

Die Konfigurationszuordnung in 7-Aminobicyclo[4.1.0]heptanen¹⁾

Elmar Vilsmaier*, Wolfgang Tröger und Günter Haag

Fachbereich Chemie der Universität Kaiserslautern,
Paul-Ehrlich-Str., D-6750 Kaiserslautern

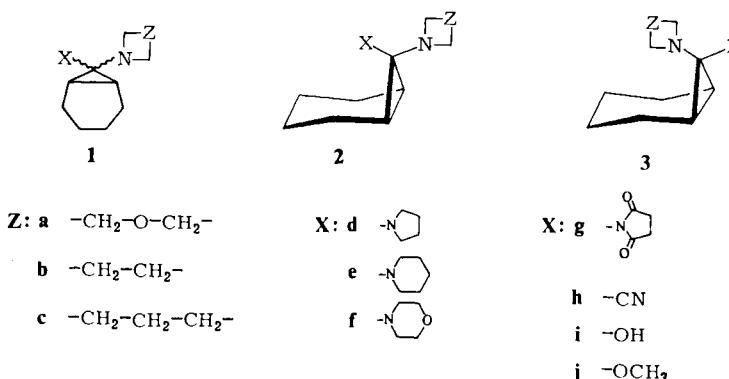
Eingegangen am 25. März 1980

In Bicyclo[4.1.0]heptanderivaten **1a – c** mit einem Morpholino-, Pyrrolidino- oder Piperidinorest in 7-Position lässt sich ¹H-NMR-spektroskopisch die *exo*-*endo*-Konfiguration zuordnen. Die Verbindungen **1a – c** sind auf einfache Weise aus Enaminosulfonium-Salzen **9** zugänglich. Dabei werden *endo*-Amino-Derivate **3a – c** erhalten. Der sterische Verlauf der Substitution an Bicyclo[4.1.0]heptan-7-on-aminalen wird untersucht.

The Assignment of the Configuration of 7-Aminobicyclo[4.1.0]heptanes¹⁾

In bicyclo[4.1.0]heptane derivatives **1a – c** with a morpholino-, a pyrrolidino- or a piperidino-moiety in 7-position the assignment of *exo*-*endo*-configuration is possible by ¹H NMR spectroscopy. The compounds **1a – c** are easily obtained from enaminosulfonium salts **9**. In this case *endo*-amino derivatives **3a – c** are formed. The steric course of the substitution on bicyclo[4.1.0]heptan-7-one aminals is investigated.

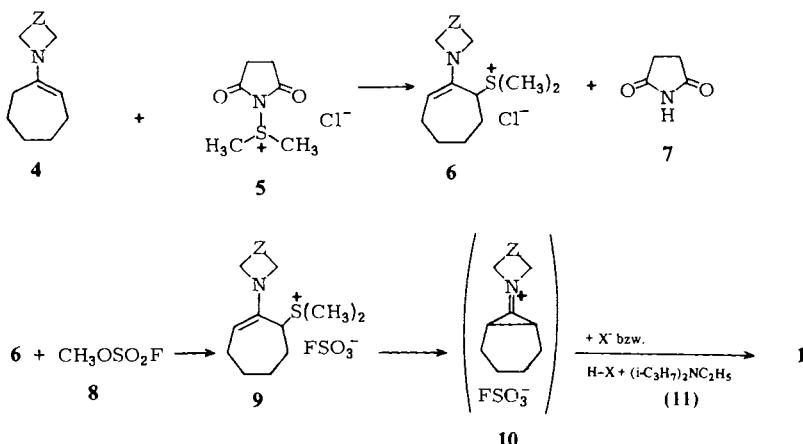
Für 7-Morpholinobicyclo[4.1.0]heptane **1a** haben wir in einer Kurzmitteilung eine ¹H-NMR-spektroskopische Methode zur Konfigurationsermittlung am C⁷-Atom aufgezeigt^{2,3)}. Im Gegensatz dazu wurden bei den schon länger bekannten analogen Pyrrolidino- und Piperidinoverbindungen **1b** und **1c** und X ≠ H keine Aussagen über eine *exo*- oder *endo*-Stellung des Aminrestes gemacht^{4, 5)} (Ausnahme: Röntgenstrukturanalyse von **2bi**⁶).



Deshalb haben wir auch von *exo*- und *endo*-ständigen Pyrrolidin- und Piperidinresten das ¹H-NMR-spektroskopische Verhalten am Beispiel der Bisaminoderivate **1bd** und **1ce** untersucht. Im folgenden wird zusammenfassend über die Anwendbarkeit der für **1a** gefundenen Strukturermittlungsmethode^{2, 3)} auf 7-Aminobicyclo[4.1.0]heptane berichtet.

Herstellung der 7-Aminobicyclo[4.1.0]heptane

Als Edukte zur Herstellung der Verbindungen **1a – c** wurden Enaminosulfonium-Salze **6** bzw. **9** eingesetzt, die aus **5** über eine Sulfoniumgruppen-Übertragung auf Enamine **4** zugänglich sind (vgl. Lit.⁷⁾). Nach dem Abtrennen von Succinimid (**7**) durch Tetrahydrofuran lassen sich die Sulfonium-chloride **6** rein isolieren. Charakteristisch für ihre Konstitution sind im ¹H-NMR-Spektrum die Signale für die Sulfoniummethylgruppen, das Sulfoniummethin- und das Olefinproton (s. exp. Teil).



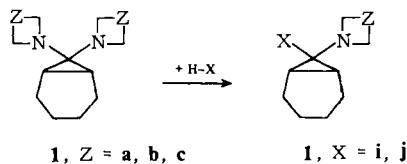
Wegen der geringen Beständigkeit der Sulfonium-chloride **6**⁷⁾ werden diese vor der weiteren Umsetzung durch Zugabe äquimolarer Mengen Fluorsulfonsäure-methylester (**8**) bei – 20 °C (vgl. Lit.⁷⁾) in die stabilen Fluorsulfonate **9** umgewandelt.

Erhitzen der Enaminosulfonium-Salzen **9** mit Nucleophilen in Acetonitril führt unter Eliminierung von Dimethylsulfid zu Verbindungen mit der Konstitution eines 7-Aminobicyclo[4.1.0]heptans **1**. So entsteht aus **9a** und Hydroxyl-Ionen ein Halbaminal **1ai**²⁾, mit Methanolat ein Aminoether **1aj**²⁾, mit Morpholin das Aminal **1af**²⁾, mit Cyanid ein Aminonitril **1ah**⁸⁾ und mit einem Gemisch aus Succinimid (**7**) und Ethyldiisopropylamin (**11**) ein Aminal **1ag**³⁾.

Aus den Pyrrolidino- bzw. Piperidino-cycloheptenylsulfonium-Salzen **9b** bzw. **9c** und Pyrrolidin bzw. Piperidin erhält man die Aminale **1bd** und **1ce**. Zur Herstellung der Succinimido- bzw. Cyan-bicyclen ist eine Isolierung von **6** unter Abtrennung von **7** nicht notwendig. Umsetzung des Reaktionsgemisches aus **4b** bzw. **4c**, **5** und **8** mit **11** gibt direkt Succinimidverbindungen **1bg** und **1cg**; die analoge Reaktion mit Natriumcyanid anstelle von **11** führt zu Nitrilen **1bh** und **1ch**.

Bei 7-Aminobicyclo[4.1.0]heptanen mit einem zusätzlichen Heterorest in 7-Position ist dieser nucleophil substituierbar^{4–6, 9)}; dadurch sind weitere 7-Aminobicyclo[4.1.0]-heptanderivate zugänglich.

Aus den Aminalen **1af**, **1bd** und **1ce** lassen sich, wie für **1bd** veröffentlicht⁶⁾, mit verdünnter Salzsäure Halbaminal **1ai**, **1bi** und **1ci** erhalten.



Analog führt die protonenkatalysierte Methanolysen von **1af** zu einem Aminoether **1aj**²⁾ (vgl. Methanolysen von **1bd**, Lit.⁴⁾).

Konstitution und Konfiguration der dargestellten 7-Aminobicyclo[4.1.0]heptane folgen aus den ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren. In den ¹³C-NMR-Spektren erscheinen für die 7 carbocyclischen C-Atome nur 4 Signale; dies lässt eine vorhandene Symmetrieebene und damit eine *cis*-Verknüpfung der beiden Carbocyclen erkennen.

Dem Cyclopropansystem entsprechen die Signale für ein quartäres C-Atom und für zwei gleiche tertiäre C-Atome mit der für Cyclopropan typischen Kopplungskonstante¹⁰⁾ $J_{\text{H-C}} \approx 150 - 160$ Hz (s. Tab. 3). Aus dem Fehlen von ¹³C-NMR-Signalen im Doppelbindungsbereich können in Übereinstimmung mit den IR-Spektren Isomere mit Cycloheptenkonstitutionen ausgeschlossen werden.

Die ¹H-NMR-Spektren zeigen neben der Bicyclen-Konstitution zusätzlich dessen Konfiguration am C⁷-Atom. Als „Stereoindikator“ dienen die *N*-Methylen-¹H-NMR-Signale des Heterocyclus in **1a–c**. An den Bisaminoverbindungen **1af**²⁾, **1bd** und **1ce** mit jeweils einem *exo*- und einem *endo*-ständigen Heterocyclus am C⁷-Atom soll zunächst der ¹H-NMR-spektroskopische Unterschied zwischen *endo*- und *exo*-Aminorest verdeutlicht werden. Bei den oben synthetisierten Monoaminobicyclo[4.1.0]heptanen wird anschließend die Konfigurationsermittlung durch die ¹H-NMR-Spektren demonstriert.

Konfigurationszuordnung an den 7-Aminobicyclo[4.1.0]heptanen **1**

7-Morpholinobicyclo[4.1.0]heptane **1a**

Bei Morpholinen mit einem achiralen Substituenten am Stickstoff erscheinen die Ringprotonen im ¹H-NMR bei Raumtemperatur als MM'XX'-System^{11–15)}. Durch rasche Rotation um die C – N-Bindung, rasche Inversion des Ringes und rasche Inversion am N-Atom werden die NCH₂- bzw. OCH₂-Protonen jeweils identisch. Wenn jedoch einer dieser dynamischen Prozesse langsam bezüglich der ¹H-NMR-Zeitskala wird, resultiert anstelle des MM'XX'- ein MNXY-Signalsystem^{11–15)}. So wird z. B. das MNXY-Muster des *N*-Methylmorpholins bei –60 °C ($\Delta G^* = 48$ kJ/mol^{11, 12)} mit einer Verlangsamung der Ringinversion erklärt.

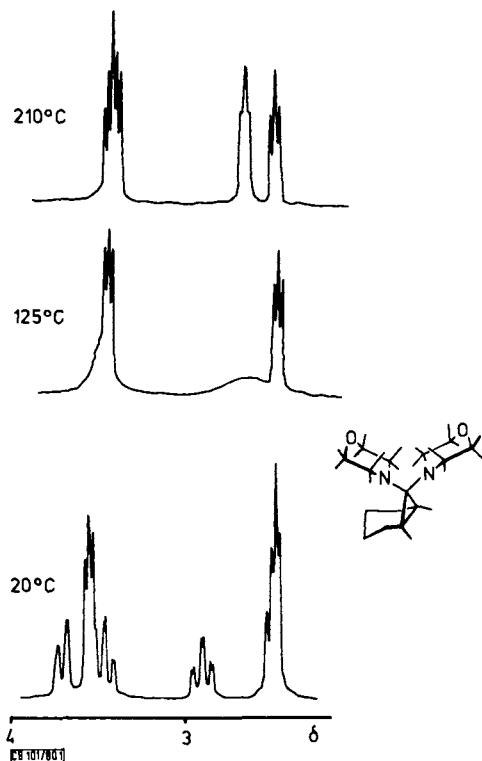


Abb. 1. ¹H-NMR-Morpholin-Signale des 7,7-Dimorpholinobicyclo[4.1.0]heptans (**1af**) bei unterschiedlichen Temperaturen; 200 MHz, C₆D₅NO₂, δ -Werte

Im ¹H-NMR von **1af** (Abb. 1) zeigen zwei Signalgruppen bei $\delta = 2.55$ und 3.60 (je 3 eng zusammenliegende Linien) ein für Morphin typisches Aufspaltungsmuster, das als MM'XX'-Spektrum zu klassifizieren ist. Die restlichen Signale im Morphinbereich sind auf vier verschiedene Protonenarten H_M, H_N, H_X und H_Y zurückzuführen. Die Protonen H_M und H_N sowie H_X und H_Y bilden AB-Systeme, wobei zwischen den Protonen H_N und H_X eine große Kopplungskonstante ($J \approx 11.5$ Hz) und zwischen H_M und H_X, H_M und H_Y bzw. H_N und H_Y kleine Kopplungskonstanten ($J \lesssim 3$ Hz) auftreten (die Signale für H_M [$\delta = 2.52$ und 2.47] und ein Signal für H_X [$\delta = 3.57$] sind nur im Ansatz zu erkennen (Daten s. Tab. 1)). Beim Erhitzen auf 125°C koalesziert das MNXY-System; bei 210°C zeigen auch diese Morphinprotonen ein MM'XX'-ähnliches Muster. Das bei Raumtemperatur erscheinende MM'XX'-System des anderen Morpholins koalesziert auch beim Abkühlen auf -40°C (CD₂Cl₂) nicht. In **1af** ergibt sich für die beiden Morpholine damit eine unterschiedliche Behinderung der dynamischen Prozesse: Ein Morphin besitzt eine rasche Dynamik (MM'XX'-System), das andere eine langsame Dynamik (MNXY-System). Von diesen beiden Morpholinen ist eines (*exo*-Morpholin) *cis*-ständig zu zwei Wasserstoffatomen am Cyclopropan, das andere (*endo*-Morpholin) ist *cis*-ständig zu einer Tetramethylen-Brücke. Auf Grund der

unterschiedlichen sterischen Wechselwirkungen muß dann das MM'XX'-System aus der weniger behinderten Dynamik dem *exo*-Morpholin und das MNXY-System aus der stärker behinderten Dynamik dem *endo*-Morpholin zugeordnet werden.

Dieses unterschiedliche Erscheinungsbild der ^1H -NMR-Signale eines *exo*- und *endo*-Morpholins kann in den verschiedensten Bicyclo[4.1.0]heptanderivaten mit einem 7-ständigen Morphin zur Konfigurationsermittlung herangezogen werden: Die Morphin- ^1H -NMR-Signale der Verbindungen aus dem Sulfonium-Salz **9a** und Hydroxyl-Ionen (s. Tab. 1 und Abb. 1 in Lit.²⁾) bzw. Methanolat (s. Tab. 1) bzw. Cyanid⁸⁾ bzw. Succinimid und **11**³⁾ erscheinen ausschließlich als MNXY-System bei Raumtemperatur. Alle diese Verbindungen besitzen damit einheitlich die *endo*-Morpholin-Konfiguration **3a** (**3ag**, **3ah**, **3ai** und **3aj**). Umgekehrt zeigen die Produkte der protonenkatalysierten Solvolyse von **1af** in Wasser oder Methanol für die Morphinprotonen im ^1H -NMR-Spektrum bei 20 °C reine MM'XX'-Systeme (Tab. 1 und Abb. 1 in Lit.²⁾). Diesen Derivaten kommt deshalb die *exo*-Morpholin-Konfiguration **2a** zu (**2ai** und **2aj**).

Tab. 1. ^1H -NMR-Spektroskopische Daten der Morphinogruppe der Bicyclo[4.1.0]heptane **1a**, **2a** und **3a**, δ -Werte, 200 MHz, CDCl_3 , 10 °C

Signal-system ^{a)}		NCH_2	OCH_2	J_{MN} [Hz]	J_{XY} [Hz]	$J_{\text{NX}}^{b)}$ [Hz]	T_c [°C]/ (ΔG^\ddagger [kJ/mol]) ^{c)}
1af ^{d)}	A	2.50	2.95	3.55	3.75	11.5	10.8
	B	2.55 (mc)		3.60 (mc)		—	—
	A ^{e)}	2.60 (mc)		3.60 (mc)		—	—
	C ^{e)}	2.75 (mc)		3.55 (mc)		—	—
2ai	B	2.75 (mc)		3.65 (mc)	—	—	< -30
2aj	B	2.85 (mc)		3.50 (mc)	—	—	< -30
3ai ^{f)}	A	2.45	2.95	3.60	3.85	11.6	10.5
3aj ^{f)}	A	2.80	3.10	3.50	3.80	11.6	10.4
						11.5	

^{a)} A: MNXY-System; B: Typisches Morphin-MM'XX'-System; C: Angleichung an das Signalsystem B. — ^{b)} $J_{\text{MX}} \approx 2$ Hz, $J_{\text{MY}} < 1.5$ Hz, $J_{\text{NY}} \approx 3$ Hz. — ^{c)} Berechnet aus der Koaleszenztemperatur (Lit.¹⁸⁾). — ^{d)} In $\text{C}_6\text{D}_5\text{NO}_2$. ^{e)} Bei 210 °C. — ^{f)} Zusatz von 5% Pyridin zur Vermeidung der Isomerisierung.

7-Piperidinobicyclo[4.1.0]heptane **1c**

In *N*-substituierten Piperidinen mit mindestens einer Symmetrieebene sind unter Vernachlässigung von Fernkopplungen die 10 H-Atome im ^1H -NMR bei raschen dynamischen Prozessen als AA'B₂B'₂M₂M'₂- und bei langsamer Dynamik als ABC₂D₂M₂N₂-Systeme zu erwarten. Die Temperaturabhängigkeit der ^1H -NMR-Spektren wurde an speziell deuterierten Piperidinen untersucht^{16,17)}. In nicht deuterierten Verbindungen sind lediglich die NCH_2 - ^1H -NMR-Signale einfach auszuwerten.

Im ^1H -NMR von **1ce** sind bei Raumtemperatur für die NCH_2 -Gruppen nebeneinander zwei Signalsysteme erkennbar. Eines davon ($\delta = 2.4$ [mc]) hat den gleichen Habitus wie das von Piperidin selbst bei 20 °C. Das andere (AB-System für H_M und H_N ; H_M koppelt mit einem vicinalen Proton; eine Linie wird durch das Multiplett bei $\delta = 2.4$

Tab. 2. $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopische Daten der Pyrrolidin- und Piperidin-N-Methylengruppe in den Bicyclo[4.1.0]heptamen **1b**, **1c**, **2b**, **2c**, **3b** und **3c**.
 δ -Werte, 200 MHz

	Lösungsmittel	Temp. [°C]	Signal-system ^{a)}	δ_{M}	NCH_2	δ_{N}	$J_{\text{MN}}^{\text{MC}}$ [Hz]	$J_{\text{MC}}^{\text{b)}$ [Hz]	$T_c^{\text{c)} [\text{°C}] / (\Delta G^* [\text{kJ/mol})}$
1bd	$\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$	10	A	2.75 ^{d)}	2.83 ^{d)}	8			20/(63.1)
		10	B	2.55 [mc]					
		70	C	2.85 [mc]					
2bi	CDCl_3	10	B	2.60 [mc]					< -50
3bg	$\text{C}_6\text{D}_5\text{NO}_2$	10	A	2.75 [mc]					70/(68.0)
3bh	$\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$	10	A	2.29 ^{d)}	2.97 ^{d)}	9.2			65/(68.5)
1ce	$\text{C}_6\text{D}_5\text{NO}_2$	10	D	2.54 ^{d)}	2.95 ^{d)}	8.3			
		10	E	2.52	2.68	11.5			110/(80.9)
		150	E	2.45 [mc]					
		150	F	2.75 [mc]					
				2.6 [mc]					
2ci	CD_2Cl_2	10	F	2.7 [mc]					< -20
3cg	$\text{C}_6\text{D}_5\text{NO}_2$	10	D	2.21	3.18	11.5			135/(80.3)
3ch	$\text{C}_6\text{D}_5\text{NO}_2$	10	D	2.33	2.67	11.7			120/(80.9)

^{a)} A: Zusätzlich aufgespaltetes AB-System; B: Typisches Pyrrolidinsignal; C: Angleichung an das Signalbild B; D: AB-System mit einer zusätzlichen Kopplung; E: Angleichung an das Signalbild F; F: Typisches Piperidinsignal. — ^{b)} Nur für Piperidinderivate bestimmt. — ^{c)} Berechnet aus der Koaleszenztemperatur (L.i.t.¹⁸). — ^{d)} Bestimmt durch Doppelresonanz (Einstrahlung am C^{13} -, C^{15} -Methylenlensignal).

verdeckt) entspricht im Aussehen dem Tieftemperaturspektrum von Piperidin. Bei 110°C tritt für H_M und H_N Koaleszenz ein; weitere Temperaturerhöhung führt zu einer Angleichung an den normalen Signaltyp eines Piperidins. Genau wie in der Morpholinverbindung **1af** sind bei **1ce** die NCH₂-Signale vom „Tieftemperaturtyp“ dem *endo*-Amin und vom „Raumtemperaturtyp“ dem *exo*-Amin zuzuordnen.

Die Produkte aus **9c** und Cyanid bzw. Succinimid und **11** zeigen im ¹H-NMR bei Raumtemperatur Signalmuster, wie sie für das *endo*-Piperidin in **1ce** zu beobachten sind (s. Abb. 2 und Tab. 2). Deshalb sind diese Verbindungen durch die Formeln **3cg** und **3ch** zu beschreiben. Dagegen gleicht das NCH₂-¹H-NMR-Signal des aus **1ce** und Säure erhaltenen Halbaminals bis –20°C (CD₂Cl₂) dem *exo*-Piperidin in **1ce** und beweist die Konfiguration **2ci**.

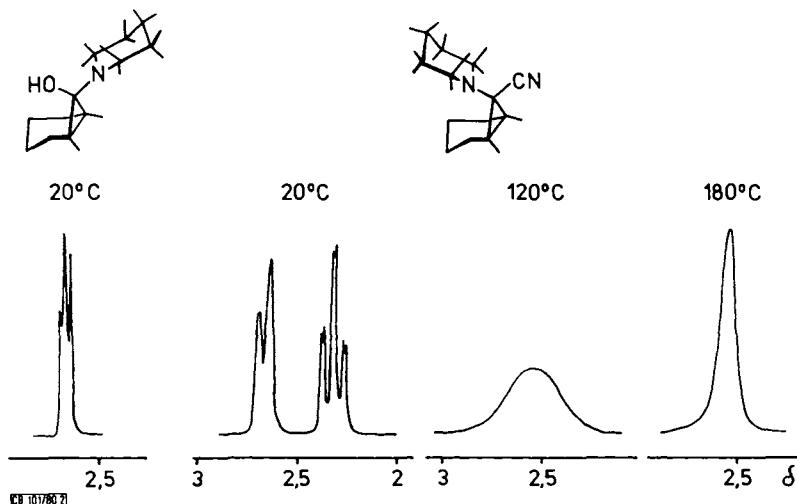


Abb. 2. ¹H-NMR-Methylen signale von 7-Piperidinobicyclo[4.1.0]heptan-7-ol (**2ci**) (CD₂Cl₂) und Piperidinobicyclo[4.1.0]heptan-7-carbonitril (**3ch**) (C₆D₅NO₂); 200 MHz, δ-Werte

7-Pyrrolidinobicyclo[4.1.0]heptane **1b**

Die Methylengruppen eines Pyrrolidins erscheinen im ¹H-NMR bei Raumtemperatur als zwei charakteristische tripllettähnliche Signalsysteme. Bei Beachtung von Fernkopplungen sollte es sich um ein AA' A'' A''' MM' M'' M'''-System handeln. Die Nichtäquivalenz der beiden H-Atome jeweils einer Methylengruppe ist ¹H-NMRspektroskopisch durch Verlangsamung der Stickstoffinversion¹⁹⁾ (z. B. N-Methylpyrrolidin: ΔG^* (N-Inversion) = 33.6 kJ/mol¹⁹⁾) oder der Rotation eines geeigneten Substituenten am N-Atom (z. B. Arylpiperidine: ΔG^* (Rotation) = 50 – 70 kJ/mol²⁰⁾) beobachtbar. Die Vernachlässigung der Ringinversion (annähernd ebener Fünfring) führt gegenüber dem Piperidin und dem Morpholin zu einer Vereinfachung der Analyse der dynamischen Prozesse¹⁹⁾.

Das Dipyrrolidinderivat **1bd** gibt im ¹H-NMR bei –20°C für die N-Methylenprotonen zwei unterschiedliche Signalsysteme. Die Signalgruppe bei δ = 2.55

ist ähnlich einem „normalen“ Pyrrolidinsignal (M-Protonen, siehe vorher), die andere Signalgruppe bei $\delta = 2.8$ stellt ein breiteres aufgespaltenes System dar, das bei 20 °C koalesziert und sich bei +70 °C dem Aussehen eines Pyrrolidinsignals nähert. Das gleiche Verhalten ist auch bei den Methylenignalen bei $\delta = 1.55$ und 1.65 (A- bzw. AB-Protonen) beobachtbar. Zusätzliche Einstrahlung an diesen Stellen verwandelt die NCH₂-Signale in ein Singulett und ein AB-System (s. Tab. 2). Somit ist auch bei **1bd** über den beobachtbaren Unterschied zwischen Äquivalenz und Nichtäquivalenz der beiden H-Atome von Methylengruppen eine Zuordnung von *exo*- und *endo*-Pyrrolidin möglich.

Die Verbindungen aus **9b** und Succinimid/**11** bzw. NaCN geben im ¹H-NMR für die NCH₂-Signale bei Raumtemperatur Multipletts, die durch Doppelresonanzexperimente in AB-Systeme übergehen (s. Tab. 2); diesen Verbindungen kommt deshalb die *endo*-Pyrrolidin-Konfiguration zu. Das aus **1bd** erhältliche Halbaminal besitzt, wie durch Röntgenstrukturanalyse bekannt⁶⁾, die *exo*-Pyrrolidin-Struktur **2bi**. Erwartungsgemäß wird das NCH₂-Signal dieses Halbaminals zwischen +40 °C und –50 °C kaum verändert; es gleicht dem *exo*-Pyrrolidin in **1bd**.

Diskussion der Konfigurationszuordnungsmethode

Morpholin, Pyrrolidin und Piperidin in 7-Stellung von Bicyclo[4.1.0]heptanen geben im ¹H-NMR jeweils für die *exo*- und die *endo*-Position unterschiedliche Spektrentypen. Aus der Analyse des ¹H-NMR-Spektrentyps des Heterocyclus ist in den Verbindungen **1a**, **1b** und **1c** eine einfache Zuordnung der *exo-endo*-Konfiguration möglich. Am besten geeignet für die Konfigurationszuordnung ist der Morpholino-Rest. Er besitzt mit der OCH₂-Gruppe einen zweiten gut beobachtbaren Stereoindikator und hat mit dem MM'XX'- bzw. MNXY-System einen gut analysierbaren Spektrentyp. Pyrrolidin und Piperidin sind ebenfalls brauchbare Stereoindikatoren; für die Konfigurationsbestimmung können nur die NCH₂-Signale herangezogen werden. Der Spektrentyp ist beim Pyrrolidin etwas komplizierter. Diese Strukturzuordnungsmethode kann auch auf Bicyclo[4.1.0]heptane mit einer freien Aminogruppe angewandt werden, da diese mit 1,5-Diiodpentan in ein Piperidinderivat **1c** überführbar sind²¹⁾. Eine Dimethylamino-gruppe bietet dagegen nicht die strukturellen Voraussetzungen für die hier vorgestellte Konfigurationsermittlung. 7,7-Bis(dimethylamino)bicyclo[4.1.0]heptan gibt für die beiden Dimethylaminogruppen 2 Singulets⁹⁾; sie bleiben beim Abkühlen bis –90 °C (CD₂Cl₂) erwartungsgemäß unverändert.

Für die Unterscheidung von *exo*- und *endo*-Aminogruppen in den Aminalen **1bd** und **1ce** sind 200-MHz-¹H-NMR-Spektren notwendig. In allen anderen untersuchten Derivaten **1a**, **1b** und **1c** ist auch in den 60- und 90-MHz-¹H-NMR-Spektren eine einwandfreie *exo-endo*-Zuordnung des Amins durchführbar. Damit wäre auch bei den in der Literatur beschriebenen [4.1.0]- und [3.1.0]-Bicyclen mit einem Piperidino- und einem Pyrrolidino-Rest^{4–6,22,23)} bei einer genauen Auswertung der ¹H-NMR-Spektren schon eine Konfigurationszuordnung möglich gewesen.

Die Raumtemperatur-¹H-NMR-Signale des Aminrestes von **3a** und **3c** gleichen im Signalmuster und in den Kopplungskonstanten den Tieftemperaturspektren von *N*-Methylmorpholin bzw. -piperidin (langsame Ringinversion). Das bedeutet, daß der He-

terocyclus in **3a** und in **3c** überwiegend jeweils in einer Konformation vorliegt. Betrachtungen an einem Molekülmodell lassen vermuten, daß im wesentlichen eine Rotationsbehinderung die Ursache für die beobachtbare Nichtäquivalenz von geminalen Wasserstoffen im Heterocyclus ist. Dies steht im Einklang mit dem Auftreten des gleichen Effektes auch beim Pyrrolidin, bei dem die Ringinversion vernachlässigt werden kann¹⁹⁾. Die ΔG^\ddagger -Werte für den beobachteten dynamischen Prozeß sind bei den Morpholin- und Piperidinderivaten **3a**^{3,8)} und **3c** etwa gleich, für die Pyrrolidinobicyclen sind sie etwas niedriger (s. Tab. 1 und 2). Der Unterschied kann auf den verschiedenen Raumbedarf von ebenem Fünfring und einem gewellten Sechsring zurückgeführt werden. Die Beeinflussung der ΔG^\ddagger -Werte durch den Substituenten X in den Verbindungen **3** soll an weiteren Derivaten untersucht werden, da hierbei sterische und induktive Effekte zu berücksichtigen sind.

Die aus den Enaminosulfonium-Salzen **9** mit Cyanid, Succinimid, Hydroxid und Methanolat erhaltenen Bicyclen **1** haben einheitlich den Amino-Rest in *endo*-Position. Am einfachsten ist ihr Entstehen aus der Beteiligung eines bicyclischen Iminium-Salzes **10** verständlich, das mit sehr großer Selektivität von der *exo*-Seite angegriffen wird (vgl. Lit. ^{6,23,24)}). Die Beteiligung eines bicyclischen Iminium-Salzes **10** (vgl. Lit. ⁹⁾) bei der Bildung von **3** soll durch kinetische Messungen geklärt werden. Das unerwartete Auftreten der *exo*-Amino-Derivate **2ai**, **2bi**, **2ci** und **2aj** ist die Folge von thermodynamisch gelenkten Isomerisierungen. ¹H-NMR-Messungen an den *endo*-Morpholino-Verbindungen **3ai** und **3aj** in CDCl₃ zeigen die protonenkatalysierte Umlagerung zu den stabileren **2ai** und **2aj**. Bei der Zugabe von Pyridin (ca. 5 %) unterbleibt die Isomerisierung.

Experimenteller Teil

Darstellung und Umsetzung des Succinimidosulfonium-chlorids sowie der Enaminosulfonium-Salze wurden – mit Ausnahme der Reaktion mit Natriumcarbonat – unter Feuchtigkeitsauschluß mit Stickstoff als Schutzgas in absol. Lösungsmitteln ausgeführt. – Schmelzpunkte: Heizblock, unkorrigiert. – IR-Spektren: Beckman IR 20 A. – ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren: Bruker WP 200; Tetramethylsilan als innerer Standard, δ-Werte; ¹³C-NMR-Daten der Bicyclen s. Tab. 3, ¹H-NMR-Daten des Aminorestes in den Bicyclen s. Tab. 1 und 2. – Massenspektren: Varian MAT 311.

(*2-Amino-2-cycloheptenyl*)dimethylsulfonium-chloride **6**: Eine Lösung von 2.67 g (20 mmol) N-Chlorsuccinimid in 70 ml Dichlormethan wird bei –20 °C unter Rühren mit 1.36 g (20 mmol) Dimethylsulfid versetzt²⁵⁾, wobei sofort Dimethyl(succinimido)sulfonium-chlorid (**5**) als farbloser Niederschlag ausfällt. Nach 5 min weiterem Rühren gibt man 20 mmol Enamin (3.02 g 1-Pyrrolidin-1-cyclohepten²⁶⁾ (**4b**), 3.3 g 1-Piperidino-1-cyclohepten²⁷⁾ (**4c**) zu. Anschließend wird 3 h bei Raumtemp. gerührt und dann bei 20 °C i. Vak. das Lösungsmittel entfernt. Den Rückstand verreibt man mit 70 ml Tetrahydrofuran, saugt den entstehenden kristallinen Niederschlag ab, wäscht zweimal mit je 20 ml Ether und trocknet i. Hochvak.

Dimethyl(2-pyrrolidino-2-cycloheptenyl)sulfonium-chlorid (**6b**): Ausb. 3.6 g (69%), Schmp. 79–81 °C (Zers.). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.3 und 3.45 (s, 6 H), 4.9 (m, 1 H), 5.5 (m, 1 H). – IR (KBr): ν_{C=C} = 1620 cm^{–1}.

C₁₃H₂₄ClNS (261.9) Ber. C 59.63 H 9.24 N 5.35 Gef. C 60.1 H 9.22 N 5.3

Dimethyl(2-piperidino-2-cycloheptenyl)sulfonium-chlorid (6c): Ausb. 4.67 g (85%), 125 – 128°C (Zers.). – $^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): $\delta = 3.3$ (s) und 3.2 (s) (6 H), 5.45 – 5.35 (m, 1 H), 5.25 (t, 1 H). – IR (KBr): $\nu_{\text{C}=\text{C}} = 1650 \text{ cm}^{-1}$.

$\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{ClNS}$ (275.9) Ber. C 60.95 H 9.50 N 5.08 Gef. C 61.4 H 9.42 N 5.0

7,7-Diaminobicyclo[4.1.0]heptane 1af, 1bd und 1ce: 20 mmol Enaminosulfonium-chlorid **6** (**6a**⁷): 5.56 g; **6b**: 5.24 g; **6c**: 5.52 g) werden in 50 ml Dichlormethan gelöst und bei – 20°C mit 2.28 g (20 mmol) Fluorsulfonsäure-methylester versetzt. Nach 30 min Röhren bei Raumtemp. wird das Lösungsmittel und das entstandene Methylchlorid i. Vak. abgezogen, der Rückstand in 30 ml Acetonitril aufgelöst und mit 40 mmol Amin (3.48 g Morpholin, 2.84 g Pyrrolidin, 3.40 g Piperidin) 2 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen extrahiert man viermal mit je 30 ml Pentan. Die vereinigten Pentanextrakte werden nach dem Abziehen des Pentans im rotierenden Kugelrohr i. Hochvak. destilliert. Das Destillat erstarrt beim Abkühlen; es kann aus wenig Acetonitril umkristallisiert werden.

7,7-Dimorpholinobicyclo[4.1.0]heptan (1af): Ausb. 3.8 g (71%); Sdp. 80 – 85°C/0.02 Torr; Schmp. 75°C. – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{C}_6\text{D}_5\text{NO}_2$): $\delta = 0.9$ – 1.05 (m, 2 H), 1.05 – 1.25 (m, 2 H), 1.35 – 1.6 (m, 4 H), 1.6 – 1.8 (m, 2 H). – MS: $m/e = 266 (\text{M}^+)$.

$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ (266.4) Ber. C 67.63 H 9.84 N 10.52 Gef. C 67.8 H 9.75 N 10.1

7,7-Dipyrrolidinobicyclo[4.1.0]heptan (1bd): Ausb. 3.26 g (62%); Sdp. 83 – 90°C/0.05 Torr; Schmp. 42°C (Lit.⁶) 45 – 46°C. – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$): $\delta = 0.95$ – 1.1 (m, 2 H), 1.15 – 1.35 (m, 2 H), 1.4 – 1.7 (m, [1.53 mc, 1.63 mc Pyrrolidintyp] 10 H); 1.7 – 1.9 (m, 4 H). – MS: $m/e = 234 (\text{M}^+)$.

7,7-Dipiperidinobicyclo[4.1.0]heptan (1ce): Ausb. 3.94 g (75%); Sdp. 83 – 90°C/0.05 Torr; Schmp. 58°C. – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{C}_6\text{D}_5\text{NO}_2$): $\delta = 0.79$ – 0.95 (m, 2 H), 1.0 – 1.78 (m, 20 H). – MS: $m/e = 262 (\text{M}^+)$.

$\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_2$ (262.4) Ber. C 77.82 H 11.52 N 10.67 Gef. C 77.8 H 11.34 N 10.6

Bicyclo[4.1.0]heptancarbonitrile und Succinimidobicyclo[4.1.0]heptane: Das wie oben beschrieben erhaltene Reaktionsgemisch aus *N*-Chlorsuccinimid, Dimethylsulfid und Enamin **4** (je 20 mmol) in 70 ml Dichlormethan wird bei – 20°C mit 2.28 g (20 mmol) Fluorsulfonsäure-methylester (**8**) versetzt. Nach 30 min Röhren bei Raumtemp. wird das Lösungsmittel und das entstandene Methylchlorid i. Vak. abgezogen und der Rückstand in 15 ml Acetonitril aufgenommen. Die unten angegebenen Ausbeuten beziehen sich auf eingesetztes *N*-Chlorsuccinimid.

Bicyclo[4.1.0]heptancarbonitrile 3bh und 3ch: Die erhaltene Acetonitrillösung wird mit 2.64 g (60 mmol) Natriumcyanid versetzt. Nach 15 h Erhitzen auf 80°C (Rückfluß) extrahiert man bei 20°C fünfmal mit je 30 ml Pentan und destilliert die gesammelten Pentanextrakte nach dem Entfernen des Pentans i. Hochvak. im rotierenden Kugelrohr. Das Destillat wird mit wenig Pentan verrieben; dabei erhält man bei 0°C farblose Kristalle.

7-Pyrrolidinobicyclo[4.1.0]heptan-7-carbonitril (3bh): Ausb. 2.81 g (74%); Schmp. 44°C; Sdp. 80 – 85°C/0.05 Torr. – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{C}_6\text{D}_5\text{CD}_3$): $\delta = 0.87$ – 1.08 (m, 2 H), 1.1 – 1.3 (m, 4 H), 1.3 – 1.65 (m, 8 H). – IR (KBr): $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}} = 2218 \text{ cm}^{-1}$. – MS: $m/e = 190 (\text{M}^+)$.

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2$ (190.3) Ber. C 75.74 H 9.53 N 14.72 Gef. C 75.2 H 9.37 N 14.5

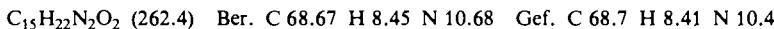
7-Piperidinobicyclo[4.1.0]heptan-7-carbonitril (3ch): Ausb. 2.94 g (72%); Schmp. 67°C; Sdp. 90 – 96°C/0.05 Torr. – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{C}_6\text{D}_5\text{NO}_2$): $\delta = 1.0$ – 1.85 (m, 16 H). – IR (KBr): $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}} = 2216 \text{ cm}^{-1}$. – MS: $m/e = 204 (\text{M}^+)$.

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2$ (204.3) Ber. C 76.42 H 9.87 N 13.71 Gef. C 76.5 H 9.87 N 13.7

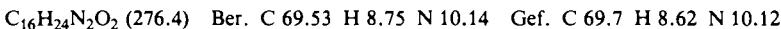
Succinimidobicyclo[4.1.0]heptane 3bg und 3eg: Zur Acetonitril-Reaktionslösung gibt man 4.18 g (20 mmol) Ethyldiisopropylamin und erhitzt 15 h auf 80°C (Rückfluß). Das Lösungsmittel

wird i. Vak. abezogen und der Rückstand mit 50 ml 5proz. Kaliumhydroxid-Lösung versetzt. Der entstehende kristalline Niederschlag wird abgesaugt, mit 30 ml Pentan verrieben, erneut abgesaugt und i. Vak. getrocknet.

7-Pyrrolidino-7-succinimidobicyclo[4.1.0]heptan (3bg): Ausb. 2.62 g (50%); Schmp. 160 °C.
 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{C}_6\text{D}_5\text{NO}_2$): $\delta = 0.95 - 1.27$ (m, 2H), 1.27 – 1.49 (m, 4H), 1.49 – 1.74 (m, 4H), 1.74 – 1.98 (m, 2H), 2.80 (s, 4H). – $\text{IR}(\text{KBr})$: $\nu_{\text{C=O}} = 1700, 1775 \text{ cm}^{-1}$. – MS : $m/e = 262$ (M^+).

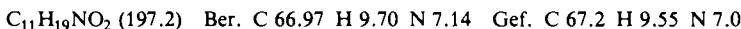


7-Piperidino-7-succinimidobicyclo[4.1.0]heptan (3cg): Ausb. 4.53 g (82%); Schmp. 152 °C. – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{C}_6\text{D}_5\text{NO}_2$): $\delta = 0.9 - 1.28$ (m, 2H), 1.28 – 2.00 (m, 14H), 2.50 – 3.0 (m, 4H; Koaleszenz: 40 °C [vgl. Lit.³], ab 80 °C s). – $\text{IR}(\text{KBr})$: $\nu_{\text{C=O}} = 1700, 1776 \text{ cm}^{-1}$. – MS : $m/e = 276$ (M^+).

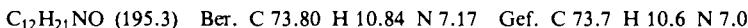


Halbaminale 2ai und 2ci: Nach einer für **2bi** gegebenen Vorschrift^{6,28} werden 5 mmol Aminal (**1af**: 1.33 g; **1ce**: 1.31 g) mit 10 ml 5proz. Salzsäure 5 h bei Raumtemp. gerührt. Man gibt Natriumcarbonat zu, bis die Lösung alkalisch reagiert, extrahiert zweimal mit je 30 ml Ether und trocknet die Etherphase über Na_2SO_4 . Nach dem Einengen des Ethers auf 5 ml erhält man beim Abkühlen auf 0 °C farblose Kristalle.

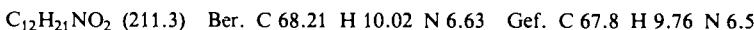
7-exo-Morpholinobicyclo[4.1.0]heptan-7-ol (2ai): Ausb. 0.68 g (69%); Schmp. 128 °C. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.95 - 1.1$ (m, 2H), 1.15 – 1.4 (m, 4H), 1.4 – 1.6 (m, 2H), 1.7 – 1.9 (m, 2H), 2.45 (s, 1H). – $\text{IR}(\text{KBr})$: $\nu_{\text{OH}} = 3400 \text{ cm}^{-1}$. – MS : $m/e = 198$ ($\text{M}^+ + 1$).



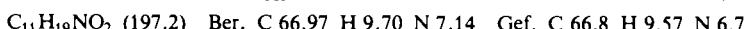
7-exo-Piperidinocyclo[4.1.0]heptan-7-ol (2ci): Ausb. 0.81 g (83%); Schmp. 82 – 83 °C. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.87 - 1.0$ (m, 2H), 1.0 – 1.34 (m, 4H), 1.34 – 1.57 (m, 8H), 1.66 – 1.86 (m, 2H), 2.35 (s, 1H). – $\text{IR}(\text{KBr})$: $\nu_{\text{OH}} = 3420 \text{ cm}^{-1}$. – MS : $m/e = 195$ (M^+).



7-endo-Methoxy-7-morpholinobicyclo[4.1.0]heptan (2aj): 1.33 g (5 mmol) Aminal **1af** werden zu einer Lösung von 1.62 g (10 mmol) Tetrafluoroborsäure-etherat in 10 ml Methanol gegeben und 24 h bei Raumtemp. gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 0.86 ml (5 mmol) Ethyldiisopropylamin versetzt und das Lösungsmittel i. Vak. bei 20 °C entfernt. Den Rückstand extrahiert man zweimal mit je 30 ml Ether und destilliert den Etherextrakt nach dem Abziehen des Ethers i. Hochvak. im rotierenden Kugelrohr. Ausb. 0.78 g (74%); Sdp. 53 – 58 °C/0.02 Torr. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.0 - 1.1$ (m, 2H), 1.15 – 1.35 (m, 4H), 1.5 – 1.85 (m, 4H), 3.5 (s, 3H). – MS : $m/e = 211$ (M^+).

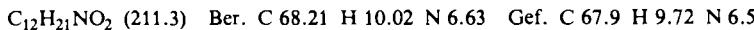


7-endo-Morpholinobicyclo[4.1.0]heptan-7-ol (3ai): Eine Lösung von 3.4 g (10 mmol) Enaminosulfonium-fluorsulfonat **9a**⁷) und 1.0 g Natriumcarbonat in 50 ml Wasser wird mit 50 ml Ether überschichtet und 6 d bei Raumtemp. gerührt. Aus der Etherphase erhält man nach dem Trocknen (Na_2SO_4) und Einengen des Ethers auf 5 ml beim Abkühlen **3ai** in farblosen Kristallen. Sie werden nach dem Absaugen mit 2 ml Pentan gewaschen und i. Vak. getrocknet. Ausb. 1.2 g (61%); Schmp. 75 °C. – $^1\text{H-NMR}$ (C_6D_6): $\delta = 1.0 - 1.2$ (m, 4H), 1.3 – 1.55 (m, 4H), 1.55 – 1.7 (m, 2H), 2.7 (s, 1H). – $\text{IR}(\text{KBr})$: $\nu_{\text{OH}} = 3380, 3320, 3260 \text{ cm}^{-1}$. – MS : $m/e = 198$ ($\text{M}^+ + 1$).



7-exo-Methoxy-7-morpholinobicyclo[4.1.0]heptan (3aj): 1.71 g (5 mmol) Enaminosulfonium-fluorsulfonat **9a**⁷) werden mit 0.67 g (5.2 mmol) Ethyldiisopropylamin in 10 ml Methanol 5 h bei

50°C geführt. Nach Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. wird zweimal mit je 30 ml Ether extrahiert. Den Etherextrakt destilliert man nach dem Entfernen des Ethers im rotierenden Kugelrohr i. Hochvak.; Ausb. 0.76 g (72%); Sdp. 57–62°C/0.007 Torr; Schmp. 49°C. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 mit 5% Pyridin): δ = 1.1–1.3 (m, 4H), 1.3–1.65 (m, 4H), 1.65–1.9 (m, 2H), 3.4 (s, 3H). – MS: m/e = 211 (M^+).



Tab. 3. $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten der dargestellten 7-Aminobicyclo[4.1.0]heptane 1, 2 und 3; δ -Werte, J in Hz, CDCl_3 , 20°C

	NCH ₂ (t)	Aminorest – Z – (t)	C ⁷ (s)	Bicyclus C ¹ , C ⁶ (d) [$J_{^{13}\text{C}-\text{1H}}$]	C ² –C ⁵ (t)	Hetero- rest X
<i>Morpholin</i>						
1 af	51.7 50.0	67.7 67.6 ^{a)}	67.5	20.3 [160]	19.6, 21.8	– ^{a)}
2 ai	47.5	67.3	77.0	20.4 [158]	18.4, 21.6	–
2 aj	49.1	67.8	82.0	20.4 [156]	19.0, 21.7	56.5 (q)
3 ai^{b)}	48.2	67.4	75.9	23.1 [158]	19.3, 21.6	–
3 aj^{b)}	49.9	67.9	82.3	21.8 [158]	19.5, 21.6	56.8(q)
<i>Pyrrolidin</i>						
1 bd	50.4 48.0	24.4 24.4 ^{a)}	60.4	21.0 [161]	20.2, 22.0	– ^{a)}
2 bi	47.1	24.1	73.1	19.3 [161]	18.1, 21.6	–
3 bg	48.5	23.6	53.7	22.0 [157]	19.5, 21.7	28.1 (t), 178.5 (s)
3 bh	50.3	24.0	38.5	23.4 [161]	18.9, 21.5	120.7 (s)
<i>Piperidin</i>						
1 ce	52.5 51.3	26.1, 25.3 26.8, 25.2 ^{a)}	68.2	21.6 [162]	19.9, 22.0	– ^{a)}
2 ci	48.4	26.1, 24.7	77.5	20.6 [161]	18.4, 21.7	–
3 cg	51.7	26.2, 24.7	57.2	21.9 [160]	19.3, 21.6	28.0 (t) 178.3 (s)
3 ch	52.1	26.0, 24.1	40.2	23.0 [158]	18.5, 21.6	120.2 (s)

^{a)} Zuordnung zu den einzelnen Aminostenen wird nicht getroffen. – ^{b)} Zusatz von 5% Piperidin zur Vermeidung einer Isomerisierung.

¹⁾ Enaminosulfonium-Salze, VIII; VII. Mitteil.: E. Vilsmaier und W. Tröger, Synthesis **1980**, 466.

²⁾ E. Vilsmaier und W. Tröger, Angew. Chem. **91**, 860 (1979); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **18**, 798 (1979).

³⁾ E. Vilsmaier und C. M. Klein, Angew. Chem. **91**, 861 (1979); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **18**, 800 (1979).

- 4) H. H. Wasserman und M. S. Baird, Tetrahedron Lett. **1971**, 3721.
5) H. H. Wasserman, M. J. Hearn, B. Haveaux und M. Thyes, J. Org. Chem. **41**, 153 (1976).
6) J. Szmuszkovicz, D. J. Duchamp, E. Cerdá und C. G. Chidester, Tetrahedron Lett. **1969**, 1309.
7) E. Vilsmaier, W. Tröger, W. Sprügel und K. Gagel, Chem. Ber. **112**, 2997 (1979).
8) E. Vilsmaier und L. Scheiber, Synthesis **1980**, 465.
9) E. Jongejan, H. Steinberg und Th. J. de Boer, Synth. Commun. **4**, 11 (1974).
10) J. B. Stothers, Carbon-13 N.m.r. Spectroscopy, S. 333, Acad. Press, New York 1972.
11) R. K. Harris und R. A. Spragg, Chem. Commun. **1966**, 314.
12) R. K. Harris und R. A. Spragg, J. Chem. Soc. B **1968**, 684.
13) R. A. Spragg, J. Chem. Soc. B **1968**, 1128.
14) P. Le Cam und J. Sandström, Chem. Scr. **1**, 65 (1971).
15) Wegen des besseren Vergleiches mit den Piperidin- und Pyrrolidinderivaten soll diese Bezeichnung anstelle der üblichen Ausdrücke AA'XX' und ABXY verwendet werden.
16) J. B. Lambert und R. G. Keske, J. Am. Chem. Soc. **88**, 620 (1966).
17) J. B. Lambert, R. G. Keske, R. E. Carhart und A. P. Jovanovich, J. Am. Chem. Soc. **89**, 3761 (1967).
18) J. B. Lambert und S. I. Featherman, Chem. Rev. **75**, 611 (1975).
19) J. B. Lambert und W. L. Oliver jr., J. Am. Chem. Soc. **91**, 7774 (1969).
20) J. Almong, A. Y. Meyer und H. Shanan-Atidi, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2 **1972**, 451.
21) The Upjohn Company (Erf. J. Szmuszkovicz und E. Cerdá), U.S.-Pat. 3,546,233 (8. 12. 70) [Chem. Abstr. **75**, 5354 (1971)].
22) D. Cantacuzène und M. Tordeux, Tetrahedron Lett. **1971**, 4807.
23) J. C. Blazejewski, D. Cantacuzène und C. Wakselman, Tetrahedron **29**, 4233 (1973).
24) J. Szmuszkovicz, E. Cerdá, M. F. Grostic und J. F. Zieserl jr., Tetrahedron Lett. **1967**, 3969.
25) E. Vilsmaier und W. Sprügel, Liebigs Ann. Chem. **747**, 151 (1971).
26) G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkovicz und R. Terell, J. Am. Chem. Soc. **85**, 207 (1963).
27) G. Opitz, H. Hellmann und W. H. Schubert, Liebigs Ann. Chem. **623**, 112 (1959).
28) The Upjohn Company (Erf. J. Szmuszkovicz und E. Cerdá), U.S.-Pat. 3,714,186 (30. 1. 73) [Chem. Abstr. **78**, 136 055 (1973)].

[101/80]