

Zur Synthese von isocamphananalogem Ephedrin*

Synthesen in der Isocamphanreihe, 26. Mitt.¹

Gerhard Buchbauer*, **Waltraud Pernold²**, **Monika Ittner³**,
Mohammad T. Ahmadi⁴, **Renate Dobner⁵** und **Reinhold Reidinger⁶**

Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Wien, A-1090 Wien, Österreich

(Eingegangen 11. März 1985. Angenommen 10. April 1985)

Syntheses in the Isocamphane Series, XXVI. The Synthesis of an Isocamphane-analogous Ephedrine

The synthesis of two new bicyclic phenylethylamine derivatives with potentially simpathomimetic effects is described. The synthesis of the isocamphane analogous apoephedrine (**4**) starts from the bicyclic methylketone **5** and leads via its α -bromoderivative **6** and the corresponding tosylamidoketone **8** to **4**. The synthesis of the title compound **2** has been accomplished by preparing the α -oximinoketone **19** from the bicyclic ethylketone **15** with subsequent reduction to the amino alcohol derivative **20** and final selective monomethylation by the *Johnstone* procedure via the corresponding trifluoroacetamide.

(*Keywords: Apoephedrine analogue; Bicyclo[2.2.1]heptyl-N-methylaminoethanol derivative; Bicyclo[2.2.1]heptyl-N-methylaminopropane derivative; C—N-Bond formation; Ephedrine analogue; Isocamphane analogous drugs; α -Oximinoketone; Simpathomimetica*)

Einleitung

Phenylethylaminderivaten kommt in der Arzneimittelforschung eine zentrale Stellung zu. Viele Pharmaka besitzen dieses „pharmakophore Bauelement“ und in zahlreichen Untersuchungen wurden Regeln für die Beziehungen zwischen Struktur von Derivaten dieses Amins und ihren biologischen Eigenschaften erarbeitet. Ein interessantes Beispiel für so ein Derivat, das eine Teilstruktur dieses pharmakophoren Bauelementes — nämlich die Ethylaminseitenkette — in einem starren, bicyclischen System

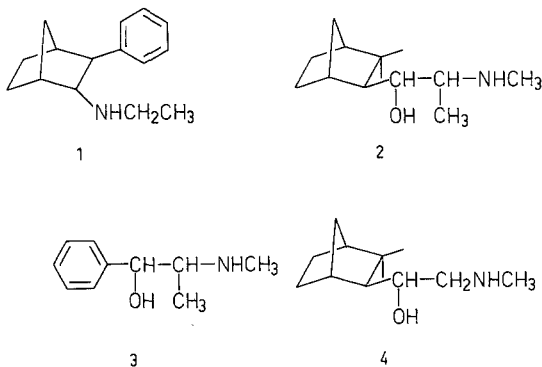
* Herrn Prof. Dr. K. Kratzl mit den besten Wünschen zum 70. Geburtstag gewidmet.

enthält (das seinerseits wiederum die andere Teilstruktur, den Phenylring, ersetzt), ist das bicyclische Sympathomimeticum Fencamfamin (**1**).

Durch den Norbornanbicyclus zeigt **1** eine große Palette von interessanten, gegenüber den aromatischen Vorbildern zum Teil modifizierten Wirkungen^{7,8}. Dies ist auch bei alicyclischen Norepinephrinen bekannt: Sie sind bedeutend wirksamer in bezug auf die Norepinephrin-N-Methyltransferase (*NMT*) als die aromatischen Verbindungen⁹.

NMT katalysiert die N-Methylierung des Norepinephrins zum Epinephrin. Um die Funktionen des Epinephrins und *NMT* auf den Bluthochdruck und andere Erkrankungen zu erforschen, wurden einige *in vitro* und *in vivo* wirksame Inhibitoren von *NMT* entwickelt, wobei sich alle nichtaromatischen Verbindungen, vor allem Norbornylethanolamine mit *exo*-konfigurierter Seitenkette¹⁰, als wesentlich aktiver als ihre aromatischen Analoga erwiesen.

Nachdem am Beispiel von **1** die interessante Modifikation der Wirkungen erkannt und bei den bicyclischen Norepinephrinen sogar eine bedeutend bessere Wirkung festgestellt wurde, erschien es in Fortführung unserer Arbeiten zur Darstellung isocamphananaloger Pharmaka^{11–15} sinnvoll, als weitere Vertreter der bicyclischen Sympathomimetica auch die Synthese des isocamphananalogen Ephedrins (**2**) zu versuchen.



Ergebnisse und Diskussion

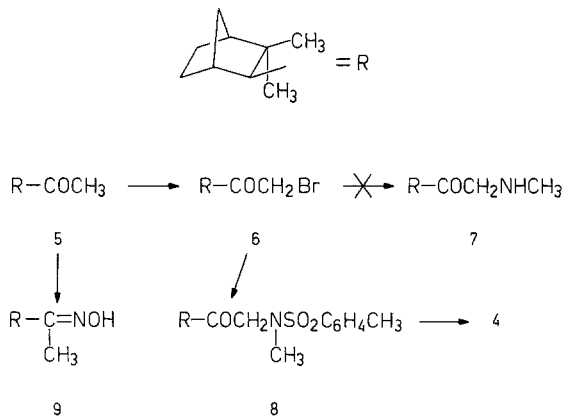
Da in **2** formal nur der aromatische Ring durch den Bicyclus ersetzt ist, konnte man für die Synthese von **2** einige der bekannten Darstellungsverfahren für Ephedrin (**3**)¹⁶ in Betracht ziehen. Da es aber trotz formaler Analogie nicht sicher war, daß die Reaktionen gleich wie beim Phenylethylaminderivat verlaufen würden, ja durch die sterische Abschirmung des sperrigen Bicyclus sogar ein Scheitern der Synthesen befürchtet werden mußte, erschien es ratsam, die Seitenkettenverlängerung und

Funktionalisierung zuerst an einer Modellverbindung zu erproben. Diese Überlegungen ließen uns daher zunächst die Synthese des isocamphananalogen Apoephedrins (**4**) versuchen.

Synthese von **4**

Als Ausgangssubstanz für die Synthese von **4** wurde das leicht zugängliche bicyclische Keton **5**¹⁷ gewählt, das sich nach bewährter Vorschrift¹⁸ leicht in das α -Bromketon **6** überführen ließ. **6** sollte durch direkte Aminierung mit wäßriger bzw. isopropanolischer Methylaminlösung^{19,20} zu **7** umgesetzt werden, was jedoch trotz Variation der Bedingungen nicht gelang. Dagegen führte die Reaktion von **6** mit *p*-Tosylmethylamid nach der Vorschrift von *Weston* et al.²¹ ohne Schwierigkeiten unter Knüpfung der C—N-Bindung zum bicyclischen Sulfonamid **8**.

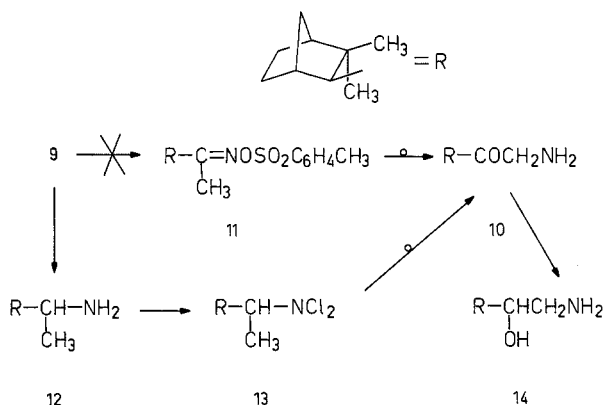
Die nächste Aufgabe bestand nun darin, **8** zu **4** zu spalten, was erst nach dem Verfahren von *Gold* et al.²² mit guter Ausbeute gelang. Andere Spaltungsmethoden, wie: Na/*Bu*OH, Na/*iso*-Propylalkohol²³, HBr/Phenol²⁴, ZnCl₂/Eisessig²⁵ führten nicht zum Ziel. *Gold* et al. beschrieben die Verwendung von Natriumaluminiumbis(2-methoxyethoxy)dihydrid (*SMAH*, Redal®) als günstiges Reagens zur Herstellung von primären und sekundären aliphatischen und aromatischen Aminen aus den korrespondierenden Sulfonamiden. Von großem Vorteil war die Tatsache, daß bei der Synthese verschiedener Ephedrinderivate aus den entsprechenden sulfonierten Carbonylverbindungen die Reduktion der Ketogruppe zur alkoholischen Hydroxylfunktion glatt als Nebenreaktion der Spaltung verlief. Nach dieser Vorschrift erhitzen wir das Sulfonamid **8** mit überschüssigem *SMAH* in Toluol einen Tag lang unter Rückfluß. Die Autoren²² verwendeten übrigens ein Verhältnis von Sulfonamid : *SMAH*



= 1 : 4. Wir fanden, daß sich bei der Reaktion von **8** zu **4** am besten ein Verhältnis von Sulfonamid : Reduktionsmittel von 1 : 20 bewährte, während sich Ansatzverhältnisse von 1 : 10 oder gar nur 1 : 4 als ungünstig erwiesen. Entweder lief die Reaktion überhaupt nicht ab, oder lieferte nur sehr geringe Ausbeuten an **4**.

Zur Darstellung von **4** versuchten wir auch noch einen anderen Weg, der sich aber in summa der zuvor beschriebenen Synthese als unterlegen erwies und daher auch vorzeitig abgebrochen wurde.

Aus dem Oxim **9** sollte durch *Neber-Umlagerung*²⁶ in wenigen Schritten das Aminoketon **10** zugänglich sein, doch scheiterte schon die Darstellung des entsprechenden Oximtosylates **11**. Dagegen gelang die Darstellung von **10** in der von *Baumgarten* u. a.²⁷ modifizierten Vorschrift zur *Neber-Umlagerung* mit allerdings nur mäßiger Ausbeute: **9** wurde mittels LiAlH_4 zu **12** reduziert und dieses mit ad hoc hergestelltem *tert.*-Butylhypochlorit via **13** durch Behandeln mit Natriumethylat und dann mit salzsauerm Isopropylalkohol unter Rückfluß in das Hydrochlorid von **10** umgewandelt. Freisetzung der Base und Reduktion mit LiAlH_4 lieferte schließlich den Aminoalkohol **14**, dessen Überführung in **4** durch primäre Aminalkylierung jedoch nicht mehr versucht wurde.



Synthese von **2**

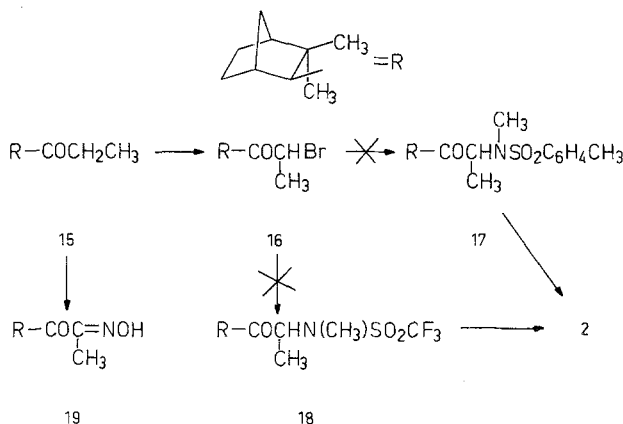
In Analogie zur kurzen Synthese von **4** sollte nun auch das isocamphananalogue Ephedrin (**2**) dargestellt werden. Als Ausgangssubstanz wählten wir das Ethylketon **15**¹², dessen Überführung in das zu **6** homologe Bromketon **16** mit guter Ausbeute gelang.

Versuche, **16** über **17** in **2** zu überführen, scheiterten jedoch trotz mehrfacher Variation der Reaktionsbedingungen. Auch die von *Guzman* et al.²⁸ beschriebene Synthese von α -Alkylaminoketonen durch Verknüpfung eines Alkylbromids mit *N*-Methylformimidsäuremethylester führte ebensowenig zum Ziel, wie die Umwandlung von **16** mittels Triflamid²⁹ (ad hoc aus gasförmigem CH_3NH_2 und

Triflic-Anhydrid hergestellt) in **18**, das dann mittels LiAlH_4 in einem Schritt zu **2** reduziert werden sollte. Nachdem auch die C—N-Verknüpfung von **16** mit Natriumazid durch Phasentransferkatalyse³⁰ scheiterte, wurde der Weg, durch Aminalkylierung **2** zu erhalten, aufgegeben.

Eine andere Möglichkeit, zu α -Aminoalkoholen zu gelangen, besteht in der Oximierung der α -ständigen CH_2 -Gruppe eines Ketons mit einem Alkylnitrit mit nachfolgender Reduktion des Oximinoketons mit LiAlH_4 . Dieser Weg schien wegen seiner Kürze und Einfachheit ebenfalls zielführend zu sein; außerdem verläuft auch eine der bekannten Ephedrinsynthesen über ein Oximinoketon (siehe¹⁶).

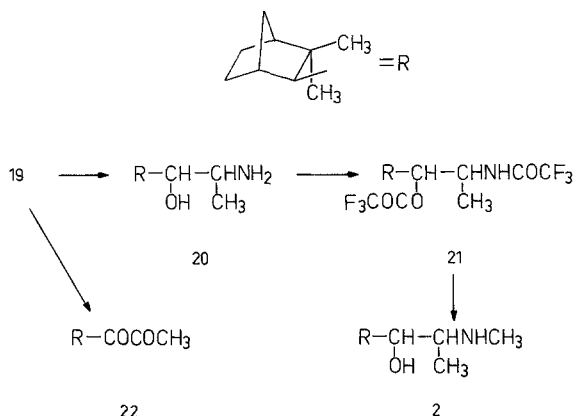
Zur Herstellung des α -Oximinoketons **19** wurde zu einer Mischung von **15** und Isoamylnitrit bei Raumtemperatur trockener Chlorwasserstoff eingeleitet³¹ und auf diese Weise **19** in bescheidener Ausbeute erhalten. Überraschenderweise gelang es uns — trotz Variation der Bedingungen — vorerst nicht, diese Reaktion zu wiederholen.



Die entscheidende Wende in den Bemühungen um eine günstige Darstellung von **19** gelang erst auf Grund einer Patentschrift³², wonach in einem dipolaren, aprotischen Lösungsmittel unter dem katalytischen Einfluß von Chlorwasserstoff mit niederen Alkylnitriten bei Temperaturen zwischen -30° und $+100^\circ\text{C}$ nitrosiert wird. Demzufolge wurde **15** mit Isoamylnitrit und HCl-Gas umgesetzt, wobei sich *DMF* als Lösungsmittel besser bewährte, als das gleichfalls angeführte³² *HMPTA*, und so **19** in 53% Ausbeute in Form von gelblich-weißen Kristallen erhalten. Hydrierung von **19** mit LiAlH_4 lieferte anschließend den bicyclischen Aminoalkohol **20**.

Im letzten Schritt sollte das primäre Amin **20** monomethyliert werden, um das isocamphananaloge Ephedrin (**2**) zu erhalten. Reaktion von **20** mit

Methyliodid führt zu keinem positiven Ergebnis, ebenso wie auch die Methylierung nach *Eschweiler-Clarke* mit Formaldehyd und Ameisensäure nicht zielführend war.



Als weitere Darstellungsmöglichkeit von **2** bot sich die selektive Monomethylierung nach *Johnstone et al.*³³ an. Bei dieser Methode werden N-Trifluoracetyl-derivate von primären aliphatischen und aromatischen Aminen mit Methyliodid unter basischen Bedingungen in die entsprechenden N-Methylamine übergeführt. Umsetzung des Trifluoracetyl-derivates **21**, das nach Lit.³⁴ aus **20** und Trifluoressigsäureanhydrid bei -5°C erhalten wurde, mit Methyliodid und gepulvertem Kaliumhydroxid in trockenem Aceton lieferte schließlich das gewünschte isocamphananaloge Ephedrin (**2**).

Im ^1H -NMR-Spektrum erscheint bei 4.3 ppm das Quartett des Carbinolprotons, das mit dem $\text{C}_2\text{-H}$ des Bicyclus ($^3J = 12\text{ Hz}$) und mit dem Proton des benachbarten, die Methylaminogruppe tragenden C-Atoms koppelt ($^3J = 3\text{ Hz}$). Dieses Proton kommt bei 3.7 ppm zur Resonanz, wobei außer der vicinalen Kopplung zum Carbinol-H auch noch die Kopplung zur Methylgruppe ($^3J = 7\text{ Hz}$) beobachtet werden kann. Nach *Engl*³⁵ ist diese geringe Kopplungskonstante von nur 3 Hz ein Beweis für die *erythro*-Ständigkeit von Hydroxyl- und Methylaminogruppe zueinander.

Schließlich wurde versucht, **2** auch noch auf zwei anderen Wegen zu erhalten. Analog der Ephedrinsynthese¹⁶ wurde **19** durch saure Hydrolyse in die α -Dicarbonylverbindung **22** übergeführt. Diese sollte anschließend durch katalytische Hydrierung in Anwesenheit von Methylamin und Platin zum Endprodukt **2** reagieren. **22** konnte wohl mit mäßiger Ausbeute aus **19** erhalten werden, doch die weitere Aminierung zu **2** scheiterte auch unter verschiedenen Reaktionsbedingungen. Versuche zur *Neber*-Umlagerung mit dem Oxim von **15** führten ebenfalls nicht zum Ziel.

Dank

Für die Aufnahme der Gaschromatogramme und Massenspektren danken wir den Herren *F. Slechta* und *G. Zinsberger* (Institut für Pharmazeutische Chemie) und Herrn Dr. *A. Nikiforov* (Institut für Organische Chemie der Universität Wien).

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden mit dem *Kofler*-Heiztischmikroskop bestimmt und sind nicht korrigiert. Die Infrarotspektren wurden mit dem Perkin-Elmer 237, die GC/MS-Spektren mit dem Varian MAT 111, die Massenspektren mit dem Varian MAT CH 7 (70 eV) aufgenommen. Die Aufnahme der ^1H -NMR-Spektren erfolgte mit dem Varian-T-60-Gerät (*TMS*, δ -Werte in ppm). Die präparativen DC-Trennungen erfolgten auf Fertigplatten der Firma Merck: KGF 60 F₂₅₄, 2 mm, 20 $\times$ 20, Nr. 5717. Für die Ausführung der Mikroanalysen danken wir Herrn Dr. *J. Zak* (Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien).

1-(3,3-Dimethyl-2-exo-bicyclo[2.2.1]heptyl)-2-bromethanon (6)

Nach Lit.¹⁸ wurden eingesetzt und verarbeitet: 4 g (24 mmol) **5**¹⁷, 1.3 ml (24 mmol) Brom in 28 ml absol. *MeOH*, 14 ml H_2O . Ausb. 5.4 g (91.5%); Schmp. 36–39 °C.

1-(3,3-Dimethyl-2-exo-bicyclo[2.2.1]heptyl)-N-methyl-N-p-tosylamidoethanon (8)

6 ml (61 mmol) 33%ige Methylaminlösung und 34 ml 12%ige *NaOH* wurden am Wasserbad erwärmt, portionsweise mit 4 g (21 mmol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid versetzt und bis zum Klarwerden der Lösung noch weitere 40 min erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung mit 2 *N* *HCl* bis zur sauren Reaktion versetzt und der weiße Niederschlag abgenutscht und getrocknet. Ausb. 3.7 g (97%) *N*-Methyl-*p*-tosylamid. Schmp. 76–79 °C.

0.4 g (7.1 mmol) gepulvertes *KOH*, wenig *EtOH* und 1.4 g (7.5 mmol) *p*-Tosylmethylamid wurden mit 2.2 g (9 mmol) **6** versetzt und unter Rückfluß erhitzt. Nach 3 h wurde *KBr* abfiltriert und mit *EtOH* nachgespült. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde aus Ethylacetat umkristallisiert. Ausb. 1.0 g (32%): weiße, längliche Kristalle; Schmp. 129–131 °C. Löslich in *MeOH* und Benzol in der Wärme.

$\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{S}$ (349.50). Ber. C 65.38 H 7.80 N 4.01 S 9.19.

Gef. C 65.52 H 7.84 N 4.10 S 9.02.

IR (KBr): 1 750 cm^{-1} (CO); 1 390, 1 370 cm^{-1} (gem. CH_3); 1 350, 1 175 cm^{-1} (SO_2N).

^1H -NMR (C_6D_6): CH_3 gem. 1.07, 1.22 (2 s, je 3 H); CH_3 arom. 2.14 (s, 3 H); *endo*-H am C_2 2.25 (m, 1 H); C_1 -H 2.40 (m, 1 H); N— CH_3 2.85 (s, 3 H); COCH_2 3.90 (s, 2 H); C—H arom. 7.0, 7.9 (m, 4 H).

MS (*m/e*; *r. l.*): 349 (M^+ , 13), 306 [19, M^+ — $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 218 (34, 306-Tosyl), 194 (43), 165 (66), 155 (93), 151 (96), 123 (100), 108 (28), 107 (42), 95 (15), 93 (15), 91 (98), 81 (100), 67 (46).

1-(3,3-Dimethyl-2-exo-bicyclo[2.2.1]heptyl)-2-N-methylaminoethanol (4)

0.5 g (1.4 mmol) Sulfonamid **8**, 16 ml frisch destilliertes absol. Toluol und 9.5 ml 66%ige *SMAH* in Toluol (= 28 mmol) wurden 22 h unter Rückfluß erhitzt.

Nach dem Abkühlen wurden langsam 10 ml 10%ige NaOH zugesetzt und der sich dabei bildende Niederschlag mit Ether extrahiert. Die etherische Lösung wurde in der angegebenen Reihenfolge mit 10%iger NaOH, mit H₂O und mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und das Amin schließlich mit 2 N Salzsäure in das Hydrochlorid übergeführt. Nach Zugabe von verd. NaOH wurde **4** durch Ausethern als farblose, viskose Flüssigkeit gewonnen. Ausb. 150 mg (60%); n_D^{22} 1.4995. C₁₂H₂₃NO (197.32).

IR (KBr, liquid film): 3 500 cm⁻¹ (OH); 1 580 cm⁻¹ (NH); 1 390, 1 370 cm⁻¹ (gem. CH₃).

¹H-NMR (CCl₄): gem. CH₃ 1.0, 1.10 (2 s, je 3 H); N—CH₃ 2.41 (s, 3 H); OH 3.33, CH₂—N 3.4—2.7 (m, 2 H, ²J = 10 Hz, ³J = 5 Hz); CH—OH 3.57 (m, 1 H).

(CCl₄ + CF₃COOH): NH 7.0 (breit).

MS (*m/e*; r. I.): 197 (*M*⁺, 6), 179 (15), 164 (9), 123 (100), 110 (53), 109 (36), 107 (9), 95 (11), 93 (22), 91 (12), 81 (52), 69 (21), 67 (54).

Oxim von **9**

Nach Lit.³⁶ bereitet. **9**: Plattenförmige Kristalle (aus EtOH/H₂O = 3/2); Schmp. 118—120 °C.

C₁₁H₁₉NO (181.31). Ber. C 72.86 H 10.58 N 7.73.

Gef. C 72.94 H 10.68 N 7.72.

IR (KBr): 3 240 cm⁻¹ (OH); 1 670 cm⁻¹ (C=N); 1 390, 1 368 cm⁻¹ (gem. CH₃).

¹H-NMR (C₆D₆): gem. CH₃ 1.03, 1.17 (2 s, je 3 H); CH₃ 1.96 (s, 3 H); C₁-H 2.41 (m, 1 H); C₂-H 2.73 (m, 1 H); NOH 9.86 (s, 1 H).

MS (*m/e*; r. I.): 181 (*M*⁺, 29), 166 (98), 150 (25), 149 (15), 135 (15), 123 (39), 109 (98), 108 (21), 93 (43), 81 (68), 69 (100), 67 (58), 57 (70).

1-(3,3-Dimethyl-2-exo-bicyclo[2.2.1]heptyl)-1-ethylamin (**12**)

Eine Lösung von 1.45 g (8 mmol) **9** in 50 ml absol. Ether wurde in eine Suspension von 3.5 g (90 mmol) LiAlH₄ in 20 ml absol. Ether langsam eingetropft, 5 h unter Rückfluß erhitzt und weitere 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zersetzung mit Wasser wurde von den festen Teilen abdekantiert (bzw. abgehebert) und der gelartige Al(OH)₃-Niederschlag mit Ether gründlich ausgewaschen. Die gesammelten Etherextrakte wurden über K₂CO₃ getrocknet und sodann das Lösungsmittel abgedampft. Ausb. 1.12 g (84%) **12**. Farbloses, viskoses Öl. C₁₁H₂₀N (167.33).

IR (KBr-liquid film): 3 180 cm⁻¹ (NH₂); 1 595 cm⁻¹ (NH₂); 1 390 und 1 365 cm⁻¹ (gem. CH₃).

¹H-NMR (CCl₄): CH₃ 0.95 (s, 6 H); CH₃ 1.10 (d, 3 H); NH₂ 2.27; H₂N—CH 2.8 (m, 1 H).

1-(3,3-Dimethyl-2-exo-bicyclo[2.2.1]heptyl)-2-aminoethanon (**10**)

In einem sorgfältig getrockneten 100 ml Rundkolben mit Magnetrührer und Zweihalsaufsatz mit Tropftrichter und Trockenrohr wurden 3 g (18 mmol) **12** in 5 ml trockenem Benzol gelöst auf 5 °C abgekühlt und 4 g (40 mmol) *tert.*-Butylhypochlorit (nach Lit.³⁷ ad hoc bereitet) in 5 ml trockenem Benzol so zugegetropft, daß die Temperatur nicht über 10 °C ansteigt. Anschließend wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt, wobei sich die Farbe des Reaktionsgemisches von blau nach türkis und dann nach grün veränderte. Der Zweihalsaufsatz wurde durch einen Rückflußkühler ersetzt, durch den eine frisch bereitete Natriumme-

thylatlösung [hergestellt aus 1.2 g (50 mmol) Na in 12 ml *MeOH*] zugegeben und danach so lange unter Rückfluß erhitzt wurde, bis sich Kaliumiodid-Stärke-Papier nicht mehr blau färbte. Die Reaktionsmischung wurde hierauf in Eiswasser gekühlt und das abgeschiedene NaCl durch einen Büchnertrichter von der Flüssigkeit abgetrennt. Nach dreimaligem Waschen des Filterkuchens mit je 10 ml trockenem Benzol wurden die vereinigten Filtrate sehr langsam, tropfenweise unter Rühren in 15 ml 2 *N* HCl eingebracht und die beiden Phasen im Scheidetrichter getrennt. Hierauf wurde die benzolische Phase dreimal mit je 10 ml 2 *N* HCl extrahiert und die vereinigten sauren Auszüge zweimal mit je 10 ml Ether gewaschen. Die schwach gelb gefärbte wäßrige Lösung wurde zur Trockene eingedampft, wobei die Temperatur 40 °C nicht übersteigen darf, und der Rückstand in einen Kolben mit aufgesetztem Rückflußkühler übergeführt. Nach der tropfenweisen Zugabe von 30 ml einer Isopropylalkohol-HCl-Lösung (1 ml HCl conc. in 100 ml Isopropylalkohol; ohne Salzsäure wird das Reaktionsprodukt in wesentlich geringerer Ausbeute und zudem noch in unreiner Form erhalten) wurde die Mischung 30 min unter Rückfluß erhitzt und dann heiß abgesaugt. Das Filtrat wurde über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt, anschließend das Lösungsmittel weitgehend abgedampft und der zurückbleibende Kristallbrei zur Reinigung von anhaftendem Öl nochmals aus Isopropylalkohol/HCl umkristallisiert. Ausb. 1.2 g (30.8%); Schmp. 192 °C.

$C_{11}H_{20}ClNO$ (217.77).

Base: Farbloses, viskoses Öl. $C_{11}H_{19}NO$ (181.31).

IR (KBr-liquid film): 3 370 cm^{-1} (NH_2); 1 715 cm^{-1} (CO); 1 600 cm^{-1} (NH_2); 1 395, 1 370 cm^{-1} (gem. CH_3).

1H -NMR (C_6D_6): gem. CH_3 0.86, 1.30 (2 s, je 3 H); C_2 -H 2.16 (m, 1 H); C_1 H 2.6 (m, 1 H); CH_2 3.24 (s, 2 H).

1-(3,3-Dimethyl-2-exo-bicyclo[2.2.1]heptyl)-2-aminoethanol (14)

0.4 g (2 mmol) **14** wurden in 3 ml absol. Ether gelöst und in eine gut durchmischte Suspension von 0.2 g (5 mmol) $LiAlH_4$ in 5 ml absol. Ether eingetropf. Die Mischung wurde 5 h unter Rückfluß erhitzt und dann weitere 14 h bei Raumtemperatur gerührt. Weitere Aufarbeitung: siehe 12. Ausb. 0.3 g (75%) **14**. Farbloses, viskoses Öl. $C_{11}H_{21}NO$ (183.33).

IR (KBr, liquid film): 3 370 cm^{-1} (NH_2); 1 380, 1 365 cm^{-1} (gem. CH_3).

1H -NMR ($CDCl_3$): CH_3 0.90, 1.25 (2 s, je 3 H); CH_2 3.11 (d, 2 H); CH 3.76 (m, 1 H).

1-(3,3-Dimethyl-2-exo-bicyclo[2.2.1]heptyl)-2-bromopropanon (16)

Eine Lösung von 14.3 g (55 mmol) **15** in 100 ml absol. *MeOH* wurden bei einer Temp. von -5 °C mit 4 ml Brom versetzt, wobei sich die Lösung nach 5 h entfärbte. Nach Zugabe von 100 ml Wasser schied sich eine gelbliche Phase ab, die abgetrennt wurde. Die wäßrige Phase wurde noch zweimal mit Ether extrahiert. Aus den vereinigten organischen Extrakten erhielt man nach Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels durch Vakuumdestillation 13 g (65%) eines gelben Öls, n_D^{22} 1.5050.

IR (KBr, liquid film): 1 720 cm^{-1} (CO); 1 390, 1 370 cm^{-1} (gem. CH_3); 750 cm^{-1} (Br).

1H -NMR (CCl_4): gem. CH_3 0.92, 1.12 (2 s, je 3 H); CH_3 1.63 (d, 3 H, $^3J = 7$ Hz); C_2 H 2.15 (m, 1 H); C_1 H 2.35 (m, 1 H); CH -Br 4.18 (q, 1 H, $^3J = 7$ Hz).

MS (*m/e*; *r. I.*): 217 (M^+ -43, 87), 215 (87), 179 (8), 151 (41), 137 (10), 135 (10), 123 (100), 81 (79), 67 (57).

1-(3,3-Dimethyl-2-exo-bicyclo[2.2.1]heptyl)-2-oximinopropanon (19)

1.

Zu 8 g (44.4 mmol) **15** wurden unter Rühren, Feuchtigkeitsausschluß und Einleiten von HCl-Gas bei Raumtemperatur 20 g (170 mmol) Isoamylnitrit zugetropft. HCl-Gas wurde solange eingeleitet, bis ein gelboranger Niederschlag entstand. Man läßt den Kolben 2 Tage im Kühlschrank stehen. Anschließend wurde der Niederschlag abgesaugt und mit Petrolether gewaschen. Es blieben 3.0 g (d. s. 32.3% Ausb.) eines mißfarbenen Pulvers zurück.

2.

900 mg (5 mmol) **15** wurden in 20 ml DMF gelöst, HCl-Gas eingeleitet und bei 30–40 °C eine Mischung von 615 mg (5.25 mmol) Isoamylnitrit und 5 ml DMF während 1/2 h zugetropft und über Nacht gerührt. Sodann wurde die Reaktionslösung unter Rühren in 25 ml Eiswasser eingegossen, dreimal mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase zweimal mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über CaCl₂ und Verjagen des Lösungsmittels kristallisierte der Rückstand durch Animpfen. Ausb. 560 mg. In weiteren Versuchen wurden insgesamt 16.20 g **15** eingesetzt und 10.02 g **19** gewonnen, d. s. 53.3% Gesamtausb. Weißliche, blättchenförmige Kristalle (aus Petrolether); Schmp. 135 °C.

C₁₂H₁₉NO₂ (209.28). Ber. C 68.86 H 9.15 N 6.69.
Gef. C 68.60 H 9.13 N 7.08.

IR (KBr): 3 300 cm⁻¹ (OH); 1 680 cm⁻¹ (CO); 1 650 cm⁻¹ (C=N); 1 380, 1 365 cm⁻¹ (gem. CH₃).

¹H-NMR (CCl₄): gem. CH₃ 0.9, 1.2 (2 s, je 3 H); CH₃ an C=N 2.0 (s, 3 H); NOH 8.2 (s, 1 H).

MS (*m/e*; *r. I.*): 209 (9), 192 (92), 123 (86), 108 (13), 95 (12), 81 (78), 67 (87).

1-(3,3-Dimethyl-2-exo-bicyclo[2.2.1]heptyl)-1-hydroxy-2-aminopropan (20)

Zu einer Suspension von 379 mg (10 mmol) LiAlH₄ in 30 ml absol. Ether wurden unter Rühren 837 mg (4 mmol) **19** in 10 ml absol. Ether zugetropft, 18 h unter Rückfluß erhitzt und danach das überschüssige LiAlH₄ durch tropfenweise Zugabe von Wasser vernichtet. Der Niederschlag wurde scharf abgesaugt, gründlich mit Ether gewaschen und die Etherphase über Na₂SO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Ethers blieben 848 mg einer weißlichen, zähen Substanz zurück, die durch Zugabe von CCl₄ in weißen Plättchen auskristallisierte. Ausb. 423 mg (54.2%); Schmp. 88–90 °C; Hydrochlorid: Schmp. 210 °C (subl.).

C₁₂H₂₃NO (197.31). Ber. C 73.04 H 11.75 N 7.10.
Gef. C 73.25 H 11.82 N 7.02.

IR (KBr): 3 400 cm⁻¹ (OH); 1 650–1 560 cm⁻¹ (NH); 1 390, 1 370 cm⁻¹ (gem. CH₃).

¹H-NMR (CDCl₃ + CF₃COOH): gem. CH₃ 1.0, 1.1 (2 s, je 3 H); CH₃ 1.3 (d, 3 H); CHOH 4.0 (m, 1 H); NH₂ 6.8–7.0 (2 H).

MS (*m/e*; *r. I.*): 197 (*M*⁺, 2), 179 (12), 166 (45), 165 (25), 153 (17), 149 (21), 136 (13), 123 (100), 108 (59), 107 (88), 95 (32), 93 (61), 91 (72), 81 (72), 67 (91), 57 (49).

1-(3,3-Dimethyl-2-exo-bicyclo[2.2.1]heptyl)-1-hydroxy-2-N-methylaminopropan (2)

296 mg (1.5 mmol) **20** wurden in 5 ml absol. Ether gelöst, mit Eis/Kochsalz auf -5°C abgekühlt und langsam 630 mg (3 mmol) Trifluoressigsäureanhydrid zugegeben. Nach Erwärmung auf Raumtemperatur wurde noch 1 h stengelassen, dann mit 20 ml Ether versetzt und dreimal mit Wasser ausgeschüttelt. Die Etherphase wurde nach dem Neutralwaschen über Na_2SO_4 getrocknet und der Ether abgedampft. Als Rückstand verblieben 356 mg (d. s. 61% Ausb.) **21**; weiße Plättchen (aus Hexan); Schmp. 119°C .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): gem. CH_3 0.8, 1.2 (2 s, je 3 H); CH_3 1.35 (d, 3 H); HCNH 3.8 (m, 1 H); H-COR 4.3 (m, 1 H).

Eine Mischung von 0.849 g (2.2 mmol) **21** und 1.628 g (11.5 mmol) Methyljodid in 30 ml trockenem, vorher über KMnO_4 destilliertem Aceton wurde beinahe bis zum Sieden erhitzt, dann 0.638 g (11.5 mmol) fein gepulvertes KOH zugegeben, das Reaktionsgemisch 5 min unter Rückfluß erhitzt, der Überschuß an Methyljodid und Aceton am Rotationsverdampfer entfernt und schließlich nach Zugabe von 60 ml Wasser wieder 10 min unter Rückfluß erhitzt. Hierauf wurde mit Chloroform ausgeschüttelt und mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung gewaschen, die organische Phase über Na_2SO_4 getrocknet und sodann das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Aus dem zurückgebliebenen, orangefarbenen Öl schieden sich nach längerem Anreiben mit Hexan weiße, schollenartige Kristalle ab. Ausb. 130 mg (28%) **2**; Schmp. $60-62^{\circ}\text{C}$.

$\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{NO}$ (213.38). Ber. C 73.17 H 11.81 N 6.57.

Gef. C 72.98 H 11.83 N 6.48.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): CH_3 1.03, 1.11 (2 s, je 3 H); CH_3 1.15 (d, 3 H); HCOH 4.3 (qua. 1 H); HC-NHCH_3 3.7 (qui, 1 H); NH-CH_3 2.9 (s, 3 H).

MS (m/e ; r. I.): 193 (M^+ -18, 0.6), 163 (14), 123 (100), 109 (7), 108 (10), 107 (48), 95 (9), 93 (92), 91 (18), 81 (24), 67 (29).

1-(3,3-Dimethyl-2-exo-bicyclo[2.2.1]heptyl)-2-oxopropanon (22)

209 mg (1 mmol) **19**, 190 mg (1 mmol) *p*-Toluolsulfonsäure und 348 mg (3 mmol) Lävulinsäure wurden in 20 ml Benzol 1 h unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde sodann mit Wasser, NaHCO_3 -Lösung und nochmals mit Wasser säurefrei gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und schließlich das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand (100 mg eines dunkelgelben Öles) wurde einer Kugelrohrdestillation unterworfen und so 45 mg (23.2%) eines gelben, viskosen Öles erhalten. $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2$ (194.26).

IR (NaCl, liquid film): 1710 cm^{-1} (CO); $1385, 1365\text{ cm}^{-1}$ (gem. CH_3).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): gem. CH_3 0.8, 1.2 (2 s, je 3 H); CH_3CO 2.3 (s, 3 H); C_1H 2.4 (m, 1 H); C_2H 2.15 (m, 1 H).

MS (m/e ; r. I.): 194 (M^+ , 1), 151 (29), 123 (100), 109 (6), 107 (12), 95 (6), 93 (6), 91 (50), 81 (67), 67 (68), 55 (24), 43 (39), 41 (40).

1-(3,3-Dimethyl-2-exo-bicyclo[2.2.1]heptyl)-propanonoxim

1.62 (9 mmol) **15** wurden zusammen mit 2.78 g (40 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid und 6.56 g (80 mmol) wasserfreiem Natriumacetat in 90 ml absol. Alkohol 1 h unter Rückfluß erhitzt und wie üblich aufgearbeitet. Ausb. 710 mg (40%); weiße Kristalle; Schmp. $82-85^{\circ}\text{C}$.

$\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}$ (195.30). Ber. C 73.79 H 10.86 N 7.17.

Gef. C 73.88 H 10.75 N 7.14.

Literatur

- ¹ 25. Mitt.: *Buchbauer G., Vitek R.*, J. Soc. Cosmet. Chem., im Druck; 24. Mitt.: *Vitek R., Buchbauer G.*, Monatsh. Chem. **116**, 801 (1985).
- ² Teil der Diplomarbeit von *Pernold W.*, Universität Wien, 1979.
- ³ Teil der Diplomarbeit von *Ittner M.*, Universität Wien, 1980.
- ⁴ Teil der Diplomarbeit von *Ahmadi M. T.*, Universität Wien, 1982.
- ⁵ Teil der Diplomarbeit von *Dobner R.*, Universität Wien, 1983.
- ⁶ Teil der Diplomarbeit von *Reidinger R.*, Universität Wien, 1984.
- ⁷ Überblick: siehe Lit.⁸ und in der Einleitung von Lit.⁵.
- ⁸ *Buchbauer G., Esterer S., Cermak Ch.*, Pharmazie **38**, 151 (1983).
- ⁹ *Rafferty M. F., Wilson D. S., Monn J. A., Krass P., Borchardt R. T., Grunewald G. L.*, J. Med. Chem. **25**, 1198 (1982).
- ¹⁰ *Davies D. P., Borchardt R. T., Grunewald G. L.*, J. Med. Chem. **24**, 12 (1981).
- ¹¹ *Buchbauer G.*, Monatsh. Chem. **108**, 21 (1977).
- ¹² *Buchbauer G., Hana G. W., Koch H.*, Arch. Pharm. **311**, 24 (1978).
- ¹³ *Buchbauer G., Kern M.*, Arch. Pharm. **313**, 1043 (1980).
- ¹⁴ *Buchbauer G., Pernold W., Rassl D., Blach B.*, Monatsh. Chem. **112**, 517 (1981).
- ¹⁵ *Buchbauer G., Steigenberger U., Bauer E., Morbitzer A.*, Arch. Pharm. **317**, 176 (1984).
- ¹⁶ *Ebel S.*, Synthetische Arzneimittel, S. 356 ff. Weinheim-New York: Verlag Chemie. 1979; *Roth H. J., Kleemann A.*, Pharmazeutische Chemie I — Arzneistoffsynthese, S. 28. Stuttgart-New York: G. Thieme. 1982.
- ¹⁷ *Buchbauer G., Hana G. W., Koch H.*, Monatsh. Chem. **107**, 387 (1976).
- ¹⁸ *Buchbauer G., Hell I., Schindler K.*, Monatsh. Chem. **112**, 841 (1981).
- ¹⁹ *Bottini A., Olsen R. E.*, Org. Synth. Coll. **5**, 124 (1973).
- ²⁰ *Corrigan J. R., Langermann M. J., Moore L.*, J. Amer. Chem. Soc. **67**, 1894 (1945).
- ²¹ *Weston A. W., Ruddy A. W., Suter C. M.*, J. Amer. Chem. Soc. **65**, 674 (1943).
- ²² *Gold E. H., Babad E.*, J. Org. Chem. **37**, 208 (1972).
- ²³ *Houben-Weyl*, Methoden der Organischen Chemie, 4. Aufl., Bd. 11/1, S. 947. Stuttgart: G. Thieme. 1952.
- ²⁴ *Snyder H. R., Heckert R. E.*, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 2006 (1952).
- ²⁵ *Klamann D., Hofbauer G.*, Liebigs Ann. Chem. **581**, 182 (1952).
- ²⁶ *Neber P. W., von Friedolsheim A.*, Liebigs Ann. Chem. **449**, 109 (1926).
- ²⁷ *Baumgarten H. E., Petersen J. M.*, Org. Synth. **41**, 82 (1961).
- ²⁸ *Guzman A., Muchowsky J. M., Naal N. T.*, J. Org. Chem. **46**, 1224 (1981).
- ²⁹ *Hendrickson J. B., Bergeron R., Sternbach D. D.*, Tetrahedron **31**, 2517 (1975).
- ³⁰ *Dehmlow E. V.*, Angew. Chem. **86**, 187 (1974).
- ³¹ *Aston J. G., Menard D. F., Mayberry M. G.*, J. Amer. Chem. Soc. **54**, 1530 (1932).
- ³² *Satzinger G., Herrmann W.*, Dtsch. Patent 2130710 (1977).
- ³³ *Johnstone R. A., Robert A. W., Payling D. W., Thomas C.*, J. Chem. Soc. **C 1969**, 2223.
- ³⁴ *Pailer M., Hübsch W. J.*, Monatsh. Chem. **97**, 1541 (1966).
- ³⁵ *Engl J.*, Chem. Ztg. **106**, 169 (1982).
- ³⁶ *House H. O., Berkowitz W. F.*, J. Org. Chem. **28**, 2271 (1963).
- ³⁷ *Teeter H. M., Bell E. W.*, Org. Synth. Coll. **4**, 125 (1963).