

2,3-Umlagerung von 2-Aza- in 2,3-Diazabicyclen bei Redoxreaktionen ihrer *N*-Nitroso- und *N*-Amino-Derivate

Albert Heesing* und Ludwig Keller

Organisch-Chemisches Institut der Universität Münster,
Orléansring 23, D-4400 Münster

Eingegangen am 10. Oktober 1985

Bei der Reduktion von 2-azabicyclischen Nitrosaminen (**3a**, **7**) nach verschiedenen Methoden, bei der Oxidation von *N*-Amino-Derivaten (**3b**, **7a**) sowie bei der oxidierenden *N*-Aminierung tritt eine Umlagerung auf, die unter 2,3-Verschiebung zur Insertion des exocyclischen Stickstoffs führt (\rightarrow **4**, **5**, **8**). Sie kann nur ablaufen, wenn bei der homolytischen Ringöffnung allyl-stabilisierte Intermediäre entstehen, und wird durch hohe Ringspannung im Edukt gefördert.

2,3-Rearrangement of 2-Aza- to 2,3-Diazabicycles in Redox Reactions of their *N*-Nitroso and *N*-Amino Derivatives

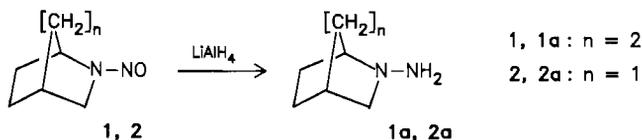
Reduction of 2-aza bicyclic nitrosamines (**3a**, **7**), oxidation of *N*-amino derivatives (**3b**, **7a**) and oxidative *N*-amination induces rearrangement by 2,3-shift and insertion of the exocyclic nitrogen (\rightarrow **4**, **5**, **8**). This will only occur, when allyl-stabilised intermediates are formed by homolytic ring opening. It is favored by release of ring strain.

1,2- und 2,3-Verschiebungen von Allyl- und anderen Resten von einem C- zum benachbarten N-Atom (Stevens-Umlagerung¹⁾) und zwischen N- und O-Atomen (Meisenheimer-Umlagerung^{1a)}) sind gut bekannt. Dagegen wird die Verschiebung zwischen zwei N-Atomen seltener beobachtet (als Wawzonek-Umlagerung von Ammonio-amidaten²⁾; bei einem bicyclischen *cis*-Diazan-*N*-oxid³⁾; bei der Oxidation von *N*-Aminobenzopyrazolen⁴⁾). Beim Versuch, die von uns früher untersuchte Sauerstoff-Insertion bei der Tosylierung eines *N*-Hydroxy-2-azabicyclus⁵⁾ auf das analoge *N*-Tosylamino-Derivat zu übertragen, fanden wir jetzt, daß bei geeigneten Ringsystemen bereits die Reduktion der *N*-Nitroso- sowie die Oxidation der *N*-Amino-Derivate zu einer N-Insertion unter Gerüstumlagerung führt.

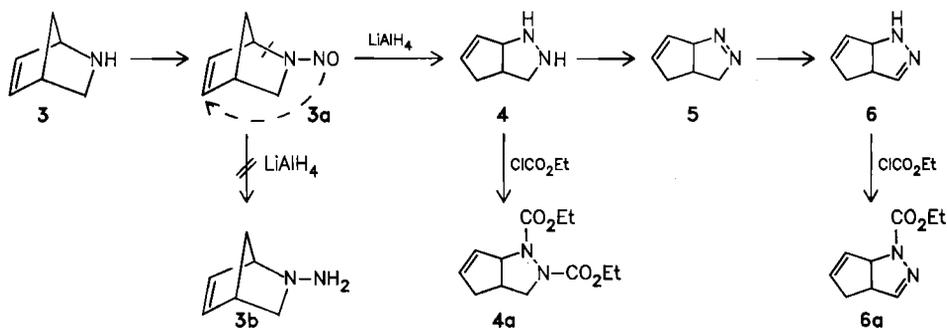
1. Umlagerung bei der Reduktion von *N*-Nitroso-2-azabicyclen

Die Reduktion von Nitrosaminen mit LiAlH₄ gilt als Standardreaktion für die Darstellung 1,1-disubstituierter Hydrazine^{6a)}. – Zu der Gefährlichkeit der Edukte wie der Reaktion: siehe Experimenteller Teil.

So werden auch *N*-Nitroso-2-azabicyclo[2.2.2]octan (**1**)⁷⁾ und das Bicycloheptan-Analoge **2** (vgl. Lit.⁸⁾) glatt zu den Hydrazinen **1a** bzw. **2a** reduziert: wie die NMR-Spektren zeigen, ist das Ringsystem unverändert.

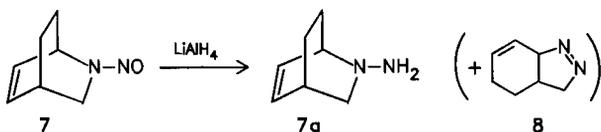


Als wir versuchten, die Reaktion auf das aus 2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en (**3**) gut zugängliche Nitrosamin **3a** zu übertragen, konnten wir das Hydrazin **3b** nie nachweisen. Es entstand ausschließlich unter 2,3-Verschiebung der Allylgruppierung das Produkt **4**.

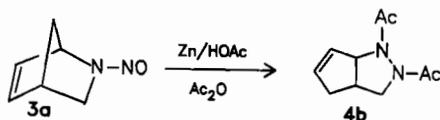


Die sehr sauerstoffempfindliche Substanz wird leicht zu der durch 1,3-dipolare Cycloaddition von Diazomethan an Cyclopentadien zugänglichen⁹⁾, ebenfalls wenig stabilen Azoverbindung **5** dehydriert. Unter Säure- und Basekatalyse kann diese zu **6** isomerisieren⁹⁾. Gut zu handhaben sind die *N*-Ethoxycarbonyl-Derivate **4a** bzw. **6a**. Die Struktur des Primärproduktes **4** ergibt sich aus seinen NMR-Spektren und diesen Folgereaktionen.

Die Doppelbindung im Ringsystem allein ist nicht entscheidend für den anomalen Ablauf der Reduktion: bei Einsatz des homologen Octen-Derivates **7** entsteht in hoher Ausbeute das Hydrazin **7a** mit unverändertem Ringsystem, das als *N*-Ethoxycarbonyl-Derivat haltbar ist. (Geringe Mengen eines dehydrierten Umlagerungsproduktes **8** können auf Sauerstoffspuren bei der Aufarbeitung zurückzuführen sein; vgl. Kap. 2.)



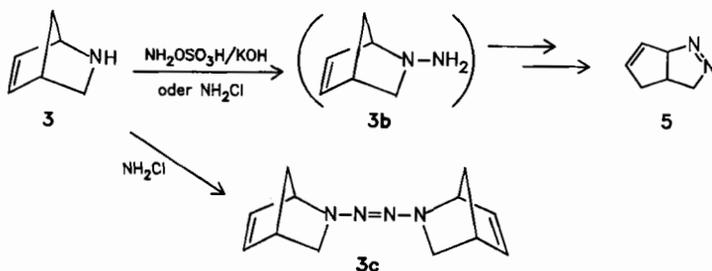
Die Umlagerung ist nicht auf die spezifische Wirkungsweise dieses Reduktionsmittels oder auf seine basischen Eigenschaften zurückzuführen: auch die Reduktion von **3a** mit Zink in Eisessig (eine Methode, die in anderen Fällen Umlagerungen verhindert hat¹⁰⁾) führt ausschließlich zum Umlagerungsprodukt **4b**.



2. Umlagerung bei der Oxidation von *N*-Amino-2-azabicyclen

Wird **7a** bei tiefer Temperatur der Luft ausgesetzt, so bildet sich als einziges Produkt und in hoher Ausbeute die Azoverbindung **8** (vgl. Kap. 1), identisch mit dem Additionsprodukt von Diazomethan an 1,3-Cyclohexadien⁹⁾.

Um die analoge Reaktion am Hepten-System durchführen zu können, benötigten wir **3b**. Da es durch Reduktion der Nitroso-Verbindung **3a** nicht zugänglich war, sollte es durch *N*-Aminierung von **3** mit Hydroxylamin-*O*-sulfonsäure/KOH^{6d)} oder mit Chloramin^{6c)} dargestellt werden. Wir konnten aber auch bei diesen Reaktionen **3b** nie nachweisen: unter den Reaktionsbedingungen ging es sofort in das dehydrierte Umlagerungsprodukt **5** über.

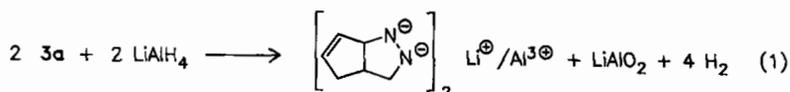


Die Reaktion mit Chloramin führte daneben unter dehydrierender Dimerisierung der intermediär gebildeten *N*-Amino-Verbindung **3b** zu **3c**. Für die Tetrazen-Struktur ist insbesondere das UV-Spektrum typisch¹¹⁾.

Auch hier ist die Umlagerung unabhängig von der Anwesenheit einer Säure oder Base: sie läuft auch in der neutralen Chloramin-Lösung ab. Als Oxidationsmittel wirken bei diesen unter striktem Sauerstoffausschluß durchgeführten Reaktionen die Aminierungsmittel selbst¹²⁾.

3. Untersuchungen zum Ablauf der Umlagerung

Wir haben die Umlagerung bei den Reduktionen mit LiAlH_4 näher untersucht. Es ist 1 mol LiAlH_4 erforderlich entsprechend der Bruttogleichung (1).



Die Aufarbeitung (Zersetzung von überschüssigem LiAlH_4 durch Zugabe von Wasser/Natronlauge) ist nicht der auslösende Faktor für die Umlagerung: eine

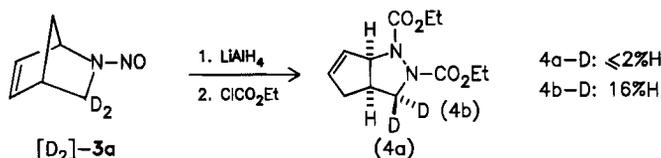
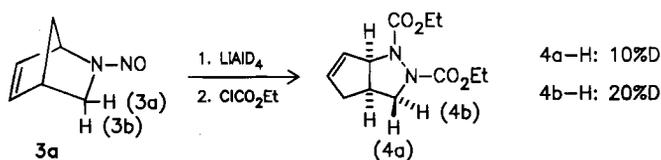
Acylierung direkt nach Ende der Reduktion führt ebenfalls zum umgelagerten Produkt **4a**.

Auch bei der Reduktion des Tetrazens **3c** mit LiAlH_4 tritt unter Spaltung der $\text{N}=\text{N}$ -Bindung dieselbe Umlagerung auf.

Versuche mit indizierten Reagenzien sowie mit einem deuterierten Edukt hatten folgendes Ergebnis:

a) Ersatz des Wassers bei der Aufarbeitung durch D_2O führte zu keinem Deuterium-Einbau in **4a**.

b) Dagegen bewirkte die Reduktion von **3a** mit LiAlD_4 einen partiellen Austausch der Wasserstoffe in 4-Stellung des Produktes **4a**^{12a)}: 4a-H, stärker noch 4b-H, die 3a- bzw. 3b-H des Eduktes entsprechen, werden zum Teil durch das Wasserstoff-Isotop des Reagenzes ersetzt.

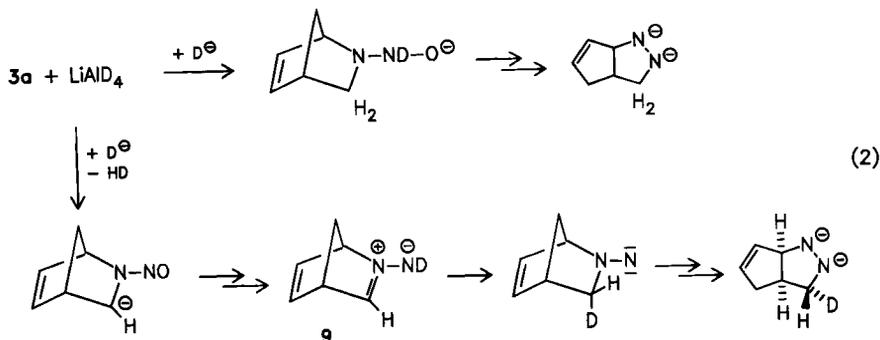


c) Analog reagiert auch das in 3-Stellung dideuterierte Edukt $[\text{D}_2]\text{-3a}$ bei der Umsetzung mit LiAlH_4 .

Die Versuche zeigen, daß zwei Reaktionswege nebeneinander ablaufen:

Überwiegend findet eine Reaktion ohne H-D-Austausch statt; im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt greift ein Hydrid-Ion an der Nitrosogruppe an; die α -Stellung bleibt unverändert.

In einer Teilreaktion ist aber die Ablösung eines der aciden Protonen von C-3 der erste Schritt¹³⁾. Der spätere Einbau des Wasserstoffs aus dem Reagens kann



durch 1,3-Verschiebung in einem Azomethinimin¹⁴⁾ **9** erfolgen (vgl. Kap. 4.), wobei das Reagens bevorzugt die *endo*-Seite von C-3 angreift (vgl. Lit.¹⁵⁾), z. B. wie in (2).

Die unterschiedlichen Anteile der Nebenreaktion, die bei den Reaktionen b) und c) auftreten (30 bzw. 18%), sind vor allem auf die unterschiedliche Tendenz zur Ablösung von H[⊕] bzw. D[⊕] aus der α-Position zurückzuführen ($k_H/k_D = 3-6$ ¹⁶⁾); bei [D₂]-**3a** wird so die Nebenreaktion deutlich erschwert. Viel kleiner sind die durch den Einsatz von LiAlH₄ bzw. von LiAlD₄ bewirkten Effekte bei der Hydrid-Addition (an die Carbonylgruppe von Ketonen: ca. 1.3¹⁷⁾) sowie beim Ablösen eines aciden Wasserstoffs (aus Ethanol: 0.99¹⁷⁾).

4. Zum Ablauf der Reaktion

Unser Befund, daß dieselbe Umlagerung in saurem, neutralem wie basischem Medium sowie unter oxidierenden wie reduzierenden Bedingungen auftritt, spricht für einen Ablauf über gemeinsame Intermediäre, für die Aminonitrene^{4,10,14)} und Hydrazyl-Radikale^{18,19)} zu diskutieren sind²⁰⁾. Ihre Dimerisierung erklärt die Bildung von **3c**^{4,19)}.

Ein pericyclischer Ablauf²¹⁾ der Umlagerung entfällt aus sterischen Gründen: in beiden Ringsystemen können die beteiligten Orbitale nicht überlappen.

Der entscheidende Schritt der somit mehrstufigen Umlagerung ist die Ringöffnung, für die in Analogie zu vielen ähnlichen Spaltungen^{4,14,18)} eine Homolyse anzunehmen ist. Sie setzt eine Doppelbindung zwischen C-5 und C-6 voraus, die eine Allyl-Stabilisierung²²⁾ bewirkt.

Die hohe Ringspannung in **3a** (relativ zu **7**²³⁾) fördert die Umlagerung im gespannteren System zusätzlich: die damit konkurrierende weitere Reduktion zum nichtumgelagerten Hydrazin wird nur bei **7** gefunden.

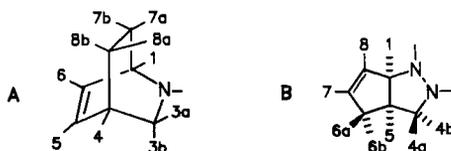
Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

1. Allgemeine Verfahren

Siehe Lit.^{24,25)}. — Hochaufgelöste Massenspektren: Gerät Varian SM 1, 70 eV. — NMR-Spektren: Bruker WH 300, in CDCl₃ (soweit nicht anders angegeben), TMS interner Standard. Die Signale der nur in geringer Menge vorliegenden *Z*-Form der Nitrosamine (0–9%, die Positionen in den NMR-Spektren sind durch einen Strich gekennzeichnet) sind nur zum Teil neben denen der *E*-Form erkennbar. Zur Zuordnung vgl. Lit.²⁶⁾.

¹H-¹H-Kopplungskonstanten: In den 2-Azabicyclo[2.2.1]heptan- und -hept-5-en-Derivaten liegen alle Werte in den früher beschriebenen Bereichen²⁴⁾.



Die über alle hier untersuchten Substanzen mit den Ringsystemen **A** und **B** gemittelten Werte (Abweichungen meist ≤ 0.3 Hz) für die angegebenen Protonen sind:

A: 1/5: 0.8; 1/6: 5.1; 1/7a: 2.6; 1/7b: 2.6; 3a/3b: 11.3; 3a/4: 2.6; 3b/4: 2.6; 3b/8b: 2.9; 4/5: 6.6; 4/6: 1.1; 4/8a: 2.6; 4/8b: 2.6; 5/6: 8.3; 7a/7b: 12.1; 7a/8a: 9.6; 7a/8b: 4.1; 7b/8a: 4.1; 7b/8b: 9.6; 8a/8b: 12.1 Hz.

B: 1/5: 8.2; 1/6a: 2.2; 1/6b: 2.3; 1/7: 2.3; 1/8: 2.3; 4a/4b: 11.5; 4a/5: 2.5; 4b/5: 8.2; 4b/6b: 1.0; 5/6a: 2.2; 5/6b: 8.1; 6a/6b: 18.0; 6a/7: 2.3; 6a/8: 2.3; 6b/7: 2.3; 6b/8: 2.3; 7/8: 5.5 Hz.

2. Warnung

a) Nitrosamine gehören zu den potentesten Carcinogenen^{6b)}. Man arbeitet in einem dafür reservierten, gut ziehenden Abzug, benutzt Einweg-Handschuhe und vernichtet alle Reste sofort mit Eisessig/HBr.

b) Reduktionen von Nitrosaminen mit LiAlH₄ zeigen Induktionsperioden^{6a)}, bei unseren Arbeiten von sehr variabler Länge. Danach springen sie mit großer Heftigkeit an (bei Großansätzen explosionsartig²⁷⁾). Daher wird nach Zugabe von 1/10 des LiAlH₄ gewartet, bis die Reaktion eingesetzt hat.

3. Edukte

3.1. 2-Nitroso-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en (3a): Zur Lösung von 19.7 g (207 mmol) 2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en²⁸⁾ (3) in 150 ml Wasser gibt man bei 0°C 150 ml Eisessig, dann in 30 min 150 ml 8 M NaNO₂ von 0°C. Nach 60 h bei 20°C extrahiert man fünfmal mit je 150 ml CH₂Cl₂. Die organischen Phasen werden mit Natriumcarbonat-Lösung entsäuert und mit Natriumsulfat getrocknet. Zur Isolierung wird i. Vak. eingengt und der Rückstand destilliert. Gelbliches Öl, Sdp. 69°C/0.05 Torr, Ausb. 12.6 g (49%). — ¹H-NMR: δ = 1.70 (d; 0.09 H, 7a'/7b'-H), 1.86 (d; 1H, 7a/7b-H, 7a'/7b'-H), 1.96 (d; 0.91 H, 7b/7a-H), 3.07 (dd; 0.91 H, 3b-H), 3.46 (s + dd; 1.91 H, 3a-, 4-, 4'-H), 3.56 (dd; 0.09 H, 3b'-H), 4.20 (dd; 0.09 H, 3a'-H), 5.52 (s; 0.91 H, 1-H), 5.62 (s; 0.09 H, 1'-H), 6.26 (dd; 0.09 H, 5'/6'-H), 6.46 (dd; 1H, 6-, 6'/5'-H), 6.54 (dd; 0.91 H, 5-H). — ¹³C-NMR: δ = 41.16 (d; C-4), 46.18 (t; C-3), 48.46 (t; C-7), 65.21 (d; C-1), 132.93 (d; C-5/-6), 139.54 (d; C-6/-5). — MS: m/z = 124 (10%, M⁺), 94 (12), 79 (100), 66 (65), 65 (80).

C₆H₈N₂O (124.1) Ber. C 58.05 H 6.50 Gef. C 58.14 H 6.75
Ber. 124.0637 Gef. 124.0638 (MS)

Die N-Bestimmung gelang nicht.

3.2. 2-Nitroso-[3,3-D₂]-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en ([D₂]3a): Analog aus [3,3-D₂]-2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en²⁴⁾. Deuteriumgehalt: D₀ 4.6, D₁ 2.3, D₂ 93.1. — ¹H-NMR: die Signale von 3a- und 3b-H fehlen vollständig.

3.3. 2-Nitroso-2-azabicyclo[2.2.1]heptan (2): Analog aus 2-Azabicyclo[2.2.1]heptan²⁴⁾. Sdp. 120°C/0.05 Torr; sublimiert bei 70°C/0.05 Torr; Ausb. 66%, Schmp. 84°C (gelbliche Kristalle). — ¹H-NMR: δ = 1.50 (m; 1H, 5b-, 5b'-H), 1.62 (m; 1H), 1.84 (m; 3H), 1.96 (ddd; 0.92 H, 6a-H), 2.00 (ddd; 0.08 H, 6a'-H), 2.80 (s; 1H, 4-, 4'-H), 3.27 (dd; 0.92 H, 3b-H), 3.43 (ddd; 0.92 H, 3a-H), 3.96 (dd; 0.08 H, 3b'-H), 4.08 (ddd; 0.08 H, 3a'-H), 5.13 (s; 1H, 1-, 1'-H). — ¹³C-NMR: δ = 26.63 (t; C-5/-6), 30.01 (t; C-6/-5), 35.27 (d; C-4), 37.16 (t; C-7), 52.75 (t; C-3), 61.00 (d; C-1). — MS: m/z = 126 (85%, M⁺), 96 (68), 80 (17), 69 (98), 68 (98), 67 (100).

C₆H₁₀N₂O (126.2) Ber. C 57.11 H 7.99 N 22.20 Gef. C 56.98 H 7.95 N 22.14

3.4. 2-Nitroso-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en²⁹⁾ (7): Analog aus 2-Azabicyclo[2.2.2]oct-5-en³⁰⁾. Sdp. 114°C/2 Torr; gelbes Öl, Ausb. 52.5%. — ¹H-NMR: δ = 1.51 (m; 1H), 1.69 (m; 2H), 2.11 (m; 1H) (Signale von 7- und 8-H), 3.02 (m; 1H, 4-H), 3.24 (ddd; 1H, 3b-H), 3.43 (dd, 1H, 3a-H), 5.45 (m; 1H, 1-H), 6.54 (m; 2H, 5- und 6-H). — ¹³C-NMR: δ = 21.36 (t;

C-8), 26.43 (t; C-7), 30.07 (d; C-4), 48.14 (t; C-3), 53.14 (d; C-1), 130.61 (d; C-5/-6), 135.29 (d; C-6/-5). — MS: m/z = 138 (15%, M^+), 108 (30), 80 (100), 79 (91), 53 (52), 41 (49).

$C_7H_{10}N_2O$ (138.2) Ber. C 60.85 H 7.30 N 20.28 Gef. C 60.70 H 7.56 N 19.99

4. Umsetzungen der bicyclischen Nitrosamine mit $LiAlH_4$

4.1. Reduktion und Umlagerung von **3a**

4.1.1. *2,3-Diazabicyclo[3.3.0]oct-7-en* (**4**): Zur Lösung von 744 mg (6.00 mmol) **3a** in 60 ml absol. Ether tropft man bei 0°C unter Stickstoff in 90 min 11.0 mmol $LiAlH_4$ als klare ca. 0.8 M Lösung in Ether. Wasserstoff entweicht, Lithiumaluminat fällt aus. Man erhitzt 1 h zum Sieden, kühlt auf 0°C und versetzt nacheinander mit je 0.5 ml Wasser, 15proz. Natronlauge und Wasser. Man saugt unter Stickstoff ab, trocknet über Bariumoxid und engt i. Vak. ein. Das farblose Öl enthält laut 1H -NMR-Spektrum ca. 5% **5** und ca. 8% **6**. Ausb. 440–510 mg (66–77%). — 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 2.18 (dq; 1H, 6a-H), 2.65 (ddd; 1H, 6b-H), 2.92 (m; 3H, 4a-, 4b-, 5-H), 3.50 (s, breit, verschwindet beim Austausch mit D_2O ; 2H, NH), 4.54 (m; 1H, 1-H), 5.57 (dq; 1H, 7-H), 5.85 (dq, 1H, 8-H). — ^{13}C -NMR: δ = 39.24 (t; C-6), 41.96 (d; C-5), 59.22 (t; C-4), 72.29 (d; C-1), 130.36 (d; C-7/-8), 133.57 (d; C-8/-7). — MS: m/z = 111 (40%, $M+1$), 110 (18, M^+), 109 (38), 95 (70), 94 (8), 93 (21), 83 (71), 80 (72), 69 (88), 65 (71), 57 (100), 55 (92), 42 (96).

$C_6H_{10}N_2$ Ber. 110.0844 Gef. 110.0853 (MS)

4.1.2. Derivate

a) *2,3-Diazabicyclo[3.3.0]octa-2,7-dien* (**5**): Die Lösung von 220 mg (2.00 mmol) **4** (Rohprodukt) in 40 ml Ether wird bei –18°C einige Tage an der Luft aufbewahrt. Man engt i. Vak. ein und chromatographiert (Ether/Petrolether 1:2). Ausb. 130–160 mg (60–74%); identisch mit dem auf anderem Wege dargestellten Produkt⁹.

b) *2,3-Diazabicyclo[3.3.0]oct-7-en-2,3-dicarbonsäure-diethylester* (**4a**) sowie *2,3-Diazabicyclo[3.3.0]octa-3,7-dien-2-carbonsäure-ethylester* (**6a**): Zur Lösung von 275 mg (2.50 mmol) **4** (Rohprodukt) und 606 mg (6.00 mmol) absol. Triethylamin in 40 ml absol. Ether tropft man unter Stickstoff die Lösung von 650 mg (6.00 mmol) Ethylchlorocarbonat in 10 ml Ether. Nach 12 h bei 20°C saugt man ab, engt i. Vak. ein und trennt chromatographisch (Aceton/Ethylacetat 1:1). Zuerst wird **4a** eluiert: Sdp. 92°C/0.2 Torr; farbloses Öl, Ausb. 420 mg (66%). — 1H -NMR ($[D_6]DMSO$); 60°C (bei 20°C sind die Signale z.T. stark verbreitert): δ = 1.18 und 1.28 (je: t; 3H, CH_3), 2.25 (dq; 1H, 6a-H), 2.66 (dd; 1H, 6b-H), 3.13 (m; 1H, 5-H), 3.29 (dd; 1H, 4b-H), 3.84 (d; 1H, 4a-H), 4.08 und 4.15 (je: q; 2H, OCH_2), 5.23 (d; 1H, 1-H), 5.64 (s; 1H, 7-H), 5.91 (dq; 1H, 8-H). — ^{13}C -NMR: δ = 14.28 (q; CH_3), 14.41 (q; CH_3), 39.17 (t; C-6), 40.80 (d; C-5), 54.83 (t; C-4), 62.18 (zwei t; OCH_2), 69.78 (d; C-1), 128.40 (d; C-7/-8), 134.32 (d; C-8/-7), 156.09 (s; C=O), 157.78 (s; C=O). — MS: m/z = 254 (9%, M^+), 209 (2), 182 (22), 181 (12), 137 (16), 117 (30), 109 (94), 80 (85), 79 (100), 67 (31), 65 (28).

$C_{12}H_{18}N_2O_4$ (254.3) Ber. C 56.68 H 7.14 N 11.02 Gef. C 56.40 H 7.18 N 11.55

Durch längeres Eluieren erhält man **6a**: Sdp. 110°C/0.4 Torr, farbloses Öl, Ausb. 70 mg (16%). — 1H -NMR (Signale durch Rotationsbehinderung z.T. deutlich verbreitert): δ = 1.37 (t; 3H, CH_3), 2.54 (m; 1H, 6a-H), 2.75 (dd; 1H, 6b-H), 3.86 (t; 1H, 5-H), 4.30 (q; 2H, OCH_2), 5.26 (d; 1H, 1-H), 5.93 (s; 2H, 7- und 8-H), 6.76 (s; 1H, 4-H). — ^{13}C -NMR: δ = 14.65 (q; CH_3), 36.32 (t; C-6), 48.16 (d; C-5), 62.05 (t; OCH_2), 67.24 (d; C-1), 128.28 (d; C-7/8), 132.66 (d; C-8/7), 149.27 (d; C-4), 152.60 (s; C=O). — MS: m/z = 180 (34%, M^+), 135 (7), 107 (25), 80 (42), 65 (11), 59 (46), 42 (100).

$C_9H_{12}N_2O_2$ (180.2) Ber. C 59.99 H 6.71 N 15.55 Gef. C 59.71 H 6.63 N 15.48

4.1.3. Weitere Versuche

a) *Zur Stöchiometrie:* Bei Reaktionen analog 4.1.1. wird das Verhältnis von **3a** zu LiAlH_4 zwischen 1:0.25 und 1:1.8 variiert. Erst bei Einsatz der äquimolaren Menge an LiAlH_4 ist das Edukt vollständig umgesetzt. Optimale Ausbeuten werden mit einem Überschuß erzielt.

b) *Aufarbeitung ohne Hydrolyse:* Zu der durch Reduktion von 1.00 mmol **3a** mit 1.00 mmol LiAlH_4 erhaltenen Lösung tropft man bei 0°C 360 mg (3.33 mmol) Ethylchlorocarbonat, gelöst in 5 ml Ether. Nach der Aufarbeitung (vgl. 4.1.2.b) erhält man als einziges Produkt **4a**, Ausb. 165 mg (65%).

4.1.4. Einsatz von deuterierten Verbindungen

a) *Aufarbeitung mit D_2O :* 372 mg (3.00 mmol) **3a** werden analog 4.1.1. reduziert, jedoch wird durch Zusatz von D_2O bzw. NaOD hydrolysiert. Ohne **4** zu isolieren, wird es mit Ethylchlorocarbonat umgesetzt. Deuteriumgehalt in **4a**: $\text{D}_0 \geq 99.7$.

b) *Reduktion mit LiAlD_4 :* 372 mg (3.00 mmol) **3a** werden analog mit 231 mg (5.5 mmol) LiAlD_4 umgesetzt (Aufarbeitung mit H_2O). Deuteriumgehalt in **4a**: D_0 70.7, D_1 29.3. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum entspricht das Signal von 4a-H 0.9 H, das von 4b-H 0.8 H.

c) *Reduktion von $[\text{D}_2]\text{-3a}$ mit LiAlH_4 :* Die Umsetzung wird wie bei a) durchgeführt (Aufarbeitung mit H_2O). Deuteriumgehalt in **4a**: D_0 0.7, D_1 17.4, D_2 81.9. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum entspricht das Signal von 4a-H ≤ 0.02 H, das von 4b-H 0.16 H.

4.2. Reduktion von **7**

4.2.1. *2-Azabicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-amin (7a):* Analog zu 4.1.1. werden 828 mg (6.00 mmol) **7** mit 11 mmol LiAlH_4 reduziert. Nach Einengen der Lösung erhält man ein Öl, das langsam erstarrt. Ausb. 720 mg (97%). Laut $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum enthält es ca. 4% **8**. Es zerfließt an der Luft und ist unter Stickstoff bei -18°C einige Tage haltbar. — $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 1.15$ (dddd; 1H, 8b-H), 1.35 (dddd; 1H, 7b-H), 1.54 (dddd; 1H, 8a-H), 1.94 (dddd; 1H, 7a-H), 2.10 (ddd; 1H, 3b-H), 2.55 (ddquint; 1H, 4-H), 3.29 (s, breit, verschwindet beim Austausch mit D_2O ; 2H, NH_2), 3.37 (dd; 1H, 3a-H), 3.63 (ddt; 1H, 1-H), 6.27 (ddd; 1H, 6-H), 6.54 (ddd; 1H, 5-H). — $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 20.46$ (t; C-7/-8), 24.30 (t; C-8/-7), 30.33 (d; C-4), 57.00 (t; C-3), 61.43 (d; C-1), 129.21 (d; C-5/-6), 134.53 (d; C-6/-5). — MS: $m/z = 124$ (12%, M^+), 107 (2), 106 (2), 96 (16), 95 (32), 80 (83), 79 (100), 52 (24).

$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_2$ Ber. 124.1000 Gef. 124.1000 (MS)

4.2.2. *(2-Azabicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-yl)carbamidsäure-ethylester:* Zur Lösung von 372 mg (3.00 mmol) der Vorstufe (**7a**) in absol. Ether tropft man unter Stickstoff bei 10°C 606 mg (6.00 mmol) absol. Triethylamin, dann eine etherische Lösung von 650 mg (6.00 mmol) Ethylchlorocarbonat. Das Produkt wird chromatographisch gereinigt (Aceton/Ethylacetat 1:1), Ausb. 525 mg (89%), Schmp. 73°C (aus Petrolether). — $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 1.15$ (ddd; 1H, 8b-H), 1.26 (t; 3H, CH_3), 1.34 (ddd; 1H, 7b-H), 1.53 (ddd; 1H, 8a-H), 2.10 (m; 2H, 3b- und 7a-H), 2.60 (s; 1H, 4-H), 3.52 (dd; 1H, 3a-H), 3.69 (m; 1H, 1-H), 4.16 (q; 2H, OCH_2), 5.68 (s, breit, verschwindet beim Austausch mit D_2O ; 1H, NH), 6.27 (ddd; 1H, 6-H), 6.55 (ddd; 1H, 5-H). — $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 14.58$ (q; CH_3), 21.24 (t; C-7/-8), 24.63 (t; C-8/-7), 30.75 (d; C-4), 55.92 (d; C-1), 60.00 (t; C-3), 61.06 (t; OCH_2), 130.17 (d; C-5/-6), 136.01 (d; C-6/-5), 155.70 (s; C=O). — MS: $m/z = 196$ (12%, M^+), 168 (7), 167 (7), 151 (2), 139 (3), 123 (4), 117 (18), 108 (5), 89 (13), 80 (100), 79 (39), 45 (6).

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (196.3) Ber. C 61.19 H 8.22 N 14.27 Gef. C 61.21 H 8.45 N 14.35

4.3. Reduktion von **2**

(2-Azabicyclo[2.2.1]hept-2-yl)carbamidsäure-ethylester: 630 mg (5.00 mmol) **2** werden analog 4.1.1. mit LiAlH_4 reduziert. Man setzt das autoxidable Hydrazin direkt mit Ethyl-

chlorocarbonat/Triethylamin um. Ausb. 800 mg (87%; aus Petrolether), Schmp. 75°C. – ¹H-NMR: δ = 1.27 (t; 3H, CH₃), 1.35 (m; 2H), 1.55 (m; 2H), 1.80 (m; 2H) (Signale von 5-, 6-, 7-H), 2.36 (s; 1H; 4-H), 2.59 (dd; 1H, 3b-H), 3.06 (ddd; 1H, 3a-H), 3.42 (s; 1H, 1-H), 4.17 (q; 2H, OCH₂), 5.91 (s; breit, verschwindet beim Austausch mit D₂O; 1H, NH). – ¹³C-NMR: δ = 14.32 (q; CH₃), 24.67 (t; C-5/-6), 27.67 (t; C-6/-5), 35.14 (t; C-7), 36.77 (d; C-4), 60.75 (t; OCH₂), 63.28 (t; C-3), 64.00 (d; C-1), 155.95 (s; C=O). – MS: *m/z* = 184 (74%, M⁺), 155 (100), 127 (88), 111 (98), 96 (78), 68 (82), 67 (88).

C₉H₁₆N₂O₂ (184.2) Ber. C 58.69 H 8.67 N 15.21 Gef. C 58.55 H 8.67 N 15.27

5. Reduktion von 3a mit Zink/Eisessig

2,3-Diacetyl-2,3-diazabicyclo[3.3.0]oct-7-en (4b): Zur Lösung von 165 mg (1.35 mmol) 3a in 3.6 g Eisessig und 2.0 g Acetanhydrid gibt man unter Stickstoff und starkem Rühren bei 20°C in 30 min 348 mg (5.32 mmol) Zinkstaub. Nach 3 h bei 20°C extrahiert man viermal mit je 30 ml CH₂Cl₂, wäscht die organischen Phasen mit Natriumcarbonat-Lösung und trocknet über Natriumsulfat. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt, der Rückstand chromatographisch gereinigt (Ether). Ausb. 180 mg (70%), Schmp. 77°C. – ¹H-NMR: δ = 2.04 (s; 3H, CH₃), 2.15 (s; 3H, CH₃), 2.32 (dquint; 1H, 6a-H), 2.70 (dd; 1H, 6b-H), 2.96 (dd; 1H, 4b-H), 3.05 (m; 1H, 5-H), 4.37 (d; 1H, 4a-H), 5.62 (m; 2H, 1- und 7-H), 5.93 (m; 1H, 8-H). – ¹³C-NMR: δ = 20.64 (q; CH₃), 20.72 (q; CH₃), 39.26 (t; C-6), 39.98 (d; C-5), 52.70 (t; C-4), 68.16 (d; C-1), 128.94 (d; C-7/-8), 136.51 (d; C-8/-7), 174.72 (s; C=O), 176.07 (s; C=O). – MS: *m/z* = 194 (3%, M⁺), 151 (87), 110 (59), 109 (100), 80 (72), 65 (16).

C₁₀H₁₄N₂O₂ Ber. 194.1055 Gef. 194.1055 (MS)

6. Oxidative Umlagerung von *N*-Amino-Derivaten

6.1. Oxidation von 7a

7,8-Diazabicyclo[4.3.0]nona-4,7-dien (8): Die Lösung von 248 mg (2.00 mmol) 7a (Rohprodukt, vgl. 4.2.1.) in 40 ml Ether wird 3 d bei –18°C unter Luftzutritt aufbewahrt. Man engt i. Vak. ein und trennt 8 chromatographisch von mehreren Nebenprodukten ab (Ether/Petrolether 1:4). Ausb. 200 mg (82%); identisch mit dem auf anderem Wege hergestellten Produkt⁹⁾.

6.2. Oxidative Aminierungen von 3a

6.2.1. Mit Hydroxylamin-O-sulfonsäure: Man löst 713 mg (7.50 mmol) 3, dann 630 mg (11.3 mmol) KOH in 5 ml Wasser und tropft unter Stickstoff bei 0°C in 5 min die Lösung von 565 mg (5.00 mmol) der Sulfonsäure in 1.5 ml Wasser hinzu. Nach 1 h bei 20°C versetzt man bei 0°C mit 0.5 g NaOH und extrahiert dreimal mit je 20 ml Petrolether. In die über Natriumsulfat getrocknete organische Phase leitet man HCl-Gas ein. Der weiße Feststoff (830 mg) wird abgesaugt. Nach ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren ist er ein Gemisch aus 2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-hydrochlorid (3) (vgl. Lit.²⁸⁾ und 2,3-Diazabicyclo[3.3.0]octa-3,7-dien-hydrochlorid (6 · HCl) (vgl. Lit.³⁰⁾ im Verhältnis 3:1.

6.2.2. Mit Chloramin: Zu 60 ml einer 0.225 M Chloramin-Lösung in Ether (frei von Wasser und Ammoniak³²⁾) gibt man bei –40°C unter Stickstoff 4.56 g (48.0 mmol) 3 und erwärmt in 3 h auf 5°C. Nach 10 h bei 20°C saugt man unter Stickstoff ab und arbeitet die Lösung nach drei Methoden auf. (Außer bei 3d sind die Ausbeuten auf Chloramin bezogen; angegeben in der Reihenfolge der Elution.)

a) Ein Drittel der Lösung wird an der Luft eingengt, der Rückstand chromatographiert: zuerst mit Ether/Petrolether (1:2), dann die erste Fraktion erneut mit Ether/Petrolether (1:4).

α) *Bis(2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl)diazen (3c)*: Farbloses Öl, selbst bei -18°C nur kurz haltbar; länger in Lösung. Ausb. 150 mg (31%). — UV (Acetonitril): λ_{max} (lg ϵ) = 278 nm (3.95). — $^1\text{H-NMR}$ (Signale stark verbreitert; Zuordnung analog Lit.²⁴⁾): δ = 1.57 (2H, 7a- und 7b-H), 2.10 (1H, 3b-H), 3.11 (1H, 4-H), 3.61 (1H, 3a-H), 4.28 (1H, 1-H), 6.21 (1H, 5-/6-H), 6.49 (1H, 6-/5-H). — $^{13}\text{C-NMR}$ (alle Signale verbreitert): δ = 43.46 (d; C-4), 46.64 (t; C-7), 59.60 (t; C-3), 71.66 (d; C-1), 131.81 (C-5/-6), 137.24 (d; C-6/-5). — MS: m/z = 216 (M^+ , ca. 5%), 159 (9), 149 (19), 113 (11), 111 (10), 109 (9), 97 (11), 95 (26), 94 (52), 85 (18), 83 (20), 71 (28), 67 (39), 66 (100), 65 (34), 57 (52), 55 (34).

β) 70 mg (15%) 5.

b) Ein Drittel wird analog 4.1.2.b) mit Ethylchlorocarbonat/Triethylamin umgesetzt und chromatographisch aufgearbeitet. Ausbeuten (**3d** = 2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carbonsäure-ethylester³³⁾):

Produkt	Versuch b)	Versuch c)
3c	120 mg (24.5%)	—
3d	1710 mg (63.8%)	1720 mg (64.4%)
4a	8 mg (0.7%)	405 mg (35.6%)
6a	190 mg (23.5%)	60 mg (7.5%)

c) Ein Drittel wird zuerst mit 8.00 mmol LiAlH_4 reduziert, danach acyliert (vgl. 4.1.1. sowie 4.1.2.b). Ausb. s.o.

CAS-Registry-Nummern

2: 99922-63-1 / **2a** ($\text{N-CO}_2\text{Et}$ -Derivat): 99922-73-3 / 3: 6671-85-8 / **3** (Dihydro): 279-24-3 / **3a**: 99922-60-8 / [D_2]-**3a**: 99922-62-0 / [D_2]-**3a** (Denitroso): 99922-61-9 / **3b**: ($\text{N-CO}_2\text{Et}$ -Derivat): 99922-72-2 / **3c**: 99922-75-5 / **3d**: 83442-26-6 / 4: 99922-67-5 / **4a**: 99922-68-6 / [D_1]-**4a**: 99922-76-6 / [D_2]-**4a**: 99922-70-0 / **4b**: 99922-74-4 / 5: 99922-65-3 / **6**: 99922-66-4 / **6a**: 99922-69-7 / 7: 99922-64-2 / 7 (Denitroso): 3693-58-1 / **7a**: 99922-71-1 / 8: 55984-22-0

¹⁾ A. R. Lopley und A. G. Giumanini in Mechanisms of Molecular Migrations (B. S. Thyagarajan), Bd. 3, S. 297, Wiley-Interscience, New York 1971. — ^{1a)} R. A. W. Johnstone in Lit.¹⁾, Bd. 2, S. 249, Interscience Publ., New York 1969.

²⁾ W. J. McKillip, E. A. Sedor, B. M. Culbertson und S. Wawzonek, Chem. Rev. **73**, 255 (1973).

³⁾ H. Olsen, Angew. Chem. **93**, 1025 (1981); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **20**, 984 (1981).

⁴⁾ C. Wentrup, Adv. Heterocycl. Chem. **28**, 343 (1981).

⁵⁾ A. Heesing, W. Herdering, G. Henkel und B. Krebs, Chem. Ber. **116**, 1107 (1983).

^{6a)} A. Hajos in Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. IV/1d, S. 468, 479, Thieme Verlag, Stuttgart 1980. — ^{6b)} E. Müller in Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. X/2, S. 38, Thieme Verlag, Stuttgart 1967. — ^{6c)} Lit.^{6b)}, S. 30. — ^{6d)} Lit.^{6b)}, S. 36.

⁷⁾ S. F. Nelsen und P. M. Gannett, J. Am. Chem. Soc. **104**, 5292 (1982).

⁸⁾ P. G. Gassman, K. Uneyama und J. L. Hahnfeld, J. Am. Chem. Soc. **99**, 647 (1977).

⁹⁾ M. Schneider, A. Erben und I. Merz, Chem. Ber. **108**, 1271 (1975).

¹⁰⁾ C. G. Overberger, M. Valentine und J.-P. Anselme, J. Am. Chem. Soc. **91**, 687 (1969).

¹¹⁾ L. J. Madginski, K. S. Pillay, H. Richard und Y. L. Chow, Can. J. Chem. **56**, 1657 (1978).

¹²⁾ T. J. Giordano und H. H. Sisler, Inorg. Chem. **16**, 2043 (1977); M. A. Mathur, H. H. Sisler und S. R. Jain, ebenda **19**, 2846 (1981). — ^{12a)} Zur Zuordnung der Wasserstoffe 4-H in **4a** vgl. auch M. P. Schneider und R. J. Crawford, Can. J. Chem. **48**, 628 (1970).

¹³⁾ Analog greift Butyllithium sowohl den aciden Wasserstoff in α -Stellung wie die Nitrosogruppe an: D. Seebach und D. Enders, Angew. Chem. **84**, 350 (1970); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **11**, 301 (1972).

¹⁴⁾ D. M. Lemal in Nitrenes (W. Lwowski), S. 345, Interscience Publ., New York 1970.

- ¹⁵⁾ *N. G. Rondan, M. N. Paddon-Row, P. Caramella und K. N. Hawk, J. Am. Chem. Soc.* **103**, 2436 (1981).
- ¹⁶⁾ *A. V. Willi, Isotopeneffekte bei chemischen Reaktionen*, S. 94, Thieme Verlag, Stuttgart 1983.
- ¹⁷⁾ *E. C. Ashby und J. R. Boone, J. Am. Chem. Soc.* **98**, 5524 (1976).
- ¹⁸⁾ *R. A. Kaba, L. Lunazzi, D. Lindsay und K. U. Ingold, J. Am. Chem. Soc.* **97**, 6762 (1975).
- ¹⁹⁾ *V. Malatesta und K. U. Ingold, J. Am. Chem. Soc.* **96**, 3949 (1974).
- ²⁰⁾ Azomethinimine (vgl. Kap. 3) können nicht die entscheidenden Intermediären sein, da sie einen anderen Umlagerungstyp geben¹⁴⁾. — Die Bildung von **4** bei der Aminierung mit Chloramin (trotz dessen oxidierendem Verhalten) ist nur über Hydrazyl-Radikale formulierbar.
- ²¹⁾ *Y. Yamamoto, J. Oda und Y. Inouye, J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 848.
- ²²⁾ *M. Rossi und D. M. Golden, J. Am. Chem. Soc.* **101**, 1230 (1979).
- ²³⁾ *R. Huisgen, P. H. J. Ooms, M. Mingin und N. L. Allinger, J. Am. Chem. Soc.* **102**, 3951 (1980).
- ²⁴⁾ *A. Heesing und W. Herdering, Chem. Ber.* **116**, 1081 (1983).
- ²⁵⁾ *R. Paukstat, M. Brock und A. Heesing, Chem. Ber.* **118**, 2579 (1985).
- ²⁶⁾ *S. F. Nelsen, P. M. Gannett und D. J. Steffek, J. Org. Chem.* **45**, 3857 (1980).
- ²⁷⁾ *R. Neidlein, Pharm. Ztg.* **130**, 51 (1985).
- ²⁸⁾ *J. R. Malpass und N. J. Tweddle, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 874.
- ²⁹⁾ *R. Bußmann, Diplomarbeit, Univ. Münster* 1983.
- ³⁰⁾ *M. P. Cava, C. K. Willkins, D. R. Dalton und K. Bessho, J. Org. Chem.* **30**, 3772 (1965).
- ³¹⁾ *H. Paul, I. Lange und A. Kausmann, Z. Chem.* **3**, 61 (1963).
- ³²⁾ *G. H. Coleman und H. L. Johnson, Inorg. Synth., Coll. Vol. 1*, 59 (1939).
- ³³⁾ *M.-C. Lasne, J.-L. Ripoll und A. Thuillier, J. Chem. Res.* **1982**, 214.

[230/85]