

# LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE

Gegründet 1832

---

**Herausgeber/  
Editors:**

Im Auftrag der  
Gesellschaft Deutscher Chemiker

B. Franck · K. Hafner · H. Musso † · H. Paulsen · E. Schmitz · U. Schöllkopf  
K. Schreiber · H. A. Staab

---

**Redaktion/  
Managing Editor:**

R. Temme  
mit W. Jung

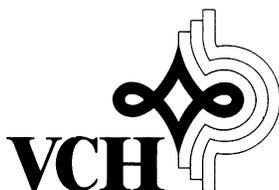
Postfach 101161  
D-6940 Weinheim  
Tel. (06201) 602-255

---

## JAHRESREGISTER/INDEX 1988

---

**Verlag/Publisher:**



VCH Verlagsgesellschaft mbH  
Postfach 101161  
D-6940 Weinheim  
Federal Republic of Germany  
Telefon (06201) 602-0  
Telefax (06201) 602328  
Telex 465516 vchwh d

# Neue chirale Hilfsgruppen: Gewinnung einer phenylazaanalogen Camphansäure nach veränderter N/O-Regioselektivität einer Ringverengungsreaktion

Klaus Th. Wanner

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München,  
Sophienstraße 10, D-8000 München 2

Eingegangen am 26. Januar 1988

## New Chiral Auxiliary Groups: Formation of a Phenylaza Analogue of Camphanic Acid after Change of N/O-Regioselectivity of a Ring-Contraction Reaction

By treating  $\alpha$ -bromo imide (–)-1 with sodium methylate an earlier observed mode of ring contraction is altered from *O*- to *N*-alkylation and the bicyclic lactam (+)-3b is formed.

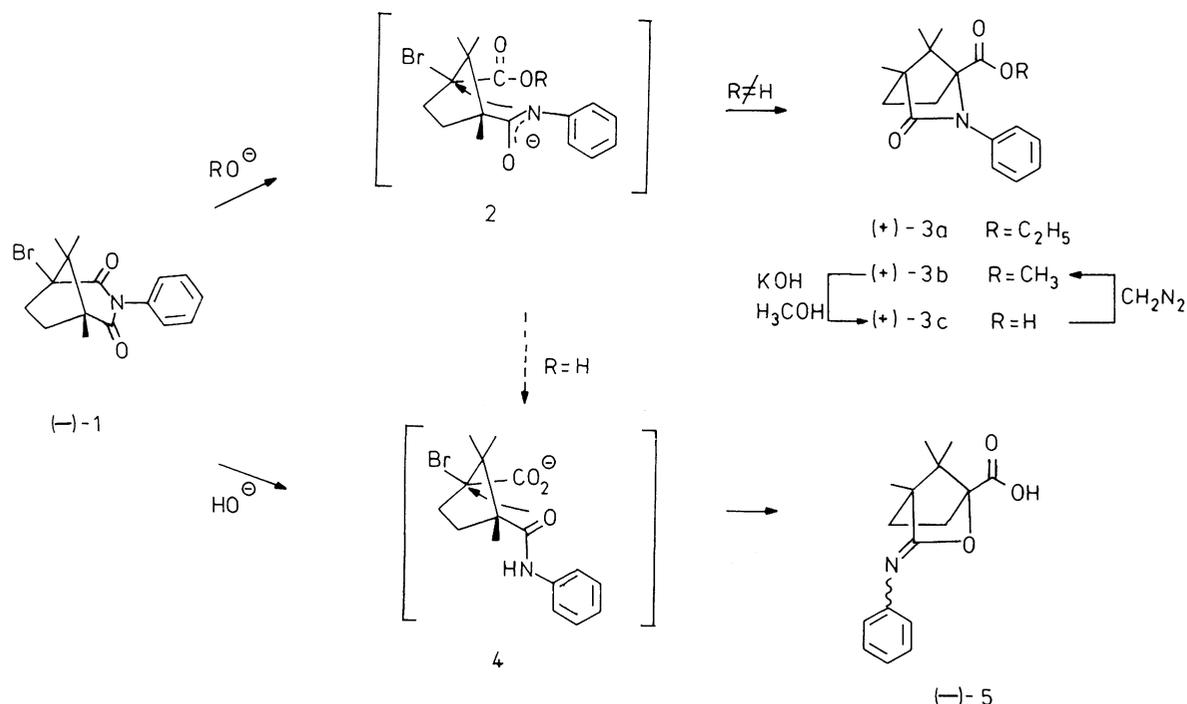
Im Rahmen unserer Untersuchungen über „asymmetrische elektrophile  $\alpha$ -Amidoalkylierungen“<sup>1)</sup> haben wir uns für die Carbonsäure (+)-3c als chirale Hilfsgruppe interessiert. (+)-3c leitet sich von (–)-Camphansäure durch Austausch des Ringsauerstoffs durch eine Phenylaminogruppe ab. Man sollte erwarten, daß dieser hervorstehende Substituent dem Bicyclus (+)-3c ein hohes Induktionsvermögen verleiht. Wir versuchten, diese Verbindung aus dem  $\alpha$ -Bromimid (–)-1 durch Behandlung mit ethanolischer KOH in Dioxan darzustellen, haben aber das isomere Imidolacton (–)-5 als Hauptprodukt erhalten<sup>2)</sup>.

Es gelang aber unter modifizierten Reaktionsbedingungen mit Tetrabutylammoniumhydroxid in Tetrahydrofuran, (+)-3c zu isolieren, allerdings nur in geringen Mengen und nach einer umständlichen Aufarbeitung<sup>3)</sup>. Für eine asymmetrische Synthese war jedoch eine ergiebiger Darstellung wünschenswert.

Bei einer genaueren Untersuchung der Umsetzung von (–)-1 mit ethanolischer KOH (in Dioxan) fanden wir nun in der Neutralfraktion vor allem den Ethylester (+)-3a der Lactamcarbonsäure (+)-3c, nicht aber den Ethylester von (–)-5. Somit ist festzustellen, daß unter den Carbonsäuren die Iminocamphansäure (–)-5 als Hauptprodukt zu finden ist, unter den Carbonsäureestern dagegen das Phenylazaanalogue (+)-3a.

Das läßt sich folgendermaßen erklären: Beim Behandeln mit ethanolischer Kalilauge (in Dioxan) wird das  $\alpha$ -Bromimid (–)-1 durch Hydroxid zum Amid 4 gespalten (vermutlich über die Zwischenstufe 2, R = H); wird die Imidbindung von (–)-1 durch Ethanolat (aus der ethanolischen KOH) gespalten, entsteht das Amid-Anion 2 (R = Ethyl). Das Amid 4 stabilisiert sich unter *O*-Alkylierung und Bildung von 5; das Amid-Anion 2 (R = Ethyl) setzt sich unter *N*-Alkylierung zum Lactam (+)-3a um<sup>3)</sup>.

Auf Grund dieser Ergebnisse wurde (–)-1 mit Natriummethylat in Methanol umgesetzt, um so ausschließlich über das Amid-Anion 2 (R = CH<sub>3</sub>) (+)-3b zu erhalten. Ein veränderter Reaktionsverlauf wegen vollständiger Protonierung durch das Lösungsmittel war dabei nicht zu erwarten<sup>4)</sup>. Tatsächlich entstand dem DC zufolge ausschließlich der Methylester (+)-3b des gewünschten Lactams. (+)-3b war identisch mit dem aus (+)-3c synthetisierten Methylester (+)-3b. Aus diesem ließ sich dann durch Erhitzen mit methanolischer KOH die Carbonsäure (+)-3c gewinnen.



Mit dieser in ausreichenden Mengen herstellbaren Carbonsäure (+)-**3c** steht nun eine neue chirale Hilfsgruppe für asymmetrische Synthesen zur Verfügung.

Herrn Prof. F. Eiden danke ich für die großzügige Förderung und der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit. Dank schulde ich ferner Frau A. Kärtner und Frau C. Jung für Hilfe beim Experimentieren.

## Experimenteller Teil

Schmp. (nicht korr): Schmelzpunktbestimmungsapparat nach Dr. Tottoli. — <sup>1</sup>H-NMR-Spektren: A-60 (Varian) und WP 80 (Bruker); δ-Skala (ppm), TMS int. Standard. — <sup>13</sup>C-NMR-Spektren: WP 80 (Bruker); Lösungsmittel int. Standard. — IR-Spektren: Acculab 6 (Beckman); Flüssigkeiten als Film, Feststoffe als KBr-Preßlinge. — Optische Drehungen: Lichtelektrisches Polarimeter Zeiss, 0.5-dm-Rohr. — CHN-Analysen: CHN-Rapid (Heraeus). — SC: „Flash-Chromatographie“<sup>5)</sup>.

Ethyl-⟨(1*S*,4*R*)-4,7,7-trimethyl-3-oxo-2-phenyl-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-carboxylat⟩ [(+)-**3a**]: Zu 1.0056 g (2.991 mmol) (–)-**1**<sup>2)</sup> in 200 ml destilliertem Dioxan wurden innerhalb 40 min 12 ml 0.5 M KOH (in EtOH) getropft. Nach 20 h wurde die trüb gewordene Lösung mit 1.5 ml 2 N HCl versetzt und i. Vak. eingeeengt. Der Rückstand wurde in 50 ml gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung aufgenommen und mehrfach mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die vereinigten Et<sub>2</sub>O-Extrakte wurden getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und i. Vak. eingeeengt. Aus dem Rückstand wurde (+)-**3a** durch SC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Ethylacetat = 97/3) abgetrennt (Zone mit kleinstem R<sub>f</sub>). Farblose Kristalle; Schmp. 55–56°C, [α]<sub>546</sub> = +33, [α]<sub>578</sub> = +29 (*c* = 0.93, CH<sub>3</sub>OH), Ausb. 93.3 mg (10%). — IR:  $\tilde{\nu}$  = 1720 cm<sup>-1</sup>, 1495, 1315. — 80-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 0.98 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.00 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.15 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.53–2.43 (m, 3H), 2.69 (ddd, *J* = 5.5/10/13 Hz, 1H), 4.08 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 7.01–7.34 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). — <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 10.2, 13.8, 16.9, 17.5 (4q, 4 CH<sub>3</sub>), 29.8, 30.8 (2t, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 54.4, 56.5 (2s, CMe, CMe<sub>2</sub>), 61.1 (t, OCH<sub>2</sub>), 121.8 (d, C-2 Aromat), 124.7 (d, C-4 Aromat), 128.5 (d, C-3 Aromat), 137.9 (s, C-1 Aromat), 168.0 (s, COO), 177.1 (s, CON); C–N–C=O-Signal durch CDCl<sub>3</sub> verdeckt.

C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub> (301.4) Ber. C 71.73 H 7.69 N 4.65  
Gef. C 71.76 H 7.69 N 4.65  
Molmasse 301 (MS)

Methyl-⟨(1*S*,4*R*)-4,7,7-trimethyl-3-oxo-2-phenyl-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-carboxylat⟩ [(+)-**3b**]: a) 1.4765 g (4.391 mmol) (–)-**1**<sup>2)</sup>, gelöst in 6.0 ml absol. THF, wurden zusammen mit 3.8 ml 1.5 M NaOCH<sub>3</sub>-Lösung in CH<sub>3</sub>OH 72 h bei Raumtemp. gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft, der Rückstand mit H<sub>2</sub>O (5.0 ml) und Et<sub>2</sub>O versetzt und die wäßrige Phase nach Sättigen mit NaCl noch mehrfach mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Die org. Extrakte wurden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand

(1.030 g, 82%) wurde aus Diisopropylether umkristallisiert. Farblose Kristalle; Schmp. 76–77°C, [α]<sub>546</sub> = +34, [α]<sub>578</sub> = +30 (*c* = 1.29, CH<sub>3</sub>OH), Ausb. 0.5755 g (46%). — IR:  $\tilde{\nu}$  = 1740 cm<sup>-1</sup>, 1710, 1495, 1355. — 60-MHz-<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.00 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.57–3.00 (m, 4H), 3.65 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.00–7.60 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). — <sup>13</sup>C-NMR ([D<sub>8</sub>]Dioxan): δ = 10.5, 17.0, 17.7 (3q, 3 CH<sub>3</sub>C), 30.1, 31.3 (2t, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 52.1 (q, OCH<sub>3</sub>), 54.5, 56.9 (2s, CMe, CMe<sub>2</sub>), 77.5 (s, C–N–C=O), 121.9 (d, C-2 Aromat), 124.7 (d, C-4 Aromat), 129.0 (d, C-3 Aromat), 139.1 (s, C-1 Aromat), 169.2 (s, COO), 176.9 (s, CON).

C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub> (287.4) Ber. C 71.05 H 7.37 N 4.87  
Gef. C 71.23 H 7.32 N 4.76  
Molmasse 287 (MS)

b) Zu einer Lösung von 26.3 mg (0.0963 mmol) (+)-**3c**<sup>2)</sup> in 10 ml 90proz. CH<sub>3</sub>OH wurde bei Raumtemp. bis zur bestehenbleibenden Gelbfärbung etherische Diazomethanlösung getropft. Es wurde noch 30 min gerührt, dann i. Vak. eingeeengt, mit Et<sub>2</sub>O versetzt, mit 0.1 N NaOH (2 ×) und mit H<sub>2</sub>O (2 ×) gewaschen und getrocknet (MgSO<sub>4</sub>). Nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. wurde zentrifugalchromatographisch (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Ethylacetat = 97/3) gereinigt. Farblose Kristalle; Ausb. 19.7 mg (71%). Identität mit dem unter a) beschriebenen Produkt folgte aus <sup>1</sup>H-NMR-, <sup>13</sup>C-NMR- und IR-Spektren.

(1*S*,4*R*)-4,7,7-Trimethyl-3-oxo-2-phenyl-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-1-carbonsäure [(+)-**3c**]: 0.197 g (6.855 mmol) (+)-**3b** in 35 ml 2 N methanolischer KOH wurden 3.5 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft, der Rückstand in H<sub>2</sub>O gelöst und mit Et<sub>2</sub>O (2 ×) geschüttelt. Die Wasserphase wurde mit 2 N NCl auf pH ≈ 1 eingestellt, worauf sich ein farblos Niederschlag bildete, der auf Zusatz von Et<sub>2</sub>O in Lösung ging. Es wurde noch 3 × mit Et<sub>2</sub>O extrahiert; die Extrakte (der sauren Wasserphase) wurden vereinigt, mit H<sub>2</sub>O gewaschen (2 ×), getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) und i. Vak. zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wurde aus Ethylacetat umkristallisiert. Farblose Kristalle; Ausb. 1.581 g (84%); Schmp. 242°C (Lit.<sup>2)</sup> 241–251.5°C); [α]<sub>546</sub> = +57, [α]<sub>578</sub> = +51 (*c* = 0.37 in CH<sub>3</sub>OH) <Lit.<sup>2)</sup> [α]<sub>546</sub> = +54, [α]<sub>578</sub> = +49 (*c* = 0.205 in CH<sub>3</sub>OH)>.

## CAS-Registry-Nummern

(–)-**1**: 113924-80-4 / (+)-**3a**: 113924-81-5 / (+)-**3b**: 113924-82-6 / (+)-**3c**: 113924-83-7

<sup>1)</sup> K. Th. Wanner, A. Kärtner, *Heterocycles* **26** (1987) 921.

<sup>2)</sup> K. Th. Wanner, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, im Druck.

<sup>3)</sup> Zur Regioselektivität bei der Alkylierung von Carbonsäureamiden und ihrer Anionen vgl.: B. C. Challis, J. A. Challis in *Comprehensive Organic Chemistry* (D. Barton, W. D. Ollis, Hrsg.), Bd. 2, S. 1011, Pergamon Press, Oxford 1979.

<sup>4)</sup> Vgl. hierzu die Säurestärke von Acetanilid und Methanol: J. Hine, M. Hine, *J. Am. Chem. Soc.* **74** (1952) 5266.

<sup>5)</sup> W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **43** (1978) 2923.