildung des Enamins erkennen. Die Größe der Kopplungskonstante mit 155 Hz spricht für den Doppelbindungscharakter. Die Zuordnung der restlichen Piperidin Kohlenstoffatome gestaltet sich nicht so einfach, da sie alle als Tripletts auftreten und sich dabei noch mit einem Signal der Methylengruppe einer Benzylgruppe überlagern. Anhand der Anzahl und Multiplizität der Signale lässt sich jedoch generell die Bildung des Enamins **133** belegen.

4.2 1-Benzyl-(4-benzylmethylamino)-3-chlor-1,2,3,6-tetrahydropyridin (**134**)4.2.1 Konstitutionsbestimmung für **134**a) ^1H -NMR-Spektroskopie

Bei der Betrachtung des ^1H -NMR-Spektrums des Chlorenamins **134** erscheinen im Bereich von 4.56 – 4.58 ppm jeweils zwei Tripletts für das Enaminproton und das Proton der CHCl -Gruppe. Des Weiteren erhält man für die Protonen des Tetrahydropyridinringes ein ABX-Spinsystem, bei dem man jedem Proton auch genau ein Signal zuordnen kann. Die Methylengruppen der beiden Benzylreste treten jeweils als AB-Spinsystem auf.



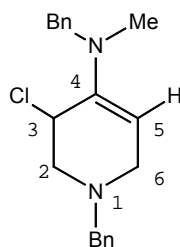
^1H -NMR-Spektrum von **134** (CDCl_3 , 298 K, 400.14 MHz, auf Chloroform geeicht)

δ [ppm]	Spinsystem	Kopplung[Hz]*	Zuordnung
2.58	s		3H: CH_3
2.64		$^2J_{\text{A1B1}} = 12.5$	1H: A1
2.91		$^2J_{\text{A2B2}} = 15.5$	1H: A2
3.02		$^2J_{\text{A1B1}} = 12.5$	1H: B1
3.38		$^2J_{\text{A2B2}} = 15.5$	1H: B2
3.47	A-Teil	13.5	1H: AB-System Bn
3.73	B-Teil	13.5	1H: AB-System Bn
4.08	A-Teil	15.9	1H: AB-System Bn
4.28	B-Teil	15.9	1H: AB-System Bn
4.56	t	$^3J_{\text{A2X2}} = 3.2$	1H: $\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H}$
4.58	t	$^3J_{\text{A1X1}} = 4.7$	1H: $\text{ClC}\underline{\text{H}}$
7.24	m		10H: Ph

* Kopplungen durch Simulation mit CALM-Programm erhalten

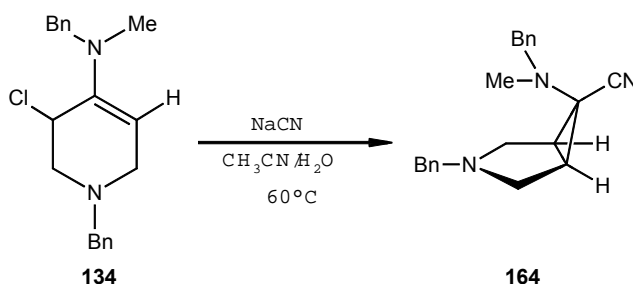
b) ^{13}C -NMR-Spektroskopie

Im ^{13}C -NMR-Spektrum des Chlorenamins **134** tritt bei 54.0 ppm ein Dublett für das Kohlenstoffatom der CHCl -Gruppe auf. Dies ist die einzige gravierende Änderung des Spektrums im Vergleich zum Enaminspektrum. Alle anderen Signale absorbieren bei ähnlichen chemischen Verschiebungen.



4.3 1 α ,5 α ,6 β -3-Benzyl-6-(benzylmethylamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-carbonitril (**164**)

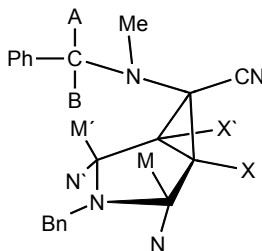
Das Chlorenamin **134** wird mit Natriumcyanid in einem Gemisch aus Acetonitril/Wasser im Verhältnis 10:1 bei 60°C für 20 Stunden gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird die Reaktionslösung auf einen pH-Wert von 14 gebracht und mit Diethylether extrahiert. Man erhält den Nitrilbicyclus **164** in Form von farblosen Kristallen.



4.3.1 Konstitutionsanalyse von **164**

a) ^1H -NMR-Spektroskopie

Die Bildung eines bicyclischen Systems lässt sich am Auftreten eines MM'NN'XX'-Spinsystems erkennen. Weiterhin liegt eine Methylengruppe der Benzylsubstituenten als Singulett, die andere als AB-Spinsystem mit einer Kopplungskonstante von 13.4 Hz vor. Das AB-System kann man der Benzylgruppe am Aminorest (C(6)) zuordnen, da durch dessen inside-Position eine sterische Hinderung auftritt. Dadurch wird die freie Rotation des Benzylrestes eingeschränkt. Für den Benzylrest an N(3) dagegen ist die Rotation um die CN-Bindung nicht eingeschränkt. Die Methylenprotonen treten als Singulett bei 3.7 ppm auf.



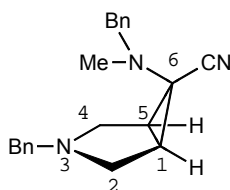
$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **164** (CDCl_3 , 298 K, 400.14 MHz, auf Chloroform geeicht)

$\delta[\text{ppm}]$	Spinsystem	Kopplung[Hz]*	Zuordnung
2.26	s	$^3J_{\text{MX}} = ^3J_{\text{M}'\text{X}'} = 3.0$	3H: N-Bn- CH_3
2.36	X/X'-Teil	$^3J_{\text{NX}} = ^3J_{\text{N}'\text{X}'} = 6.4$	2H: $\text{H}_{\text{X/X}'}$
2.63	M/M'-Teil	$^3J_{\text{XX}'} = 8.5$	2H: $\text{H}_{\text{M/M}'}$
3.19	N/N'-Teil	$^2J_{\text{MN}} = ^2J_{\text{M}'\text{N}'} = 10.5$	2H: $\text{H}_{\text{N/N}'}$
3.55	A-Teil	$^2J_{\text{AB}} = 13.4$	1H: $\text{CH}_2\text{-Ph}$
3.56	s		2H: $\text{CH}_2\text{-Ph}$
3.85	B-Teil	$^2J_{\text{AB}} = 13.4$	1H: $\text{CH}_2\text{-Ph}$
7.25 – 7.44	m		10H: Phenyl

*Kopplung durch Simulation mit Calm-Programm¹⁷⁴ ermittelt

b) $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektroskopie

Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum des Nitrilbicyclus **164** findet man für jedes Kohlenstoffatom ein eigenes Signal, da die Aminofunktion an C(6) zwei unterschiedliche Substituenten trägt. Für die Kohlenstoffatome des Cyclopropanringes erkennt man für C(6) ein Singulett bei 45.6 ppm und für C(1)/C(5) jeweils ein Dublett bei 33.6 ppm bzw. 33.7 ppm. Dabei ist die für Cyclopropane charakteristische $^1J_{\text{CH}}$ -Kopplungskonstante von jeweils 174 Hz ein klares Indiz für das Vorhandensein einer Dreiringstruktur. Das Kohlenstoffatom der Nitrilgruppe absorbiert bei 118.0 ppm.



4.3.2 Konfigurationsanalyse von 164

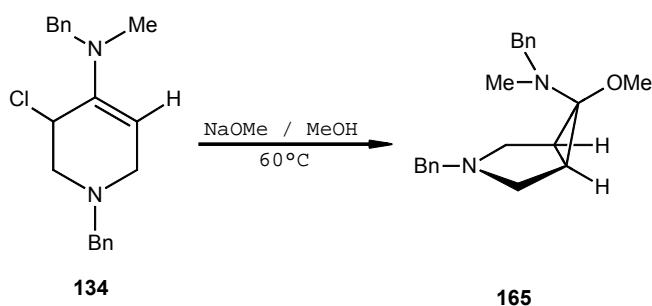
Anhand der Größe der $^3J_{\text{CH-cis}}$ -Kopplung der Nitrilgruppe mit den beiden Cyclopropan-Protonen von 4.5 Hz lässt sich die 6 β -Amino-Konfiguration für Verbindung **164** bestimmen. Das bedeutet, dass die Nitrilgruppe an C(6) outside-ständig ist.

4.3.3 Konformationsanalyse von 164

Durch die Simulation der Kopplungskonstanten für das MM'NN'XX'-Spinsystem mittels CALM¹⁷⁴, kann Verbindung **164** eindeutig eine Sesselkonformation zugeordnet werden. Dafür sprechen sowohl die $^3J_{\text{MX/M'X'}}$ -Kopplungskonstanten von 3.0 Hz, als auch die $^3J_{\text{NX/N'X'}}$ -Kopplungskonstanten von 6.4 Hz. Beide liegen in Bereichen, die einer Sesselkonformation zugeordnet werden können. Des Weiteren liegt die chemische Verschiebung für die Protonen H_{MM'} bei wesentlich höherem Feld (0.56 ppm), als dies für die Protonen H_{NN'} der Fall ist. Dies bewirkt der abschirmende Anisotropieeffekt des Cyclopropanrings.

4.4 1 α ,5 α ,6 β -3-Benzyl-6-(benzylmethylamino)-6-methoxy-3-azabicyclo[3.1.0]hexan (**165**)

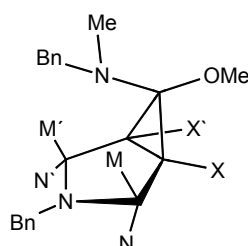
Das Chlorenamin **134** wird bei 60°C für 20 Stunden in einer Lösung aus Natrium-methanolat in Methanol gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels extrahiert man den verbleibenden Rest mit Diethylether und erhält ein gelbliches Öl, welches mittels Kugelrohrdestillation gereinigt wird. Das N,O-Acetal **165** gewinnt man als farbloses Öl.



4.4.1 Konstitutionsanalyse von 165

a) ^1H -NMR-Spektroskopie

Das Singulett bei 3.39 ppm kann der neugebildeten Methoxygruppe an C(6) zugeordnet werden. Im Vergleich zum Chlorenamin **134** hat sich für Verbindung **165** ein MM'NN'XX'-Spinsystem gebildet, welches charakteristisch für aza[3.1.0]bicyclische Systeme ist. Die experimentell ermittelten Daten dienen als Grundlage für die exakte Bestimmung der Kopplungskonstanten mit Hilfe des CALM-Simulationsprogramms¹⁷⁴.



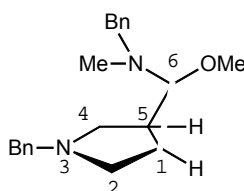
^1H -NMR-Spektrum von **165** (CDCl_3 , 298 K, 400.14 MHz, auf Chloroform geeicht)

δ [ppm]	Spinsystem	Kopplung[Hz]	Zuordnung
2.06	X/X'-Teil	$^3J_{MX} = ^3J_{M'X} = 2.2$	2H: H _{X/X'}
2.42	s	$^3J_{NX} = ^3J_{N'X'} = 6.2$	3H: N Bn $\underline{\text{CH}}_3$
2.52	M/M'-Teil	$^3J_{XX'} = 9.2$	2H: H _{M/M'}
3.08	N/N'-Teil	$^2J_{MN} = ^2J_{M'N'} = 9.5$	2H: H _{N/N'}
3.39	s		3H: $\underline{\text{OCH}}_3$
3.64	A-Teil	$^2J_{AB} = 14.3$	1H: $\underline{\text{CH}}_2$ -Ph
3.67	B-Teil		1H: $\underline{\text{CH}}_2$ -Ph
3.89	C-Teil	$^2J_{AB} = 14.0$	1H: $\underline{\text{CH}}_2$ -Ph
4.10	D-Teil		1H: $\underline{\text{CH}}_2$ -Ph
6.95-7.39	m		10H: Phenyl

*Kopplung durch Simulation mit Calm-Programm¹⁷⁴ ermittelt

b) ^{13}C -NMR-Spektroskopie

Die geglückte 3,5-Verknüpfung des Chlorenamins **134** zu einem 3-Azabicyclo[3.1.0]alkan erkennt man an den Signalen für die Kohlenstoffatome C(1)/C(5), die zusammen mit C(6) den Cyclopropanring bilden. C(1)/C(5) treten als Dublett bei 33.3 ppm auf und haben eine $^1J_{\text{CH}}$ -Kopplungskonstante von 168 Hz, die charakteristisch für Cyclopropanssysteme ist. C(6) findet man als Singulett bei 87.0 ppm. Ein zweites Quartett tritt bei 56.1 ppm auf, das man dem Kohlenstoffatom des Methoxysubstituenten an C(6) zuordnen kann.



4.4.2 Konfigurationsanalyse von **165**

Dynamische ^1H -NMR-Spektroskopie der Verbindung **165** in C_7D_8 liefert einen ΔG^* -Wert von 72.35 kJ/mol (gekoppelter Fall) und 75.13 kJ/mol (ungekoppelter Fall) für die Topomerisierung der Methylenprotonen $\text{H}_\text{C}/\text{H}_\text{D}$. Als Stereoindikator wurden die Methylenprotonen $\text{H}_\text{C}/\text{H}_\text{D}$ (3.89 ppm/ 4.10 ppm) verwendet. Diese bilden ein AB-Spinsystem mit einer $^2J_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstante von 14.0 Hz. Bei 343 K findet man den Koaleszenzpunkt, an dem das AB-System in ein Singulett übergeht. Betrachtet man das Spektrum bei 373 K liegen die Methylenprotonen beider Benzylgruppen als Singulett vor, da durch die Temperaturerhöhung deren Rotationsbehinderung aufgehoben wird. Der ΔG^* -Wert ist ein klares Indiz für das Vorliegen einer 6α -Konfiguration des N,O-Acetals. Das bedeutet, dass der Methoxyrest auf der outside-Position des Moleküls steht.

4.4.3 Konformationsanalyse von **165**

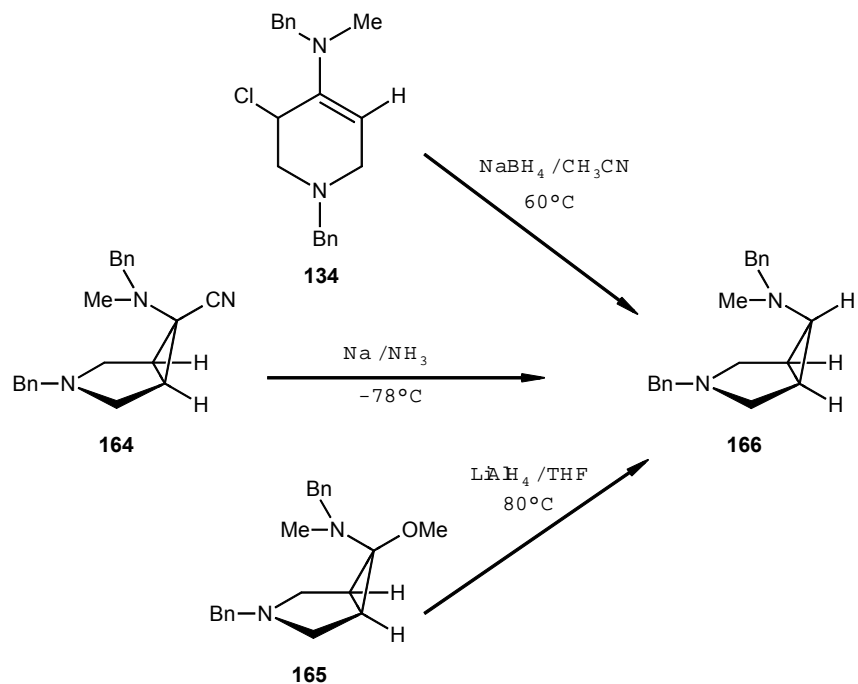
Mit Hilfe der Spektrensimulation gelingt eine genaue Bestimmung der Kopplungskonstanten des $\text{MM}'\text{NN}'\text{XX}'$ -Spinsystems für das N,O-Acetal **165**.

Die $^3J_{MX/M'X'}$ -Kopplungskonstante von Verbindung **165** beträgt laut CALM-Spektrensimulation (298°K) 2.2 Hz. Dieser Wert ist ein klarer Beweis für die Sesselkonformation des N,O-Acetals **165**. Dafür spricht auch, dass die inside-axialen Protonen $H_{M/M'}$ zu höherem Feld verschoben werden. Dies ist auf den abschirmenden Charakter des Anisotropieeffektes des Cyclopropanringes zurückzuführen.

4.5 $1\alpha,5\alpha,6\beta$ -3-Benzyl-6-(benzylmethylamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan (**166**)

Zur Synthese der Verbindung **166** können 3 verschiedene Synthesewege verwendet werden.

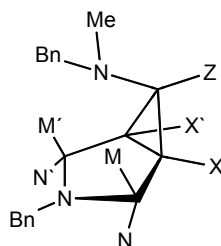
1. Man setzt das Chlorenamin **134** mit Natriumborhydrid in Acetonitril bei 60°C für 6 Tage um. Nach Ende der Reaktion wird das überschüssige Natriumborhydrid abfiltriert, die Reaktionslösung mit Wasser und danach mit konzentrierter Salzsäure zur Deboranierung gerührt. Die wässrige Lösung bringt man auf pH 14 und extrahiert mit Diethylether. Man erhält Verbindung **166** als gelbes Öl, das am rotierenden Kugelrohr gereinigt wird, in 75%iger Ausbeute.
2. Bei der zweiten Variante wird der Nitrilbicyclus **164** bei -78°C in einer Lösung aus flüssigem Ammoniak und Natrium reaktiv decyaniert. Die Reaktionslösung lässt man auf Raumtemperatur auftauen und extrahiert dann mit Diethylether. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das verbleibende gelbliche Öl am rotierenden Kugelrohr gesäubert. Die Ausbeute an Verbindung **166** beträgt 94%.
3. Die dritte Möglichkeit zur Synthese des Bicyclus **166** besteht darin, dass das N,O-Acetal **165** mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran bei 60°C für 20 Stunden reduziert wird. Das Lösungsmittel wird danach entfernt und das überschüssige Lithiumaluminiumhydrid vorsichtig mit Kaliumhydroxidlösung zerstört. Die basische Lösung wird mit Diethylether extrahiert und das gewonnene Rohprodukt am rotierenden Kugelrohr gereinigt (83%ige Ausbeute).



4.5.1 Konstitutionsanalyse von **166**

a) ^1H -NMR-Spektroskopie

Das ^1H -NMR-Spektrum des Bicyclus **166** zeigt für das Proton H_Z ein Triplett bei 1.86 ppm. Die $^3J_{\text{HH-cis}}$ -Kopplungskonstante mit H_{XX} beträgt 6.51 Hz und belegt die 6β -Konfiguration der Verbindung **166**. Im Vergleich zu den Edukten finden sich für die Methylengruppen der Benzylreste jeweils Singulets bei 3.53 ppm und 3.66 ppm. Durch das Proton an C(6) ist die sterische Hinderung des Aminosubstituenten wesentlich geringer, als bei dem N,O-Acetal **165** oder dem Nitrilbicyclus **164**, weswegen man in diesen beiden Verbindungen ein AB-System für die Methylenprotonen der Benzylgruppe am Aminosubstituenten findet. Für die Protonen des Pyrrolidin-Gerüsts erhält man ein MM'NN'XX'Z-Spinsystem.



^1H -NMR-Spektrum von **166** (CDCl_3 , 298 K, 400.14 MHz, auf Chloroform geeicht)

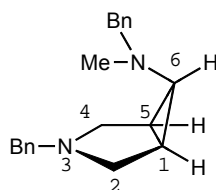
δ [ppm]	Spinsystem	Kopplung[Hz]*	Zuordnung
1.73	X/X'-Teil	$^3J_{\text{MX}} = ^3J_{\text{M'X'}} = 3.0$	2H: H _{X/X'}
1.86	Z-Teil	$^3J_{\text{NX}} = ^3J_{\text{N'X'}} = 6.4$	1H: H _Z
2.10	s	$^3J_{\text{XZ}} = ^3J_{\text{X'Z'}} = 6.5$	3H: N Bn CH_3
2.42	M/M'-Teil	$^3J_{\text{XX'}} = 8.5$	2H: H _{M/M'}
3.09	N/N'-Teil	$^2J_{\text{MN}} = ^2J_{\text{M'N'}} = 9.4$	2H: H _{N/N'}
3.53	s		2H: CH_2 -Ph
3.66	s		2H: CH_2 -Ph
7.16 – 7.37	m		10H: Phenyl

*Kopplung durch Simulation mit Calm-Programm ermittelt

b) ^{13}C -NMR-Spektroskopie

Durch das Auftreten eines zweiten Dubletts für den Cyclopropanring bei 50.0 ppm (C(6)) mit einer $^1J_{\text{CH}}$ -Kopplungskonstante von 166 Hz wird die Bildung der Verbindung **166** eindeutig belegt. Des Weiteren findet sich bei 25.5 ppm das Dublett für die beiden anderen Cyclopropan-Kohlenstoffatome C(1)/C(5), die eine $^1J_{\text{CH}}$ -Kopplungskonstante von 170 Hz aufweisen. Die Größenordnung beider Kopplungskonstanten belegen das Vorhandensein eines Cyclopropanringes.

Alle weiteren Signale befinden sich in den für sie typischen Bereichen.



4.5.2 Konfigurationsanalyse von **166**

Die cis- $^3J_{\text{HH}}$ -Kopplung zwischen den Cyclopropan-Protonen X/X' und Z mit einer Kopplungskonstante von 6.5 Hz belegt die 6β -Konfiguration von Verbindung **166**. Durch die Reduktion des N,O-Acetals **165** mit Lithiumaluminiumhydrid und die re-

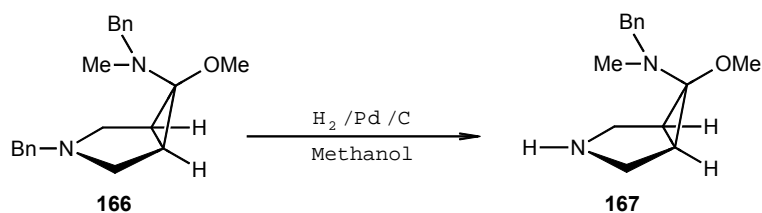
duktive Decyanierung des Nitrils **165** mit Natrium in flüssigem Ammoniak bleibt die Konfiguration des Moleküls unverändert.

4.5.3 Konformationsanalyse von **166**

Die Werte der vicinalen Kopplungskonstanten der Pyrrolidinprotonen $H_{M/M'}$, $H_{N/N'}$ mit den Cyclopropanprotonen $H_{X/X'}$ (${}^3J_{M/X}$ bzw. ${}^3J_{M'/X'}$ von 3.0 Hz) und (${}^3J_{N/X}$ bzw. ${}^3J_{N'/X'}$ von 6.4 Hz) sprechen für eine Sesselkonformation von Verbindung **166**. Damit vermeidet das Molekül eine Wechselwirkung der beiden sterische sehr aufwendigen Benzylgruppen an N(3) und an der Aminogruppe an C(6).

4.6 1 α ,5 α ,6 α -6-(Benzylmethylamino)-6-methoxy-3-azabicyclo[3.1.0]hexan (**167**)

Das N,O-Acetal **166** wird in Methanol gelöst und die Benzylgruppe an N(3) in einer Wasserstoffatmosphäre unter katalytischen Bedingungen reaktiv abgespalten. Nach Filtration und Aufarbeitung der Reaktionslösung erhält man das entschützte N,O-Acetal **167** als farbloses Öl in 73%iger Ausbeute.

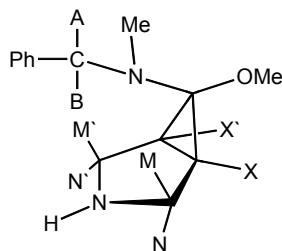


4.6.1 Konstitutions- und Konfigurationsanalyse von **167**

a) ${}^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie

Die erfolgreiche Debenzylierung an N(3) erkennt man durch das Fehlen eines der beiden Signale für die Methylengruppe des Benzylrestes. Auch sind im aromatischen Bereich nur noch Signale für einen Phenylring zu erkennen. Dass die Debenzylierung

an N(3) stattgefunden haben muss, lässt sich durch die Tatsache erklären, dass man für die Methylenprotonen ein AB-System mit einer ${}^2J_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstante von 13.4 Hz erkennt. Diese Aufspaltung zu einem AB-System wird durch die sterische Hinderung der weiterhin vorhandenen Methoxygruppe an C(6) bewirkt. Für das entstandene Proton an N(3) gibt es ein breites Signal bei 2.31 Hz, das verschwindet, wenn man die Probe mit D₂O ausschüttelt.



¹H-NMR-Spektrum von **167** (CDCl₃, 298 K, 400.14 MHz, auf Chloroform geeicht)

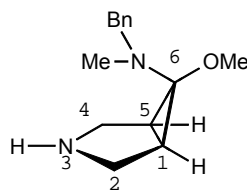
δ [ppm]	Spinsystem	Kopplung[Hz] [*]	Zuordnung
1.88	X/X'-Teil	${}^3J_{\text{NX}} = {}^3J_{\text{N}'\text{X}'} = 3.9$	2H: H _{X/X'}
2.31	s(b)	${}^3J_{\text{XX}'} = 7.9$	1H: NH
2.40	s	${}^2J_{\text{MN}} = {}^2J_{\text{M}'\text{N}'} = 12.5$	3H: N Bn CH ₃
2.93	N/N'-Teil		2H: H _{N/N'}
3.07	M/M'-Teil		2H: H _{M/M'}
3.44	s		3H: OCH ₃
3.75	A-Teil	${}^2J_{\text{AB}} = 13.4$	1H: CH ₂ -Ph
4.10	B-Teil		1H: CH ₂ -Ph
7.15 – 7.30	m		5H: Phenyl

*Kopplung durch Simulation mit Calm-Programm¹⁷⁴ ermittelt

Da an C(6) keine Reaktion stattgefunden hat, behält das einfach geschützte N,O-Acetal seine 6 β -Amin-Konfiguration. Dies lässt sich auch durch die gehinderte Rotation des Aminorestes an C(6) um die C/N-Bindung belegen. Diese Rotation wird zum einen durch den Pyrrolidinring, zum anderen durch die Größe des Methoxyrestes eingeschränkt.

b) ^{13}C -NMR-Spektroskopie

Durch die eingeschränkte Rotation der Aminogruppe an C(6) lässt sich keine Spiegelebene durch das Molekül legen. Dadurch erhält man für C(1),C(5),C(2) und C(4) jeweils ein Signal. Diese liegen bei 31.7 ppm bzw. 38.3 ppm [C(1)/C(5)] und 47.9 ppm und 48.2 ppm [C(2)/C(4)]. Dies ist ein weiterer Hinweis auf die Entfernung der Benzylgruppe an N(3). Im aromatischen Bereich sind nur noch drei Dubletts zu erkennen, die eine klare Indiz für eine Monodebenzylierung darstellen.

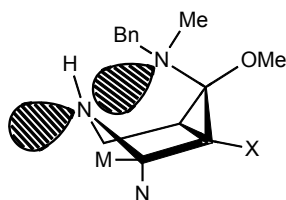


4.6.2 Konformationsanalyse von 167

Vergleicht man die Spektren des Eduktes **165** und des Produktes **167**, so fällt auf, dass die $^3J_{\text{MX/M'X'}}$ -Kopplung komplett verschwunden ist. Außerdem ändert sich die chemische Verschiebung der Protonen M/M' um ca. 0.54 ppm zu tieferem Feld. Die Erklärung für beide Beobachtungen liegt darin, dass sich die Konformation von Verbindung **165** (Sessel) zu Verbindung **167** (Wanne) geändert hat. Bei der Wannenkongformation stehen die inside-Protonen M und M' nun äquatorial. Damit übt der abschirmende Anisotropieeffekt des Cyclopropanringes einen wesentlich geringeren Einfluss auf diese beiden Protonen aus, als dies beim Edukt **165** der Fall war. Die Signale der Protonen M und M' wandern damit von 2.63 ppm zu 3.07 ppm zu tieferem Feld.

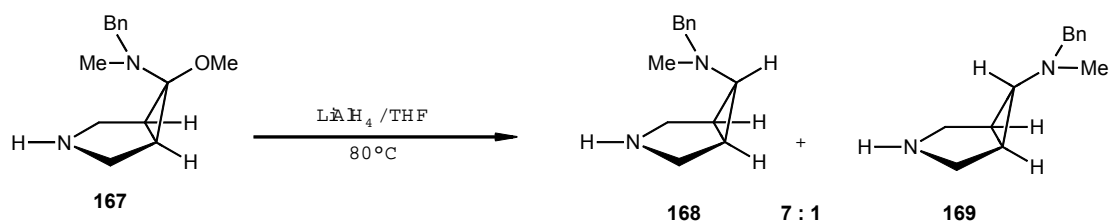
Die Erklärung für die Konformationsänderung liegt darin, dass ein Proton an N(3) in der Lage ist die axiale Position einzunehmen, während größere Substituenten (z.B. Alkyl oder Aryl) wegen ihrer Größe nur die äquatoriale Lage beziehen können. In Folge dessen kann bei Verbindung **167** die lone-Pair/lone-Pair Abstoßung der beiden Stickstoffatome innerhalb des Moleküls vermieden werden, da das Proton die axiale Lage einnimmt und das lone-pair an N(3) die äquatoriale Lage bezieht. Dadurch kann die energetisch günstigere Wannenkongformation eingenommen werden. Eine Ausbildung einer Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Wasserstoffatom an N(3) und

dem Stickstoff an C(6) ist ebenfalls eine mögliche Erklärung für die Konformationsänderung in Verbindung **167**.



4.7 $1\alpha,5\alpha,6\beta$ -6-(Benzylmethylamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan (**168**), $1\alpha,5\alpha,6\alpha$ -6-(Benzylmethylamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan (**169**)

Das einfach geschützte N,O-Acetal **167** wird mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran bei 60°C für 20 Stunden gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, das überschüssige Lithiumaluminiumhydrid mit Kaliumhydroxidlösung vorsichtig vernichtet und die entstandenen Produkte **168/169** mit Diethylether extrahiert. Nach anschließender Kugelrohrdestillation erhält man ein Gemisch der Bicyclen **168/169** als farbloses Öl.

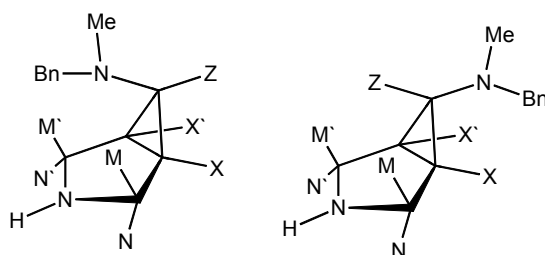


4.7.1 Konstitutionsanalyse von **168** und **169**

a) ^1H -NMR-Spektroskopie

Betrachtet man das ^1H -NMR-Spektrum so fällt zunächst auf, dass das Signal für die Methoxygruppe bei 3.44 ppm verschwunden ist. Für H_Z an C(6) von Verbindung **168** findet sich bei 1.63 ppm ein Triplett. Bei **169** liegt das Triplett für H_Z bei 1.39 ppm. Für die Protonen des Pyrrolidinringes findet man dagegen eine Änderung der Spinsysteme. Diese 4 Wasserstoffatome (H_M , H_N , $\text{H}_{M'}$ und $\text{H}_{N'}$) erscheinen zusammen bei

2.94 ppm. Das Proton der N-H-Gruppe tritt bei 1.63 ppm als stark verbreitertes Signal auf und verschwindet bei einem H-D-Austausch mit D₂O.



¹H-NMR-Spektrum von **168/169** (C₇D₈, 353 K, 400.14 MHz, auf Toluol geeicht)

δ[ppm]		Spinsystem	Kopplung[Hz] [*]		Zuordnung
168	169		168	169	
1.23	1.31	X/X'-Teil	³ J _{MX/M'X'} = 1.3	³ J _{MX/M'X'} < 0.8	2H: H _{X/X'}
1.63	a)	s(b)	³ J _{NX/N'X'} = 6.2	³ J _{NX/N'X'} = 4.8	1H: <u>NH</u>
1.63	1.39	Z-Teil	³ J _{XZ/X'Z} = 6.8	³ J _{XZ/X'Z} = 2.1	1H: H _Z
1.97	2.11	s	³ J _{XX'} = 8.7	³ J _{XX'} = 8.7	3H: Bn-N- <u>CH</u> ₃
2.94	2.69- 2.75	MM'NN'- Teil	² J _{MN/M'N'} = 9.8	² J _{MN/M'N'} = 8.8	4H: H _{MM'NN'}
3.31	3.45	s			2H: <u>CH</u> ₂ -Ph
6.95 – 7.18	6.95 – 7.18	m			5H: Phenyl

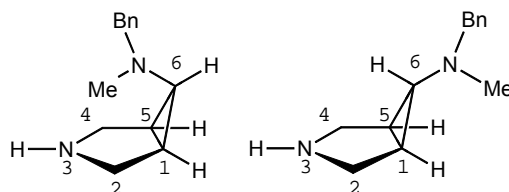
*Kopplung durch Simulation mit Calm-Programm ermittelt

b) ¹³C-NMR-Spektroskopie

Die erfolgreiche Reduktion der Methoxygruppe erkennt man am Auftauchen eines Dubletts für C(6) bei 46.8 ppm (**168**) und dem gleichzeitigen Verschwinden des Quartetts für die Methoxygruppe. Die ¹J_{CH}-Kopplungskonstante für C(6) beträgt 162 Hz und spricht für das Vorliegen eines Cyclopropan-Kohlenstoffes. Die weiteren Signale treten in den erwarteten Bereichen auf.

Für Verbindung **169** findet man einen zweiten Signalsatz. Die Cyclopropan-Kohlenstoffatome C(1/5) treten bei 27.4 ppm in Resonanz und weisen eine ¹J_{CH}-Kopplungskonstante von 169 Hz auf. Für C(6) findet man ein Dublett bei 46.7 ppm

mit einer $^1J_{\text{CH}}$ -Kopplungskonstante von 172 Hz. Die restlichen Signale sind im Vergleich zum 6 β -Isomer leicht verschoben, weisen aber die selben Multiplizitäten auf.

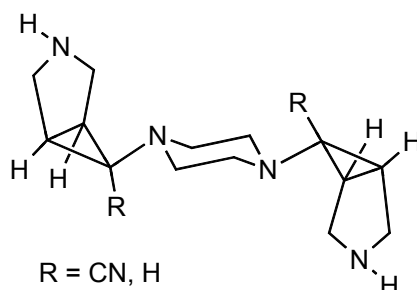


4.7.2 Konfigurations und Konformationsanalyse von **168** und **169**

Der Beweis für die erfolgreiche Reduktion der Methoxygruppe erkennt man im ^1H -NMR-Spektrum an der Bildung eines Triplets für H_Z bei 1.63 ppm. Die $^3J_{\text{HH-cis}}$ -Kopplungskonstante mit den Protonen H_X und H_X' beträgt 6.9 Hz und ist damit ein klares Indiz für das Vorhandensein einer 6 β -Amino-Konfiguration von **168**.

Bei eingehender Betrachtung des gesamten Spektrums fällt auf, dass man einen identischen Signalsatz im Verhältnis 1:7 zur 6 β -Konfiguration findet. Für **169** findet man ein Triplett bei 1.39 ppm mit einer $\text{trans-}^3J_{\text{HH}}$ -Kopplungskonstante von 2.1 Hz. Die Größe der Kopplungskonstante von Verbindung **169** liegt damit im Bereich, der für eine 6 α -Amino-Konfiguration gefunden wird.

Wie schon bei der Konstitutionsanalyse erwähnt, findet man für die Verbindungen **168** und **169** eine veränderte Konformation. Aus dem $\text{MM}^{\text{N}}\text{NN}^{\text{X}}\text{X}^{\text{N}}$ -Spinsystem des N,O-Acetals **167** wird ein Multiplett für die Protonen $\text{MM}^{\text{N}}\text{NN}^{\text{N}}$ bei 2.93 ppm. Bei einer vergleichbaren Verbindung fand J. Seibel¹²² für die Pyrrolidinprotonen (außer Cyclopropan) ein fast identisches Signalsystem.



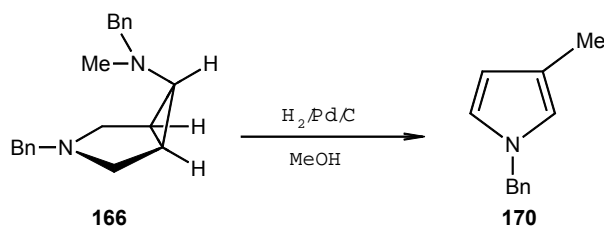
Er führt dies auf eine Konformationsänderung des Pyrrolidinringes von einer Sessel- in eine Wannenform zurück. Dabei ergibt sich, wie auch im hier vorliegenden Fall,

die Konformationsänderung erst, wenn sich der Substituent an N(3) von einem Alkyl- bzw. Aryl-Rest zu einem Wasserstoffatom ändert.

Die Bildung des 6 α -Isomeren **169** lässt sich dadurch erklären, dass zum einen das angreifende Nucleophil (H⁻) relativ klein ist, zum anderen die Innenseite durch das Wasserstoffatom an N(3) nicht mehr sterisch so stark abgeschirmt wird, wie dies z.B. bei einem Alkyl- bzw. Arylrest der Fall wäre. Daher findet in geringem Maße ein nucleophiler Angriff von der Innenseite des Moleküls statt, bei dem sich Verbindung **169** bildet.

4.8 N-Benzyl-3-methylpyrrol (170)

Der Bicyclus **166** wird in Methanol gelöst und in einer Wasserstoffatmosphäre zu dem Palladium/Aktivkohlekatalysator getropft. Nach dem Reaktionsende filtriert man den Katalysator ab und erhält nach Aufarbeitung des Reaktionsgemisches Verbindung **170**. Die gewünschte selektive Debenzylierung konnte trotz Variation der Reaktionsbedingungen (Lösungsmittel, Dauer, Molverhältnis Pd/C-Katalysator zu Edukt **166**) nicht erreicht werden. Vielmehr erkennt man schon nach relativ kurzer Reaktionsdauer (1 Stunde) das Verschwinden der Pyrollidinprotonen-Signale und das Auftreten neuer Signale bei ca. 6 ppm. Diese Beobachtung konnte mittels ¹H-NMR-Reaktionskontrollen weiter verfolgt werden, bis sich schließlich nur noch Signale für Verbindung **170** erkennen lassen und die Signale des Edukts **166** vollkommen verschwunden sind.

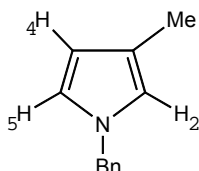


4.8.1 Konstitutionsanalyse von 170

a) ¹H-NMR-Spektroskopie

Das ¹H-NMR-Spektrum für Verbindung **170** weist keine Signale auf, die einem MM'NN'XX'Z-Spinsystem zugeordnet werden können. Es liegt folgerichtig keine

bicyclische Verbindung mehr vor. Stattdessen findet sich bei 2.09 ppm ein Singulett, das einer Methylgruppe zugeordnet werden kann. Bei 4.99 ppm erkennt man ein weiteres Singulett, welches den Methylenprotonen der Benzylgruppe zugewiesen werden kann. Bei 6.0 ppm, 6.44 ppm und 6.58 ppm liegen jeweils Multipletts, denen ein Wasserstoffatom des Pyrrolringes zugeordnet werden können. Sowohl die chemische Verschiebung, als auch die Kopplungen dieser Multipletts stimmen mit den in der Literatur beschrieben überein¹⁶⁴.



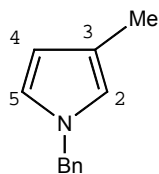
¹H-NMR-Spektrum von **170** (CDCl₃, 298 K, 400.14 MHz, auf Chlorform geeicht)

δ [ppm]	Spinsystem	Kopplung[Hz] [*]	Zuordnung
2.09	s	$^4J_{\text{MeH4}} = 0.44 \text{ Hz}$	3H: <u>CH</u> ₃
4.99	s	$^3J_{\text{H4H5}} = 2.44 \text{ Hz}$	2H: <u>CH</u> ₂ -Phenyl
6.00	m	$^4J_{\text{H2H5}} = 2.11 \text{ Hz}$	1H: H ₄
6.44	m	$^4J_{\text{MeH2}} = 1.00 \text{ Hz}$	1H: H ₂
6.58	m		1H: H ₅
7.11	m		2H: Phenyl
7.25	m		3H: Phenyl

*Kopplungen aus dem experimentellen Spektrum bestimmt

b) ^{13}C -NMR-Spektroskopie

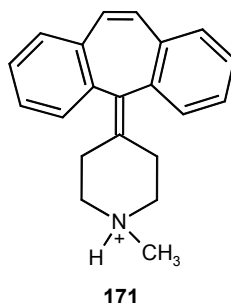
Für die Kohlenstoffatome C(2), C(4) und C(5) findet man Dubletts bei 109.6 ppm C(4), 119.1 ppm C(2) und 120.9 ppm C(5), die jeweils eine Kopplungskonstante zwischen 164 Hz und 185 Hz aufweisen. Die Größe der Kopplungskonstante und die chemische Verschiebung sind ein Beleg für die Doppelbindungen, die in Verbindung **170** vorliegen. Diese Werte stimmen mit den Literaturwerten überein¹⁶⁵.



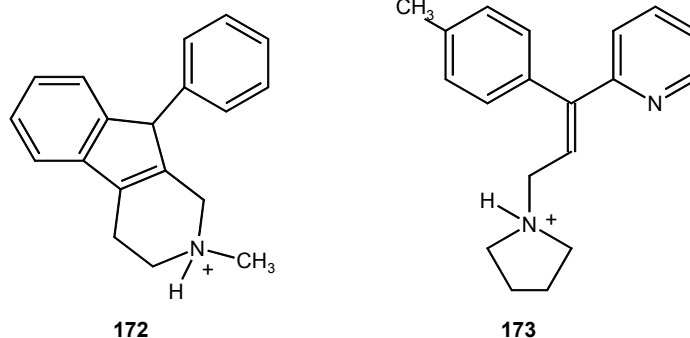
V Rechnungen und Molecular Modelling

1 Allgemeine Modelle zum Molecular Modelling verschiedener Histamin-H₁-Antagonisten

Dreidimensionale Modelle, die die strukturellen Gegebenheiten von H₁-Rezeptor Antagonisten beschreiben, basieren auf dem halbstarren und wirksamen H₁-Antagonisten Cyproheptadin (**171**)^{161,162,163}.



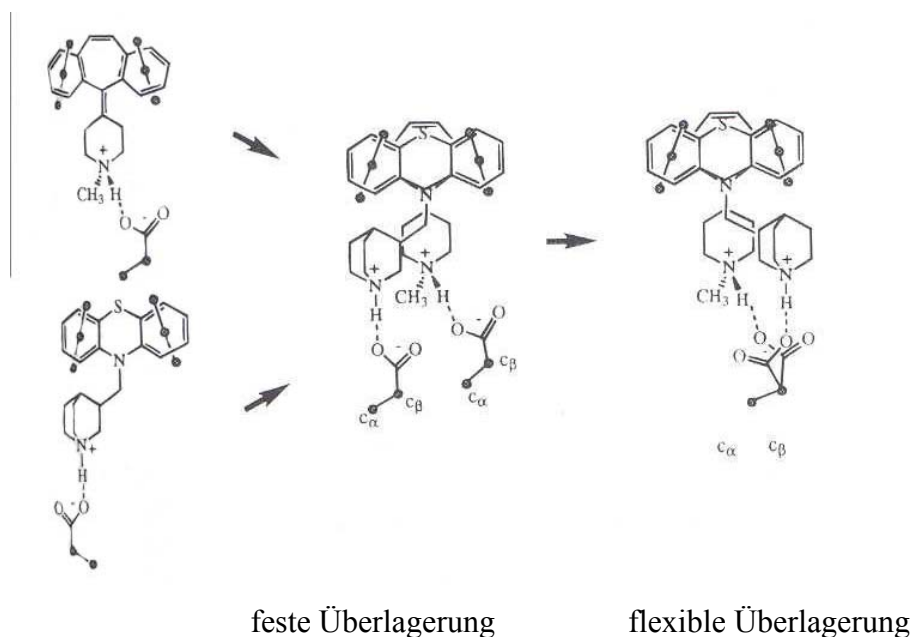
Der Nachteil dieser Modelle liegt darin, dass einige der angenommenen Gegebenheiten gewisse Schwachpunkte in sich bergen. So haben Borea et al.¹⁶² bei der Überlagerung von Kristallstrukturen der H₁-Histaminrezeptor Antagonisten nicht alle Konformationen niedrigster Energie berücksichtigt und des Weiteren relativ flexible Antagonisten für die Modellrechnungen verwendet. Weitere Nachteile dieser Modelle sind in dem Übersichtsartikel von ter Laak zusammengefasst¹⁶⁶. Naruto et al.¹⁶² und Van Drooge et al.¹⁶³ verwenden dagegen Cyproheptadin (**171**) als zugrundeliegendes Vergleichsmolekül. Van Drooge et al.¹⁶³ erhielt ein „fünf-punkt“ Pharmakophor, indem er die Konformationen niedrigster Energie der halbstarren und wirksamen H₁-Antagonisten Phenindamin (**172**) und Triprolidin (**173**) mit sechs Konformationen des Cyproheptadien (**171**) in Einklang brachte.



Dieses Modell bringt erstmals die Flexibilität und damit die verschiedenen Konformationen der H₁-Antagonisten und die Zustände niedrigster Energie in Einklang, weswegen es bis dahin als einzigartig gilt. Praktisch beschreibt es die relative Lage der aromatischen Ringe und des basischen Stickstoffatoms im Vergleich zu der von Verbindung **171** (Cyproheptadin) für den Piperidylen-Ring sogenannte „Boot3“-Konformation.

Ter Laak et al.¹⁶⁷ entwickelte auf der Basis des Modells von van Drooge¹⁶³ ein weiterführendes Modell, dass sowohl Stereoselektivität berücksichtigt, als auch einen sechsten pharmakophoren Erkennungspunkt besitzt. Stereoselektivität ist deshalb von besonderer Bedeutung, da es sich in diversen Tests gezeigt hat, dass verschiedene Isomere unterschiedlich wirksam sind. Das trans-Isomer von Triprolidin (**173**) ist z.B. 1000-fach wirksamer, als das cis-Isomer. Anscheinend liegt diese für verschiedene H₁-Antagonisten beobachtete Stereoselektivität in der unterschiedlichen Rezeptorumgebung für die beiden Ringsysteme begründet.

Ter Laak et al.¹⁶⁷ bringt als sechsten pharmakophoren Erkennungspunkt **Asp**¹¹⁶ ein, da es als erwiesen gilt^{168,169}, dass die protonierte Aminogruppe des H₁-Antagonisten flexibel mit dem Proton an die Carboxyl-Gruppe der Asparaginsäure (Asp) bindet. Es wird nicht mehr versucht das Stickstoffatom der Aminogruppe, sondern die C_α- und C_β-Kohlenstoffe der Asparaginsäure zusätzlich zu den anderen pharmakophoren Gruppen (Aromaten) zur Deckung zu bringen.



Des Weiteren werden bei diesem Modell noch andere Voraussetzungen wie z.B. niedrigste bzw. annähernd niedrigste Energie der Konformation der Beispielsubstanz Cyproheptadin (**171**) gemacht, auf die hier jedoch nicht näher eingegangen werden soll.

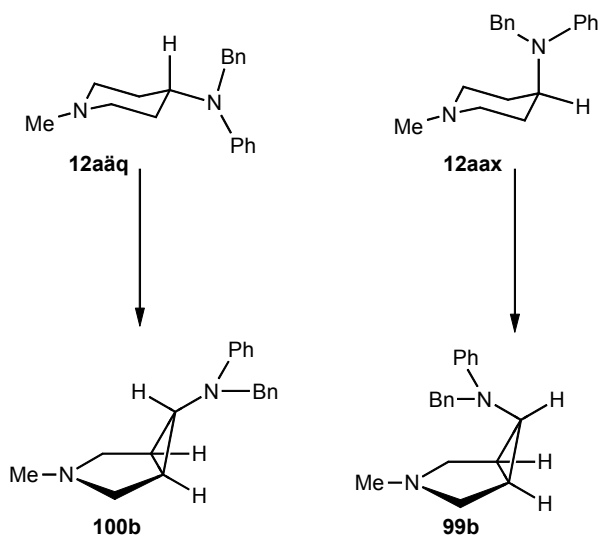
Die Schlussfolgerungen aus diesem Modell von Ter Laak¹⁶⁷ lassen sich jedoch wie folgt zusammenfassen:

- ein Einfaches zur Deckung bringen der einzelnen Atome der Testsubstanz mit der Beispielsubstanz ist nicht länger ausreichend, um eine mögliche Rezeptorbindung zu beschreiben
- der basische Stickstoff muss nicht starr an seinem Platz sein, sondern unterliegt einer gewissen räumlichen Freiheit, da das Proton eine ionischen Wasserstoffbrücke mit der Asparaginsäure eingeht; diese Wasserstoffbrücke beeinflusst demzufolge die räumliche Ausrichtung des aziden Protons des Antagonisten
- das Modell ist stereoselektiv und lässt daher eine Aussage über die absolute bioaktive Konfiguration des H₁-Antagonisten zu
- es kann zwischen den sogenannten „cis“- und „trans“-Ringen unterscheiden
- für die Beispielsubstanz Cyproheptadin gibt es nur eine bioaktive Konformation
- es enthält eine Aminosäure (Asparaginsäure) des Rezeptors, welche es erlaubt den basischen Stickstoff des Antagonisten flexibel an den Rezeptor zu binden

und damit die wahrscheinlichste (energetisch bevorzugteste) Bindungsstelle für den Antagonisten herauszufinden

2 Molecular Modelling der verschiedenen Histamin-H₁-Rezeptorbindungskonformationen von 6 α -, 6 β -Cyclobamipin und Bamipin

Goertz synthetisierte in seiner Dissertation die beiden Diastereomeren des Cyclobamipins, das 4 α -**100b** bzw. 4 β -Cyclobamipin **99b**⁴³. Dabei stellt das 4 α -Isomere **100b** die verstrehte Form des Bamipins dar, bei dem der Amino-Rest in 4 Position äquatoriale Lage **12aäq** einnimmt, das 4 β -Isomere **99b** stellt dagegen das analoge Bamipin mit axialer 4-Aminogruppe **12aax** dar.

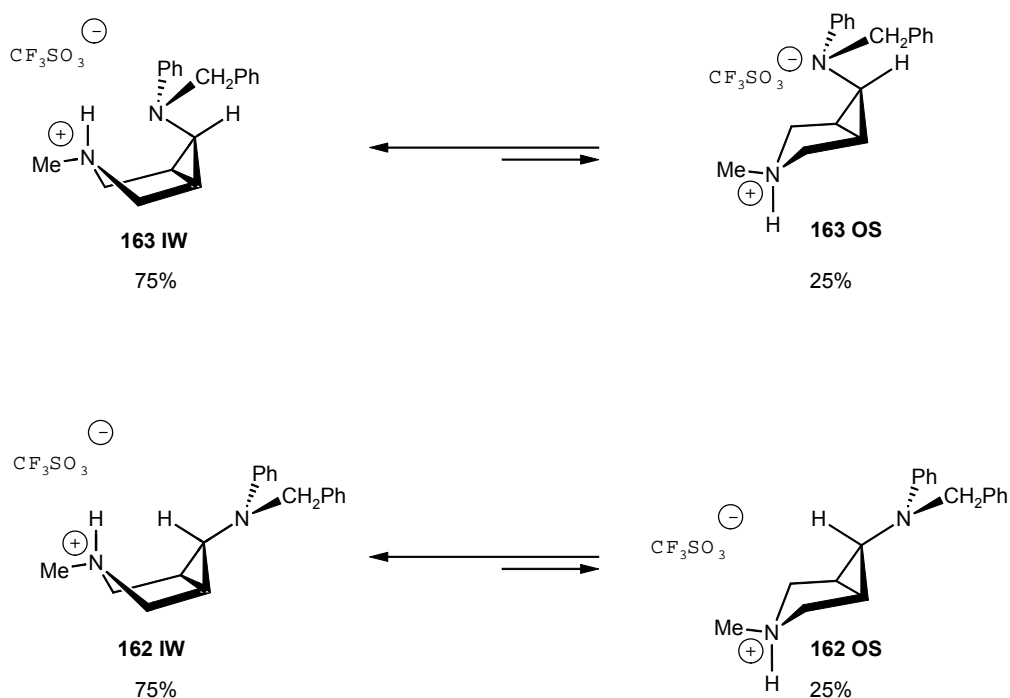


Von beiden verstrehten Verbindungen wurden die Hydrochloride von Buschauer und Meister⁸ auf ihre H₁-antagonistische Aktivität untersucht. Diese Aktivitätstest wurden am isolierten Ileum des Meerschweinchens durchgeführt und lieferten folgende Ergebnisse:

	$E_{\text{best fit}} - E_{\text{min}}$ [kcal/mol]	Relative antihistaminische Aktivität
Bamipin	4.9	100
4 α -Cyclobamipin 100b	0.3	1413
4 β -Cyclobamipin 99b	3.4	40

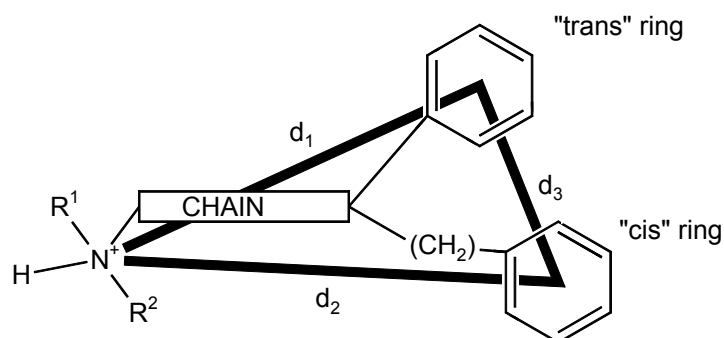
Wie das Ergebnis zeigt, ist das 4 α -Isomere **100b** etwa 14 mal wirksamer als Bamipin, wohingegen das 4 β -Isomere **99b** eine antihistaminische Aktivität von nur etwa 0.4 im Vergleich zu Bamipin aufweist. Anhand dieser experimentell gefundenen Daten scheint die Geometrie, die vom 4 α -Cyclobamipin **99b** eingenommen wird, am besten mit der H₁-Rezeptorbindungsstelle zu korrelieren.

NMR-spektroskopische Untersuchungen zeigen, dass bei der Protonierung des jeweiligen Cyclobamipin-Isomers zwei verschiedene Verbindungen des Salzes in Lösung gefunden werden. In beiden Fällen liegt das jeweilige inside-protonierte Salz **162 IW/163 IW** in einer Bootkonformation zu ca. 75% vor, wohingegen das outside-protonierte Salz **162 OS/163 OS** in Form eines Sessels nur zu 25% vorliegt.



Anhand dieser Erkenntnisse wurden von Dove¹⁷⁰ ab-initio Rechnungen für die 4-Isomere der Cyclobamipin-Salze und für Bamipin durchgeführt.

Bei Bamipin und seinen 3-Azabicyclo[3.1.0]hexan Derivaten handelt es sich um sogenannte klassische H₁-Antihistamine, die wie folgt beschrieben werden können:



Das Proton am basischen Stickstoff der Aminogruppe geht elektrostatische Wechselwirkungen mit der Carboxylatgruppe der Asparaginsäure in Helix 3 des Rezeptors ein.

In den älteren Rechenmodellen von Borea et al.¹⁶², Naruto et al.¹⁶¹ und van Drooge et al.¹⁶³ wird hauptsächlich den Abständen d_1 , d_2 und d_3 Beachtung geschenkt, wobei d_1 und d_3 relative konstante Werte aufweisen müssen, wohingegen d_2 eine größere Variabilität haben kann (d_1 : 5.9 – 6.5 Å; d_2 : 5.3 – 6.8 Å; d_3 : 4.7 – 5.1 Å).

Beim neueren Rechenmodell von Ter Laak et al.¹⁶⁷ geht das Proton am basischen Stickstoff der Aminogruppe elektrostatische Wechselwirkungen mit der Carboxylatgruppe der Asparaginsäure in Helix 3 des Rezeptors ein. Bei den ab initio Rechnungen wird deshalb auf das „sechs-Punkt“ Modell von Ter Laak et al.¹⁶⁷ zurückgegriffen.

Folgende Fragen haben sich bei der rechnerischen Betrachtung gestellt:

- gibt es gemeinsame zur Deckung bringbare Konformationen der Moleküle, die den Anforderungen der Abstände d_1 , d_2 und d_3 genügen?
- lässt sich die 14-fach höhere Wirksamkeit des 6 α -Isomeren **162** anhand von Konformationsenergie (notwendig, um an den Rezeptor zu binden) und/oder Position der Schlüsselatome erklären?

Es wurde die Annahme getroffen, dass das hochwirksame 4 α -Cyclobamipin in einer Konformation Nahe dem Energieminimum an den Rezeptor bindet.

In der nachfolgenden Tabelle sind die Ergebnisse der Molecular Modelling Rechnungen aufgeführt.

Untersuchungen über die „Rezeptor-best-fit“ Konformationen

	4 α -Boot (162 IW)	4 α -Sessel (162 OS)	4 β -Boot (163 IW)	4 β -Sessel (163 OS)	Bamipin (12a)
Min. Energie(kcal/mol)	109.20	109.46	107.11	109.96	4.98
Anzahl der Konformationen ¹	79	123	47	28	98
d_1 -Abstand (Å)	6.01 – 6.34	5.93 – 6.94	3.95 – 4.94	4.29 – 5.76	5.60 – 6.67
d_2 -Abstand (Å)	4.64 – 8.03	4.98 – 8.34	3.84 – 6.69	4.67 – 7.35	5.10 – 8.07
d_3 -Abstand (Å)	3.83 – 6.58	3.82 – 6.53	3.81 – 6.54	3.80 – 6.58	3.74 – 6.55
Energie des „best-fit“ ²	109.48	111.24	(107.25)	113.35	9.87
d_1 (Å)	6.22	6.29	(4.77)	5.72	6.36
d_2 (Å)	6.29	6.19	(5.17)	5.03	6.69
d_3 (Å)	4.86	5.31	(4.16)	5.54	5.17
RMS (Å) ³		0.349	0.965	0.337	0.323

¹ es wurden alle Konformationen in Betracht gezogen, deren Energie < 115 kcal/mol für Cyclobamipin und < 10 kcal/mol für Bamipin liegen

² Energy der „best fitting“ Konformation in Bezug auf den „fit“

³ „fit“ mit 4 α -Cyclobamipin (Boot)

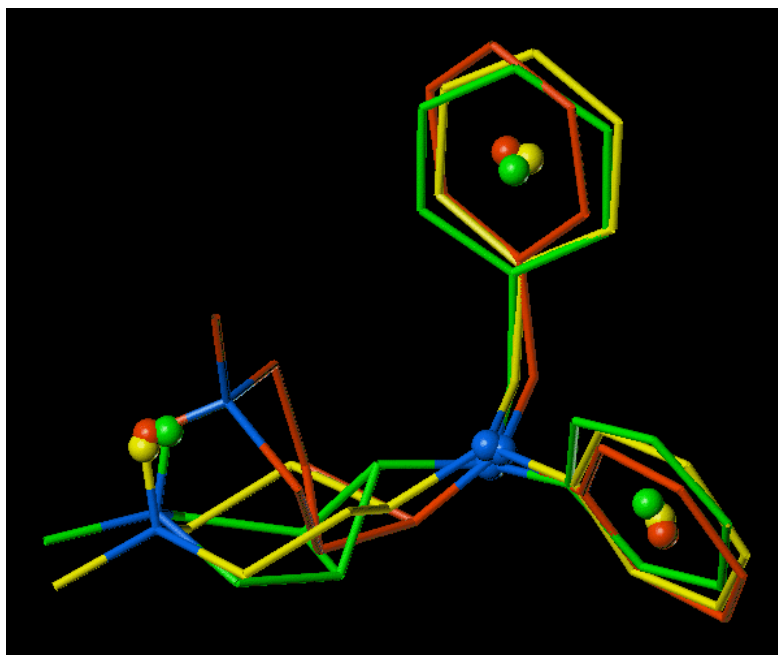
Die Anzahl der „erlaubten“ Konformationen ist bei Bamipin **12a** und 4 α -Cyclobamipin (Sessel) **162 OS** größer, als bei 4 α -Cyclobamipin (Boot) **162 IW** und besonders für die 4 β -Cyclobamipin Konformationen **163**, da bei letzteren eine sterische Hinderung der Drehung um die C(6)-N-Bindung vorliegt.

- 4 α -Cyclobamipin (Boot) **162 IW** hat für d_1 die geringste Varianz, was sich dadurch erklären lässt, dass C(6)-N und N(3) fast colinear sind, so dass eine Rotation des Zentrums des Phenylringes um N(3) fast kreisförmig verläuft.
- 4 α -Cyclobamipin (Sessel) **162 OS** weist die ähnlichste Konformation wie Bamipin auf. Die Energie für die „best fitting“ Konformation liegt nur ca. 2

kcal/mol über dem Minimum, was darauf hindeutet, dass auch die Sesselform an den Rezeptor bindet, nur mit geringerer Affinität. Das bedeutet, dass die 25%, die in Lösung in Sesselkonformation vorliegen keine Konformationsänderung bei der Rezeptorbindung durchführen müssen.

- 4 β -Cyclobamipin (Boot) **163 IW** weist das absolute Energieminimum für alle Konformationen auf, was auf starke intramolekulare van der Waals und elektrostatische Wechselwirkungen zurückzuführen ist. Wie sich jedoch anhand der sehr kompakten Geometrie des Moleküls erwarten lässt, kann d_I nie den notwendigen Wert für die H₁-Rezeptorbindung von ca. 6Å erreichen. Daher ist der RMS „fit“ so schlecht, dass man eine H₁-antihistaminische Aktivität für 4 β -Cyclobamipin (Boot) **163 IW** ausschließen kann.
- 4 β -Cyclobamipin (Sessel) **163 OS** hat eine Energie für den besten „fit“, die ca. 4 kcal/mol höher als das Minimum liegt und weist mit 5.72Å einen d_I -Wert auf, der nicht den Wert erreicht, der für eine Rezeptorbindung angenommen wird (6Å). Unter gewissen Voraussetzung ist dennoch eine Überlagerung der aromatischen Ringe und des basischen Stickstoffs N(3) möglich.

Betrachtet man das Modell von Ter Laak et al.¹⁶⁷, dann spielt es keine entscheidende Rolle, ob man den basischen Stickstoff der einzelnen Moleküle zur Deckung bringen kann. Da die positive Ladung für die Wechselwirkung mit der Carboxylgruppe der Asparaginsäure des kationischen Komplexes hauptsächlich am NH-Proton verteilt ist, erweist es sich als wichtiger, sowohl das NH-Proton der einzelnen Moleküle, als auch die Zentren der Phenylringe zur Deckung zu bringen.



Überlagerung von 4 α -Cyclobamipin (Boot) **162 IW** (grün), 4 β -Cyclobamipin (Sessel) **163 OS** (rot), und Bamipin **12a** (gelb) in ihrer vermutlichen Histamin H₁-Rezeptorbindungskonformation. Die H-Atome sind bis auf das an N(3) befindliche nicht dargestellt. Die N-Atome sind blau gekennzeichnet. Die Atome, die für die Überlagerung benutzt worden sind, sind als Kugeln gekennzeichnet.

Vergleicht man die Überlagerung von 4 β -Cyclobamipin (Sessel) **163 OS** und Bamipin **12a** mit dem 4 α -Cyclobamipin (Boot) **162 IW** (Konformation für das energetische Minimum), so fallen folgende Dinge auf:

- eine fast perfekte Überlagerung der Benzylphenylaminoreste
- eine sehr gut übereinstimmende Form des Azabicyclohexan-Gerüsts für 4 α -Cyclobamipin (Boot) **162 IW** und Bamipin **12a**
- dass die Position des basischen Stickstoffs N(3) für 4 β -Cyclobamipin (Sessel) **163 OS** sehr verschieden von der, der anderen beiden Moleküle ist
- die Protonen aller drei Verbindungen lassen sich sehr gut überlagern
- 4 β -Cyclobamipin (Sessel) **163 OS** und Bamipin **12a** müssen beide gestreckt werden, damit sie mit der energetisch günstigsten Konformation des 4 α -Cyclobamipins **162 IW** in Einklang gebracht werden können, was für beide Moleküle eine Erhöhung der Konformationsenergie bedeutet. Binden das 4 β -Cyclobamipin (Sessel) **163 OS**, 4 α -Cyclobamipin (Sessel) **162 OS** und das Bamipin **12a** genauso wie das 4 α -Cyclobamipin (Boot) **162 IW** an den H₁-

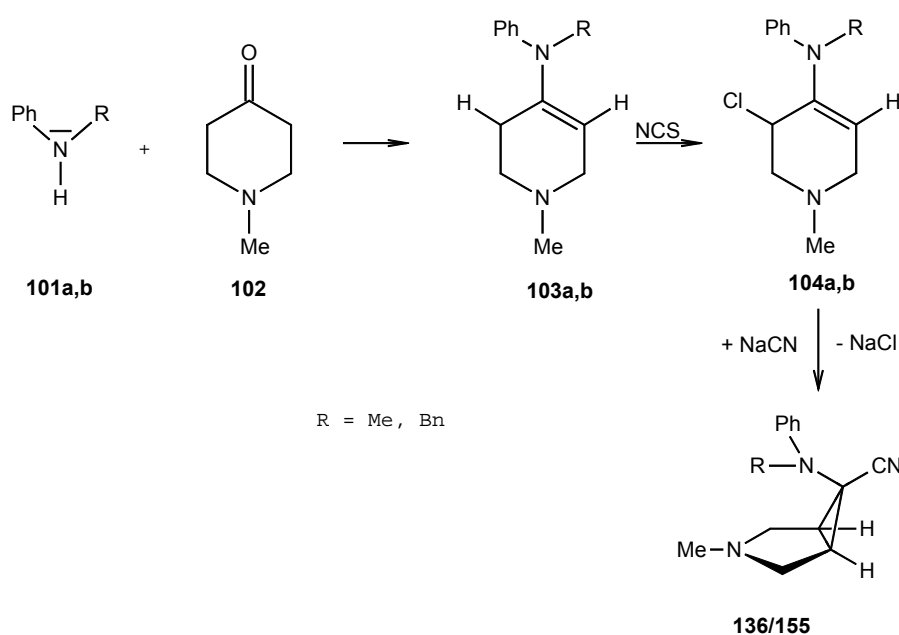
Rezeptor, so führt das zu einer Erhöhung der Konformationsenergie um 2 – 5 kcal/mol

Als Schlussfolgerung kann gesagt werden, dass 4 α -Cyclobamipin (Boot) **162 IW**, 4 β -Cyclobamipin (Sessel) **163 OS** und Bamipin **12a** dem Histamin H₁-Rezeptorbindungsmodell von Ter Laak et al.¹⁶⁷ wesentlich besser Rechnung tragen, als den älteren Modellen von Borea et al.¹⁶², Naruto et al.¹⁶¹ oder van Drooge et al.¹⁶³. In allen Molekülen sind die Protonen an N(3) in derselben Position, von der aus sie in der Lage sind mit der Carboxylatgruppe der Asparaginsäure, welche bei der Rezeptorbindung eine entscheidende Rolle spielt, wechselzuwirken. Der Unterschied liegt nur in der räumlichen Ausrichtung der NH-Bindung, die bei Bamipin **12a** und 4 α -Cyclobamipin (Boot) **162 IW** aus derselben Richtung kommt, bei 4 β -Cyclobamipin **163** aus der entgegengesetzten Richtung kommt (siehe Abbildung). Die unterschiedlichen Aktivitäten der Cyclobamipin-Isomere lassen sich zum einen dadurch erklären, dass sich Bamipin **12a** und 4 β -Cyclobamipin (Sessel) **163 OS** einer gewissen konformellen Streckung unterziehen müssen, damit sie optimal an den Rezeptor binden können, was zu einer Erhöhung der Gesamtenergie des Moleküls führt. Zum anderen erfüllt das 4 β -Cyclobamipin (Boot) **163 IW** in keiner Weise die Voraussetzungen, um mit dem Histamin H₁-Rezeptor in Wechselwirkung treten zu können.

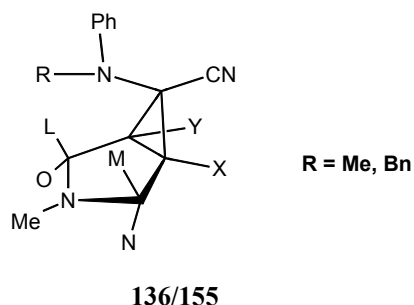
Somit lassen sich auch die experimentell gewonnenen Aktivitätsunterschiede erklären. Beim 4 α -Isomeren **162** liegen 75% der Verbindung in der wirksamsten Konformation vor und die restlichen 25% können ohne Änderung der Konformation eine Rezeptorbindung eingehen. Beim 4 β -Cyclobamipin **163** dagegen sind 75% der vorliegenden Konformation nicht in der Lage eine Rezeptoraktivität zu erzielen, und nur die verbleibenden 25%, die in Sesselkonformation vorliegen, können unter leichter Streckung des Moleküls mit dem Histamin H₁-Rezeptor wechselwirken.

VI Zusammenfassung

Die Cyanobicyclen **136/155** werden über die Synthesesequenz N-Methyl-4-piperidon **102** → Enamin **103a/b** → Chlorenamin **104a,b** → Nitril **136/155** dargestellt. Die Zwischenstufen Enamin bzw. Chlorenamin können jeweils isoliert und NMR-spektroskopisch charakterisiert werden.



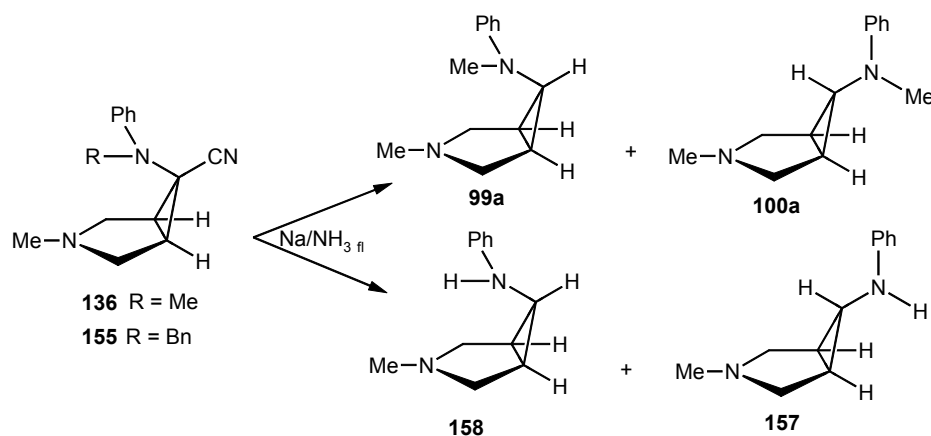
Den entstandenen Nitrilen **136/155** kann ein LMNOXY-Spinsystem zugeordnet werden, das mit Hilfe des Programmes „CALM“¹⁷⁴ simuliert werden kann.



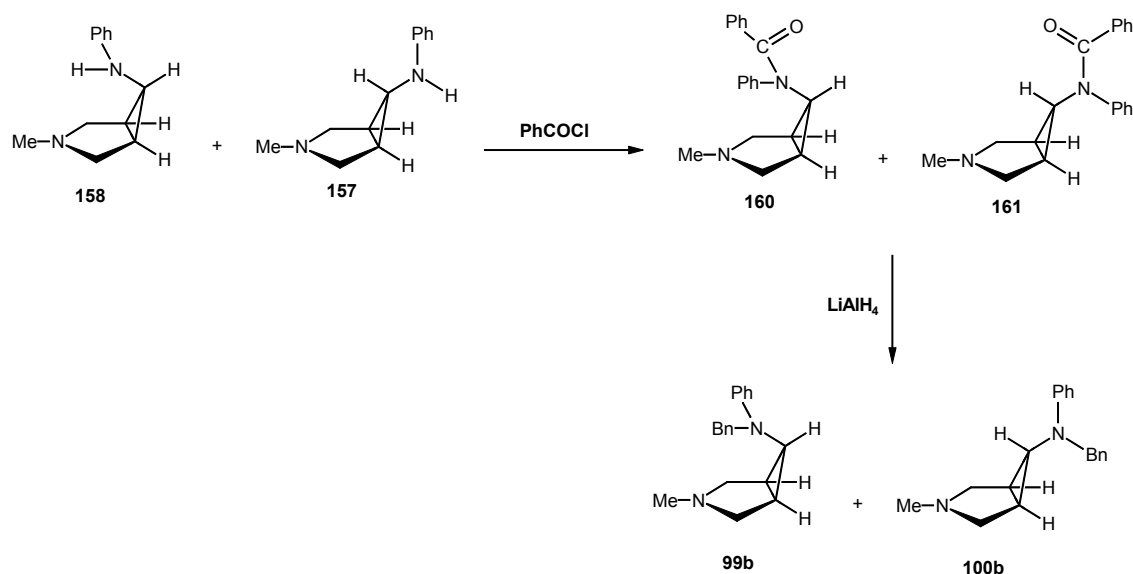
Beide Verbindungen liegen in einer 6 β -Amino-Konfiguration vor, was durch die $^3J_{\text{CH}}$ -Kopplungskonstante zwischen $\text{H}_{\text{X/Y}}$ und der Nitrilgruppe ($^3J_{\text{CH}} = 4.5 \text{ Hz}$ (**136**); $^3J_{\text{CH}} = 4.45 \text{ Hz}$ (**155**)) gezeigt wird. Die Konformation liegt bei **136** zwischen Sessel und

Wanne ($^3J_{LY} = 1.8$ Hz, $^3J_{MX} = 1.7$ Hz), während **155** klar eine Wannenkongformation ($^3J_{LY} = 0.7$ Hz, $^3J_{MX} = 0.8$ Hz) zugeordnet werden kann.

Die reduktive Decyanierung in Natrium/flüssigem Ammoniak der Nitrile **136/155** führt zu unterschiedlichen Produkten. Für Verbindung **136** erhält man ein Gemisch der Produkte **99a/100a** (10:1). Dieses Gemisch aus 6 α - und 6 β -Aminobicyclus lässt sich säulenchromatographisch trennen und NMR-spektroskopisch charakterisieren. Das Isomerenpaar **99a/100a** zeigt jeweils ein MM'NN'XX'Z-Spinsystem. Die Konfiguration von **99a** lässt sich anhand der $^3J_{XX'Z}$ -Kopplungskonstante von 6.5 Hz klar als 6 β -Amino bestimmen, während man für **100a** eine 6 α -Aminokonfiguration vorfindet, da die $^3J_{XX'Z}$ -Kopplungskonstante 2.0 Hz beträgt. Die Konformation ist im Fall von **99a** ein Sessel ($^3J_{MX} = 2.0$ Hz), wohingegen **100a** als Wanne vorliegt ($^3J_{MX} < 0.8$ Hz).

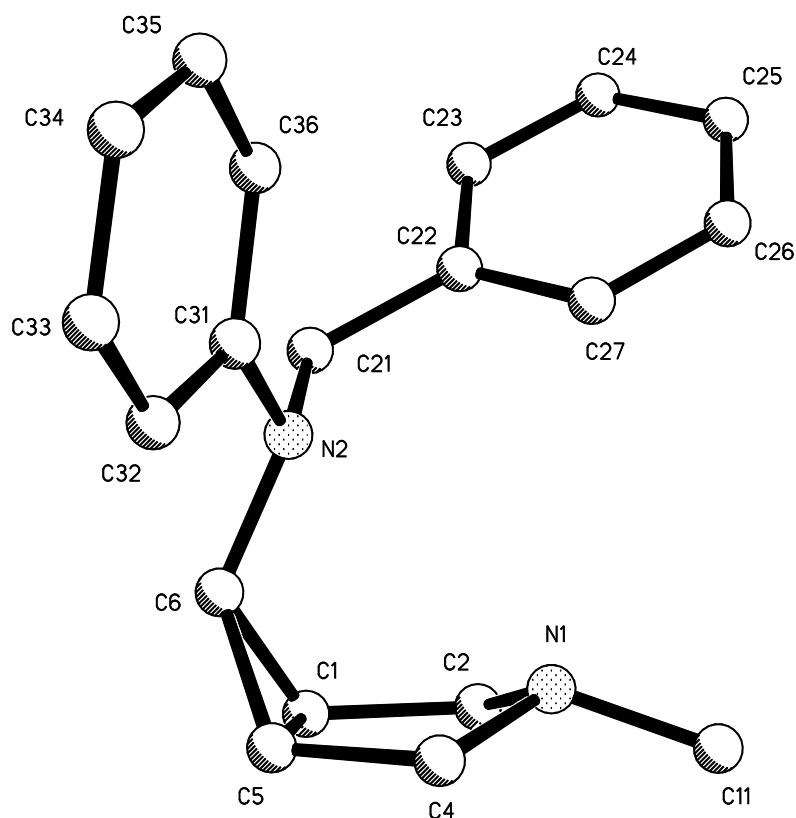


Bei der Umsetzung des Nitrils **155** erfolgt zusätzlich zur Decyanierung auch eine Debenzylierung des Aminosubstituenten an C(6). Dabei erhält man die Produkte **157/158** in einem Verhältnis von 1:10. Durch diese Debenzylierung muss in einem weiteren Reaktionschritt ein Benzoylrest eingeführt werden (Schotten-Baumann-Reaktion). Dieser wird dann durch Reduktion der Carbonylgruppe mit LiAlH₄ zum Benzylrest umgewandelt, so dass man die Verbindungen **99b/100b** erhält. Die beiden Isomere können säulenchromatographisch getrennt werden.

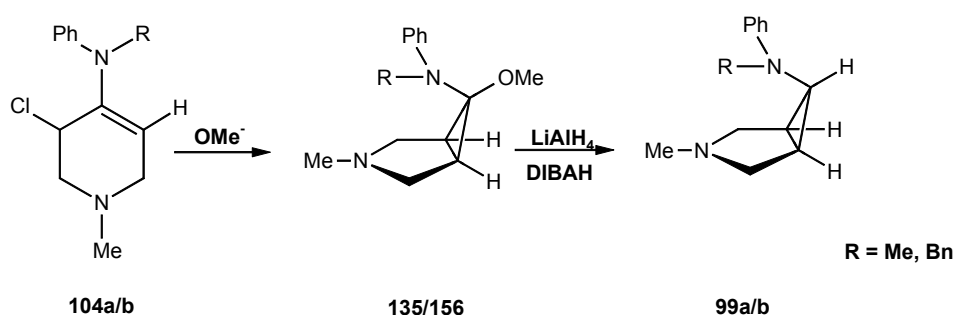


Für **99b/100b** findet sich jeweils ein MM'NN'XX'Z-Spinsystem. Das Spinsystem kann durch Simulation mit dem Programm „CALM“¹⁷⁴ ermittelt werden. Für **99b** findet man eine 6β -Amino-Konfiguration, was durch die ${}^3J_{XZ}$ -Kopplungskonstante von 6.7 Hz belegt wird. Bei dem Isomeren **100b** liegt eine 6α -Amino-Konfiguration vor (${}^3J_{XZ} = 2.0$ Hz). Beide Moleküle besitzen eine Wannenkongformation (**99b** ${}^3J_{MX} = 0.8$ Hz; **100b** ${}^3J_{MX} = 0.4$ Hz). Für Bicyclus **100b** ist diese Tatsache nicht weiter verwunderlich, da durch den outside-ständigen Aminosubstituenten an C(6) keinerlei Wechselwirkungen der Stickstoffatome auftreten können und daher die energetisch günstige Wannenkongformation vom Molekül eingenommen wird. Bei **99b** hingegen könnte durch den inside-ständigen Aminorest eine lone-pair/lone-pair Abstossung der beiden freien Elektronenpaare der Stickstoffatome angenommen werden, wodurch es zu einer Sesselkongformation kommen könnte. Sowohl in Lösung, als auch im Kristall finden sich jedoch eine Wannenkongformation.

Der Interplanarwinkel zwischen den Flächen C(1)C(2)C(4)C(5) und C(2)N(1)C(4) des Cyclopiperidinrings beträgt 26.0° . Dies zeigt klar die Wannenkongformation an. Bemerkenswert ist diese Tatsache, da bei 3-Aza[3.1.0]bicyclen, bei denen keiner der Reste an N(1) und der Aminogruppe an C(6) ein Wasserstoffatom ist, bisher keine Wannenkongformation gefunden worden ist. Dies kann nur auf den Phenylrest an N(2) zurückgeführt werden. Scheinbar wird das lone-pair an N(2) derartig verändert, dass die Bildung der energetisch günstigeren Wannenkongformation stärkeren Einfluss hat, als die lone-pair/ lone-pair Abstossung.

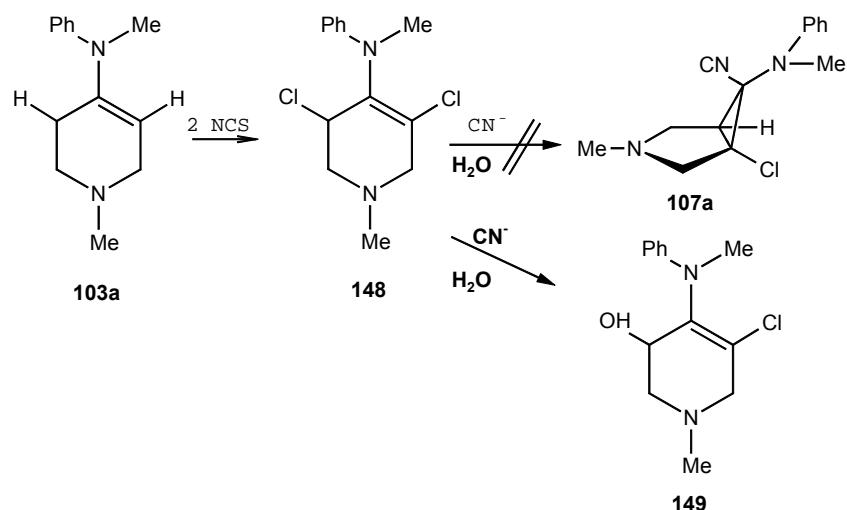
Kristallstruktur von **99b**

Alternativ gelingt die Darstellung der 6 β -Isomeren **99a/b** über die Substitution der Methoxygruppe in **135/156** durch ein Hydrid-Ion. Dazu wird entweder Lithiumaluminiumhydrid (LiAlH_4) oder Diisobutylaluminiumhydrid (DIBALH) als Hydridüberträger verwendet. Die N,O-Acetale **135/156** entstehen durch Umsetzung der Chlorenamine **104a/b** mit Natriummethanolat in methanolischer Lösung.

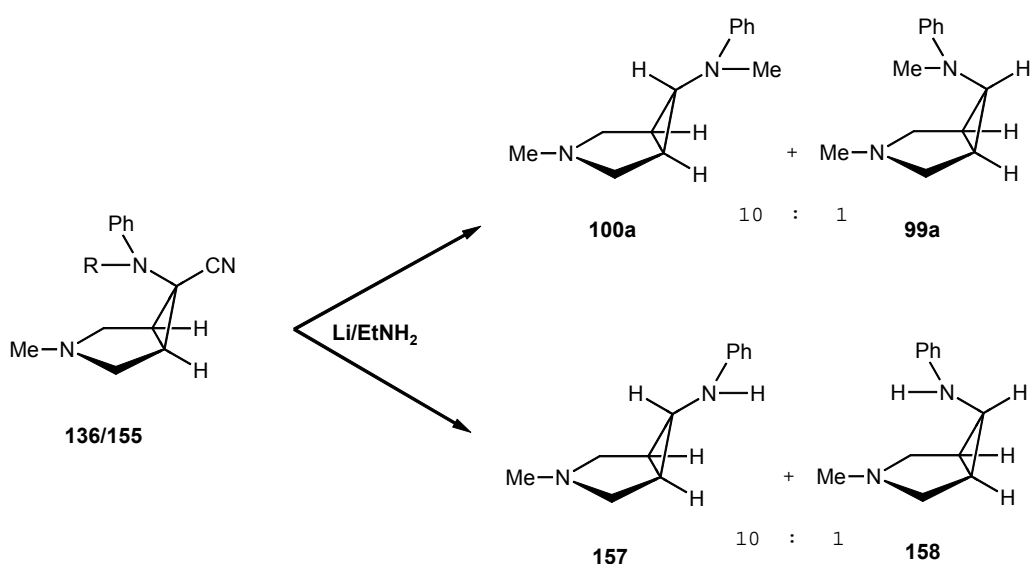


Man erhält jeweils das reine 6 β -Isomer **99a/b**, weswegen der Reaktionsweg über das N,O-Acetal mit anschließender Reduktion der Methoxygruppe klar favorisiert werden muss.

Die Synthese der entsprechenden Diastereomeren **99b/100b** wurde über die Dichlorenamine versucht. Die Umsetzung von Dichlorenamin **148** mit Natriumcyanid in einem Gemisch aus Acetonitril/Wasser führte nicht zum gewünschten 6 α -Aminobicyclus **107a**, sondern zur 3-Hydroxyverbindung **149**.



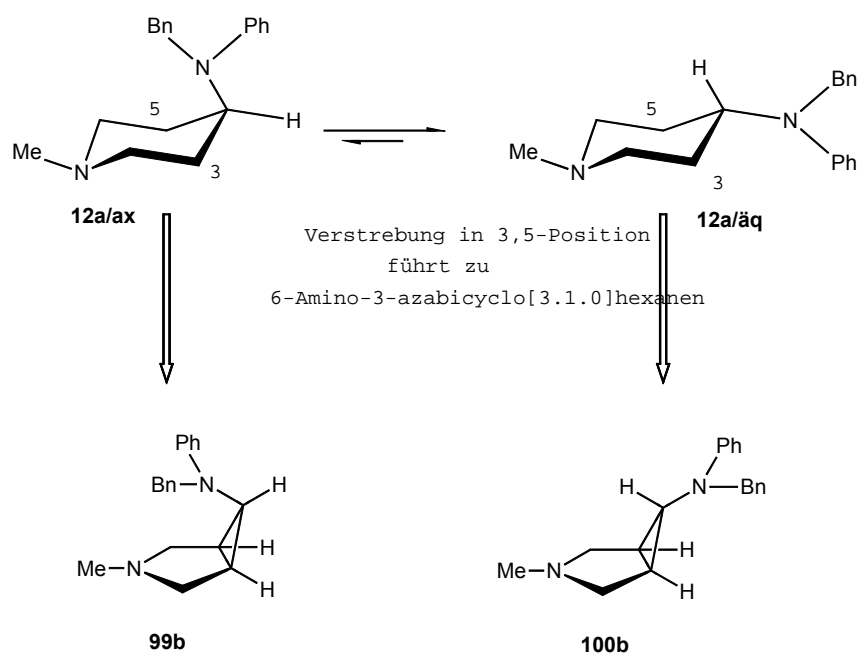
Daher wurde die von G. Milch¹⁰⁸ und T. Herweck¹⁹ etablierte Synthese über die thermodynamisch kontrollierte reduktive Decyanierung der Nitrilbicyclen **136/155** in einer Lösung aus Ethylamin und Lithium durchgeführt.



Man erhält dabei für Nitril **136** ein Gemisch von **99a/100a** (1:10), das sich säulenchromatographisch leicht trennen lässt. Für Verbindung **155** beobachtet man wie im

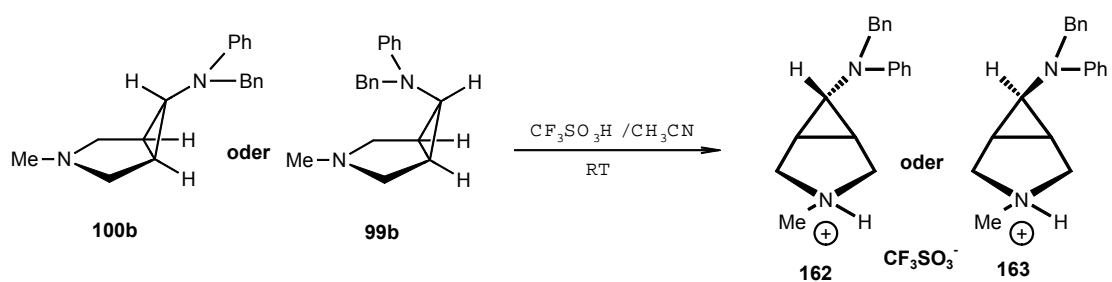
Fall der kinetisch kontrollierten Reaktion (Natrium in flüssigem Ammoniak) neben der Decyanierung eine Debenzylierung. Die Produkte **157/158** entstehen im Verhältnis (10:1) und werden wie weiter oben beschrieben zu den gewünschten Endprodukten **99b/100b** umgesetzt.

Die Cyclobamipine **99b/100b** stellen die verbrückten, starren Analoga von Bamipin dar, bei denen die 4-Aminogruppe entweder axial oder äquatorial steht.

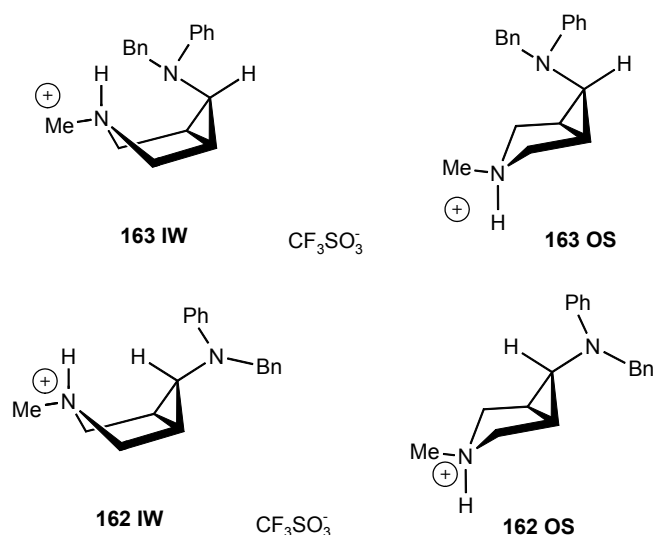


Da jedoch der antihistaminische Wirkstoff Bamipin **12a** in Form des Hydrochlorids oder Lactats angewendet wird und auch die Aktivitätstest an den protonierten Formen der Cyclobamipine **99b/100b** von A. Meister⁸ durchgeführt worden sind, werden die jeweiligen Salze hergestellt und NMR-spektroskopisch untersucht.

Ausgehend von den Verbindungen **99b/100b** werden die beiden Trifluormethansulfonate **162** und **163** hergestellt.



Dabei stellt man fest, dass sich für das jeweilige Salz 2 verschiedene Verbindungen im NMR-Spektrum erkennen lassen. Man bekommt eine an N(3) inside-protonierte **162 IW** /**163 IW** Verbindung und das entsprechende outside-protonierte Diastereomer **162 OS** /**163 OS**.



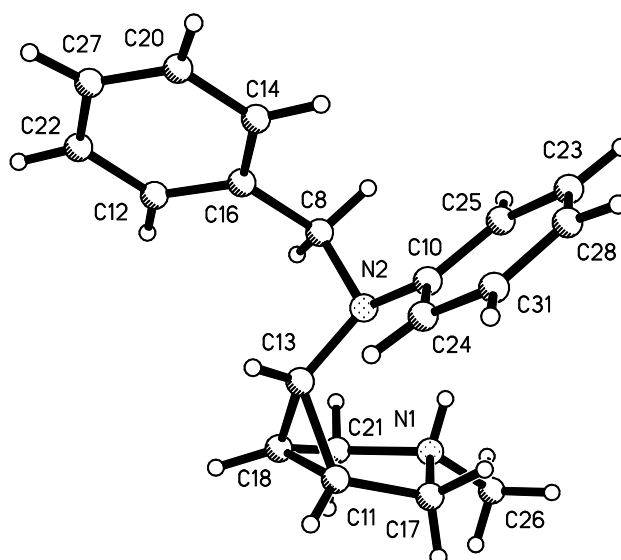
Dabei erhält man jeweils ein Diastereomerenverhältnis von 75% inside-protoniert, zu 25% outside protoniert. Für **163** lässt sich ein ALMNOXYZ-Spinsystem bestimmen, während für **162** ein AMM'NN'XX'Z-Spinsystem vorliegt. Durch „CALM“-Spektrensimulation¹⁷⁴ erhält man die genauen Daten zur Konfigurations- und Konformationsbestimmung. **163** hat eine $^3J_{XZ/YZ}$ -Kopplungskonstante von 6.5 Hz und liegt somit in 6 β -Amino-Konfiguration vor. Die $^3J_{XX'Z}$ -Kopplungskonstante von 2.2 Hz bei Verbindung **162** deutet klar auf eine 6 α -Amino-Konfiguration hin. Da der Methylrest an N(3) nur die äquatoriale Position einnimmt, findet man durch die Protonierung von der Innenseite bei **162 IW**/**163 IW** jeweils eine Wannenkonformation ($^3J_{MX/LY} < 0.8$ Hz **163 IW**; $^3J_{MX/M'X'} < 0.8$ Hz **162 IW**). Den outside-protonierten Verbindungen **162 OS**/**163 OS** kann wegen der $^3J_{MX/M'X'} = 3.5$ Hz bzw. $^3J_{MX/LY} = 3.5$ Hz Kopplungskonstanten eine Sesselkonformation zugeordnet werden.

Anhand dieser spektroskopisch gefundenen Ergebnisse und denen durch Molecular Modelling erhaltenen Daten lässt sich nun auch die unterschiedliche Wirksamkeit der beiden Diastereomeren **162** und **163** erklären. H₁-antagonistische Aktivitätstest der protonierten Cyclobamipine **99b**/**100b** ergaben, dass das protonierte **100b** etwa 14

mal wirksamer ist als Bamipin (**12a**), wohingegen das protonierte **99b** nur etwa 40% der Aktivität von Bamipin (**12a**) aufweist.

Molecular Modelling Daten zeigen, dass Verbindung **162 IW** die günstigste Konformation besitzt, um mit dem H₁-Rezeptor eine Wechselwirkung einzugehen. **162 OS** und **163 OS** müssen dagegen ihre Konformation strecken, was zu einer Erhöhung der Konformationsenergie führt. **163 IW** weist dagegen durch die strukturellen Gegebenheiten keine Möglichkeit auf, mit dem H₁-Rezeptor eine Wechselwirkung einzugehen. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass bei Verbindung **162** 100% der beiden Isomere antihistaminische Aktivität aufweisen, wohingegen bei Verbindung **163** nur 25% des Salzes wirksam sind.

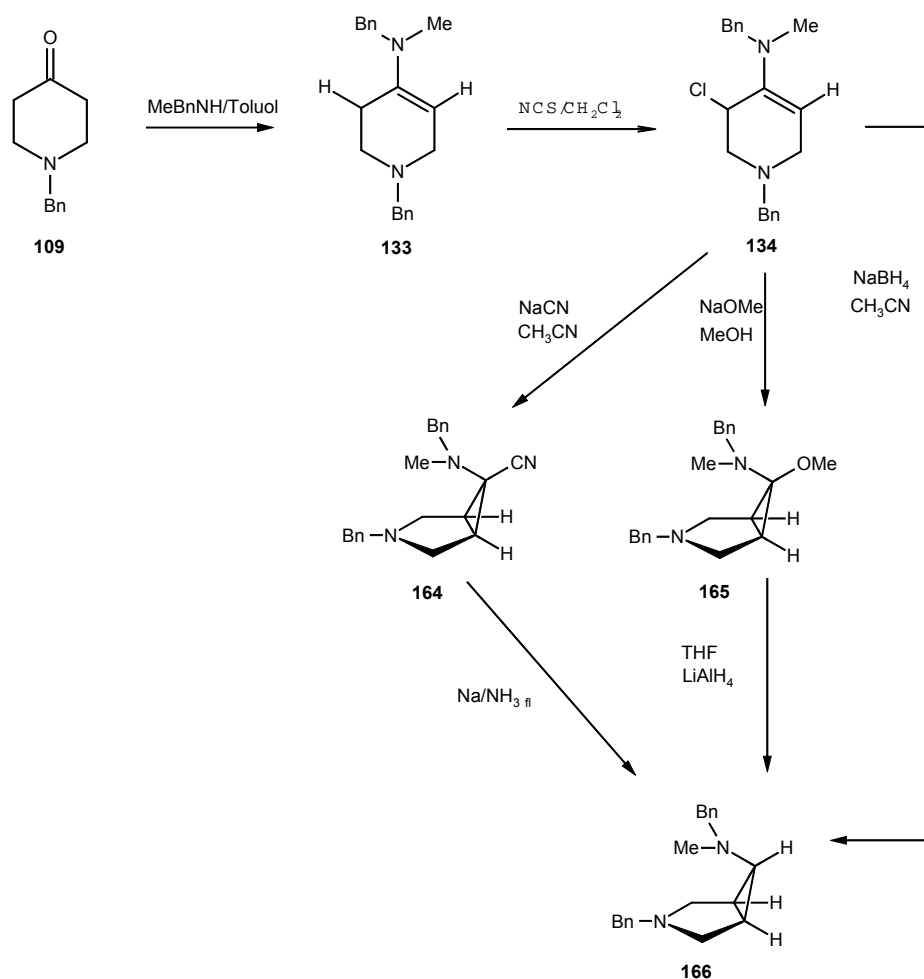
Für Verbindung **163 IW** konnte eine Kristallstrukturanalyse durchgeführt werden.



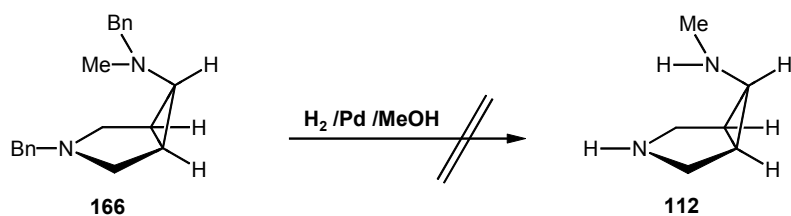
Kristallstruktur von **163 IW**

Der Winkel zwischen den Flächen, die von C(21)N(1)C(17) und C(21)C(17)C(11)C(18) gebildet werden, beträgt 27.3°. Verbindung **163 IW** nimmt eine Wannenkonformation im Kristall ein. Man erkennt an N(1) das nach oben gerichtete Proton, das eine Wechselwirkung (Wasserstoffbrücke) mit dem lone-pair des N(2)-Stickstoffs eingeht. Dies unterstützt die Ausbildung der Wanne.

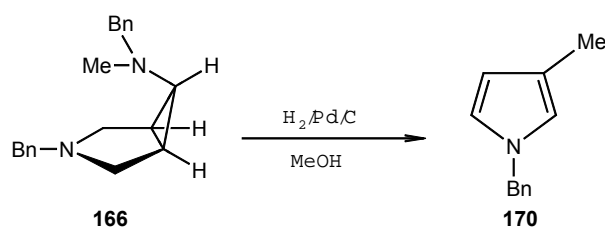
Über die Synthesesequenz Enamin **133** → Chlorenamin **134** → Umsetzung mit verschiedenen Nucleophilen ist der zweifach N-geschützte 6β-Amino-Bicyclus **166** zugänglich.



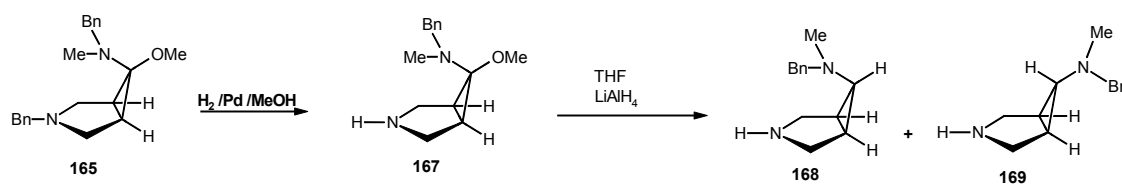
Dieser soll Ausgangspunkt für die Entschützung zu Verbindung **112** darstellen.



Bei der Reaktionsführung über Verbindung **166** erhält man jedoch nicht die gewünschte zweifach entschützte Verbindung **112**. Man bekommt stattdessen das Pyrrol **170**.



Als alternativer Weg wird auf der Stufe des N,O-Acetals **165** die hydrogenolytische Debenzylierung mit anschließender Entfernung des Methoxyrestes vorgenommen.



Dieser Reaktionsweg führt zu den beiden Isomeren **168/169** (7:1). Die Erklärung für die Bildung eines Isomerenmisch liegt darin, dass die Innenseite des N,O-Acetals **167** im Vergleich zu **165** nicht mehr vollständig durch den Substituenten an N(3) abgeschirmt ist. Daher ist auch ein Angriff eines Hydrid-Ions von der Innenseite möglich.

Weitere Versuche zur hydrogenolytischen Entfernung der zweiten Benzylgruppe scheiterten, da dies jeweils zu verschiedenen nicht näher charakterisierbaren Ringöffnungsprodukten führte.

Nichtsdestotrotz kann anhand dieses Beispiels gezeigt werden, dass sich durch geeignete Wahl der Edukte (sekundäres Amin und Keton) schon bei der Synthese der Ausgangsprodukte (Enamin, Chlorenamin) die möglichen Voraussetzungen schaffen lassen, um wertvolle Synthesebausteine für die Darstellung pharmazeutischer Wirkstoffe herzustellen. Durch gezielte Entschützung könnte die regioselektive Einführung von Resten an der freien Aminofunktion ermöglicht werden. Dieses Syntheseverfahren ermöglicht einen guten Weg zur Darstellung der 6 β -Isomeren. Die Synthese der 6 α -Isomeren erweist sich dagegen als problematischer.

VII Experimenteller Teil

1 **Allgemeine Methodik**

Sämtliche Reaktionen werden in getrockneten Lösungsmitteln durchgeführt. Ausnahmen bilden dabei, die in Methanol und am Wasserabscheider durchgeführten Reaktionen. Die verwendeten Lösungsmittel wurden generell nach den üblichen Methoden¹⁷¹ getrocknet und unter Schutzgas über Molsieb aufbewahrt. THF wurde über Kalium getrocknet und jeweils frisch destilliert eingesetzt.

2 **Analysenmethoden**

Zur analytischen und spektroskopischen Untersuchung wurden folgende Geräte verwendet:

- Schmelzpunkte: Kupferblock, alle Wert wurden unkorrigiert übernommen;
Siedepunkte: Kugelrohrdestillation der Firma Büchi (GKR 50), die angegebenen Temperaturen wurden am Gerät direkt abgelesen;
¹H-NMR-Spektren: Bruker AC 200 (200,13 MHz); Bruker AMX 400 (400,13 MHz);
¹³C-NMR-Spektren: Bruker AMX 400 (100,16 MHz);
IR-Spektren: Perkin-Elmer 16 PC FT IR;
CHN-Analyse: Perkin-Elmer Elementaranalyzer EA 240, Perkin-Elmer Elementaranalyzer 2400 CHN;
Massenspektren: Finnigan MAT 90;

Die Angaben zur chemischen Verschiebung beziehen sich auf die δ -Skala. Als interner Standard wurde Tetramethylsilan (TMS) (¹H-NMR) bzw. die verwendeten Lösungsmittel (¹³C-NMR) verwendet. Folgende Abkürzungen werden zur Charakterisierung der Spinmultiplizitäten verwendet:

b = breit, s = Singulett, d = Dublett, dd = Doppeldublett, t = Triplet, q = Quartett, m = Multipllett, m_c = zentriertes Multipllett;

Die Kopplungskonstanten werden in Hertz angegeben.

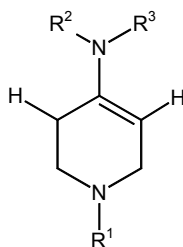
Die Angabe der IR-spektroskopischen Daten erfolgt in Wellenzahlen ν [cm^{-1}]. Die Intensitäten werden durch folgende Abkürzungen beschrieben:

s = stark, m = mittel, w = wenig, sh = Schulter;

Massenspektrometrische Daten sind relativ zum höchsten auftretenden Massepeak in Prozent angegeben.

3 Synthesevorschriften

3.1 Enamine



103a) R¹ = Me; R² = Ph; R³ = Me

103b) R¹ = Me; R² = Ph; R³ = Bn

133) R¹ = Bn; R² = Bn; R³ = Me

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

Ein Gemisch aus Keton, Amin und p-Toluolsulfonsäure wird in 150 ml Toluol am Wassersabscheider für die jeweilige Reaktionszeit unter Rückfluss erhitzt.

Anschließend entfernt man das Lösungsmittel im Hochvakuum und reinigt das verbliebene gelbliche Öl am rotierenden Kugelrohr. Man erhält das jeweilige Enamin (**103a** und **133**) als farbloses Öl. **103b** bildet ein orangerotes Öl, das bei +7°C kristallisiert.

3.1.1 1,2,3,6-Tetrahydro-1-methyl-4-(N-methyl-N-phenylamino)-pyridin (103a)

Ansatz: 12.86 g (0.12 mol) N-Methylanilin, 11.32 g (0.1 mol) N-Methylpiperidon, 0.2 g p-Toluolsulfonsäure

Reaktionszeit: 5 Tage

Ausbeute: 9.66 g (48%)

$^1\text{H-NMR}$: s. S. 48

$^{13}\text{C-NMR}$ (C_6D_6): $\delta = 149.2$ (s), 142.5 (s), 129.2 (d), 121.4 (d), 121.2 (d), 108.8 (d), 54.8 (t), 52.8 (t), 45.9 (q), 39.9 (q), 28.3 (t).

Siedepunkt: $75^\circ\text{C}/5 \cdot 10^{-3}\text{Torr}$

Elementaranalyse: $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2$ M = 202.3 g/mol

	C	H	N
ber.:	77.17	8.97	13.85
gef.:	76.0	9.0	13.9

3.1.2 4-(N-Benzyl-N-phenylamino)-1,2,3,6-tetrahydro-1-methyl-pyridin (103b)

Ansatz: 21.99 g (0.12 mol) N-Benzylanilin, 11.32 g (0.1 mol) N-Methylpiperidon, 0.2 g p-Toluolsulfonsäure

Reaktionszeit: 6 Tage

Ausbeute: 5.6 g (20%)

$^1\text{H-NMR}$: s. S. 76

$^{13}\text{C-NMR}$ (C_6D_6): $\delta = 147.5$ (s), 140.7 (s), 139.5 (s), 128.8 (d), 128.3 (d), 126.6 (d), 126.5 (d), 119.9 (d), 119.2 (d), 112.0 (d), 55.5 (t), 54.3 (t), 52.5 (t), 45.7 (q), 28.0 (t).

Siedepunkt: $155^\circ\text{C}/5 \cdot 10^{-3}\text{Torr}$

Schmelzpunkt: 40°C

Elementaranalyse: $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2$ M = 278.4 g/mol

	C	H	N
ber.:	81.97	7.97	10.06
gef.:	81.7	8.0	10.0

3.1.3 1-Benzyl-4-(N-benzyl-N-methylamino)-1,2,3,6-tetrahydropyridin (133)

Ansatz: 14.54 g (0.12 mol) N-Benzylmethylamin, 18.93 g (0.1 mol) N-Benzylpiperidon, 0.2 g p-Toluolsulfonsäure

Reaktionszeit: 20 Stunden

Ausbeute: 17.72 g (61%)

¹H-NMR: s. S. 117

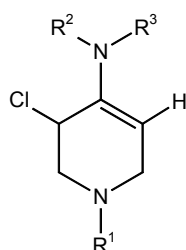
¹³C-NMR (C₆D₆): δ = 143.1 (s), 140.1 (s), 139.8 (s), 129.2 (d), 128.6 (d), 128.5 (d), 127.7 (d), 127.2 (d), 126.9 (d), 94.8 (d), 63.0 (t), 54.9 (t), 53.4 (t), 50.7 (t), 37.1 (q), 28.4 (t).

Siedepunkt: 165°C/5*10⁻³Torr

Elementaranalyse: C₂₀H₂₄N₂

M = 292.4 g/mol

	C	H	N
ber.:	82.15	8.27	9.58
gef.:	82.0	8.1	9.3

3.2 Chlorenamine

104a) R¹ = Me; R² = Ph; R³ = Me

104b) R¹ = Me; R² = Ph; R³ = Bn

134) R¹ = Bn; R² = Bn; R³ = Me

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

Zum Enamin, das in Dichlormethan gelöst wird, wird innerhalb von 1 Stunde N-Chlorsuccinimid, gelöst in Methylenchlorid, bei -78°C langsam zugetropft. Man lässt

eine weitere Stunde in der Kälte rühren, entfernt dann das Kältebad und taut die Reaktionslösung auf Raumtemperatur auf (ca. 2 Stunden). Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt. Zur Abtrennung des Succinimids wird der verbleibende Rückstand in 150 ml Pentan aufgenommen. Es wird für 2h unter Rückfluss gerührt, auf Raumtemperatur abgekühlt und die Lösung filtriert. Die Mutterlauge wird eingeengt und bei -30°C im Kühlschrank aufbewahrt. In der Kälte kristallisiert das Chlorenamin (**104a**, **104b** und **134**) in Form eines weißen Pulvers aus.

3.2.1 3-Chlor-1,2,3,6-tetrahydro-1-methyl-4-(methylphenylamino)-pyridin (**104a**)

Ansatz: 1.67 g (8.0 mmol) Enamin **103a** gelöst in 40 ml Dichlormethan

1.07 g (8.0 mmol) N-Chlorsuccinimid gelöst in 50 ml Dichlormethan

Ausbeute: 1.78 g (94%)

$^1\text{H-NMR}$: s. S. 50

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 147.8$ (s), 142.1 (s), 129.1 (d), 120.2 (d), 118.4 (d), 118.2 (d), 60.4 (t), 54.3 (t), 54.1 (d), 45.3 (q), 40.7 (q).

Schmelzpunkt: 78°C

Elementaranalyse: $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ClN}_2$ $M = 236.8$ g/mol

	C	H	N
ber.:	65.95	7.24	11.83
gef.:	65.7	7.3	11.8

3.2.2 3-Chlor-4-(benzylphenylamino)-1,2,3,6-tetrahydro-1-methyl-pyridin (**104b**)

Ansatz: 0.85 g (3.1 mmol) Enamin **103b** gelöst in 20 ml Dichlormethan

0.41 g (3.1 mmol) N-Chlorsuccinimid gelöst in 40 ml Dichlormethan

Ausbeute: 0.77 g (80%)

¹H-NMR: s. S. 78

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 147.8 (s), 141.9 (s), 140.4 (s), 129.9 (d), 129.3 (d), 128.0 (d), 127.7 (d), 121.1 (d), 120.9 (d), 119.6 (d), 60.8 (t), 56.7 (t), 56.2 (d), 54.8 (t), 45.2 (q).

Schmelzpunkt: 83°C

Elementaranalyse: C₁₉H₂₁ClN₂ M = 312.8 g/mol

	C	H	N
ber.:	72.95	6.77	8.95
gef.:	73.5	6.9	8.9

3.2.3 1-Benzyl-(4-benzylmethylamino)-3-chlor-1,2,3,6-tetrahydropyridin (134)

Ansatz: 7.0 g (24 mmol) Enamin **133** gelöst in 75 ml Dichlormethan

3.0 g (24 mmol) N-Chlorsuccinimid gelöst in 150 ml Dichlormethan

Ausbeute: 6.28 g (80%)

¹H-NMR: s. S. 119

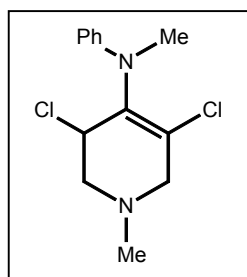
¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 142.3 (s), 139.2 (s), 137.7 (s), 128.9 (d), 128.4 (d), 128.2 (d), 127.3 (d), 127.1 (d), 126.8 (d), 99.4 (d), 61.6 (t), 57.7 (t), 54.0 (d), 52.8 (t), 37.5 (q).

Schmelzpunkt: 87°C

Elementaranalyse: C₂₀H₂₃ClN₂ M = 326.9 g/mol

	C	H	N
ber.:	73.49	7.09	8.57
gef.:	73.3	7.1	8.4

3.2.4 3,5-Dichlor-1,2,3,6-tetrahydro-1-methyl-4-(methylphenylamino)-pyridin (148)



Zu 1.01 g (5.0 mmol) Enamin in 30 ml Dichlormethan werden innerhalb 1 Stunde bei -15°C 1.33 g (10.0 mmol) N-Chlorsuccinimid, gelöst in 70 ml Dichlormethan, langsam zuge-
tropft. Man entfernt das Eis/Kochsalzbad und rührt eine weitere
Stunde bei Raumtemperatur. Das Lösungsmittel wird im Hoch-
vakuum entfernt und der verbleibende Rückstand in 100 ml Pentan aufgenommen.
Man rührt unter Rückfluss, lässt auf Raumtemperatur abkühlen, filtriert und engt die
Pentanfraktion auf 50 ml ein. Bei -30°C fällt das Dichlorenamin **148** in Form eines
weißen Pulvers aus.

Ausbeute: 1.2 g (89%)

$^1\text{H-NMR}$: s. S. 52

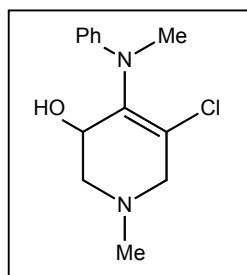
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 147.3$ (s), 141.2 (s), 129.1 (d), 122.1 (s), 120.5 (d), 118.5 (d),
60.5 (t), 56.2 (d), 54.2 (t), 44.3 (q), 39.7 (q).

Schmelzpunkt: 127°C

Elementaranalyse: $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2$ $M = 271.1$ g/mol

	C	H	N
ber.:	57.58	5.95	10.33
gef.:	57.4	5.8	10.5

3.2.5 5-Chlor-1,2,3,6-tetrahydro-3-hydroxy-4-(methylphenylamino)-pyridin (149)



0.4 g (1.5 mmol) Dichlorenamin **148** werden in 20 ml Acetonitril
gelöst. Dazu gibt man ein Gemisch von 0.15 g (3 mmol) Natrium-
cyanid in 2 ml Wasser. Diese Lösung wird für 20 Stunden bei
 75°C gerührt. Danach entfernt man das Lösungsmittel im Vaku-
um, rührt mit 20 ml einer halbgesättigten Natriumcarbonat-

Lösung, extrahiert mit 2 mal 20 ml Diethylether, trocknet die organische Phase über

Magnesiumsulfat und filtriert. Die etherische Lösung wird auf 1/3 des Gesamtvolumens eingengt und bei -16°C kühl gestellt. Man erhält die Hydroxyverbindung **149** in Form farbloser Kristalle.

Ausbeute: 0.25 g (66%)

$^1\text{H-NMR}$: s. S. 54

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 146.7$ (s), 139.6 (s), 129.1 (d), 128.2 (d), 117.8 (d), 113.5 (s), 66.2 (d), 60.0 (t), 59.8 (t), 44.9 (q), 38.0 (q).

Schmelzpunkt: 86°C

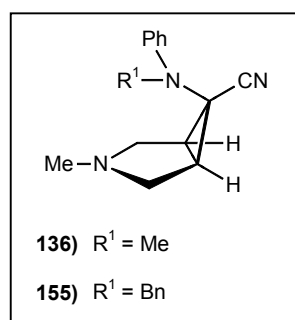
Elementaranalyse: $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}$

$M = 252.5$ g/mol

	C	H	N
ber.:	61.78	6.78	11.08
gef.:	61.7	6.6	11.0

3.3 Bicyclen

3.3.1 $1\alpha,5\alpha,6\beta$ -3-Methyl-6-(methylphenylamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-carbonitril (**136**); $1\alpha,5\alpha,6\beta$ -6-(Benzylphenylamino)-3-methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-carbonitril (**155**)



Allgemeine Versuchsbeschreibung:

Chlorenamin **104a/b** wird in Acetonitril gelöst. Dazu wird eine Lösung aus in Wasser gelöstem Natriumcyanid gegeben. Man erwärmt das Gemisch und rührt. Das Lösungsmittel wird im Hochvakuum entfernt und der verbleibende zähe Rückstand wird mit 10 ml 2N NaOH Lösung versetzt. Man extrahiert mit 3 x 30 ml Diethylether, trocknet die organische Phase über MgSO_4 und filtriert. Die etherische Lösung wird auf 1/3 eingengt und man erhält bei -30°C die Nitrile **136** und **155** in Form farbloser Kristalle.

Ansatz (Verbindung **136**):

1.18 g (5 mmol) Chlorenamin **104a** gelöst in 20 ml Acetonitril

0.37 g (7.5 mmol) Natriumcyanid gelöst in 6 ml Wasser

Reaktionsbedingungen: 70°C für 3 Stunden

Ausbeute: 0.96 g (84%)

¹H-NMR: s. S. 59

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 147.6 (s), 129.1 (d), 119.7 (d), 119.2 (t) [³J_{CH} = 4.5 Hz], 114.8 (d), 54.6 (t), 54.3 (t), 40.9 (s), 38.8 (q), 36.4 (d) [173], 34.4 (d) [176].

Schmelzpunkt: 72°C

Elementaranalyse: C₁₄H₁₇N₃ M = 227.31 g/mol

	C	H	N
ber.:	73.98	7.54	18.49
gef.:	73.8	7.5	18.5

Ansatz (Verbindung **155**):

0.81 g (2.5 mmol) Chlorenamin **104b** gelöst in 30 ml Acetonitril

0.19 g (4 mmol) Natriumcyanid gelöst in 3 ml Wasser

Reaktionsbedingungen: 60°C für 15 Stunden

Ausbeute: 0.64 g (84%)

¹H-NMR: s. S. 80

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 147.2 (s), 138.1 (s), 128.9 (d), 128.3 (d), 126.9 (d), 126.8 (d), 120.1 (t) [³J_{CH} = 4.45 Hz], 119.5 (d), 115.3 (d), 56.9 (t), 54.6 (t), 54.5 (t), 41.6 (s), 40.6 (q), 36.0 (d) [¹J_{CH} = 174 Hz], 33.9 (d), [¹J_{CH} = 174 Hz].

Schmelzpunkt: 126°C

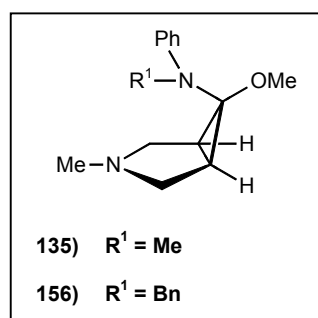
Elementaranalyse: C₂₀H₂₁N₃ M = 303.41 g/mol

	C	H	N
ber.:	79.17	6.98	13.85
gef.:	78.7	7.1	13.6

3.3.2 1 α ,5 α ,6 α -6-Methoxy-3-methyl-6-(methylphenylamino)-3-azabicyclo [3.1.0]hexan (135); 1 α ,5 α ,6 α -6-(Benzylphenylamino)-6-methoxy-3-methyl-3-azabicyclo [3.1.0]hexan (156)

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

Aus Natrium und Methanol wird eine Natriummethanolat-Lösung hergestellt. Zu dieser Lösung werden 0.6 g (2.5 mmol) Chlorenamin hinzugegeben. Die Reaktionslösung wird rühren gelassen. Nach Beendigung der Reaktion



wird rühren gelassen. Nach Beendigung der Reaktion entfernt man das Lösungsmittel im Hochvakuum und extrahiert den verbleibenden Rückstand mit 3 x 30 ml Diethylether. Die Lösung wird filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das verbleibende gelbliche Öl wird am rotierenden Kugelrohr durch Hochvakuumdestillation gereinigt und man erhält die N,O-Acetale **135** und **156** in Form eines farblosen Öls. Dieses kristallisiert bei -30°C in Form farbloser Kristalle.

156 in Form eines farblosen Öls. Dieses kristallisiert bei -30°C in Form farbloser Kristalle.

Ansatz (Verbindung **135**):

0.23 g (10 mmol) Natrium in 20 ml Methanol

0.6 g (2.5 mmol) Chlorenamin **104a**

Reaktionsbedingungen: Raumtemperatur für 1 Tag

Ausbeute: 0.45g (78%)

$^1\text{H-NMR}$: s. S. 56

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 147.5 (s), 128.6 (d), 117.5 (d), 113.2 (d), 81.9 (s), 56.1 (t), 55.6 (t), 53.6 (q), 41.5 (q), 38.8 (q), 34.4 (d) [168], 30.9 (d) [$^1J_{\text{CH}} = 169 \text{ Hz}$].

Schmelzpunkt: 37°C

Siedepunkt: $75^{\circ}\text{C}/5 \cdot 10^{-3} \text{ Torr}$

Elementaranalyse: $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$

$M = 232.3 \text{ g/mol}$

	C	H	N
ber.:	72.38	8.68	12.06
gef.:	72.1	8.7	12.1

Ansatz (Verbindung **156**):

0.8 g (34 mmol) Natrium und 40 ml Methanol

0.58 g (1.8 mmol) Chlorenamin **104b**

Reaktionsbedingungen: 60°C für 15 Stunden

Ausbeute: 0.42 g (76%)

¹H-NMR: s. S. 83

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 146.7 (s), 138.9 (s), 128.3 (d), 128.1 (d), 126.7 (d), 162.2 (d), 118.2 (d), 115.3 (d), 83.7 (s), 55.5 (t), 55.4 (t), 55.3 (t), 54.1 (q), 40.7 (q), 35.7 (d) [¹J_{CH} = 174 Hz], 30.9 (d) [¹J_{CH} = 174 Hz].

Siedepunkt: 105°C/5*10⁻³Torr

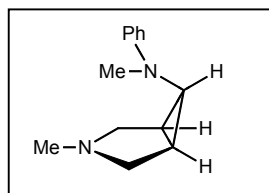
Schmelzpunkt: 87°C

Elementaranalyse: C₂₀H₂₄N₂O

M = 308.42 g/mol

	C	H	N
ber.	77.89	7.84	9.08
gef.:	77.5	7.8	8.8

3.3.3 1α,5α,6β-3-Methyl-6-(methylphenylamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan (**99a**)



Zu einer Suspension aus 0.2 g (6 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 30 ml Tetrahydrofuran tropft man innerhalb einer halben Stunde langsam eine Lösung aus 0.5 g (2.0 mmol) N₂O-Acetal **135** in 15 ml Tetrahydrofuran zu.

Danach wird für 4 Stunden bei 70°C und für weitere 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt wurde tropft man unter Eiskühlung vorsichtig 20 ml 5N Kaliumhydroxidlösung zum Zerstören des überschüssigen Lithiumaluminiumhydrids hinzu. Den milchig, weißen Niederschlag extrahiert man anschließend mit je 3 x 30 ml Diethylether. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum entfernt. Das verbleibende gelbliche Öl wird im rotierenden Kugelrohr im Hochvakuum gereinigt. Man erhält Verbindung **99a** in Form eines farblosen Öls, welches in Pentan bei -30°C auskristallisiert.

Ausbeute: 0.34 g (84%)

$^1\text{H-NMR}$: s. S. 62

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 150.9$ (s), 128.8 (d), 117.5 (d), 113.9 (d), 54.6 (t), 45.2 (d) [173], 41.1 (q), 39.6 (q), 27.1 (d) [168].

Schmelzpunkt: 75°C

Elementaranalyse: $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2$ $M = 202.30$ g/mol

	C	H	N
ber.:	77.18	8.97	13.85
gef.:	77.0	8.9	13.8

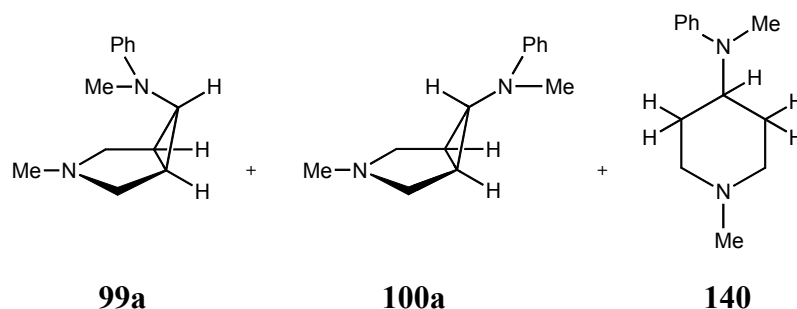
3.3.4 Alternative Darstellung von $1\alpha,5\alpha,6\beta$ -3-Methyl-6-(methylphenylamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan (**99a**)

Zur reduktiven Decyanierung des Nitrilbicyclus **136** werden 30 ml Ammoniak bei -78°C in einen Dreihalskolben einkondensiert. Man fügt 0.23 g (10.0 mmol) feingeschnittenes Natrium hinzu und beobachtet eine sofortige Blaufärbung der vorher klaren Lösung. Sobald sich das Natrium komplett gelöst hat, gibt man 0.52 g (2.3 mmol) des Nitrilbicyclus **136** hinzu und lässt das Reaktionsgemisch unter Rühren auftauen. Nachdem das Ammoniak entfernt worden ist, extrahiert man den grau-braunen Rückstand mit 3 x 25 ml Diethylether, filtriert und entfernt dann das Lösungsmittel im Vakuum. Den verbleibenden orangeroten Rückstand reinigt man durch Hochvakuumdestillation im rotierenden Kugelrohr. Man erhält die Verbindung **99a** und **100a** in einem Verhältnis von 10:1. Dieses Gemisch lässt sich säulenchromatographisch auftrennen. Dazu verwendet man neutrales Aluminiumoxid als Absorptionsmittel und als Laufmittel ein Gemisch aus Pentan/Diethylether (1:1).

Ausbeute (**99a**): 0.41 g (81%)

Die Analytik für Verbindung **99a** ist in Kapitel 3.3.3 beschrieben. Die Analytik für das Isomere **100a** findet man in Kapitel 3.3.6.

3.3.5 Gemisch von 1 α ,5 α ,6 α -3-Methyl-6-(methylphenylamino)-3-azabicyclo [3.1.0]hexan (100a), 1 α ,5 α ,6 β -3-Methyl-6-(methylphenylamino)-3-azabicyclo [3.1.0]hexan (99a) und 1-Methyl-4-(methylphenylamino)-piperidin (140)



0.57 g (2.4 mmol) Chlorenamin **104a** werden in 30 ml Acetonitril gelöst. Dazu gibt man 0.945 g (24 mmol) Natriumborhydrid und rührt diese Lösung für 8 Tage bei 80°C. Danach lässt man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abkühlen und trennt das überschüssige Natriumborhydrid über eine D3-Fritte ab. Das Lösungsmittel wird im Hochvakuum entfernt. Der verbleibende Rückstand wird in 20 ml Wasser aufgenommen und für 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Deboranierung gibt man 10 ml konzentrierter (37%iger) Salzsäure hinzu und rührt für 24 Stunden bei Raumtemperatur. Man beobachtet eine Änderung der Farbe von gelb nach orange. Die Lösung wird im Eisbad gekühlt und mit festen NaOH-Plätzchen auf pH14 gebracht. Man extrahiert mit 3 x 30 ml Diethylether, trocknet die organische Phase über MgSO₄, filtriert und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Das verbleibende gelbliche Öl wird durch Hochvakuumdestillation gereinigt, wobei man 2 Fraktionen erhält. Die erste geht bei 50°C/5x10⁻³ Torr über und erweist sich als Verbindung **140**. Die zweite erhält man bei 80°C/5x10⁻³ Torr und ist ein Gemisch der Verbindungen **99a** und **100a**. Dieses Gemisch lässt sich säulenchromatographisch auftrennen. Dazu verwendet man neutrales Aluminiumoxid als Absorptionsmittel. Die Säulenlänge beträgt 15 cm und hat einen Durchmesser von 4 cm. Als Laufmittel verwendet man ein Gemisch aus Pentan/Diethylether (8:2). Nach Erhalt der ersten Fraktion (Verbindung **100a**) erhöht man die Polarität des Laufmittels auf Pentan/Diethylether (1:1). Man gewinnt so Verbindung **99a** in der zweiten Fraktion.

Das Gemisch erhält man in 90%iger Ausbeute bezogen auf das eingesetzte Chlorenamin **104a**. Die Ausbeuten der getrennten Verbindungen betragen **99a** 42%, **100a** 10% und **140** 48% bezogen auf die Ausbeute des Gemischs.

Die nachfolgende Analytik bezieht sich auf Verbindung **140**. Die Analytik für die Verbindungen **99a** bzw. **100a** befindet sich in den Kapiteln 3.3.3 und 3.3.6.

Ausbeute: 0.23g (48%)

$^1\text{H-NMR}$: s. S. 70

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 150.1$ (s), 129.1 (d), 116.7 (d), 113.5 (d), 56.3 (d), 55.7 (t), 46.2 (q), 31.3 (q), 28.9 (t).

Schmelzpunkt: 96 °C

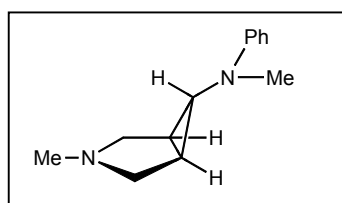
Siedepunkt: 50°C/5x10⁻³ Torr

Elementaranalyse: $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2$

$M = 204.32\text{g/mol}$

	C	H	N
ber.:	76.42	9.87	13.71
gef.:	76.1	9.7	13.6

3.3.6 1 α ,5 α ,6 α -3-Methyl-6-(methylphenylamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan (100a)



40 ml Ethylamin werden bei -16°C vorgelegt. Es werden 0.09 g (12.0 mmol) kleingeschnittenes Lithium unter Rühren hinzugefügt. Man erkennt eine Blaufärbung der Lösung und an deren Oberfläche bildet sich ein kupferfarbener Metallspiegel. Unter weiterem Rühren gibt 0.17 g (0.75 mmol) Nitrilbicyclus **136** hinzu und beobachtet eine sofortige Gelbfärbung der Lösung. Nach ca. 5 Minuten nimmt die Blaufärbung stark zu. Man bricht die Reaktion durch die sofortige Zugabe von festem Ammoniumchlorid ab (solange, bis die Blaufärbung verschwunden ist). Nun wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur aufgetaut, wobei das Ethylamin langsam verdampft. Den Rückstand nimmt man in 40 ml 1 N Natriumhydroxid-Lösung auf, extrahiert mit 3 mal 30 ml Diethylether, filtriert und entfernt

das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer. Man erhält einen gelblichen Rückstand, der mit 10 ml Wasser und 2.5 ml konzentrierter (37%iger) Salzsäure versetzt wird. Diese Lösung wird mit 50 ml Diethylether extrahiert und die verbleibende wässrige Phase mit 20 ml 2 N NaOH-Lösung auf pH 14 gebracht. Man extrahiert abermals mit 2 x 25 ml Diethylether, trocknet die organische Phase über Magnesiumsulfat, filtriert und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Das erhaltene gelbliche Öl wird mittels Hochvakuumdestillation im rotierenden Kugelrohr gereinigt. Man erhält die Verbindungen **100a** und **99a** in einem Gemisch im Verhältnis von 10:1. Dieses Gemisch lässt sich säulenchromatographisch auftrennen. Dazu verwendet man neutrales Aluminiumoxid als Absorptionsmittel und als Laufmittel ein Gemisch aus Pentan/Diethylether (1:1).

Ausbeute (**100a**): 0.12 g (77%); Ausbeute (**99a**): 0.01 g (8%)

$^1\text{H-NMR}$: s. S. 65

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 150.5$ (s), 128.7 (d), 117.3 (d), 113.8 (d), 56.7 (t), 41.4 (q), 41.2 (d) [173], 38.9 (q), 27.3 (d) [167].

Schmelzpunkt: 81°C

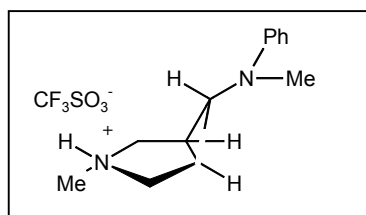
Siedepunkt: 80°C/5*10⁻³Torr

Elementaranalyse: $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2$ M = 202.2 g/mol

	C	H	N
ber.:	77.18	8.97	13.85
gef.:	77.2	9.0	13.9

Das Isomer **99a**, das als Nebenprodukt dieser Reaktion erhalten wird, wird in Kapitel 3.3.3 analytisch charakterisiert.

3.3.7 1 α ,5 α ,6 β -3-Methyl-6-(methylphenylamino)-3-azoniabicyclo[3.1.0]hexan trifluormethansulfonat(141)



0.108 g (0.51 mmol) von Verbindung **100a** werden in 20 ml Acetonitril gelöst und mit der äquimolaren Menge 0.1 N Trifluormethansulfonsäure in n-Propanol versetzt. Man rührt für eine Stunde bei Raumtemperatur, entfernt

das Lösungsmittel im Hochvakuum und wäscht den verbleibenden Rückstand mehrmals mit wenig Diethylether. Das Trifluormethansulfoniumsalz **141** erhält man in Form eines weißen Pulvers.

Ausbeute: 0.174 g (98%)

$^1\text{H-NMR}$: s. S. 72

$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_2Cl_2): $\delta = 150.2$ (s), 129.3 (d), 120.8 (q) [319], 118.7 (d), 114.6 (d), 58.0 (t), 43.7 (d) [170], 41.8 (q), 39.4 (q), 27.7 (d) [173].

Schmelzpunkt: 115°C

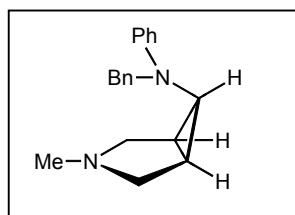
Elementaranalyse: $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$

$M = 352.37$ g/mol

	C	H	N
ber.:	47.72	5.43	7.95
gef.:	48.0	5.4	7.9

3.4 Bamipinanaloga

3.4.1 1 α ,5 α ,6 β -6-(Benzylphenylamino)-3-methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan (**99b**)



3.4.1.1 Umsetzung des N,O-Acetals **156** mit Lithiumaluminiumhydrid

Zu einer Suspension aus 0.16 g (4.2 mmol) Lithiumaluminiumhydrid und 20 ml Tetrahydrofuran wird langsam eine Lösung aus 0.42 g (1.4 mmol) N,O-Acetal **156** und 10 ml Tetrahydrofuran zugetropft.

Diese Lösung wird für 20 Stunden bei 90°C unter Rückfluss gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt. Das überschüssige Lithiumaluminiumhydrid wird vorsichtig unter Eiskühlung mit 6N Kaliumhydroxid-Lösung vernichtet. Man extrahiert die Suspension mit 3 mal 30 ml Diethylether und trocknet die organische Phase über Magnesiumsulfat. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das verbleibende gelbliche Öl mittels Kugelrohrdestillation gereinigt. Das reine 4 β -Cyclobamipin **99b** kristallisiert bei -30°C aus Pentan aus.

3.4.1.2 Umsetzung des N,O-Acetals **156** mit Diisobutylaluminiumhydrid

Die Umsetzung des N,O-Acetals **156** mit Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) erfolgt analog der mit Lithiumaluminiumhydrid. Dazu werden 0.5 g (1.6 mmol) N,O-Acetal in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst und langsam zu einer Lösung aus 10 ml 1m DIBAH getropft. Die Reaktionsbedingungen und die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches erfolgen analog der oben beschriebenen Methodik. Man erhält bei dieser Reaktion das 4 β -Cyclobamipin **99b**.

Ausbeute: 0.3 g (67%) (Umsetzung mit DIBAH)

0.31 g (81%) (Umsetzung mit LiAlH₄)

¹H-NMR: s. S. 88

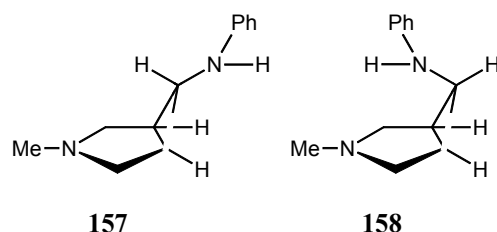
¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 150.0 (s), 138.9 (s), 128.8 (d), 128.2 (d), 127.4 (d), 126.5 (d), 117.8 (d), 115.0 (d), 56.1 (t), 54.5 (t), 44.5 (d) [¹J_{CH} = 169 Hz], 40.9 (q), 27.0 (d) [¹J_{CH} = 167 Hz].

Siedepunkt: 115°C/5*10⁻³Torr (Lit.⁴³ 120°C/ 10⁻³ Torr)

Schmelzpunkt: 61°C (Lit.⁴³ 51°C)

Elementaranalyse: C₁₉H₂₂N₂ M = 278.4 g/mol

	C	H	N
ber.:	81.96	7.97	10.07
gef.:	82.5	8.3	10.1

3.4.2 1 α ,5 α ,6 α -3-Methyl-6-(phenylamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan(157),1 α ,5 α ,6 β -3-Methyl-6-(phenylamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan(158)

3.4.2.1 Umsetzung des Nitrilbicyclus 155 mit Lithium in Ethylamin

0.05 g (7.0 mmol) Lithium werden in 40 ml Ethylamin bei -16°C gelöst. Die Lösung wird gerührt, bis sich eine Blaufärbung erkennen lässt. Dann fügt man 0.2 g (0.7 mmol) Nitrilbicyclus **155** hinzu. Die Lösung färbt sich dabei gelb. Nach ca. 5 Minuten erkennt man, dass sich das Reaktionsgemisch langsam dunkelorange färbt. Man bricht die Reaktion durch die vorsichtige Zugabe von festem Ammoniumchlorid ab und beobachtet, dass sich die Lösung wieder hellgelb färbt. Das Ethylamin verdampft bei Raumtemperatur. Den verbleibenden festen Rückstand nimmt man in 30 ml 2N Natronlauge auf und extrahiert mit 3 mal 30 ml Diethylether. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mit 10 ml Wasser und 2.5 ml 37%iger Salzsäure versetzt. Nach 1 Stunde rühren, extrahiert man mit 50 ml Diethylether und bringt dann die wässrige Phase mit 2N NaOH-Lösung auf pH 14. Diese wird mit 2 mal 25 ml Diethylether extrahiert. Man trocknet die organische Phase über Magnesiumsulfat, filtriert und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Den öligen Rückstand reinigt man im rotierenden Kugelrohr. Man erhält ein Isomeren-Gemisch von Verbindung **157** und **158** im Verhältnis 10:1 in einer Ausbeute von 77%.

Outside-Amino-Bicyclus **157**

Ausbeute: 0.1 g (77%)

$^1\text{H-NMR}$: s. S. 96

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 149.9$ (s), 129.0 (d), 117.7 (d), 113.0 (d), 54.8 (t), 41.5 (q), 35.8 (d) [$^1J_{\text{CH}} = 167$ Hz], 21.3 (d) [$^1J_{\text{CH}} = 168$ Hz].

Siedepunkt: $55^{\circ}\text{C}/5 \cdot 10^{-3}\text{Torr}$

Elementaranalyse: C ₁₂ H ₁₆ N ₂	M = 188.27 g/mol		
	C	H	N
ber.:	76.56	8.57	14.88
gef.:	76.7	8.4	14.7

3.4.2.2 Umsetzung des Nitrilbicyclus 155 mit Natrium in flüssigem Ammoniak

0.11 g (4.8 mmol) Natrium werden bei -78°C in 25 ml frisch einkondensiertem Ammoniak gelöst. Unter Rühren werden zu dieser Lösung 0.3 g (1.0 mmol) Nitrilbicyclus **155** hinzugegeben. Man entfernt das Aceton/Trockeneis-Bad und lässt die Lösung langsam auf Raumtemperatur auftauen. Bei ungefähr -60°C kann man einen Farbumschlag der blauen Lösung nach Gelb beobachten. Sobald das Ammoniak verdampft ist, nimmt man den festen Rückstand in 50 ml Diethylether auf und filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und man erhält ein gelbes Öl. Dieses wird im rotierenden Kugelrohr gereinigt und man bekommt ein Isomeren-Gemisch aus Verbindung **158** und **157** (10:1) als farbloses Öl in einer Ausbeute von 87%.

Inside-Amino-Bicyclus **158**

Ausbeute: 0.17 g (87%)

¹H-NMR: s. S. 94

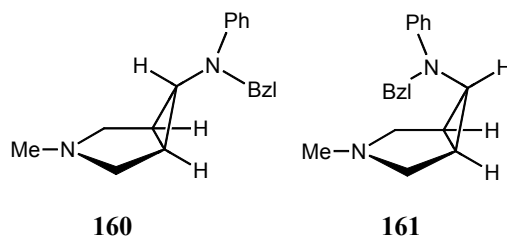
¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 149.7 (s), 128.9 (d), 117.7 (d), 113.8 (d), 54.6 (t), 41.4 (q), 35.6 (d) [¹J_{CH} = 170 Hz], 21.1 (d) [¹J_{CH} = 170 Hz].

Siedepunkt: $55^{\circ}\text{C}/5 \cdot 10^{-3}\text{Torr}$

Elementaranalyse: C ₁₂ H ₁₆ N ₂	M = 188.3 g/mol		
	C	H	N
ber.:	76.56	8.57	14.88
gef.:	76.4	8.6	14.7

Die bei den verschiedenen reduktiven Decyanierungen erhaltenen Isomerengemische ließen sich durch die im Arbeitskreis gängigen Methoden (Flüssigkeits(Säulen)-Chromatographie oder Destillation) in die beiden Reinstoffe trennen.

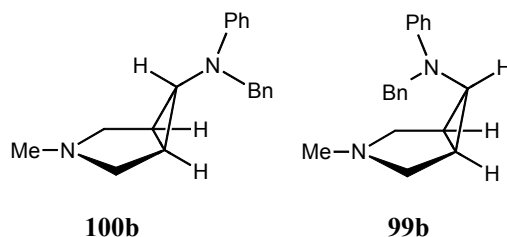
3.4.3 N-Phenyl-N-(1 α ,5 α ,6 α -3-methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-benzamid(160), N-Phenyl-N-(1 α ,5 α ,6 β -3-methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-yl)-benzamid(161)



0.3g (1.6 mmol) des Isomeren-Gemischs aus Verbindung **157** und **158** werden in 15 ml Essigsäureethylester gelöst. Zu dieser Lösung werden unter Rühren langsam 0.18 ml (1.6 mmol) Benzoylchlorid getropft. Das Reaktionsgemisch wird für 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Beendigung der Reaktion entfernt man das Lösungsmittel im Vakuum und bringt den Rückstand mit 10 ml 2N Natriumhydroxidlösung auf pH 14. Die wässrige Phase wird mit 3 mal 30 ml Diethylether extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und der Ether am Rotationsverdampfer entfernt. Nach der Reinigung am rotierenden Kugelrohr erhält man die Verbindung **160** und **161** als ein farbloses Öl. Eine Trennung der Isomeren konnte weder durch Destillation noch durch Flüssigkeits(Säulen)-Chromatographie erreicht werden.

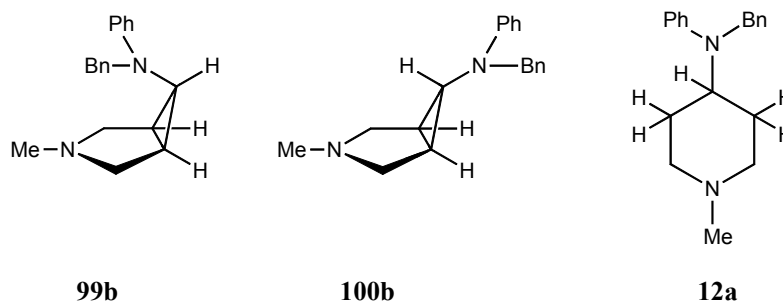
Ausbeute: 0.4 g (86%)
 Siedepunkt: 105°C/5*10⁻³Torr

3.4.4 1 α ,5 α ,6 α -6-(Benzylphenylamino)-3-methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan (100b), 1 α ,5 α ,6 β -6-(Benzylphenylamino)-3-methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan (99b)



Die Analytik für Verbindung **99b** findet man in Kapitel 3.4.1.

3.4.5 $1\alpha,5\alpha,6\alpha$ -6-(Benzylphenylamino)-3-methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan (**100b**), $1\alpha,5\alpha,6\beta$ -6-(Benzylphenylamino)-3-methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexan (**99b**), 4-(Benzylphenylamino)-N-methylpiperidin(**12a**)



Zu einer Lösung aus 0.63 g (2 mmol) Chlorenamin **104b** in 50 ml Acetonitril werden 1.01 g (26 mmol) Natriumborhydrid gegeben. Diese Suspension wird auf 60°C erwärmt. Nach 8 Tagen kühlt man das Gemisch ab, entfernt das überschüssige Natriumborhydrid mittels einer D3-Fritte, filtriert die Lösung und entfernt das Lösungsmittel im Hochvakuum. Den Rückstand nimmt man in 50 ml Wasser auf und rührt 3 Stunden bei Raumtemperatur. Zur Deboranierung versetzt man die wässrige Lösung mit 30 ml 37%iger Salzsäure und rührt für 20 Stunden bei Raumtemperatur. Die klare Lösung wird im Eisbad gekühlt und mit festem Natriumhydroxid auf einen pH-Wert von 14 gebracht. Die Lösung wird mit 3 mal 30 ml Diethylether extrahiert, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält ein gelbes Öl, das im rotierenden Kugelrohr durch Destillation gereinigt wird. Das farblose Öl wird bei -30°C fest und erweist sich im ^1H -NMR-Spektrum als ein Gemisch aus den Verbindungen **12a**, **99b** und **100b**. Dieses kann durch Säulenchromatographie in die Reinstoffe aufgetrennt werden. Dazu verwendet man als Säulenmaterial neutrales Aluminiumoxid und als Laufmittel ein Gemisch aus Pentan/Diethylether (1:1), das im Laufe der Trennung durch Veränderung des Mischungsverhältnisses zu Pentan/Diethylether (2:8) polarer gemacht wird. Das reine Bamipin wird als Haupt-, die beiden bicyclischen Bamipinverbindungen als Nebenprodukte gefunden.

Gesamtausbeute: 0.4 g (1.38 mmol) 86%; davon 0.21 g (45%) **12a**, 0.03 g (7%) **100b**, 0.16 g (34%) **99b**

Bamipin **12a**

¹H-NMR: s. S. 86

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 149.2 (s), 140.7 (s), 129.2 (d), 128.3 (d), 126.4 (d), 126.2 (d), 116.6 (d), 112.9 (d), 55.6 (t), 55.1 (d), 49.4 (t), 46.2 (q), 29.3 (t).

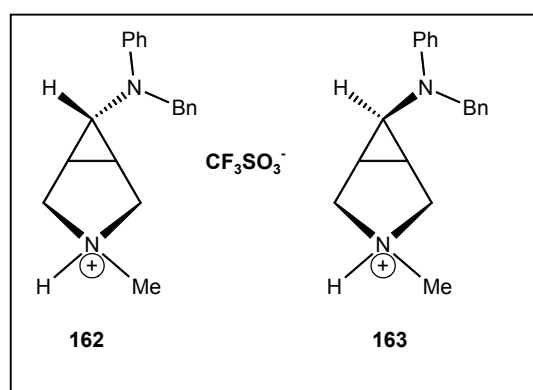
Siedepunkt: 105°C/5*10⁻³Torr

Schmelzpunkt: 113°C

Elementaranalyse: C₁₉H₂₄N₂ M = 280.4 g/mol

	C	H	N
ber.:	81.38	8.63	9.99
gef.:	81.5	8.6	10.0

3.4.6 1 α ,5 α ,6 α -6-(Benzylphenylamino)-3-methyl-3-azoniabicyclo[3.1.0]hexan-trifluormethan-sulfonat (**162**), 1 α ,5 α ,6 β -6-(Benzylphenylamino)-3-methyl-3-azoniabicyclo[3.1.0]hexan trifluormethan-sulfonat (**163**)



0.22 g (0.8 mmol) der Verbindungen **99b** oder **100b** werden in 10 ml Acetonitril gelöst und mit der äquimolaren Menge (8 ml) einer 0.1 M Trifluormethansulfonsäurelösung in 2-Propanol versetzt. Anschließend rührt man die Lösung für 2 Stunden, entfernt das Lösungsmittel im Hochvakuum und wäscht den verbleibenden Feststoff mehrmals mit 5 ml Diethylether. Nach dem Entfernen des Diethylethers trocknet man den Feststoff im Hochvakuum. Man erhält die Salze **162** und **163** in Form farbloser Kristalle.

0.22 g (0.8 mmol) der Verbindungen **99b** oder **100b** werden in 10 ml Acetonitril gelöst und mit der äquimolaren Menge (8 ml) einer 0.1 M Trifluormethansulfonsäurelösung in 2-Propanol versetzt. Anschließend rührt man die Lösung für 2 Stunden, entfernt das Lösungsmittel im Hochvakuum und wäscht den verbleibenden Feststoff mehrmals mit 5 ml Diethylether. Nach dem Entfernen des Diethylethers trocknet man den Feststoff im Hochvakuum. Man erhält die Salze **162** und **163** in Form farbloser Kristalle.

Verbindung **162**

Ausbeute: 0.33 g (98%)

¹H-NMR: s. S. 114

¹³C-NMR: s. S. 115

Schmelzpunkt: 157°C

Elementaranalyse: C ₂₀ H ₂₃ F ₃ N ₂ O ₃ S	M = 428.47 g/mol		
	C	H	N
ber.:	56.06	5.41	6.54
gef.:	56.1	5.3	6.5

Verbindung **163**

Ausbeute: 0.33 g (97%)

¹H-NMR: s. S. 106

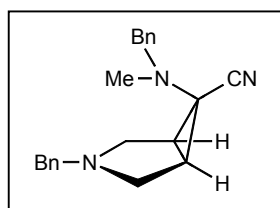
¹³C-NMR: s. S. 108

Schmelzpunkt: 150°C

Elementaranalyse: C ₂₀ H ₂₃ F ₃ N ₂ O ₃ S	M = 428.47 g/mol		
	C	H	N
ber.:	56.06	5.41	6.54
gef.:	56.2	5.3	6.4

3.5 Zweifachbenzylgeschütztes Azabicyclo[3.1.0]hexan

3.5.1 1 α ,5 α ,6 β -3-Benzyl-6-(benzylmethylamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-carbonitril (**164**)



Man legt 3.25 g (10 mmol) des festen Chlorenamins **134** und 0.8 g (16 mmol) Natriumcyanid vor und löst dies in einem Gemisch aus 70 ml Acetonitril und 7 ml Wasser. Dieses Gemisch wird für 16 h bei 60 °C gerührt. Nachdem die

Reaktionslösung auf Raumtemperatur abgekühlt ist, entfernt man das Lösungsmittel im Vakuum, nimmt den klebrigen Rückstand in 30 ml 2 N NaOH-Lösung auf und extrahiert 3 mal mit jeweils 30 ml Diethylether. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt. Den verbliebenen Rückstand nimmt man in 20 ml eines 1:1 Diethylether/Pentan-Gemischs auf und erhält bei -30°C das Nitril in Form von farblosen Kristallen. Die Ausbeute beträgt 96%.

Ausbeute: 3.05 g (96%)

$^1\text{H-NMR}$: s. S. 121

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 139.0$ (s), 137.3 (s), 128.6 (d), 128.5 (d), 128.3 (d), 127.4 (d), 127.0 (d), 118.0 (t) [$^3J_{\text{CH}} = 4.5$ Hz], 58.9 (t), 58.8 (t), 51.5 (t), 51.1 (t), 45.6 (s), 38.4 (q), 33.7 (d), 3.6 (d).

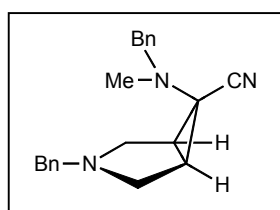
Schmelzpunkt: 66°C

Elementaranalyse: $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3$

$M = 317.43$ g/mol

	C	H	N
ber.:	79.45	7.31	13.24
gef.:	79.3	7.2	13.2

3.5.1.1 Darstellung von 1 α ,5 α ,6 β -3-Benzyl-6-(benzylmethylamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-carbonitril (**164**) ohne Isolierung des Chlorenamins **134**



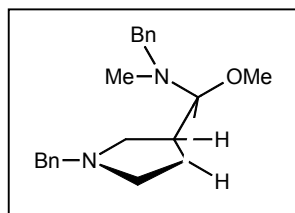
7.1 g (24.0 mmol) des Enamins **133** werden in 40 ml Methylenchlorid vorgelegt und auf -78°C im Aceton/Trockeneisbad abgekühlt. Die Lösung aus 2.9 g (24.0 mmol) N-Chlorsuccinimid in 100 ml Dichlormethan wird dann

über einen Zeitraum von 1.5 Stunden langsam hinzuge tropft. Die Lösung wird für eine weitere Stunde in der Kälte gerührt und danach taut man sie auf Raumtemperatur auf. Das Lösungsmittel wird im Hochvakuum entfernt. Den Rückstand versetzt man mit einem Gemisch aus 100 ml Acetonitril und 10 ml Wasser und gibt 1.41 g (28.0 mmol) Natriumcyanid hinzu. Die Lösung wird für 20 Stunden bei 75°C gerührt. Danach entfernt man das Lösungsmittel im Hochvakuum und versetzt den verbleibenden Rückstand mit 50 ml 2N Natriumhydroxid-Lösung. Man extrahiert 3 mal mit jeweils 30 ml Diethylether, trocknet die organische Phase über Magnesiumsulfat, filtriert und engt die Lösung am Rotationsverdampfer ein. Bei -30°C erhält man den Nitrilbicyclus **164** in Form von farblosen Kristallen in einer Ausbeute von 73%.

Ausbeute: 5.56 g (73%)

Analytik siehe Kapitel 3.5.1.

3.5.2 1 α ,5 α ,6 β -3-Benzyl-6-(benzylmethylamino)-6-methoxy-3-azabicyclo[3.1.0]hexan (165)



3.25 g Chlorenamin **134** (10.0 mmol) werden mit einer Natriummethanolat-Lösung, bestehend aus 0.68 g (4.0 mmol) Natrium in 70 ml Methanol gelöst, versetzt und bei Raumtemperatur für 16 Stunden gerührt. Man entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und extrahiert den Rückstand mit 3 mal je 25 ml Diethylether. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält ein gelbliches Öl, das im rotierenden Kugelrohr gereinigt wird. Das N,O-Acetal **165** gewinnt man als ein farbloses Öl mit einer Ausbeute von 73%.

Ausbeute: 2.26 g (73%)

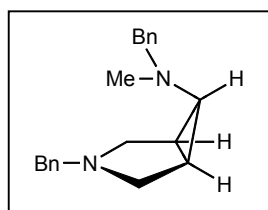
¹H-NMR: s. S. 123

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 139.5 (s), 139.2 (s), 128.6 (d), 128.5 (d), 128.1 (d), 128.0 (d), 127.9 (d), 126.7 (d), 87.0 (s), 59.2 (t), 57.5 (t), 56.1 (q), 53.5 (t), 52.8 (t), 37.1 (q), 33.3 (d) [¹J_{CH} = 168 Hz].

Siedepunkt: 140°C / 5*10⁻³Torr

Elementaranalyse: C ₂₁ H ₂₆ N ₂ O	M = 322.45 g/mol		
	C	H	N
ber.:	78.22	8.13	8.69
gef.:	78.0	8.3	8.5

3.5.3 1 α ,5 α ,6 β -3-Benzyl-6-(benzylmethylamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan (166)



3.5.3.1 Synthese von 166 über reduktive Decyanierung

In einen Dreihalskolben werden bei -78°C 40 ml Ammoniak einkondensiert. Man gibt zu dieser Lösung 0.18 g (8.0 mmol)

feingeschnittenes elementares Natrium hinzu und wartet, bis sich dieses vollständig gelöst hat. Das vorher farblose Ammoniak färbt sich tiefblau. Danach werden 0.63 g (2.0 mmol) des Nitrilbicyclus **164** hinzugegeben. Nach einer Stunde taut man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur auf und wartet bis das gesamte Ammoniak verdampft ist. Den Rückstand nimmt man in 50 ml Diethylether auf und filtriert vom Unlöslichen. Das Lösungsmittel wird im Hochvakuum entfernt. Das verbleibende Öl wird im rotierenden Kugelrohr gereinigt. Den Bicyclus **166** erhält man als farbloses Öl in einer Ausbeute von 94%.

Ausbeute: 0.55 g (94%)

Analytik siehe Kapitel 3.5.3.3.

3.5.3.2 Synthese von **166** durch Reaktion des Chlorenamins **134** mit Natriumborhydrid

3.0 g (9.0 mmol) Chlorenamin **134** und 3.4 g (9.0 mmol) Natriumborhydrid werden in 80 ml Acetonitril gelöst. Man rührt die Suspension für 6 Tage bei 60°C, entfernt anschließend das überschüssige Natriumborhydrid mittels einer D3-Fritte und filtriert den Rückstand nochmals ab. Danach entfernt man das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird für 3 Stunden in 30 ml Wasser gerührt und danach vorsichtig mit 25 ml 37%iger Salzsäure zur Deboranierung versetzt. Nach 20 Stunden bringt man die Lösung mit festen Natriumhydroxid-Plätzchen unter Eiskühlung auf pH 14 und extrahiert dann mit 2 mal 50 ml Diethylether. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Als Rohprodukt erhält man ein gelbliches Öl. Dieses wird durch Destillation am rotierenden Kugelrohr gereinigt. Man erhält den Bicyclus **166** als ein farbloses Öl in 75%iger Ausbeute.

Ausbeute: 1.97 g (75%)

Analytik siehe Kapitel 3.5.3.3.

3.5.3.3 Synthese von **166** durch Reduktion des N,O-Acetals **165** mit Lithiumaluminiumhydrid

Zu einer Suspension aus 1.8 g (48.0 mmol) Lithiumaluminiumhydrid und 20 ml Tetrahydrofuran werden innerhalb einer Stunde 3.9 g (12.0 mmol) N,O-Acetal **165** in 70 ml Tetrahydrofuran gelöst zugetropft. Das Gemisch wird bei 60°C für 20 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und überschüssiges Lithiumaluminiumhydrid durch vorsichtige Zugabe von 6N Kaliumhydroxid-Lösung vernichtet. Man extrahiert den Rückstand 3 mal mit jeweils 30 ml Diethylether, trocknet die organische Phase über Magnesiumsulfat und filtriert. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das verbleibende Öl im rotierenden Kugelrohr gereinigt. Man erhält den Bicyclus **166** als farbloses Öl in einer Ausbeute von 83 %.

Ausbeute: 2.91 g (83%)

¹H-NMR: s. S. 127

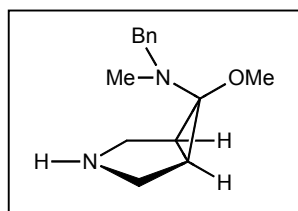
¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 139.9 (s), 138.9 (s), 128.7 (d), 128.6 (d), 128.2 (d), 128.1 (d), 126.8 (d), 126.6 (d), 60.9 (t), 58.9 (t), 51.6 (t), 50.0 (d) [¹J_{CH} = 166 Hz], 40.6 (q), 25.5 (d) [¹J_{CH} = 170 Hz].

Siedepunkt: 120°C / 5·10⁻³Torr

Elementaranalyse: C₂₀H₂₄N₂ M = 292.42 g/mol

	C	H	N
ber.:	82.15	8.27	9.58
gef.:	81.9	8.2	9.7

3.5.4 1α,5α,6α-6-(Benzylmethylamino)-6-methoxy-3-azabicyclo[3.1.0]hexan (**167**)



0.65 g (2.0 mmol) N,O-Acetal **165** werden in 50 ml Methanol unter Zusatz von 0.1 g (1.0 mmol) Triethylamin gelöst. Diese Lösung wird an 0.5 g Palladium/Aktivkohle-Katalysator (10 %) für 16 Stunden unter Wasserstoffatmosphäre debenzyliert. Nach Beendigung der Reaktion wird die Lösung filtriert

und das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt. Das verbleibende Öl wird im rotierenden Kugelrohr gereinigt. Man erhält das monodebenzylierte N,O-Acetal **167** als ein farbloses Öl in einer Ausbeute von 73%.

Ausbeute: 0.34 g (73%)

$^1\text{H-NMR}$: s. S. 129

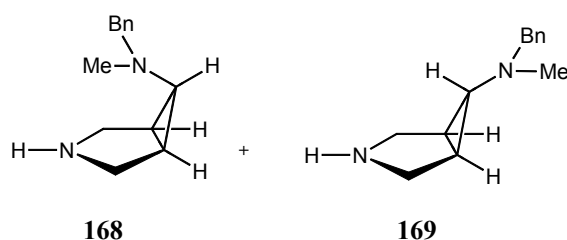
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 138.7$ (s), 128.3 (d), 128.2 (d), 126.9 (d), 82.3 (s), 58.6 (t), 56.6 (q), 48.2 (t), 47.9 (t), 38.3 (q), 32.3 (d) [$^1J_{\text{CH}} = 169$ Hz], 31.7 (d) [$^1J_{\text{CH}} = 169$ Hz].

Siedepunkt: $75^\circ\text{C} / 5 \cdot 10^{-3}$ Torr

Elementaranalyse: $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ M = 232.33 g/mol

	C	H	N
ber.:	72.38	8.68	12.06
gef.:	72.0	8.5	12.2

3.5.5 $1\alpha,5\alpha,6\beta$ -6-(Benzylmethylamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan (**168**), $1\alpha,5\alpha,6\beta$ -6-(Benzylmethylamino)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan (**169**)



1.1 g (4.7 mmol) monodebenzyliertes N,O-Acetal **167** werden in 30 ml Tetrahydrofuran gelöst und langsam zu einer Suspension aus 0.4 g (12.4 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 10 ml Tetrahydrofuran getropft. Danach wird die Reaktionslösung für 15 Stunden bei 60°C gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, das überschüssige Lithiumaluminiumhydrid mit 6N Kaliumhydroxidlösung vernichtet und die erhaltene Suspension mit je 3 mal 30 ml Diethylether extrahiert. Die Etherphase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das verbleibende Öl wird im rotierenden Kugelrohr gereinigt. Man erhält die Verbindungen **168** und **169** in Form eines farblosen Öls in einer Ausbeute von 60%. Das Isomerenverhältniss beträgt (**168:169** 7:1)

Das Gemisch lässt sich nicht durch destillative oder flüssigkeitschromatographische Methoden trennen.

Ausbeute: 0.58 g (60%)

$^1\text{H-NMR}$: s. S. 132

$^{13}\text{C-NMR}$ für **168**(C_6D_6): $\delta = 138.9$ (s), 129.4 (d), 128.5 (d), 127.3 (d), 63.4 (t), 48.7 (t), 46.8 (d) [$^1J_{\text{CH}} = 166$ Hz], 42.8 (q), 24.7 (d) [$^1J_{\text{CH}} = 170$ Hz].

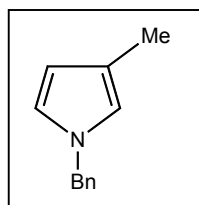
$^{13}\text{C-NMR}$ für **169**(C_6D_6): $\delta = 139.4$ (s), 129.3 (d), 128.3 (d), 127.1 (d), 62.5 (t), 48.7 (t), 46.7 (d) [$^1J_{\text{CH}} = 172$ Hz], 42.1 (q), 27.4 (d) [$^1J_{\text{CH}} = 169$ Hz].

Siedepunkt: $60^\circ\text{C} / 5 \cdot 10^{-3}$ Torr

Elementaranalyse: $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2$ $M = 202.3$ g/mol

	C	H	N
ber.:	78.46	8.47	13.07
gef.:	78.3	8.6	13.0

3.5.6 N-Benzyl-3-methylpyrrol (**170**)



2.0 g (6.7 mmol) des Bicyclus **166** werden in 80 ml Methanol gelöst. Diese Lösung tropft man langsam in einen mit 1.4 g Palladium/Aktivkohle (10% Pd) gefüllten Dreihalskolben. Das Reaktionsgemisch wird in einer Wasserstoffatmosphäre hydriert. Nach 20 Stunden wird die Reaktion abgebrochen. Man filtriert die Lösung, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Und erhält als Rückstand ein farbloses Öl. Dieses reinigt man mittels Kugelrohrdestillation und erhält Verbindung **170** in 45%iger Ausbeute.

Ausbeute: 0.52g (45%)

$^1\text{H-NMR}$: s. S. 135

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 138.4$ (s), 128.6 (d), 127.5 (d), 127.0 (d), 120.9 (d) [$^1J_{\text{CH}} = 182$ Hz], 119.6 (s), 119.1 (d) [$^1J_{\text{CH}} = 185$ Hz], 119.1 (d) [$^1J_{\text{CH}} = 164$ Hz], 53.2 (t), 11.9 (q).

Siedepunkt: $55^\circ\text{C} / 5 \cdot 10^{-3}$ Torr

Elementaranalyse: C₁₂H₁₃N

M = 171.3 g/mol

	C	H	N
ber.:	84.17	7.65	8.18
gef.:	83.9	7.5	8.0

VIII Literaturverzeichnis

- ¹ Arzneimittelwirkungen; Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie; Mutschler, E.; 7. Auflage; **1997**; Wissenschaftlicher Verlagsgesellschaft Stuttgart
- ² Allg. und spez. Pharmakologie und Toxikologie; Forth, W.; Henschler, D.; Rummel, W.; Förstermann, U.; Starke, K.; 8. Auflage; **2001**; Urban & Fischer Verlag München.
- ³ Nach Lorenz, Agents and Actions, **1975**; 5; 402-416.
- ⁴ Hill, S. J.; Ganellin, C. R.; Timmermann, H.; Schwartz, J. C.; Shankley, N. P.; Young, J. M., Schunack, W.; Levi, R.; Haas, H. L.; Pharmacol. Rev., **1997**, 49, 253.
- ⁵ Hill, S. J.; Pharmacol. Rev., **1990**, 42, 45.
- ⁶ Arzneimittelwirkungen; Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie; Mutschler, E.; 7. Auflage; **1997**; Wissenschaftlicher Verlagsgesellschaft Stuttgart; S. 56ff.
- ⁷ CD Römpp Lexikon der Chemie; Version 2.0; **1999**, Georg Thieme Verlag, Stuttgart/ New York.
- ⁸ Meister, A.; Dissertation; Universität Regensburg, **1999**.
- ⁹ Arzneimittelwirkungen; Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie; Mutschler, E.; 7. Auflage; **1997**; Wissenschaftlicher Verlagsgesellschaft Stuttgart; S. 75ff.
- ¹⁰ Vilsmaier, E.; J. Prakt. Chem., **2000**, 342, 218.
- ¹¹ Negwer, N.; Organic-chemical drugs and their synonyms, 7th ed., Akademie Verlag Berlin **1994**.
- ¹² Birknes, B.; Acta Cryst., **1977**, B33, 2301.
- ¹³ Tollennaere, J. P.; Moereels, H.; Raymaekers, L. A.; Atlas of the Three-dimensional Structure of drugs, Elsevier, North-Holland, **1979**.
- ¹⁴ Eliel, E. L.; Kandasamy, D.; Yen C.-Y.; Hargrave, K. D.; J. Am. Soc., **1980**, 102, 3698.
- ¹⁵ Prost, M.; van Cromphaut, V.; Verstraeten, W.; Dirks, M.; Tornay, C.; Colot, M.; de Clavière, M.; Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther., **1980**, 15, 215.
- ¹⁶ Law, S.-J.; Lewis, D. H.; Borne, R. F.; J. Heterocycl. Chem., **1978**, 15, 273.
- ¹⁷ Souchet, M.; Forest, M.-C.; Gerhard, U.; Smith, R. J.; Cheval, B.; Rouanet, S.; Faivre, J.-F.; Bril, A.; Bioorg. Med. Chem. Lett., **1997**, 7, 1989.
- ¹⁸ Tetzlaff, C.; Dissertation, Universität Kaiserslautern, **1993**.
- ¹⁹ Herweck, T.; Dissertation, Universität Kaiserslautern, **1999**.

-
- ²⁰ Stereochemistry and Stereoparents, Appendix Index Guide IV; Chem. Abstr. **1999**, 234I, 202.
- ²¹ Vilsmaier, E.; Grosse, M.; Schlag, W.-R.; Milch, G.; Bergsträßer, U.; Ritter v. Onicul, A.; J. Prakt. Chem., **1996**, 338, 479.
- ²² Schlag, W.-R.; Vilsmaier, E.; Maas, G.; Tetrahedron, **1994**, 50, 3123.
- ²³ Vilsmaier, E.; Milch, G.; Fröhlich, K.; Bergsträßer, U.; Ritter v. Onicul, A.; Clark, T.; Tetrahedron, **1995**, 51, 3507.
- ²⁴ Tetzlaff, C.; Vilsmaier, E.; Schlag, W.R.; Tetrahedron, **1990**, 46, 8117.
- ²⁵ Butz, V.; Vilsmaier, E.; Maas, G.; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, **1993**, 1907.
- ²⁶ Seibel, J.; Vilsmaier, E.; Fröhlich, K.; Maas, G.; Wagemann, R.; Tetrahedron, **1994**, 50, 715.
- ²⁷ Wagemann, R.; Vilsmaier, E.; Maas, G.; Tetrahedron, **1995**, 51, 8815.
- ²⁸ Vilsmaier, E.; Goertz, T.; Synthesis, **1998**, 739.
- ²⁹ Butz, V.; Vilsmaier, E.; Tetrahedron, **1993**, 49, 6031.
- ³⁰ Vilsmaier, E.; Stamm, T.; Dauth, W.; Tetzlaff, C.; Barth, S.; Bull. Soc. Chim. Belg., **1992**, 100, 37.
- ³¹ Vilsmaier, E.; Tetzlaff, C.; Butz, V.; Maas, G.; Tetrahedron, **1991**, 47, 8133
- ³² Jaberg, T.; Staatsexamensarbeit, Universität Kaiserslautern, **2002**.
- ³³ Grosse, M.; Diplomarbeit, Universität Kaiserslautern, **1995**.
- ³⁴ Vilsmaier, E.; Klein, C. M.; Dausmann, D.; Synthesis, **1981**, 726.
- ³⁵ Vilsmaier, E.; Tröger, W.; Gewehr, M.; Angew. Chem., **1981**, 93, 277; Angew. Chem., Int. Ed. Engl., **1981**, 20, 273.
- ³⁶ Vilsmaier, E.; Schwaben, B.; Joerg, K.; Chem. Ber., **1984**, 117, 2900.
- ³⁷ Butz, V.; Dissertation, Universität Kaiserslautern **1993**.
- ³⁸ Johnson, C.; Toney, J.; Stucky, G. D.; J. Organomet. Chem., **1972**, 40, C11- C13.
- ³⁹ Marsch, M.; Harms, K.; Massa, W.; Boche, G.; Angew. Chem., **1987**, 99, 706; Angew. Chem. Int. Ed. Engl., **1987**, 26, 696.
- ⁴⁰ Blazejewski, J. C.; Cantacuzene, D.; Wakelsman, C.; Tetrahedron, **1973**, 29, 4233.
- ⁴¹ Vilsmaier, E.; Klein, C. M.; Synthesis, **1981**, 206.
- ⁴² Vilsmaier, E.; Klein, C. M.; Adam, R.; J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, **1984**, 23.
- ⁴³ Goertz, T.; Dissertation, Universität Kaiserslautern, **1998**.
- ⁴⁴ Stütz, A.; Granitzer, W.; Roth, S.; Tetrahedron, **1985**, 41, 5685.
- ⁴⁵ Fukuzawa, S.; Fujimoto, K.; Synlett, **2001**, 8, 1275.

-
- ⁴⁶ Cram, D.J.; Elhafez, F. A.; J. Am. Chem. Soc., **1952**, 74, 5828.
- ⁴⁷ Karabatos, G. J.; J. Am. Chem. Soc., **1976**, 89, 1367.
- ⁴⁸ Cherest, M.; Felkin, H.; Prudent, N.; Tetrahedron Lett., **1968**, 2199.
- ⁴⁹ Cieplak, A. S.; Tait, B. D.; Jonson, C. R.; J. Am. Chem. Soc., **1989**, 111, 8447.
- ⁵⁰ Cieplak, A. S.; J. Am. Chem. Soc., **1981**, 103, 4540.
- ⁵¹ Sepiol, J.; Mirek, J.; Synthesis, **1979**, 290.
- ⁵² Berkoff, C. E.; Rivard, D. E.; Kirkpatrick, D.; Ives, J. L.; Synth. Commun., **1980**, 10, 939.
- ⁵³ Walter, L. A.; McElvain, S. M.; J. Am. Chem. Soc., **1934**, 56, 1614.
- ⁵⁴ Jackman, M.; Bolen, C.; Nachod, F. C.; Tullar, B. F.; Archer, S.; J. Am. Chem. Soc., **1949**, 71, 2301.
- ⁵⁵ Jackman, M.; Nachod, F. C.; Archer, S.; J. Am. Chem. Soc., **1950**, 72, 716.
- ⁵⁶ Ruddy, W.; J. Am. Chem. Soc., **1951**, 73, 4096.
- ⁵⁷ Hauser, C. R.; Brasen, W. R.; J. Am. Chem. Soc., **1955**, 78, 82.
- ⁵⁸ Yamada, S.; Tomioka, K.; Koga, K.; Tetrahedron Lett., **1976**, 57.
- ⁵⁹ Tomioka, K.; Koga, K.; Yamada, S.; Chem. Pharm. Bull., **1977**, 25, 2689.
- ⁶⁰ Yamada, S.; Akimoto, H.; Tetrahedron Lett., **1969**, 3105.
- ⁶¹ Ogura, K.; Shimamura, Y.; Fujita, M.; J. Org. Chem., **1991**, 56, 2920.
- ⁶² Rajagopalan, P.; Advani, B. G.; Tetrahedron Lett., **1965**, 2197.
- ⁶³ Bunelle, W. H.; Shevlin, C. G.; Tetrahedron Lett., **1989**, 30, 4203.
- ⁶⁴ Bruylants, P.; Bull. Soc. Chim. Belg., **1925**, 11, 261.
- ⁶⁵ Taylo, H. M.; Hauser, C. R.; J. Am. Chem. Soc., **1960**, 82, 1960.
- ⁶⁶ Van Tamelen, E. E.; Rudler, H.; Bjorklund, C.; J. Am. Chem. Soc., **1971**, 93, 7113.
- ⁶⁷ Corey, E. J.; Niimura, K.; Konishi, Y.; Hashimoto, S.; Hamada, Y.; Tetrahedron Lett., **1986**, 27, 2199.
- ⁶⁸ Arapakos, P. G.; Scott, M. K.; Huber, F. E. Jr.; J. A. Chem. Soc., **1969**, 91, 2059.
- ⁶⁹ Nuno, M.; Kuwada, Y.; Kamiya, K.; J. Chem. Soc. Chem. Comm., **1969**, 78.
- ⁷⁰ Cristol, S. J.; Barbour, R. V.; J. Am. Chem. Soc., **1966**, 88, 4262.
- ⁷¹ Ohsawa, T.; Kobayashi, T.; Mitsuguchi, Y.; Saitoh, T.; Oishi, T.; Tetrahedron Lett., **1985**, 26, 6103.
- ⁷² Savoia, D.; Tagliavini, E.; Trombini, C.; Umani-Ronchi, A.; J. Org. Chem., **1980**, 45, 3227.
- ⁷³ Thies, H.; Schönenberger, H.; Qasba, P. K.; Tetrahedron Lett., **1965**, 163.

-
- ⁷⁴ Cope, A.C.; Hofmann, C. M.; Wyckoff, C.; Hardenbergh, E.; J. Am. Chem. Soc., **1941**, 63, 3452.
- ⁷⁵ Clar, E.; Ber. Dtsch. Che. Ges., **1945**, 72, 1645.
- ⁷⁶ Arapagos, P. G.; Scott, M. K.; Tetrahedron Lett., **1968**, 1975.
- ⁷⁷ Debal, A.; Cuvigny, T.; Larcheveque, M.; Synthesis, **1976**, 391.
- ⁷⁸ Cuvigny, T.; Larcheveque, M.; Normant, H.; Bull. Soc. Chim. Fr., **1973**, 1174.
- ⁷⁹ Fabre, C.; Hadj Ali Salem, M.; Wevart, Z.; Bull. Soc. Chim. Fr., **1975**, 178.
- ⁸⁰ Doumax, A.R. Jr.; J. Org. Chem., **1972**, 38, 508.
- ⁸¹ Walborsky, H. M.; Johnson, F. P.; Pierce, J. B.; J. Am. Chem. Soc., **1968**, 90, 3222.
- ⁸² Vilsmaier, E.; Milch, G.; Roth, W.; Frank, W.; Reiß, G.; J. prakt. Chem., **1998**, 340, 356.
- ⁸³ Symons, M. C. R.; Quart. Rev., **1959**, 13, 99.
- ⁸⁴ Birch, A. J.; Subba Rao, G.; Adv. Org. Chem., **1972**, 8, 1.
- ⁸⁵ Vilsmaier, E.; Milch, G.; Bergsträßer, U.; Tetrahedron, **1998**, 54, 6403.
- ⁸⁶ Gautier, J.-A.; Mioque, M.; Farnoux, C. C.; in: Patai, S.; Rappoport, Z.; Editors, The chemistry of amidines and imidates. Chichester: John Wiley, **1975**, S. 283.
- ⁸⁷ Yamada, S.; Tomioka, K.; Koga, K.; Tetrahedron Lett., **1976**, 61.
- ⁸⁸ Bonin, M.; Romero, J. R.; Grierson, D. S.; Husson, H.-P.; Tetrahedron Lett., **1982**, 23, 3369.
- ⁸⁹ Yue, C.; Royer, J.; Husson, H.-P.; J. Org. Chem., **1990**, 55, 1140.
- ⁹⁰ Bunelle, W. H.; Shevlin, C. G.; Tetrahedron Lett., **1989**, 30, 4203.
- ⁹¹ Ratovelomanana, V.; Royer, J.; Husson H.-P.; Tetrahedron Lett., **1985**, 26, 3803.
- ⁹² Takano, S.; Otaki, S.; Ogasawara, K. J.; Chem Soc. Chem Commun, **1983**, 1172.
- ⁹³ Zeller, E.; Grierson, D. S.; Heterocycles, **1988**, 27, 1575.
- ⁹⁴ Devijer, C.; Macours, P.; Braekman, J.-C.; Dalozze, D.; Pasteels, J. M.; Tetrahedron, **1995**, 40, 10913.
- ⁹⁵ Yue, C.; Gauthier, I.; Royer, J.; Husson, H.-P.; J. Org. Chem., **1996**, 61, 4949.
- ⁹⁶ Huang, P. Q.; Arseniyadis, S.; Husson H.-P.; Tetrahedron Lett., **1987**, 28, 547.
- ⁹⁷ Arseniyadis, S.; Huang, P. Q.; Piveteau, D.; Husson, H.-P.; Tetrahedron, **1988**, 44, 2457.
- ⁹⁸ Arseniyadis, S.; Huang, P. Q.; Husson, H.-P.; Tetrahedron Lett., **1988**, 29, 1391.
- ⁹⁹ Arseniyadis, S.; Huang, P. Q.; Morellet, N.; Beloeil, J.-C.; Husson, H.-P.; Heterocycles, **1990**, 31, 1789.

-
- ¹⁰⁰ Boche, G.; Walborsky, H. M.; in Cyclopropane Derived Reactive Intermediates; Rappoport, Z.; Ed.; Wiley Chichester **1990**, p. 1.
- ¹⁰¹ Vilsmaier, E.; Herweck, T.; Bergsträßer, U.; Tetrahedron, **1998**, 54, 7417.
- ¹⁰² Kleemann, A.; Engel, J.; Pharmazeutische Wirkstoffe: Synthesen, Patente, Anwendungen, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1978, S.36; Knoll, U.S. US 2,683,714, **1954**; Knoll, DBP. 891547, **1953**.
- ¹⁰³ Römpp Chemie Lexikon, 10. Aufl.; G. Thieme Verlag, Stuttgart New York, **1998**.
- ¹⁰⁴ Soventol®, Rentschler Arzneimittel GmbH & Co.
- ¹⁰⁵ Christen, H. R.; Vögtle, F.; Organische Chemie Band I, Otto Salle Verlag Frankfurt a. M., **1988**.
- ¹⁰⁶ Fath, J.; Dissertation, Universität Kaiserslautern, **1993**.
- ¹⁰⁷ Roth, W.; Dissertation, Universität Kaiserslautern, **2000**.
- ¹⁰⁸ Milch, G.; Dissertation, Universität Kaiserslautern, **2002**.
- ¹⁰⁹ Manoury, P.; Binet, J.; Defosse, G.; Synthelabo; CAS Registry No: 108612-45-9; Europäisches Patent; EP 0 217 700 B1, **1985**; Japanisches Patent; JP 62 61,979 [87 61,979], **1987**; Chem. Abstr., **1987**, 107, 7211f.
- ¹¹⁰ Vilsmaier, E.; Tröger, W.; Angew. Chem., **1979**, 91, 860; Angew. Chem: Int. Ed. Engl. **1979**, 18, 798.
- ¹¹¹ Vilsmaier, E.; Klein, M.; Angew. Chem., **1979**, 91, 861; Angew. Chem: Int. Ed. Engl. **1979**, 18, 800.
- ¹¹² Vilsmaier, E.; Tröger, W.; Haag, G.; Chem. Ber., **1981**, 114, 67.
- ¹¹³ Tröger, W.; Dissertation, Universität Kaiserslautern, **1981**.
- ¹¹⁴ Vilsmaier, E.; Klein, C. M.; Tröger, W.; Chem. Ber., **1982**, 115, 2795.
- ¹¹⁵ Klein, C. M.; Dissertation, Universität Kaiserslautern, **1981**.
- ¹¹⁶ Vilsmaier, E.; Adam, R.; Tetzlaff, C.; Cronauer, R.; Tetrahedron, **1989**, 45, 3683.
- ¹¹⁷ Günther, H.; NMR-Spektroskopie, 3. Auflage, G. Thieme Verlag, Stuttgart, **1992**, 307.
- ¹¹⁸ Tafazzoli, M.; Gerrard, S.; True, N. S.; LeMaster, C. B.; J. Mol. Struct., **1994**, 317, 131.
- ¹¹⁹ Kalinowski, H.-O.; Berger, S.; Braun, S.; ¹³C-NMR-Spektroskopie, G. Thieme Verlag, Stuttgart, **1984**, 475.
- ¹²⁰ Kingsbury, C. A.; Durham, D. L.; Hutton, R.; J. Org. Chem., **1978**, 43, 4696.

-
- ¹²¹ L'Abbé, G.; Toppet, S.; Van Stappen, P.; Bieri, J. H.; Prewo, R.; Bull. Soc. Chim. Belg., **1983**, 92, 915.
- ¹²² Seibel, J.; Dissertation, Universität Kaiserslautern, **1992**.
- ¹²³ Fröhlich, K.; Dissertation, Universität Kaiserslautern, **1999**.
- ¹²⁴ L'Abbé, G.; Beenearts, L.; Bull. Soc. Chim. Belg., **1989**, 98, 421.
- ¹²⁵ Wendisch, D.; Naegele, W.; Org. Mag. Reson., **1970**, 2, 619.
- ¹²⁶ Schöllkopf, U.; Angew. Chem., **1968**, 80, 603. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., **1968**, 7, 588.
- ¹²⁷ Ishihara, I.; Ando, T.; Muranaka, T.; Saito, K.; J. Org. Chem., **1977**, 42, 666.
- ¹²⁸ Haltiwanger, R. C.; Burns, J. M.; Crocket, G. C.; Koch, T. H.; J. Am. Chem. Soc., **1978**, 100, 5110.
- ¹²⁹ Ando, T.; Hosaka, H.; Yamanaka, H.; Funsaka, W.; Bull. Chem. Soc. Jpn., **1969**, 42, 2013.
- ¹³⁰ Rees, J. E.; Whittaker, D.; Org. Magn. Reson.; **1981**, 15, 363.
- ¹³¹ Shustov, G. V.; Denisenko, S. N.; Chervin, I. I.; Asfandiarov, N. L.; Kostyanovsky, R. G.; Tetrahedron, **1985**, 41, 5719.
- ¹³² Dieffenbacher, A.; von Philipsborn, W.; Helv. Chim. Acta, **1966**, 49, 897.
- ¹³³ Abraham, R. J.; Gatti, G.; Org. Magn. Reson., **1970**, 2, 173.
- ¹³⁴ Lewis, J. D.; Laane, J.; J. Chem. Phys., **1974**, 61, 2342.
- ¹³⁵ Mjöberg, P. J.; Norin, T.; Weber, M.; Acta Chem. Scand. B, **1975**, 29, 1039.
- ¹³⁶ Cook, R. L.; Malloy Jr., T. B.; J. Am. Chem. Soc., **1974**, 96, 1703.
- ¹³⁷ Lafferty, W. J.; J. Mol. Spectrosc., **1970**, 36, 84.
- ¹³⁸ Mastryukov, V. S.; Osina, E. L.; Vilkov, L. V.; Hilderbrandt, R. L.; J. Am. Chem. Soc., **1977**, 99, 6855.
- ¹³⁹ Aped, P.; Allinger, N. L.; J. Am. Chem. Soc., **1992**, 114, 1.
- ¹⁴⁰ Cameron, A. F.; Fergusson, G.; Robertson, J. M.; J. Chem. Soc. B, **1969**, 692
- ¹⁴¹ Grostic, M. F.; Duchamp, D. J.; Chidester, C. G.; J. Org. Chem., **1971**, 36, 2929.
- ¹⁴² Herbstein, F. H.; Regev, H.; J. Chem. Soc. B, **1971**, 1696.
- ¹⁴³ Vilsmaier, E.; Fath, J.; Maas, G.; Synthesis, **1991**, 1142.
- ¹⁴⁴ Ahmed, F. R.; Gabe, E. J.; Acta Cryst., **1964**, 17, 603.
- ¹⁴⁵ Tetzlaff, C.; Butz, V.; Vilsmaier, E.; Wagemann, R.; Maas, G.; Ritter v. Onicul, A.; Clark, T.; J. Chem Soc. Perkin Trans 2, **1993**, 1901.

-
- ¹⁴⁶ Vilsmaier, E.; Milch, G.; Fröhlich, K.; Bergsträßer, U.; Ritter von Onicul, A.; Clark, T.; *Tetrahedron*, **1995**, 51, 3507.
- ¹⁴⁷ LAOKOON III Fortran Version bei G. Morris, A.; Dept. Of Chemistry, University of Manchester, UK; Atari-ST-Version: Paape, R.; Bremen, Deutschland.
- ¹⁴⁸ PANIC-Aspect 2000 NMR-Software, Manual Part. 11.; NMR-Simulation and Iteration, Panic 81, Firma Bruker.
- ¹⁴⁹ Günther, H.; NMR-Spektroskopie, 3. Auflage, G. Thieme Verlag, Stuttgart, New York, **1992**, 91.
- ¹⁵⁰ Yamamoto, Y.; Matui, Ch.; *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 377.
- ¹⁵¹ Varma, R. S.; Dahiya R.; *Synlett*, **1997**, 1245.
- ¹⁵² White, W. A.; Weingarten, H.; *J. Org. Chem.*, **1967**, 32, 213.
- ¹⁵³ Dotzauer, M.; Eisfeld, W.; Vilsmaier, E.; Fröhlich, K.; Bergsträsser, U.; Tetzlaff, C.; *J. Org. Chem.*; **1996**, 61, 8526.
- ¹⁵⁴ Kallischnigg, R.; Knoll, U. S. US 2.683.714, **1954**, Knoll, DP, 891547, **1953**. *Chem. Abstr.*, **1959**, 49, 6318g.
- ¹⁵⁵ Arnaud, T.; Barton, D. H. R.; Doris, E.; *Tetrahedron*, **1997**, 53, 4137.
- ¹⁵⁶ Wagemann, R.; Vilsmaier, E.; Maas, G.; *Tetrahedron*, **1995**, 51, 8815.
- ¹⁵⁷ Ruda, K.; Lindberg, J.; Garegg, P. J.; Oscarson, S.; Konradsson, P.; *Tetrahedron*, **2000**, 56, 3969.
- ¹⁵⁸ Tietze, L. F.; Eicher, T.; *Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Praktikum und Forschungslaboratorium*; G. Thieme Verlag, Stuttgart, **1991**, S. 362.
- ¹⁵⁹ Beguin, C. G.; Deschamps, M.-N.; Boubel, V.; Delpuech, J.-J.; *Org. Magn. Reson.*, **1978**, 11, 418.
- ¹⁶⁰ Steiner, T.; *Angew. Chem.* **2002**, 114, 50.
- ¹⁶¹ Naruto, S.; Motoc, I.; Marshall, G. R.; *Eur. J. Med. Chem.*; **1985**, 20, 529.
- ¹⁶² Borea, P. A.; Bertolasi, V.; Gilli, G.; *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*; **1986**, 36, 895.
- ¹⁶³ Van Drooge, M. J.; Donné-op den Kelder, G. M.; Timmerman H.; *J. Comp. Aid. Drug Des.*; **1991**, 5, 357.
- ¹⁶⁴ Hatton, P. M.; Sternhell, S.; *J. Heterocyclic Chem.*, **1992**, 29, 935.
- ¹⁶⁵ Campi, E. M.; Fallon G. D.; Jackson W. R.; Nilsson, Y.; *Aust. J. Chem.*, **1992**, 45, 1167.
- ¹⁶⁶ Ter Laak, A. M.; *Quant. Struct-Act. Relat.*; **1992**, 11, 348.

-
- ¹⁶⁷ Ter Lakk, A. M.; Venhorst, J.; Donné-op den Kelder, G. M.; Timmerman H.; J. Med. Chem.; **1995**, 38, 3351.
- ¹⁶⁸ Ohta, K.; Hayashi, H.; Mizuguchi, H.; Kagamiyama, H.; Fujimoto, K.; Fukui, H.; Biochem. Biophys. Res. Commun.; **1994**, 203, 1096.
- ¹⁶⁹ Nonaka, H.; Otaki, S.; Oshima, E.; Kono, M.; Kase, H.; Ohta, K.; Fukui, H; Ichimura, M.; Eur. J. Pharmacol.; **1998**, 345, 111.
- ¹⁷⁰ Dove, S.; unveröffentliche Ergebnisse; Universität Regensburg; **1999**.
- ¹⁷¹ D.D. Perrin, W.L.F. Armarego, Purification of Laboratory Chemicals, 3. Aufl., Pergamon, Oxford, **1988**; Broschüre: Trocknen im Labor, Fa. Merck, Darmstadt.
- ¹⁷² DE Offen. 19733439 (Vilsmaier, E.; Goerz, T.; Milch, G.; Petersen, U.; Dalhoff, A.; Schmuck, G.;[Bayer AG] 4.2.1999); Chem. Abstr. **1999**, 130, 153565.
- ¹⁷³ Vilsmaier, E. in Rappoport, Z. (Hrsg.); The Chemistry of the Cyclopropyl Group; John Wiley: Chichester, **1987**, 1341.
- ¹⁷⁴ Simulations- und Iterationsprogramm; Calm MP Resonans, Version 2.0, Heratonische Programme Moskau, **1991**.
- ¹⁷⁵ Rehse, K.; Dreke, G.; Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges., **1971**, 304, 266.