

2,3-Diphenyl-2,3-diazabicyclo[2.2.2]octan

Franz A. Neugebauer* und Helmuth Weger

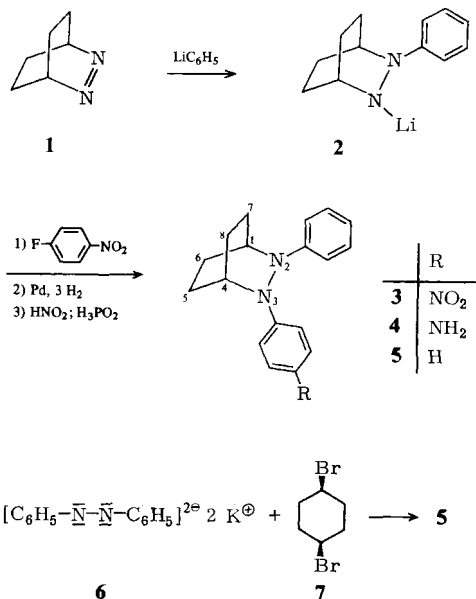
Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung, Abt. Organische Chemie,
Jahnstr. 29, D-6900 Heidelberg 1

Eingegangen am 21. September 1978

2,3-Diphenyl-2,3-diazabicyclo[2.2.2]octane

The title compound **5** was synthesized by twofold arylation of 2,3-diazabicyclo[2.2.2]oct-2-ene (**1**). The conformational features of **5** are discussed using ^1H NMR and PE data.

Zur Synthese von 2,3-Diphenyl-2,3-diazabicyclo[2.2.2]octan (**5**), das für unsere PE-¹⁾ und ESR-Untersuchungen²⁾ als wichtige Referenz- bzw. Ausgangsverbindung benötigt wurde, bieten sich zwei Wege an, eine Arylierung von 2,3-Diazabicyclo[2.2.2]oct-2-en (**1**) oder eine cyclisierende Alkylierung von *N,N'*-Diphenylhydrazin mit *cis*-1,4-Dibromcyclohexan.



Additionen von metallorganischen Verbindungen an Azo-Bindungen sind in einigen Fällen³⁻⁸⁾ bekannt. Analog wurde **1** in Dimethoxyethan bei -35°C mit etherischer Phenyllithium-Lösung zum *N*-Lithium-*N'*-phenyl-Derivat **2** umgesetzt. Die weitere Arylierung von **2** gelang mit 1-Fluor-4-nitrobenzol. Die Hydrierung der *N,N'*-Diarylverbindung **3** in Gegenwart von Palladium lieferte

das äußerst oxidationsempfindliche Aminoderivat **4**, das sich an der Luft rasch zu Produkten intensiv blau-violetter Farbe zersetzte. Deshalb wurde nach beendeter Hydrierung das gebildete **4** sofort nach *Iffland* und *Siegel*⁹⁾ in unterphosphoriger Säure bei -15°C diaziiert. Die unmittelbare Reduktion des Diazoniumsalzes unter diesen Bedingungen ergab das gesuchte **5**. Der hier aufgezeigte Reaktionsweg bietet die Möglichkeit, zu weiteren bicyclisch-überbrückten *N,N'*-Dialkyl-*N,N'*-diarylhydrazinen zu gelangen.

Doppelte Alkylierungen von Hydrazobenzol-Dianionen zu sterisch anspruchsvollen Hydrazinen ergeben nur sehr schlechte Ausbeuten oder mißlingen^{10,11)}. Das zeigt sich auch bei **5**. Bei der Umsetzung des tiefroten solvatisierten Ionenpaares **6** mit *cis*-1,4-Dibromcyclohexan (**7**) ließ sich die Bildung des bicyclisch-verbrückten Hydrazins **5** erst nach genauer Kenntnis der chromatographischen Eigenschaften von **5** nachweisen (0,5% Ausb.).

Das 360-MHz-NMR-Spektrum von **5** in $[\text{D}_6]$ Dimethylsulfoxid (Abb.) zeigt für die Methylenprotonen getrennte Signale im Verhältnis 1:1:1:1. Die vier verschiedenen Methylenprotonenpaare zusammen mit dem aus den PE-Ergebnissen¹⁾ abgeleiteten *N-N*-Torsionswinkel $\varphi \approx 150^{\circ}$ weisen darauf hin, daß **5** in den enantiomeren Konformationen **5a** und **5b** mit *anti*-angeordneten Phenylresten vorliegt. Bei 2,3-dialkylsubstituierten 2,3-Diazabicyclo[2.2.2]octanen¹²⁾ wurde mit ^{13}C -NMR eine Inäquivalenz der Brückenkohlenstoffe **5** (**7**) und **6** (**8**) gefunden, deren Äquilibrierung eine freie Aktivierungsenthalpie von 12–14 kcal/mol erfordert¹³⁾. Dieser mit ^{13}C -NMR beobachtete dynamische Prozeß entspricht dem Übergang **5a** \rightleftharpoons **5b**. Die Aktivierungsenergie dieses Überganges, der eine doppelte Stickstoffinversion und bicyclische Ringtorsionen umfaßt¹³⁾, liegt bei **5** höher (> 19 kcal/mol), da die Methylenprotonensignale bis 150°C (Dimethylformamid, Nitrobenzol) keine Koaleszenz zeigen. Der Übergangszustand des diarylsubstituierten **5** sollte eigentlich durch die Konjugation der einsamen Elektronenpaare mit den angeschlossenen Phenyl- π -Elektronensystemen abgesenkt werden. Diese Absenkung wird jedoch offensichtlich durch die

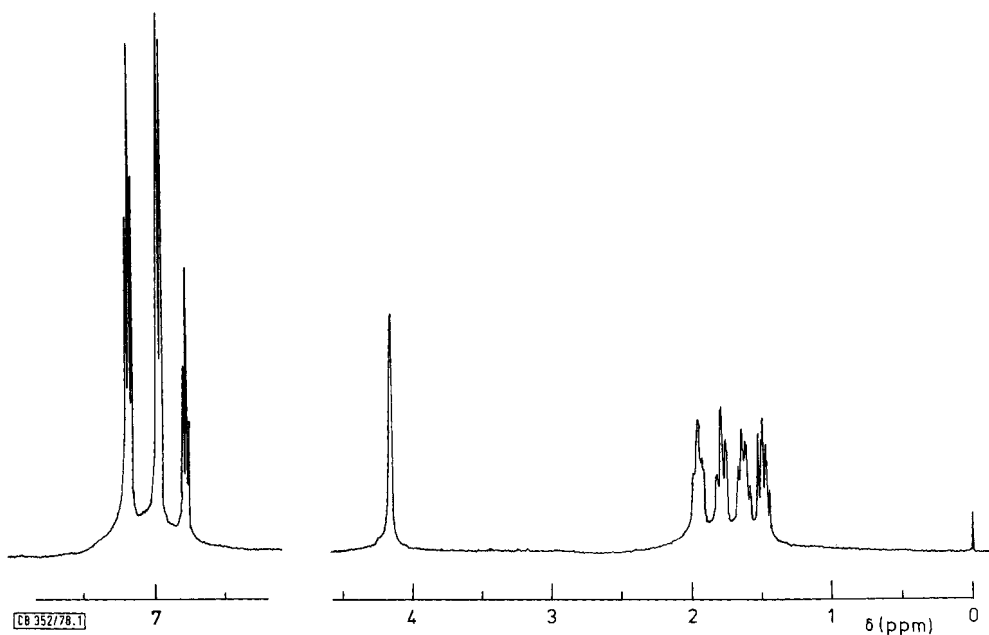
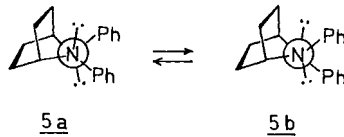


Abb. 360-MHz-NMR-Spektrum von **5** in $[\text{D}_6]$ Dimethylsulfoxid bei 100°C

großesterische Wechselwirkung der Phenylreste im Übergangszustand überkompensiert. Zusätzlich besteht die Möglichkeit, daß im Übergangszustand die Konjugation aus sterischen Gründen weitgehend aufgehoben wird.



Wir danken Herrn D. Griebel für die Aufnahme der NMR-Spektren und der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Förderung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

2-(4-Nitrophenyl)-3-phenyl-2,3-diazabicyclo[2.2.2]octan (**3**): Zur gerührten Lösung von 200 mg 2,3-Diazabicyclo[2.2.2]oct-2-en (**1**)¹⁴⁻¹⁶) in 25 ml wasserfreiem Dimethoxyethan wurden unter Stickstoff bei -35°C 2.8 ml einer 0.66 N Phenyllithium-Ether-Lösung getropft. Man ließ dann die Mischung auf -20°C kommen und tropfte eine Lösung von 0.2 ml 1-Fluor-4-nitrobenzol in 5 ml wasserfreiem Dimethoxyethan zu. Nach Erreichen der Raumtemp. wurde der Niederschlag abfiltriert und das Filtrat i. Vak. abgedampft. Der Rückstand ergab nach chromatographischer Reinigung (Methylenchlorid, Kieselgel) aus Ethanol 190 mg gelbe Kristalle vom Schmp. $208-209^{\circ}\text{C}$. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 80 MHz): $\delta = 1.4-2.3$ (m, 8H, $-\text{CH}_2-$), 4.10–4.34 (m, 2H, CH), 6.74–6.98 (m, 5 arom. H), 7.08–7.32 (m, 2H_o), 7.96–8.16 (m, 2H_m). – MS: m/e 309 (M^+). – Mikrohydrierung: 3.376 mg **3** in 2 ml Dimethylformamid + 20 mg 5% Pd/BaSO₄. Nach 20 min 3.064 Moläquiv. H₂ (Endwert).

$\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ (309.4) Ber. C 69.88 H 6.19 N 13.58 Gef. C 70.10 H 6.36 N 13.86

2,3-Diphenyl-2,3-diazabicyclo[2.2.2]octan (**5**): a) 700 mg **3** in 20 ml Dimethylformamid wurden in Gegenwart von 500 mg PdO hydriert, bis die gelbe Farbe verschwand (≈ 3 Moläquiv. H₂). Die erhaltene Lösung von 2-(4-Aminophenyl)-3-phenyl-2,3-diazabicyclo[2.2.2]octan (**4**) wurde unmittelbar anschließend mit 15 ml 60proz. unterphosphoriger Säure versetzt und sofort in eine vorbereitete -15°C kalte Mischung von 1 g Kupfer(II)-sulfat in 100 ml 60proz. unterphosphoriger Säure gegossen (die blaugrüne CuSO₄-Lösung wurde zuvor 8 h bei Raumtemp. gerührt, wobei eine olivgrüne Suspension entstand). In die Reaktionsmischung wurde bei -15°C unter starkem Rühren eine Lösung von 1.0 g Natriumnitrit in 5 ml Wasser innerhalb von 15 min getropft, wobei sofort eine kräftige Stickstoffentwicklung einsetzte. Die kalte Reaktionsmischung wurde mit Ether extrahiert und die Etherphase nach Waschen mit wäßr. KHCO₃-Lösung und Trocknen über K₂CO₃ i. Vak. abgedampft. Der Rückstand lieferte nach chromatographischer Reinigung (CCl₄/CH₂Cl₂ 5:1, Kieselgel) aus Methanol 160 mg farblose Kristalle vom Schmp. $205-206^{\circ}\text{C}$. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 360 MHz): $\delta = 1.44-1.56$ (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 1.75–1.84 (m, 4H, $-\text{CH}_2-$), 2.10–2.21 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 4.03–4.10 (m, 2H, CH), 6.71 (t, 2H_p), 6.87 (d, 4H_o), 7.10 (t, 4H_m); ([D₅]Nitrobenzol, 360 MHz): $\delta = 1.36-1.46$ (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 1.54–1.74 (m, 4H, $-\text{CH}_2-$), 1.93–2.03 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 3.97–4.04 (m, 2H, CH), 6.80 (t, 2H_p), 6.90 (d, 4H_o), 7.18 (t, 4H_m). – MS: m/e 264 (M^+).

$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2$ (264.4) Ber. C 81.78 H 7.63 N 10.60 Gef. C 81.92 H 7.50 N 10.31

b) **5** aus *cis*-1,4-Dibromcyclohexan und Azobenzol: Zur Lösung von 3.0 g Azobenzol in 220 ml wasserfreiem Dimethoxyethan unter Stickstoff wurden ca. 6 g dünne, unter Leichtbenzin ge-

schnittene Kalium-Scheibchen schnell in den Kolben gebracht. Am Kalium bildet sich sofort eine dunkle Färbung der Lösung durch das Radikalanion des Azobenzols, die allmählich in die tiefrote Farbe des Dianions **6** übergeht. Nach 12 h Rühren wurde die Lösung vom überschüssigen Kalium über ein gewinkeltes Glasrohr in einen zweiten Kolben dekantiert und dabei durch Glaswolle filtriert. Zu dieser Lösung wurden unter Rühren innerhalb von 10 min 4.0 g *cis*-1,4-Dibromcyclohexan¹⁷⁾ in 10 ml wasserfreiem Dimethoxyethan getropft. Nach 1 h Rühren dampften wir die filtrierte Lösung i. Vak. ein. Der Rückstand lieferte nach zweimaliger Chromatographie (CCl₄/CH₂Cl₂ 5:1, Kieselgel) und fraktionierender Kristallisation 18 mg **5** in farblosen Kristallen vom Schmp. 205–206 °C, übereinstimmend mit dem Produkt nach a).

Literatur

- ¹⁾ P. Rademacher, V.-M. Bass, M. Wildemann und H. Weger, Chem. Ber. **110**, 1939 (1977).
- ²⁾ F. A. Neugebauer und H. Weger, J. Phys. Chem. **82**, 1152 (1978).
- ³⁾ G. Wittig, Angew. Chem. **53**, 241 (1940).
- ⁴⁾ P. F. Holt und B. P. Hughes, J. Chem. Soc. **1954**, 764.
- ⁵⁾ E. M. Kaiser und G. J. Bartling, Org. Synth. **53**, 1880 (1973).
- ⁶⁾ S. F. Nelsen und R. T. Landis II, J. Am. Chem. Soc. **95**, 2719 (1973).
- ⁷⁾ L. A. Carpino, P. H. Terry und P. J. Crowley, J. Org. Chem. **26**, 4336 (1961).
- ⁸⁾ W. P. Neumann und U. Blaukat, Angew. Chem. **81**, 625 (1969); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **8**, 611 (1969).
- ⁹⁾ D. C. Iffland und H. Siegel, J. Am. Chem. Soc. **80**, 1947 (1958).
- ¹⁰⁾ G. Wittig, W. Joos und P. Rathfelder, Liebigs Ann. Chem. **610**, 180 (1957).
- ¹¹⁾ J. W. B. Reesor und G. F. Wright, J. Org. Chem. **22**, 375 (1957).
- ¹²⁾ J. E. Anderson und J. M. Lehn, J. Am. Chem. Soc. **89**, 81 (1967); Bull. Soc. Chim. Fr. **1966**, 2402.
- ¹³⁾ S. F. Nelsen und G. R. Weisman, J. Am. Chem. Soc. **98**, 1842 (1976).
- ¹⁴⁾ J. Pirsch und J. Jörgl, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **68**, 1324 (1935).
- ¹⁵⁾ S. G. Cohen und R. Zand, J. Am. Chem. Soc. **84**, 586 (1962).
- ¹⁶⁾ R. Askani, Chem. Ber. **98**, 2551 (1965).
- ¹⁷⁾ W. G. Young, H. K. Hall jr. und S. Winstein, J. Am. Chem. Soc. **78**, 4338 (1956).