

Darstellung enantiomerenreiner 3-Oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octane und ihre Umwandlung in andere bicyclische Ringsysteme

Preparation of Pure Enantiomeric 3-Oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octanes and their Conversion to Other Bicyclic Ring-Systems

Hans Günter Aurich*, Michael Soeberdt

Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg, D-35032 Marburg

Z. Naturforsch. **54 b**, 87–95 (1999); eingegangen am 25. August 1998

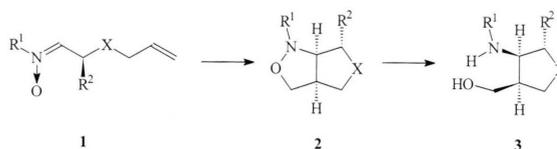
1,3-Dipolar Cycloaddition, Nitrones, Bicyclic Heterocyclic Compounds, Diastereoselectivity, Conformation

Pure Enantiomeric (S)-N-benzylalaninol ($R^1 = \text{Me}$) and (S)-N-benzylvalinol ($R^1 = i\text{-Pr}$) were allylated with $\text{Br-CH}_2\text{-CH=CR}^2\text{R}^3$ ($R^2 = R^3 = \text{H}$; $R^2 = \text{Ph}$, $R^3 = \text{H}$; $R^2 = R^3 = \text{Ph}$). Swern oxidation followed by treatment with methylhydroxylamine afforded nitrones **6** ($\text{Me-N(O)=CH-CHR}^1\text{-N(CH}_2\text{Ph)CH}_2\text{-CH=CR}^2\text{R}^3$) which underwent an intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition providing 3-oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octanes, e. g., (1R,5R,8S)-7-benzyl-2,8-dimethyl-3-oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octane **7a** ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$) and (1R,4R,5R,8S)-7-benzyl-2,8-dimethyl-4-phenyl-3-oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]-octane **7b** ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Ph}$, $R^3 = \text{H}$).

Reductive ring opening of **7a** and **7b** afforded the corresponding α -hydroxyalkylated pyrrolidines (**9a**: $R^2 = \text{H}$ or **9b**: $R^2 = \text{Ph}$, resp.). Condensation of these compounds with benzaldehyde yielded a mixture of diastereomeric 4-oxa-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonanes: **10a/11a** (1R,3S,6R,9S)/(1R,3R,6R,9S) $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = R^3 = \text{H}$ and **10b/11b** (1R,3S,5R,6R,9S)/(1R,3R,5R,6R,9S) $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Ph}$, $R^3 = \text{H}$. Pyrrolidine **9b** was converted to the mesylate which formed (1R,4S,5R,7S)-3-benzyl-4,6-dimethyl-7-phenyl-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptane **13** along with (4R,5S)-1-benzyl-3,5-dimethyl-4-styryl-imidazolidine **15** upon treatment with sodium hydroxide.

Einleitung

Die intramolekulare Cycloaddition von C-(4-Alkenyl)-nitronen (5-Alken-1-imin-N-oxiden) **1** ($X = \text{CH}_2$, $R^2 = \text{H}$) verläuft in der Regel mit hoher Regioselektivität unter ausschließlicher Bildung von 3-Oxa-2-azabicyclo[3.3.0]octanen [1]. Heteroatome in 3-Position von **1** ($X = \text{O}$, NR) erleichtern die Cycloaddition, so daß sie meist schon spontan bei Raumtemperatur erfolgt [2]. Ein weiterer Vorteil ist, daß chirale, nicht-racemische Nitrone **1** ($X = \text{O}$ oder NR, $R^2 \neq \text{H}$) leicht aus entsprechenden α -Hydroxycarbonsäure- bzw. α -Aminosäurederivaten zugänglich sind [2], [3]. Das stereogene Zentrum bewirkt bei der intramolekularen Cycloaddition eine so starke asymmetrische Induktion, daß die bicyclischen Verbindungen **2** ($X = \text{O}$, NR) diastereomerenrein gebildet werden. Ausgehend von enantiomerenreinen Verbindungen lassen sich so



Schema 1.

$X = \text{CH}_2, \text{O}, \text{NR}$

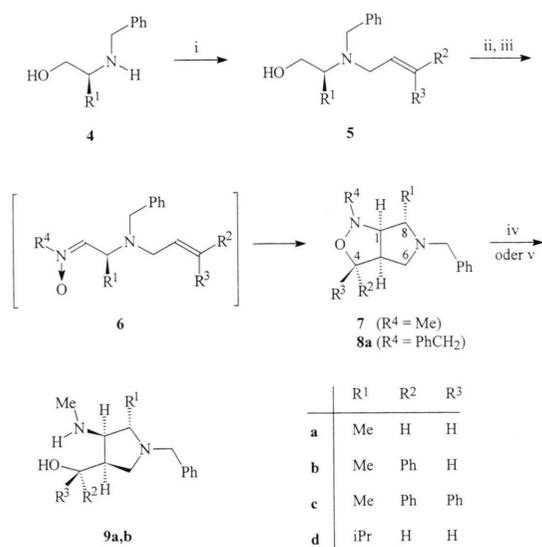
bicyclische Verbindungen **2** in enantiomerenreiner Form darstellen [2], [3]. Reduktive Öffnung des Isoxazolidinrings von **2** führt zu hoch-funktionalisierten, enantiomerenreinen Pyrrolidin- oder Tetrahydrofuran-Derivaten **3** mit drei stereogenen Zentren; im Fall einer Substitution in 4-Stellung der bicyclischen Verbindung kann ein zusätzliches stereogenes Zentrum auftreten [3], [4]. Ziel unserer Untersuchungen war die Darstellung solcher Pyrrolidin-Verbindungen **3** ($X = \text{NR}$) und ihre anschließende Umwandlung in andere bisher wenig bekannte bicyclische Heterocyclen wie 4-Oxa-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonane und 3,6-Diazabicyclo[3.2.0]-heptane durch erneuten Ringschluß.

* Sonderdruckeranforderungen an Prof. Dr. H. G. Aurich.

Tab. I. Ausgewählte chemische Verschiebungen aus den ^1H -NMR-Spektren der Verbindungen **7** und **8a** in CDCl_3 (δ in ppm)^a.

	R ¹	R ²	R ³	1-H	4 α -H	4 β -H	5-H	6 α -H	6 β -H	8-H
7a	Me	H	H	3.10	3.98	3.57	3.10	3.10	1.95	2.25
7b	Me	Ph	H	3.25	—	4.76	3.25	3.25	2.76	3.07
7c	Me	Ph	Ph	3.31	—	—	4.13	2.82	2.02	2.69
7d	<i>i</i> Pr	H	H	3.24	3.98	3.59	3.02	3.13	2.01	2.34
8a ^b	Me	H	H	3.29	4.09	3.69	3.16	3.19	1.99	2.26

^a α -Protonen sind die Protonen, die sich auf derselben Seite befinden wie das Proton an C-1, β -Protonen die auf der entgegengesetzten Seite befindlichen; ^b siehe Zitat [2b].



i: $\text{Br-CH}_2\text{-CH=CR}^2\text{R}^3$, K_2CO_3 ii: $(\text{COCl})_2$, DMSO, NEt_3 , CH_2Cl_2 , -78°C
 iii: MeNHOH oder PhCH_2NHOH iv: $\text{Zn/CH}_3\text{COOH}$, 60°C v: $\text{H}_2/\text{Pd}(\text{OH})_2$, 100bar, 60°C

Schema 2.

Ergebnisse

Zunächst wurden die enantiomerenreinen Aminosäuren Alanin und Valin durch Kondensation mit Benzaldehyd und Reduktion der so gebildeten Imine mit Natriumborhydrid in die N-Benzylaminoalkohole **4** reduziert [2b]. Deren Umsetzung mit 3-Brompropen-1, 3-Brom-1-phenylpropen-1, bzw. 3-Brom-1,1-diphenylpropen-1 ergab die Aminoalkohole **5a-d** mit tertiärer Aminogruppe. Die Verbindungen **5** wurden dann durch Swern-Oxidation [5] in die entsprechenden Aldehyde umgewandelt, die durch Behandlung mit Methylhydroxylamin direkt zu den Nitronen **6a-d**

Tab. II. Ausgewählte chemische Verschiebungen aus den ^{13}C -NMR-Spektren der Verbindungen **7** und **8a** in CDCl_3 (δ in ppm).

	C-1	C-4	C-5	C-6	C-8
7a	80.3	69.4	44.6	59.3	64.4
7b	80.5	85.1	53.4	55.4	63.2
7c	80.9	88.5	54.4	57.0	63.4
7d	73.3	68.5	45.9	59.2	73.3
8a ^a	77.5	70.3	44.6	60.2	64.8

^a Siehe Zitat [2b].

umgesetzt wurden. Diese ließen sich nicht isolieren, sondern erlitten spontan eine intramolekulare Cycloaddition unter Bildung der diastereomerenreinen, optisch aktiven 3-Oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octane **7a-d**.

Es ist bekannt, daß die Bildung der Nitronen **6** aus den enantiomerenreinen Edukten und ihre intramolekulare Cycloaddition racemisierungsfrei verlaufen [2b], [3]. Deshalb müßten auch die bicyclischen Verbindungen **7** enantiomerenrein vorliegen. Ihre Konstitution wurde im wesentlichen durch ihre ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren abgesichert. Darüber hinaus lassen sich aus den ^1H -NMR-Daten auch Aussagen über die Konformation ableiten. Die wichtigsten Daten der Verbindungen **7** und der Vergleichsverbindung **8a** [2b] sind in den Tabellen I und II wiedergegeben.

In den Spektren von **7a-c**, nicht jedoch bei **7d** und **8a**, treten relativ häufig Linienverbreiterungen auf, die bei **7d** und **8a** ganz fehlen. Diese Linienverbreiterungen, die sich am einfachsten in den ^{13}C -NMR-Spektren verfolgen ließen, deuten auf dynamische Effekte wie die Umwandlung verschiedener Konformerer eines Moleküls hin [6]. So sind bei **7c** – wie auch bei **7a** und **b** – bei Raumtemperatur die Signale der C-Atome C-1, C-8 und N-CH₃

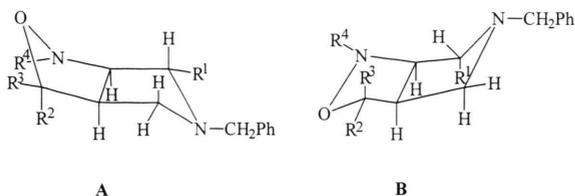


Abb. 1. Konformationen von 3-Oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octanen.

signifikant verbreitert. Im Spektrum von **7c** ist diese Verbreiterung bei 335 K verschwunden, dagegen findet man bei 213 K zwei vollständige Signalsätze. Die Signalintensitäten und die Verschiebungsdifferenzen zum bei Raumtemperatur beobachteten Wert deuten aber auf sehr unterschiedliche Konzentrationen der beiden Konformer hin (ungefähres Verhältnis 5:1 bis 10:1). Man kann also davon ausgehen, daß eine Haupt- und eine Nebenkomponente miteinander im Gleichgewicht stehen, die sich bei Raumtemperatur bezogen auf die NMR-Zeitskala mittelschnell ineinander umwandeln. Das sollte auch für **7a** und **7b** zutreffen. Da solche Effekte aber weder bei **7d**, noch bei **8a** auftreten, muß man davon ausgehen, daß diese Verbindungen weitgehend in einer einzigen Konformation vorliegen.

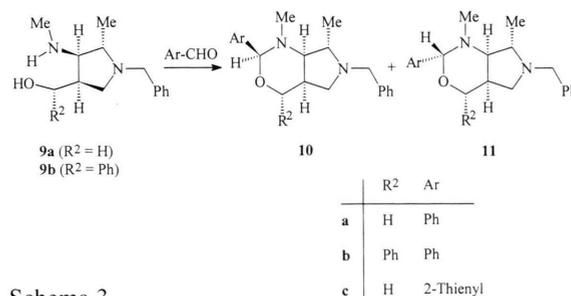
Für Verbindung **8a** konnte sowohl für den festen Zustand (Röntgenstrukturanalyse), als auch für den gelösten Zustand ($^1\text{H-NMR}$ -Daten) die Konformation **A** gesichert werden [3].

Neben den Kopplungskonstanten erlauben insbesondere die chemischen Verschiebungen der beiden Protonen in 6-Stellung eine Zuordnung zu einem der beiden Konformationstypen. So wurden für eine Reihe von Verbindungen des Typs **A** für die Signale von $6\alpha\text{-H}$ und $6\beta\text{-H}$ Verschiebungsdifferenzen von 1.06 bis 1.46 ppm bestimmt, während für Verbindungen des Typs **B** nur Verschiebungsdifferenzen von 0.17 - 0.53 ppm ermittelt wurden. Entsprechend den unterschiedlichen Diederwinkeln fand man für Moleküle in Konformation **A** relativ kleine Kopplungskonstanten für $^3J_{4\beta/5}$ ($^3J < 3.5$ Hz) und relativ große Werte für $^3J_{5/6\beta}$ ($^3J > 7.0$ Hz), während für Konformation **B** die Situation umgekehrt war [3], [7].

Tatsächlich beträgt für **7d** die Verschiebungsdifferenz $\Delta\delta_{6\alpha\text{-H}/6\beta\text{-H}} = 1.12$ ppm, was für die Konformation **A** spricht. Erhärtert wird dies noch durch die Kopplungskonstanten $^3J_{4\beta/5} < 1$ und $^3J_{5/6\beta} = 8.8$ (siehe Exp. Teil). Für **7a** findet man $\Delta\delta_{6\alpha\text{-H}/6\beta\text{-H}} = 1.15$ ppm. Dies läßt den Schluß zu, daß das Molekül zum überwiegenden Teil in Konformation **A** vorliegt, obwohl wegen breiter Linien die meisten Kopplungskonstanten nicht bestimmt werden konnten ($^3J_{4\beta/5} < 2$ Hz). Bei **7c** liegt $\Delta\delta_{6\alpha\text{-H}/6\beta\text{-H}}$ mit 0.8 ppm außerhalb der beiden bisher beobachteten Werte für die Differenzen der chemischen Verschiebung $\Delta\delta_{6\alpha\text{-H}/6\beta\text{-H}}$ der beiden Konformationstypen. Hier spricht aber die Kopplungskonstante $J_{5/6\beta} = 9.8$ Hz für die Konformation **A** als Hauptkomponente. Dagegen scheint **7b** bevorzugt in Konformation **B** vorzuliegen ($\Delta\delta_{6\alpha\text{-H}/6\beta\text{-H}} = 0.49$ ppm, $^3J_{4\beta/5} = 5.6$ Hz, $^3J_{5/6\beta}$ konnte nicht bestimmt werden).

Die Bedingungen für die reduktive Öffnung des Isoxazolidinrings in den bicyclischen Verbindungen **2** ($X = \text{O}$ und $X = \text{NR}$) sind in starkem Maße vom Substitutionsmuster abhängig [8]. So gelang mit Zink in Essigsäure nur die Überführung von **7b** in **9b**, **7a**, **c** und **d** wurden bei identischen Reaktionsbedingungen unverändert aus der Reaktionslösung isoliert. Die Ringöffnung von **7a** und **d** wurde durch katalytische Hydrierung unter Druck in Gegenwart von Palladiumhydroxid erreicht. Während aus **7a** das Pyrrolidin **9a** gebildet wurde, erfolgte im Fall von **7d** gleichzeitig eine Abspaltung des Benzylrests, wobei ein Reaktionsgemisch entstand, aus dem sich eine geringe Menge einer einheitlichen Verbindung abtrennen ließ. Verbindung **7c** lieferte dagegen nur ein uneinheitliches, nicht trennbares Produktgemisch, in dem auch die Benzylgruppe abgespalten worden war, wie sich NMR-spektroskopisch nachweisen ließ (Schema 2).

Durch Umsetzung des Pyrrolidins **9a** mit Benzaldehyd und Thiophen-2-aldehyd und des Pyrrolidins **9b** mit Benzaldehyd konnte auf einfache Weise der Aufbau des bisher kaum bekannten 4-Oxa-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-Gerüsts [9] realisiert



Schema 3.

Tab. III. Charakteristische chemische Verschiebungen (^1H - und ^{13}C -NMR) der Diastereomeren **10** und **11** (δ -Werte in CDCl_3).

Verb.	10a	10b	10c	11a	11b	11c
^1H :						
3-H	4.29	4.75	4.55	5.11	5.62	5.52
$\text{CH}_3(9)$	1.15	1.37	1.04	1.33	1.43	1.21
N-CH_3	1.86	2.09	1.89	2.25	2.32	2.27
^{13}C :						
CH_3	20.8	18.5	20.9	17.6	16.8	18.0
C-6	37.0	^a	37.0	27.1	33.3	28.4
C-5	65.6	72.8	65.5	70.4	83.0	69.2
C-1	71.3	68.9 ^b	71.3	70.1	70.3	69.2
C-3	96.7	92.0	91.3	88.1	87.8	86.1

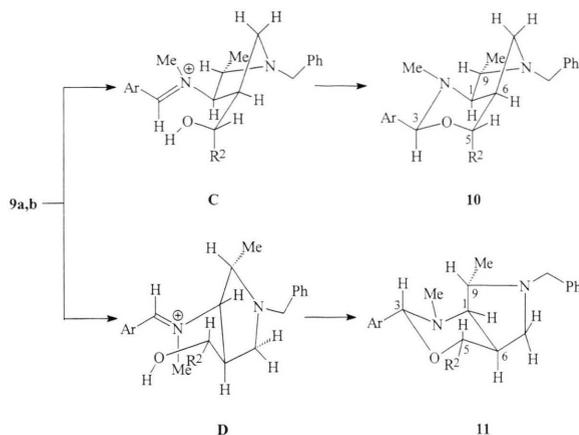
^a Nicht bestimmt; ^b Zuordnung unsicher.

werden. Dabei entstanden jeweils Diastereomeren-gemische der Verbindungen **10** und **11**, die sich nicht trennen ließen (Schema 3).

Die Analyse der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren der Diastereomeren-gemische **10/11** ergab wichtige Aufschlüsse über die Konformation der einzelnen Komponenten. Die aus **9a** erhaltenen Produkte liegen überwiegend als 1,3-*cis*-Verbindungen **10a** und **c** mit dem Arylrest in äquatorialer Stellung vor, den Nebenprodukten kommt die *trans*-Konfiguration **11a** und **c** zu; sie nehmen eine Konformation ein, in der sich der Arylrest ebenfalls in äquatorialer Position befindet (Schema 4). Das Verhältnis der Diastereomeren ist etwa 4:1.

Bei dem aus **9b** erhaltenen Diastereomeren-gemisch dominiert die *trans*-Verbindung **11b** mit beiden Phenylkernen in äquatorialer Stellung. Über die Konformation des in geringer Menge anfallenden *cis*-Diastereomeren **10b** läßt sich dagegen keine gesicherte Aussage machen, da wegen der geringen Signalintensität und wegen der relativ breiten Signale nicht alle Kopplungskonstanten ermittelt werden konnten. So scheint die ^1H -NMR-Kopplungskonstante für die *trans*-ständigen Protonen $J_{5\beta/6} = 5.4$ Hz darauf hinzuweisen, daß in **10b** der Sechsring nicht in einer Sesselkonformation wie bei **10a** ($J_{5\beta/6} < 1$ Hz) vorliegt mit dem Phenylkern an C-5 in axialer Position, sondern wohl eher in einer Twistkonformation.

Tatsächlich findet man für das Diastereomeren-paar **10a/11a** ($\text{R}^2 = \text{H}$), bei dem die Sechsringe die Sesselkonformation einnehmen, hier einen entscheidenden Unterschied: **10a**: $J_{5\beta/6} < 1$, **11a**: $J_{5\beta/6} = 11.3$ Hz. Für die Hauptkomponente **11b** ($\text{R}^2 = \text{Ph}$) beträgt $J_{5/6} = 10.7$ Hz, wie es für *trans*-axiale Protonen typisch ist.



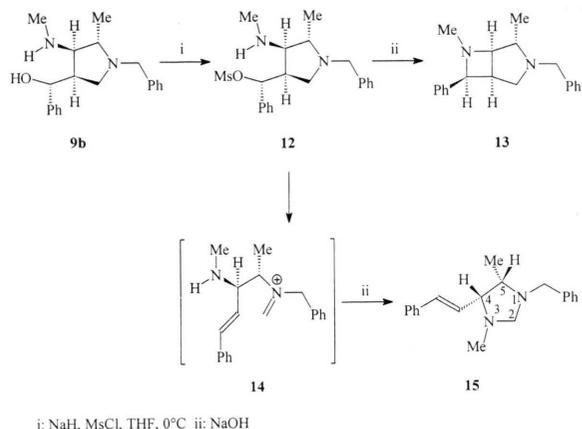
Schema 4.

Weitere charakteristische Unterschiede von NMR-Daten werden in Tab. III verdeutlicht. Eine Bestätigung für die Zuordnung der NMR-Daten und die daraus abgeleiteten Konformationen lieferte das NOESY-Spektrum [10] der Diastereomeren **10a/11a** (siehe Exp. Teil).

Die unterschiedlichen Produktverhältnisse der Diastereomerenpaare **10a/11a**, **10c/11c** einerseits und **10b/11b** andererseits lassen den Schluß zu, daß die Übergangszustände für die Umwandlung der Zwischenstufen **C** und **D** in **10** bzw. **11** produktähnlich sind (Schema 4). So ist natürlich **11b** ($\text{R}^2 = \text{Ph}$) wegen der äquatorialen Stellung beider Phenylkerne bevorzugt. Umgekehrt werden **10a** und **c** ($\text{R}^2 = \text{H}$) durch die geringere *syn*-axiale Wechselwirkung (C-6/C-7-Bindung mit den freien Elektronenpaaren an N und O) weniger destabilisiert als **11a** und **c** (C-1/C-9-Bindung mit 3-H und 5-H).

Die Bemühungen zur Synthese eines chiralen, nicht-racemischen 3,6-Diazabicyclo[3.2.0]heptans [11] führten nur ausgehend von Pyrrolidin **9b** zu einem Teilerfolg [12]. Das aus **9b** gewonnene Mesylat **12** bildete nach Einwirkung von Natriumhydroxid die gewünschte Verbindung **13** nur als Nebenprodukt in 16% Ausbeute. In 21% Ausbeute wurde das ebenfalls nicht-racemische Imidazolidin **15** erhalten. Es dürfte nach Abspaltung des Mesylat-Anions und Spaltung des Pyrrolidinrings zum Carbenium-Immonium-Ion **14** aus diesem entstanden sein (Schema 5).

Obwohl das ^1H -NMR-Spektrum von **13** durch Überlagerung von Signalen sehr komplex ist, kann die *cis*-Anordnung der Protonen 1-H und 5-H, sowie



Schema 5.

1-H und 7-H aus den Kopplungskonstanten von 7.0 bzw. 7.8 Hz abgeleitet werden (siehe Exp. Teil).

Besonders charakteristisch für das Imidazolidin-Derivat **15** sind das ^{13}C -NMR-Signal des C-2 bei 77.4 ppm und die ^1H -NMR-Signale der beiden geminalen Protonen an C-2 bei 2.98 und 3.90 ppm, die jeweils zu einem Dublett aufgespalten sind ($^2J = 4.7$ Hz). Die relative Konfiguration an den Atomen C-4 und C-5 läßt sich aus dem NOESY-Spektrum ableiten (siehe Exp. Teil). Da die S-Konfiguration an C-5 durch die Konfiguration der Edukte vorgegeben ist, läßt sich für C-4 die R-Konfiguration ableiten.

Experimenteller Teil

Elementaranalysen wurden von der Abteilung Routine-Analytik des Fachbereichs Chemie der Universität Marburg durchgeführt. Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert und wurden mit einem Heizmikroskop der Firma Reichert, Wien, bestimmt. Für die Aufnahme der Spektren wurden folgende Geräte benutzt: Massenspektren: Varian MAT 711 (FD) und Varian CH 7 (EI) – IR-Spektren: Interferometer Bruker IFS 88 – ^1H -NMR-Spektren: Bruker AC 300 (300 MHz) falls nicht anders vermerkt, sonst Bruker AMX 500. – ^{13}C -NMR-Spektren: Bruker AC 300 (75 MHz). Als Lösungsmittel wurde Deuteriochloroform verwendet, die Signale von nicht deuteriertem Anteil dienen als interner Standard (^1H : $\delta = 7.25$ ppm), ebenso das ^{13}C -NMR-Signal des Lösungsmittels (^{13}C : $\delta = 77.0$ ppm). Die Bestimmung der spezifischen Drehwerte $[\alpha]_D$ erfolgte mit einem Polarimeter Perkin-Elmer 241 bei 589 nm (Natrium-D-Linie). Wenn nicht anders angegeben wurden Lösungen der Konzentration $c = 1.0$ g/100 ml vermessen.

Darstellung der Aminoalkohole 5: Die Aminoalkohole **5a** und **5d** sind bereits beschrieben [2b]. Die

Verbindungen **5b** und **c** wurden auf folgende Weise dargestellt: Zu einer Lösung von K_2CO_3 (27.6 g, 0.2 mol) und N-Benzylalaninol (8.26 g, 50 mmol) in 200 ml Wasser gibt man 50 mmol 3-Brom-1-phenylprop-1-en oder 3-Brom-1.1-diphenylprop-1-en [13] und rührt 24 h bei R. T. Dann wird dreimal mit Et_2O extrahiert. Man trocknet die vereinigten organischen Phasen mit MgSO_4 und destilliert danach den Ether ab.

(S)-(+)-2-(N-Benzyl-N-cinnamyl)amino-1-propanol (**5b**) [14]: gelbes Öl, Ausbeute 80%. $[\alpha]_D^{22} = +21.8$ (EtOH, 0.66 g / 100 ml).

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}$ (281.4)

Ber. C 81.09 H 8.23 N 4.97%,

Gef. C 81.05 H 8.20 N 5.10%.

IR (Film): 3027, 2964, 1599 cm^{-1} . – MS (FD): $m/e = 281$ (100%, M^+). – ^1H -NMR: 0.94 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, CH_3) 3.07 (m, 1 H, 2-H), 3.08 (m, 1H, 4-H), 3.36 (d, $^2J = 13.5$ Hz, 1H, CH_2Ph), 3.38 (m, 1H, 4-H'), 3.39 (m, 2H, 1-H), 3.87 (d, $^2J = 13.5$ Hz, 1H, CH_2Ph), 6.14 (ddd, $J = 15.8, 8.4$ und 5.0 Hz, 1H, 5-H), 6.48 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, 6-H), 7.26 (m, 10H, Ar-H). – ^{13}C -NMR: 9.4 (CH_3), 51.7 (C-4), 53.0 (CH_2Ph), 55.3 (C-2), 63.1 (C-1), 126.4 – 139.5 (Ar-C).

(S)-(+)-2-[N-Benzyl-N-(3,3-diphenyl-2-propen-1-yl)amino-1-propanol (**5c**): nach Reinigung durch Säulenchromatographie (SiO_2 60, Aktivitätsstufe III, Merck; CHCl_3 , $R_f = 0.05$) blaßgelbes Öl, 87% Ausbeute (15.55 g). $[\alpha]_D^{22} = +58.8$ (EtOH). – IR (Film): 3058, 3027, 2874, 1494 cm^{-1} . – MS (FD): $m/e = 356$ (100%, $\text{M}^+ - 1$); 715 (79%, $2\text{M}^+ + 1$), 1072 (32%, $3\text{M}^+ + 1$). – ^1H -NMR: 0.82 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, CH_3), 3.10 (dd, $^2J = 14.5$, $J = 8.5$ Hz, 1H, 4-H), 3.10 (m, 1H, 2-H), 3.27 (d, $^2J = 13.6$ Hz, 1H, CH_2Ph), 3.30 (dd, $^2J = 14.5$, $J = 5.0$ Hz, 1H, 4-H'), 3.40 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, 1-H), 3.84 (d, $^2J = 13.6$ Hz, 1H, CH_2Ph), 6.11 (dd, $J = 7.8$ u. 5.0 Hz, 1H, 5-H), 7.11–7.37 (m, 15H, Ar-H). – ^{13}C -NMR: 9.2 (CH_3), 47.9 (C-4), 53.1 (CH_2Ph), 55.5 (C-2), 62.8 (C-1), 127.0 – 143.8 (13 Signale C-5, C-6 u. Ar-C).

Darstellung der 3-Oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octane (7): Zu einer Lösung von Oxalylchlorid (1.76 g, 14 mmol) in CH_2Cl_2 (50 ml) wird unter Schutzgas bei -78 °C eine Lösung von DMSO (2.1 g, 26.6 mmol) in 20 ml CH_2Cl_2 getropft. Nach 10 min tropft man unter Rühren 13.3 mmol des Aminoalkohols **5** in 20 ml CH_2Cl_2 zu. Nach weiteren 2 h wird Et_3N (3.39 g, 33.25 mmol) zugegeben. Man läßt die Temp. auf 0 °C ansteigen und hydrolysiert mit 0.25 ml (14 mmol) Wasser. Danach werden nacheinander 3 g MgSO_4 und N-Methylhydroxylaminhydrochlorid (1.11 g, 13.3 mmol) zugegeben. Nach dreitägigem Rühren bei R. T. wird vom Ungelösten abfiltriert und die Reaktionslösung mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über MgSO_4 getrocknet. Danach wird das Lösungs-

mittel abdestilliert. Das Rohprodukt wird chromatographisch gereinigt (SiO₂, EtOAc/Petrolether 40/60).

(1*R*,5*R*,8*S*)-(+)-7-Benzyl-2,8-dimethyl-3-oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octan (**7a**): Chromatographie (EtOAc / PE 3 : 1, *R_f* = 0.83), gelbes Öl, Ausbeute 0.83 g (27%). – $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +88.8$ (EtOH).

C₁₄H₂₀N₂O (232.3)

Ber. C 72.39 H 8.68 N 12.06%,

Gef. C 72.44 H 8.59 N 12.00%.

MS (FD): *m/e* = 232 (100%, M⁺). – ¹H-NMR: 1.26 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, CH₃), 1.95 (m, 1H, 6β-H), 2.25 (m, 1H, 8-H), 2.60 (s, 3H, N-CH₃), 3.06 (d, ²*J* = 12.8 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.10 (m, 3H, 1-H, 5-H, 6α-H), 3.57 (d, ²*J* = 8.7 Hz, 1H, 4β-H), 3.95 (d, ²*J* = 12.8 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.98 (m, 1H, 4α-H), 7.19 - 7.31 (m, 5H, Ar-H). – ¹³C-NMR: 17.3 (CH₃), 44.0 (N-CH₃), 44.6 (C-5), 57.4 (CH₂Ph), 59.3 (C-6), 64.4 (C-8), 69.4 (C-4), 80.3 (C-1), 126.9, 128.2, 128.9, 138.6 (Ar-C).

(1*R*,4*R*,5*R*,8*S*)-(+)-7-Benzyl-2,8-dimethyl-4-phenyl-3-oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octan (**7b**): Chromatographie EtOAc/PE 3:1, *R_f* = 0.69, gelbes Öl, Ausbeute 2.47 g (60%). – $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +1.8$ (EtOH). – MS(EI): *m/e* = 308 (1%, M⁺), 91 (100%, C₇H₇⁺). – ¹H-NMR: 1.30 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H, CH₃), 2.66 (s, 3H, N-CH₃), 2.76 (m, 1H, 6β-H), 3.07 (m, 1H, 8-H), 3.25 (m, 3H, 1-H, 5-H, 6α-H), 3.74 (d, ²*J* = 13.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.10 (d, ²*J* = 13.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.76 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, 4β-H), 7.16-7.43 (m, 10H, Ar-H). – ¹³C-NMR: 15.0 (CH₃), 44.9 (N-CH₃), 53.4 (C-5), 55.4 (C-6), 56.2 (CH₂Ph), 63.2 (C-8), 80.5 (C-1), 85.1 (C-4), 126.2, 128.0, 128.2, 128.3, 128.6, 129.6, 138.4 (Ar-C).

(1*R*,5*R*,8*S*)-(-)-7-Benzyl-2,8-dimethyl-4,4-diphenyl-3-oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octan (**7c**): Chromatographie EtOAc/PE 1:2, *R_f* = 0.32, blaßgelbes Öl, Ausbeute 25.6 g (50%). – $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -139.0$ (EtOH).

C₂₆H₂₈N₂O (384.5)

Ber. C 81.22 H 7.34 N 7.29%,

Gef. C 81.04 H 7.40 N 7.31%.

MS (FD): *m/e* = 384 (100% M⁺), 769 (10%, 2M⁺+1). – ¹H-NMR (500 MHz): 1.25 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, CH₃), 2.02 (dd, ²*J* = 9.3, *J* = 9.8 Hz, 1H, 6β-H), 2.69 (dq, *J* = 4.6 u. 6.3 Hz, 1H, 8-H), 2.73 (s, 3H, N-CH₃), 2.82 (dd, ²*J* = 9.3, *J* = 7.5 Hz, 1H, 6α-H), 3.19 (d, ²*J* = 13.1 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.31 (dd, *J* = 4.6 u. 7.7 Hz, 1H, 1-H), 3.91 (d, ²*J* = 13.1 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.13 (ddd, *J* = 9.8, 7.7 u. 7.5 Hz, 1H, 5-H), 7.23 - 7.55 (m, 15H, Ar-H). – ¹³C-NMR: 18.8 (CH₃), 45.3 (N-CH₃), 54.4 (C-5), 57.0 (C-6), 57.8 (CH₂Ph), 63.4 (C-8), 80.9 (C-1), 88.5 (C-4), 125.7-146.9 (11 Signale von Ar-C).

(1*R*,5*R*,8*S*)-(+)-7-Benzyl-8-isopropyl-2-methyl-3-oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octan (**7d**): Chromatographie EtOAc / PE 1 : 5, *R_f* = 0.53, blaßgelbes Öl, Ausbeute 1.56 g (45%). – $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +105.7$ (EtOH).

C₁₆H₂₄N₂O (260.4)

Ber. C 73.80 H 9.29 N 10.76%,

Gef. C 73.63 H 9.41 N 10.58%.

MS (EI): *m/e* = 260 (1%, M⁺). – ¹H-NMR: 1.01 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 1.06 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 2.01 (dd, ²*J* = 8.7, *J* = 8.8 Hz, 1H, 6β-H), 2.15 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 2.34 (dd, *J* = 6.3 u. 3.9 Hz, 1H, 8-H), 2.63 (s, 3H, N-CH₃), 3.02 (m, 1H, 5-H); 3.05 (d, ²*J* = 12.5 Hz; 1H, CH₂Ph), 3.13 (dd, ²*J* = 8.7, *J* = 7.9 Hz, 1H, 6α-H), 3.24 (dd, *J* = 6.3 u. 8.4 Hz, 1H, 1-H), 3.59 (d, ²*J* = 8.9 Hz, 1H, 4β-H), 3.98 (dd, ²*J* = 8.9, *J* = 6.2 Hz, 1H, 4α-H), 4.00 (d, ²*J* = 12.5 Hz, 1H, CH₂-Ph), 7.21-7.32 (m, 5H, Ar-H). – ¹³C-NMR: 15.7 (CH(CH₃)₂), 19.8 (CH(CH₃)₂), 27.1 (CH(CH₃)₂), 43.2 (N-CH₃), 45.9 (C-5), 57.6 (CH₂Ph), 59.2 (C-6), 68.5 (C-4), 2 x 73.3 (C-1 u. C-8), 126.7, 128.1, 128.6, 139.4 (Ar-C).

(2*S*,3*R*,4*R*)-(+)-1-Benzyl-2-methyl-3-methylamino-pyrrolidin-4-yl)methanol (**9a**): Eine Lösung von **7a** (1.95 g, 8.4 mmol) in 150 ml EtOH wird mit 0.75 ml Eisessig und 0.1 g Pd (OH)₂ auf Aktivkohle (20%) versetzt. Man hydriert im Rührautoklaven 24 h bei 60 °C und einem Wasserstoffdruck von 100 bar. Nach Filtration durch eine G-4-Fritte wird das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird in CH₂Cl₂ aufgenommen und mit 6 N NaOH extrahiert. Man trocknet über MgSO₄ und destilliert danach das Lösungsmittel ab. Chromatographie (EtOAc, *R_f* = 0.48) ergab farblose Nadeln vom Schmp. 90 °C, Ausbeute 1.31 g (67%). – $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +110.0$ (EtOH).

C₁₄H₂₂N₂O (234.3)

Ber. C 71.77 H 9.46 N 11.96%,

Gef. C 71.40 H 9.49 N 11.65%.

IR (KBr): 3293, 3086, 3059 cm⁻¹. – MS (EI): *m/e* = 234 (3%, M⁺). – ¹H-NMR: 1.16 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H, CH₃), 2.19 (²*J* = 8.9, *J* = 8.3 Hz, 1H, 5β-H), 2.31 (m, 1H, 4-H), 2.34 (m, 1H, 2-H), 2.46 (s, 3H, N-CH₃), 2.79 (dd, *J* = 8.5 u. 7.0 Hz, 1H, 3-H), 2.82 (dd ²*J* = 8.9, *J* = 7.6 Hz, 1H, 5α-H), 3.06 (s, breit, 2H, NH u. OH), 3.14 (d, ²*J* = 12.8 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.49 (dd, ²*J* = 11.6, *J* = 6.1 Hz, 1H, CH₂OH), 3.70 (dd ²*J* = 11.6, *J* = 3.8 Hz, 1H, CH₂OH), 3.90 (d, ²*J* = 12.8 Hz, 1H, CH₂Ph), 7.14 - 7.27 (m, 5H, Ar-H). – ¹³C-NMR: 17.3 (CH₃), 36.4 (N-CH₃), 39.4 (C-4), 54.6 (C-5), 57.6 (CH₂-Ph), 62.6 (CH₂OH), 65.1 (C-2), 69.6 (C-3).

(2*S*,3*R*,4*R*)-(2-Isopropyl-3-methylaminopyrrolidin-4-yl)methanol: ließ sich nach Hydrierung von **7d** unter gleichen Bedingungen wie bei **7a** aus einem Produktgemisch chromatographisch (MeOH, *R_f* = 0.04) in geringer Menge abtrennen. Es konnte durch seine NMR-Spektren identifiziert werden.

¹H-NMR: 0.89 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 0.91 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 1.56 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 2.20 (m, 1H, 4-H), 2.27 (s, 1H, N-CH₃), 2.42 (s, 2H, N-CH₃), 2.55 (dd, *J* = 6.6 u. 5.8 Hz, 1H, 2-H), 2.83 (dd,

$^2J = 7.2$, $J = 6.0$ Hz, 1H, 5-H), 2.89 (dd, $J = 7.1$ u. 5.9 Hz, 1H, 3-H), 2.95 (dd, $^2J = 7.2$, $J = 10.4$ Hz, 1H, 5-H'), 3.67 (m, 1H, CH₂OH), 3.80 (m, 1H, CH₂OH). Zwischen 2.66 und 3.04 sehr breites Signal, NH u. OH-Protonen. – ¹³C-NMR: 18.3 u. 20.0 (CH(CH₃)₂), 31.7 (CH(CH₃)₂), 36.0 (N-CH₃), 42.8 (C-4), 47.8 (C-5), 62.4 (CH₂OH), 66.5 (C-2), 70.7 (C-3).

(*αR,2S,3R,4R*)-(+)-*α*-(1-Benzyl-2-methyl-3-methylaminopyrrolidin-4-yl)-benzylalkohol (**9b**): Zu einer Suspension von Zinkpulver (2.04 g, 30.8 mmol) in 50 ml halbkonzentrierter Essigsäure wird eine Lösung von **7b** (4.75 g, 15.4 mmol) in 50 ml Eisessig getropft. Es wird 24 h bei 65 °C gerührt und anschließend vom Rückstand abfiltriert. Die Lösung wird bis zur alkalischen Reaktion mit K₂CO₃ versetzt und dann dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Man trocknet über MgSO₄ und destilliert danach das Lösungsmittel ab. Umkristallisation aus Petrolether (40/60) ergibt farblose Nadeln vom Schmp. 118 °C, Ausbeute 1.15 g (24%). – [*α*]_D²⁰ = +94.2 (EtOH).

C₂₀H₂₆N₂O (310.4)

Ber. C 77.38 H 8.44 N 9.02 %,

Gef. C 77.44 H 8.65 N 8.99 %.

IR: 3396, 3239, 3062, 3027 cm⁻¹. – MS (EI): *m/e* = 310 (2%, M⁺). – ¹H-NMR: 1.21 (d, $J = 6.1$, 3H, CH₃), 2.19 (dd, $^2J = 9.2$, $J = 8.5$ Hz, 1H, 5β-H), 2.51 (s, 3H, N-CH₃), 2.55 (dd, $^2J = 9.2$, $J = 7.9$ Hz, 1H, 5α-H), 2.61 (m, 1H, 4-H), 2.62 (m, 1H, 2-H), 2.91 (dd, $J = 8.1$ u. 5.6 Hz, 1H, 3-H), 3.32 (d, $^2J = 13.3$ Hz, 1H, CH₂Ph), 3.88 (d, $^2J = 13.3$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.62 (d, $J = 9.1$, 1H, CHOH), 7.20-7.33 (m, 10H, Ar-H). – ¹³C-NMR: 17.6 (CH₃), 35.5 (N-CH₃), 45.7 (C-4), 54.5 (C-5), 57.3 (CH₂Ph), 65.1 (C-2), 68.7 (C-3), 75.0 (CHOH).

Darstellung der 4-Oxa-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonane **10/11**: Zu einer Lösung von 0.5 mmol der Verbindungen **9** in 20 ml Et₂O tropft man 0.5 mmol des aromatischen Aldehyds. Es wird 24 h bei R. T. gerührt, dann über MgSO₄ getrocknet und danach das Lösungsmittel abdestilliert.

Aus **8a** erhält man mit Benzaldehyd ein Gemisch aus (*1R,3S,6R,9S*)-8-Benzyl-2,9-dimethyl-3-phenyl-4-oxa-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan (**10a**) und (*1R,3R,6R,9S*)-8-Benzyl-2,9-dimethyl-3-phenyl-4-oxa-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan (**11a**) im Verhältnis 4:1 als gelbes Öl, Ausbeute 88% (0.14 g).

C₂₁H₂₆N₂O (322.4)

Ber. C 78.24 H 8.13 N 8.69 %,

Gef. C 77.58 H 7.83 N 8.66 %.

MS (EI): *m/e* = 322 (2%, M⁺). – ¹H-NMR (500 MHz), **10a**: 1.15 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, CH₃), 1.86 (s, 3H, N-CH₃), 2.39 (m, 1H, 6-H), 2.44 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H, 1-H), um 3.0 (m, 1H, 7α-H), um 3.0 (m, 1H, 9-H), 3.24 (dd, $^2J = 11.6$, $J = 8.6$ Hz, 1H, 7β-H), 3.78 (d, $^2J = 12.8$ Hz, 1H, CH₂Ph), 3.91 (dd, $^2J = 12.0$, $J = 3.5$ Hz, 1H, 5α-H), 4.01 (d, $^2J =$

12.0 Hz, 1H, 5β-H), 4.03 (d, $^2J = 12.8$, 1H, CH₂Ph), 4.29 (s, 1H, 3α-H), 7.18 - 7.35 (m, 10H, Ar-H). – J 1/6 = 5.4, 1/9 < 1, 5α/6 = 3.5, 5β/6 < 1, 6/7β = 8.6 Hz, 6/7α nicht bestimmbar. – Wichtige Kreuzpeaks im NOESY-Spektrum: CH₃-N mit 1-H, 3-H u. 9-H; CH₃ mit 1-H und 9-H; 1-H mit 3-H; 3-H mit 5α-H; 5α-H mit 5β-H; 7α-H mit 7β-H.

11a: 1.33 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H, CH₃), 2.02 (dd, $^2J = 10.3$, $J = 3.0$ Hz, 1H, 7β-H), 2.25 (s, 3H, N-CH₃), 2.62 (m, 6-H), 3.09 (dd, $^2J = 10.3$, $J = 7.6$ Hz, 1H, 7α-H), 3.20 (qd, $J = 5.8$ u. 9.7 Hz, 1H, 9-H), 3.40 (d, $^2J = 13.3$ Hz, 1H, CH₂Ph), 3.60 (t, $^2J = 11.3$, $J = 11.3$, 1H, 5β-H), 4.11 (d, $^2J = 13.3$, 1H, CH₂Ph), 4.14 (dd, $^2J = 11.3$, $J = 7.3$, 1H, 5α-H), 5.11 (s, 1H, 3-H), 7.18 - 7.35 (m, 10H, Ar-H). – (Das Signal von 1-H ist völlig überdeckt und daher nicht bestimmbar). – J 1/6 nicht bestimmbar 1/9 = 9.7, 5α/6 = 7.3, 5β/6 = 11.3, 6/7α = 7.6, 6/7β = 3.0. – Wichtige Kreuzpeaks im NOESY-Spektrum: CH₃ mit 9-H und CH₂Ph; 3-H mit 9-H; 5β-H mit 5α-H und 7β-H; 7α-H mit 6-H und 7β-H.

¹³C-NMR: **10a**: 20.8 (CH₃), 37.0 (C-6), 38.0 (N-CH₃), 54.9 (C-7), 60.1 (CH₂-Ph), 65.6 (C-5), 66.0 (C-9), 71.3 (C-1), 96.7 (C-3). – **11a**: 17.6 (CH₃), 27.1 (C-6), 37.3 (N-CH₃), 54.0 (C-7), 56.1 (C-9), 57.9 (CH₂Ph), 70.0 (C-1), 70.4 (C-5), 88.1 (C-3). Zwischen 126.3 und 140.1 Signale der Ar-C von **10a** und **11a**.

Bei der Umsetzung von **9b** mit Benzaldehyd entsteht ein Gemisch aus (*1R,3S,5R,6R,9S*)-8-Benzyl-2,9-dimethyl-3,5-diphenyl-4-oxa-2,8-diazabicyclo-[4.3.0]nonan (**10b**) und (*1R,3R,5R,6R,9S*)-8-Benzyl-2,9-dimethyl-3,5-diphenyl-4-oxa-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan (**11b**) im Verhältnis 1:5,5 als braunes Öl, Ausbeute 93%. – MS (EI): *m/e* = 398 (3%, M⁺). – ¹H-NMR (500 MHz), **10b**: 1.37 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, CH₃), 2.09 (s, 3H, N-CH₃), 2.81 (dd, $J = 6.5$ und 3.9 Hz, 1H, 7-H), 3.06 (m, 1H, 6-H), 3.80 (d, verbreitert, 1H, CH₂Ph), 4.11 (d, $^2J = 13.0$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.75 (s, 1H, 3-H), 4.90 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H, 5-H), die Signale von 1-H, 7-H' und 9-H sind zu schwach, teils verbreitert, teils wohl auch überlagert, so daß sie nicht sicher identifiziert werden konnten.

11b: 1.43 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H, CH₃), 2.32 (dd, $^2J = 10.9$, $J = 2.8$ Hz, 1H, 7β-H), 2.34 (s, 3H, N-CH₃), 2.60 (m, 1H, 6-H), 3.17 (dd, $^2J = 10.9$, $J = 7.7$ Hz, 1H, 7α-H), 3.22 (dd, $J = 10.0$ und 7.7 Hz, 1H, 1-H), 3.38 (dq, $J = 10.0$ und 5.8 Hz, 1H, 9-H), 3.61 (d, $^2J = 13.4$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.14 (d, $^2J = 13.4$ Hz, 1H, CH₂Ph), 4.41 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, 5-H), 5.62 (s, 1H, 3-H), 7.28-7.90 (m, Ar-H). J 1/6 = 7.7, 1/9 = 10.0, 5/6 = 10.7, 6/7α = 7.7, 6/7β = 2.8 Hz. – Wichtige Kreuzpeaks im NOESY-Spektrum: 3-H mit 5-H und 9-H; 5-H mit 7β-H; 6-H mit 7α-H.

¹³C-NMR: **10b**: 18.5 (CH₃), 39.3 (N-CH₃), 55.2, 58.4, 64.6 und 68.9 (C-7, CH₂Ph, C-9, C-1), 72.8 (C-5), um

92.0 (C-3), das Signal von C-6 konnte wegen Überlagerung nicht bestimmt werden.

11b: 16.8 (CH₃), 33.3 (C-6), 37.2 (N-CH₃), 53.2 (C-7), 56.3 (C-9), 56.9 (CH₂-Ph), 70.3 (C-1), 83.0 (C-5), 87.8 (C-3); zwischen 126.3 und 141.1 Signale der Ar-C von **10b** und **11b**.

Bei der Umsetzung von **9a** mit Thiophen-2-aldehyd entsteht ein Gemisch aus (1*R*,3*S*,6*R*,9*S*)-8-Benzyl-2,9-dimethyl-3-(2-thienyl)-4-oxa-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan (**10c**) und (1*R*,3*R*,6*R*,9*S*)-8-Benzyl-2,9-dimethyl-3-(2-thienyl)-4-oxa-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan (**11c**) im Verhältnis 4:1 als gelbes Öl, Ausbeute 93%. – MS (FD): *m/e* = 328 (100%, M⁺). – ¹H-NMR, **10c**: 1.04 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH₃), 1.89 (s, 3H, N-CH₃), 2.24 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.78 - 2.88 (m, 2H), 2.96 - 3.06 (m, 1H), 3.59 (d, ²*J* = 12.8 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.79 (dd, ²*J* = 12.0, *J* = 3.7 Hz, 1H, 5α-H), 3.91 (d, ²*J* = 12.8 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.91 (d, ²*J* = 12.0 Hz, 1H, 5β-H), 4.55 (s, 1H, 3-H), 6.86-7.30 und 7.66-7.69 (m, 8H, Ar-H). – **11c**: 1.21 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H, CH₃), 1.95 (dd, ²*J* = 10.1, *J* = 3.9 Hz, 1H, 7β-H), 2.27 (s, 3H, N-CH₃), 2.49 (m, 1H), 2.90-3.16 (m, 2H), 3.25 (d, ²*J* = 13.0 Hz, CH₂Ph), 3.53 (m, 1H), 3.91 (d, ²*J* = 13.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.96-4.04 (m, 2H), 5.52 (s, 1H, 3-H), 6.86-7.30 und 7.66-7.69 (m, 8H, Ar-H). – ¹³C-NMR, **10c**: 20.9 (CH₃), 37.0 (C-6), 38.5 (N-CH₃), 55.0 (C-7), 60.1 (CH₂Ph), 65.5 (C-5), 66.1 (C-9), 71.3 (C-1), 91.3 (C-3). – **11c**: 18.0 (CH₃), 28.4 (C-6), 37.6 (N-CH₃), 54.2 (C-7), 56.7 (C-9), 57.8. (CH₂Ph), 2 x 69.2 (C-1 und C-5), 86.1 (C-3), zwischen 124.6 und 144.2 Signale der Ar-C von **10c** und **11c**.

Mesylierung von **9b** und anschließende Behandlung des Produkts mit Natronlauge: Zu einer unter Schutzgas bereiteten Lösung von **9b** (0.47 g, 1.5 mmol) in 50 ml trockenem THF wird bei 0 °C unter Rühren Natriumhydrid (51 mg, 1.7 mmol) gegeben. Nach einer Stunde wird Methansulfonsäurechlorid (0.19 g, 1.7 mmol) zugegibt, danach 1 h bei 0 °C und 1 h bei R. T. gerührt. Dann werden drei Äquivalente 6 N Natronlauge zugefügt. Man rührt noch 1 h, versetzt mit 100 ml Wasser und destilliert das organische Lösungsmittel ab. Danach wird die wäßrige Phase dreimal mit je 50 ml Et₂O extrahiert. Man

trocknet die vereinigten Etherextrakte über MgSO₄ und destilliert danach das Lösungsmittel ab. Säulenchromatographie mit EtOAc ergibt als erste Fraktion (*R_f* = 0.54) als blaßgelbes Öl (4*R*,5*S*)-(+)-1-Benzyl-3,5-dimethyl-4-(2-phenyl)ethenyl-imidazolidin **15**. Ausbeute 0.09 g (21%). [α]_D²⁵ = +7.9 (EtOH, c = 0.003 g/ml). – IR (Film): 1674 cm⁻¹. – MS (EI): *m/e* = 292 (2%, M⁺), 159 (100%, C₁₁H₁₃N⁺). – ¹H-NMR: 1.08 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, CH₃), 2.29 (s, 3H, N-CH₃), 2.98 (d, ²*J* = 4.7 Hz, 1H, 2-H), 3.06 (qd, *J* = 6.5 und 8.3 Hz, 1H, 5-H), 3.21 (dd, *J* = 8.9 und 8.3 Hz, 1H, 4-H), 3.50 (d, ²*J* = 13.1 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.90 (d, ²*J* = 4.7 Hz, 1H, 2-H'), 3.96 (d, ²*J* = 13.1 Hz, 1H, CH₂Ph), 6.22 (dd, *J* = 15.8 und 8.9 Hz, 1H, CH=CHPh), 6.52 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, CH=CHPh), 7.21 - 7.41 (m, 10H, Ar-H). – Kreuzpeaks des NOESY-Spektrums: 2-H mit 2-H', 4-H, N-CH₃, CH₂Ph (3.50); 2-H' mit N-CH₃; 4-H mit 5-H, N-CH₃; 5-H mit CH₃, CH₂Ph (3.50 und 3.96). – ¹³C-NMR: 16.1 (CH₃), 38.1 (N-CH₃), 57.1 (CH₂Ph), 65.2 (C-5), 71.3 (C-4), 77.4 (C-2), 133.5 (CH=CHPh), 126.5, 127.1, 127.5, 127.6, 128.2, 128.6, 128.7, 136.8, 138.9 (CH=CHPh und 8 Ar-C).

Die zweite Fraktion (EtOAc, *R_f* = 0.31) ergibt nach erneuter Chromatographie (EtOH, *R_f* = 0.19) als gelbes Öl (1*R*,4*S*,5*R*,7*S*)-(-)-3-Benzyl-4,6-dimethyl-7-phenyl-3,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan (**13**) Ausbeute 0.07 g (16%). – [α]_D²⁵ = -91.6 (EtOH, c = 0.002 g/ml). – MS (EI): *m/e* = 292 (2% M⁺), 173 (90%, C₁₂H₁₅N⁺), 120 (56%, C₈H₁₀N⁺), 91 (100%, C₇H₇⁺). – ¹H-NMR: 0.88 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH₃), 2.33-2.40 (m, 2H, 2-H und 2-H'), 2.40 (s, 3H, N-CH₃), 3.06 (m, 1H, 1-H), 3.08 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H, 4-H), 3.15 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, 5-H), 3.61 (d, ²*J* = 13.2 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.69 (d, ²*J* = 13.2 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.99 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, 7-H), 7.09-7.35 (m, 10H, Ar-H). – ¹³C-NMR: 13.2 (CH₃), 37.8 (C-2), 43.9 (N-CH₃), 50.5 (C-2), 55.3 (CH₂Ph), 63.5, 68.6 und 74.6 (C-4, C-5 und C-7), 126.5, 126.6, 127.0, 127.9, 128.0, 128.6, 140.5 (Ar-C).

Dank

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für finanzielle Unterstützung.

- [1] a) J. Tufariello, in A. Padwa (ed.): 1.3 Dipolar Cycloaddition Chemistry, Kapitel 9, Nitrones S. 116-122, Wiley-Interscience, New York (1984);
b) P. A. Wade, in B. M. Trost, I. Fleming, M. F. Semmelhack (eds): Comprehensive Organic Synthesis, Band 4, S. 1113-1124, Pergamon, Oxford (1991).
- [2] a) H. G. Aurich, F. Biesemeier, M. Boutahar, Chem. Ber. **124**, 2329 (1991);
b) H. G. Aurich, G. Frenzen, C. Gentes, Chem. Ber. **126**, 787 (1993).
- [3] H. G. Aurich, C. Gentes, K. Harms, Tetrahedron **51**, 10497 (1995).
- [4] a) H. G. Aurich, F. Biesemeier, Synthesis **1995**, 1171; b) H. G. Aurich, F. Biesemeier, M. Geiger, K. Harms, Liebigs Ann./Recueil **1997**, 423.
- [5] a) K. Omura, D. Swern, Tetrahedron **34**, 1651 (1978);
b) M. Marx, T. T. Tidwell, J. Org. Chem. **49**, 788 (1984).

- [6] vgl. dazu: a) M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, Thieme Verlag Stuttgart, 4. Auflage 1991, S. 81-97; b) H. Günther, NMR-Spektroskopie, 3. Auflage, S. 303-348, Thieme Verlag Stuttgart (1992); c) H.-O. Kalinowsky, S. Berger, S. Braun, ^{13}C -NMR-Spektroskopie, S. 584-600, Thieme Verlag Stuttgart, 1. Auflage (1984).
- [7] Diese Ergebnisse basieren auf einer Arbeit, in der in 2-Stellung unsubstituierte 3-Oxa-2,7-diazabicyclo[3.3.0]octane untersucht wurden: A. Hassner, R. Maurya, O. Friedman, E. E. Gottlieb, A. Padwa, D. Austin, *J. Org. Chem.* **58**, 4539 (1993).
- [8] Y. Takeuchi, F. Furusaki, in A. R. Katritzky, A. J. Boulton (eds): *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Bd. 21, S. 243-244, Academic Press, New York (1977).
- [9] Neben einigen ungesättigten Vertretern findet man das gesättigte Ringsystem nur als Teil von komplexeren heterocyclischen Verbindungen in einem Patent: U. Petersen, T. Schenke, A. Krebs, K. Grohe, M. Schriewer, J. Haller, K. G. Metzger, R. Endermann, H. J. Zeiler *Ger. Offen DE 3.906.365*. *Chem. Abstr.* **113**, (1990) P 97462 p.
- [10] siehe Zitat [6a] S. 132-134, [6b] S. 361-364.
- [11] Der racemische Grundkörper und einige Derivate sind beschrieben: J.-P. Jacquet, D. Bouzard, J.-R. Kiechel; P. Remuzon, *Tetrahedron Lett.* **32**, 1565 (1991).
- [12] Analog zur Vorschrift von S.-S. P. Chou, Y.-J. Yu, *Tetrahedron Lett.* **38**, 4803 (1997).
- [13] M. A. Davis, F. Herr, R. A. Thomas, M.-P. Charest, *J. Med. Chem.* **10**, 627 (1967).
- [14] U. Sievers, Diplomarbeit Marburg (1994).