Synthese und Stereochemie potentiell stark analgetischer 2,4-*m*-diarylsubstituierter 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-on-1,5-diester

Ulrike Holzgrabe^{1)*} und Ercin Erciyas⁺

Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, Kreuzbergweg 26, D-5300 Bonn

⁺ Pharmazeutisches Institut der Ege-Universität Izmir, Bornova-Izmir, Türkei

Eingegangen am 26. September 1991

Der 2,4-di-2-pyridylsubstituierte 7-Methyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9on-1,5-diester zeigt am vas deferens der Maus befriedigende κ -agonistische Aktivität. - Zur Verstärkung der analgetischen Wirksamkeit werden Derivate mit m-OH-, m-OCH₃-, m-Cl-, m-CH₃- und m-NO₂-substituierten Phenylresten an C-2/4 synthetisiert: Aus entspr. Benzaldehyden, Methylamin und Oxoglutarsäureester werden Piperidonisomerengemische erhalten, die aus *cis*-Keton und -Enol sowie *trans*-Enol bestehen; deren Isomerisierungsverhalten wird in CDCl₃ und CD₃OD untersucht. Aus diesen Piperidonen werden durch Kondensation mit HCHO und Methylamin die Bicyclen erhalten, die eine verhältnismäßig starre Struktur durch eine gehinderte Rotation der Arylreste um die C-2- bzw. C-4-Arylachse (ΔG^* ca. 18 kcal/mol) besitzen.

Synthesis and Stereochemistry of Potential Opioid-like 2,4-m-diarylsubstituted 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-one-1,5-diesters

The 2,4-di-2-pyridyl- substituted 7-methyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9one-1,5-diester shows a reasonable κ -agonistic activity in the mouse vas deferens test. - To enhance the analgetic activity derivatives with *m*-Cl-, *m*-CH₃-, *m*-OCH₃-, *m*-OH-, and *m*-NO₂ substituted phenyl residues at C-2/4 were synthesized: From the condensation of benzaldehydes, methylamine, and oxoglutarate isomeric mixtures of piperidones were obtained, containing *cis*-ketone and -enol and *trans*-enol; the isomerisation reactions of these piperidones were observed in CDCl₃ and CD₃OD. The bicyclus resulting from the reaction of the piperidones with HCHO and methylamine exhibits conformational rigidity because the free rotation of the 2,4-aryl groups is hindered. The rotational barrier around the C-2-aryl-bond was shown to be 18 kcal/mol by analysis of variable temp. ¹H-NMR spectra.

In der Reihe der Azabicyclo[3.3.1]nonanonderivate gibt es einige sehr starke Analgetika: Das 9-Methoxy-9-phenyl-7-azabicyclo[3.3.1]nonan I (Abb. 1) ist siebenmal stärker wirksam als Pethidin, das *m*-Hydroxyphenylderivat sogar 500mal²). Das 3,7-Diazabicyclononan-Analogon zeigt dagegen keinerlei analgetische Aktivität²). Für das *N*-Benzyl-9-phenyl-9-piperidinyl-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonan konnten an der Maus weder analgetische noch zentralerregende Eigenschaften beobachtet werden, obgleich eine Affinität zum Opiatrezeptor deutlich erkennbar war³). Die allen diesen 3-



Azabicyclononanonen gemeinsame Pethidinstruktur ist in 1,5-Stellung des Piperidons über eine Trimethylen- bzw. eine heteroanaloge Gruppe verbrückt. Der von uns untersuchte 2,4-di-2-pyridinsubstituierte 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-on-1,5-dicarbonsäureester II übt an der Maus eine befriedigende analgetische Wirkung aus⁴); rezeptordifferenzierende Studien am *vas deferens* der Maus erklärten diese Beobachtung mit einer selektiven κ agonistischen Aktivität im 10⁻⁷ molaren Konzentrationsbereich⁵). Der Diester II enthält keinen dem Pethidin entsprechend substituierten Piperidinring, jedoch spiegelt sich das den *N*-Arylabstand bestimmende Phenylpropylaminstrukturelement in dem H₃C-N7-C6-C5-C4-aryl-Teil in II wider.

Legt man dieses für die Wirkung als essentiell erkannte Strukturelement⁴⁾ des durch Kraftfeldrechnung (Alchemy II) geometrieoptimierten Diazabicyclus auf das entspr. Element des ebenfalls geometrieoptimierten Norbinaltorphimins, des bisher κ -selektivsten Antagonisten⁶⁾, so ergibt sich eine gute Übereinstimmung beider Moleküle in diesem Teil und damit eine Erklärung für die beobachteten pharmakologischen Effekte. Da - wie oben für I beschrieben - Substituenten in m-Stellung des Arylrestes großen Einfluß auf die analgetische Wirkung haben, war es Ziel dieser Untersuchung, mehrere 2,4-m-diarylsubstituierte Diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-on-1,5-diester zu synthetisieren, ihre Stereochemie zu klären und sie dann pharmakologisch zu prüfen. Um eine verhältnismäßig große Variation in bezug auf π - und σ -Werte der Substituenten zu haben, wurde die m-Arylstellung mit Cl-, CH₃-, OCH₃-, OH- und NO₂-Resten substituiert.

Synthese und Stereochemie der 2,6-Diaryl-4-piperidon-3,5-diester 1

Da die beiden Piperidinringe der zu synthetisierenden Diazabicyclen ungleich substituiert sind, muß die Synthese in zwei Schritten erfolgen: Dem klassischen Weg nach *Mannich* folgend werden in der 1. Stufe 2 Mol eines entspr. substituierten Benzaldehyds mit je 1 Mol Methylamin und Oxoglutarsäuredimethylester zum Piperidongrundgerüst kondensiert. Erfahrungsgemäß⁷⁾ wird aus dieser Synthese ein Isomerengemisch aus *cis*- und *trans*-Enolen und -Ketonen (Abb. 2) erhalten, bei dem aufgrund der Methylsubstitution des Stickstoffes das *trans*-Enol das thermodynamisch stabilste Isomer sein sollte: Wird der Reaktionsansatz aus Ethanol/Wasser kristallisiert, erhält man eben dieses trans-Enol nahezu ausschließlich. Kristallisiert man das aus der Reaktion erhaltene Öl aus Ether, wird für 1b und 1c (m-OCH₃- und *m*-OH-phenyl) überwiegend das symmetrische Keton isoliert, während bei der Synthese von 1a, 1d und 1e ein Gemisch aus cis-Keton und -Enol sowie trans-Enol (wobei für 1a der Anteil an cis-Enol, für 1d und 1e der an trans-Enol leicht überwiegt; Tab. 5) erhalten wird, dessen Komponenten im Zuge der Umkristallisation aus Ethanol fast vollständig in reines trans-Enol übergehen.

trans-Enols, während die Signale für das cis-Enol an Intensität verlieren. Nach mehreren Tagen (ca. 12 d) hat sich ein cis-Keton/trans-Enol-Gleichgewicht von ca. 55% Enol und 45% Keton eingestellt; cis-Enol ist nicht mehr nachzuweisen. Anzeichen von Zersetzung lassen eine exaktere Quantifizierung dieser Ergebnisse nicht zu.

Aus diesen Beobachtungen läßt sich folgender Isomerisierungsverlauf aufstellen: Im 1. Schritt tautomerisiert der β-Ketocarbonsäureester zum cis-Enol, das im polaren, protischen Reaktionsmedium im Sinne einer retro-Michaeladdi-



Abb. 2

Anhand des reinen cis-substituierten Ketons 1b (symmetrische N-methylsubstituierte Piperidoncarbonsäureesterderivate wurden bisher noch nie in so hohem Reinheitsgrad isoliert) läßt sich die Isomerisierung zum trans-Enol, eine Tautomerisierung und eine zusätzliche Epimerisierung an C-2 ¹H-NMR-spektroskopisch verfolgen: In verhältnismäßig unpolarem CDCl₃ stellt sich nach mehreren Tagen nur ein Keto-Enol-Gleichgewicht von etwa 70% cis-Keton und 30% cis-Enol ein. In polarem, protischem Methanol beobachtet man in den ersten h die Enolisierung des cis-Ketons zum cis-Enol; dann erscheint langsam der Signalsatz des tion ringöffnet (Abb. 3, Pfeile). Anschließender Ringschluß des intermediär gebildeten Enons, das NMR-spektroskopisch nicht nachweisbar ist, führt zum cis- und trans-Enol. Da alle Reaktionsschritte reversibel sind, stellt sich im Laufe der Zeit das oben genannte Gleichgewicht zwischen der thermodynamisch stabilsten Verbindung, dem trans-Enol, und dem cis-Keton ein; das entspricht den Erwartungen aus den semiempirischen Rechnungen an analogen, 2,6-dialkylsubstituierten Piperidondiestern⁷⁾.

Die ¹H-NMR-Spektren der cis-Ketone spicgeln aufgrund des halben Signalsatzes die Symmetrie im Molekül wider (Tab. 1). Bemerkenswert sind

658

Tab. 1: ¹H-NMR-spektroskopische Daten der isomeren Piperidone **1a-e** (chemische Verschiebungen δ (ppm) und Kopplungskonstanten J (Hz), in Klammern, CDCl₃)

Verb.	H2	НЗ	H5	H6	сооснз	NCH3
cis-Ketor	n					
<u>1a</u>	3.83	3.83	3.83	3.83	3.58	1.78
	s	s	s	s	s	s
<u>1b</u>	3.91	3.79	3.79	3.91	*)	1.78
	(d,11.0)	(d,11.0)	(d,11.0)	(d11.0)		S
<u>1c</u>	3.88	3.88	3.88	3.88	3.55	1.80
	s	s	s	S	s	S
<u>1d</u>	3.90	3.86	3.86	3.90	3.54	1.75
	(d,10.0)	(d,10.0)	(d,10.0)	(d, 10.0)	5	5
<u>1e</u>	4.14	*)	*)	4.14	3.59	1.80
	(d,11.0)			(d,11.0)	s	s
cls-Enol						
<u>1a</u>	4.12		3.84	3.81	3.53/3.54	1.85
	(d,2.0)		(dd,9.0,2.0)	(d,9.0)	s	5
<u>1b</u>	4.07		3.86	3.72	3.51/3.52	1.88
	(d,2.2)		(dd,9.8,2.2) (d,9.8)	s	s
<u>1c</u>	4.11		3.92	3.80	3.51/3.55	1.88
	(d,2.5)		(dd,9.5,2.5) *)	5	s
<u>1d</u>	4.10		3.97	3.86	3.49/3.51	1.85
	(d,2.5)		(dd,9.5,2.5) (d,9.5)	s	s
<u>1e</u>	4.33		3.95	4.05	3.56	1.87
	(d,2.1)		(dd,10.0,2.1) (d,10.0)	S	5
trans-En	nol					
1a	4.59		3.91	3.73	3.60	2.05
	(d,0.6)		(d,11.0)	(d,11.0)	s	s
1b	4.65		3.72	3.72	3.60/3.62	1.98
	s		s	s	s	s
1c	4.69		3.89	4.18	3.63/3.66	2.02
	s		(d,10.0)	(d,10.0)	S	s
id	4.70		3.91	4.14	3,63/3.66	2.01
	(d.0.6)		(dd,9.8,0.6) (d,9.8)	5	5
1e	4.70		3.93	4.29	3.67/3.79	2.05
	s		(d.8.9)	(d.8.9)	s	5
	-					

Die Zuordnungen sind durch homonukleare Entkopplungsexperimente sowie heteronukleare shift-Korrelationen gesichert; teilweise sind die Daten aus Spektren von Isomerengemischen entnommen. *) verdeckt.

die scheinbar unterschiedlichen Multiplizitäten der Protonen H-2 - H-6 in den verschiedenen Derivaten: Für 1b,d,e werden wie erwartet AB-Systeme mit ${}^{3}J = 10-11$ Hz für H-2/3 bzw. H-5/6 beobachtet, die offenbar in den Verbindungen 1a und 1c zu einem Singulett entartet sind. Ein ähnlicher Effekt wird auch für das trans-Enol von 1b gemessen. Die beiden Enole unterscheiden sich insbesondere in der Signallage der Protonen H-2 und H-6: das equatorial-ständige H-2 im trans-Enol ist gegenüber dem analogen H-Atom im cis-Enol erwartungsgemäß um $\Delta \delta = 0.5$ bis 0.6 ppm tieffeldverschoben. Letzteres zeigt eine auffällige Kopplung von 2.5 Hz mit dem Proton an C-5, die im trans-Enol nicht beobachtet wird. Das in beiden Enolen axial-ständige H-6 wird im trans-Enol aufgrund der syn-axialen Lage des Arylrestes an C-2 gegenüber dem cis-Enol um $\Delta \delta = 0.4$ ppm paramagnetisch verschoben. Zusätzlich ist die chem. Verschiebung der N-CH3-Protonen in allen drei Isomeren verschieden. Während das ¹³C-NMR-Spektrum des symmetrischen cis-Ketons wie das ¹H-NMR-Spektrum durch einen halben Signalsatz gekennzeichnet ist, differieren die Spektren der zwei verschiedenen Enole besonders in den Signalenlagen für C-2, C-5 und C-6 (Tab. 2), und zwar sind alle Signale dieser C-Atome im *cis*-Enol aufgrund der equatorialen Stellung des Arylrestes an C-2 gegenüber dem *trans*-Enol um $\Delta \delta = 5$ ppm zu tiefem Feld verschoben.

Bei der Synthese der Piperidone **1a** und **1d** wurde die Bildung N-freier Verbindungen **3a** und **3d** (**3a** nur im Gemisch mit **1a** erhalten, Abb. 2) beobachtet, deren NMR- und IR-Spektren (Exp. Teil) eine Tetramethoxycarbonylcyclohexanonstruktur offenlegt, wie sie schon an analogen Beispielen von *Hänsel* und *Haller* beschrieben wurde⁸): Sie entsteht basenkatalysiert durch intermolekulare Aldolreaktion zweier Oxoglutarsäureester mit einem Molekül Benzaldehyd und nachfolgender intramolekularer Aldolreaktion. Davon abgeleitete dehydratisierte Cyclohexenone sowie andere mögliche Diastereomere wurden nicht gefunden.



2,4-Di-m-arylsubstituierte 3,7-Dimethyldiazabicyclo [3.3.1]nonan-9-on-1,5-dicarbonsäuredimethylester 2

Zur Bicyclisierung werden die Piperidondicarbonsäurediester mit 2 Mol Formaldehyd und 1 Mol Methylamin in Ethanol entweder 24 h bei Raumtemp. oder 5 min unter Rückfluß umgesetzt. Dabei spielt es keine Rolle, welches isomere Piperidon zur Synthese eingesetzt wird, da in polarer, protischer Lösung auf jeden Fall Isomerisierungen in beträchtlichem Ausmaß eintreten werden, so daß die Bildung symmetrischer und *trans*-2,4-diarylsubstituierter Bicyclen 2 erwartet werden muß (Abb. 4). Wie die spektroskopischen Daten zeigen (Exp. Teil, Tab. 3, 4) werden nur die symmetrischen der beiden Diastereomeren isoliert, wahrscheinlich aufgrund der Tatsache, daß *trans*-Isomere leicht zu den thermodynamisch stabileren *cis*-Bicyclen in Ethanol epimerisieren (analog⁴⁾).



Rotamere der 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-on-1,5-diester 2

In den ¹H-NMR-Spektren dieser Bicyclen sind bei Raumtemp. anhand der jeweils 3 Singuletts für die beiden N-CH₃-Gruppen und der 2 bzw. 3 Singuletts für die Protonen an C-2 und C-4 (teilweise überlagert; Tab. 3) 3 Rotamere zu erkennen: Sie sind charakterisiert durch eine nahezu senkrechte Stellung der Aromaten an C-2 bzw. C-4 auf der Ebene des höher substituierten Piperidonsessels, wobei die Substituenten in *m*-Stellung am Arylrest entweder paarweise nach oben oder unten oder der eine Substituent nach oben und der andere nach unten stehen (Abb. 5). Für jedes Rotamer kann bei -40°C ein getrennter Signalsatz, bei 100°C dagegen ein einheitliches Spektrum beobachtet werden.



Aus Koaleszenztemp. und Signalabstand der einzelnen Rotameren bei tiefen Temp. läßt sich für **2a** und **2b** eine Rotationsbarriere für die Rotation um die C-2 bzw. C-4-Arylachse von 17-18 kcal/Mol bestimmen. Eine ähnliche, wenn auch schwächer ausgeprägte Rotationsbehinderung mißt *Rubiralta* in dem analogen N,3,3-Trimethyl-2-phenyl-4-piperidonsystem ($\Delta G^* = 13.4 \text{ kcal/Mol}^9$).

Mit Hilfe von NOE-Differenzspektren in Kombination mit selektiven homonuklearen Entkopplungsversuchen, die die exakte Signalzuordnung der Aromatenprotonen ermöglichen, konnte die oben postulierte senkrechte Stellung der Aromaten auf der Piperidonebene am Beispiel von 2a gesichert werden: Die Signale der zu hohem Feld verschobenen aromatischen o-Protonen, die den nach oben stehenden H-Atomen zuzuordnen sind (Abb. 5, analog^{4,9)}), weisen jeweils sehr starke NOE-Effekte zu den dazugehörigen Signalen von H-2/H-4 ($\delta(o-H) = 6.99$ (dt) und 7.10 (st) zu $\delta(H-$ 2/H-4 = 4.45 und 4.40 ppm) auf, deutlich schwächere NOE's werden zwischen den aromatischen o-H zu den jeweils entfernteren H-4/H-2 beobachtet. Schwächere NOE-Effekte werden ebenso zwischen den equatorial-stehenden Protonen an C-6/C-8 bei $\delta = 3.1$ ppm und den tieffeldverschobenen *o*-Arylprotonen bei $\delta = 8.04$ und 8.15 ppm gemessen. Auffallend sind die deutlichen, negativen NOE's zwischen den jeweils paramagnetisch verschobenen o-Protonensignalen des einen Arylrestes und den diamagnetisch

Tab. 2: ¹³C-NMR-spektroskopische Daten der isomeren Piperidone **1a-e** (chemische Verschiebungen δ (ppm))

Verb.	C2	C3	C4	C5	C6	C=0	осн _з	NCH3
cis-Keto	n							
<u>1a</u>	70.23	63.96	196.50	63.96	70.23	166.84	51.43	40.49
<u>1b</u>	70.72	64.07	198.30	64.07	70.72	167.25	51.85	*)
<u>1c</u>	70.78	64.26	197.33	64.26	70.78	167.20	52.08	40.22
<u>1d</u>	71.01	64.37	197.62	64.37	71.01	167.32	52.03	40.25
<u>1e</u>	69.93	63.63	*)	63.63	69.93	*)	51.72	40.76
cis-Enol								
<u>1a</u>	66.20	101.98	+)	55.18	66.60	+)	52.27	39.97
<u>1b</u>	66.24	102.54	+)	55.29	66.90	+)	51.27	*)
<u>1c</u>	66.66	102.47	+)	55.28	67.13	+)	51.26	39.84
<u>1d</u>	66.73	102.67	+)	55.49	67.21	+)	52.63	39.87
<u>1e</u>	66.25	1 01.41	+)	55.06	65.98	+)	52.50	40.17
trans-Er	nol							
<u>1c</u>	60.30	100.33	+)	49.99	62.80	+)	51.85	38.14
							52.53	
<u>1d</u>	62.82	100.25	+}	49.78	59.98	+)	51.86	38.02
							52.47	
<u>le</u>	62.21	98.88	+)	48.07	59.64	+)	52.17	37.82
							53.17	

Die Zuordnungen sind durch heteronukleare shift-Korrelationen gesichert; teilweise sind die Daten aus Spektren von Isomerengemischen entnommen. *) verdeckt, +) im Bereich zwischen 169.0 und 172.0 ppm sind jeweils 3 Singuletts zu beobachten, die nicht näher zugeordnet werden können.

Tab. 3: ¹H-NMR-spektroskopische Daten der Diazabicyclen **2a-e** (chem. Verschiebungen δ (ppm), Kopplungskonstanten J (Hz) in Klammern, CDCl₃)

Verb.	H2/4	H6/8	N ³ CH ₃	N ⁷ CH ₃	оснз
<u>2a</u>	4.43/4.48	2.56-2.64/3.07-3.17	2.33/2.37/2.40	1.84/1.86/1.88	3.69/3.72
	5 S	m m	5 S S	s s s	5 S
<u>2b</u>	4.33/4.41/4.44	2.55-2.61/3.19-3.26	2.24/2.33	1.82/1.84	3.69/3.71
	5 S	m m	s s	s s	5 S
<u>2c</u>	4.41/4.45/4.47	2.60 /3.19-3.28	2.33/2.36/2.39	1.88/1.89/1.90	3.72/3.75/3.76
	555	(AB,12.3) m	s s s	S S S	S S S
<u>2d</u>	4.39/4.42	2.54-2.67/3.16-3.25	2.34/2.36/2.37	1.85/1.86/1.87	3.71/3.72
	5 S	m m	5 S S	S S S	55
<u>2e</u>	4.95/5.05	2.63-3.13	2.38/2.44/2.57	1.88	3.78/3.82
	5 S	m	5 S S	s	S S

Beobachtete Spektren bei Raumtemp. (mehrere Konformere, Signale teilweise überlappend).

Tab. 4: ¹³C-NMR-spektroskopische Daten der Diazabicyclen **2a-e** (chem. Verschiebungen δ (ppm), CDCl₃)

Verb.	C1/5	C2/4	C6/8	Ċ9	C=0	оснз	NCH3	ipso-C
<u>2a</u>	63.13	72.09	59.91	203.63	168.00	52.40	43.22/44.40	140.88
<u>2b</u>	63.40	72.11	60.14	204.82	168.54	52.40	42.96/44.38	140,75
<u>2c</u>								
<u>2d</u>	63.49	72.74	60.07		168.50	52.08	43.16	
<u>2e</u>	63.65	74.26	61.82	202.24	168.30	52.43	40.65/44.00	139.47

Tab. 5: Allgemeine Daten von 1a-e

die	Rotation.	Der	2.	Aktivierun

Verb.	Summenf. (Molmasse)	Ausb. % d.Th.	Isomerenzusammensetzung der ersten kristallinen Fraktion*
1a	C ₂₂ H ₂₁ Cl ₂ NO ₅ (450.3)	67	hauptsächlich cis-Enol
1b	C ₂₂ H ₂₃ NO ₇ (413.4)	80	hauptsächlich cis-Keton
1c	C ₂₄ H ₂₇ NO ₇ (441.5)	12	hauptsächlich cis-Keton
1d	C ₂₄ H ₂₇ NO ₅ (409.5)	57	hauptsächlich trans-Enol
1e	C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₉ (471.4)	32	hauptsächlich trans-Enol

Da hier nicht zu trennende Isomerengemische vorliegen, wurde auf CHN-Analysen verzichtet. *Eine genauere Zusammensetzung des Isomerengemisches kann nicht angegeben werden, da sie aufgrund der Zufälligkeit des Kristallisationsereignisses von Versuchsansatz zu Ansatz leicht schwankt

Tab. 6: Analytische Daten	von	2a-e
---------------------------	-----	------

Einfluß auf gsberg, der für alle Diazabicyclen näherungsweise gleich groß ist, wird nach einer Drehung von 130° erreicht und ist auf die sterische Wechselwirkung zwischen wiederum den o-ständigen Wasserstoffatomen am Arylrest und dem equatorial-ständigen Proton an C-6 zurückzuführen. Sie ist allerdings schwächer ausgeprägt als die erstgenannte.

Die hier mehr qualitativ diskutierten Ergebnisse der Kraftfeldrechnungen (eine quantitativere Betrachtung läßt die Software nur bedingt zu) zeigen deutlich, daß die neu synthetisierten 3,7-dimethyl-2,4-di-m-phenylsubstituierten 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-on-1,5-diester 2 insbesondere durch die Einführung der N-3-Methylgruppe verhältnismäßig starre Moleküle sind, die hauptsächlich in den oben erwähnten drei nahezu energiegleichen Konformationen vorliegen können. Damit werden sie sich nur schlecht an den K-Rezeptor bei der Bindung anpassen können. Dies

Verb.	Summenf.	Schmp.	Ausb.%			Analyse	n	IR
	(Molmasse)	°C	d.Th.		С	н	N	(KBr, cm ⁻¹)
<u>2a</u>	C ₂₅ H ₂₆ Cl ₂ N ₂ O ₅	229	76	ber.	59.4	5.19	5.5	1750, 1725, 1290
	(505.39)			gef.	59.6	5.05	5.8	
<u>2b</u>	C25H28N2O7	177	53	ber.	64.1	6.02	6.0	3450 (br), 1765, 1750
	(468.51)			gef.	63.7	6.09	6.3	1730, 1610, 1600, 1290
<u>2c</u>	C27H32N207	*)		*)				1760, 1747, 1730, 1605
	(406.56)							1280
<u>2d</u>	C27H32N2O5	171	32	ber.	69.8	6.94	6.0	1745, 1723, 1605, 1270
	(464.56)				70.1	6.65	6.3	
<u>2e</u>	C25H26NAO9	257	81	ber.	57.0	4.98	10.6	1750, 1735, 1540, 1355
	(526.50)				57.1	4.78	11.1	1290

*) Öliges Produkt

verschobenen Signalen der o-H-Atome des anderen Phenylsubstituenten, die mit großer Wahrscheinlichkeit auf einen 3-Spin-Effekt¹⁰⁾ zurückzuführen sind. Kraftfeldrechnungen (Alchemy II) an 4 Diazabicyclen mit wechselweise N-3-Methyl- und N-3-H-Substituenten sowie Phenyl- bzw. m-Chlorphenylresten an C-2/C-4, in denen um die C-2-Arylachse in 10°-Schritten rotiert wird, geben Auskunft über die Ursache der in Lösung durch NMR-Messungen festgestellten Rotationsbehinderung. Insgesamt müssen für alle Diazabicyclen bei einer Drehung um 180° 2 Rotationsenergiebarrieren überschritten werden; die energieärmste Konformation aller Diazabicyclen ist durch einen Torsionswinkel C1-C2-iC-oC (Abb. 5) von 104° gekennzeichnet: Dreht man von diesem Winkel ausgehend um die C-4-Arylachse, so wird für Diazabicyclen mit N-3-H-Substitution der 1. Aktivierungsberg bei 50°, für Diazabicyclononanone mit N-3-CH₃-Gruppe bei 70° erreicht; er kommt durch die sterische Wechselwirkung der Protonen der N-CH₃- bzw. NH-Gruppe mit den o-ständigen Protonen des Arylrestes an C-4 zustande, wobei erwartungsgemäß die Barriere für die N-methylsubstituierten Bicyclen wesentlich größer ist; der Chlorsubstituent in *m*-Stellung am Aromaten hat nahezu keinen zeigt sich deutlich an schlechteren RMS-Werten, die sich beim Übereinanderlegen mit dem Norbinaltorphimin ergeben, verglichen mit der Ausgangsverbindung II (Abb. 2). Zunehmende Unlöslichkeit der Verbindungen im physiologischen Medium erschwert zusätzlich die pharmakologische Prüfung, so daß eine Auswertung nach den Regeln der QSAR-Analyse bei diesen derart substituierten Diazabicyclen schwierig ist. Die Suche nach löslicheren, flexibleren Derivaten mit Substituenten an den Arylresten ist geplant.

Wir danken dem DAAD für die Finanzierung des Forschungsaufenthaltes von E. Erciyas und Frau Marion Schneider für die überaus sorgfältige Aufnahme der NMR-Spektren.

Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben: Schmelzpunktapparatur nach Dr. Tottoli (Büchi), unkorr ... Elementaranalysen: Mikroanalytisches Lab. Ilse Beetz (Kronach).- IR-Spektren: Beckman Acculab 10.- ¹H-NMR-Spektren: Bruker AM 400 (400.143 MHz), Varian XL 300 (299.956 MHz).- 13C-NMR-Spektren: Bruker AM 400 (100 MHz).- DC: Polygram^R SIL G/UV₂₅₄.-Kraftfeldrechnungen: Epson PC AX3/25, Software: Alchemy II von Tripos Associates, Inc. USA.

2,4-m-Diarylsubstituierte 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonanon-diester

Darstellung der 2,6-di-m-phenylsubstituierten

N-Methyl-9-piperidon-3,5-dicarbonsäureester 1a-e, modifiziert nach¹¹)

Zu einer Lösung von 0.025 mol Oxoglutarsäuredimethylester in 50 ml MeOH werden erst 0.05 mol entspr. Aldehyd, dann 0.025 mol 40% wäßrige Methylaminisg. bei 0°C getropft. Man läßt 16 h bei 5°C stehen (DC-Reaktionskontrolle, FM: Cyclohexan/Ethylacetat/MeOH = 10:4:1), verdampft langsam bei Raumtemp. das Lsgm. und reibt das verbliebene Öl mit Ether an. Die so erhaltenen Isomeren werden nicht getrennt (Begründung im Allg. Teil), allgemeine Daten s. Tab. 5, NMR-spektroskopische Daten s. Tab. 1 und 2.

1,3,5-Tris[methoxycarbonyl]-2-methoxycarbonylmethyl-2-hydroxy-6-m-methylphenylcyclohexan-4-on (3d)

Ausb.; 3%.- Schmp. 181°C.- $C_{22}H_{26}O_{10}$ (450.4) Ber. C 58.66 H 5.82 Gef. C 58.54 H 5.76.- IR (KBr): 3560; 2970; 1771; 1760; 1750; 1732; 1720; 1615 cm⁻¹.- ¹H-NMR (CDCl₃): 2.31 (s, 3H, CH₃), 2.70, 2.84 (AB, 2H, 18 Hz, -CH₂-), 3.45, 3.58, 3.74, 3.84 (je s, 3H, OCH₃), 3.61 (dd, 1H, 12.4 Hz, 1.6 Hz, H1), 3.75, (d, 1H, 12.4, H-5), 4.21 (t, 1H, 12.4 Hz, H6), 4.58 (s, 1H, OH), 4.63 (d, 1H, 1.6 Hz, H3), 7.01-7.26 (m, 4H, aromat.).

Darstellung der 2,4-di-m-phenylsubstituierten

3,7-Dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-on-1,5-dicarbonsäuredimethylester 2a-e, modifiziert nach¹²⁾

Eine Mischung aus 0.005 mol Piperidon 1, 0.011 mol 35% wäßriger HCHO-Lsg. und 0.006 mol 40% wäßriger CH₃NH₂-Lsg. in 40 ml EtOH wird 5 min unter Rückfluß erhitzt, dann 16 h bei Raumtemp. und 24 bis 48 h bei 5°C aufbewahrt (DC-Reaktionskontrolle, FM: Ethylacetat/NH₃ = 20 + 0.5 und Cyclohexan/CH₂Cl₂/MeOH = 4:5:1). Die erhaltenen Kristalle werden abgesaugt und aus EtOH umkristallisiert. Allg. Daten s. Tab. 6, NMR-spektroskopische Daten Tab. 3 und 4.

Literatur

- Teilweise vorgetragen auf der 9. Tagung der ÖPhG, Innsbruck 1991;
 U. Holzgrabe, E. Erciyas und M. Schneider, Sci. Pharm. 59, 15 (1991).
- 2 A.F. Casy und R.T. Parfitt, Opioid Analgesics Chemistry and Receptors, S. 246 ff., Plenum Press, New York 1986 und dort zit. Lit.
- 3 F. Eiden, M. Schmidt, B. Deus-Neumann und M.H. Zenk, Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 130 (1987).
- 4 A. Samhammer, U. Holzgrabe und R. Haller, Arch. Pharm. (Weinheim) 322, 551 (1989).
- 5 U. Holzgrabe, Publikation in Vorbereitung.
- 6 R. Gottschlich, Kontakte 1990, 3.
- 7 U. Holzgrabe, W. Friedrichsen und K.-F. Hesse, Z. Naturforsch. 46b, 1237 (1991) und dort zitierte Lit.
- 8 W. Hänsel und R. Haller, Arch. Pharm. (Weinheim) 303, 334 (1970).
- 9. M. Rubiralta, M. Feliz, C. Jaime und E. Giralt, Tetrahedron 42, 3957 (1986).
- 10 A.E. Derome, Modern Techniques for Chemistry Research, S. 110 ff., Pergamon Press, Oxford 1987.
- 11 K.W. Merz und R. Haller, Pharm. Acta Helv. 38, 442 (1963).
- 12 R. Haller, Arzneim. Forsch. 15, 1327 (1965).

[Ph989]