

184. Synthese und Bestimmung des Chiralitätssinns von (+)-(R)-1-Azabicyclo[3.3.1]nonan-2-on

von Renate Brehm, Dieter Ohnhäuser und Hans Gerlach*

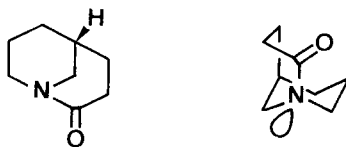
Laboratorium für Organische Chemie der Universität Bayreuth, D-8580 Bayreuth

(31. VIII. 87)

Synthesis and Determination of the Chirality Sense of (+)-(R)-1-Azabicyclo[3.3.1]nonan-2-one

Optically active (+)-(R)-1-azabicyclo[3.3.1]nonan-2-one ((+)-**1**) of known absolute configuration is synthesized in the following way: Resolution of ($\pm$)-piperidin-3-ethanol (($\pm$)-**2**) by fractional recrystallization of its diastereoisomeric salts with (+)-3-bromocamphor-8-sulfonic acid from EtOH gave a less soluble salt that yielded (+)-**2**. The chirality sense of (+)-**2** was shown to be (*R*) by chemical correlation with the enantiomers of 3-oxocyclopentaneacetic acid (($\pm$)-**8**) of known absolute configuration. This correlation was effected by a *Beckmann* rearrangement of the oxime (*R*)-**9** to the pyridone (*S*)-**10** followed by a direct reduction with LiAlH_4 to give the enantiomer (*-*)-(*S*)-**2** that was characterized as its benzyloxycarbonyl derivative (*-*)-(*S*)-**3**. The alcohol (+)-**3** was converted *via* (+)-**4** into the nitrile (+)-**5** which gave by hydrogenolysis and hydrolysis the (*R*)-configured hydrochloride (+)-**6** which was cyclized to the bicyclic (5*R*)-lactam (+)-**1** in 67% yield by heating with 2 equiv. of dibutyltin(IV) oxide in toluene. The nonplanar amide function in (+)-**1** with the substituents at the N-atom arranged in a trigonal pyramid causes two rather intense *Cotton* effects at 242 ($\Delta\epsilon_{\text{max}} = +19.5$) and 211 nm ($\Delta\epsilon_{\text{max}} = -17.9$) in the CD spectrum. If the molecules of (+)-**1** do exist mainly in the chair-twistboat conformation, the amide chromophore is pyramidally deformed in a sense defined by the absolute configuration at C(5). Therefore, the CD spectrum of the (5*R*)-lactam (+)-**1** can be used to test theories describing the chiroptical properties of distorted amides.

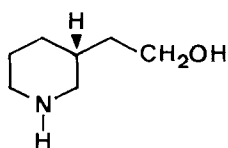
Es war das Ziel dieser Arbeit, ein Enantiomeres des 1-Azabicyclo[3.3.1]nonan-2-ons (($\pm$)-**1**) zu synthetisieren und seine absolute Konfiguration zu bestimmen. Die bicyclische Struktur der Moleküle dieser Verbindung mit einem N-Atom als Brückenkopf verhindert eine ebene Anordnung der Substituenten der Amid-Gruppe auch in der Sessel-Wannen-Konformation (+)-**1**, welche die p,π -Konjugation des N-Atoms mit der Carbonyl-Gruppe zulässt. Durch die pyramidale Konfiguration der Substituenten am N-Atom wird die Amid-Gruppe zum inhärent chiralen Chromophor. Deshalb sind im Wellenlängenbereich der elektronischen Übergänge der Amid-Gruppe starke chiroptische Phänomene zu erwarten. Der Chiralitätssinn der Substituenten am N-Atom¹⁾ wird durch die absolute Konfiguration des asymmetrischen C-Atoms in 5-Stellung bestimmt.



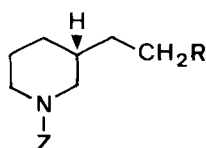
(+)-**1**, (5*R*)

¹⁾ In dem abgebildeten (5*R*)-Lactam (+)-**1** erhält das pyramidale N-Atom das (*R*)-Spezifikationssymbol, wenn beim Sequenzregelverfahren das Elektronenpaar am Amid-N-Atom als rangniedrigster Substituent benutzt wird.

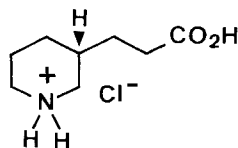
Die erste Synthese von $(\pm)$ -**1** wurde von *Hall et al.* [1] durchgeführt. Kürzlich konnten *Steliou et al.* [2] zeigen, dass die Ausbeute der Cyclisierung zu $(\pm)$ -**1** durch die Anwendung von Dibutylzinn-oxid wesentlich verbessert wird. Um zu optisch aktivem 1-Azabicyclo[3.3.1]nonan-2-on zu gelangen, musste eine Verbindung gefunden werden, die leicht in die Enantiomeren getrennt und in wenigen Reaktionsschritten in die Piperidin-3-propansäure übergeführt werden konnte. Sie sollte sich auch leicht mit einer Verbindung bekannter absoluter Konfiguration verknüpfen lassen. Als für diesen Zweck besonders geeignet erwies sich das Piperidin-3-ethanol ($(\pm)$ -**2**), das aus käuflicher Pyridin-3-essigsäure leicht herzustellen ist (vgl. *Exper. Teil*). Mit $(+)$ -3-Bromocampher-8-sulfonsäure bildete $(\pm)$ -**2** kristalline Salze²⁾. Durch Umkristallisieren aus EtOH wurde das schwerer lösliche diastereoisomere Salz in 32% Ausbeute erhalten und in das $(+)$ -Piperidin-3-ethanol ($(+)$ -**2**; $[\alpha]_D = +2,1^\circ$ ($c = 8$, CHCl_3)) übergeführt (s. *Exper. Teil*). Die Umsetzung von $(+)$ -**2** mit Chlorameisensäure-benzylester ergab das *N*-Benzyloxycarbonyl-Derivat $(+)$ -**3** mit $[\alpha]_D = +10,8^\circ$ ($c = 8$, C_6H_6). Das Vorzeichen der optischen Drehung erlaubt es, den Enantiomeren $(+)$ -**2** und $(+)$ -**3** den (R) -Chiralitätssinn zuzuordnen (vgl. unten).



$(+)$ -**2**, (R)



$(+)$ -**3** $R = \text{OH}$
 $(+)$ -**4** $R = \text{OTs}$
 $(+)$ -**5** $R = \text{CN}$



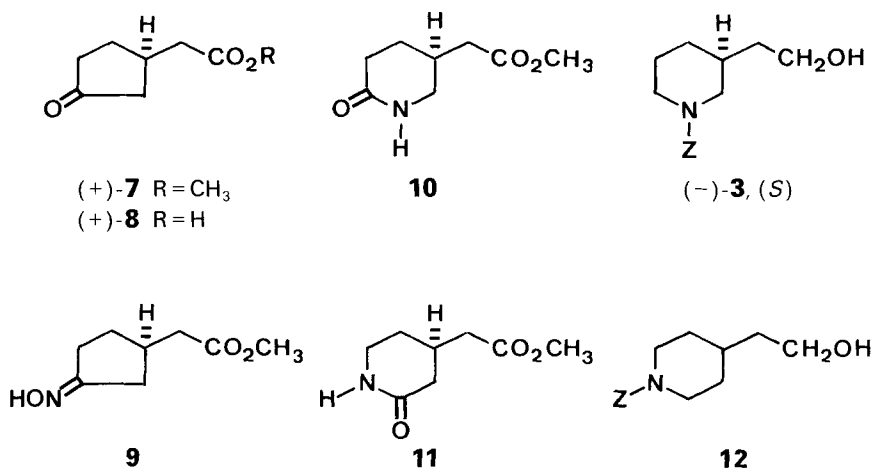
$(+)$ -**6**

Das Derivat $(+)$ -**3** wurde zum Tosylat $(+)$ -**4** und dieses mit NaCN in Dimethylsulfoxid zum Nitril $(+)$ -**5** umgesetzt. Die Z-Schutzgruppe von $(+)$ -**5** wurde darauf durch Hydrogenolyse (Pd/C , H_2 , MeOH/HCl) entfernt und das Piperidin-3-propiononitrilhydrochlorid durch Kochen mit 20% HCl -Lösung zum (R) -Hydrochlorid $(+)$ -**6** hydrolysiert. Für die Cyclisierung zum $(+)$ -(R)-1-Azabicyclo[3.3.1]nonan-2-on ($(+)$ -**1**) wurde im Gegensatz zu den Angaben in [2] nicht die Aminosäure, sondern in vorteilhafter Weise direkt das (R) -Hydrochlorid $(+)$ -**6** mit Dibutylzinn-oxid in siedendem Toluol umgesetzt. Dabei entstand $(+)$ -**1** in 67% Ausbeute.

Für die analoge Cyclisierung von ω -Hydroxyalkansäuren nehmen *Poupart et al.* [2] ein Zwischenprodukt an, in dem sowohl die OH- als auch die COOH-Gruppe als Liganden am Sn(IV) -Atom sitzen. Eine entsprechende Zwischenstufe lässt sich auch für die Cyclisierung von $(+)$ -**6** formulieren. Neben den zwei Bu-Gruppen koordinieren sich hier auch ein Cl-Atom, das Carboxylat und das N-Atom des Piperidin-Rings an das Sn(IV) -Atom. Durch

²⁾ Es gelang nicht, $(\pm)$ -**2** mit folgenden optisch aktiven Säuren in kristalline Salze überzuführen: $(+)$ -D-Weinsäure, Dibenzoyl-D-weinsäure, Di(*p*-toluyl)-D-weinsäure, *N*-Acetyl-L-leucin, $(+)$ -Campher-10-sulfonsäure, $(-)$ -L-Äpfelsäure, $(-)$ -Mandelsäure und $(+)$ -Tartronsäure.

intramolekulare Wanderung und Addition des N-Atoms an die durch Koordination an das Sn-Atom aktivierte Carboxyl-Gruppe entstehen über die tetraedrische Zwischenstufe das Lactam (+)-**1** und H₂O, daneben Dibutylchlorozinnhydroxid und seine Folgeprodukte³⁾.



Der Chiralitätssinn der Enantiomeren des Piperidin-3-ethanols ((±)-**2**) liess sich durch Verknüpfung mit dem (+)-(*R*)-3-Oxocyclopentanessigsäure-methylester ((+)-**7**) mit bekannter absoluter Konfiguration⁴⁾ bestimmen. Optisch aktive (+)-(*R*)-3-Oxocyclopentanessigsäure ((+)-**8**; [α]_D = +47,7° (*c* = 1,88, CHCl₃)) wurde durch fraktioniertes Umkristallisieren der diastereoisomeren Salze mit (-)-Brucin erhalten (vgl. [5] und *Exper. Teil*). Veresterung (MeOH/H₂SO₄) von (+)-**8** ergab den (*R*)-Methylester (+)-**7** mit [α]_D = +42° (*c* = 2, CHCl₃) und 35% optischer Reinheit⁵⁾. Daraus wurde das Gemisch **9** der (*E*)- und (*Z*)-Oxime hergestellt und dieses bei Raumtemperatur nach [9] mit Polyphosphorsäure-trimethylsilylester in Benzol durch *Beckmann*-Umlagerung in den (*S*)-6-Oxopiperidin-3-essigsäure-methylester (**10**) und den (*R*)-2-Oxopiperidin-4-essigsäure-methylester (**11**) ungewandelt. Letztere wurden nicht getrennt sondern direkt durch

³⁾ Nach Pfeifer und Brach [3] entstehen aus Dibutylchlorozinnhydroxid das stabile Dimere des Tetrabutylchlorozinnhydroxids und H₂O. Wahrscheinlich besitzen die aktivierten Zwischenstufen der Lactam-Bildung ebenfalls die Distannoxan-Struktur (vgl. Otera *et al.* [4]).

⁴⁾ Der (*R*)-Methylester (+)-**7** wurde von Hill und Edwards [5] aus (-)-(1*S*,4*R*)-Bicyclo[2.2.1]heptan-2-on durch Baeyer-Villiger-Oxidation zum 2-Oxabicyclo[3.2.1]octan-3-on, Umsetzung mit MeOH zum *cis*-3-Hydroxycyclopentanessigsäure-methylester und Oxidation der sekundären Alkohol-Gruppe erhalten. Das (-)-(1*S*,4*R*)-Bicyclo[2.2.1]heptan-2-on ist von Berson *et al.* [6] mit (+)-(1*S*,4*R*)-Camphenilol und anderen Verbindungen der Campher-Reihe verknüpft worden.

⁵⁾ Der (*S*)-Methylester (-)-**7** hat nach Shingu *et al.* [7] die maximale spezifische Drehung [α]_D = -121° (*c* = 1,47, CHCl₃). Im ¹³C-NMR des Acetals, das aus (-)-**7** mit [α]_D = -119° (*c* = 0,89, CHCl₃) und optisch reinem (*R,R*)-2,3-Butandiol hergestellt worden war, konnten Posner *et al.* [8] keine Signale des diastereoisomeren Acetals mehr nachweisen.

Kochen mit LiAlH_4 in Tetrahydrofuran zu $(-)$ -(*S*)-Piperidin-3-ethanol ($(-)$ -**2**) und Piperidin-4-ethanol reduziert. Diese Reduktionsprodukte liessen sich in Form ihrer *N*-Benzoyloxycarbonyl-Derivate $(-)$ -**3** und **12** durch Chromatographie an Kieselgel trennen. Durch diese mehrstufige Reaktionsfolge entstand aus dem (*R*)-Methylester $(+)$ -**7** das Derivat $(-)$ -**3** mit $[\alpha]_D = -4,0^\circ$ ($c = 5,3$, C_6H_6), das aufgrund seiner Entstehungsweise den (*S*)-Chiralitätssinn besitzen muss und 35% optisch rein ist⁶⁾.

Durch die beschriebene Verknüpfung von $(+)$ -**7** mit $(-)$ -**3** ergibt sich der (*5R*)-Chiralitätssinn für $(+)$ -**1**, das aus (*R*)-Alkohol $(+)$ -**3** synthetisiert wurde. Das bicyclische (*5R*)-Lactam $(+)$ -**1** besitzt eine hohe spezifische Drehung $[\alpha]_D = +233^\circ$ (CH_3CN) und zeigt im CD-Spektrum⁶⁾ bei 242 nm einen sehr starken positiven Cotton-Effekt ($\Delta\epsilon_{\text{max}} = +19,5$) gefolgt von einem negativen ($\Delta\epsilon_{\text{max}} = -17,9$) bei 211 nm. Hervorgerufen werden diese zwei Cotton-Effekte durch den n, π^* - bzw. den π, π^* -Übergang des Amid-Chromophors. Das Maximum des längerwelligeren Cotton-Effektes ist verglichen mit dem entsprechenden Maximum im CD-Spektrum des $(-)$ -4-Methyl-4-azatricyclo[4.4.0.0^{3,8}]decan-5-ons [10] um 15 nm bathochrom verschoben. Der chiroptische Effekt ist in beiden *N,N*-disubstituierten Amiden vergleichbar gross und viel intensiver als bei optisch aktiven Amiden mit planarem Amid-Chromophor [10]. Das bicyclische (*5R*)-Lactam $(+)$ -**1** besitzt eine Amid-Gruppe mit pyramidalisiertem N-Atom, das auch als Brückenkopf dient. Diese besondere strukturelle Situation ist verantwortlich für die grosse Rotationsstärke und starke Rotverschiebung des n, π^* -Überganges beim Amid-Chromophor von $(+)$ -**1**. Die Röntgenstruktur des $(\pm)$ -5-Phenyl-1-azabicyclo[3.3.1]nonan-2-ons, eines substituierten Analogons von **1**, ist von Buchanan *et al.* [11] bestimmt worden. Die Moleküle liegen im Kristallgitter in einer Wanne-Sessel-Konformation vor. Die Atome C(3), C(2), N(1) und C(8) bilden einen Torsionswinkel von 201° , die Atome C(3), C(2), N(1) und C(9) einen von $0,8^\circ$. Werden die Werte auf die Struktur von $(+)$ -**1** übertragen, so lassen sich theoretische Ansätze für die chiroptischen Eigenschaften nicht planarer Amide als inhärent chirale Chromophore überprüfen. Für das nicht planare Formamid-Molekül haben Bláha *et al.* [12] eine Berechnung durchgeführt, welche die Stärke α_N der Pyramidalisierung am N-Atom und den dadurch entstehenden Chiralitätssinn der strukturellen Anordnung mit dem zu erwartenden Cotton-Effekt des n, π^* -Überganges in Beziehung setzt. Diese Beziehung sagt für ein Formamid-Molekül, das gleichsinnig wie der Amid-Chromophor in $(+)$ -**1** deformiert ist, einen positiven Cotton-Effekt für den n, π^* -Übergang und einen negativen Cotton-Effekt für den π, π^* -Übergang voraus. Im CD-Spektrum von $(+)$ -**1** (vgl. oben) finden sich Extrema mit diesen Vorzeichen bei Wellenlängen, welche diesen zwei Übergängen entsprechen.

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Unterstützung dieser Arbeit.

⁶⁾ Aufgenommen mit einem *Jobin-Yvon-Mark-III*-Dichrographen. Für die Messungen danken wir Prof. Dr. G. Snatzke, Lehrstuhl für Strukturchemie, Ruhr Universität, Bochum.

Experimenteller Teil

Allgemeines. S. [13]. Spezifische Drehung: Perkin-Elmer-241-Polarimeter. UV: $\lambda_{\max}$ (ϵ). CD: $\lambda_{\max}$ ($\Delta\epsilon_{\max}$). $^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren: Bruker-AC-300-FT-Spektrometer.

(+)-(-)-*R*)-3-Oxocyclopentanessigsäure ((+)-**8**). Ein Gemisch von 12,23 g (86,2 mmol) ($\pm$)-3-Oxocyclopentanessigsäure (($\pm$)-**8**) und 43,07 g (109 mmol) H_2O -freiem (–)-Brucin wurde in 820 ml Aceton erhitzt, bis eine klare Lsg. entstanden war. Dann wurden 410 ml Aceton abdestilliert. Die heisse Lsg. wurde angeimpft und über Nacht stehen gelassen: 17,00 g (31,7 mmol) farbloses Kristallinat, Schmp. 169,6–173,3°. Dieses Brucin-Salz wurde in 640 ml heissem Aceton gelöst. Dann wurden 440 ml Lsgm. abdestilliert. Nach dem Animpfen wurde die Lsg. über Nacht stehen gelassen: 12,67 g Kristallinat, Schmp. 171,9–173,8°, $[\alpha]_{\text{D}} = -29,8^\circ$ ($c = 2,0$, CHCl_3). Erneutes Lösen des Kristallinats in 360 ml heissem Aceton, Animpfen und Stehenlassen über Nacht ergaben 9,36 g (17,4 mmol) Kristallinat, Schmp. 173,6–174,7°, $[\alpha]_{\text{D}} = -26,8^\circ$ ($c = 2,0$, CHCl_3). Eine Lsg. von 8,867 g (16,5 mmol) dieses Brucin-Salzes in 50 ml heissem H_2O wurde mit 40 ml 12,5% wässriger NH_3 -Lsg. versetzt, das ausgefällte Brucin abfiltriert, der Niederschlag gewaschen und das Filtrat eingedampft. Dann wurde mit 15 ml 5,5*N* HCl angesäuert und 3mal mit 200 ml Et_2O extrahiert. Die org. Phasen wurden mit wenig H_2O gewaschen und nach Zugabe von 50 ml Benzol eingedampft: 2,284 g (98%) (+)-**8**⁷. Sdp. 90°/0,01 Torr. $[\alpha]_{\text{D}} = +47,6^\circ$ ($c = 1,75$, CHCl_3).

(+)-(-)-*R*)-3-Oxocyclopentanessigsäure-methylester ((+)-**7**). Eine Lsg. von 2,001 g (14,09 mmol) (+)-**8** in 300 ml CH_2Cl_2 , 120 ml CH_3OH und 3 ml konz. H_2SO_4 wurde 16 h gekocht, dann eingengt, mit 50 ml H_2O versetzt und 2mal mit 100 ml Et_2O extrahiert. Die org. Phasen wurden mit 1*M* K_2CO_3 gewaschen, getrocknet und eingedampft: 2,11 g (90%) (+)-**7**. Sdp. 65–71°/0,005 Torr. $[\alpha]_{\text{D}} = +42,2^\circ$ ($c = 2,05$, CHCl_3), d.h. 35% Enantiomerenüberschuss⁸. CD (CH_3CN): 304 (+0,75), 294 (+0,76)⁶.

(+)-(-)-*R*)-3-[(*E/Z*)-Hydroxyimino]cyclopentanessigsäure-methylester (**9**). Zu einer Lsg. von 1,938 g (12,42 mmol) (+)-**7** in 15 ml EtOH wurden 949 mg (13,7 mmol) fein gepulvertes Hydroxylamin·HCl und 1,10 ml (13,7 mmol) Pyridin gegeben. Nach 2 h Rühren bei RT. wurde das Gemisch eingedampft, der Rückstand mit 12 ml H_2O versetzt und 3mal mit 100 ml Et_2O extrahiert. Die org. Phasen wurden mit 2*N* H_2SO_4 und H_2O gewaschen und nach Zugabe von 50 ml Benzol eingedampft: 1,968 g (95%) **9**, das direkt weiter verwendet wurde. Kapillar-GC (Ofentemp. 60–120°): $t_{\text{R}} = 29,1$ min (50%) und 29,2 min (50%). IR (CHCl_3): u. a. 3600*m*, 3500–3050*s*, 1740*vs*.

(*S*)-6-Oxopiperidin-3-essigsäure-methylester (**10**) und (*R*)-2-Oxopiperidin-4-essigsäure-methylester (**11**). Unter N_2 wurden 1,948 g (11,4 mmol) **9** mit 45 ml einer Lsg. von Polyphosphorsäure-trimethylsilylester in Benzol⁹) versetzt und 24 h bei RT. gerührt. Dann wurden zur klaren, homogenen Lsg. 64 ml H_2O gegeben. Es wurde weitere 30 min gerührt, darauf mit 2mal 150 ml CH_2Cl_2 extrahiert und die org. Phase eingedampft: 1,330 g (70%) **10/11**. Öl und Kristalle, welche direkt für die Reduktion mit LiAlH_4 verwendet wurden. IR (CHCl_3): keine Absorption für Oxime bei 3600*m*, dagegen 3400*s* und 1660*s* (Amid), 1740*s* (Ester).

(–)-(*S*)-1-(Benzoyloxycarbonyl)piperidin-3-ethanol ((–)-**3**). Eine Lsg. von 1,30 g (8 mmol) **10/11** in 40 ml THF wurde innerhalb 20 min zu einer siedenden Lsg. von 5,1 g (134 mmol) LiAlH_4 in 460 ml THF getropft und dann 4 h gekocht. Darauf wurde durch vorsichtiges Zutropfen von 12,5 ml 40% KOH-Lsg. hydrolysiert. Die THF-Schicht wurde abdekantiert, durch Watte filtriert und das klare Filtrat eingedampft. Zum Rückstand (1,4 g) in 30 ml THF wurden 19 ml 4*N* NaOH gegeben und unter starkem Rühren und Eiskühlung 2,30 ml (16,2 mmol) Chlorameisensäure-benzylester so zugetroffen, dass die Temp. 0° nicht überstieg. Nach weiteren 2 h Rühren bei 0° wurde die THF-Phase abgetrennt und die wässr. Phase mit THF gewaschen. Die org. Phasen wurden eingengt, 40 ml H_2O zugegeben und 2mal mit 100 ml Et_2O extrahiert. Der Eindampfrückstand der Et_2O -Schichten (2,6 g) wurde mit AcOEt an 360 g Kieselgel chromatographiert (Fraktionen à 36 ml in 40 min). Die Fraktionen 24–27 enthielten 319 mg (15%) reines (–)-**3**, R_{f} 0,61, die Fraktionen 28–33 237 mg Gemisch und die Fraktionen 34–37 346 mg (17%) reines 1-(Benzoyloxycarbonyl)piperidin-4-ethanol (**12**), R_{f} 0,55. (–)-**3**: farbloses Öl, Sdp. 150°/0,001 Torr. $[\alpha]_{\text{D}} = -4,0^\circ$ ($c = 5,3$, C_6H_6) ca. 35% enantiomerenrein (vgl. (+)-**3**). IR (CHCl_3): u. a. 3600*m*, 3440, 1685*vs*. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,06–1,32 (2 H); 1,32–1,77 (4 H); 1,84 (*m*, 1 H); 2,62 (*m*, 1 H); 2,89 (*ddd*, $J = 13,1, 11,0, 3,3$, 1 H); 3,64–3,77 (2 H); 3,91–4,10 (2 H); 5,12 (*s*, 2 H); 7,33 (5 H).

⁷) Hergestellt nach [14], Sdp. 90–93°/0,001 Torr.

⁸) Hill und Edwards [5] erhielten aus ihrem 3mal umkristallisierten Brucin-Salz mit $[\alpha]_{\text{D}} = -57,6^\circ$ ($c = 5$, CHCl_3) die linksdrehende (*S*)-Ketosäure (–)-**8** mit $[\alpha]_{\text{D}} = -24,6^\circ$ ($c = 5$, CHCl_3). Wir erhielten in verschiedenen Versuchen aus dem bevorzugt auskristallisierenden Brucin-Salz immer die rechtsdrehende (*R*)-Ketosäure (+)-**8**.

($\pm$)-Piperidin-3-ethanol (($\pm$)-2). Zu einer siedenden Lsg. von 9,96 g (260 mmol) LiAlH_4 in THF wurden unter N_2 31,86 g (223 mmol) ($\pm$)-Piperidin-3-essigsäure¹⁰) portionsweise zugegeben und dann 4 h unter Rückfluss gekocht. Zur abgekühlten Lsg. wurden 20 ml 40% KOH-Lsg. getropft und 1 h gerührt. Dann wurde die Lsg. vom weissen Niederschlag abdekantiert, eingedampft und der Rückstand (27,4 g) i. HV. destilliert: 19,73 g (69%) ($\pm$)-2, farbloses Öl. Sdp. 85–87°/0,001 Torr ([16]; Sdp. 148°/20 Torr).

(+)-(-R)-Piperidin-3-ethanol ((+)-2). Durch Kochen wurden 2,045 g (15,85 mmol) ($\pm$)-2 und 5,218 g (15,86 mmol) (+)-3-Bromocampher-8-sulfonsäure-monohydrat (Merck) in 15 ml EtOH gelöst. Die heisse Lsg. wurde angeimpft und 2 h stehen gelassen. Dann wurde das Lsgm. abpipettiert und das Salz i. V. getrocknet: 3,755 g, Schmp. 174–182°. Dieses Salz wurde aus 15 ml EtOH umkristallisiert: 2,613 g Salz, Schmp. 186–190°. Umkristallisieren dieses Salzes aus 15 ml EtOH ergab 2,207 g (32%), Schmp. 188,9–191,1°. In einem 250-ml-Kolben mit Magnetrührer wurden 2,197 g (4,99 mmol) Salz mit Schmp. 188,9–191,1° zwischen 7 ml 2N KOH und 3mal 60 ml CHCl_3 verteilt. Die org. Phasen wurden mit einer Pipette abgesaugt, getrocknet (Na_2SO_4) und eingedampft: 643 mg (100%) (+)-2, farbloses Öl. $[\alpha]_D = +2,1^\circ$ ($c = 8,1$, CHCl_3). Anal. ber. für $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NO}$ (129,20): C 65,07, H 11,70, N 10,84; gef.: C 64,91, H 11,36, N 10,54.

(+)-(-R)-1-(Benzyloxycarbonyl)piperidin-3-ethanol ((+)-3). Zu einer Lsg. von 570 mg (4,42 mmol) (+)-2 in 15 ml THF wurden bei 0° zunächst 9 ml 4N NaOH und dann tropfenweise 1,14 ml (1,36 g, 7,9 mmol) Chlorameisensäure-benzylester so zugegeben, dass die Temp. 5° nicht überstieg. Nach 1,5 h Rühren bei 0° wurde die org. Schicht abpipettiert, eingedampft und der Rückstand in Et_2O aufgenommen. Die Lsg. wurde mit H_2O gewaschen, getrocknet und eingedampft und der Rückstand (1,74 g) an 150 g Kieselgel mit AcOEt chromatographiert: 928 mg (80%) (+)-3. R_f 0,61. $[\alpha]_D = +10,8^\circ$ ($c = 8,1$, C_6H_6). Eine Analysenprobe wurde destilliert. Sdp. 145–150°/0,005 Torr. IR (CHCl_3) und $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): übereinstimmend mit denjenigen von (–)-3. Anal. ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ (263,34): C 68,42, H 8,04, N 5,32; gef.: C 68,23, H 8,08, N 5,36.

(+)-(-R)-1-(Benzyloxycarbonyl)piperidin-3-ethyl p-Toluolsulfonat ((+)-4). Zu einer Lsg. von 1,182 g (6,20 mmol) p-Toluolsulfonyl-chlorid in 5 ml Pyridin wurden 887 mg (3,37 mmol) (+)-3 gegeben und 2 h bei 0° gerührt. Dann wurde auf –10° gekühlt und mit 0,2 ml (11 mmol) H_2O tropfenweise so versetzt, dass die Temp. –5° nicht überstieg. Darauf wurde mit H_2O verdünnt und mehrmals mit Benzol extrahiert. Die org. Schichten wurden mit 2N H_2SO_4 gewaschen, getrocknet und eingedampft: 1,344 g (96%) (+)-4, farbloses Öl, das direkt weiter umgesetzt wurde. R_f 0,6 (Cyclohexan/ AcOEt 1:1). $[\alpha]_D = +0,23^\circ$ ($c = 6,9$, C_6H_6).

(+)-(-R)-1-(Benzyloxycarbonyl)piperidin-3-propionitril ((+)-5). Zu einer Lsg. von 605 mg (12,3 mmol) NaCN in 12 ml frisch destilliertem DMSO wurden 1,288 g (3,09 mmol) (+)-4 gegeben und 2,5 h bei 65° unter N_2 gerührt. Nach dem Abkühlen wurde das Gemisch zwischen Cyclohexan/ Et_2O 2:1 und H_2O verteilt, die org. Phase getrocknet und eingedampft: 801 mg (94%) (+)-5, farbloses Öl. R_f 0,5 (Cyclohexan/ AcOEt 1:1). $[\alpha]_D = +1,9^\circ$ ($c = 4,1$, C_6H_6). Eine Analysenprobe wurde destilliert. Sdp. 165°/0,001 Torr. Anal. ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ (272,35): C 70,56, H 7,40, N 10,29; gef.: C 70,24, H 7,43, N 10,17.

(+)-(-R)-Piperidin-3-propionitril-hydrochlorid ((+)-13; s. Formel 5·HCl, H statt Z). Eine Lsg. von 681 mg (2,5 mmol) (+)-5 in 30 ml CH_3OH und 1,5 ml konz. HCl-Lsg. wurde nach Zugabe von 400 mg 5% Pd/Aktivkohle-Katalysator unter Durchleiten von H_2 gerührt. Nach 1 h war die CO_2 -Entwicklung abgeschlossen. Das Gemisch wurde durch Celite filtriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wurde 6mal in wenig H_2O aufgenommen und eingedampft: 440 mg (100%) (+)-13, $[\alpha]_D = +4,1^\circ$ ($c = 4,2$, H_2O), welche direkt weiter umgesetzt wurden.

(+)-(-R)-Piperidin-3-propansäure-hydrochlorid ((+)-6). Eine Lsg. von 423 mg (2,4 mmol) (+)-13 in 14 ml 6N HCl wurde 16 h gekocht, dann eingedampft, der Rückstand 6mal in H_2O aufgenommen und eingedampft bis das Destillat neutral reagierte: 460 mg (98%) (+)-6. Schmp. 220° (Zers.; [17]; Schmp. 224° (Zers.) für ($\pm$)-6). $[\alpha]_D = +2,2^\circ$ ($c = 4,1$, H_2O).

(+)-(-R)-1-Azabicyclo[3.3.1]nonan-2-on ((+)-1). Eine Lsg. von 358 mg (1,85 mmol) (+)-6 und 664 mg (2,67 mmol) Dibutylzinn(IV)-oxid in 560 ml Toluol wurde 16 h unter dem Wasserabscheider bei einer Badtemp. von 150° gekocht. Nach dem Abkühlen wurde die Lsg. eingedampft, der Rückstand in 100 ml CHCl_3 aufgenommen, durch Celite filtriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand (1,1 g) wurde an 110 g Kieselgel mit AcOEt chromato-

⁹⁾ Nach Imamoto et al. [9] wurden unter N_2 10,0 g (35,2 mmol) P_4O_{10} durch 60 min Kochen in einem Gemisch von 21,0 ml (99 mmol) Hexamethyldisiloxan und 40 ml Benzol gelöst. Die entstandene klare Lsg. wurde unter N_2 aufbewahrt und direkt für die Beckmann-Umlagerung verwendet.

¹⁰⁾ Hergestellt nach [15] durch Hydrierung von Pyridin-3-essigsäure (EMKA Chemie) in 25% NH_3 -Lsg. mit 5% Rhodium/Alox-Katalysator unter Normaldruck oder bei 100 bar im Rührautoklaven. Das Rohprodukt wurde aus der 4fachen Menge 95% EtOH umkristallisiert. Schmp. 275°.

graphiert: 172 mg (67%) (+)-**1**, wachsartige Kristalle, R_f 0,5 (AcOEt). Eine Probe wurde i. HV. bei 50° sublimiert. Schmp. 54–61° ([2]: Schmp. 77–81° für (±)-**1**). $[\alpha]_D^{25} = +233^\circ$ ($c = 1,0$, CH_3CN). UV (CH_3CN): 208 (5900). CD (CH_3CN): 242 (+19,5), 211 (–17,9)⁶. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 1,26–1,53 (3 H); 1,67–1,83 (2 H); 2,17–2,35 (3 H); 2,44 (m, 1 H); 2,79 (ddd, $J = 13,5, 13,5, 3,5$, 1 H); 3,03 (d, $J = 13,5$, 1 H); 3,29 (d, $J = 13,5$, 1 H); 4,10 (dd, $J = 13,5, 4$, 1 H). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): 20,6 (t); 24,9 (t); 29,7 (d); 30,8 (t); 33,3 (t); 51,5 (t); 52,8 (t); 185,0 (s). IR (CCl_4): u.a. 2930, 2850, 1680vs, 1460s, 1370vs, 1350s, 1245s. MS: 139 (44, M^+), 111 (30), 110 (20), 83 (100), 68 (20), 55 (44), 42 (40).

Die Elementaranalysen wurde im mikroanalytischen Laboratorium der ETHZ (Leitung D. Manser) ausgeführt.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. K. Hall, R. G. Shaw, A. Deutschmann, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3723.
- [2] K. Steliou, M.-A. Poupart, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7130.
- [3] P. Pfeifer, O. Brach, *Z. Anorg. Chem.* **1914**, *87*, 229; R. Okawara, M. Wada, *Adv. Organomet. Chem.* **1967**, *5*, 137.
- [4] T. Yano, K. Nakashima, J. Otera, R. Okawara, *Organometallics* **1985**, *4*, 1501.
- [5] R. K. Hill, A. G. Edwards, *Tetrahedron* **1965**, *21*, 1501.
- [6] J. A. Berson, J. Walia, A. Remanick, S. Suzuki, P. Reynolds-Warnhoff, D. Willner, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3986.
- [7] H. Kuritani, Y. Takaoka, K. Shingu, *J. Org. Chem.* **1979**, *22*, 452.
- [8] G. H. Posner, E. Asirvatham, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2589.
- [9] T. Imamoto, H. Yokoyama, M. Yokoyama, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1803.
- [10] P. Maloň, I. Frič, M. Tichý, K. Bláha, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1977**, *42*, 3104; *ibid.* **1977**, *42*, 678.
- [11] G. L. Buchanan, D. H. Kitson, P. R. Mallinson, G. A. Sim, D. N. J. White, P. J. Cox, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1983**, 1709.
- [12] P. Maloň, S. Bystrický, K. Bláha, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1978**, *43*, 781.
- [13] M. Fink, H. Gaier, H. Gerlach, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 2563.
- [14] J. Meinwald, E. Frauenglass, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5235.
- [15] M. Freifelder, *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 602.
- [16] H. Najer, R. Giudicelli, J. Loiseau, J. Menin, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1963**, 2831; R. Paul, S. Tchelitcheff, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1954**, 1139.
- [17] V. Prelog, S. Heimbach, R. Seiwerth, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1939**, *72*, 1319; S. Tsui, J. D. Wood, *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 1977.