

tamethylen-thiocarbamoylmercapto)-diäthylsulfon (23) ausfielen. Aus DMF farblose Kristalle vom Schmp. 161–162°.

$C_{16}H_{28}N_2O_2S_5$ (440,7)

Ber.: S 36,40 Gef.: S 36,66

Anschrift: Prof. Dr. N. Kreutzkamp, 2 Hamburg 13, Laufgraben 28

[Ph 950]

R. Haller und H. Unholzer

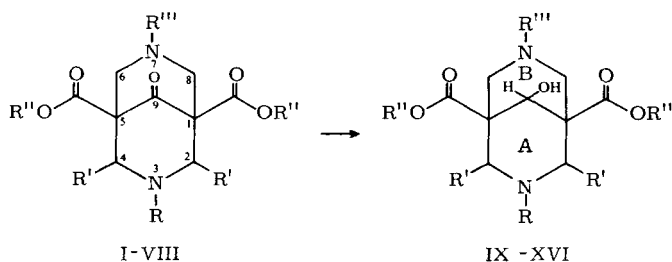
Substituierte 3,7-Diaza-bicyclo-[3,3,1]-nonanole-(9)

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Freiburg i. Br.
(Eingegangen am 20. Oktober 1970)

Substituierte 3,7-Diaza-bicyclo-[3,3,1]-nonanole-(9) werden durch Reduktion der entsprechenden Ketone mit Natriumborhydrid erhalten. Die Stereoselektivität dieser Reduktion ist sehr hoch. Am Beispiel des Methojodids eines dieser sekundären Alkohole konnte die Konfiguration an C-9 mit Hilfe des Nuclear Overhauser-Effekts aufgeklärt werden.

Substituted 3,7-Diaza-bicyclo-[3,3,1]-nonane-9-ols

Substituted 3,7-diaza-bicyclo-[3,3,1]-nonane-9-ols are prepared by reduction of the corresponding ketones with sodium borohydride. The stereoselectivity of this reduction is very high. In one example, the configuration at C-9 was elucidated by NOE measurements in the spectrum of a methiodide.



An C-2 und C-4 aryl- bzw. heteroarylsubstituierte 3,7-Diaza-bicyclo-[3,3,1]-nonanone-(9) werden in einer Piperidon-Ringschlußreaktion nach Petrenko-Kritschenko erhalten, ausgehend von 2,6-disubstituierten Piperidondicarbonsäureestern als CH-

acider Komponente, Formaldehyd und primären Aminen^{1,2)}. Die Carbonylgruppe (C-9) der Diazabicyclononanone I–VIII kann in guter Ausbeute mit Natriumborhydrid zur sekundären alkoholischen Gruppe reduziert werden. Bei dieser Reduktion können zwei epimere Alkohole entstehen, bei welchen die gebildete Hydroxylgruppe eine axiale Lage, entweder auf Ring A oder Ring B bezogen, einnehmen kann. Es zeigte sich bei diesen Versuchen eine sehr große Stereoselektivität des Reduktionsverlaufs. Bei allen bisher durchgeführten Reduktionen bestand das isolierte, kristalline Produkt nur aus *einem* der beiden möglichen Epimere.

Tabelle 1

Substituierte 3,7-Diaza-bicyclo-[3,3,1]-nonanole-(9)

	R	R'	R''	R'''
IX	H		CH ₃	CH ₃
X	H		CH ₃	CH ₂ -C ₆ H ₅
XI	H		C ₂ H ₅	CH ₃
XII	CH ₃		CH ₃	CH ₃
XIII	CH ₃		CH ₃	CH ₂ -C ₆ H ₅
XIV	CH ₃		C ₂ H ₅	CH ₃
XV	CH ₃		C ₂ H ₅	CH ₂ -C ₆ H ₅
XVI	H		CH ₃	CH ₃

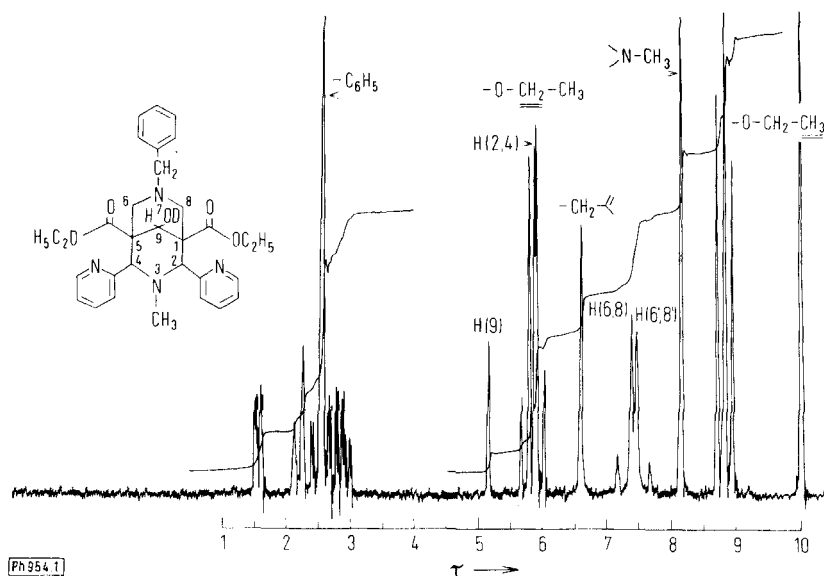
¹H-NMR-Daten^{*)} dieser sekundären Alkohole sind in Tab. 2 zusammengefaßt; die Zuordnung der einzelnen Signale ist in den Spektren dieser Verbindungen ohne Schwierigkeiten möglich (Tab. 2; Abb. 1). Die Signale der geminalen Methylenprotonen an C-6 und C-8 sind als AB-Quartett zu erkennen. Beim Signal (Singulett) der axialen Protonen an C-2 und C-4 ist charakteristisch, daß es in den Spektren solcher Verbindungen bei deutlich höherem Feld auftritt, die eine (äquatoriale) Methylgruppe an N-3 aufweisen (vgl.³⁾). Die Signale der Hydroxylprotonen wurden durchweg durch Austausch gegen Deuterium identifiziert (Abb. 1). In den Spektren von XIII und XIV ist eine Kopplung ($J = 6$ Hz) zwischen dem Hydroxylproton und dem vicinalen Proton an C-9 festzustellen.

1 R. Haller, Arzneimittel-Forsch. 15, 1327 (1965).

2 H. Unholzer, Dissertation Freiburg i. Br., 1971.

*) Gerät: Varian Kernresonanzspektrometer A 60 D.

3 J. Ebersberg und R. Haller, Arch. Pharmaz. 302, 248 (1969).

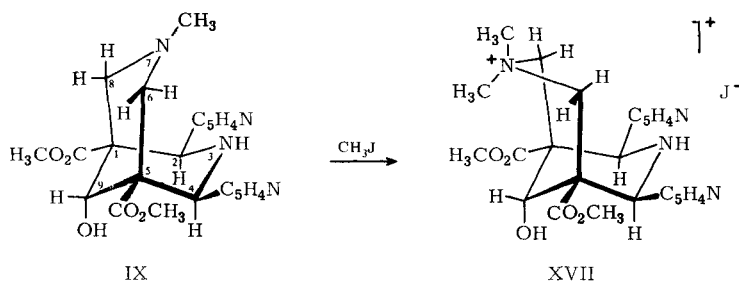
Abb. 1: ^1H -NMR-Spektrum von XV(O-D); in CDCl_3 Tabelle 2: ^1H -NMR-Daten der Diazabicyclononane IX – XVI sowie des Methojodids XVII

Verbindg.	H(6,8)	H(6',8')	H(2,4)	H(9)	OH	$J_{6,6'} (=J_{8,8'})$
IX	7,10	7,38	5,37	5,13		12
X	7,07	7,33	5,42	5,16		12
XI	7,03	7,33	5,31	5,08		12
XII		7,48	5,80	5,10	6,75	
XIII	7,30	7,56	5,88	5,16	7,18	12
XIV	7,40	7,67	5,88	5,20	7,40	12
XV	7,31	7,60	5,93	5,18	7,30	12
XVI	6,96	7,26	5,51	5,10		12
XVII ^{a)}	6,25	6,63	5,57	5,29	3,18	13

Chemische Verschiebungen in τ (ppm), gegen TMS als inneren Standard gemessen. Kopplungskonstanten J in Hz; Lösungsmittel: CDCl_3 (+ 25°). ^{a)} DMSO-d_6

IX kann mit Methyljodid in guter Ausbeute zum Methojodid XVII umgesetzt werden. Wegen der starken sterischen Wechselwirkungen nach Einführung eines endo-Substituenten bei Vorliegen einer Sessel/Sessel-Konformation ist diese für XVII

nicht zu erwarten. Der Übergang in eine Wannenkonformation eines der Ringe ist auch bei anderen Bicyclononanonen mit vergleichbarer Substitution festgestellt worden^{4,5}. Bei XVII ist es sehr wahrscheinlich, daß Ring B in die Wannenform übergeht; in Ring A würden bei einem solchen Übergang die beiden Arylsubstituenten in die sehr ungünstige quasi-diaxiale Lage gebracht.



Mit Hilfe des Nuclear Overhauser-Effekts konnte bei XVII – und damit bei IX – eine eindeutige Aufklärung der Konfiguration an C-9 erreicht werden. Die ¹H-NMR-Daten*) von XVII (Abb. 2) finden sich in Tab. 2; auch hier erfolgte die Identifizierung des Signals des Hydroxylprotons durch Austausch gegen Deuterium.

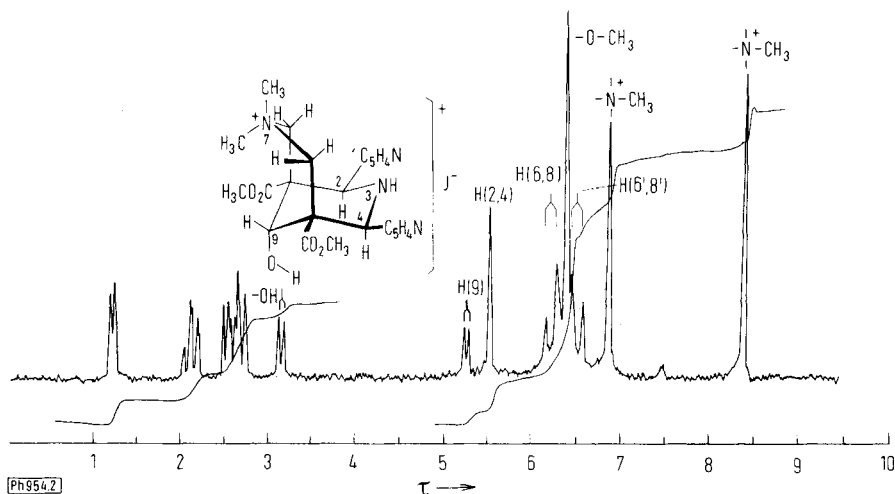


Abb. 2. ¹H-NMR-Spektrum von XVII in DMSO-d₆

4 C.-Y. Chen und R. J. W. Le Fèvre, J. chem. Soc. (London), 1966B, 539.

5 J. E. Douglass und T. B. Ratliff, J. org. Chemistry 33, 355 (1968).

* Varian-Kernresonanzspektrometer H A 100

Durch Einstrahlen der Resonanzfrequenz des Signals der einen N-Methylgruppe ($\tau = 6,90$) wird für das Signal von H(9) eine Intensitätszunahme um 10 % erreicht. Das Signal des Hydroxylprotons bleibt unverändert. Bei Einstrahlen der Resonanzfrequenz der zweiten N-Methylgruppe ($\tau = 8,45$) tritt keine Änderung ein. Aus diesem Ergebnis ist zu schließen, daß eine der Methylgruppen an N-7 und das Proton an C-9 räumlich eng benachbart sind. Daraus folgt einerseits, daß Ring B in der Wannenform vorliegt (s. Formelbild), ferner, daß die Hydroxylgruppe an C-9 eine axiale Stellung bezogen auf Ring A einnimmt. Diese Hydroxylgruppe und die Carbomethoxygruppen nehmen somit, wiederum bezogen auf Ring A, die cis-Konfiguration ein.

Herrn Prof. Dr. H. Prinzbach, Chemisches Laboratorium der Universität Freiburg i. Br., danken wir für die Möglichkeit zur Aufnahme der NMR-Spektren. Herrn Dr. K. v. Bredow, Firma J. Geigy A.G., Basel, möchten wir für die Durchführung der NOE-Messungen unseren besonderen Dank aussprechen.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Tabelle 3: 1,5-Dicarboxy-2,4-bis[pyridyl]-3,7-diaza-bicyclo-[3,3,1]-nonanole-(9)
(Substituenten s. Tab. 1)

Verbindung	Summenformel (Mol.-Gew.)	Schmp.*) (Zers.)	Ausb. (% d. Th.)	C	Analysen (Ber./Gef.)	
					H	N
IX	C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O ₅ (426,5)	204°	85	61,96	6,15	13,14
				61,86	6,07	13,18
X	C ₂₈ H ₃₀ N ₄ O ₅ (502,6)	224°	93	66,92	6,02	11,15
				67,03	6,09	11,23
XI	C ₂₄ H ₃₀ N ₄ O ₅ (454,5)	186°	89	63,42	6,65	12,33
				63,27	6,62	12,26
XII	C ₂₃ H ₂₈ N ₄ O ₅ (440,5)	246°	89	62,71	6,41	12,72
				62,60	6,47	12,69
XIII	C ₂₉ H ₃₂ N ₄ O ₅ (516,6)	199°	94	67,43	6,24	10,85
				67,32	6,33	10,86
XIV	C ₂₅ H ₃₂ N ₄ O ₅ (468,5)	204°	92	64,09	6,89	11,96
				64,03	6,86	11,88
XV	C ₃₁ H ₃₆ N ₄ O ₅ (544,6)	164°	95	68,37	6,66	10,29
				68,29	6,59	10,11
XVI	C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O ₅ (426,5)	233°	91	61,96	6,15	13,14
				61,87	5,92	13,01

* Kofler-Mikroheiztisch (Werte unkorrigiert)

Beschreibung der Versuche

Reduktion von 3,7-Diaza-bicyclo-[3,3,1]-nonanonon

Die 3,7-Diaza-bicyclo-[3,3,1]-nonanonon-(9) I, II, III, VI wurden nach¹⁾ IV, V, VII und VIII nach²⁾ dargestellt. Jeweils 0,005 Mol dieser Ketone wurde in 30 ml Dioxan gelöst und mit 10 ml Wasser versetzt. Die Lösung von 1 g Natriumborhydrid in 10 ml Wasser, welches zuvor mit verd. Natronlauge auf pH 9 gebracht worden war, wurde unter Eiskühlung und Rühren innerhalb 30 Min. zur Lösung des Ketons getropft. Der Reduktionsansatz wurde mehrere Tage bei $\sim 5^\circ$ aufbewahrt, dann unter Eiskühlung mit verd. Schwefelsäure langsam auf pH 3 eingestellt, anschließend ohne Erwärmen i. Vak. auf etwa 10 ml eingengt. Nach Alkalisieren (auf pH ~ 8) mit verd. Natronlauge wurde ohne Erwärmen i. Vak. zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit Chloroform extrahiert, dieses i. Vak. abgezogen und der harzige Rückstand unter Eiskühlung mit wenig Äthanol angerieben; die dabei anfallenden Kristalle wurden aus Äthanol umkristallisiert.

1,5-Dicarbomethoxy-2,4-bis [pyridyl-(2)]-7,7-dimethyl-3,7-diaza-bicyclo-[3,3,1]-nonanol-(9)-jodid (XVII)

2,5 m Mol IX wurden in 5 ml absol. Tetrahydrofuran gelöst und mit 2 ml Methyljodid versetzt. Nach 24 std. Aufbewahren im Dunkeln wurden die erhaltenen Kristalle abgetrennt. Ausb.: 89 % d. Th.; Schmp. 215° (Zers.), nach Umkristallisation aus Äthanol.

$C_{23}H_{29}N_4O_5$ (570,5)

Ber.: C 48,43

H 5,12

N 9,82

Gef.: C 48,36

H 5,21

N 9,76