

Synthesen und Ringverengungsreaktionen α -halogenerter N-Phenylcamphersäureimide

Klaus Th. Wanner

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

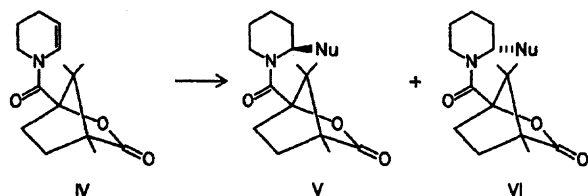
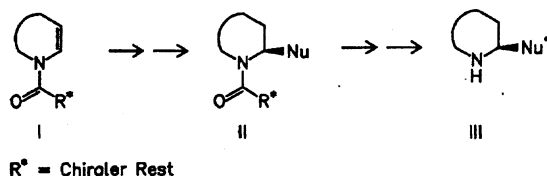
Eingegangen am 27. Oktober 1987

Aus N-Phenylcamphersäureimid **8** werden durch Deprotonierung und Elektrophiladdition die Haloderivate **3a–3e** und das deuteriummarkierte Imid **3d** dargestellt. Baseninduziert lagert sich **3b** unter Ringverengung bevorzugt zum bicyclischen Imidolacton **9a** um, während das Regioisomer **4** nur in geringen Mengen entsteht.

Syntheses and Ringcontractions of α -Halo N-Phenylcamphoric Acid Imides

By deprotonation and addition of electrophiles the N-phenylcamphoric acid imide **8** is transformed to the halo derivatives **3a–3e** and to the deuterium labeled imide **3d**. Under basic conditions **3b** rearranges with ringcontraction to yield the bicyclic imido lacton **9a** as a major product, whereas the regioisomer **4** is formed only in minor amounts.

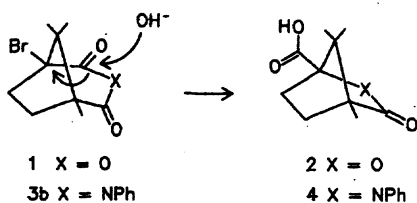
Die „asymmetrische elektrophile α -Amidoalkylierung“ ist eine neue Methode zur Gewinnung sek. Amine mit α -ständigem Chiralitätszentrum in enantiomerenreiner Form¹⁾ (Formelschema I, I \rightarrow III).



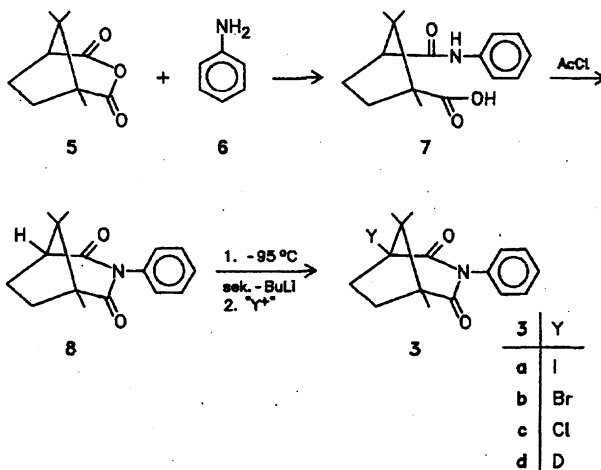
Voraussetzung für die Stereoselektion ist die Chiralität des Acylsubstituenten, ihr Ausmaß ist mit seinen Eigenschaften verknüpft. Außerdem kann die Stereoselektivität durch die Natur des Nucleophils beeinflusst werden^{1a)}, z. B. haben wir bei der Reaktion von IV mit verschiedenen Silylenolthern Diastereomenverhältnisse (V/VI) von 35/65 bis 6/94 gemessen^{1a)}.

Ziel unserer Untersuchungen ist es deshalb, Acylsubstituenten mit großem Induktionsvermögen bei geringem Einfluß des angreifenden Nucleophils zu finden.

Hier berichten wir über Versuche zur Synthese einer solchen Hilfsgruppe, nämlich **4**, bei der der Ringsauerstoff des Lactons **2** durch die räumlich anspruchsvollere N-Phenylgruppe ersetzt ist.

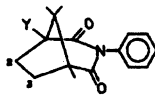


Wir planten dazu die Umlagerung des N-Phenylcamphersäureimids **3b** mit Hydroxylionen in Analogie zur Gewinnung von Camphansäure (**2**) aus Bromcamphersäureanhydrid (**1**)²⁾. Als Vorstufe für das Bromimid **3b** haben wir das Imid **8**³⁾ durch Reaktion von **5** und **6** und anschließenden Ringschluß von **7**³⁾ mit Acetylchlorid dargestellt.



Da sich Enolationen von Estern mit J_2 und Br_2 ⁴⁾ oder Kohlenstofftetrahalogeniden⁵⁾ α -halogenieren lassen, haben wir **8** mit sek.-Butyllithium behandelt. Wir wählten eine niedrige Temperatur ($-95^\circ C$), um Folgereaktionen des durch Brückenkopfdprotonierung intermediär gebildeten Anions zu vermeiden.

Durch Reaktion dieses α -Carbonyl-anions mit I_2 , CBr_4 oder CCl_4 erhielten wir die Iod-, Brom- bzw. Chlorimide **3a**, **3b** bzw. **3c** in Ausbeuten von 69, 60.5 bzw. 38 %. Mit D_2O als Elektrophil entstand das deuterierte Imid **3d** in 96proz. Ausbeute mit einem Deuterierungsgrad $> 90\%$, worin Bildungstendenz und Stabilität des intermediären Anions deutlich werden. In Tab. 1 sind die ^{13}C -NMR-Daten für **3a–d** und **8** zusammengestellt.

Tab. 1: ^{13}C -NMR-Daten der Verbindungen 3a–d und 8

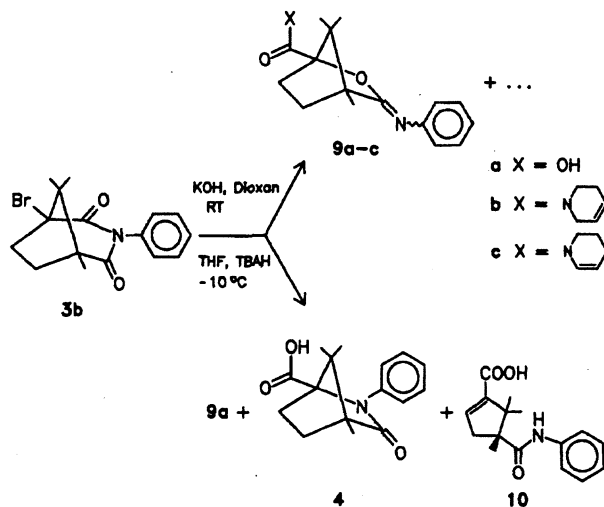
Y	C–Y	C–2 ^a)	C–3 ^a)	C–Me ^b)	C Me ₂ ^b)	C=O	Aromat				Me	
							ipso	o	m	p		
8	H	56.40	25.11	34.05	54.34	43.80	177.72, 175.57	134.67, 127.80, 128.62, 127.80	13.72, 19.09, 21.63			
3a	I	63.28	39.38	34.65	50.65	50.22	176.57, 170.84	135.07, 127.56, 128.86, 128.34	16.48, 18.27, 25.69			
3b	Br	76.51	36.84	33.20	53.16	49.55	176.17, 170.17	134.82, 127.62, 128.89, 128.37	10.00, 17.42, 21.90			
3c	Cl	80.30	35.93	32.50	54.31	49.22	176.14, 170.69	134.76, 127.74, 128.95, 128.43	15.72, 17.06, 19.87			
3d	D ^c)	55.98	24.99	34.02	54.34	43.68	–	–	–			

J(C,D) = 22 Hz

a, b) Zuordnung bei 3a–c nicht gesichert.

c) Chem. Verschleib. im Vergleich zu 8 als interner Standard.

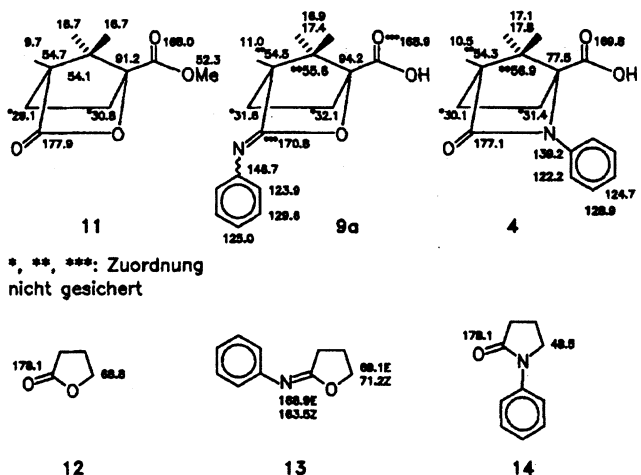
Die Zuordnung wurde anhand von Offresonancemultiplizitäten, Inkrementberechnungen und durch Vergleich mit Substituenteneffekten beim Norbornan^{6, 7} getroffen. Bei 8 wird sie zudem durch die bei 3d beobachteten Isotopeneffekte⁸ bestätigt. Erwähnt sei außerdem noch die iodinduzierte Tieffeldverschiebung des C-1, wodurch das zugehörige Signal (8: 56.4 ppm) nach 63.28 ppm (3a) verschoben wird. Inkrementtabelle⁹ lassen dagegen für das das Iod tragende C-Atom eine deutliche Abschirmung (≈ -6 ppm) erwarten, und erst das Beispiel Norbornan^{6, 7} zeigt, daß es durch Iod auch zur Entschirmung kommen kann (hier nur $\approx +1.4$ ppm).



Um 3b durch Ringverengung in das Lactam 4 überzuführen, wurde es mit ethanolischer KOH in Dioxan umgesetzt. Dabei entstand überwiegend ein Produkt (Ausb. 62 %) mit aciden Eigenschaften, dessen ^1H -NMR-, IR-, Massenspektrum und Elementaranalysen mit dem Lactam 4, aber auch mit dem strukturisomeren Imidolacton 9a zu vereinbaren waren. Die spektroskopische Unterscheidung von Imidolactonen und Lactamen ist schwierig, und so ist es schon öfters zu Fehlern gekommen⁹, deshalb ist das chemische Verhalten für die Strukturzuordnung hier ganz besonders wichtig. Unsere Substanz war unter den sauren und basischen Bedingungen der Isolierung stabil. Sie ließ sich nach Aktivierung mit

Carbonyldiimidazol oder Thionylchlorid unzersetzt in das Amid 9b überführen, das wir zum Enamid 9c isomerisierten. Überraschend war deshalb die Freisetzung von Anilin, wenn wir die fragliche Verbindung, bei 60 °C mit äquimol. Mengen 0.1 N HCl behandelten (Anilin war nach einigen h dc nachweisbar). Bei der Ringkontraktion von 3b muß sich folglich 9a gebildet haben. 9a ist für einen Iminoether bemerkenswert stabil, wie der Vergleich mit dem Imidolacton 13 zeigt, das in saurer Lösung schon in wenigen min vollständig hydrolysiert ist¹⁰.

Wir haben daraufhin versucht, durch veränderte Reaktionsbedingungen doch noch zu 4 zu gelangen. Mit Tetrabutylammoniumhydroxid in THF entstanden bei -10 °C aus 3b neben 9a noch zwei weitere acide Substanzen in geringen, aber erkennbaren Mengen. Eine ließ sich als 10 (ev. sind Amid und Säurefunktion vertauscht), die andere als das gesuchte Lactam 4 identifizieren.



*, **, ***: Zuordnung nicht gesichert

Nachdem wir den Imidoether 9a bereits identifiziert hatten, ließ sich die Struktur 4 ^{13}C -NMR-spektroskopisch beweisen. In den chemischen Verschiebungen der C-Atome des bicyclischen Ringsystems ist 4 dem Camphansäuremethyl-ester 11¹¹ (der Methylester dient als Modell für die Carbonsäure und sollte sich in den Verschiebungen der Ring-C-Atome nur um < 0.5 ppm unterscheiden⁸) und dem Imidolacton 9a sehr ähnlich, mit zwei Ausnahmen. Zum einen ist das

Carbonyl-C von **4** gegenüber dem Imidat-C von **9a** tieffeldverschoben und zum anderen das heteroatomtragende Brückenkopfatom im Vergleich zu dem von **9a** und **11** um etwa 15 ppm hochfeldverschoben (**4**: 77.47 ppm; **9a**: 94.22 ppm; **11**: 91.17 ppm). Zur Gewinnung von Vergleichswerten haben wir als Modellsubstanzen N-Phenylpyrrolidon **14**¹³, Imidolacton **13**¹³ und Butyrolacton **12**¹² gewählt. Auch bei ihnen treten beim Übergang vom Lactam **14** zum Imidolacton **13** und Lacton **12** in Ausmaß und Richtung vergleichbare Verschiebungen der ¹³C-NMR-Resonanzen auf (siehe Formeln). Somit ist für **4** die Lactamstruktur eindeutig belegt.

Herrn Prof. F. Eiden danke ich herzlichst für anregende Diskussionen und die großzügige Förderung dieser Arbeit, Frau C. Jung und Herrn F. Denk für die engagierte Mitarbeit beim Experimentieren und der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die finanzielle Unterstützung unserer Arbeit.

Experimenteller Teil

Schmp. (nicht korr.): Apparat nach Dr. Tottoli. - ¹H-NMR-Spektren: T-60 und A-60 (Varian), WP 80 und AM 360 (Bruker); δ -Skala (ppm), TMS int. Stand. - ¹³C-NMR-Spektren: WP 80 (Bruker), δ -Werte, Lösungsmittel int. Stand. - MS: CH7 (Varian); - IR-Spektren: Acculab 6 (Beckman); Flüssigkeiten als Film, Feststoffe als KBr-Preßlinge. - Optische Drehungen: Lichtelektrisches Polarimeter Zeiss, 0,5 dm Rohr. - CHN-Analysen: CHN-Rapid (Heraeus). - SC: „Flash“-Chromatographie¹⁴). - Zentrifugalchromatographie: Chromatotron (Harrison Research), Si 60. - Schutzgas: N₂.

(1R, 5S)-1,8,8-Trimethyl-3-phenyl-3-aza-bicyclo[3.2.1]octan-2,4-dion (**8**)
11.149 g (40.5 mmol) **7**³ wurden zusammen mit 10 ml (10.04 g; 140.6 mmol) Acetylchlorid in 100 ml Ethylacetat 48 h rückfließend erhitzt. Nach Abkühlen wurde i. Vak. eingeeengt und aus Diisopropylether umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 116 °C (Lit¹³): 117–118 °C), [α]_D²⁰ = +23.2° [a]_D²⁰ = +20.9° (c = 1.725, CH₃OH; Lit¹⁵): [a]_D¹⁸ = +20.14°, c = 0.74, CH₃OH), Ausb. 6.65 g (63.8 %) - Mol.-Masse 257 (ms). - IR: 1730, 1685, 1370 cm⁻¹. - ¹H-NMR (CDCl₃): 1.02 (s, 3H, CH₃), 1.18 (s, 3H, CH₃), 1.23 (s, 3H, CH₃), 1.65–2.70 (m, 4H, -CH₂CH₂-), 2.70–3.00 (m, 1H, -CH-), 6.88–7.21 (m, 2H, Aromat), 7.21–7.65 (m, 3H, Aromat).

(1R, 5R)-1-Iod-5,8,8-trimethyl-3-phenyl-3-aza-bicyclo[3.2.1]octan-2,4-dion (**3a**)

3.06 g (11.9 mmol) **8** in 240 ml absol. THF wurden bei -98 °C zügig mit 10.0 ml sek.-BuLi-Lösung (1.25 M in Cyclohexan) versetzt. Unmittelbar anschließend wurde eine vorbereitete I₂-Lösung (4.50 g, 17.7 mmol in 10 ml THF) bis zur bestehenbleibenden Braunfärbung des Reaktionsgemisches zugespritzt. Dann wurde gesättigte Na₂S₂O₃-Lösung zugespritzt, auf Raumtemp. erwärmt und mit 100 ml Et₂O verdünnt. Die org. Phase wurde getrocknet (Na₂SO₄), i. Vak. eingeeengt und der Rückstand aus Diisopropylether umkristallisiert. Farblose Kristalle; Schmp. 142–144 °C, [a]_D²⁰ = -67.7° [a]_D¹⁸ = -58.9° (c = 1.92; CH₃OH), Ausb. 3.17 g (69.4 %) - C₁₆H₁₈INO₂ (383.2), Ber. C 50.1 H 4.73 N 3.7 Gef. C 50.2 H 4.73 N 3.6 Mol.-Masse 383 (ms). - IR: 1730, 1690, 1350 cm⁻¹. - ¹H-NMR (CDCl₃): 1.14 (s, 3H, CH₃), 1.24 (s, 3H, CH₃), 1.42 (s, 3H, CH₃), 1.88–2.5 (m, 2H), 2.5–3.0 (m, 2H), 6.85–7.25 (m, 2H, Aromat), 7.25–7.70 (m, 3H, Aromat).

(1R, 5R)-1-Brom-5,8,8-trimethyl-3-phenyl-3-aza-bicyclo[3.2.1]octan-2,4-dion (**3b**)

4.08 g (15.87 mmol) **8** in 333 ml absol. THF wurden bei -98 °C zügig mit 13.33 ml sek.-BuLi-Lösung (1.25 M in Cyclohexan) versetzt. Unmittelbar

darauf wurden 7.97 g (17.33 mmol) CBr₄ in 20 ml THF zugespritzt, noch 10 min bei -98 °C gerührt, auf -78 °C erwärmt und 10 ml gesättigte Na₂SO₃-Lösung zugesetzt. Die Mischung wurde sofort auf Raumtemp. gebracht, die org. Phase zweimal mit 50 ml gesättigter Na₂SO₃-Lösung geschüttelt, getrocknet (MgSO₄), i. Vak. eingeeengt und der Rückstand aus Diisopropylether umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 148–148.5 °C [a]_D²⁰ = -46.0° [a]_D¹⁸ = -39.3° (c = 1.805, CH₃OH), Ausb. 3.23 g (60.5 %) - C₁₆H₁₈BrNO₂ (336.2) Ber. C 57.2 H 5.40 N 4.2 Gef. C 57.3 H 5.38 N 4.0 Mol.-Masse 337 (¹Br; ms). - IR: 1740, 1690, 1355 cm⁻¹. - ¹H-NMR (CDCl₃): 1.17 (s, 3H, CH₃), 1.22 (s, 3H, CH₃), 1.35 (s, 3H, CH₃), 1.88–2.4 (m, 2H), 2.4–2.92 (m, 2H), 6.9–7.25 (m, 2H, Aromat), 7.25–7.7 (m, 3H, Aromat).

(1R, 5R)-1-Chlor-5,8,8-trimethyl-3-phenyl-3-aza-bicyclo[3.2.1]octan-2,4-dion (**3c**)

Wie bei **3b** wurden 3.06 g (11.89 mmol) **8** in 240 ml absol. THF mit 10.0 ml sek.-BuLi-Lösung (12.5 M in Cyclohexan) und 2.80 g (18.2 mmol) CCl₄ (in 15 ml THF) umgesetzt. Das Rohprodukt wurde sc gereinigt. Farblose Kristalle, Schmp. 135 °C, [a]_D²⁰ = -26.2°, [a]_D¹⁸ = -22.5° (c = 1.87, CH₃OH), Ausb. 1.33 g (38.3 %) - C₁₆H₁₈ClNO₂ (291.8) Ber. C 65.9 H 6.22 N 4.8 Gef. C 65.7 H 6.19 N 4.7 Mol.-Masse 291 (³⁵Cl; ms). - IR: 1745, 1705, 1360 cm⁻¹. - ¹H-NMR (CDCl₃): 1.17 (s, 3H, CH₃), 1.20 (s, 3H, CH₃), 1.36 (s, 3H, CH₃), 1.89–2.33 (m, 2H), 2.33–2.82 (m, 2H), 6.95–7.35 (m, 2H, Aromat), 7.35–7.7 (m, 3H, Aromat).

(1R, 5S)-1,8,8-Trimethyl-3-phenyl-[5-³H]-3-aza-bicyclo[3.2.1]octan-2,4-dion (**3d**)

0.411 g (1.6 mmol) **8** in 35 ml absol. THF wurden bei -98 °C zügig mit 1.25 ml sek.-BuLi-Lösung (1.25 M in Cyclohexan) versetzt und nach 10 min mit 0.24 g (12 mmol) D₂O in 2 ml THF. Anschließend wurde sofort auf Raumtemp. erwärmt, mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und i. Vak. eingeeengt. Ausb. 397.6 mg (96.2 %). - ¹H-NMR wie bei **8** beschrieben, Intensität des -CH-Signals < 10 %. Deuterierungsgrad > 90 %.

(1S, 4R)-4,7,7-Trimethyl-3-phenylimino-2-oxa-bicyclo[2.2.1]heptan-1-carbonsäure (**9a**)

(4R)-4,5,5-Trimethyl-4-phenylcarbamoyl-1-cyclopentencarbonsäure (**10**) und

(1S, 4R)-4,7,7-Trimethyl-3-oxo-2-phenyl-2-aza-bicyclo[2.2.1]heptan-1-carbonsäure (**4**)

a) 1.0056 g (3.0 mmol) **3b** wurden in 200 ml destilliertem Dioxan gelöst und tropfenweise innerhalb 40 min mit 12 ml 0.5 M KOH in EtOH versetzt. Nach 20 h wurde die trüb gewordene Lösung mit 1.5 ml 2N HCl versetzt und i. Vak. eingeeengt. Der Rückstand wurde mit 50 ml gesättigter Na₂CO₃-Lösung aufgenommen und mehrfach mit Et₂O extrahiert. Die wäßrige Phase wurde mit 6N HCl auf pH 2 eingestellt und mehrfach mit CH₂Cl₂ extrahiert. Es wurde getrocknet (MgSO₄), i. Vak. eingeeengt und radialchromatographisch (CH₂Cl₂/EtOAc/HOAc = 75/20/5) getrennt. **9a** war in der langsamer wandernden der beiden auftretenden Zonen enthalten. Farblose Kristalle, Schmp. 172–173.5 °C (CHCl₃), [a]_D²⁰ = -81°, [a]_D¹⁸ = -69.7° (c = 1.765, CH₃OH), Ausb. 508 mg (61.9 %). C₁₆H₁₉NO₃ (273.3) Ber. C 70.3 H 7.01 N 5.1 Gef. C 70.6 H 7.00 N 4.9 Mol.-Masse 273 (ms). IR: 1730, 1675, 1655, 1055 cm⁻¹. - ¹H-NMR (CDCl₃, 360 MHz): 0.95 (s, 3H, CH₃), 1.05 (s, 3H, CH₃), 1.15 (s, 3H, CH₃), 1.71–1.81 (m, 1H), 1.88–2.05 (m, 2H), 2.33–2.45 (m, 1H), 6.94–7.06 (m, 3H, Aromat), 7.14–7.28 (m, 2H, Aromat).

b) 2.69 g (8.0 mmol) **3b** in 120 ml THF wurden bei -10 °C mit 13.43 g (16.8 mmol) Tetrabutylammoniumhydroxid × 30 H₂O in 30 ml THF versetzt. Es wurde 90 h bei -10 °C gerührt, dann 3.45 g (25 mmol) NaHSO₄ zugesetzt und i. Vak. eingeeengt. Der Rückstand wurde mit 20 ml H₂O versetzt und mit Ether extrahiert (3 ×).

Die Etherphase wurde erst mit 2 N HCl (5×) und dann mit gesättigter Na_2CO_3 -Lösung (5×) geschüttelt. Das in der Etherphase dann noch enthaltene Produkt (1.88 g) bestand zu $\approx 80\%$ aus **3b**. Die Na_2CO_3 -Phase wurde mit NaHSO_4 angesäuert, mit NaCl gesättigt und mit Et_2O extrahiert. Die Extrakte wurden eingengt, und der Rückstand wurde zentrifugalchromatographisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 95:5$) in **4** und **10** getrennt (**10** erscheint vor **4** im Eluat).

10: Farblose Kristalle, Schmp. 234°C (Diisopropylether/ EtOAc), $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +65.8^\circ$, $[\alpha]_{\text{D}}^{17.8} = +59.9^\circ$ ($c = 0.38$, CH_3OH), Ausb. 119 mg (5.4%). - $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (273.3) Ber. C 70.3 H 7.01 N 5.1 Gef. C 70.5 H 6.90 N 5.0 Mol.-Masse 273 (ms). - IR: 3080, 1700, 1665, 1595, 1430 cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (Dioxan- d_6): 1.23 (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 1.32 (s, 3H, CH_3), 2.08 (dd, $J = 3/18$ Hz, 1H, $-\text{HCH}-$), 3.21 (dd, $J = 2/18$ Hz, 1H, $-\text{HCH}-$), 6.27 (pseudo t, $J \sim 2-3$ Hz, 1H, $\text{C}=\text{CH}$), 6.84–7.80 (m, 5H, Aromat), 8.55 (s, breit, 1H, NH). - $^{13}\text{C-NMR}$ (Dioxan- d_6): 20.32 (q, CH_3), 21.86 (q, CH_3), 24.16 (q, CH_3), 41.43 (t, CH_2), 50.82 (s), 56.30 (s), 120.37 (d, C-2/6 Aromat), 124.09 (d, C-4 Aromat), 129.33 (d, C-3/5 Aromat), 132.27 (d, $-\text{HC}=\text{C}-$), 139.96 (s, C-1 Aromat), 146.14 (s, $=\text{C}-\text{CO}_2\text{H}$), 164.68 (s, $-\text{COOH}$), 176.86 (s, $-\text{CONH}-$).

4: Farblose Kristalle, Schmp. 241°C – 241.5°C (EtOAc) $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +54^\circ$, $[\alpha]_{\text{D}}^{17.8} = +49^\circ$ ($c = 0.205$, CH_3OH), Ausb. 44 mg (2.0%). - $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (273.3) Ber. C 70.3 H 7.01 N 5.1 Gef. C 70.5 H 7.21 N 4.8 Mol.-Masse 273 (ms). - IR: 1725, 1655, 1595, 1400 cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 360 MHz): 0.94 (s, 3H, CH_3), 0.99 (s, 3H, CH_3), 1.07 (s, 3H, CH_3), 1.57 (ddd, $J = 4.6/9.4/13$ Hz, 1H), 1.85 (ddd, $J = 4.0/10.4/13$ Hz, 1H), 2.16 (ddd, $J = 4.0/9.4/13$ Hz, 1H), 2.54 (ddd, $J = 4.6/10.4/13$ Hz, 1H), 7.05–7.13 (m, 1H, Aromat), 7.13–7.30 (m, 4H, Aromat).

(1,2,3,6-Tetrahydro-1-pyridyl)-(1S,4R)-4,7,7-trimethyl-3-phenylimino-2-oxa-bicyclo[2.2.1]heptylketon (**9b**)

a) 0.216 g (0.787 mmol) **9a** wurden mit 0.469 g (3.94 mmol) SOCl_2 3 h auf 50°C erwärmt. Nach Abkühlen wurde überschüssiges SOCl_2 i. Vak. abdestilliert, der Rückstand in 7.5 ml absol. CH_2Cl_2 gelöst und bei 0°C mit 0.196 g (2.36 mmol) 1,2,3,6-Tetrahydropyridin versetzt. Anschließend wurde 18 h bei Raumtemp. gerührt, dann mit 0.05 N HCl (2×), mit gesättigter NaCl-Lösung (2×) geschüttelt, über MgSO_4 getrocknet und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wurde radialchromatographisch (n-Hexan/Ethylacetat = 7/3) gereinigt. Nach n-Hexan-Zusatz farblose Kristalle, Schmp. 94 – 98.5°C , $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -61^\circ$, $[\alpha]_{\text{D}}^{17.8} = -56^\circ$ ($c = 0.79$ g, CH_3OH), Ausb. 0.195 g (73.2%). - $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ (338.5) Ber. C 74.5 H 7.74 N 8.3 Gef. C 74.3 H 7.78 N 8.1 Mol.-Masse 338 (ms). - IR: 1715, 1640, 935 cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 80 MHz): 1.01 (s, 3H, CH_3), 1.19 (s, 3H, CH_3), 1.22 (s, 3H, CH_3), 1.48–2.68 (m, 6H), 3.08–4.41 (m, 4H, $\text{H}_2\text{C}-\text{N}-\text{CH}_2$), 5.29–5.91 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$), 6.80–7.38 (m, 5H, Aromat).

b) 0.549 g (2.0 mmol) **9a** und 0.3564 g (2.2 mmol) Carbonyldiimidazol in 2 ml absol. THF wurden 0.5 h bei Raumtemp. gerührt und anschließend mit 0.1829 g (2.2 mmol) 1,2,3,6-Tetrahydropyridin versetzt. Nach 20 h wurde i. Vak. eingengt und der Rückstand in CH_2Cl_2 gelöst. Es wurde

mit N HCl (2×), mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (2×) und mit H_2O (2×) geschüttelt, getrocknet (MgSO_4) und i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Farbloser Rückstand, Ausb. 0.491 g (72.6%).

(1,2,3,4-Tetrahydro-1-pyridyl)-(1S,4R)-4,7,7-trimethyl-3-phenylimino-2-oxa-bicyclo[2.2.1]heptylketon (**9c**)

0.6769 g (2.0 mmol) **9b**, 0.27 g Pd/C (10% Pd), 0.47 ml NEt_3 und 4.5 ml absol. THF wurden im Druckrohr 3 h auf $\sim 150^\circ\text{C}$ (Badtemp.) erhitzt. Nach Abkühlen wurde filtriert, i. Vak. konzentriert, in Ethylacetat gelöst, mit 0.1proz. NaHSO_4 -Lösung (3×) und mit gesättigter NaCl-Lösung (3×) geschüttelt und mit MgSO_4 getrocknet. Die org. Phase wurde i. Vak. eingengt und der Rückstand so gereinigt (n-Hexan/Ethylacetat = 70/30). Farblose Kristalle, Schmp. 104 – 108°C , Ausb. 0.529 g (78.1%). - $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ (338.5) Ber. C 74.5 H 7.74 N 8.3 Gef. C 74.8 H 7.62 N 8.2 Mol.-Masse 338 (ms). - IR: 1710, 1650, 1415 cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 360 MHz): 0.95 (s, $0.7 \times 3\text{H}$, CH_3), 0.96 (s, $0.3 \times 3\text{H}$, CH_3), 1.13 (s, $0.3 \times 6\text{H}$, CH_3), 1.14 (s, $0.7 \times 6\text{H}$, CH_3), 1.56–1.82 (m, 3H), 1.85–2.03 (m, 4H), 2.25–2.39 (m, 1H), 3.51–3.70 (m, 2H, NCH_2), 4.72 (dt, $J = 4/8.4$ Hz, $0.7 \times 1\text{H}$, $\text{NC}=\text{CH}$), 5.09 (dt, $J = 4.2/8.5$ Hz, $0.3 \times 1\text{H}$, $\text{NC}=\text{CH}$), 6.92–7.04 (m, 4H, Aromat, $\text{NCH}=\text{}$), 7.16–7.25 (m, 2H, Aromat). Rotamerenverhältnis (N-CO) $\sim 3/7$.

Literatur

- 1 a: K. Th. Wanner und A. Kärtner, *Heterocycles* **26**, 921 (1987); *Arch. Pharm. (Weinheim)* **320**, 1253 (1987). - b: K. Th. Wanner und G. Höfner, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **320**, 893 (1987).
- 2 O. Aschan, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **27**, 2112 (1894).
- 3 K. Auwers und F. Schleicher, *Liebigs Ann. Chem.* **309**, 344 (1899).
- 4 M. W. Rathke und A. Lindert, *Tetrahedron Lett.* **1971**, 3995.
- 5 R. T. Arnold und S. T. Kulenovic, *J. Org. Chem.* **43**, 3687 (1978).
- 6 H. O. Kalinowski, S. Berger und S. Braun: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektroskopie **S. 108**, Thieme Verlag, Stuttgart 1984.
- 7 Lit. 6, S. 249.
- 8 Lit. 6, S. 95.
- 9 R. Hernandez, M. C. Medina, J. A. Salazar und E. Suarez, *Tetrahedron Lett.* **28**, 2533 (1987) und dort zit. Lit.
- 10 G. J. Schmir und B. A. Cunningham, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 5692 (1965).
- 11 J. Jurczak, A. Konowal, Z. Krawczyk und A. Ejchart, *Org. Magn. Reson.* **15**, 193 (1981).
- 12 Lit. 6, S. 336.
- 13 J. A. Deyrup und H. L. Gingrich, *J. Org. Chem.* **42**, 1015 (1977).
- 14 W. C. Still, M. Kahn und M. Mitra, *J. Org. Chem.* **43**, 2923 (1978).
- 15 B. K. Singh und A. N. Puri, *J. Chem. Soc.* **1926**, 504.

[PH 418]