

Konformations- und Konfigurationsisomere substituierter 3-Oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-one

Conformational and Configurational Isomers of Substituted
3-Oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-ones

Ulrike Ashauer-Holzgrabe*

Pharmazeutisches Institut der Universität Kiel, Gutenbergstraße 76–78, D-2300 Kiel, FRG

Thomas Busch

Pharmazeutisches Institut Bern, Baltzer Straße 5, CH-3012 Bern, Schweiz,
seit Mai 1987: Bayer AG, Pharmaforschungszentrum, Aprather Weg, D-5600 Wuppertal, FRG

Z. Naturforsch. **43b**, 873–877 (1988); eingegangen am 12. Februar 1988

Conformational and Configurational Isomers, 3-Oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-ones,
MNDO Calculations

The influence of the size of the substituents at N-7 is of great importance to the stereochemistry of 3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonanones. The conformational and configurational isomers **I–III** are isolated and MNDO calculations of these isomers are done.

3,7-Heterocyclische Bicyclo[3.3.1]nonan-9-one sind nicht nur aufgrund der antiarrhythmischen Wirkung einiger Vertreter von pharmakologischer Bedeutung [1–3], sondern auch infolge ihrer interessanten Konformationsisomerie Gegenstand theoretischer Betrachtungen [4–7]. Drei Konformationen des Bicyclononanongerüsts müssen diskutiert werden: 1. die Doppelsessel (S/S)-, 2. die Sessel-Wanne (S/W)- bzw. die Wanne-Sessel (W/S)- und 3. die Doppelwanne-Konformation (W/W) (vgl. Abb. 1). Heteroatome und Substituenten in 3- und 7-Stellung haben großen Einfluß auf die vorherrschende Konformation der Bicyclononanone [7, 8]: Sterisch anspruchsvolle Substituenten in diesen Positionen führen zu einem Wechsel von der im unsubstituierten Fall energetisch günstigen S/S- zu einer S/W-Konformation, um der in der S/S-Konformation auftretenden sterischen Wechselwirkung – verursacht durch diese Substituenten – aus dem Wege zu gehen. Der am Heteroatom sterisch am anspruchsvollsten substituierte Ring liegt nun in der Wanne-Konformation vor [8, 9].

Bei der Synthese der von uns untersuchten 7-Methyl-9-oxo-2,4-diphenyl-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäurediethylester aus entsprechend substituierten Oxacyclohexanonen, Formaldehyd und Methylamin werden zwei Isomere er-

halten [10]: Röntgenstrukturanalysen ergaben für das eine Isomere eine S/S-Konformation I mit äquatorialen Phenylringen in 2,4-Position und eine W/S-Struktur II mit Wannekonformation des Oxacyclohexanonrings und quasi-äquatorial-ständigen Phenylsubstituenten für das zweite Isomere [11] (Abb. 1). Es liegt hier also keine reine Konformations-, sondern eine zusätzliche Konfigurationsisomerie (an C2,4) vor. Eine S/W-Konformation mit Wannenkongformation im Piperidonteil III konnte bisher nur dann isoliert werden [9], wenn der Stickstoff N-7 mit einer *t*-Butylgruppe substituiert ist (Abb. 1). In Fortführung der Isomerieuntersuchungen an 2,4-Diphenyl-9-oxo-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäurediethylestern wird nun der Rest an N-7 systematisch vergrößert.

Die Darstellung der Bicyclononanone erfolgt über eine Mannichkondensation von 2,6-Diphenyl-4-oxocyclohexan-3,5-dicarbonsäureester, Formaldehyd und den entsprechenden Aminen (Abb. 2) in Ethanol bei Raumtemperatur. Nach Einengen des Lösungsmittels wird aus dem Rohöl das Isomerenverhältnis am jeweiligen ¹H-NMR-Signal der Protonen H2,4 integrativ ermittelt (Tab. I). Die Vergrößerung des Substituenten am Stickstoff N-7 von einem Methyl- zu einem Isopropylrest führt entgegen der Erwartung zu einer Steigerung des S/S-Anteils I bis zu 85%. Daneben entstehen nur die W/S-Isomeren II. Bei Einführung eines *t*-Butyl- oder Adamantylsubstituenten an N-7 beobachtet man hingegen ausschließlich die Bildung des Isomeren, das nach

* Sonderdruckerfordernungen an U. Ashauer-Holzgrabe.

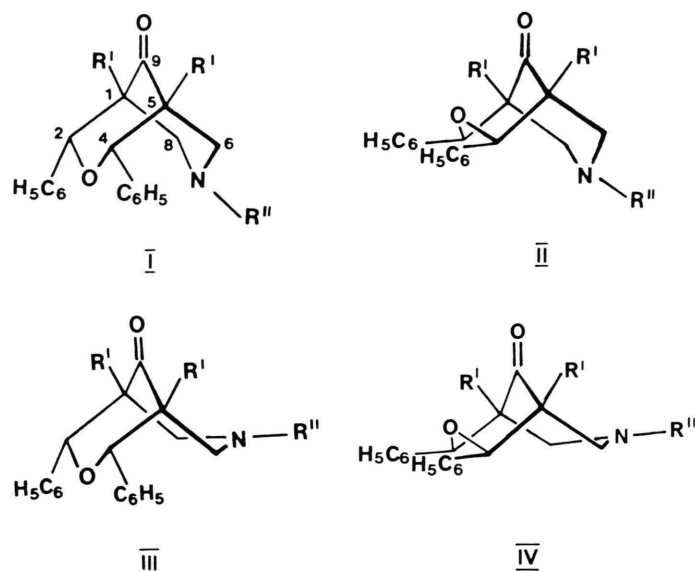


Abb. 1. Mögliche Stereoisomere der 2-Oxa-7-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-9-one.

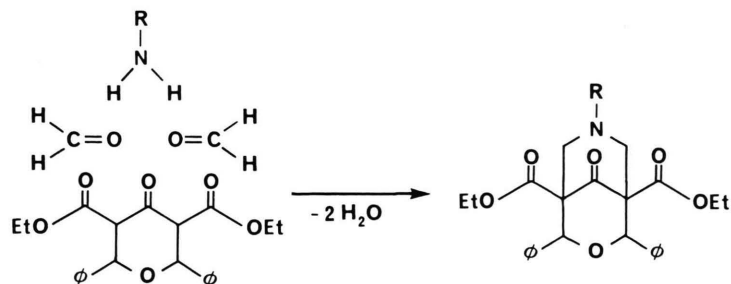


Abb. 2. Synthese der 3-Oxa-7-aza-bicyclo[3.3.1]nonan-9-one 1–7.

	R	S/S	W/S	S/W
1	Methyl	I	II	
2	Ethyl	I	II	
3	Propyl	I	II	
4	Butyl	I	II	
5	Isopropyl	I	II	
6	<i>t</i> -Butyl			III
7	Adamantyl			III

Tab. I. Produktverteilung bei Synthese der Bicyclonanone in Abhängigkeit von der Größe des Substituenten an N-7 (in Proz.).

	I	II	III
Methyl	50	50	0
Ethyl	65	35	0
Propyl	75	25	0
Butyl	73	27	0
Isopropyl	85	15	0
<i>t</i> -Butyl	0	0	100
Adamantyl	0	0	100

Röntgenstrukturuntersuchungen von Caujolle [9] eine S/W-Konformation III (Abb. 1) aufweist.

Auskunft über die relativen Energieunterschiede der einzelnen Isomeren I–IV geben MNDO-Berechnungen [12]: dabei zeigt sich für das N-7-Methyl-substituierte Bicyclononanon **1**, daß die S/S-Struktur I um 31,0 kcal/mol energetisch günstiger ist als die W/S-Struktur II. Eine S/W-Konformation (III, Abb. 1), deren Auftreten man aufgrund der sterischen Wechselwirkung der freien Elektronenpaare des Sauerstoff O-3 und des Stickstoff N-7 ebenso hätte erwarten können, wäre dagegen nur um 13,8 kcal/mol energetisch ungünstiger als die S/S-Struktur. Die Bildung des 50-proz. Anteils des energetisch so ungünstigen W/S-Isomeren II ist nur durch Isomerisierung des Oxacyclohexanons im Verlauf der Synthese von einer *cis*-substituierten Sesselform zu einer Wannekonformation mit quasi-äquatorialen Resten [11] und anschließender Bicyclisierung, die schneller als aus der Sesselkonformation verläuft, erklärbar. Die Tatsache, daß der W/S-Bicyclus leicht durch Kochen in Ethanol zum S/S-Bicyclus isomerisiert, aber nicht umgekehrt [11], belegt weiterhin, daß es sich bei dem W/S-Isomeren II um das kinetisch kontrollierte Produkt und bei dem S/S-Bicyclus I um das thermodynamisch stabilere Produkt handelt. Ein weiterer Konformationswechsel von einer W/S- II zu einer W/W-Struktur IV (Abb. 1) ist energetisch um nochmals 36,6 kcal/mol ungünstiger, so daß IV keine Bedeutung zukommt.

Für den N-*t*-Butyl-substituierten Bicyclus ergeben die MNDO-Berechnungen eine andere Energieverteilung: Jetzt ist die S/W-Konformation III um 20,6 kcal/mol energetisch günstiger als die S/S-Struktur I (Abb. 1). Dies steht in Einklang mit der Beobachtung, daß bei der Synthese kein S/S-Isomeres I gebildet wird. Eine W/S-Struktur II – wie im Fall von **1**–**5** beobachtet wird – liegt für den N-*t*-Butyl-oxaazabicyclus um mehr als 50 kcal/mol energetisch höher als die S/S-Struktur. Ein solches Isomeres wird daher wohl entweder nicht gebildet oder so schnell zu einer S/W-Struktur III isomerisiert, daß es nicht isoliert werden kann.

Somit lassen sich die untersuchten 3-Oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonanone stereochemisch nicht mit ähnlich substituierten 3,7-heterocyclischen Bicyclononanonen, insbesondere den 3,7-Diazabicyclononanonen, vergleichen: z. B. steht das gänzliche Fehlen des S/W-Konformationsisomeren III in der Reihe vom N-Methyl- bis zu dem N-Isopropyl-substi-

tuieren Bicyclus – auch in temperaturabhängig gemessenen ¹H-NMR-Spektren von **1** [11] – im Gegensatz zu den Untersuchungen von Caujolle [8] an gleichartig substituierten 3,7-Diazabicyclononanonen, für die ¹H-NMR-spektroskopisch sowohl die S/S- I als auch die S/W-Form III (Abb. 1) nachgewiesen werden kann. Während Diazabicyclen mit N-*t*-Butyl- und N-Adamantyl-Substituenten zwar einen größeren Anteil an S/W-Isomeren III aufweisen, aber noch S/S-Isomeres I in erheblichem Maße bilden, isoliert man im Fall der Oxaazabicyclononanone ausschließlich das S/W-Isomere III (Abb. 1), das sich ebenfalls bei temperaturabhängigen ¹H-NMR-Messungen als konformativ stabil erweist [11]. Grund für dieses ungewöhnliche Verhalten ist wahrscheinlich, daß die abstoßende Wechselwirkung der freien Elektronenpaare des Ringsauerstoffs und des Stickstoffs N-7 stärker ausgeprägt ist als die zweier Stickstoffe. Die genaue Ursache dieses Verhaltens ist Gegenstand weiterer Untersuchungen.

¹H-NMR-spektroskopisch (siehe Tab. II) beobachtet man eine Tieffeldverschiebung der Protonen H_{2,4}, H_{6,8} sowie der N–CH₂–R-Protonen im W/S-Isomeren II gegenüber dem S/S-Isomeren I von etwa 0,2 ppm; nur die Ethylesterprotonen O–CH₂ und O–CH₂–CH₃ werden um 0,7 bzw. 0,5 ppm hochfeldverschoben. Die ¹H-NMR-Spektren der S/W-Struktur III sind mit denen der S/S-Form I vergleichbar.

Experimenteller Teil

Allg. Angaben: Schmp.: Apparatur nach Dr. Totoli (Büchi), unkorrt. – Elementaranalysen: Mikroanalytisches Laboratorium Ilse Beetz, Kronach. – ¹H-NMR: Varian EM 360 (60 MHz). – IR: Beckman Acculab 10.

Die Synthese von **1**, **I** und **1**, **II** erfolgt nach [13] und von **6** nach [11].

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der 7-Alkyl-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-one 2–5, 7

5 mmol 2,6-Diphenyl-4-oxo-cyclohexan-3,5-dicarbonsäurediethylester [12] werden bei R.T. in 50 ml Ethanol suspendiert und unter Rühren mit 1,1 g wäbr. Formaldehydlösung und 5 mmol des entsprechendenamins versetzt. Man rührt weitere 24 h, filtriert die gebildeten Kristalle ab, engt die Mutterlauge nochmals ein und gewinnt eine weitere Kri-

Verb.	Konfor- mation	H2,4	H6,8	O–CH ₂ –CH ₃	N–CH ₂ –R
1,I	S/S	5,67	3,32; 2,79 [12]	4,22	1,29 2,36
1,II	W/S	5,92	3,58; 2,86 [12]	3,39; 3,70	0,81 2,63
2,I	S/S	5,62	3,37; 2,73	4,20	1,30 2,50
2,II	W/S	5,86	3,56; 2,83	3,50	0,80 2,80
3,I	S/S	5,60	3,31; 2,80	4,18	1,27 2,36
3,II	W/S	5,79	3,50; 2,71	3,40	0,73 2,63
4,I	S/S	5,60	3,33; 2,80	4,20	1,29 2,40
4,II	W/S	5,86	3,58; 2,80	3,50	0,80 2,71
5,I	S/S	5,65	3,33; 2,96	4,23	1,20 3,00
5,II	W/S	5,80	3,53; 3,00	3,50	0,80 verdeckt
6,III	S/W	5,58	3,38; 3,15	4,26; 4,23	1,32
7,III	S/W	5,59	3,38	4,29	1,33

Tab. II. ¹H-NMR-Daten der 7-Alkyl-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-one **1–7** (chemische Verschiebungen in ppm; TMS als interner Standard).

stallfraktion. Beide Fraktionen stellen meist Isomere ngemische dar; die Trennung der S/S- und W/S-Isomere I und II erfolgt durch mehrmaliges fraktioniertes Umkristallisieren aus abs. Ethanol. Die Bicyclus **7** wird durch Umkristallisieren in Ethanol gereinigt.

7-Ethyl-9-oxo-2endo,4endo-diphenyl-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäurediethylester **2,I**

Ausb. 60%. – Schmp. 129 °C. – IR (KBr): 1740, 1725 cm⁻¹ (C=O). – C₂₇H₃₁NO₆ (465,6).

Ber. C 69,7 H 6,71 N 3,0,
Gef. C 69,9 H 6,75 N 3,1.

7-Ethyl-9-oxo-2exo,4exo-diphenyl-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäurediethylester **2,II**

Ausb. 21%. – Schmp. 184 °C. – IR (KBr): 1725 cm⁻¹ (breit; C=O). – C₂₇H₃₁NO₆ (465,6).

Ber. C 69,7 H 6,71 N 3,0,
Gef. C 69,8 H 6,82 N 2,9.

7-Propyl-9-oxo-2endo,4endo-diphenyl-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbondiethylester **3,I**

Ausb. 60%. – Schmp. 150 °C. – IR (KBr): 1740, 1720 cm⁻¹ (C=O). – C₂₈H₃₃NO₆ (479,6).

Ber. C 70,1 H 6,94 N 2,9,
Gef. C 70,0 H 6,93 N 3,1.

7-Propyl-9-oxo-2exo,4exo-diphenyl-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäurediethylester **3,II**

Ausb. 10%. – Schmp. 146 °C. – IR (KBr): 1760, 1722 cm⁻¹ (C=O). – C₂₈H₃₃NO₆ (479,6).

Ber. C 70,1 H 6,94 N 2,9,
Gef. C 70,3 H 6,89 N 3,1.

7-Butyl-9-oxo-2endo,4endo-diphenyl-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäurediethylester **4,I**

Ausb. 62%. – Schmp. 117 °C. – IR (KBr): 1740, 1720 cm⁻¹ (C=O). – C₂₉H₃₅NO₆ (493,6).

Ber. C 70,6 H 7,15 N 2,8,
Gef. C 70,8 H 6,98 N 2,9.

7-Butyl-9-oxo-2exo,4exo-diphenyl-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäurediethylester **4,II**

Ausb. 12%. – Schmp. 133 °C. – IR (KBr): 1765, 1725 cm⁻¹ (C=O). – C₂₉H₃₅NO₆ (493,6).

Ber. C 70,6 H 7,15 N 2,8,
Gef. C 70,6 H 7,22 N 2,9.

7-Isopropyl-9-oxo-2endo,4endo-diphenyl-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäurediethylester **5,I**

Ausb. 65%. – Schmp. 103 °C. – IR (KBr): 1745, 1735 cm⁻¹ (C=O). – C₂₈H₃₃NO₆ (479,6).

Ber. C 70,1 H 6,94 N 2,9,
Gef. C 69,9 H 6,87 N 3,0.

7-Isopropyl-9-oxo-2exo,4exo-diphenyl-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäurediethylester 5,II

Ausb. 5%. – Schmp. 159 °C. – IR (KBr): 1745, 1735, 1720 cm⁻¹ (C=O). – C₂₈H₃₃NO₆ (479,6).

Ber. C 70,1 H 6,94 N 2,9,
Gef. C 70,3 H 6,79 N 2,8.

7-Adamantyl-9-oxo-2endo,4endo-diphenyl-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonan-1,5-dicarbonsäurediethylester 7

Ausb. 55%. – Schmp. 134 °C. – IR (KBr): 1745, 1733, 1723 cm⁻¹ (C=O). – C₃₅H₄₂NO₆ (572,7).

Ber. C 73,4 H 7,39 N 2,5,
Gef. C 73,6 H 7,28 N 2,7.

-
- [1] P. C. Ruenitz und C. M. Mokler, J. Med. Chem. **20**, 1668 (1977).
[2] B. R. Bailey, K. D. Berlin, E. M. Holt, B. J. Scherlag, R. Lazzara, J. Brachmann, D. v. d. Helm, D. R. Powell, N. S. Pantaleo und P. C. Ruenitz, J. Med. Chem. **27**, 758 (1984).
[3] M. D. Thompson, G. S. Smith, K. D. Berlin, E. M. Holt, B. J. Scherlag, D. v. d. Helm, S. W. Muchmore und K. A. Fidelis, J. Med. Chem. **30**, 780 (1987).
[4] P. Arjunan, K. D. Berlin, C. L. Barnes und D. v. d. Helm, J. Org. Chem. **46**, 3196 (1981).
[5] N. S. Pantaleo, D. v. d. Helm, K. Ramarajan, B. R. Bailey und K. D. Berlin, J. Org. Chem. **46**, 4199 (1981).
[6] G. Dombi, J. Mattinen, K. Pihlaja und J. Czombos, Tetrahedron **42**, 2359 (1986).
[7] J. A. Peters, P. E. J. P. v. Cranenburgh, J. M. v. d. Toorn, T. M. Wortel und H. v. Bakkum, Tetrahedron **34**, 2217 (1978).
[8] R. Caujolle, P. Castera und A. Lattes, Bull. Soc. Chim. Fr. II **1984**, 413.
[9] R. Caujolle, A. Lattes, J. Jaud und J. Galy, Z. Kristallogr. **166**, 81 (1984).
[10] C. Mannich und M. W. Mück, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **63**, 604 (1930).
[11] H. Küppers, K.-F. Hesse, U. Ashauer-Holzgrabe, R. Haller und R. Boese, Z. Naturforsch. **42b**, 221 (1987).
[12] J. P. Stewart, QCPE **19**, 455 (1987).
[13] R. Haller und H. Unholzer, Arch. Pharm. **305**, 855 (1972).