

Azabicyclononane durch Fragmentierung, II<sup>[1]</sup>Regiospezifische (Grob-)Fragmentierung zur Darstellung von 3-Azabicyclononanen<sup>☆</sup>Nikolaus Risch<sup>\*a</sup>, Ulrich Billerbeck<sup>b</sup> und Bernd Meyer-Roscher<sup>b</sup>Fachbereich Chemie und Chemietechnik, Universität-GH-Paderborn<sup>a</sup>, Warburger Straße 100, W-4790 PaderbornFakultät für Chemie der Universität Bielefeld<sup>b</sup>, Universitätsstraße 25, W-4800 Bielefeld

Eingegangen am 13. Oktober 1992

**Key Words:** 3-Azabicyclo[3.3.1]nonanes / 1-Azaadamantane derivatives / Clemmensen reduction / Dichlorination, geminal / Radical deoxygenation, dehalogenation, *n*Bu<sub>3</sub>SnH / Grob fragmentation, regiospecificityAzabicyclononanes by Fragmentation, II<sup>[1]</sup>. – Synthesis of 3-Azabicyclononanes by Regiospecific (Grob) Fragmentation<sup>☆</sup>

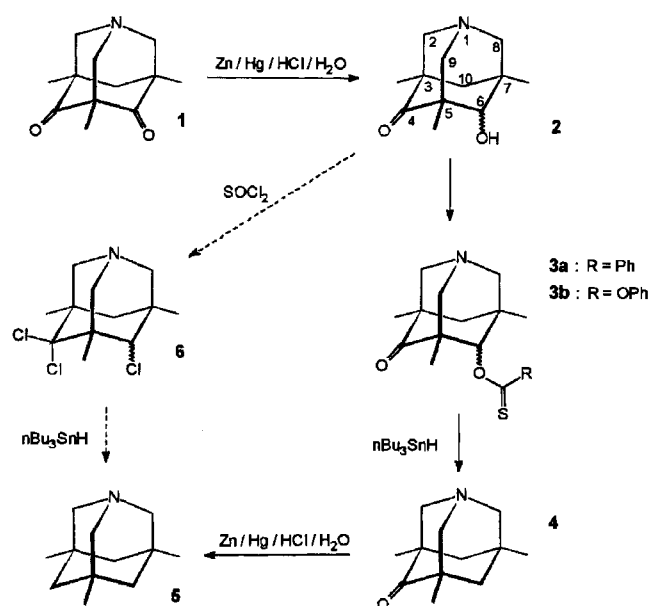
Clemmensen reduction of the non-enolizable β-dioxo group in the 1-azaadamantanedione derivative **1** gives the β-hydroxy ketone **2**, which is converted to the thioesters **3**. Treatment of **3a** or **3b** with *n*Bu<sub>3</sub>SnH/toluene yields the partially deoxygenated monoketone **4**. Chlorination of **2** with SOCl<sub>2</sub> generates **6** (geminal dichlorination). Dehalogenation with

*n*Bu<sub>3</sub>SnH produces **5**. On the other hand, **2** can be monochlorinated to give **7**, selectively. Preparative Grob fragmentation of the aza-tricyclic skeleton in **7** regiospecifically provides the 3-azabicyclo[3.3.1]nonane derivative **8**. An even better access to **8** from **2** proceeds via an intermediate tosylate.

3-Azabicyclo[3.3.1]nonane werden wegen ihrer ausgeprägten physiologischen Aktivität intensiv studiert<sup>[2]</sup>, neue Synthesen sind in den letzten Jahren jedoch nicht erschlossen worden. Im Zuge unserer Arbeiten zur Chemie, Spektroskopie und physiologischen Wirksamkeit von 1-Azaadamantan- und 3-Azabicyclononan-Derivaten<sup>[3]</sup> waren wir insbesondere an der Darstellung von geeigneten Edukten für Fragmentierungen im präparativen Maßstab interessiert<sup>[4]</sup>. Der hier vorgestellte Weg nutzt mit einem C–C-Bindungsbruch im Schlüsselschritt einen Ansatz, bei dem eine zuvor aufgebaute Käfigstruktur gezielt an einer Stelle geöffnet wird.

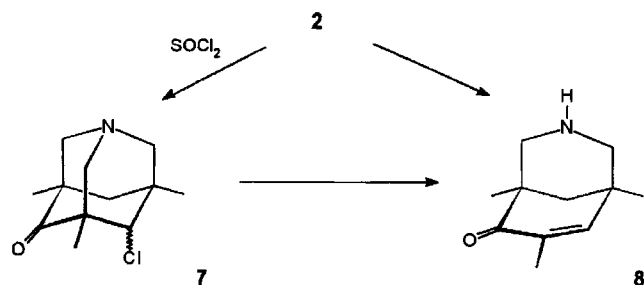
Das durch eine dreifache Mannich-Cyclisierung zweistufig, ausgehend von Industriechemikalien, sehr leicht zugängliche 1-Azaadamantandion-Derivat **1**<sup>[3,5]</sup> haben wir zunächst den Bedingungen einer Clemmensen-Reduktion (Zinkamalgam/HCl/H<sub>2</sub>O) unterworfen. Das Ergebnis ist nicht die Deoxygenierung; stattdessen wird das nicht enolisierbare 1,3-Dicarbonylsystem selektiv an einer der beiden Carbonylgruppen reduziert und liefert den Alkohol **2** als nahezu 1:1-Isomergemisch, das so in die Folgestufen eingesetzt werden kann. Eine Trennung gelingt chromatographisch an Kieselgel<sup>[6]</sup>. <sup>1</sup>H-NMR-Untersuchungen erlauben nach Analyse der in diesem konformativ fixierten Tricyclus deutlich ausgeprägten, weitreichenden <sup>4</sup>J(W)-Kopplungen von ca. 2 Hz eine eindeutige Konfigurationszuordnung.

Da Versuche zur ionischen Deoxygenierung nicht zum Erfolg führten, haben wir nach Barton/McCombie<sup>[7]</sup> ausgehend von **2** die Thioester **3a** und **3b** dargestellt und anschließend in beiden Fällen radikalisch mit *n*Bu<sub>3</sub>SnH in To-



luol (ohne zusätzlichen Radikalstarter wie AIBN) das gewünschte Zielmolekül **4** in akzeptablen Ausbeuten erhalten. Das 1-Azaadamantanon **4** ist ein Schlüsselbaustein für eine Vielzahl geplanter Folgeuntersuchungen (insbesondere Fragmentierungsreaktionen) und darüber hinaus ein wichtiges und bislang noch fehlendes Bindeglied bei unseren Untersuchungen zur NMR-Spektroskopie und vor allem der Säure-Base-Eigenschaften von Azaadamantan-Derivaten<sup>[8]</sup>. **4** läßt sich leicht unter Clemmensen-Bedingungen zum Grundkörper **5** deoxygenieren (29%).

2 kann in Thionylchlorid alternativ auch in die Isomerenmische von Trichlorid 6 und Monochlorierungsprodukt 7 übergeführt werden. Die Produktverteilung ist stark von der Reaktionszeit abhängig. Diese etwas überraschende geminale Dichlorierung (6) von Ketonen mittels  $\text{SOCl}_2$  haben wir auch bei anderen Azaadamantan-Derivaten beobachtet und präparativ genutzt<sup>[1]</sup>. 6 eröffnet einige neue Reaktionspfade. An dieser Stelle soll nur die wiederum mit  $n\text{Bu}_3\text{SnH}$  (ohne Zusatz von Lösungsmittel oder Radikalarstarter) einstufige, dreifache Dechlorierung zum Grundkörper 5 genannt werden (Ausbeute 42%).



Das Isomerenmisch 7 fragmentiert unter verschiedenen Reaktionsbedingungen in mäßigen Ausbeuten (35–59%) zum 3-Azabicyclo[3.3.1]non-enon 8. Besser zugänglich ist 8 nach Überführung von  $2_{ax}$  in das Tosylat, das nicht isoliert wird und ohne Aufarbeitung in einer Gesamtausbeute von 64% zu 8 fragmentiert. Das intermediär entstehende Iminiumsystem kann durch geeignete Nucleophile abgefangen<sup>[1]</sup> oder (wie hier beschrieben) zum sekundären Amin aufgearbeitet werden. Diese (Grob-)Fragmentierung zeigt eine bemerkenswerte Regiospezifität. Es wird ausschließlich das mesomeriestabilisierte  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Derivat 8 gebildet, den möglichen Konkurrenzweg zum  $\beta,\gamma$ -ungesättigten Produkt beobachten wir nicht.

Auf vergleichbare Weise sind (z. B. auch ausgehend von 4) eine große Zahl weiterer Azabicyclononane einfach zugänglich.

Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt.

## Experimenteller Teil

Schmelzpunkte (unkorrigiert): Elektrothermal Modell IA 6304; offene Kapillaren. – Dünnschichtchromatographie: Aluminiumfolien (Kieselgel 60, Schichtdicke 0.2 mm, mit Fluoreszenzindikator F<sub>254</sub>), Fa. Merck. – Säulenchromatographie: offene Säulen; Kieselgel 60, Korngröße 0.040–0.063 mm, Fa. Merck. – IR: Perkin-Elmer Modell 1310; Flüssigkeiten als Film zwischen NaCl-Platten, Feststoffe als KBr-Preßlinge. – NMR: <sup>1</sup>H: Bruker WP 80 (80 MHz), AM 300 (300 MHz); <sup>13</sup>C: Bruker AM 300 (75.4 MHz); es liegen *J*-modulierte (X–H)-Spektren zugrunde; Lösungsmittel, falls nicht anders angegeben,  $\text{CDCl}_3$ , Tetramethylsilan als interner Standard, durch \* oder \*\* gekennzeichnete Signale sind jeweils austauschbar. – MS (EI, 70 eV): Varian MAT 311 A. Die Angaben der aus den Massenspektren abgeleiteten Molmassen halogener Derivate beziehen sich jeweils auf das Hauptisotop (<sup>35</sup>Cl, <sup>79</sup>Br). – Elementaranalysen: Perkin-Elmer Modell 240.

6-Hydroxy-3,5,7-trimethyl-1-azaadamantan-4-on[6-OH<sub>ax</sub>] ( $2_{ax}$ ) und 6-Hydroxy-3,5,7-trimethyl-1-azaadamantan-4-on[6-OH<sub>aq</sub>] ( $2_{aq}$ ): Eine Mischung aus 31.1 g (0.15 mol) 3,5,7-Trimethyl-1-azaadamantan-4,6-dion (1)<sup>[3]</sup>, gelöst in 400 ml 11 N HCl (360 ml konz. HCl und 40 ml Wasser), 159.2 g (2.49 mol) Zinkgranulat und 4.0 g  $\text{HgCl}_2$  (14.7 mmol) wird 4 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von 200 ml konz. HCl erhitzt man weitere 24 h unter Rückfluß. Die klare Reaktionslösung wird i. Vak. so weit wie möglich eingengt und mit konz. Ammoniaklösung bei Raumtemp. bis zur alkalischen Reaktion (pH 12) versetzt. Hierbei löst sich der gebildete Niederschlag fast vollständig auf. Nach mehrfacher Extraktion der wäßrigen Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wäscht man die vereinigten organischen Phasen mit Wasser, trocknet mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab und erhält 21.9 g (70%) 2 als Rohprodukt in Form des Isomerenmisches (OH-Gruppe axial bzw. äquatorial des carbocyclischen Ringes). Das leicht ölige Gemisch  $2_{ax}/2_{aq}$  wird durch SC in zwei Fraktionen getrennt. – 1. Fraktion:  $2_{ax}$  als weißer, kristalliner Feststoff, 11.1 g (51%),  $R_f = 0.25$  [Dichlormethan/Aceton (3:1)], Schmp. 174–175°C. – IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3300\text{--}3100\text{ cm}^{-1}$  (OH), 2960, 2920, 2860 (C–H), 1700 (C=O), 1460, 1370, 1105, 1070, 1055, 910. – <sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta = 3.60$  (d, 1 H, 6-H<sub>ax</sub>), 3.00 (m, 6 H, 2-, 8-, 9-H<sub>2</sub>), AB-Signal ( $\delta_A = 2.10$ ,  $\delta_B = 1.47$ ,  $^2J = 12.7\text{ Hz}$ , 2 H, 10-H<sub>2</sub>), 1.03 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>)<sup>[9]</sup>, 0.92 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 0.91 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>). – <sup>13</sup>C-NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta = 15.29$  (q, 5-CH<sub>3</sub>), 18.94 (q, 3-CH<sub>3</sub>), 21.22 (q, 7-CH<sub>3</sub>), 34.34 (s, C-7), 45.46 (t, C-10), 46.02 (s, C-3), 52.36 (s, C-5), 63.34 (t, C-8), 65.94 (t, C-2), 66.34 (t, C-9), 85.55 (d, C-6), 213.84 (s, C-4). – MS, *m/z* (%): 209 (34) [ $\text{M}^+$ ], 192 (13) [ $\text{M}^+ - \text{OH}$ ], 110 (10), 58 (100) [ $(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2^+$ ], 41(31), 39 (15). – 2. Fraktion:  $2_{aq}$  als gelblicher, kristalliner Feststoff, 9.8 g (45%),  $R_f = 0.15$  [Dichlormethan/Aceton (3:1)], Schmp. 127–128°C. – IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3300\text{--}3100\text{ cm}^{-1}$  (OH), 2960, 2920, 2860 (C–H), 1700 (C=O), 1460, 1370, 1105, 1070, 1055, 910. – <sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta = 3.27$  (t, 2 H, 6-H<sub>ax</sub>), AB-Signal ( $\delta_A = 3.46$ ,  $^4J = 2.8$ ,  $\delta_B = 2.54$ ,  $^4J = 1.5$ ,  $^2J_{AB} = 13.2\text{ Hz}$ , 2 H, 9-H<sub>2</sub>), AB-Signal ( $\delta_A = 3.30$ ,  $^4J = 1.1$ ,  $\delta_B = 2.56$ ,  $^4J = 1.6$ ,  $^2J_{AB} = 13.2\text{ Hz}$ , 2 H, 8-H<sub>2</sub>), AB-Signal ( $\delta_A = 2.95$ ,  $^4J = 2.9$ ,  $\delta_B = 2.90$ ,  $^4J = 1.2$ ,  $^2J_{AB} = 13.0\text{ Hz}$ , 2 H, 2-H<sub>2</sub>), AB-Signal ( $\delta_A = 1.63$ ,  $\delta_B = 1.48$ ,  $^4J = 2.4$ ,  $^2J_{AB} = 13.2\text{ Hz}$ , 2 H, 10-H<sub>2</sub>), 0.99 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 0.93 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 0.87 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>). – <sup>13</sup>C-NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta = 15.14$  (q, 5-CH<sub>3</sub>), 18.85 (q, 3-CH<sub>3</sub>), 22.24 (q, 7-CH<sub>3</sub>), 33.25 (s, C-7), 46.28 (t, C-10), 47.15 (s, C-3), 52.02 (s, C-5), 59.36 (t, C-2), 59.93 (t, C-8), 65.87 (t, C-9), 79.22 (d, C-6), 212.58 (s, C-4). – MS, *m/z* (%): 209 (34) [ $\text{M}^+$ ], 192 (13) [ $\text{M}^+ - \text{OH}$ ], 110 (10), 58 (100) [ $(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2^+$ ], 41 (31), 39 (15).

$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_2$  (209.3) Ber. C 68.87 H 9.15 N 6.69  
Gef. C 68.97 H 9.31 N 6.43  
Molmasse 209 (MS)

3,5,7-Trimethyl-6-(thiobenzoyloxy)-1-azaadamantan-4-on[6-OR<sub>ax</sub>] (3a): 1.0 g (4.8 mmol)  $2_{ax}$  und 215 mg (7.1 mmol) NaH (80proz. in Paraffinöl) werden unter Feuchtigkeitsausschluß und  $\text{N}_2$  24 h in 100 ml wasserfreiem THF unter Rückfluß erhitzt. Nach Zufabe von 1.5 g (9.5 mmol) Thiobenzoylchlorid (Spritze, Septum) zu der milchigweißen Lösung, erhitzt man weitere 2 h unter Rückfluß (Reaktionskontrolle durch Entfärbung des Thiobenzoylchlorids). Die gelbbraune Lösung wird anschließend hydrolysiert, mit  $\text{NH}_3$ -Lösung ammoniakalisch gemacht und mehrfach mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Nach Trocknen der vereinigten organischen Phasen mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und Abdampfen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer erhält man 950 mg Rohprodukt in gelbbraunen Kristallen. Die weitere Reinigung erfolgt säulenchromatographisch [Dichlormethan/Aceton (3:1)]. Man erhält 903 mg (57%) 3a als hellgelbes Öl, das in der Regel sofort in sternförmigen, gelben Nadeln auskri-

stallisiert. – IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2960  $\text{cm}^{-1}$ , 2920, 2860, 1700, 1450, 1270, 1230, 1080, 960. –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 80 MHz):  $\delta$  = 8.07–7.36 (m, 5 H, arom. H), 6.32 (d, 2 H, 6- $\text{H}_{\text{äq}}$ ), 3.37–2.97 (m, 6 H, 3  $\text{CH}_2$ ), 2.26/1.68 (AB, 2 H,  $^2J$  = 13.1 Hz, 10- $\text{H}_2$ ), 1.05 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 0.96 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 0.86 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ). – MS,  $m/z$  (%): 329 (2) [ $\text{M}^+$ ], 192 (100), 164 (15), 77 (11), 42 (12).

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{S}$  (329.5) Ber. C 69.28 H 7.04 N 4.25  
Gef. C 69.45 H 7.17 N 4.18  
Molmasse 329 (MS)

**3,5,7-Trimethyl-6-[(phenyloxy)thiocarbonyloxy]-1-azaadamantan-4-on** [6- $\text{OR}_{\text{ax}}$ ] (**3b**): 1.0 g (4.8 mmol) **2<sub>ax</sub>** und 215 mg (7.1 mmol) NaH (80proz. in Paraffinöl) werden unter Feuchtigkeitsausschluß und  $\text{N}_2$  24 h in 100 ml wasserfreiem THF unter Rückfluß erhitzt. Mit einer Spritze gibt man anschließend zu der gelbbraunen Lösung 1.3 ml (9.3 mmol) Chlorthioameisensäure-*O*-phenylester (starkes Aufschäumen der Reaktionslösung) und erhitzt weitere 2 h. Nach Abkühlen hydrolysiert man nicht umgesetztes Edukt, versetzt mit konz.  $\text{NH}_3$ -Lösung und extrahiert mehrfach mit kleinen Mengen (50 ml)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Die vereinigten organischen Phasen werden mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, und das Lösungsmittel wird i. Vak. vollständig abgedampft. Das erhaltene hellgelbe, klare Öl wird säulenchromatographisch gereinigt [ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Aceton}$  (3:1)]. Man erhält 680 mg (54%) **3b** als viskoses Öl, das bei 0°C nach einigen Tagen kristallisiert. Schmp. 105°C. – IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2960  $\text{cm}^{-1}$ , 2920, 1705, 1590, 1485, 1275, 1190, 1010, 965, 915, 895, 775, 690. –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 80 MHz):  $\delta$  = 7.45–7.04 (m, 5 H, arom. H), 5.75 (d, 2 H, 6- $\text{H}_{\text{äq}}$ ), 3.28–2.86 (m, 6 H, 3  $\text{CH}_2$ ), 2.06/1.55 (AB, 2 H,  $^2J$  = 13.0 Hz, 10- $\text{H}_2$ ), 1.06 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 0.93 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 0.92 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ). – MS,  $m/z$  (%): 345 (3) [ $\text{M}^+$ ], 192 (100), 164 (14), 122 (6), 94 (9), 77 (7), 42 (15), 39 (13).

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}$  (345.5) Ber. C 66.06 H 6.71 N 4.05  
Gef. C 66.17 H 6.65 N 3.97  
Molmasse 345 (MS)

**3,5,7-Trimethyl-1-azaadamantan-4-on** (**4**): Zu einer Lösung von 3.12 g (10.68 mmol) Tri-*n*-butylzinnhydrid in 100 ml wasserfreiem Toluol (entgast mit  $\text{N}_2$ ) tropft man unter Rühren bei 110°C eine Lösung von 2.14 mmol **3** in Toluol. Die gelbe Reaktionslösung wird unter  $\text{N}_2$  2–3 h (bis zur Entfärbung) unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. im Rotationsverdampfer und säulenchromatographischer Abtrennung der Organozinnverbindung [Dichlormethan/Aceton (3:1)] erhält man **4** als farbloses Öl, das nach kurzer Zeit beginnt, Kristalle auszubilden. Durch Sublimation (40°C/0.03 Torr) kann die sehr flüchtige Verbindung als weißes Pulver analysenrein erhalten werden. Ausb. bei der Darstellung aus **3a** 47%, bei der Darstellung aus **3b** 55%; Schmp. 81–82°C,  $R_f$  = 0.45 [Dichlormethan/Methanol (10:1)]. – IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2960  $\text{cm}^{-1}$ , 2920, 2860, 1700, 1450, 1370, 1077, 915, 855. –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 3.03–2.88 (m, 6 H, 2-, 8-, 9- $\text{H}_2$ ), 1.75–1.60 (m, 4 H, 6-, 10- $\text{H}_2$ ), 0.91 (s, 6 H, 3-, 5- $\text{CH}_3$ ), 0.82 (s, 3 H, 7- $\text{CH}_3$ ). –  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  = 19.13 (q, 3-, 5- $\text{CH}_3$ ), 25.39 (q, 7- $\text{CH}_3$ ), 29.49 (s, C-7), 46.23 (s, C-3, -5), 51.89 (t, C-6, -10), 63.08 (t, C-8), 66.45 (t, C-2, -9), 215.12 (s, C-4). – MS,  $m/z$  (%): 193 (13) [ $\text{M}^+$ ], 58 (100), 41 (33), 39 (15), 29 (12).

$\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}$  (193.3) Ber. C 74.57 H 9.91 N 7.25  
Gef. C 74.68 H 10.05 N 7.17  
Molmasse 193 (MS)

### 3,5,7-Trimethyl-1-azaadamantan (**5**)

a) Aus **4**: Eine Mischung aus 1.0 g (5.18 mmol) **4**, gelöst in 60 ml 12 N HCl, 13.5 g (206 mmol) Zinkgranulat und 0.338 g  $\text{HgCl}_2$  (1.24 mmol) wird 2 d unter Rückfluß erhitzt. Anschließend werden 5.0 g (76.5 mmol) Zinkgranulat und 20 ml 12 N HCl hinzugefügt. Man

erhitzt weitere 2 d unter Rückfluß. Die klare Reaktionslösung wird i. Vak. so weit wie möglich eingengt und mit verd. wäßriger NaOH-Lösung bei Raumtemp. bis zur alkalischen Reaktion (pH 12) versetzt. Nach mehrfacher Extraktion der wäßrigen Phase mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wäscht man die vereinigten organischen Phasen mit Wasser, trocknet mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und destilliert das Lösungsmittel i. Vak. ab. Nach SC [Dichlormethan/Methanol (1:10)] erhält man, neben 0.29 g (29%) Edukt **4** und nicht weiter charakterisierten Nebenprodukten, 0.27 g (29%) **5**. – IR, NMR, MS und C,H-Analyse s. u.

b) Aus **6**: 0.50 g (1.7 mmol) **6** werden in 10 ml Tri-*n*-butylzinnhydrid 4 h unter  $\text{N}_2$  erhitzt und anschließend über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Man fügt 10 ml Dichlormethan/Aceton (3:1) hinzu und trennt die zinnorganischen Verbindungen mittels SC [Dichlormethan/Aceton (3:1)] vom Produkt ab. Zur Isolierung des Produkts (kleiner  $R_f$ -Wert: 0.15) ist ein Laufmittelwechsel zu Dichlormethan/Methanol (10:1) notwendig: 0.125 g (42%) **5** als zähes farbloses Öl, das nach kurzer Zeit wachsartig erstarrt. – IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2900  $\text{cm}^{-1}$ , 2850, 1735, 1455, 1370, 1325, 1300, 1240, 1060, 1000, 910. –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 2.60 (s, 6 H, 2-, 8-, 9- $\text{H}_2$ ), AB-Signal ( $\delta_A$  = 1.26,  $\delta_B$  = 1.18,  $^2J_{\text{AB}}$  = 12.3 Hz, 6 H, 4-, 6-, 10- $\text{H}_2$ ), 0.73 (s, 9 H, 3-, 5-, 7- $\text{CH}_3$ ). –  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  = 27.14 (q, 3-, 5-, 7- $\text{CH}_3$ ), 29.41 (s, C-3, -5, -7), 49.83 (t, C-4, -6, -10), 63.37 (t, C-2, -8, -9). – MS,  $m/z$  (%): 179 (100) [ $\text{M}^+$ ], 164 (34), 122 (22), 108 (19), 91 (18), 79 (3) 71 (4), 58 (19), 41 (15).

$\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}$  (179.3) Ber. C 80.38 H 11.81 N 7.81  
Gef. C 80.17 H 11.75 N 7.89  
Molmasse 179 (MS)

**4,4,6-Trichlor-3,5,7-trimethyl-1-azaadamantan (6)**, **6-Chlor-3,5,7-trimethyl-1-azaadamantan-4-on** [6- $\text{Cl}_{\text{ax}}$ ] (**7<sub>ax</sub>**) und **6-Chlor-3,5,7-trimethyl-1-azaadamantan-4-on** [6- $\text{Cl}_{\text{äq}}$ ] (**7<sub>äq</sub>**): Eine Lösung aus 5.0 g (24 mmol) **2<sub>ax/2äq</sub>** in frisch destilliertem Thionylchlorid wird unter wasserfreien Bedingungen und unter  $\text{N}_2$  36 h zum Sieden erhitzt. Nach Entfernen des Solvens i. Vak. hydrolysiert man den bräunlichen, öligen Rückstand vorsichtig mit konz. Ammoniaklösung und extrahiert mehrmals mit kleinen Mengen  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Die vereinigten organischen Phasen trocknet man mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und erhält nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. 4.29 g (79%) **6** und **7** als Isomergemisch als braunes viskoses Öl. Das hochviskose Produkt wird durch SC in drei Fraktionen getrennt. – 1. Fraktion mit  $R_f$  = 0.90 [Dichlormethan/Aceton (10:1)]: **6** als wachsartiger, brauner Festkörper. Die Ausbeuten schwanken stark und liegen zwischen 5 und 10%. – IR (Film):  $\tilde{\nu}$  = 2980  $\text{cm}^{-1}$ , 2950, 2930, 1450, 1380, 1355, 1335, 1260, 1245, 1215, 1120, 1080, 1020, 970, 895, 830, 785, 750, 725. –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 4.10 (d,  $^4J$  = 2.1 Hz, 1 H), AB-Signal ( $\delta_A$  = 3.59,  $\delta_B$  = 2.72\*,  $^2J_{\text{AB}}$  = 13.7 Hz, 2 H, 9- $\text{H}_2$ ), AB-Signal ( $\delta_A$  = 3.46,  $\delta_B$  = 2.70\*,  $^2J_{\text{AB}}$  = 13.8 Hz, 2 H, 8- $\text{H}_2$ ), AB-Signal ( $\delta_A$  = 2.92,  $\delta_B$  = 2.85,  $^2J_{\text{AB}}$  = 13.3 Hz, 2 H, 2- $\text{H}_2$ ), 2.47 (d, AB,  $^4J$  = 2.7,  $^2J_{\text{AB}}$  = 13.7 Hz, 1 H), 1.34 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.15 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 0.93 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ). – MS,  $m/z$  (%): 281 (8) [ $\text{M}^+$ ], 246 (100), 210 (29), 192 (23), 174 (10), 167 (6), 133 (14), 105 (7), 84 (29), 77 (5), 58 (15), 42 (30). – 2. Fraktion mit  $R_f$  = 0.75 [Dichlormethan/Aceton (10:1)]: 1.59 g (29%) **7<sub>äq</sub>** als hellbraunes, hochviskoses Öl, das nach einiger Zeit zu einer wachsartigen Masse erstarrt; Schmp. 149.5°C. –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$  = 3.87 (t, 1 H, 6- $\text{H}_{\text{ax}}$ ), AB-Signal ( $\delta_A$  = 3.53,  $^4J$  = 2.6,  $\delta_B$  = 2.63,  $^2J_{\text{AB}}$  = 13.1 Hz, 2 H, 9- $\text{H}_2$ ), AB-Signal ( $\delta_A$  = 3.40,  $\delta_B$  = 2.63,  $^2J_{\text{AB}}$  = 13.5 Hz, 2 H, 8- $\text{H}_2$ ), AB-Signal ( $\delta_A$  = 3.00,  $^4J$  = 2.7,  $\delta_B$  = 2.93,  $^2J_{\text{AB}}$  = 14.4 Hz, 2 H, 2- $\text{H}_2$ ), AB-Signal ( $\delta_A$  = 1.84,  $\delta_B$  = 1.62,  $^4J$  = 2.5,  $^2J_{\text{AB}}$  = 13.4 Hz, 2 H, 10- $\text{H}_2$ ), 1.08 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 0.96 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 0.95 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ). –  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz):  $\delta$  = 17.15 (q, 5- $\text{CH}_3$ ), 18.71 (q, 3- $\text{CH}_3$ ), 23.89 (q, 7- $\text{CH}_3$ ), 34.06 (s, C-

7), 46.42 (s, C-3), 48.57 (t, C-10), 54.96 (s, C-5), 55.94 (t, C-2), 59.73 (t, C-8), 66.32 (t, C-9), 74.80 (d, C-6), 210.88 (s, C-4). – MS, *m/z* (%): 227 (15) [ $M^+$ ], 192 (100), 164 (21), 122 (7), 92 (9), 57 (8), 42 (14). – 3. Fraktion mit  $R_f = 0.65$  [Dichlormethan/Aceton (10:1)]: 2.29 g (42%) **7<sub>ax</sub>** als hellbraunes viskoses Öl, das nach kurzer Zeit zu wachsartigen Kristallen erstarrt; Schmp. 164°C. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta = 4.21$  (d, 1 H, 6-H<sub>aq</sub>), AB-Signal ( $\delta_A = 3.33$ ,  $^4J = 3.1$ ,  $\delta_B = 3.05$ ,  $^2J_{AB} = 13.5$  Hz, 2 H, 9-H<sub>2</sub>), 3.20 (s, AB, 2 H, 2-H<sub>2</sub>), AB-Signal ( $\delta_A = 3.15$ ,  $^4J = 3.3$ ,  $\delta_B = 2.98$ ,  $^2J_{AB} = 13.1$  Hz, 2 H, 8-H<sub>2</sub>), AB-Signal ( $\delta_A = 2.34$ ,  $\delta_B = 1.60$ ,  $^4J = 2.6$ ,  $^2J_{AB} = 13.2$  Hz, 2 H, 10-H<sub>2</sub>), 1.12 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 1.02 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 0.98 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>). – <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta = 17.31$  (q, 5-CH<sub>3</sub>), 18.75 (q, 3-CH<sub>3</sub>), 22.86 (q, 7-CH<sub>3</sub>), 35.34 (s, C-7), 45.04 (t, C-10), 45.52 (s, C-3), 52.21 (s, C-5), 62.63 (t, C-8), 65.33 (t, C-2), 65.70 (t, C-9), 77.99 (d, C-6), 209.77 (s, C-4). – MS siehe **7<sub>aq</sub>**.

1,5,7-Trimethyl-3-azabicyclo[3.3.1]non-6-en-8-on (**8**)

**Methode A:** 8.31 g (39 mmol) **2<sub>ax</sub>** und 10 mg Imidazol werden in 50 ml wasserfreiem THF innerhalb von 5 min unter N<sub>2</sub> bei –78°C (Aceton/fl. N<sub>2</sub>) mit 25 ml einer 1.6 M *n*-Butyllithiumlösung in Hexan versetzt und 60 min gerührt. Nach Zugabe von 7.43 g (39 mmol) *p*-Toluolsulfonylchlorid in 10 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran läßt man unter Rühren während 2 h auf Raumtemp. erwärmen. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und der Rückstand in 100 ml Wasser aufgenommen. Nach Extraktion mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> trocknet man die organische Phase mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und reinigt das Rohprodukt durch SC [ $R_f = 0.80$ , Dichlormethan/Aceton (5:1), Blaufärbung durch Besprühen mit Bromkresolgrün in 2-Propanol]. Man erhält ein schwach gelbes, viskoses Öl. Eine DC-Überprüfung [Dichlormethan/Methanol (10:1)] zeigt ein Dreistoffgemisch mit  $R_f$ -Werten von 0.54 (**8** als deutliches Hauptprodukt), 0.90 und 0.94. Entwickelt man das Chromatogramm zweidimensional, erkennt man, daß sich die Substanz mit  $R_f = 0.90$  unter diesen Bedingungen zu der Verbindung mit  $R_f = 0.54$  (**8**) umsetzt. Die Verbindung mit dem größten  $R_f$ -Wert verändert sich nicht. Trennung durch SC [Dichlormethan/Methanol (10:1)] ergibt 4.47 g (64%) **8** als farbloses, viskoses Öl.

**Methode B**<sup>[10]</sup>: 1.0 g (4.4 mmol) **7** und 1.34 g (13.2 mmol) Triethylamin werden in 150 ml 80proz. Ethanol 2 h auf 80°C erhitzt. Anschließend engt man i. Vak. vollständig ein und nimmt den Rückstand in Wasser auf. Nach Extraktion mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wird die organische Phase mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, erneut eingengt und das zurückbleibende, braune Öl säulenchromatographisch [Dichlormethan/Methanol (10:1)] gereinigt: 0.28 g (35%) **8** neben 40% Edukt.

**Methode C:** Eine Lösung von 5.0 g (22 mmol) **7** und 8.5 g (88 mmol) NaOH in 300 ml trockenem Methanol wird 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Ansäuern des Reaktionsansatzes mit konz. HCl

(pH 2) erhitzt man weitere 2 h, engt anschließend i. Vak. bis zur Trockene ein und nimmt den festen Rückstand in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> auf. Die organische Phase wird abgetrennt, die wäßrige bis zur deutlich alkalischen Reaktion mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> versetzt und gründlich mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingengt. Nach SC [Dichlormethan/Methanol (10:1)] erhält man 2.32 g (59%) **8** als farbloses Öl. – IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3340$  cm<sup>-1</sup> (N–H), 2960, 2920, 2840, 1660 (C=O), 1455, 1375, 1350, 1255, 1175, 1125, 1030, 900, 825, 735. – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta = 6.37$  (t,  $^4J = 1.9$  Hz, 1 H, 6-H), AB-Signal ( $\delta_A = 2.85$ ,  $^4J = 2.5$ ,  $\delta_B = 2.37$ ,  $^2J_{AB} = 13.2$  Hz, 2 H, 4-H<sub>2</sub>), 2.51 (s, AB, 3 H, 2-H<sub>2</sub>), AB-Signal ( $\delta_A = 2.07$ ,  $\delta_B = 1.48$ ,  $^4J = 2.1$ ,  $^2J_{AB} = 12.4$  Hz, 2 H, 9-H<sub>2</sub>), 1.83 (d,  $^4J = 1.4$  Hz, 3 H, 7-CH<sub>3</sub>), 1.05 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>), 0.95 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>). – <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz):  $\delta = 15.56$  (q, 5-CH<sub>3</sub>), 21.58 (q, 1-CH<sub>3</sub>), 25.78 (q, 7-CH<sub>3</sub>), 34.75 (s, C-5), 43.01 (s, C-1)\*, 48.12 (t, C-9), 52.16 (t, C-4), 54.85 (t, C-2), 138.01 (s, C-7), 151.13 (d, C-6), 203.94 (s, C-8). – MS, *m/z* (%): 179 (15) [ $M^+$ ], 137 (37), 122 (10), 107 (5), 91 (7), 79 (4), 43 (100).

C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NO (179.3) Ber. C 73.70 H 9.56 N 7.81  
Gef. C 73.81 H 9.34 N 7.67  
Molmasse 179 (MS)

\* Herrn Prof. Dr. Eckehard V. Dehmlow zum 60. Geburtstag gewidmet.

[1] I. Mitteilung: N. Risch, M. Langhals, W. Mikosch, H. Bögge, A. Müller, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9411–9412.

[2] R. Jeyaraman, S. Avila, *Chem. Rev.* **1981**, 149–174.

[3] N. Risch, U. Billerbeck, E. Krieger, *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 459–465.

[4] Kinetische Studien an Derivaten des 1-Azaadamantanons im analytischen Maßstab: C. A. Grob, M. Bolleter, W. Kunz, *Angew. Chem.* **1980**, *92*, 734–735; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 708–709.

[5] **1** läßt sich mit hoher Effizienz erzeugen: N. Risch, W. Saak, *Angew. Chem.* **1982**, *94*, 926–927; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 923–924; N. Risch, *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 4073–4085.

[6] Die Diastereomeren lassen sich im präparativen Maßstab trennen. Wir haben die Folgereaktionen in der Regel ohne weitere Auftrennung durchgeführt, obwohl sich die relative Konfiguration der Fluchtgruppe wesentlich auf die Geschwindigkeit der Fragmentierung auswirken kann. – Einige der dargestellten Verbindungen (**2**, **3**, **6**, **7**, **8**) sind chiral und liegen als Gemisch der Enantiomeren vor; in den Abbildungen ist jeweils willkürlich nur eines der möglichen Isomeren wiedergegeben.

[7] D. H. R. Barton, S. W. McCombie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1975**, 1574–1585; W. P. Neumann, *Synthesis* **1987**, 665–683.

[8] W. Knoche, D. Kardel, N. Risch, T. Hohberg, in Vorbereitung.

[9] Wir haben auf eine vollständige Zuordnung verzichtet, wenn diese sich nicht aus den vorliegenden Spektren zweifelsfrei ergab.

[10] E. Kräuchi, Dissertation, Univ. Basel, **1977**.

[385/92]