

ZUR SOLVOLYSE VON ERYTHRO-5-CHLOR-1-AZATWISTAN

H. Teufel¹⁾ und E.F. Jenny²⁾

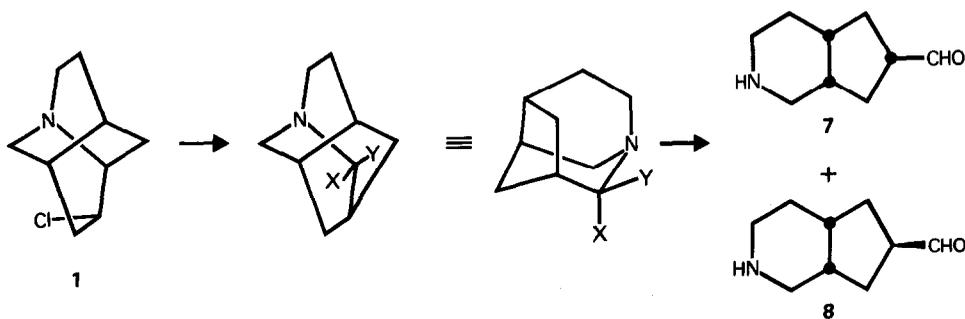
Chemisches Laboratorium der Universität, D-78 Freiburg i.Br., BRD
und

K. Heusler²⁾

Woodward Forschungsinstitut, CH-4002 Basel, Schweiz

(Received in Germany 14 June 1973; received in UK for publication 17 July 1973)

Die Hydrolyse von DL-erythro-5-Chlor-1-azatwistan³⁾ **1** in Dioxan-Wasser führt zu den Aminoaldehyden **7** und **8**, deren Strukturen durch unabhängige Synthesen gesichert wurden^{4b, c)}.



- 2: X=OH, Y=H
 3: X=H, Y=OH
 4: X=OMe, Y=H
 5: X=OBu^t, Y=H
 6: X=OBz, Y=H

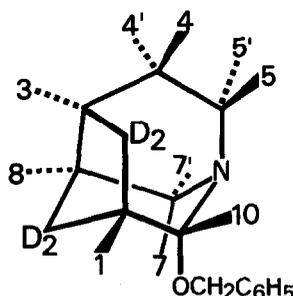
Die Entstehung des Aminoaldehyds **7** kann mit dem intermediären Auftreten eines Carbinolamins **2** oder **3** erklärt werden. Unter den Bedingungen der Hydrolyse kann der zunächst entstandene endo-Aldehyd **7** teilweise in das exo-Isomere **8** übergehen.

Zur Überprüfung dieser Vorstellungen haben wir eine Reihe von Alkoholyseversuchen mit dem erythro-5-Chlor-1-azatwistan **1** durchgeführt und als Hauptprodukt dieser Reaktionen die dem Carbinolamin **2** entsprechenden 10-Alkoxy-6-azatriclo[4.3.1.0^{3.8}]decane **4** (Kp₁₂ ~ 90°, 85%, Hydrochlorid: F. 214-16°, Zers.; pK_{MCS}^{*}=7.45), **5** (Kp₁₂ ~ 90°, 80%, Hydrochlorid: F. 190-196°, Zers.; pK_{MCS}^{*}=8.62) und **6** (Kp_{0,01} ~ 70-75°, 87%, Hydrochlorid: F. 168-70°, Zers., pK_{MCS}^{*}=7.22) erhalten.

Aus den NMR-Spektren von **4**, **5** und **6** geht hervor, dass diese Alkoholyseprodukte stereochemisch äquivalente Derivate einer gemeinsamen Stammverbindung sind. Auffallend sind die für Carbinolamin-Äther hohen Beträge der pK_{MCS}^* -Werte, besonders im Falle der tert.-Butoxyverbindung **5**.

Zum Beweis der 10-Alkoxy-6-azatricyclo [4.3.1.0^{3,8}] decan-Struktur dieser Verbindungen haben wir das Hydrochlorid des Benzyläthers **6** mit $H_2/Pd-C$ hydrogenolytisch entbenzyliert. Durch Reduktion des so erhaltenen Aldehydgemisches mit Natriumborhydrid und Acetylierung wurde ein Gemisch zweier Diacetylverbindungen erhalten, das mit einem von *W. Holick et al.* ^{4b)} auf unabhängigem Weg hergestellten Produktgemisch identisch war (IR, NMR, GC). *H. Mez und G. Rihs* ^{4a)} konnten zudem durch Röntgenstrukturanalyse des Hydrochlorids von **4** zeigen, dass diese Verbindung zur Reihe der (1RS, 10SR)-10-Alkoxy-6-azatricyclo [4.3.1.0^{3,8}] decane gehört.

Die Kernresonanzspektren dieser Verbindungen ⁵⁾ stehen mit unseren Strukturvorschlägen im Einklang; für das 270 MHz-NMR-Spektrum des 2.2.9.9-Tetra-deutero-10-benzyloxy-6-azatricyclo [4.3.1.0^{3,8}] decans **9** ist eine vollständige Zuordnung aller Signale möglich:



9

Chemische Verschiebungen ($CDCl_3$, δ -Werte in ppm):

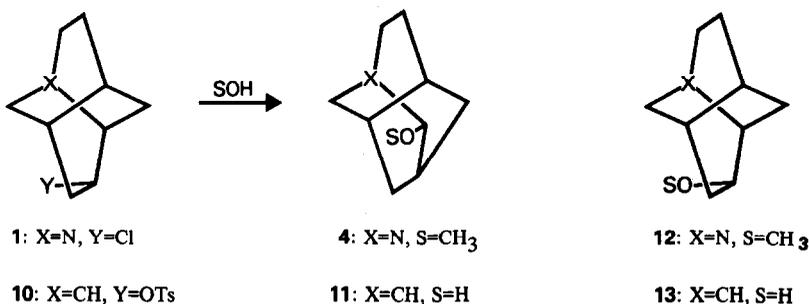
C_6H_5 : M 7.27; $C_6H_5CH_2$: D 4.75 und D 4.44; H (10): br.S 3.82; H (5'): dD 3.35; H (7) und H (5): M von 3.08-2.87 (beim Hydrochlorid getrennt: H (7): br.D 3.37; H (5): M 3.20); H (7'): dD 2.63; H (3): M 2.44; H (1): br. S 2.28; H (8): dD 2.05; H (4'): M 1.92; H (4): M 1.66.

Kopplungskonstanten (Hz) ⁶⁾:

J (gem., $PhCH_2$) ~ 12 ; J (1,10) ~ 2.5 ; J (7',10) ~ 0.5 ; J (5',5) ~ 14 ; J (4',5') ~ 8 ; J (7,7') ~ 14 ; J (7,8) ~ 1 ; J (4',5) ~ 12 ; J (4,5) ~ 8 ; J (7',8) ~ 4.5 ; J (3,4) ~ 4.5 ; J (3,4') ~ 3 ; J (3,8) ~ 3 ; J (4,4') ~ 14 .

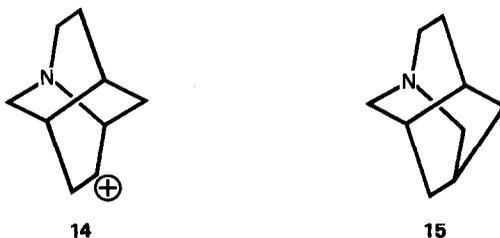
Die vicinalen Kopplungskonstanten liegen alle in der nach den entsprechenden Diederwinkeln zu erwartenden Grössenordnung.

Kürzlich haben Tichy et al. ⁷⁾ gezeigt, dass bei der Hydrolyse des zum erythro-5-Chlor-1-azatwistan homomorphen 4-Tosyl-oxytwistan **10** das 10-Hydroxyprotoadamantan **11** und das 4-Hydroxytwistan **13** im Verhältnis 70:30 gebildet werden.



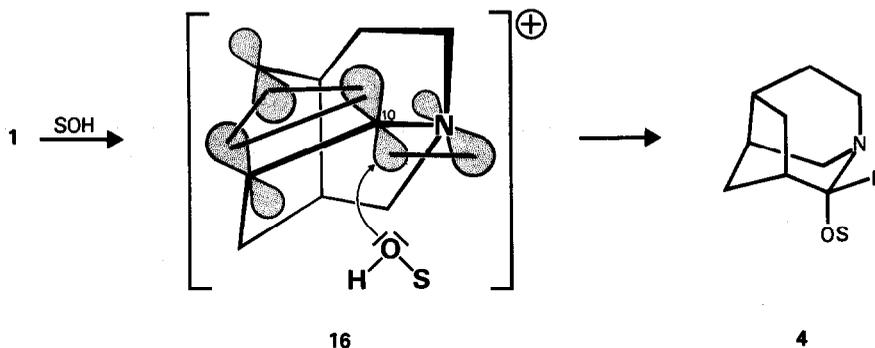
Die Konfiguration des Kohlenstoffatoms C(10) des gebildeten 10-Protoadamantols konnte allerdings nicht bewiesen werden. Die stereochemisch einheitliche Bildung des endo-4-Twistanols **13** wird von Tichy als Hinweis auf das Auftreten eines überbrückten, nichtklassischen Carboniumions gewertet.

In dem bei der Methanolyse von erythro-5-Chlor-1-azatwistan **1** erhaltenen rohen, basischen Material lässt sich kein erythro-5-Methoxy-1-azatwistan **12** nachweisen. Das Rohprodukt ist gaschromatographisch einheitlich; es besteht nach dem NMR-Spektrum ausschliesslich aus (1 RS, 10 SR-10-Methoxy-6-azatricyclo [4.3.1.0^{3,8}] decan **4**.



Ein Reaktionsablauf über ein Paar klassischer Ionen **14** und **15** kann unsere Befunde nicht erklären. In diesem Falle sollte man vier Reaktionsprodukte erwarten. Ein nichtklassisches Carboniumion als Zwischenprodukt der Solvolysereaktionen würde das Auftreten nur eines der beiden epimeren 10-Methoxy-6-azatricyclo [4.3.1.0^{3,8}] decane verständlich machen. Für die gerichtete Öffnung eines solchen überbrückten Ions ausschliesslich zum 10-Methoxy-6-azatricyclo [4.3.1.0^{3,8}] decan können sterische ⁸⁾ oder elektronische Faktoren verantwortlich sein. Wir halten die zweite Begründung in unserem Falle für die wahrscheinlichere.

Nach Modellbetrachtungen sollte in einem nichtklassischen Ion **16** zwischen dem elektronenarmen Orbital an C(10) und dem nichtbindenden Elektronenpaar des Stickstoffs partielle Ueberlappung möglich sein ⁹⁾.



Die deshalb zu erwartende Stabilisierung einer positiven Partilladung an C(10) erklärt die gegenüber dem homomorphen System ⁷⁾ bevorzugte Bildung von (1 RS, 10SR)-10-Alkoxy-6-azatricyclo [4.3.1.0^{3,8}] decanen.

Das zu **1** epimere threo-5-Chlor-1-azetwistan reagiert unter den beim erythro-Produkt **1** verwendeten solvolytischen Bedingungen nicht mit merklicher Geschwindigkeit.

LITERATURHINWEISE UND ANMERKUNGEN

- 1) Auszug aus der Dissertation *H. Teufel*, Freiburg i.Br. 1972.
- 2) c/o Departement Forschung, Division Pharma, CIBA-GEIGY AG, CH-4002 Basel, Schweiz.
- 3) *K. Heusler*, *Tetrahedron Letters* **1970**, 97.
- 4) *Tetrahedron Letters*, nachfolgende Publikationen von
 - a) *H. Mez und G. Rihs*.
 - b) *W. Holick, K. Heusler und E.F. Jenny*.
 - c) *H.J. Tiede, K. Heusler und E.F. Jenny*.
- 5) Für die Aufnahme der NMR-Spektren und viele hilfreiche Diskussionen danken wir den Herren Dres. *H. Fritz, H. Fuhrer und G. Rist*.
- 6) Die unterstrichenen Kopplungen wurden durch Doppelresonanzexperimente bestätigt.
- 7) *M. Tichy, L. Kniezo, J. Hapala*, *Tetrahedron Letters* **1972**, 699.
- 8) Vergl. *N. Wigger, K. Wicker, W. Zwahlen, C. Ganter*, *Chimia* **25**, 418 (1971); *C. Ganter, N. Wigger*, *Helv. Chim. Acta* **55**, 481 (1972) und dort zitierte Arbeiten der gleichen Arbeitsgruppe.
- 9) Die Stabilisierung einer positiven Ladung durch ein benachbartes Stickstoffatom wurde aber auch bei Systemen beobachtet, bei denen nach den Molekülmodellen zwischen den beteiligten Orbitalen Diederwinkel von etwa 90° anzutreffen sind.
 - a) *C.A. Grob, A. Sieber*, *Helv. Chim. Acta* **50**, 2531 (1967).
 - b) *R.D. Fisher, T.D. Bogard, P. Kovacio*, *J. Amer. chem.Soc.* **94**, 7599 (1972).
 - c) *P.G. Gassman, R.L. Cryberg, K. Shudo*, *J. Amer. chem.Soc.* **94**, 7600 (1972).