

Synthesen in der Isocamphanreihe, 33. Mitt.¹⁾:

Zur Synthese von fungizid wirksamen Norbornanderivaten

Gerhard Buchbauer^{*)}, Helmut Spreitzer und Christiana Püringer²⁾

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität, Währingerstraße 10, A-1090 Wien

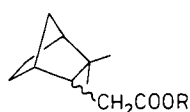
Eingegangen am 22. Mai 1989

Ausgehend von den entspr. Aminen werden neue, potentiell fungizide Norbornylharnstoffe hergestellt. Es sind dies Derivate der Tricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-, Isocamphenilan-, Camphenilan-, exo- und endo-Dimethylnorbornan- und der Bicyclo[2.2.2]octanreihe. Mit Ausnahme der erstgenannten Verbindungen tragen alle anderen neuen Substanzen die wegen ihres Schirmeffektes bedeutsame, geminale Dimethylgruppe am C-3 des Bicyclus. Einige Harnstoffe, vor allem 6 und das Acetamid 5 erwiesen sich gegenüber phytopathogenen Pilzen als wirksam.

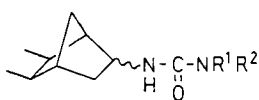
Syntheses in the Isocamphane Series, XXXIII: The Synthesis of Norbornane Derivatives with Fungicidal Activity

Starting from the corresponding amines the syntheses of various norbornyl ureas with potential fungicidal activity are described. These new compounds possess a tricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-, or an isocamphenilane, a camphenilane, an exo- and endo- dimethylnorbornane or a bicyclo[2.2.2]octane carbon skeleton. With the exception of the first class all other derivatives bear a geminal dimethyl group - important because of its shielding effect - at C-3 of the bicyclus. Some ureas, especially 6 and the acetamide 5, are active against phytopathogenic fungi.

Im Zusammenhang mit unseren Arbeiten zur Synthese von bi- und tricyclischen Arzneistoffen^{3,4)} erschien es interessant, die in der Fungizidforschung oft verwendete Harnstoffgruppierung mit einem durch seine biologische Abbaubarkeit ausgezeichneten terpenoiden Rest⁵⁻⁷⁾ zu verknüpfen und so zu neuartigen Norbornylharnstoffen zu gelangen. Schon Campher, Camphen und Fenchon, natürliche Terpene mit dem Norbornangerüst, weisen eine geringe fungizide und/oder insektizide Wirkung auf⁸⁾, ebenso wie die bereits ab einer Konzentration von 0.05 % wirksamen Ester der 3,3-Dimethylnorbornanessigsäure (1a)⁹⁾. Eine weitere Steigerung der zuvor genannten Wirkungen wird vor allem bei Norbornylharnstoffen, wie z.B. 1b¹⁰⁾, erzielt.



1a

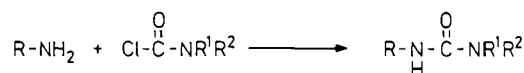


1b

Da außerdem die geminale Dimethylgruppe an C-3 in der Lage ist, die benachbarte funktionelle, pharmakophore Gruppe abzuschirmen¹¹⁻¹³⁾ und somit eventuell zu einer Wirkungsverlängerung¹⁴⁾ beizutragen und Norbornylharnstoffe mit dieser Struktureigenschaft noch nicht bekannt sind, soll in der vorliegenden Arbeit über die Synthese solcher Verbindungen berichtet werden, die - mit Ausnahme der Tricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decanerivate - alle an C-3 des Bicyclus diese geminale Dimethylgruppe tragen.

Zur Synthese der Harnstoffe bzw. Thioharnstoffe wurden zwei verschiedene Methoden angewandt. Derivate, welche an den beiden N-Atomen drei Substituenten tragen, wurden durch Umsetzung des jeweiligen bi- bzw. tricyclischen Amins mit entspr. Carbaminsäurechloriden in Gegenwart von Triethylamin in absol. Toluol erhalten (=Methode a)¹⁵⁾. Die zweite Methode diente der Darstellung von Harnstoffen

mit nur einem Substituenten: Eine Mischung des Amins mit Eiswasser wurde mit 5N HCl versetzt, dann erwärmt und anschließend mit Natriumcyanat zum Harnstoff umgesetzt (Schema 1)



Methode a



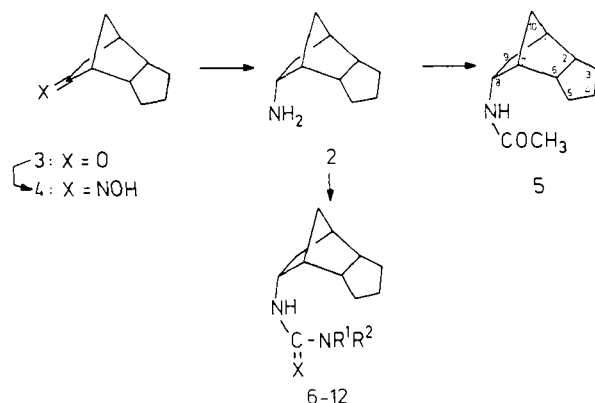
Methode b

Zuerst wurden Harnstoffderivate der Tricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decanreihe aus 8-endo-Aminotricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decan (2), das aus Keton 3 via Oxim 4 durch Reduktion mit Na/EtOH zunächst als exo/endo-Mischung erhalten worden war, dargestellt (Epimerenverhältnis exo:endo = 3:7). Nachdem chromatographische Methoden zur Trennung der beiden Epimeren scheiterten, gelang die Darstellung von reinem 2 durch zweifache Umkristallisation seines Hydrochlorids aus verd. HCl.

Der Strukturbeweis für 2 (in der Lit., z.B. 16), wurde bisher immer nur die Epimerenmischung für weitere Reaktionen verwendet oder überhaupt jede Stellungnahme zur Stereochemie an C-8 vermieden) gelang wie folgt: Bei 3.29 ppm erscheint im ¹H-NMR-Spektrum das Signal des zur Aminogruppe geminalen Protons als Multiplett durch 3 Kopplungen aufgespalten: Zunächst eine große Kopplung mit 12 Hz (vicinal, bis-exo) und eine kleine mit 4 Hz (vicinal) mit den beiden Protonen an C-9 und drittens noch eine kleine Kopplung (3 Hz) mit H-7. Dies entspricht dem Kopplungsmuster

eines verspannten, bicyclischen Systems¹⁷⁾. Wäre H-8 endo-ständig (und somit die Aminogruppe in exo-Position), so dürfte mit H-7 keine Kopplung beobachtbar sein (Diederwinkel zwischen diesen beiden Protonen annähernd 85°), dafür müßte aber eine schwache "W"-Kopplung mit H-10_{anti} von etwa 1-2 Hz auftreten^{18,19)}.

Aus **2** wurden folgende Norbornylharnstoffe dargestellt (Schema 2):

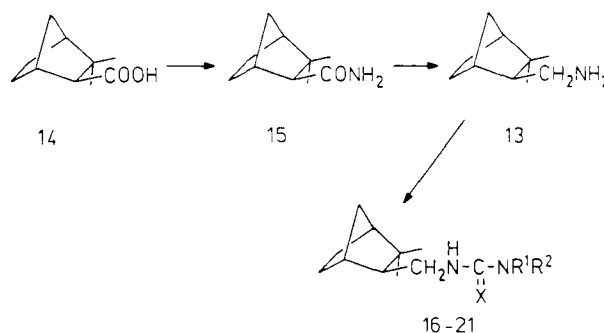


Nr.	R ¹	R ²	X	Methode
6	CH ₃	CH ₃	O	a
7	H	H	O	b
8	CH ₃	CH ₃	S	a
9	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	O	a
10	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	O	a
11	CH ₃	OCH ₃	O	a
12	CH ₃	H	S	c

Der Versuch, endo-N-Methoxy-N-methyl-N'-tricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decyl-8-harnstoff (**11**) aus **2** durch Umsetzung mit O,N-Dimethylhydroxylaminhydrochlorid zu erhalten, scheiterte; es wurde **2** zurückgewonnen. Um dennoch zum Methoxyderivat **11** zu gelangen, wurde zunächst N-Methoxy-N-methyl-carbamoylchlorid in Anlehnung an Lit.²⁰⁾ aus Phosgen und O,N-Dimethylhydroxylamin dargestellt und dieses nach Methode a) problemlos mit **2** in **11** übergeführt.

Die Methode c) zur Darstellung von **12** beruht auf der Umsetzung von 2-HCl mit N-Methylthioharnstoff in wäßriger, saurer Lösung. Auffallend am ¹H-NMR-Spektrum von **12** war das Auftreten von zwei Methylsignalen, obwohl normalerweise die Dimethylgruppe am N als ein Singulett erscheint. Dies war die Veranlassung, zwei Rotamere zu vermuten, nachdem die langsame Rotation um die C-N-Bindung von Thioharnstoffen öfters beschrieben wird (z.B. Lit.²¹⁾). Die Aufnahme eines ¹H-NMR-Spektrums bei 100°C bestätigte diese Annahme: Es wurde nur noch ein Methylsignal bei 2.77 ppm gefunden; die Koaleszenztemp. lag bei 80°C.

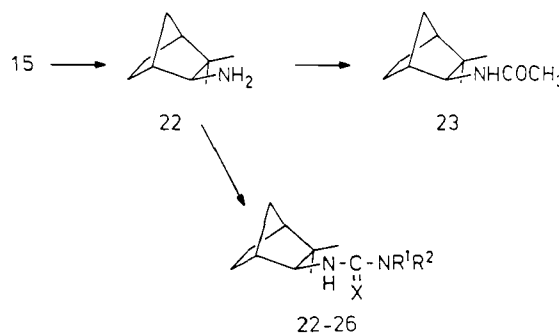
Derivate der Isocamphenylreihe wurden aus Isocamphenylamin (**13**) gewonnen, das aus Isocamphenilsäure (**14**)²²⁾ via dessen Amid²³⁾ **15** durch Reduktion von **15** mit LiAlH₄ in THF mit guter Ausbeute erhalten worden war. Folgende Harnstoffderivate wurden dargestellt (Schema 3):



Nr.	R ¹	R ²	X	Methode
16	CH ₃	CH ₃	O	a
17	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	O	a
18	CH ₃	OCH ₃	O	a
19	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	O	a
20	CH ₃	CH ₃	S	a
21	H	H	O	b

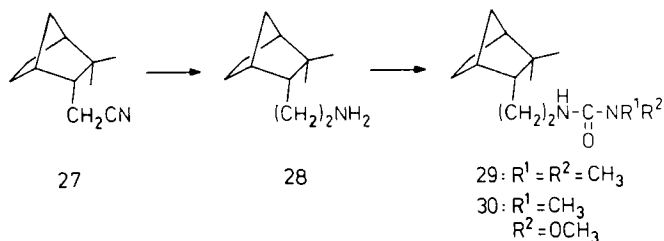
Alle diese Harnstoffe und der Thioharnstoff **20** sind nach den allgemeinen Darstellungsmethoden als Festsubstanzen gut zugänglich. Ihre Kristallisation war nicht immer einfach, da z.B. **17**, **18** und **19** bei niedrigen Temp. zerfließen. Verantwortlich für diese Eigenschaft dürfte die Größe der Reste R¹ und R² sein, da diese "Zerfließlichkeit" bei den Verbindungen mit kleineren Resten nicht beobachtet wurde.

Der Syntheseweg zur Darstellung der Derivate **24-26** der 3,3-Dimethylnorbornanreihe führte via Amid **15** zum 3,3-Dimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-exo-yl-amin (**22**). Dazu war zunächst die Verkürzung der Seitenkette um ein C-Atom nötig, wozu sich der Abbau nach *Hofmann* anbot, der unter Erhalt der Konfiguration abläuft. Zur Sicherung der exo-Ständigkeit der Aminogruppe wurde außerdem das Acetamid **23** dargestellt und dessen NOE-Spektrum vermessen. Die Nähe der Acetamidgruppe zur exo-ständigen Methylgruppe an C-3 bestätigte die Konfigurationserhaltung und somit das Vorliegen des exo-Amins **22**. Die Harnstoffderivate **24** (R¹=CH₃, R²=CH₃, X=O) und **25** (R¹=CH₃, R²=OCH₃, X=O) wurden nach Methode a), der unsubstituierte Harnstoff **26** (R¹=R²=H, X=O) nach Methode b) dargestellt (Schema 4).

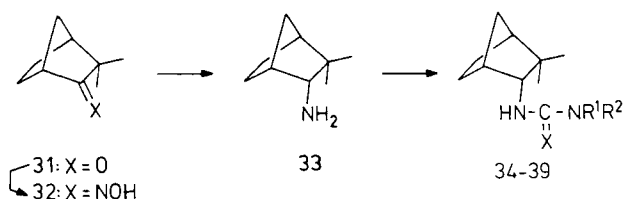


Als Startverbindung für die Synthese von Harnstoffderivaten der Camphenylaminreihe diente 2-endo-

Camphenilanylmethylamin (**28**), das durch Reduktion des entspr. Nitrils **27**²⁴⁾ mit LiAlH_4 erhältlich ist. **29** ($\text{R}^1=\text{R}^2=\text{CH}_3$) und **30** ($\text{R}^1=\text{CH}_3$, $\text{R}^2=\text{OCH}_3$) wurden nach Methode a) dargestellt.

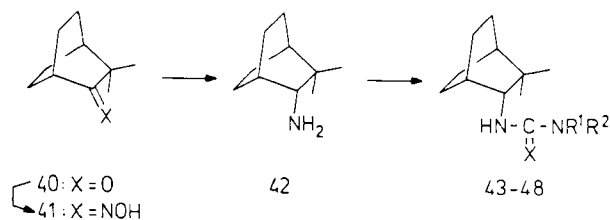


Eine weitere Grundstruktur der vorliegenden Untersuchungen ist 3,3-Dimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-endo-yl-amin (**33**), das endo-konfigurierte Gegenstück von **22**. Über Camphenilon (**31**) führt die Reduktion von Camphenilonoxim (**32**) mit Na/EtOH zu einer Epimerenmischung von exo/endo-Camphenilylamin im Verhältnis von ca. 7:3. Eine Abtrennung des endo-Epimeren aus der Mischung mittels fraktionierter Kristallisation der Hydrochloride in Anlehnung an Lit.²⁵⁾ war zwar durchführbar, allerdings war die Ausbeute so gering, daß an präp. Arbeiten nicht zu denken war. Daher mußte eine neue, selektive Darstellungsmethode für **33** aus **32** gefunden werden, was durch den Einsatz von $\text{NaBH}_4/\text{TiCl}_4$ in Dimethoxyethan²⁶⁾ auch gelang²⁷⁾. Epimerenreines Amin **33** wurde nun für die Darstellung der Harnstoffe **34-39** eingesetzt (Schema 6).



Nr.	R ¹	R ²	X	Methode
34	CH ₃	CH ₃	O	a
35	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	O	a
36	CH ₃	OCH ₃	O	a
37	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	O	a
38	CH ₃	OCH ₃	S	a
39	H	H	O	b

Derivate der 3,3-Dimethylbicyclo[2.2.2]octanreihe bilden nach den Substanzen mit Tricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decanstruktur eine weitere Variation des Grundskelettes, diesmal im Bereich der Brücke und werden als "Homonorborene" bezeichnet²⁸⁾. Die Anwesenheit der Ethanobrücke führt zu einer Symmetrie des Moleküls, so daß in dieser Reihe die Differenzierung in exo und endo entfällt. Die Reduktion von 3,3-Dimethylbicyclo[2.2.2]octan-2-onoxim (**41**), das aus Homocamphenilon (**40**)²⁸⁾ gewonnen wird, mit Na/EtOH führte mit guter Ausbeute zum Homocamphenilylamin (**42**). Aus **42** wurden die Harnstoffderivate **43-48** als kristalline Verbindungen dargestellt (Schema 7).



Nr.	R ¹	R ²	X	Methode
43	H	H	O	b
44	CH ₃	CH ₃	O	a
45	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	O	a
46	CH ₃	OCH ₃	O	a
47	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	O	a
48	CH ₃	CH ₃	S	a

Von den biologisch geprüften Substanzen zeigten im fungiziden/akariziden/insektiziden Grundscreening (experimentelle Angaben: Lit.²⁾) nur die Tricyclodecanderivate **4**, **5** und **6** eine Wirkung, während **2** und die beiden Ausgangsverbindungen **14** und **15**, wirkungslos sind. Das Oxim **4** zeigte als Kontaktgift in einer Konzentration von 0.1% gute Wirkung gegen die Milbe *Tetranychus urticae*, die Kulturen von *Vicia faba* schädigt. Außerdem erwies sich **4** im Nachlaufverfahren eines herbiziden Screenings gegen Dikotyle (weniger gegen Monokotyle) als gut geeignet. Das Acetamid **5** tötet bei Kontakt den Getreideschädling *Erysiphe graminis* f. sp. *hordei* ebenfalls in 0.1% Konzentration bei sehr geringer Phytotoxizität. Auch eine gute Wirksamkeit gegen *Erysiphe cichoracearum* (Gurkenmehltau, ein phytopathogener Pilz, der vor allem Gurkenkulturen schädigt) war zu beobachten. Schließlich zeigt der Dimethylharnstoff **6**, wieder in der Konzentration von 0.1%, kontaktfungizide Wirkung gegen den Gerstenmehltau-Pilz *Erysiphe graminis* f. sp. *hordei*.

Herrn Dipl. Ing. G. Saischek (früher Chemie Linz AG) danken wir für die Ermöglichung des biologischen Screenings.

Experimenteller Teil

Allgemeines: Siehe Lit.¹⁾. - Schmelzpunkte (unkorrigiert): Bei sublimierenden Verbindungen nach Einschmelzen in ein Glasröhrchen mit dem Electrothermal Melting Point Apparatus. Bei den ¹H-NMR-Spektren wird auf Angaben zu den CH-Signalen des Carbocyclus weitgehend verzichtet. J in Hz. - Elementaranalysen: N mit Abweichungen +/- 2.2%.

Allgemeine Vorschriften zur Darstellung von Harnstoffen

Methode a

Das umzusetzende Amin wird in absol. Toluol (25 ml/g) gelöst, dann Triethylamin in 10 Proz. Überschuß zugesetzt und die Mischung auf 50-60°C erhitzt. Danach wird das jeweilige disubstituierte Carbaminsäurechlorid ebenfalls in 10 Proz. Überschuß langsam zugesetzt und das Rühren bei gleicher Temp. 3 h fortgesetzt. Anschließend wird das Lösungsmittel i. Vak. verdampft, der kristalline Rückstand mit Wasser chloridfrei gewaschen und im Exsiccator über P₂O₅ getrocknet.

Methode b

Zu einer Mischung aus 13 mmol des umzusetzenden Amins mit 2.24 g Eis und 9.6 g Wasser werden unter Rühren 2.43 ml 5 N HCl getropft. Nach

Erhitzen auf 80°C werden in Portionen 18.77 mmol Natriumcyanat zugefügt. Es wird noch 4 h bei gleicher Temp. gerührt. Aus dem 2-Phasengemisch scheidet sich ein fester Anteil ab, der nach 12 h Stehen abgesaugt, mit kaltem Wasser gewaschen und im Exsiccator über Siccapent^R getrocknet wird.

8-endo-Aminotricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decan (2)

62.74 g (0.38 mmol) Tricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-8-onoxim (4) (Schmp. 80–81°C) werden in 1 l absol. EtOH gelöst, sodann 108.4 g (4.72 mmol) kleingeschnittenes Natrium langsam zugegeben, wobei dieser Ansatz aus Sicherheitsgründen von Beginn an geteilt wird. Aufarbeitung wie üblich. Nach Kugelrohrdestillation 38.0 g (66.1%) farbloses Öl, das langsam kristallisiert; Schmp. 120–125°C (Schmelzpunktsröhrchen).

Isolierung von endo-2 aus der Epimerenmischung: Zum o.a. Amin wird langsam 32 proz. HCl getropft, bis sich keine Kristalle mehr abscheiden. Diese werden aus 2N HCl umkristallisiert. Aus 5 g Epimerenmischung werden so nach zweimaliger Kristallisation der Hydrochloride ca. 1 g reines endo-Amin 2 als weiße Kristalle gewonnen. Schmp. 95–98°C (Schmelzpunktsröhrchen). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.90 (s, 2H, NH₂); 3.29 (m, 1H, CH-NH₂). - C₁₀H₁₇N (151.3).

endo-Tricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decyl-8-acetamid (5)

0.8 g (5.3 mmol) in absol. Ether gelöstes 2 werden mit 5.3 mmol Acetanhydrid und 5.3 mmol trockenem Pyridin versetzt und 24 h bei Raumtemp (R.T.) gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung: 730 mg sehr zähes, klebriges Öl, durch Anreiben mit etwas Ether farblose Kristalle. Ausb. 670 mg (65.7%); Schmp. 86–88°C. - C₁₂H₁₉N (193.3). - IR (KBr): 3300 (N-H); 1650 cm⁻¹ (-HN-C=O). - MS (m/z; %): 193 (M⁺, 29.5); 134 (81); 82 (44); 79 (32); 60 (51); 44 (36); 43 (100); 41 (41).

endo-N,N-Dimethyl-N'-tricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decyl-8-harnstoff (6)

Eingesetzt und nach Methode a) verarbeitet werden: 2.25 g (14.93 mmol) 2, 2.29 ml (16.42 mmol) Triethylamin und 1.15 ml (16.42 mmol) Dimethylcarbamoylchlorid. Ausb. 2.5 (75.4%) weiße Kristalle; Schmp. 143–144°C. - C₁₃H₂₂N₂O (222.3). - IR (KBr): 3350 (N-H); 1670 cm⁻¹ (-NH-CO). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.90 (s, 6H, 2 CH₃); 4.02 (m, 1H, C₈-H); 4.36 (s_{breit}, 1H, NH). - ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 28.00 (C-10); 32.88, 33.06, 33.54 (C-6, C-7, C-8); 37.97 (C-3); 40.46, 42.24 (C-1, C-4); 46.35, 47.97 (C-5, C-9); 51.98 (C-2); 162.11 (C=O). - MS (m/z; %): 194 (M⁺, 9); 193 (68); 134 (100); 124 (21); 79 (26); 73 (19); 60 (46); 44 (19); 43 (56).

endo-N-Tricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decyl-8-harnstoff (7)

Nach Methode b) werden eingesetzt: 2.0 g (13 mmol) 2, 2.4 g Eis, 9.6 ml Wasser und 2.4 ml 5N HCl, sowie 0.92 g (18.77 mmol) NaOCN. Ausb. 1.99 g (68.9%) gelblich weißes Pulver; Schmp. 176–177°C. - C₁₁H₁₈N₂O (194.3). - IR (KBr): 3420 und 3230 (NH₂); 1680 und 1630 cm⁻¹ (NH₂-C=O). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.21 (d, J = 3, 1H, H-7); 3.85 (m, 1H, CH-N); 4.92 (s, 3H, -NH, NH₂). - ¹³C-NMR (CDCl₃): δ = 28.00 (C-10); 32.88, 33.06, 33.54 (C-6, C-7, C-8); 37.97 (C-3); 40.46, 42.24 (C-1, C-4); 46.35, 47.97 (C-5, C-9); 51.98 (C-2); 162.11 (C=O). - MS (m/z; %): 194 (M⁺, 9); 193 (68); 134 (100); 124 (21); 79 (26); 73 (19); 60 (46); 44 (19); 43 (56).

endo-N,N-Dimethyl-N'-tricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decyl-8-thioharnstoff (8)

Eingesetzt werden: 2.24 g (14.8 mmol) 2, 2.27 ml (16.3 mmol) Triethylamin und 2.03 g (16.3 mmol) Dimethylthiocarbamoylchlorid. Reaktionstemp. 70–80°C. Der Thioharnstoff 8 fällt beim Abkühlen aus, der Rest kristallisiert über Nacht aus. Ausb. 2.11 g (59.9%) weiße Kristalle; Schmp. 143–146°C. - C₁₃H₂₂N₂S (238.4). - IR (KBr): 3400 und 3250 (NH); 1340 cm⁻¹ (NCSN). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.22 (s, 6H, 3 CH₃); 4.12 (breit, 1H, NH); 4.70 (breit, 2H, NH₂). - MS (m/z; %): 238 (M⁺, 18); 151 (47); 134 (51); 82 (92); 69 (40); 58 (100); 56 (52); 43 (39).

endo-N,N-Diethyl-N'-tricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decyl-8-harnstoff (9)

Eingesetzt werden: 1.48 g (0.8 mmol) 2, 1.39 ml (10.78 mmol) Triethylamin und 1.02 ml (10.78 mmol) Diethylcarbamoylchlorid. Aufarbeitung: Der beim Abkühlen ausfallende Niederschlag wird abfiltriert und verworfen. Vom Filtrat wird das Lösungsmittel abgedampft und das zurückbleibende Öl durch Anreiben zur Kristallisation gebracht. Ausb. 1.48 g (66.3%) gelbliche Kristalle, Schmp. 101–103°C. - C₁₅H₂₆N₂O (250.4). - IR (KBr): 3380 (N-H); 1640 und 1560 cm⁻¹ (NC=O). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.18 (t, 6H, 2 CH₃); 2.21 (d, J = 3, 1H, H-7); 3.25 (m, 4H, 2 CH₂); 4.03 (m, 1H, CH-N); 4.39 (s_{breit}, 1H, NH). - MS (m/z; %): 250 (M⁺, 23); 178 (24); 150 (36); 117 (28); 100 (100); 74 (31); 72 (91); 58 (99); 43 (38).

endo-N,N-Diphenyl-N'-tricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decyl-8-harnstoff (10)

Nach Methode a) werden eingesetzt: 1.3 g (8.6 mmol) 2, 1.38 ml (9.46 mmol) Triethylamin und 3.43 g (9.46 mmol) Diphenylcarbamoylchlorid. Ausb. 2.3 g (76.9%) gelbliche Kristalle; Schmp. 75–80°C. - C₂₃H₂₆N₂O (346.5). IR (KBr): 3420 (NH); 1660 (C=O); 1655, 1610, 1500 und 770 cm⁻¹ (Phenyl). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.07 (m, 1H, CH-N); 3.50 (d, 1H, NH); 6.30 (m, 10H, Phenyl). - MS (m/z; %): 346 (M⁺, 1.4); 169 (32); 101 (22); 86 (95); 58 (37); 44 (19); 41 (13); 34 (100).

endo-N-Methoxy-N-methyl-N'-tricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decyl-8-harnstoff (11)

Eingesetzt werden: 2 g (13.2 mmol) 2, 1.99 ml (15.52 mmol) Triethylamin und 1.76 g (14.52 mmol) N-Methoxy-N-methylcarbamoylchlorid²⁰. Aufarbeitung: Triethylamin-HCl fällt aus und wird abgesaugt. Das Filtrat wird etwas eingengt und 11 so zur Kristallisation gebracht. Ausb. 2.62 g (82.5%) weiße Kristalle; Schmp. 106–107°C. - C₁₃H₂₂N₂O₂ (238.3). - IR (KBr): 3400 (N-H); 1650 und 1540 cm⁻¹ (-NH-C=O). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 3.30 (s, 3H, CH₃); 3.70 (s, 3H, OCH₃); 4.01 (m, 1H, CH-N); 5.77 (s, 1H, NH). - MS (m/z; %): 138 (M⁺, 0.5); 135 (2); 107 (1); 91 (2); 67 (8); 62 (3); 61 (100); 46 (3); 41 (4).

endo-N-Methyl-N'-tricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decyl-8-thioharnstoff (12)

2.0 g (10.7 mmol) 2-HCl werden mit 7.9 ml Wasser versetzt, 4 Tr. 0.2 N HCl zugefügt, so daß die Lösung gegen Methylrot sauer reagiert, dann 3.22 g (35.7 mmol) N-Methylthioharnstoff zugesetzt und die Mischung 3 h erhitzt. Nach dem Abkühlen bilden sich schon bei 20°C die ersten Kristalle; Ausb. 1.9 g (79.2%) gelbliche Kristalle; Schmp. 112–115°C. - C₁₂H₂₀N₂S (224.4). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2.88 (s, 3H, CH₃); 2.97 (s, 3H, CH₃); 3.50 (m, 1H, CH-N). - MS (m/z; %): 224 (M⁺, 0.5); 90 (100); 74 (8); 60 (41); 59 (9); 57 (47); 44 (4); 41 (6).

Isocamphenilanylamin (13)

27.3 g (0.16 mmol) Isocamphenilansäureamid (15)²³ werden in absol. THF gelöst und unter Eiskühlung zu einer Suspension von 100 g (0.17 mmol) LiAlH₄ getropft. Darauf wird im leichten Argonstrom 3.5 h unter Rückfluß erhitzt und wie üblich aufgearbeitet. Ausb. 21.46 g (87.5%) farblose, ölige Flüssigkeit; Sdp_{0.4} 70–71°C. - C₁₀H₁₉N (153.3). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.87 (s, 3H, CH₃); 1.99 (s, 3H, CH₃); 2.00 (d, breit, 1H, H-1); 2.55 (m, 2H, CH₂-N); 3.64 (breit, 2H, NH₂). - MS (m/z; %): 153 (M⁺, 23); 136 (65); 121 (65); 108 (64); 93 (55); 81 (95); 79 (50); 67 (100); 41 (87).

N,N-Dimethyl-N'-isocamphenilanylharnstoff (16)

Eingesetzt werden: 2 g (13 mmol) 13, 1.44 g (13.4 mmol) Triethylamin und 1.53 g (13.4 mmol) Dimethylcarbamoylchlorid. Ausb. 2.34 (80.1%) weiße Kristalle; Schmp. 102–105°C. - C₁₃H₂₄N₂O (224.4). - IR (KBr): 3360 (N-H); 1640, 1550 (HN-C=O); 1380 und 1360 cm⁻¹ (gem. CH₃). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.95 und 1.02 (2s, je 3H, CH₃); 1.69 (m, 1H, H-2); 2.00 (m, 1H, H-1); 2.90 (s, 6H, 2 CH₃); 3.00 (d, J = 8, 1H, CH₂-NH); 3.25

(dd, 1H, CH₂-NH); 4.30 (breit, 1H, NH). - MS (m/z; %): 224 (M⁺, 28); 102 (11); 101 (30); 89 (30); 88 (25); 72 (100); 44 (38); 43 (28).

N,N-Diethyl-*N'*-isocamphenilanylarnstoff (17)

Nach Methode a) werden eingesetzt: 2.0 g (13 mmol) **13**, 1.44 g (13.4 mmol) Triethylamin und 1.93 g (13.4 mmol) Diethylcarbamoylchlorid. Ausb. 2.31 g (70.4%) gelbliches Pulver; Schmp. 81–82°C. - C₁₅H₂₈N₂O (252.4). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.96 und 1.03 (2s, je 3H, CH₃); 1.55 (t, J = 7, 6H, 2 CH₃); 1.69 (m, 1H, H-2); 2.00 (m, 1H, H-1); 3.01 (m, 1H, CH₂-NH); 3.25 (m, 1H, CH₂-NH); 4.24 (breit, 1H, NH). - MS (m/z; %): 252 (M⁺, 34); 129 (12); 117 (18); 116 (28); 101 (50); 100 (100); 72 (28); 58 (48).

N-Methoxy-*N*-methyl-*N'*-isocamphenilanylarnstoff (18)

Eingesetzt werden: 2.0 g (13.0 mmol) **13**, 1.44 g (13.4 mmol) Triethylamin und 1.76 g (13.4 mmol) *N*-Methoxy-*N*-methylcarbamoylchlorid. Ausb. 2.15 g (68.9%) farblose Kristalle; Schmp.: zerfließt zwischen 35–48°C. - C₁₃H₂₄N₂O₂ (240.4). - IR (KBr): 3370 (N-H); 1650; 1560 cm⁻¹ (HN-C=O). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.94 und 1.03 (2s, je 3H, CH₃); 2.00 (m, 1H, H-1); 2.68 (m, 1H, H-2); 3.10 (s, 3H, N-CH₃); 3.01 und 3.23 (2m, 2H, CH₂-NH); 3.67 (s, 3H, O-CH₃); 5.72 (breit, 1H, NH).

N,N-Diphenyl-*N'*-isocamphenilanylarnstoff (19)

Nach Methode a) werden eingesetzt: 1.5 g (9.8 mmol) **13**, 1.11 g (10.78 mmol) Triethylamin und 2.54 g (10.78 mmol) Diphenylcarbamoylchlorid. Ausb. 1.8 g (52.6%) gelbliche Kristalle. Schmp.: zerfließt zwischen 84–94°C. - C₂₃H₂₈N₂O (348.5). - IR (KBr): 3370 (NH); 1680 cm⁻¹ (C=O); 1675, 1610, 720 cm⁻¹ (Phenyl). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.88 und 0.94 (2s, je 3H, CH₃); 1.75 (m, 1H, H-2); 1.87 (m, 1H, H-1); 2.04 und 2.24 (2m, 2H, CH₂-NH); 4.43 (s_{breit}, 1H, NH); 7.23 und 7.35 (2m, 10H, Phenyl). - MS (m/z; %): 348 (M⁺, 9); 196 (11); 170 (14); 168 (18); 167 (12); 91 (12); 77 (10); 41 (8).

N,N-Dimethyl-*N'*-isocamphenilanylthioarnstoff (20)

Eingesetzt werden: 2.25 g (14.7 mmol) **13**, 1.65 (14.7 mmol) Triethylamin und 2.03 g (16.17 mmol) Dimethylthiocarbamoylchlorid. Ausb. 0.47 g (13.3%) gelbliche Kristalle; Schmp. 118–120°C. - C₁₃H₂₄N₂S (240.4). - IR (KBr): 3490 (N-H); 1270 cm⁻¹ (NCSN). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.98, 1.03 (2s, je 3H, CH₃); 3.20 (2s, 6H, 2 CH₃); 3.52 (m, 2H, CH₂-NH); 4.26 (m, 1H, NH). - MS (m/z; %): 240 (M⁺, 18); 129 (43); 88 (63); 72 (100); 67 (32); 55 (29); 45 (61); 43 (29); 41 (62).

N-Isocamphenilanylarnstoff (21)

Nach Methode b) werden eingesetzt: 2.0 g (13 mmol) **13**, 2.24 g Eis, 0.9 ml Wasser, 2.43 ml 5N HCl, sowie 0.92 g (18.77 mmol) NaOCN. Ausb. 2.15 g (84.3%) weißes Pulver; Schmp. 136–138°C. - C₁₁H₂₀N₂O (196.3). - IR (KBr): 3400 (N-H); 1660 cm⁻¹ (C=O). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.94 und 1.02 (2s, je 3H, CH₃); 1.68 (m, 1H, H-2); 2.00 (m, 1H, H-1); 3.03 (m, 2H, CH₂-NH); 4.58 (s_{breit}, 2H, NH₂). - MS (m/z; %): 196 (M⁺, 47); 153 (48); 136 (100); 127 (53); 121 (61); 81 (61); 74 (65); 67 (82); 61 (64).

3,3-Dimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-*exo*-yl-amin (22)

2 g (12 mmol) Isocamphenilansäureamid (**15**)²³⁾ werden in etwas EtOH gelöst und mit 27 ml (15proz. NaOCl-Lösung versetzt. Zuerst wird einige min bei R.T. gerührt, dann 1 h unter Rückfluß erhitzt und zuletzt mit Wasserdampf erschöpfend destilliert. Das Destillat wird ausgeethert, die Etherphase mit 2 N HCl gewaschen, die salzsaure, wäßrige Phase unter Rühren und Eiskühlung mit KOH alkalisiert und das freigesetzte Amin wieder mit Ether extrahiert. Die org. Phasen werden mit Na₂SO₄ getrocknet, vom Lösungsmittel befreit, und der Rückstand wird im Kugelrohr

destilliert. Ausb. 0.52 g (38.8%) farbloses Öl; Sdp_{0.2} 75°C. - C₉H₁₇N (139.1). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.96 und 1.01 (2s, je 3H, CH₃); 1.93 (m, 1H, H-1); 2.05 (breit, 2H, NH₂); 3.40 (d, 1H, W-Kopplung mit H-7_{anti} 0.5 Hz, H-2).

3,3-Dimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-*exo*-yl-acetamid (23)

Zur Acetylierung von **22** werden wie üblich eingesetzt: 0.4 g (2.9 mmol) **22**, 0.23 g (2.9 mmol) absol. Pyridin und 0.34 g (2.9 mmol) Acetanhydrid. Ausb. 0.175 g (34.5%) weiße Kristalle; Schmp. 140°C. - C₁₁H₁₉NO (181.3). - IR (KBr): 3270 (NH); 1770, 1640 cm⁻¹ (H₂N-C=O). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.89 und 1.01 (2s, je 3H, CH₃); 1.55 (m, 1H, H-4); 1.77 (s, 1H, H-1); 2.00 (s, 3H, COCH₃); 3.42 (d, J = 2, 1H, H-2); 5.80 (breit, 1H, NH). - MS (m/z; %): 181 (M⁺, 30); 122 (69); 107 (23); 98 (50); 70 (40); 60 (27); 56 (100); 43 (59); 41 (39).

N,N-Dimethyl-*N'*-(3,3-dimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-*exo*-yl)-arnstoff (24)

Eingesetzt werden: 0.26 g (1.9 mmol) **22**, 0.21 g (2.1 mmol) Triethylamin und 0.22 g (2.1 mmol) Dimethylcarbamoylchlorid. Ausb. 0.11 g (26.3%) weiße Kristalle; Schmp. 106–108°C. - C₁₂H₂₂N₂O (210.3). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.88 und 1.09 (2s, je 3H, CH₃); 2.89 (s, 6H, 2 CH₃); 3.30 (m, 1H, CH₂-NH); 4.33 (breit, 1H, NH). - MS (m/z; %): 210 (M⁺, 7); 153 (41); 138 (90); 124 (33); 110 (26); 82 (29); 72 (100); 41 (46); 38 (32).

N-Methoxy-*N*-methyl-*N'*-(3,3-dimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-*exo*-yl)-arnstoff (25)

Eingesetzt werden: 2.26 g (1.9 mmol) **22**, 0.21 g (2.1 mmol) Triethylamin und 0.26 g (2.1 mmol) *N*-Methoxy-*N*-methylcarbamoylchlorid. Aufarbeitung wie üblich. Ausb. 0.18 g (42.1%) gelbliches Öl. - C₁₂H₂₂N₂O₂ (226.3). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.39 und 1.44 (2s, je 3H, CH₃); 3.04 (s, 3H, N-CH₃); 3.57 (d, J = 2, 1H, H-2); 3.64 (s, 3H, OCH₃); 5.08 (breit, 1H, NH). - MS (m/z; %): 226 (M⁺, 0.8); 138 (33); 110 (19); 109 (20); 61 (100); 55 (16); 42 (15); 41 (29).

N-(3,3-Dimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-*exo*-yl)-arnstoff (26)

Eingesetzt werden: 0.4 g (3 mmol) **22** und 0.21 g (3.2 mmol) NaOCN. Ausb. 0.15 g (73.3%) gelbliches Öl. C₁₀H₁₈N₂O (182.3). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.91 und 1.08 (2s, je 3H, CH₃); 3.14 (m, 1H, H-2); 4.56 (breit, 2H, NH₂). - MS (m/z; %): 182 (M⁺, 14); 122 (81); 96 (100); 83 (66); 81 (94); 69 (48); 67 (44); 56 (58); 41 (88); 39 (50).

2-*endo*-Camphenilyl-ethylamin (28)

2.11 g (12.9 mmol) 2-*endo*-Camphenylacetonitril (**27**)²⁴⁾ werden in 30 ml absol. Ether gelöst, unter Argon mit 12.9 ml einer 1 M etherischen Lösung von LiAlH₄ durch ein Septum versetzt, 3 h lang unter Rückfluß erhitzt und danach wie üblich aufgearbeitet. Ausb. 1.35 g (62.5%) weiße Kristalle; Schmp. 49–50°C. - C₁₁H₂₁N (167.3). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.77 und 0.89 (2s, je 3H, CH₃); 2.61 (m, 2H, CH₂-NH₂). - MS (m/z; %): 167 (M⁺, 20); 150 (75); 122 (52); 108 (100); 107 (59); 94 (63); 81 (48); 67 (55); 40 (81).

N,N-Dimethyl-*N'*-2-*endo*-camphenylethylarnstoff (29)

Eingesetzt werden: 0.5 g (3 mmol) **28**, 0.33 g (3.3 mmol) Triethylamin und 0.35 g (3.3 mmol) Dimethylcarbamoylchlorid. Ausb.: 0.64 g (88.9%) farblose Kristalle; Schmp. 70°C. C₁₄H₂₆N₂O (238.4). ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.82 und 0.95 (2s, je 3H, CH₃); 2.90 (s, 6H, 2 CH₃); 3.15 (m, 2H, CH₂-N); 4.60 (breit, 1H, NH). - MS (m/z; %): 238 (M⁺, 41); 102 (32); 101 (36); 89 (32); 72 (100); 46 (11); 45 (24); 44 (28); 40 (16).

N-Methoxy-*N*-methyl-*N'*-2-endo-camphenylethylharnstoff (30)

Eingesetzt werden: 0.5 g (3 mmol) **28**, 0.33 g (3.3 mmol) Triethylamin und 0.4 g (3.3 mmol) *N*-Methoxy-*N*-methyl-carbamoylchlorid. Ausb. 0.69 g (93.2%) farblose Kristalle; Schmp. 54-56°C. - $C_{14}H_{26}N_2O_2$ (254.4). - 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0.82 und 0.93 (2s, je 3H, CH_3); 3.08 (s, 3H, N- CH_3); 3.66 (s, 3H, OCH₃); 5.70 (breit, 1H, NH). - MS (m/z ; %): 254 (M^+ , 2); 88 (2); 69 (2); 67 (4); 62 (3); 61 (100); 60 (3); 55 (3); 40 (6).

3,3-Dimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-endo-yl-amin (33)

a) 10 g (65 mmol) Camphenilnoxim (**32**) werden in 175 ml absol. EtOH gelöst, mit 16.1 g (700 mmol) klein geschnittenem Natrium versetzt, 2 h unter Rückfluß erhitzt und wie üblich aufgearbeitet. Ausb. 6.35 g (70.4%) farblores, sehr langsam kristallisierendes Öl; Schmp. 85-86°C (Schmelzpunktsröhrchen); exo/endo-33.

2.5 g (18 mmol) dieser Aminmischung werden mit 32 proz. HCl in die Hydrochloride übergeführt und diese aus 2 N HCl umkristallisiert. Das Mischungsverhältnis kann dadurch jedoch nicht beeinflusst werden. Danach wird aus der Mutterlauge ausfallendes Aminhydrochlorid aufgearbeitet, wobei 0.12 g (4.8% Ausb.) reines endo-33 isoliert werden kann. Sdp. 2 115°C; Schmp. 90°C.

b) Eine Lösung von 0.383 g (2.5 mmol) Oxim **32** in 2.5 ml 1,2-Dimethoxyethan wird langsam und tropfenweise unter Rühren zu einer eisgekühlten Mischung von 1 g (5.25 mmol) $TiCl_4$ und 0.388 g (10.5 mmol) $NaBH_4$ in 10 ml desselben Lösungsmittels zugesetzt. Nach 20 h wird das Reaktionsgemisch mit etwas Wasser hydrolysiert, mit 25 proz. NH_3 alkaliert und 3x mit Ether ausgeschüttelt. Die Etherphase werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Ausb. 260 mg (76.4%) **33**. - $C_9H_{17}N$ (139.1). - IR (KBr): 3400 (NH_2); 1375 und 1360 cm^{-1} (gem. CH_3). 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0.82 und 0.97 (2s, je 3H, CH_3); 2.76 (m, 1H, H-2). - ^{13}C -NMR ($CDCl_3$): δ = 19.58 (C-6); 20.72 (C-9); 25.41 (C-5); 31.55 (C-8); 36.00 (C-7); 38.24 (C-3); 45.02 (C-4); 49.96 (C-1); 62.69 (C-2). - MS (m/z ; %): 139 (M^+ , 17); 107 (17); 96 (31); 70 (68); 56 (100); 43 (32); 42 (16); 41 (45); 39 (40).

N,N-Dimethyl-*N'*-(3,3-dimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-endo-yl)-harnstoff (34)

Eingesetzt werden: 0.5 g (3.6 mmol) **33**, 0.4 g (3.96 mmol) Triethylamin und 0.42 g (3.96 mmol) Dimethylcarbamoylchlorid. Ausb. 0.17 g (22.2%) weiße Kristalle; Schmp. 64-66°C. - $C_{12}H_{22}N_2O$ (210.3). - IR (KBr): 3400 (NH); 1630 und 1520 cm^{-1} (HNC=O). - 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0.82 und 1.10 (2s, je 3H, CH_3); 2.90 (s, 6H, 2 CH_3); 3.60 (m, 1H, H-2); 4.60 (breit, 1H, NH). - MS (m/z ; %): 210 (M^+ , 14); 141 (7); 127 (6); 89 (17); 72 (100); 46 (7); 44 (13); 41 (10).

N,N-Diethyl-*N'*-(3,3-dimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-endo-yl)-harnstoff (35)

Eingesetzt werden: 0.5 g (3.6 mmol) **33**, 4.4 g (3.96 mmol) Triethylamin und 0.53 g (3.96 mmol) Diethylcarbamoylchlorid. Ausb. 0.63 g (73.5%) farblores Öl. - $C_{14}H_{26}N_2O$ (238.4). - IR (NaCl, liquid film): 3340 (NH); 1740, 1640 und 1500 (HNC=O); 1380 und 1365 cm^{-1} (gem. CH_3). 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0.82 und 0.90 (2s, je 3H, CH_3); 3.33-3.66 (m, 4H, 2 CH_2); 3.70 (m, 1H, H-2); 4.60 (breit, 1H, NH). - MS (m/z ; %): 238 (M^+ , 13); 120 (13); 117 (11); 100 (100); 72 (51); 58 (16); 56 (15); 44 (21); 40 (12).

N-Methoxy-*N*-methyl-*N'*-(3,3-dimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-endo-yl)-harnstoff (36)

Eingesetzt werden: 0.5 g (3.6 mmol) **33**, 0.4 g (3.96 mmol) Triethylamin und 0.49 g (3.96 mmol) *N*-Methoxy-*N*-methylcarbamoylchlorid. Ausb. 0.69 g (85.3%) farblores Öl. - $C_{12}H_{22}N_2O_2$ (226.3). - 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0.83 und 1.07 (2s, je 3H, CH_3); 3.07 (s, 3H, CH_3); 3.50 (m, 1H, H-2); 3.67 (s, 3H, OCH₃); 6.00 (breit, 1H, NH). - MS (m/z ; %): 226 (M^+ , 0.5); 123 (3); 81 (5); 69 (3); 67 (6); 61 (100); 60 (3); 55 (3); 40 (7).

N,N-Diphenyl-*N'*-(3,3-dimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-endo-yl)-harnstoff (37)

Eingesetzt werden: 0.5 g (3.6 mmol) **33**, 0.4 g (3.96 mmol) Triethylamin und 0.91 g (3.96 mmol) Diphenylcarbamoylchlorid. Abschließend wird das gelbe Öl mit Aktivkohle in EtOH gereinigt. Ausb. 1.13 g (94.0%) farblores Öl, das sehr langsam kristallisiert; Schmp. 98-100°C. - $C_{22}H_{26}N_2O$ (223.5). - IR (KBr): 3400 (NH); 1730, 1660 (HNC=O); 1570, 740 cm^{-1} (Phenyl). - 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0.64 und 1.08 (2s, je 3H, CH_3); 2.23 (m, 1H, H-1); 3.70 (m, 1H, H-2); 4.70 (breit, 1H, NH); 7.80 (m, 10H, 2 Phenyl). - MS (m/z ; %): 334 (M^+ , 4); 231 (18); 196 (37); 170 (13); 169 (100); 168 (37); 167 (23); 77 (26); 51 (21).

N,N-Dimethyl-*N'*-(3,3-dimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-endo-yl)-thioharnstoff (38)

Eingesetzt werden: 0.5 g (3.6 mmol) **33**, 0.4 g (3.96 mmol) Dimethylthiocarbamoylchlorid. Ausb. 0.64 g (78.7%) gelbes Öl. - $C_{12}H_{22}N_2S$ (227.0). - IR (NaCl, film): 3280 (NH); 1520 (C-N); 1350 und 1120 cm^{-1} (C=S). - 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0.87 und 1.18 (2s, je 3H, CH_3); 3.08 (s, 6H, 2 CH_3); 3.70 (m, 1H, H-2); 5.80 (breit, 1H, NH). - MS (m/z ; %): 226 (M^+ , 6); 132 (74); 89 (22); 88 (100); 74 (41); 73 (18); 44 (89); 42 (36); 40 (16).

3,3-Dimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-endo-yl-harnstoff (39)

Nach Methode b) werden eingesetzt: 0.5 g (3.6 mmol) **33** und 0.26 g (4 mmol) NaOCN. Ausb. 0.47 g (71.7%) weiße Nadeln; Schmp. 159-160°C. - $C_{10}H_{18}N_2O$ (182.3). - 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0.80 und 1.07 (2s, je 3H, CH_3); 3.60 (m, 1H, H-2); 4.79 (breites s, 2H, NH_2); 5.25 (breit, 1H, NH). - MS (m/z ; %): 182 (M^+ , 21); 122 (77); 107 (22); 99 (39); 70 (38); 61 (31); 56 (100); 44 (23); 40 (51); 38 (26).

2-Amino-3,3-dimethylbicyclo[2.2.2]octan (42)

3.9 g (23.9 mmol) Oxim **41** (Schmp. 155°C) werden in 60 ml absol. EtOH gelöst und unter gutem Rühren 6.56 g (285 mmol) kleingeschnittene Natriumstücke zugesetzt. Danach wird 2 h unter Rückfluß erhitzt und wie bei **2** bzw. **33** aufgearbeitet. Ausb. 3.01 g (84.3%) weiße Kristalle; Schmp. 122-125°C. - $C_{10}H_{19}N$ (153.3). - 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0.99 und 1.04 (2s, je 3H, CH_3); 2.50 (m, 1H, H-2); 2.63 (s, 2H, NH_2). - MS (m/z ; %): 153 (M^+ , 29); 93 (14); 80 (14); 73 (19); 71 (14); 70 (18); 56 (100); 43 (13); 41 (20).

N-(3,3-Dimethylbicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-harnstoff (43)

Nach Methode b) werden eingesetzt: 0.5 g (3.3 mmol) **42** und 0.23 g (3.5 mmol) NaOCN. Ausb. 0.39 g (60%) farblose Kristalle; Schmp. 173-176°C. - $C_{11}H_{20}N_2O$ (196.3). - IR (KBr): 3295 (N-H); 1620 und 1530 cm^{-1} (HNC=O). - 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0.97 und 1.12 (2s, je 3H, CH_3); 3.44 (m, 1H, CH-NH); 4.60 (s_{breit} , 2H, NH_2); 5.14 (m, 1H, NH). - MS (m/z ; %): 196 (M^+ , 100); 136 (56); 93 (54); 74 (42); 61 (49); 56 (96); 55 (29); 43 (34); 40 (60).

N,N-Dimethyl-*N'*-(3,3-dimethylbicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-harnstoff (44)

Eingesetzt und nach Methode a) verarbeitet werden: 0.5 g (3.3 mmol) **42**, 0.36 g (3.6 mmol) Triethylamin und 0.38 g (3.6 mmol) Dimethylcarbamoylchlorid. Ausb. 0.57 g (77%) weißes Pulver; Schmp. 104-106°C. - $C_{13}H_{24}N_2O$ (224.4). - IR (KBr): 3420 (N-H); 1640 und 1520 cm^{-1} (HNC=O). - 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0.89 und 1.12 (2s, je 3H, CH_3); 2.92 (s, 6H, 2 CH_3); 3.65 (d, J = 3, 1H, N-CH); 4.55 (s_{breit} , 1H, NH). - MS (m/z ; %): 224 (M^+ , 34); 152 (18); 127 (8); 89 (14); 72 (100); 46 (15); 45 (23); 41 (12).

N,N-Diethyl-*N'*-(3,3-dimethylbicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-harnstoff (15)

Eingesetzt werden: 0.5 g (3.3 mmol) **42**, 0.36 g (3.6 mmol) Triethylamin und 0.48 g (3.6 mmol) Diethylcarbamoyl-chlorid. Ausb. 0.067 g (8.1%) farblose Kristalle; Schmp. 58-60°C. - $C_{15}H_{28}N_2O$ (252.4). - IR (KBr): 3325 (NH); 1590 und 1500 cm^{-1} (HNC=O). - 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0.97 (s, 3H, CH_3); 1.16 (m, 9H, 3 CH_3); 3.28 (q, J = 7, 4H, 2 CH_2); 3.64 (d, 1H, N-CH); 4.59 (breit, 1H, NH). - MS (m/z ; %): 252 (M^+ , 28); 152 (32); 101 (9); 100 (100); 74 (11); 72 (44); 58 (41); 44 (17); 40 (15).

N-Methoxy-*N*-methyl-*N'*-(3,3-dimethylbicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-harnstoff (46)

Eingesetzt werden: 0.5 g (3.3 mmol) **42**, 0.36 g (3.6 mmol) Triethylamin und 0.44 g (3.6 mmol) *N*-Methoxy-*N*-methylcarbamoylchlorid. Ausb. 0.43 g (54.4%) farblose Kristalle; Schmp. 90-95°C. - $C_{13}H_{24}N_2O_2$ (240.4). - 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0.95 und 1.10 (2s, je 3H, CH_3); 3.06 (s, 3H, CH_3); 3.52 (s, 1H, N-CH); 3.67 (s, 3H, OCH_3); 6.08 (breit, 1H, NH). - MS (m/z ; %): 240 (M^+ , 0.9); 81 (10); 67 (5); 61 (100); 56 (6); 55 (5); 43 (4); 40 (11); 48 (4).

N,N-Diphenyl-*N'*-(3,3-dimethylbicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-harnstoff (47)

Eingesetzt werden: 0.5 g (3.3 mmol) **42**, 0.36 g (3.6 mmol) Triethylamin und 0.61 g (3.6 mmol) Diphenylcarbamoylchlorid. Ausb. 0.65 g (56.5%) farblose Kristalle. Schmelzbereich 98-104°C. - $C_{23}H_{28}N_2O$ (348.5). - IR (KBr): 3410 (N-H); 3010 cm^{-1} (ar.CH); 1655 und 1560 cm^{-1} (HNC=O); 1460 (arom. C=C). 740 und 670 cm^{-1} (Phenyl). - 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0.77 und 1.12 (2s, je 3H, CH_3); 3.65 (d, J = 3, 1H, N-CH); 4.73 (breit, 1H, NH); 7.32 (m, 10H, Phenyl). - MS (m/z ; %): 348 (M^+ , 4); 231 (33); 196 (46); 169 (100); 168 (48); 167 (36); 81 (14); 77 (22).

N,N-Dimethyl-*N'*-(3,3-dimethylbicyclo[2.2.2]oct-2-yl)-thioharnstoff (48)

Eingesetzt werden: 0.5 g (3.3 mmol) **42**, 0.36 g (3.6 mmol) Triethylamin und 0.51 g (3.6 mmol) Dimethylthiocarbamoylchlorid. Ausb. 0.02 g (2.5%) farblose Kristalle; Schmp. 96-100°C. - $C_{13}H_{24}N_2S$ (240.0). - 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0.96 und 1.10 (2s, je 3H, CH_3); 2.91 (s, 6H, 2 CH_3); 4.64 (breit, 1H, NH). - MS (m/z ; %): 240 (M^+ , 0.7); 224 (35); 152 (20); 89 (12); 72 (100); 46 (11); 45 (21); 44 (14).

Literatur

- 1 32. Mitt.: G. Buchbauer, H. Spreitzer, F. Zechmeister-Machhart und M. Pleßl, Monatsh. Chem. 120, 299 (1989).

- 2 Ch. Püringer, Dissertation Universität Wien 1989.
- 3 G. Buchbauer, W. Robien, A. Sova, J. Senger, B. Amesberger und G. Gerstmayr, Arch. Pharm. (Weinheim) 323, 127 (1990).
- 4 G. Buchbauer, J. Zehetner und R. Reidinger, Sci. Pharm. 55, 139 (1987) und dort zit. Arbeiten.
- 5 H.E. Conrad, R. Dubus, M.J. Namvedt und I.C. Gunsales, J. Biol. Chem. 240, 495 (1965).
- 6 H.J. Ougham, D.G. Taylor und P.W. Trudgill, J. Bacteriol. 153, 140 (1983).
- 7 T.S. Santhanakrishnan, Tetrahedron 40, 3597 (1984).
- 8 G. Buchbauer und A.M. Weck, Chemiker-Ztg. 109, 255 (1985).
- 9 J.G. Strong, Dtsch. Offenlegungsschr. 2210791 (1971); C.A. 77, 164889n (1972).
- 10 W.R. Diveley und M.M. Pombo, US-Patent 3150179 (1964); C.A. 61, 15992b (1964).
- 11 H. Krieger, Arzneim.-Forsch. 18, 129, 324, 487 (1968).
- 12 E.J. Ariens, Farmaco, Ed. Sci. 24, 3 (1969).
- 13 G. Buchbauer, Arzneim.-Forsch. 29, 1500 (1979).
- 14 G. Buchbauer, G.W. Hana und H. Koch, Arch. Pharm. (Weinheim) 311, 24 (1978).
- 15 H.K. Kiefer, A. Fischer und P. Raff, Dtsch. Auslegeschr. 1226596 (1966); C.A. 66, 104750y (1967).
- 16 G.A. Buntin und W.R. Diveley, US-Patent 3304167 (1967); C.A. 66, 65192w (1967).
- 17 E. Pretsch, Th. Clerc, J. Seibl und W. Simon in: "Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen mit spektroskopischen Methoden", S. 190; Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1976.
- 18 J. Meinwald und Y.C. Meinwald, J. Am. Chem. Soc. 85, 2541 (1963).
- 19 G. Buchbauer, G.W. Hana und H. Koch, Monatsh. Chem. 107, 387 (1976).
- 20 C. Cottin, Brevet d'Invention 1584840 (1963); C.A. 60, 13150f (1964).
- 21 R.T. Brown und G.F. Katekar, Tetrahedron Lett. 1969, 2343.
- 22 G.W. Hana, G. Buchbauer und H. Koch, Monatsh. Chem. 107, 945 (1976).
- 23 P. Lipp, H. Dessauer und E. Wolf, Liebigs Ann. Chem. 525, 278 (1936).
- 24 R. Vitek und G. Buchbauer, Monatsh. Chem. 116, 801 (1985).
- 25 R.M. Carman und K.L. Greenfield, Austr. J. Chem. 37, 1785 (1984).
- 26 S. Kano, Y. Tanaka, E. Sugino und S. Hibino, Synthesis 1980, 695.
- 27 H. Spreitzer, G. Buchbauer und Ch. Püringer, Tetrahedron, im Druck.
- 28 H. Spreitzer, Ch. Schiffer und G. Buchbauer, Liebigs Ann. Chem. 1986, 1578.

[Ph699]