

314. Heterotricyclodecane XXIII¹⁾ 2-Thia-7-aza-isotwistane

von Henry Szczepanski²⁾ und Camille Ganter

Laboratorium für Organische Chemie der Eidg. Technischen Hochschule, CH-8092 Zürich
(13. IX. 76)

2-Thia-7-aza-isotwistanes. – *Summary.* The access to the 2-thia-7-aza-isotwistane system was achieved by water addition to the twistene **1** yielding the isotwistanol **2**, characterized also as its acetate **4**. Analogous D₂O/D₂SO₄-treatment of the twistene **1** (→ **3**) allowed to deduce the reaction pathway for the formation of **2**. The chloride **6**, obtained from **2**, on treatment with lithium aluminium hydride gave a mixture of unsubstituted isotwistane **8** and twistane **9**, whereas silver acetate treatment of **6** led to the isotwistyl acetate **4** and possibly only to traces of the corresponding twistyl acetate **7**.

In der vorliegenden Mitteilung berichten wir über die Darstellung und Umwandlung von 2-Thia-7-aza-isotwistanen³⁾.

1. Synthesen. – Als geeigneter Zugang zu 2-Thia-7-aza-isotwistanen erwies sich Wasseranlagerung an das von uns kürzlich beschriebene [3] Twisten **1**⁴⁾. Umsetzung des letzteren mit 20proz. Schwefelsäure bei 70° lieferte in 85proz. Ausbaute N(7)-Methyl-2-thia-7-aza-isotwistan-10^{N(7)-ol}⁵⁾ (**2**), welches auch als Acetat **4** charakterisiert wurde. Kochen des Alkohols **2** in Thionylchlorid führte zum entsprechenden Chlorid **6**. Behandlung einer Lösung von **6**-Hydrochlorid in Methylenchlorid mit einem Überschuss an Silberacetat ergab Isotwistylacetat **4** (83%) und Spuren einer weiteren Substanz, bei der es sich vermutlich um das Twistylacetat **7**⁶⁾ handelt. Reduktion des Chlorids **6** mit Lithiumaluminiumhydrid lieferte schliesslich unsubstituiertes Isotwistan **8** (64%) und unsubstituiertes Twistan **9** [1] (ca. 1,5%). Das Isomerenverhältnis liegt somit stark auf der Seite des Isotwistans **8**⁷⁾.

2. Strukturzuordnungen. – Die Isotwistanstruktur von **2**, **4** und **6** sowie die 10^{N(7)}-Konfiguration der Substituenten folgt eindeutig aus deren NMR.-Spektren. Insbesondere beobachtet man bei allen drei Verbindungen das Signal eines einzelnen,

1) Teil XXII, vgl. [1].

2) Aus der Dissertation von H. Szczepanski (Nr. 5576, ETHZ, 1975).

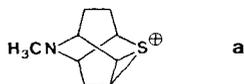
3) Für weitere im Rahmen von Diheterotricyclodecanen diskutierte Arbeiten, vgl. die umfassende Übersicht in [2].

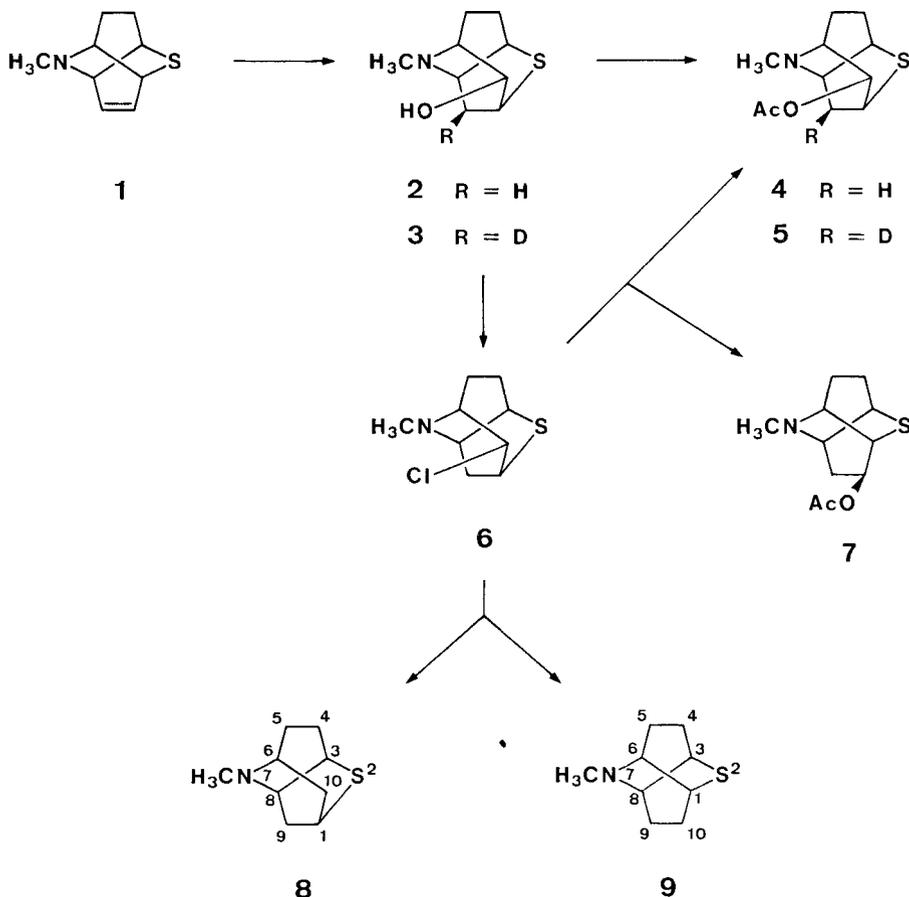
4) Zur Nomenklatur von **1** (2-Aza-7-thia-twist-9-en bzw. 2-Thia-7-aza-twist-4-en) vgl. Fussnote 2 in [3].

5) Mit den hochgestellten Indices S(2) bzw. X(2) werden diejenigen Substituenten bezeichnet, welche zum Heteroatom S(2) bzw. X(2) hin, mit N(7) bzw. Y(7) jene, welche gegen das Heteroatom N(7) bzw. Y(7) hin orientiert sind.

6) Wegen der zu geringen Substanzmenge konnte **7** nicht mit Sicherheit identifiziert werden.

7) Die Umwandlungen **2** → **6**, **6** → **4** + **7** und **6** → **8** + **9** verlaufen über ein epi-Sulfoniumion **a**. Für weitere Reaktionen von Diheterotricyclodecanen unter Nachbargruppenbeteiligung der Heteroatome vgl. [2].

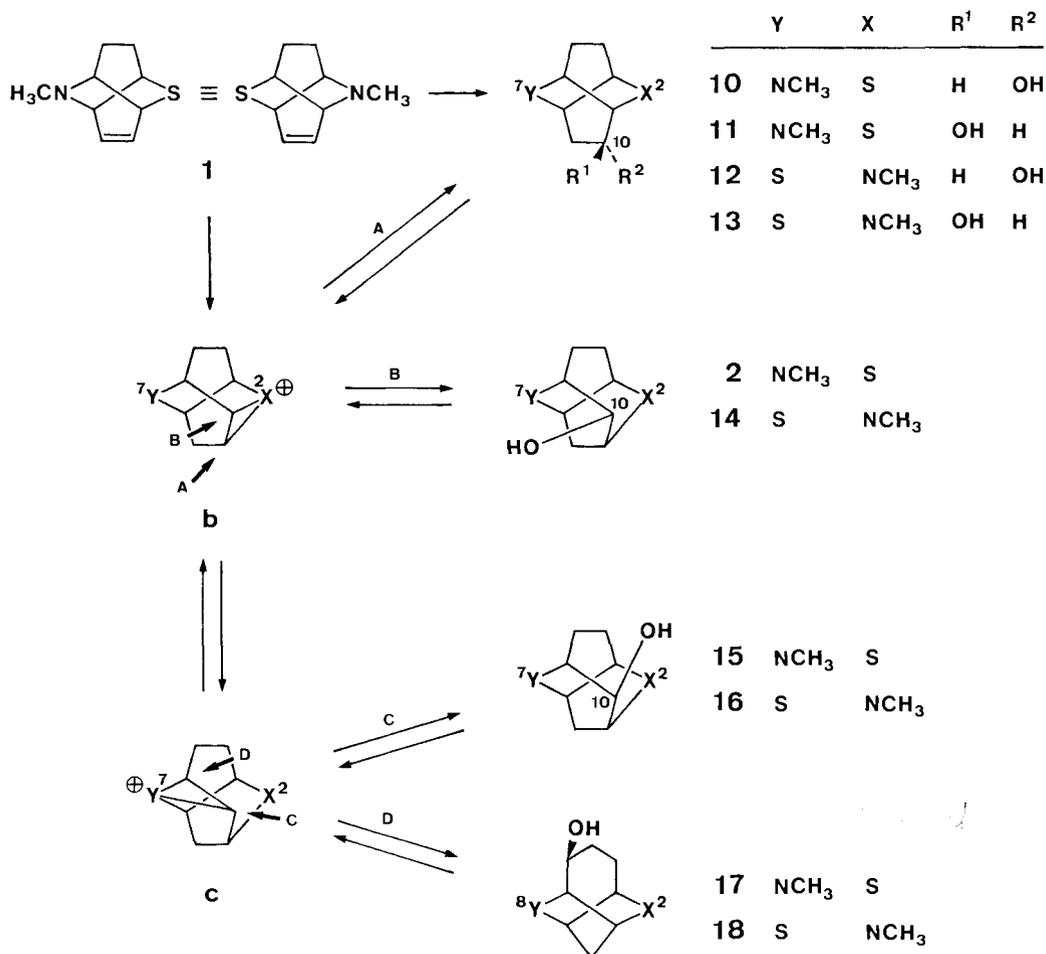




gegenüber den übrigen bei deutlich tieferem Feld erscheinenden, Methylenwasserstoffatomen, als nicht weiter aufgespaltenes Dublett mit einer geminalen Kopplungskonstanten von *ca.* 12 Hz, welches aufgrund von Modellbetrachtungen sowie einer grossen Anzahl bereits bekannter C(10)-substituierter 2,7-Dihetero-isotwistane³⁾ H-C(9)^{N(7)} zugeordnet werden muss (**2**: δ 2,64; **4**: δ = 2,75; **6**-HCl: δ = 3,12).

3. Diskussion. - Ausgehend vom Twisten **1** können aufgrund einer direkten *trans*-Anlagerung von Wasser vier Hydratisierungsprodukte **10**, **11**, **12** [3] und **13** [3] formuliert werden. Nachbargruppenbeteiligung von S oder NCH₃, d.h. Ausbildung eines Oniumions **b** (ausgehend von Twisten **1** oder den Twistanolen **11** und **13**) kann wiederum zu **11** und **13** sowie den gerüstisomeren 10^{Y(7)}-Isotwistanolen **2** und **14** [1] führen. Isomerisierung von **b** zum Oniumion **c** eröffnet als weitere Möglichkeiten die Folgeprodukte **15** und **16** (10^{X(2)}-Isotwistanole) sowie die Homotwistbrendanole **17** und **18**.

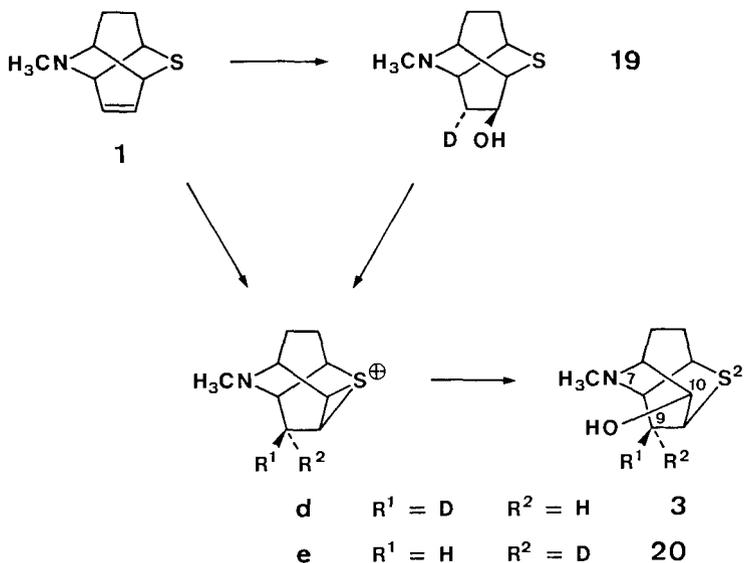
Experimentell konnte als alleiniges Produkt nur das 10^{N(7)}-Isotwistanol **2** isoliert werden. Dieses Resultat war aufgrund der bereits bekannten Reaktivitäten von vielen untersuchten Diheterotricyclodecanen dieser Typen³⁾, wie bevorzugte Isomeri-



sierbarkeit von Twistanen zu Isotwistanen, der grösseren Nucleophilie von S gegenüber NCH₃ sowie der grösseren Stabilität von Oniumionen des Typus **b** im Vergleich zu solchen des Typus **c**, zu erwarten gewesen.

Die Frage nach welchem Reaktionsweg **2** gebildet wurde, *via* **11** → **b** oder direkt über **b**, konnte durch Behandlung von Twisten **1** mit D₂O/D₂SO₄ und anschliessender Konfigurationsermittlung des D-Atoms im erhaltenen Isotwistanol **3**, welches auch als Acetat **5** charakterisiert wurde, eindeutig abgeleitet werden. D-C(9) ist nach N(7) hin orientiert, d. h. bei der Hydratisierung wird direkt das *epi*-Sulfoniumion **b** bzw. **d** gebildet. Bei Ablauf der Reaktion über das **11** entsprechende Isotwistanol **19** hätte ansonst *via* *epi*-Sulfoniumion **e** das D-C(9)^{S(7)}-Isotwistanol **20** entstehen müssen.

Die Lage des D-Atoms in **3** und **5** folgt aus deren NMR.-Spektren. So tritt das bei **2** und **4** beobachtete charakteristische Dublett für H-C(9)^{N(7)} nicht mehr auf und das Signal von H-C(9)^{S(2)} zeigt keine geminale Kopplung mehr (3: δ = 1,62, w^{1/2} ca. 10 und 5: δ = 1,48, w^{1/2} ca. 9).



Dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und der Ciba-Geigy AG, Basel, danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen, vgl. [3]. N(7)-Methyl-2-thia-7-aza-isotwistan-10^{N(7)}-ol (**2**). Eine Lösung von 179 mg (1,08 mmol) Twisten **1** [3] in 10 ml 20proz. H₂SO₄ wurde 5 Std. bei 70° stehen gelassen und hierauf, nach Einstellen des pH-Werts auf ≥ 9 (mit Na₂CO₃), 5mal mit je 50 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Chromatographie des Rohprodukts (203 mg) an 27 g Kieselgel in Äther/CH₃OH, gesättigt (ges.) mit NH₃ 100:3 lieferte 10 mg (6%) Edukt **1** und 160 mg (80% bzw. 85% bzgl. Umsatz) **2**. Smp.: 199° (Kristallisation aus Äther). – IR.: 3610 w, 3540 w (br.), 2822 w, 2788 w, 1471 w, 1446 w, 1385 m, 1376 m, 1345 w, 1333 w, 1301 w, 1282 w, 1150 m, 1025 s, 983 m, 964 w, 941 m, 893 w, 882 w, 860 w. – NMR.: 1,64 (d, J_{9S(2), 9N(7)} = 12, ferner J_{1, 9S(2)} und J_{8, 9S(2)} je 4), H–C(9)^{S(2)}; 1,7–2,3 (m), 2H–C(4) und 2H–C(5); 2,45–2,8 (m), HO–C(10)^{N(7)}; 2,63 (s), H₃C–N(7); 2,64 (d, J_{9S(2), 9N(7)} = 12), H–C(9)^{N(7)}; 2,90 (m, w^{1/2} ca. 12), H–C(6); 3,30 (m, w^{1/2} ca. 8), H–C(1); 3,41 (m, w^{1/2} ca. 17), H–C(8); 3,65–3,9 (m), H–C(3) und H–C(10)^{S(2)}. – MS. (C): 185 (M⁺, 8), 169 (12), 168 (11), 152 (5), 144 (6) 136 (7), 131 (13), 128 (11), 110 (14), 94 (54), 70 (15), 57 (100), 44 (29), 42 (22); C₉H₁₅NOS = 185.

N(7)-Methyl-9^{N(7)}-deuterio-2-thia-7-aza-isotwistan-10^{N(7)}-ol (**3**). Eine Lösung von 80 mg (0,48 mmol) Twisten **1** [3] in 3 ml 20proz. D₂SO₄/D₂O wurde 7 Std. bei 80° stehen gelassen und hierauf, nach Einstellen des pH-Werts auf ≥ 9 (mit Na₂CO₃), 5 mal mit je 40 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Es wurden 55 mg (63%) **3** erhalten. – IR.: 3605 w (br.), 3530 w (br.), 2818 m, 2782 w, 2196 w, 1470 m, 1444 m, 1425 w, 1385 m, 1374 m, 1337, 1325 w, 1303 w, 1294 m, 1274 m, 1146 m, 1103 w, 1087 w, 1072 w, 1018 s, 982 m, 968 m, 940 w, 933 w, 914 w, 899 m, 891 m, 880 w 874 w. – NMR.: 1,62 (m, w^{1/2} ca. 10), H–C(9)^{S(2)}; 1,65–2,25 (m), 2H–C(4) und 2H–C(5); 2,64 (s), H₃C–N(7); 2,90 (m, w^{1/2} ca. 14), H–C(6); 3,14 (m, w^{1/2} ca. 6), HO–C(10)^{N(7)}; 3,29 (t, J_{1, 10S(2)} und J_{1, 9S(2)} je 3,5), H–C(1); 3,41 (d, J_{3, 8} = 6, ferner J_{8, 9S(2)} = 4), H–C(8); 3,65–3,9 (m), H–C(3) und H–C(10)^{S(2)}. – MS. (C): 186 (M⁺, 74), 185 (7), 169 (7), 153 (30), 152 (16), 128 (100), 111 (28), 110 (17), 96 (55), 94 (42), 71 (28), 70 (27), 58 (40), 57 (57), 44 (17), 42 (41); C₉H₁₄DNOS = 186.

N(7)-Methyl-10^{N(7)}-acetoxy-2-thia-7-aza-isotwistan (**4**). Eine Lösung von 57 mg (0,308 mmol) **2** in 1 ml Pyridin/Ac₂O 1:1 wurde 2 Std. bei 40° gehalten. Mehrmaliges Eindampfen mit Benzol lieferte 69 mg (99%) **4**. Smp.: 60° (Kristallisation aus CH₂Cl₂). – IR. (CCl₄): 2818 w, 2783 w, 1742 s, 1459 m, 1441 m, 1427 w, 1377 s, 1344 w, 1333 w, 1318 w, 1306 w, 1236 s, 1205 w, 1184 w, 1170 w,

1154 *m*, 1149 *w*, 1082 *w*, 1041 *s*, 1020 *s*, 1002 *w*, 962 *m*, 952 *m*, 920 *w*, 887 *w*, 861 *w*, 673 *w*. - NMR.: 1,48 (*d*, $J_{9S(2), 9N(7)} = 12$, ferner $J_{1, 9S(2)}$ und $J_{8, 9S(2)}$ je 4), H-C(9)^{S(2)}; 1,6-2,3 (*m*), 2H-C(4) und 2H-C(5); 2,08 (*s*), H₃CCOO-C(10)^{N(7)}; 2,57 (*s*), H₃C-N(7); 2,75 (*d*, $J_{9S(2), 9N(7)} = 12$), H-C(9)^{N(7)}; 2,86 (*m*, $w^{1/2}$ ca. 14), H-C(6); 3,37 (*m*, $w^{1/2}$ ca. 7), H-C(1); 3,52 (*d*, $J_{3, 8} = 7$, ferner $J_{8, 9S(2)} = 4$ und $J_{6, 8} \leq 1,5$), H-C(8); 3,86 (*m*, $w^{1/2}$ ca. 12, u.a. $J_{3, 8} = 7$), H-C(3); 4,79 (*m*, $w^{1/2}$ ca. 6, u.a. $J_{1, 10S(2)} = 3,5$), H-C(10)^{S(2)}. - MS. (A): 227 (*M*⁺, 93), 194 (23), 184 (38), 168 (72), 152 (31), 137 (10), 134 (10), 128 (100), 110 (56), 96 (80), 94 (93), 70 (47), 57 (60), 43 (55), 42 (58); C₁₁H₁₇NO₂S = 227.

N(7)-Methyl-9^{N(7)}-deuterio-10^{N(7)}-acetoxy-2-thia-7-aza-isotwistan (5). Eine Lösung von 40 mg (0,215 mmol) **3** in 1 ml Pyridin/Ac₂O 1:1 wurde 2 Std. bei 40° gehalten. Mehrmaliges Eindampfen mit Benzol lieferte 31 mg (63%) **5**. Smp.: 62° (Kristallisation aus Äther). - IR (CCl₄): 2820 *m*, 2788 *w*, 2190 *w*, 1737 *s*, 1473 *w*, 1451 *m*, 1438 *m*, 1424 *w*, 1374 *s*, 1343 *w*, 1333 *w*, 1317 *w*, 1295 *m*, 1270 *m*, 1237 *s*, 1185 *w*, 1152 *m*, 1147 *m*, 1105 *w*, 1087 *w*, 1041 *m*, 1027 *s*, 1021 *s*, 1002 *w*, 977 *m*, 962 *m*, 947 *m*, 887 *w*, 868 *w*, 855 *w*, 718 *w*, 688 *w*. - NMR.: 1,48 (*m*, $w^{1/2}$ ca. 9), H-C(9)^{S(2)}; 1,6-2,3 (*m*), 2H-C(4) und 2H-C(5); 2,11 (*s*), H₃CCOO-C(10)^{N(7)}; 2,61 (*s*), H₃C-N(7); 2,89 (*m*, $w^{1/2}$ ca. 13), H-C(6); 3,40 (*t*, $J_{1, 10S(2)}$ und $J_{1, 9S(2)}$ je 3,5), H-C(1); 3,55 (*d*, $J_{3, 8} = 7$, ferner $J_{8, 9S(2)} = 4$ und $J_{6, 8} \leq 1,5$), H-C(8); 3,87 (*d*, $J_{3, 8} = 7$, ferner $J_{3, 4S(2)}$ und $J_{3, 4N(7)}$ je 2), H-C(3); 4,80 (*d*, $J_{1, 10S(2)} = 3,5$, ferner $J_{6, 10S(2)} \leq 1$), H-C(10)^{S(2)}. - MS. (A): 228 (*M*⁺, 100), 227 (5), 195 (10), 194 (10), 185 (34), 169 (63), 153 (16), 152 (11), 138 (6), 135 (6), 128 (86), 111 (26), 110 (20), 96 (46), 94 (63), 71 (17), 70 (25), 57 (37), 43 (29), 42 (37); C₁₁H₁₆DNO₂S = 228.

N(7)-Methyl-10^{N(7)}-chlor-2-thia-7-aza-isotwistan (6). Eine Lösung von 23 mg (0,124 mmol) **2** in 2 ml SOCl₂ wurde 10 Min. bei 70° gehalten. Nach Wegdestillieren des überschüssigen SOCl₂ und 2mal Eindampfen mit je 10 ml CHCl₃ wurden 29 mg (97%) **6-Hydrochlorid** erhalten. Smp.: nicht bestimmbar wegen Zersetzung ab ca. 230°. - IR.: 2800-2000 *s*, 1481 *m*, 1447 *s*, 1410 *m*, 1349 *w*, 1342 *w*, 1327 *w*, 1318 *w*, 1298 *m*, 1152 *m*, 1131 *m*, 1092 *w*, 1082 *w*, 1064 *m*, 1031 *m*, 1006 *s*, 986 *w*, 969 *w*, 860 *s*. - NMR.: 1,8-3,2 (*m*), 2H-C(4) und 2H-C(5) sowie H-C(9)^{S(2)}; 3,21 (*d*, $J_{9S(2), 9N(7)} = 12$), H-C(9)^{N(7)}; 3,26 (*d*, $J_{H-N(7), H_3C-N(7)} = 5$), H₃C-N(7); 3,6-3,9 (*m*), H-C(1) und H-C(3); 4,05-4,5 (*m*), H-C(6) und H-C(8); 4,42 (*m*, $w^{1/2}$ ca. 6), H-C(10)^{S(2)}; 11,4-12,4 (*m*), H-N(7). - MS. (C): 205 (2), 203 (*M*⁺, 6), 168 (31), 128 (8), 108 (8), 94 (50), 70 (9), 57 (11), 42 (27), 32 (22), 28 (100); C₉H₁₄ClNS = 203.

Behandlung von 6-Hydrochlorid mit LiAlH₄. Eine Suspension von 29 mg (0,121 mmol) **6-Hydrochlorid** in 5 ml abs. Äther wurde mit einem Überschuss an LiAlH₄ versetzt, 30 Min. bei RT. gerührt, mit ges. (NH₄)₂SO₄-Lösung aufgearbeitet und 3mal mit je 10 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Nach Chromatographie des Rohprodukts an 8 g Kieselgel in Äther/CH₃OH, ges. mit NH₃ 10:1 wurde in die gesammelten Fraktionen von **8** und **9** HCl-Gas eingeleitet. Aufnahme mit CH₂Cl₂ und Filtration durch einen Papierfilter lieferten 16 mg (64%) **8-Hydrochlorid** und ca. 0,5 mg (1,5%) **9-Hydrochlorid** [1].

N(7)-Methyl-2-thia-7-aza-isotwistan-hydrochlorid (**8-HCl**). Zers. ab 260°. - IR.: 2800-2000 *m*, 1482 *m*, 1442 *m*, 1411 *m*, 1367 *w*, 1353 *w*, 1338 *w*, 1310 *w*, 1293 *m*, 1131 *m*, 1088 *m*, 1080 *w*, 1061 *m*, 1043 *w*, 1000 *m*, 987 *m*, 979 *w*, 957 *w*, 908 *w*, 980 *w*, 864 *w*, 848 *w*. - NMR.: 1,8-3,2 (*m*), 2H-C(4), 2H-C(5), 2H-C(9) und 2H-C(10); 2,93 (*s*), H₃C-N(7); 3,4-3,75 (*m*), H-C(1) und H-C(3); 4,0-4,3 (*m*), H-C(6) und H-C(8); 9,0-11,0 (*m*), H-N(7). - MS. (C): 169 (*M*⁺, 100), 136 (22), 128 (30), 108 (18), 96 (90), 94 (96), 82 (13), 70 (11), 57 (37), 42 (30). C₉H₁₅NS = 169.

Behandlung von 6-Hydrochlorid mit AgOAc. Eine Lösung von 38 mg (0,158 mmol) **6-Hydrochlorid** in 3 ml CH₂Cl₂ wurde mit einem Überschuss an AgOAc versetzt, 30 Min. bei RT gerührt, eingedampft und mit Äther extrahiert. Chromatographie des Rohprodukts (46 mg) an 8 g Kieselgel in Äther/CH₃OH, ges. mit NH₃ 100:3 ergab 30 mg (83%) Acetat **4** und Spuren einer weiteren Substanz, vermutlich Twistanacetat **7**.

Die NMR.-Spektren wurden in unserer Instrumentalabteilung (Leitung für NMR.-Service: Prof. J.F.M. Oth) aufgenommen. Die massenspektroskopischen Analysen verdanken wir Herrn Prof. J. Seibl.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. Szczepanski & C. Ganter, *Helv.* 59, 2947 (1976).
- [2] C. Ganter, *Topics in Current Chemistry* (im Druck).
- [3] H. Szczepanski & C. Ganter, *Helv.* 59, 2931 (1976).