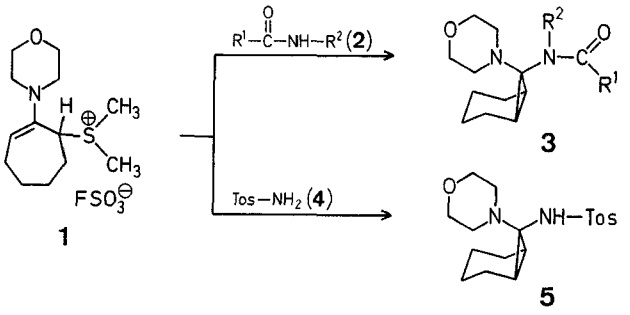
Enaminosulfonium-salze; 10[1]. *N*-Aminobicyclo[n.1.0]alkylierung von Amiden durch ein Enaminosulfonium-salz

Elmar VILSMAIER*, Wolfgang TRÖGER

Fachbereich Chemie der Universität Kaiserslautern, Paul-Ehrlich-Straße, D-6750 Kaiserslautern

Mit Enaminosulfonium-salzen des Typs **1** lassen sich Aminobicyclo[n.1.0]alkyl-Gruppen auf elektronen-reiche aromatische Verbindungen und *N*-Heterocyclen übertragen[1]. Im folgenden berichten wir über die Verwendung von Dimethyl-2-morpholino-2-cyclohepten-1-ylsulfonium-fluorosulfat **(1)** als *N*-Aminoalkylierungsreagenz für Amide verschiedener Art.



2,3	R^1	R^2
a	H_3C-	H
b	$-(CH_2)_3-$	
c	$(H_3C)_2N-$	H
d	morpholino	H
e	C_2H_5O-	H

0039-7881/81/0932-0721 $ 03.00 © 1981 Georg Thieme Verlag · Stuttgart · New York

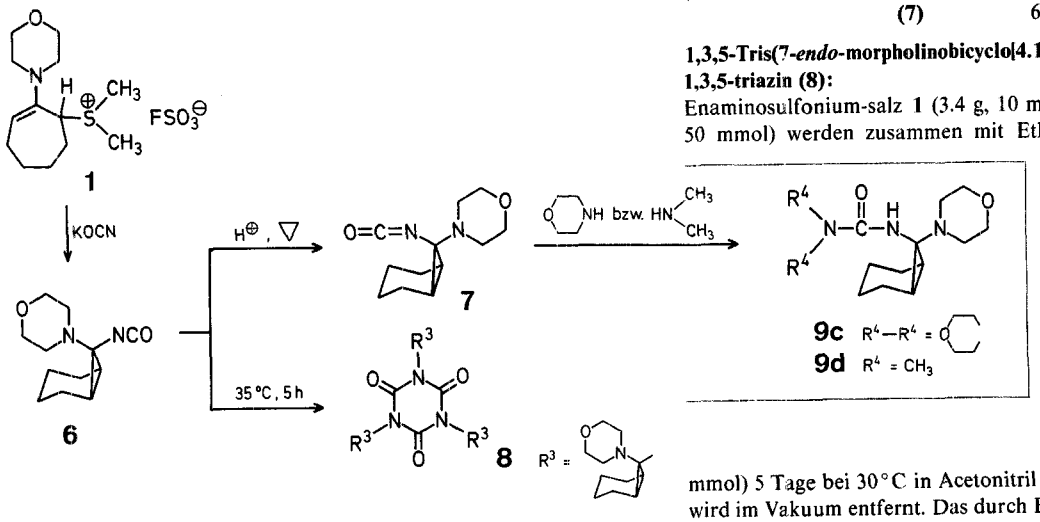
Heruntergeladen von: East Carolina University. Urheberrechtlich geschützt.

Erhitzen des Salzes **1** mit einem Carboxamid **(2a)**, Lactam **(2b)**, Harnstoff **(2c, d)**, Carbamidsäure-ester **(2e)** oder Sulfonamid **(4)** in Acetonitril in Gegenwart von Ethyldiisopropylamin ergibt die *N*-substituierten 7-Amino-7-morpholinobicyclo[4.1.0]heptane **3a–e** bzw. **5**.

Die Bicyclen-Struktur der Produkte folgt aus den ^{13}C- und ^{1}H-N.M.R.-Daten. Das Auftreten von ABXY-Signal-Systemen für die Morpholin-Protonen im ^{1}H-N.M.R.-Spektrum bei Raumtemperatur beweist die *endo*-Morpholino-Konfiguration in **3a–e** und **5** (vgl. Lit.[1,2]). Isomere zu **3** bzw. **5** mit einer *exo*-Morpholino-Konfiguration wurden auch in den Rohprodukten der Umsetzungen von **1** mit **2a–e** bzw. **4** nicht gefunden.

In den Verbindungen **3a–e** ist der Bicyclus mit dem N-Atom der Amid-Funktion verknüpft. Dies läßt sich am besten aus der Lage des ^{13}C-N.M.R.-Signals von C-7 des Bicyclus bei $\delta = 56–58$ ppm ableiten. Es liegt in dem für Bicyclo[4.1.0]heptan-7-on-*N,N*-acetale typischen Bereich von $\delta = 56–67$ ppm[1,2,3]. Bei einer ebenfalls denkbaren *O*-Alkylierung der Amid-Funktion in **2a–e** zu einem Imidat würde eine Bicyclo[4.1.0]heptan-7-on-*O,N*-acetal-Gruppierung vorliegen. Das entsprechende ^{13}C-N.M.R.-Signal von C-7 wäre bei $\delta \approx 80$ ppm zu erwarten (7-Methoxy-7-morpholinobicyclo[4.1.0]heptan: 82 ppm[2]). Eine ähnliche Differenz von 25.9 ppm findet man im ^{13}C-N.M.R.-Spektrum für die Methyl-Signale von *N*-Methylpyrrolidon (= *N*-Methylierungsprodukt von **2b**) und 2-Methoxy-1-pyrrolin (= *O*-Methylierungsprodukt von **2b**)[4].

Die Reaktion des Enaminosulfonium-salzes **1** mit Kalium-cyanat ergibt ein Gemisch der Isocyanate **6** und **7**, aus dem sich durch Umkristallisieren reines 7-*endo*-Isocyanato-7-*exo*-morpholinobicyclo[4.1.0]heptan **(7)** erhalten läßt. Seine Folgeumsetzung mit Dimethylamin oder Morpholin eröffnet einen Zugang zu den *exo*-Morpholinoharnstoffen **9c, d**. In **7**, **9c** und **9d** erscheint das Morpholin im ^{1}H-N.M.R.-Spektrum bei Raumtemperatur als AA'XX'-System (vgl. Lit.[2]); diese Verbindungen besitzen deshalb die *exo*-Morpholin-Konfiguration.



Das ^{1}H-N.M.R.-Spektrum des aus **1** und Kalium-cyanat erhaltenen Produktes zeigt ein Isomeren-Gemisch aus 77% **7** und 23% **6** an (siehe Tabelle 2; AA'XX'- bzw. ABXY-Signal-System für Morpholin). Die Bildung von **7** wird auf eine Isomerisierung des primär gebildeten *endo*-Morpholin-Derivats **6** zurückgeführt (vgl. Lit.[2]). Versuche zur Herstellung von reinem **6** waren nicht erfolgreich. Bei der Umsetzung von **1** mit Kalium-cyanat bei 30 °C unterbleibt die Isomerisierung von **6** zu **7**; wegen der nun längeren Reaktionsdauer erfolgt jedoch eine bei Isocyanaten bekannte[5] Trimerisierung zu **8**. Die Struktur von **8** folgt aus dem Massenspektrum, dem dampfdruck-osmometrisch ermittelten Molekulargewicht und der für Isocyanat-Trimerisierungsprodukte typischen I.R.-Carbonylbande bei 1700 cm^{-1}.

Verbindung **1** erweist sich somit als geeignete Reagenz zur Übertragung eines Aminobicyclo[n.1.0.]-alkyl-Restes auf Amid-Funktionen. Hierbei entstehen die *exo*-Amido-Bicyclen **3** bzw. **5**. Bei Bicyclo[4.1.0]heptylharnstoffen ist neben der Synthese der *exo*-Isomeren **3c, d** aus **1** über das Isocyanat auch die Herstellung der *endo*-Isomeren **9c, d** möglich.

N-Substituierte 7-*exo*-Amido-7-*endo*-morpholinobicyclo[4.1.0]heptane (3a–e, 5); allgemeine Arbeitsvorschrift:
Dimethyl-2-morpholino-2-cyclohepten-1-ylsulfonium-fluorosulfat[7] (**1**; 3.4 g, 10 mmol) erhitzt man in Acetonitril (10 ml) mit Ethyldiisopropylamin (1.29 g, 10 mmol) und dem Amid (**2a**: 0.59 g; **2b**: 0.85 g; **2c**: 0.88 g; **2d**: 1.3 g; **2e**: 0.89 g; **4**: 1.71 g, 10 mmol) auf 80 °C (**2a**: 40 min; **2b**: 60 min; **2c**: 20 min; **2d**: 15 min; **2e**: 4 h). Anschließend entfernt man das Acetonitril im Vakuum und versetzt mit Wasser (20 ml). Die Produkte **3c, d** und **5** fallen als kristalline Niederschläge an. Sie werden abfiltriert, mit Acetonitril (2 ml) und Ether (10 ml) gewaschen **(3c, d)** bzw. aus wenig Acetonitril umkristallisiert **(5)**. Die Produkte **3a** und **3b** werden durch Extraktion mit Ether (5 × 50 ml) erhalten; nach dem Entfernen des Ethers kristallisiert man den Rückstand aus Acetonitril (4 ml) um. Das Produkt **3e** wird mit Pentan (5 × 30 ml) extrahiert und durch Destillation im rotierenden Kugelrohr gereinigt.

7-Isocyanato-7-morpholinobicyclo[4.1.0]heptan (6 und 7):
Enaminosulfonium-salz **1** (17.1 g, 50 mmol) und Kaliumcyanat (16.2 g, 200 mmol) werden in Acetonitril (200 ml) 25 min unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen entfernt man das Lösungsmittel im Vakuum, extrahiert den Rückstand mit Ether (5 × 150 ml) und destilliert das extrahierte Produkt im rotierenden Kugelrohr; Ausbeute: 7.69 g (69%); Kp.: 93 °C/0.001 torr. Hierbei handelt es sich um ein Gemisch aus 77% **7** und 23% **6**. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Pentan erhält man reines **7**; Ausbeute: 1.8 g (16% bezogen auf **1**); F: 58 °C.

$C_{12}H_{18}N_2O_2$	ber.	C 64.84	H 8.16	N 12.60
(222.3)	gef. **(6/7)**	64.63	8.19	12.29
	(7)	64.86	8.18	12.42

1,3,5-Tris(7-*endo*-morpholinobicyclo[4.1.0]hept-7-yl)-trioxohexahydro-1,3,5-triazin (8):
Enaminosulfonium-salz **1** (3.4 g, 10 mmol) und Kaliumcyanat (4.1 g, 50 mmol) werden zusammen mit Ethyldiisopropylamin (1.29 g, 10 mmol) 5 Tage bei 30 °C in Acetonitril (30 ml) gerührt. Das Acetonitril wird im Vakuum entfernt. Das durch Extrahieren mit Ether (3 × 80 ml) erhaltene Rohprodukt versetzt man mit Acetonitril (15 ml), beläßt das Gemisch 12 h bei −20 °C und filtriert ab; Ausbeute: 2.02 g (91%); F: 194 °C.

$C_{36}H_{54}N_6O_6$	ber.	C 64.84	H 8.16	N 12.60
(666.9)	gef.	64.32	8.10	12.56

Mol-Masse: 679 (dampfdruck-osmometrisch in Dichloromethan).
M.S.: $m/e = 666$ (M^+).
I.R. (KBr): $\nu = 1695$ cm^{-1} (C=O).

Heruntergeladen von: East Carolina University. Urheberrechtlich geschützt.

Tabelle 1. 7-Morpholinobicyclo[4.1.0]heptane **3a–e** und **9c, d**

Produkt	Ausbeute [%] (g)	F [°C]	Summenformel[a]	
3a	46 (1.1)	181	$C_{13}H_{22}N_2O_2$	(238.3)
3b	32 (0.85)	145	$C_{15}H_{24}N_2O_2$	(264.4)
3c	53 (1.42)	165	$C_{14}H_{25}N_3O_2$	(267.4)
3d	51 (1.58)	159	$C_{16}H_{27}N_3O_3$	(309.4)
3e	52 (1.4)	63	$C_{14}H_{24}N_2O_3$	(268.4)
5	66 (2.3)	155	$C_{18}H_{26}N_2O_3S$	(350.5)
9c	99 (1.33)	131	$C_{14}H_{29}N_3O_2$	(267.4)
9d	81 (1.25)	149	$C_{16}H_{27}N_3O_3$	(309.4)

[a] Die Mikroanalysen stimmten mit den berechneten Werten zufriedenstellend überein: C, ±0.3; H, ±0.2; N, ±0.25. In den Massenspektren erscheint der jeweilige Molekül-Peak.

^{1}H-N.M.R. ($CDCl_3$/TMS): δ = 3.83–3.67 (6H), 3.63–3.45 (6H), 3.14–2.94 (6H), 2.75–2.24 (6H), sich überlagernde ABXY-Systeme[8]; 2.0–1.1 ppm (m, 30H).

^{13}C-N.M.R. ($CDCl_3$/TMS): 150.6, 150.3 (s), 67.4 (t), 60.2 (s); 50.9, 50.8 (t); 25.7, 25.5, 25.6 (d), 21.7 (t); 19.3 ppm (t)[8].

***N*-(7-*exo*-Morpholinobicyclo[4.1.0]hept-7-yl)-harnstoffe (9c, d):**
Eine Lösung des Isocyanats **7** (1.1 g, 5 mmol) in Acetonitril (20 ml) wird mit Morpholin (0.87 g, 10 mmol) versetzt bzw. mit Dimethylamin gesättigt. Anschließend erhitzt man das Gemisch 20 min auf 45°C. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum bleibt **9c** analysenrein zurück: das Produkt **9d** wird mit wenig Ether (5 ml) bei −20°C verrieben und durch Absaugen isoliert.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Eingang: 9. März 1981

* Korrespondenz-Adresse.

[1] 9. Mitteilung: E. Vilsmaier, W. Tröger, *Synthesis* **1981**, 207.
[2] E. Vilsmaier, W. Tröger, *Angew. Chem.* **91**, 860 (1979); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **18**, 798 (1979).
E. Vilsmaier, W. Tröger, G. Haag, *Chem. Ber.* **114**, 67 (1981).

Tabelle 2. ^{1}H-N.M.R.-Daten der Morpholin-bicyclo[4.1.0]heptane **3, 5, 6, 7** und **9** (TMS), δ [ppm][a]

Verbindung	Lösungsmittel	Morpholin-Signale: NCH_2 δ_A	NCH_2 δ_B	OCH_2 δ_X	OCH_2 δ_Y	$^3J_{H-H}$ [Hz][b] J_{AB}	J_{XY}	J_{BX}	Bicyclus-Signale: HC—CH (mc)	$—(CH_2)_4—$ (m)	weitere Signale
3a	$CDCl_3$	2.70	2.63	3.57	3.78	9.8	11.0	11.3	1.21	1.03–2.05	6.05 (s, 1H); 1.93 (s, 3H)
3b	$CDCl_3$	2.82	2.70	3.55	3.76	11.5	10.6	11.2	1.23	1.13–2.15	3.44 (2H), 2.32 (2H), 1.96 (2H) AA'CC'XX'-System
3c	$CDCl_3$	2.75 – 2.53[c]		3.53	3.73	[c]	10.8	10.4	1.21	1.03–1.90	4.93 (s, NH); 2.83 (s, 6H)
3d	$CDCl_3$	2.77 – 2.52[c]		3.55	3.75	[c]	10.6	10.6	1.21	0.99–1.98	5.03 (s, NH); 3.65 (4H), 3.26 (4H) AA'XX'-System
3e	$CDCl_3$	2.85 – 2.55[c]		3.47 – 3.91[c]		[c]	[c]	[c]	1.2[c]	1.00–1.96	5.35 (s, NH), 4.09 (q, 2H), 1.23 (t, 3H)
5	$CDCl_3$	2.59	2.82	3.56	3.79	11.4	11.0	11.1	1.10	0.96–1.83	6.0 (s, NH); 2.41 (s, 3H); 7.70 (2H), 7.27 (2H) AA'XX'-System
6	C_6D_6	2.17	2.60	3.22	3.58	12.0	10.5	11.3	[d]	[d]	—
7	C_6D_6	2.36[e]			3.43[e]	—	—	—	0.90	0.81–1.76	—
9c	$CDCl_3$	2.68[e]			3.56[e]	—	—	—	1.21	0.94–1.95	4.74 (s, NH), 2.92 (s, 6H)
9d	$CDCl_3$	2.69[e]			3.56[e]	—	—	—			4.48 (s, NH); 3.68 (4H), 3.35 (4H) AA'XX'-System

[a] Bruker WP 200 (200 MHz); Meßtemperatur: 20°C.
[b] J_{AX} und J_{BY} = 2.0–3.5 Hz.
[c] Lage der einzelnen Signale wegen gegenseitiger Überlagerung bzw. unvollständiger Auflösung nicht bestimmbar.
[d] Signale des Bicyclen-Systems werden von denen des Isomeren **7** überdeckt. Verhältnis **6** : **7** nach der Destillation: 23 : 77.
[e] Typisches Morpholin AA'XX'-System.

Tabelle 3. I.R.- und ^{13}C-N.M.R.-Daten der Morpholino-bicyclo[4.1.0]heptane **3, 5, 6, 7** und **9**

Produkt	I.R. (KBr) $\nu_{C=O}$ [cm^{-1}]	^{13}C-N.M.R. ($CDCl_3$/TMS) δ [ppm]: Morpholin OCH_2 (t)	Morpholin NCH_2 (t)	Bicyclus quart. C (s)	Bicyclus tert. C (d)	Bicyclus $—(CH_2)_4—$ (t)	weitere Signale
3a	1660	67.3	49.7	56.1	23.1	21.7, 19.3	170.6 (s), 23.5 (q)
3b	1675	67.4	50.9	58.0	22.3	21.7, 19.4	176.0 (s), 49.4 (t), 31.9 (t), 19.2 (t)
3c	1640	67.4	49.7	56.6	23.7	21.8, 19.5	158.3 (s), 36.3 (q)
3d	1640	67.4	49.8	56.7	23.8	21.8, 19.4	157.7 (s), 66.5 (t), 44.2 (t)
3e	1700	67.3	49.4	56.7	23.5	21.7, 19.4	156.6 (s), 60.5 (q), 14.6 (q)
5	—[c]	67.1	49.3	60.0	22.5	21.4, 19.0	142.9 (s), 140.8 (s), 129.7 (d), 126.2 (d), 21.4 (q)
6	—[a,b]	66.3	49.2	66.7	23.8	21.4, 19.0	123.9 (s)[a]
7	—[b]	66.8	48.4	66.3	21.7	21.0, 18.8	123.9 (s)
9c	1655	67.5	49.1	58.2	22.5	21.6, 19.5	158.1 (s), 36.7 (q)
9d	1640	67.4	49.1	58.1	22.5	21.5, 19.5	157.6 (s), 67.0 (t), 44.5 (t)

[a] Als Isomerengemisch **6/7** vermessen; die Zuordnung erfolgte durch Vergleich des Spektrums mit dem von reinem **7**.
[b] $\nu_{N=C=O}$ (Nujol): 2255 cm^{-1}.
[c] ν_{SO_2} (KBr): 1325, 1150 cm^{-1}.

Heruntergeladen von: East Carolina University. Urheberrechtlich geschützt.

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

[4] ^{13}C-N.M.R.-Daten von 2-Methoxy-1-pyrrolin ($CDCl_3$/TMS): $\delta = 174.0$ (s); 55.4 (q); 55.0 (t); 30.9 (t); 23.4 ppm (t). ^{13}C-N.M.R.-Daten des isomeren *N*-Methylpyrrolidons ($CDCl_3$): I. D. Rae, *Aust. J. Chem.* **32**, 567 (1979). Der Unterschied zwischen dem Carbonyl- und dem Imino-C-Signal dieser beiden Verbindungen beträgt nur 1 ppm.
^{13}C-N.M.R.-Daten von *N*-Phenylformimidaten: N. Naulet, M. L. Filleux, G. J. Martin, J. Pornet, *Org. Magn. Reson.* **7**, 326 (1975).

[5] R. G. Arnold, J. A. Nelson, J. J. Verbanc, *Chem. Rev.* **57**, 47 (1957).

[6] J. I. Jones, N. G. Savill, *J. Chem. Soc.* **1957**, 4392; das Dimerisierungsprodukt von Phenyl-isocyanat zeigt kürzerwellige Carbonyl-Absorptionen: $\nu_{C=O} = 1773$ und 1756 cm^{-1}.

[7] E. Vilsmaier, W. Tröger, W. Sprügel, K. Gagel, *Chem. Ber.* **112**, 2997 (1979).

[8] Für Morpholinobicyclo[4.1.0]heptane mit einem *exo*-Imido-Rest haben wir für die Imido-Cyclopropan-Bindung zum Teil erhebliche Rotationsbehinderungen gefunden[3] (z. B. zeigt das entsprechende Glykolimid-Derivat[9] einen $\Delta G^{\neq}$-Wert hierfür von 82 kJ/mol). Die analoge Rotationsbehinderung in **8** erzeugt Isomere, bei denen die Bicyclen relativ zum 1,3,5-Triazin-Ring *cis*- bzw. *trans*-ständig sind. Im N.M.R.-Spektrum sind deshalb die 3 Bicyclen nicht mehr identisch.

[9] E. Vilsmaier, W. Tröger, M. Gewehr, *Angew. Chem.* **93**, 277 (1981); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **20**, 273 (1981).

0039-7881/81/0932-0724 $ 03.00 © 1981 Georg Thieme Verlag · Stuttgart · New York

Heruntergeladen von: East Carolina University. Urheberrechtlich geschützt.