

Konsequente und konkurrierende Umlagerungen in 2-Azabicyclo[2.2.2]octan-Systemen¹⁾

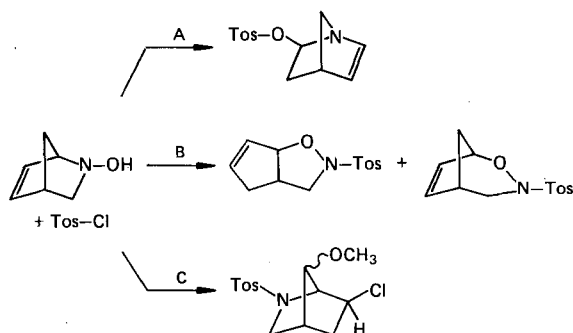
Reinhard Bußmann und Albert Heesing*

Organisch-Chemisches Institut der Universität Münster,
Orléansring 23, D-4400 Münster

Eingegangen am 21. April 1987

Am Stickstoff elektronegativ substituierte Derivate des 2-Azabicyclo[2.2.2]oct-5-ens und -octans zeigen vielfältige thermische Umlagerungen: 1) Ringschluß zu einem tricyclischen Aziridin-Derivat **14**. 2) Die Folgeumlagerung von **14** in die 6-Azabicyclo[3.2.1]octan-Derivate **15**. 3) Umlagerungen in 1-Azabicyclo[3.2.1]oct-2-en **17** und -oct-6-en-Systeme **19**. 4) Sauerstoff-Eliminierung aus *O*-Acylhydroxylaminen zu Amidinen (z. B. **12c** → **13c**). Diese Umlagerungen wurden — auch mit Hilfe von ¹⁸O-indizierten Edukten und MINDO/3-Rechnungen — näher untersucht. Sie laufen meist über Ionenpaare unterschiedlicher Art ab. Nitrenium-Ionen mit klassischer Struktur treten nicht auf.

Gesättigte wie ungesättigte 2-Azabicyclen, die am Stickstoff einen elektronegativen Substituenten tragen, zeigen überwiegend eine der Wagner-Meerwein-Umlagerung analoge Reaktion zu 1-Azabicyclen (Weg A)²⁾. Substitution durch Cyangruppen an C-3 verändert den Ablauf völlig³⁾. Aber auch in einem System ohne stark elektronenziehende Substituenten fanden wir andere Umlagerungstypen: Es entstanden Produkte, deren Bildung über eine primäre Tosylierung des Stickstoffs⁴⁾ (Weg B) bzw. das intermediäre Auftreten eines tricyclischen Aziridin-Kations (Weg C) zu verstehen ist⁵⁾.



Wir haben jetzt das 2-Azabicyclo[2.2.2]oct-5-en-System untersucht, dessen deutlich kleinere Ringspannung günstigere Voraussetzung für den Nachweis reaktiver Zwischenstufen bieten sollte. Zum Vergleich wurde auch das gesättigte Analogon herangezogen. Zudem sollte das Nucleofug variiert werden, um seinen Einfluß auf die Umlagerungsrichtung zu klären.

Schließlich wollten wir mit Hilfe selektiv ¹⁸O-indizierter Edukte sowie MINDO/3-Rechnungen untersuchen, ob und wie weit die drei Schritte der Umlagerung (Heterolyse, Umlagerung des Ring-systems und Rekombination zum Produkt) konzertiert ablaufen. Literaturangaben (zu Weg A) widersprechen sich: Gassman²⁾ postuliert eine primäre Heterolyse zu einem — oft strittig diskutierten^{6,7)} — Nitrenium-Ion, das sich in einem zweiten Schritt

Consecutive and Parallel Rearrangements of 2-Azabicyclo[2.2.2]octane Derivatives

Derivatives of both 2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-ene and -octane bearing electronegative substituents on nitrogen show several types of rearrangements: 1) Ring closure to the aziridine derivative **14**. 2) Consecutive rearrangement of **14** to 6-azabicyclo[3.2.1]octanes **15**. 3) Rearrangement to 1-azabicyclo[3.2.1]oct-2-ene **17** and -oct-6-ene systems **19**. 4) Oxygen elimination from *O*-acylhydroxylamines to the corresponding amidines (e.g. **12c** → **13c**). We have examined these rearrangements especially with the help of ¹⁸O labelled educts and MINDO/3 calculations. They occur mostly via ion pairs of different types. The intermediacy of nitrenium ions was excluded.

umlagert; nach Hoffman⁸⁾ sowie Malpass⁹⁾ sind Heterolyse und Umlagerung konzertiert (oft als σ - bzw. π -assistance bezeichnet), während Fleury³⁾ eine Heterolyse ablehnt und eine konzertierte Umlagerung diskutiert.

Für 2-Azabicyclo[2.2.1]heptan- und -hept-5-en-Systeme haben wir einen Ablauf über enge Ionenpaare aufgezeigt⁵⁾.

1. Synthese der Edukte

1.1. 2-Azabicyclo[2.2.2]oct-5-en-System

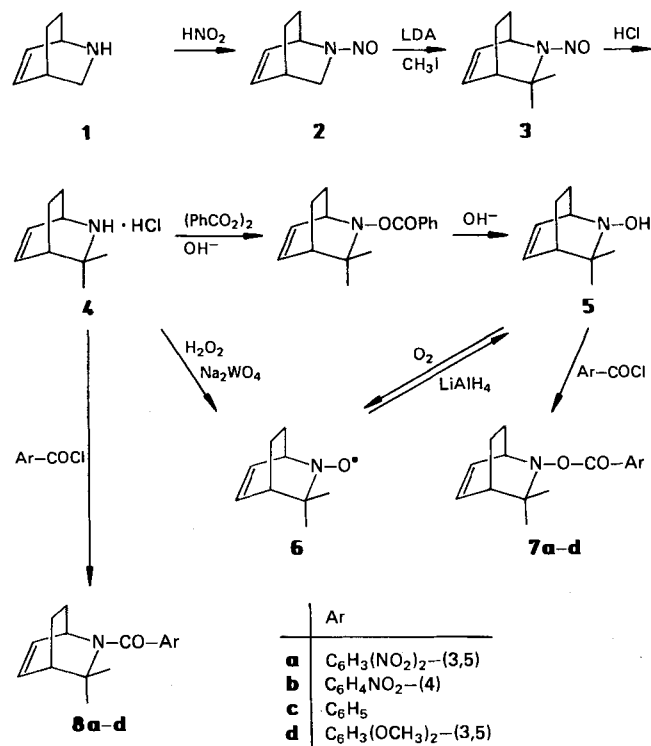
Wir gingen von dem ungesättigten Amin **1**^{10,11)} aus. Unsere Vorversuche hatten gezeigt, daß durch Blockierung der 3-Position die sehr schnelle Eliminierung zum Imin verhindert werden muß. Wir führten dazu nach Seebach¹²⁾ zwei Methylgruppen ein. **4** haben wir dann nach der von uns verbesserten Methode von Gambarjan^{13,5)} in das *O*-Benzoyl-Derivat des gewünschten Hydroxylamins **5** übergeführt. Die starke sterische Behinderung des Stickstoffs in **4** erwies sich hier als günstig: Der oft beobachtete Angriff auf die Carbonylgruppe blieb aus. Bei der alkalischen Hydrolyse zu **5** trat aber sofortige Oxidation des sehr sauerstoffempfindlichen Hydroxylamins ein, so daß wir das gut lagerfähige Nitroxyl-Radikal **6** isolierten. Dies ist auch direkt aus **4** durch Oxidation mit H₂O₂/Na₂WO₄ zugänglich. Im letzten Schritt wird es mit Lithiumalanat zu **5** reduziert.

Die für Umlagerungsversuche bzw. zum Vergleich benötigten Benzoylderivate **7** und **8** stellten wir in üblicher Art aus **5** bzw. **4** dar. Mit Hilfe der ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren wurden die Strukturen aller Substanzen, vor allem die noch unveränderten Ringsysteme in **5** und **7**, bestätigt; sie gehen insbesondere aus den Kopplungskonstanten hervor.

Vom Nitroxyl-Radikal **6** konnte kein NMR-Spektrum erhalten werden; die Daten des UV- und besonders des ESR-

Spektrums sind aber für Radikale dieser Art typisch¹⁴). Zudem sichert die reversible Überführbarkeit in **5** die Struktur.

Die NMR-Spektren von **2** und **3** zeigen das Auftreten von zwei Rotameren; die Zuordnung wurde analog Lit.¹⁵ durchgeführt. Für die Lage des Gleichgewichts ist in **2** die sterische Behinderung des Sauerstoffs durch 1-H, dagegen in **3** die durch die beiden Methylgruppen entscheidend.



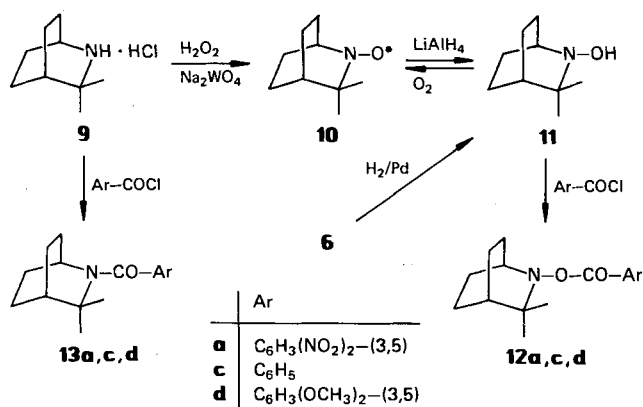
In **5** und **7** ist die Inversion am Stickstoff behindert. Die Zuordnung der beiden Invertomeren war wichtig, da die Stellung des Nucleofugs bei den analogen *N*-Chlor-Derivaten zur Entscheidung über den Reaktionsverlauf herangezogen worden ist⁹). Sie gelang uns bei **5** durch Vergleich der ¹³C-NMR-Spektren mit denen carbocyclischer Alkohole entsprechender Konfiguration¹⁶). So ist die Differenz der δ -Werte für die beiden Methylgruppen bei den *exo*-Formen stets deutlich größer (ca. 10 ppm) als bei den *endo*-Formen (ca. 5 ppm). In **5** ist die *endo*-Form wegen des geringeren sterischen Anspruchs der ungesättigten Brücke deutlich bevorzugt (ca. 85%).

1.2. 2-Azabicyclo[2.2.2]octan-System

Aus dem bekannten¹⁵ dimethylierten Amin-Hydrochlorid **9** läßt sich das gesättigte Nitroxyl-Radikal **10** durch Oxidation gewinnen. Durch LiAlH₄ wird es in das Hydroxylamin **11** übergeführt. Letzteres ist auch gut durch chemoselektive Hydrierung des ungesättigten Nitroxyl-Radikals **6** darzustellen: Die ebenfalls leichte¹⁷ Hydrogenolyse zu **9** läßt sich vermeiden. Auch hier stellen wir die Benzoylderivate **12** und **13** her¹⁸).

Die NMR-Spektren bestätigten die Strukturen. Die Daten des ESR-Spektrums von **10** unterscheiden sich nicht von

denen bei **6**: Ein transannularer Einfluß der Doppelbindung ist nicht festzustellen.



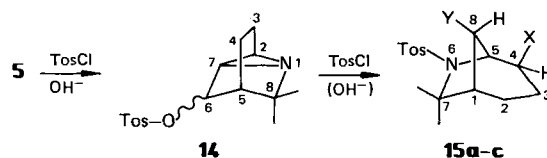
2. Umlagerungs-Reaktionen

In Abhängigkeit von Gerüst und Nucleofug fanden wir mehrere Umlagerungstypen:

- Bildung eines tricyclischen Aziridins;
- dessen weitere Umlagerung;
- Umlagerung in 1-Azabicyclen mit veränderter Ringgröße;
- Sauerstoff-Eliminierung zu Amidinen mit unverändertem bicyclischen Gerüst.

2.1. Konsekutive Umlagerung von **5** zum 1-Azatricyclo[3.2.1.0^{2,7}]octan- und dann zum 6-Azabicyclo[3.2.1]octan-Gerüst

Behandelt man **5** in Methylenechlorid mit nur einem mol Tosylchlorid in Gegenwart von festem NaOH, so entsteht quantitativ **14**. Chromatographisch ließen sich weder Produkte nachweisen, die auf den Wegen A oder B (siehe Einleitung) entstanden waren, noch Zwischenstufen. In der Literatur haben wir diese Art der Umlagerung nicht gefunden¹⁹).



	a	b	c
X	Cl	Cl	TosO
Y	Cl	TosO	TosO

14 liegt als Gemisch der *exo*- und *endo*-Form (2.4:1) bezüglich der Tosyloxy-Gruppe vor, das sich chromatographisch nicht in präparativem Umfang trennen ließ, vor allem wegen sehr schneller Zersetzung an der Säule. Die Struktur der beiden Diastereomeren ergibt sich aus den NMR-Spektren, besonders aus den für beide Formen bestimmten *J*-Werten.

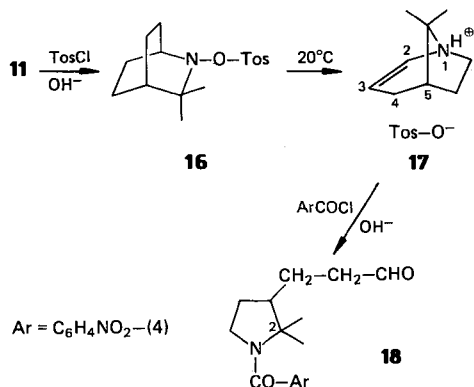
Durch Behandeln von **14** mit Tosylchlorid (oder durch Umsetzung von **5** mit einem Überschuß an TosCl) entstehen

die drei Folgeprodukte **15**, die sich durch Art der Nucleophile unterscheiden, die in 4- und 8-Stellung eingetreten sind. Die Substituenten an C-4 stehen stets in *exo*-Stellung, wie Entkopplungsexperimente und NOE-Messungen zeigten. Die in allen Derivaten einheitliche Konfiguration an C-8 ergibt sich aus den kleinen *J*-Werten für 8-H sowie den Mengenverhältnissen, die eine Bildung aus dem Hauptisomer (*exo*-**14**; vgl. Kap. 4.2.) aufzeigen. Das Produktverhältnis hängt deutlich von den Reaktionsbedingungen ab: In Gegenwart von NaOH sinkt, besonders in Acetonitril, die Ausbeute an **15a**, die von **15c** steigt an.

Diese Art der Umlagerung ist auf die Tosylierung von **5** beschränkt. Die *O*-Benzoyl-Derivate von **5** regieren selbst bei stark erhöhter Temperatur nicht in dieser Art – auch nicht bei Verwendung eines guten Nucleofugs wie des 3,5-Dinitrobenzoyloxy-Restes.

2.2. Umlagerung in das 1-Azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-System

Setzt man das gesättigte Hydroxylamin **11** mit Tosylchlorid um, so kann man das Primär-Produkt, die *N*-Tosyloxy-Verbindung **16**, isolieren: Die Umlagerungstendenz ist jetzt durch das Fehlen der Doppelbindung stark herabgesetzt.

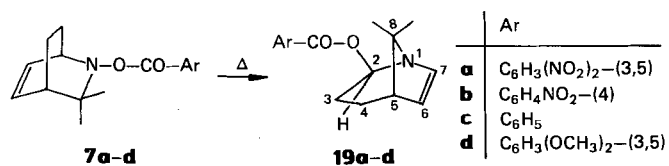


16 lagert sich bei 20°C langsam in das 1-Azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-System **17** um. Diese Reaktion ähnelt dem in mehreren Ringsystemen gefundenen Übergang in gesättigte 1-Azabicyclen^{2,5,9}, jedoch ist Eliminierung anstelle einer Substitution eingetreten.

Die Struktur von **17** ergibt sich einerseits aus den NMR-Daten, andererseits durch die alkalische Spaltung der Enamin-Gruppierung (in Gegenwart von 4-Nitrobenzoylchlorid) zu dem heterocyclischen Aldehyd **18**.

2.3. Umlagerung in das 1-Azabicyclo[3.2.1]oct-6-en-System

Alle *O*-Benzoyl-Derivate **7** lagern sich beim Erhitzen in die 1-Azabicyclen **19** um.



Struktur, Konfiguration und Konformation von **19** ergeben sich aus den NMR-Spektren. Die Kopplungskonstanten zeigen, daß der Sechsring in einer Halbsessel-Anordnung vorliegt. Dies stimmt mit MINDO/3-Rechnungen überein (siehe 3.2.3.). Der Substituent an C-2 steht in allen Derivaten in der *exo*-Stellung, wie die *J*-Werte sowie das Fehlen eines Kern-Overhauser-Effektes zwischen 2-H und den Methylgruppen zeigen.

Wir haben die Tendenz zu dieser – schon von anderen Bicyclen bekannten – Umlagerung in Abhängigkeit von Ringsystem, Nucleofug und Lösungsmittel untersucht (vgl. Tab. 1).

Tab. 1. Umsetzung von **7** und **12**. Reaktionszeiten und Ausbeuten (%) in siedendem Acetonitril/Toluol

Edukt	Zeit (h/h)	Umlagerung zu 19	<i>O</i> -Eliminierung zu 8 bzw. 13	Säure ^{a)}
7a	1/3	90.4/81.4	—	—
7b	12/70	82.9/31.8	—	—
7c	100/50	41.5/17.9	7.8/38.6	—
7d	100/50	14.7/2.6	1.3/23.7	12.8/27.2
12a	50/30	—	—	—
12c	100/50	—	27.8/34.7	—
12d	— /60	—	—/28.1	—/25.3

^{a)} 3,5-Dimethoxybenzoesäure.

a) Nur die *O*-Benzoylderivate **7**, nicht die mit gesättigtem Ring-System **12**, lagern sich um. In allen Fällen war längeres Erhitzen erforderlich.

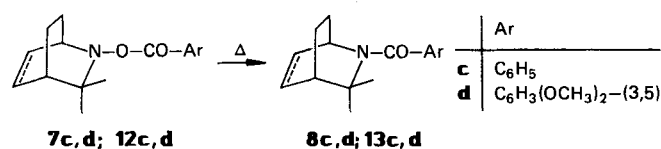
b) Die Tendenz zur Umlagerung steigt, wenn die Nucleofugie des Benzoat-Restes durch elektronenziehende Substituenten erhöht wird. Dies gilt für die Reaktionsgeschwindigkeit wie die Ausbeute, die bei den unreaktiven Edukten infolge der hohen thermischen Belastung durch Zersetzung sowie durch Nebenreaktionen (siehe 2.4.) sehr stark reduziert wird.

c) Die Reaktion läuft in allen Fällen in Acetonitril schneller ab als in Toluol.

d) Die Kinetik der Umlagerung von **7a** wurde näher untersucht: In beiden Lösungsmitteln ist sie erster Ordnung. Die Geschwindigkeitskonstante steigt beim Übergang zum polareren Lösungsmittel um den Faktor 37 an.

2.4. Sauerstoff-Eliminierung

Bei mehreren der unreaktiven *O*-Benzoyl-Derivate tritt bei längerem Erhitzen – neben oft starker Zersetzung und z. T. Umlagerung (siehe 2.3.) – eine Sauerstoff-Eliminierung auf. In mäßigen Ausbeuten (vgl. Tab. 1) entstehen die Amide **8** bzw. **13** mit unverändertem Ringsystem. Bei den Dimethoxy-Derivaten **7d** und **12d** entsteht zudem 3,5-Dimethoxybenzoesäure.



In siedendem Toluol liegt die Ausbeute an Amid oft erheblich höher als in siedendem Acetonitril. Diese Ausweichreaktion fehlt bei den Nitro-Derivaten mit ungesättigtem (7a, 7b) oder gesättigtem Ringsystem (12a).

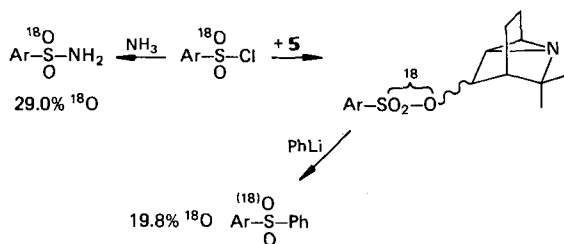
3. Untersuchungen zum Reaktionsablauf

3.1. Versuche mit ^{18}O -indizierten Edukten

An anderen Bicyclen haben wir gezeigt, daß die Untersuchung des ^{18}O -Äquilibrierens im Nucleofug während der Umlagerung es oft erlaubt, Rückschlüsse auf den Ablauf von Heterolyse und Rekombination der Ionen zu ziehen⁵⁾.

Zur Synthese selektiv ^{18}O -indizierter Edukte haben wir daher ^{18}O -indiziertes Tosylchlorid²⁰⁾ und mehrere Benzoylchloride hergestellt. Ihr ^{18}O -Gehalt wurde in den durch Aminolyse dargestellten Amid en massenspektrometrisch ermittelt, da die Isotope des Chlors die ^{18}O -Bestimmung erschweren.

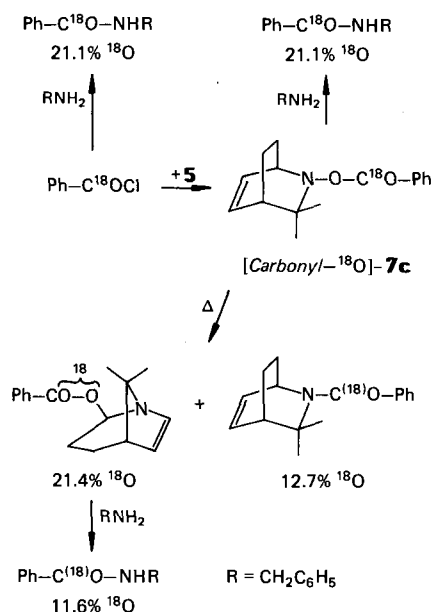
Zunächst wurde die Bildung von 14 untersucht. Dazu wurde das aus 5 und $[\text{Ar-}^{18}\text{O}]$ -Tosylchlorid dargestellte indizierte Aziridin 14 mit Phenyllithium zum Sulfon gespalten und in diesem der ^{18}O -Gehalt bestimmt: Die Indizierung der Sulfongruppe sank während der Umlagerung um ein Drittel, das ^{18}O hatte sich mithin gleichmäßig auf alle drei O-Atome verteilt. (In den Formeln ist eine gegenüber dem Edukt verringerte Indizierung als (^{18}O) gekennzeichnet.)



Danach bestimmten wir das ^{18}O -Äquilibrieren bei den Reaktionen der *O*-Benzoyl-Derivate 7 und 12. Mittels indizierter Benzoylchloride stellten wir $[\text{Carbonyl-}^{18}\text{O}]\text{-7a, -7b, -7c}$ sowie $[\text{Carbonyl-}^{18}\text{O}]\text{-12a}$ und $[\text{Carbonyl-}^{18}\text{O}]\text{-12c}$ her. Um den Erhalt der ^{18}O -Indizierung während der Synthese zu sichern, wurden die Edukte ebenfalls analysiert. Auch hier war eine Aminolyse erforderlich, da sich eine ^{18}O -Bestimmung in der Carbonylgruppe anhand der MS-Peaks der Benzoyl-Kationen als unbrauchbar erwies. Der ^{18}O -Gehalt in der Carbonylgruppe von $[\text{Carbonyl-}^{18}\text{O}]\text{-7}$ und $[\text{Carbonyl-}^{18}\text{O}]\text{-12}$ entsprach stets dem der Säurechloride: Es war weder ein Indizierungsverlust noch ein Äquilibrieren eingetreten.

Die $[\text{Ar-}^{18}\text{O}]\text{-Verbindungen}$ wurden dann wie in 2.3. beschrieben umlagert. Nach chromatographischer Aufarbeitung und Aminolyse analysierten wir das restliche Edukt sowie die Umlagerungsprodukte. Dies sei am Beispiel der Darstellung und Umlagerung von $[\text{Carbonyl-}^{18}\text{O}]\text{-7c}$ gezeigt.

In den reisolierten Edukten war die Indizierung des Carbonyl-Sauerstoffs konstant geblieben. Nur bei sehr langem Erhitzen unreaktiver Derivate trat neben starker Zersetzung ein langsamer ^{18}O -Verlust in der Carbonylgruppe auf.



In den Umlagerungsprodukten 19 war die Gesamtindizierung unverändert, wie die Auswertung der Molekülpeakgruppe zeigte.

Dagegen war die Indizierung in ihrer Carbonylgruppe gesunken, wie wir (wiederum nach Aminolyse in den Amid en) ermittelten: Im Gegensatz zum vollständigen Äquilibrieren bei der Bildung des Tosyloxy-Derivates 14 wandert hier aber die ^{18}O -Indizierung nur teilweise aus der Carbonyl- in die „Ether“-Position. Das Ausmaß dieses Äquilibrierens wird von der Substitution im Benzoylrest und vom Lösungsmittel beeinflusst: Es steigt, wenn auch nur mäßig, an, wenn man statt Acetonitril das weniger polare Toluol einsetzt, und sinkt, wenn man zu Acylresten übergeht, die -M -Substituenten tragen (vgl. Tab. 2).

Tab. 2. Verlust der Indizierung (%) in der Carbonyl-Position bei der Umlagerung von 7

Edukt	in Acetonitril ^{a)}	in Toluol ^{a)}
7a	21	34
7b	26	43
7c	34	45

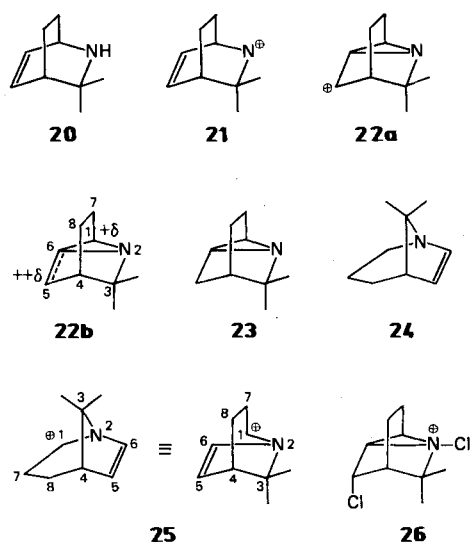
^{a)} Im siedenden Lösungsmittel; Reaktionszeiten siehe Tab. 1.

Der ^{18}O -Gehalt der aus $[\text{Carbonyl-}^{18}\text{O}]\text{-7c}$ und $[\text{Carbonyl-}^{18}\text{O}]\text{-12c}$ durch Sauerstoff-Eliminierung gebildeten Amide konnte direkt bestimmt werden: Es wird auch der Carbonyl-Sauerstoff eliminiert. Der Anteil (30–45%) schwankt – auch in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen – viel stärker als bei den anderen Untersuchungen.

(Weitere Diskussion der Indizierungsversuche: siehe Kapitel 4.)

3.2. MINDO/3-Rechnungen

Zur Deutung des Reaktionsablaufs wurden MINDO/3-Rechnungen durchgeführt²¹⁾. Die Methodik ist bereits



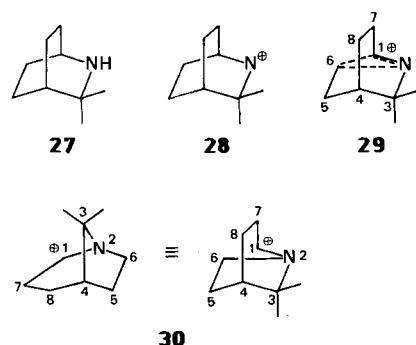
Tab. 3. Nach der MINDO/3-Methode berechnete Werte für Intermediäre bei Umlagerungen von 5

	20	22	23	24	25	26
1. Bildungsenthalpien ΔH_f [kJ/mol]						
	171.5	956.9	167.8	261.5	999.9	809.2
2. Bindungslängen [pm]						
1-2	146	142	149	146	132	149
1-6	152	159	150	240	231	150
1-7	155	152	152	153	150	152
2-3	147	152	150	153	154	150
2-6	242	156	150	146	148	150
3-4	160	160	160	160	160	160
4-5	153	152	156	153	154	155
4-8	156	156	155	154	155	155
5-6	135	139	152	135	135	151
7-8	153	153	153	154	154	153
3. Teilladungen an N ⁺ - und C-Atomen						
1	+0.198	+0.202	+0.075	+0.164	+0.234	+0.084
2	-0.243	-0.042	-0.168	-0.162	+0.012	+0.194
3	+0.166	+0.134	+0.124	+0.117	+0.114	+0.099
4	+0.045	-0.028	+0.021	+0.068	+0.036	-0.026
5	-0.019	+0.231	+0.059	-0.099	-0.024	+0.205
6	-0.071	-0.037	+0.051	+0.073	+0.049	+0.025
7	+0.039	+0.005	+0.058	+0.036	+0.014	+0.026
8	+0.069	+0.059	+0.067	+0.070	+0.041	+0.035

beschrieben²²). Die Numerierung der C-Atome erfolgt in den nachfolgenden Kapiteln nicht nach den IUPAC-Regeln, sondern wird für alle Strukturen so beibehalten, wie sie im Edukt vorlag. Drei Fragestellungen lagen an:

3.2.1. *Intermediäre bei den Umlagerungen von 5 und 14:* Wir haben mehrere Intermediäre untersucht. Die Rechenergebnisse sind in Tab. 3 aufgelistet.

Für die Rechnungen sind wir von drei Geometrien für die nach Abspaltung des Tosylat-Ions verbleibenden Kationen ausgegangen.



Tab. 4. Nach der MINDO/3-Methode berechnete Werte für Intermediäre bei der Umlagerung von 11

	27	28	30
1. Bildungsenthalpien ΔH_f [kJ/mol]			
	41.2	893.3	864.4
2. Bindungslängen [pm]			
1-2	145	136	132
1-6	155	178	236
1-7	155	152	150
2-3	147	151	150
2-6	249	160	153
3-4	160	159	159
4-5	155	155	157
4-8	155	155	155
5-6	153	153	153
7-8	153	154	154
3. Teilladungen an N ⁺ - und C-Atomen			
1	+0.174	+0.315	+0.213
2	-0.243	-0.098	+0.014
3	+0.169	+0.138	+0.112
4	+0.020	-0.001	+0.013
5	+0.066	+0.019	+0.015
6	+0.037	+0.128	+0.138
7	+0.021	+0.026	+0.018
8	+0.068	+0.043	+0.023

Bei Vorgabe des Nitrenium-Ions 21 (mit der vorher optimierten Geometrie des Amins 20) und des umgelagerten tricyclischen Carbenium-Ions 22a (mit der optimierten Geometrie von 23) führte die Rechnung zum selben Intermediären 22b mit tricyclischer Aziridin-Struktur. Das bei

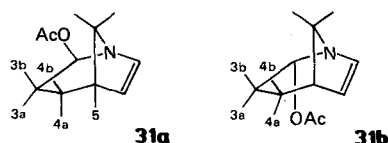
derartigen Umlagerungen oft postulierte²¹ klassische Nitrenium-Ion **21** mit unverändertem Gerüst entspricht keinem Minimum auf der Potentialhyperfläche (PHF). Gegenüber **23** ist in **22b** nur die C-5/C-6-Bindung deutlich verändert: im Carbenium-Ion entspricht sie mit 139 pm fast einer Doppelbindung. Die positive Ladung ist in der 5-Position etwas größer als an C-1. (Zu den Bindungsverhältnissen vgl. Lit.²²) Schließlich wurde für das Kation **25** – mit umlagertem Ringsystem – die Geometrie von **24** vorgegeben. Die Rechnung zeigte, daß im Gegensatz zur Umlagerung im 2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-System²² hier auch das Ion eines 1-Azabicyclus in einem Minimum der PHF liegt. **25** ist allerdings deutlich weniger stabil als das isomere Kation **22** mit Aziridin-Ring.

Zusätzlich wurden für **26** als Modell für das Intermediäre bei der Umlagerung von **14** in **15** (vgl. Kap. 4.2.) Geometrie und Ladungsverteilung ausgehend von **23** berechnet. (Aus rechenstechnischen Gründen sind Chloratome als elektrophile Substituenten eingefügt.) Hier ist C-1 stärker positiviert als C-6.

3.2.2. *Intermediäre bei der Umlagerung von 11*: Die Rechenergebnisse sind in Tab. 4 aufgeführt. Auch hier wurden zwei Kationen gefunden, die als Intermediäre diskutiert werden können. Ausgehend vom gesättigten Nitrenium-Ion **28** (Geometrie wie bei **27**) findet man das stabile Ion **29** mit nichtklassischer Struktur. Es zeigt keinen Nitrenium-Charakter: Die positive Ladung ist weitgehend auf C-1 konzentriert.

Dagegen ergibt eine Rechnung, die von dem umgelagerten Carbenium-Ion **30** (Geometrie zunächst wie bei **24**) ausgeht, ein nur wenig verändertes Ion. Dies ist deutlich stabiler als **29**.

Ein Vergleich mit den Befunden beim 2-Azabicyclo[2.2.1]heptan-System²² zeigt deutliche Unterschiede. Zwar werden in beiden nichtklassische Ionen gefunden, jedoch fehlt im größeren Ringsystem das klassische (gesättigte) Nitrenium-Ion. Andererseits liegt hier zusätzlich das Ion **30** mit umgelagertem Ringsystem in einem Minimum der PHF.



Tab. 5. Torsionswinkel^{a)} im Sechsring von **31**

H-Atome	31a	31b	H-Atome	31a	31b
2/3a	-8	-130	3b/4a	-106	-102
2/3b	118	-19	3b/4b	4	9
3a/4a	3	8	4a/5	69	67
3a/4b	113	118	4b/5	-41	-44

^{a)} Der Torsionswinkel wird (bei Betrachtung von der Seite des zuerst genannten C-Atoms) als negativ bezeichnet, wenn er im Uhrzeigersinn ist. – Durch die Verzerrung im Ringsystem weichen die C–C–C- wie die H–C–H-Winkel z.T. deutlich vom Tetraeder-Winkel ab.

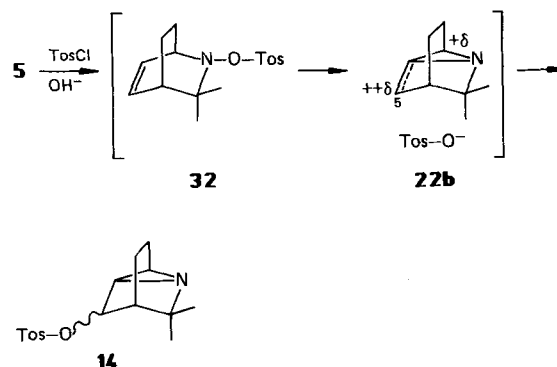
3.2.3. *Konformation in den Umlagerungsprodukten 19*: Hierzu wurde von einer Geometrie ausgegangen, in der der Sechsring die Sesselkonformation annimmt. Anstelle der Benzoyloxygruppe an C-2 wurde aus rechenstechnischen Gründen ein Acetoxyrest in *exo*- bzw. *endo*-Stellung eingegeben (**31a** bzw. **31b**).

Die Rechenergebnisse zeigen aber, daß der Sechsring bei diesem Bicyclus in der Halbsesselform vorliegt. Man erkennt dies gut an den Torsionswinkeln (Tab. 5), die einer fast ekliptischen Stellung der Wasserstoffe an C-2/C-3 und C-3/C-4 entsprechen. Dies bestätigt die Deutung der *J*-Werte bei **19** (vgl. 2.3.). So sind auch entsprechend der nichtsymmetrischen Stellung von 5-H zwischen den Wasserstoffen an C-4 die *J*-Werte deutlich unterschiedlich.

4. Mechanismen der Umlagerungen bicyclischer Hydroxylamine

4.1. Zur Bildung von 14

Die direkte¹⁹ Entstehung eines Aziridin-Systems wie in **14** bei der Umlagerung eines am Stickstoff elektronegativer substituierten 2-Azabicyclus wurde bisher noch nicht beschrieben. Die Ergebnisse dieser Arbeit sprechen übereinstimmend für folgenden Verlauf: Bei der Tosylierung von **5** wird nur **32** gebildet, eine *N*-Tosylierung⁴⁾ erfolgt nicht. Spontane Heterolyse führt dann direkt zum Aziridin-Carbenium-Ion **22b**; ein Nitrenium-Ion ist nicht zu diskutieren.

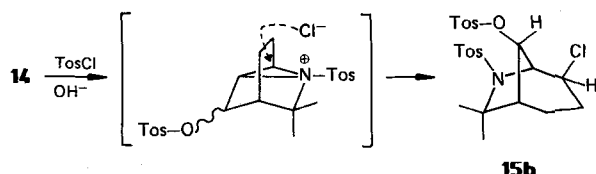


Durch die geringe Nucleophilie des Tosylat-Ions ist die Lebensdauer des Ionenpaares relativ groß: Das Anion kann bis zum stark positivierten C-5 (vgl. Kap. 3.2.) wandern. Dabei äquilibrieren seine drei Sauerstoffe vollständig. Die geringe Stereoselektivität bei der Rekombination der Ionen wird durch Modellbetrachtungen verständlich: C-5 in **22b** wird durch die benachbarte CH₂-Gruppe nur wenig stärker abgeschirmt als durch die Methylgruppe.

Ein pericyclischer Ablauf kann weder die ¹⁸O-Befunde noch die Bildung des *endo*-Isomeren deuten.

4.2. Zur Umlagerung von 14

Bei der Bildung von **15** aus **14** wird zunächst der tertiäre Stickstoff tosyliert. Im Ammonium-Kation öffnet dann das Chlorid-Ion nucleophil den Aziridin-Ring; es entsteht **15b** (vgl. Lit.²³):



Da dieses Nucleophil in den Produkten **15** ausschließlich in *exo*-Stellung gefunden wird, läuft diese Ringöffnung stets unter Rückseitenangriff ab.

In Gegenwart von NaOH entstehen (besonders in Acetonitril) durch Hydrolyse von TosCl Tosylat-Ionen, die dann auch als externe Nucleophile den Ring öffnen können (Bildung von **15c**). **15a** wird nur in geringer Menge gebildet, evtl. sekundär aus **15b** durch Substitution des Tosyloxy-Restes.

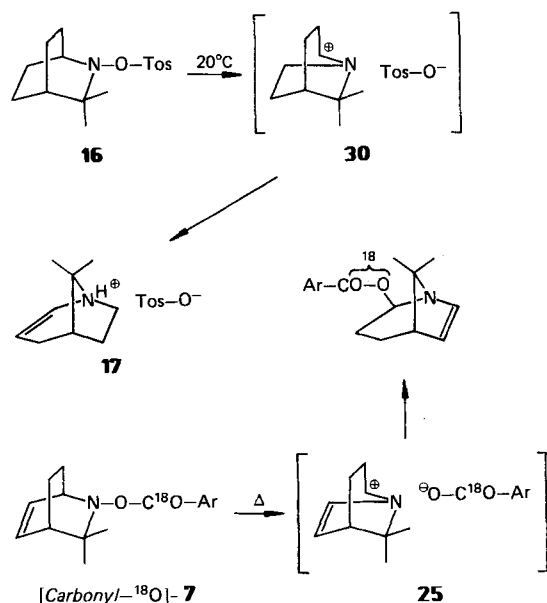
Der Angriff des Nucleophils auf den Aziridinium-Ring erfolgt regioselektiv; es entstehen nur Produkte mit dem [3.2.1]-System. Entscheidend ist hierfür der Tosyloxy-Rest, ohne den Ringöffnung zum [2.2.2]-System zu erwarten wäre (vgl. Lit.²⁴): Sterische Hinderung erschwert einen Angriff auf das Neben-Isomere von **14** und bewirkt zusammen mit der unterschiedlichen Positivierung der Aziridin-C-Atome (Kap. 3.2.1.) die Regioselektivität.

4.3. Umlagerungen in 1-Azabicyclo[3.2.1]-Systeme

Dieser Umlagerungstyp tritt ein:

- im gesättigten System nur beim *O*-Tosylderivat **16** mit anschließender Eliminierung zu **17**;
- im ungesättigten System bei allen *O*-Acylderivaten **7** unter Bildung von **19**.

(Gezeigt ist der Verlauf über die Ionen **30** bzw. **25**; möglich ist auch ein Ablauf über **29** bzw. **22b**.)



Pericyclische Mechanismen über einen Drei- oder Fünfring-Übergangszustand sind bei **7** nicht mit den ¹⁸O-Befun-

den zu vereinbaren, die ein partielles Äquilibrieren zeigen. Die Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit vom Lösungsmittel und vor allem vom Acylrest in **7** spricht für eine Heterolyse im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt.

Diese führt aber in beiden Systemen nicht zu den Nitrenium-Ionen (vgl. Einleitung), wie die MINDO-Rechnungen zeigen. Zudem läßt der aktivierende Einfluß der Doppelbindung in **7** eine deutliche π -assistance bei der Heterolyse erkennen. Hierbei entstehen im Gegensatz zum *O*-Tosyl-Derivat keine langlebigen Ionenpaare: Letztere würden zu **14** führen, zumindest ein vollständiges ¹⁸O-Äquilibrieren bedingen und keine Stereoselektivität verursachen.

Als einziger Weg – wenn man nicht das Nebeneinander von (mindestens) zwei Mechanismen annehmen will – bleibt der Ablauf über kurzlebige enge Ionenpaare, in denen die Ionen sterisch fixiert sind. Damit lassen sich die Befunde deuten:

- Die kurze Lebensdauer wird durch die relativ zum Tosylat-Ion viel höhere Nucleophilie der Benzoat-Ionen bewirkt.
- Die Rekombination des Anions erfolgt regioselektiv bereits mit dem benachbarten C-1, obwohl dieses etwas schwächer positiviert ist.
- Dabei verläuft der Angriff stereoselektiv von der Seite der bisherigen Position des *O*-Acylrestes aus.
- Bevorzugt wird der Ethersauerstoff an C-2 gebunden, da er günstiger positioniert ist und zudem zunächst die negative Ladung trägt.
- Die (geringfügige) Substituenten-Abhängigkeit des ¹⁸O-Äquilibrierens.
- Bei diesen engen Ionenpaaren zeigt das Lösungsmittel nicht die sonst beobachtete^{20,25} Zunahme des ¹⁸O-Äquilibrierens mit der Polarität des Solvens. Bei engen Ionenpaaren wurde das Fehlen eines Effektes, aber auch das Auftreten spezifischer Effekte gefunden⁵: Eine selektive Solvatisierung und damit Desaktivierung des sterisch besser zugänglichen Carbonyl-Sauerstoffs erklärt unsere Befunde.

Beim *O*-Tosyl-Derivat des gesättigten Systems erfolgt anstelle der Rekombination der Ionen eine Eliminierung: Das Tosylat-Ion ist weniger nucleophil, und das Ringsystem erlaubt – im Gegensatz zum stärker gespannten [2.2.1]-Gerüst²⁶ – die Einführung einer C=C-Bindung²⁷.

Die Amidbildung steht mit dieser heterolytischen Umlagerung in keinerlei Zusammenhang, wie z. B. die entgegengesetzte Abhängigkeit der Reaktionstendenz von den Acylresten und die Unabhängigkeit vom Vorliegen einer C=C-Bindung zeigen. Die ¹⁸O-Befunde schließen gerade den plausibelsten Mechanismus aus, wonach primär ein Nitrenium-Ion entsteht, das im Triplett-Zustand² dem Lösungsmittel Wasserstoff entzieht. Das so gebildete Amin würde dann vom Edukt als starkem Acylierungsmittel (vgl. Lit.²⁸) in das Amid übergeführt, das dann die volle ¹⁸O-Indizierung enthalten müßte. Vielmehr sprechen das partielle ¹⁸O-Äquilibrieren und die hohen Reaktionstemperaturen für einen komplexen, radikalischen Ablauf, wie er für anderer thermische Zersetzungen von Hydroxylamin-Derivaten mehrfach postuliert wurde^{7,29}.

Experimenteller Teil

1. Allgemeine Verfahren

Vgl. Lit.^{3,30)} — NMR-Spektren: Die Signale der in geringerer Menge vorliegenden Isomeren sind als 1-H' etc. gekennzeichnet. Die Bezeichnung der Methylen-Wasserstoffe stimmt beim [2.2.2]-System mit Lit.³⁰⁾ überein. Bei den [3.2.1]-Systemen erhielten (unabhängig von der Stellung des Stickstoffs und evtl. einer Doppelbindung) die zur Methylenbrücke gerichteten Wasserstoffe den Index b. — ESR-Spektroskopie: Gerät B-ER 414 der Firma Bruker. Vermessen wurden 10^{-4} M sauerstofffreie Lösungen in Tetrachlormethan. — Bei den massenspektrometrischen ^{18}O -Analysen ist jeweils die Standardabweichung innerhalb einer Messung (15–20 Einzelmessungen pro Peakgruppe) angegeben.

2. Warnung

Zur Handhabung der extrem carcinogenen *N*-Nitrosamine vgl. Lit.³⁰⁾.

3. Edukte und Vergleichssubstanzen

3.1. 3,3-Dimethyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol (5)

3.1.1. Weg A

3.1.1.1. 2-Azabicyclo[2.2.2]oct-5-en (1) ist bisher nur als Rohsubstanz sowie in Form von Derivaten beschrieben^{10,11)}. — 30.0 g (166 mmol) 2-(Ethoxycarbonyl)-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en¹⁰⁾ werden mit 150 g (2.7 mol) Kaliumhydroxid in 300 ml Triethylenglycol in einer Destillationsapparatur im Ölbad schnell auf 240–250°C (Badtemp.) aufgeheizt. Ab ca. 190°C destilliert in ca. 45 min eine farblose Flüssigkeit ab. Man versetzt sie mit Kaliumcarbonat, bis sich zwei Phasen gebildet haben, und extrahiert das Amin mit Benzol. Nach Trocknen und Einengen der Benzolphase wird der Rückstand destilliert. Wachsartige, stark flüchtige Masse. Ausb. 6.01 g (33%), Sdp. 29–31°C/12 Torr, Schmp. 77–79°C (im zugeschmolzenen Röhrchen). — $^1\text{H-NMR}$: δ = 1.21–1.38 (m; 2H), 1.57–1.65 (m; 1H), 1.91–1.93 (m; 1H) (7-, 8-H), 1.96 (s; verschwindet beim Schütteln mit D_2O ; 1H, NH), 2.43 (ddd; 1H, 3b-H), 2.56 (m; 1H, 4-H), 2.90 (dd; 1H, 3a-H), 3.47–3.50 (m; 1H, 1-H), 6.30–6.44 (2 m; 2H, 5- und 6-H). Kopplungskonstanten: 3a/3b: 9.9, 3a/4: 1.5, 3b/4: 2.8, 3b/8b: 2.8 Hz. — $^{13}\text{C-NMR}$: δ = 23.25 (t; C-7/-8), 26.43 (t; C-8/-7), 30.01 (d; C-4), 45.93 (d; C-1), 46.06 (t; C-3), 132.45 (d; C-5/-6), 134.51 (d; C-6/-5). — MS: m/z (%) = 109 (39, M^+), 81 (70), 80 (100), 79 (63), 40 (60), 32 (92), 28 (92). — Hochauflösung: $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}$ Ber. 109.0891; Gef. 109.0894. Aufgrund der hohen Flüchtigkeit des Amins gelang keine korrekte Elementaranalyse.

3.1.1.2. 2-Nitroso-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en (2): Die Darstellung wurde schon beschrieben³⁰⁾.

3.1.1.3. 3,3-Dimethyl-2-nitroso-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en (3): Zur Lösung von 7.29 g (72.0 mmol) Diisopropylamin und 12.5 g (69.5 mmol) Hexamethylphosphorsäuretriämid in 350 ml Tetrahydrofuran gibt man bei –78°C 51.5 ml (1.4 M in *n*-Hexan, 72.0 mmol) *n*-Butyllithium. Die Lösung wird auf 0°C erwärmt und danach erneut auf –78°C abgekühlt. In 15 min tropft man die Lösung von 9.60 g (69.6 mmol) 2 in 30 ml Tetrahydrofuran zu und nach 15 min 9.87 g (69.5 mmol) Methyljodid. Nach 1 h bei –78°C und 3 h bei 20°C wird erneut eine Lösung von 72.0 mmol Lithiumdiisopropylamid in 150 ml Tetrahydrofuran bei –78°C in 20 min zutropft. Nach 30 min gibt man 9.87 g (69.5 mmol) Methyljodid zu und rührt noch 2 h bei –78°C, dann 12 h bei 20°C. Das Lösungsmittel wird entfernt, der Rückstand mit Wasser versetzt und gründlich mit Chloroform extrahiert. Nach Trocknen und Einengen der Lösung wird das Produkt säulenchromatographisch gereinigt (Ether/Petrolether 1:1). Ausb. 6.32 g (55%), Schmp. 126°C (Petrolether). — IR: 1412 cm^{-1} (O=N–N). — Die NMR-Spektren zeigen

zwei Rotamere: $^1\text{H-NMR}$: δ = 1.24–1.36 (m; 2H), 1.60–1.72 (m; 1H), 1.92–2.10 (m; 1H) (7-, 8-H), 1.20 (s; 0.4H, CH_3), 1.46 (s; 2.6H, CH_3), 1.52 (s; 0.4H, CH_3), 1.62 (s; 2.6H, CH_3), 2.31–2.36 (m; 0.14H, 4-H'), 2.65–2.70 (m; 0.86H, 4-H), 5.27–5.32 (m; 0.14H, 1-H'), 5.91–5.97 (m; 0.86H, 1-H), 6.15 (ddd; 0.86H, 5-/6-H), 6.42 (ddd; 0.14H, 5-H'/6-H'), 6.52 (ddd; 0.14H, 6-H'/5-H'), 6.56 (ddd; 0.86H, 6-/5-H). — $^{13}\text{C-NMR}$: δ = 17.67 (t; C-7'/-8'), 17.98 (t; C-7/-8), 22.34 (q; CH_3), 22.74 (q; CH_3), 22.85 (t; C-8/-7), 24.86 (t; C-8'/-7'), 27.28 (q; CH_3), 29.14 (q; CH_3), 42.12 (d; C-1/-4), 42.83 (d; C-4/-1), 43.92 (d; C-4'), 54.40 (d; C-1'), 60.51 (s; C-3), 61.70 (s; C-3'), 127.27 (d; C-5/-6), 128.21 (d; C-5'/-6'), 136.21 (d; C-6'/-5'), 137.35 (d; C-6/-5). — MS: m/z (%) = 166 (17, M^+), 136 (10), 122 (43), 107 (45), 94 (25), 79 (100), 67 (18), 59 (17).

$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ (166.2) Ber. C 65.03 H 8.49 N 16.85
Gef. C 65.05 H 8.45 N 16.87

3.1.1.4. 3,3-Dimethyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en-hydrochlorid (4): In die Lösung von 4.80 g (28.9 mmol) 3 in 150 ml absol. Ether wird 2 h trockenes HCl-Gas eingeleitet. Die Kristalle werden abgesaugt, mit Ether gewaschen und über Phosphorpentoxid getrocknet. Ausb. 3.84 g (76%), Schmp. 276°C (Zers.). $^1\text{H-NMR}$: δ = 1.11 (dddd; 1H, 8b-H), 1.23 (s; 3H, CH_3), 1.30 (dddd; 1H, 7b-H), 1.49 (s; 3H, CH_3), 1.92 (dddd; 1H, 8a-H), 2.28 (dddd; 1H, 7a-H), 2.32 (dddd; 1H, 4-H), 4.11 (dddd; 1H, 1-H), 6.26 (ddd; 1H, 6-H), 6.54 (ddd; 1H, 5-H), 8.79 (br; 1H), 9.26 (br; 1H) (verschwinden beim Schütteln mit D_2O , NH). Kopplungskonstanten: 1/5: 0.9, 1/6: 5.4, 1/7a: 2.5, 1/7b: 2.5, 4/5: 6.6, 4/6: 0.8, 4/8a: 2.5, 4/8b: 2.5, 5/6: 8.1, 7a/7b: 12.5, 7a/8a: 9.5, 7a/8b: 5.7, 7b/8a: 2.5, 7b/8b: 12.5, 8a/8b: 12.5 Hz. — $^{13}\text{C-NMR}$: δ = 17.71 (t; C-7/-8), 19.41 (t; C-8/-7), 26.18 (q; CH_3), 28.27 (q; CH_3), 38.78 (d; C-4), 47.87 (d; C-1), 57.45 (s; C-3), 126.49 (d, C-5/-6), 138.00 (d; C-6/-5). — MS: m/z (%) = 137 (22), 122 (7), 109 (8), 94 (100), 80 (25), 79 (19), 58 (67).

$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{ClN}$ (173.7) Ber. C 62.24 H 9.29 N 8.06
Gef. C 62.10 H 9.39 N 8.16

3.1.1.5. 2-(Benzoyloxy)-3,3-dimethyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en (7c): Zur Lösung von 3.17 g (18.5 mmol) 4 in 50 ml Methylenchlorid gibt man 2.00 g gepulvertes Natriumhydroxid, tropft dann die Lösung von 9.00 g (36.9 mmol) Dibenzoylperoxid in 50 ml Methylenchlorid zu und rührt 36 h bei 20°C. Man versetzt mit 100 ml Wasser und extrahiert mit Chloroform. Nach Trocknen und Einengen der organischen Phase wird der ölige Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Ether/Petrolether 1:2). Das dabei isolierte Öl wird bei 0.1 Torr/70°C von Lösungsmittelresten befreit. Ausb. 3.87 g (81%). — IR: 1730 cm^{-1} (C=O). — Einige Signale in den NMR-Spektren sind verbreitert. $^1\text{H-NMR}$: δ = 1.00–1.52 (m; 2H), 1.83–1.97 (m; 1H), 2.05–2.23 (m; 1H) (7-, 8-H), 1.12 (s; 3H, CH_3), 1.39 (s; 3H, CH_3), 2.38 (m; 1H, 4-H), 4.05 (m; 1H, 1-H), 6.29–6.37 (m; 1H, 5-/6-H), 6.52–6.62 (m; 1H, 6-/5-H), 7.34–8.10 (m; 5H, Aromaten-H). — $^{13}\text{C-NMR}$: δ = 18.63 (t; C-7/-8), 21.36 (t; C-8/-7), 25.39 (q; CH_3), 27.86 (q; CH_3), 41.37 (d; C-4), 57.62 (d; C-1), 63.41 (s; C-3), 128.08 (d; Aromaten-C), 129.05 (d; Aromaten-C), 129.05 (d; C-5/-6), 129.44 (s; Aromaten-C), 132.56 (d; Aromaten-C), 135.94 (d; C-6/-5), 165.32 (s; C=O). — MS: m/z (%) = 257 (5, M^+), 242 (7), 229 (3), 214 (11), 178 (6), 136 (2), 105 (100), 80 (8), 79 (14), 77 (23), 51 (8).

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (257.2) Ber. C 74.68 H 7.44 N 5.44
Gef. C 74.31 H 7.42 N 5.25

3.1.1.6. 3,3-Dimethyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-oxyl (6): Zur Lösung von 2.81 g (10.9 mmol) 7c in 30 ml Methanol tropft man bei 0°C 2.00 g (11.2 mmol) 20proz. wäßrige Natriumhydroxidlösung. Nach 20 min versetzt man mit Wasser und extrahiert mit Methylenchlorid. Nach Trocknen und Einengen der organischen Phase wird der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt

(Ether). Es wird nur **6** eluiert, das bei der Sublimation (0.1 Torr/40°C) orangefarbene Kristalle ergibt, die gut lagerfähig sind. Ausb. 917 mg (55%), Schmp. 94°C. — UV: λ_{max} (ϵ_{max}) = 429 nm (8.9), 238 (3070), 212 (3450). — ESR: Triplett; a_N = 15.9 Gauß, g = 2.0071. — MS: m/z (%) = 152 (8, M^+), 122 (16), 107 (38), 80 (47), 79 (100).

$C_9H_{14}NO$ (152.2) Ber. C 71.02 H 9.27 N 9.20
Gef. C 71.01 H 9.36 N 9.38

3.1.1.7. 3,3-Dimethyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-ol (**5**): Zur Lösung von 4.20 g (27.6 mmol) **6** in 100 ml absol. Ether werden in kleinen Portionen 1.05 g (27.7 mmol) $LiAlH_4$ gegeben. Nach 30 min bei 20°C wird 15 min zum Sieden erhitzt. Man versetzt mit 100 ml Wasser und extrahiert mit Ether. Nach Trocknen und Einengen der Etherphase wird der Rückstand aus Ether/Petrolether (1:1) unter Stickstoff umkristallisiert. Das autoxidable **5** kann nur unter Stickstoff bei -20°C einige Zeit gelagert werden. Ausb. 3.99 g (94%), Schmp. 101°C. — IR: 3215 cm^{-1} (NOH).

Die Signale in den NMR-Spektren sind bei Raumtemp. stark verbreitert. Bei -40°C liegt das *endo*-Invertomere zu ca. 85% vor. Die Koaleszenztemperatur der Signale der Methylgruppen beträgt ca. -15°C. — 1H -NMR (25°C): δ = 0.89–1.09 (m; 1H), 1.12–1.30 (m; 1H), 1.63–2.02 (m; 2H) (7-, 8-H), 1.06 (s; 3H, CH_3), 1.21 (s; 3H, CH_3), 2.18 (m; 1H, 4-H), 3.78–3.83 (m; 1H, 1-H), 6.17–6.25 (m; 1H, 5-/6-H), 6.40–6.49 (m; 1H, 6-/5-H), 7.64 (br; 1H, verschwindet beim Schütteln mit D_2O , OH). — (-40°C): Die Signale des *exo*-Invertomeren sind nur angegeben, wenn sie eindeutig zu erkennen waren. δ = 0.87–1.38 (m; 2H, 0.98 (s; 0.45H, CH_3), 1.02 (s; 2.55H, CH_3), 1.18 (s; 2.55H, CH_3), 1.22 (s; 0.45H, CH_3), 1.58–1.99 (m; 2H), 2.26–2.39 (m; 1H, 4-H), 3.69–3.82 (m; 1H, 1-H), 6.18–6.30 (m; 1H, 5-/6-H), 6.32–6.45 (m; 0.15H, 5-H/6-H'), 6.45–6.57 (m; 0.85H, 6-/5-H). — ^{13}C -NMR (25°C): δ = 18.36 (t; C-7/-8), 22.60 (t; C-8/-7), 23.87 (q; CH_3), 28.80 (q; CH_3), 41.26 (d; C-4), 59.01 (d; C-1), 62.80 (s; C-3), 128.82 (d; C-5/-6), 135.92 (d; C-6/-5). — (-30°C): δ = 14.10 (t; C-7/-8'), 17.87 (t; C-7/-8), 19.48 (t; C-8/-7'), 22.36 (t; C-8/-7), 22.67 (q; CH_3), 23.87 (q; CH_3), 28.85 (q; CH_3), 31.10 (q; CH_3), 39.19 (d; C-4'), 40.70 (d; C-4), 56.84 (s; C-3'), 58.41 (d; C-1), 58.48 (d; C-1'), 62.35 (s; C-3), 128.13 (d; C-5/-6), 128.41 (d; C-5'/-6'), 135.71 (d; C-6/-5), 136.19 (d; C-6'/-5'). — MS: m/z (%) = 153 (10, M^+), 138 (8), 136 (2), 125 (3), 110 (100), 80 (52), 79 (40).

$C_9H_{15}NO$ (153.2) Ber. C 70.55 H 9.87 N 9.14
Gef. C 70.26 H 10.04 N 9.06

3.1.2. Weg B

3.1.2.1. 3,3-Dimethyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-oxyl (**6**): 13.0 g (78.3 mmol) **3** werden, wie unter 3.1.1.4. beschrieben, mit HCl-Gas denitrosiert. Das Hydrochlorid wird aus der Suspension durch zweimaliges Ausschütteln mit Wasser extrahiert und das Amin durch Zugabe von konz. Natriumhydroxidlösung freigesetzt. Man extrahiert mit Ether, trocknet die organische Phase mit Natriumsulfat und destilliert den Ether bis auf 10 ml ab. Der Rückstand wird in 200 ml Methanol und 15 ml Acetonitril aufgenommen und die Lösung mit 4.0 g (48 mmol) Natriumhydrogencarbonat und 500 mg (1.53 mmol) Natriumwolframat versetzt. Bei 0°C tropft man in 60 min 10 ml (30proz., 98.0 mmol) Wasserstoffperoxid zu und rührt 15 h bei 0°C, dann 3 d bei 20°C. Nach Zugabe von 200 ml Wasser wird mit Chloroform extrahiert. Nach Trocknen und Einengen der organischen Phase wird der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Ether/Petrolether 1:1). — In allen Eigenschaften übereinstimmend mit der unter 3.1.1.6. dargestellten Substanz. Ausb. 7.10 g (70%).

3.1.2.2. Alkohol **5**: Aus der Vorstufe wie unter 3.1.1.7. beschrieben.

3.2. O-Benzoyl-Derivate von **5**

3.2.1. Allgemeine Arbeitsvorschrift: Die Lösung von 200 mg (1.31 mmol) **5** in 40 ml Methylenchlorid wird unter Stickstoff mit

160 mg (4.00 mmol) gepulvertem Natriumhydroxid versetzt, dann in 10 min mit 1.45 mmol des Säurechlorids, gelöst in 20 ml Methylenchlorid. Nach 20 min bei 20°C versetzt man mit Wasser und extrahiert mit Chloroform. Nach Trocknen und Einengen der organischen Phase reinigt man den Rückstand säulenchromatographisch (Ether/Petrolether 1:2) und durch Umkristallisieren aus Ether. Ausb. 85–92%. In den NMR-Spektren sind bei 20°C alle Signale, außer denen der Aromaten-H, stark verbreitert.

3.2.2. 2-(3,5-Dinitrobenzoyloxy)-3,3-dimethyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en (**7a**): Mit 3,5-Dinitrobenzoylchlorid. Schmp. 146°C. — IR: 1741 cm^{-1} (C=O). — 1H -NMR: δ = 1.07–1.21 (m; 1H), 1.38–1.52 (m; 1H), 1.87–1.99 (m; 1H), 2.06–2.21 (m; 1H) (7-, 8-H), 1.12 (s; 3H, CH_3), 1.42 (s; 3H, CH_3), 2.45–2.50 (m; 1H, 4-H), 4.10–4.17 (m; 1H, 1-H), 6.32–6.43 (m; 1H, 5-/6-H), 6.65–6.73 (m; 1H, 6-/5-H), 9.08 (t; 1H), 9.12 (d; 2H) (Aromaten-H). — ^{13}C -NMR: δ = 18.67 (t; C-7/-8), 21.85 (t, br; C-8/-7), 24.99 (q, br; CH_3), 28.38 (q, br; CH_3), 41.99 (d; C-4), 58.18 (d; C-1), 64.27 (s, br; C-3), 122.18 (d; Aromaten-C), 128.57 (d; C-5/-6), 129.09 (d; Aromaten-C), 133.31 (s; Aromaten-C), 136.73 (d; C-6/-5), 148.57 (s; Aromaten-C), 161.71 (s; C=O). — MS: m/z (%) = 195 (21), 165 (4), 149 (17), 136 (46), 109 (52), 95 (75), 94 (100), 79 (82), 59 (86). — FD-Messung: m/z = 347 (100%, M^+).

$C_{16}H_{17}N_3O_6$ (347.3) Ber. C 55.33 H 4.93 N 12.10
Gef. C 55.05 H 5.02 N 12.03

3.2.3. 3,3-Dimethyl-2-(4-nitrobenzoyloxy)-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en (**7b**): Mit 4-Nitrobenzoylchlorid. Schmp. 107°C. — IR: 1742 cm^{-1} (C=O). — 1H -NMR: δ = 1.05–1.20 (m; 1H), 1.32–1.51 (m; 1H), 1.83–1.97 (m; 1H), 2.05–2.22 (m; 1H) (7-, 8-H), 1.10 (s; 3H, CH_3), 1.38 (s; 3H, CH_3), 2.39–2.47 (m; 1H, 4-H), 4.04–4.12 (m; 1H, 1-H), 6.29–6.37 (m; 1H, 5-/6-H), 6.60–6.68 (m; 1H, 6-/5-H), 8.12 (d; 2H), 8.29 (d; 2H) (Aromaten-H). — MS: m/z (%) = 302 (17, M^+), 287 (26), 259 (100), 223 (22), 150 (86), 136 (11), 122 (43), 80 (98), 79 (82).

$C_{16}H_{18}N_2O_4$ (302.3) Ber. C 63.56 H 6.00 N 9.27
Gef. C 63.59 H 6.07 N 9.20

3.2.4. 2-(Benzoyloxy)-3,3-dimethyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en (**7c**): Mit Benzoylchlorid. **7c** stimmt in allen physikalischen Eigenschaften mit denen der in 3.1.1.5. hergestellten Substanz überein.

3.2.5. 2-(3,5-Dimethoxybenzoyloxy)-3,3-dimethyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en (**7d**): Mit 3,5-Dimethoxybenzoylchlorid. Schmp. 79°C. — IR: 1740 cm^{-1} (C=O). — 1H -NMR: δ = 1.05–1.19 (m; 1H), 1.23–1.52 (m; 1H), 1.82–1.94 (m; 1H), 2.09–2.15 (m; 1H) (7-, 8-H), 1.10 (s; 3H, CH_3), 1.39 (s; 3H, CH_3), 2.36–2.46 (m; 1H, 4-H), 3.82 (s; 6H, OCH_3), 4.03–4.07 (m; 1H, 1-H), 6.28–6.34 (m; 1H, 5-/6-H), 6.54–6.64 (m; 1H, 6-/5-H), 6.66 (t; 1H), 7.10 (d; 2H) (Aromaten-H). — MS: m/z (%) = 317 (4, M^+), 274 (2), 238 (2), 165 (100), 137 (23), 122 (20), 94 (36), 79 (44).

$C_{18}H_{23}NO_4$ (317.3) Ber. C 68.12 H 7.30 N 4.41
Gef. C 68.44 H 7.38 N 4.17

3.3. N-Benzoyl-Derivate von **4**

3.3.1. Allgemeine Arbeitsvorschrift: Zur Lösung von 100 mg (0.576 mmol) **4** in 20 ml Methylenchlorid gibt man 120 mg (3.00 mmol) gepulvertes Natriumhydroxid, dann in 10 min 0.61 mmol des Säurechlorids, gelöst in 10 ml Methylenchlorid. Nach 15 min bei 20°C wird Wasser zugegeben. Die organische Phase wird getrocknet und eingeeengt, der Rückstand säulenchromatographisch (Ether/Petrolether 1:1) und durch Umkristallisieren gereinigt. Ausb. 93–96%.

3.3.2. 2-(3,5-Dinitrobenzoyl)-3,3-dimethyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en (**8a**): Mit 3,5-Dinitrobenzoylchlorid. Schmp. 134°C (Ether). — IR: 1626 cm^{-1} (C=O). — 1H -NMR: δ = 1.31 (dddd; 1H, 8b-H),

1.39 (dddd; 1H, 7b-H), 1.48 (s; 3H, CH₃), 1.73 (s; 3H, CH₃), 1.94 (dddd; 1H, 7a-H), 2.18 (dddd; 1H, 8a-H), 2.46 (dddd; 1H, 4-H), 4.03 (dddd; 1H, 1-H), 6.27 (ddd; 1H, 6-H), 6.63 (ddd; 1H, 5-H), 8.53 (d; 2H), 9.06 (t; 1H) (Aromaten-H). Kopplungskonstanten: 1/5: 1.1, 1/6: 5.9, 1/7a: 3.0, 1/7b: 2.5, 4/5: 6.8, 4/6: 1.2, 4/8a: 2.8, 4/8b: 2.8, 5/6: 8.1, 7a/7b: 12.0, 7a/8a: 10.0, 7a/8b: 4.0, 7b/8a: 2.5, 7b/8b: 11.0, 8a/8b: 12.0 Hz. — MS: m/z (%) = 331 (10, M⁺), 316 (37), 288 (92), 195 (100), 149 (48), 105 (26), 80 (67), 79 (39), 75 (42).

C₁₆H₁₇N₃O₅ (331.3) Ber. C 58.00 H 5.17 N 12.68
Gef. C 58.01 H 5.32 N 12.38

3.3.3. 3,3-Dimethyl-2-(4-nitrobenzoyl)-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en (**8b**): Mit 4-Nitrobenzoylchlorid. Schmp. 164°C (Ether/Petrol-ether 1:1). — IR: 1620 cm⁻¹ (C=O). — ¹H-NMR: δ = 1.19–1.39 (m; 2H), 1.76–1.92 (m; 1H), 2.10–2.17 (m; 1H) (7-, 8-H), 1.46 (s; 3H, CH₃), 1.72 (s; 3H, CH₃), 2.39–2.42 (m; 1H, 4-H), 4.00–4.02 (m; 1H, 1-H), 6.18–6.23 (m; 1H, 5-/6-H), 6.55–6.59 (m; 1H, 6-/5-H), 7.51 (d; 2H), 8.28 (d; 2H) (Aromaten-H). — MS: m/z (%) = 286 (68, M⁺), 271 (38), 258 (10), 243 (68), 207 (8), 150 (100), 104 (32), 80 (23).

C₁₆H₁₈N₂O₃ (286.3) Ber. C 67.12 H 6.34 N 9.78
Gef. C 67.26 H 6.51 N 9.99

3.3.4. 2-Benzoyl-3,3-dimethyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en (**8c**): Mit Benzoylchlorid. Schmp. 102°C (Ether/Petrol-ether 1:1). — IR: 1625 cm⁻¹ (C=O). — ¹H-NMR: δ = 1.16–1.42 (m; 2H), 1.84 bis 1.94 (m; 1H), 2.05–2.29 (m; 1H) (7-, 8-H), 1.48 (s; 3H, CH₃), 1.73 (s; 3H, CH₃), 2.32–2.40 (m; 1H, 4-H), 4.19–4.23 (m; 1H, 1-H), 6.18–6.26 (m; 1H, 5-/6-H), 6.48–6.56 (m; 1H, 6-/5-H), 7.32–7.43 (m; 5H, Aromaten-H). — ¹³C-NMR: δ = 18.56 (t; C-7/-8), 24.97 (q; CH₃), 25.11 (q; CH₃), 25.31 (t; C-8/-7), 43.68 (d; C-4), 51.14 (d; C-1), 58.37 (s; C-3), 126.03 (d), 128.31 (d), 128.67 (d), 129.29 (d), 136.77 (d), 138.68 (s) (Aromaten-C, C-5, -6), 168.88 (s; C=O). — MS: m/z (%) = 241 (26, M⁺), 226 (37), 213 (11), 198 (73), 136 (39), 105 (100), 77 (59).

C₁₆H₁₉NO (241.3) Ber. C 79.63 H 7.94 N 5.80
Gef. C 79.55 H 7.98 N 5.69

3.3.5. 2-(3,5-Dimethoxybenzoyl)-3,3-dimethyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en (**8d**): Mit 3,5-Dimethoxybenzoylchlorid. Schmp. 139°C (Petrol-ether). — IR: 1628 cm⁻¹ (C=O). — ¹H-NMR: δ = 1.20–1.35 (m; 2H), 1.82–1.90 (m; 1H), 2.01–2.14 (m; 1H) (7-, 8-H), 1.43 (s; 3H, CH₃), 1.69 (s; 3H, CH₃), 2.33–2.37 (m; 1H, 4-H), 3.80 (s; 6H, OCH₃), 4.15–4.24 (m; 1H, 1-H), 6.16–6.27 (m; 1H, 5-/6-H), 6.63–6.55 (m; 3H, Aromaten-H), 6.48–6.56 (m; 1H, 6-/5-H). — MS: m/z (%) = 301 (13, M⁺), 286 (8), 258 (14), 165 (100), 137 (20), 122 (23), 107 (12), 79 (16).

C₁₈H₂₃NO₃ (301.4) Ber. C 71.73 H 7.69 N 4.65
Gef. C 72.04 H 7.82 N 4.38

3.4. 3,3-Dimethyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ol (**11**)

3.4.1. Weg A

3.4.1.1. 3,3-Dimethyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-oxyl (**10**): Durch Oxidation von 3,3-Dimethyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan-hydrochlorid¹⁵ (**9**) mit Wasserstoffperoxid analog 3.1.2.1. Ausb. 1.01 g (59%), Schmp. 93°C. — UV: λ_{max} (ϵ_{max}) = 447 nm (6.3), 242 (3060). — ESR: Triplett; a_N = 15.1 Gauß, g = 2.0072. — MS: m/z (%) = 154 (2, M⁺), 140 (3), 138 (1), 124 (12), 109 (18), 95 (26), 81 (100), 67 (92).

C₉H₁₆NO (154.2) Ber. C 70.09 H 10.46 N 9.08
Gef. C 70.11 H 10.55 N 9.10

3.4.1.2. 3,3-Dimethyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ol (**11**): 2.00 g (13.0 mmol) **10** werden analog 3.1.1.7. mit LiAlH₄ in Ether reduziert. Ausb. 1.92 g (95%), Schmp. 123°C. — IR: 3210 cm⁻¹ (NOH). — Die Signale in den NMR-Spektren sind bei Raumtemp. stark verbreitert. ¹H-NMR (25°C): δ = 1.25 (s; 6H, CH₃), 1.29–1.52 (m; 5H), 1.79–2.22 (m; 4H), 2.95–3.02 (m; 1H, 1-H). — (–40°C): δ =

1.30 (s; 3H, CH₃), 1.38 (s; 3H, CH₃), 1.41–2.30 (m; 9H), 3.00–3.10 (m; 1H, 1-H), 10.15 (s, br; 1H, NOH). — ¹³C-NMR (25°C): δ = 21.57 (t), 25.89 (q, br; CH₃), 35.52 (d; C-4), 56.72 (d; C-1), 60.06 (s; C-3). — (–20°C): δ = 17.92 (t), 21.50 (t), 21.81 (t), 25.45 (t), 22.98 (q; CH₃), 28.90 (q; CH₃), 35.35 (d; C-4), 56.86 (d; C-1), 60.11 (s; C-3). — MS: m/z (%) = 155 (13, M⁺), 140 (100), 138 (8), 124 (33), 96 (38), 81 (75), 79 (45), 69 (47), 67 (83), 55 (64).

C₉H₁₇NO (155.2) Ber. C 69.63 H 11.04 N 9.02
Gef. C 69.35 H 11.24 N 9.01

3.4.2. Weg B

Die Lösung von 2.70 g (17.8 mmol) **6** in 40 ml Cyclohexan wird mit 30 mg 10proz. Palladium/Kohle versetzt und 30 min bei 2.5 bar und 20°C hydriert. Nach Filtrieren und Einengen wird der Rückstand aus Ether/Petrol-ether (1:1) umkristallisiert. In allen Eigenschaften übereinstimmend mit dem unter 3.4.1.2. beschriebenen Produkt. Ausb. 2.69 g (98%). — Bei höherem Wasserstoffdruck und längeren Reaktionszeiten erfolgt Reduktion bis zum Amin **9**.

3.5. O-Benzoyl-Derivate von **11**

3.5.1. Allgemeine Arbeitsvorschrift: Umsetzung von 200 mg (1.30 mmol) **11** und Aufarbeitung erfolgen wie bei 3.2.1. Ausbeuten 87–94%. In den NMR-Spektren sind alle Signale außer denen der Aromaten-H stark verbreitert.

3.5.2. 2-(3,5-Dinitrobenzoyloxy)-3,3-dimethyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan (**12a**): Mit 3,5-Dinitrobenzoylchlorid. Schmp. 161°C (Ether). — IR: 1740 cm⁻¹ (C=O). — ¹H-NMR: δ = 1.39 (s; 6H, CH₃), 1.44–1.76 (m; 5H), 1.97–2.29 (m; 4H) (4-, 5-, 6-, 7-, 8-H), 3.31–3.38 (m; 1H, 1-H), 9.11 (d; 2H), 9.22 (t; 1H) (Aromaten-H). — ¹³C-NMR: δ = 21.46 (t; C-5, -8/C-6, -7), 21.96 (t, br; C-6, -7/C-5, -8), 26.20 (q, br; CH₃), 35.87 (d; C-4), 55.80 (d; C-1), 62.09 (s; C-3), 121.97 (d), 128.89 (d), 133.27 (s), 148.37 (s) (Aromaten-C), 161.49 (s; C=O). — MS: m/z (%) = 349 (14, M⁺), 334 (100), 195 (12), 154 (76), 138 (16), 124 (53), 81 (64), 55 (52).

C₁₆H₁₉N₃O₆ (349.3) Ber. C 55.01 H 5.48 N 12.03
Gef. C 54.80 H 5.51 N 12.07

3.5.3. 2-(Benzoyloxy)-3,3-dimethyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan (**12c**): Mit Benzoylchlorid. Schmp. 51°C (Petrol-ether). — IR: 1725 cm⁻¹ (C=O). — ¹H-NMR: δ = 1.35 (s; 6H, CH₃), 1.37–1.69 (m; 5H), 1.95–2.28 (m; 4H) (4-, 5-, 6-, 7-, 8-H), 3.27–3.31 (m; 1H, 1-H), 7.39–8.07 (m; 5H, Aromaten-H). — ¹³C-NMR: δ = 21.62 (t; C-5, -8/C-6, -7), 22.01 (t; C-6, -7/C-5, -8), 26.24 (q; CH₃), 35.92 (d; C-4), 55.48 (d; C-1), 61.79 (s; C-3), 128.27 (d), 129.18 (d), 129.64 (s), 132.63 (d) (Aromaten-C), 165.25 (s; C=O). — MS: m/z (%) = 259 (3, M⁺), 244 (21), 154 (2), 124 (18), 122 (8), 105 (100), 93 (18), 77 (22).

C₁₆H₂₁NO₂ (259.2) Ber. C 74.10 H 8.16 N 5.40
Gef. C 74.26 H 8.21 N 5.42

3.5.4. 2-(3,5-Dimethoxybenzoyloxy)-3,3-dimethyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan (**12d**): Mit 3,5-Dimethoxybenzoylchlorid. Schmp. 88°C (Petrol-ether). — IR: 1739 cm⁻¹ (C=O). — ¹H-NMR: δ = 1.33 (s; 6H, CH₃), 1.39–1.62 (m; 5H), 1.89–2.27 (m; 4H) (4-, 5-, 6-, 7-, 8-H), 3.21–3.29 (m; 1H, 1-H), 3.82 (s; 6H, OCH₃), 6.50 (t; 1H), 7.14 (d; 2H) (Aromaten-H). — MS: m/z (%) = 319 (6, M⁺), 304 (7), 165 (100), 154 (2), 138 (3), 122 (12), 81 (12), 79 (11).

C₁₈H₂₅NO₄ (319.4) Ber. C 67.69 H 7.89 N 4.39
Gef. C 67.64 H 7.79 N 4.25

3.6. N-Benzoyl-Derivate von **9**

3.6.1. Allgemeine Arbeitsvorschrift: Die Synthesen wurden analog zu 3.3.1. durchgeführt. Die Ausbeuten lagen bei 90–92%.

3.6.2. 2-Benzoyl-3,3-dimethyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan (**13c**): Mit Benzoylchlorid. Schmp. 143°C (Ether). — IR: 1623 cm⁻¹ (C=O). — ¹H-NMR: δ = 1.42–1.59 (m; 5H, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-H),

1.70 (s; 6H, CH₃), 1.70–1.85 (m; 2H), 2.03–2.16 (m; 2H) (4-, 5-, 6-, 7-, 8-H), 3.48–3.52 (m; 1H, 1-H), 7.27–7.36 (m; 5H, Aromaten-H). — ¹³C-NMR: δ = 21.78 (t; C-5, -8/C-6, -7), 25.27 (q; CH₃), 26.02 (t; C-6, -7/C-5, -8), 38.25 (d; C-4), 49.47 (d; C-1), 57.86 (s; C-3), 126.80 (d), 127.95 (d), 129.44 (d), 136.85 (s) (Aromaten-C), 168.83 (s; C=O). — MS: *m/z* (%) = 243 (2, M⁺), 228 (20), 105 (100), 77 (39).

C₁₆H₂₁NO (243.4) Ber. C 78.97 H 8.70 N 5.76
Gef. C 78.92 H 8.71 N 5.51

3.6.3. 2-(3,5-Dimethoxybenzoyl)-3,3-dimethyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan (**13d**): Mit 3,5-Dimethoxybenzoylchlorid. Schmp. 159°C (Ether). — IR: 1622 cm⁻¹ (C=O). — ¹H-NMR: δ = 1.41 bis 1.58 (m; 5H), 1.65 (s; 6H, CH₃), 1.68–1.88 (m; 2H), 1.95–2.12 (m; 2H), 3.54–3.68 (m; 1H, 1-H), 3.80 (s; 6H, OCH₃), 6.40–6.48 (m; 3H, Aromaten-H). — MS: *m/z* (%) = 303 (18, M⁺), 288 (54), 165 (100), 137 (18), 122 (19), 107 (12), 94 (48), 77 (11).

C₁₈H₂₃NO₃ (303.4) Ber. C 71.26 H 8.31 N 4.62
Gef. C 71.31 H 8.30 N 4.71

4. Umlagerungen bei der Umsetzung von **5** mit 4-Methylbenzolsulfonylchlorid

4.1. 8,8-Dimethyl-6-(4-methylphenylsulfonyloxy)-1-azabicyclo[3.2.1]octan (**14**): Zur Lösung von 180 mg (1.18 mmol) **5** in 10 ml Methylenchlorid gibt man unter Stickstoff 80.0 mg (2.00 mmol) gepulvertes Natriumhydroxid, dann in 30 min 230 mg (1.21 mmol) Tosylchlorid, gelöst in 20 ml Methylenchlorid. Nach 30 min bei 20°C werden 30 ml Wasser zugesetzt, die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase mit Methylenchlorid extrahiert. Nach Trocknen und Einengen der organischen Phasen wird der Rückstand in 5 ml Ether aufgenommen. Durch Zusatz von Petrolether bei -20°C wird das Produkt zur Kristallisation gebracht. — Die Verbindung entsteht als Gemisch der *exo*- und *endo*-Formen im Verhältnis von ca. 2:1, dessen Trennung nicht gelang. Daneben wurden keine anderen Produkte gefunden (DC, NMR). Ausb. 227 mg (74%), Schmp 59°C. — ¹H-NMR: *exo*-Isomer: δ = 1.27 (s; 3H, CH₃), 1.31 (s; 3H, CH₃), 1.48 (dddd; 1H, 4-H), 1.68–1.79 (m; 2H, 3-, 4-H), 1.82 (dd; 1H, 5-H), 1.92 (dddd; 1H, 3-H), 2.13 (ddd; 1H, 2-H), 2.46 (s; 3H, Ar-CH₃), 2.49 (d; 1H, 7-H), 5.00 (s; 1H, 6-H), 7.36 (d; 2H), 7.82 (d; 2H) (Aromaten-H). Kopplungskonstanten: 2/3: 2.0 und 2.8, 2/7: 6.0, 3/3: 10.5, 3/4: 11.2 und 5.1, 4/4: 14.0, 4/5: 2.0 und 3.9, 5/6: <0.2, 6/7: <0.2 Hz. — *endo*-Isomer: δ = 1.10 (s; 3H, CH₃), 1.29 (s; 3H, CH₃), 1.45–2.10 (m; 6H), 2.33 (dd; 1H, 7-H), 2.46 (s; 3H, Ar-CH₃), 5.25 (dd; 1H, 6-H), 7.36 (d; 2H), 7.87 (d; 2H) (Aromaten-H). Kopplungskonstanten: 2/7: 5.1, 5/6: 5.9, 6/7: 4.9 Hz. — ¹³C-NMR: Siehe Lit.¹⁾. — MS: *m/z* (%) = 307 (2, M⁺), 173 (4), 155 (4), 152 (7), 136 (100), 91 (17), 79 (18), 58 (37).

C₁₆H₂₁NO₃S (307.4) Ber. C 62.51 H 6.89 N 4.56
Gef. C 62.82 H 6.98 N 4.57

4.2. Umsetzung von **5** mit überschüssigem Tosylchlorid: Zur Lösung von 400 mg (2.61 mmol) **5** in 30 ml Methylenchlorid gibt man unter Stickstoff 280 mg (7.00 mmol) Natriumhydroxid, dann in 2 h 1.10 g (5.78 mmol) Tosylchlorid, gelöst in 40 ml Methylenchlorid. Nach 48 h bei 20°C arbeitet man wie unter 4.1. beschrieben auf. Das Produktgemisch wird säulenchromatographisch getrennt (Ether/Petrolether 1:1.5) und durch Umkristallisieren gereinigt. In folgender Reihenfolge werden drei Produkte eluiert:

a) *exo*-4,anti-8-Dichlor-7,7-dimethyl-6-(4-methylphenylsulfonyl)-6-azabicyclo[3.2.1]octan (**15a**): Ausb. 90.8 mg (9.6%), Schmp. 121°C (Petrolether). — ¹H-NMR: δ = 1.66 (s; 3H, 7-CH₃), 1.69 (s; 3H, 7-CH₃), 1.83 (ddd; 1H, 3b-H), 1.92–1.99 (m; 2H, 2-H), 2.22 (m, br; 1H, 1-H), 2.42 (s; 3H, Ar-CH₃), 2.51 (dddd; 1H, 3a-H), 4.13 (dd; 1H, 5-H), 4.61 (dd; 1H, 4-H), 4.67 (s, br; 1H, 8-H), 7.29 (d; 2H), 7.81

(d; 2H) (Aromaten-H). — ¹³C-NMR: δ = 21.53 (q; Ar-CH₃), 26.22 (t; C-2/-3), 26.63 (t; C-3/-2), 26.78 (q; CH₃), 28.41 (q; CH₃), 52.91 (d; C-1), 59.91 (d; C-4/-5), 60.35 (d; C-5/-4), 68.52 (s; C-1), 71.28 (d; C-8), 127.68 (d), 129.39 (d), 137.97 (s), 143.39 (s) (Aromaten-C). — MS: *m/z* (%) = 365 (4, M⁺), 363 (15, M⁺), 361 (18, M⁺), 346 (45), 326 (3), 284 (35), 248 (2), 206 (25), 170 (4), 155 (54), 108 (5), 91 (100).

C₁₆H₂₁Cl₂NO₂S (362.3) Ber. C 53.04 H 5.84 N 3.87
Gef. C 53.10 H 5.92 N 3.58

b) *exo*-4-Chlor-7,7-dimethyl-6-(4-methylphenylsulfonyl)-anti-8-(4-methylphenylsulfonyloxy)-6-azabicyclo[3.2.1]octan (**15b**): Ausb. 451 mg (35%), Schmp. 135°C (Ether). — ¹H- und ¹³C-NMR: Siehe Lit.¹⁾. — Kern-Overhauser-Effekt im ¹H-NMR: Wenn bei 1.69 ppm (CH₃-Gruppe) eingestrahlt wird, steigt die Intensität des Signals bei 2.45 ppm (3a-H) um 5.8%. — MS: *m/z* (%) = 499 (3, M⁺), 497 (7, M⁺), 482 (93), 462 (5), 446 (26), 342 (68), 248 (44), 227 (38), 170 (36), 155 (96), 91 (100).

C₂₃H₂₈ClNO₅S₂ (498.1) Ber. C 55.47 H 5.67 N 2.81
Gef. C 55.26 H 5.77 N 2.57

c) 7,7-Dimethyl-6-(4-methylphenylsulfonyl)-*exo*-4,anti-8-bis(4-methylphenylsulfonyloxy)-6-azabicyclo[3.2.1]octan (**15c**): Ausb. 101 mg (6.1%), Schmp. 149°C (Zers.) (Ether). — ¹H-NMR: δ = 1.41 (s; 3H, 7-CH₃), 1.57 (s; 3H, 7-CH₃), 1.62–2.09 (m; 3H, 2-, 3b-H), 2.09–2.14 (m, br; 1H, 1-H), 2.36–2.51 (m; 1H, 3a-H), 2.44 (s; 3H), 2.47 (s; 3H), 2.48 (s; 3H) (Ar-CH₃), 3.71 (dd; 1H, 5-H), 4.73 (s, br; 1H, 8-H), 4.77 (dd; 1H, 4-H), 7.27 (d; 2H), 7.34 (d; 2H), 7.38 (d; 2H), 7.51 (d; 2H), 7.58 (d; 2H), 7.77 (d; 2H) (Aromaten-H). — ¹³C-NMR: δ = 21.56 (q), 21.70 (q), 21.70 (q) (Ar-CH₃), 23.20 (t; C-2/-3), 24.50 (t; C-3/-2), 26.02 (q; 7-CH₃), 27.66 (q; 7-CH₃), 50.18 (d; C-1), 64.34 (d; C-5), 68.03 (s; C-7), 79.73 (d; C-4/-8), 81.03 (d; C-8/-4), 127.41 (d), 127.71 (d), 128.19 (d), 129.35 (d), 130.00 (d), 130.01 (d), 132.85 (s), 132.85 (s), 137.57 (s), 143.27 (s), 145.01 (s), 145.20 (s) (Aromaten-C). — MS: *m/z* (%) = 633 (5, M⁺), 618 (82), 478 (76), 461 (48), 447 (96), 342 (30), 306 (48), 291 (61), 274 (51), 172 (76), 155 (93), 134 (85), 120 (95), 92 (100), 80 (99).

C₃₀H₃₅NO₈S₃ (633.8) Ber. C 56.85 H 5.57
Gef. C 56.88 H 5.64

4.3. Umsetzungen von **14** mit 4-Methylbenzolsulfonylchlorid

a) Die Lösung von 50.0 mg (0.163 mmol) **14** in 10 ml Methylenchlorid wird mit 10.0 mg (0.250 mmol) Natriumhydroxid und 35.0 mg (0.184 mmol) Tosylchlorid versetzt und 50 h bei 20°C gerührt. Man wäscht die Reaktionsmischung mit Wasser und trocknet die organische Phase mit Natriumsulfat. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird säulenchromatographisch (Laufmittel Ether/Petrolether 1:1.5) getrennt. Ausbeuten siehe Tab. 6.

Tab. 6. Ausbeuten bei Tosylierungsversuchen mit **14**

	15a	15b	15c
a)	2.2 mg (3.7%)	42.7 mg (53%)	5.4 mg (5.2%)
b)	5.9 mg (9.9%)	29.5 mg (37%)	—
c)	—	23.3 mg (29%)	34.3 mg (33%)

b) 50.0 mg (0.163 mmol) **14** werden wie unter a) beschrieben, jedoch ohne Natriumhydroxid, umgesetzt. Ausbeuten siehe Tab. 6.

c) 50.0 mg (0.163 mmol) **14** werden in 30 ml Acetonitril mit 20.0 mg (0.500 mmol) Natriumhydroxid und 70.0 mg (0.368 mmol) Tosylchlorid wie unter a) beschrieben umgesetzt. Ausbeuten siehe Tab. 6.

5. Umlagerungen der *O*-Benzoylderivate 7: Bei Reaktionszeiten von > 10 h trat starke Zersetzung auf.

5.1. Umlagerung von 2-(3,5-Dinitrobenzoyloxy)-3,3-dimethyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en (**7a**)

5.1.1. Reaktion in Toluol: 100 mg (0.288 mmol) **7a** werden in 30 ml Toluol 3 h zum Sieden erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand säulenchromatographisch (Laufmittel Ether) gereinigt: *exo*-2-(3,5-Dinitrobenzoyloxy)-8,8-dimethyl-1-azabicyclo[3.2.1]oct-6-en (**19a**), Ausb. 81.4 mg (81%), Schmp. 174°C (Ether). — IR: 1732 cm⁻¹ (C=O). — ¹H- und ¹³C-NMR: Siehe Lit.¹⁾ — Kern-Overhauser-Effekte im ¹H-NMR: Bei Einstrahlung auf die Signale der Methylgruppen (1.26 bzw. 1.68 ppm) sowie von 2-H (5.90 ppm) trat keine signifikante Änderung der übrigen Signale ein.

C₁₆H₁₇N₃O₆ (347.3) Ber. C 55.33 H 4.93 N 12.10
Gef. C 54.72 H 4.92 N 11.83

Hochauflösung: Ber. 347.1111; Gef. 347.1117

5.1.2. Reaktion in Acetonitril: Analog 5.1.1. werden 50.0 mg (0.144 mmol) **7a** 1 h in 20 ml Acetonitril umgesetzt. Ausb. 45.2 mg (90%) **19a**.

5.1.3. Bestimmung der Reaktionsgeschwindigkeit: Die Lösung von 67.3 mg (0.194 mmol) **7a** in 50 ml Toluol wurde bei 70.2°C gehalten. Bis zu einem Umsatz von ca. 90% wurde alle 5 h eine Probe von 5.00 ml entnommen, das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, der Rückstand säulenchromatographisch (Ether/Petrolether 1:1) getrennt und das Eluat UV-spektrometrisch untersucht. Die Auftragung der Logarithmen der so ermittelten Konzentrationen gegen die Zeit ergab eine Gerade (in beiden Fällen Korrelationskoeffizient 0.992; Fehler der *k*-Werte ca. 4%). Geschwindigkeitskonstante: *k* = 2.7 · 10⁻⁶ s⁻¹.

In gleicher Weise wurde die Geschwindigkeitskonstante in Acetonitril bestimmt: *k* = 1.0 · 10⁻⁴ s⁻¹.

5.2. Umlagerung von 3,3-Dimethyl-2-(4-nitrobenzoyloxy)-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en (**7b**)

5.2.1. Reaktion in Toluol: Die Lösung von 100 mg (0.331 mmol) **7b** in 30 ml Toluol wird 70 h zum Sieden erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels reinigt man den Rückstand säulenchromatographisch (Ether/Petrolether 1:1): 8,8-Dimethyl-*exo*-2-(4-nitrobenzoyloxy)-1-azabicyclo[3.2.1]oct-6-en (**19b**), Ausb. 31.8 mg (32%), Schmp. 145°C (Ether). — IR: 1715 cm⁻¹ (C=O). — ¹H-NMR: δ = 1.24 (s; 3H, CH₃), 1.62 (s; 3H, CH₃), 1.57–1.79 (m; 2H, 3b-, 4a-H), 1.97–2.02 (m, br; 1H, 5-H), 2.02–2.16 (m; 1H, 4b-H), 2.43–2.61 (m; 1H, 3a-H), 5.88 (dd; 1H, 2-H), 5.92 (dd; 1H, 6-H), 6.19 (d; 1H, 7-H), 8.27 (m; 4H, Aromaten-H). — MS: *m/z* (%) = 302 (35, M⁺), 244 (58), 152 (36), 150 (96), 136 (19), 104 (50), 94 (100), 76 (44).

C₁₆H₁₈N₂O₄ (302.3) Ber. C 63.56 H 6.00 N 9.27
Gef. C 63.56 H 5.88 N 9.28

5.2.2. Reaktion in Acetonitril: Analog zu 5.2.1. werden 75.0 mg (0.248 mmol) **7b** 12 h in 25 ml Acetonitril umgesetzt. Ausb. 62.2 mg (83%) **19b**.

5.3. Umlagerung von 2-(Benzoyloxy)-3,3-dimethyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en (**7c**)

5.3.1. Reaktion in Toluol: Die Lösung von 200 mg (0.778 mmol) **7c** in 50 ml Toluol wird 2 d zum Sieden erhitzt. (Biphenyl und Bibenzyl konnten als Nebenprodukte durch GC nicht nachgewiesen werden.) Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird säulenchromatographisch (Ether/Petrolether 1:1) vorgereinigt, dann getrennt (Essigester/Chloroform 1:3). In folgender Reihenfolge wurden zwei Produkte eluiert:

a) **8c** (vgl. 3.3.4.); Ausb. 74.3 mg (39%).

b) *exo*-2-(Benzoyloxy)-8,8-dimethyl-1-azabicyclo[3.2.1]oct-6-en (**19c**): Das durch die Säulentrennung erhaltene Öl ließ sich nicht kristallisieren. Es wurde bei 0.1 Torr vom Lösungsmittel befreit. Ausb. 35.8 mg (18%). — IR: 1722 cm⁻¹ (C=O). — ¹H-NMR: δ = 1.18 (s; 3H, CH₃), 1.51 (dddd; 1H, 3b-H), 1.58 (s; 3H, CH₃), 1.64 (dddd; 1H, 4a-H), 1.91 (ddd; 1H, 5-H), 1.99 (dddd; 1H, 4b-H), 2.42 (dddd; 1H, 3a-H), 5.78 (dd; 1H, 2-H), 5.83 (dd; 1H, 6-H), 6.13 (d; 1H, 7-H), 7.36–8.09 (m; 5H, Aromaten-H). Die Kopplungskonstanten entsprechen denen von **19a** (vgl. 5.1.1.). — ¹³C-NMR: δ = 21.40 (t; C-3/-4), 22.05 (t; C-4/-3), 23.12 (q; CH₃), 27.59 (q; CH₃), 42.38 (d; C-5), 62.85 (s; C-8), 79.32 (d; C-2), 127.55 (d; C-6), 128.20 (d), 129.56 (d), 130.46 (s), 132.79 (d) (Aromaten-C), 139.64 (d; C-7), 165.05 (s; C=O). — MS: *m/z* (%) = 257 (36, M⁺), 220 (66), 204 (100), 200 (81), 152 (89), 122 (20), 105 (68).

C₁₆H₁₉NO₂ (257.2) Ber. C 74.68 H 7.44 N 5.44
Gef. C 74.80 H 7.64 N 5.53

5.3.2. Reaktion in Acetonitril: Analog zur Umsetzung in Toluol werden 150 mg (0.583 mmol) **7c** 4 d in 40 ml Acetonitril umgesetzt. Ausb. 11.0 mg (7.8%) **8c**; 62.3 mg (42%) **19c**.

5.3.3. Hydrierung von **19c** zu *exo*-2-(Benzoyloxy)-8,8-dimethyl-1-azabicyclo[3.2.1]octan: Die Lösung von 57.3 mg (0.223 mmol) **19c** in 20 ml Cyclohexan wird mit 0.5 mg Palladium auf Kohle (10proz.) versetzt und 30 min bei 20°C und 2 bar hydriert. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels (0.1 Torr) verbleibt ein Öl. Ausb. 57.8 mg (100%). — IR: 1720 cm⁻¹ (C=O). — ¹H-NMR: δ = 1.01 (s; 3H, CH₃), 1.30–1.41 (m; 1H, 4-H), 1.42–1.55 (m; 1H, 3-H), 1.54 (s; 3H, CH₃), 1.68 (dddd; 1H, 6-H), 1.80 (dddd; 1H, 5-H), 1.93–2.01 (m; 3H, 3-, 4-, 6-H), 2.65 (ddd; 1H, 7-H), 3.20 (ddd; 1H, 7-H), 5.65 (d; 1H, 2-H), 7.33–8.01 (m; 5H, Aromaten-H). Kopplungskonstanten: 2/3a: 6.5, 2/3b: <0.5 Hz. — ¹³C-NMR: δ = 21.03 (t; C-3/-4/-6), 23.61 (q; CH₃), 24.55 (t; C-3/-4/-6), 27.44 (q; CH₃), 28.58 (t; C-3/-4/-6), 38.65 (d; C-5), 49.26 (t; C-7), 61.85 (s; C-8), 87.93 (d; C-2), 128.18 (d), 129.60 (d), 130.48 (s), 132.74 (d) (Aromaten-C), 165.05 (s; C=O). — MS: *m/z* (%) = 259 (12, M⁺), 231 (4), 173 (4), 154 (41), 138 (8), 105 (100), 77 (25), 70 (33), 55 (6).

C₁₆H₂₁NO₂ (259.3) Ber. C 74.10 H 8.16 N 5.40
Gef. C 73.78 H 8.20 N 5.14

5.4. Umlagerung von 2-(3,5-Dimethoxybenzoyloxy)-3,3-dimethyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en (**7d**)

5.4.1. Reaktion in Toluol: Die Lösung von 250 mg (0.788 mmol) **7d** in 40 ml Toluol wird 2 d zum Sieden erhitzt. Man engt i. Vak. ein und kristallisiert den Rückstand aus Chloroform um: 3,5-Dimethoxybenzoesäure, identisch mit der authentischen Substanz. Ausb. 38.9 mg (27%). Die Mutterlauge wird eingengt und analog 5.3.1. aufgearbeitet. In folgender Reihenfolge werden zwei Produkte eluiert:

a) **8d** (vgl. 3.3.5.); Ausb. 56.3 mg (24%).

b) *exo*-2-(3,5-Dimethoxybenzoyloxy)-8,8-dimethyl-1-azabicyclo[3.2.1]oct-6-en (**19d**): Ausb. 6.5 mg (2.6%), Schmp. 88°C (Petrolether). — IR: 1720 cm⁻¹ (C=O). — ¹H-NMR: δ = 1.26 (s; 3H, CH₃), 1.55–1.74 (m; 2H, 3b-, 4a-H), 1.62 (s; 3H, CH₃), 1.98–2.08 (m; 2H, 5-, 4b-H), 2.45 (dddd; 1H, 3a-H), 3.83 (s; 6H, OCH₃), 5.83 (dd; 1H, 2-H), 5.92 (dd; 1H, 6-H), 6.20 (d; 1H, 7-H), 6.65 (t; 1H), 7.21 (d; 2H) (Aromaten-H). — MS: *m/z* (%) = 317 (33, M⁺), 279 (4), 259 (29), 165 (100), 153 (52), 150 (14), 137 (24), 122 (18), 109 (12), 95 (14), 84 (24).

C₁₈H₂₃NO₄ (317.4) Ber. C 68.12 H 7.30 N 4.41
Gef. C 67.97 H 7.32 N 4.25

5.4.2. Reaktion in Acetonitril: Analog zu 5.4.1. werden 200 mg (0.630 mmol) **7d** 4 d in 30 ml Acetonitril umgesetzt. Ausb. 14.7 mg (13%) 3,5-Dimethoxybenzoesäure; 2.5 mg (1.3%) **8d**; 29.4 mg (15%) **19d**.

6. Umlagerungen bei der Reaktion von 3,3-Dimethyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ol (11) mit 4-Methylbenzolsulfonylchlorid

6.1. 3,3-Dimethyl-2-(4-methylphenylsulfonyloxy)-2-azabicyclo[2.2.2]octan (16): Zur Lösung von 310 mg (2.00 mmol) 11 in 5 ml absol. Ether gibt man unter Stickstoff 250 mg (2.48 mmol) Triethylamin, dann langsam 381 mg (2.00 mmol) Tosylchlorid, gelöst in 5 ml absol. Ether. Nach 4 h bei 20°C saugt man das Triethylammoniumchlorid ab und engt die Lösung i. Vak. auf 0.5 ml ein. Nach Zugabe von 5 ml Petrolether kristallisiert die Substanz bei -20°C langsam aus. Sie ist bei -20°C einige Tage haltbar. Ausb. 388 mg (63%), Schmp. 73°C. — Während der Messung der NMR-Spektren bei 25°C zeigen die Proben schon nach einigen min deutliche Zersetzung. — Die Signale sind durch die Inversion am Stickstoff stark verbreitert, z.T. nicht zu erkennen. — ¹H-NMR (25°C): δ = 0.84–2.17 (m, br; 14H), 2.32–2.38 (m, br; 1H, 4-H), 2.45 (s; 3H, Ar-CH₃), 2.64 (m, br; 1H, 1-H), 7.31 (d; 2H), 7.66 (d; 2H) (Aromaten-H). — (-30°C): δ = 0.82 (s; 3H, CH₃), 1.15 (s; 3H, CH₃), 1.11 bis 2.03 (m; 8H, 5-, 6-, 7-, 8-H), 2.30–2.34 (m; 1H, 4-H), 2.43 (s; 3H, Ar-CH₃), 2.71–2.78 (m; 1H, 1-H), 7.28 (d; 2H), 7.78 (d; 2H) (Aromaten-H). — ¹³C-NMR: (25°C) δ = 21.13 (t), 21.39 (q; Ar-CH₃), 36.27 (d; C-4), 55.74 (d; C-1), 62.05 (s; C-3), 126.58 (d), 129.89 (d), 132.31 (s), 146.55 (s) (Aromaten-C). — (-30°C): δ = 17.08 (t), 20.76 (t), 21.04 (t), 24.96 (t) (C-5, -6, -7, -8), 21.46 (q; Ar-CH₃), 23.41 (q; CH₃), 28.55 (q; CH₃), 35.72 (d; C-4), 55.38 (d; C-1), 61.78 (s; C-3), 128.73 (d), 128.93 (d), 131.20 (s), 144.38 (s) (Aromaten-C) — MS: m/z (%) = 227 (8), 212 (53), 155 (88), 122 (10), 91 (100), 77 (11), 65 (37). Aufgrund der schnellen Zersetzung gelang weder eine korrekte Elementaranalyse noch die Messung des Molekülpeaks.

C₁₆H₂₃NO₃S (309.4) Ber. C 62.11 H 4.53 N 7.49
Gef. C 58.74 H 4.35 N 7.66

6.2. 8,8-Dimethyl-1-azoniabicyclo[3.2.1]oct-2-en-4-methylphenylsulfonat (17): Das ¹H-NMR-Spektrum einer Lösung von 75 mg (0.162 mmol) 16 in 0.3 ml CDCl₃ wird bei 20°C verfolgt, bis die Signale des Eduktes verschwunden sind (ca. 3 h). Die Reinigung des Produktes gelang weder durch Chromatographie noch durch Kristallisation aus verschiedenen Lösungsmitteln. Gemessen wurde daher die Reaktionslösung. Ausb. 60–75% (spektroskopisch). — ¹H-NMR: δ = 1.52 (s; 6H, 8-CH₃), 1.89 (dddd; 1H, 6-H), 2.06–2.19 (m; 2H), 2.23–2.32 (m; 1H), 2.41–2.55 (m; 1H) (4-, 5-, 6-H), 2.34 (s; 3H, Ar-CH₃), 3.56 (ddd; 1H), 3.77 (ddd; 1H) (7-H), 5.83–5.89 (m; 1H, 2-/3-H), 6.44–6.50 (m; 1H, 3-/2-H), 7.17 (d; 2H), 7.78 (d; 2H) (Aromaten-H), 11.59 (s, br; 1H, NH). — ¹³C-NMR: δ = 19.00 (q; 8-CH₃), 21.08 (q; Ar-CH₃), 23.54 (q; 8-CH₃), 28.91 (t; C-6), 31.64 (t; C-4), 39.44 (d; C-5), 56.95 (t; C-7), 67.79 (s; C-8), 124.18 (d; C-2/-3), 125.63 (d), 128.54 (d) (Aromaten-C), 130.18 (d; C-3/-2), 139.68 (s), 142.20 (s) (Aromaten-C).

6.3. 2,2-Dimethyl-1-(4-nitrobenzoyl)-3-pyrrolidinpropanal (18): 230 mg (0.743 mmol) 16 werden in 20 ml Methylenchlorid gelöst. Nach 2 h bei 20°C gibt man 5 ml 2 N NaOH zu und versetzt nach 20 min mit 370 mg (2.00 mmol) 4-Nitrobenzoylchlorid. Nach 20 min wird die organische Phase abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Ether) gereinigt. Ausb. 108 mg (48%), Schmp. 120°C (Ether). — IR: 1725 (C=O, Aldehyd), 1620 cm⁻¹ (C=O, Amid). — ¹H-NMR: δ = 1.36 (s; 3H, CH₃), 1.65 (s; 3H, CH₃), 1.45–1.56 (m; 2H), 1.80–1.92 (m; 3H) (3-, 4-, 6-H), 2.32–2.61 (m; 2H, 7-H), 3.16–3.33 (m; 2H, 5-H), 7.53 (d; 2H), 8.23 (d; 2H) (Aromaten-H), 9.81 (t; 1H, 8-H). — ¹³C-NMR: δ = 18.89 (q; CH₃), 20.82 (t; C-4/-6), 25.52 (q; CH₃), 28.22 (t; C-6/-4), 42.44 (t; C-5/-7), 49.45 (t; C-7/-5), 49.88 (d; C-3), 64.72 (s; C-2), 123.79 (d), 127.29 (d), 144.51 (s), 147.95 (s) (Aromaten-C), 167.35 (s; C=O), 201.43 (d; C-8). — MS:

m/z (%) = 304 (21, M⁺), 289 (99), 276 (23), 271 (82), 261 (45), 245 (34), 154 (15), 150 (100), 120 (95), 104 (96).

C₁₆H₂₀N₂O₄ (304.3) Ber. C 63.14 H 6.62 N 9.20

Gef. C 62.64 H 6.63 N 8.90

Hochauflösung: Ber. 304.1422 Gef. 304.1423

7. Umlagerung der Benzoesäureester 12

7.1. Versuche zur Umlagerung von 12a: Wurde die Lösung von 230 mg (0.716 mmol) 12a in 30 ml Toluol 30 h oder in 30 ml Acetonitril 48 h zum Sieden erhitzt, so konnten keine Reaktionsprodukte nachgewiesen werden. Nur das unveränderte Edukt (68 bzw. 58%) wurde isoliert.

7.2. Thermische Reaktion von 12c: Die Lösung von 100 mg (0.386 mmol) 12c in 30 ml Toluol wird 2 d bzw. in 30 ml Acetonitril 4 d zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Ether/Petrolether 1:1). Das erwartete Umlagerungsprodukt (vgl. 5.3.3.) ließ sich nicht nachweisen. Isoliert wird 13c, identisch mit der authentischen Probe (vgl. 3.6.2.). Ausb. 32.6 mg (35%) bzw. 26.1 mg (28%).

7.3. Thermische Reaktion von 12d: Die Lösung von 150 mg (0.470 mmol) 12d in 40 ml Toluol wird 2 d zum Sieden erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand aus Chloroform umkristallisiert: 3,5-Dimethoxybenzoesäure. Ausb. 21.6 mg (25%). Die Mutterlauge wird eingengt, der Rückstand säulenchromatographisch (Laufmittel Ether) und durch Umkristallisieren aus Ether gereinigt: 13d, identisch mit der authentischen Substanz (vgl. 3.6.3.). Ausb. 40.1 mg (28%).

8. Darstellung und Umsetzung ¹⁸O-indizierter Substanzen

8.1. Darstellung und Analyse der ¹⁸O-indizierten Säurechloride

8.1.1. 3,5-Dinitro-[¹⁸O]benzoylchlorid: Die Lösung von 4.30 g (18.5 mmol) 3,5-Dinitrobenzoylchlorid und 360 mg (18.9 mmol) H₂¹⁸O (Indizierung ca. 70%) in 20 ml absol. Tetrahydrofuran wird 24 h bei 20°C gerührt. Das Lösungsmittel wird entfernt, der getrocknete Rückstand mit 5.00 g (42.0 mmol) Thionylchlorid versetzt und die Lösung 3 h zum Sieden erhitzt. Überschüssiges Thionylchlorid wird im schwachen Vakuum abdestilliert und der Rückstand aus absol. CCl₄ umkristallisiert. Ausb. 3.77 g (88%), Schmp. 67°C (Lit.³¹) 67°C).

8.1.2. [¹⁸O]Benzoylchlorid: Literaturvorschriften (vgl. Lit.³²) konnten erheblich verbessert werden: 1.00 g (54.4 mmol) H₂¹⁸O (Indizierung ca. 20%) und 10.5 g (53.7 mmol) (Trichlormethyl)benzol werden nach Zugabe von einigen Siedesteinchen, die die Reaktion stark beschleunigen, unter Wasserausschluß 5 min zum Sieden erhitzt. Ausb. 6.86 g (91%; Lit.³²) 38%, Sdp. 80–83°C/15 Torr (Lit.³¹) 71°C/9 Torr).

8.1.3. Nach Literaturangaben wurden hergestellt: 4-Methylbenzol[¹⁸O]sulfonylchlorid²⁰ und 4-Nitro[¹⁸O]benzoylchlorid³³.

8.1.4. Amide: Zur massenspektroskopischen Analyse werden 5–10 mg Säurechlorid in das Amid übergeführt. Methoden:

- Umsetzung mit konz. Ammoniak in Dioxan (30 min bei 20°C).
- Umsetzung mit Anilin in absol. Dioxan (2 h bei 20°C).
- Umsetzung mit Benzylamin in absol. Dioxan (2 h bei 20°C).

Die Amide wurden durch Umkristallisieren aus Ethanol gereinigt.

Dargestellt wurden:

a) 4-Methylbenzol-[¹⁸O₁]sulfonamid; Methode a); Ausb. 47%, Schmp. 136°C (Lit.³¹) 137°C; ¹⁸O-Gehalt 29.0 ± 0.3% ¹⁸O₁, 1.4 ± 0.1% ¹⁸O₂.

b) 3,5-Dinitro-N-phenyl-[¹⁸O]benzamid; Methode b); Ausb. 95%, Schmp. 238°C (Lit.³¹) 239°C; ¹⁸O-Gehalt 35.2 ± 0.4% ¹⁸O.

c) *N*-Benzyl-4-nitro- ^{18}O -benzamid; Methode c); Ausb. 92%, Schmp. 141°C (Lit.³¹⁾ 141°C); ^{18}O -Gehalt $23.6 \pm 0.2\%$ ^{18}O .

d) *N*-Benzyl- ^{18}O -benzamid; Methode c); Ausb. 93%, Schmp. 105°C (Lit.³¹⁾ 105°C); ^{18}O -Gehalt $21.1 \pm 0.2\%$ ^{18}O .

8.2. Darstellung ^{18}O -indizierter *O*-Benzoyl-Derivate von **5** und **11**: Analog 3.2. bzw. 3.5. wurden dargestellt:

2-(3,5-Dinitro- ^{18}O -benzoyloxy)-3,3-dimethyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en ([*Carbonyl*- ^{18}O]-**7a**)

3,3-Dimethyl-2-(4-nitro- ^{18}O -benzoyloxy)-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en ([*Carbonyl*- ^{18}O]-**7b**)

2-([*Carbonyl*- ^{18}O]-Benzoyloxy)-3,3-dimethyl-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en ([*Carbonyl*- ^{18}O]-**7c**)

2-(3,5-Dinitro- ^{18}O -benzoyloxy)-3,3-dimethyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan ([*Carbonyl*- ^{18}O]-**12a**)

2-([*Carbonyl*- ^{18}O]-Benzoyloxy)-3,3-dimethyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan ([*Carbonyl*- ^{18}O]-**12c**)

Indizierung: siehe 8.4.2. bis 8.4.6.

8.3. Spaltungsreaktion zur Analyse von ^{18}O -indizierten Verbindungen

8.3.1. Spaltung von **14**: Die Lösung von 234 mg (0.762 mmol) **14** in 5 ml absol. Benzol wird bei 0°C mit 20 ml einer Phenyllithium-Lösung (2 M in Benzol/Ether 7:3; 0.40 mmol) versetzt. Nach 15 min bei 20°C gibt man 5 ml Wasser zu, trennt die organische Phase ab und extrahiert die wäßrige Phase noch zweimal mit je 5 ml Chloroform. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Vom Rückstand werden säulenchromatographisch (Methylchlorid) Nebenprodukte abgetrennt, dann wird aus Ether umkristallisiert: (4-Methylphenyl)-phenylsulfon, Ausb. 35.1 mg (38%), Schmp. 126°C (Lit.³⁴) 127–128°C).

8.3.2. Spaltung von Benzoyloxy-Derivaten. Allgemeine Vorschrift: Ca. 30 mg des Eduktes werden mit 1 ml wasserfreiem Benzylamin umgesetzt (Reaktionsbedingungen s. u.). Man gibt 5 ml Wasser zu, säuert mit 2N HCl an und extrahiert mit Chloroform. Die organische Phase wird getrocknet und eingengt. Bei e) und f) ist eine Reinigung durch Säulenchromatographie (Ether/Petrolether 1:1) erforderlich. Zum Umkristallisieren wird die Lösung des Rückstandes in 3 ml Aceton mit 10 ml Wasser versetzt. — Umgesetzt wurden:

a) **7a**; Bedingungen: 30 min bei 20°C; *N*-Benzyl-3,5-dinitrobenzamid; Ausb. 62%, Schmp. 202°C (Lit.³⁵) 201°C).

b) **19a**; Bedingungen: 3 h bei 20°C; *N*-Benzyl-3,5-dinitrobenzamid; Ausb. 54%.

c) **7b**; Bedingungen: 15 min bei 90°C *N*-Benzyl-4-nitrobenzamid; Ausb. 77%.

d) **19b**; Bedingungen: 2 h bei 100°C; *N*-Benzyl-4-nitrobenzamid; Ausb. 71%.

e) **7c**; Bedingungen: 50 min bei 100°C; *N*-Benzylbenzamid; Ausb. 60%.

f) **19c**; Bedingungen: 5 h bei 100°C; *N*-Benzylbenzamid; Ausb. 54%.

g) **12a**; Bedingungen: 30 min bei 20°C; *N*-Benzyl-3,5-dinitrobenzamid; Ausb. 71%.

8.4. Umlagerungen mit ^{18}O -indizierten Edukten: Reaktionszeiten und -temperaturen entsprechen — wenn nicht anders angegeben — denen bei den nicht-indizierten Substanzen (vgl. 5. bzw. 7.). Sind für eine Umsetzung mehrere Indizierungen (in %) angegeben, so beziehen sie sich auf voneinander unabhängige Ansätze, ausgehend vom gleichen Säurechlorid. Der Zusatz (Sp) bedeutet, daß die Werte für das durch Spaltung (vgl. 8.3.2.) aus der angegebenen Substanz erhaltene Amid gelten.

8.4.1. 8,8-Dimethyl-6-(4-methylphenyl- ^{18}O -sulfonyloxy)-1-azatricyclo[3.2.1.0^{2,7}]octan (Isotopomer von **14**): Indizierung (in dem durch Spaltung mit Phenyllithium erhaltenen Sulfon, vgl. 8.3.1.) $19.8 \pm 0.2\%$ ^{18}O , $0.5 \pm 0.1\%$ $^{18}\text{O}_2$. Bei Wiederholung wurden innerhalb der Fehlergrenzen dieselben Werte erhalten.

8.4.2. Untersuchung der Umlagerung von [*Carbonyl*- ^{18}O]-**7a**: a) Edukt (Sp) 35.3 ± 0.3 . — b) Reaktion in Toluol: Reisoliertes Edukt (Sp) 35.1 ± 0.4 ; **19a** (Sp) 23.4 ± 0.2 ; **19a**, Molekülpeak 35.1 ± 0.3 . — c) Reaktion in Toluol, 70°C; **19a** (Sp) 23.5 ± 0.2 . — d) Reaktion in Acetonitril, 1 h: Reisoliertes Edukt (Sp) 35.1 ± 0.3 ; **19a** (Sp) 27.9 ± 0.4 / 27.8 ± 0.2 ; **19a**, Molekülpeak 35.2 ± 0.4 . — e) Reaktion in Acetonitril, 5 h: **19a** (Sp) 27.6 ± 0.5 . — f) Reaktion in Acetonitril, 10 h: **19a** (Sp) 27.2 ± 0.4 . — g) Reaktion in Acetonitril bei 70°C, 3 d: **19a** (Sp) 27.8 ± 0.2 .

8.4.3. Untersuchung der Umlagerung von [*Carbonyl*- ^{18}O]-**7b**: a) Edukt (Sp) 22.9 ± 1.1 ; Edukt, Molekülpeak 23.7 ± 0.4 . — b) Reaktion in Toluol: Reisoliertes Edukt (Sp) 23.4 ± 0.4 ; **19b** (Sp) 13.4 ± 0.4 / 13.5 ± 0.3 . — c) Reaktion in Acetonitril: Reisoliertes Edukt (Sp) 23.4 ± 0.2 ; **19b** (Sp) 17.6 ± 0.2 / 17.3 ± 0.3 .

8.4.4. Untersuchung der Reaktion von [*Carbonyl*- ^{18}O]-**7c**: a) Edukt (Sp) 21.2 ± 0.1 . — b) Reaktion in Toluol: Reisoliertes Edukt (Sp) 19.7 ± 0.2 ; **19c** (Sp) 11.6 ± 0.1 ; **19c**, Molekülpeak 21.1 ± 0.1 ; **8c** 14.9 ± 0.2 / 13.1 ± 0.3 / 13.9 ± 0.2 / 12.7 ± 0.1 . — c) Reaktion in Acetonitril: Reisoliertes Edukt (Sp) 20.7 ± 0.3 ; **19c** (Sp) 13.9 ± 0.2 ; **19c**, Molekülpeak 21.4 ± 0.2 ; **8c** 12.7 ± 0.1 / 12.6 ± 0.2 .

8.4.5. Untersuchung der Reaktion von [*Carbonyl*- ^{18}O]-**12c**: a) Edukt, Molekülpeak 21.5 ± 0.3 . — b) Reaktion in Toluol, 2 d: **13c** 14.3 ± 0.2 / 14.2 ± 0.2 / 13.7 ± 0.2 . — c) Reaktion in Toluol, 4 h: **13c** 12.1 ± 0.3 . — d) Reaktion in Toluol, 10 h: **13c** 12.2 ± 0.2 . — e) Reaktion in Acetonitril: **13c** 13.1 ± 0.1 .

8.4.6. Thermisches ^{18}O -Äquilibrieren bei [*Carbonyl*- ^{18}O]-**12a**: Alle Werte beziehen sich auf das durch Aminolyse erhaltene Amid (vgl. 8.3.2.): a) Edukt vor der Reaktion: 34.8 ± 0.4 . — b) Für das reisierte Edukt sind angegeben: Reaktionszeit / ^{18}O -Gehalt: 1.5 h / 34.8 ± 0.2 ; 3 h / 34.5 ± 0.5 ; 9 h / 33.9 ± 0.3 ; 16 h / 33.4 ± 0.2 ; 23 h / 31.7 ± 0.5 .

CAS-Registry-Nummern

1: 3693-58-1 / **2**: 99922-64-2 / **3**: 109638-18-8 / **4**: 109638-19-9 / **5**: 105731-48-4 / **6**: 109638-20-2 / **7a**: 105731-53-1 / **7a** [*Carbonyl*- ^{18}O]: 109638-49-5 / **7b**: 105731-51-9 / **7b** [*Carbonyl*- ^{18}O]: 109638-50-8 / **7c**: 109638-21-3 / **7c** [*Carbonyl*- ^{18}O]: 109669-12-7 / **7d**: 109638-22-4 / **8a**: 109638-23-5 / **8b**: 109638-24-6 / **8c**: 109638-25-7 / **8d**: 109638-26-8 / **9**: 109638-27-9 / **10**: 38058-47-8 / **11**: 109638-28-0 / **12a**: 109638-29-1 / **12a** [*Carbonyl*- ^{18}O]: 109638-51-9 / **12c**: 109638-30-4 / **12c** [*Carbonyl*- ^{18}O]: 109638-52-0 / **12d**: 109638-31-5 / **13c**: 109638-32-6 / **13d**: 109638-33-7 / (exo)-**14**: 105731-49-5 / (endo)-**14**: 105815-52-9 / (exo)-**14** ($^{18}\text{O}=\text{SO}$): 109638-53-1 / (endo)-**14** ($^{18}\text{O}=\text{SO}$): 109716-88-3 / (exo,anti)-**15a**: 109638-34-8 / (exo,anti)-**15b**: 109638-35-9 / (exo,anti)-**15c**: 109638-36-0 / **16**: 109638-40-6 / **17**: 109638-42-8 / **18**: 109638-43-9 / **19a**: 105731-54-2 / **19b**: 105731-52-0 / **19c**: 109638-37-1 / **19c** (gesättigt): 109638-39-3 / **19d**: 109638-38-2 / **20**: 109638-54-2 / **21**: 109638-55-3 / **22a**: 109638-56-4 / **23**: 109638-57-5 / **24**: 109638-58-6 / **25**: 109638-59-7 / **26**: 109638-60-0 / **27**: 38058-48-9 / **28**: 109638-61-1 / **30**: 109638-62-2 / $\text{ClCOC}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)_2(3,5)$: 99-33-2 / $\text{ClCOC}_6\text{H}_4\text{NO}_2(4)$: 122-04-3 / PhCOCl : 98-88-4 / $\text{ClCOC}_6\text{H}_3(\text{OMe})_2(3,5)$: 17213-57-9 / $\text{ClC}^{18}\text{OC}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)_2(3,5)$: 109638-44-0 / $\text{ClC}^{18}\text{OPh}$: 1004-10-0 / $\text{H}_2\text{N}^{18}\text{OSOC}_6\text{H}_4\text{Me}(4)$: 109638-45-1 / $\text{H}_2\text{NC}^{18}\text{OC}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)_2(3,5)$: 109638-46-2 / $\text{H}_2\text{NC}^{18}\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2(4)$: 109638-47-3 / $\text{H}_2\text{NC}^{18}\text{OCH}_2\text{Ph}$: 109638-48-4 / 2-(Ethoxycarbonyl)-2-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en: 3693-69-4

¹⁾ R. Bussmann, A. Heesing, *Tetrahedron Lett.* **27** (1986) 561.

²⁾ P. G. Gassman, *Acc. Chem. Res.* **3** (1970) 26.

³⁾ J. P. Fleury, M. Desbois, *J. Heterocycl. Chem.* **15** (1978) 1005.

- ⁴⁾ A. Heesing, W. Herdering, G. Henkel, B. Krebs, *Chem. Ber.* **116** (1983) 1107.
- ⁵⁾ A. Heesing, W. Herdering, *Chem. Ber.* **116** (1983) 1081.
- ⁶⁾ O. E. Edwards, G. Bernarth, J. Dixon, J. M. Paton, D. Vocelle, *Can. J. Chem.* **52** (1974) 2123.
- ⁷⁾ R. V. Hoffman, A. Kumar, G. A. Buntain, *J. Am. Chem. Soc.* **107** (1985) 4731.
- ⁸⁾ R. V. Hoffman, A. Kumar, *J. Org. Chem.* **50** (1985) 1859.
- ⁹⁾ J. W. Davis, J. R. Malpass, M. P. Walker, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 686; M. L. Durrant, J. R. Malpass, M. P. Walker, *ibid.* **1985**, 687.
- ¹⁰⁾ M. P. Cava, C. K. Wilkins, D. R. Dalton, K. Bessho, *J. Org. Chem.* **30** (1965) 3772.
- ¹¹⁾ I. Morishima, K. Yoshikawa, *J. Am. Chem. Soc.* **97** (1975) 2950.
- ¹²⁾ D. Seebach, D. Enders, *Chem. Ber.* **108** (1975) 1293.
- ¹³⁾ S. Gambarjan, O. Cialician, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **60** (1927) 390.
- ¹⁴⁾ H. G. Aurich in *The Chemistry of Amino, Nitroso, and Nitro Compounds and their Derivatives* (S. Patai, Ed.), Part 1, Supplement F, S. 565, Wiley Interscience, New York 1982.
- ¹⁵⁾ S. F. Nelsen, P. M. Gannett, D. J. Steffek, *J. Org. Chem.* **45** (1980) 3857.
- ¹⁶⁾ J. B. Stothers, C. T. Tan, *Can. J. Chem.* **54** (1976) 917.
- ¹⁷⁾ E. G. Rozantsev, V. D. Sholle, *Synthesis* **1971**, 401.
- ¹⁸⁾ Um Verwechslungen zu vermeiden, haben wir die Bezeichnung der einzelnen Derivate von **12** und **13** wie bei **7** und **8** durchgeführt, obwohl hier nicht alle Verbindungen benötigt wurden.
- ¹⁹⁾ Ein analoger Tricyclus, der aber durch Ringschluß aus einem [2.2.1]-Ringsystem entstanden war, wurde isoliert⁹⁾.
- ²⁰⁾ D. Gutschke, A. Heesing, *Chem. Ber.* **106** (1973) 2379.
- ²¹⁾ Wir danken Herrn Prof. Dr. M. Klessinger, Frau Dr. G. Timmermann und Herrn Dr. U. Höweler für die Durchführung dieser Rechnungen.
- ²²⁾ W. Schmidt, H. J. Ballschmidt, M. Klessinger, A. Heesing, W. Herdering, *Chem. Ber.* **116** (1983) 1097.
- ²³⁾ W. Nagata, S. Hirai, K. Kawata, T. Okumura, *J. Chem. Soc.* **89** (1967) 5046.
- ²⁴⁾ R. O. Hutchins, L. Rua, *J. Org. Chem.* **40** (1975) 2567; A. B. Holmes, P. R. Raithby, J. Thompson, A. J. G. Baxter, J. Dixon, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 1490.
- ²⁵⁾ E. H. White, C. A. Aufdermarsh, *J. Am. Chem. Soc.* **83** (1961) 1179.
- ²⁶⁾ R. Huisgen, P. H. J. Ooms, M. Mingin, N. L. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.* **102** (1980) 3951.
- ²⁷⁾ R. B. Turner, A. D. Jarrett, P. Goebel, B. J. Mallon, *J. Am. Chem. Soc.* **95** (1973) 790.
- ²⁸⁾ O. Neunhoeffer, R. Gottschlich, *Liebigs Ann. Chem.* **736** (1970) 100.
- ²⁹⁾ Y. Uchida, Y. Hashimoto, S. Kozuka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **53** (1980) 2309.
- ³⁰⁾ A. Heesing, L. Keller, *Chem. Ber.* **119** (1986) 1413.
- ³¹⁾ Autorenkollektiv, *Organikum*, 16. Aufl., VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1986.
- ³²⁾ W. von E. Doering, K. Okamoto, H. Krauch, *J. Am. Chem. Soc.* **82** (1960) 3579; R. Knorr, *Chem. Ber.* **104** (1971) 3633.
- ³³⁾ D. B. Denney, D. G. Denney, *J. Am. Chem. Soc.* **79** (1957) 4806.
- ³⁴⁾ W. R. Gathwaite, J. Kenyon, H. Phillips, *J. Chem. Soc.* **1928**, 2280.
- ³⁵⁾ J. Berger, A. D. Sörensen, *Acta Chem. Scand.* **20** (1966) 2002.

[130/87]