

## Neue Synthesewege zu aminosubstituierten 1,6-Methano[10]-annulenderivaten\*\*\*

Richard Neidlein\* und Yinrong Lu\*\*

Pharmazeutisch-Chemisches Institut, Universität Heidelberg, D-W-6900 Heidelberg,  
Bundesrepublik Deutschland

### New Syntheses of Aminosubstituted 1,6-Methano[10]annulenes

**Summary.** Syntheses of 1,6-methano[10]annulene-phthalimido-derivatives **4**, **5 a**, **5 b**, **5 c**, and **6** are described, starting from 2,7-disubstituted 1,6-methano[10]annulenes; derivative **8** was prepared from 2-bromo-11,11-difluoro-1,6-methano[10]annulene (**9**). **4** and **8** can be changed to the 2-amino-1,6-methano[10]annulenes **10** and **11**.

**Keywords.** 2,7-Disubstituted 1,6-methano[10]annulenes; 2-Phthalimido-1,6-methano[10]annulene; 2-Bromo-11,11-difluoro-1,6-methano[10]annulene; 2-Amino-1,6-methano[10]annulene; 2-Amino-11,11-difluoro-1,6-methano[10]annulene.

### Einleitung

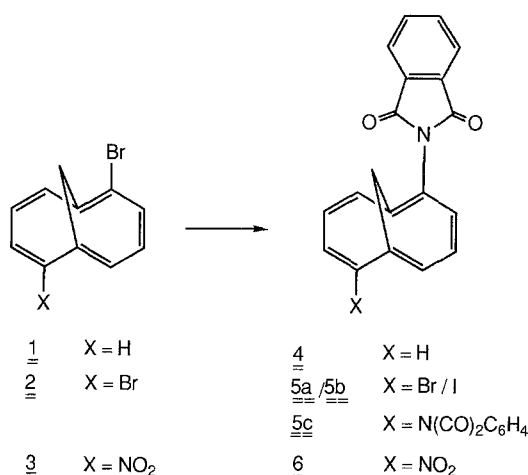
Es besteht ein einfacher Zugang zum Amino-nitro-1,6-methano[10]annulen [1] nach dem Prinzip der „vicarious nucleophilic substitution“ [2] aus 2-Nitro- bzw. 3-Nitro-1,6-methano[10]annulen [3] mit Hydroxylamin in Gegenwart von Kaliumhydroxid. Es konnte jetzt eine einfache, jedoch allgemeine Methode zur Synthese aminosubstituierter 1,6-Methano[10]annulenderivate gefunden werden [4–7], welche infolge ihrer schwierigen Zugänglichkeit nur geringe Anwendung gefunden haben.

### Ergebnisse und Diskussion

Durch nukleophile Substitution einer Phthalimidogruppe in Gegenwart von Kupfer(I)iodid in N,N-Dimethylacetamid als Lösungsmittel können 2-Brom-1,6-methano[10]annulen (**1**) [8] und dessen Derivate (**2**) [9] und (**3**) [10] leicht in die entsprechenden 2-Phthalimido-1,6-methano[10]annulenderivate übergeführt werden. Im Falle des Dibromderivats **2** ( $X = \text{Br}$ ) wird neben dem 2,7-Diphthalimido-

\*\* Neue Adresse: Organisch-Chemisches Institut der Universität Zürich-Irchel, Winterthurer Straße 190, CH-8057 Zürich, Schweiz

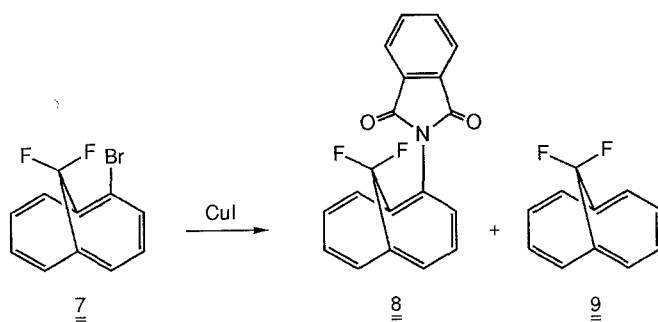
\*\*\* Herrn Professor Siegfried Hünig, Würzburg, mit den besten Wünschen zum 70. Geburtstag gewidmet



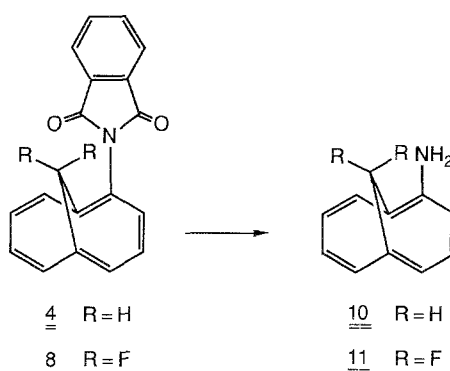
1,6-methano[10]annulenen (**5c**) als Hauptprodukt ein Gemisch aus monosubstituiertem Produkt **5a** und seinem analogen Iodderivat **5b** durch Halogenaustausch erhalten.

In Analogie dazu geht das 2-Brom-11,11-difluoro-1,6-methano[10]annulenen (**7**) durch nukleophile Substitution in das 11,11-Difluoro-2-phthalimido-1,6-methano[10]annulenen (**8**) neben 11,11-Difluoro-1,6-methano[10]annulenen (**9**) [11] über. Die Reaktion – ausgehend von **7** – nach **9** wird auch bei der durch CuI-Katalyse erfolgten Darstellung der Alkylether des 11,11-Difluoro-1,6-methano[10]annulens als Nebenreaktion beobachtet und läßt sich unter Änderung der Reaktionsbedingungen zur Hauptreaktion machen [12].

Es kann hingegen Brom im 1-Brom-naphthalin unter denselben Reaktionsbedingungen nur in etwa 3% Ausbeute durch eine Phthalimidogruppe substituiert werden [13].



Die gelbgefärbten Phthalimidoderivate des 1,6-Methano[10]annulens sind stabil und leicht aus Methanol umzukristallisieren. Ihre Strukturen lassen sich spektroskopisch bestimmen; die Phthalimidogruppe absorbiert in IR-Spektren bei ca.  $1730\text{ cm}^{-1}$  und zeigt in UV-Spektren eine Absorptionsbande bei ca. 216 nm. In den entsprechenden <sup>1</sup>H-NMR-Spektren findet man jeweils bei hohem Feld die charakteristischen Signale für die Brückenprotonen [14].



Eine Hydrolyse der Phthalimidoderivate **4** sowie **9** ist mit ethanolischem KOH nicht möglich, während andererseits auf diesem Wege Anilinderivate aus entsprechenden N-Aryl-phthalimiden erhalten werden [13].

Erwartungsgemäß werden die Phthalimidoderivate **4** und **8** durch Hydrazinolyse in Ethanol bei 60 °C in die Aminoderivate **10** [4] und **11** [12] übergeführt, welche von Vogel und Mitarb. [4] jedoch nur in mehrstufigen Reaktionsfolgen synthetisiert werden konnten.

Die Aminoderivate **10** und **11** zeigen in ihren IR-Spektren zwei Absorptionsbanden bei 3460 und 3360  $\text{cm}^{-1}$  bzw. 3500 und 3400  $\text{cm}^{-1}$  sowie in  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren breite Singulets bei  $\delta = 4.64$  bzw. 4.34 ppm für die Aminogruppe. Die spektroskopischen Daten stehen gut in Übereinstimmung mit jenen der Lit. [4, 12].

## Dank

Wir danken der BASF-Aktiengesellschaft, dem Verband der Chemischen Industrie – Fonds der Chemie – sowie der Deutschen Forschungsgemeinschaft für besondere Unterstützung unserer Untersuchungen, Herrn Dr. W. Kramer und Frau G. Baumann für die Durchführung der NMR-Spektren, den Herren H. Rudy, P. Weyrich und G. Beutel für MS-, IR-, UV/VIS-Spektren und Elementaranalysen, der Bayer AG und der Hoechst AG für die Lieferung von Chemikalien sowie der Fa. ICN-Biomedicals, Eschwege, für die kostenlose Lieferung von Kieselgel.

## Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: nicht korrigiert, Schmelzpunktmikroskop der Fa. Reichert, Wien. IR-Spektren: Perkin-Elmer-Gerät 325, Überlingen. UV/VIS-Spektren: DMR 4 der Fa. Carl Zeiss, Oberkochen.  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren: Bruker WM 250 (*TMS* als innerer Standard). Massenspektren: MAT311A der Fa. Varian, Bremen. Elementaranalysen: Automatischer C,H,N-Analysator der Fa. Heraeus, Hanau. Säulenchromatographie: Kieselgel Macherey und Nagel 0.05–10.2 mm.

### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der 2-Phthalimido-1,6-methano[10]annulenderivate

Eine Lösung von equivalentem Bromderivat, Phthalimidkalium und vorher i. Vak. bei 110 °C getrocknetem Kupfer(I)iodid in N,N-Dimethylacetamid (10 ml für 1 mmol Ansatz) wurde 24 h unter  $\text{N}_2$ -Atmosphäre zum Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde dann i. Vak. entfernt, der Rückstand mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert (DC-Kontrolle), die vereinigten organischen Phasen nochmals mit Wasser gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  sicc. getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand über Kieselgel zuerst mit Petrolether (40–60), dann mit Petrolether (40–60)/Essigester (2:1) chromatographiert.

*2-Phthalimido-1,6-methano[10]annulen (4)*

Ausb. 1.73 g (60%), Schmp. 170 °C (CH<sub>3</sub>OH), schwach braungelbe Kristalle. IR (KBr):  $\nu = 1728 \text{ cm}^{-1}$ , 1410, 1380, 1368, 1110, 1088, 880, 720. UV (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) = 214 \text{ nm} (4.61)$ , 260 (4.75), 304 (3.92). <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -0.33$  (dd,  $J_1 = 9.5 \text{ Hz}$ ,  $J_2 = 0.8 \text{ Hz}$ , 1 H, 11-H<sub>a</sub>),  $-0.22$  (dt,  $J_1 = 9.5 \text{ Hz}$ ,  $J_2 = 0.9 \text{ Hz}$ , 1 H, 11-H<sub>s</sub>), 7.08 (d,  $J = 9.0 \text{ Hz}$ , 1 H, 3-H), 7.13 (t,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ , 1 H, 9-H), 7.18 (t,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ , 1 H, 8-H), 7.29 (t,  $J = 9.0 \text{ Hz}$ , 1 H, 4-H), 7.30 (d,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ , 1 H, 10-H), 7.50 (d,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ , 1 H, 7-H), 7.60 (d,  $J = 9.0 \text{ Hz}$ , 1 H, 5-H), 7.83 (m, 2 H, 5'-H, 6'-H), 7.98 (m, 2 H, 4'-H, 7'-H). MS (136 °C):  $m/z$  (%) = 288 ( $M^+ + 1$ , 21), 287 ( $M^+$ , 100), 270 (24), 269 (66), 258 (21), 243 (24), 242 (30), 141 (45), 140 (58), 115 (22), 104 (31), 76 (81), 50 (24). C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> (287.32). Ber. C 79.43, H 4.56, N 4.87; gef. C 79.36, H 4.63, N 5.07.

*7-Brom- und 7-Iod-2-phthalimido-1,6-methano[10]annulen (5 a/b) als Gemisch (5 a : 5 b = 1.16 : 1 nach GC)*

Ausb. 0.25 g (16%), Schmp. 193–194 °C (CH<sub>3</sub>OH), braungelbe Kristalle. IR (KBr):  $\nu = 1780 \text{ cm}^{-1}$ , 1760, 1730, 1475, 1390, 1312, 1060, 718, 532. UV (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) = 213 \text{ nm} (4.99)$ , 276 (3.78), 340 (3.58). <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -0.21$  (d,  $J = 10.0 \text{ Hz}$ , 1 H, 11-H<sub>a</sub>),  $-0.18$  (d,  $J = 10.0 \text{ Hz}$ , 1 H, 11-H<sub>a</sub>),  $-0.10$  [d,  $J = 10.0 \text{ Hz}$ , 2 H,  $2 \times (11\text{-H}_s)$ ], 6.87 (t,  $J = 9.5 \text{ Hz}$ , 1 H), 6.99 (t,  $J = 9.5 \text{ Hz}$ , 1 H), 7.21–7.45 (m, 8 H), 7.57 (d,  $J = 10.0 \text{ Hz}$ , 1 H), 7.81 [m, 4 H,  $2 \times (5'\text{-H}, 6'\text{-H})$ ], 7.88 (d,  $J = 9.0 \text{ Hz}$ , 1 H), 7.97 [br. s, 4-H,  $2 \times (4'\text{-H}, 7'\text{-H})$ ]. MS (164 °C):  $m/z$  (%) = 414 [ $M^+$  (I) + 1, 11], 413 [ $M^+$  (I), 60], 39 [ $M^+$  (I)-H<sub>2</sub>O, 10], 367/365 [ $M^+$  (Br), 28/28], 349/347 [ $M^+$  (Br)-H<sub>2</sub>O, 14/13], 321 (7), 286 ( $M^+$ -Br/I, 95), 268 (9), 241 (14), 228 (12), 139 (57), 104 (45), 76 (100). C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>BrNO<sub>2</sub> (366.22) / C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>IINO<sub>2</sub> (413.22) (1.16 : 1). Ber. C 58.85, H 3.12, N 3.61; gef. C 58.99, H 3.29, N 3.55.

*2-Diphthalimido-1,6-methano[10]annulen (5 c)*

Ausb. 0.35 g (16%), Schmp. 316–318 °C (Aceton), blaß gelbe Kristalle. IR (KBr):  $\nu = 1790 \text{ cm}^{-1}$ , 1740, 1725, 1420, 1375, 1110, 710, 650, 530. UV (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) = 216 \text{ nm} (4.93)$ , 268 (4.80), 327 (4.16). <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -0.09$  (s, 2 H, 11-H), 7.19 (d,  $J = 9.5 \text{ Hz}$ , 2 H, 3-H, 8-H), 7.31 (dd,  $J_1 = 9.5 \text{ Hz}$ ,  $J_2 = 8.5 \text{ Hz}$ , 2 H, 4-H, 9-H), 7.47 (d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ , 2 H, 5-H, 10-H), 7.84 (q, 4 H, 5'-H, 6'-H, 5''-H, 6''-H), 8.00 (s, 4 H, 4'-H, 7'-H, 4''-H, 7''-H). MS (213 °C):  $m/z$  (%) = 433 ( $M^+ + 1$ , 32), 432 ( $M^+$ , 100), 414 ( $M^+$ -H<sub>2</sub>O, 42), 388 (5), 286 [ $M^+$ -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(CO)<sub>2</sub>N, 15], 256 (14), 228 (7), 216 (10), 130 (19), 104 (38), 76 (60). C<sub>27</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (432.44). Ber. C 74.99, H 3.73, N 6.48; gef. C 74.51, H 3.95, N 6.44.

*7-Nitro-2-phthalimido-1,6-methano[10]annulen (6)*

Ausb. 0.78 g (59%), Schmp. 268 °C (Methanol/Aceton 2 : 1), gelbe Kristalle. IR (KBr):  $\nu = 1780 \text{ cm}^{-1}$ , 1735, 1610, 1475, 1380, 1310, 1060, 720, 650, 550, 530. UV (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) = 213 \text{ nm} (4.53)$ , 254 (4.28), 280 (4.20), 368 (3.79). <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -0.29$  (dd,  $J_1 = 10.4 \text{ Hz}$ ,  $J_2 = 1.3 \text{ Hz}$ , 1 H, 11-H<sub>s</sub>),  $-0.10$  (dd,  $J_1 = 10.4 \text{ Hz}$ ,  $J_2 = 0.7 \text{ Hz}$ , 1 H, 11-H<sub>a</sub>), 7.29 (t,  $J = 10.0 \text{ Hz}$ , 1 H, 9-H), 7.31 (d,  $J = 10.0 \text{ Hz}$ , 1 H, 3-H), 7.65 (t,  $J = 10.0 \text{ Hz}$ , 1 H, 4-H), 7.67 (d,  $J = 9.0 \text{ Hz}$ , 1 H, 10-H), 7.87 (m, 2 H, 5'-H, 6'-H), 8.01 (br. s, 2 H, 4'-H, 7'-H), 8.36 (d,  $J = 10.2 \text{ Hz}$ , 1 H, 8-H), 8.52 (d,  $J = 9.2 \text{ Hz}$ , 1 H, 5-H). MS (173 °C):  $m/z$  (%) = 332 ( $M^+$ , 58), 315 (30), 303 (12), 286 ( $M^+$ -NO<sub>2</sub>, 38), 285 (55), 228 (12), 139 (62), 130 (28), 127 (32), 104 (68), 76 (100). C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (332.32). Ber. 332.0797; gef. 332.0798 (MS).

*11,11-Difluor-2-phthalimido-1,6-methano[10]annulen (8)*

Ausb. 0.38 g (59%), Schmp. 222 °C (Methanol), schwach gelbe Nadeln. IR (KBr):  $\nu = 1785 \text{ cm}^{-1}$ , 1725, 1715, 1470, 1370, 1220, 1100, 885, 790, 720, 660, 630. UV (CH<sub>3</sub>CN):  $\lambda_{\text{max}} (\lg \epsilon) = 215 \text{ nm}$

(4.61), 257 (4.81), 300 (3.96).  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.09$  (t,  $J = 8.5$  Hz, 1 H, 9-H), 7.11 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1 H, 3-H), 7.18 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1 H, 8-H), 7.25 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1 H, 10-H), 7.27 (t,  $J = 9.5$  Hz, 1 H, 4-H), 7.37 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1 H, 7-H), 7.47 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1 H, 5-H), 7.85 (m, 2 H, 5'-H, 6'-H), 8.02 (m, 2 H, 4'-H, 7'-H). MS (145 °C):  $m/z$  (%) = 324 ( $M^+ + 1$ , 8), 323 ( $M^+$ , 51), 279 (12), 273 ( $M^+ - \text{CF}_2$ , 65), 228 (55), 202 (12), 177 (37), 140 (14), 127 (14), 114 (18), 104 (29), 76 (100).  $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{NO}_2$  (323.30). Ber. C 70.59, H 3.43, N 4.33; gef. C 70.21, H 3.52, N 4.30.

#### Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der 2-Amino-1,6-methano[10]annulenderivate (6)

In einer durch Erwärmen bereiteten Lösung von 1.0 mmol 2-Phthalimido-1,6-methano[10]annulenderivat in 20 ml Ethanol wurden 3 Tropfen (ca. 0.05 g, 1.6 mmol) wasserfreies Hydrazin gegeben, die Reaktionsmischung unter  $\text{N}_2$ -Atmosphäre 2 h bei 60 °C gerührt. Das ausgefallene Phthalylhydrazid wurde abgetrennt, mit Ethanol gewaschen, das Filtrat wurde i. Vak. eingengt, der Rückstand über Kieselgel unter Luftausschluß mit Diethylether chromatographiert.

#### 2-Amino-1,6-methano[10]annulen (10)

Ausb. 0.14 g (90%), Sdp. 97–09 °C/0.07 Torr [4]), gelbe luftempfindliche Flüssigkeit. IR (Film):  $\nu = 3460$   $\text{cm}^{-1}$ , 3360, 1725, 1610, 1500, 1450, 1410, 1370, 1290, 1260, 1200, 820, 745, 720, 625, 600, 525. UV ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 286 nm (4.19), 378 (3.19), 452 (2.52).  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -0.85$  (dd,  $J_1 = 9.5$  Hz,  $J_2 = 0.8$  Hz, 1 H, 11- $\text{H}_b$ ), 0.02 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H, 11- $\text{H}_a$ ), 4.64 (br.s, 2 H,  $\text{NH}_2$ ), 6.22 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1 H, 3-H), 6.72 (t,  $J = 9.3$  Hz, 1 H, 4-H), 6.92 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1 H, 5-H), 6.95 (t,  $J = 10.0$  Hz, 1 H, 9-H), 7.11 (t,  $J = 8.8$  Hz, 1 H, 8-H), 7.22 (d,  $J = 8.2$  Hz, 10-H), 7.45 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H, 7-H). MS (52 °C):  $m/z$  (%) = 157 ( $M^+$ , 100), 156 (79), 140 ( $M^+ - \text{NH}_3$ , 12), 128 (26), 115 (18), 89 (4), 77 (13), 65 (12), 51 (10).  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}$  (157.22). Ber. 157.08915; gef. 157.08912 (MS).

#### 2-Amino-11,11-difluor-1,6-methano[10]annulen (11)

Ausb. 0.13 g (68%), Schmp. 159 °C (Methanol) (Lit. [12]: 160–161 °C), gelbe luftempfindliche Kristalle. IR (KBr):  $\nu = 3500$   $\text{cm}^{-1}$ , 3400, 3200, 1740, 1610, 1470, 1375, 1310, 1290, 1220, 1055, 715, 650, 545, 530, 360. UV ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ):  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ) = 246 nm (4.46), 266 (4.02), 282 (4.01), 377 (2.98), 467 (2.83).  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.34$  (s, 2 H,  $\text{NH}_2$ ), 6.32 (t, 1 H, 3-H), 6.84 (d, 2 H, 4-H, 5-H), 7.05 (t,  $J = 10.0$  Hz, 1 H, 9-H), 7.18 (t,  $J = 10.0$  Hz, 1 H, 8-H), 7.27 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1 H, 10-H), 7.60 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1 H, 7-H). MS (71 °C):  $m/z$  (%) = 193 ( $M^+$ , 14), 147 (100), 143 ( $M^+ - \text{CF}_2$ , 58), 115 (17), 104 (62), 90 (3), 76 (72), 50 (37).  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NF}_2$  (193.20). Ber. 193.0703; gef. 193.0703 (MS).

## Literatur

- [1] Neidlein R., Lautenschläger G. (1988) Chem. Ztg. **112**: 143
- [2] Makosza M., Golinski J. (1978) Tetrahedron Lett.: 3495; Makosza M., Glinka T. (1983) J. Org. Chem. **48**: 3861; Makosza M., Kinowski A., Danikiewicz W., Mudruk B. (1986) Liebigs Ann. Chem.: 69
- [3] Effenberger F., Klenk H. (1976) Chem. Ber. **109**: 769
- [4] Vogel E., Schröck W., Böll W. A. (1966) Angew. Chem. **78**: 753; (1966) Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **5**: 732
- [5] Vogel E., Sombroek J. (1974) Tetrahedron Lett.: 1627
- [6] Böll W. A. (1966) Angew. Chem. **78**: 755; (1966) Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **5**: 744; Vogel E., Klingensmith K. A., Püttmann W., Michl J. (1983) J. Am. Chem. Soc. **105**: 3375
- [7] Neidlein R., Wirth W. (1986) Helv. Chim. Acta **69**: 1263
- [8] Vogel E., Böll W. A. (1964) Angew. Chem. **76**: 784; (1964) Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **3**: 642
- [9] Vogel E., Böll W. A., Biskup M. (1966) Tetrahedron Lett.: 1569

- [10] Lautenschläger G. (1987) Dissertation. Universität Heidelberg
- [11] Rautenstrauch V., Scholl H.-J., Vogel E. (1968) *Angew. Chem.* **80**: 278; (1968) *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **7**: 288
- [12] Söhngen B. (1972) Dissertation. Universität Köln
- [13] Bacon R. G. R., Karim A. (1973) *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1**: 272
- [14] Günther H. (1965) *Z. Naturforsch.* **B20**: 948

*Eingegangen 3. Juli 1990. Angenommen 5. September 1990*