

Regio- und Stereoselektivität bei anionischen Ringöffnungsreaktionen in 2-Azabicyclo[3.2.0]heptan-Derivaten

Ludwig Franzisket und Albert Heesing*

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

Eingegangen am 16. August 1990

Key Words: Rearrangement / Azabicycles / Ring opening / Lithium coordination / Regio- and stereoselectivity

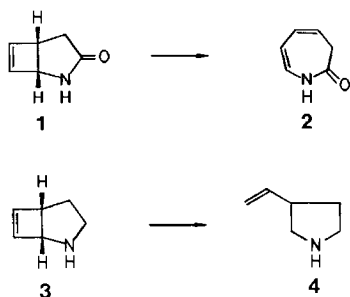
Regio- and Stereoselectivity in Anionic Ring Opening Reactions of 2-Azabicyclo[3.2.0]heptane Derivatives

In the regioselective ring opening of **1** via the dianion **1c** the intermediacy of **2a** is proven by labeling experiments. The regioselective cleavage of the four-membered ring in **3** by LiAlH_4 proceeds stereoselectively both in the ring and the side

chain positions of **4** as shown with deuterated compounds. The regioselectivity is kinetically controlled, the transition state **13** being stabilized by the tendency of lithium ions for complexation.

Bei unseren Untersuchungen zur Umlagerung von bicyclischen Hydroxylamin-Derivaten¹⁾ fanden wir zwei regio- und, im zweiten Fall, zugleich stereoselektive Ringöffnungsarten, die unter der Einwirkung starker Basen ablaufen:

- die Öffnung der C-1/C-5-Brücke in 2-Azabicyclo[3.2.0]hept-6-en-3-on (**1**) zu 1,3-Dihydro-2*H*-azepin-2-on (**2**)²⁾;
- die Spaltung der C-1/C-7-Bindung in 2-Azabicyclo[3.2.0]hept-6-en (**3**) zu 3-Ethenylpyrrolidin (**4**).



Wir haben den Ablauf der beiden Reaktionen untersucht.

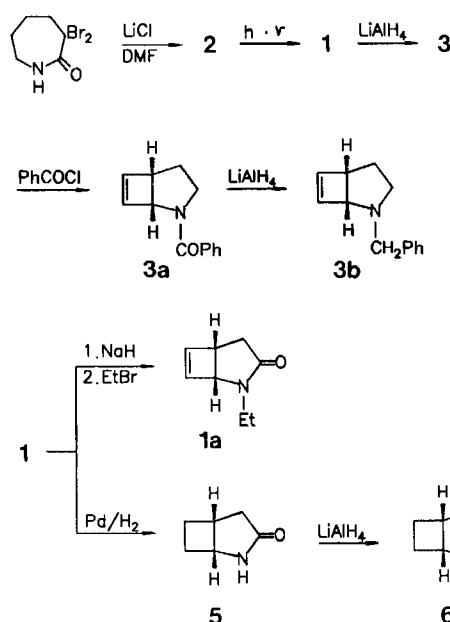
1. Darstellung der Edukte und Vergleichssubstanzen

Wir stellten **1** auf folgendem, gegenüber dem bisherigen Verfahren verbesserten Wege dar: Dibromierung von ϵ -Caprolactam³⁾ und anschließende zweifache Dehydrohalogenierung⁴⁾ führt zum bekannten Azepinon **2**, dessen photochemische Cyclisierung zu **1** beschrieben ist⁵⁾.

Sein *N*-Ethylderivat **1a** läßt sich nach der Methode von Paquette⁶⁾ durch Deprotonieren von **1** mit Natriumhydrid in DMF und Ethylieren mit Ethylbromid darstellen. Die Position der Ethylgruppe ergibt sich eindeutig aus den NMR-Spektren. Durch Reduktion von **1** mit der stöchiometrischen Menge LiAlH_4 in Ether bei 0–20°C entsteht das Amin **3** in guter Ausbeute.

Die für Vergleichszwecke benötigten Derivate von **3** stellten wir auf dem üblichen Wege her. Durch Benzoylierung erhielten wir **3a**, das, wie die NMR-Spektren zeigen, als 3:1-Gemisch zweier Rotamerer vorliegt. Eine Zuordnung der

Signale zu den Rotameren ist mit Hilfe des ^{13}C -NMR-Spektrums möglich, wenn man die verstärkte Abschirmung beachtet, die C-Atome in *syn*-Stellung zur C=O-Gruppe erfahren⁷⁾. Reduktion von **3a** mit LiAlH_4 ergibt das Benzyl-Derivat **3b**.



Zu Derivaten des im Vierring gesättigten Systems führt folgender Weg: **1** wird katalytisch zum Lactam **5** hydriert (das bisher nur als braunes Rohprodukt auf anderem Wege erhalten wurde⁸⁾). Anschließend Reduktion mit LiAlH_4 ergibt das gesättigte Amin **6**.

2. Ringöffnung von **1** zum Dihydroazepinon **2**

2.1. Experimentelle Befunde

Als Konsequenz der Ringöffnung von **3** (Kapitel 3) untersuchten wir den Einfluß von starken, nicht-reduzierenden Basen auf seine Vorstufe, das Lactam **1**.

Durch ein Moläquiv. Phenyllithium wird **1** in sein Salz **1b** übergeführt, das auskristallisiert. Durch Hydrolyse erhält man daraus das Edukt zu 70% zurück. Dies entspricht Literaturbefunden^{5a,6)}, nach denen das Monoanion in Lösung auch bei erhöhter Temperatur längere Zeit stabil ist. Setzt man aber ein zweites Moläquiv. Phenyllithium zu, so löst sich **1b** bei Raumtemperatur in kurzer Zeit auf, und es tritt Ringöffnung zu **2a** ein.

Nach Aufarbeitung mit D₂O ist **2** regioselektiv in der 3-Position monodeuteriert (**2b**). Dies geschieht nicht nachträglich durch basenkatalysierten H/D-Austausch an C-3 des Azepinons **2**: Wenn man **2** unter denselben Bedingungen mit Phenyllithium/D₂O behandelt, ist kein Deuteriumeinbau feststellbar (¹H-NMR).

Diese Ringöffnung ist formal eine Umkehrung des elektrocyclischen, photochemisch Symmetrie-erlaubten Ringchlusses von **2** zu **1** (Kapitel 1). Die thermische, damit bei pericyclischem Ablauf Symmetrie-verbotene Rückreaktion tritt im Lactam selbst erst oberhalb von 400°C⁹⁾ ein, während sie in dessen Dianion **1c** schon bei Raumtemperatur schnell abläuft.

Die Doppelbindung im Vierring ist für die Leichtigkeit der Ringöffnung entscheidend. Das gesättigte Lactam **5** ist unter diesen Bedingungen gegen Phenyllithium weitgehend stabil. Auch ein acides H am Stickstoff ist erforderlich, denn das *N*-Ethyl-Derivat **1a** wird von Phenyllithium nur langsam angegriffen.

Die Deprotonierung an C-4 kann in beiden Fällen nur in geringem Ausmaß erfolgt sein. Wird beim Versuch mit **5** zur Aufarbeitung D₂O eingesetzt, so enthält das zurückgewonnene **5** kein Deuterium in der 4-Position (¹H-NMR). Beim *N*-Ethyl-Derivat wird eine intermediäre Bildung des Anions zwar als Ursache für die Inversion der Konfiguration an diesem C-Atom mehrfach diskutiert, eine Umlagerung hat man aber nicht beobachtet^{5a,6)}.

2.2. Deutung des Ablaufs

Zur Klärung der Befunde wurden MNDO-Berechnungen der Reaktionskoordinate⁹⁾ für die Ringöffnung durchgeführt. Hierbei sind allerdings einige Schwierigkeiten zu beachten:

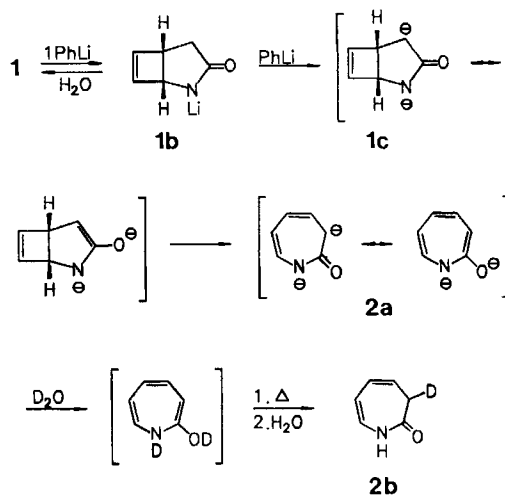
- Die Aktivierungsenergien dieser Reaktionen werden eher zu groß gefunden, da die Stabilität des Vierrings im Edukt von MNDO systematisch zu hoch angesetzt wird¹⁰⁾.
- Die Berechnung von Anionen kann schwierig sein¹¹⁾.
- Bei Lithium-Verbindungen wird die Stärke der C–Li-Bindung zu hoch angesetzt; zudem können die Effekte von Solvatation und evtl. Oligomerisierung stören^{12,13)}.

Wir haben daher nur Differenzen der ΔH^0 - und ΔH^+ -Werte und dies in sehr ähnlichen Reihen verglichen und ausschließlich nur angenäherte Werte für Bildungs- und Aktivierungsenthalpien angegeben.

Bei keiner der Rechnungen fanden wir Anzeichen dafür, daß die Reaktion über Intermediate abläuft, wie für die analoge säurekatalysierte Umlagerung vorgeschlagen wird²⁾.

Die Spaltung der C-1/C-5-Bindung, durch die ein sterisch günstigeres, zudem mesomeriestabilisiertes Azepinon-Derivat entsteht, ist zwar bei **1** wie auch bei dessen Mono- und Dianion **1b** bzw. **1c** deutlich exotherm. Dagegen hängt die Aktivierungsenthalpie stark von der Struktur des Edukts ab: Sie sinkt von dem sehr hohen Wert bei **1** (über 200 kJ/mol) bei dessen Monoanion **1b** auf ca. 120 kJ/mol und beim Dianion **1c** auf nur noch 80 kJ/mol.

Auch für die Lithiumsalze von **1b** und **1c** fanden wir sehr große Aktivierungsenergien (über 180 kJ/mol). Dies liegt an der schon im Edukt möglichen Koordinierung der Lithiumatome mit dem Carbonyl-Sauerstoff (Li–O-Abstände jeweils ca. 2.1 Å). Das Lithium kann dadurch keinen Einfluß auf den Reaktionsablauf nehmen, wie wir es bei der in Kapitel 3 beschriebenen Umlagerung des analogen Amins beobachtet haben.

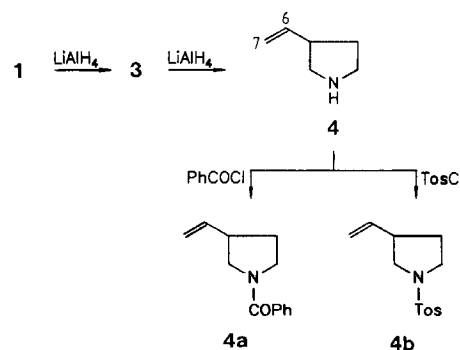


Die regioselektive Deuterierung an C-3 in **2b** ergibt sich dann zwanglos aus einer bevorzugten Protonierung an Sauerstoff (und Stickstoff) des Dianions **2a**, die nach MNDO-Rechnungen die höchsten negativen Partialladungen tragen, und einer anschließenden Keto-Enol-Tautomerie zum stabilsten Tautomeren **2b**.

3. Ringöffnung bei 2-Azabicyclo[3.2.0]hept-6-en (**3**)

3.1. Edukte und Produkte

Die Reduktion von **1** zu **3** wird von einer Nebenreaktion begleitet, wenn man mehr als die stöchiometrische Menge LiAlH₄ einsetzt. Mit steigendem Überschuß, zumal bei erhöhter Temperatur und verlängerter Reaktionszeit, entsteht zunehmend auch 3-Ethenylpyrrolidin (**4**).



Da eine Trennung der Amine **3** und **4** nicht gelang, wurde ihr Gemisch benzoyleiert. Die Benzamide **3a** und **4a** konnten dann chromatographisch getrennt werden.

Da die Untersuchung der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von **4a** durch das Auftreten von Rotameren sehr erschwert ist, haben wir auch das *N*-Tosylderivat **4b** dargestellt. Es wurde *N,N,N',N'*-Tetramethylethyldiamin (TMEDA) zugesetzt, wodurch die reduktive Ringöffnung quantitativ ablief. Die Trennung von **4b** und TMEDA gelang erst nach der Tosylierung.

Eine genaue Untersuchung der ^1H -NMR-Spektren mit Hilfe von Entkopplungsexperimenten, von Shift-korrelierten Spektren und durch Vergleich mit partiell deuterierten Substanzen (siehe Kapitel 3.3. und 3.4.) erlaubte die Zuordnung der Signale aller Protonen und deren Kopplungen.

Für die Deutung der Indizierungsexperimente war eine Klärung der Stereochemie in der Seitenkette und an C-2 und C-3 des Rings erforderlich. Aus den Kopplungskonstanten erkennt man zwar die Stereochemie in der Seitenkette, nicht aber an C-2/C-3, da die vicinalen Kopplungskonstanten $^3J_{2,3}$ und $^3J_{2,3}$ gleich groß sind (7.5 Hz; vgl. dazu Lit.^[14]). Durch Differenz-NOE-Spektren konnte die Stereochemie aber eindeutig festgelegt werden. Die Hochfeld-Verschiebung des Signals des zur Ethenyl-Gruppe *cis*-ständigen Wasserstoffs entspricht zudem einem Literaturbefund^[15].

4 entsteht aber nicht unmittelbar aus dem Lactam **1**, sondern sekundär aus dem Amin **3**, denn letzteres ist durch LiAlH_4 mit vergleichbarer Geschwindigkeit in **4** überführbar.

Diese Reaktion entspricht der Ringöffnung in vielen Cyclobutan- und Cyclobuten-Derivaten, bei denen ein semicyclisches Atom, das an einem sp^3 -C-Atom des Rings steht, negativ geladen ist^[16]. Meist übernimmt ein Sauerstoff-^[16], seltener ein Kohlenstoff-Atom^[17] die Ladung. (Nur in einem Fall wird über die analoge Ringöffnung bei einem Stickstoff-Radikal berichtet^[18]). Anionische Edukte dieser Art treten durchweg als Intermediäre auf, wie bei der Addition eines Anions an eine Carbonylgruppe oder der alkalischen Spaltung eines Cyclobutanol-Esters. Allerdings müssen auch noch andere Effekte wirksam sein. So ist das Cyclobutanolat-Ion stabil, wenn es durch Deprotonierung des Alkohols, nicht aber, wenn es durch Ringöffnung eines Epoxids mit LiAlH_4 entsteht^[19].

Ob eine analoge Ringöffnung bei **3** auch durch eine starke Base bewirkt werden kann, ließ sich nicht klären. Mit Phenyllithium trat zwar eine Reaktion ein, ein Produkt ließ sich aber (evtl. wegen der Instabilität des bei einer analogen Ringöffnung zu erwartenden 2,3-Dihydro-1*H*-azepins^[5b]) nicht isolieren.

Wir haben den Ablauf der Ringöffnung näher untersucht. Sie läuft in mehreren Schritten ab.

3.2. Strukturelle Voraussetzungen

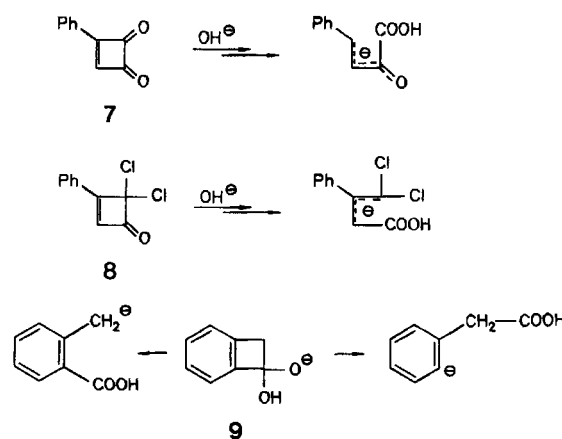
Nach den Literaturbefunden muß das Edukt in sein Anion überführbar sein; erst in diesem soll dann die Ringöffnung erfolgen. Um dies zu prüfen, haben wir den Stickstoff substituiert. Das *N*-Benzylderivat **3b** zeigte auch bei ener-

gischer Behandlung mit LiAlH_4 keinerlei Tendenz zur Ringöffnung^[20].

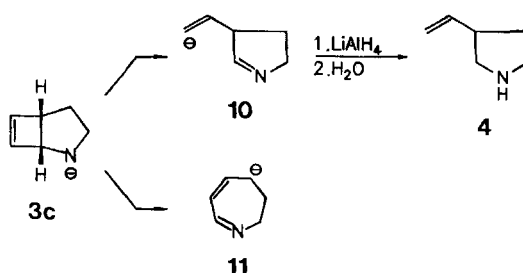
Auch die Doppelbindung im Vierring ist erforderlich, um – unter diesen Bedingungen – eine Spaltung zu erreichen. Eine analoge Behandlung von **6** mit LiAlH_4 führt auch unter verschärften Bedingungen nicht zur Ringöffnung; wir konnten das Edukt zurückgewinnen.

3.3. Untersuchungen zur Regioselektivität der Reaktion

Nach den Literaturbefunden scheint der Bindungsbruch fast immer so zu erfolgen, daß das stabilere Anion entsteht, z. B. bei **7** und **8**^[6]. Ausnahmen sind selten, so bei **9**, bei dem beide Möglichkeiten gefunden werden, obwohl die Stabilität der Anionen sehr unterschiedlich ist.



Bei **3c**, das durch Deprotonierung von **3** entsteht, ist die Öffnung des Vierrings durch Heterolyse an zwei Stellen denkbar, wobei ein Ethenyl- oder ein Dihydroazepin-Anion **10** bzw. **11** entstehen würde, deren Stabilitäten sehr unterschiedlich sein müßten.



Wir fanden aber nur **4**, das durch Reduktion und Protonierung von **10** entsteht. **11** kann nur in untergeordnetem Umfang aufgetreten sein. Zur Deutung siehe Kapitel 3.5.

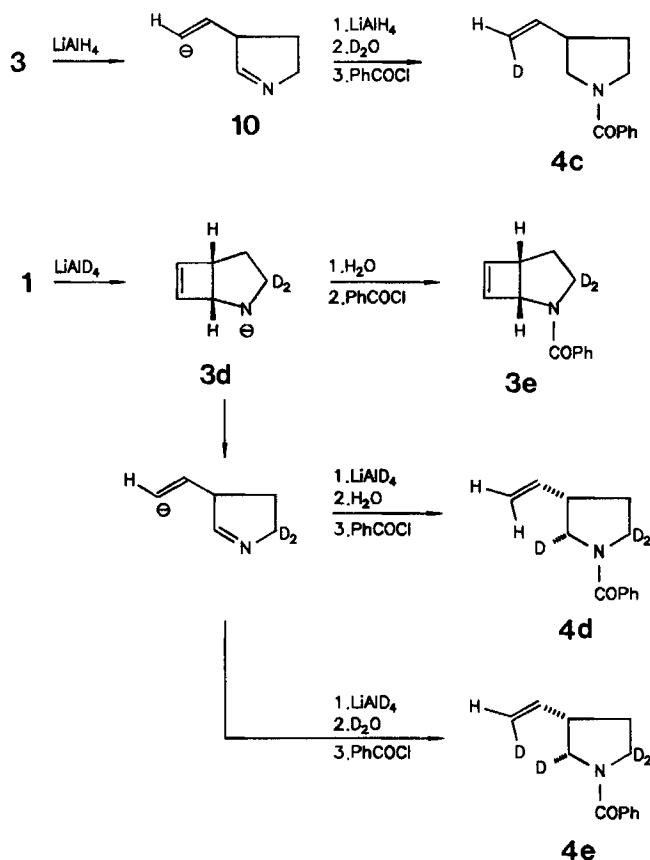
3.4. Befunde zur Stereoselektivität der Reaktion

Unser System bot die Möglichkeit, durch Einsatz deuterierter Reagentien Aussagen über die Stereochemie zu erhalten, während andere Edukte, teils wegen ihrer Symmetrie, teils wegen der Art der Reagentien, dies nicht erlauben^[19]. Zu klären waren die Positionen, insbesondere die Stereochemie der neu eingeführten Wasserstoffe am endständigen

C-Atom der Ethenyl-Seitenkette sowie an C-2 des Fünfringes.

Nach den bisherigen Überlegungen sollte das Ethenyl-H aus dem Wasser stammen, das zur Hydrolyse des Vinylolithium-Salzes eingesetzt wird. Das zusätzliche H-Atom an C-2 des Ringes müßte dagegen als Hydrid-Ion an die C=N-Bindung in **10** getreten sein, wobei der Angriff des AlH_4^- -Komplexes aus sterischen Gründen bevorzugt von der dem Vinylrest entgegengesetzten Seite aus erfolgen wird.

Zunächst wurde **3** wie üblich mit LiAlH_4 reduziert. Die Aufarbeitung geschah aber durch Zusatz von D_2O . Der Deuteriumeinbau erfolgte ausschließlich am endständigen C-Atom der Ethenyl-Gruppe und strikt in *cis*-Position zum Ring (isoliert als **4c**).



Im zweiten Versuch setzten wir LiAlD_4 ein und hydrolysierten mit H_2O . Bei Einsatz von **3** hätte eine ^1H -NMR-spektroskopische Untersuchung des erwarteten Isotopomers wegen der Überlagerung der Signale von 2-, 5-H, 2- und 5-H' Schwierigkeiten gemacht. Daher setzten wir **1** ein, so daß nach dessen Reduktion das Anion **3d** des dideutierten Amins als Ausgangsprodukt der Ringöffnung vorlag. (Zum Beweis für die regioselektive und vollständige Dideuterierung an C-3 wurde **3d** durch Benzoylierung in **3e** übergeführt.)

Das bei der Ringöffnung eingefügte Deuterium fanden wir in **4d** wie erwartet an C-2 des Rings. Es war stereoselektiv, aber gegen unsere Erwartungen in *cis*-Stellung zur Ethenyl-Gruppe eingetreten. Unter milden Bedingungen betrug die

cis-Selektivität 95%. Sie sank bei erhöhter Reaktionstemperatur auf 85%, bei Zusatz von TMEDA auf 65%.

Der Einsatz beider Reagentien in deuterierter Form führte entsprechend zu **4e**.

3.5. Deutung des Reaktionsablaufs

3.5.1. Zur Regioselektivität

Zunächst haben wir die Bildungsenthalpien der isomeren Anionen **3c**, **10** und **11** berechnet. Da uns wiederum nur Relativwerte interessieren, sollten die bekannten Fehler der Methode (Kapitel 2) zum Teil eliminiert werden.

Die Bildungsenthalpien sind sehr unterschiedlich: **11** ist um ca. 260 kJ/mol stabiler als das Edukt **3c** der Umlagerung, **10** dagegen um ca. 80 kJ/mol instabiler. Die gleiche Tendenz zeigte sich bei den entsprechenden Lithiumsalzen. Eine thermodynamische Kontrolle würde somit zum falschen Produkt führen.

Die Ringöffnung muß kinetisch kontrolliert sein. Wir berechneten daher die Reaktionskoordinaten⁹⁾ und gaben eine Öffnung der Bindungen zwischen C-1/C-5 bzw. C-1/C-7 vor (Abb. 1).

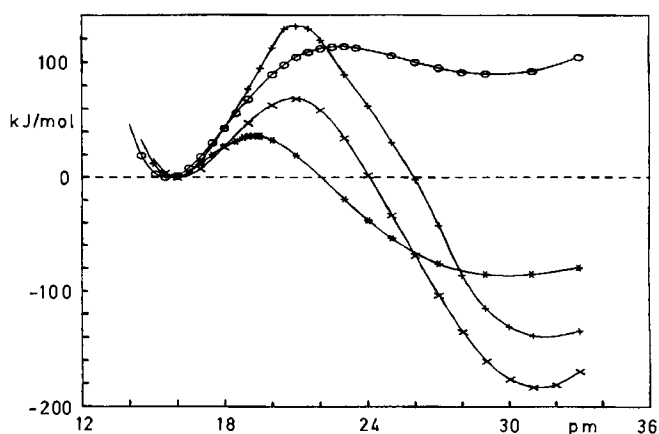


Abb. 1. Reaktionskoordinaten der Ringöffnung von **3e** und seinem Lithiumsalz anhand von MNDO-Rechnungen⁹⁾

Symbol	Gespaltene Bindung	Edukt	Produkt
×	C-1/C-5	3c	10
○	C-1/C-7	3c	11
+	C-1/C-5	Li- 3c ^{a)}	Li- 10 ^{a)}
★	C-1/C-7	Li- 3c ^{a)}	Li- 11 ^{a)}

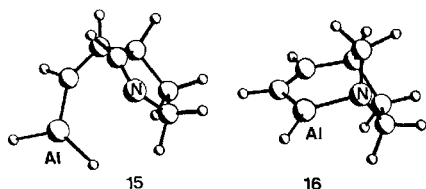
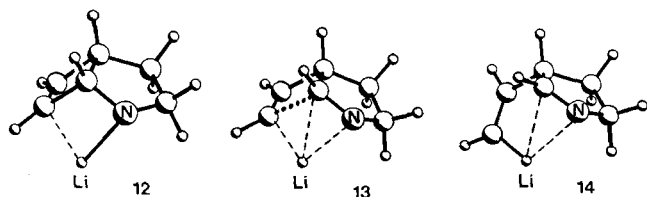
^{a)} Lithium-Salz des betreffenden Anions.

Die Bildung von **11** aus dem Anion **3c** ist gegenüber der von **10** kinetisch stark bevorzugt (ΔH^\ddagger ca. 70 bzw. 110 kJ/mol) — wiederum im Gegensatz zum Experiment. Wenn man dagegen als Edukt das Lithiumsalz von **3c** vorgab, kehrte sich das Bild um.

Einerseits ist das Lithiumsalz von **10** stabiler als das von **3**. Andererseits ist jetzt die Bildung des Salzes von **10** gegenüber dem von **11** kinetisch bevorzugt (ΔH^\ddagger 35 bzw. 130 kJ/mol) und zudem deutlich schneller als die Reaktion der Anionen.

Der Grund hierfür ist eine starke Tendenz des Lithiums zur Komplexbildung^{13,21)}, durch die das Lithium im Edukt **12** aufgrund der Koordination zur Doppelbindung ausschließlich in *endo*-Stellung am Stickstoff steht (Li–C-Abstand 2.41 Å). Im Produkt **14** erhöht die Koordinierung mit der C=N-Bindung (Li–C- und Li–N-Abstand 2.41 Å) die Stabilität um ca. 15 kJ/mol. Vor allem aber wird der Übergangszustand **13** der C-1/C-7-Spaltung stark stabilisiert. Das dreifach koordinierte Lithium in **13** zeigt gleiche Abstände zum Stickstoff und zum endständigen C-Atom der Vinylgruppe, zwischen denen es wandert (2.02 Å), und einen wenig größeren zu C-2 der sich ausbildenden C=N-Bindung (2.23 Å). Dadurch sinkt die Aktivierungsenthalpie so stark, daß die Ringöffnung schon bei tiefer Temperatur erfolgt.

Die Barriere für eine Öffnung der C-1/C-5-Bindung im Lithium-Salz, die ein Azepin-Derivat ergeben würde, ist viermal so hoch. Dadurch wird die unerwartete Regioselektivität der Ringöffnung im bicyclischen Amin verständlich.



Von anderen Reaktionen ist bekannt, daß LiAlH_4 neben Lithium- auch AlH_2 -Kationen bilden kann. Letztere zeichnen sich zudem durch eine stark erhöhte Tendenz zur Assoziation aus²²⁾. Daher haben wir geprüft, ob auch die N– AlH_2 -Verbindung von **3** zur Umlagerung tendiert. Die Strukturen dieser und aller anderen Al-Verbindungen wurden mit der AM1-Methode berechnet, da hierfür neue Parameter vorliegen²³⁾. Sie geben auch die Tendenz des Aluminiums zur Assoziation mit Doppelbindungen, wie sie aus anderen Untersuchungen bekannt ist²⁴⁾, gut wieder. Wir errechneten für die Assoziation von Ethen mit Methylaluminiumhydrid eine Bildungsenthalpie von 30.0 kJ/mol, während mit MNDO nur ein schwaches Minimum gefunden wird.

Nach der AM1-Rechnung ist bei der N– AlH_2 -Verbindung von **3** die Öffnung zu einem Azepin zwar möglich – wenn auch mit einer relativ hohen Barriere, nicht aber die ausschließlich beobachtete Öffnung der C-1/C-7-Bindung.

3.5.2. Zur Stereoselektivität

Der Angriff des Hydrid-Ions auf das C-2 des Ringes erfolgt auf der durch die Vinylgruppe abgeschirmten Seite. Als Deutung nehmen wir einen intramolekularen Ablauf an der C=N-Doppelbindung an. Dazu muß in **10** ein Austausch von Li^+ gegen AlH_2^+ (s.o.) zum Intermediären **15** stattfinden, in dem die beiden Wasserstoffe am Aluminium in einer für den Angriff auf die C=N-Bindung günstigen Position stehen. Durch intramolekulare Übertragung eines Hydrid-Ions entsteht dann stereoselektiv das bicyclische Intermediäre **16**, das nach AM1-Rechnung 103 kJ/mol stabiler ist als **15**.

Das Absinken der Selektivität, z. B. durch Zusatz eines Komplexbildners (TMEDA), läßt sich durch eine Zunahme der intermolekularen Reaktion deuten, die bevorzugt auf der vom Vinylrest nicht abgeschirmten Seite des Fünfringes erfolgen wird.

Auch die Stellung des Deuteriums in **4c** ist gut abzuleiten. Aus der Form des Übergangszustandes **14** ergibt sich eine Z-Anordnung in der Seitenkette des Primärproduktes (vgl. **10**). Die hohe Stabilität dieser Anordnung ist bei Lithium- wie Aluminiumsalzen nachgewiesen²⁵⁾. Bei der Aufarbeitung verläuft dann die Hydrolyse der Al–C-Bindung unter Retention^{25b)}, so daß stereoselektiv **4c** entsteht.

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie für die Förderung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

1. *Allgemeine Verfahren:* Vgl. Lit.¹⁾. – In den ^1H -NMR-Spektren sind mit einem Apostroph versehen: bei den Bicyclen die *endo*-Protonen; in den Monocyclen die zur Seitenkette *cis*-ständigen Protonen; in der Ethenyl-Seitenkette das zum Ring *cis*-ständige Proton. – Bei den NMR-Spektren der Isotopomeren sind nur die Differenzen zur nichtindizierten Verbindung angeführt. – Bei den an C-2 deuterierten Verbindungen beziehen sich die Stereoangaben auf das überwiegend vorliegende Isotopomere.

2. Synthesen der Edukte und Vergleichssubstanzen

2.1. 2-Azabicyclo[3.2.0]hept-6-en (**3**)

2.1.1. *1,3-Dihydro-2H-azepin-2-on* (**2**): Die Vorschrift in Lit.⁴⁾ wurde optimiert: Die Lösung von 54.2 g (0.20 mol) 3,3-Dibromhexahydro-2H-azepin-2-on³⁾ und 25.6 g (0.60 mol) trockenem LiCl in 600 ml absol. Dimethylformamid wird unter Stickstoff 5 h unter Rückfluß erhitzt. Man engt die Lösung bei 40°C i. Vak. ein, nimmt das braune Öl in 250 ml Wasser auf und extrahiert viermal mit Dichlormethan. Die organischen Phasen trocknet man mit Natriumsulfat und entfernt Dichlormethan und Reste von Dimethylformamid i. Vak. Das Produkt wird säulenchromatographisch gereinigt (Ethylacetat). Ausb. 17.7 g (81%, Lit.⁴⁾ 72%), Schmp. 47°C (Lit.^{5b)} 48–50°C, Lit.⁴⁾ 47°C). – ^1H -NMR: δ = 2.86 (d, 2.0 H, 3-H und 3-H'), 5.57 (dt, 1.0 H, 4-H), 5.79 (dd, 1.0 H, 5-H), 6.15 (m, 2.0 H, 6- und 7-H), 8.6 (breit, 1.0 H, NH, verschwindet beim Schütteln mit D_2O). Kopplungskonstanten: $^3J_{3/4}$ = $^3J_{3'/4}$ = 6.8, $^3J_{4/5}$ = 9.0, $^3J_{5/6}$ = 5.2 Hz.

2.1.2. 2-Azabicyclo[3.2.0]hept-6-en-3-on^{5b)} (1): Photochemisch aus 2.

2.1.3. Azabicyclohepten 3: Bei 0°C tropft man unter Stickstoff die Lösung von 8.00 g (73.4 mmol) 1 in 250 ml absol. Diethylether in 3 h zur Suspension von 2.80 g (73.4 mmol) LiAlH₄ in 50 ml absol. Diethylether und läßt noch ca. 36 h bei 20°C rühren. Man hydrolysiert bei 0°C mit 7 ml Wasser, dann mit 7 ml 50proz. Natronlauge. Das Al(OH)₃ wird abfiltriert und dreimal mit je 50 ml Diethylether gewaschen. Die Etherphasen werden mit K₂CO₃ getrocknet und i. Vak. bei 0°C eingengt. Das hellgelbe Öl wird in 20 ml Petrolether aufgenommen, die Lösung filtriert und wieder eingengt. Das Rohprodukt ist bei 20°C wenige h, bei -30°C einige Wochen unzersetzt haltbar. Es kann ohne Reinigung verwendet werden. Für analytische Zwecke destilliert man über KOH (verlustreich). Ausb. 5.53 g (79%), Sdp. 35–38°C/15 Torr. — ¹H-NMR: δ = 1.18 (dddd, 1.0 H, 4-H), 1.50 (dd, 1.0 H, 1-H, 4-H'), 2.27 (s, 1.0 H, NH, verschwindet beim Schütteln mit D₂O), 2.93 (ddd, 1.0 H, 3-H'), 3.01 (dd, 1.0 H, 3-H), 3.21 (ddd, 1.0 H, 5-H), 4.19 (dd, 1.0 H, 1-H), 5.75 (dd, 1.0 H, 7-H), 5.92 (dd, 1.0 H, 6-H). Kopplungskonstanten: ³J_{1/5} = 2.9, ⁴J_{1/6} = 1.3, ²J_{3/3'} = 11.5, ³J_{3/4} = 11.5, ³J_{3/4'} = 5.3, ³J_{3/4'} = 7.5, ²J_{4/4'} = 12.5, ³J_{4/5} = 7.7, ⁴J_{5/7} = 0.8, ³J_{6/7} = 2.6 Hz. Die Kopplungskonstanten von 3a und 3b (2.1.4. und 2.1.5.) stimmen mit diesen Werten überein (± 0.3 Hz). — Kern-Overhauser Effekte: Intensitätszunahmen durch Einstrahlung bei δ = 4.19 (1-H): δ = 3.21 (5-H) und 5.75 (7-H). — ¹³C-NMR: δ = 26.95 (t, C-4), 43.99 (t, C-3), 47.80 (d, C-5), 63.75 (d, C-1), 135.48 (d, C-7), 137.84 (d, C-6). Die Zuordnung erfolgte mit Hilfe eines C–H-korrelierten Spektrums. — MS: m/z (%) = 95 (78) [M⁺], 94 (56), 93 (25), 80 (40), 69 (48), 67 (80), 66 (38), 55 (100). — Die Analyse lieferte wegen der thermischen Instabilität der Substanz ungenaue Werte.

2.1.4. 2-Benzoyl-2-azabicyclo[3.2.0]hept-6-en (3a): Zur Lösung von 500 mg (5.3 mmol) 3 in 20 ml Dichlormethan gibt man bei 0°C 200 mg (5.0 mmol) Natriumhydroxid-Pulver und tropft eine Lösung von 744 mg (5.3 mmol) Benzoylchlorid in 10 ml Dichlormethan zu. Nach 30 min bei 0°C wird filtriert und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Den Rückstand kristallisiert man aus Diethylether/Petrolether (1:1) um. Ausb. 640 mg (61%), Schmp. 47°C. 3a liegt als Gemisch zweier Rotationsisomere im Verhältnis 3:1 vor. Zur Zuordnung der Signale zu den Rotameren: Siehe Hauptteil. — ¹H-NMR (–10°C): δ = 1.67 (m, 1.0 H, 4-H), 1.80 (dd, 1.0 H, 4-H'), 3.44 (ddd, 1.0 H, 3-H'), 3.57 (dd, 1.0 H, 5-H), 3.68 (dd, 0.25 H, 3-H), 4.56 (dd, 0.75 H, 3-H), 4.61 (s, 0.75 H, 1-H), 5.47 (s, 0.25 H, 1-H), 6.08 (d, 0.75 H, 7-H), 6.12 (s, 0.25 H, 7-H), 6.23 (s, 1.0 H, 6-H), 7.38–7.48 (m, 5.0 H, Ar-H). Kopplungskonstanten: siehe 2.1.3. — ¹³C-NMR: Hauptisomer: δ = 24.70 (t, C-4), 42.75 (t, C-3), 49.03 (d, C-5), 63.32 (d, C-1), 126.92 (d), 127.97 (d), 129.62 (d, C-Ar), 135.65 (d, C-7), 136.51 (s, C-Ar), 140.66 (d, C-6), 166.98 (s, C=O). Nebenisomer (nur Signale des Azabicyclus): δ = 26.00 (t, C-4), 46.81 (t, C-3), 46.98 (d, C-5), 60.29 (d, C-1), 135.65 (d, C-7), 140.28 (d, C-6). — MS: m/z (%) = 199 (7) [M⁺], 173 (4), 121 (4), 105 (100), 94 (4), 93 (5), 77 (64), 51 (30).

C₁₃H₁₃NO (199.2) Ber. C 78.36 H 6.58 N 7.03
Gef. C 78.27 H 6.56 N 7.00

2.1.5. 2-Benzyl-2-azabicyclo[3.2.0]hept-6-en (3b): Bei 0°C wird die Lösung von 700 mg (3.52 mmol) 3a in 50 ml absol. Diethylether unter Stickstoff zur Suspension von 100 mg (2.63 mmol) LiAlH₄ in 100 ml absol. Diethylether getropft. Es wird 24 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Hydrolyse, Filtrieren und Einengen der Lösung isoliert man ein farbloses Öl, das nur aus 3b besteht (GC). Eine Reinigung ist nicht notwendig. Ausb. 600 mg (92%). — ¹H-NMR: δ = 1.42 (dd, 1.0 H, 4-H'), 1.52 (dddd, 1.0 H, 4-H), 2.53 (ddd, 1.0 H, 3-H'), 2.79 (dd, 1.0 H, 3-H), 3.21 (dd, 1.0 H, 5-H), 3.52 (d, 1.0 H)

und 3.62 (d, 1.0 H, CH₂–Ar), 3.99 (dd, 1.0 H, 1-H), 6.00 (d, 1.0 H, 7-H), 6.02 (dd, 1.0 H, 6-H), 7.10–7.29 (m, 5H, Ar-H). Kopplungskonstanten: siehe 2.1.3. — ¹³C-NMR: δ = 25.09 (t, C-4), 47.19 (d, C-5), 49.41 (t, C-3), 56.19 (t, CH₂–Ar), 66.64 (d, C-1), 126.7 (d), 128.1 (d), 128.6 (d) und 128.7 (s, C-Ar), 133.4 (d, C-7), 139.3 (d, C-6). — MS: m/z (%) = 185 (34) [M⁺], 159 (35), 94 (42), 93 (35), 91 (100), 77 (54), 69 (68), 66 (48), 65 (48). — Die Analyse lieferte wegen der thermischen Instabilität der Substanz ungenaue Werte.

2.1.6. 2-Ethyl-2-azabicyclo[3.2.0]hept-6-en-3-on (1a): Die Lösung von 2.00 g (18.4 mmol) 1 in 50 ml absol. Dimethylformamid wird unter Stickstoff bei 0°C mit 900 mg (18.7 mmol) Natriumhydrid (50proz. Mineralöl-Dispersion) versetzt. Nach 30 min bei 50°C tropft man unter Eiskühlung die Lösung von 2.00 g (18.4 mmol) Ethylbromid in 20 ml absol. Dimethylformamid zu. Nach weiteren 60 min bei 50°C versetzt man mit 200 ml Diethylether, filtriert und engt das Filtrat i. Vak. bei 40°C ein. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Ethylacetat) isoliert man 1a als farbloses Öl. Ausb. 2.00 g (79%), Sdp. 60°C/0.1 Torr. — ¹H-NMR: δ = 1.06 (t, J = 7.2 Hz, 3.0 H, CH₃), 2.21 (dd, 1.0 H, 4-H'), 2.40 (dd, 1.0 H, 4-H), 3.30 (q, J = 7.2 Hz, 2.0 H, CH₂CH₃), 3.33 (dd, 1.0 H, 5-H), 4.43 (m, 1.0 H, 1-H), 6.28 (m, 2.0 H, 6- und 7-H). Kopplungskonstanten: ²J_{4/4'} = 17.6, ³J_{4/5} = 10.2, ³J_{4/5} = 3.0 Hz. — ¹³C-NMR: δ = 13.32 (q, CH₃), 33.50 (t, C-4), 36.22 (t, CH₂CH₃), 38.28 (d, C-5), 62.12 (d, C-1), 141.4 (d) und 143.3 (d, C-6 und -7), 174.0 (s, C=O). — MS: m/z (%) = 137 (19) [M⁺], 122 (16), 111 (31), 109 (33), 108 (26), 95 (27), 83 (30), 80 (35), 68 (60), 66 (48), 57 (78), 56 (100), 55 (96).

C₈H₁₁NO (137.1) Ber. C 70.00 H 8.09 N 10.23
Gef. C 69.72 H 8.07 N 10.13

2.2. 2-Azabicyclo[3.2.0]heptan (6)

2.2.1. 2-Azabicyclo[3.2.0]heptan-3-on (5): Die Lösung von 5.00 g (46 mmol) 1 in 200 ml trockenem Ethylacetat wird mit 200 mg Palladium auf Aktivkohle (10proz.) versetzt und bei 20°C 90 min hydriert (1 bar H₂). Man filtriert und entfernt das Lösungsmittel i. Vak. Eine Reinigung des Produkts ist nicht notwendig. Ausb. 5.00 g (99%), Schmp. etwa 5°C. — ¹H-NMR: δ = 1.79 (dd, J = 8.2, 4.6 Hz, 2.0 H, 6-H' und 7-H'), 2.07 (d, J = 17.4 Hz, 1.0 H, 4-H'), 2.19 (m, 2.0 H, 6- und 7-H), 2.39 (dd, J = 17.4, 8.8 Hz, 1.0 H, 4-H), 2.97 (m, 1.0 H, 5-H), 3.98 (m, 1.0 H, 1-H), 7.6 (breit, 1.0 H, NH, verschwindet beim Schütteln mit D₂O). — ¹³C-NMR: δ = 25.08 (t, C-6), 28.09 (t, C-7), 32.55 (d, C-5), 37.61 (t, C-4), 53.99 (d, C-1), 179.4 (s, C=O). — Das Massenspektrum stimmt mit dem eines in der Literatur beschriebenen Rohproduktes⁸⁾ überein.

C₆H₉NO (111.1) Ber. C 64.81 H 8.18 N 12.61
Gef. C 64.64 H 8.37 N 12.52

2.2.2. Azabicycloheptan 6: Zur Suspension von 1.80 g (47.4 mmol) LiAlH₄ in 50 ml absol. Diethylether tropft man unter Stickstoff die Lösung von 5.00 g (45 mmol) 5 in 100 ml absol. Diethylether in der Weise, daß der Ether gelinde siedet. Nach 12stdg. Erhitzen unter Rückfluß wird wie bei 2.1.3. beschrieben aufgearbeitet. Das farblose Öl erstarrt bei -30°C zu einer kristallinen Masse und ist bei dieser Temperatur haltbar. Ausb. 4.15 g (90%). — ¹H-NMR: δ = 1.19 (dddd, 1.0 H, 6-H'), 1.35 (dddd, 1.0 H, 4-H), 1.41 (ddd, 1.0 H, 4-H'), 1.50 (dddd, 1.0 H, 7-H'), 1.88 (dddd, 1.0 H, 6-H), 2.11 (dddd, 1.0 H, 7-H), 2.47 (breit, 1.0 H, NH, verschwindet beim Schütteln mit D₂O), 2.71 (dddd, 1.0 H, 5-H), 2.95 (ddd, 1.0 H, 3-H), 3.03 (ddd, 1.0 H, 3-H'), 3.70 (ddd, 1.0 H, 1-H). Kopplungskonstanten: ³J_{1/5} = 3.0, ³J_{1/7} = 7.5, ³J_{1/7'} = 3.9, ²J_{3/3'} = 10.4, ³J_{3/4} = 10.4, ³J_{3/4'} = 6.4, ³J_{3/4'} = 7.1, ³J_{3/4'} = 2.1, ²J_{4/4'} = 11.3, ³J_{4/5} = 7.5, ³J_{5/6} = 8.2, ³J_{5/6'} = 4.6, ⁴J_{5/7} = 2.7, ⁴J_{5/7'} = 1.9, ²J_{6/6'} = 12.0, ³J_{6/7} = 10.5, ³J_{6/7'} = 6.6, ³J_{6/7'} = 6.6, ³J_{6/7'} = 10.5, ²J_{7/7'} = 13.0 Hz. — Kern-Overhauser-Effekte: Intensitätszunahmen durch Einstrahlen bei δ = 3.70 (1-H): δ = 2.11 (7-H) und 2.71 (5-H). —

^{13}C -NMR: δ = 21.37 (t, C-6), 26.47 (t, C-7), 32.68 (t, C-4), 38.05 (d, C-5), 44.89 (t, C-3), 57.02 (d, C-1). — MS: m/z (%) = 97 (15) [M^+], 96 (18), 95 (18), 69 (100), 68 (95), 55 (72).

$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}$ (97.1) Ber. C 74.11 H 11.41 N 14.48
Gef. C 74.30 H 11.49 N 14.56

3. Basenkatalysierte Ringöffnung von 2-Azabicyclo[3.2.0]hept-6-en-3-on (1)

3.1. Mit 2 Moläquiv. Phenyllithium; 1,3-Dihydro-2H-azepin-2-on (2): Zur Lösung von 1.00 g (9.2 mmol) **1** in 50 ml absol. Diethylether werden bei 0°C unter Stickstoff 10 ml (20.0 mmol) einer 2 N Lösung von Phenyllithium in Cyclohexan/Diethylether (3:1) getropft. Nach 1.5 h bei 20°C hydrolysiert man vorsichtig mit 1 ml H_2O . (Bei längerer Reaktionsdauer tritt zunehmend Zersetzung des Produktes ein.) Man gibt noch 20 ml Wasser zu und extrahiert dreimal mit je 30 ml Diethylether. Nach Trocknen mit Natriumsulfat und Einengen der Lösung i. Vak. wird das Produkt säulenchromatographisch (Diethylether) gereinigt. Ausb. 450 mg (45%), Schmp. 47°C. Nach dem ^1H -NMR-Spektrum identisch mit der unter 2.1.1. beschriebenen Substanz.

3.2. [3-D₁]-1,3-Dihydro-2H-azepin-2-on (2b): Der Versuch wird wie bei 3.1. durchgeführt, die Aufarbeitung erfolgt aber mit 1 ml D_2O . — ^1H -NMR (siehe 2.1.1.): δ = 2.86 (d, 1.0 H, 3-H), 5.57 (dd, 1.0 H, 1-H). Die $^3J_{3/4}$ -Kopplung (6.8 Hz) fehlt.

3.3. Mit einem Moläquiv. Phenyllithium: Die Reaktion wird analog zu 3.1. durchgeführt. Das Edukt wird zu 70% wiedergewonnen. Eine Bildung von **2** ließ sich nicht nachweisen (DC).

3.4. Versuch zum H/D-Austausch bei **2**: Die Lösung von 500 mg (4.6 mmol) **2** in 30 ml absol. Diethylether wird wie unter 3.1. mit 5 ml (10 mmol) einer 2 N Lösung von Phenyllithium in Cyclohexan/Diethylether (3:1) versetzt. Es tritt schnell Zersetzung des Eduktes ein, erkennbar an einer Braunfärbung der Lösung. Nach 1 h bei 20°C wird mit D_2O hydrolysiert und wie unter 3.1. aufgearbeitet. Ausb. 275 mg (55%), Schmp. 47°C. Nach dem ^1H -NMR-Spektrum (vgl. 2.1.1.) ist kein Deuterium eingebaut worden.

3.5. Versuch zur Ringöffnung bei **5**: Der Versuch wird bei 3.1. unter Einsatz von 1.00 g (9.0 mmol) **5** und 2.00 Moläquiv. Phenyllithium durchgeführt. Nach Säulenchromatographie erhält man **5** zu 76% zurück. Erfolgt die Aufarbeitung mit D_2O , so ist in **5** kein Deuterium-Einbau nachzuweisen (^1H -NMR).

3.6. Versuch zur Ringöffnung bei **1a**: Der Versuch verläuft wie unter 3.1. beschrieben mit 1.00 g (7.3 mmol) **1a** und einem Moläquiv. Phenyllithium, er wird aber erst nach 5 h abgebrochen. Neben dem Edukt, das zu 35% zurückgewonnen wurde, ließen sich während oder nach der Reaktion keine einheitlichen Produkte nachweisen (DC).

4. Ringöffnung von 2-Azabicyclo[3.2.0]hept-6-en (3) und Analoga

4.1. Untersuchungen an nicht-indizierten Substanzen

4.1.1. Im 2-Azabicyclo[3.2.0]hept-6-en-System; 3-Ethenylpyrrolidin (4) und Derivate

4.1.1.1. Gemisch von **3** und **4**: Die Lösung von 1.00 g (10.5 mmol) **3** in 50 ml absol. Diethylether tropft man bei 0°C unter Stickstoff zur Suspension von 1.20 g (31.6 mmol) LiAlH_4 in 50 ml absol. Diethylether, erhitzt 3 d zum Sieden und arbeitet analog 2.1.3. auf. Wie das ^1H -NMR-Spektrum zeigt, liegen im Öl (920 mg) **3** und **4** im Verhältnis 1:1 vor. Ihre Trennung durch GC gelang nicht, sie ist nur nach Benzoylierung möglich, vgl. 4.1.1.2. Die Zuordnung der Signale in den NMR-Spektren wurde mit Hilfe eines C-H-korrelierten Spektrums durchgeführt. Angegeben sind nur die Signale von **4**. — ^1H -NMR: δ = 1.47 (dddd, 1.0 H, 4-H'), 1.89 (dddd,

1.0 H, 4-H), 2.11 (breit, 1.0 H, NH, verschwindet beim Schütteln mit D_2O), 2.52 (dd, 1.0 H, 2-H'), 2.60 (dddd, 1.0 H, 3-H), 2.80–3.00 (m, 3.0 H, 5-H', 5-H und 2-H), 4.89 (d, 1.0 H, 7-H), 4.98 (d, 1.0 H, 7-H'), 5.70 (ddd, 1.0 H, 6-H). Kopplungskonstanten: siehe 4.1.1.3. — ^{13}C -NMR: δ = 31.81 (t, C-4), 43.16 (d, C-3), 45.95 (t, C-5), 52.04 (t, C-2), 113.0 (t, C-7), 140.2 (d, C-6).

4.1.1.2. Trennung von **3** und **4** über ihre N-Benzoyl-Derivate: Zur Lösung von 920 mg (9.6 mmol) der Vorstufe in 50 ml Dichlormethan gibt man bei 0°C 400 mg (10 mmol) NaOH-Pulver und tropft dann die Lösung von 1.35 g (9.6 mmol) Benzoylchlorid in 20 ml Dichlormethan hinzu. Nach 30 min bei 0°C wird die Lösung filtriert und i. Vak. eingengt. Bei der säulenchromatographischen Trennung (Flash-Chromatographie, Kieselgel ≤ 0.06 mm, Diethylether/*n*-Pentan = 2:1) werden folgende Substanzen eluiert:

a) **3a**: Ausb. 560 mg (60%, bezogen auf das im Edukt enthaltene **3**). Nach dem ^1H -NMR-Spektrum identisch mit der unter 2.1.4. beschriebenen Substanz.

b) 1-Benzoyl-3-ethenylpyrrolidin (**4a**): Ausb. 440 mg (46%, bezogen auf das im Edukt enthaltene **4**), Schmp. 27°C. Die Verbindung liegt als Gemisch zweier Rotationsisomere im Verhältnis 1:1 vor. Die Signale der NMR-Spektren sind zum Teil stark verbreitert. Zur Zuordnung zu den Rotameren: Siehe Hauptteil. — ^1H -NMR: δ = 1.72 (m, 1.0 H, 1-H'), 1.98 (m, 0.5 H, 4-H), 2.10 (m, 0.5 H, 4-H), 2.76 (m, 0.5 H, 3-H), 2.87 (m, 0.5 H, 3-H), 3.19 (dd, 0.5 H, 2-H'), 3.32–3.84 (m, 3.5 H, 2-H'/2-H/5-H'/5-H), 4.97 (d, 0.5 H, 7-H), 5.02 (d, 0.5 H, 7-H), 5.05 (d, 0.5 H, 7-H'), 5.13 (d, 0.5 H, 7-H'), 5.66 (ddd, 0.5 H, 6-H), 5.79 (ddd, 0.5 H, 6-H), 7.35 (m, 3H, Ar-H), 7.46 (m, 2H, Ar-H). Kopplungskonstanten: siehe 4.1.1.3. — ^{13}C -NMR: δ = 30.37 (t) und 32.26 (t, C-4), 41.17 (d) und 43.10 (d, C-3), 45.62 (t) und 48.91 (t, C-5), 50.68 (t) und 54.12 (t, C-2), 115.4 (t) und 115.7 (t, C-7), 126.9 (d), 128.1 (d), 129.7 (d) und 136.9 (s, C-Ar), 137.4 (d) und 138.0 (d, C-6), 169.5 (s, C=O). — MS: m/z (%) = 201 (28) [M^+], 200 (12), 186 (4), 173 (4), 146 (5), 134 (12), 106 (22), 105 (100), 77 (70), 68 (22), 67 (22), 51 (20).

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}$ (201.2) Ber. C 77.56 H 7.52 N 6.96
Gef. C 77.43 H 7.64 N 7.19

4.1.1.3. 3-Ethenyl-1-(4-methylphenylsulfonyl)pyrrolidin (**4b**): Die Lösung von 1.00 g (10.5 mmol) **3** in 50 ml absol. Tetrahydrofuran gibt man analog 4.1.1.1. zur Suspension von 1.20 g (31.6 mmol) LiAlH_4 und 3.70 g (31.9 mmol) TMEDA in 50 ml absol. Tetrahydrofuran. Nach 24 h hat **3** vollständig reagiert (DC nach Benzoylieren der Probe), die Aufarbeitung erfolgt wie unter 2.1.3. beschrieben. Das Rohprodukt wird bei 20°C mit 1.75 g (9.2 mmol) Tosylchlorid in 50 ml Tetrahydrofuran versetzt. Nach 30 min hydrolysiert man mit 100 ml Wasser und extrahiert dreimal mit je 50 ml Dichlormethan. Nach Trocknen mit Natriumsulfat und Einengen der Lösung i. Vak. wird das Produkt säulenchromatographisch (Diethylether) gereinigt. Ausb. 1.30 g (56%), Schmp. 46°C. — ^1H -NMR: δ = 1.57 (ddt, 1.0 H, 4-H'), 1.93 (ddt, 1.0 H, 4-H), 2.41 (s, 3.0 H, CH_3), 2.65 (dddd, 1.0 H, 3-H), 2.93 (dd, 1.0 H, 2-H'), 3.22 (ddd, 1.0 H, 5-H'), 3.37 (ddd, 1.0 H, 5-H), 3.44 (dd, 1.0 H, 2-H), 4.96 (dd, 1.0 H, 7-H), 5.00 (dd, 1.0 H, 7-H'), 5.59 (ddd, 1.0 H, 6-H), 7.31 (d, 2.0 H) und 7.70 (d, 2.0 H, Ar-H). Kopplungskonstanten: $^2J_{2/2'} = 9.8$, $^3J_{2/3} = 7.5$, $^3J_{2/3} = 8.3$, $^3J_{3/4} = 6.9$, $^3J_{3/4'} = 8.7$, $^3J_{3/6} = 7.4$, $^2J_{4/4'} = 12.5$, $^3J_{4/5} = 3.8$, $^3J_{4/5'} = 6.9$, $^3J_{4/5} = 8.4$, $^3J_{4/5'} = 8.7$, $^2J_{5/5'} = 9.7$, $^3J_{6/7} = 10.2$, $^3J_{6/7'} = 10.2$, $^3J_{6/7'} = 17.1$, $^2J_{7/7'} = 1.7$ Hz. Die Kopplungskonstanten von **4** und **4a** stimmen mit obigen überein (± 0.3 Hz). — Kern-Overhauser-Effekte: Intensitätszunahmen durch Einstrahlung bei δ = 2.93 (2-H'): δ = 3.44 und 5.59 (2-, 6-H); bei 2.65 (3-H): δ = 1.93 (4-H), 3.44 und 5.59 (2-, 6-H). — ^{13}C -NMR: δ = 21.29 (q, CH_3), 31.26 (t, C-4), 42.19 (d, C-3), 47.26 (t, C-5), 52.30 (t, C-2), 115.6 (t, C-7), 137.3 (d, C-6), 127.2

(d), 129.5 (d), 133.6 (s) und 143.2 (s, C-Ar). — MS: m/z (%) = 251 (60) $[M^+]$, 223 (48), 184 (66), 155 (72), 149 (55), 96 (100), 91 (82), 69 (98), 68 (68), 67 (82).

$C_{13}H_{17}NO_2S$ (251.2) Ber. C 62.10 H 6.82 N 5.58
Gef. C 62.02 H 6.92 N 5.58

4.1.2. *Versuch zur Ringöffnung in 3b*: Zur Suspension von 310 mg (8.2 mmol) $LiAlH_4$ in 50 ml absol. Diethylether tropft man unter Stickstoff bei 0°C die Lösung von 500 mg (2.7 mmol) **3b** in 40 ml absol. Diethylether. Anschließend wird 3 d unter Rückfluß erhitzt. Man arbeitet analog 2.1.3. auf. Neben dem Edukt, welches zu 76% wiedergewonnen wird, sind keine anderen Substanzen nachzuweisen (1H -NMR, GC).

4.1.3. *Versuch zur Ringöffnung in 6*: Die Lösung von 500 mg (5.15 mmol) **6** in 50 ml absol. Diethylether wird unter Stickstoff bei 0°C zur Suspension von 590 mg (15.5 mmol) $LiAlH_4$ in 50 ml absol. Diethylether getropft. Man erhitzt 3 d unter Rückfluß und arbeitet wie unter 2.1.3. beschrieben auf. Neben dem Edukt sind keine anderen Substanzen nachzuweisen (1H -NMR, GC). Ausb. 430 mg (86%). Auch bei Zusatz von TMEDA (analog 4.1.1.3.) ließ sich nur das Edukt zurückgewinnen.

4.2. Untersuchung der Ringöffnung von 3 an deuterierten Substanzen

4.2.1. *1-Benzoyl-3-[(Z)-[2-D₁]ethenyl]pyrrolidin (4c)*: 1.00 g (10.5 mmol) **3** werden wie unter 4.1.1.1. beschrieben mit 1.20 g (31.6 mmol) $LiAlH_4$ reduziert. Bei der Aufarbeitung hydrolysiert man mit 4 ml D_2O . — 1H -NMR-Spektrum des 3-[(Z)-[2-D₁]ethenyl]-pyrrolidins (vgl. 4.1.1.1.): Es fehlen Signal (δ = 4.98) und H—H-Kopplungen von 7-H'; $^3J_{6-H/7-D}$ = 2.6 Hz.

Die Lösung von 890 mg (9.3 mmol) des Amingemisches in 50 ml Dichlormethan wird mit 380 mg (9.5 mmol) NaOH-Pulver und 1.30 g (9.27 mmol) Benzoylchlorid in 20 ml Dichlormethan wie unter 4.1.1.2. beschrieben umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Trennung erhält man folgende Substanzen:

a) **3a**: Ausb. 520 mg (56%, bezogen auf das im Edukt enthaltene **3**)

b) **4c**: Ausb. 450 mg (48%, bezogen auf das im Edukt enthaltene Pyrrolidin). — 1H -NMR (vgl. 4.1.1.2. b): Es fehlen die Signale (δ = 5.05 und 5.13) und H—H-Kopplungen von 7-H'; $^3J_{6-H/7-D}$ = 2.6 Hz. — ^{13}C -NMR (vgl. 4.1.1.2. b): Die Signale bei δ = 115.4 und 115.7 sind Triplets mit $^1J_{C,D}$ = 23.6 Hz. — MS: m/z (%) = 202 (12) $[M^+]$, 201 (8), 187 (3), 173 (6), 146 (5), 134 (7), 105 (100), 77 (64), 69 [10], 68 (10), 51 (20).

4.2.2. *(2RS,3SR)-1-Benzoyl-3-ethenyl-[2,5,5-D₃]pyrrolidin (4d)*: 1.00 g (9.17 mmol) **1** werden mit 1.90 g (45.2 mmol) $LiAlD_4$ wie unter 4.1.1.1. behandelt. Aufgearbeitet wird mit H_2O . Man erhält 650 mg Amingemisch, in dem das Ringöffnungsprodukt zu 33% (1H -NMR) enthalten ist. — 1H -NMR des (2RS,3SR)-3-Ethenyl-[2,5,5-D₃]pyrrolidins (vgl. 4.1.1.1.): δ = 2.52 (0.05 H, 2-H'), $^2J_{HD}$ = 1.6 Hz), 2.94 (0.95 H, 2-H), $^3J_{2/3}$ = 7.4 Hz). Die Signale bei δ = 2.80–3.10 (3-H, 3-H' von **3** sowie 5-H, 5-H' von **4**) fehlen.

650 mg (6.7 mmol) des Amingemisches werden mit 280 mg (7.0 mmol) NaOH-Pulver und 940 mg (6.7 mmol) Benzoylchlorid wie unter 4.1.1.2. beschrieben umgesetzt. Durch Säulentrennung erhält man:

a) *2-Benzoyl-[3,3-D₂]-2-azabicyclo[3.2.0]hept-6-en (3e)*: Ausb. 570 mg (86%, bezogen auf das im Gemisch enthaltene bicycl. Amin). — 1H -NMR (vgl. 2.1.4.): Es fehlen sowohl das Signal (δ = 3.44) von 3-H' und die Signale (3.68 und 4.56) von 3-H, als auch deren H—H-Kopplungen.

b) **4d**: Ausb. 240 mg (53%, bezogen auf das im Gemisch enthaltene Pyrrolidin). — 1H -NMR (vgl. 4.1.1.2. b): δ = 3.19 (0.025 H,

2-H'), 3.39 (0.025 H, 2-H'), 3.51 (0.48 H, 2-H) und 3.80 (0.48 H, 2-H). Es fehlen die Signale bei δ = 3.32–3.84 (2.0 H, 5-H und 5-H'). — ^{13}C -NMR (vgl. 4.1.1.2. b): Die Signale von C-5 (δ = 45.62 und 48.91) sind Quintetts ($^1J_{C/D}$ = 21.5 Hz), die von C-2 (δ = 50.68 und 54.12) Triplets ($^1J_{C/D}$ = 21.7 Hz). — MS: m/z (%) = 204 (22) $[M^+]$, 203 (10), 189 (5), 175 (5), 149 (7), 136 (8), 105 (100), 77 (46), 69 (12), 68 (10), 51 (15).

4.3. Einfluß der Versuchsparameter auf die Stereochemie bei der Ringöffnung

4.3.1. *Reaktion bei höherer Temperatur*: Zur Suspension von 1.15 g (27.4 mmol) $LiAlD_4$ in 50 ml absol. Tetrahydrofuran wird unter Stickstoff ohne Kühlung die Lösung von 1.00 g (9.2 mmol) **1** in 50 ml absol. Tetrahydrofuran getropft. Es wird 3 d unter Rückfluß erhitzt. Dann wird mit D_2O hydrolysiert und analog 2.1.3. aufgearbeitet. Das Öl besteht neben dem bicyclischen Amin zu 50% aus (2RS,3SR)-3-[(Z)-[2-D₁]ethenyl]-[2,5,5-D₃]pyrrolidin. — 1H -NMR (vgl. 4.1.1.1.): δ = 2.52 (0.15 H, 2-H'), 2.94 (0.85 H, 2-H).

Nach Trennung über die Benzoylamid-Derivate (vgl. 4.1.1.2.) erhält man:

a) *2-Benzoyl-[3,3-D₂]-2-azabicyclo[3.2.0]hept-6-en (3e)*: Ausb. 560 mg (61%, bezogen auf das im Edukt enthaltene bicyclische Amin). — 1H -NMR übereinstimmend mit dem in 4.2.2. a).

b) *(2RS,3SR)-1-Benzoyl-[3-(Z)-[2-D₁]ethenyl]-[2,5,5-D₃]pyrrolidin (4e)*: Ausb. 389 mg (40%, bezogen auf das im Edukt enthaltene Pyrrolidin). — 1H -NMR (vgl. 4.1.1.2. b): δ = 3.19 (0.075 H, 2-H'), 3.39 (0.075 H, 2-H'), 3.51 (0.43 H, 2-H), 3.80 (0.43 H, 2-H). — MS: m/z (%) = 205 (45) $[M^+]$, 204 (22), 189 (8), 175 (5), 149 (12), 136 (18), 105 (100), 77 (98), 51 (45).

4.3.2. *Reaktion unter Zusatz von N,N,N',N'-Tetramethylethylen-diamin (TMEDA)*: Reduziert wird wie unter 4.1.1.1., aber mit $LiAlD_4$ und unter Zusatz von 3.20 (27.6 mmol) TMEDA. Nach 24 h hat sich **3** vollständig umgesetzt. Es wird mit D_2O aufgearbeitet. (2RS,3SR)-3-[(Z)-[2-D₁]ethenyl]-[2,5,5-D₃]pyrrolidin und TMEDA konnten destillativ nicht getrennt werden. Nach Benzoylierung gelang die Abtrennung von TMEDA säulenchromatographisch (Diethylether). Ausb. 840 mg (45%) **4e**. — 1H -NMR (vgl. 4.3.1. b): δ = 3.19 (0.16 H, 2-H'), 3.39 (0.16 H, 2-H'), 3.51 (0.34 H, 2-H), 3.80 (0.34 H, 2-H).

4.4. *Umsetzung von 3 mit Phenyllithium*: Die Umsetzung von **3** wurde mit 1 sowie 2 Moläquiv. Phenyllithium analog 3.1. bzw. 3.3. durchgeführt und zusätzlich die Reaktionstemperatur variiert. Es konnten keine einheitlichen Produkte isoliert werden.

CAS-Registry-Nummern

1: 2410-50-6 / **1a**: 130149-47-2 / **2**: 2183-86-0 / **2b**: 130149-48-3 / **3**: 130149-43-8 / **3a**: 130149-45-0 / **3b**: 130149-46-1 / **3c**: 130149-53-0 / **4**: 130149-44-9 / **4a**: 130149-49-4 / **4b**: 130149-50-7 / **4c**: 130149-51-8 / **4d**: 130149-52-9 / **4e**: 130149-54-1 / **5**: 2183-99-5 / **6**: 327-58-2 / 3,3-Dibromhexahydro-2H-azepin-2-on: 56987-35-0

¹⁾ G. Fennhoff, A. Heesing, *Chem. Ber.* **122** (1989) 1153, und dort zitierte Literatur.

²⁾ Eine säurekatalysierte Ringöffnung, die als 1,2-Verschiebung an Carbenium-Ionen über ein Cyclopropan zum Azepinon führt, ist beschrieben: H.-D. Becker, K. Gustafsson, *J. Org. Chem.* **46** (1981) 4077.

³⁾ R. J. Wineman, E.-P. T. Hsu, C. E. Anagnostopoulos, *J. Am. Chem. Soc.* **80** (1958) 6233.

⁴⁾ K. Gurke, *Dissertation*, Univ. Münster, 1974.

- ⁵⁾ ^{5a)} O. L. Chapman, E. D. Hoganson, *J. Am. Chem. Soc.* **86** (1964) 498. — ^{5b)} E. Vogel, R. Erb, G. Lenz, A. A. Bothner-By, *Liebigs Ann. Chem.* **682** (1965) 1.
- ⁶⁾ L. A. Paquette, *J. Am. Chem. Soc.* **86** (1964) 500.
- ⁷⁾ D. E. Dorman, F. A. Bovey, *J. Org. Chem.* **38** (1973) 2379.
- ⁸⁾ P. D. Kennewell, S. S. Matharu, J. B. Taylor, R. Westwood, P. G. Sammes, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1982**, 2553.
- ⁹⁾ Programm MOPAC, Version 5.01, QCPE Nr. 581. — Bei der Berechnung der Reaktionskoordinaten wurde nur die Länge der zu lösenden Bindung variiert. Alle anderen Parameter sind frei optimiert, eine Symmetrie ist nicht vorgegeben. — Der Übergangszustand **13** wurde auf dem üblichen Wege (Berechnung der angenäherten Geometrie durch Ermittlung der Reaktionskoordinate sowie durch eine SADDLE-Rechnung²⁶⁾, Optimierung der Geometrie und Bestätigung durch Berechnung der Kraftkonstanten²⁷⁾ ermittelt.
- ¹⁰⁾ M. J. S. Dewar, W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.* **99** (1977) 4907.
- ¹¹⁾ M. J. S. Dewar, M. A. Fox, D. J. Nelson, *J. Organomet. Chem.* **185** (1980) 157.
- ¹²⁾ G. A. Suner, P. M. Deyá, J. M. Saá, *J. Am. Chem. Soc.* **112** (1990) 1467.
- ¹³⁾ P. v. R. Schleyer, *Pure Appl. Chem.* **55** (1983) 355.
- ¹⁴⁾ Zur Abhängigkeit der Kopplungskonstanten von Substitution und Konformation bei Pyrrolidin-Derivaten: K. Jankowski, F. Söler, *J. Mol. Struct.* **48** (1978) 63; Y. Tamaru, M. Hojo, Z. Yoshida, *J. Org. Chem.* **53** (1988) 5731.
- ¹⁵⁾ W. Oppolzer, E. Pfenninger, K. Keller, *Helv. Chim. Acta* **56** (1973) 1807.
- ¹⁶⁾ D. Seebach in *Methoden der organischen Chemie* (Houben-Weyl-Müller, Eds.), 4. Aufl., Bd. IV/4, S. 422 ff, besonders Tab. 45, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1971.
- ¹⁷⁾ E. A. Hill, J. A. Davidson, *J. Am. Chem. Soc.* **86** (1964) 4663.
- ¹⁸⁾ M. Newcomb, W. G. Williams, *Tetrahedron Lett.* **25** (1984) 2723.
- ¹⁹⁾ A. C. Cope, R. W. Gleason, *J. Am. Chem. Soc.* **84** (1962) 1928.
- ²⁰⁾ Die Stabilität der *N*-Methyl-Derivate von **3** und **6** bei der Reduktion mit einer äquimolaren Menge LiAlH₄ ist beschrieben⁶⁾.
- ²¹⁾ Daß die MNDO-Parameter für Lithium²⁸⁾ dessen Komplextierungstendenz auch in Übergangszuständen sehr gut wiedergeben, wurde noch kürzlich bei Rechnungen zur Substitution ambidenter Naphtholat-Ionen gefunden¹²⁾. — Die entsprechenden Parameter für AM1 fehlen.
- ²²⁾ W. Kaim, *Angew. Chem.* **94** (1982) 150; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **21** (1982) 141.
- ²³⁾ M. J. S. Dewar, A. J. Holder, *Organometallics* **9** (1990) 508.
- ²⁴⁾ T. W. Dolzine, J. P. Oliver, *J. Am. Chem. Soc.* **96** (1974) 1737.
- ²⁵⁾ ^{25a)} H. M. Walborsky, L. M. Turner, *J. Am. Chem. Soc.* **94** (1972) 2273. — ^{25b)} G. Wilke, H. Müller, *Liebigs Ann. Chem.* **618** (1958) 267. — ^{25c)} G. M. Clark, G. Zweifel, *J. Am. Chem. Soc.* **93** (1971) 527.
- ²⁶⁾ M. J. S. Dewar, E. F. Healy, J. J. P. Stewart, *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 2*, **80** (1984) 227.
- ²⁷⁾ J. W. McIver, A. Komornicki, *J. Am. Chem. Soc.* **94** (1972) 2625.
- ²⁸⁾ M. J. S. Dewar, C. Jie, *Organometallics* **8** (1989) 1547, Fußnote 3.

[278/90]