

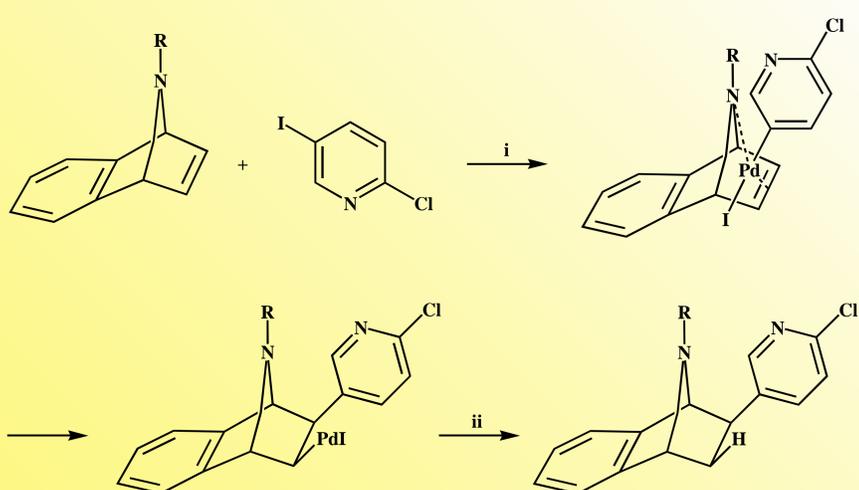


Hydro(het)arylierung benzoanellierter 7-Azabicyclo[2.2.1]heptane

Jens Klinge und Dieter E. Kaufmann*

Institut für Organische Chemie, Technische Universität Clausthal,
Leibnizstraße 6, D-38678 Clausthal-Zellerfeld

Im Rahmen der Suche nach pharmazeutisch verwendbaren Derivaten des aus dem ecuadorianischen Farbfrosch *Epipedobates tricolor* gewonnenen Alkaloids Epibatidin^[1,2] wurden Stoffe gesucht, die bei einer dem Epibatidin entsprechenden analgetischen Wirksamkeit eine geringere Toxizität^[3] aufweisen. Eine Möglichkeit ist dabei die Erhöhung der Lipophilie durch Einführung unpolarer Strukturmerkmale. Zu diesem Zweck wurden Wege zur Hydroarylierung benzoanellierter 7-Azabicyclo-[2.2.1]heptene untersucht. Das literaturbekannte^[4,5] Derivat **1a** ist dabei ein idealer Ausgangsstoff für die reduktive Heck-Reaktion nach der Methode von Arcadi et al.^[6]



R: COOMe (**1a**), H (**1b**), PhCH₂ (**1c**)

i) 1 Äq. Alken, 1 Äq. CIP, TPP, 0.05 Äq. Pd(OAc)₂, THF, 60°C, 6 h,
ii) 10 Äq. Piperidin, 8.8 Äq. Ameisensäure.

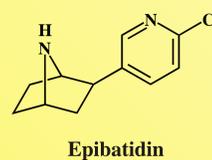
Veränderung der Reaktionsparameter:

N-Schutzgruppe

Nr.	Edukt	Produkt	Ausbeute
1	1a	2a	49%
2	1b	2b	28%
3	1c	2c	0%



Ligandkonzentration



Epibatidin

Nr.	Mol-Verh. TPP:Pd	Edukt	Produkt	Ausbeute
1	2:1	1a	2a	18%
2	8:1	1a	2a	27%
3	10:1	1a	2a	31%
4	20:1	1a	2a	49%

Es zeigte sich ein starker Einfluß des N-Substituenten auf den Verlauf der Reaktion. Während das Benzylderivat **2c** auf diesem Wege nicht erhalten werden konnte, ließ sich **2a** mit guter Ausbeute darstellen. Das freie Amin **1b** reagierte nur mit mäßiger Ausbeute. Für die Hydroarylierung ist damit offenbar eine verringerte Elektronendichte am Brückenstickstoff günstig. Der Reaktionsverlauf läßt sich unerwartet auch durch eine Erhöhung der Ligand-Konzentration an Triphenylphosphin (TPP) beeinflussen. Es wurde deshalb bei verschiedenen Pd:TPP-Molverhältnissen von 1:2 bis 1:20 gearbeitet, wobei sich die chemische Ausbeute parallel stark steigern ließ. Diese Ausbeutesteigerung ist ungewöhnlich, da sich der katalytisch wirksame PdL₂-Komplex bei höherer Phosphinkonzentration im Gleichgewicht weniger leicht bilden sollte. Beide Befunde lassen erkennen, dass die Reaktivität des Palladium-Katalysators einem starken Einfluß des Brückenkopfstickstoffs unterliegt. Eine kompetitive Komplexierung zwischen dem Amin und TPP am Palladium kann angenommen werden. Die aufgezeigte Methode ist ein interessanter Syntheseweg zu benzoanellierten Epibatidinderivaten, wobei durch Variation des eingesetzten Tricyclus eine breite Substanzpalette zugänglich ist. Durch die Verwendung chiraler Liganden ist zusätzlich die Möglichkeit zur asymmetrischen Reaktionsführung gegeben.

Literatur:

^[1] J.W. Daly, T. Tokuyama, T. Fujiwara, J.L. Karle, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102,830

^[2] J.W. Daly, T.F. Spande, H.M. Garaffo, M.W. Edwards, H.J.C. Yeh, L. Pannel, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 3475

^[3] M.J. Damaj, S.M. Tucker, M.D. Aceto, B.R. Martin, *Med. Chem. Res.* **1994**, 4, 483

^[4] M. J. O. Anteunis, F. A. M. Borremans, J. Gelan, A. P. Marchand, R. W. Allen, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100(3),4050

^[5] J. W. Davies, M. L. Durrant, M. P. Walker, J. R. Malpass, *Tetrahedron* **1992**, 48(5), 861

^[6] A. Arcadi, F. Marinelli, E. Bernocchi, S. Cacchi, G. Ortari, *J. Organomet. Chem.* **1989**, 368, 249.