

Woldemar Schneider, Hans Jörg Dechow und Jürgen Hoyer

Untersuchungen an tertiären 2-Aza-bicyclo[2.2.2]- und 6-Aza-bicyclo[3.2.1]octanen

Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Freiburg i. Br.

(Eingegangen am 18. Februar 1971)

■
N-Alkylierte 2-Aza-bicyclo[2.2.2]octane (**1**) (Isochinuclidine) und 6-Aza-bicyclo[3.2.1]octane (**5**) wurden mit Quecksilber(II)-acetat dehydriert. Die unterschiedlichen Ergebnisse werden diskutiert. Das postulierte stereoelektronische Prinzip dieser Methode erlaubt Aussagen über die konformative Flexibilität der beiden Ringsysteme.

Studies on Tertiary 2-Azabicyclo[2,2,2]- and 6-Azabicyclo[3,2,1]octanes

Mercuric acetate oxidation of some tertiary 2-Azabicyclo[2,2,2]octanes and 6-Azabicyclo[3,2,1]octanes has been investigated. The different results are discussed in relation to the conformational flexibility of these bridged systems.

■
 α -Amino-carbinole und deren Imoniumverbindungen sind wegen ihrer großen Reaktionsfähigkeit wertvolle Ausgangs- und Zwischenprodukte für Arzneimittelsynthesen. Entsprechende Verbindungen von Azabicyclen mit Stickstoff als Brückenglied werfen darüber hinaus interessante Problemstellungen auf. Über einen Teil derselben wird nachstehend berichtet.

Für die Darstellung von azabicyclischen Pseudobasen ist die von *Gadamer*¹⁾ in die Alkaloidchemie eingeführte Quecksilber(II)-acetat-Dehydrierung geeignet. Die Oxydationen der tertiären Amine können nach zwei Methoden durchgeführt werden: Nach *Leonard* und *Hauck*²⁾ mit Quecksilber(II)-acetat allein und nach *Knabe*³⁾, wobei durch komplexe Bindung das Oxydationspotential des Hg^{II}-Ions unter Erhaltung der dehydrierenden Wirkung herabgesetzt⁴⁾ wird, um störende Nebenreaktionen (z. B. Metallierungen) auszuschalten. Die Komplexbildung erfolgt mit Äthylendiamin-tetraessigsäure-Dinatriumsalz (ÄDTA).

Als tertiäre Amine vom 2-Aza-bicyclo[2.2.2]octan-Typ haben wir schon früher^{5–8)} die N-alkylierten Isochinuclidine **1 a–h** dehydriert^{5–8)}. Das durch Quecksilber(II)-acetat-

¹⁾ J. *Gadamer*, Arch. Pharmaz. **29**, 156 (1919).

²⁾ N. J. *Leonard* und F. P. *Hauck jr.*, J. Amer. chem. Soc. **79**, 5279 (1957).

³⁾ J. *Knabe*, Arch. Pharmaz. **292**, 418 (1959).

⁴⁾ H. *Möhrle*, H. *Rohrer* und W. *Altenschmidt*, Arch. Pharmaz. **298**, 184 (1965).

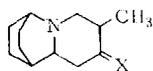
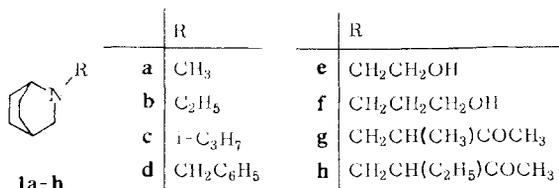
⁵⁾ W. *Schneider* und R. *Dillmann*, Chem. Ber. **96**, 2377 (1963).

⁶⁾ W. *Schneider*, R. *Dillmann* und H. J. *Dechow*, Arch. Pharmaz. **299**, 397 (1965).

⁷⁾ W. *Schneider* und R. *Dillmann*, Arch. Pharmaz. **298**, 43 (1965).

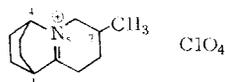
⁸⁾ W. *Schneider* und H. J. *Dechow*, Arch. Pharmaz. **299**, 279 (1966).

Dehydrierung aus **1g** entstandene 7-Methyl-1.4-äthano-chinolizidinon-(8) (**2**)⁸⁾ wurde nach *Wolff-Kishner* reduziert, wobei 7-Methyl-1.4-äthano-chinolizidin (**3**) in 69proz. Ausbeute erhalten wurde. Da im IR-Spektrum von **3** das *Bohlmann-Triplett*⁹⁾ bei 2702, 2729 und 2770/cm beobachtet wird, handelt es sich um ein überbrücktes *trans*-verknüpftes Chinolizidin-System. Die tricyclische Base **3** lieferte mit Quecksilber(II)-acetat 7-Methyl-5.9a-didehydro-1.4-äthano-chinolizidinium-perchlorat (**4**) in 75proz. Ausbeute. Sein IR-Spektrum zeigte die für Imonium-Gruppierungen charakteristische scharfe und sehr starke Absorption bei 1675/cm.



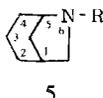
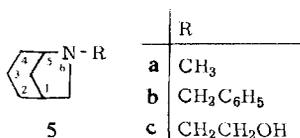
2: X = O

3: X = H₂



4

Von den *N*-alkylierten 6-Aza-bicyclo[3.2.1]octanen wurden die bicyclischen Amine **5a—c**¹⁰⁾ mit Quecksilber(II)-acetat dehydriert.

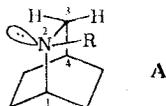


5

In allen Fällen entstand dabei das entalkylierte sekundäre bicyclische Amin. Bei **5b** wurde auch Benzaldehyd aus dem Reaktionsgemisch isoliert. Im Gegensatz dazu wurde bei den tertiären 2-Aza-bicyclo[2.2.2]octanen (**1**) nur im Falle von **1b** und **1c** eine spaltende Seitenketten-Dehydrierung festgestellt⁷⁾.

Diskussion des Dehydrierungs-Mechanismus

Der Mechanismus der Quecksilber(II)-acetat-Dehydrierung nach dem stereoelektronischen Prinzip¹¹⁾ erfordert gewisse räumliche Voraussetzungen. Diese stereoelektronische Bedingung ist nicht erfüllt, wenn sich das Isochinulidin-System in der 1.4-verbrückten Bootform (**A**) befindet:

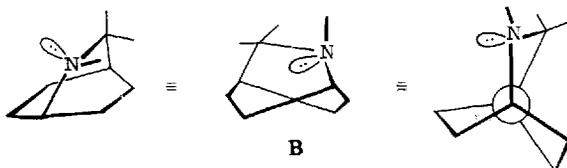


9) F. Bohlmann, Chem. Ber. **91**, 2157 (1958).

10) W. Schneider und J. Hoyer, Arch. Pharmaz., im Druck.

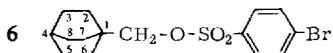
11) N. J. Leonard und D. F. Morrow, J. Amer. chem. Soc. **80**, 371 (1958).

Keines der beiden Wasserstoffatome am C-3 besitzt die geforderte antiperiplanare Einstellung zum freien Elektronenpaar des Stickstoffs. Die Substituenten der den Stickstoff tragenden Brücke und die restlichen Wasserstoffatome der vier Methylengruppen des Moleküls stehen in streng ekliptischer Konformation mit insgesamt sechs 1.2-H—H-Wechselwirkungen und sechs 1.3-H—H-Wechselwirkungen^{11a)}. Das System **A** hat keine *Baeyer*-Spannung, dagegen jedoch eine hohe *Pitzer*-Spannung. Dieser kann das System nur durch Torsion, in **B** veranschaulicht, ausweichen.



Diese verdrehte, verschränkte oder getwistete Konformation **B** wurde von *Schneider*⁵⁾ auf Grund theoretischer Überlegungen für das 2-Aza-bicyclo[2.2.2]octan-System diskutiert. Über den Grad der Verdrehung könnte nur eine Röntgen-Strukturanalyse genaue Auskunft geben; sie liegt jedoch bis heute für das Isochinolidin-System nicht vor, wohl aber für das homomorphe Bicyclo[2.2.2]octan¹²⁾.

Am 1-[*p*-Brom-benzolsulfonyloxymethyl]-bicyclo[2.2.2]octan (**6**) wurde eine dreizählige Symmetrie und zwischen C-2—C-3, C-5—C-6 und C-7—C-8 ein Torsionswinkel von 5° nachgewiesen.



Kristallographische Untersuchungen der Bicyclo[2.2.2]octan-dicarbonsäure-(1.4) ergaben ebenfalls eine D_{3h} -Symmetrie und einen Winkel von $5.9 \pm 0.2^\circ$ für die Torsion um die dreizählige Achse¹³⁾.

Die Aussage einer Röntgen-Strukturanalyse gilt nur für die vermessene kristalline Verbindung, und auch da gibt sie nur einen Mittelwert wieder¹⁴⁾. Einen zusätzlichen Beweis für die verdrehte Konformation des Bicyclo[2.2.2]octan-Systems brachten *Allinger* und Mitarbeiter¹⁵⁾. Die mit Hilfe der Westheimer-Methode durchgeführten Winkel- und Abstandsbestimmungen ergaben sowohl Abweichungen vom normalen Kohlenstoff-Tetraederwinkel ($109^\circ 28'$), als auch bei den C—C-Bindungslängen. NMR-Spektroskopisch wurde nachgewiesen, daß *N,N*-disubstituierte 2,3-Diaza-bicyclo[2.2.2]octane zunächst einmal tordiert (getwistet) vorliegen, daß ferner diese Torsion kein starrer Zustand ist, sondern daß die Bicyclen flexibel sind und zwischen

^{11a)} Dabei werden vereinfachend das freie Elektronenpaar und der Rest R am Stickstoffatom als Wasserstoffatome betrachtet.

¹²⁾ A. F. Cameron, G. Ferguson und D. G. Morris, Chem. Commun. **1968**, 316; J. chem. Soc. [London] **B 1968**, 1249.

¹³⁾ O. Ermer und J. D. Dunitz, Helv. chim. Acta **52**, 1861 (1969).

¹⁴⁾ J. D. Dunitz, Seminarvortrag „Strukturbestimmung durch Röntgenanalyse“, Freiburg, 10. 6. 1969.

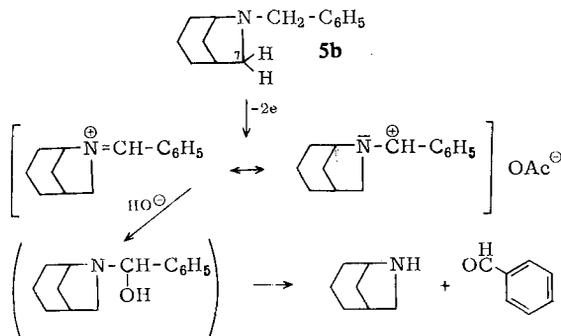
¹⁵⁾ N. L. Allinger, J. A. Hirsch, M. A. Miller, I. J. Tyminski und F. A. Van-Catledge, J. Amer. chem. Soc. **90**, 1199 (1968); N. L. Allinger, W. Szkrybalo und F. A. Van-Catledge, J. org. Chemistry **33**, 784 (1968).

Grenz-Konformationen in Abhängigkeit von der Temperatur beweglich sind¹⁶⁾. In einer älteren Veröffentlichung wurde durch Messung der Hydrierwärmen des Bicyclo[2.2.2]octens und des Bicyclo[2.2.2]octadiens auf eine verdrehte Konformation geschlossen, wobei ein Verdrehungswinkel von 10° für möglich gehalten wird¹⁷⁾. Auf Grund der Ähnlichkeit bezüglich der C—C- und C—N-Bindungslängen und der entsprechenden Winkel ist es statthaft, die Eigenschaften des Bicyclo[2.2.2]octans auf das 2-Aza-bicyclo[2.2.2]octan-System zu übertragen¹⁸⁾.

Die für den kristallinen Zustand erhaltenen Ergebnisse sind nicht ohne weiteres auf den weniger geordneten flüssigen bzw. gelösten Zustand übertragbar, es ist vielmehr mit einer Zunahme der konformativen Beweglichkeit und damit des Torsionswinkels zu rechnen. In dem azabicyclischen System **B** kann nur dann Ring-Dehydrierung eintreten, wenn durch genügend starke Torsion der N—C-Bindung in der Brücke die stereoelektronischen Voraussetzungen erfüllt werden oder wenn graduelle Abweichungen von der geforderten Antiperiplanarität zulässig sind.

Der geforderte Torsionswinkel läßt sich unter Zugrundelegung des normalen Tetraederwinkels von $109^\circ 28'$ und des Modells **A** errechnen und beträgt $35^\circ 16'$. Um diese sehr starke Torsion zumindest näherungsweise zu erreichen, muß ein zusätzlicher, die Transformation des Systems **A** in **B** mit antiperiplanarer Ausrichtung fördernder Einfluß postuliert werden. Dieser zusätzlich tordierende Effekt muß ein Substituenteneinfluß sein. Mit steigendem Molekulargewicht des Substituenten am Isochinolidin-Stickstoff nimmt die Seitenketten-Dehydrierung ab (im Falle von **1b** und **1c**), die Ring-Dehydrierung infolge stärkerer Torsion zu. Die Quecksilber(II)-acetat-Dehydrierung von **1a** zum 2-Methyl-2.3-didehydro-2-azonia-bicyclo[2.2.2]octan-perchlorat scheint eine Ausnahme zu sein.

Die bei den *N*-Alkyl-6-aza-bicyclo[3.2.1]octanen ausschließlich beobachtete Seitenketten-Dehydrierung kann wie folgt erklärt werden:



Im Verlauf der Reaktion wird nicht ein Wasserstoffatom an C-7 eliminiert, sondern das Dehydrierungsmittel greift an dem zum Stickstoff α -ständigen Kohlenstoffatom

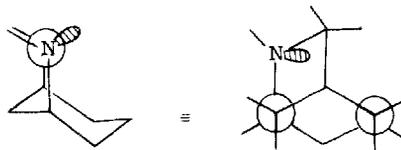
¹⁶⁾ J. M. Lehn und J. Wagner, Tetrahedron [London] **25**, 677 (1969).

¹⁷⁾ R. B. Turner, W. R. Meador und R. G. Winkler, J. Amer. chem. Soc. **79**, 4116 (1957).

¹⁸⁾ E. L. Eliel, Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen, S. 299, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1966.

der Seitenkette an. Das dabei gebildete Carbonium-Imonium-Salz liefert beim Alkalisieren ein acyclisches Carbinolamin, welches wie andere derartige Verbindungen sofort in Carbonylkomponente und sekundäres Amin zerfällt.

Beim tertiären Amin **5b** sind sowohl das Ring-Kohlenstoffatom 7 als auch das C-Atom der Methylengruppe des *N*-Benzylrests sekundäre C-Atome. Die Neigung zur Eliminierung eines Protons muß also gleich sein²⁾. Die Seitenketten-Oxydation kann demnach nur sterisch gesteuert sein. Ein Wasserstoffatom des α -ständigen C-Atoms des Alkylrests kann sich infolge der freien Drehbarkeit antiperiplanar zum freien Elektronenpaar des Stickstoffs einstellen, nicht aber ein Wasserstoffatom des ins Ringgerüst eingebauten C-Atoms 7. Das entspricht den Verhältnissen eines Modells¹⁰⁾, in dem ein Cyclohexanring in Sessel-Konformation in 1.3-Stellung durch eine Zweierbrücke, Stickstoff- und Kohlenstoffatom enthaltend, überbrückt ist:



Die reaktiven Zentren stehen voll ekliptisch zueinander und können ihre konformative Lage infolge der Starrheit des heterocyclischen Ringteils nicht verändern.

Die Quecksilber(II)-acetat-Dehydrierungen tertiärer Amine vom 2-Aza-bicyclo[2.2.2]- und 6-Aza-bicyclo[3.2.1]octan-Typ liefern folglich unterschiedliche Ergebnisse. Auf Grund des endocyclischen Dehydrierungsverlaufs bei den Isochinulidinen kann dieses System den „konformativ beweglichen“ Verbindungen zugeordnet werden, dagegen kann das 6-Aza-bicyclo[3.2.1]octan-System wegen der ausschließlich exocyclisch verlaufenden Quecksilber(II)-acetat-Oxydationen in die „konformativ wenig beweglichen“ Verbindungen eingereiht werden. Dieses System kann nicht als „konformativ starr“ angesehen werden, da im carbocyclischen Ringteil ein Sessel/Boot-Übergang durch Umklappen des Ringes an C-2 und C-4 nicht völlig ausgeschlossen werden kann. Die Anwendung einer chemischen Reaktion, die eine bestimmte sterische Anordnung der reagierenden Zentren voraussetzt, eröffnet demnach eine weitere Möglichkeit, Aufschlüsse über die konformative Flexibilität überbrückter Ringsysteme zu erhalten.

Wir danken Herrn *H. Pfeiffer* für die sorgfältige Ausführung der Elementaranalysen und Herrn *A. Arteman* für die Aufnahme zahlreicher IR-Spektren. Der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* sind wir für Sachbeihilfen zu großem Dank verpflichtet.

Beschreibung der Versuche

Alle Schmelz- und Siedepunkte sind unkorrigiert. Die IR-Spektren wurden mit einem *Perkin-Elmer*-Spektrophotometer Modell 125 registriert.

7-Methyl-1.4-äthano-chinolizidin (3): 1.7 g (8.8 mMol) *7-Methyl-1.4-äthano-chinolizidinon*-(8) (**2**)⁸ und 3.4 g (68 mMol) 99–100proz. *Hydrazinhydrat* werden 2 Stdn. bei einer Ölbad-Temperatur von 160° unter Rückfluß erhitzt. Dann fügt man 20 ccm *Triäthylenglykol* und 2.0 g *KOH* zu und destilliert langsam, bis die Innentemp. auf 200° gestiegen ist. Die Zersetzung des *Hydrazons* erfolgt durch 24stdg. Erhitzen bei 200° Innentemp. (Luftkühler). Das abgekühlte Reaktionsprodukt wird in 20 ccm Wasser aufgenommen und 5mal mit je 30 ccm Äther ausgeschüttelt. Nach Trocknen der vereinigten Extrakte über Na_2SO_4 wird der Äther abdestilliert, der Rückstand mit wasserfreiem Benzol aufgenommen und durch Säulenchromatographie gereinigt („Aluminiumoxid Woelm“, neutral, Aktivitätsstufe 1, Elutionsmittel wasserfreies Benzol). Ausb. 1.1 g (69%).

Hydroperchlorat von 3: Eine Lösung von *Amin 3* in wasserfreiem Äthanol wird mit äthanolischer *Perchlorsäure*-Lösung (aus gleichen Teilen 70proz. Perchlorsäure und Äthanol) unter Rühren angesäuert. Die farblosen Kristalle werden aus wasserfreiem Äthanol umkristallisiert. Schmp. 271° (Zers.).

$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}]\text{ClO}_4$ (279.8) Ber. C 51.52 H 7.93 Cl 12.67 N 5.00 O 22.88
Gef. C 51.49 H 7.99 Cl 12.74 N 4.93 O 22.84

7-Methyl-5.9a-didehydro-1.4-äthano-chinolizidinium-perchlorat (4): 3.8 g (21 mMol) *Amin 3* in 50 ccm 5proz. wäbr. Essigsäure werden in eine auf 50° erwärmte und gerührte Lösung von 40.0 g (125 mMol) *Quecksilber(II)-acetat* in 100 ccm 5proz. Essigsäure getropft. Im Wasserbad wird 70 Min. unter Rühren bei 80° Innentemp. gehalten. Vom abgeschiedenen Quecksilber(I)-acetat (10.3 g, 94%) wird abfiltriert, überschüssiges Quecksilbersalz mit H_2S als Quecksilbersulfid gefällt und mit einem Hart-Filter quantitativ entfernt. Nach Einengen im Rotationsverdampfer auf ein Drittel wird mit Äther überschichtet und eisgekühlt mit 15proz. *Natronlauge* vorsichtig alkalisiert. Nach 5maligem Ausschütteln mit je 50 ccm Äther, Trocknen über Na_2SO_4 , Entfernen des Lösungsmittels und Ansäuern mit äthanolischer *Perchlorsäure* Ausb. 4.4 g (75%) gut kristallisierendes *Imoniumsalz 4*, Schmp. 244–246° (Äthanol).

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}]\text{ClO}_4$ (277.8) Ber. C 51.89 H 7.26 N 5.04 Gef. C 51.96 H 7.25 N 4.95

Beispiel für die Dehydrierung der *N*-alkylierten 6-Aza-bicyclo[3.2.1]octane **5a–c**:

Dehydrierung von 6-Benzyl-6-aza-bicyclo[3.2.1]octan (5b)¹⁰

a) **Mit Quecksilber(II)-acetat:** Zu einer heißen Lösung von 200 g Hg^{II} -Acetat in 800 ccm 5proz. Essigsäure werden 20.0 g (0.1 Mol) **5b** getropft. Wenige Min. nach Beendigung der Zugabe beginnt die Hg^{I} -Acetat-Abscheidung. Die Reaktion wird auf dem siedenden Wasserbad durchgeführt und nach 3 Stdn. abgebrochen. Nach Erkalten wird vom abgeschiedenen Hg^{I} -Acetat abgesaugt, mit Aceton gewaschen und getrocknet (53.2 g). Das überschüss. Hg^{II} wird mit H_2S quantitativ ausgefällt, der Sulfidniederschlag auf einem harten Filter gesammelt und einige Male mit 5proz. Essigsäure ausgezogen. Die vereinigten essigsäuren Filtrate werden 5mal mit je 150 ccm Äther ausgeschüttelt. Der Rückstand des Ätherauszugs wird mit *Semicarbazid·HCl* in wäbr.-alkohol. Lösung in *Benzaldehyd-semicarbazon* übergeführt. Schmp. 221–222°, Ausb. 11.9 g (73%), Misch-Schmp. mit authentischem Material ohne Depression.

Die wäbr. Lösung wird unter Eiskühlung mit *Natronlauge* alkalisiert. In der Nähe des Neutralpunkts wird mit Äther überschichtet. Nach mehrmaligem Ausschütteln mit Äther

werden die vereinigten Auszüge über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abdestillieren des Äthers verbleibt *6-Aza-bicyclo[3.2.1]octan*, das IR-spektroskopisch identifiziert wird. Ausb. 7.1 g (64%).

b) Mit *Quecksilber(II)-acetat-ÄDTA-Komplex*: 31.9 g (0.1 Mol) Hg^{II} -Acetat und 37.2 g (0.1 Mol) *Äthylendiamin-tetraessigsäure-dinatriumsalz-dihydrat* werden in 200 ccm 1proz. Essigsäure gelöst. Bei Raumtemp. werden 10.0 g (50 mMol) **5b** in 500 ccm 1proz. Essigsäure zugetropft. Beim Erwärmen auf dem Wasserbad setzt bei 97° grau-weiße Trübung ein. Nach 2 Stdn. wird in Eis gekühlt, das metallische Quecksilber abfiltriert und mit Aceton sowie Äther gewaschen (9.5 g). Die essigsäure Reaktionslösung wird mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Na_2SO_4 wird der Äther abdestilliert. Der Rückstand liefert mit *Semicarbazid·HCl Benzaldehyd-semicarbazon*, Schmp. $221-222^\circ$, Ausb. 5.1 g (63%).

Die wäßr. Phase wird i. Vak. auf etwa 150 ccm eingeengt und unter Eiskühlung mit verd. *Natronlauge* alkalisiert. Nach mehrmaligem Ausschütteln mit Äther und Trocknen der Auszüge über K_2CO_3 wird der Äther abdestilliert. Die IR-Spektren des Rückstands und von unsubstituiertem **5** stimmen überein, Ausb. 3.0 g (54%).

[57/71]