

Nitrenium- und Carbenium-Ionen bei Umlagerungen in 2-azabicyclischen Systemen

Albert Heesing* und Wilhelm Herdering

Organisch-Chemisches Institut der Universität Münster,
Orléans-Ring 23, D-4400 Münster

Eingegangen am 5. Juli 1982

Bei der Umlagerung von *N*-Sulfonyloxy-Derivaten des 2-Azabicyclo[2.2.1]heptans und -hept-5-ens (z. B. **9**, **11**) in bicyclische Systeme mit Stickstoff als Brückenkopfatom (**10**, **12**) sprechen folgende Befunde für einen ionischen Ablauf, der weitgehend über enge Ionenpaare erfolgt:

1. Bei Versuchen mit ^{18}O -indizierten Substanzen tritt partielles ^{18}O -Äquilbrieren ein, das von der Struktur der Edukte und vom Lösungsmittel beeinflusst wird.
2. In Methanol können die intermediären Carbenium-Ionen (**19**, **23**) als Methoxyverbindungen abgefangen werden.
3. MINDO/3-Rechnungen¹⁾ stimmen damit überein:
 - a) Im gesättigten System ist das Nitrenium-Ion **20** stabil.
 - b) Die optimierten Geometrien der umgelagerten Carbenium-Ionen (**21**, **23**) entsprechen in beiden Systemen den durch die Abfangversuche ermittelten Strukturen.

Nitrenium and Carbenium Ions in Rearrangements of 2-Azabicyclic Systems

An ionic mechanism proceeding in intimate ion pairs is suggested for the rearrangement of *N*-sulfonyloxy derivatives of 2-azabicyclo[2.2.1]heptane and -hept-5-ene (e. g. **9**, **11** → **10**, **12**).

1. Experiments with ^{18}O labelled educts show partial scrambling dependend both on structure of educt and solvent.
2. In methanol the intermediate carbenium ions (**19**, **23**) react to give methoxy compounds.
3. MINDO/3-calculations¹⁾ are in agreement with the experiments:
 - a) In the saturated systems the nitrenium ion **20** is a stable intermediate.
 - b) The optimized geometries of the rearranged carbenium ions (**21**, **23**) are consistent with the products obtained in methanol.

Für die zahlreichen Reaktionen der am Stickstoff elektronegativ substituierten Amine wurde von *Gassman* ein Ablauf über Nitrenium-Ionen postuliert²⁾. Später zeigte sich aber, daß zum Teil andere, insbesondere synchrone³⁾ und radikalische⁴⁾ Mechanismen zutreffen können.

Weiterhin als ionisch werden nur noch die Umlagerungen diskutiert, die bei arylsubstituierten Nitrenium-Ionen^{5,6)} sowie in azabicyclischen Systemen auftreten.

Kritisch sind dabei Befunde an *N*-Halogenverbindungen zu werten, da das Chlor in diesen Stoffen sehr leicht als Radikal abspaltbar ist und die Reaktionen oft einer – schwer deutbaren⁷⁾ – Ag^+ -Katalyse bedürfen. Auch *N*-Sulfonyloxy-Verbindungen⁸⁾ sowie in geringem Umfang Carbonsäurederivate⁹⁾ reagieren homolytisch.

N-Sulfonyloxy-Derivate sollten bei unverminderter Tendenz zur Umlagerung¹⁰⁾ nur unter Heterolyse reagieren. Daher haben wir jetzt die Umlagerung von *N*-Sulfonyloxy-2-azabicyclo[2.2.1]heptanen und -hept-5-enen nach zwei Methoden untersucht:

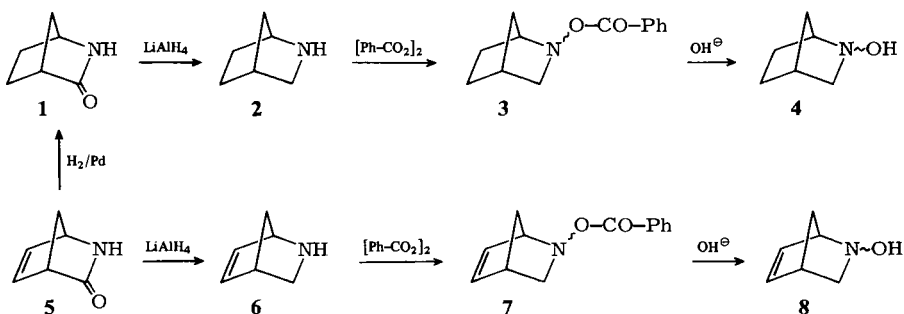
I. Es wurden die beim Studium von Arylnitrenium-Ionen erprobten chemischen Methoden⁵⁾ angewandt: selektive ¹⁸O-Indizierung der Edukte und Untersuchung der ¹⁸O-Verteilung auf die Sulfonyloxygruppe nach der Umlagerung sowie Abfangreaktionen der postulierten Nitrenium- und Carbenium-Ionen. Es wurde ein gesättigtes und ein ungesättigtes bicyclisches System eingesetzt, da wir von der C=C-Doppelbindung eine Stabilisierung der ionischen Zwischenstufen erwarteten.

II. Durch MINDO/3-Rechnungen wurden Struktur, relative Stabilität und Reaktivität dieser Ionen ermittelt. Diese Berechnungen sind in der folgenden Arbeit beschrieben¹⁾.

Untersuchung der Umlagerungen

1. Darstellung der Edukte

Als Edukt diente 2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-on (**5**), da dessen Synthese von relativ gut zugänglichen Substanzen ausgeht und gute Ausbeuten ergibt¹¹⁾. Katalytische Hydrierung führt zum gesättigtem Amid **1**. Dieses und **5** werden mit LiAlH₄ zu den Aminen **2** bzw. **6** reduziert und nach der Methode von *Gambarjan*¹²⁾ mit Dibenzoylperoxid in die *N*-Benzoyloxy-Derivate **3** bzw. **7** übergeführt.



Alkalische Hydrolyse führt zu den Hydroxylaminen **4** bzw. **8**.

Für die Ringsysteme sind die durch selektive Entkopplung der 300-MHz-¹H-NMR-Spektren ermittelten Kopplungskonstanten typisch. Die im experimentellen Teil angegebenen Werte sind Mittelwerte, die auch die Spektren von erst später beschriebenen Substanzen mit gleichen Ringsystemen berücksichtigen. Sie stimmen mit Literaturangaben (soweit vorhanden) überein^{3,13)}.

Bei den Hydroxylamin-Derivaten **3**, **4**, **7** und **8** findet man in den ¹H- wie auch ¹³C-NMR-Spektren die Signale von *endo*- und *exo*-Form. Die Zuordnung erfolgte durch Vergleich der δ -Werte mit denen analoger N-Cl-Derivate¹³⁾ und mit denen der *endo*- und *exo*-Formen bei Norbornan-2-ol und Norbornen-2-ol¹⁴⁾.

Beim gesättigten System ist die *exo*-Form bevorzugt (bei **3** wie **4** ca. 82%). Dagegen ist beim ungesättigten System die *endo*-Form stabiler (bei **7** wie **8** ca. 75%).

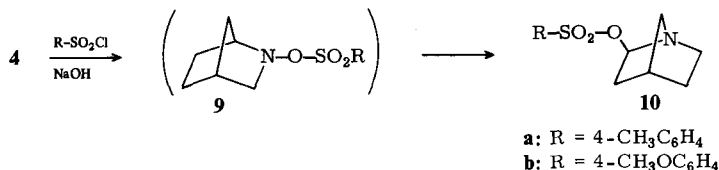
Ob dieser Unterschied sterische Gründe hat – im ungesättigten System fehlt die 1,3-Wechselwirkung mit *endo*-ständigen Protonen an C-5 und C-6 – oder ob hier eine günstigere Überlappung der π -Elektronen der Doppelbindung mit dem freien Elektronenpaar am Stickstoff stabilisierend wirkt, wird in der folgenden Arbeit diskutiert¹⁾.

Die aus den Koaleszenztemperaturen ermittelten Inversionsbarrieren liegen mit ca. 17 kcal/mol (bei **4** und **7**) deutlich höher als bei den analogen *N*-Chlor-Derivaten (ca. 12–14 kcal/mol¹³). Die oft diskutierte Sonderstellung des Chlors bei der Stabilisierung der Stickstoffpyramide fehlt hier.

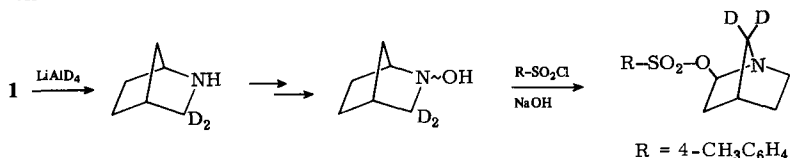
2. Produkte der Umlagerungen

2.1. Im 2-Azabicyclo[2.2.1]heptan-System

Setzt man **4** mit Sulfonylchloriden um, so tritt spontane Umlagerung der primär gebildeten Sulfonsäureester **9** in 1-Azabicyclo[2.2.1]heptan-Derivate **10** (vgl. Lit.¹⁰) ein.



Das Ringsystem und die *exo*-2-Stellung des Substituenten ergeben sich insbesondere aus den *J*-Werten in den ¹H-NMR-Spektren (vgl. Exp. Teil, Kap. 1). Bestätigt wird dies durch die Befunde an dideutierten Substanzen, die auf folgendem Wege erhalten wurden:

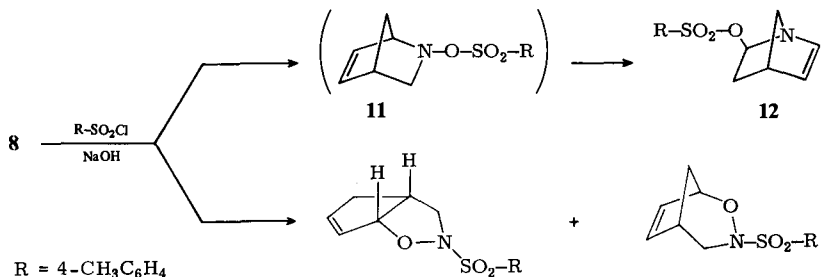


In diesen Isotopomeren ließen sich bei den ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren die Signale, besonders aber die ¹H-¹H-Kopplungskonstanten, besser zuordnen.

Es handelt sich nicht um eine säurekatalysierte Umlagerung von **4** (durch Spuren von HCl aus dem Tosylchlorid) mit anschließender Tosylierung zu **10a**: **4** lagert sich auch bei Zusatz von Säure unter diesen Bedingungen nicht um.

2.2. Im 2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-System

Die Tosylierung des ungesättigten Hydroxylamins **8** verläuft sehr uneinheitlich. Einerseits entsteht in einer analogen Reaktion (über die Zwischenstufe **11**) das erwar-



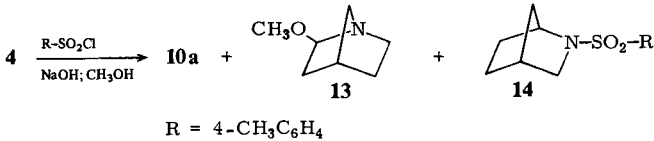
tete Umlagerungsprodukt **12**, aber in deutlich geringerer Ausbeute. Daneben findet man zwei Produkte einer Sauerstoffeinschiebung in das Ringsystem, die getrennt diskutiert werden¹⁵.

Die Struktur von **12** ergibt sich aus der Hydrierung zu **10** sowie aus den spektroskopischen Daten.

3. Untersuchungen zum Ablauf der Umlagerungen

3.1. Abfang- und Reduktionsprodukte bei der Umlagerung in Methanol

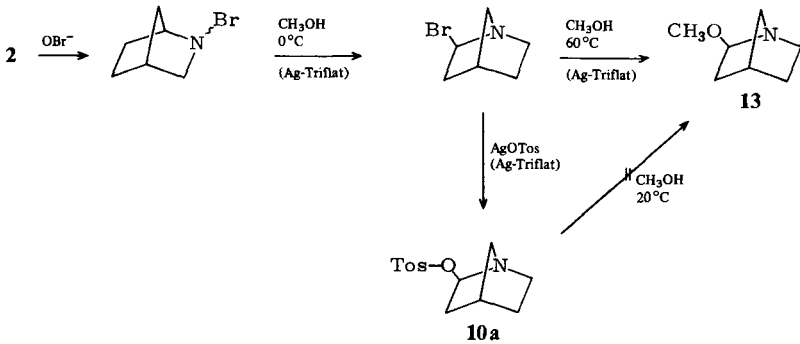
Führt man die Tosylierung von **4** in Methanol durch, so entsteht wiederum das Umlagerungsprodukt **10a**, daneben aber auch in geringen Mengen die umgelagerte Methoxy-Verbindung **13**.



Das Tosylamid **14** ($\leq 0.5\%$) ist durch Tosylierung von **2** entstanden, das sich aus **4** nicht völlig abtrennen ließ (Gehalt $< 1\%$).

Interessant ist, daß sich diese Ausbeute nicht steigert, wenn man als Lösungsmittel Methylenechlorid zusetzt: nach *Gassman* sollte dies durch intermolekularen Schweratomeffekt die Spinumkehr zu Triplett-Nitrenium-Ionen fördern, die dann vom Lösungsmittel leicht zum Amin **2** reduziert werden²⁾.

Die Bildung von **13** konnte durch GC-MS-Kopplung im Vergleich mit der authentischen Substanz bewiesen werden, die man auf dem angegebenen Wege erhält.

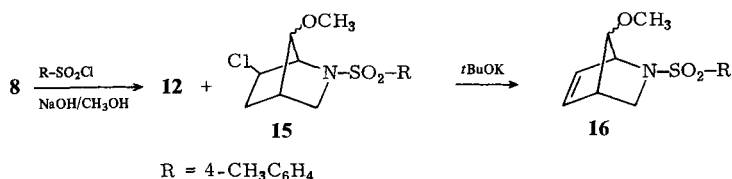


Daß die Ag^+ -katalysierten Substitutionen an C-2 unter Retention erfolgen, ist von Analogfällen bekannt¹⁶. (Zum Mechanismus der Silberkatalyse vgl. Lit.⁷⁾)

Bei Verwendung von dideutertem Amin **2** (vgl. Kap. 2.1.) erscheint die Deuterierung in **13** an C-7; die Deutung der Spektren ist stark vereinfacht.

13 ist nicht sekundär aus dem Umlagerungsprodukt **10a** entstanden: die Tosyloxygruppe in **10a** läßt sich unter diesen Bedingungen nicht durch das Lösungsmittel substituieren.

Bei der Tosylierung des ungesättigten Hydroxylamins **8** in Methanol findet man wiederum einen komplexen Ablauf. Es entstehen weiterhin die Umlagerungsprodukte. Von den zusätzlichen drei Produkten ist nur das Methoxyderivat **15** hier zu diskutieren. Die beiden anderen sind Abfangprodukte eines ionischen Intermediären der Sauerstoffeinschiebung und werden in diesem Zusammenhang besprochen¹⁵⁾.



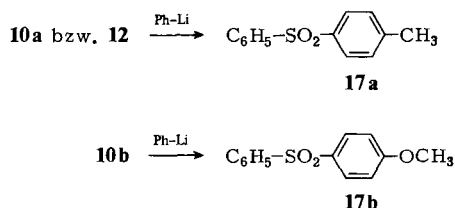
Das 2-Azabicyclo[2.2.1]heptan-System und die Stellung der Substituenten in **15** ergeben sich aus den NMR-Spektren, die aber nicht eindeutig ausschließen können, daß die Positionen von Chlor und Methoxygruppe vertauscht sind. Daher wurde **15** mit Kalium-*tert*-butylat zur Methoxyverbindung **16** dehydrohalogeniert, deren Ringsystem gut bekannt ist.

3.2. Versuche mit ¹⁸O-indizierten Substanzen

In Analogie zu unseren Untersuchungen an Arylnitrenium-Ionen⁵⁾ setzten wir ¹⁸O-indizierte Sulfonylchloride ein. Die Verteilung des ¹⁸O in den Umlagerungsprodukten auf Sulfonyl- und Ether-Stellung sollte Rückschlüsse auf den Ablauf der Reaktion erlauben.

Die Darstellung von [¹⁸O]Tosylchlorid (und dessen ¹⁸O-Analyse über das Amid) haben wir bereits beschrieben⁵⁾, die des 4-Methoxy-[¹⁸O]benzolsulfonylchlorids erfolgte analog. Eine geringfügige Doppelindizierung (vgl. Lit.⁵⁾) wurde bei den späteren Reaktionen rechnerisch berücksichtigt.

Die ¹⁸O-indizierten Umlagerungsprodukte **10a**, **10b** und **12** wurden zur Bestimmung des ¹⁸O-Gehalts in der Sulfonylgruppe mit Phenyllithium zu den Diphenylsulfonen **17** gespalten, deren massenspektrometrische ¹⁸O-Analyse mit hoher Genauigkeit erfolgen kann.



Die in anderen Fällen von uns angewendete Friedel-Crafts-Spaltung⁵⁾ führt zu innerhalb der Fehlergrenze gleichen Werten, ist aber umständlicher.

Wie die ¹⁸O-Analysen zeigen (Tab. 1; experimentelle Auswertung: Tab. 2), tritt im gesättigten System bevorzugt der Hydroxylamin-Sauerstoff der Intermediären **9** in die Etherstellung der Umlagerungsprodukte **10** ein. Dies entspricht einem Ablauf über einen „Dreiring“-Mechanismus (siehe aber Kap. 4.), begleitet von Äquilibrieren.

Tab. 1. Ergebnisse der Untersuchung an ^{18}O -indizierten Edukten

Edukt	Lösungsmittel bei der Umlagerung	Umlagerungsprodukt	„Dreiring“-Mechanismus ^{a)} (%)	Äquilibrieren ^{a)} (%)
4	Petrolether	10a	73 ± 5	27 ± 5
4	Diethylether	10a	72 ± 5	28 ± 5
4	Acetonitril	10a	73 ± 5	27 ± 5
4	Methanol	10a	82 ± 5	18 ± 5
4	Acetonitril	10b	71 ± 5	29 ± 5
8	Diethylether	12	42 ± 5	58 ± 5
8	Acetonitril	12	40 ± 5	60 ± 5
8	Methanol	12	52 ± 5	48 ± 5

^{a)} Siehe Text, insbesondere Kap. 4.1.

Ersatz des 4-Methylsubstituenten im Sulfonatrest durch die 4-Methoxygruppe (**9b** bzw. **10b**) ändert diesen Ablauf innerhalb der Fehlergrenze nicht, ebenso wenig die Art (insbesondere die Polarität) der aprotischen Lösungsmittel. In Methanol dagegen ist der „Dreiring“-Mechanismus etwas stärker bevorzugt. Im ungesättigten System ist sein Anteil erheblich kleiner; der Effekt des Lösungsmittels entspricht dem beim gesättigten System.

4. Zum Ablauf der Reaktion

4.1. Intermediäre im gesättigten System

Für die Deutung der Umlagerung kann man in Analogie zu Literaturangaben verschiedene Synchron-Mechanismen³⁾ heranziehen. Die Methoxyderivate sind aber nur über ionische Mechanismen zu deuten. Daher müßte man annehmen, daß mehrere Reaktionen – mit unterschiedlichen Mechanismen – parallel ablaufen.

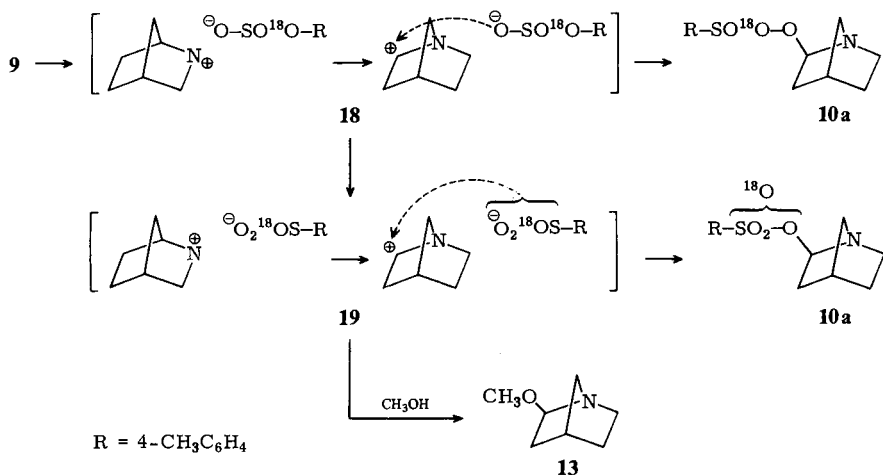
Die Befunde werden durch ein einheitliches Gesamtbild erklärbar, wenn man einen ionischen Ablauf annimmt, bei dem die Ionen weitgehend im Inneren eines engen kurzlebigen Ionenpaares zu den Umlagerungsprodukten reagieren. Ein Teil geht in weniger stark gebundene Ionenpaare über, die eine größere Lebensdauer zeigen.

Für die Umlagerung des gesättigten Intermediären **9** ergibt sich dann folgendes Bild:

Im engen Ionenpaar **18** erfolgt die Rekombination zu **10** so schnell, daß nur der sterisch bevorzugte Hydroxylamin-Sauerstoff die 2-Position angreift, und zwar von der – ohnehin günstigeren – *exo*-Seite aus. Dieser Befund kann, für sich genommen, auch mit einem synchronen Ablauf über einen Dreiring-Übergangszustand³⁾ gedeutet werden.

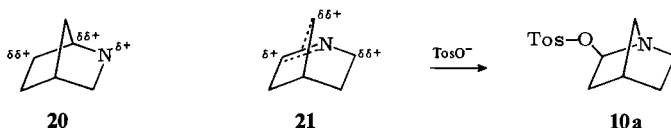
Zu einem geringeren, von den Reaktionsvariablen z. T. auffallend^{5,17)} wenig abhängigen Teil diffundieren die Ionen weiter auseinander zum getrennten Ionenpaar **19**. Hier tritt vor der Rekombination zu **10** durch Rotation des Sulfonatrestes ^{18}O -Äquilibrieren ein.

Bei einem noch kleineren Anteil kann schließlich Methanol als Lösungsmittel eingreifen: es fängt das umgelagerte Carbenium-Ion unter Bildung von **13** ab.



Das Absinken des Äquilibrierens im protischen Lösungsmittel Methanol entspricht unseren Befunden bei der Umlagerung von Arylnitrenium-Ionen⁵⁾: es läßt sich deuten als eine Fixierung der Tosyloxy-Gruppe durch Wasserstoffbrücken, die bevorzugt zu den dafür sterisch günstigeren Sulfonyl-Sauerstoffen ausgebildet werden.

Diese Deutung wird durch MINDO/3-Rechnungen¹⁾ bestätigt: Nitrenium- wie Carbenium-Ionen sind stabile Intermediäre. Das Nitrenium-Ion **20** hat noch eine fast klassische Struktur; die Ladung ist aber vom Stickstoff zum Teil auf die C-Atome 1 und 6 delokalisiert. Dagegen ist das umgelagerte Carbenium-Ion als π -Komplex **21** aufzufassen. Durch Angriff des Tosylat-Ions auf das stark positivierte C-2 entsteht das Umlagerungsprodukt **10a**.



Wie die Rechnung zeigt, ist der Triplettzustand des Nitrenium-Ions **20** geringfügig stabiler (vgl. Lit.⁶⁾ als der Singulettzustand. Experimentell konnte aber auch durch einen externen Schweratomeffekt eine Spinumkehr nicht erreicht werden: die Bildung des Triplett-Folgeproduktes **14** wird durch Methylenechlorid nicht gefördert.

4.2. Intermediäre im ungesättigten System

Die ¹⁸O-Befunde bei der Umlagerung lassen sich hier analog deuten: Der deutlich geringere Einbau des Hydroxylamin-Sauerstoffs in die 2-Position spricht dafür, daß die Nitrenium-/Carbenium-Ionen hier stabiler, damit langlebiger sind, so daß ein verstärktes ¹⁸O-Äquilibrieren in den Ionenpaaren eintreten kann. Die erhöhte Stabilität könnte auf einer Wechselwirkung mit der Doppelbindung beruhen.

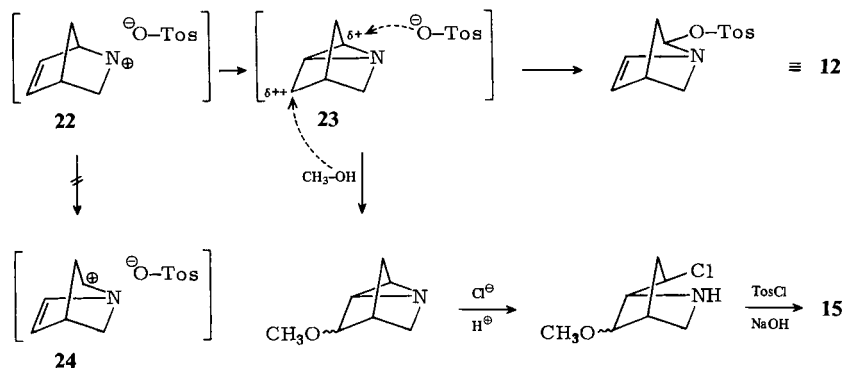
Die Effekte von Lösungsmitteln und Substituenten entsprechen den Befunden beim gesättigten System.

Erst die MINDO/3-Rechnungen¹⁾ konnten aber zwei Fragen beantworten:

1. Sind auch hier Nitrenium- und Carbenium-Ionen als Intermediäre anzunehmen?

Die Rechnung zeigte, daß das Nitrenium-Ion **22** nicht existent ist. Dem umgelagerten Carbenium-Ion kommt nicht die erwartete Struktur **24**, sondern die Aziridin-Struktur **23** zu. (Ein weiteres Carbenium-Ion mit Cyclobutan-Struktur, das für diese Umlagerung ohne Bedeutung ist, wird in der nachfolgenden Veröffentlichung¹⁾ diskutiert.)

Im Ionenpaar wird **23** vom Tosylat-Ion an der positivierten Stelle des Dreiringes angegriffen, so daß unter Ringöffnung und Rückbildung der Doppelbindung das Umlagerungsprodukt **12** entsteht. Die schnelle Rekombination (vgl. die ¹⁸O-Versuche) begünstigt den Angriff von der Seite des Stickstoffs aus, so daß die *exo*-Form entsteht.



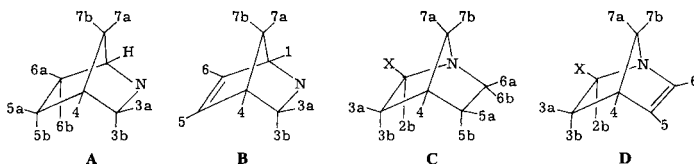
2. Auch die Bildung der Methoxy-Chlor-Verbindung **15** wird verständlich. Das Lösungsmittel greift als externes Nucleophil an dem am stärksten positivierten C-Atom an; anschließend erfolgt, evtl. unter Säurekatalyse, Öffnung des Dreirings zum Produkt **15**, in dem das ursprüngliche Ringsystem zurückgebildet ist.

Wir danken dem *Minister für Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen* und dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Förderung dieser Arbeiten.

Experimenteller Teil

1. Allgemeine Verfahren

¹H-NMR-Spektren: Gerät Bruker WM 300. ¹H-¹H-Kopplungskonstanten:



Die über alle hier untersuchten Substanzen der Ringsysteme **A – D** gemittelten Werte zwischen den angegebenen Protonen sind:

A: 3a/3b: 12.2; 3a/4: 2.8; 3a/5a: 2.7 Hz.

B: 3a/3b: 10.8; 5/6: 6.8; 7a/7b: 9.3 Hz.

C: 2b/3a: 3.5; 2b/3b: 6.6; 2b/7b: 1.4; 3a/3b: 13.4; 3a/4: 3.9; 3a/5a: 3.2; 3b/7b: 2.5; 4/5a: 4.2; 5a/5b: 13.1; 5a/6a: 10.7; 5a/6b: 4.9; 5b/6a: 8.4; 5b/7a: 2.2; 6a/6b: 12.7; 6b/7a: 2.4; 7a/7b: 9.8 Hz.

D: 2b/3a: 2.8; 2b/3b: 5.9; 2b/7b: 1.1; 3a/4: 2.8; 3b/7b: 2.3; 4/5: 2.8; 5/6: 3.6; 7a/7b: 12.4 Hz.

Die Abweichungen liegen meist bei ± 0.3 Hz. Ausnahmen sind die Tosylamide: **14** und **15** zeigen eine Kopplung zwischen 3a-H und 3b-H von ca. 8.4 Hz, **16** von 7.7 Hz.

¹³C-NMR-Spektren: Gerät Bruker WH 90. – Alle NMR-Spektren wurden in CDCl₃ gegen TMS als inneren Standard gemessen (Ausnahme: Hochtemperaturmessungen in [D₆]Benzol). – Massenspektren: Gerät Varian CH 7 (bei 70 eV); GC-MS-Kopplung: Varian MAT 111-System (bei 80 eV). Es sind nur die wichtigen Peaks angegeben. – Massenspektrometrische Isotopenanalyse: wie bereits früher⁹⁾ beschrieben. – Photoelektronenspektren: Gerät Perkin Elmer PS 16. – Säulenchromatographische Trennungen: an Kieselgel (Merck 70–230 mesh ASTM) mit dem jeweils angegebenen Laufmittel. – Gaschromatographie: Gerät Perkin-Elmer F 22, Säulenlänge 2 m.

2. Synthese von Edukten und Vergleichssubstanzen

2.1. 2-Azabicyclo[2.2.1]heptan-2-ol (**4**)

2.1.1. 2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-on (**5**)¹¹⁾: Durch Reduktion von 125 g (0.65 mol) Tosylchlorid mit Zinkstaub stellt man eine Lösung von Natrium-*p*-toluolsulfonat in 1.25 l Wasser her¹⁸⁾, in die man Chlorcyan einleitet, das man durch Umsetzung von 35 g NaCN mit Chlor gewinnt¹⁹⁾. Diese Lösung von Tosylcyanid²⁰⁾ in 250 ml Methylenchlorid wird unter Kühlen und Rühren mit 60 g (0.91 mol) Cyclopentadien versetzt. Nach 3 h bei 10°C engt man bei $\leq 15^\circ\text{C}$ ein und rührt nach Zusatz von 100 ml Eisessig 1 h bei 20°C. Unter Eiskühlung und kräftigem Rühren werden 800 ml Eiswasser zugetropft. Ein gelber Niederschlag wird abgesaugt, zweimal mit 100 ml Wasser gewaschen und verworfen. Das Filtrat wird bei 0°C mit 12 N NaOH vorsichtig neutralisiert, mit 100 g Natriumchlorid versetzt und sechsmal mit je 500 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und das Öl im Kugelrohr bei 120°C/0.05 Torr destilliert. Ausb. 25–40 g (35–56%), Schmp. 50°C (Lit.¹¹⁾ 51–53°C).

2.1.2. 2-Azabicyclo[2.2.1]heptan-3-on (**1**)¹¹⁾: 40.0 g (0.367 mol) **5** werden in 400 ml Essigester mit 10 g Pd/C-Katalysator (Merck, 10proz.) bei 20°C und 3.5 bar hydriert. Man saugt ab, engt i. Vak. ein und destilliert den Rückstand im Kugelrohr bei 120°C/0.05 Torr. Das hygroskopische Produkt wird sofort weiter umgesetzt. Ausb. 39.5 g (97%).

2.1.3. 2-Azabicyclo[2.2.1]heptan (**2**): In der Literatur ist nur das Hydrochlorid beschrieben²¹⁾. Zur Lösung von 39.5 g (0.356 mol) **1** in 500 ml absol. Ether gibt man unter Stickstoff bei 0°C vorsichtig 17.0 g (0.448 mol) Lithiumaluminiumhydrid. Man rührt 1 h bei 20°C, dann 6 h unter Rückfluß. Bei 0°C versetzt man mit 1 l Ether, dann zuerst mit 20 ml Wasser, anschließend mit 30 ml 50proz. Natronlauge. Man saugt ab und wäscht gründlich mit Ether. Die getrockneten Etherphasen werden an einer 50-cm-Vigreux-Kolonnen stark eingengt. Dann rektifiziert man an einer 10-cm-Kolonnen bei Normaldruck. Ausb. 24.5 g (71%), Schmp. 70–80°C, Sdp. 135°C/760 Torr. – ¹H-NMR: $\delta = 1.25\text{--}1.60$ (m; 6H), 2.35 (s; 1H, 4-H), 2.56 (dd; 1H, 3-H), 2.82 (ddd; 1H, 3'-H), 3.40 (s; 1H, 1-H). – ¹³C-NMR: $\delta = 27.74$ (t; C-5 oder -6), 32.09 (t; C-6 oder -5), 36.12 (d; C-4), 37.10 (t; C-7), 50.81 (t; C-3), 54.84 (d; C-1). – MS: $m/e = 97$ (100%, M⁺), 96 (91), 82 (91).

2.1.4. 2-(Benzoyloxy)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan (**3**): Zur Lösung von 16.0 g (66.1 mmol) Dibenzoylperoxid in 250 ml Methylenchlorid tropft man bei -15°C innerhalb von 30 min 8.0 g (82.5 mmol) **2** in 100 ml Methylenchlorid. Man rührt noch 30 min, gibt 8.0 g (200 mmol) NaOH-Pulver zu und rührt weitere 2 h bei -10°C . Dann gießt man die Mischung in 200 ml Eiswasser

und trocknet die organische Phase mit Na_2SO_4 . Das Produkt wird säulenchromatographisch (Laufmittel Ether) von 2-Benzoyl-2-azabicyclo[2.2.1]heptan abgetrennt. Ausb. 10.0 g (70%), Schmp. 40°C (aus Petrolether). – $^1\text{H-NMR}$, *exo*-Form: $\delta = 1.20\text{--}2.35$ (m; 6H), 2.50 (0.82H, 4-H), 3.07 (ddd; 0.82H, 3a-H), 3.38 (d; 0.82H, 3b-H), 3.85 (s; 0.82H, 1-H), 7.35–8.00 (m; 5H, Aromaten-H). – *endo*-Form: $\delta = 2.40$ (s; 0.18H, 4-H), 2.60 (d; 0.18H, 3b-H), 3.65 (d; 0.18H, 3a-H), 4.02 (s; 0.18H, 1-H). – $^{13}\text{C-NMR}$, *exo*-Form: $\delta = 25.20$ (t; C-5 oder -6), 26.50 (t; C-6 oder -5), 34.30 (t; C-7), 36.12 (d; C-4), 65.36 (t; C-3), 65.62 (d; C-1), 127.95 (d; C-3', -5'), 128.79 (d; C-2', -6'), 129.38 (s; C-1'), 132.37 (d; C-4'), 164.72 (s; C=O). – *endo*-Form: $\delta = 22.21$; 28.42; 35.26; 60.09; 62.66. – MS: $m/e = 217$ (7%, M^+), 122 (19), 105 (100).

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (217.3) Ber. C 71.87 H 6.96 N 6.45 Gef. C 72.02 H 6.90 N 6.40

2.1.5. *Verbindung 4*: Zur Lösung von 9.00 g (41.5 mmol) **3** in 40 ml Methanol gibt man bei 0°C 8.50 g (42.5 mmol) 20proz. Natronlauge. Man rührt noch 30 min bei 10°C , versetzt mit 20 ml Wasser und schüttelt fünfmal mit je 100 ml Methylenchlorid aus. Die getrocknete Lösung wird eingengt, der Rückstand chromatographiert (Laufmittel Ether (zur Abtrennung von Methylbenzoat), dann Methanol). Das Eluat wird nach Einengen bei $70^\circ\text{C}/0.01$ Torr sublimiert. Ausb. 3.54 g (76%), Schmp. 110°C . Gaschromatographisch lassen sich 0.5% **2** nachweisen (2% Carbowax 20M auf Chromosorb G). – $^1\text{H-NMR}$, *exo*-Form: $\delta = 1.10\text{--}2.00$ (m; 6H), 2.40 (m; 1.17H, 4-H und 3b-H der *endo*-Form), 2.85 (m; 0.83H, 3a-H), 3.05 (d; 0.83H, 3b-H), 3.55 (m; 1H, 1-H), 6.95 (s; 1H, OH). – *endo*-Form: $\delta = 2.25$ (s; 0.17H, 4-H), 3.35 (m; 0.17H, 3a-H). – $^{13}\text{C-NMR}$, *exo*-Form: $\delta = 25.72$ (t; C-5 oder -6), 26.76 (t; C-6 oder -5), 33.20 (t; C-7), 36.01 (d; C-4), 66.47 (t; C-3), 66.93 (d; C-1). – *endo*-Form: $\delta = 20.33$, 29.04, 36.84; 62.40 (C-3), 64.19 (C-1). – Die Koaleszenztemperatur für die Signale von C-3 beträgt in $[\text{D}_6]\text{Benzol}$ $70 (\pm 10)^\circ\text{C}$. – MS: $m/e = 113$ (100%, M^+), 112 (33), 98 (75), 96 (72).

$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}$ (113.2) Ber. C 63.69 H 9.80 N 12.38 Gef. C 63.55 H 9.76 N 12.19

2.1.6. *2-(4-Methylphenylsulfonyl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan (14)*: Die Lösung von 200 mg (2.06 mmol) **2** in 20 ml Ether, 5 ml 40proz. Natronlauge und 393 mg (2.06 mmol) Tosylchlorid, das in 10 ml Ether gelöst ist, rührt man 1 h bei 25°C . Die getrocknete organische Phase wird eingengt, der Rückstand aus Petrolether umkristallisiert. Ausb. 315 mg (60%), Schmp. 115°C . – $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 0.96\text{--}1.80$ (m; 6H), 2.41 (s; 3H, CH_3), 2.45 (s; 1H, 4-H), 3.02 (d; 1H, 3b-H), 3.08 (ddd; 1H, 3a-H), 4.10 (s; 1H, 1-H), 7.30–7.70 (4H, Aromaten-H).

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$ (251.3) Ber. C 62.12 H 6.82 N 5.57 Gef. C 62.39 H 6.83 N 5.75

2.2. 2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-ol (**8**)

2.2.1. *2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en (6)*²¹: 40.0 g (367 mmol) **5** werden analog zu 2.1.3 mit LiAlH_4 reduziert. Ausb. 26.2 g (75%), Sdp. $28^\circ\text{C}/15$ Torr. – $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 41.91$ (d; C-4), 42.17 (t; C-3), 45.87 (t; C-7), 58.09 (d; C-1), 132.05 (d; C-5 oder -6), 132.44 (d; C-6 oder -5).

2.2.2. *2-(Benzoyloxy)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en (7)*: Zur Lösung von 16.0 g (66.1 mmol) Dibenzoylperoxid in 250 ml Methylenchlorid tropft man bei -15°C innerhalb von 30 min 7.84 g (82.5 mmol) **6** in 100 ml Methylenchlorid. Man rührt noch 30 min und versetzt mit 8.0 g (200 mmol) NaOH-Pulver. Nach 2 h bei -10°C gießt man in 200 ml Eiswasser und engt die getrocknete organische Phase i. Vak. bei $\leq 20^\circ\text{C}$ ein. Das Produkt wird säulenchromatographisch (Laufmittel Ether) von 2-Benzoyl-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en getrennt. Ausb. 11.3 g (79%), Schmp. 50°C (Petrolether). – $^1\text{H-NMR}$, *endo*-Form: $\delta = 1.58$ (m; 0.76H, 7a- oder 7b-H), 1.78 (d; 0.76H, 7b- oder 7a-H), 2.25 (dd; 0.76H, 3b-H), 3.10 (s; 0.76H, 4-H), 3.75 (dd; 0.76H, 3a-H), 4.70 (s; 0.76H, 1-H), 6.15 (m; 1H, 5- oder 6-H), 6.60 (m; 0.76H, 6- oder 5-H), 7.40–8.10 (m; 5H, Aromaten-H). – *exo*-Form: $\delta = 1.82$ (d; 0.24H, 7b-H), 2.10 (d; 0.24H, 7a-H), 2.94 (dd; 0.24H, 3a-H), 3.17 (s; 0.24H, 4-H), 3.20 (d; 0.24H, 3b-H), 4.50 (s; 0.24H, 1-H), 6.52 (dd; 0.24H, 5- oder 6-H). – $^{13}\text{C-NMR}$, *endo*-Form: $\delta = 42.95$ (d; C-4), 46.32 (t; C-7), 56.72 (t; C-3),

68.23 (d; C-1), 128.08 (d; C-3', -5'), 128.99 (d; C-2', -6'), 130.36 (d; C-5 oder -6), 132.63 (d; C-4'), 138.09 (d; C-6 oder -5), 165.26 (s; C=O). – *exo*-Form: δ = 41.78 (d; C-4), 45.74 (t; C-7), 57.44 (t; C-3), 70.50 (d; C-1), 131.39 (d; C-5 oder -6), 143.42 (d; C-6 oder -5). – Die Koaleszenztemperatur für die Signale von C-7 liegt in $[D_6]Benzol$ bei $65 (\pm 10)^\circ C$. – MS: m/e = 215 (2%, M^+), 198 (23), 105 (100).

$C_{13}H_{13}NO_2$ (215.3) Ber. C 72.54 H 6.09 N 6.51 Gef. C 72.33 H 6.22 N 6.34

2.2.3. *Verbindung 8*: Zur Lösung von 9.00 g (41.9 mmol) **7** in 40 ml Methanol tropft man bei $0^\circ C$ 8.60 g (43 mmol) 20proz. Natronlauge. Anschließend rührt man noch 30 min, versetzt mit 20 ml Wasser, schüttelt fünfmal mit je 100 ml Methylenchlorid aus, engt die getrocknete organische Phase i. Vak. bei $\leq 20^\circ C$ ein, reinigt chromatographisch (vgl. 2.1.5.) und sublimiert das Rohprodukt bei $40 - 50^\circ C/0.01$ Torr. Ausb. 2.78 g (60%), Schmp. $82^\circ C$. – 1H -NMR, *endo*-Form: δ = 1.42 (AB-System; 1.48H, 7a-H, 7b-H), 2.02 (dd; 0.74H, 3b-H), 2.94 (s; 0.74H, 4-H), 3.42 (dd; 0.74H, 3a-H), 4.22 (s; 0.74H, 1-H), 5.6 (breit; 1H, OH), 6.15 (dd; 0.74H, 5- oder 6-H), 6.55 (ddd; 0.74H, 6- oder 5-H). – *exo*-Form: δ = 1.62 (d; 0.26H, 7b-H), 2.02 (0.26H, 7a-H), 2.74 (dd; 0.26H, 3a-H), 2.88 (dd; 0.26H, 3b-H), 3.00 (s; 0.26H, 4-H), 4.05 (s; 0.26H, 1-H), 6.05 (dd; 0.26H, 5- oder 6-H), 6.35 (dd; 0.26H, 6- oder 5-H). – ^{13}C -NMR, *endo*-Form: δ = 43.01 (d; C-4), 46.84 (t; C-7), 58.02 (t; C-3), 68.42 (d; C-1), 130.49 (d; C-5 oder -6), 137.83 (d; C-6 oder -5). – *exo*-Form: δ = 41.52 (d; C-4), 44.63 (t; C-7), 58.74 (t; C-3), 71.46 (d; C-1), 132.05 (d; C-5 oder -6), 142.64 (d; C-6 oder -5). – MS: m/e = 111 (22%, M^+), 94 (24), 79 (27), 66 (100).

C_6H_9NO (111.1) Ber. C 64.84 H 8.16 N 12.60 Gef. C 63.92 H 8.21 N 12.52

3. Umlagerungsreaktionen

3.1. Bei der Umsetzung von 2-Azabicyclo[2.2.1]heptan-2-ol (**4**) mit Tosylchlorid

3.1.1. *Umlagerung in Ether zu *exo*-2-(4-Methylphenylsulfonyloxy)-1-azabicyclo[2.2.1]heptan (**10a**)*: Zur Lösung von 200 mg (1.77 mmol) **4** in 20 ml absol. Ether tropft man bei $0^\circ C$ 320 mg (1.68 mmol) in 40 ml absol. Ether gelöstes Tosylchlorid. Anschließend gibt man 1.0 g (25 mmol) NaOH-Pulver zu, rührt 30 h bei $0^\circ C$, versetzt mit 100 ml Methylenchlorid und gießt in 200 ml Eiswasser. Die getrocknete organische Phase wird i. Vak. eingengt. Man reinigt das Produkt säulenchromatographisch (Laufmittel Ether). Ausb. 101 mg (23%), Schmp. $74 - 75^\circ C$ (aus Petrolether). – 1H -NMR: δ = 0.98 (dddd; 1H, 5b-H), 1.48 (m; 1H, 5a-H), 1.60 (ddd; 1H, 3b-H), 1.72 (dddd; 1H, 3a-H), 2.18 (m; 1H, 7b-H), 2.35 (dddd; 1H, 6b-H), 2.42 (s; 3H, CH_3), 2.52 (m; 1H, 4-H), 2.54 (m; 1H, 7a-H), 2.80 (ddd; 1H, 6a-H), 5.00 (ddd; 1H, 2b-H), 7.55 (4H, Aromaten-H). – ^{13}C -NMR: δ = 21.30 (q; CH_3), 28.19 (t; C-5), 36.12 (d; C-4), 40.02 (t; C-3), 48.47 (t; C-6), 55.94 (t; C-7), 96.82 (d; C-2), 127.56 (d; C-3', -5'), 129.25 (d; C-2', -6'), 134.84 (s; C-4'), 144.00 (s; C-1'). – MS: m/e = 267 (3%, M^+), 203 (33), 175 (60), 155 (38), 112 (63), 96 (50), 91 (100), 84 (68).

$C_{13}H_{17}NO_3S$ (267.3) Ber. C 58.40 H 6.41 N 5.24 Gef. C 58.43 H 6.56 N 5.28

3.1.2. *Umlagerung in Methanol*: Zur Lösung von 200 mg (1.77 mmol) **4** in 20 ml Methanol tropft man bei $0^\circ C$ innerhalb 0.5 h 342 mg (1.79 mmol) Tosylchlorid – gelöst in 40 ml Methanol –, dann 8.9 ml 0.2 N (1.77 mmol) methanol. Natronlauge innerhalb 30 min. Nach 15 min bei $0^\circ C$ arbeitet man wie vorstehend beschrieben auf: Ausb. 230 mg (49%) **10a**, Schmp. $74 - 75^\circ C$.

Ein kleiner Teil der Reaktionslösung wird stark eingengt und mit der GC-MS-Kombination untersucht (Säule 4proz. OV 22; $60^\circ C$). Anhand der Retentionszeiten und Massenspektren werden identifiziert:

a) *exo*-2-Methoxy-1-azabicyclo[2.2.1]hepten (**13**); Ausb. 1%, identisch mit dem unter 3.3.3 beschriebenen Produkt.

b) 2-(4-Methylphenylsulfonyl)-2-azabicyclo[2.2.1]hepten (**14**); Ausb. 0.3 – 0.5%, identisch mit dem unter 2.1.6. beschriebenen Produkt.

3.1.3. *Umlagerung in Methanol/Methylenchlorid*: Die Reaktion wird wie vorstehend durchgeführt, aber im Gemisch Methanol/Methylenchlorid (1:1). Die Ausb. an **14** bleibt unverändert.

3.2. *Bei der Umsetzung von 4 mit 4-Methoxybenzolsulfonylchlorid: *exo*-2-(4-Methoxyphenylsulfonyloxy)-1-azabicyclo[2.2.1]heptan (**10b**)*

Zur Lösung von 215 mg (1.90 mmol) **4** in 20 ml Acetonitril tropft man bei 0°C die Lösung von 400 mg (1.94 mmol) 4-Methoxybenzolsulfonylchlorid in 10 ml Acetonitril und gibt dann 250 mg (6.25 mmol) NaOH-Pulver hinzu. Nach 3 h bei 0°C werden 100 ml Methylenchlorid, dann 200 ml Eiswasser zugegeben. Die getrocknete organische Phase engt man i. Vak. ein und reinigt den öligen Rückstand chromatographisch (Laufmittel Ether). Ausb. 236 mg (44%), Schmp. 70°C (Petrolether). – ¹H-NMR: δ = 1.00 (m; 1H, 5b-H), 1.50 (m; 1H, 5a-H), 1.59 (m; 1H, 3b-H), 1.74 (m; 1H, 3a-H), 2.17 (m; 1H, 7b-H), 2.40 (m; 1H, 6b-H), 2.54 (m; 1H, 4-H), 2.56 (m; 1H, 7a-H), 2.80 (m; 1H, 6a-H), 3.88 (s; 3H, OCH₃), 5.00 (ddd; 1H, 2b-H), 7.44 (4H, Aromaten-H). – MS: *m/e* = 219 (92%), 204 (15), 191 (19), 171 (58), 123 (23), 112 (54), 107 (62), 96 (62), 84 (19). – Felddesorptionsmassenspektroskopie: 219 (100%).

C₁₃H₁₇NO₄S (283.4) Ber. C 55.11 H 6.05 N 4.94 Gef. C 54.99 H 6.04 N 4.95

3.3. *Bei Reaktionen von 2-Brom-2-azabicyclo[2.2.1]heptan*

3.3.1. *2-Brom-2-azabicyclo[2.2.1]heptan*: Zur Lösung von 500 mg (5.15 mmol) **2** in 25 ml Methylenchlorid tropft man bei 0°C 20 ml (6.0 mmol) einer 0.30 M Natriumhypobromit-Lösung und rührt 30 min. Dann trennt man die organische Phase ab und schüttelt die wäßrige Phase noch einmal mit 20 ml Dichlormethan aus. Die getrocknete organische Phase wird i. Vak. bei ≤ 20°C eingengt. Eine analysenreine Probe des sich leicht unter Verpuffung zersetzenden gelben Öls kann durch schnelle Kugelrohrdestillation (45°C/0.05 Torr) gewonnen werden. Ausb. 900 mg (99%).

C₆H₁₀BrN (176.1) Ber. C 40.93 H 5.73 N 7.96 Gef. C 40.52 H 5.77 N 8.26

3.3.2. *exo*-2-Brom-1-azabicyclo[2.2.1]heptan: Die *N*-Bromverbindung (s. 3.3.1.) löst man sofort in 20 ml Methanol und tropft im Eisbad 1.32 g (5.15 mmol) Silber-trifluormethansulfonat in 5 ml Methanol zu. Nach 1 h bei 0°C versetzt man mit 10 ml 2 N HCl, filtriert und entfernt das Methanol i. Vak. Die wäßrige Phase wird mit 20 ml Methylenchlorid unterschichtet und unter Rühren im Eisbad mit 15 ml 2 N NaOH alkalisch gestellt. Man extrahiert zweimal mit 20 ml Methylenchlorid. Die organischen Phasen werden getrocknet und weitgehend eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch getrennt (Laufmittel Ether). Das Hauptprodukt wird im Kugelrohr bei 80°C/0.2 Torr destilliert. Ausb. 490 mg (54%). – ¹H-NMR: δ = 1.02 (m; 1H, 5b-H), 1.55 (m; 1H, 5a-H), 1.95 (ddd; 1H, 3b-H), 2.16 (dddd; 1H, 3a-H), 2.35 (m; 1H, 7b-H), 2.48 (m; 1H, 6b-H), 2.54 (m; 1H, 4-H), 2.91 (ddd; 1H, 6a-H), 2.97 (m; 1H, 7a-H), 4.94 (ddd; 1H, 2b-H). – ¹³C-NMR: δ = 29.08 (t; C-5), 37.92 (d; C-4), 46.76 (t; C-3), 52.61 (t; C-6), 56.44 (t; C-7), 74.64 (d; C-2). – MS: *m/e* = 177 (31%, M⁺), 174 (32, M⁺), 96 (100), 82 (80), 69 (38), 68 (36).

C₆H₁₀BrN (176.1) Ber. C 40.93 H 5.73 N 7.96 Gef. C 40.98 H 5.85 N 8.15

3.3.3. *exo*-2-Methoxy-1-azabicyclo[2.2.1]heptan (**13**): Man versetzt die Lösung von 300 mg (1.70 mmol) der Vorstufe aus 3.3.2. in 5 ml absol. Methanol mit der Lösung von 500 mg (1.95 mmol) Silber-trifluormethansulfonat in 2 ml Methanol und erhitzt 20 min unter Rückfluß. Anschließend fällt man überschüssige Silber-Ionen mit 2 ml 2 N HCl unter Eiskühlung aus, filtriert

und entfernt das Methanol i. Vak. Die Lösung wird mit 20 ml Methylenchlorid unterschichtet und unter Eiskühlung mit 3 ml 2 N NaOH alkalisch gestellt. Der nach Trocknen und Einengen verbleibende Rückstand wird im Kugelrohr destilliert (60°C/15 Torr). Ausb. 102 mg (47%). – ¹H-NMR: δ = 0.95 (m; 1H, 5b-H), 1.35 (m; 2H, 3a-H, 3b-H), 1.43 (m; 1H, 5a-H), 2.09 (d; 1H, 7b-H), 2.25 (m; 1H, 6b-H), 2.40 (m; 1H, 4-H), 2.53 (m; 1H, 7a-H), 2.75 (ddd; 1H, 6a-H), 3.38 (s; 3H, CH₃), 3.75 (ddd; 1H, 2b-H). – ¹³C-NMR: δ = 28.77 (t; C-5), 35.53 (d; C-4), 39.63 (t; C-3), 48.40 (t; C-6), 54.90 (t; C-7), 56.00 (q; OCH₃), 97.27 (d; C-2). – MS: m/e = 127 (63%, M⁺), 112 (100), 95 (59), 85 (69), 72 (35), 68 (42).

C₇H₁₃NO (127.2) Ber. C 66.11 H 10.30 N 11.01 Gef. C 65.55 H 10.25 N 11.62

3.3.4. *exo-2-(4-Methylphenylsulfonyloxy)-1-azabicyclo[2.2.1]heptan (10a)*: Zur Lösung von 100 mg (0.57 mmol) der *exo-2*-Bromverbindung (3.3.2.) in 4 ml Wasser/Dioxan (1:1) gibt man 222 mg (1.14 mmol) Natriumtosylat und dann 200 mg (0.78 mmol) Silber-trifluormethansulfonat, in 2 ml des gleichen Lösungsmittelgemisches gelöst. Man erhitzt 15 min auf 50–60°C, fällt überschüssige Silber-Ionen bei 0°C mit 1 ml 2 N HCl aus und filtriert. Die Reaktionslösung wird mit 10 ml Methylenchlorid unterschichtet und im Eisbad unter Rühren mit 3 ml 2 N NaOH alkalisch gemacht. Die wäßrige Phase schüttelt man noch einmal mit 10 ml Methylenchlorid aus, trocknet die vereinigten organischen Phasen und engt sie i. Vak. bei ≤ 20°C zur Trockne ein. Aus dem öligen Rückstand wird das Produkt säulenchromatographisch (Laufmittel Ether) abgetrennt. Ausb. 18 mg (12%), Schmp. 77°C, identisch mit der unter 3.1.1. beschriebenen Substanz.

3.4. *Bei Umsetzungen von 2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-ol (8) mit Tosylchlorid*

3.4.1. *Umlagerung in Ether zu exo-6-(4-Methylphenylsulfonyloxy)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-2-en (12)*: Zur Lösung von 500 mg (4.50 mmol) **8** in 10 ml absol. Ether tropft man bei 0°C 700 mg (3.67 mmol) Tosylchlorid in 20 ml Ether. Nach 30 min versetzt man mit 1.0 g (25 mmol) NaOH-Pulver, rührt noch 2 h bei 0°C, versetzt mit 100 ml Methylenchlorid und 200 ml Eiswasser. Die getrocknete und i. Vak. eingeengte organische Phase wird säulenchromatographisch getrennt (Laufmittel Ether/Petrolether 1:1.5). Es werden (in dieser Reihenfolge) eluiert:

- 3-(4-Methylphenylsulfonyl)-2-oxa-3-azabicyclo[3.3.0]oct-7-en, Ausb. 243 mg (25%).
- 3-(4-Methylphenylsulfonyl)-2-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-6-en, Ausb. 20 mg (2%).

Diese beiden Stoffe werden getrennt beschrieben¹⁵).

c) **12**, Ausb. 390 mg (40%), Schmp. 42°C (Petrolether). – ¹H-NMR [Atombezeichnung wie in Formel **D** (abweichend von der systematischen)]: δ = 1.70 (ddd; 1H, 3a-H), 1.83 (ddd; 1H, 3b-H), 2.42 (s; 3H, CH₃), 2.60 (AB-System; 2H, 7a-H, 7b-H), 2.95 (m; 1H, 4-H), 5.08 (ddd; 1H, 2-H), 6.19 (d; 1H, 6-H), 6.30 (dd; 1H, 5-H), 7.58 (4H, Aromaten-H). – ¹³C-NMR: δ = 21.17 (q; CH₃), 33.07 (t; C-3), 40.22 (d; C-4), 64.59 (t; C-7), 94.35 (d; C-2), 127.43 (d; C-3', -5'), 129.19 (d; C-2', -6'), 134.58 (s; C-4'), 136.99 (d; C-5 oder -6), 140.95 (d; C-6 oder -5), 144.07 (s; C-1'). – MS: m/e = 265 (1%, M⁺), 237 (25), 222 (58), 201 (17), 173 (17), 155 (100), 110 (75), 92 (25), 91 (75), 82 (33).

C₁₃H₁₅NO₃S (265.3) Ber. C 58.85 H 5.70 N 5.28 Gef. C 58.63 H 5.70 N 5.13

Katalytische Hydrierung von 12 zu 10a: 100 mg (0.377 mmol) **12** werden in 50 ml Essigester bei 3 bar und 25°C unter Zusatz von 2.0 g 5proz. Pd/C-Katalysator (Merck-Schuchard, oxidierte Form) hydriert. Nach Filtrieren und Einengen kristallisiert man aus Petrolether um. Ausb. 65 mg (65%). Nach Schmp. und ¹H-NMR-Spektrum identisch mit der unter 3.1.1. dargestellten Verbindung.

3.4.2. *Umsetzung in Methanol*: Zur Lösung von 500 mg (4.50 mmol) **8** in 20 ml Methanol tropft man bei 0°C innerhalb von 15 min 700 mg (3.67 mmol) in 40 ml Methanol gelöstes Tosyl-

chlorid sowie nach 30 min 7.34 ml 0.5 N (3.67 mmol) methanolische Natronlauge über 30 min verteilt. Nach weiteren 15 min bei 0°C versetzt man mit 100 ml Methylenchlorid, dann mit 100 ml Eiswasser. Die getrocknete organische Phase wird i. Vak. eingeengt. Die säulenchromatographische Trennung des Rückstandes (Laufmittel Ether/Petrolether 1:1.5) ergibt in dieser Reihenfolge vier Fraktionen, von denen die letzte erneut chromatographiert wird (Laufmittel Methylenchlorid/Ether 20:3). Die Substanzen unter a), c) und e) werden getrennt diskutiert¹⁵⁾.

a) 3-(4-Methylphenylsulfonyl)-2-oxa-3-azabicyclo[3.3.0]oct-7-en, Ausb. 243 mg (25%).

b) *exo*-6-Chlor-7-methoxy-2-(4-methylphenylsulfonyl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan (**15**), Ausb. 58 mg (5%), Schmp. 104°C (Petrolether). – ¹H-NMR: δ = 1.94 (m; 1H, 5a-H), 2.20 (dd; 1H, 5b-H), 2.42 (s; 3H, CH₃), 2.43 (m; 1H, 4-H), 2.94 (s; 3H, OCH₃), 3.07 (d; 1H, 3b-H), 3.40 (ddd; 1H, 3a-H), 3.98 (s; 1H, 1- oder 7-H), 4.00 (s; 1H, 7- oder 1-H), 4.15 (ddd; 1H, 6b-H), 7.55 (4H, Aromaten-H). – ¹³C-NMR: δ = 21.30 (q; CH₃), 38.07 (t; C-5), 39.31 (d; C-4), 50.29 (t; C-3), 55.16 (d; C-1), 56.85 (q; OCH₃), 64.13 (d; C-6), 81.68 (d; C-7), 127.11 (d; C-3', -5'), 129.25 (d; C-2', -6'), 136.40 (s; C-4'), 143.09 (s; C-1'). – MS: *m/e* = 317 (25%, M⁺), 315 (74, M⁺), 302 (25), 300 (68), 222 (62), 162 (31), 160 (92), 155 (83), 124 (71), 91 (100), 65 (76).

C₁₄H₁₈ClNO₃S (315.8) Ber. C 53.24 H 5.75 N 4.44 Gef. C 53.16 H 5.75 N 4.39

Zum Strukturbeweis wurde **15** dehydrohalogeniert zu 7-Methoxy-2-(4-methylphenylsulfonyl)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en (**16**): Die Lösung von 15 mg (0.048 mmol) **15** in 3 ml absol. Tetrahydrofuran wird mit 300 mg (3.36 mmol) Kalium-*tert*-butylat versetzt, 4 d bei Raumtemp. und anschließend 30 min unter Rückfluß gerührt. Man gibt 10 ml Methylenchlorid, dann 5 ml Wasser hinzu und engt die getrocknete organische Phase i. Vak. ein. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel Ether/Pentan 1:1). Ausb. 5 mg (37%) (Ether/Pentan), Schmp. 97°C. – ¹H-NMR: δ = 2.40 (s; 3H, CH₃), 2.62 (d; 1H, 3b-H), 2.93 (m; 1H, 4-H), 3.20 (m; 1H, 7-H), 3.23 (s; 3H, OCH₃), 3.52 (dd; 1H, 3a-H), 4.47 (m; 1H, 1-H), 5.98 (ddd; 1H, 6-H), 6.02 (ddd; 1H, 5-H), 7.45 (4H, Aromaten-H). – MS: *m/e* = 279 (92%, M⁺), 248 (10), 247 (12), 155 (25), 124 (100). C₁₄H₁₇NO₃S (279.4) Ber. 279.0929 Gef. 279.0936 (MS)

c) *N*-Hydroxy-*N*-[(*trans*-2-methoxy-3-cyclopenten-1-yl)methyl]-4-methylbenzolsulfonamid, Ausb. 22 mg (2%).

d) *exo*-6-(4-Methylphenylsulfonyloxy)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-2-en (**12**); identisch mit der unter 3.4.1. c) beschriebenen Substanz, Ausb. 243 mg (25%).

e) *N*-Hydroxy-*N*-[(*trans*-4-methoxy-2-cyclopenten-1-yl)methyl]-4-methylbenzolsulfonamid, Ausb. 55 mg (5%).

4. Versuche mit ²H-indizierten Substanzen

Ausgehend von **1**, das mit LiAlD₄ reduziert wird, werden in Analogie zu den nicht-indizierten Substanzen die folgenden Isotopomeren dargestellt. In den ¹H-NMR-Spektren fehlen die Banden der durch Deuterium ersetzten Protonen vollständig (D₂-Gehalt ≥ 98%). Entsprechend treten die durch diese Protonen in den ¹H- und ¹³C-Spektren verursachten Kopplungen nicht mehr auf.

4.1. [3,3-*D*₂]-2-Azabicyclo[2.2.1]heptan (analog zu 2.1.3., aber mit LiAlD₄).

4.2. 2-(Benzoyloxy)-[3,3-*D*₂]-2-azabicyclo[2.2.1]heptan (analog zu 2.1.4.).

4.3. [3,3-*D*₂]-2-Azabicyclo[2.2.1]heptan-2-ol (analog zu 2.1.5.).

4.4. *exo*-2-(4-Methylphenylsulfonyloxy)-[7,7-*D*₂]-1-azabicyclo[2.2.1]heptan (analog zu 3.1.1.).

4.5. *exo*-2-Methoxy-[7,7-*D*₂]-1-azabicyclo[2.2.1]heptan (analog zu 3.3.3.).

5. Versuche mit ¹⁸O-indizierten Substanzen

5.1. Darstellung der ¹⁸O-indizierten Sulfonylchloride

5.1.1. [^{18}O]Tosylchlorid⁵⁾: Wie beschrieben werden 20.0 g (105 mmol) durch Sublimation gereinigtes Tosylchlorid mit 1.98 g (105 mmol) H_2^{18}O (ca. 44% ^{18}O) verseift und mit PCl_5 in das Säurechlorid übergeführt, das man durch Sublimation reinigt. Zur ^{18}O -Bestimmung wird es (nach chromatographischer Reinigung; Laufmittel Ether/Petrolether 3:1) zum Amid umgesetzt⁵⁾. ^{18}O -Gehalt siehe Tab. 2.

5.1.2. 4-Methoxy- ^{18}O benzolsulfonylchlorid: Die Umsetzung von 4.00 g (19.4 mmol) 4-Methoxybenzolsulfonylchlorid mit 369 mg (19.4 mmol) H_2^{18}O (ca. 50proz.), dann mit PCl_5 erfolgt wie bei Lit.⁵⁾ für das Tosylderivat beschrieben. Man reinigt chromatographisch (Laufmittel Ether), dann durch Umkristallisieren aus Petrolether. Ausb. 3.46 g (86%). Zur ^{18}O -Bestimmung dient (wie beim Tosylchlorid⁵⁾) das analog hergestellte Amid. ^{18}O -Gehalt siehe Tab. 2.

5.2. Darstellung der indizierten Umlagerungsprodukte

5.2.1. *exo-2-([^{18}O]-4-Methylphenylsulfonyloxy)-1-azabicyclo[2.2.1]heptan* wurde aus **4** mit [^{18}O]Tosylchlorid dargestellt:

- in Petrolether analog zu 3.1.1., Reaktionszeit 30 h, Ausb. 21%;
- in Acetonitril, analog zu 3.1.1., Reaktionszeit 1.5 h, Ausb. 50%;
- in Methanol, vgl. 3.1.2.

5.2.2. *exo-2-(4-Methoxy- ^{18}O phenylsulfonyloxy)-1-azabicyclo[2.2.1]heptan* wurde analog 3.2. dargestellt.

5.2.3. *exo-6-([^{18}O]-4-Methylphenylsulfonyloxy)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-2-en* wurde aus **8** und [^{18}O]Tosylchlorid dargestellt:

- in Diethylether, vgl. 3.4.1.;
- in Acetonitril, analog zu 3.4.1., Reaktionszeit 1 h, Ausb. 40%;
- in Methanol, vgl. 3.4.2.

Tab. 2. Ergebnisse der massenspektrometrischen ^{18}O -Gehaltsbestimmung. Angegeben sind die Mittelwerte von ≥ 2 unabhängig hergestellten Produkten (ausgehend vom selben Sulfonylchlorid). Die Fehlergrenze liegt für den $^{18}\text{O}_1$ -Gehalt bei $\pm 0.4\%$ (absol.), beim $^{18}\text{O}_2$ -Gehalt bei $\pm 0.2\%$ (absol.)

Ausgangsindizierung		$^{18}\text{O}_1$	$^{18}\text{O}_2$
	Tosylchlorid ^{a)}	29.0	1.1
	4-Methoxybenzolsulfonylchlorid ^{a)}	29.7	1.5
	10b	29.9	1.5
Indizierung der durch Spaltung gewonnenen Sulfone (vgl. 5.3.)			
Sulfon	Edukt der Spaltung	Lösungsmittel bei der Umlagerung	
17a	10a	Petrolether	26.5
17a	10a	Acetonitril	0.7
17a	10a	Methanol	0.8
17b	10b	Acetonitril	1.3
17a	12	Diethylether	0.7
17a	12	Acetonitril	0.8
17a	12	Methanol	0.8

a) Gemessen als Amid.

5.3. Spaltung der Umlagerungsprodukte zu (4-Methylphenyl)phenyl- l^{18} Ojsulfon (**17a**) bzw. (4-Methoxyphenyl)phenyl- l^{18} Ojsulfon (**17b**): Die Lösung von 100 mg (0.375 mmol) eines der vorstehenden, indizierten Umlagerungsprodukte in 5 ml wasserfreiem Benzol wird bei 10°C mit 1.0 ml (2.0 mmol) Phenyllithium-Lösung (2 M in Benzol/Ether 70:30) versetzt. Nach 1 h bei 20°C hydrolysiert man mit 5 ml Wasser, schüttelt zweimal mit je 5 ml Methylenchlorid aus und engt die vereinigten, getrockneten organischen Phasen i. Vak. bis zur Trockne ein. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Laufmittel Methylenchlorid) gereinigt. **17a** bzw. **17b** kristallisiert man aus Ether/Petrolether 1:1 um. Ausb. ca. 60%.

Zur Isotopenanalyse wird **17a** erneut umkristallisiert (zuerst aus Ethanol, dann aus Ether).

17a: Schmp. 129°C (Lit.²²) 127–128°C).

17b: Schmp. 88°C (Lit.²³) 90–91°C).

18 O-Gehalt: siehe Tab. 2.

-
- 1) W. Schmidt, H.-J. Ballschmidt, M. Klessinger, A. Heesing und W. Herdering, Chem. Ber. **116**, 1097 (1983), nachstehend.
 - 2) P. G. Gassman, Acc. Chem. Res. **3**, 26 (1970).
 - 3) J. M. Biehler und J. P. Fleury, Tetrahedron **27**, 3171 (1971).
 - 4) D. E. Edwards, G. Bernath, J. Dixon, J. M. Paton und D. Vocelle, Can. J. Chem. **52**, 2123 (1974).
 - 5) A. Heesing und D. Gutschke, Chem. Ber. **106**, 2379 (1973); U. Gessner, A. Heesing, L. Keller und W. Kleine Homann, ebenda **115**, 2865 (1982).
 - 6) J. P. Ford und J. D. Scribner, J. Am. Chem. Soc. **103**, 4281 (1981).
 - 7) C. D. Beard und K. Braun, J. Org. Chem. **39**, 3875 (1974).
 - 8) A. Heesing, W. Kleine Homann und W. Müllers, Chem. Ber. **113**, 152 (1980).
 - 9) G. A. Taylor, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1979**, 376.
 - 10) P. G. Gassman und G. D. Hartman, J. Am. Chem. Soc. **95**, 449 (1973).
 - 11) J. C. Jagt und A. M. van Leusen, J. Org. Chem. **39**, 564 (1974).
 - 12) S. Gambarjan und O. Cialtician, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **60**, 390 (1927).
 - 13) J. R. Malpass und N. J. Tweddle, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 **1978**, 120.
 - 14) J. B. Stothers, C. T. Tan und K. C. Teo, Can. J. Chem. **54**, 1211 (1976).
 - 15) A. Heesing, W. Herdering, G. Henkel und B. Krebs, Chem. Ber. **116**, 1107 (1983).
 - 16) P. G. Gassman, K. Shudo, R. L. Cryberg und A. Battisti, Tetrahedron Lett. **1972**, 875.
 - 17) E. H. White und C. A. Aufdermarsch jr., J. Am. Chem. Soc. **83**, 1179 (1961).
 - 18) F. C. Whitmore, F. H. Hamilton und N. Thurman, J. Am. Chem. Soc. **45**, 1066 (1923).
 - 19) G. H. Coleman, W. C. Fernelius, R. W. Leeper und C. C. Schulze in Inorganische Synthesis, Bd. II, S. 90, McGraw-Hill, New York 1946.
 - 20) J. M. Cox und R. Ghosh, Tetrahedron Lett. **1969**, 3351.
 - 21) J. R. Malpass und N. J. Tweddle, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 **1977**, 874.
 - 22) W. R. Gathwaite, J. Kenyon und H. Phillips, J. Chem. Soc. **1928**, 2280.
 - 23) G. D. Hilbert und T. B. Johnson, J. Am. Chem. Soc. **51**, 1526 (1929).

[206/82]