

Regio- und stereoselektive Umlagerung von bicyclischen N,N-Yliden¹⁾

Gerhard Fennhoff und Albert Heesing*

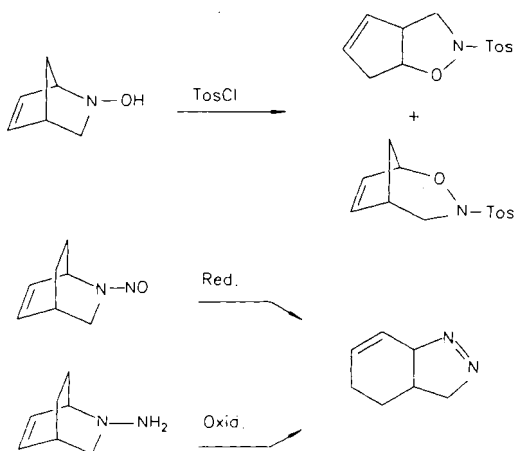
Organisch-Chemisches Institut der Universität Münster,
Orléansring 23, D-4400 Münster

Eingegangen am 27. Dezember 1988

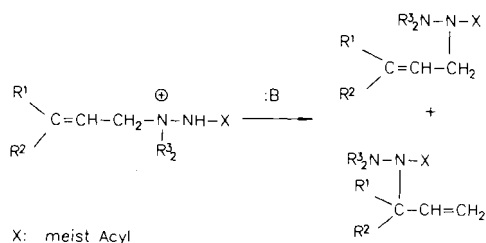
Key Words: N,N-Ylides / Azabicycles / Rearrangements

2-Amino-2-azoniabicyclo[2.2.1]hept-5-ene und -[2.2.2]oct-5-ene lagern sich basenkatalysiert unter Einschubung des exocyclischen Stickstoffs ausschließlich in [3.3.0]- bzw. [4.3.0]-Systeme um. Diese 2,3-Verschiebung erfolgt nur bei geeigneter sterischer Anordnung am Ammonium-Stickstoff.

Bei *N*-Hydroxy-²⁾ sowie *N*-Nitroso- und *N*-Amino-Derivaten³⁾ bicyclischer Amine hatten wir Umlagerungsreaktionen gefunden, die unter Insertion des exocyclischen Heteroatoms abliefen. Wir konnten ionische und radikalische Wege aufzeigen.



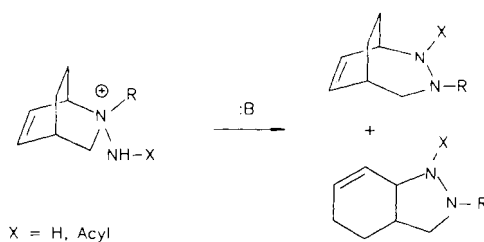
An Hydrazinium-Ionen sollten jetzt analoge Reaktionen untersucht werden. Sie entsprechen der basenkatalysierten Wawzonek-Umlagerung, die durchweg von offenkettigen Edukten ausgeht. Dabei laufen [1,2]- und [2,3]-Verschiebungen in den intermediären N,N-Yliden ab⁴⁾.



Regio- und Stereoselectivity in Rearrangements of Bicyclic N,N-Ylides¹⁾

Under the influence of strong bases both 2-amino-2-azoniabicyclo[2.2.1]hept-5-enes and -[2.2.2]oct-5-enes rearrange. Insertion of the exocyclic nitrogen produces [3.3.0] and [4.3.0] systems, respectively. Correct stereochemistry at the ammonium atom is necessary for this 2,3-shift.

Durch Einsatz bicyclischer Derivate wollten wir die Umlagerungstendenz erhöhen, Aussagen zur Stereochemie gewinnen und neue Wege zu Diazabicyclen auffinden.



1. Darstellung der Edukte

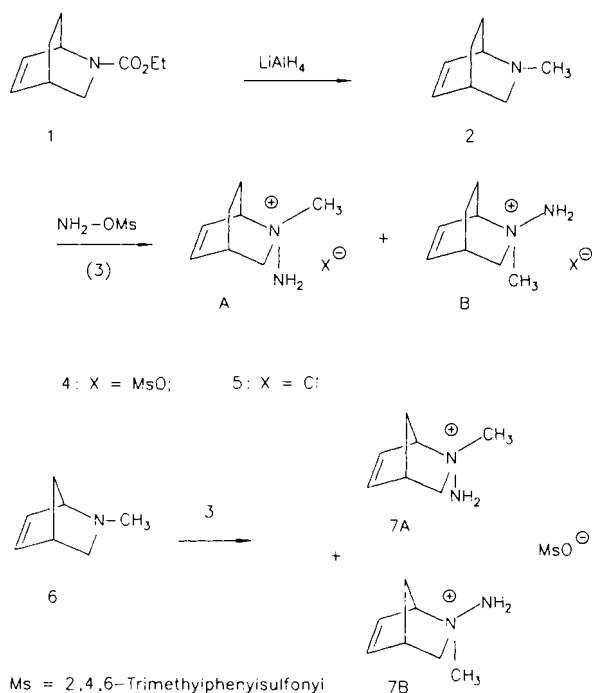
Zur Synthese der bicyclischen Hydrazinium-Salze gingen wir von den entsprechenden tertiären Aminen aus. Die Ring-systeme **1**, **6** und **8** wurden durch aza-analoge Diels-Alder-Reaktionen⁵⁾ gewonnen und ggf. reaktiv in die tertiären Amine **2** und **9** übergeführt. Zur Aminierung verwendeten wir *O*-(2,4,6-Trimethylphenylsulfonyl)hydroxylamin (**3**), das wegen der Neigung zu explosionsartigem Zerfall bei Synthese nach Tamura et al.⁶⁾ unbedingt nach Krause⁷⁾ dargestellt werden muß. Dieses Produkt ergibt auch die Hydrazinium-Salze **4** und **7** in weit reinerer Form.

Sowohl bei **4** wie bei **7** entstanden zwei Diastereomere, die sich in der Anordnung der Substituenten am endocyclischen Stickstoff unterscheiden, in vergleichbaren Mengen. Wir führen dies auf zwei gegenläufige Effekte zurück:

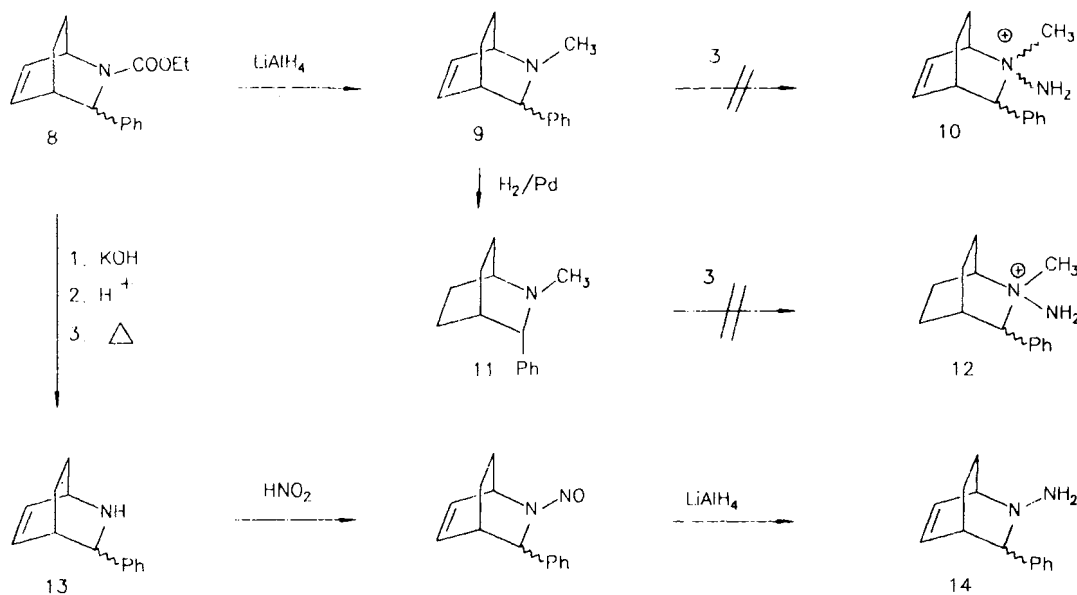
Ein Angriff von der Seite der Doppelbindung auf das Invertomere mit *endo*-ständiger Methylgruppe ist aus sterischen Gründen bevorzugt. Jedoch zeigen MNDO-Rechnungen (siehe Exp. Teil, Kap. 6), daß gerade das andere Invertomere (geringfügig) bevorzugt ist. Daher ist es verständlich, daß das Verhältnis von **A/B** deutlich mit der Reaktionstemperatur variiert.

Die Abtrennung eines der Diastereomeren gelang nur bei **4B** nach selektiver Zersetzung des viel reaktiveren **4A** (s. u.).

Um das 2,4,6-Trimethylbenzolsulfonat-Anion zu vermeiden, das durch seine Folgeprodukte störte (vgl. Kap. 2), wurde **4** mit Hilfe eines Anionen-Austauschers in der Cl^- -Form in das Chlorid **5** übergeführt.



Wir wollten auch die relative Wanderungstendenz von Allyl- und Benzylgruppierungen untersuchen. Die dazu benötigten Hydraziniumsalze **10** und **12** versuchten wir zunächst analog darzustellen. Die Synthese der tertiären Amine **9** und **11** gelang auch ohne besondere Schwierigkeiten. Bei **9** entstand ein Diastereomergemisch, bei dem das Produkt mit *exo*-Stellung des Phenyl-Restes überwog. In beiden Substanzen nimmt die *N*-Methylgruppe bevorzugt die *anti*-Position zum Phenylrest ein.



9 wie **11** erwiesen sich aber gegenüber **3** als völlig unreaktiv, wobei die thermische Empfindlichkeit von **3** allerdings enge experimentelle Grenzen setzt. Dieser Unterschied zu **2** sowie **6** dürfte auf die erhöhte sterische Abschirmung des endocyclischen Stickstoffs durch den Phenyl-Substituenten am benachbarten C-Atom zurückzuführen sein.

Alternativ wurde das sekundäre Amin **13** dargestellt und durch Nitrosierung und Reduktion in das Hydrazin **14** übergeführt. Dies erwies sich aber als zu temperatur- und luftempfindlich, um als Edukt für die sonst problemlose Methylierung am tertiären Stickstoff^{8a)} dienen zu können.

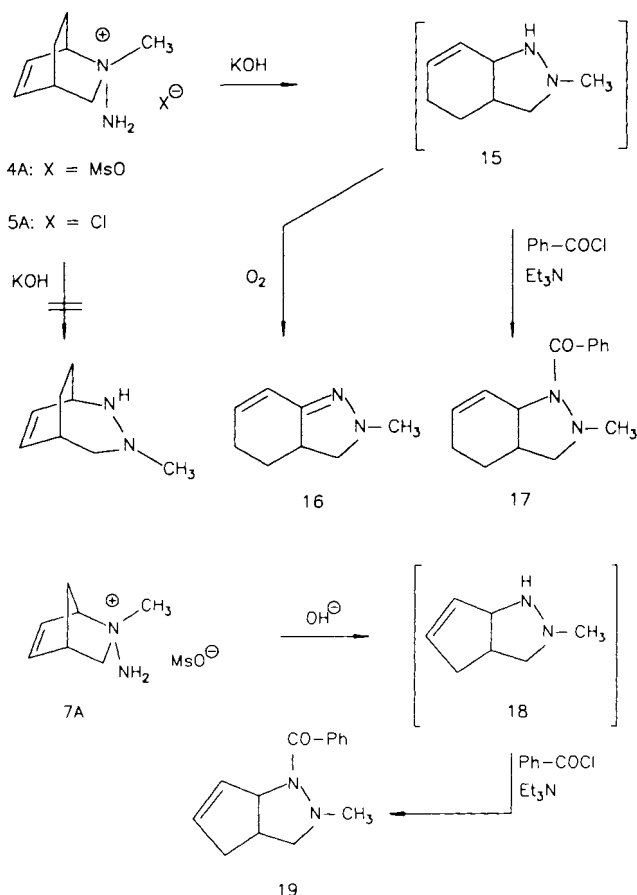
Entsprechend der Struktur der Edukte werden ihre Massenspektren von Retro-Diels-Alder-Zerfällen beherrscht, die – so beim gesättigten System **11** und den quartären Salzen – auch nach vorheriger Abspaltung eines H-Radikals ablaufen. Insbesondere die Bestimmung der Kopplungsmuster und -konstanten durch Entkopplungs-Experimente sicherte die Stereochemie der Edukte. So ergibt sich die Position der Phenylgruppe in den Diastereomeren von **9** und **13** aus einer *W*-Kopplung mit dem *endo*-ständigen Wasserstoff an C-8. Die Position der *N*-Methylgruppe in den Hydrazinium-Ionen wurde durch NOE-Messungen festgelegt. Nur bei **4B** und **7B** trat beim Einstrahlen in die *N*-Methylgruppe eine Verstärkung der Signale der olefinischen Protonen ein. Analog wurde das bevorzugte Invertomere beim tertiären Amin **9** bestimmt.

2. Umlagerung der Hydrazinium-Salze

Die Hydrazinium-Salze **4**, **5** und **7** waren thermisch weitgehend stabil; Lösungen in siedendem Ethanol zersetzten sich nicht. Eine Umlagerung trat nur in protischen Lösungsmitteln und unter Zusatz einer starken Base ein, so daß die für Wawzonek-Reaktionen übliche Überführung in *N*-Benzoyl-Derivate unnötig war. Als optimal erwies sich die Kombination Ethanol/KOH.

Beim [2.2.2]-System **4** lief die Umlagerung sehr einheitlich ab. Da die durch Baseneinwirkung auf das 2,4,6-Trimethyl-

benzolsulfonat-Anion gebildeten Produkte (1,3,5-Trimethylbenzol und dessen Hydroxy- und Ethoxy-Derivate sowie Sulfit) störten, wurde auch das Chlorid **5** eingesetzt, das eine gleichartige Umlagerung zeigte.



Das Primärprodukt einer [2,3]-Umlagerung **15**, das intermediär (durch DC) nachweisbar war, ist autoxidabel. Wir isolierten daher sein Dehydrierungsprodukt **16**, das sich aus **15** in Gegenwart von Luftsauerstoff in wenigen Minuten quantitativ bildet. Zur Absicherung wurde auch noch die Benzoylverbindung **17** (durch Umlagerung und Benzoylierung unter Argon) hergestellt.

Die Struktur von **16** ergibt sich vor allem aus den NMR-Befunden (Entkopplung, ^1H -2D-COSY-Spektrum). Die

Kopplungskonstanten entsprechen den Befunden einer MNDO-Rechnung. Nach dieser liegen die beiden N-Atome, die beiden Brückenkopf-C-Atome sowie das C-9 in einer Ebene; dagegen ragen das sp^2 -C-Atom (C-8) am Ende des konjugierten Systems sowie alle anderen C-Atome deutlich aus der Ebene heraus. Beide Ringe sind somit deutlich gewellt. Bei **17** erkennt man die größere Beweglichkeit im carbocyclischen Sechsering des [4.3.0]-Systems an der Verbreiterung der Signale.

Die Reaktion lief regioselektiv und – bezüglich des Eduktes – stereoselektiv ab: Einerseits konnten wir nie Produkte einer [1,2]-Umlagerung nachweisen. Andererseits erwies sich das Diastereomere mit *endo*-ständiger Aminogruppe **4A** in der basischen Lösung als viel reaktiver. Zudem ergab das in reiner Form isolierbare Diastereomere **4B** bei der Alkalibehandlung ausschließlich Zersetzungsprodukte.

Im [2.2.1]-System trat die Umlagerung nur mit schlechter Ausbeute ein. Wir isolierten hier in analoger Reaktionsführung das Derivat **19** des Primärproduktes **18**.

Auch hier fanden wir keinen Hinweis auf eine [1,2]-Verschiebung. Neben der [2,3]-Umlagerung zu **18** war nur Zersetzung eingetreten. Die Struktur konnte insbesondere durch Vergleich der spektroskopischen Daten mit denen des N,N'-Diethoxycarbonyl-Derivates³⁾ gesichert werden.

3. Zum Ablauf der Umlagerung

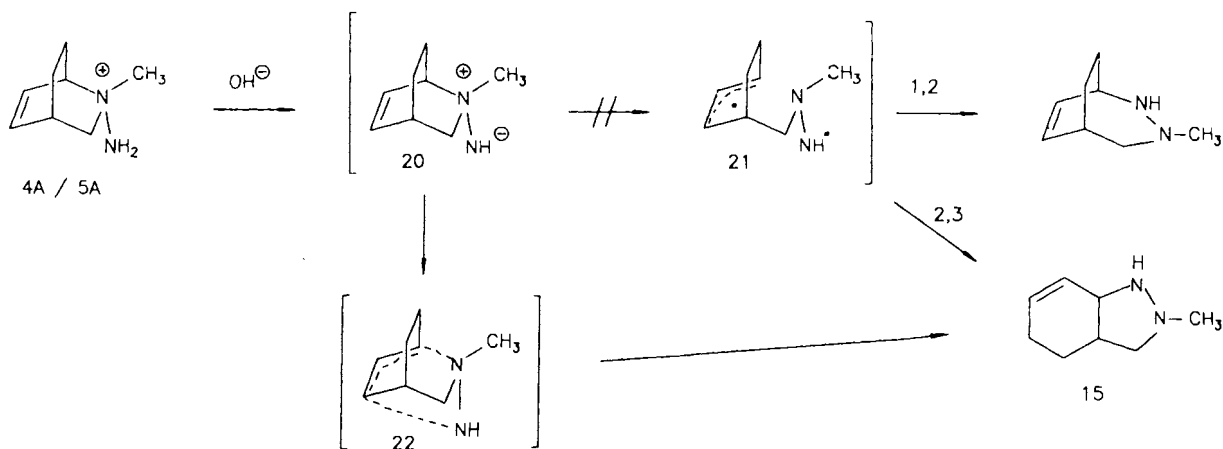
Die Umlagerung ist basenkatalysiert, als Intermediate sind daher wie bei anderen Wawzonek-Umlagerungen⁴⁾ N,N-Ylide wie **20** zu formulieren.

Auffallend sind aber:

– die hohe Regioselektivität: Es entsteht nur das Produkt einer [2,3]-Umlagerung, während bei acyclischen Edukten die [1,2]-Verschiebung parallel abläuft⁴⁾.

– die hohe Stereoselektivität bezüglich der Anordnung der Substituenten im Edukt: Bei **4** reagiert nur das Diastereomere **A** zum Umlagerungsprodukt; **B** wird langsam zersetzt.

Die unterschiedliche Reaktivität von **4A** und **4B** beruht nicht auf einer unterschiedlichen Tendenz zur Deprotonierung. Nach MNDO-Rechnungen unterscheiden sich die Bildungsenthalpien der beiden Edukte wie die der beiden Zwitter-Ionen und damit auch die Reaktionsenthalpien kaum



(bei gleichartiger Solvatisierung: ΔG^0 ca. 1.5 kcal/mol; siehe Exp. Teil, Kap. 6).

Der in anderen Systemen wiederholt diskutierte radikalische Ablauf der Wawzonek-Umlagerung⁴⁾ bietet ebenfalls keine Erklärung für die Selektivitäten:

– Eine unterschiedliche Spaltungstendenz der C–N-Bindung in **4A** und **4B** infolge sterischer oder stereoelektronischer Effekte ist nicht zu erwarten.

– Bei hinreichender Lebensdauer der Diradikale (z. B. **21**), wie man sie für acyclische Derivate gefunden hat⁴⁾, kann keine oder keine so große Regio- wie Stereoselektivität auftreten; z. B. bei **4A**.

Dies machte zusätzliche Annahmen zur relativen Geschwindigkeit erforderlich, mit der die Reaktionen in den aus **4A** und **4B** primär gebildeten Diradikalen (Rekombination zum Edukt, Rotation in der Seitenkette und Umlagerung) ablaufen.

Dagegen lassen sich die Befunde mit einem konzertierten Ablauf gut deuten: Der – formal tetracyclische – Übergangszustand **22** ist nur bei *endo*-Stellung der deprotonierten Aminogruppe und einer [2,3]-Verschiebung nicht allzu gespannt, so daß die Umlagerung bei 80°C ablaufen kann. Die deutlich schlechtere Ausbeute beim stärker gespannten [2.2.1]-System zeigt, daß daneben zunehmend Ausweichreaktionen⁹⁾ möglich sind.

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

Experimenteller Teil

1. Allgemeine Verfahren

Vgl. Lit.³⁾ – Säulenchromatographie: Kieselgel (70–230 mesh ASTM, Merck); Reversed-Phase-Chromatogramme: an UV-aktiven RP-18F₂₅₄S-Glasplatten der Firma Merck. – Umlagerungsversuche wurden meist unter Argon in Lösungsmitteln durchgeführt, die zuvor von Sauerstoff befreit worden waren. – NMR-Spektren: Bei Diastereomeren sind die Signale des Derivates **B** (NH₂-Gruppe *cis*-ständig zur ungesättigten Brücke) mit einem Apostroph gekennzeichnet. Wasserstoffatome, die zur ungesättigten Brücke (bei **11** zur Aza-Brücke) hin stehen, erhielten den Index b. – Die Kopplungspartner wurden durch Doppelresonanz- und 2D-COSY-Experimente festgelegt.

2. Edukte und Vergleichssubstanzen

2.1. 2-Amino-2-methyl-2-azoniabicyclo[2.2.2]oct-5-en-(2,4,6-trimethylbenzolsulfonat) (**4**)

2.1.1. Vorstufen. – a) 2-Azabicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-carbonsäure-ethylester^{5a)} (**1**): Um Benzol als Lösungsmittel zu vermeiden, wird die Synthese in einem Toluol/Dioxan-Gemisch (3:1) durchgeführt. Die Substanz wird durch Säulenchromatographie (Ether: Petrolether = 4:1) gereinigt; Ausb. 25% (Lit.^{5a)} 27%).

b) 2-Methyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en¹⁰⁾ (**2**): **Warnung:** O-(2,4,6-Trimethylphenylsulfonyl)hydroxylamin (**3**), das nach Lit.^{6a)} hergestellt wurde, zersetzt sich bei 20°C explosionsartig (vgl. Lit.^{6b)}) und liefert zudem stark verunreinigte Produkte. Nach Lit.⁷⁾ dargestelltes Reagens ist bei 0°C haltbar und reagiert einheitlich.

2.1.2. 2-Amino-2-methyl-2-azoniabicyclo[2.2.2]oct-5-en-(2,4,6-trimethylbenzolsulfonat) (Gemisch der Diastereomeren, **4**): Zur Lösung von 2.50 g (20.3 mmol) **2** in 40 ml absol. Dichlormethan tropft

man bei 0–5°C 5.00 g (23.2 mmol) **3**, gelöst in 40 ml absol. Dichlormethan. Nach 10 min bei 20°C setzt man 600 ml Ether zu und kühlt noch 15 min auf 0°C ab. Die Kristalle werden abfiltriert und im Vakuumexsikkator getrocknet; Ausb. 2.92 g (42.5%), Schmp. 136°C. Zur Analyse wird aus Aceton umkristallisiert. – Mit steigender Reaktionstemperatur sinkt die Ausbeute, das Verhältnis der beiden Diastereomeren (**4A**:**4B**), deren Trennung nicht gelang, steigt (0°C: 42.5%, 26:74; 10°C: 36.0%, 33:67; 18°C: 27.3%, 45:55). Die Integration der Signale im ¹H-NMR-Spektrum bezieht sich auf eine Umsetzung bei 0–5°C. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.18–1.76 (m, 3.3H, 7a-H, 7b-H, 7b'-H, 8a-H, 8a'-H, 8b-H und 8b'-H), 2.20 und 2.22 (s und m, 3.7H, Ar-CH₃ und 7a'-H), 2.63 (s, 6.0H, Ar-CH₃), 2.70 (m, 0.3H, 4-H), 2.80 (m, 0.7H, 4'-H), 3.07 (ddd, 0.3H, 3b-H), 3.34 (ddd, 0.7H, 3b'-H), 3.40 (s, 0.9H, NCH₃), 3.48 (dd, 0.7H, 3a'-H), 3.54 und 3.56 (s und m, 2.4H, NCH₃ und 3a-H), 4.53 (m, 0.3H, 1-H), 4.62 (m, 0.7H, 1'-H), 5.93 (s, 1.4H, NH₂), 6.28 (dd, 0.3H, 6-H), 6.35 und 6.37 (s und dd, 1.3H, NH₂ und 6'-H), 6.49 (dd, 0.3H, 5-H), 6.54 (dd, 0.7H, 5'-H), 6.80 (s, 2.0H, Ar-H).

Kopplungskonstanten [Hz]

	3b'	4'	6'	Kopplungspartner unbekannt
1'			7.0	
3a'	12.8	1.1		
3b'		2.5		
5'		7.5	8.2	2.6

Kern-Overhauser-Effekte: Intensitätszunahmen bei Einstrahlung bei 3.40 ppm (Methylgruppe von **4A**): 1-H 4.7%; 3b-H 3.1%; bei 3.56 ppm (**4B**): 1'-H 4.0%; 3b'-H 6.7%; 6'-H 0.8%.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 17.87 (t, C-8'), 18.23 (t, C-8), 19.44 (t, C-7), 20.65 (q, Ar-CH₃), 20.84 (t, C-7'), 22.97 (q, Ar-CH₃), 29.48 (d, C-4 und C-4'), 55.43 (q, NCH₃), 58.72 (q, NCH₃), 65.34 (d, C-1), 66.34 (d, C-1'), 68.60 (t, C-3), 70.04 (t, C-3'), 128.75 (d, C-5 und C-5'), 130.55 (d, C-Ar), 135.58 (d, C-6'), 136.00 (d, C-6), 136.64 (s, C-Ar), 138.35 (s, C-Ar), 139.81 (s, C-Ar). – MS (70 eV): *m/z* (%) = 200 (36) [M + 1 des Anions], 139 (6) [M⁺ des Kations], 138 (52), 136 (18), 135 (97), 123 (15), 121 (7), 119 (27), 118 (65), 117 (68), 103 (39), 93 (27), 91 (63), 80 (24), 78 (26), 77 (17), 59 (99), 58 (100), 57 (89), 51 (5).

C₁₇H₂₆N₂O₃S (338.2) Ber. C 60.28 H 7.74 N 8.28
Gef. C 60.19 H 7.70 N 8.49

2.2. 2-Amino-2-methyl-2-azoniabicyclo[2.2.2]oct-5-en-chlorid (Gemisch der Diastereomeren, **5**): Die Lösung von 400 mg (1.2 mmol) **4** in 50 ml absol. Methanol wird bei 20°C mit 10 g Ionenaustauscher (Fluka: IRA 410, Cl[⊖]-Form) versetzt und gerührt, bis die Reaktion beendet ist (Reversed-Phase-DC; Methanol:Wasser: Acetonitril = 7:2:1; ca. 2 h). Man filtriert den Ionenaustauscher ab und entfernt das Lösungsmittel i. Vak., zuletzt bei 0.1 Torr; Ausb. 149 mg (72%). Wie im Edukt liegen zwei Diastereomere (**5A**:**5B** = 47:53) vor. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.27–1.81 (m, 3.5H, 7a-H, 7b-H, 7b'-H, 8a-H, 8a'-H, 8b-H und 8b'-H), 2.28 (m, 0.5H, 7a'-H), 2.84 (m, 0.5H, 4-H), 2.90 (m, 0.5H, 4'-H), 3.08 (dm, 0.5H, 3b-H), 3.42 (dm, 0.5H, 3b'-H), 3.47 und 3.55 (s und d, 2.0H, NCH₃ und 3a'-H), 3.63 und 3.65 (s und d, 2.0H, N[⊖]CH₂[⊖] und 3a-H), 4.70 (m, 0.5H, 1-H), 4.84 (m, 0.5H, 1'-H), 6.25 (s, 1.0H, NH₂), 6.36 (dd, 0.5H, 6-H), 6.46 (dd, 0.5H, 6'-H), 6.54 (dd, 0.5H, 5-H), 6.63 (dd, 0.5H, 5'-H), 6.77 (s, 1.0H, NH₂). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 17.95 (t, C-8'), 18.14 (t, C-8), 19.38 (t, C-7), 20.76 (t, C-7'), 29.61 (d, C-4 und C-4'), 54.81 (q, NCH₃), 58.57 (q, NCH₃), 65.93 (d, C-1), 67.04 (d, C-1'), 68.85 (t, C-3), 70.47 (t, C-3'), 128.56 (d, C-5 und C-5'), 136.22 (d, C-6'). 136.41 (d, C-6). – MS (70 eV): *m/z* (%) = 139

(4), 138 (20), 136 (32), 135 (40), 123 (10), 121 (9), 94 (60), 93 (18), 91 (24), 77 (54), 59 (100), 58 (98), 57 (90), 51 (22).

2.3. 2-Amino-2-methyl-2-azoniabicyclo[2.2.1]hept-5-en-(2,4,6-trimethylbenzolsulfonat) (Gemisch der Diastereomeren, 7)

2.3.1. 2-Methyl-2-azabicyclo[2.2.1]hept-5-en (6): Die Darstellung der dort nicht näher charakterisierten Substanz erfolgt nach Lit.^{5b)}. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.30–1.37 (m, 2.0H, 7a-H und 7b-H), 1.54 (dm, 1.0H, 3b-H), 2.11 (s, 3.0H, NCH₃), 2.86 (m, 1.0H, 4-H), 3.09 (dd, 1.0H, 3a-H), 3.70 (m, 1.0H, 1-H), 5.98 (dd, 1.0H, 6-H), 6.27 (m, 1.0H, 5-H).

Kopplungskonstanten [Hz]

	1	3a	5	Kopplungspartner unbekannt
1			1.0	
3b		8.5		1.4
4		3.0	3.0	
6	3.0		5.7	
7a	<1.0			
7b	<1.0			

¹³C-NMR ([D₆]Aceton): δ = 40.54 (q, NCH₃), 44.33 (d, C-4), 48.44 (t, C-7), 53.11 (t, C-3), 65.87 (d, C-1), 130.49 (d, C-5 oder C-6), 136.33 (d, C-6 oder C-5). — MS (70 eV): m/z (%) = 109 (47, M⁺), 82 (17), 80 (3), 66 (100), 65 (18), 57 (59), 56 (24).

2.3.2. 2-Amino-2-methyl-2-azoniabicyclo[2.2.1]hept-5-en-(2,4,6-trimethylbenzolsulfonat)-monohydrat (7): Die Synthese von 7 nach Variante A liefert weitgehend 7B, während Variante B das Diastereomerenmisch 7A, 7B ergibt, dessen Trennung nicht gelang.

a) Variante A: Zur Lösung von 3.00 g (27.5 mmol) 6 in 70 ml Dichlormethan tropft man bei 0°C unter Rühren innerhalb von 10 min 5.00 g (23.2 mmol) 3, gelöst in 70 ml Dichlormethan. Nach 5 min bei 20°C fügt man 500 ml Ether hinzu. Nach weiteren 15 min bei 0°C filtriert man den Niederschlag ab und wäscht ihn mit Ether. Es fällt reines 7B an; Ausb. 7.58 g (66%), Schmp. 70°C. Zur Analyse wird aus Aceton umkristallisiert. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.84 (dm, 1.0H, 7b'-H), 2.20 (s, 3.0H, Ar-CH₃), 2.65 und 2.70 (s und dm, 7.0H, Ar-CH₃ und 7a'-H), 2.89 (ddd, 1.0H, 3b'-H), 3.28 (m, 1.0H, 4'-H), 3.39 (s, 3.0H, NCH₃), 3.84 (dd, 1.0H, 3a'-H), 4.97 (m, 1.0H, 1'-H), 6.25 (dd, 1.0H, 6'-H), 6.66 (dd, 1.0H, 5'-H), 6.81 (s, 2.0H, Ar-H).

Kopplungskonstanten [Hz]

	1'	3a'	3b'	4'	5'	7a'
1'						<1.0
3b'		11.1		<1.0		
4'		3.0	<1.0		2.8	
6'	3.4				5.6	
7b'	<1.0		<1.0	<1.0		10.1

Kern-Overhauser-Effekte: Intensitätszunahme, wenn bei 3.39 ppm (NCH₃) eingestrahlt wird: 1'-H 1.9%; 3b'-H 0.9%; 6b'-H 1.9%.

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 20.53 (q, CH₃-Ar), 22.86 (q, CH₃-Ar), 43.97 (d, C-4'), 54.51 (t, C-7'), 67.79 (t, C-3'), 81.67 (d, C-1'), 130.48 (d, C-5' und C-Ar), 136.48 (s, C-Ar), 138.36 (s, C-Ar), 139.50 (s, C-Ar), 144.26 (d, C-6'). — MS (70 eV): m/z (%) = 200 (46), 183 (2), 134 (50), 125 (3), 124 (25), 119 (30), 118 (92), 117 (100), 109 (8), 103 (50), 94 (6), 93 (6), 91 (66), 81 (8), 80 (23), 79 (44), 66 (79), 59 (80), 58 (70), 57 (44).

C₁₆H₂₆N₂SO₄ (342.4) Ber. C 56.11 H 7.65 N 8.17
Gef. C 56.30 H 7.64 N 8.17

b) Variante B: Zur Lösung von 3.00 g (27.5 mmol) 6 in 70 ml Dichlormethan tropft man bei 15–20°C innerhalb von 10 min 5.00 g (23.2 mmol) 3, gelöst in 70 ml Dichlormethan. Weitere Durchführung wie bei Variante A. Verhältnis A:B = 2:3; Ausb. 4.64 g (47.3%), Schmp. 73°C. — ¹H-NMR (nur die Signale von 7A; CDCl₃): δ = 2.24 und 2.20 (dm und s, 3.4H, 7b-H und Ar-CH₃), 2.58–2.73 und 2.65 (m und s, 7.4H, 7a-H, 3b-H, 7a'-H und zwei Ar-CH₃), 2.89 und 2.92 (s und m, 2.2H, NCH₃, 3b'-H und 4-H), 3.17 (dd, 0.4H, 3a-H), 4.80 (m, 0.4H, 1-H), 5.68 (dd, 0.4H, 6-H), 5.75 (dd, 0.4H, 5-H), 6.81 (s, 2.0H, Ar-H).

3. Umlagerung von Salzen des 2-Amino-2-methyl-2-azoniabicyclo[2.2.2]oct-5-ens

3.1. Umlagerung des Diastereomerenmisches 4 in 3-Methyl-2,3-diazabicyclo[3.4.0]nona-1,8-dien (16)

3.1.1. Versuch zur Umlagerung ohne Basenzusatz: Unter Schutzgas wird die Lösung von 400 mg (1.2 mmol) 4 (Verhältnis 4A:4B = 33:67) in 10 ml absol. Ethanol 4 h unter Rückfluß erhitzt. Verbindung 16 läßt sich durch DC zu keinem Zeitpunkt nachweisen. Das Ethanol wird bei 0°C/3–5 Torr entfernt. Das Verhältnis A:B steigt auf 48:52 (¹H-NMR). Der Rückstand wird in Dichlormethan gelöst und Verbindung 16 durch Zugabe von Ether ausgefällt; Ausb. 250 mg (63%).

3.1.2. Umlagerung unter Schutzgas: Zur Lösung von 400 mg (1.2 mmol) 4 (4A:4B = 26:74) in 10 ml absol. Ethanol trägt man 200 mg (3.6 mmol) gepulvertes KOH ein. Die Lösung wird unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, bis reversed-phase-chromatographisch (Methanol:Wasser:Acetonitril = 7:2:1) kein Edukt mehr nachweisbar ist (ca. 4 h). Nach dem Abfiltrieren der Lösung destilliert man das Lösungsmittel i. Vak. ab und reinigt den Rückstand säulenchromatographisch (Ethanol). Nach Entfernen des Laufmittels nimmt man den Rückstand in 10 ml Dichlormethan auf und entfernt dies ebenfalls i. Vak. Das hellgelbe Öl besteht ausschließlich (DC) aus 3-Methyl-2,3-diazabicyclo[3.4.0]nona-1,8-dien (16); Ausb. 16 mg (10%). — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.60 (m, 1.0H, 6b-H), 2.10 (m, 1.0H, 6a-H), 2.19 (dd, 1.0H, 4b-H), 2.26–2.33 (m, 2.0H, 7a-H und 7b-H), 2.80 (s, 3.0H, CH₃), 3.03 (m, 1.0H, 5-H), 3.60 (dd, 1.0H, 4a-H), 6.08 (ddd, 1.0H, 8-H), 6.11 (dm, 1.0H, 9-H).

Kopplungskonstanten [Hz]

	4a	5	6b	8
4b	14.5	8.8		
5	10.3		5.0	
7a/7b				4.0/4.0
9				10.0

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 25.23 (t, C-6), 27.01 (t, C-7), 43.58 (d, C-5), 44.23 (q, CH₃), 62.52 (t, C-4), 120.60 (d, C-8), 136.63 (d, C-9), 154.87 (s, C-1). — MS (70 eV): m/z (%) = 136 (100), 135 (97), 121 (11), 108 (5), 93 (12), 92 (7), 91 (12), 77 (17), 57 (32), 55 (22), 51 (5).

C₈H₁₂N₂ (136.2) Ber. C 70.55 H 8.88 N 20.56
Gef. C 70.54 H 9.08 N 20.49

3.1.3. Umlagerung ohne Schutzgas: Bis auf das Fehlen des Schutzgases entspricht die Durchführung der in Kap. 3.1.2. Verbindung 16 wird als einziges Produkt säulenchromatographisch isoliert. Angegeben ist das Verhältnis 4A:4B und die Ausbeuten an 16 (bezogen auf 4A; Mittelwert von 2–3 Ansätzen): 26:74 = 55%; 33:76 = 64%; 45:55 = 68%.

3.1.4. Zum Zerfall des Anions während der Umlagerung. — a) Organische Nebenprodukte: 400 mg (1.2 mmol) 4 werden wie in Kap. 3.1.1. beschrieben umgesetzt. In der filtrierten Reaktionslö-

sung können mittels GC (Säule: SE 30, 4%, 1.7 m; 40°C) anhand authentischer Proben identifiziert und gegen 1-Octanol als innerem Standard quantitativ erfaßt werden: 1,3,5-Trimethylbenzol (1.2%); 2,4,6-Trimethylethoxybenzol (13.2%). Danach wird mit 2 N HCl neutralisiert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Im Rückstand wird durch GC 2,4,6-Trimethylhydroxybenzol (7.8%) nachgewiesen. Bleibt die alkalische Reaktionslösung vor der Aufarbeitung mehrere Tage bei 20°C stehen, so steigen die Ausbeuten stark an.

b) *Vergleichsversuch*: 2,4,6-Trimethylbenzolsulfonsäure wird mit Kaliumhydroxid in absol. Ethanol wie in Kap. 3.1.1. beschrieben umgesetzt und analog zu a) untersucht. Die Ergebnisse stimmen mit denen bei a) überein.

c) *Kaliumsulfid*: Das in Ethanol unlösliche Produkt wird durch iodometrische Titration und qualitative Tests als K_2SO_3 identifiziert; Ausb. 110 mg (57%).

3.2. *Isolierung und Umsetzung von (1RS,2SR,4RS)-2-Amino-2-methyl-2-azoniabicyclo[2.2.2]oct-5-en-(2,4,6-trimethylbenzolsulfonat) (4B)*

3.2.1. *Isolierung von 4B*: Zur Lösung von 700 mg (2.1 mmol) **4** (**4A**:**4B** = 33:67) in 17.5 ml absol. Ethanol gibt man 180 mg (3.2 mmol) Kaliumhydroxid und rührt 3 h bei 20°C. Man arbeitet wie bei 3.1.1. auf. Der Rückstand wird in 5 ml absol. Dichlormethan aufgenommen und im Eisbad mit 15 ml absol. Ether versetzt. Nach 20 min bei 0°C filtriert man den Niederschlag ab und spült mit 20 ml kaltem absol. Ether nach. ¹H-NMR-spektroskopisch sind darin nur **4B**, aber weder **4A** noch **16** nachweisbar; Ausb. 43 mg (9.1%), Schmp. 138°C. — ¹H-NMR: Wie für **4B** bei 3.1.1. angegeben. Das Filtrat enthielt (laut ¹H-NMR) neben **4B** auch **16**.

3.2.2. *Umsetzung von 4B mit Kaliumhydroxid in Ethanol*: Die Lösung von 37 mg (0.11 mmol) **4B** und 19 mg (0.34 mmol) Kaliumhydroxid in 1.0 ml absol. Ethanol wurde 4 h auf 78°C erhitzt. Mittels DC konnten danach weder **4B** noch **16** nachgewiesen werden.

3.3. *Umlagerung von 2-Amino-2-methyl-2-azoniabicyclo[2.2.2]oct-5-en-chlorid (5)*: Die Lösung von 120 mg (0.69 mmol) **5** (**5A**:**5B** = 47:53) und 115 mg (2.07 mmol) Kaliumhydroxid in 5 ml absol. Ethanol wird wie bei 3.1.1. umgesetzt und aufgearbeitet; Ausb. 26 mg **16** (28%; 59% bezogen auf **5A**).

3.4. *Umlagerung von 5 mit anschließender Derivatisierung zu 2-Benzoyl-3-methyl-2,3-diazabicyclo[3.4.0]non-8-en (17)*: Unter Schutzgas werden 500 mg (2.9 mmol) **5** (**5A**:**5B** = 47:53) und 480 mg (8.5 mmol) Kaliumhydroxid wie unter 3.1.1. umgesetzt. Unter Argon wird das Ethanol i. Vak. entfernt und der Rückstand in 15 ml absol. Tetrahydrofuran gelöst. Man versetzt mit 800 mg (5.7 mmol) Benzoylchlorid und 580 mg (5.7 mmol) Triethylamin und erhitzt 3.5 h unter Rückfluß. Danach wird das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Ether). Nach restlichem Benzoylchlorid und Ethylbenzoat eluiert man nur noch **17**; Ausb. 41 mg (5.8%), Schmp. 106°C. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.14 (m, 1.0H), 1.79–1.89 (m, 2.0H) (6a-H und 6b-H sowie 7a-H oder 7b-H), 2.36 (m, 1.0H, 5-H), 2.60 (m, 1.0H, 7b-H oder 7a-H), 2.66 (s, 3.0H, NCH₃), 2.98 (dd, 1.0H, 4a-H oder 4b-H), 3.24 (m, 1.0H, 4b-H oder 4a-H), 5.17 (ddd, 1.0H, 1-H), 6.27 (m, 1.0H, 8-H), 6.42 (dd, 1.0H, 9-H), 7.26–7.32 (m, 3.0H, Ar-H), 7.43–7.46 (m, 2.0H, Ar-H).

Kopplungskonstanten [Hz]

	4b	5	8	9
1		2.6	3.1	5.7
4a	14.6			
8				8.2

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 26.21 (t, breit) und 27.34 (t, breit) (C-6 und C-7), 35.25 (d, C-5), 48.63 (q, CH₃), 52.10 (d, C-1), 62.75 (t, C-4), 126.19 (d, C-Ar), 127.44 (d, C-Ar), 128.75 (d), 130.03 (d), 136.44 (d) (C-8, C-9 oder C-Ar), 138.18 (s, C-Ar), 172.17 (s, C=O). — MS (70 eV): *m/z* (%) = 242 (11, M⁺), 162 (8), 137 (100), 105 (17), 94 (15), 91 (3), 77 (20).

C₁₅H₁₈N₂O (242.3) Ber. C 74.34 H 7.48 N 11.56
Gef. C 74.27 H 7.62 N 11.31

4. *Umlagerung von 2-Amino-2-methyl-2-azoniabicyclo[2.2.1]hept-5-en-(2,4,6-trimethylbenzolsulfonat)-monohydrat (7)*

4.1. *Vorversuche zur Umlagerung*: Die Versuche wurden mit reinem **7B** sowie mit Gemischen von **7A/7B** durchgeführt. Als Lösungsmittel dienten Ethanol, Methanol oder Wasser. Die Lösung des Eduktes wurde mit einem Überschuß an KOH versetzt und — in mehreren Ansätzen — 1.5 bis 4 h, bei 0 bis 80°C gerührt. Durch Reversed-Phase-DC (Methanol:Wasser:Acetonitril = 7:2:1) sowie ¹H-NMR konnten danach weder das Edukt noch definierte Produkte nachgewiesen werden.

4.2. *Umlagerung und anschließende Derivatisierung zu 2-Benzoyl-3-methyl-2,3-diazabicyclo[3.3.0]oct-7-en (19)*: Unter Schutzgas gibt man zur Lösung von 1.52 g (4.4 mmol) **7** (**7A**:**7B** = 2:3) in 50 ml absol. Ethanol 519 mg (9.2 mmol) Kaliumhydroxid. Nach 2.5 h bei 20°C destilliert man das Lösungsmittel bei 0°C ab und nimmt den Rückstand in 25 ml absol. Toluol auf. Nach Zusatz von 1.23 g (8.8 mmol) Benzoylchlorid und 0.89 g (8.8 mmol) Triethylamin erhitzt man 3 h unter Rückfluß. Man kühlt ab, filtriert den Rückstand (Triethylammoniumchlorid) ab, wäscht ihn mehrfach mit Ether und entfernt das Lösungsmittel i. Vak. Das Öl wird säulenchromatographisch (Ether) gereinigt. Nach Ethylbenzoat erscheint **19**; Ausb. 43 mg (4.2%), Schmp. 73–75°C. — ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.91 (dm, 1.0H, 6a-H), 2.22 (m, 1.0H, 6b-H), 2.60–2.71 und 2.69 (m und s, 5.0H), 4b-H, 5-H und NCH₃), 3.47 (dm, 1.0H, 4a-H), 5.40 (m, 1.0H, 1-H), 6.16 (m, 1.0H, 7-H), 6.66 (dd, 1.0H, 8-H), 7.26–7.35 (m, 3.0H, Ar-H), 7.48–7.50 (m, 2.0H, Ar-H).

Kopplungskonstanten [Hz]

	4b	6a	6b	8
1				2.6
4a	12.5			
6a			10.4	
7		2.7		6.6

¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 39.95 (d, C-5), 43.89 (t, C-6), 49.81 (q, NCH₃), 55.50 (d, C-1), 56.16 (t, C-4), 126.24 (d, C-Ar), 126.61 (d), 127.53 (d), 129.10 (d), 132.49 (d, C-Ar, C-7 und C-8), 137.50 (s, C-Ar), 171.26 (s, C=O). — MS (70 eV): *m/z* (%) = 228 (9) [M⁺], 123 (100), 105 (17), 80 (18), 79 (7), 78 (4), 77 (20).

C₁₄H₁₆N₂O (228.2) Ber. C 73.65 H 7.06 N 10.51
Gef. C 73.53 H 7.24 N 10.38

5. *Versuche zur Synthese von Salzen des 2-Amino-2-methyl-3-phenyl-2-azoniabicyclo[2.2.2]oct-5-ens und -octans*

5.1. *Versuche zur Synthese von 2-Amino-2-methyl-3-phenyl-2-azoniabicyclo[2.2.2]oct-5-en-(2,4,6-trimethylbenzolsulfonat)*

5.1.1. *Weg A*

5.1.1.1. *2-Methyl-3-phenyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en (9)*: In Lit.^{5a,11)} ist die Vorschrift für **8** unzureichend. **9** wurde nur in geringer Menge als Pikrat isoliert, ohne Angabe zu den Diastereomeren^{5a)}.

5.1.1.1.1. *3-Phenyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-carbonsäure-ethylester (Gemisch der Diastereomeren, 8)*: Zur Lösung von 67.0 g

(252 mmol) *N,N'*-Benzylidenbis(ethylcarbammat) und 11.3 ml (91 mmol) $\text{Et}_2\text{O}-\text{BF}_3$ in 400 ml absol. Benzol tropft man im Sieden in 45 min 30.0 g 1,3-Cyclohexadien (89proz., 320 mmol), gelöst in 200 ml absol. Benzol. Man erhitzt 4 h zum Sieden, kühlt ab und wäscht mit zweimal je 150 ml Wasser, dann mit ges. NaHCO_3 -Lösung neutral. Nach dem Trocknen mit MgSO_4 wird das Benzol i. Vak. entfernt und der Rückstand destilliert; Ausb. 31.0 g (48%) (Lit.^{5a}) 50%, Lit.¹¹) 21%). Die spektroskopischen Eigenschaften entsprechen denen in Lit.¹¹).

5.1.1.1.2. *2-Methyl-3-phenyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en* (Gemisch der Diastereomeren, **9A/9B**): Die Lösung von 24.0 g (90 mmol) **8** in 100 ml absol. Ether tropft man schnell zu einer Lösung von 7.20 g (0.19 mol) LiAlH_4 in 170 ml absol. Ether. Dann erhitzt man 5 h unter Rückfluß und versetzt bei 0°C vorsichtig mit 10 ml Wasser, 10 ml 15proz. Natriumhydroxid-Lösung und 20 ml Wasser. Nach 5 min wird das Aluminiumhydroxid abfiltriert und mehrmals gründlich mit Ether gewaschen. Das Lösungsmittel der vereinigten organischen Phasen entfernt man i. Vak. und destilliert den Rückstand über eine Vigreux-Kolonne. Verhältnis der Diastereomeren **9A:9B** = 1:9; Ausb. 13.9 g (75%), Sdp. 63–65°C/0.01–0.005 Torr. — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.75 (m, 0.9 H, 8b'-H), 1.09 (m, 0.1 H, 8b-H), 1.16–1.38 (m, 1.9 H, 7b-H, 7b'-H und 8a'-H), 1.73 (m, 0.1 H, 8a-H), 2.01 (m, 0.9 H, 7a'-H), 2.07 (m, 0.1 H, 7a-H), 2.10 (s, 2.7 H, NCH_3), 2.30 (s, 0.3 H, NCH_3), 2.35 (m, 0.9 H, 4'-H), 2.42 (m, 0.1 H, 4-H), 2.90 (m, 0.9 H, 3b'-H), 3.03 (m, 0.1 H, 3a-H), 3.28–3.41 (m, 1.0 H, 1-H und 1'-H), 5.99 (ddd, 0.1 H, 6-H), 6.23 (ddd, 0.9 H, 6'-H), 6.49 (ddd, 0.9 H, 5'-H), 6.55 (ddd, 0.1 H, 5-H), 7.12–7.27 (m, 3.0 H, Ar-H), 7.38–7.42 (m, 2.0 H, Ar-H).

Kopplungskonstanten [Hz]

	1'	3b'	4'	6'	7a'	7b'	8a'	8b'	Kopplungspartner unbekannt
1'				5.3	3.3	3.3			
3b'								1.3	
4'		1.2		1.3			2.5	1.2	
5'	2.8		7.3	8.0					1.2

Weitere Kopplungskonstante: 5'-H (1.2 Hz).

Kern-Overhauser-Effekte: Intensitätszunahmen bei Einstrahlung bei 2.10 ppm (CH_3 von **9B**): 1'-H 4.4%; 3b'-H 7.4%; 5'-H 0.7%; 6'-H 1.2%; bei 2.30 ppm (CH_3 von **9A**): 1-H 4.8%; 3a-H 6.7%.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 14.84 (t, C-8'), 17.38 (t, C-8), 25.94 (t, C-7), 27.66 (t, C-7'), 38.24 (d, C-4'), 38.62 (d, C-4), 40.24 (q, NCH_3), 44.50 (q, NCH_3), 53.53 (d, C-1), 54.71 (d, C-1'), 68.84 (d, C-3), 69.37 (d, C-3'), 126.21 (d, C-Ar'), 127.17 (d) und 127.74 (d) (C-Ar, C-Ar', C-5' oder C-6'), 127.85 (d, C-Ar'), 130.00 (d), 130.75 (d) und 134.29 (d) (C-Ar', C-5', C-6' oder C-Ar), 136.28 (d, C-Ar, C-6 oder C-5), 142.62 (s, C-Ar'), 145.32 (s, C-Ar). — MS (70 eV): m/z (%) = 199 (26), 171 (8), 170 (8), 120 (65), 118 (10), 94 (100), 80 (24), 79 (16), 77 (9).

5.1.1.1.3. **Isolierung der Diastereomeren 9A und 9B:** Die Trennung wurde erst nach spontanem Auskristallisieren eines Nebenproduktes möglich. 2.22 g (11.1 mmol) **9** werden in 10 ml Dichlormethan aufgenommen und mit 15 ml Petrolether versetzt. Nach zwei Wochen im Kühlschrank bei 5–10°C kristallisiert eine Verbindung aus (73 mg nach Reinigung), deren Struktur nicht geklärt ist. Das Lösungsmittel des Filtrats wird i. Vak. entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch (Reversed-Phase-Material¹²); Methanol: Wasser: Acetonitril = 7:2:1 gereinigt. — Als erste Substanz erscheint **9B**. Es wird in Ethanol gelöst und mit 200 mg (3.5 mmol) Kaliumhydroxid 30 min behandelt. Es folgt eine säulenchromato-

graphische Reinigung (Ether); Ausb. 1.03 g (46%). Die spektroskopischen Daten stimmen mit den für dieses Diastereomere in Kap. 6.3. angegebenen überein. — Zuletzt wird **9A** isoliert, das noch 3.7% **9B** enthält; Ausb. 152 mg (6.8%); wachsartig; Schmp. 25–30°C. Die spektroskopischen Daten stimmen mit denen in Kap. 6.3. überein.

5.1.1.2. **Versuche zur Aminierung von 9:** Zur Lösung von 2.22 g (11.1 mmol) 2-Methyl-3-phenyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en (**9**) in 50 ml absol. Dichlormethan tropft man bei 0°C 2.40 g (11.1 mmol) **3** in 50 ml absol. Dichlormethan. Man rührt noch 15 min bei 0°C und fügt 400 ml Petrolether hinzu. **9** scheidet sich nur wenig verunreinigt als Öl ab. — Durch Ändern von Lösungsmittel (Ether) und Temperatur (zwischen –18°C und 20°C) konnte keine Aminierung erreicht werden.

5.1.2. Weg B

5.1.2.1. *3-Phenyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en* (Gemisch der Diastereomeren, **13**): Die Lösung von 13.2 g (50 mmol) **8** und 47 g (840 mmol) Kaliumhydroxid in 80 ml Triethylenglycol wird ca. 30 min auf 220°C erhitzt. Das Destillat wird mit 50 ml Wasser versetzt, die wäßrige Phase abgetrennt und dreimal mit je 30 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen trocknet man mit Magnesiumsulfat und entfernt den Ether i. Vak. Destilliert wird über eine Vigreux-Kolonne; farbloses Öl; Verhältnis **13A:13B** = 3:7; Ausb. 3.83 g (41.4%), Sdp. 103°C/0.05–0.1 Torr. — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.91 (m, 0.7 H, 8b'-H), 1.27–1.44 (m, 2.3 H, 7b-H, 7b'-H, 8a-H, 8a'-H, 8b-H), 1.73 (s, breit, 1.0 H, NH), 1.79 (m, 0.3 H, 7a-H), 1.94 (m, 0.7 H, 7a'-H), 2.53 (m, 0.7 H, 4'-H), 2.71 (m, 0.3 H, 4-H), 3.62 (m, 1.0 H, 1-H und 1'-H), 3.82 (m, 0.7 H, 3b-H), 4.10 (m, 0.3 H, 3a-H), 6.16 (ddd, 0.3 H, 6-H), 6.46 (ddd, 0.7 H, 6'-H), 6.56 (ddd, 1.0 H, 5-H und 5'-H), 7.18–7.35 (m, 3 H, Ar-H und Ar'-H), 7.50–7.54 (m, 2 H, Ar-H und Ar'-H). — $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3): δ = 16.20 (t, C-8'), 24.94 (t) und 25.72 (t) (C-7 und C-8), 27.00 (t, C-7'), 36.86 (d, C-4'), 37.06 (d, C-4), 46.92 (d, C-1), 47.01 (d, C-1'), 59.03 (d, C-3'), 60.31 (d, C-3), 125.99 (d), 126.59 (d) und 126.71 (d) (C-5, C-5', C-6, C-6', C-Ar oder C-Ar'), 126.81 (d, C-Ar'), 127.76 (d, C-Ar'), 127.93 (d), 130.55 (d), 133.92 (d), 134.07 (d) und 135.63 (d) (C-5', C-6, C-6', C-Ar, C-Ar' oder C-5), 144.24 (s, C-Ar'), 145.15 (s, C-Ar). — MS (70 eV): m/z (%) = 184 (6), 155 (14), 108 (100), 80 (52), 78 (12).

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}$ (185.2) Ber. C 84.27 H 9.68 N 7.56

Gef. C 83.97 H 9.51 N 7.39

5.1.2.2. *2-Amino-3-phenyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en* (Gemisch der Diastereomeren, **14**)

a) Nitrosierung

WARNUNG: Zum Arbeiten mit den extrem carcinogen Nitrosaminen siehe Lit.^{8b}). — Die Suspension von 6.60 g (35.6 mmol) **13** in 25 ml Wasser wird unter Eiskühlung mit 25 ml Eisessig versetzt und auf 0°C abgekühlt. Innerhalb von 30 min tropft man eine Lösung von 13.8 g (162 mmol) Kaliumnitrit in 25 ml Wasser zu. Nach 3 h bei 20°C extrahiert man dreimal mit je 50 ml Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumcarbonatlösung und trocknet die vereinigten organischen Phasen mit Magnesiumsulfat; Ausb. 3.47 g (46%). Das Produkt wird wegen der extremen Giftigkeit direkt weiter umgesetzt.

b) Reduktion

WARNUNG: Die Reduktion von Nitrosaminen mit LiAlH_4 kann eine Induktionsperiode haben und danach sehr stürmisch ablaufen¹³). — Zur Lösung von 3.60 g (16 mmol) der Vorstufe in 75 ml absol. Ether tropft man langsam unter Stickstoff bei 0°C innerhalb von 30 min 56 ml LiAlH_4 -Ether-Lösung (ca. 0.8 M; 48 mmol). Nach 1 h bei 0°C und 10 h Rühren bei 20°C wird überschüssiges LiAlH_4 bei –5 bis –10°C vorsichtig mit 2.5 ml Wasser, 2.5 ml

15proz. Natriumhydroxid-Lösung und 2.5 ml Wasser hydrolysiert. Unter Schutzgas wird das Aluminiumhydroxid abgesaugt und der Ether i. Vak. entfernt. Farbloses Öl; auch unter Schutzgas nur kurzzeitig haltbar. Verhältnis **14A**:**14B** = 2:8; Ausb. 2.43 g (76%). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.70 (m, 0.8H, 8b'-H), 1.06–1.32 (m, 2.2H, 7b-H, 7b'-H, 8a-H, 8a'-H, 8b-H), 1.69 (m, 0.2H, 7a-H), 1.88 (m, 0.8H, 7a'-H), 2.40 (m, 1.0H, 4-H und 4'-H), 3.04–3.15 (m, 3.0H, 3a-H, 3b'-H, NH₂ und NH₂), 3.49 (m, 0.2H, 1-H), 3.59 (m, 0.8H, 1'-H), 5.91 (ddd, 0.2H, 6-H), 6.19 (ddd, 0.8H, 6'-H), 6.43 (ddd, 0.2H, 5-H), 6.54 (ddd, 0.8H, 5'-H), 7.04–7.37 (m, 5.0H, Ar-H und Ar'-H).

5.2. Versuche zur Synthese von 2-Amino-2-methyl-3-phenyl-2-azobicyclo[2.2.2]octan-(2,4,6-trimethylbenzolsulfonat)

5.2.1. 2-Methyl-3-phenyl-2-azobicyclo[2.2.2]octan (**11**): Zur Lösung von 1.57 g (7.88 mmol) **9** in 15 ml Ethylacetat gibt man 100 mg Palladium auf Aktivkohle (10proz.) und hydriert 3 h bei 1.3 bar Wasserstoffdruck. Anschließend filtriert man die Lösung ab, entfernt das Lösungsmittel und destilliert den Rückstand; Ausb. 1.37 g (87%), Sdp. 150°C/14 Torr. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.17 (m, 1.0H), 1.37–1.68 (m, 5.0H), 1.75–2.09 (m, 3.0H) (4-H und 5a-H bis 8b-H), 2.27 (s, 3.0H, NCH₃), 2.62 (m, 1.0H, 1-H), 3.34 (m, 1.0H, 3-H), 7.18–7.34 (m, 3.0H, Ar-H), 7.44–7.47 (m, 2.0H, Ar-H). – ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 18.84 (t), 19.85 (t), 26.84 (t), 27.94 (t) (C-5 bis C-8), 34.13 (d, C-4), 41.83 (q, CH₃), 51.85 (d, C-1), 70.04 (d, C-3), 126.18 (d, C-Ar), 127.17 (d, C-Ar), 127.88 (d, C-Ar), 144.80 (s, C-Ar). – MS (70 eV): m/z (%) = 201 (100, M⁺), 186 (9), 172 (76), 124 (44), 96 (36), 82 (13), 77 (8).

C₁₄H₁₉N (201.3) Ber. C 83.52 H 9.51 N 6.95
Gef. C 83.49 H 9.52 N 6.70

5.2.2. Versuche zur Aminierung von **11**

Eine Lösung von 1.25 g (6.21 mmol) **11** in 25 ml absol. Dichlormethan versetzt man bei 0°C tropfenweise mit 1.35 g (6.27 mmol) **3** in 25 ml absol. Dichlormethan. Nach 15 min bei 0°C werden 200 ml Petrolether zugegeben. Verunreinigtes Edukt setzt sich als Öl ab. Auch durch Änderung von Lösungsmittel (absol. Ether) und Temperatur (–18 bis 20°C) konnte keine Aminierung erreicht werden.

6. Ergebnisse der quantenchemischen Berechnungen: Die quantenchemischen Berechnungen wurden nach der MNDO-Methode

durchgeführt. Es wurde die von Thiel verbesserte Version (November 1987) benutzt. Die Ergebnisse dieses Rechenprogramms sind mit Resultaten des MOPAC-EUW/MS-Programms vergleichbar.

Bildungsenthalpien [kcal/mol]: **4A**: 228.6; **4B**: 228.9; **20A**: 113.6; **20B**: 112.4.

CAS-Registry-Nummern

(±)-**1**: 113777-71-2 / (±)-**2**: 119594-50-2 / **3**: 36016-40-7 / (±)-**4a** · MsO[⊖]: 119594-52-4 / (±)-**4b** · MsO[⊖]: 119677-37-1 / (±)-**5a** · Cl[⊖]: 119677-38-2 / (±)-**5b** · Cl[⊖]: 119717-12-3 / (±)-**6** · MsO[⊖]: 119594-57-9 / (±)-endo-**7a** · MsO[⊖]: 119594-54-6 / (±)-exo-**7b** · MsO[⊖]: 119594-56-8 / (±)-**8** (Isomer 1): 113830-06-1 / (±)-**8** (Isomer 2): 119677-39-3 / (±)-**9** (Isomer 1): 119677-40-6 / (±)-**9** (Isomer 2): 119677-41-7 / **11**: 119594-64-8 / (±)-**13** (Isomer 1): 119594-61-5 / (±)-**13** (Isomer 2): 119677-42-8 / (±)-**14** (Isomer 1): 119594-63-7 / (±)-**14** (Isomer 2): 119677-43-9 / **16**: 119594-58-0 / **17**: 119594-59-1 / **19**: 119594-60-4 / PhCH(NHCO₂Et)₂: 3693-54-7 / 1,3-Cyclohexadien: 592-51-4 / 2-Nitroso-3-phenyl-2-azobicyclo[2.2.2]oct-5-en: 119594-62-6

- ¹⁾ R. Bußmann, A. Heesing, *Chem. Ber.* **120** (1987) 1767.
- ²⁾ A. Heesing, W. Herdering, G. Henkel, B. Krebs, *Chem. Ber.* **116** (1983) 1107.
- ³⁾ A. Heesing, L. Keller, *Chem. Ber.* **119** (1986) 1413.
- ⁴⁾ K. Chantrapromma, W. D. Ollis, I. O. Sutherland, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1983**, 1029, 1041, und dort zitierte Literatur.
- ⁵⁾ ^{5a)} M. P. Cava, C. K. Wilkins, D. R. Dalton, K. Bessho, *J. Org. Chem.* **30** (1965) 3772. – ^{5b)} P. A. Grieco, S. D. Larsen, *J. Am. Chem. Soc.* **107** (1985) 1768.
- ^{6a)} Y. Tamura, J. Minamikawa, M. Ikeda, *Synthesis* **1977**, 1. – ^{6b)} E. C. Taylor, J.-H. Sun, *Synthesis* **1980**, 801.
- ⁷⁾ J. G. Krause, *Synthesis* **1972**, 140.
- ⁸⁾ E. Müller in *Methoden der organischen Chemie* (Houben-Weyl-Müller, Eds.), 4. Aufl., Bd. X/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1967; ^{8a)} S. 1; ^{8b)} S. 38.
- ⁹⁾ H. P. Benecke, J. H. Wikel, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 289; D. G. Morris, B. W. Smith, R. J. Wood, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1968**, 1134; M. S. Gibson, P. D. Callaghan, R. F. Smith, A. C. Bates, J. R. Davidson, A. J. Battisti, *J. Chem. Soc. C*, **1967**, 2577.
- ¹⁰⁾ S. F. Nelsen, G. R. Weisman, *J. Am. Chem. Soc.* **98** (1976) 1842.
- ¹¹⁾ G. Krow, R. Rodebaugh, R. Carmosin, W. Figures, H. Pannella, G. De Vicaris, M. Grippi, *J. Am. Chem. Soc.* **95** (1973) 5273.
- ¹²⁾ T. C. Kühler, G. R. Lindsten, *J. Org. Chem.* **48** (1983) 3589.
- ¹³⁾ A. Hajós in *Methoden der organischen Chemie* (Houben-Weyl-Müller, Eds.), 4. Aufl., Bd. IV/1d, S. 468, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1981.

[353/88]