

Umlagerung von azabicyclischen Hydroxylamin-Derivaten unter Sauerstoff-Insertion

Albert Heesing*^a, Wilhelm Herdering^a, Gerald Henkel^b und Bernt Krebs^b

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

Anorganisch-Chemisches Institut der Universität Münster^b,
Corrensstr. 36, D-4400 Münster

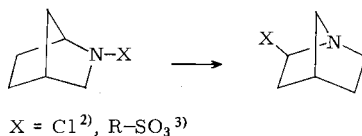
Eingegangen am 5. Juli 1982

N-Hydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en (**1**) wird bei der Umsetzung mit Tosyl- und Benzoylchlorid umgelagert zu den Oxaazabicyclen **3**, **4** und **8**. Die Struktur von **3** wurde durch Röntgenstrukturanalyse bewiesen. Versuche mit [¹⁸O]Tosylchlorid sowie die Abfangprodukte mit Methanol sprechen für eine ionische Spaltung in dem durch *N*-Tosylierung gebildeten Intermediären **11**, im Gegensatz zum radikalischen Ablauf¹⁾ der sonst analogen Meisenheimer-Umlagerung.

Rearrangement with Oxygen-Insertion in Azabicyclic Hydroxylamine Derivatives

N-Hydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-ene (**1**) is rearranged to the oxaazabicyclic compounds **3**, **4**, and **8** by the reaction with either tosyl or benzoyl chloride. The structure of **3** was proved by X-ray analysis. Experiments with [¹⁸O]tosyl chloride as well as products of the intermediate **12** with methanol are consistent with a heterolysis in the intermediate **11** formed by *N*-tosylation – in contrast to the homolytic¹⁾ Meisenheimer rearrangement.

2-Azabicyclo[2.2.1]heptane, in denen der Stickstoff durch einen elektronegativen Substituenten aktiviert ist, geben Gerüstumlagerungen zu 1-Azabicyclen, z. B.:



Hierfür werden ionische²⁾ aber auch pericyclische⁴⁾ Mechanismen diskutiert.

Wir versuchten, das postulierte^{2,3)} Nitrenium-Ion durch Wechselwirkung mit einer Doppelbindung in 5,6-Stellung zu stabilisieren. Wir fanden aber, daß diese Art der Umlagerung nur zum Teil abläuft.

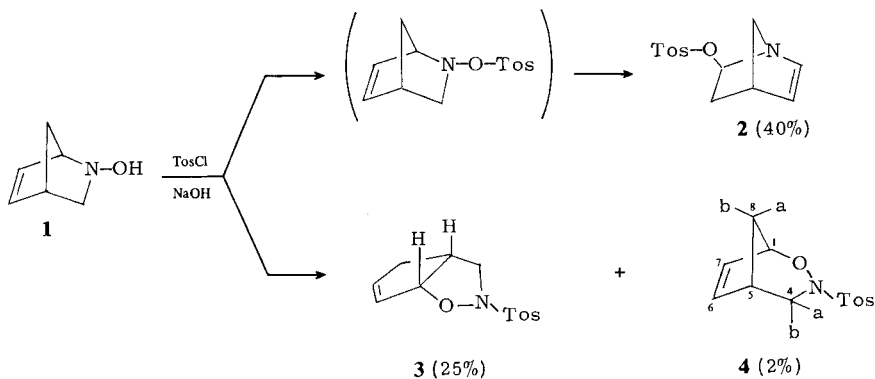
In etwa gleichem Umfang trat unter reversibler Ringöffnung eine Sauerstoffeinschiebung in den Heteroring ein⁵⁾. Wir haben die Struktur der Produkte und den Mechanismus untersucht.

1. Produkte der Sauerstoff-Insertion

1.1. Bei der Umsetzung mit Tosylchlorid

Bei der Umsetzung von *N*-Hydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en (**1**) mit Tosylchlorid treten in vergleichbaren Mengen zwei Umlagerungsreaktionen ein:

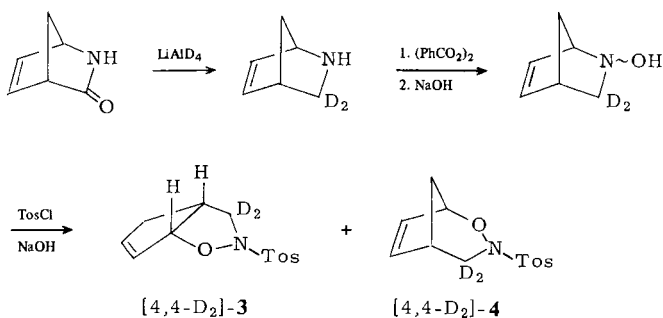
- a) unter primärer *O*-Tosylierung entsteht der 1-Azabicyclus **2**, wie in der vorstehenden Veröffentlichung beschrieben ist⁶⁾;
 b) daneben entstehen die *N*-tosylierten Oxaazabicyclen **3** und **4**.



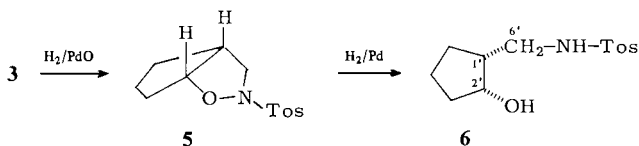
Ihre Bildung entspricht einer Sauerstoff-Einschiebung, die nach einer der Meisenheimer-Umlagerung ähnlichen Reaktion erfolgt ist.

Die Strukturen ergeben sich aus den ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren, bei **3** aber insbesondere aus der Röntgen-Strukturanalyse (Kap. 1.3.).

Zur Deutung der ¹H-NMR-Spektren wie des Reaktionsablaufs wurde aus dem in 3-Stellung dideutierten Edukt, das in Analogie zur Synthese der nicht dideutierten Verbindungen⁶⁾ synthetisiert wurde, [4,4-D₂]-**3** dargestellt. Edukt und Produkt waren zu $\geq 98\%$ in den angegebenen Positionen dideutiert.



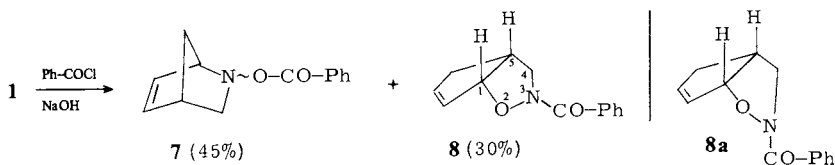
3 kann durch stufenweise Hydrierung in die Derivate **5** und **6** übergeführt werden: zunächst reagiert nur die Doppelbindung; aber auch die Hydrogenolyse der N – O-Bindung erfolgt leicht, wie von cyclischen Hydroxylaminen bekannt ist⁷⁾.



Auch bei diesen Cyclopentan-Derivaten stimmen die NMR-Daten mit den Strukturen gut überein.

1.2. Bei der Umsetzung mit Benzoylchlorid

Das Edukt **1** wird von Benzoylchlorid ebenfalls an Sauerstoff und Stickstoff acyliert. Hier ist jedoch das *O*-Benzoyl-Derivat **7** stabil⁶⁾, während sich aus dem nicht nachweisbaren *N*-Benzoyl-Derivat spontan **8** bildet.



Die Struktur von **8** entspricht, wie die NMR-Spektren zeigen, der von **3**. Ein deutlicher Unterschied wird nur für den 3J -Wert zwischen 4a-H und 5-H gefunden: bei **3** beträgt er 9,4, bei **8** nur 2,8 Hz. Dies wird im Kap. 1.3. diskutiert.

Bicyclische Tetrahydro-isoxazole wie **3** und **8** sind auf anderen Wegen nur schwer zugänglich⁸⁾. Sie enthalten dann noch mehrere, oft störende Substituenten. Daher kann die Bildung von **3** und **8** aus **1** trotz der mäßigen Ausbeuten auch präparativ interessant sein.

1.3. Röntgen-Strukturanalyse und Konformation von **3***)

3 kristallisiert in der monoklinen Raumgruppe $P2_1/c$ mit $a = 604.8(3)$, $b = 1755.3(5)$, $c = 1277.6(3)$ pm, $\beta = 113.25(3)^\circ$, $V = 1246.2 \times 10^6$ pm³, $Z = 4$, $d_{\text{calc.}} = 1.41$ g · cm⁻³. Die Intensitäten von 2735 symmetrieunabhängigen Reflexen wurden mit einem Vierkreisdiffraktometer (Modell P2₁ der Fa. Syntex, Mo- K_α -Strahlung, Graphitmonochromator, Scintillationszähler, $2\Theta - \Theta - \text{scan}$, $\sin\Theta/\lambda \leq 0.64$ Å⁻¹, intensitätsabhängige Scangeschwindigkeit zwischen 4 und 30° in 2 Θ) an einem aus Ether kristallisierten Einkristall der ungefähren Größe 0.20 × 0.22 × 0.40 mm gemessen und nach Lorentz- und Polarisationsfaktorkorrekturen zu relativen Strukturamplituden F_o reduziert. Auf eine Absorptionskorrektur wurde wegen geringer Absorptionseffekte verzichtet ($\mu = 2.6$ cm⁻¹).

Die Lösung der Struktur erfolgte auf der Basis eines Satzes ausgewählter E -Werte mit Hilfe des Programmsystems MULTAN. Das zunächst aus der E -map erhaltene Strukturmodell bestand aus einem Molekülfragment, das durch abwechselnde Verfeinerungszyklen und Differenz-Fourier-Synthesen mit dem vollen Datensatz vervollständigt werden konnte.

Zur abschließenden Kleinste-Quadrat-Verfeinerung der 223 Parameter des vollständigen Strukturmodells (neben den Lagekoordinaten die Koeffizienten der mit Ausnahme der H-Atome anisotropen Temperaturfaktoren aller Atome sowie ein Skalierungsfaktor) wurden 2259 unabhängige Reflexe mit $F_o \geq 3.92\sigma(F)$ verwendet. Nach der Konvergenz ergaben sich folgende R -Werte: $R_1 = \sum (|F_o| - |F_c|) / \sum |F_o| = 0.039$, $R_2 = [\sum w(|F_o| - |F_c|)^2 / \sum wF_o^2]^{1/2} = 0.048$ mit $1/w = \sigma_{(F)}^2 + (0.01 \cdot F_o)^2$ und $\sigma_{(F)} = \sigma_{(I)} L_p^{-1} / 2F_o$ (L_p = Lorentz- und Polarisationsfaktor). Die Atomkoordinaten und Koeffizienten der Temperaturfaktoren sind in Tab. 1 und 2 zusammengestellt.

*) Weitere Einzelheiten zur Kristallstrukturuntersuchung können beim Fachinformationszentrum Energie Physik Mathematik, D-7514 Eggenstein-Leopoldshafen, unter Angabe der Hinterlegungsnummer CSD 50270, des Autors und des Zeitschriftenzitats angefordert werden.

Tab. 1. C₁₃H₁₅NO₃S (3): Atomkoordinaten und Koeffizienten der anisotropen Temperaturfaktoren*) mit Standardabweichungen

	x	y	z	B ₁₁	B ₂₂	B ₃₃	B ₁₂	B ₁₃	B ₂₃
S	0.46050(9)	0.20805(3)	0.22342(4)	3.62(2)	2.59(2)	2.44(2)	-0.37(2)	0.89(2)	-0.18(1)
O(1)	0.32397(29)	0.25318(9)	0.26974(12)	4.95(7)	3.61(7)	3.82(7)	0.60(6)	1.36(6)	-0.72(5)
O(2)	0.55437(28)	0.24244(8)	0.14780(12)	5.00(7)	3.71(7)	2.99(6)	-1.34(6)	1.19(5)	0.28(5)
C(1')	0.69968(32)	0.16370(11)	0.33504(15)	3.07(7)	2.91(8)	2.18(7)	-0.70(6)	0.75(6)	-0.32(6)
C(2')	0.70487(38)	0.16476(12)	0.44479(16)	3.63(9)	3.77(9)	2.55(7)	-0.52(7)	1.36(7)	-0.47(7)
C(3')	0.90143(39)	0.13374(13)	0.53248(16)	4.37(10)	4.34(10)	2.15(7)	-0.94(8)	1.10(7)	-0.22(7)
C(4')	1.09165(36)	0.10164(11)	0.51399(16)	3.46(8)	3.20(9)	2.83(8)	-0.97(7)	0.39(7)	-0.10(6)
C(5')	1.08141(38)	0.10092(13)	0.40299(18)	3.18(9)	4.36(10)	3.46(9)	-0.32(7)	1.16(7)	-0.49(7)
C(6')	0.88734(37)	0.13235(13)	0.31426(17)	3.58(9)	4.59(10)	2.36(7)	-0.60(7)	1.30(7)	-0.30(7)
C(7')	1.30643(52)	0.06908(18)	0.61010(25)	4.31(12)	4.55(12)	3.92(11)	-0.44(10)	-0.03(9)	0.38(9)
N	0.27892(27)	0.13262(9)	0.16026(12)	3.06(6)	2.71(6)	2.34(6)	-0.22(5)	0.79(5)	-0.06(5)
O(3)	0.39456(23)	0.08867(7)	0.10222(11)	3.37(6)	2.86(6)	2.62(5)	0.82(4)	0.42(4)	-0.11(4)
C(1)	0.30929(36)	0.11579(11)	-0.01712(15)	3.05(8)	3.30(8)	2.57(7)	0.39(7)	1.05(6)	-0.04(6)
C(4)	0.04600(34)	0.15483(13)	0.07095(16)	2.85(8)	3.52(9)	2.55(7)	0.18(7)	1.03(6)	-0.01(6)
C(5)	0.08820(34)	0.16547(11)	-0.03871(15)	3.51(8)	2.69(8)	2.48(7)	0.77(6)	1.10(6)	0.37(6)
C(6)	-0.11437(44)	0.13136(16)	-0.14394(18)	3.91(10)	5.60(13)	2.59(8)	1.38(9)	0.42(7)	-0.18(8)
C(7)	-0.01254(44)	0.05792(14)	-0.16175(18)	5.07(11)	3.89(10)	2.69(8)	0.18(9)	0.38(8)	-0.49(7)
C(8)	0.21542(44)	0.04976(13)	-0.09623(18)	5.01(11)	3.57(9)	2.96(8)	1.49(8)	1.00(8)	-0.51(7)

*) Der anisotrope Temperaturfaktor ist definiert als: $\exp\{-1/4(B_{11}h^2a^{*2} + B_{22}k^2b^{*2} + B_{33}l^2c^{*2} + 2B_{12}hka^*b^* + 2B_{13}hla^*c^* + 2B_{23}klb^*c^*)\}$.

Tab. 2. C₁₃H₁₅NO₃S (3): Koordinaten der H-Atome und isotrope Temperaturfaktoren mit Standardabweichungen

	x	y	z	B		x	y	z	B
H(2')	0.577(4)	0.183(1)	0.460(2)	3.6(5)	H(4a)	-0.068(4)	0.114(1)	0.065(2)	3.7(5)
H(3')	0.897(4)	0.139(1)	0.609(6)	5.0(6)	H(4b)	-0.013(4)	0.197(1)	0.095(2)	3.6(5)
H(5')	1.209(4)	0.082(1)	0.385(2)	3.5(5)	H(5)	0.116(3)	0.218(1)	-0.047(2)	2.7(4)
H(6')	0.885(4)	0.129(1)	0.242(2)	4.2(5)	H(6a)	-0.268(5)	0.129(1)	-0.136(2)	4.9(6)
H(7'a)	1.341(7)	0.025(2)	0.599(3)	9.1(11)	H(6b)	-0.142(5)	0.165(2)	-0.213(3)	7.3(7)
H(7'b)	1.451(8)	0.092(2)	0.614(3)	11.0(12)	H(7)	-0.105(5)	0.021(2)	-0.214(2)	6.1(6)
H(7'c)	1.283(7)	0.071(3)	0.674(4)	10.9(13)	H(8)	0.315(4)	0.012(2)	-0.097(2)	5.2(6)
H(1)	0.436(4)	0.143(1)	-0.025(2)	2.9(4)					

Alle Rechnungen wurden auf einem Rechner ECLIPSE S 200 der Fa. Data General durchgeführt. Dabei wurden neben eigenen Programmen die Programme des XTL- und SHELXTL-Systems der Fa. Nicolet benutzt. Die Bindungsabstände und Valenzwinkel im Molekül 3 liegen im Erwartungsbereich und sind in Tab. 3 aufgeführt. Abb. 1 zeigt eine Projektion des Moleküls mit Schwingungsellipsoiden.

Von Interesse ist die Konformation im heterocyclischen Ring: der pyramidale Stickstoff liegt 53 pm über der aus den C-Atomen 1, 4 und 5 gebildeten Ebene, der Ringsauerstoff ebenfalls, aber nur knapp (16 pm). Die Sulfonylgruppe am N steht axial über dem

Tab. 3. C₁₃H₁₅NO₃S (3): Intramolekulare Abstände und Valenzwinkel mit Standardabweichungen

Bindungslängen [pm]		Valenzwinkel [°]	
S - O(1)	143.0(2)	O(1) - S - O(2)	119.5(1)
S - O(2)	143.3(2)	O(1) - S - N	104.9(1)
S - N	170.6(2)	O(1) - S - C(1')	109.5(1)
		O(2) - S - N	111.1(1)
		O(2) - S - C(1')	108.3(1)
		N - S - C(1')	102.1(1)
N - O(3)	142.9(2)	S - N - O(3)	108.0(1)
N - C(4)	147.3(3)	S - N - C(4)	113.7(1)
		O(3) - N - C(4)	104.8(1)
O(3) - C(1)	148.2(2)	N - O(3) - C(1)	108.5(1)
C(1) - C(5)	152.8(3)	O(3) - C(1) - C(5)	107.1(2)
C(1) - C(8)	149.5(3)	O(3) - C(1) - C(8)	109.4(2)
		C(5) - C(1) - C(8)	104.4(2)
C(4) - C(5)	153.1(3)	N - C(4) - C(5)	106.7(2)
C(5) - C(6)	153.8(3)	C(1) - C(5) - C(4)	102.4(2)
		C(1) - C(5) - C(6)	105.9(2)
		C(4) - C(5) - C(6)	112.9(2)
C(6) - C(7)	148.4(4)	C(5) - C(6) - C(7)	103.7(2)
C(7) - C(8)	130.8(4)	C(6) - C(7) - C(8)	113.2(2)
		C(7) - C(8) - C(1)	111.8(2)
C(1') - C(2')	139.0(3)	S - C(1') - C(2')	119.7(2)
C(1') - C(6')	137.8(3)	S - C(1') - C(6')	119.7(2)
		C(2') - C(1') - C(6')	120.5(2)
C(2') - C(3')	138.8(3)	C(1') - C(2') - C(3')	118.8(2)
C(2') - C(4')	138.8(3)	C(2') - C(3') - C(4')	122.0(2)
C(4') - C(5')	139.5(3)	C(3') - C(4') - C(5')	118.1(2)
C(4') - C(7')	150.4(4)	C(3') - C(4') - C(7')	121.6(2)
		C(5') - C(4') - C(7')	120.3(2)
C(5') - C(6')	138.4(3)	C(4') - C(5') - C(6')	120.8(2)
		C(5') - C(6') - C(1')	119.9(2)

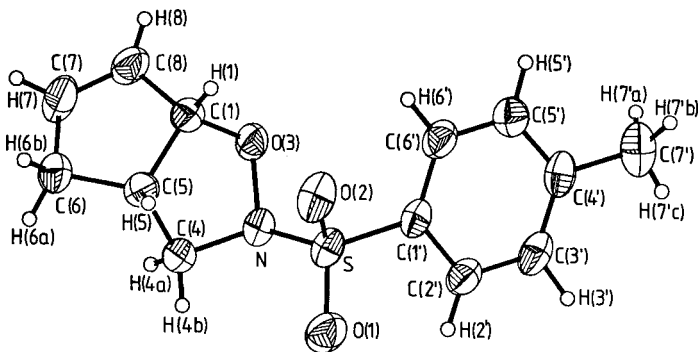


Abb. 1. Molekülstruktur von 3 mit Atombezeichnungen

Isoxazolidin-Ring. Dadurch nehmen die freien Elektronenpaare von Ringsauerstoff und Stickstoff eine gestaffelte Position ein, die bei Hydroxylaminen einem Energieminimum entspricht⁹⁾.

Auch in Lösung findet man diese Konformation: die mit Hilfe der Karplus-Gleichung aus den Torsionswinkeln errechneten Kopplungskonstanten stimmen gut mit den Werten überein, die durch selektive Entkopplung im 300-MHz-¹H-NMR-Spektrum gemessen wurden.

Dagegen zeigt das analoge Benzoyl-Derivat **8** (Kap. 1.2.) eine viel kleinere Kopplungskonstante zwischen 4a-H und 5-H. Dies spricht dafür, daß der Heterocyclus eine andere Konformation annimmt, bei der der Stickstoff und der Benzoylrest unter der Ringebene stehen (**8a**).

Dadurch verringert sich der Torsionswinkel stark (in **3** 146.5°; in **8a** ca. 100°); entsprechend sinkt die Kopplungskonstante (vgl. Lit.¹⁰⁾).

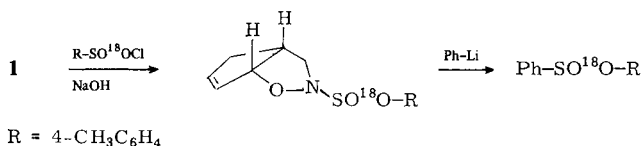
Die beiden Isomeren, die man bei **8** im Tieftemperaturspektrum findet, zeigen beide diesen kleinen ³J-Wert. Dies spricht für gleichartige Konformation des Isoxazolidin-Ringes und eine behinderte Rotation im Amidsystem.

2. Zum Ablauf der Reaktion

2.1. Untersuchungen an ¹⁸O-indizierten Substanzen

Bei der Umlagerung von **1** in das 1-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-System tritt nach primärer *O*-Tosylierung zu ca. 50% ein ¹⁸O-Äquilibrieren in der Sulfonyloxy-Gruppe ein⁶⁾. Bei der hier postulierten primären *N*-Tosylierung müßte dies fehlen.

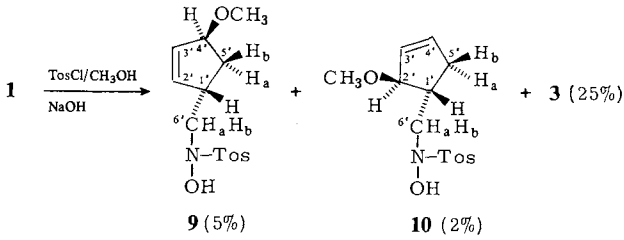
Um dies zu prüfen, setzten wir **1** mit [¹⁸O]Tosylchlorid um und isolierten das ¹⁸O-indizierte Umlagerungsprodukt **3**. Nach Spaltung mit Phenyllithium⁵⁾ kann der ¹⁸O-Gehalt der Sulfonylgruppe massenspektrometrisch bestimmt werden: er stimmt genau mit dem des Eduktes überein.



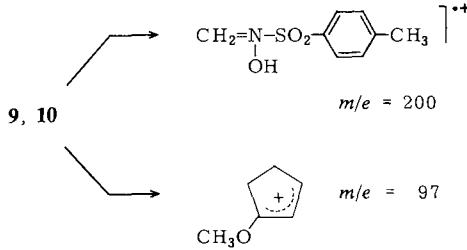
2.2. Abfangreaktion in Methanol

Zwar ähnelt die Umlagerung stark der Meisenheimer-Umlagerung, für die ein radikalischer Ablauf nachgewiesen wurde¹⁾. Der stark elektronenziehende Effekt der Tosylgruppe könnte aber einen ionischen Ablauf und die viel höhere Reaktionsgeschwindigkeit bewirken. Um ionische Intermediäre abzufangen, wurde die Tosylierung in Methanol durchgeführt. Neben **3** (und anderen Produkten, vgl. Lit.⁶⁾) konnten in geringen Ausbeuten die beiden Cyclopenten-Derivate **9** und **10** isoliert werden, in die das Lösungsmittel unter Ringöffnung eingebaut ist.

Die Struktur der Produkte geht aus den NMR-Spektren hervor. Lediglich die *trans*-Anordnung der Substituenten kann aus den Kopplungskonstanten nicht völlig sicher abgeleitet werden.



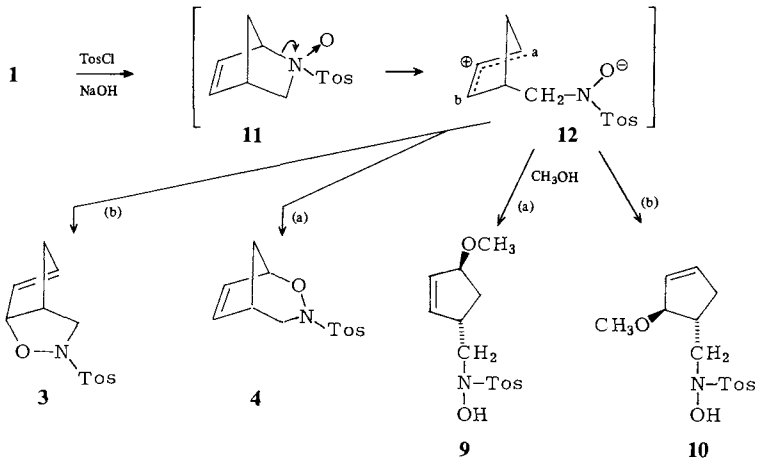
Auch die – sehr ähnlichen – Massenspektren von **9** und **10** lassen sich mit diesen Strukturen gut deuten, wie die Zerfallswege zeigen.



Die Molekülpeaks konnten bei den sehr labilen Substanzen **9** und **10** nur durch Feld-desorptions-Massenspektrometrie nachgewiesen werden.

2.3. Ablauf der Reaktion

Die Ergebnisse lassen sich mit einem Mechanismus deuten, der als entscheidende Zwischenstufe das durch *N*-Tosylierung gebildete *N*-Oxid **11** eines tertiären Sulfonamids und das monocyclische Zwitterion **12** annimmt.



12 kann dann an den beiden Enden des Allylsystems (a bzw. b) mit dem negativ geladenen Sauerstoff zu **3** und **4** recyclieren. In Methanol als Reaktionsmedium greift

auch dieses die reaktiven Allylstellungen an, wodurch die monocyclischen Derivate **9** und **10** entstehen.

Auf zwei Punkte ist hinzuweisen:

1. Im Gegensatz zum gesättigten System, wo wir nur *O*-Tosylierung fanden⁶⁾, erfolgt die Acylierung bei **1** an Sauerstoff wie Stickstoff mit vergleichbarer Geschwindigkeit.

Um dies zu deuten, wurden MINDO/3-Rechnungen und PE-Messungen an gesättigten wie ungesättigten bicyclischen Aminen und Hydroxylaminen durchgeführt¹¹⁾. Sie lassen innerhalb der Genauigkeit dieser Methoden auf keine Wechselwirkung durch den Raum mit der Doppelbindung schließen, die eine Destabilisierung des freien Elektronenpaares und dadurch eine erhöhte Nucleophilie zur Folge haben sollte.

Die leichte *N*-Acylierung bei **1** kann sterische Ursachen haben: bei **1** ist das Elektronenpaar des Stickstoffs in beiden Invertomeren gut angreifbar. Dagegen wird im gesättigten System, das bevorzugt in der *exo*-Form vorliegt (82%, ΔG^\ddagger ca. 17 kcal/mol⁶⁾), das Elektronenpaar durch die *endo*-ständigen Wasserstoffe an C-5 und C-6 stark abgeschirmt.

Von Oximen ist bekannt, daß die *N*-Acylierung stark auf sterische Effekte anspricht¹²⁾.

2. Die Abfangprodukte **9** und **10** sprechen für eine Heterolyse der C–N-Bindung in **11** – im Gegensatz zur Homolyse, die die Meisenheimer-Umlagerung einleitet. Der Unterschied wird aus der Art der Substitution am Stickstoff verständlich: die Meisenheimer-Reaktion geht von den *N*-Oxiden tertiärer Alkyl- oder Aryl-substituierter Amine aus. Bei **11** fördert aber der starke elektronenziehende Effekt der Tosylgruppe die Heterolyse so stark, daß die Reaktion schon bei $\leq 0^\circ\text{C}$ abläuft, während die Homolyse bei den Aminoxiden erhöhte Temperaturen erfordert¹²⁾.

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

Experimenteller Teil

1. *Allgemeine Verfahren*: siehe vorstehend⁶⁾.

2. *Produkte einer primären N-Tosylierung von N-Hydroxy-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en (1)*

2.1. *Reaktion in Ether*: 500 mg (4.50 mmol) **1**⁶⁾ werden in absol. Ether mit 700 mg (3.67 mmol) Tosylchlorid bei 0°C in Gegenwart von NaOH-Pulver umgesetzt. Einzelheiten der Reaktion und der chromatographischen Trennung sind beschrieben⁶⁾. Produkte:

a) *exo-6-(4-Methylphenylsulfonyloxy)-1-azabicyclo[2.2.1]hept-2-en (2)*, Ausb. 390 mg (40%), vgl. vorstehende Veröffentlichung⁶⁾.

b) *3-(4-Methylphenylsulfonyl)-2-oxa-3-azabicyclo[3.3.0]oct-7-en (3)*, Ausb. 243 mg (25%), Schmp. 108°C (Ether). – $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 2.20$ (m; 1 H, 6a-H), 2.44 (s; 3 H, CH_3), 2.50 (m; 1 H, 6b-H), 2.90 (dd; 1 H, 4b-H), 3.15 (m; 1 H, 5-H), 4.38 (dd; 1 H, 4a-H), 5.48 (d; 1 H, 1-H), 5.70 (m; 1 H, 7- oder 8-H), 5.85 (m; 1 H, 8- oder 7-H), 7.60 (4H, Aromaten-H). *J*-Werte zwischen den Protonen: 1/5: 7.8; 4a/4b: 11.9; 4a/5: 9.4; 4b/5: 9.5; 5/6a: 1.8; 5/6b: 7.8; 6a/6b: 17.9; 7/8: 5.8 Hz. – $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 21.43$ (q; CH_3), 36.25 (t; C-6), 43.27 (d; C-5), 55.10 (t; C-4), 92.99 (d; C-1), 128.99 (d; C-3', -5', -7), 129.51 (d; C-2', -6'), 132.76 (s; C-4'), 134.39 (d; C-7, C-8), 144.85 (s; C-1'). – MS: *m/e* = 265 (39%, M^+), 200 (51), 157 (49), 155 (100), 139 (6), 110 (29), 91 (49).

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$ (265.3) Ber. C 58.85 H 5.70 N 5.28 Gef. C 59.08 H 5.80 N 5.18

c) *3-(4-Methylphenylsulfonyl)-2-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-6-en* (4), Ausb. 20 mg (2%), Schmp. 104 °C (Petroleumäther). – ¹H-NMR: δ = 1.55 (d; 1H, 8a-H), 1.80 (m; 1H, 8b-H), 2.42 (s; 3H, CH₃), 2.80 (m; 1H, 5-H), 2.86 (dd; 1H, 4a-H), 3.63 (dddd; 1H, 4b-H), 4.78 (m; 1H, 1-H), 6.08 (dd; 1H, 7-H), 6.48 (dd; 1H, 6-H), 7.55 (4H, Aromaten-H). *J*-Werte zwischen den Protonen: 1/4b: 1.4; 1/7: 2.7; 1/8b: 3.1; 4a/4b: 10.9; 4a/5: 1.3; 4b/5: 3.9; 4b/8b: 2.2; 5/6: 2.7; 5/8b: 5.0; 6/7: 5.8; 8a/8b: 11.0 Hz. – ¹³C-NMR: δ = 21.49 (q; CH₃), 37.42 (d; C-5), 42.68 (t; C-8), 51.84 (t; C-4), 83.36 (d; C-1), 128.53 (d; C-6 oder -7), 128.86 (d; C-3', -5'), 129.25 (d; C-2', -6'), 131.85 (s; C-4'), 139.45 (d; C-7 oder -6), 144.06 (s; C-1'). – MS: *m/e* = 265 (16%, M⁺), 200 (35), 157 (42), 155 (100), 139 (6), 110 (17), 91 (42).

2.2. *Reaktion in Methanol*: 200 mg (4.50 mmol) **1** werden in methanolischer Natronlauge bei 0 °C mit 342 mg (1.79 mmol) Tosylchlorid umgesetzt. Die Produkte werden chromatographisch getrennt. Einzelheiten vgl. vorstehende Veröffentlichung⁶). Von den 5 Substanzen sind dort noch nicht beschrieben:

a) **3**; Ausb. 25%, Schmp. 108 °C, identisch mit der unter 2.1. b) beschriebenen Substanz.

b) *N-Hydroxy-N-[(trans-4-methoxy-2-cyclopenten-1-yl)methyl]-4-methylbenzolsulfonamid* (9), Ausb. 55 mg (5%), Schmp. 148 °C (Ether). – IR: 3200 cm⁻¹ (OH). – ¹H-NMR: δ = 1.85 (ddd; 1H, 5'a-H), 2.03 (dd; 1H, 5'b-H), 2.44 (s; 3H, CH₃), 2.78 (dd; 1H, 6'a- oder 6'b-H), 2.87 (dd; 1H, 6'b- oder 6'a-H), 3.20 (m; 1H, 1'-H), 3.35 (s; 3H, OCH₃), 4.48 (m; 1H, 4'-H), 5.96 (AB-System; 2'-H, 3'-H), 7.0 (s; 1H, NOH; verschwindet beim Schütteln mit D₂O), 7.55 (4H, Aromaten-H). *J*-Werte zwischen den Protonen: 4'/5'a: 7.3; 4'/5'b: 2.5; 2'/3': 5.8; 1'/5'a: 5.4; 1'/5'b: 7.6; 1'/6'a: 7.2; 1'/6'b: 6.6; 5'a/5'b: 14.1; 6'a/6'b: 12.1 Hz. – ¹³C-NMR: δ = 21.63 (q; CH₃), 34.63 (t; C-5'), 42.43 (d; C-1'), 56.27 (q; OCH₃), 57.18 (t; C-6'), 85.51 (d; C-4'), 129.51 (d; C-2, -3, -5, -6), 129.56 (s; C-4), 131.40 (d; C-2' oder -3'), 138.35 (d; C-3' oder -2'), 144.72 (s; C-1). – MS: *m/e* = 280 (4%), 265 (14), 200 (76), 157 (42), 156 (75), 155 (100), 142 (75), 139 (40), 124 (10), 111 (67), 110 (25), 97 (83), 91 (58). – Felddesorptionsmassenspektrum: *m/e* = 297 (100%).

C₁₄H₁₉NO₄S (297.4) Ber. C 56.55 H 6.44 N 4.71 **9**: Gef. C 56.32 H 6.43 N 4.72

10: Gef. C 56.50 H 6.39 N 4.70

c) *N-Hydroxy-N-[(trans-2-methoxy-3-cyclopenten-1-yl)methyl]-4-methylbenzolsulfonamid* (10), Ausb. 22 mg (2%), Schmp. 130 °C (Petroleumäther). – IR: 3200 cm⁻¹ (OH). – ¹H-NMR: δ = 2.02 (m; 1H, 5'a-H), 2.43 (s; 3H, CH₃), 2.48 (m; 1H, 1'-H), 2.60 (m; 1H, 5'b-H), 2.85 (dd; 1H, 6'a- oder 6'b-H), 4.03 (dd; 1H, 6'b- oder 6'a-H), 3.33 (s; 3H, OCH₃), 4.34 (s; Halbhöhenbreite = 8 Hz; 1H, 2'-H), 5.85 (m; 1H, 3'- oder 4'-H), 5.95 (m; 1H, 4'- oder 3'-H), 7.07 (s; 1H, NOH, verschwindet beim Schütteln mit D₂O), 7.55 (4H, Aromaten-H). *J*-Werte zwischen den Protonen: 3'/4': 5.7; 5'a/5'b: 16.8; 1'/5'a: 4.1; 1'/5'b: 8.2; 1'/6'a: 6.4; 1'/6'b: 8.8; 6'a/6'b: 12.4 Hz. – ¹³C-NMR: δ = 21.60 (q; CH₃), 35.60 (t; C-5'), 41.50 (d; C-1'), 56.01 (t; C-6'), 56.03 (q; OCH₃), 89.59 (d; C-2'), 129.63 (d; C-3' oder -4'), 129.96 (d; C-2, -3, -5, -6), 130.40 (s; C-4), 134.80 (d; C-4' oder -3'), 144.80 (s; C-1). – MS: *m/e* = 265 (13%), 200 (26), 157 (26), 155 (48), 139 (13), 124 (13), 111 (22), 97 (26), 91 (100). – Felddesorptionsmassenspektrum: *m/e* = 297 (33%, M⁺), 265 (100).

3. *Produkte einer primären N-Benzoylierung von 1*: Zur Lösung von 200 mg (1.80 mmol) **1**⁶) in 20 ml Acetonitril gibt man 200 mg (5.0 mmol) NaOH-Pulver und tropft bei 0 °C 281 mg (2.00 mmol) Benzoylchlorid, gelöst in 5 ml Acetonitril, zu. Nach 30 min bei 0 °C versetzt man mit 50 ml Methylenchlorid und 100 ml Eiswasser und engt die getrocknete organische Phase i. Vak. ein. Das Produktgemisch wird säulenchromatographisch (Laufmittel Ether/Petroleumäther 1:1) getrennt.

a) *2-(Benzoyloxy)-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en* (7), Ausb. 176 mg (45%), identisch mit der authentischen Substanz⁶).

b) 3-Benzoyl-2-oxa-3-azabicyclo[3.3.0]oct-7-en (8), Ausb. 114 mg (30%), Schmp. 62 °C (Petrolether). – ¹H-NMR bei 60 °C: δ = 2.44 (m; 1H, 6a-H), 2.65 (m; 1H, 6b-H), 3.18 (m; 1H, 5-H), 3.60 (dd; 1H, 4b-H), 4.12 (dd; 1H, 4a-H), 5.30 (d; 1H, 1-H), 5.41 (m; 1H, 7-H), 6.00 (m; 1H, 8-H), 7.40–7.80 (m; 5H, Aromaten-H). *J*-Werte zwischen den Protonen: 1/5: 7.6; 4a/4b: 11.3; 4a/5: 2.8; 4b/5: 8.4; 5/6b: 8.4; 6a/6b: 17.8; 7/8: 5.6 Hz. Bei –70 °C treten zwei Isomere im Verhältnis 2:1 auf. – ¹³C-NMR: δ = 38.91 (t; C-6), 41.76 (d; C-5), 52.90 (t; C-4), 91.72 (d; C-1), 127.59 (d; C-3', -5'), 127.83 (d; C-7 oder -8), 129.26 (d; C-2', -6'), 130.68 (d; C-4'), 134.06 (s; C-1'), 137.90 (d; C-8 oder -7), 172.06 (s; C=O). – MS: *m/e* = 215 (38%, M⁺), 198 (33), 105 (100), 77 (32), 66 (32).

C₁₃H₁₃NO₂ (215.3) Ber. C 72.54 H 6.09 N 6.51 Gef. C 72.35 H 6.13 N 6.46

4. Hydrierungen

4.1. Hydrierung von 3 zu 3-(4-Methylphenylsulfonyl)-2-oxa-3-azabicyclo[3.3.0]octan (5): 100 mg (0.38 mmol) 3 werden in 50 ml Essigester unter Zusatz von 2.0 g Pd/Kohle-Katalysator (Merck-Schuchard, oxidierte Form) 15 h bei 3 bar hydriert. Man kristallisiert aus Petrolether um. Ausb. 60 mg (60%), Schmp. 83 °C. – ¹H-NMR: δ = 1.35–1.90 (m; 6H), 2.45 (s; 3H, CH₃), 2.93 (dd; 1H, 4b-H), 3.08 (m; 1H, 5-H), 4.37 (dd; 1H, 4a-H), 4.91 (dd; 1H, 1-H), 7.60 (4H, Aromaten-H). *J*-Werte zwischen den Protonen: 1/5: 7.3; 4a/5: 9.1; 4a/4b: 12.4; 4b/5: 7.6; 5/6b: 5.5 Hz. – ¹³C-NMR: δ = 21.50 (q; CH₃), 22.67 (t; C-7), 31.31 (t; C-6 oder -8), 32.03 (t; C-8 oder -6), 46.71 (d; C-5), 54.32 (t; C-4), 88.89 (d; C-1), 129.06 (d; C-3', -5'), 129.58 (d; C-2', -6'), 133.02 (s; C-4'), 144.78 (s; C-1'). – MS: *m/e* = 267 (70%, M⁺), 200 (5), 157 (17), 155 (57), 139 (5), 112 (100), 91 (20).

C₁₃H₁₇NO₃S (267.3) Ber. C 58.40 H 6.41 N 5.24 Gef. C 58.19 H 6.58 N 5.19

4.2. Hydrierung von 3 zu *N*-[*cis*-2-Hydroxycyclopentyl]methyl-4-methylbenzolsulfonamid (6): Die Hydrierung erfolgt wie vorstehend beschrieben, aber mit 500 mg Engelhard-Katalysator (Roth; 5proz. Pd/C). Das Produkt wird chromatographisch gereinigt (Laufmittel Ether/Petrolether 1:1). Ausb. 53 mg (52%), Schmp. 101 °C (Ether/Petrolether). – IR: 3480 (NH), 3160 cm⁻¹ (OH). – ¹H-NMR: δ = 1.30–2.10 (m; 8H), 2.44 (s; 3H, CH₃), 3.02 (AB-System; 2H, CH₂N), 4.30 (m; 1H, HOCH), 5.00 (s; 1H, OH), 7.55 (4H, Aromaten-H). Beim Schütteln mit D₂O verschwinden das Signal bei 5.00 und ein Wasserstoff bei 1.60 ppm. – ¹³C-NMR: δ = 21.43 (q; CH₃), 22.01 (t; C-4'), 26.56 (t; C-5'), 34.75 (t; C-3'), 43.07 (t; C-6'), 44.89 (d; C-1'), 73.36 (d; C-2'), 126.97 (d; C-3, -5), 129.70 (d; C-2, -6), 136.79 (s; C-4), 143.28 (s; C-1). – MS: *m/e* = 269 (17%, M⁺), 251 (8), 200 (7), 184 (88), 172 (52), 155 (100), 139 (16), 114 (59), 91 (71).

C₁₃H₁₉NO₃S (269.4) Ber. C 57.97 H 7.11 N 5.20 Gef. C 57.99 H 7.22 N 5.14

5. Versuche mit ²H-indizierten Substanzen

Ausgehend von 2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-on⁶⁾, das mit LiAlD₄ reduziert wird, werden in Analogie zu den nichtindizierten 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.

5.1. [3,3-D₂]-2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en (vgl. Lit.⁶⁾, aber durch Reduktion mit LiAlD₄).

5.2. 2-(Benzoyloxy)-[3,3-D₂]-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en (vgl. Lit.⁶⁾).

5.3. [3,3-D₂]-2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-ol (vgl. Lit.⁶⁾).

5.4. 3-(4-Methylphenylsulfonyl)-[4,4-D₂]-2-oxa-3-azabicyclo[3.3.0]oct-7-en (analog 2.1.).

5.5. 3-(4-Methylphenylsulfonyl)-[4,4-D₂]-2-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]oct-6-en (analog 2.1.).

6. Umsetzung mit [^{18}O]Tosylchlorid

Darstellung und ^{18}O -Analyse (incl. der Fehlergrenzen) des Tosylchlorids sind vorstehend beschrieben⁶⁾.

^{18}O -Gehalt: 29.0% $^{18}\text{O}_1$; 1.1% $^{18}\text{O}_2$.

Die Umsetzung mit **1** erfolgt wie mit der nichtindizierten Substanz⁶⁾. Isoliert wurde das 3-([^{18}O]-4-Methylphenylsulfonyl)-2-oxa-3-azabicyclo[3.3.0]oct-7-en. Es wurde mit Phenyllithium nach der beschriebenen Methode⁶⁾ zum (4-Methylphenyl)phenylsulfon (Ausb. 58%) gespalten.

^{18}O -Gehalt: 28.7% $^{18}\text{O}_1$; 1.2% $^{18}\text{O}_2$.

-
- 1) ^{1a)} U. Schöllkopf, *Ind. Chim. Belge* **36**, 1057 (1971) [*Chem. Abstr.* **76**, 45325 (1972)]. – ^{1b)} J. P. Lorand, R. W. Grant, P. A. Samuel, E. M. O'Connell, J. Zaro, J. Pillotte und R. W. Wallace, *J. Org. Chem.* **38**, 1813 (1973).
- 2) P. G. Gassman, *Acc. Chem. Res.* **3**, 26 (1970).
- 3) P. G. Gassman und G. D. Hartmann, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 449 (1973).
- 4) J. M. Biehler und J. P. Fleury, *Tetrahedron* **27**, 3171 (1971).
- 5) Vorläufige Mittel.: A. Heesing und W. Herdering, *Tetrahedron Lett.* **22**, 4675 (1981).
- 6) A. Heesing und W. Herdering, *Chem. Ber.* **116**, 1081 (1983).
- 7) R. Huisgen, H. Hauck, R. Grashey und H. Seidl, *Chem. Ber.* **101**, 2568 (1968).
- 8) Y. Takeuchi und F. Furusaki, *Adv. Heterocycl. Chem.* **21**, 207 (1977).
- 9) K. Müller, *Helv. Chim. Acta* **53**, 1112 (1970); F. G. Riddell und E. S. Turner, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1978**, 707, und dort zitierte Literatur.
- 10) R. Grée, T. Tonnard und R. Carrié, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 453.
- 11) W. Schmidt, H.-J. Ballschmidt, M. Klessinger, A. Heesing und W. Herdering, *Chem. Ber.* **116**, 1097 (1983), vorstehend.
- 12) E. Buehler, *J. Org. Chem.* **32**, 261 (1967).

[208/82]