Die asymmetrische Synthese GABA-verwandter cycloaliphatischer Aminosäuren

Farghaly Omar⁺⁾ und August W. Frahm^{*)}

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität, Kreuzbergweg 26, D-5300 Bonn

Eingegangen am 18. Oktober 1988

Es wird die asymmetrische Synthese von optisch aktiven cis-1- Aminocyclopentan- bzw. cyclohexan-2-essig- und -2-propionsäure-Hydrochloriden 5 beschrieben. In einem vierstufigen Verfahren werden die racem. 1-Cycloalkanon-2-essigsäure- und 2-propionsäure-Derivate 1 mit den chiralen Hilfsaminen R-(+)- und S-(-)-1-Phenylethylamin zuerst in die Imin-Isomerengemische 2 überführt, die nach Hydrierung über Raney-Nickel die cis-konfigurierten sekundären Aminosäure-Verbindungen 3 liefern. Aus den Hydrochloriden 3 werden durch Hydrogenolyse über Pd/C die primären cis-1-Aminocyclopentan- bzw. cyclohexan-2-essig- und -2-propionsäure-Derivat-Hydrochloride 4 erhalten, die anschließend im Sauren zu den entspr. optisch aktiven primären Aminosäure-Hydrochloriden 5 verseift werden. Die relative Konfiguration wurde durch ¹H-NMR-Spektroskopie, die absolute Konfiguration der hochgradig enantiomerenreinen Verbindungen mit Hilfe der CD-Korrelationsspektroskopie von 4 bestimmt. Asymmetric Reductive Amination of Cycloalkanones, IX:

Asymmetric Synthesis of GABA-related Cycloaliphatic Amino Acids

We report the asymmetric synthesis of optically active cis-1- aminocyclopentane/hexane-2-acetic- and -2-propionic acid-hydrochlorides 5. First in a four-step-procedure racemic 1-cycloalkanone-2-acetic- and -2-propionic acid derivatives 1 are converted with the chiral auxilary R-(+)- and S-(-)-1phenylethylamines into mixtures of the isomeric imines 2, which yield the cis-configurated secondary amines 3 by hydrogenation with Raney-nickel. Hydrogenolysis of the hydrochlorides 3 over Pd/C gives the primary cis-1aminocyclopentane-2-acetic- and -2-propionic acid derivative hydrochlorides 4, which are saponified under acidic conditions to the respective optically active primary amino acid hydrochlorides 5.

The relative configuration was deduced from ¹H-NMR-spectra. The absolute configuration of the enantiomerically highly pure compounds was determined by means of CD-correlation spectroscopy of 4.

GABA wurde 1950 im ZNS der Säugetiere identifiziert²⁾ und als Neurotransmitter wie die Aminosäuren Asparagin, Glutaminsäure und Glycin ausführlich erforscht³⁾.

So sind Epilepsie, *Hungtingtons's* Chorea und Parkinsonismus auf Störungen im GABA-System zurückzuführen. Neben allgemeinen Nervenentartungen wurden meistens auch niedrige Gehalte an GABA oder dessen Syntheseenzymen GAD (Glutamic Acid Decarboxylase) beobachtet. Eine Substitutionstherapie mit GABA-Rezeptor- Agonisten scheint hier ein sinnvoller Ansatz zu sein.

Arbeiten von Krogsgaard-Larsen haben gezeigt, daß die Wirkung von GABA-Analoga sowohl von ihrer eingeschränkten konformativen Beweglichkeit als auch von der absoluten Konfiguration abhängig ist³⁾. So ist z.B. das S-(-)-5-Methylmuscimol 39 mal wirksamer als der R-(+)-Antipode. Das gilt auch für den (-)-Antipoden des Baclofens, der 100 mal wirksamer ist als der (+)- Antipode⁴⁾.

Mit MO-Berechnungen⁵⁾ und "Computer Aided Drug Design" (CADD)⁶⁾ wurde später für GABA-Agonisten gezeigt, daß der Abstand zwischen dem Onium-Stickstoff und dem Carboxylat-Sauerstoff zwischen 5.0 und 6.1 Å liegen und der Torsionwinkel N-H....C=O etwa 100° betragen sollte.

Die meisten GABAergen Verbindungen mit chiralen Zentren sind als Racemate geprüft worden und zeigten im allgemeinen schwache Wirkungen [cis-1,3-Aminocyclohexancarbonsäure (ACHA), trans-2- (Aminomethyl)-cyclobutancarbonsäure⁷⁾, cis-Dekahydrochinolin-5-cis-carbonsäure⁸⁾ und cis- und trans-2-Aminocycloalkanessigsäuren⁹⁾]. Antipoden von DABA¹⁰⁾, Nipecotinsäure¹¹⁾ und Dihydromuscimol¹²⁾ sind zwar getestet, bisher jedoch nur durch übliche Racematspaltung erhalten worden. Wir berichten hier das erste Mal über den asymmetrischen Zugang zu GABA-verwandten cycloaliphatischen Aminosäuren mit zwei Chiralitätszentren.

Die asymmetrische Transaminierung ist mit mehr oder minder großem Erfolg zur enantioselektiven Darstellung chiraler aliphatischer Aminosäuren¹³⁾ eingesetzt worden. Wir strebten eine Übertragung dieses Verfahrens unter doppelter sterischer Differenzierung¹⁴⁾ auf Cycloalkanoncarbonsäuren an unter Ausnutzung der Erfahrungen, die bei der Herstellung enantiomerenreiner, cycloaliphatischer Aminoverbindungen^{1,15-17)} gemacht wurden.

Synthese der cis-1-Aminocyclopentan- bzw. cyclohexan-2-essig- und -2-propionsäure-Hydrochloride

Die vierstufige Synthese der angestrebten Aminosäuren enthält als Kernschritt die asymmetrische reduktive Aminierung von Ketonen mit optisch aktiven Hilfsaminen. Im ersten Schritt wird das chirale Hilfszentrum durch Kondensation der racem. Cycloalkanoncarbonsäurederivate 1 mit R-(+)- oder S-(-)-1- Phenylethylamin eingeführt. Die so gebildeten Imine 2 werden durch katalytische Hydrierung mit Raney-Nickel stereoselektiv in die sekundären Aminosäure-Derivate 3 und nach Abtrennung des Katalysators anschließend in die entspr. Hydrochloride 3 überführt.

+) Neue Adresse: Dept. of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy, Assiut University, Assuit-Egypt



Schema 1: Asymmetrische Synthese der 1-Aminocycloalkan-2-essig- bzw. -2-propionsäure bzw. ihrer Hydrochloride 5.g -k

Im letzten Schritt der asymmetrischen Synthese wird das chirale Hilfszentrum hydrogenolytisch unter Bildung der primären Aminosäurederivate 4 abgespalten. Durch geeignete saure Verseifung wurden die Verbindungen 5 erhalten.

In der Regel ist der Einsatz von Cycloalkanoncarbonsäureethylestern und, wo zur Vermeidung von Nebenreaktionen erforderlich, auch der von Carbonsäureamiden geplant.

Von Interesse war, inwieweit die Güte der asymmetrischen Induktion von der Ringgröße und der Art der an C-2 eingeführten Carbonsäurereste abhängt.

Die Diastereo- und Enantioselektivität der Schlüsselreaktion soll anhand der Hydrierproduktzusammensetzung untersucht werden. Dabei ist die maximal zu erwartende Anzahl von Produkten durch ein Prochiralitäts- und zwei Chiralitätszentren in den Edukten vorgegeben.

Die optische Reinheit der Verbindungen läßt sich nach Derivatisierung mit *Mosher's* Reagenz HPLC-chromatographisch bestimmen.

Cycloalkanoncarbonsäure-Derivate

Die Herstellung der Cycloalkanon-2-essig- und -2-propionsäureethylester 1 erfolgt durch Enamin-Alkylierung der entspr. Cycloalkanone. Die Cycloalkanon-2-propionsäureethylester 1.b und 1.d wurden nach *Storck*¹⁸⁾ durch Umsetzung der 1-N-Pyrrolidino-cycloalkene mit Acrylsäureethylester in Dioxan und anschließende Hydrolyse mit Wasser in 41 bzw. 80proz. Ausbeute hergestellt.

Nach diesem Verfahren wurden in Benzol die entspr. Cycloalkanon-2-essigsäureethylester **1.a** und **1.c** nur in 15 bzw. 40proz. Ausbeute erhalten¹⁹⁾. Im Falle des Cyclopentanon-2- essigsäureethylesters **1.a** konnte die Ausbeute auf 50% gesteigert werden, wenn das sperrige 1-N-Morpholinocyclopenten²⁰⁾ zur Enaminalkylierung in Methanol eingesetzt und damit die Bildung des Nebenproduktes Cyclopentanon-2,5-diessigsäurediethylester verhindert wird. Die Ausbeute des Cyclohexan-2-essigsäureethylester (**1.c**) konnte allein durch Ersatz des Lösungsmittels Benzol durch das polare Methanol auf 55% erhöht werden²¹⁾, das die Ladungsverteilung stabilisiert und damit die Energie des Übergangszustandes erniedrigt¹⁸⁾.

Als Prototypen der für die hydrierende Aminierung benötigen Cycloalkanoncarbonsäure-Derivate wurden die Cyclohexanon-2-propionsäureamide 1.e und 1.f aus der handelsüblichen Cyclohexanon-2-propionsäure über das $\Delta^{9,10}$ - Hexahydrocumarin²²⁾ mit Piperidin sowie R-(+)- und S-(-)-1- Phenylethylamin in Ausbeuten von 90% bzw. 80% hergestellt. Die physikalischen Eigenschaften und Ausbeuten der Verbindungen 1 sind in Tab. 1 zusammengestellt.

 Tab. 1: Ausbeuten und physikalischen Eigenschaften der 1-Cycloalkanon-2-essig- und -2-propionsäure-derivate 1.a - f (Schema 1)

Verb.	-R	Ausb. (%)	Sdp. (°C/Torr) Schmp. (°C)	Lit.
<u>a</u>	-OCH ₂ CH ₃	15.0	62/0.2	19
а	-OCH ₂ CH ₃	50.0	62/0.2	20
b	-OCH ₂ CH ₃	41.0	66/0.02	18
с	-OCH ₂ CH ₃	40.0	65/0.1	19
с	-OCH ₂ CH ₃	55.0	65/0.1	21
d	-OCH ₂ CH ₃	80.0	115-20/1.5	18
e	-NH-CH-Ph CH3	80.5	102-3	1)
e	-NH-CH-Ph CH3	80.5	101-2	1)
f	- N	90.0	2)	1)

1) Neue Verbindungen, vgl. Experimenteller Teil

2) Hochsiedendes Öl, chromatographisch gereinigt

Spektroskopische Eigenschaften der Ausgangsketone 1

In ihren IR-Spektren zeigen die Cyclohexanone **1.c** - **f** eine starke Bande bei 1710 cm⁻¹. Demgegenüber sind die der entspr. Cyclopentanone **1.a** und **1.b** erwartungsgemäß infolge stärkerer Ringspannung nach höheren Wellenzahlen verschoben (1740 cm⁻¹). Beide Gruppen sind durch eine zusätzliche Estercarbonyl-Bande bei 1735 cm⁻¹ charakterisiert. Die entspr. C=O-Bande der Amide **1.e** bzw. **1.f** liegt bei 1640 cm⁻¹.

Die ¹³-C-Verschiebungen der Kohlenstoffsingulettsignale der Ketosäurederivate 1 sind in Tab. 2 aufgeführt.

 Tab. 2:
 ¹³C-Verschiebungen der 1-Cycloalkanon-2-essig- und 2-propionsäure-Derivate 1.

	Verbindungen									
Atom	x	1.a	1.b	Y	1.c	1.d	1.e	1.f		
C-1	220.5	218.5	219.8	213.0	210.2	211.7	213.0	212.8		
C-2	50.0	45.2	47.9	52.2	46.6	49.2	49.5	49.6		
C-3	28.5	28.9	29.2*	33.2	33.4*	33.6	33.9	34.7		
C-4	20.2	20.2 [.]	20.3	24.7	24.8	24.3*	25.6	24.1*		
C-5	37.7	37.0	37.6	27.8	27.3	27.5	27.7	27.6		
C-6	•	-	-	41.8	41.3	41.6	41.8	41.7		
C-1"	22.2	-	24.6	22.3	-	24.5*	24.5	24.5*		
C-2"	11.3	33.6	31.9*	11.5	33.9*	31.3	33.8*	20.7		
C-3"	-	171.7	172.8	-	171.9	172.9	170.7	170.7		
C-4"	-	60.2	59.9	-	59.8	59.6	48.3	46.1		
C-5"	-	13.8	13.9	-	13.7	13.7	21.3	25.8		
Lit	(23)	e.M.	e.M.	(24)	e.M.	e.M.	e.M.	e.M.		

austauschbar

e.M.: eigene Messung

X = 2-Ethyl-cyclopentanon

Y = 2-Ethyl-cyclohexanon

Die Zuordnung der Signale zu den Ringkohlenstoffatomen erfolgt mit Hilfe von Vergleichsdaten der entspr. 2-Ethylcycloalkanone, die in unserem Arbeitskreis unter identischen Bedingungen ermittelt wurden^{23,24)}. Für die Signale der Seitenkettenkohlenstoffatome dienten die bekannten Daten²⁵⁾ ähnlicher unsubstituierter Carbonsäuren.

Das Carbonylkohlenstoffsignal C-1 der Cyclopentan-Derivate 1.a und 1.b liegt aufgrund der höheren Ringspannung erwartungsgemäß bei extrem tiefem Feld ($\delta = 218 - 219$ ppm). Das entspr. Signal der Cyclohexanone 1.c und 1.d ist dazu hochfeldverschoben ($\delta = 210 - 213$ ppm). Das Signal ist im Vergleich zu den entspr. 2-Ethylcycloalkanonen durch den β - bzw. γ ständigen Carbonsäurerest um 3 - 5 ppm hochfeldverschoben.

Die Imine

Zur Herstellung der Imine 2 wurden äquimol. Mengen der Ketosäurederivate 1 und R-(+)- bzw. S-(-)-1-Phenylethylamin umgesetzt. Dabei mußten die Reaktionsbedingungen für die unterschiedlichen Ketone 1 jeweils optimiert werden. Tab. 3 zeigt die Synthesebedingungen und die Ausbeuten der Imine 2.

Tab. 3: Versuchsbedingungen und Ausbeuten der Cycloalkan-ketiminocarbonsäurederivate 2.a - f

Verb.	R	Lösungs- mittel	Reaktions- zeit h	Ausbeuten ¹⁾ %
2.a	-OCH ₂ CH ₃	Benzol	6	75.5
2.b	-OCH ₂ CH ₃	Toluol	24	85.0
2.c	-OCH ₂ CH ₃	Benzol	5	75.0
2.d	-OCH ₂ CH ₃	Toluol	20	80.0
2.e	-NH-CH-Ph CH3	Toluol	20	85.0
2.e	-NH-CH-Ph CH3	Toluol	20	85.0
2.f	- N	Toluol	24	65.0

¹⁾ ¹H-NMR spektroskopisch bestimmt

Die Imine der Cycloalkanon-2-essigsäureethylester 2.a und 2.c lassen sich durch Kochen unter Rückfluß in siedendem Benzol darstellen. Dagegen waren bei den entspr. Propionsäurederivaten 2.b und 2.d sowohl siedendes Toluol als Schlepper als auch verlängerte Reaktionszeiten erforderlich.

Dieses Reaktionsverhalten ist auf einen starken 2-Alkylketoneffekt zurückzuführen^{26).}

Die Imine der Cycloalkanon-2-essigsäureethylester konnten mit Benzol als Lösungsmittel trotz der im Vergleich zu den entspr. -2-propionsäure-estern günstigeren Reaktivitäten nur in Ausbeuten von 75% erhalten werden. Versuche, die Ausbeuten durch längere Reaktionszeiten oder Ersatz des Benzols durch Toluol zu erhöhen, blieben erfolglos. Es wurden dann überwiegend N-(1-Phenylethyl) $\Delta^{3a,6a}$ -cyclopentano-[a,b,c,d]-pyrrolinon-2 bzw. N-(1-Phenylethyl)-2,3,4,5,6-hexahydroindolon-2 erhalten²⁷⁾.

Von den jeweils vier theoretisch möglichen Iminen 2 werden die beiden E-Diastereomeren fast ausschließlich gebildet. Bei Umsetzung des racem. R,S-Ketosäureesters 1.a mit R-(+)-1-Phenylethylamin werden dann die $E \alpha$ 'R,2S und $E \alpha$ 'R, 2R-Imine **2.a** gebildet, während die $Z \alpha$ 'R, 2S und $Z \alpha$ 'R, 2R Imine **2.a** wegen der sterischen Hinderung nur in Spuren im ¹³C-NMR nachgewiesen werden (Abb. 1).



Abb. 1: Die vier möglichen diastereomeren 1-(N-1'-Phenyl-ethyl)iminocyclopentan-2-essigsäure-ethylester mit α'-R- Konfiguration (2.a)

In allen Verbindungsreihen zeigen die chiralen sowie die diesen benachbarten Kohlenstoffatome jeweils 2 deutlich unterscheidbare Signale für die jeweils beiden *E*-Diastereomeren. Mit zunehmendem Abstand verringert sich der Einfluß des Chiralitätszentrum auf die chemischen Verschiebungen der übrigen Ringkohlenstoffatome, so daß für die C-3-, C-4- des Cyclopentan bzw. C-3-, C-4-, C-5- des Cyclohexans sowie die C-2' - C-6'-Atome nur noch jeweils ein Resonanzsignal beobachtet wird.

Die sekundären Aminosäurederivate

Die Cycloalkanketiminocarbonsäure-Derivate 2 wurden nach beendeter Wasserabscheidung und Abdestillieren des Lösungsmittels in situ ohne weitere Reinigung in absol. Ethanol aufgenommen und in einer Parr-Apparatur bei 5 bar H₂ und Raumtemp. über Raney-Ni hydriert. Im Vergleich zu den Hydrierbedingungen für die 2-Alkylcycloalkanimine^{14,16)} sind bei den Cycloalkanketiminocarbonsäure-Derivaten 2 sowohl größere Mengen des Katalysators als auch längere Reaktionszeiten erforderlich.

Die Katalysatormenge muß von 6 g auf 8 g je 0.1 mol Ketiminocyclohexan-2-essig- bzw. 2-propionsäure-Derivate **2.c-f** erhöht werden. Für die entspr. Ketiminocyclopentan-Derivate **2.a** und **2.b** wurde die von *Wiehl*¹⁶⁾ beschriebene Katalysatormenge (13 g je 0.1 mol) verwendet. Generell mußten die Hydrierzeiten auf 3-5 d verlängert werden. Nach beendeter Hydrierung wird filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Das ölige Rohprodukt wird sc mit Ethylacetat als Eluent gereinigt. Die eluierten sekundären Aminosäure-Derivate 3 wurden in die entspr. Hydrochloride 3 überführt und aus Ethanol/Ether umkristallisiert. Die Ausbeuten, physikalischen Daten und Elementaranalysen der 1-(N-1'-Phenylethyl)-aminocycloalkan-2essig- bzw. -2-propionsäure- Hydrochloride und deren Derivate 3 sind in Tab. 4 zusammengefaßt.

Tab.	4:	Ausbeuten, physikalische Eigenschaften und Elementaranalysen
		der 1-(N-1'-Phenylethyl)-aminocycloalkan-2-essig- bzw2-
		propionsäure-Hydrochloride und deren Derivate 3.a -f.i.k

Verb.	-R	Hilfs- amin ¹⁾	Ausb. ²⁾ [%]	Sci	mp. ³⁾ [°C]	[a] ^{20⁴)}] ^D
3.0	004.04		60	1	61.2	 	24 1
3.a 3.a		1 e	60	1	56.7		24.1 24.9
3.h	-OCH-CH	r	75		50-7 515)		78.2
3.h	-OCH-CH	•	75		Öl Si	<u>.</u>	77 0
3.0	-OCH ₂ CH ₂	r	73.6	1	48-9	· .	59 N
3.c	-OCH ₂ CH ₂	c	73.6	14	10-50		58 7
3.d	-OCH ₂ CH ₂	r	80	1	47-8	+	91.7
3.d	-OCH ₂ CH ₂	5	80	1	48-9		92.0
	*	5	00	•			/ 2.0
3.e	-NH-ĊH-Ph CH ₃	r	67.5	1	56-7	+ 1	23.6
3.e	-NH-CH-Ph CH ₃	S	67.5	1	56-7	- 1	20.9
3.f	- N	r	70	2	7-8 ⁶⁾	+	55.1
3.f	"/	s	70	21	7-8 ⁶⁾	-	55.1
3.i	-OH ⁷⁾	r	73.8	120	(Zers.)	+	49.7
3.i	-OH ⁷⁾	s	73.8	12	0(")	-	51.5
3.k	-OH ⁷⁾	r	70	180	(Zers.)	+	85.9
3.k	-OH ⁷⁾	S	70	18	0(")	- 3	87.0
	·	g		961		96 N	1
Verb.	Summenf.(Molm	.) ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.
3.a.r	C ₁₇ H ₂₆ CINO ₂	65.6	65.4	8.34	8.71	4.5	4.4
3.a.s	(311.5)	••	65.2	**	8.29	••	4.4
3.b.r	C ₁₈ H ₂₇ NO ₂ ⁵⁾	74.7	75.1	9.40	9.09	4.8	4.5
3.b.s	(289.4)	"	74.9	"	9.53	**	4.6
3.c.r	C ₁₈ H ₂₈ CINO ₂	66.4	66.5	8.66	8.82	4.4	4.2
3.c.s	(325.5)	"	66.1	"	8.38	**	4.4
3.d.r	C ₁₉ H ₃₀ CINO ₂	67.2	66.9	8.89	9.06	4.1	4.2
3.d.s	(339.5)	**	67.5	**	9.12	••	4.0
3.е.г	C ₂₅ H ₃₅ ClN ₂ O	72.4	72.1	8.50	8.66	6.8	6.6
3.e.s	(411.0)	**	72.7	"	8.30	**	6.7
3.f.r	C ₂₂ H ₃₅ ClN ₂ O	69.7	69.5	9.24	9.60	7.4	7.4
3. f.s	(378.5)	"	69.8	**	9.55	**	7.6
3.i.r	C ₁₆ H ₂₄ CINO ₂	64.5	64.6	8.12	8.26	4.7	4.7
3.i.s	(297.8)	**	64.5	"	8.03	**	4.6
3.k.r	$C_{17}H_{26}CINO_2$	65.5	65.1	8.46	8.68	4.5	4.5
3.k.s	(311.5)		65.2	"	8.53	**	4.3

¹⁾ R-(+)-1-Phenylethylamin (r) und dessen S-(-)-Antipode (s)

- ²⁾ Ausbeute der umkristallisierten reinen Hydrochloride bezogen auf die Ausgangsketosäurederivate 1.
- 3) Umkristallisation aus Ethanol/Ether, wenn nicht anders vermerkt
- ⁴⁾ c = 1.5 g% in Ethanol
- ⁵⁾ Charakterisierung der chromatographisch und spektroskopisch reinen freien Base
- ⁶⁾ Umkristallisation aus Ethylacetat/Ethanol
- ⁷⁾ Hergestellt durch Verseifung der entspr. sekundären Aminosäureester-Hydrochloride 3c und 3d

Aus dem Imingemisch 2.a (Abb. 1) können theoretisch die vier stereomeren sekundären Aminosäurederivate 3.a

mit den Konfigurationen: cis- α 'R,1R,2R; cis- α 'R,1S,2S; trans- α 'R,1R,2R; trans- α 'R,1S,2S entstehen (Abb. 2), von denen im ¹³C-NMR Spektrum^{*} nur ein Signalsatz zu sehen ist, deren δ -Werte eindeutig dem cis- α 'R,1R,2R Aminosäureester-Hydrochlorid **3.a** zugeordnet werden können.



Abb. 2: Die vier möglichen diastereomeren sekundären Aminosäureester mit α'-R-Konfiguration (3.a)

Danach ist die Hydrierung hochgradig diastereo- und enantioselektiv verlaufen. Berücksichtigt man die Tatsache, daß nur das cis α 'R,1R,2R Isomer entsteht, so muß der Angriff des Wasserstoff an der C=N-Bindung unterhalb der Ringebene unter Bildung des cis-Produkts 3 stattfinden, dessen Konfiguration durch CD-Korrelationsspektroskopie bestimmt wurde.

Da die Ausbeuten der sekundären Aminosäure-Derivat-Hydrochloride 3 erheblich über 50% liegen, muß eine Epimerisierung des 2-S-konfigurierten *E*-Imins 2 am C-2 erfolgt sein, die über ein Imin-Enamin- Gleichgewicht (Abb. 3) verlaufen kann¹⁴⁾. Das entstehende 2-R-Epimer 2 wird gleichfalls unter like-Induktion hydriert.

Die Hydrierung ist also von einer vorgelagerten thermodynamisch gesteuerten Transformation begleitet, die es dem Imin erlaubt, ausschließlich aus dem für die Reduktion günstigsten Übergangzustand zu reagieren.

Aufgrund der beobachteten Diastereo- *und* Enantioselektivität kann diese Reaktion sowohl nach *Izumi*²⁸⁾ als auch nach Heathcock²⁹⁾ als "double stereodifferentiating reaction" bezeichnet werden.

Die primären Aminosäure-Hydrochloride und deren Derivate

Die primären Aminosäurederivat-Hydrochloride 4 werden durch hydrogenolytische Abspaltung des 1-Phenylethylrestes aus den entspr. sekundären Aminosäurederivat-Hydrochloriden 3 gewonnen. In Tab. 5 finden sich die entspr. Ausbeuten, physikalischen Daten und Elementaranalysen der Verbindungen 4.

Die Hydrogenolyseprodukte **4.c** und **4.d** lassen sich nicht umkristallisieren. Zur Elementaranalyse wurden sie daher in die korrespondierenden cis-1-(N-Benzoyl)-aminocyclohexan-2-essig- bzw. 2-propionsäureethylester **6.c** und **6.d** überführt (Schema 3, s.u.), die sich umkristallisieren lassen und korrekte Elementaranalysen liefern.

Die freien primären Aminosäure-Hydrochloride 5 (Tab. 6) sollten analog durch Hydrogenolyse der entspr. sekundären Aminosäure-Hydrochloride (Tab. 4) zugänglich sein. Tatsächlich kommt es aber unter den angewandten Bedingungen neben der Abspaltung des Phenylethylrestes zu einer erneuten Veresterung der Carbonsäure durch das Lösungsmittel.

Die primären Aminocyclopentancarbonsäure-Hydrochloride 5.g und 5.h werden daher durch saure Verseifung der



Abb. 3: Epimerisierungsgleichgewicht der Iminie 2

[•] über die ¹³C-NMR-Daten der sekundären Aminosäure- Hydrochloride und deren Derivate 3 wird gesondert berichtet.

Tab. 5: Ausbeuten, physikalische Eigenschaften und Elementaranalysen der cis-1-Aminocycloalkan-2-essig- bzw. -2-propionsäure-Derivat-Hydrochloride 4.a - f

Verb.	-R	Hilfs- amin ¹⁾	Aus [%]	b. ²⁾	Schmp. ³ [°C]))	[α] ²⁰⁴⁾
4.a	-OCH ₂ CH ₃	r	95		108-9	-	- 14.7
4.a	,,	S	95		107-8	4	+ 14.3
4.b	-OCH ₂ CH ₃	r	75		116-7		- 0.9
4.b	**	s	75		115-6	4	⊦ 0.75
4.c	-OCH ₂ CH ₃	r	75		Öl ⁵⁾		- 3.26
4.c	**	S	75		Öl ⁵⁾	4	+ 3.01
4.d	-OCH ₂ CH ₃	r	87		Öl ⁵⁾		- 5.1
4.d	**	s	87		Öl ⁵⁾		+ 4.0
4.e	-NH-CH-Ph	r	80		120	-	⊦ 67.2
	CH ₃				(Zers.)		
4.e	-NH-CH-Ph	s	80		120		- 65.9
	CH ₃				(Zers.)		
4.f		r	55		140		+ 7.2
	- N				(hygrosi	k.)	
4.f		S	55		1406)		-7.8
Verb.	Summenf.		%C		%Н		%N
	(Molm.)	ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.
4.a.r	C ₉ H ₁₈ CINO ₂	52.1	51.9	8.74	8.75	6.5	6.7
4.a.s	(207.7)	**	51.9	"	8.99	"	6.9
4.b.r	C ₁₀ H ₂₀ CINO ₂	54.2	54.3	9.10	8.9 7	6.3	6.5
4.b.s	(221.5)	**	54.5	"	9.13	"	6.2
4.c.r	C ₁₀ H ₂₀ ClNO ₂		Chara	kterisie	rt als Ber	nzamid	e
4.c.s	(221.5)						
4.d.r	$C_{11}H_{22}CINO_2$		Chara	kterisie	rt als Ber	nzamid	e
4.d.s	(235.5)						
4.e.r	C17H27CIN2O	65.7	65.5	8.76	8.98	9.0	8.6
4.e.s	(310.5)	"	65.3	**	8.79	"	8.7

¹⁾ R-(+)-1-Phenylethylamin (r) und dessen S-(-)-Antipode (s)

²⁾ Ausbeute der umkristallisierten Hydrochloride

3) Umkristallisation aus Ethanol/Ether, wenn nicht anders vermerkt

 $^{4)}$ c = 1.5 g% in Ethanol

⁵⁾ Chromatographisch und spektroskopisch rein, weitere Charakterisierung als Benzamide (s. Exp. Teil)

⁶⁾ Elementaranalysen von **4.f.r** und **4.f.s** fehlen

primären 1-Aminocyclopentan-2-carbonsäureethylester-Hydrochloride **4.a** und **4.b** hergestellt, die durch direkte Hydrogenolyse der entspr. sekundären Aminosäureethylester-Hydrochloride **3.a** und **3.b** erhalten wurden.

Die korrespondierenden freien Aminosäuren 5.i und 5.k (Tab. 6) können nicht ohne weiteres durch Deprotonierung der entspr. Hydrochloride oder Verseifung der Esterhydrochloride 4.c und 4.d erhalten werden. Man erhält hier bei höheren pH-Werten (pH > 8) die entspr. bicyclischen Lactame, cis-Perhydroindolon-2 bzw. cis-Decahydrochinolon-2, über deren asymmetrische Synthese gesondert berichtet wird. Diese lassen sich durch alkalische Verseifung und anschließende Reinigung über eine Kationaustauscher-Säule⁹ in die entspr. freien primären Aminosäuren 5.i und 5.k (Tab. 6) überführen.

 Tab. 6: Ausbeuten, physikalische Eigenschaften und Elementaranalysen der cis-1-Aminocycloalkan-2-essig- bzw. -2- propionsäure-Hydrochloride 5.g - k

Verb.	Hilfs- amin ¹⁾	Ausl [%	Ausb. ²⁾ Schmp. ³⁾ [%] [°C]		[α] ²⁰⁴⁾			
5.g ⁵⁾	r	70	70			- 16.5		
5.g ⁵⁾	s	70	70			+ 16	.3	
5.h ⁵⁾	r	80	80			- 1	.5	
5.h ⁵⁾	s	80		130-2		+ 1	.7	
5.i	r	45	45 ⁶⁾		202-3 ⁶⁾		- 6.47)	
5.1	s	45 ⁶⁾		203-4 ⁶⁾		+ 6.77)		
5.k	г	25 ⁶⁾		142-3	6)8)	- 2.37)		
5.k	S	30	30 ⁶⁾		6)8)	+ 2.57)		
Verb.	Summenf.	%(2	%Н		%N		
	(Molm.)	ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.	
 5.g.r	C7H14CINO2	46.8	47.1	7.86	8.06	7.8	7.8	
5.g.s	(179.7)	••	47.1	**	7.94	**	7.9	
5.h.r	C ₈ H ₁₆ ClNO ₂	49.6	49.6	8.33	8.33	7.2	7.3	
5.h.s	(193.7)	••	49.7	••	8.36	"	7.2	
5.і.г	C ₈ H ₁₅ NO ₂	61.1	60.7	9.61	9.35	8.9	9.0	
5.i.s	(175.2)	**	61.3	**	9.68	"	8.8	

¹⁾ R-(+)-1-Phenylethylamin (r) und dessen S-(-)-Antipode (s)

²⁾ Ausbeute der umkristallisierten Hydrochloride, wenn nicht anders vermerkt

3) Umkristallisation aus Ethanol/Ether, wenn nicht anders vermerkt

⁴⁾ c = 1.5 g% in Ethanol, wenn nicht anders vermerkt

⁵⁾ Durch saure Verseifung der entspr. Ethylester- Hydrochloride **4.a** bzw. **4.b**

⁶⁾ Umkristallisation der freien Aminocyclohexan-2-essig- bzw. -2propionsäure aus Methanol

⁷⁾ $c = 1.5 \ g\%$ in Wasser

8) Elementaranalysen von 5.k.r und 5.k.s fehlen

Anhand der Lage ($\delta = 3.6 - 3.7$ ppm) und der Halbbandenbreiten des H-1- Protons und durch Vergleich mit Literaturwerten^{9,23,24)} läßt sich die cis-Konfiguration der synthetisierten primären Aminocycloalkancarbonsäuren **5.g-k** und deren Derivate **4.a-f** zweifelsfrei bestimmen [trans- Verbindungen⁹⁾, δ H-1 = 3.0 - 3.3 ppm].

Die ¹³C-NMR-Spektren der cis-1-Aminocycloalkan-2-carbonsäure-Hydrochloride **5.g-k** sowie deren Derivate **4.a-f** zeigen wie erwartet nur einen Signalsatz und bestätigen somit die bereits auf der Stufe der sekundären Aminosäurederivate **3** abgeleiteten Befunde bezüglich des hochgradig diastereoselektiven Verlaufs der Hydrierung.

In Tab. 7 sind die chemischen Verschiebungen und die Einbindungsmultiplizitäten der Kohlenstoffsignale von 4.a-f und 5.g-k zusammengefaßt.

Bestimmung der optischen Reinheit der primären Aminosäurederivate **4.a-d**

Die primären 1-Aminocycloalkancarbonsäureethylester-Hydrochloride **4.a-d** wurden mit S-(+)- α - Methoxytrifluormethylphenylessigsäurechlorid (*Moshers* Reagenz³⁰) in die diastereomeren Amide **7.a-d** übergeführt und auf HPLC-Säulen getrennt (Schema 2).

Tab. 7: ¹³C-NMR-Verschiebungen¹⁾ und Einbindungsmultiplizitäten²⁾ (M) der 1-Aminocycloalkan-2-essig- bzw. 2-propiosäure-Hydro-chloride 5.g - k und deren Derivate 4.a - f.

				Verbi	indungen		
Atom	Μ	4.a	4.b	4.c	4.d	4.e	4.f
C-1	D	54.85	54.78	51.50	51.21	50.80	51.74
C-2	D	39.05	42.12	36.43	37.32	37.97	37.58 ⁵⁾
C-3	Т	28.85	27.96	28.57	28.47	28.44	27.71
C-4	Т	21.70	21.22	20.01	20.38	20.26	21.60
C-5	Т	30.92	30.76	23.58	23.49	23.63	23.48
C-6	Т	-	-	26.35	25.92	26.79	26.74
C-1"	Т	-	24.22	-	25.62	27.31	27.01
C-2"	Т	34.27	32.59	35.08	31.19	34.01	37.58 ⁵⁾
C-3"	S	172.03	172.89	171.75	173.03	172.19	173.81
C-4"	Т	60.64	60.05	60.35	60.14	48.90(D)	-
C-5"	Q	14.03	13.92	13.96	14.02	22.10	-
							46.81
sonstige							26.22
							25.34
			Verbind	lungen			
Atom	М	5.g ³⁾	5.h ³⁾	5.i ⁴⁾	5.k ⁴⁾		
C-1	D	55.56	55.88	52.91	52.45		
C-2	D	39.05	34.47	38.89	37.98		
C-3	т	30.03	29 43	28 10	28 32		

-						
C-2	D	39.05	34.47	38.89	37.98	
C-3	Т	30.03	29.43	28.10	28.32	
C-4	Т	22.47	22.39	21.98	21.75	
C-5	Т	31.62	31.55	22.67	22.95	
C-6	Т	-	-	27.22	26.68	
C-1"	Т	-	24.17	-	26.16	
C-2"	Т	34.38	33.59	35.84	35.67	
C-3"	S	175.54	177.19	181.58	183.75	

¹⁾ in CDCl₃, wenn nicht anders angegeben; δ (ppm)

2) Off-Resonanz-Spektren

³⁾ in CD₃OD

4) in D₂O, Standard Dioxan

5) isochrone Signale

 Tab. 8: HPLC-Daten der Mosher-Amide 7.a - d¹⁾ und die Enantiomerenreinheit der optisch aktiven primären 1- Aminocycloalkan-2-essig- bzw. -2-propionsäureethylester- Hydrochloride 4.a - d

	-						_
Ausg. Amin	t' _{R1} [min]	t' _{<i>R</i>2 [min]}	α ²⁾	ee% ³⁾	absol C-1	. Konfig. C-2	
R-(+)-PEA*)	15.28	12.52	1.23	98.8	-	-	
S-(-)-PEA*)	12.03	15.58	"	95.6	-	-	
4.a.r	26.97	20.26	1.32	100	R	R	
4.2.5	21.21	27.84	"	99.3	S	S	
4.b.r	25.44	20.52	1.22	99.8	R	R	
4.b.s	21.23	25.49	••	98.5	S	S	
4.с.г	21.19	19.28	1.15	96.0	R	R	
4.c.s	18.68	21.78	"	95.9	S	S	
4.d.r	17.40	15.83	1.15	95.9	R	R	
4.d.s	16.55	18.37	**	94.3	S	S	

t'_{R1} Hauptisomer t'_{R2} Nebenisomer

 Kieselgelsäule, Laufmittel: Isooctan/Ethylacetat 15: 1, Durchflußgeschwindigkeit: 2 ml/min

2) relative Retention

3) ee% bezogen auf die ermittelten Flächenverhältnisse, unkorrigiert

*) 1-Phenylethylamin

In Tab. 8 sind die HPLC-Daten der Amidtrennung und die aus den Flächenverhältnissen der diastereomeren Amide 7.a-d ermittelten Enantiomerenüberschüsse (ee%) der korrespondierenden Aminosäurederivate 4.a-d zusammengefaßt.

Die Enantiomerenüberschüsse der primären 1-Aminocyclopentan-2-essig- bzw. -2-propionsäureethylester (4.a bzw. 4.b) liegen über denen der eingesetzten 1-Phenylethylamine. Dies ist nur über einen zusätzlichen Reinigungseffekt beim Umkristallisieren der sekundären und der primären Aminosäure-Hydrochloride zu erklären.



Schema 2: Synthese der *Mosher*-Amide 7.a - d für die HPL-Chromatographie

Bei den entspr. Cyclohexanderivaten 4.c und 4.d, die nicht als kristalline Hydrochloride isoliert werden konnten und als ölige Rohprodukte in die Amide überführt wurden, liegen die Enantiomerenüberschüsse erwartungsgemäß unter denen der Hilfsamine.

Bestimmung der absolute Konfiguration

Die absolute Konfiguration der Verbindungen konnte mit Hilfe der CD-Spektroskopie bestimmt werden. Dazu wurden die 1-Aminocycloalkancarbonsäure-Derivate **4.a-d** in die entspr. UV-aktiven N-Salicylidenamine **8.a-d** überführt. Die CD-Spektren des 1R,2S-cis-2-Ethyl-1-aminocyclohexan¹⁴⁾ und des 1S,2S-cis-2-Phenyl-1-aminocyclopentan¹⁶⁾, deren absolute Konfiguration durch Röntgenstrukturanalyse ermittelt wurde, dienten zu Vergleichszwecken.

Die Salicylidene **8.a-d** wurden nach *Smith* et al.³¹⁾ direkt aus equimolaren Mengen der primären Aminocycloalkancarbonsäureethylester-Hydrochloride **4.a-d** und des Na-Salzes des Salicylaldehyds (Schema 3) hergestellt, da die freien Basen sich unter den Reaktionsbedingungen schnell in die entspr. Lactame umwandeln und sich so der Kondensation mit Salicylaldehyd entziehen. 468



Schema 3: Synthese der Salicylidenaminoderivate 8.a - d für die CD-Spektroskopie



Abb. 4: CD-Spektren der 1R,2R-cis-1-(N-Salicyliden)-aminocycloalkan-2-essigsäureethylester 8.a.r + 8.c.r (in Methanol) und des 1R,2Scis-2-Ethyl-1-(N-Salicyliden)-aminocyclohexans (in Acetonitril)



Abb. 5: CD-Spektren der 1S,2S-cis-1-(N-Salicyliden)-aminocycloalkan-2-propionsäureethylester 8.b.s + 8.d.s (in Methanol) und des 1S,2S-cis-2-Phenyl-1-(N-Salicyliden)-aminocyclopentans (in Acetonitril)

Tab. 9: Ausbeuten, physikalische und CD-Daten der N- Salicylidenderivate 8.a - d

Verb.	Ausb.	Schmp. ¹⁾	$[\alpha]_{0}^{20^{2}}$	C	D	abs. Konfig.		
	[%]	[°C]		λ_{max}	(Ə)	C-1	C-2	3)
				395	(-1674)			
8.a.r	95	77-8	- 213.0	313	(-9164)	R	R	R
				254	(-19070)			
				395	(+2088)			
8.b.s	92	Öl	+ 178.3	313	(+9068)	S	S	S
				255	(+14214)			
				395	(-1911)			
8.c.r	94	87-8	- 153.0	313	(-5734)	R	R	R
				255	(-17308)			
				399	(+2074)			
8.d.s	93	Öl	+ 114.5	313	(+4674)	S	S	S
				255	(+11198)			

1) Umkristallisation aus Methanol

 $^{2)} c = 1.5 g\%$, in Ethanol

³⁾ Konfiguration des eingesetzten Hilfsamins

Die Ausbeuten, physikalischen und CD-Daten der N-Salicylidenaminoderivate **8.a-d** sind in Tab. 9 zusammengefaßt. Alle Verbindungen sind ¹H- und ¹³C-NMR-spektroskopisch rein.

In Abb. 4 sind die CD-Spektren von **8.a.r** und **8.c.r**, die aus R-(+)-1-Phenylethylamin synthetisiert wurden, zusammen mit dem des 1R,2S-cis-2-Ethyl-1-aminocyclohexans¹⁴⁾ abgebildet, dessen Konfiguration zusätzlich durch Röntgenstrukturanalyse bewiesen ist.

In Abb. 5 sind die CD-Spektren von **8.b.s** und **8.d.s**, die aus S-(-)-1-Phenylethylamin hergestellt wurden, sowie das des 1S,2S-cis-2-Phenyl-1-aminocyclopentans¹⁶ (s.o.) dargestellt.

Tab. 10: Physi	sche Eigenschaften un	d Elementaranalysen o	der cis-1-(N-Benzoyl))-aminocyclohexan-2-essig	- und 2-propionsäureethyester 6.c - d
----------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	---------------------------	---------------------------------------

Verb.	Schmp. [°C]*	$[\alpha]_{D}^{20^{+}}$	Summen- formel (Molm.)	% C		% H		% N		
				ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.	
6.c.r	100-1	-21.3		70.6	71.0	8.01	8.11	4.8	4.9	_
			C ₁₇ H ₂₃ NO ₃ (289.3)							
6.c.s	102-3	+21.7		70.6	70.3	8.01	8.19	4.8	4.8	
6.d.r	95-6	-27.5		71.3	71.2	8.31	8.53	4.2	4.5	
			C ₁₈ H ₂₅ NO ₃ (303.4)							
6.d.s	94-5	+27.3		71.3	71.5	8.31	8.47	4.2	4.7	

• Umkristallisation aus Petrolether

+ c = 1.5 g%, in Ethanol

Die aus R-(+)-1-Phenylethylamin synthetisierten primären Aminosäurederivate **4.a.r** und **4.c.r** zeigen einen negativen, während die aus dem S-(-)-Antipoden gewonnenen Verbindungen **4.b.s** und **4.d.s** einen positiven Cottoneffect aufweisen. Diese Befunde bestätigen erneut die *Smith*'sche Regel³²⁾ und belegen, daß C-1 jeweils die gleiche Konfiguration besitzt wie die des zur Synthese eingesetzten Hilfsamins.

Aufgrund der cis-Konfiguration der Verbindungen **4.a-f** besitzt dann das C-2-Atom nach *Cahn-Ingold-Prelog*³³⁾ - infolge der Priorität des 2-Carbonsäuresubstituenten - jeweils wiederum die gleiche Konfiguration wie die des C-1 Atoms.

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie, der BASF Ludwigshafen, der HOECHST AG und der DEGUSSA, Frankfurt a.M. für die großzügige Unterstützung dieser Arbeit durch Sachmittel und Chemikalien, Frau *M. Schneider* für die sorgfältigen NMR-Messungen.

Experimenteller Teil

Schmp. (unkorrigiert): Schmelzpunktgerät nach Tottoli (Büchi). - IR: IR - 298 Perkin Elmer. - ¹H-NMR: EM 360 (Varian). - ¹³C-NMR: CFT 20 und XL 300 (Varian). - optische Drehung: Polarimeter 241 Perkin Elmer. - Elementaranalysen: Anal. Lab. des Inst. f. Org. Chemie und Biochemie der Universität Bonn. - HPLC: Modell 204 der Firma Waters. - CD-Spektren: Dichrograph III der Fa. Roussel-Jouan, Paris.

Ausgangsketone 1.a - d

Synthese der 1-Cycloalkanon-2-essig- und 2-propionsäure-ethylester erfolgt nach Lit. Vorschriften, s. Tab. 1.

Cyclohexanon-2-propionsäureamide 1.e-f

a) $\Delta^{9,10}$ -Hexahydrocoumarin

30.0 g (0.17 mol) 1-Cyclohexanon-2-propionsäure werden mit 150 ml Essigsäureanhydrid 6 h uner Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i.Vak. bleibt ein viskoses Öl zurück. Es wird mit 20 ml Ether verdünnt und mit 5% iger Na₂CO₃-Lösung ausgeschüttelt. Die Etherphase wird über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Filtrat wird anschlie-Bend i.Vak. eingeengt und der Rückstand i.Vak. destilliert: 21.6 g (80%) $\Delta^{9,10}$ - Hexahydrocoumarin. Sdp. 134-5/10 [°C/Torr], Lit. ²²): 140-2/15 [°C/Torr]. b) Zu 7.0 g (0.05 mol) des destillierten $\Delta^{9,10}$ - Hexahydrocoumarins in 50 ml trockenem Ether tropft man eine Lösung aus 0.05 mol Amin (s.u.) in 50 ml Ether. Nach 20 h wird der Ether abdestilliert und der Rückstand in 50 ml Ethylacetat gelöst. Die Lösung wird dreimal mit je 25 ml 0.1N HCl, 10proz. NaCO₃-Lösung und Wasser gewaschen. Die org. Phase wird über MgSO₄ getrocknet, filtriert und i.Vak. eingeengt. Der Amidrückstand (s.u.) wird umkristallisiert bzw. destilliert.

Ausbeute und physikalische Eigenschaften s. Tab. 1, ¹³C-NMR- Daten s. Tab. 2.

Eingesetztes Amin	Amid				
1) R-(+)-1-Phenylethylamin	(+)-1-Cyclohexanon-2-propion-säure- l'-phenylethylamid (1.e.r) Schmp. 102-3°C (Wasser) $[\alpha^{20} = + 89.8$ (c = 1.5 g%, Ethanol) % C H N ber. 74.7 8.70 5.1 gef. 74.5 8.70 5.1				
2) S-(-)-1-Phenylethylamin	(-)-1-Cyclohexanon-2-propionsäure-1'- phenylethylamid (1.e.s) Schmp. 101-2'C (Wasser) $[\alpha]^{20} = -85.8$ (c = 1.5 g%, Ethanol) % C H N ber. 74.7 8.70 5.1 gef. 74.0 8.83 5.1				
3) Piperidin	1-Cyclohexanon-2-propionsäure-N- piperidinamid (1f) nicht destillierbares Öl, nur spektrosko- pische Charakterisierung				

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der 1-(N-1'-Phenylethyl)-iminocycloalkan-2-carbonsäurederivate 2.a - 1

Je 0.1 mol 1-Cycloalkanon-2-essig- bzw. 2-propiosäure-Derivat **1.a** - **f** werden in 100 ml Benzol bzw. Toluol mit je 0.1 mol R- (+)- bzw. S-(-)-1-Phenylethylamin unter den in Tab. 3 angegebenen Bedingungen am Wasserabscheider erhitzt, bis kein Reaktionswasser mehr abgeschieden wird. Das Lösungsmittel wird i.Vak abdestilliert. Die Ausbeuten der Imine werden ¹H-NMR-spektroskopisch bestimmt. Die Imine werden ohne weitere Reinigung direkt in absol. Ethanol gelöst und zur Hydrierung eingesetzt. Versuchsbedingungen und Ausbeuten s. Tab. 3

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der sekundären cis-1-Aminocycloalkan-2-carbonsäurederivat-Hydrochloride 3.a.f

Das aus je 0.1 mol Keton 1 und Amin erhaltene Imin 2 wird in 100 ml absol. Ethanol gelöst und mit 8.0 g (13 g für 2.a und 2.b) ethanol-feuchtem Raney-Ni bei 5 bar und Raumtemp. in einer *Parr*-Apparatur hydriert. Nach Beendigung der H₂- Aufnahme (3 - 4 d) wird der Katalysator abfiltriert und mit Ethanol gewaschen. Das Lösungsmittel wird i.Vak. entfernt und das ölige sekundäre Amin auf einer Kieselgelsäule vom nicht umgesetzten 1-Phenylethylarnin mittels Ethylacetat getrennt. Die Ethylacetatlösung wird i.Vak. eingeengt, gekühlt und mit überschüssiger ethanolischer Chlorwasserstofflösung versetzt. Es wird i.Vak. zur Trockne eingedampft und in etwa 5 ml Ethanol (3.c in 50 ml Ether) gelöst. Durch Zugabe von Ether (Petrolether für 3.c) wird das sekundäre cis-1-Aminocycloalkan-2carbonsäure-Derivat-Hydrochlorid ausgefällt. Der weiße Niederschlag wird abgesaugt und aus Ethanol/Ether umkristallisiert.

Ausbeuten, physikalische Eigenschaften und Elementaranalysen s. Tab. 4.

Synthese der cis-1-(N-1'-Phenylethyl)-aminocycloalkan-2-essig- bzw. 2-propionsäure-Hydrochloride **3.g - k**

10 mmol der sekundären cis-1-Aminocycloalkan-2-carbonsäureester-Hydrochloride **3.a** - d werden in einer Lösung von 2.0 g (50 mmol) NaOH in 50 ml wäßrigem Ethanol 20 h bei Raumtemp. verseift. Die Lösung wird i.Vak. eingeengt, mit 2N-HCl angesäuert und weitere 2 h bei Raumtemp. gerührt. Es wird 5 mal mit je 20 ml Methylenchlorid extrahiert, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und i.Vak. zur Trockne eingeengt. Der verbliebene weiße Rückstand wird aus Aceton umkristallisiert.

Ausbeuten, physikalische Eigenschaften und Elementaranalysen s. Tab. 4

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der primären cis-1-Aminocycloalkan-2-essig- bzw. 2-propionsäure-Derivat-Hydrochloride **4.a** - **f**

1.5 g 10proz. Pd/C-Katalysator werden in 50 ml absol. Ethanol 15-20 min vorhydriert. 30 mmol sekundäres cis-1-Aminocycloalkan-2- carbonsäure-Derivat-Hydrochlorid **3.a** - f werden in 50 ml absol. Ethanol gelöst, die Lösung wird zum vorhydrierten Katalysator gegeben und 2-3 d bei 5 bar H₂ und 50°C hydrogenolysiert. Der Katalysator wird abfiltriert, mit heißem Ethanol gewaschen und das Filtrat i. Vak. zur Trockne eingedampft. Umkristallisation aus Ethanol/Ether gibt die primären cis-1- Aminocycloalkan-2-carbonsäure-Derivat-Hydrochloride **4.a** - f. Ausbeuten, physikalische Eigenschaften und Elementaranalysen s. Tab. 5; ¹³C-NMR-Daten s. Tab. 7.

Synthese der cis-1-Aminocycloalkan-2-essig- bzw. 2-propionsäuren bzw. Hydrochloride 5.g - k

a) cis-1-Aminocyclopentan-2-essig- und 2-propionsäure- Hydrochloride 5.g - h

15 mmol der primären cis-1-Aminocyclopentan-2-carbonsäureester-Hydrochloride **4.a** bzw. **4.b** werden in 25 ml 20proz. HCl unter Rückfluß erhitzt. Die Verseifung wird dc verfolgt (Kieselgel; Ethylacetat/Methanol 4/1) und ist nach 20 h beendet (R_f Ester: 0.6, R_f Säure: 0.2). Danach wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Aceton/Ether umkristallisiert.

b) cis-1-Aminocyclohexan-2-essig- bzw. 2-propionsäure 5.1 - k

Zu einer Lösung von 10 mmol des primären cis-1-Aminocyclohexan-2carbonsäureester-Hydrochlorids 4.c bzw. 4.d in 25 ml Ethanol werden 12 ml 1N-NaOH gegeben. Nach 18 h Rückflußerhitzen wird erneut mit 12 ml 1N-NaOH weitere 24 h erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemp. wird das Lösungsmittel i.Vak. abdestilliert, der Rückstand in 5 ml Wasser gelöst und an einer Kationaustauschersäule (s.u.) chromatographiert. Die aminosäurehaltigen Fraktionen werden vereinigt, das Lösungsmittel wird abgedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. - Säule: 500x15 mm; Sorbens: Dowex 50W-X8, H⁺, 100-200 mesh (Ega); Eluent: 1N-Ammoniumhydroxidlösung. Ausbeuten, physikalische Eigenschaften und Elementaranalysen s. Tab. 6; ¹³C-NMR-Daten s. Tab. 7.

cis-1-(N-Benzoyl)-aminocyclohexan-2-essig-bzw. 2-propionsäureethylester **6.c - d**

0.6 mmol der primären cis-1-Aminocyclohexan-2-essig- bzw. 2-propionsäureethylester-Hydrochloride 4.c bzw. 4.d werden in 1 ml absol. CCl₄ gelöst und mit 4 Tropfen absol. Pyridin versetzt. Anschließend gibt man 100 mg (0.7 mmol) Benzoylchlorid zu und läßt über Nacht stehen. Lösungsmittel und überschüssiges Benzoylchlorid werden i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt und dreimal mit je 5 ml Ether extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte werden mit je 5 ml 1N-HCl gesättigter NaHCO₃-Lösung und Wasser ausgeschüttelt. Die org. Phase wird über MgSO₄ getrocknet, filtriert und i.Vak. eingedampft. Der Rückstand wird aus Petrolether umkristallisiert.

Physikalische Eigenschaften und Elementaranalysen von 6.c und 6.d sind in Tab. 10 zusammengefaßt.

Allgemeine Derivatisierungsvorschrift der primären Aminosäureester-Hydrochloride 4.a - d mit S-(+)-2-Methoxy-2trifluormethylphenylessigsäurechlorid zur HPLC-Untersuchung der Mosher-Amide 7.a - d

Je 0.15 mmol der Aminosäureester-Hydrochloride **4.a** - **d** werden in 4 Tropfen absol. CCl₄ gelöst und mit 4 Tropfen absol. Pyridin versetzt. Anschließend gibt man 37.9 mg (0.15 mmol) S- (+)-2-Methoxy-2-trifluormethylphenylessigsäurechlorid zu und läßt 18 h stehen. Es wird mit 3 ml Wasser verdünnt und dreimal mit je 5 ml Ether extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden dreimal mit je 5 ml IN-HCl, dreimal mit je 5 ml gesättigter NaHCO₃- Lösung und anschließend mit Wasser bis zur Neutralreaktion gewaschen. Die org. Phase wird über MgSO₄ getrocknet, filtriert und i.Vak. eingedampft. Der Rückstand wird direkt zur HPLC eingesetzt. Es werden 1 - 5 µl einer 5 - 10proz. Ethylacetatlösung injiziert.

Die Retentionszeiten sowie die aus den Flächen bestimmten Enantiomerenüberschüsse sind in Tab. 8 zusammengefaßt. - Säule: Hibar-LiChrosorb Si-60, 7 μ m. - Elutionsystem: n-Hexan/Ethylacetat 15/1 (V/V), Durchflußgeschwindigkeit: 2 ml/min.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der N- Salicylidene 8.a.d

0.3 mmol der optisch aktiven primären cis-1-Aminocycloalkan-2-carbonsäureethylester-Hydrochloride **4.a** - **d** werden in 2 ml Methanol gelöst und mit 45 mg (0.3 mmol) kristallinem Na-Salz des Salicylaldehyds versetzt. Anschließend läßt man die Mischung über Nacht bei Raumtemp. stehen und destilliert danach das Lösungsmittel ab. Der Rückstand wird mit 5 ml Wasser versetzt und dreimal mit je 5 ml n-Hexan extrahiert. Die org. Phase wird über MgSO₄ getrocknet und filtriert. Nach Abdampfen des n-Hexan i.Vak. wird der gelb gefärbte ölige Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Man erhält die cis-1-(N-Salicyliden)- aminocycloalkan-2-essig- bzw. 2-propionsäureethylester **8.a-d**. Ausbeute, physikalische und CD-Daten s. Tab. 9.

Literatur

- 8. Mitt.: C.M. Nachtsheim und A.W. Frahm, Arch. Pharm. (Weinheim) 322, 199 (1989).
- 2 E. Roberts, S. Frankel, J. Biol. Chem. 187, 55 (1950).
- 3 a) P. Krogsgaard-Larsen und A.V. Cristensen, Ann. Rep. Med. Chem. 15, 41 (1980) und darin zitierte Lit.
 - b) P. Krogsgaard-Larsen, J. Med. Chem. 24, 1377 (1981).

Asymmetrische reduktive Aminierung

- 4 N.G. Bouvery, D.R. Hill, A.L. Hudson, A. Doble, D.N. Middelmiss, J. Shaw und M. Turnbull, Nature 283, 93 (1980).
- 5 R. Hoffmann, J. Chem. Phys. 39, 1397 (1963).
- 6 M. Wise, in "QSAR and Strategies in the Design of Bioactive Compounds", S. 19, VCH, Weinheim 1985.
- 7 J.P. O'Donnel, D.A. Johansen und A.J. Azzar, J. Med. Chem. 23, 1142 (1980).
- 8 D.T. Witiak, K. Tomita, R.J. Patch und S.J. Enna, J. Med. Chem. 24, 788 (1981).
- 9 P.D. Kennewell, S.S. Matharu, J.B. Taylor, R. Westwood und P.G. Sammes, J. Chem. Soc. Perkin Trans I 1982, 2553.
- 10 G.A.R. Johnston und B. Twitchin, Brit. J. Pharmacol. 59, 218 (1977).
- 11 G.A.R. Johnston, P. Krogsgaard-Larsen, A.L. Stephansen und B. Twitchin, J. Neurochem. 26, 1029 (1976).
- 12 P. Krogsgaard-Larsen, L. Nielsen, E. Falch und D.R. Curtis, J. Med. Chem. 28, 1612 (1985).
- 13 D. Valentin, Jr. und J.W. Scott, Synthesis 1978, 329.
- 14 G. Knupp und A.W. Frahm, Chem. Ber. 117, 2076 (1984).
- 15 G. Knupp und A.W. Frahm, Tetrahedron Lett. 22, 2633 (1981).
- 16 W. Wiehl und A.W. Frahm, Chem. Ber. 119, 2668 (1986).
- 17 7. Mitt.: C.M. Nachtsheim und A.W. Frahm, Arch. Pharm., im Druck 18 G. Storck, A. Brizzolara, H. Landesmann, J. Szmuszkovic und R.
- Terrell, J. Am. Chem. Soc. 85, 207 (1963).
- 19 A. Serge, K. Viterbo und G. Parisi, J. Am. Chem. Soc. 79, 3503 (1957).

- 20 T.J. Curphy, J. Chao-Yu Hung und C. Chung Chain Chu, J. Org. Chem. 40, 607 (1975).
- 21 A. Mondon, Chem. Ber. 95, 1461 (1959).
- 22 C. Mannich und W. Koch, Chem. Ber. 75, 803 (1942).
- 23 W. Wiehl, Dissertation Bonn 1985
- 24 G. Knupp, Dissertation Bonn 1982
- 25 E. Pretsch, J. Seibel, W. Simon und T. Clerc, "Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen", 2. Aufl., S. C-35, Springer Verlag, Heidelberg 1981.
- 26 E. Eliel, "Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen" 1. Aufl., S. 292, Verlag Chemie, Weinheim 1966.
- 27 A. Mondon, M.G. Haselmeyer und J. Zander, Chem. Ber. 92, 2543 (1959).
- 28 Y. Izumi und A. Tai, "Stereo-differentiating-Reaction", S. 248, Academic Press, New York, London, 1977.
- 29 C.H. Heathcock, C.T. White, J.J. Morrison und D. Van Dreveer, J. Org. Chem. 46, 1269 (1981).
- 30 J.A. Dale, D.L. Dulł und H.S. Mosher, J. Org. Chem. 34, 2543 (1969).
- 31 H.E. Smith, E.P. Burrows, M.J. Marks, R.D. Lynch und F.-M. Chen, J. Am. Chem. Soc. 99, 707 (1977).
- 32 H.E. Smith, Chem. Rev. 83, 359 (1983).
- 33 a) R.S. Cahn, C.K. Ingold und V. Prelog, Experientia 12, 81 (1956)
- b) R.S. Cahn, C.K. Ingold und V. Prelog, Angew. Chem. 78, 413 (1966).

[Ph572]