

Kationische Umlagerungen bei 2-Azabicyclo[3.2.0]heptan-Systemen Zur NMR-Analytik von ^{17}O - oder ^{18}O -markierten Substanzen

Ludwig Franzisket und Albert Heesing*

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

Eingegangen am 11. September 1991

Key Words: Cationic rearrangements / Nitrenium ions / Ion pairs / Regio- and stereoselectivity / NMR, ^{17}O

Cationic Rearrangements of 2-Azabicyclo[3.2.0]heptane Systems. – NMR and MS Methods for the Analysis of ^{17}O - or ^{18}O -Labelled Compounds

O-Tosylation of 2-hydroxy-2-azabicyclo[3.2.0]hept-6-ene and -heptane results in rearrangements to 1-aza-[2.2.1] systems. The regioselectivity is caused by kinetic control. High stereoselectivity, partial scrambling of the O-label and low yields in

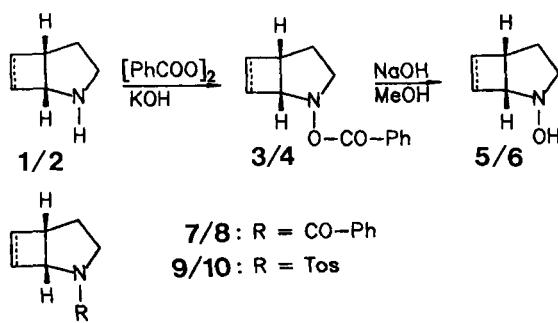
cross-over experiments agree with the intermediacy of tight ion pairs. – For the quantitative analysis of labelling, ^{17}O -NMR, ^{13}C -NMR and mass spectrometry are optimized and their efficiencies compared.

Bei unseren Untersuchungen zur Umlagerung von 2-Azabicyclen hat sich gezeigt, daß Umlagerungstendenz und Eigenschaften der intermediiär gebildeten Ionenpaare stark von der Struktur der Ausgangsverbindungen abhängen^[1,2]. Dieser Gang sollte sich besonders deutlich an den infolge des Vierringes hochgespannten Bicyclo[3.2.0]hept-6-en- und -heptan-Systemen zeigen, die zudem günstige Voraussetzungen für eine π - bzw. σ -Assistenz^[3,4] bei der Umlagerung bieten.

Für Markierungs-Versuche wurden ^2H -, ^{17}O - und ^{18}O -markierte Substanzen eingesetzt und unterschiedliche Methoden zur Isotopenbestimmung auf ihren experimentellen Aufwand und ihre Zuverlässigkeit geprüft.

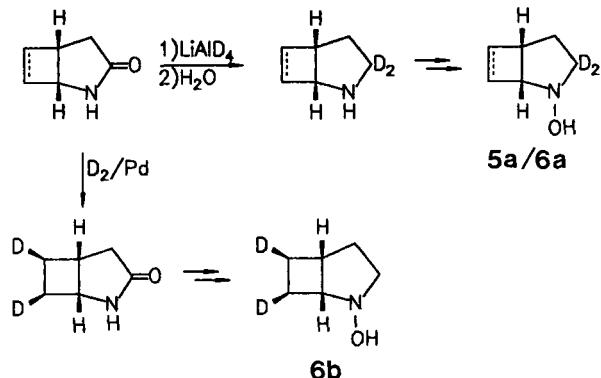
1. Darstellung der Ausgangsverbindungen und ihrer deuterierten Analoga

Aus 2-Azabicyclo[3.2.0]hept-6-en (**1**) und der gesättigten Verbindung **2**, deren Synthese wir beschrieben haben^[5], wurden auf erprobtem Wege^[1a,2] die Hydroxylamine **5/6**^[6] dargestellt.



Als Vergleichssubstanzen synthetisierten wir aus **1/2** deren *N*-Benzoyl- (**7**^[5]/**8**) und *N*-Tosyl-Derivate (**9**/**10**).

Zur Aufklärung der Stereochemie in den Umlagerungsprodukten (Kapitel 2) wurden die drei selektiv deuterierten Hydroxylamine **5a**, **6a** und **6b** benötigt.



Die Strukturen aller Substanzen ergeben sich aus ihren ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren. Substanzen mit einer $\text{N}-\text{O}$ -Bindung zeigen die übliche Inversionsbarriere am Stickstoff. Bei **3** und **5** konnte gesichert werden, daß im Hauptisomer die Substituenten in *exo*-Position stehen: Die NMR-Spektren zeigen den vom 5-Hydroxynorbornen bekannten^[7] Einfluß der Sauerstoff-Funktion auf die chemischen Verschiebungen der benachbarten Atome. Bei **5** ist das *exo*-Invertomere nach AM1-Rechnungen^[8] um 0.8 kJ mol^{-1} günstiger (Tab. 1), die Aktivierungsenergie der Inversion ermittelten wir zu $63 \pm 3 \text{ kJ mol}^{-1}$ (zur Methode vgl. Lit.^[9]).

Tab. 1. Semiempirische Berechnung von freien Bildungsenthalpien $\Delta H^\circ [\text{kJ mol}^{-1}]$

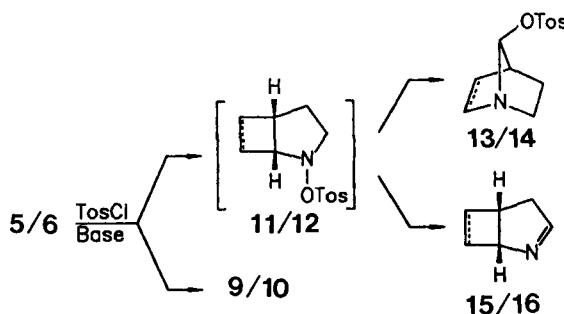
Substanz	Methode	ΔH°	Substanz	Methode	ΔH°
<i>exo</i> - 5	AM1	95.6	19	MNDO	1024.9
<i>endo</i> - 5	AM1	96.4	20	MNDO	1144.2
7 ^[a]	AM1	234.6	21	MNDO	1007.7
7 ^[b]	AM1	235.1	24	MNDO	913.1
18	MNDO	1206.8	25	MNDO	781.8

^[a] Haupt-Rotamer, siehe Text. – ^[b] Neben-Rotamer.

2. O-Tosylierung der Hydroxylamine 5/6 und Folgereaktionen

2.1. Umlagerung und Eliminierung

Wird **5** in Ether mit Tosylchlorid in Gegenwart von Triethylamin umgesetzt, so läßt sich das intermediäre *N*-Tosyloxy-Derivat **11** nicht nachweisen. Es geht sofort zwei Folgereaktionen ein, die Umlagerung zum 1-Azabicyclo-[2.2.1]hept-2-en-Derivat **13** sowie eine Eliminierung zu **15**, das hier durch GC/MS identifiziert wurde (s.u.). Daneben findet man eine braune, wohl polymere Fällung sowie das *N*-Tosyl-Derivat **9**.



Durch Variation der Bedingungen können Gesamtausbeute wie auch Anteil der drei Wege stark beeinflußt werden (Tab. 2).

Tab. 2. Produkte der *O*-Tosylierung von **5/6**

V ^[a]	LM ^[b]	Base ^[c]	Ausb. [%] bei 5		V ^[a]	Ausb. [%] bei 6	
			13	15		9	10
A	E	T	34	12 ^[d]	6		
B	E	T/DMAP	43	19 ^[d]	5	1	58 8 ^[d] 4
C	E	NaOH	18	18 ^[d]	7	J	47 12 ^[d] 4
D	E	NaOH/PTC	—	31	10	K	— 38 4
E	D	T/DMAP	42	10 ^[d]	7		
F	A	T	53	5 ^[d]	5		
G	A	T/DMAP	53	5 ^[d]	5		
	A	NaOH			L	66	— 4
H	M	NaOH	55	<3 ^[d]	6	M	60 — 4

[a] Variante; siehe Experimenteller Teil, Kapitel 3. und 4. — [b] Lösungsmittel, E: Diethylether, D: Dichlormethan, A: Acetonitril, M: Methanol. — [c] T: Triethylamin, DMAP: 4-(Dimethylamino)pyridin, PTC: Tetrabutylammonium-hydrogensulfat. — [d] Laut GC.

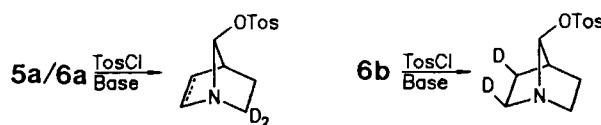
Ein Zusatz von 4-(Dimethylamino)pyridin (Variante B) als Acylierungskatalysator^[10] steigert die Gesamtausbeute durch Erhöhung der Tosylierungsgeschwindigkeit, die der limitierende Schritt ist. Dadurch wird die Zersetzung der Produkte, die unter den Reaktionsbedingungen wenig beständig sind, verringert.

Festes Natriumhydroxid, zumal in Gegenwart eines Phasentransferkatalysators (Varianten C, D) fördert die Eliminierung, da hier eine E2-Reaktion zu erwarten ist^[11]. Dadurch konnte **15** in reiner Form isoliert und spektroskopisch identifiziert werden, obwohl es thermisch sehr labil ist.

Andere Lösungsmittel brachten keine deutliche Änderung. Insbesondere konnte in Methanol (Variante M) keine weitere Substanz als Abfangprodukt eines Intermediären nachgewiesen werden, wie dies beim 2-Azabicyclo-[2.2.1]heptan-System gelang^[1a].

Auch beim gesättigten **6** führten wir entsprechende Reaktionen durch (Tab. 2). Zugunsten der Umlagerung zu **14** tritt hier die Eliminierung zu **16** stets deutlich zurück, sie fehlt ganz in den polaren Lösungsmitteln (Varianten L, M). Ein Tosylamid **10** entsteht auch hier, allerdings in etwas geringerer Menge.

Die Umlagerung der drei deuterierten Hydroxylamine **5a**, **6a** und **6b** erfolgt strikt regio- und stereoselektiv. Dies erlaubte es, die Struktur der Produkte anhand ihrer ¹H-NMR-Spektren abzusichern, da die Kopplungsmuster stark vereinfacht waren.



Vor allem war die Stereochemie beim Eintritt der Tosyloxy-Gruppe an das Kohlenstoffatom C-7 nur durch Bestimmung des NOE-Effektes in den deuterierten Produkten zu erkennen, zumal das Fehlen einer W-Kopplung in diesen Systemen kein sicheres Kriterium ist.

Die Rekombination folgt in beiden Fällen demselben sterischen Weg, vgl. Kapitel 4.3.

2.2. „Reduktive“ Bildung der *N*-Tosylderivate **9/10**

Die Bildung von **9/10** wird in der Literatur als wichtiger Hinweis dafür angesehen, daß aus den *N*-Tosyloxy-Derivaten **11/12** durch Heterolyse und Spin-Umkehr intermedial Triplett-Nitrenium-Ionen entstehen^[12]. Diese sollen dann dem Lösungsmittel ein Wasserstoff-Atom entreißen, so daß das ursprüngliche Amin **1/2** reduktiv zurückgebildet wird. Dies würde unter den Reaktionsbedingungen sofort tosyliert.

Wir haben zunächst geprüft, ob die Hydroxylamine **5/6** noch durch Amin verunreinigt sind, konnten dies aber nicht finden (GC). Eine zusätzliche Kontrolle bestand in einer Reinigung durch Benzoylierung zu **3/4** und erneute Hydrolyse zu **5/6**. Hierdurch änderte sich das Ergebnis bei der Umlagerung nicht, wir fanden weiterhin **9/10**.

Es zeigte sich schließlich, daß sich **1/2** unter den Reaktionsbedingungen aus **5/6** durch Zersetzung bilden. Behandelt man **5/6** zuerst mit der Base und benzoiliert danach, so findet man neben den *N*-Benzoyloxy-Derivaten **3/4** auch die Benzamide **7/8**. Somit ist das Auftreten von **9/10** – zumindest in diesem System – kein Indiz für einen heterolytischen Ablauf über Nitrenium-Ionen.

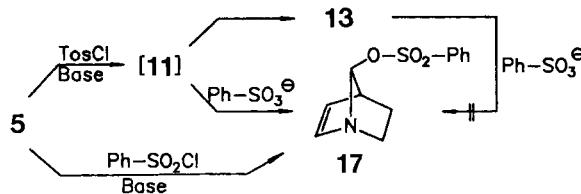
3. Zur Lebensdauer der Ionenpaare

3.1. Abfangversuche

Falls nach der Heterolyse freie Ionen oder Lösungsmittelgetrennte Ionenpaare auftreten, könnten diese abfangbar sein. Dies gelang zunächst nicht mit Hilfe von Methanol, das als Lösungsmittel eingesetzt wurde, denn wir fanden die erwarteten 7-Methoxy-Derivate der 1-Azabicyclo[2.2.1]-heptane nicht (vgl. 2.1.).

Danach versuchten wir, intermediär auftretende Carbennium-Ionen mit Benzolsulfonat-Ionen abzufangen und setz-

ten dazu letztere schon vor der Umlagerung in erheblichem Überschuß zu. Im Rohprodukt der Umsetzung von **5** konnten wir chromatographisch neben **13** das Benzolsulfonat-Derivat **17** nachweisen, wenn auch nur in untergeordneter Menge (3.7%). Dies entsteht auch direkt aus **5** durch Umsetzung mit Benzolsulfonylchlorid.



Wir haben auch abgesichert, daß sich **17** nicht sekundär aus dem Umlagerungsprodukt **13** durch nucleophile Substitution am Kohlenstoffatom C-7 bilden kann.

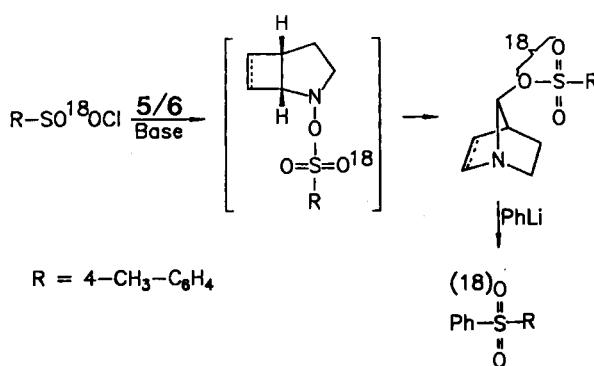
Bei der entsprechenden Umsetzung von **6** gelang es dagegen nicht, das gesättigte Analogon von **17** nachzuweisen.

3.2. Untersuchungen an ^{18}O - oder ^{17}O -markierten Substanzen

3.2.1. Massenspektrometrische Untersuchungen an ^{18}O -markierten Ausgangsverbindungen

In Analogie zu ähnlichen Reaktionen erwarteten wir intermediaire Ionenpaare. Ihr Verhalten vor der Rekombination kann man untersuchen, indem man in der Sulfon-Gruppierung von **11/12** selektiv ein Sauerstoffatom durch ein Isotop markiert und dessen Weg bei der Umlagerung verfolgt (vgl. Lit.^[1a,2]).

Zur Synthese wurde zunächst $[^{18}\text{O}_1]\text{Tosylchlorid}$ eingesetzt, dessen Darstellung und massenspektrometrische Analytik wir beschrieben haben^[13]. Nach Umsetzung mit **5/6** und Umlagerung wurden die Tosylreste aus $[^{18}\text{O}_1]\text{13}/[^{18}\text{O}_1]\text{14}$ mit Phenyllithium abgespalten und das $^{18}\text{O}_1$ -markierte 4-Methyldiphenylsulfon mittels MS untersucht.



In Tab. 3 ist als Sauerstoff-Wanderung der Anteil des Sulfonylsauerstoffs (in %) angegeben, der sich nach der Umlagerung nicht mehr in der Sulfonyl-Gruppe befindet.

Es zeigte sich, daß der überwiegende Teil des ^{18}O in der Sulfonylgruppe verbleibt, die Verknüpfung des Tosyloxy-Restes mit dem Kohlenstoffatom C-7 also ganz vorwiegend über den Hydroxylamin-Sauerstoff erfolgt. In polaren Lösungsmitteln ist die Sauerstoff-Wanderung geringfügig verstärkt. Viel deutlicher ist der Unterschied zwischen dem un-

Tab. 3. Sauerstoff-Wanderung^[a,b] [%] bei der Umsetzung von **5/6** mit $[^{18}\text{O}_1]\text{Tosylchlorid}$

Edukt	LM ^[c]	Base ^[c]	Sauerstoff-Wanderung	Edukt	LM ^[b]	Base ^[c]	Sauerstoff-Wanderung
5	E	T/DMAP	11.7	6	E	T/DMAP	4.1
5	A	T/DMAP	16.0	6	A	NaOH	4.9
5	M	NaOH	13.6	6	M	NaOH	4.8

^[a] Zur Definition siehe Text. — ^[b] Relativer Fehler $\pm 3-4\%$. — ^[c,d] Siehe Tab. 2.

gesättigten und dem gesättigten System; bei Einsatz von **6** ist die Sauerstoff-Wanderung auf ein Drittel reduziert.

3.2.2. NMR-Analytik bei ^{18}O - oder ^{17}O -markierten Substanzen

Die massenspektrometrische Methodik, die sich mehrfach als sehr zuverlässig erwiesen hat^[1a,2], erlaubte es, andere Analysenverfahren zu überprüfen. Zunächst wurden $[^{18}\text{O}_1]\text{13}/[^{18}\text{O}_1]\text{14}$ ^{13}C -NMR-spektroskopisch untersucht. Wir vermaßen dazu das Signal des Kohlenstoffatoms C-7 bei einer Meßfrequenz von 90.6 MHz unter ^1H -Breitband-Entkopplung und bei sehr hoher Auflösung. Durch das ^{18}O -Isotop wird in $[^{18}\text{O}_1]\text{13}/[^{18}\text{O}_1]\text{14}$ eine Hochfeldverschiebung^[14] von ca. 0.03 ppm bewirkt. Diese erlaubte eine Grundlinientrennung der Signale und damit deren quantitative Erfassung (Tab. 4). Die Fehlgrenze, die auch vom Meß- und Integrationsverfahren abhängt, liegt wegen der geringen Markierung in der C–O-Gruppierung (7–10%) relativ hoch ($\pm 1\%$ absolut).

Tab. 4. Markierungsgrad und Sauerstoff-Wanderung^[a] [%] bei der Umsetzung von **5/6** mit $[^{18}\text{O}_1]\text{-}$ sowie $[^{17}\text{O}_1]\text{Tosylchlorid}$ nach Variante F bzw. L

Edukt	^{18}O -Gehalt ^[b]	Sauerstoff-Wanderung ^[c]	Edukt	^{17}O -Gehalt ^[b]	Sauerstoff-Wanderung ^[d]
5	58.7 ± 0.5	18 ± 2	5	12.5 ± 0.1	13 ± 2
6	58.7 ± 0.5	12 ± 2	6	12.5 ± 0.1	$\leq 5 \pm 3$

^[a] Zur Definition siehe Text. — ^[b] Des Tosylchlorids, im Tosylamid bestimmt (MS). — ^[c] Durch ^{13}C -NMR-Spektroskopie bestimmt, siehe Text. — ^[d] Durch ^{17}O -NMR-Spektroskopie bestimmt, siehe Text.

Eleganter erschien ein anderes analytisches Verfahren. Hierzu wurde das Tosylchlorid mit ^{17}O markiert^[15] und nach der Umlagerung der relative ^{17}O -Gehalt in Sulfonyl- und Oxy-Gruppierung direkt ^{17}O -NMR-spektrometrisch erfaßt (Tab. 4).

Kritisch für die quantitative Erfassung waren hier drei Punkte:

— Für die beiden diastereotopen Sauerstoffatome der Sulfonylgruppe findet man zwei Signale. Der große Unterschied der δ -Werte ($\Delta\delta = 3$ bis 4 ppm) ist erstaunlich, denn der Abstand zum asymmetrisch substituierten C-Atom ist viel

größer als bei den gut untersuchten chiralen, acyclischen Sulfonen ($\Delta\delta = 4$ bis 6 ^[16a]). Wir führen dies darauf zurück, daß eine Konformation stark bevorzugt ist (AM1-Rechnungen), in der die beiden Sulfonyl-Sauerstoffatome deutlich unterschiedliche chemische Umgebungen haben.

— Vor allem das Signal des Hydroxy-Sauerstoffatoms ist sehr breit^[17,16b]. Es ist dadurch schwer erfassbar, zumal sich die Signale überlappen. Der Wert wird systematisch zu klein.

— In der Hydroxy-Position der Umlagerungsprodukte befand sich nur sehr wenig ^{17}O (Tab. 4).

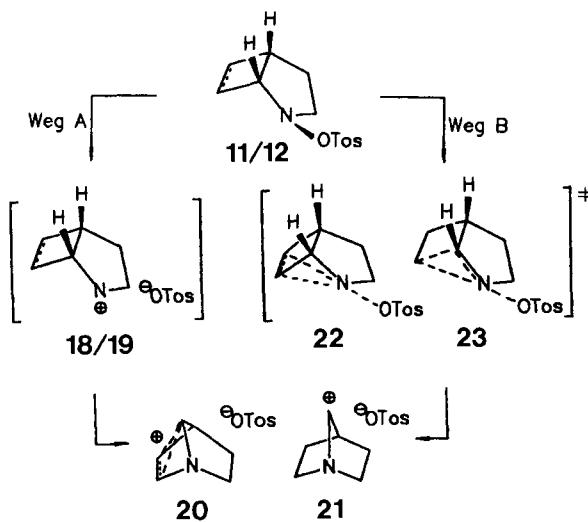
Dadurch wurden die Relativwerte bei $[^{17}\text{O}_1]13$ recht ungenau, bei $[^{17}\text{O}_1]14$ waren sie nicht bestimmbar. Ein Ausweg wäre eine deutlich höhere Markierung gewesen, die aber infolge des großen Substanzbedarfs für die ^{17}O -NMR-Spektren insbesondere bei Reihenversuchen zu kostspielig ist.

Innerhalb der — bei niedriger Markierung allerdings sehr großen — Fehlerbreiten stimmen die nach den drei Methoden ermittelten Werte hinreichend überein. Doch bleibt die massenspektrometrische Analytik ^{18}O -markierter Substanzen trotz des großen experimentellen Aufwandes die Methode der Wahl, wenn eine niedrige Fehlergrenze und — bei vergleichbar hoher Markierung — eine hohe Empfindlichkeit verlangt wird. Bei höherer Markierung (ggf. in allen Positionen) können aber die NMR-spektroskopischen Verfahren wegen ihres viel geringeren chemischen und analytischen Aufwandes durchaus konkurrieren.

4. Ablauf der Umlagerungsreaktion

4.1. Reaktionsschema

Unsere Befunde sprechen für eine Heterolyse der N—O-Bindung in **11/12** zu einem intermediären Ionenpaar.



Obwohl die formal primär gebildeten Nitrenium-Ionen (Weg A, **18/19**) nach MNDO-Rechnungen^[18] in Minima der Potentialhyperfläche liegen und somit Intermediäre sein könnten (vgl. Lit.^[1b,12]), spricht bereits die deutliche σ - oder π -Assistenz bei der Umlagerung, wie wir sie in analogen Systemen fanden, gegen ihr Auftreten. So erkennt man beim Vergleich von Bicyclo[2.2.2]octen und -octan-Derivaten deutlich, daß hier die (viel effektivere) π -Assistenz für die

Umlagerung erforderlich ist^[2]. Zudem konnten wir jetzt zeigen, daß die als typisch für Nitrenium-Ionen angesehene Aminbildung aus **5/6** bei unseren Systemen durch eine Zersetzung der Ausgangsverbindungen vorgetäuscht wird.

Daher werden Heterolyse und Umlagerung konzertiert ablaufen (Weg B), wobei die Übergangszustände **22/23** durch π - bzw. σ -Assistenz stabilisiert sind^[4,19].

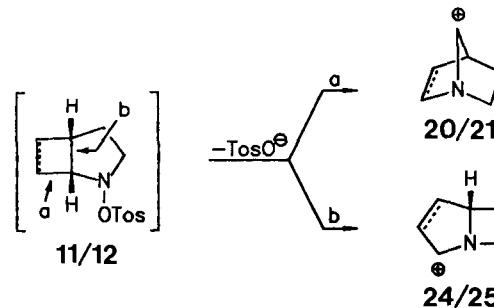
Als erste Intermediäre treten dann enge Ionenpaare aus Tosylat- und den Carbenium-Ionen **20/21** auf^[20]. Diese bleiben bis zu ihrer Rekombination ganz überwiegend eng fixiert. Ein kleiner Teil der Carbenium-Ionen **20** läßt sich absangen, nicht aber von **21**. Hierzu paßt, daß das ^{17}O - oder ^{18}O -Atom bei der Rekombination weitgehend in der Sulfonylgruppe verbleibt. Nur ein kleiner Teil wandert, stärker im ungesättigten als im gesättigten System (Tab. 3).

Beide Befunde entsprechen der größeren Stabilisierung und damit geringeren Reaktivität des ungesättigten Kations **20**. Ihm kommt nach MNDO-Rechnungen eine nichtklassische Struktur zu, in der die Brücke um 15° zur Doppelbindung geneigt und die Ladung auch auf die sp^2 -C-Atome verteilt ist.

Dagegen zeigt sich die in der Literatur geforderte σ -Assistenz, die sich auch noch in den Kationen auswirken soll^[19], nach MNDO-Rechnungen nicht; das Ion **21** hat danach eine klassische Struktur.

4.2. Zur Regioselektivität der Umlagerung

Wir fanden bei der Umsetzung von **5** wie bei **6** nur die Produkte **13/14** mit einem 1-Azabicyclo[2.2.1]heptan-Gerüst, obwohl ein Bruch der C-1—C-5-Bindung zu den thermodynamisch erheblich günstigeren 1-Azabicyclo[3.2.0]-heptan-Derivaten **24/25** führen würde (Tab. 1).



Diese Selektivität läßt sich als kinetischer Effekt deuten. Wir haben hierzu die Reaktionskoordinaten für die Umlagerung der Kationen **18/19** berechnet, die deutlich niedrigere Aktivierungsenergien für einen Übergang in das [2.2.1]- als in das [3.2.0]-System zeigen^[21].

4.3. Zur Stereoselektivität der Rekombination

Die Kurzlebigkeit der Ionenpaare, besonders beim gesättigten Kation **21**, die sich aus den Absang- und Markierungsversuchen ergibt, ist auch Ursache für die Stereoselektivität bei der Reaktion zwischen dem positiven Kohlenstoffatom C-7 in **20/21** und dem Tosylat-Ion. Sie erfolgt von der Seite aus, auf der der Tosyloxy-Rest in den intermediären *N*-Tosyloxy-Verbindungen **11** und **12** bevorzugt steht.

Hierzu passen zwei weitere Gesichtspunkte. Einerseits ist diese *exo*-Position thermodynamisch begünstigt (vgl. Kapitel 1). Andererseits ist nur bei dieser sterischen Anordnung ein Rückseitenangriff der Elektronen auf den Stickstoff möglich, der Voraussetzung für eine effektive σ/π -Assistenz ist, wie man auch bei carbocyclischen Ringsystemen gefunden hat^[19,22].

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

1. Allgemeine Verfahren

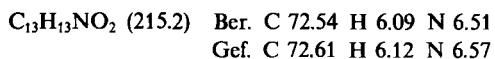
Säulenchromatographie: An Kieselgel (230–400 mesh ASTM, Fa. Merck); das Laufmittel ist jeweils angegeben. — **Gaschromatographie:** Gerät GC-9A, Fa. Shimadzu, Kapillarsäule: SE 30, 25 m; Temperatur: von 60 auf 250°C mit 10°C/min ansteigend. — $^1\text{H-NMR}$: Gerät Bruker WM 300. Lösungen in CDCl_3 mit Tetramethylsilan als innerem Standard bei 20–30°C, soweit nicht anders angegeben. Die Kopplungskonstanten von bicyclischen Systemen stimmen auf ± 0.3 Hz überein; zum 2-Azabicyclo[3.2.0]hept-6-en- und -heptan-System vgl. Lit.^[3], zum 1-Azabicyclo[2.2.1]hept-2-en- und -heptan-System vgl. Kap. 3.1.b) bzw. 4.1.b). *endo-Ständiger Wasserstoff ist mit einem Apostroph gekennzeichnet*. Bei Spektren von deuterierten Substanzen sind nur die Abweichungen von denen der nichtmarkierten Verbindungen angegeben. — $^{13}\text{C-NMR}$: Gerät Bruker AM 360. Lösungen in CDCl_3 mit Tetramethylsilan als innerem Standard bei 20–30°C, soweit nicht anders angegeben. Bestimmung der Multiplizitäten durch INEPT-Messungen. — Quantitative ^{18}O -Bestimmung anhand der Protonen-Breitband-entkoppelten $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren: Gerät Bruker AM 360; Meßparameter: Meßbreite 300 Hz, Akquisitionszeit 10 s, Delay 3 s, 750 Pulse, Auflösung 0.1 Hz pro Punkt. — $^{17}\text{O-NMR}$: Gerät Bruker AM 360, Lösungsmittel Toluol, äußerer Standard 1,4-Dioxan; Temperatur 80°C, soweit nicht anders angegeben. — Bestimmung der ^{17}O - oder ^{18}O -Markierung durch GC-MS-Kopplung: GC-Gerät Varian Aerograph 1400, Kapillarsäule SE 54, 50 m; Massenspektrometer Varian CH7A, Ionisationsspannung 80 eV. Jede Probe wurde fünfmal gemessen, vom GC-Peak wurden 7–10 Massenspektren aufgezeichnet und gewichtet gemittelt. Die Auswertung ist beschrieben^[14,13]. Die Standardabweichung betrug für Werte über 50% ca. 0.5% (absolut), für Werte $\leq 5\%$ ca. 0.1% (absolut). — Die bei Reaktionen und Chromatographie benutzten Lösungsmittel waren gereinigt und wasserfrei. — In allen Fällen, in denen Enantiomere auftreten, wurden die Razemate dargestellt und eingesetzt.

2. Synthese von Ausgangsverbindungen und Vergleichssubstanzen

2.1. 2-Hydroxy-2-azabicyclo[3.2.0]hept-6-en (5)

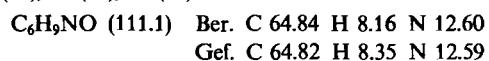
2.1.1. 2-Benzoyloxy-2-azabicyclo[3.2.0]hept-6-en (3): Zur Lösung von 4.00 g (42.1 mmol) 2-Azabicyclo[3.2.0]hept-6-en^[3] (1) in 50 ml Dichlormethan tropft man bei 0°C langsam eine Lösung aus 12.3 g (42.1 mmol, 20proz. Wasser) Dibenzoylperoxid in 100 ml Dichlormethan. Nachdem die Hälfte der Dibenzoylperoxid-Lösung zugegeben ist, versetzt man innerhalb von 3 h portionsweise mit 2.35 g (42 mmol) gepulvertem KOH und röhrt noch 48 h bei 20°C. Man hydrolysiert mit 100 ml Wasser, trennt die organische Phase ab und schüttelt die wäßrige Phase dreimal mit je 50 ml Dichlormethan aus. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch (Diethylether) getrennt. 3 kann bei 0–5°C unzerstet aufbewahrt werden; Ausb. 5.00 g (55%), Schmp. 40°C (Diethylether). — 3 liegt als Gemisch zweier Invertomeren vor, die nicht

im ^{13}C -, wohl im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum, dort aber erst bei –10°C erkennbar sind. Das Hauptprodukt (Verhältnis 4:1) trägt die Benzoyloxy-Gruppe in *exo*-Stellung (siehe Hauptteil, Kap. 1). — $^1\text{H-NMR}$ (–10°C, separierte Signale): *exo*-Isomer: $\delta = 1.69$ (dd, 0.8 H, 4-H'), 1.97 (dddd, 0.8 H, 4-H), 3.59 (dd, 0.8 H, 5-H), 3.64 (ddd, 0.8 H, 3-H'), 3.71 (dd, 0.8 H, 3-H), 4.55 (s, 0.8 H, 1-H), 6.12 (m, 1.6 H, 6- und 7-H); *endo*-Isomer (nur Signale des Azabicyclus): $\delta = 1.66$ (dd, 0.2 H, 4-H'), 1.88 (dddd, 0.2 H, 4-H), 3.32 (dd, 0.2 H, 5-H), 3.41 (ddd, 0.2 H, 3-H'), 3.75 (dd, 0.2 H, 3-H), 4.65 (dd, 0.2 H, 1-H), 6.17 (d, 0.2 H, 6-H), 6.32 (dd, 0.2 H, 7-H). Nicht separierte Signale: 7.39 (m, 2 H), 7.51 (m, 1 H) und 7.92 (m, 2 H, Ar-H). — $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 24.51$ (t, C-4), 48.26 (d, C-5), 56.36 (t, C-3), 74.06 (d, C-1), 128.1 (d), 129.1 (d), 129.4 (s) und 132.7 (d, C-Ar), 136.1 (d, C-6 oder -7), 140.3 (d, C-7 oder -6), 164.2 (s, C=O). — MS: m/z (%) = 215 (3) [M^+], 189 (1), 122 (22), 105 (100), 94 (20), 93 (36), 77 (68), 68 (20), 67 (40), 66 (36), 51 (51).



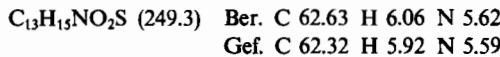
Danach wird 2-Benzoyl-2-azabicyclo[3.2.0]hept-6-en (7) eluiert, identisch mit der Lit.^[5] beschriebenen Substanz; Ausb. 800 mg (10%).

2.1.2. 2-Hydroxy-2-azabicyclo[3.2.0]hept-6-en (5): Zur Lösung von 3.00 g (13.5 mmol) 3 in 50 ml Methanol tropft man bei 0°C 3.0 ml (15 mmol) 20proz. Natronlauge. Nach 1 h versetzt man mit 50 ml Wasser und extrahiert fünfmal mit je 50 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden mit K_2CO_3 getrocknet und i. Vak. eingeengt. 5 wird nach säulenchromatographischer Abtrennung (Diethylether) von etwas Benzoesäure-methylester (1.20 g (65%)) analysenrein isoliert; Ausb. 1.17 g (75%), Schmp. –30°C. — Gemisch zweier Invertomerer (Verhältnis 3:1). Das Hauptisomer trägt die Hydroxy-Gruppe am Stickstoffatom in *exo*-Stellung (siehe Hauptteil, Kap. 1). — Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sind die Kopplungsmuster bei –20°C fast vollständig aufgelöst, bei 70°C ist die Invertomerenaufspaltung der Signale vollständig aufgehoben. Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum liegt die Koaleszenz-Temperatur bei etwa 45°C. — $^1\text{H-NMR}$ (–20°C, separierte Signale): *exo*-Isomer: $\delta = 1.53$ (dd, 0.75 H, 4-H'), 1.94 (dddd, 0.75 H, 4-H), 3.39 (m, 1.5 H, 3-H und 3-H'), 3.52 (d, 0.75 H, 5-H), 4.31 (d, 0.75 H, 1-H), 5.97 (d, 0.75 H, 7-H), 6.05 (d, 0.75 H, 6-H); *endo*-Isomer: $\delta = 1.56$ (dd, 0.25 H, 4-H'), 1.60 (dddd, 0.25 H, 4-H), 3.15–3.23 (m, 0.75 H, 5-, 3-H und 3-H'), 4.28 (dd, 0.25 H, 1-H), 6.21 (d, 0.25 H, 7-H), 6.25 (dd, 0.25 H, 6-H). Nicht separiertes Signal: 7.83 (breit, 1 H, OH, verschwindet nach Schütteln mit D_2O). — $^1\text{H-NMR}$ (70°C, C_6D_6): $\delta = 1.21$ (ddd, $J = 9.5, 3.6, 3.1$ Hz, 1 H, 4-H'), 1.80 (m, 1 H, 4-H), 3.13–3.30 (m, 3 H, 5-, 3-H und 3-H'), 4.34 (m, 1 H, 1-H), 5.78 (m, 1 H, 7-H), 5.94 (m, 1 H, 6-H). — $^{13}\text{C-NMR}$ (0°C): *exo*-Isomer: $\delta = 23.47$ (t, C-4), 47.99 (d, C-5), 56.85 (t, C-3), 75.28 (d, C-1), 136.2 (d, C-7 oder -6), 140.2 (d, C-6 oder -7); *endo*-Isomer: $\delta = 22.18$ (t, C-4), 44.58 (d, C-5), 51.49 (d, C-3), 68.93 (d, C-1), 133.9 (d, C-7 oder -6), 139.8 (d, C-6 oder -7). — $^{13}\text{C-NMR}$ (50°C, C_6D_6): $\delta = 23.24$ (t, C-4), 47.49 (d, C-5), 55.53 (t, C-3), 74.05 (d, C-1), 136.0 (d, C-7 oder -6), 139.9 (d, C-6 oder -7). — MS: m/z (%) = 111 (18) [M^+], 94 (100), 93 (20), 68 (24), 67 (56), 65 (20), 41 (40), 39 (26).



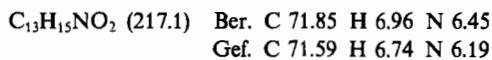
2.1.3. 2-(4-Methylphenyl)sulfonyl-2-azabicyclo[3.2.0]hept-6-en (9): Eine Lösung von 500 mg (5.3 mmol) 1 in 50 ml Dichlormethan wird mit 220 mg (5.5 mmol) Natriumhydroxid-Pulver versetzt. Bei 0°C tropft man eine Lösung von 1.00 g (5.3 mmol) Tosylchlorid in 30 ml Dichlormethan langsam zu. Nach 30 min. Röhren bei 20°C wird die Lösung mit 50 ml Wasser versetzt, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige zweimal mit je 30 ml Dichlormethan

geschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen trocknet man mit Na_2SO_4 und dampft das Lösungsmittel i. Vak. ab; Ausb. 950 mg (73%), Schmp. 151 °C (Diethylether). — $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 1.46$ (dddd, 1 H, 4-H), 1.55 (dd, 1 H, 4-H'), 2.41 (s, 3 H, CH_3), 3.18 (ddd, 1 H, 3-H'), 3.44 (dd, 1 H, 5-H), 3.70 (dd, 1 H, 3-H), 4.75 (dd, 1 H, 1-H), 5.53 (d, 1 H, 6-H), 5.94 (dd, 1 H, 7-H), 7.27 (m, 2 H) und 7.71 (m, 2 H, Ar-H). — $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 21.38$ (q, CH_3), 25.07 (t, C-4), 45.64 (t, C-3), 48.80 (d, C-5), 62.84 (d, C-1), 127.2 (d) und 129.5 (d, C-Ar), 133.9 (d, C-6), 136.1 (s, C-Ar), 139.8 (d, C-7), 143.3 (s, C-Ar). — MS: m/z (%) = 249 (5) [M^+], 223 (7), 155 (18), 94 (100), 93 (26), 91 (50), 68 (52), 67 (52), 65 (34).



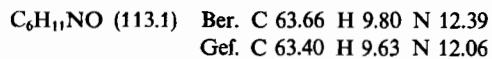
2.2. 2-Hydroxy-2-azabicyclo[3.2.0]heptan (6)

2.2.1. 2-Benzoyloxy-2-azabicyclo[3.2.0]heptan (4): Zur Lösung von 3.00 g (31 mmol) 2-Azabicyclo[3.2.0]heptan^[5] (**2**) in 50 ml Dichlormethan tropft man bei 0 °C 9.0 g (31 mmol, 20% Wassergehalt) Dibenzoylperoxid, gelöst in 150 ml Dichlormethan. Man gibt dann 1.80 g (32 mmol) Kaliumhydroxid-Pulver in kleinen Portionen innerhalb von 3 h zu und röhrt anschließend 24 h bei 20 °C. Die Aufarbeitung erfolgt wie unter 2.1.1. beschrieben; Ausb. 4.60 g (69%), Schmp. 46 °C (Diethylether). — Es liegen zwei Invertomere vor. Einige Signale der NMR-Spektren zeigen starke Verbreiterungen. — $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 1.41$ (m, 1 H, 6-H'), 1.62 (dd, $J = 12.8, 6.2$ Hz, 1 H, 4-H'), 1.91 (m, 1 H, 7-H'), 2.12 (dddd, $J = 12.8, 12.5, 7.7, 7.3$ Hz, 1 H, 4-H), 2.16–2.31 (m, 2 H, 6- und 7-H), 2.99 (m, 1 H, 5-H), 3.56 (ddd, $J = 12.8, 12.5, 6.2$ Hz, 1 H, 3-H'), 3.68 (dd, $J = 12.8, 7.3$ Hz, 1 H, 3-H), 4.19 (m, 1 H, 1-H), 7.37 (m, 2 H), 7.50 (m, 1 H) und 7.92 (m, 2 H, Ar-H). — $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 21.89$ (t, C-6), 23.07 (t, C-7), 30.49 (t, C-4), 37.54 (d, C-5), 56.13 (t, C-3), 67.16 (d, C-1), 128.1 (d), 129.1 (d), 129.4 (s) und 132.7 (d, C-Ar), 164.7 (s, C=O). — MS: m/z (%) = 217 (6) [M^+], 189 (34), 173 (8), 122 (8), 105 (100), 96 (7), 77 (30), 68 (14), 67 (10), 51 (12).



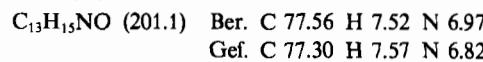
Danach wird 2-Benzoyl-2-azabicyclo[3.2.0]heptan (**8**) eluiert, identisch mit der unter 2.2.3. beschriebenen Substanz; Ausb. 520 mg (8%).

2.2.2. 2-Hydroxy-2-azabicyclo[3.2.0]heptan (6): Die Lösung von 3.00 g (14 mmol) **4** in 50 ml Methanol wird bei 0 °C mit 3 ml (15 mmol) 20proz. Natronlauge versetzt. Nach 1 h wird wie unter 2.1.2. beschrieben aufgearbeitet. Vor der Substanz wird Benzoësäure-methylester [Ausb. 1.30 g (69%)] eluiert; Ausb. 1.10 g (71%), Schmp. 32 °C (Diethylether). — Es liegt ein Gemisch zweier Invertomerer vor. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sind die Signale bei 25 °C wie –20 °C stark verbreitert, bei 70 °C erscheinen fast vollständige Kopplungsmuster. Das $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum zeigt bei 20 °C wie bei –20 °C nur ein breites Signal pro C-Atom. — $^1\text{H-NMR}$ (20 °C): $\delta = 1.34$ (m, 1 H, 6-H'), 1.44 (m, 1 H, 4-H'), 1.63 (m, 1 H, 7-H'), 1.90–2.22 (m, 3 H, 4-, 6- und 7-H), 2.90 (m, 1 H, 5-H), 3.25 (m, 1 H, 3-H'), 3.32 (m, 1 H, 3-H), 3.88 (m, 1 H, 1-H), 7.3 (breit, 1 H, OH, verschwindet beim Schütteln mit D_2O). — $^1\text{H-NMR}$ (70 °C, C_6D_6): $\delta = 1.15$ (dddd, 1 H, 6-H'), 1.20 (dd, $J = 12.7, 6.2$ Hz, 1 H, 4-H'), 1.68–2.07 (m, 4 H, 4-, 6-, 7-H und 7-H'), 2.71 (m, 1 H, 5-H), 3.15 (ddd, $J = 12.0, 12.0, 6.2$ Hz, 1 H, 3-H'), 3.29 (dd, $J = 12.0, 7.1$ Hz, 1 H, 3-H), 3.89 (ddd, 1 H, 1-H). — $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 21.90$ (t, C-6), 23.82 (t, C-7), 29.80 (t, C-4), 37.50 (d, C-5), 56.93 (t, C-3), 68.87 (d, C-1). — MS: m/z (%) = 113 (4) [M^+], 85 (100), 72 (42), 55 (15), 41 (40).

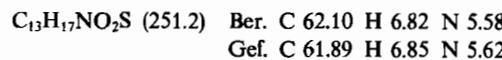


2.2.3. 2-Benzoyl-2-azabicyclo[3.2.0]heptan (**8**): Zur Lösung von 500 mg (5.1 mmol) **2** in 20 ml Dichlormethan gibt man 300 mg

Kaliumhydroxid-Pulver und tropft bei 0 °C die Lösung von 730 mg (5.2 mmol) Benzoylchlorid in 20 ml Dichlormethan zu. Nach 3 h bei 20 °C tropft man 20 ml Wasser hinzu, trennt die organische Schicht ab und schüttelt die wäßrige Phase zweimal mit je 20 ml Dichlormethan aus. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingeengt; Ausb. 800 mg (76%), Schmp. 10–15 °C (Diethylether). — Es liegen zwei Rotamere im Verhältnis 2:1 vor. In den NMR-Spektren sind einige Signale stark verbreitert. — $^1\text{H-NMR}$ (separierte Signale, Hauptrotamer): $\delta = 2.27$ (m, 0.66 H, 7-H), 4.10 (m, 0.66 H, 1-H), 4.31 (ddd, $J = 12.4, 8.3, 2.7$ Hz, 0.66 H, 3-H'); Nebenrotamer: 2.51 (m, 0.33 H, 7-H), 3.71 (ddd, $J = 11.0, 10.6, 6.6$ Hz, 0.33 H, 3-H'), 4.72 (m, 0.33 H, 1-H). Nicht-separierte Signale: 1.65 (m, 1 H, 4-H), 1.74 (m, 1 H, 4-H'), 1.80–2.15 (m, 3 H, 6-H, 6- und 7-H'), 3.04 (m, 1 H, 5-H), 3.64 (m, 1 H, 3-H), 7.34 (m, 5 H, Ar-H). — $^{13}\text{C-NMR}$ (Hauptisomer): $\delta = 20.88$ (t, C-6), 28.01 (t, C-7), 29.13 (t, C-4), 38.64 (d, C-5), 44.85 (t, C-3), 57.68 (d, C-1), 126.3 (d), 127.1 (d), 129.1 (d) und 136.5 (s, C-Ar), 168.7 (s, C=O); Nebenisomer (Signale des Azabicyclus): $\delta = 21.82$ (t, C-6), 26.50 (t, C-7), 30.53 (t, C-4), 37.01 (d, C-5), 48.35 (t, C-3), 55.81 (d, C-1). — MS: m/z (%) = 201 (6) [M^+], 173 (45), 96 (8), 77 (48), 68 (14), 67 (12), 51 (12).



2.2.4. 2-(4-Methylphenyl)sulfonyl-2-azabicyclo[3.2.0]heptan (**10**): Die Synthese erfolgt analog 2.1.4., ausgehend von 500 mg (5.2 mmol) **2**, Ausb. 1.00 g (77%), Schmp. 89 °C (Diethylether). — $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 1.51$ (dddd, 1 H, 6-H'), 1.62 (dddd, 1 H, 4-H), 1.65 (ddd, 1 H, 4-H'), 1.74 (dddd, 1 H, 7-H'), 2.02 (dddd, 1 H, 7-H), 2.23 (dddd, 1 H, 6-H), 2.42 (s, 3 H, CH_3), 3.00 (dddd, 1 H, 5-H), 3.49 (ddd, 1 H, 3-H), 3.67 (ddd, 1 H, 3-H'), 4.34 (ddd, 1 H, 1-H), 7.29 (d, 2 H) und 7.70 (d, 2 H, Ar-H). — $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta = 21.31$ (q, CH_3), 22.25 (t, C-6), 25.49 (t, C-7), 30.72 (t, C-4), 39.27 (d, C-5), 47.51 (t, C-3), 58.53 (d, C-1), 127.0 (d), 129.4 (d), 136.3 (s) und 143.0 (s, C-Ar). — MS: m/z (%) = 251 (4) [M^+], 223 (72), 155 (55), 91 (90), 68 (100), 65 (37), 55 (23).



3. O-Tosylierung des 2-Hydroxy-2-azabicyclo[3.2.0]hept-6-ens (**5**) und Folgereaktionen

3.1. Allgemeine Vorschrift. — Variante A: Zur Lösung von 500 mg (4.5 mmol) **5** in 30 ml Diethylether gibt man 460 mg (4.5 mmol) Triethylamin und tropft bei 0 °C langsam die Lösung von 850 mg (4.5 mmol) Tosylchlorid in 20 ml Diethylether zu. Nach 48 h wird die dunkle Lösung mit 50 ml Wasser versetzt und filtriert (200 mg). Man trennt die organische Phase ab und extrahiert die wäßrige zweimal mit je 30 ml Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingeengt. Das braune Öl wird säulenchromatographisch (Diethylether) getrennt.

a) **9**, identisch mit der unter 2.1.3. beschriebenen Substanz; Ausb. 70 mg (6%).

b) (*1RS,4SR,7SR*)-7-(4-Methylphenyl)sulfonyloxy-1-azabicyclo[2.2.1]hept-2-en (**13**); Ausb. 400 mg (34%), Schmp. 87 °C (Diethylether). — $^1\text{H-NMR}$: $\delta = 1.19$ (ddd, 1 H, 5-H'), 1.82 (ddd, 1 H, 5-H), 2.23 (ddd, 1 H, 6-H'), 2.43 (s, 3 H, CH_3), 2.89 (dd, 1 H, 4-H), 2.96 (ddd, 1 H, 6-H), 4.65 (s, 1 H, 7-H), 6.02 (dd, 1 H, 3-H), 6.13 (d, 1 H, 2-H), 7.32 (m, 2 H) und 7.81 (m, 2 H, Ar-H). Kopplungskonstanten: $^3J_{2,3} = 3.8$, $^3J_{3,4} = 3.5$, $^3J_{4,5} = 3.1$, $^2J_{5,5'} = 11.5$, $^3J_{5,6} = 8.0$, $^3J_{5,6'} = 4.0$, $^3J_{5',6} = 4.0$, $^3J_{5',6'} = 8.0$, $^2J_{6,6'} = 11.5$ Hz. — Kern-Overhauser-Effekte: Intensitätszunahmen durch Einstrahlen bei $\delta = 4.65$ (7-H); $\delta = 6.02$ (3-H) und 6.13 (2-H); durch Einstrahlen bei $\delta = 2.96$ (6-H); $\delta = 1.82$ (5-H) und 2.23 (6-H'). — $^{13}\text{C-NMR}$: $\delta =$

19.94 (t, C-5), 21.51 (q, CH₃), 42.89 (d, C-4), 46.50 (t, C-6), 95.79 (d, C-7), 127.7 (d) und 129.6 (d, C-Ar), 130.7 (d, C-3), 133.8 (s, C-Ar), 142.2 (d, C-2), 144.8 (s, C-Ar). — MS: *m/z* (%) = 265 (0.5) [M⁺], 236 (3), 155 (7), 110 (100), 91 (34), 82 (64), 80 (28), 67 (28), 65 (28).

C₁₃H₁₅NO₃S (265.3) Ber. C 58.85 H 5.70 N 5.28
Gef. C 58.81 H 5.68 N 5.37

c) Das mit Chloroform/Ethanol (10:1) eluierte Öl enthält 2-Azabicyclo[3.2.0]hepta-2,6-dien (**15**), nach dem GC-MS identisch mit der unter Variante D beschriebenen Substanz; Ausb. 50 mg (12%; GC).

3.2. Varianten: Die Ausbeuten bei den Varianten B bis H sind in Tab. 2 aufgeführt.

Variante B: Zur Lösung von 500 mg (4.5 mmol) **5**, 460 mg (4.5 mmol) Triethylamin und 100 mg 4-(Dimethylamino)pyridin (DMAP) in 50 ml Diethylether tropft man bei 0°C 850 mg (4.5 mmol) Tosylchlorid, gelöst in 30 ml Diethylether. Nach 20 h bei 0°C wird zweimal mit je 20 ml Wasser ausgeschüttelt. Die Etherphase wird abgetrennt, mit K₂CO₃ getrocknet und i.Vak. eingeengt. Beim Aufbewahren, vor allem bei der säulenchromatographischen Trennung (Diethylether) des Rückstandes entsteht ein brauner Feststoff.

Variante C: Zur Lösung von 500 mg (4.5 mmol) **5** in 50 ml Diethylether gibt man 240 mg (6.0 mmol) Natriumhydroxid-Pulver und tropft bei 0°C 850 mg (4.5 mmol) Tosylchlorid, gelöst in 30 ml Diethylether zu. Nach 24 h arbeitet man die dunkelrote Lösung analog 3.1. auf.

Variante D: Zur Lösung von 500 mg (4.5 mmol) **5** in 50 ml Diethylether gibt man bei 0°C 400 mg (10.0 mmol) Natriumhydroxid-Pulver sowie 200 mg Tetrabutylammonium-hydrogensulfat und tropft dann die Lösung von 850 mg (4.5 mmol) Tosylchlorid in 30 ml Diethylether zu. Nach 18 h bei 20°C wird eine braune Fällung abfiltriert und die Lösung i.Vak. eingeengt. Das zurückbleibende Öl wird zweimal in je 3 ml Diethylether aufgenommen, wobei ein brauner Feststoff unlöslich bleibt. Nach dem Einengen i.Vak. wird **15** säulenchromatographisch (Chloroform/Ethanol, 10:1) angereichert. Das Öl enthält danach ca. 67% **15** (¹H-NMR). Eine weitergehende Reinigung gelang nicht, da **15** nur einige Zeit bei -30°C haltbar ist.

2-Azabicyclo[3.2.0]hepta-2,6-dien (15): Ausb. 130 mg (31%, ¹H-NMR). — ¹H-NMR: δ = 2.44 (ddd, *J* = 18.7, 3.9, 2.2 Hz, 1H, 4-H'), 2.55 (ddd, *J* = 18.7, 9.7, 2.0 Hz, 1H, 4-H), 3.15 (ddd, *J* = 9.7, 3.9, 2.4 Hz, 1H, 5-H), 5.01 (s, 1.0H, 1-H), 6.20 (dd, *J* = 2.7, 2.4 Hz, 1.0H, 7-H), 6.42 (d, *J* = 2.7 Hz, 1.0H, 6-H), 7.43 (m, 1.0H, 3-H). — ¹³C-NMR: δ = 29.28 (t, C-4), 45.37 (d, C-5), 63.00 (d, C-1), 136.1 (d, C-7 oder -6), 140.2 (d, C-6 oder -7), 167.0 (d, C-3). — MS: *m/z* (%) = 93 (100) [M⁺], 92 (30), 67 (25), 66 (80), 65 (60), 40 (96), 39 (96).

Variante E: Die Reaktion wird wie bei Variante B beschrieben, aber in Dichlormethan in 8 h durchgeführt.

Variante F: Zur Lösung von 500 mg (4.5 mmol) **5** und 460 mg (4.5 mmol) Triethylamin in 50 ml Acetonitril werden bei 0°C 850 mg (4.5 mmol) Tosylchlorid, gelöst in 30 ml Acetonitril, zuge-tropft. Nach 3 h wird wie unter 3.1. aufgearbeitet.

Variante G: Die Reaktion wird analog Variante F aber unter Zusatz von DMAP (Variante B) durchgeführt. Die Reaktionszeit ändert sich dadurch nicht.

Variante H: Zur Lösung von 500 mg (4.50 mmol) **5** in 50 ml Methanol läßt man bei 0°C innerhalb von 3 h die Lösung von 850 mg (4.5 mmol) Tosylchlorid in 30 ml Methanol und gleichzeitig

die Lösung von 180 mg (4.50 mmol) NaOH in 20 ml Methanol zutropfen. Die Lösung muß stets schwach basisch sein. Nachdem das Tosylchlorid reagiert hat (DC), werden zweimal je 100 mg Tosylchlorid und äquimolare Mengen an methanolische Natronlauge innerhalb von 30 min zugesetzt. Nach weiteren 1.5 h wird wie unter 3.1. beschrieben aufgearbeitet (Säulenchromatographie: Diethylether/Petrolether, 1:1). Nach 4-Methylbenzolsulfonsäure-methylester (Ausb. 180 mg 19%, bezogen auf Tosylchlorid) erscheinen die Produkte.

4. *O-Tosylierung von 2-Hydroxy-2-azabicyclo[3.2.0]heptan und Folgereaktionen*

4.1. *Allgemeine Vorschrift.* — *Variante I:* Zur Lösung von 500 mg (4.4 mmol) **6** und 445 mg (4.4 mmol) Triethylamin in 50 ml Diethylether tropft man bei 0°C die Lösung von 840 mg (4.4 mmol) Tosylchlorid in 30 ml Diethylether. Nach Zugabe von 100 mg DMAP röhrt man bei 20°C 24 h. Man hydrolysiert mit 50 ml Wasser, trennt die organische Phase ab und extrahiert die wäßrige dreimal mit Diethylether. Nach Trocknen mit K₂CO₃ und Einengen i.Vak. wird das Substanzgemisch säulenchromatographisch (Diethylether/Dichlormethan, 1:1) getrennt.

a) **10**, identisch mit der unter 2.2.4. beschriebenen Substanz; Ausb. 40 mg (4%).

b) *7-(4-Methylphenyl)sulfonyloxy-1-azabicyclo[2.2.1]heptan (14):* Ausb. 680 mg (58%), Schmp. 74°C (Diethylether). — ¹H-NMR: δ = 1.10 (ddd, 1.0H, 3-H'), 1.15 (ddd, 1.0H, 5-H'), 1.60 (dddd, 1.0H, 3-H), 1.76 (dddd, 1.0H, 5-H), 2.37 (ddd, 1.0H, 2-H'), 2.40 (ddd, 1.0H, 6-H'), 2.41 (s, 3H, CH₃), 2.45 (t, 1.0H, 4-H), 2.80 (dd, 1.0H, 2-H), 2.85 (ddd, 1.0H, 6-H), 4.99 (s, 1.0H, 7-H), 7.30 (d, 2H) und 7.82 (d, 2H, Ar-H). — Kopplungskonstanten: ²J_{2,2'} = 12.6, ³J_{2,3} = 10.8, ³J_{2,3'} = 5.5, ³J_{2,3'} = 9.7, ²J_{3,3'} = 12.0, ³J_{3,4} = 4.2, ⁴J_{3,5} = 3.2, ³J_{4,5} = 4.2, ²J_{5,5'} = 12.0, ³J_{5,6} = 10.8, ³J_{5,6'} = 5.0, ³J_{5,6'} = 5.5, ³J_{5,6'} = 9.7, ²J_{6,6'} = 12.6 Hz. — ¹³C-NMR: δ = 21.47 (q, CH₃), 26.63 (t, C-5), 27.99 (t, C-3), 39.01 (d, C-4), 50.23 (t, C-2), 51.00 (t, C-6), 97.51 (d, C-7), 127.7 (d), 129.5 (d), 133.8 (s) und 144.6 (s, C-Ar). — MS: *m/z* (%) = 267 (60) [M⁺], 203 (48), 155 (52), 112 (98), 96 (100), 91 (82), 84 (95), 65 (50), 56 (96).

C₁₃H₁₇NO₃S (267.2) Ber. C 58.60 H 6.06 N 5.26
Gef. C 58.47 H 6.27 N 5.23

c) *2-Azabicyclo[3.2.0]hepta-2-en (16):* identisch mit der unter Variante K beschriebenen Substanz; Ausb. 35 mg (8%; GC).

4.2. Varianten: Die Ausbeuten bei den Varianten sind in Tab. 2 aufgeführt.

Variante J: Eine Lösung von 840 mg (4.4 mmol) Tosylchlorid in 30 ml Diethylether tropft man bei 0°C zur Lösung von 500 mg (4.4 mmol) **6** in 50 ml Diethylether und gibt dann 240 mg (6.0 mmol) Natriumhydroxid-Pulver innerhalb von 3 h zu. Nach weiteren 15 h bei 20°C wird wie unter 4.1. aufgearbeitet.

Variante K: Zur Lösung von 500 mg (4.4 mmol) **6**, 400 mg (10.0 mmol) Natriumhydroxid-Pulver und 200 mg Tetrabutylammonium-hydrogensulfat in 50 ml Diethylether tropft man bei 0°C 840 mg (4.4 mmol) Tosylchlorid, gelöst in 30 ml Diethylether innerhalb von 3 h zu. Nach 10 h bei 20°C filtriert man, versetzt mit 50 ml Wasser und extrahiert dreimal mit je 50 ml Diethylether. Die organische Phase engt man nach Trocknen mit K₂CO₃ bei 0°C i.Vak. ein und reinigt das Produkt durch Säulenchromatographie (Dichlormethan/Diethylether, 2:1). Das hellgelbe Öl ist bei 20°C einige Stunden, bei -30°C einige Tage lagerfähig.

2-Azabicyclo[3.2.0]hepta-2-en (16): Ausb. 160 mg (38%). — ¹H-NMR: δ = 1.20 (dddd, 1.0H, 6-H'), 1.49 (dddd, 1.0H, 7-H'), 1.87 (dd, 1.0H, 6-H), 2.20 (dd, 1.0H, 7-H), 2.44 (dd, *J* = 17.4,

2.8 Hz, 1.0H, 4-H'), 2.70 (dd, $J = 17.4, 8.6$ Hz, 1.0H, 4-H), 2.79 (m, 1.0H, 5-H), 4.55 (m, 1.0H, 1-H), 7.60 (s, 1.0H, 3-H). Kopplungskonstanten des Vierrings: vgl. Lit.^[5]. — ^{13}C -NMR: $\delta = 23.08$ (t, C-6), 26.74 (t, C-7), 34.36 (t, C-4), 37.52 (d, C-5), 56.13 (d, C-1), 168.3 (d, C-3). — MS (GC/MS): m/z (%) = 95 (46) [M^+], 94 (44), 68 (18), 67 (42), 54 (100), 41 (24), 39 (25).

Variante L: Zur Lösung von 500 mg (4.4 mmol) **6** und 240 mg (6.0 mmol) Natriumhydroxid-Pulver in 50 ml Acetonitril tropft man bei 0°C die Lösung von 840 mg (4.4 mmol) Tosylchlorid in 30 ml Acetonitril. Nach 3 h wird wie unter 4.1. aufgearbeitet.

Variante M: Die Tosylierung wird analog 3.2., Variante H durchgeführt.

5. Versuche zu den Umlagerungs- und Nebenreaktionen

5.1. Konkurrenz mit Benzolsulfonat-Ionen

5.1.1. (1RS,4SR,7SR)-7-Phenylsulfonyloxy-1-azabicyclo[2.2.1]-hept-2-en (17): Eine Lösung von 100 mg (0.9 mmol) **5** in 10 ml Acetonitril wird bei 0°C mit 160 mg (0.9 mmol) Benzolsulfonylchlorid, gelöst in 5 ml Acetonitril versetzt. Nach Zugabe von 100 mg (1.0 mmol) N(Et)₃, wird 4 h bei 20°C gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt analog 3.1. **17** fällt als Öl analysenrein an und ist bei 20°C einige Tage, bei -30°C mehrere Wochen haltbar; Ausb. 130 mg (58%). — ^1H -NMR: $\delta = 1.19$ (ddd, 1.0H, 5-H'), 1.81 (dd, 1.0H, 5-H), 2.24 (ddd, 1.0H, 6-H'), 2.89 (dd, 1.0H, 4-H), 2.95 (ddd, 1.0H, 6-H), 4.67 (s, 1.0H, 7-H), 6.02 (dd, 1.0H, 3-H), 6.12 (d, 1.0H, 2-H), 7.52 (t, 2H), 7.63 (m, 1.0H) und 7.92 (d, 2H, Ar-H). — ^{13}C -NMR: $\delta = 19.76$ (t, C-5), 42.76 (d, C-4), 46.48 (t, C-6), 95.38 (d, C-7), 127.5 (d) und 129.1 (d, C-Ar), 130.8 (d, C-3), 133.8 (d) und 136.4 (s, C-Ar), 141.4 (d, C-2). — MS: m/z (%) = 251 (4) [M^+], 222 (23), 110 (98), 94 (40), 82 (100), 80 (59), 77 (63), 67 (67), 65 (44).

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$ (251.3) Ber. C 57.35 H 5.21 N 5.57
Gef. C 57.19 H 5.31 N 5.78

5.1.2. 7-Phenylsulfonyloxy-1-azabicyclo[2.2.1]heptan: Zur Lösung von 100 mg (0.88 mmol) **6** in 10 ml Acetonitril tropft man 160 mg (0.90 mmol) Benzolsulfonylchlorid, gelöst in 10 ml Acetonitril, und versetzt mit 70 mg (1.25 mmol) KOH-Pulver. Nach 4 h wird wie unter 4.1. aufgearbeitet; Ausb. 125 mg (56%), Schmp. 51°C (Diethylether). — ^1H -NMR: $\delta = 1.13$ (m, 2H, 3- und 5-H'), 1.60 (dd, 1.0H, 3-H), 1.76 (dd, 1.0H, 5-H), 2.39 (dd, 1.0H, 2-H'), 2.43 (dd, 1.0H, 6-H'), 2.80 (m, 2H, 2- und 6-H), 5.00 (s, 1.0H, 7-H), 7.50 (t, 2H), 7.62 (t, 1.0H) und 7.94 (d, 2H, Ar-H). — ^{13}C -NMR: $\delta = 26.78$ (t, C-5), 28.16 (t, C-3), 39.22 (d, C-4), 50.38 (t, C-2), 51.10 (t, C-6), 97.80 (d, C-7), 127.8 (d), 129.0 (d), 133.7 (d) und 137.0 (s, C-Ar). — MS: m/z (%) = 253 (12) [M^+], 189 (9), 141 (18), 112 (77), 96 (54), 84 (100), 77 (63), 56 (70).

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$ (253.3) Ber. C 56.90 H 5.97 N 5.53
Gef. C 57.04 H 6.17 N 5.57

5.1.3. Umlagerung von 5 in Gegenwart von Benzolsulfonat-Ionen: Zur Lösung von 7.10 g (45 mmol) Benzolsulfinsäure, 5.00 g (50 mmol) Triethylamin und 500 mg (4.5 mmol) **5** in 150 ml Acetonitril tropft bei 0°C die Lösung von 850 mg (4.5 mmol) Tosylchlorid in 30 ml Acetonitril innerhalb von 60 min zu. Nach 3 h bei 20°C versetzt man mit 250 ml Wasser und arbeitet analog 3.1. auf. Durch Säulenchromatographie (Diethylether) werden die Nebenprodukte abgetrennt. Der Rückstand [Ausb. 470 mg (40%)] besteht zu 96% (NMR) aus **13** und zu 4% (GC/MS) aus **17**.

5.1.4. Umlagerung von 6 in Gegenwart von Benzolsulfonat-Ionen: 500 mg (4.4 mmol) **6** werden wie unter 5.1.3. umgesetzt. Es wurde kein Benzolsulfonyloxy-Derivat (vgl. 5.1.2.) gefunden (GC).

5.1.5. Versuch zur Substitution in 13: Zur Lösung von 500 mg (1.8 mmol) **13** und 1.80 g (18 mmol) Triethylamin in 20 ml Acetonitril

tropft man die Lösung von 2.90 g (18 mmol) Benzolsulfinsäure in 70 ml Acetonitril. Nach 3 h bei 20°C wird wie unter 5.1.3. aufgearbeitet. **13** wird zu 91% zurückgewonnen. Gaschromatographisch lässt sich **17** nicht nachweisen.

5.2. Untersuchungen zur Entstehung des Tosylamid-Derivates bei den Umlagerungen

5.2.1. Reinigung von 5: 1.00 g (9.0 mmol) **5** werden in 50 ml Dichlormethan gelöst und mit 900 mg (8.9 mmol) Triethylamin versetzt. Bei 0°C lässt man die Lösung von 1.25 g (8.9 mmol) Benzoylchlorid in 30 ml Dichlormethan langsam zutropfen. Nach 30 min bei 0°C wird abgesaugt, das Filtrat eingeengt und säulenchromatographisch gereinigt (Diethylether). Gaschromatographisch ließ sich in 3 kein 7 feststellen; Ausb. 1.70 g (88%), Schmp. 40°C. — Analog Kapitel 2.1.2. wird die Vorstufe in **5** übergeführt. In **5** lässt sich **1** nicht nachweisen (GC); Ausb. 620 mg (71%).

5.2.2. Umlagerungsreaktion mit gereinigtem 5: 300 mg (2.7 mmol) des gereinigten **5** werden analog 3.1., Variante B umgelagert. Die eingeengte Reaktionslösung enthält 54 mg (8.0%) **9** (GC). — Werden 300 mg (2.7 mmol) des normal synthetisierten **5** (vgl. 2.1.2.) unter identischen Bedingungen umgesetzt, so findet man 55 mg (8.2%) **9**.

5.2.3. Reinigung und Umlagerung von 6: **6** wird zur Reinigung mit Benzoylchlorid in **4** übergeführt (vgl. 5.2.1.) und dies mit methanolischer Natronlauge verseift (vgl. 2.2.2.). — Die Umlagerungsreaktion von 300 mg (2.7 mmol) des gereinigten **6** wie unter 4.2., Variante L beschrieben durchgeführt. Die Reaktionslösung enthält 26 mg (3.8%) **10**. Werden 300 mg (2.7 mmol) des normal hergestellten **6** (vgl. 2.2.2.) analog umgesetzt, so enthält die Reaktionslösung 27 mg (4.0%) **10**.

5.2.4. Bildung von 1 durch Zersetzung von 5: Eine Lösung von 200 mg (1.8 mmol) **5** und 200 mg (3.6 mmol) KOH-Pulver in 20 ml Acetonitril röhrt man 4 h bei 20°C. Dann wird die Lösung von 250 mg (1.8 mmol) Benzoylchlorid in 5 ml Acetonitril zugegeben. Nach 30 min versetzt man mit 30 ml Wasser und extrahiert dreimal mit je 20 ml Dichlormethan. Nach Trocknen mit K_2CO_3 werden in der eingeengten Lösung 51% **3** und 3.9% **7** nachgewiesen (GC).

5.2.5. Bildung von 2 durch Zersetzung von 6: Wie unter 5.2.4. wird die Reaktion mit 200 mg (1.8 mmol) **2** durchgeführt. Es werden 56% **4** und 2.0% **8** nachgewiesen.

6. Synthese von deuterierten Vergleichssubstanzen

Die deuterierten Verbindungen werden analog zu den nichtmarkierten dargestellt. Die ^1H -NMR-Spektren beweisen einen Deuterierungsgrad von über 95%.

6.1. Isotopomere des 2-Azabicyclo[3.2.0]hept-6-en-Systems

6.1.1. 2-[3,3- D_2]Azabicyclo[3.2.0]hept-6-en: Die Synthese erfolgt analog Lit.^[5] durch Reduktion von 2.00 g (18.3 mmol) 2-Azabicyclo[3.2.0]hept-6-en-3-on mit LiAlD₄; Ausb. 1.60 g (56%). — ^1H -NMR (vgl. Lit.^[5]): Es fehlen die Signale ($\delta = 2.93$ und 3.01) und die $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -Kopplungen von 3-H und 3-H'; $^3J_{3,\text{D}/4,\text{H}} = 1.5$ Hz. — ^{13}C -NMR (vgl. Lit.^[5]): Das Signal bei $\delta = 43.99$ (C-3) erscheint als Quintett ($^1J_{\text{C/D}} = 21.3$ Hz).

6.1.2. (1RS,4SR,7SR)-7-(4-Methylphenyl)sulfonyloxy-1-[6,6- D_2]azabicyclo[2.2.1]hept-2-en: Die Vorstufe wird analog 2.1.1. in das 2-Benzoyloxy-2-[3,3- D_2]azabicyclo[3.2.0]hept-6-en (**5a**) hydrolysiert. 200 mg (1.77 mmol) der Substanz werden nach 3.2., Variante F, umgesetzt; Ausb. 220 mg (47%). — ^1H -NMR (vgl. 3.1.): Die Signale ($\delta = 2.23$ und 2.96) und die $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -Kopplungen von 6-H und 6-H' fehlen; $^3J_{5,\text{H}/6,\text{D}} = ^3J_{5,\text{H}'/6,\text{D}'} =$

1.1 Hz. — $^{13}\text{C-NMR}$ (vgl. 3.1.): Das Signal bei $\delta = 46.50$ (C-6) erscheint als Quintett mit $^1J_{\text{CD}} = 22.7$ Hz.

6.2. Isotopomere des 2-Azabicyclo[3.2.0]heptan-Systems

6.2.1. 2-[3,3-D₂]Azabicyclo[3.2.0]heptan: 1.50 g (13.5 mmol) 2-Azabicyclo[3.2.0]heptan-3-on werden analog Lit.^[5] mit LiAlD₄ reduziert; Ausb. 1.20 g (90%). — $^1\text{H-NMR}$ (vgl. Lit.^[5]): Die Signale ($\delta = 2.95$ und 3.03) und die $^1\text{H},^1\text{H}$ -Kopplungen der 3-H fehlen; $^3J_{3-\text{D}/4-\text{H}} = 1.4$ Hz. — $^{13}\text{C-NMR}$ (vgl. Lit.^[5]): Das Signal des C-3 bei $\delta = 44.89$ erscheint als Quintett mit $^1J_{\text{CD}} = 21.3$ Hz.

6.2.2. (1RS,4RS,7SR)-7-(4-Methylphenyl)sulfonyloxy-1-[2,2-D₂]azabicyclo[2.2.1]heptan: Die Vorstufe wird analog 2.2.1. in das 2-Benzoyloxy-2-[3,3-D₂]azabicyclo[3.2.0]heptan übergeführt und dies analog 2.2.2. zum 2-Hydroxy-2-[3,3-D₂]azabicyclo[3.2.0]heptan (**6a**) verseift. 200 mg (1.74 mmol) hiervon werden analog 4.2., Variante L umgesetzt; Ausb. 280 mg (60%). — $^1\text{H-NMR}$ (vgl. 4.1.): Es fehlen die Signale ($\delta = 2.40$ und 2.85) und die $^1\text{H},^1\text{H}$ -Kopplungen von 6-H und 6-H'; $^3J_{5-\text{H}/6-\text{D}}$ und $^3J_{5-\text{H}/6-\text{D}} = 1.3$ Hz. — Kern-Overhauser-Effekte: Intensitätszunahme durch Einstrahlen bei $\delta = 4.99$ (7-H); $\delta = 1.60$ (3-H), 2.45 (4-H) und 2.80 (2-H). — $^{13}\text{C-NMR}$ (vgl. 4.1.): Das Signal bei $\delta = 51.00$ (C-6) erscheint als Quintett mit $^1J_{\text{CD}} = 21.2$ Hz.

6.2.3. (1RS,5SR,6RS,7SR)-2-[6,7-D₂]Azabicyclo[3.2.0]heptan: 2-Azabicyclo[3.2.0]hept-6-en-3-on wird mit D₂ analog Lit.^[5] in (1RS,5SR,6RS,7SR)-2-[6,7-D₂]Azabicyclo[3.2.0]heptan-3-on übergeführt. 2.00 g (17.7 mmol) hiervon werden analog Lit.^[5] zum (1RS,5SR,6RS,7SR)-2-[6,7-D₂]Azabicyclo[3.2.0]heptan reduziert; Ausb. 1.50 g (86%). — $^1\text{H-NMR}$ (vgl. Lit.^[5]): Die Signale ($\delta = 1.88$ und 2.11) und die $^1\text{H},^1\text{H}$ -Kopplungen von 6-H und 7-H fehlen; $^2J_{7-\text{D}/7-\text{H}'} = 2.3$ Hz; $^2J_{6-\text{D}/6-\text{H}'} = 2.0$ Hz. — $^{13}\text{C-NMR}$ (vgl. Lit.^[5]): Die Signale bei $\delta = 21.37$ (C-6) und 26.47 (C-7) erscheinen als Triplet; $^1J_{\text{C-6/D}} = 23.5$, $^1J_{\text{C-7/D}} = 23.3$ Hz.

6.2.4. (1RS,2SR,3SR,4SR,7SR)-7-(4-Methylphenyl)sulfonyloxy-1-[2,3-D₂]azabicyclo[2.2.1]heptan. — a) Die Vorstufe wird analog 2.2.1. zum (1RS,4SR,6RS,7SR)-2-Benzoyloxy-2-[6,7-D₂]azabicyclo[3.2.0]heptan benzoyliert und dies mit methanolischer Natronlauge analog 2.2.2. zu (1RS,4SR,6RS,7SR)-2-Hydroxy-2-[6,7-D₂]azabicyclo[3.2.0]heptan (**6b**) verseift. 300 mg hiervon werden analog 4.2., Variante L mit Tosylchlorid umgesetzt. — $^1\text{H-NMR}$ (vgl. 4.1.): Die Signale ($\delta = 1.60$ und 2.80) und die $^1\text{H},^1\text{H}$ -Kopplungen von 2-H und 3-H fehlen; $^2J_{2-\text{D}/2-\text{H}'} = 2.1$ Hz, $^2J_{3-\text{D}/3-\text{H}'} = 2.0$ Hz. — Kern-Overhauser-Effekte: Intensitätszunahme durch Einstrahlen bei $\delta = 2.85$ (6-H); $\delta = 1.76$ (5-H) und 2.40 (6-H'). — $^{13}\text{C-NMR}$ (vgl. 4.1.): Die Signale bei $\delta = 27.99$ (C-3) und 50.23 (C-2) erscheinen als Triplets; $^1J_{\text{C-2/D}} = 22.6$ Hz, $^1J_{\text{C-3/D}} = 20.7$ Hz.

7. Synthese ^{17}O -markierter Verbindungen

7.1. (4-Methylphenyl)[$^{17}\text{O}_1$]sulfonylchlorid: Die Vorschrift^[13] wurde vereinfacht. — Bei 0°C tropft man unter Wasserausschluß 500 mg (28.6 mmol) D₂ ^{17}O (VENTRON, 20.9% ^{17}O , 61.9% ^{18}O , 99.95% D) zur Lösung von 5.45 g (28.6 mmol) des durch Sublimation gereinigten Tosylchlorids in 50 ml Pyridin. Nach 15 h bei 20°C engt man, zum Schluß bei 20°C/0.1 Torr, ein. Der Rückstand wird mit 12.5 g (60 mmol) PCl₅ verrieben und 90 min auf 100–120°C erhitzt. Man gibt die Mischung in 250 ml Eis/Wasser und extrahiert dreimal mit je 50 ml Chloroform. Die organische Phase wird mit 200 ml Wasser gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und i. Vak. eingengeht. Der Rückstand wird bei 100°C/0.1 Torr sublimiert; Ausb. 5.10 g (94%, Lit.^[13] 94%), Schmp. 67°C (Lit.^[13] 67°C).

7.2. (4-Methylphenyl)[$^{17}\text{O}_1$]sulfonylamid: Durch Umsetzung von 100 mg (5.2 mmol) von [$^{17}\text{O}_1$]Tosylchlorid mit konz. Ammoniak; Ausb. 40 mg (45%, Lit.^[13] 47%), Schmp. 136°C (Lit.^[13] 135°C). — ^{17}O -Gehalt (GC-MS): 12.5 ± 0.1% $^{17}\text{O}_1$, 35.9 ± 0.3% $^{18}\text{O}_1$.

7.3. (1RS,4SR,7SR)-7-(4-Methylphenyl)[$^{17}\text{O}_1$]sulfonyloxy-1-azabicyclo[2.2.1]hept-2-en ([$^{17}\text{O}_1$]13)

7.3.1. $^{17}\text{O-NMR}$ -Untersuchung des nicht markierten **13**: Eine Lösung von 1.00 g **13** in 3 ml Toluol wurde bei Temperaturen zwischen 25 und 80°C gemessen, als optimal erwiesen sich 80°C. Signale bei dieser Temperatur (δ -Werte und Integration bezogen auf das Sulfonyloxy-Signale): C—O—S 178.2 (1.0), S=O 167.0 (1.1), S=O 170.3 (0.9).

7.3.2. (1RS,4SR,7SR)-7-(4-Methylphenyl)[$^{17}\text{O}_1$]sulfonyloxy-1-azabicyclo[2.2.1]hept-2-en ([$^{17}\text{O}_1$]13): 300 mg (2.7 mmol) **5** werden mit 520 mg (2.7 mmol) [$^{17}\text{O}_1$]Tosylchlorid in Diethylether analog 3.2., Variante B, in Acetonitril analog 3.2., Variante F und in Methanol analog 3.2., Variante H umgesetzt. Zur $^{17}\text{O-NMR}$ -spektroskopischen Untersuchung werden 200 mg in 3 ml Toluol gelöst; Werte siehe Tab. 5.

Tab. 5. $^{17}\text{O-NMR}$ -Signale (80°C, Toluol) von [$^{17}\text{O}_1$]13 und [$^{17}\text{O}_1$]14, dargestellt in den angegebenen Lösungsmitteln (in Klammern: relative Intensitäten in %)

δ	Diethylether	Acetonitril	Methanol
[$^{17}\text{O}_1$]13:			
S=O	167.3 (45 ± 3)	167.2 (47 ± 3)	167.2 (47 ± 3)
S=O	170.7 (45 ± 3)	170.7 (41 ± 3)	170.8 (42 ± 3)
S—O—C	178.5 (11 ± 1)	178.2 (12 ± 1)	178.0 (11 ± 1)
[$^{17}\text{O}_1$]14:			
S=O	166.1 (53 ± 3)	166.2 (54 ± 3)	166.2 (53 ± 3)
S=O	170.3 (47 ± 3)	170.2 (46 ± 3)	170.1 (47 ± 3)
S—O—C	(<3)	(<3)	(<3)

Der Fehler der Integrationsverhältnisse bezieht sich auf wiederholte Messungen an identischen Proben; vgl. Hauptteil.

7.4. 7-(4-Methylphenyl)[$^{17}\text{O}_1$]sulfonyloxy-1-azabicyclo[2.2.1]heptan ([$^{17}\text{O}_1$]14)

7.4.1. $^{17}\text{O-NMR}$ -Untersuchung des nicht markierten **14**: Eine Lösung von 1.00 g **14** in 3 ml Toluol wird bei 80°C gemessen. Angegeben sind die Lage der Banden und die relative Intensität. S=O: 166.0 (1.1) und 170.2 (0.9), S—O—C: 177.3 (1.0).

7.4.2. 7-(4-Methylphenyl)[$^{17}\text{O}_1$]sulfonyloxy-1-azabicyclo[2.2.1]heptan [$^{17}\text{O}_1$]14): 300 mg (2.65 mmol) **6** werden mit 510 mg (2.66 mmol) [$^{17}\text{O}_1$]Tosylchlorid in Diethylether analog 4.1., in Acetonitril analog 4.2., Variante L und in Methanol analog 4.2., Variante M umgesetzt; Werte siehe Tab. 5. Der Fehler der Integrationsverhältnisse bezieht sich auf wiederholte Messungen an identischen Proben.

8. Untersuchungen anhand [^{18}O]-markierter Verbindungen

8.1. 4-Methylphenyl/[$^{18}\text{O}_1$]sulfonylchlorid^[13]: Aus 1.00 g (56.2 mmol) H₂ ^{18}O (VENTRON, 90.9% ^{18}O) und 10.7 g (56.2 mmol) Tosylchlorid analog 7.1.; Ausb. 10.0 g (93%, Lit.^[13] 94%), Schmp. 67°C (Lit.^[13] 67°C).

8.2. 4-Methylphenyl/[$^{18}\text{O}_1$]sulfonylamid^[13]: Aus 100 mg (5.2 mmol) [$^{18}\text{O}_1$]Tosylchlorid analog 7.2.; Ausb. 40 mg (45%, Lit.^[13] 47%), Schmp. 136°C (Lit.^[13] 135°C). — ^{18}O -Gehalt (GC-MS): 50.9 ± 0.4% $^{18}\text{O}_1$, 3.9 ± 0.1% $^{18}\text{O}_2$.

8.3. (1RS,4SR,7SR)-7-(4-Methylphenyl)[$^{18}\text{O}_1$]sulfonyloxy-1-azabicyclo[2.2.1]hept-2-en ([$^{18}\text{O}_1$]13) und 7-(4-Methylphenyl)[$^{18}\text{O}_1$]sulfonyloxy-1-azabicyclo[2.2.1]heptan ([$^{18}\text{O}_1$]14): Die Darstellung erfolgt analog zur Synthese der [$^{17}\text{O}_1$]-Derivate (vgl. 7.3. und 7.4.).

in Diethylether, Acetonitril und Methanol. Jeder Versuch wird zweimal durchgeführt.

8.4. Spaltungsreaktionen für die ^{18}O -markierten Umlagerungsprodukte^[1a]

8.4.1. Spaltung von ($1\text{RS},4\text{SR},7\text{SR}$)-7-(4-Methylphenyl)[$^{18}\text{O}_1$]-sulfonyloxy-1-azabicyclo[2.2.1]hept-2-en zum 4-Methyldiphenyl-[$^{18}\text{O}_1$]sulfon: Zur Lösung von 100 mg (0.38 mmol) [$^{18}\text{O}_1$]**13** in 10 ml Diethylether gibt man bei 0°C unter Stickstoff 0.5 ml (1.0 mmol) Phenyllithium (2 M in Cyclohexan/Diethylether, 3:1). Nach ca. 90 min hydrolysiert man mit 5 ml Wasser und extrahiert dreimal mit je 10 ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na_2SO_4 getrocknet, dann wird i. Vak. eingeengt und der Rückstand säulenchromatographisch (Chloroform) gereinigt; Ausb. 45 mg (52%, Lit.^[1a] 60%), Schmp. 129 °C (Lit.^[1a] 129 °C) (Diethylether/Petrolether).

8.4.2. Spaltung von 7-(4-Methylphenyl)[$^{18}\text{O}_1$]sulfonyloxy-1-azabicyclo[2.2.1]heptan zu 4-Methyldiphenyl[$^{18}\text{O}_1$]sulfon: 100 mg (0.37 mmol) [$^{18}\text{O}_1$]**14** werden analog 8.4.1. umgesetzt; Ausb. 50 mg (58%, Lit.^[1a] 60%), Schmp. 129 °C (Lit.^[1a] 129 °C).

8.5. ^{18}O -Gehalt der markierten Verbindungen

8.5.1. Durch $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektroskopie: Lösungen von 150 mg [$^{18}\text{O}_1$]**13**/ $^{18}\text{O}_1$]**14** (dargestellt nach Variante F bzw. Variante L) in 1 ml Deuteriochloroform werden wie im Kapitel 1. beschrieben gemessen. Die Fehler der Integrationsverhältnisse beziehen sich auf die Differenzen, die bei Anwendung verschiedener Integrationsverfahren aufraten. Für die Signale des C-7(^{16}O) und C-7(^{18}O) sind die δ -Werte, deren Differenz $\Delta\delta$ sowie die Integrationsverhältnisse [%] angegeben. — [$^{18}\text{O}_1$]**13**: 95.749; 95.721; 0.028; 89 ± 3; 10.5 ± 1.0. — [$^{18}\text{O}_1$]**14**: 97.463; 97.430; 0.032; 93 ± 3; 7.2 ± 1.0.

8.5.2. Durch GC/MS-Messungen: Angegeben sind das Lösungsmittel bei der Umlagerung (vgl. 8.3.) sowie die Mittelwerte für das 4-Methyldiphenyl[$^{18}\text{O}_1$]sulfon [%] aus zwei Proben. — Aus [$^{18}\text{O}_1$]**13** (vgl. 8.4.1.): Diethylether 46.0 ± 0.5 $^{18}\text{O}_1$, 2.9 ± 0.1 $^{18}\text{O}_2$; Acetonitril 43.9 ± 0.4 $^{18}\text{O}_1$, 2.7 ± 0.1 $^{18}\text{O}_2$; Methanol 45.3 ± 0.4 $^{18}\text{O}_1$, 2.7 ± 0.1 $^{18}\text{O}_2$. — Aus [$^{18}\text{O}_1$]**14** (vgl. 8.4.2.): Diethylether 49.9 ± 0.5 $^{18}\text{O}_1$, 3.2 ± 0.1 $^{18}\text{O}_2$; Acetonitril 49.4 ± 0.5 $^{18}\text{O}_1$, 3.2 ± 0.1 $^{18}\text{O}_2$; Methanol 49.3 ± 0.5 $^{18}\text{O}_1$, 3.3 ± 0.1 $^{18}\text{O}_2$.

CAS-Registry-Nummern

1: 137896-51-6 / **2:** 137896-52-7 / **3 (exo):** 137896-53-8 / **3 (endo):** 137941-89-0 / **4:** 137896-54-9 / **5 (exo):** 137896-55-0 / **5 (endo):** 137941-90-3 / **5a:** 137896-67-4 / **6:** 137896-56-1 / **6a:** 137896-69-6 / **6b:** 137896-71-0 / **7:** 137896-57-2 / **8:** 137896-58-3 / **9:** 137896-

59-4 / **10:** 137896-60-7 / **13:** 137896-61-8 / **13 (6,6-D₂):** 137896-68-5 / **13 (** $^{17}\text{O}_1$ **):** 137896-73-2 / **14:** 137896-62-9 / **14 (2,2-D₂):** 137896-70-9 / **14 (** $^{17}\text{O}_1$ **):** 137896-74-3 / **15:** 137896-63-0 / **16:** 137896-64-1 / **17:** 137896-65-2 / **17 (-heptan statt -hept-2-en):** 137896-66-3 / **(1RS,2SR,3SR,4SR,7SR)-7-(4-Methylphenyl)sulfonyloxy-1-[2,3-D₂]-azabicyclo[2.2.1]heptan:** 137896-72-1

- [^{1a}] A. Heesing, W. Herdering, *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 1081–1096;
- [^{1b}] W. Schmidt, H. J. Ballschmidt, M. Klessinger, A. Heesing, W. Herdering, *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 1097–1106.
- [²] R. Bußmann, A. Heesing, *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 1767–1781.
- [³] S. Winstein, *Quart. Rev.* **1969**, *23*, 141–176.
- [⁴] R. V. Hoffman, A. Kumar, G. A. Butain, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4731–4736.
- [⁵] L. Franzisket, A. Heesing, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 635–643.
- [⁶] Im Text wie in allen Formelschemata bezieht sich bei doppelten Substanznummern, die durch einen Schrägstrich getrennt sind, die erste Zahl auf das ungesättigte System.
- [⁷] J. B. Stothers, C. T. Tan, K. C. Teo, *Can. J. Chem.* **1976**, *54*, 1211–1221.
- [⁸] M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy, J. J. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3902–3909; Programm MOPAC, Version 5.01, QCPE Nr. 581.
- [⁹] H. Shanan-Atidi, K. H. Bar-Eli, *J. Phys. Chem.* **1970**, *74*, 961–963.
- [¹⁰] W. K. Fife, Y. Xin, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1278–1279.
- [¹¹] R. V. Hoffman, R. A. Bartsch, B. R. Cho, *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 211–217.
- [¹²] P. G. Gassman, K. Uneyama, J. L. Hahnfeld, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 647–648 und dort zitierte Literatur.
- [¹³] D. Gutschke, A. Heesing, *Chem. Ber.* **1973**, *106*, 2379–2394.
- [¹⁴] F. P. Wilgis, T. E. Neumann, V. J. Shiner, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4435–4446.
- [¹⁵] Es wurde ein erheblich preisgünstigeres [^{17}O] H_2O eingesetzt, das stark ^{18}O -haltig war. Dies bedingt einen geringfügig höheren Fehler bei der massenspektrometrischen ^{18}O -Bestimmung im Tosylamid.
- [¹⁶] D. W. Boykin, *^{17}O NMR Spectroscopy in Organic Chemistry*, CRC Press, Boca Raton **1991**; [^{16a}] S. 291–292; [^{16b}] S. 2–17.
- [¹⁷] S. Chang, W. J. le Noble, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 810–811.
- [¹⁸] AM1-Rechnungen geben die experimentell nachgewiesene Mesomeriestabilisierung im 7-Norbornyl-Kation^[3] nicht korrekt wieder, und die MNDO/3-Methode ist für ungesättigte Norbornan-Derivate nicht geeignet^[23]. Um vergleichbare Werte zu erhalten, wurde daher ausschließlich die MNDO-Methode eingesetzt.
- [¹⁹] W. Kirmse, J. Streu, *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 551–553.
- [²⁰] Ein konzertierter Ablauf aller Schritte (vgl. Lit.^[24]) ist nicht mit dem Afsangversuch und dem ^{17}O - oder ^{18}O -Äquilibrieren zu vereinbaren.
- [²¹] L. Franzisket, Dissertation, Universität Münster, **1991**.
- [²²] M. L. Durrant, J. R. Malpass, M. P. Walker, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 687–688.
- [²³] S. R. Kass, *J. Comp. Chem.* **1990**, *11*, 94–104.
- [²⁴] J. M. Biehler, J. P. Fleury, *Tetrahedron* **1971**, *27*, 3171–3179.

[347/91]