

Asymmetrische reduktive Aminierung von Cycloalkanonen 8. Mitt.¹⁾

Die EPC-Synthese arylsubstituierter cis-4aR,10bR- und cis-4aS,10bS-Octahydrophenanthridine

Corina M. Nachtsheim und August W. Frahm*

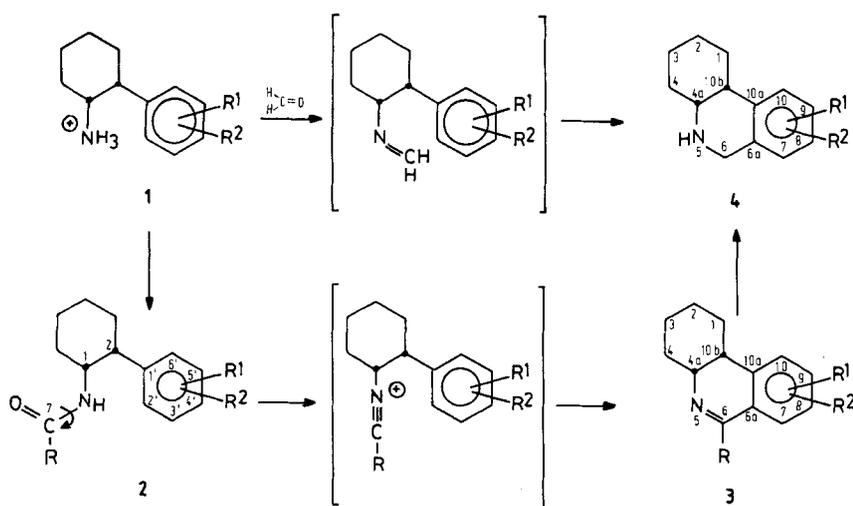
Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität
Kreuzbergweg 26, D-5300 Bonn

Eingegangen 16. Mai 1988

Es wird die EPC-Synthese²⁾ der Octahydrophenanthridin-hydrochloride **4** aus den optisch aktiven 2-Arylcyclohexanaminen **1** a) unter *Pictet-Spengler*-Bedingungen und b) über die entspr. Formamide **2** und die Hexahydrophenanthridine **3** beschrieben.

**Asymmetric Reductive Amination of Cycloalkanones, VIII:
EPC-Synthesis of Arylsubstituted cis-4aR,10bR- and cis-4aS,10bS-Octahydrophenanthridines**

We report the EPC synthesis²⁾ of octahydrophenanthridine-hydrochlorides **4** from optically active 2-arylcyclohexanamines **1** a) using *Pictet-Spengler* reaction conditions and b) via the corresponding formamides **2** and hexahydrophenanthridines **3**.



	R ¹	R ²	R
1, 2, 3, 4a	H	H	H
1, 2, 3, 4c	3'(9)-OCH ₃	H	H
1, 2, 3, 4d	4'-OCH ₃	H	H
1, 2, 3, 4e	2'(10)-OCH ₃	3'(9)-OCH ₃	H
1, 2, 3, 4f	3'(9)-OCH ₃	4'(8)-OCH ₃	H
1, 2, 3, 4g	3'(9) - O - CH ₂ - O - 4'(8)		H
2, 3, 4h	H	H	CH ₃

Schema 1: Synthese der Octahydrophenanthridine **4**

Dopaminverwandte Verbindungen mit Octahydrophenanthridingerüst zeigen analgetische, anti-inflammatorische sowie antipyretische Wirkungen^{3,4)}. Dieses Grundgerüst ist in einer Reihe von Amaryllidaceenalkaloi-

den enthalten. Die Alkaloide dieser Gruppe besitzen neben analgetischer auch cytotoxische Aktivität⁵⁾. Weiterhin haben einige Crinanalkaloide antivirale Eigenschaften⁶⁾.

Tab. 1: Chemische Ausbeuten, physikalische Daten und Elementaranalysen der Formamide 2

Verb.	R ¹	R ²	Ausb. ^{a)}	Schmp [°C]	[α] _D ^{20 +)}	t[h]
2a.r ⁺⁺	H	H		121-3	+36.9	
2a.s ⁺⁺	"	"	94.0	126-8	-35.7	2
2c.r	3-OCH ₃	H		83-5	+30.7	
2c.s	"	"	62.5	84-6	-32.1	3
2d.r	4-OCH ₃	H		110-8	-15.4	
2d.s	"	"	90.9	110-8	+12.6	15
2e.r	2-OCH ₃	3-OCH ₃		121-2	-114.1	
2e.s	"	"	66.0	123-4	+115.4	1.5
2f.r	3-OCH ₃	4-OCH ₃		121-2	-21.3	
2f.s	"	"	77.3	124-5	+22.2	5
2g.r	3-O-CH ₂ -O-4		68.8	85-7	-9.1	
2g.s	"	"		85-7	+9.7	3

^{a)} Ausbeute bezogen auf primäres Amin in %

^{+) (c = 1.5, Ethanol) t = Reaktionszeit}

^{++) Mit r bzw. s codierte Verbindungen werden aus R- bzw. S-1-Phenylethylamin gewonnen.}

Verb.	Summenformel	Molm.	%C		%H		%N	
			ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.
2a.r	C ₁₃ H ₁₇ NO	203.2	76.8	76.9	8.43	8.88	6.9	6.9
2a.s	"	"	"	76.5	"	8.88	"	6.8
2c.r	C ₁₄ H ₁₉ NO ₂	233.3	72.1	72.1	8.21	7.99	6.0	5.9
2c.s	"	"	"	71.7	"	8.43	"	5.9
2d.r	"	"	"	72.1	"	8.18	"	5.9
2d.s	"	"	"	71.7	"	7.99	"	6.0
2e.r	C ₁₅ H ₂₁ NO ₃	263.3	68.4	68.2	8.04	8.11	5.3	5.2
2e.s	"	"	"	68.6	"	8.16	"	5.4
2f.r	"	"	"	68.3	"	8.10	"	5.5
2f.s	"	"	"	68.3	"	8.04	"	5.4
2g.r	C ₁₄ H ₁₇ NO ₃	247.3	68.0	68.1	6.93	7.14	5.7	5.8
2g.s	"	"	"	68.0	"	6.97	"	5.7

Im Hinblick auf systematische Struktur-Aktivitäts-Studien an cis-rigidisierten Dopamin-Analoga wird im folgenden die gezielte Synthese von enantiomerenreinen cis-Octahydrophenanthridinen beschrieben.

Synthese

Ausgangsbasis für die EPC-Synthese der aryloxigenierten Octahydrophenanthridine 4 waren die entspr. substituierten optisch aktiven cis-2-Arylcyclohexanamine 1, die durch asymmetrische hydrierende Aminierung¹⁾ aus razemischen, oxigenierten 2-Arylcyclohexanonen zugänglich sind.

Die Amine 4 konnten sowohl nach *Bischler-Napieralski* als auch nach *Pictet-Spengler* dargestellt werden.

Die Cyclisierung nach *Pictet-Spengler* führt direkt zu den gewünschten tricyclischen Aminen 4, während nach *Bischler-Napieralski* die Amine 1 zunächst in die Formamide 2 überführt und dann zu den tricyclischen Iminen 3 ringgeschlossen werden müssen. Nachfolgende Reduktion liefert wiederum die Amine 4.

Mechanistisch verläuft die *Pictet-Spengler* Reaktion über eine Iminzwischenstufe⁷⁾, während bei der *Bischler-Napieralski* Reaktion als reaktive Zwischenstufe ein Nitrilium-Ion⁸⁾ entsteht (s. Schema 1).

Obwohl die Cyclisierung nach *Bischler-Napieralski* zwei zusätzliche Reaktionsschritte erfordert, läßt sich dieser Syntheseweg allgemeiner anwenden und gelingt auch mit mittelreaktiven 2-Arylcyclohexanaminen 1.

Im Gegensatz dazu ist der *Pictet-Spengler*-Ringschluß nur mit ausreichend aktivierten 2-Arylcyclohexanaminen 1 durchführbar.

Die Formamide 2

Die Bildung der Formamide 2 erfolgte durch 1-3stdg. Rückflußerhitzen der freien Amine 1 in Ethylformiat. Das extrem langsam reagierende 2-(4-Anisyl)cyclohexanamin (1d) setzt sich erst nach Rückflußerhitzen über Nacht vollständig um. Die Ausbeuten, physikalischen Daten und Elementaranalysen der Formamide 2 sind in Tab. 1 aufgeführt.

Die bei Raumtemp. aufgenommenen ¹H-NMR-Spektren der Formamide 2 weisen zwei Signalsätze auf, die von zwei rotameren Formen verursacht werden.

Aufgrund der Mesomeriemöglichkeit besitzt die C-N-Bindung partiellen Doppelbindungscharakter und behindert damit die freie Rotation um diese Achse in Abhängigkeit vom Substituenten R im unterschiedlichen Maße. Die s-cis und s-trans-Rotameren der Formamide 2 bilden ein dynamisches Gleichgewicht im Verhältnis von 1:1.

Mit Hilfe der homonuclearen Kopplungskonstanten sowie der ¹H-¹H-Homokorrelations-Signale konnten zwei Sätze von signifikanten Protonensignalen differenziert und den beiden Formamid-Rotameren zugeordnet werden⁹⁾. Danach gehören die Signale bei δ ~ 7.9 (H-7), δ ~ 5.9 (NH), δ ~ 4.5 (H-1) und δ ~ 2.9 (H-2) zum s-cis Rotamer und die Signale bei δ ~ 7.3 (H-7'), δ ~ 6.5 (NH'), δ ~ 3.7 (H-1') und δ ~ 2.8 (H-2') zum s-trans Rotamer.

Tab. 2: Chemische Ausbeuten, physikalische Daten und Elementaranalysen der Hexahydrophenanthridin-hydrochloride 3

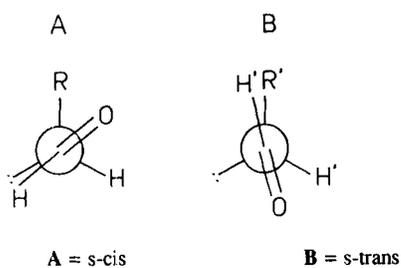
Verb.	R ¹	R ²	Ausb. %	Schmp [°C]	[α] _D ^{20 +)}
3a.r	H	H	61 ^{a)}	240-46	+60.7
3a.s	"	"		238-40	-60.1
3c.r	9-OCH ₃	H	50	183-84	+184.6
3c.s	"	"		183-85	-185.3
3e.r	10-OCH ₃	9-OCH ₃	54	50-54	+242.3
3e.s	"	"		50	-248.8
3f.r	9-OCH ₃	8-OCH ₃	89	50	+140.1
3g.r	9-O-CH ₂ -O-8		74	200-04	+223.3
3g.s	"	"		198-200	-220.3

^{a)} Ausbeute des umkristallisierten Produkts. Ansonsten sind jeweils die Rohausbeuten angegeben

^{+) c = 1.5; Ethanol}

Verb.	Summenformel	Molm.	%C		%H		%N	
			ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.
3a.r	C ₁₃ H ₁₆ NCl	221.7	70.4	70.6	7.27	7.31	6.3	6.1
3a.s	"	"	"	70.6	"	7.36	"	6.2
3c.r	C ₁₄ H ₁₈ NOCl	251.8	66.8	66.5	7.21	7.44	5.6	5.6
3c.s	"	"	"	66.7	"	7.16	"	5.9
3g.r	C ₁₄ H ₁₅ NO ₂ ^{a)}	229.3	73.3	72.6	6.60	6.83	6.1	7.0
3g.s	"	"	"	73.2	"	6.66	"	6.4

^{a)} als freie Base bestimmt



Kern	A = s-cis		B = s-trans		$\delta^{13}\text{C}$
	$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$	Kern	$\delta^1\text{H}$	
7	7.9	164.5	7'	7.3	160.6
NH	5.9	–	NH'	6.5	–
1	4.5	48.5	1'	3.7	53.5
2	2.9	44.3	2'	2.8	46.8

Schema 2: Vergleich der signifikanten ^1H - und ^{13}C -NMR-Verschiebungen der s-cis- und s-trans-Rotameren $2=\delta$ (in ppm)

Die beiden entspr. ^{13}C -Signalsätze wurden mit Hilfe des HETCOR-Experiments identifiziert.

Aus der Größe der Kopplungskonstanten der H-1/H-2- bzw. H-1'/H-2'-Protonen kann für beide Torsionsisomere die cis-Konfiguration abgeleitet werden.

Die Aufspaltungsmuster der H-1- und H-1'-Protonen beweisen jeweils die axiale Anordnung des Formamidrestes.

Die NH/H-1- und NH'/H-1'-Kopplungen sind gleich groß. Daraus folgt, daß sich beide Torsionsisomere bei Raumtemp. allein durch Drehung um die NH-CHO-Achse unterscheiden. Die Rotationsbarriere wird bei höheren Temp. (ab $\sim 100^\circ\text{C}$) aufgehoben, so daß im ^{13}C -NMR-Spektrum am Beispiel des Formamids **2e** nur noch einen Signalsatz beobachtet wird.

Zur vergleichenden Cyclisierung wurde das homologe Acetamid **2h** durch 2stdg. Rückflußerhitzen von 2-Phenylcyclohexanamin **1a** in Acetanhydrid dargestellt.

Im Gegensatz zu den Formamiden beobachtet man beim Acetamid **2h** in den NMR-Spektren nur noch *einen* Signalsatz und zwar den für das s-trans-Konformer.

Die Hexahydrophenanthridine 3

Die Formamide **2** sowie das Acetamid **2h** wurden nach *Bischler-Napieralski* mit überschüssigem POCl_3 unter Bildung der 1,2,3,4,4a,10b-Hexahydrophenanthridine **3** cyclisiert und anschließend als Hydrochloride charakterisiert. Die Ausbeuten, physikalischen Daten und Elementaranalysen der Hexahydrophenanthridin-hydrochloride **3** sind in Tab. 2 zusammengefaßt.

Die Dimethoxyarylverbindungen **3e** und **3f** konnten weder als Hydrochloride noch als Hydrobromide umkristallisiert werden. Diese Verbindungen bilden vermutlich Solvatkomplexe und besitzen daher auffallend niedrige Schmelzpunkte.

Es konnte gezeigt werden, daß sowohl die Substitution am Aromaten als auch der Typ des Amids für die Reaktivität von entscheidender Bedeutung ist.

Die Formamide **2c**, **2e**, **2f** und **2g** besitzen in der 3'-Stellung einen Methoxysubstituenten, der aktivierend auf den elektrophilen Angriff wirkt. Sie konnten bereits bei Raumtemp. in POCl_3 in guter Ausbeute cyclisiert werden. Das

Tab. 3: ^1H -NMR-Daten der Hexahydrophenanthridinbasen **3** (300 MHz, CDCl_3 , δ in ppm)

Verb.	3a	3c	3e	3f	3g
R ¹	H	H	10-OCH ₃	9-OCH ₃	9-O $\begin{array}{l} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array}$ CH ₂
R ²	H	9-OCH ₃	9-OCH ₃	8-OCH ₃	8-O $\begin{array}{l} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array}$ CH ₂
aromat.	7.30 m	7.24 d	7.04 d	6.84 s	6.75 s
H		6.78 dd	6.78 d	6.68 s	6.63s
		6.69 sd			
J (Hz)		7.5/2.3	7.5	–	–
H-6	8.40 d	8.27 d	8.30 d	8.30 d	8.19 d
J (Hz)	3	3	3	3	3
H-4a	3.70	3.60	3.43	3.59	3.55
W1/2	11.3	11.3	11.3	11.3	11.3
H-10b	2.70	2.67	2.95	2.63	2.68
W1/2	22.5	22.5	25	21	19
R ¹	–	3.99 s	3.87 s	3.92 s	5.96 s
R ²	–	–	3.83 s	3.88 s	–
cyclo-	1.2–	1.2–	1.1–	1.2–	1.2–
aliph.H	2.0	1.8	1.8	2.2	2.2
H-4	2.10	2.10	2.30	2.10	2.10
axial	m	m	m	m	m

Tab. 4: ^1H -NMR-Daten der Hexahydrophenanthridin-hydrochloride **3** (300 MHz, CDCl_3 , δ in ppm)

Verb.	3a	3c	3e	3f	3g
R ¹	H	H	10-OCH ₃	9-OCH ₃	9-O $\begin{array}{l} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array}$ CH ₂
R ²	H	9-OCH ₃	9-OCH ₃	8-OCH ₃	8-O $\begin{array}{l} \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \end{array}$ CH ₂
aromat.	7.20 m	7.97 1H	7.64 d	7.68 s	7.42 s
H	–8.10	7.15 2H	6.99 d	6.78 s	6.85 s
J (Hz)	–	–	8.8	–	–
H-6	9.26 d	9.15 d	9.00 d	9.25 d	9.15 d
J (Hz)	3	3	3	3	3
H-4a	4.22	4.22	4.03	4.1	4.15
W1/2	14	*	*	11.2	12.5
H-10b	3.14	3.10	3.28	2.94	3.03
W1/2	18	20	25	19	19.5
= NH	x	x	2.47	4.1	2.87
R ¹	–	4.05 s	4.0 s	3.98 s	6.18 s
R ²	–	–	3.9 s	3.92 s	–
cyclo-	1.1–	1.4–	1.1–	1.2–	1.2–
aliph.H	2.3	2.1	1.96	1.9	1.9
H-4	2.45	2.5	2.7	2.5	2.25
axial	m	m	m	m	m

*) Halbbandenbreite wegen Überlagerung mit dem Methoxysignal nicht bestimmbar

x) Lage wegen Überlagerung nicht zu ermitteln

Formamid **2a** ohne aktivierende Gruppe im Phenylrest mußte mit Polyphosphorsäure in Toluol rückflußerhitzt werden, um zum entspr. cyclischen Imin **3a** zu gelangen. Das entspr. Acetamid **2h** widersetzt sich auch unter diesen Bedingungen. Verlängerungen der Reaktionszeit und/oder Erhöhung der Reaktionstemp. führten ebenfalls nicht zur angestrebten Verbindung. Das cyclische Imin **3h** konnte erst nach Rückflußerhitzen in POCl_3 in geringer Ausbeute isoliert werden. In der Hauptsache werden Zersetzungsprodukte erhalten.

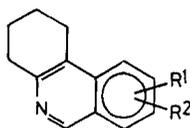
Tab. 5: Vergleich der ^{13}C -NMR-Daten der tricyclischen Imine 3 mit denen der entspr. Amine 4 (CDCl_3 , 75 Hz, δ in ppm)

Verb.	3a	4a	3c	4c	3e	4e	3f	4f	3g	4g
R ¹		H		9-OCH ₃		10-OCH ₃		9-OCH ₃		9-O-CH ₂
R ²		H		H		9-OCH ₃		8-OCH ₃		8-O-CH ₂
	unges.	ges.	unges.	ges.	unges.	ges.	unges.	ges.	unges.	ges.
C-4a	56.47	52.09	55.32	52.06	55.80	52.09	56.34	52.14	56.30	51.78
C-10b	36.86	39.25	37.68	39.55	32.18	34.68	37.07	38.76	37.29	38.92
C-1	28.24	31.42	28.42	31.30	27.44	28.87	28.62	31.37	28.39	31.12
C-2	24.60	26.07	24.32	25.99	24.94	26.19	24.34	25.91	24.17	25.57
C-3	21.61	20.59	21.81	20.57	21.06	20.47	21.69	20.61	21.58	20.24
C-4	30.87	32.01	31.03	31.90	31.82	32.36	31.05	31.98	30.97	31.55
C-6	160.07	49.05	161.67	48.39	159.59	48.61	159.55	48.57	158.88	48.69
C-10a	141.54	141.00	143.84	142.14	135.62	134.89	135.70	132.94	137.21	133.70
C-10	127.23 ⁺	128.83	112.28	113.54	144.69	146.59	110.44	111.52	107.35 ⁺	108.48
C-9	131.19	131.19	159.30	157.85	154.75	150.60	151.54	147.27	149.27	145.37
C-8	126.55 ⁺	125.73	111.52	111.94	109.53	110.39	147.53	147.44	145.97	145.52
C-7	126.71 ⁺	125.92	129.05	126.84	123.83	121.09	109.46	108.64	107.09 ⁺	105.48
C-6a	127.48	135.01	121.31	127.05	121.63	127.96	120.25	126.78	121.60	127.50
R ¹	-	-	56.27	55.24	60.98	60.81	56.05	55.94	101.04	100.24
R ²	-	-	-	-	55.58	55.78	56.05	55.86	-	-

+ Werte austauschbar

Das desaktivierte p-Anisylformamid **2d** konnte weder mit POCl_3 noch mit Polyphosphorsäure zum Hexahydrophenanthridin **3d** umgesetzt werden. Wie bei **2h** wurden hier bisher im wesentlichen Zersetzungsprodukte erhalten.

Die Rohimine **3** enthalten als Nebenprodukt das jeweilige Tetrahydrophenanthridin **5**, das in den NMR-Spektren nachgewiesen werden konnte und vermutlich durch Oxidation entsteht, da Hinweise auf das Disproportionierungsprodukt fehlen.



5

Die ^1H -NMR-Spektren

Die ^1H -NMR-Daten der Iminbasen sowie der Hydrochloride **3** sind in Tab. 3 und 4 zusammengefasst.

Charakteristisch für die Hexahydrophenanthridine **3** ist die Signalgruppe des Iminprotons H-6 bei $\delta \sim 8.3$, die durch Protonierung um ungefähr 0.9 ppm tieffeldverschoben wird. Allyl-Kopplung zu H-4a führt zu Dublettaufspaltung.

H-4a der Base absorbiert bei ~ 3.6 ppm und wird durch die Protonierung ~ 0.5 ppm zu tieferem Feld verschoben. Die Halbbandenbreite beträgt ~ 12 Hz und beweist seine equatoriale Stellung.

Das H-4a-Signal besitzt „Quintett“-Struktur durch drei kleine vicinale sowie die allylische Kopplung zu H-6 mit annähernd gleichgroßen Kopplungskonstanten ($J = 3\text{--}4$ Hz). H-10b absorbiert bei $\delta \sim 2.7$ und wird durch die Protonierung $\Delta\delta \sim 0.4$ zu tieferem Feld verschoben.

Tab. 6: Chemische Ausbeuten, physikalische Daten und Elementaranalysen der Octahydrophenanthridin-hydrochloride **4**

Verb.	R ¹	R ²	%Ausb.*)		Schmp. [°C]	[α] _D ²⁰ +)
			A	B		
4a.r	H	H	49.8	/	245–47	+10.0
4a.s	"	"			245–47	-9.6
4c.r	9-OCH ₃	H	44.5	76.3	261–63	+25.2
4c.s	"	"			263–64	-24.9
4e.r	10-OCH ₃	9-OCH ₃	57.2	52.2	242–45	+24.3
4e.s	"	"			236–40	-22.6
4f.r	9-OCH ₃	8-OCH ₃	51.6	30.9	249–54	-3.1
4f.s	"	"			249–51	+3.5
4g.r	9-O-CH ₂	O-8	43.3	76.4	265–67	+10.8
4g.s	"	"			265–68	-8.6

*) Ausb. bezogen auf prim. Amin-HCl **1** +) ($c = 1.5$; MeOH)A: Darstellung nach *Bischler-Napieralski*B: Darstellung nach *Pictet-Spengler*

Verb.	Summenformel	Molm	%C		%H		%N	
			ber.	gef.	ber.	gef.	ber.	gef.
4a.r	C ₁₃ H ₁₈ NCl	156.1	69.8	70.2	8.11	8.18	6.3	6.0
4a.s	"	"	"	69.5	"	8.11	"	6.3
4c.r	C ₁₄ H ₂₀ NOCl	253.8	66.3	65.8	7.94	8.04	5.5	5.5
4c.s	"	"	"	66.1	"	8.10	"	5.4
4e.r	C ₁₅ H ₂₂ NO ₂ Cl	283.8	63.5	63.4	7.81	7.83	4.9	5.1
4e.s	"	"	"	63.6	"	7.79	"	5.0
4f.r	"	"	"	63.3	"	7.80	"	5.0
4f.s	"	"	"	63.7	"	8.06	"	4.9
4g.r	C ₁₄ H ₁₈ NO ₂ Cl	267.8	62.8	62.7	6.78	6.80	5.2	5.5
4g.s	"	"	"	62.6	"	6.73	"	5.4

In **3e** ist H-4a wegen der Nachbarschaft zum 10-Methoxy-Sauerstoff im Vergleich zu den anderen Derivaten um ~ 0.2 zu höherem Feld, H-10b dagegen etwa 0.3 ppm zu tieferem Feld verschoben.

Aus den übrigen cycloaliphatischen Protonensignalen ist zusätzlich noch die H-4_{ax}-Signalgruppe bei 2.1 ppm

separiert, die nach Protonierung um 0.4 ppm tieffeldverschoben wird. Die Halbbandenbreite beträgt etwa 25 Hz mit nur einer axialen Kopplung. Alle Zuordnungen konnten über das COSY-Spektrum bestätigt werden. Das Iminium-Proton der Hydrochloride **3** wird im cycloaliphatischen Bereich durch D₂O-Austausch nachgewiesen.

Die ¹³C-NMR-Spektren

Die ¹³C-NMR-Daten der Imine **3** sind in Tab. 5 zusammengefaßt.

Charakteristisch für die cyclischen Imine **3** ist das bei 159.5 ppm absorbierende C-6, das durch Protonierung um ~ 5 ppm tieffeldverschoben wird.

In diesem Bereich liegen auch die ethersubstituierten aromatischen Kohlenstoffsignale. In den Verbindungen **3e-g** konnten die beiden ethersubstituierten C durch Vergleich der Basen- und Hydrochloridspektren unterschieden werden. Aufgrund mesomerer Wechselwirkungen zeigen die C-9 und C-7 bei Protonierung des Stickstoffs eine deutliche Tieffeldverschiebung von ~ 5 ppm, während C-10 bzw. C-8 kaum beeinflusst werden ($\Delta\delta \sim 1$). Das quartäre C-6a ($\delta \sim 121$) wird dabei um ~ 4 ppm hochfeld-, C-10a leicht tieffeld verschoben.

Im cycloaliphatischen Bereich wird für die Iminhydrochloride **3** im Vergleich zu den primären Aminhydrochloriden **1** lediglich für C-10b eine deutliche Hochfeldverschiebung von ~ 7 ppm beobachtet, die für **3e** aufgrund der Nachbarschaft zum 10-Methoxy-Sauerstoff um weitere 5 ppm wächst.

Tab. 7: ¹H-NMR-Daten der Octahydrophenanthridinbasen **4** (300 MHz, CDCl₃, δ in ppm)

Verb.	4a	4c	4e	4f	4g
R ¹	H	H	10-OCH ₃	9-OCH ₃	9-O-CH ₂
R ²	H	9-OCH ₃	9-OCH ₃	8-OCH ₃	8-O-CH ₂
aromat.	7.1	7.05 d 6.88 d 6.19 d	6.73 "s" [†]	6.56 s 6.49 s	6.56 s 6.48 s
J (Hz)		8.3/3.4			
H-6	3.97 d 4.04 d	4.01 d 4.06 d	4.07 s	3.97 d 4.07 d	3.96 d 4.03 d
J (Hz)	16	16.3		15.1	16
H-4a	3.12	3.1	3.02	3.07	3.17
W1/2 (Hz)	10	10	10	8	9
H-10b	2.6	2.59	2.83	2.5	2.48
W1/2 (Hz)	25	23	20	23	14
NH		im cyclophatischen Bereich			2.05
R ¹	-	3.78 s	3.87 s	3.83 s	5.89 s
R ²	-	-	3.82 s	3.81 s	-
cyclo- aliph.H	1.3- 1.93	1.3- 2.2	1.3- 2.0	1.3- 1.9	1.3- 1.9

[†] Es wird ein verbreitetes Singulett für die beiden fast isochronen Protonen H-4 und H-5 beobachtet.

Die Octahydrophenanthridine **4**

Die Synthese der Octahydrophenanthridine **4** aus den primären Aminen **1** gelang sowohl nach *Bischler-Napieralski* (Methode A) als auch mit Ausnahmen nach *Pictet-Spengler* (Methode B). In Tab. 6 sind die chemischen Ausbeuten, physikalischen Daten sowie Elementaranalysen der Hydrochloride **4** zusammengefaßt.

Nach Methode A wurden die in einer Zweistufensynthese gewonnenen Hexahydrophenanthridine **3** einschließlich des unter forcierten Bedingungen gewonnenen **3a** mit der vierfachen Menge NaBH₄ zu **4** reduziert.

Nach Methode B wurden die primären Aminhydrochloride **1** in Ethanol mit einem leichten Überschuß an Formalin rückfließend erhitzt¹⁰. Auf diesem Wege lassen sich allerdings nur die „aktivierten“ 2-Arylcyclohexanamine **1** in guter Ausbeute cyclisieren. Die Amine **1a** und **1d** reagieren überhaupt nicht nach *Pictet-Spengler*.

Nach Methode A erhält man für **4** über 3 Stufen Gesamt- ausbeuten von etwa 50%, während mit der einstufigen Methode B Ausbeuten zwischen 31% und 76% erzielt werden.

Die ¹H-NMR-Spektren

Die ¹H-NMR-Daten der in Chloroform gut löslichen Basen **4** sind in Tab. 7 zusammengefaßt.

Charakteristisch sind die AB-Systeme bei etwa 4 ppm für die benzylichen Methylenprotonen.

Anhand des Aufspaltungsmusters der Protonensignale H-4a und H-10b konnten sowohl die cis-Konfiguration als auch die Konformation mit axialem Aminorest bestimmt werden.

H-4a absorbiert bei $\delta \sim 3.1$ und steht aufgrund von drei kleinen vicinalen Kopplungen von 3 - 4 Hz equatorial. Das H-10b-Signal ($\delta = 2.6$) zeigt eine diaxiale Kopplung von 12.2 Hz und zwei kleine vicinale Kopplungen von 3 - 4 Hz. In **4e** ist das H-4a-Proton aufgrund des benachbarten 10-Methoxy-Sauerstoffs tieffeldverschoben ($\Delta\delta \sim 0.8$), der auch dafür verantwortlich ist, daß H-10b keine ideal-axiale Lage einnimmt. Aufgrund der Verdrillung des Cyclohexanringes sind die diaxiale Kopplung kleiner und die diequatorialen Kopplungen größer geworden.

H-7 und H-10 der 8,9-disubstituierten Derivate wurden mit Hilfe des homokorrelierten ¹H-NMR-Spektrums von **4g** zugeordnet.

Sie zeigen in unterschiedlicher Stärke Wechselwirkung mit den H-6-Methylenprotonen. Die allylische Kopplung von H-7 mit den H-6-Protonen ist dabei „stärker“ als die homoallylische Kopplung der Methylenprotonen mit H-10. Diese Zuordnung wird anhand des ¹H-¹³C-heterokorrelierten Spektrums bestätigt.

Die ¹³C-NMR-Spektren

Die ¹³C-NMR-Daten der gesättigten tricyclischen Aminbasen **4** sind in Tab. 5 zusammengefaßt. Die Zuordnung erfolgte mit Hilfe der gekoppelten Spektren.

Charakteristisch ist das Triplettssignal des Methylenkohlenstoffs C-6 bei etwa 48.6 ppm. Von den cycloaliphatischen Kohlenstoffen ist das C-4a-Dublett bei $\delta \sim 52$ ppm im Vergleich zu den ungesättigten Verbindungen **3** um etwa 4 ppm hochfeld-, das C-10b-Dublett bei $\delta \sim 39$ ppm etwa 2 ppm tieffeldverschoben. Die C-10b und C-1-Signale von **4e** erfahren aufgrund der 10-Methoxygruppe eine Hochfeldverschiebung von ~ 5 bzw. ~ 1 ppm.

Die übrigen cycloaliphatischen C konnten mit Hilfe der ^1H - ^{13}C -heterokorrelierten Spektren nach Auswertung des COSY- Experiments zugeordnet werden.

Die aromatischen C von **4a**, **4f** und **4g** (Abb. 1) konnten erst mit Hilfe des INADEQUATE-Experiments eindeutig zugeordnet werden. Das gelang für die C-10a und C-6a-Atome zusätzlich durch Vergleich mit den Iminspektren **3** (s. Tab. 5).

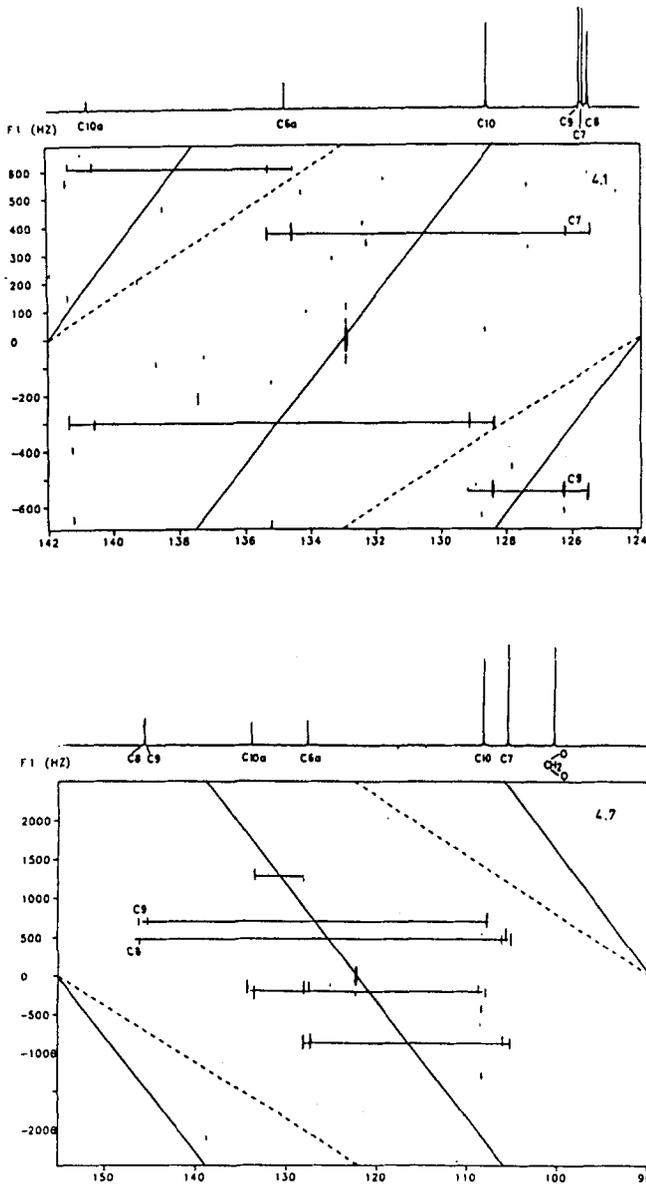


Abb. 1: ^{13}C - ^{13}C -homokorrelierte Spektren von **4a** und **4g** (INADEQUATE, 75 MHz, CDCl_3 , δ in ppm)

Tab. 8: CD-Daten der aus den (-)-cis-2-Arylcyclohexanaminen **1.r** dargestellten optisch aktiven cis-Octahydrophenanthridine **4.r** (MeOH)

Verb.	$[\alpha]_D^{20}$ ⁺⁾	λ_{max}	$\Delta\epsilon$	θ
4a.r	+10.0	~ 215	- *	- *
		263	-0.4507	-1487
		271.5	-0.3766	-1243
4c.r	+25.2	221	-3.7098	-12243
		274	-0.4122	-1360
4e.r	+24.3	232	-3.0431	-10042
		269	-0.2477	-817
		278	-0.1504	-496
4f.r	-3.7	228	-4.1846	-13809
		280	-0.8923	-2945
4g.r	+17.8	~ 220	- *	- *
		241.5	+1.2555	+4143
		290	-1.2841	-4238

⁺⁾ c 1.5 MeOH/HCl-Salz

^{*)} aufgrund starken Rauschens nicht quantitativ auszuwerten

C-10a zeigt eine leichte Hochfeldverschiebung, die bei Methoxysubstitution zunimmt. Für C-6a wird dagegen eine deutliche Tieffeldverschiebung ($\Delta\delta \sim 6$) beobachtet. Das gilt auch für C-9, für das nach Reduktion der mesomere Effekt der Iminogruppe wegfällt.

Die CD-Spektren

Die aus den cis(-)-2-Arylcyclohexanaminen **1** gewonnenen cis-(+)-Octahydrophenanthridine¹¹⁾ **4.r** besitzen im langwelligen Bereich einheitlich einen negativen Cotton-Effekt mit Θ -Werten von gleicher Größenordnung (Tab. 8, Abb. 2).

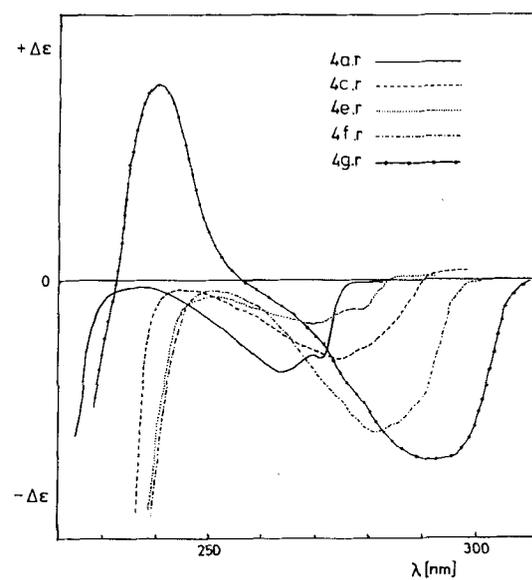


Abb. 2: CD-Spektren der mit Hilfe von R-(+)-1-Phenylethylamin dargestellten cis-Octahydrophenanthridine **4.r** ⁺⁾

⁺⁾ Spektren sind nicht konzentrationsnormiert; Θ -Werte sind Tab. 8 zu entnehmen

Im Bereich von etwa 250 nm zeigen sie einen Berg mit negativem Θ -Wert, der im Falle von **4g.r** die Nulllinie durchstößt und einen positiven Cotton-Effekt ausbildet.

Einen ähnlichen Kurvenverlauf wie für **4g.r** beobachtet man auch bei 8,9-methylenedioxy-substituierten 5,10b-Ethanophenanthridinen¹²⁾.

Aufgrund dieser qualitativ übereinstimmenden Cotton-Effekte läßt sich die absolute Konfiguration für die mit Hilfe von R(+)-1-Phenylethylamin dargestellten cis-(+)-Octahydrophenanthridine **4.r** einheitlich als **4aR**, **10bR** bestimmen.

Demnach besitzen alle entspr. Ausgangsverbindungen, die cis-(-)-2-Arylcyclohexanamine **1.r**¹⁾, die entspr. absolute 1R,2R-Konfiguration.

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

Experimenteller Teil

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

Synthese der cis-2-Aryl-N-formyl-cyclohexanamine **2**

Die aus 3.5 mmol cis-2-Arylcyclohexanaminhydrochlorid **1**¹⁾ gewonnene freie Base wird mit 6 ml Ethylformiat versetzt und unter Rückfluß erhitzt. Reaktionszeiten: Tab. 1. - Nach Einengen i. Vak. wird der Rückstand aus Ether (bzw. Ether/Petrolether) umkristallisiert.- Ausbeuten, physikalische Daten und Elementaranalysen s. Tab. 1, ¹H-NMR-Daten s. Schema 2.

cis-N-Acetyl-2-phenylcyclohexanamin (**2h**)

1 g (5.7 mmol) cis-2-Phenylcyclohexanamin-hydrochlorid (**1a**) wird in die freie Base überführt, mit 10 ml Acetanhydrid versetzt und 2 h unter Rückfluß erhitzt.- Nach Einengen i. Vak. wird der ölige Rückstand auf Zusatz von Wasser fest. Umkristallisation aus Ether.

Verb.	Ausb.	Schmp. [°C]	$[\alpha]_D^{20}$
2h.r	85%	147-50	-43.2°
2h.s		151-52	+43.3°

IR (KBr): $\bar{\nu}_{\text{NH}}$ 3290 cm^{-1} , $\delta_{\text{C}=\text{O}}$ 1640 cm^{-1} , δ_{NH} 1550 cm^{-1}
 $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}$ (217.3) ber.: C 76.8 H 8.43 N 6.9
2h.r gef.: C 76.9 H 8.88 N 6.9
2h.s 76.5 8.88 6.8

¹H-NMR (60 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1.8 (CH_3); 1.3-2.3 (cycloaliph. H); 2.9 (m, H-1); 6.0 (NH); 7.3 (aryl H). - ¹³C-NMR (20 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 169.17 (s, C=O); 142.80 (s, C-1'); 127.73 (d, C-2'/6'); 127.0 (d, C-3'/5'); 125.84 (t, C-4'); 49.11 (d, C-1); 44.67 (d, C-2); 30.88 (t, C-6); 25.29 (t, C-3/4); 22.65 (q, CH_3); 20.23 (t, C-5).

Darstellung der cis-Octahydrophenanthridine **4** A) nach Bischler-Napieralski

Darstellung des cis-(1,2,3,4,4a,10b)Hexahydrophenanthridin-hydrochlorids (**3a**)

600 mg (- 3 mmol) N-Formyl-2-phenylcyclohexanamin (**2a**) in 20 ml Toluol werden mit 12 g Polyphosphorsäure versetzt und 4 h auf 110 °C erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Gemisch mit 30 ml Wasser versetzt, mit N KOH schwach alkalisch gemacht (pH 8-9) und mit Ether extrahiert. Die Etherphase wird über MgSO_4 getrocknet, filtriert und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird in etwas Ethanol aufgenommen und mit Aktivkohle kurz aufgeköcht. Nach Filtrieren erhält man eine hellgelbe Lösung, die mit HCl-Gas gesättigt und i. Vak. eingengt wird. Der Rückstand wird aus Ether/Ethanol umkristallisiert.

Ausbeuten, physikalische Daten und Elementaranalysen s. Tab. 2, ¹H-NMR-Daten s. Tab. 3/4, ¹³C-NMR-Daten s. Tab. 5.

Synthese der oxigenierten cis-(1,2,3,4,4a,10b)-Hexahydrophenanthridin-hydrochloride **3**

600 mg (2.3 - 2.7 mmol) cis-N-Formyl-2-arylcyclohexanamin **2** werden mit 10 ml POCl_3 versetzt und 1 h bei Raumtemp. gerührt. - Nach vorsichtiger Hydrolyse mit Eiswasser wird der Reaktionsansatz 3mal mit 20 ml Toluol extrahiert. Die wäßrige Phase wird unter Eiskühlung mit KOH alkalisch gemacht und 3mal mit 30 ml Ether extrahiert. Nach Trocknung über MgSO_4 wird die filtrierte Etherphase mit überschüssiger ethanolischer HCl angesäuert und eingengt. Umkristallisation aus i-Propanol/Ether nur zur Charakterisierung.

Ausbeuten, physikalische Daten und Elementaranalysen s. Tab. 2, ¹H-NMR-Daten s. Tab. 3/4, ¹³C-NMR-Daten s. Tab. 5.

cis-6-Methyl(1,2,3,4,4a,10b)hexahydrophenanthridin-hydrochlorid (**3h**)

1 g (4.6 mmol) cis-N-Acetyl-2-phenylcyclohexanamin (**2h**) werden mit 10 ml POCl_3 1 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird wie bei **3** aufgearbeitet und aus EtOAc/Ether umkristallisiert.

Verb.	Ausb.	Schm. [°C]	$[\alpha]_D^{20}$
3h.r	8%	217-20	+6.0
3h.s		217-20	-5.9

¹H-NMR (300 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): 7.3-7.9 (m,4 arom. H); 5.0 (m,1NH); 2.45 (d, $-\text{CH}_3$, J~2 Hz); 3.7 (m,1H); 3.0 (m,1H); 1.0-2.3 (8 cycloaliph. H). - ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl_3 , δ in ppm): arom. C: 142.25(s); 137.17(d); 129.65(d); 128.28(d); 127.77(D); 124.83(s); cycloaliph. C: 53.64(d); 37.11(d); 28.09(t); 26.33(t); 22.76(t); 21.06(d); - CH_3 : 19.15(q).

Synthese der cis-(1,2,3,4,4a,5,6)Octahydrophenanthridin-hydrochloride **4** (nach A)

2 mmol cis-Hexahydrophenanthridinhydrochlorid **3** werden in 5 ml Ethanol gelöst. Dazu werden portionsweise insgesamt 175 mg (8 mmol) NaBH_4 gegeben und 15 min gerührt. Unter Eiskühlung wird das Gemisch mit Essigsäure angesäuert und eingengt. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen, mit N-KOH alkalisch gemacht und mit Ether extrahiert. Anschließend wird die Etherphase über MgSO_4 getrocknet, filtriert, mit ethanolischer HCl angesäuert und i. Vak. eingengt. Der Rückstand wird aus Ether/Ethanol umkristallisiert. Ausbeuten, physikalische Daten und Elementaranalysen s. Tab. 6, ¹H-NMR-Daten s. Tab. 7, ¹³C-NMR-Daten s. Tab. 5.

B) nach Pictet-Spengler

Synthese der oxigenierten (1,2,3,4,4a,5,6)

Octahydrophenanthridin-hydrochloride 4c, 4e, 4f und 4g

1.6 mmol cis-2-Arylcyclohexanamin-hydrochlorid 1 werden in 35 ml Ethanol gelöst, mit 0.02 ml (~ 2 mmol) 40proz. Formaldehyd versetzt und 18 h rückfließend erhitzt. Nach Einengung i. Vak. bleibt ein weißer Rückstand zurück, der aus Ether/Ethanol umkristallisiert wird. Daten s. Tab. 5;6;7.

Literatur

- 1 7. Mitt.: C.M. Nachtsheim und A.W. Frahm, Arch. Pharm. (Weinheim) 322, 187 (1989).
- 2 Enantiomerically Pure Compound Synthesis siehe: D. Seebach in Modern Synthetic Methods (Editor R. Scheffold) Vol. 2, Verlag Salle und Sauerländer, Frankfurt a.M., Berlin, München, Aarau, Salzburg 1980.
- 3 F. Hoffmann-LaRoche & Co. Belg. 628,614 Aug. 19. 1963 Swiss Appl. Feb. 19 1962 19pp; C.A. 61: 646 (1964).
- 4 J. Hellerbach, (Hoffmann-LaRoche & Co.) Swiss 542, 848 30. Nov. 1973, Appl. 916865.30J1965; C.A 80: 70720k (1974)
- 5 W.C. Wildman in The Alkaloids, R.H.F. Manske (Herausgeber) VI, 289, Academic Press 1960.
- 6 G. Streissle, A.A. Ali, M.A. Ramadan, D. Beutner und A.W. Frahm, Unveröffentlichte Ergebnisse.
- 7 W.M. Whaley & T.R. Govindachari, Org. React. VI, 74 (1951).
- 8 J. Gal, R.J. Wienkan und N. Castagnoli Jr., J. Org. Chem. 39, 418 (1974).
- 9 C.M. Nachtsheim und A.W. Frahm, Publikation in Vorbereitung.
- 10 B.R. Lowry und A.C. Huitric, J. Org. Chem. 37, 1316 (1972).
- 11 Verbindung 4f,r besitzt negativen Drehsinn.
- 12 D. Beutner, Diss. Bonn 1988. [Ph 511]