

Patent⁵⁾ hingewiesen wurde. Es wurde von *Hall jr.*²⁾ durch Beckmannsche Umlagerung von Bicyclo[2.2.2]octanon-(2)-oxim mit Benzolsulfochlorid in alkalischer Lösung erhalten und allein auf Grund seines IR-Spektrums als identisch mit dem durch Cyclisierung von **2** gewonnenen Lactam angesehen.

Beckmannsche Umlagerungen von Bicyclo[2.2.2]octanon-(2)-oxim in Schwefelsäure, in Polyphosphorsäure und unter den Bedingungen von *Hall*²⁾ lieferten, ebenso wie die Nitrosodecarboxylierung von Bicyclo[2.2.2]octan-carbonsäure-(2) mit Nitrosylhydrogensulfat in Oleum nach *Muench*⁶⁾, nach Reinigung über das Hydrochlorid (Schmp. 225°) ein analysenreines Äthano-caprolactam vom Schmp. 166° (Lit.: Oximumlagerungsprodukt²⁾ 159—159.5°; Nitrosodecarboxylierungsprodukt⁷⁾ 150—152°).

Bicyclo[2.2.2]octanon-(2)⁸⁾ bzw. Bicyclo[2.2.2]octan-carbonsäure-(2)⁹⁾ wurden auf bekanntem Wege, ausgehend von Cyclohexadien und Vinylacetat bzw. Acrylsäure-äthylester, dargestellt.

Die Ausbeute an bicyclischem Acetat bei der Diels-Alder-Synthese von 2-Acetoxy-bicyclo[2.2.2]octen-(5)^{8, 10)} ließ sich durch Erhöhung des Molverhältnisses von Cyclohexadien/Vinylacetat auf 1 : 5, eine Reaktionstemperatur von 200° und eine Reaktionsdauer von 48 Stunden auf 48 % steigern. Trotzdem ist der Weg über die bicyclische Carbonsäure wegen höherer Lactamausbeute bei geringerem experimentellem Gesamtaufwand eindeutig vorzuziehen.

Die Diensynthese zum Ester der bicyclischen Carbonsäure verläuft mit 90-proz. Ausbeute⁹⁾, deren Umlagerung ergibt 60 % des Lactams vom Schmp. 166°. Außerdem konnten noch 30 % unumgesetzte Carbonsäure zurückgewonnen werden.

Bei der Schmidt-Reaktion von Bicyclo[2.2.2]octanon-(2) mit molaren Mengen N₃H in Eisessig/Schwefelsäure erhielten wir ein Äthano-caprolactam gleicher analytischer Zusammensetzung wie bei den Beckmannschen Umlagerungen, jedoch vom Schmp. 152° (Hydrochlorid Schmp. 208.5—210°).

Die beiden nach ihren Schmelzpunkten unterschiedlichen Lactame ließen sich durch Totalhydrolyse mit konz. Salzsäure auch in zwei ω-Aminosäuren unterschiedlicher Konstitution überführen, die wir auf Grund ihrer Schmelzpunkte und durch papierchromatographischen Vergleich mit den authentischen Verbindungen (im System Pyridin/Essigester/Eisessig/Wasser (5 : 5 : 1 : 3)¹¹⁾) zuordnen konnten.

Das Lactam vom Schmp. 166° ergab bei Totalhydrolyse *cis*-4-Amino-cyclohexyl-essigsäure (*cis*-**2**) vom Schmp. 287° (Lit.¹²⁾: 289.5°; Misch-Schmp. 289°). Damit erweist sich das höherschmelzende bicyclische Lactam in Übereinstimmung mit der Ansicht von *Hall*²⁾ als 2-Aza-bicyclo[3.2.2]nonanon-(3) (**3**). Das Lactam vom Schmp. 152° ist das strukturisomere 3-Aza-bicyclo[3.2.2]nonanon-(2) (**4**); bei dessen Totalhydrolyse entstand *cis*-4-Aminomethyl-cyclohexancarbonsäure (*cis*-**1**) vom Schmp. 230—232° (Lit.-Schmp. von *cis.trans*-**1** 239—240°¹⁾, 237—240°⁴⁾).

5) *Inventa AG*, Schweiz. Pat. 276 924 (1949), C. 1952, 5825.

6) *Snia-Viscosa S.p.A.* (Erf. *W. Muench*), Ital. Pat. 603 606 (1959), C. A. 55, 19796 (1961); *W. Muench*, Chim. e Ind. [Milano] 44, 636 (1962).

7) *H. Metzger* und *L. Beer*, Z. Naturforsch. 18 b, 986 (1963).

8) *K. Alder* und *H. F. Rickert*, Liebigs Ann. Chem. 543, 1 (1940).

9) *R. Seka* und *O. Tramosch*, Ber. dtsch. chem. Ges. 75, 1379 (1942).

10) *J. Hine*, *J. A. Brown*, *L. H. Zalkow*, *W. E. Gardner* und *M. Hine*, J. Amer. chem. Soc. 77, 594 (1955).

11) *E. Taschner*, *T. Sokolowska*, *J. F. Biernat*, *A. Chimiak*, *C. Wasiliewski* und *R. Rzeszotarska*, Liebigs Ann. Chem. 663, 197 (1963).

12) *E. Ferber* und *H. Bendix*, Ber. dtsch. chem. Ges. 72, 839 (1939).

Die papierchromatographischen Untersuchungen ergaben ferner, daß die Lactame **3** und **4** offenbar selektiv entstehen. Beide erwiesen sich in Mengen von 0.01–0.10 mg als chromatographisch einheitlich. Sie können demnach, wenn überhaupt, nur geringe Mengen der jeweils strukturisomeren Verbindung enthalten, da 5% einer Säure noch neben der anderen papierchromatographisch nachweisbar sind, wie wir in Vergleichsversuchen ermittelten.

Um bei der Strukturzuordnung völlig sicher zu gehen, stellten wir schließlich **3** bzw. **4** noch durch Cyclisierung von *cis*-**2** bzw. von **1** her. Als günstigste Cyclisierungsmethode erwies sich die Umsetzung von 10^{-3} molaren Lösungen der Aminosäuren mit Diäthyl-äthylenpyrophosphit in Diäthylphosphit in Anlehnung an eine Verfahrensweise, die *M. Rothe* und Mitarbb.¹³⁾ für die Synthese cyclischer Peptide und Oligoamide angegeben haben. Schmelzpunktvergleiche zwischen den Cyclisierungsprodukten und den beiden durch ringerweiternde Umlagerungsreaktionen gewonnenen Äthano-caprolactamen bestätigten dann erneut die oben abgeleiteten Konstitutionen.

Durch Reduktion mit LiAlH_4 wurden aus **3** und **4** die entsprechenden bicyclischen Amine erhalten, von denen u. W. nur das 3-Aza-bicyclo[3.2.2]nonan¹⁴⁾ bekannt war. Dessen *N*-[2-Guanidino-äthyl]-Derivat¹⁵⁾ zeigt nach *Krieger*¹⁶⁾ im Tierversuch langanhaltende blutdrucksenkende Wirkung.

Die unter den von uns angewandten Reaktionsbedingungen beobachtete Selektivität der Umlagerungsreaktionen eines unsymmetrisch substituierten Ketons bzw. eines entsprechenden carboxysubstituierten Kohlenwasserstoffgerüsts gehört zweifellos zu den Ausnahmefällen dieser bereits sehr vielfältig untersuchten Reaktionstypen. Die einzige Parallele unter bicyclischen Ketonen findet man in den von *Elderfield* und *Losin*¹⁷⁾ beschriebenen Beckmann- und Schmidt-Umlagerungen von Bicyclo[2.2.1]heptanon-(2) sowie von Cyclopentano-norcampher, die ebenfalls selektiv und jeweils in gleicher Richtung verlaufen wie die entsprechenden Reaktionen am Bicyclo[2.2.2]octanon-(2). Wie vorsichtig man aber auf diesem Gebiet mit verallgemeinernden Schlußfolgerungen sein muß, läßt die Arbeit von *Michlina* und *Rubzov*¹⁸⁾ erkennen, die bei der Schmidt-Reaktion von Chinuclidon-(3) ein Isomerengemisch aus 1.3-Diaza-bicyclo[3.2.2]nonanon-(4) und 1.4-Diaza-bicyclo[3.2.2]nonanon-(3) erhielten.

Für experimentelle Mithilfe bei den präparativen Vorarbeiten und den analytischen Untersuchungen danken wir Frau *C. Bischoff* und Fräulein *A. Weber*.

13) *M. Rothe, I. Rothe, H. Brünig* und *K.-D. Schwenke*, *Angew. Chem.* **71**, 700 (1959); *I. Rothe* und *M. Rothe*, *Makromolekulare Chem.* **68**, 206 (1963); *M. Rothe* und *R. Hoffbach*, ebenda **70**, 150 (1964); *K.-D. Schwenke*, *Faserforsch. und Textiltechn.* **15**, 297 (1964).

14) *Farbenfabriken Bayer AG* (Erf. *H. Wollweber, R. Hiltmann, H. G. Kroneberg* und *H. Wilms*), Belg. Pat. 608905 (1962), *C. A.* **57**, 16561 (1962); *V. L. Brown jr.* und *T. E. Stanin*, *Ind. engng. Chem., Product Res. Development* **4**, 40 (1965).

15) *H. Najer, R. Guidicelle* und *J. Sette*, *Bull. Soc. chim. France* **1962**, 1593; *H. Krieger*, *Suomen Kemistilehti B* **35**, 218 (1962).

16) *H. Krieger*, l. c.¹⁵⁾ sowie *Suomen Kemistilehti A* **36**, 2 (1963).

17) *R. C. Elderfield* und *E. T. Losin*, *J. org. Chemistry* **26**, 1703 (1961).

18) *E. E. Michlina* und *M. W. Rubzov*, *J. allg. Chem. (russ.)* **33**, 2167 (1963), *C.* **1964**, 30, 116; 30-0941.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte wurden auf einem Mikroheiztisch nach Boetius bestimmt und sind korrigiert. Die papierchromatographischen Untersuchungen erfolgten auf Schleicher & Schüll-Papier 2043 b gl nach der absteigenden Methode. Entwickelt wurde mit Ninhydrin¹⁹⁾ sowie nach der Chlormethode²⁰⁾.

2-Acetoxy-bicyclo[2.2.2]octen-(5): 20.0 g (0.25 Mol) *Cyclohexadien-(1.3)*¹⁰⁾ werden mit 107.6 g (1.25 Mol) *Vinylacetat* in Gegenwart von 0.04 g Hydrochinon im Autoklaven 48 Std. auf 200° erhitzt. Die Fraktion von 100–112°/12 Torr ergibt bei nochmaliger Destillation 20.5 g eines Gemisches aus 80% *2-Acetoxy-bicyclo[2.2.2]octen-(5)* und 20% 1,4-Äthano- $\Delta^{2,7}$ -dehydrocalin (Esterzahl 272), das bei 72°/2 Torr siedet (Lit.¹⁰⁾: Sdp.₈ 85–87°. Ausb. 16 g (48%).

2-Acetoxy-bicyclo[2.2.2]octan: Nach Alder⁸⁾ durch Hydrierung von *2-Acetoxy-bicyclo[2.2.2]octen-(5)* in Eisessig über Platinkatalysator.

Bicyclo[2.2.2]octanon-(2): Nach Alder⁸⁾ durch Verseifung von *2-Acetoxy-bicyclo[2.2.2]octan* und Oxydation des *Bicyclo[2.2.2]octanols-(2)* mit *Chromsäureanhydrid* in Eisessig. Ausb. 89%, Schmp. 177–178° (Lit.²¹⁾: 176°).

Bicyclo[2.2.2]octanon-(2)-oxim: Nach Komppa²¹⁾, Ausb. 95%, Schmp. 117.5–119° (Lit.²¹⁾: 117–118°).

2-Aza-bicyclo[3.2.2]nonanon-(3) (3)

1. Aus *Bicyclo[2.2.2]octanon-(2)-oxim*: 7.00 g (50 mMol) *Bicyclo[2.2.2]octanon-(2)-oxim* werden innerhalb von 20 Min. bei 120° in 150 g *Polyphosphorsäure* unter Rühren eingetragen. Nach weiteren 20 Min. läßt man langsam erkalten und verrührt in 800 g Eiswasser. Bei 0° wird bis zur alkalischen Reaktion mit 15-proz. Natronlauge versetzt, mit CHCl_3 ausgeschüttelt, nach Trocknen i. Vak. eingedampft, der ölige Rückstand mit absol. Äther aufgenommen und *HCl* eingeleitet. Das ausgefallene Hydrochlorid wird aus Aceton umkristallisiert. Ausb. 5.00 g (57%) *2-Aza-bicyclo[3.2.2]nonanon-(3)-hydrochlorid*. Schmp. 225° (in Fischer-Küvette).

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NOCl}$ (175.6) Ber. Cl 20.19 N 7.98 Gef. Cl 20.18 N 8.04

Zur Gewinnung des freien *2-Aza-bicyclo[3.2.2]nonanons-(3)* (3) werden 5.00 g *Hydrochlorid* mit 16.0 g *Kristallsoda* in 180 ccm Wasser gelöst und mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Abdampfen des Chloroforms i. Vak. wird durch Umkristallisation aus n-Hexan oder durch Sublimation bei 100°/1 Torr gereinigt. Ausb. 3.90 g (98%), Schmp. 166° (Lit.²⁾: 159–159.5°).

$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}$ (139.2) Ber. N 10.06 Gef. N 10.01

Durch Behandlung des Oxims mit 90-proz. Schwefelsäure bei 0° oder mit Benzolsulfchlorid und 5*n* NaOH erhält man 3 in geringerer Ausbeute.

2. Aus *Bicyclo[2.2.2]octan-carbonsäure-(2)*: 4.62 g (20 mMol) *Bicyclo[2.2.2]octan-carbonsäure-(2)*⁹⁾ in 30 ccm Cyclohexan werden unter Rühren bei 60° mit 3.62 g (30 mMol) *Nitrosylhydrogensulfat* in 8 g (30 mMol) 30-proz. *Oleum* innerhalb 30 Min. versetzt. Dabei steigt die Temperatur auf 70–80°. Man rührt bei 70°, bis die CO_2 -Entwicklung aufhört, trägt dann in 50 g Eis ein und versetzt anschließend bei 0° mit 25-proz. Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion. Nach Ausschütteln mit CHCl_3 wird i. Vak. eingedampft. Das erhaltene rohe *2-Aza-bicyclo[3.2.2]nonanon-(3)* (3) wird über das Hydrochlorid gereinigt. Ausb. 2.00 g (48%), Schmp. 166° (unter Sublimation).

¹⁹⁾ F. Cramer, Papierchromatographie, 5. Aufl., S. 93, Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstr. 1962.

²⁰⁾ H. Zahn und G. Rexroth, Z. analyt. Chem. **148**, 181 (1955/56).

²¹⁾ G. Komppa, Ber. dtsh. chem. Ges. **68**, 1267 (1935).

Zur Rückgewinnung unumgesetzter Bicyclo[2.2.2]octan-carbonsäure-(2) wird die auschloroformierte alkalische Lösung mit 2 *n* HCl angesäuert und mit CHCl₃ ausgeschüttelt. Man erhält 1.40 g unumgesetzte Ausgangssubstanz zurück.

3. Aus *cis*-4-Amino-cyclohexylessigsäure (*cis*-2): 629 mg (4.0 mMol) *cis*-2¹²⁾ und 6.55 g (40 mMol) Diäthyl-äthylenpyrophosphit²²⁾ werden nach Zugabe von 1 l Diäthylphosphit 5 Stdn. unter Stickstoff bei 180° gerührt. Die Lösung wird unter Stickstoff bei 1 Torr eingedampft und der ölige, stark saure Rückstand bei 0° mit 1 *n* NaOH alkalisch gemacht. Die alkalische Lösung wird mit Äther erschöpfend extrahiert. Nach Abdampfen von Äther und restlichem Diäthylphosphit i. Vak. erhält man 0.34 g (60%) wachsartiges, hellbraunes Rohlactam. Die Reinigung erfolgt über das Hydrochlorid. Ausb. 0.138 g (25%), Schmp. 166°.

Der Ringschluß mit Phosphorsäure bei 250–280° oder mit Polyphosphorsäure bei 180° ergibt viel niedrigere Ausbeuten.

N-Acetyl-2-aza-bicyclo[3.2.2]nonanon-(3) (3, *N*Ac statt *NH*): 1.40 g (10 mMol) 2-Aza-bicyclo[3.2.2]nonanon-(3) (3) werden mit 3.10 g (30 mMol) Acetanhydrid 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht und anschließend i. Vak. fraktioniert. Ausb. 1.56 g (86%), Sdp.₄ 118°; *n*_D²⁰ 1.5153.

C₁₀H₁₅NO₂ (181.2) Ber. C 66.26 H 8.34 N 7.73 Gef. C 66.19 H 8.35 N 7.81

Hydrolyse von 2-Aza-bicyclo[3.2.2]nonanon-(3) (3): 1.40 g (10 mMol) 3 werden mit 20 ccm konz. Salzsäure 24 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach Eindampfen der Lösung i. Vak. zur Trockne wird mit 1 l Wasser aufgenommen und über Wofatit L 150 von HCl befreit. Das Filtrat wird i. Vak. eingedampft. Die zurückbleibende farblose *cis*-4-Amino-cyclohexylessigsäure (*cis*-2) wird aus Wasser/Aceton umgefällt. Ausb. 1.43 g (91%), Schmp. 287° (in Fischer-Küvette), Misch-Schmp. 289°. *R*_F 0.51 in Pyridin/Essigester/Eisessig/Wasser (5 : 5 : 1 : 3), grauviolette Ninhydrinfärbung.

2-Aza-bicyclo[3.2.2]nonanon: Zu einer Suspension von 1.14 g (30 mMol) LiAlH₄ in 40 ccm absol. Äther werden unter Rühren in der Siedehitze 1.40 g (10 mMol) 2-Aza-bicyclo[3.2.2]nonanon-(3) (3) in 30 ccm Äther innerhalb einer Stde. getropft. Nach 40stdg. Rühren wird überschüss. LiAlH₄ durch Wasser zerstört, die Ätherschicht abgetrennt und die wäbr. Phase erschöpfend ausgeäthert. Das aus den vereinigten Ätherlösungen gewonnene 2-Aza-bicyclo[3.2.2]nonanon wird durch Sublimation bei 40°/1 Torr gereinigt. Ausb. 1.10 g (88%), Schmp. 191–192.5° (in Fischer-Küvette).

C₈H₁₅N (125.2) Ber. C 76.74 H 12.08 N 11.19 Gef. C 76.36 H 11.99 N 11.09

Hydrochlorid: Schmp. 302–304° (in Fischer-Küvette).

C₈H₁₆N]Cl (161.7) Ber. Cl 21.93 Gef. Cl 22.21

Pikrat: Schmp. 241–242° (Zers.).

C₈H₁₆N]C₆H₂N₃O₇ (354.3) Ber. N 16.56 Gef. N 16.43

3-Aza-bicyclo[3.2.2]nonanon-(2) (4)

1. Aus Bicyclo[2.2.2]octanon-(2) durch Schmidt-Reaktion: 4.96 g (40 mMol) Bicyclo[2.2.2]octanon-(2) werden mit 3.90 g (60 mMol) Natriumazid in 40 ccm Eisessig suspendiert. Unter Rühren läßt man bei 3–5° 6 ccm konz. Schwefelsäure zutropfen, rührt noch 3 Stdn. bei dieser Temperatur und erwärmt dann langsam auf 25°. Der Reaktionsbrei wird bei 0° in 400 ccm 10-proz. Natronlauge eingerührt, die alkalische Lösung mit CHCl₃ ausgeschüttelt, das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und das erhaltene Rohlactam über das Hydrochlorid gereinigt. Ausb. 3.14 g (56%), Schmp. 152°; Sdp.₆ 154–155°.

C₈H₁₃NO (139.2) Ber. N 10.06 Gef. N 10.03

²²⁾ G. W. Anderson und A. C. McGregor, J. Amer. chem. Soc. **79**, 6180 (1957).

Hydrochlorid: Schmp. 208.5—210° (in Fischer-Küvette).

$C_8H_{14}NO]Cl$ (175.6) Ber. Cl 20.19 N 7.98 Gef. Cl 20.17 N 8.02

2. Aus 4-Aminomethyl-cyclohexancarbonsäure (1): Die Cyclisierungsversuche mit 1²³) durch thermische Aktivierung, in Polyphosphorsäure sowie mit energiereichen Phosphorigsäure-Derivaten werden entsprechend den Versuchen mit *cis*-2 durchgeführt. Ausbeuten: Therm. Aktivierung 2.3%, Schmp. 151°; in Polyphosphorsäure 5.1%, Schmp. 151—152°; mit energiereichen Phosphorigsäure-Derivaten 20%, Schmp. 152°.

N-Acetyl-3-aza-bicyclo[3.2.2]nonanon-(2) (4, *N*Ac statt *NH*): Entsprechend dem isomeren *N*-Acetyl-2-aza-bicyclo[3.2.2]nonanon-(3) erhält man 84% Ausb., Sdp._{0.2} 96—97°; n_D^{20} 1.5145.

$C_{10}H_{15}NO_2$ (181.2) Ber. C 66.26 H 8.34 N 7.73 Gef. C 66.31 H 8.25 N 7.80

Die Totalhydrolyse von 4 erfolgte in gleicher Weise wie für die Hydrolyse von 3 beschrieben. Nach Umfällen aus Wasser/Aceton erhielten wir in 88-proz. Ausb. *cis*-4-Aminomethyl-cyclohexancarbonsäure (*cis*-1). Schmp. 230—232° (in Fischer-Küvette). Das Hydrolyseprodukt und *cis*.*trans*-1 hatten in Pyridin/Essigester/Eisessig/Wasser (5 : 5 : 1 : 3) R_F 0.57.

3-Aza-bicyclo[3.2.2]nonan: Durch Reduktion von 4 mit $LiAlH_4$ wie für die Reduktion von 3 beschrieben. Ausb. 92%, Schmp. 186° (in Fischer-Küvette) (Lit.¹⁴): 180°).

$C_8H_{15}N$ (125.2) Ber. C 76.74 H 12.08 N 11.19 Gef. C 76.37 H 11.84 N 11.09

Hydrochlorid: Schmp. 281—283° (in Fischer-Küvette).

$C_8H_{16}N]Cl$ (161.7) Ber. Cl 21.93 Gef. Cl 21.68

Pikrat: Schmp. 234—235° (Zers.).

$C_8H_{16}N]C_6H_2N_3O_7$ (354.3) Ber. N 16.56 Gef. N 16.62

²³) M. Levine und R. Sedlecky, J. org. Chemistry **24**, 115 (1959).