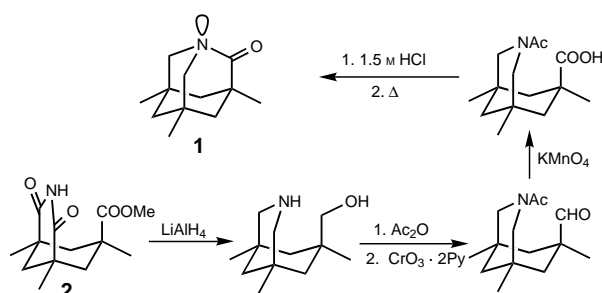


Struktur und Reaktionen von 3,6,9-Trimethyl-1-aza-2-adamantanon, dem am stärksten verdrillten Amid**

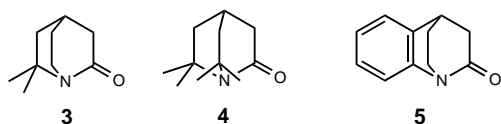
Anthony J. Kirby,* Igor V. Komarov, Peter D. Wothers
und Neil Feeder

Wir berichten hier über die Synthese, die Struktur im Kristall und einige bemerkenswerte chemische Eigenschaften des 1-Aza-2-adamantanons **1**. Diese tricyclische Verbindung ist der Extremfall eines verdrillten Amids, in dem eine Überlappung des freien Elektronenpaares am Stickstoffatom mit dem π -Orbital der Carbonylgruppe durch die starre Geometrie verhindert wird. Die Synthese von **1** (Schmp. 142–144 °C) geht vom Esterimid **2**^[1] der Kemp-Tricarbonsäure aus und folgt dem einfachen, in Schema 1 dargestellten Weg.



Schema 1. Synthese des verdrillten Amids **1**. Py = Pyridin.

Die bereits bekannten stark verdrillten Amide **3–5**^[2] weisen ein Tricyclo[2.2.2]octan-Grundgerüst auf. Genaue Strukturdaten dieser Verbindungen liegen nicht vor: Das



Amid **5** wurde als einziges von ihnen kristallisiert, und vieles deutet darauf hin, daß alle drei allmählich polymerisieren. Im Unterschied dazu ist **1** thermisch sehr stabil (es läßt sich durch Sublimation einfach reinigen), und es konnten Kristalle erhalten werden, die eine Röntgenstrukturanalyse ermöglichen.^[3] Dieser Strukturanalyse nach ist die Umgebung des Carbonylkohlenstoffatoms planar (die Summe der drei Bindungswinkel am Carbonylkohlenstoffatom beträgt 359.9°), und die Geometrie des Amidstickstoffatoms ist pyramidal (die Winkelsumme beträgt hier 325.7°; Abb. 1).^[4] Die Bin-

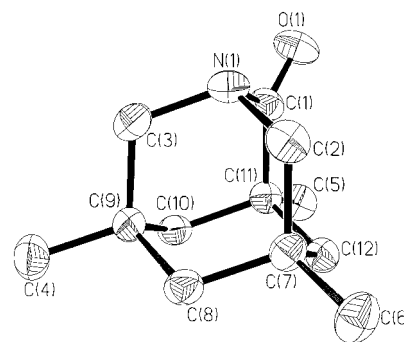
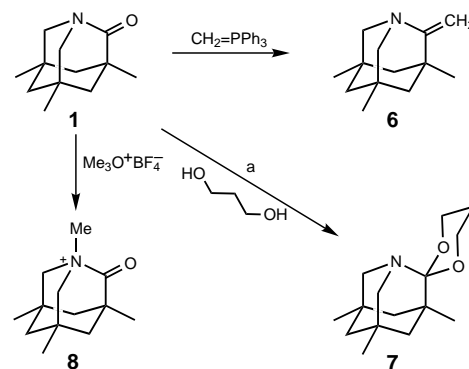


Abb. 1. ORTEP-Darstellung der Molekülstruktur von **1** im Kristall (Ellipsoide für 30% Aufenthaltswahrscheinlichkeit).^[3] Die Wasserstoffatome wurden zur besseren Übersichtlichkeit nicht dargestellt.

dungslängen der N-C- und C-O-Bindungen sind mit 1.475(11) Å und 1.196(5) Å wesentlich länger bzw. kürzer, als man für die Amidgruppe eines ungehinderten tertiären δ -Lactams erwarten würde (1.352 Å bzw. 1.233 Å).^[5] Der Verdrillungswinkel^[6] $\tau = 90.5^\circ$ deutet darauf hin, daß das freie Elektronenpaar am Stickstoffatom beinahe in der Knotenebene (der Spiegelebene des Moleküls) des π -Elektronensystems der Carbonylgruppe liegt. Die am stärksten verdrillten einfachen Amide,^[7] deren Strukturen im Kristall bekannt sind, sind zwei isomere Homologe von **5**, deren Verdrillungswinkel ca. 40° betragen.^[8]

In organischen Medien verhält sich **1** spektroskopisch und chemisch wie ein Keton. Die Carbonylgruppe absorbiert im IR (sowohl in Lösung in CDCl_3 als auch im KBr-Preßling) bei 1732 cm^{-1} , und die chemische Verschiebung im ^{13}C -NMR-Spektrum (CDCl_3) beträgt $\delta = 200$. **1** reagiert z. B. mit Phosphoryliden unter den Standardbedingungen der Wittig-Reaktion zum verdrillten Enamin **6** (Schema 2) und liefert beim



Schema 2. Charakteristische Reaktionen des verdrillten Amids **1**. a) *p*-Toluolsulfonsäure (kat.), Benzol, Rückfluß.

Erhitzen mit einem Diol unter Säurekatalyse sogar ein „Acetal“ (**7**). Die Verbindungen **1**, **6** und **7** können mit Methyljodid am Stickstoffatom methyliert werden;^[9] das aus **1** erhaltene Kation **8** ist allerdings ein aktives Alkylierungs- und Acylierungs-Reagens, so daß in diesem Fall ein stabiles Produkt nur bei Verwendung von Meerwein-Salz entsteht.

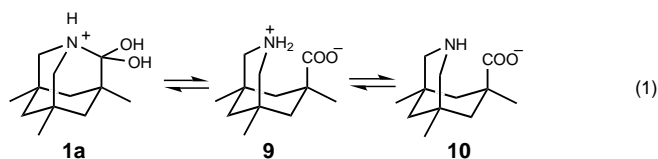
Das Verhalten von **1** in Wasser ist vielleicht am bemerkenswertesten. Pracejus bestimmte für das verdrillte Amid **3** einen scheinbaren $\text{p}K_s$ -Wert von 5.3.^[2] Seine Methode (Ex-

[*] Prof. A. J. Kirby, Dr. P. D. Wothers, Dr. N. Feeder
University Chemical Laboratory
Cambridge CB21EW (Großbritannien)
Fax: (+44) 1223-336-362
E-mail: ajk1@cam.ac.uk

Dr. I. V. Komarov
Institute of Organic Chemistry, Taras Shevchenko University
Kiev 252017 (Ukraine)

[**] I. V. K. bedankt sich für ein Postdoktorandenstipendium der Royal Society und der NATO für 1997.

trapolation des gemessenen pH-Werts einer zu 50 % neutralisierten Lösung auf den Anfangszeitpunkt der Titration) versagt allerdings bei **1**, weil dieses Amid sehr schnell hydrolysiert wird, wenn man es in Wasser auflöst, das ein halbes Äquivalent HCl enthält (ein in D₂O aufgenommenes ¹H-NMR-Spektrum enthält nach 45 s keine Signale von **1** mehr). Titriert man die Lösung mit einer Base, so ergeben sich zwei Dissoziationen mit scheinbaren pK_s-Werten von 4.57 und 10.56 (bei 25 °C). Wir sehen hierin die Dissoziationen der durch Ringöffnung entstehenden Aminosäure: Die ¹³C-NMR-Verschiebungen (D₂O, 1 % Acetonitril als Standard) der Lösung von δ = 188.1 und 187.8 bei pH 7.45 bzw. pH 12.5 können den Carboxylat-Kohlenstoffatomen des Zwitterions **9** bzw. des Anions **10** zugeordnet werden [Gl. (1)]. Bei pH 3.30



gibt es in diesem Bereich des Spektrums jedoch keine Absorption, stattdessen tritt ein neuer Peak bei δ = 106.3 auf. Dieses Signal kann ziemlich sicher dem Orthoamid-Kohlenstoffatom im Hydrat **1a** der konjugierten von **1** zugeordnet werden;^[11] das sehr ähnlich substituierte Kohlenstoffatom des *N*-methylierten **7** (das vollständig charakterisiert ist), absorbiert in CDCl₃ bei δ = 111.

Eingegangen am 21. Oktober 1997 [Z11056]

Schlagwörter: Amide • Käfigverbindungen • Ketone • Stereoelektronische Effekte

- [1] K. S. Jeong, K. Paris, P. Ballester, J. Rebek, Jr., *Angew. Chem.* **1990**, 102, 550–551; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 555–556. Wir danken Prof. Rebek, Jr., für detaillierte experimentelle Anweisungen zur Synthese von **2**.
- [2] **3**: H. Pracejus, *Chem. Ber.* **1959**, 92, 988–993. **4**: E. I. Levkoeva, E. S. Nikitskaya, L. N. Yakhontov, *Khim. Geterotsykl. Soedin.* **1971**, 3, 378–384. **5**: G. M. Blackburn, C. J. Skaife, I. T. Kay, *J. Chem. Res. Miniprint* **1980**, 3650–3669; V. Somayaji, R. S. Brown, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2676–2686.
- [3] Kristallstrukturanalyse von **1**: C₁₂H₁₉NO, *M_r* = 193.28, Kristallabmessungen 0.40 × 0.20 × 0.10 mm, monoklin, Raumgruppe P2₁/c (Nr. 14), *a* = 8.962(8), *b* = 6.298(16), *c* = 19.399(7) Å, β = 97.38(5)°, *V* = 1085.4(29) Å³, *Z* = 4, ρ_{ber} = 1.183 Mg m⁻³, μ = 0.074 mm⁻¹, $2\theta_{\text{max}}$ = 49.98°, MoK α , λ = 0.71069 Å; Datensammlung im $\omega/2\theta$ -Modus, *T* = 150(2) K. Von 2040 gemessenen Reflexen waren 1909 unabhängig (*R_{int}* = 0.0268). Die Datenreduktion erfolgte mit dem Programm TEXSAN. Die Kristallstruktur wurde durch Direkte Methoden (SIR92) gelöst und nach dem Volle-Matrix-kleinste-Fehlerquadrat-Verfahren gegen *F*² verfeinert (SHELXL-93). Endgültige *R*-Werte (1909 Reflexe, 137 Parameter): *R*1 [*I* > 2 σ (*I*)] = 0.0557, *wR*2 = 0.1232, *S* = 1.143, (*w* = 1/[$\sigma^2(F_o^2)$ + (0.0526*P*)² + 0.3815*P*]) mit *P* = (*F_o*² + 2*F_c*²)/3). Die Wasserstoffatome wurden geometrisch fixiert und mit isotropen Temperaturfaktoren nach einem Reitermodell verfeinert. Max./min. Restelektronendichte: 0.165/–0.201 e Å⁻³. Die Carbonylgruppe ist auf zwei Positionen fehlgeordnet. Die angegebenen C–O- und C–N-Bindungslängen geben die gewichteten Mittelwerte der beiden fehlgeordneten Fragmente wieder. Die kristallographischen Daten (ohne Strukturaktoren) der in dieser Veröffentlichung be-

schriebenen Struktur wurden als „supplementary publication no. CCDC-100711“ beim Cambridge Crystallographic Data Centre hinterlegt. Kopien der Daten können kostenlos bei folgender Adresse in Großbritannien angefordert werden: CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB21EZ (Fax: (+44) 1223-336-033; E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

- [4] Der Winkel von 325.7° liegt nahe bei den Werten für acyclische tertiäre Amine und stimmt mit der Winkelsumme überein, die für die drei Bindungen der N-Atome in Diazabicyclooctan gemessen wurde: S. Sorriso in *The Chemistry of Functional Groups, Supplement F, Teil 1* (Hrsg.: S. Patai), Wiley, Chichester, **1982**, S. 1.
- [5] F. H. Allen, O. Kennard, D. G. Watson, L. Brammer, A. G. Orpen, R. Taylor, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1987**, S1–S19. Die C–O-Bindung in **1** scheint durch den Einfluß des benachbarten Stickstoffatoms gegenüber der eines einfachen Ketons verkürzt zu sein: Der Mittelwert für Cyclohexanone liegt bei 1.211(9) Å.
- [6] Der Begriff „Verdrillungswinkel“ (twist angle) wurde definiert von: F. K. Winkler, J. D. Dunitz, *J. Mol. Biol.* **1971**, 59, 169. Es handelt sich dabei nicht um einen Torsionswinkel.
- [7] Als einfache Amide betrachten wir Verbindungen mit nur einer N=C=O-Gruppierung. Die Rotationsbarriere wird erheblich herabgesetzt, wenn das Stickstoffatom eine zweite C=O-Gruppe oder eine C=S-Gruppe trägt.
- [8] Relevante bekannte Strukturen: A. Greenberg, C. A. Venanzi, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 6951–6957.
- [9] Das MeN⁺-Derivat von **7** ist von besonderem Interesse in bezug auf den umgekehrten anomeren Effekt^[10] und war das Hauptziel dieser Arbeit. Die Ergebnisse unserer Untersuchungen über die Struktur und Konformation dieser Verbindung werden in Kürze veröffentlicht werden.
- [10] C. L. Perrin, *Tetrahedron* **1995**, 51, 11901–11935.
- [11] Protonierte Hydrate wie **1a**, energiereiche Intermediate bei der säurekatalysierten Hydrolyse von normalen Amidinen, sind aus verdrillten Amidinen besonders leicht zugänglich^[12] und werden im vorliegenden Fall durch das Adamantan-Gerüst zusätzlich stabilisiert.
- [12] N. H. Werstiuk, R. S. Brown, Q. Wang, *Can. J. Chem.* **1996**, 74, 524–532.

Amidoglycosylierung von polymergebundenen Glycalen: eine komplette Festphasensynthese des Oligosaccharidteils der Blutgruppenderminante Lewis^b **

Changsheng Zheng, Peter H. Seeberger und Samuel J. Danishefsky*

Blutgruppenderminanten sind eine Klasse von Zelloberflächen-Glycokonjugaten, die an einer Reihe von Funktionen wie Zell-Zell-Adhäsion, Kontrolle des Zellwachstums und der Zelldifferenzierung sowie an der Immunantwort beteiligt sind.^[1] Das Anbinden viraler und bakterieller Pathogene verläuft oft ebenfalls über die Bindung von Kohlenhydraten an der Zelloberfläche.^[2] Dabei ist die Blutgruppendermi-

[*] Prof. Dr. S. J. Danishefsky, Dr. C. Zheng, Dr. P. H. Seeberger
Laboratory for Bioorganic Chemistry
Sloan-Kettering Institute for Cancer Research
Box 106, 1275 York Avenue, New York, NY 10021 (USA)
Fax: (+1) 212-772-8691
E-mail: c-kandell@ski.mskcc.org

[**] Diese Arbeit wurde von den National Institutes of Health (Nr. CA-28824) unterstützt.