

Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 1003–1010 (1984)

Synthesen, Reaktionsverhalten und spektroskopische Eigenschaften ungewöhnlicher Bicyclen und ihrer Derivate

Richard Neidlein^{*)1)} und Karl Friederich Wesch²⁾

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universitäten Karlsruhe (TH) und Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 364, D-6900 Heidelberg
Eingegangen am 22. August 1983

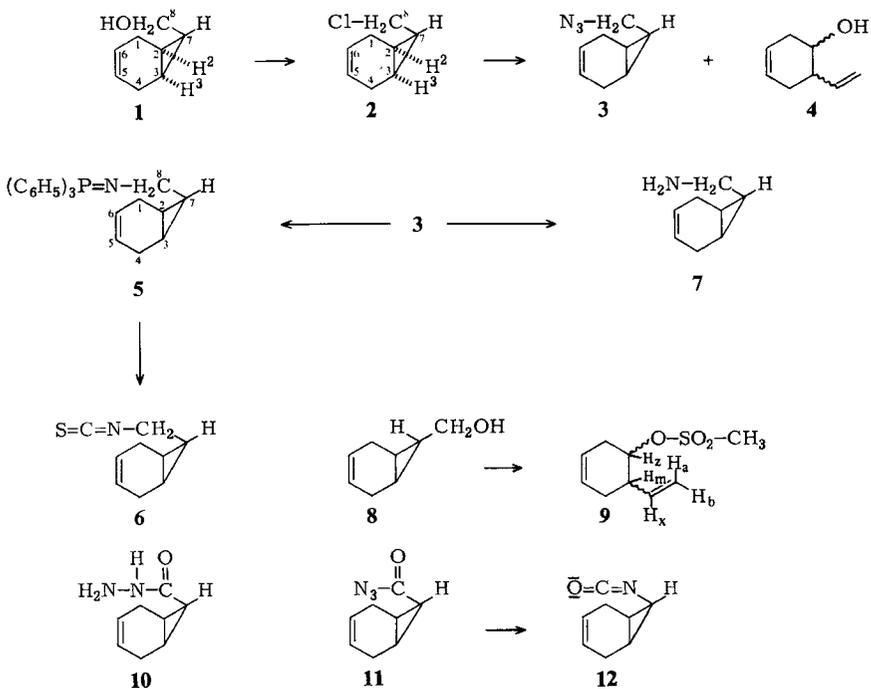
Es wird über Synthesen, chemisches Reaktionsverhalten und spektroskopische Eigenschaften der Verbindungen 1–17 berichtet.

Syntheses, Reactivities and Spectroscopic Properties of Unusual Bicyclic Molecules and Their Derivatives

The syntheses, the chemical reactivities and the spectroscopic properties of the new bicyclic compounds 1–17 are reported and discussed.

In Zusammenhang mit unseren synthetischen Untersuchungen zur Darstellung von Heterocyclen mit Triasteranstruktur²⁻⁶⁾ haben wir uns auch mit den chemischen und spektroskopischen Eigenschaften einiger Bicyclen und ihrer Derivate beschäftigt, über die im folgenden berichtet werden soll: ausgehend vom *endo*-Bicyclo[4.1.0]hept-3-en-7-carbonsäureester⁷⁾ wurde *endo*-7-Hydroxymethylbicyclo[4.1.0]hept-3-en (**1**) in einer Ausbeute von 68 % erhalten. Unter sehr milden Bedingungen läßt sich **1** mittels Thionylchlorid zum *endo*-7-Chlormethylbicyclo[[4.1.0]hept-3-en (**2**) umsetzen; die Signalstruktur des ¹H-NMR-Spektrums von **2** im Vergleich zu **1** bleibt erhalten, lediglich die long-range-Kopplungen der Methylenprotonen an C-8 mit den Cyclopropylprotonen H-2 und H-3 werden etwas zurückgedrängt, woraus eine differenzierte Dublettaufspaltung durch H-1 resultiert, die eine Bestimmung der Kopplungskonstanten mit $J = 7,9$ Hz zuläßt. Zur Darstellung von **3** aus **2** wurden verschiedene Zweiphasensysteme in den jeweiligen Temperaturbereichen in Verbindung mit mehreren quartären Ammoniumsalzen als Phasentransferkatalysatoren eingesetzt. Die direkte Reaktion von **2** ohne Lösungsmittel in wäßriger NaN₃-Suspension bei 80° unter Phasentransferkatalyse mit „Aliquat 336“ (Triocetylmethylammoniumchlorid)⁸⁾ erwies sich als die ergiebigste Variation. Die vollständige Auftrennung der Reaktionsproduktkomponenten wurde erreicht und **3** neben **4** – 6-Vinylcyclohex-3-en-1-ol – sowie nichtumgesetztes **2** in analysenreiner Form erhalten. Während im ¹H-NMR-Spektrum von **3** gegenüber **2** als Veränderung lediglich eine Hochfeldverschiebung der Methylenprotonen an C-8 um 0,35 Hz zu beobachten war, die aufgrund des Substituentenaustausches und der damit verbundenen Erhöhung der Ladungsdichte an C-8 auch zu erwarten ist, beweist das IR-Spektrum aufgrund der N₃-Absorptionsbande bei 2100 cm⁻¹ das Vorliegen der N₃-Gruppe.

Die glatt und schnell verlaufende Umsetzung von **3** und Triphenylphosphin zum Triphenylphosphinalkylimin **5** lieferte eine Bestätigung der verminderten Kristallisationsfähigkeit mancher Phosphinimine; da jedoch auch eine destillative Reinigung ohne Zersetzung von **5** wegen des hohen Sdp. unterbleiben mußte, wurde lediglich ein IR-Spektrum zur Identifizierung des rohen **5** herangezogen. Zur weiteren Untermauerung des tatsächlichen Phosphinimincharakters von **5** konnte auf die Heterokumulenreaktion der Phosphinimine^{9,10} zurückgegriffen werden, bei der man sich die problemlose Reaktion von beispielsweise CS₂ zu Isothiocyanaten zunutze machen konnte. Man gelangte durch einfaches Erhitzen von **5** in CS₂ unter gleichzeitiger Abspaltung des thermodynamisch stabilen Triphenylphosphinsulfids zum *endo*-7-Isothiocyanatomethylbicyclo[4.1.0]hept-3-en (**6**), einer farblosen Flüssigkeit.

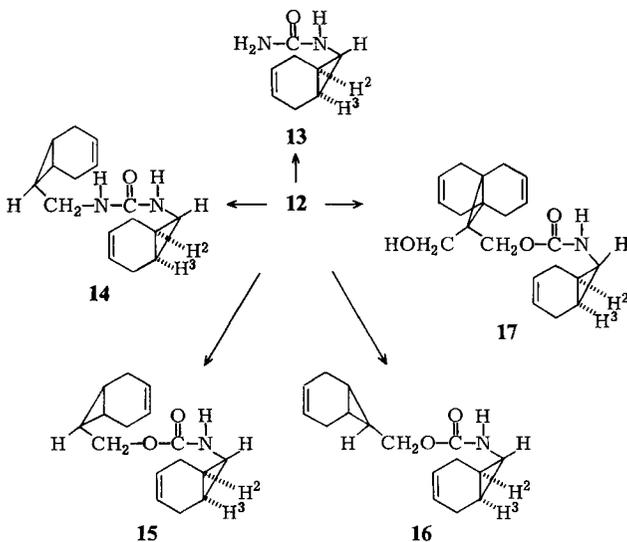


Versuche, den *exo*-Alkohol **8**^{2,3,6}) in das *exo*-Mesylat zu überführen, ergaben bei der Reaktion mit Methylsulfonylchlorid ein farbloses kristallines Reaktionsprodukt, aus dessen ¹H-NMR-Spektrum ersichtlich war, daß nicht mehr das Δ^3 -Norcarengrundgerüst, sondern das monocyclische Methansulfonat **9** vorlag. Im 90-MHz-¹H-NMR-Spektrum, das in seiner Strukturierung nahezu völlig mit jenem von **4** übereinstimmt, wird den Protonen der cyclischen Doppelbindung und dem exocyclischen Vinylproton H_x der Multipllettbereich von $\delta = 5.97\text{--}5.59$ ppm zugeordnet, während sich der AB-Teil des ABMX-Systems von $\delta = 5.29\text{--}5.07$ ppm erstreckt, wobei die *trans*-Konfiguration über

$J_{AX} = 15.40$ ppm und die *cisoid*e Struktur über $J_{BX} = 10.78$ ppm wiedergegeben wird; die geminale Kopplung beträgt $J_{AB} = 1.90$ Hz. Die Auflösung des 90-MHz- $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums reichte jedoch nicht aus, um die sehr kleinen Zahlenwerte der weitreichenden Kopplungen zu bestimmen. Das Methinproton H_z entspricht dem Multipllett von $\delta = 4.84\text{--}4.59$ ppm und die restlichen Alkylprotonen des Cyclohexenrings bilden ein nichtstrukturiertes Multipllett im Bereich $\delta = 2.73\text{--}2.09$ ppm, während die CH_3 -Gruppe des Mesylrestes bei $\delta = 2.99$ ppm erscheint. Eine Bestätigung der monocyclischen Struktur mit zwei nichtäquivalenten Doppelbindungen findet sich im IR-Spektrum, wo man im Bereich ungesättigter Absorptionsfrequenzen zwei Resonanzsignale bei 3080 und 3040 cm^{-1} erkennt.

Für die Herstellung bicyclischer Carbonsäureazide wurde zuerst der Weg über das entsprechende Carbonsäurehydrazid **10** und dessen anschließende Oxidation mit HNO_2 ins Auge gefaßt¹¹⁾. Die geringe Ausbeute des Hydrazids **10** ließ die direkte Überführung der *endo*-Carbonsäure^{2,3)} mit Chlorameisensäuremethylester in das nichtisolierte gemischte Anhydrid und dessen Umsetzung mit wäßriger NaN_3 -Lösung zu **11** attraktiver erscheinen¹²⁻¹⁴⁾, und **11** konnte in Form weißer, farbloser Nadeln erhalten werden; die thermisch durchgeführte Curtius-Umlagerung führte in 85proz. Ausbeute zum *endo*-Isocyanat **12**; über die Photolyse von **12** haben wir kürzlich an anderer Stelle ausführlich berichtet^{3,6)}.

Es wurden mit dem *endo*-Isocyanat **12** eine Reihe einfacher chemischer Reaktionen durchgeführt, welche alle in nahezu quantitativen Ausbeuten verlaufen waren. So waren aus **12** und NH_3 das Harnstoffderivat **13**, mit dem „*endo*-Amin“⁽²⁾ das Harnstoffderivat **14**, mit dem „*endo*-Alkohol“⁽²⁾ das Carbaminsäureesterderivat **15**, mit dem „*exo*-Alkohol“⁽²⁾ der Carbaminsäureester **16** und mit dem tricyclischen Diol²⁾ der Carbaminsäureester **17** dargestellt und ihre spektroskopischen Eigenschaften untersucht worden²⁾.



Der BASF Aktiengesellschaft, dem Verband der Chemischen Industrie – Fonds der Chemie – sowie der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Unterstützung unserer Untersuchungen, den Herren Dr. W. Kramer und G. Beutel sowie Frau G. Jost für die $^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren, den Herren Apotheker R. Lörwald und F. Beran für Anfertigungen und Diskussionen von Massenspektren, Frau B. Gotta, Frau B. Weingärtner und Herrn D. Holzmann für die Elementaranalysen, der BAYER AG sowie der HOECHSTAG für die Lieferung von Chemikalien.

Experimenteller Teil

Schmp.: nicht korr., Schmelzpunktmikroskop der Fa. Reichert, Wien, und automatisches Schmp.-Bestimmungsgerät FP 61 der Fa. Mettler, Gießen/Lahn. – *IR-Spektren*: Perkin-Elmer 325. – *UV-Spektren*: DMR 4 der Fa. Carl Zeiss, Oberkochen. – $^1\text{H-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren: Bruker HX 90 E und WM 250 der Fa. Bruker-Physik AG, Karlsruhe, und T-60-A der Fa. Varian, Bremen. – *MS*: MAT 311 der Fa. Varian, Bremen, Messung der metastabilen Zerfälle mittels DADI-Technik (direct analysis of daughter ions). – *Photolyse*: Tauchlampe TQ 150 der Fa. Hanau (254 nm). – *Elementaranalysen*: Automatischer C,H,N-Analysator der Fa. Heraeus, Hanau. – *SC*: Trockensäulenschläuche, gepackt mit Kieselgel der Fa. Woelm, Eschwege (Korngröße 0.063–0.2 mm); *DC*: Polygram Sil G/IV Fertigfolien der Fa. Macherey & Nagel, Düren; die Detektion erfolgt iodometrisch.

endo-7-Chlormethylbicyclo[4.1.0]hept-3-en (2)

2 g (16 mmol) **1** und 1.3 g (16 mmol) Pyridin werden in 40 ml Ether auf -5° gekühlt und bei dieser Temp. 3.77 g (32 mmol) Thionylchlorid in 20 ml Ether zuge tropft. Man rührt weitere 2 h bei 0° und 12 h bei Raumtemp., gießt auf Eiswasser (ca. 100 ml), trennt die etherische Phase ab und ethert die wäßrige aus. Die vereinigten Etherphasen werden mit 5proz. HCl, 1proz. NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen, anschließend über Calciumchlorid getrocknet. Der nach dem Abziehen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird destilliert. – Ausb. 1.46 g (64 %); Sdp. 76° (3 Torr). – IR (Film): 3030, 2970, 2900, 2840, 1660, 1640, 1445, 1265 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.62 (s, 2H, Vinyl-H), 3.60 (br, d, 2H, $-\text{CH}_2$, $J = 7.9\text{ Hz}$), 2.31–2.01 (AB, 4H, Allyl-H), 1.24 (m, 3H, Cycloprop.). – MS (100 eV, 15°): m/e (%) = 144 (3, $\text{M}^+ + 2$), 142 (8, M^+), 107 (27), 106 (17), 91 (38), 79 (85). – $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{Cl}$ (142,59) Ber. C 67.4 H 7.74 Cl 24.8 Gef. C 68.2 H 8.08 Cl 24.3.

endo-7-Azidomethylbicyclo[4.1.0]hept-3-en (3) und 6-Vinylcyclohex-3-en-1-ol (4)

Zu einer Lösung von 4.3 g (0.066 mol) Natriumazid in 20 ml Wasser gibt man 4.55 g (0.033 mol) **2** und 0.6 g Aliquat 336 und erhitzt 7 h auf 80° . Es wird dreimal mit je 100 ml Ether extrahiert, die Etherphasen zweimal mit 30 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und über eine Trockensäule chromatographiert (Laufmittel: Pentan): 1. Fraktion: **2**, 2. Fraktion: **3**, 3. Fraktion: **4**.

Die Desorption wurde jeweils mit Ether durchgeführt; alle Fraktionen wurden destilliert.

endo-7-Azidomethylbicyclo[4.1.0]hept-3-en (3): Ausb. 2.1 g (43 %); Sdp. $35\text{--}40^\circ$ (0.5 Torr). – IR (Film): 3030, 2980, 2905, 2895, 2845, 2100, 1660, 1645, 1465, 1445 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.57 (s, 2H, Vinyl-H), 3.25 (d, 2H, $-\text{CH}_2$, $J = 6.9\text{ Hz}$), 2.49–2.02 (AB, 4H, Allyl-H), 1.18 (m, 3H, Cycloprop.). – MS (100 eV, 15°): m/e (4) = 121 (3, $\text{M}^+ - \text{N}_2$), 120 (20), 106 (30), 105 (12), 93 (20), 92 (14), 91 (95), 79 (100). – $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3$ (149,18) Ber. C 64.4 H 7.43 N 28.2 Gef. C 64.7 H 7.65 N 28.4.

6-Vinylcyclohex-3-en-1-ol (4): Ausb. 0.7 g (18 %); Sdp. 46° (2 Torr). – IR (Film): 3400, 3080, 3035, 2980, 2920, 2905, 2840, 1660, 1640, 1440 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.92–5.42 (m, 3H, H-3), 5.24–5.04 (AB-Teil eines ABMX-Systems, 2H, H-8), 3.67–3.60 (m, 1H, H-1), 2.52 (s, 1H, OH), 2.45–1.80 (m, 5H, H-6 und Allyl-H). – $^{13}\text{C-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 140,0 (C-7), 125,5 (C-4), 124,6 (C-3), 117,0 (C-8), 69,4 (C-1), 46,3 (C-6), 33,3 (C-2), 30,7 (C-5). – MS (100 eV, 20°): m/e (%) = 124 (4, M^+), 106 (27), 91 (18), 83 (47), 80 (35), 79 (22), 70 (100). – $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}$ (124,18) Ber. C 77,4 H 9,73 Gef. C 76,9 H 9,54.

endo-Bicyclo[4.1.0]hept-3-en-7-methyltriphenyl-phosphinin (5)

Eine Lösung von 2.6 g (0.01 mol) Triphenylphosphin in 50 ml Ether wird auf 10° abgekühlt; dazu tropft man langsam eine Lösung von 1.5 g (0.01 mol) **3** in 20 ml Ether so zu, daß die Reaktion nicht zu stark exotherm wird. Sollte die Reaktion nicht anspringen, so erhitzt man vorsichtig bis der Ether siedet. Nach beendeter Umsetzung wird das Lösungsmittel entfernt und das zurückbleibende farblose Öl ohne weitere Reinigung weiterverwendet. – Ausb. 3.83 g (100 %); IR (Film): 3080, 3060, 3020, 2900, 2880, 2840, 2805, 1660, 1640, 1590, 1480, 1435, 1275, 1235, 1205, 1110 cm^{-1} . –

endo-7-Isothiocyanatomethylbicyclo[4.1.0]hept-3-en (6)

Eine Lösung von 3.12 g (0.01 mol) des rohen Phosphinimins **5** wird in 40 ml frisch dest. Schwefelkohlenstoff 14 h unter Rückfluß erhitzt; danach destilliert man den überschüssigen Schwefelkohlenstoff ab, nimmt den gelblichen Kristallbrei in Pentan auf und filtriert ab. Das Filtrat wird auf –15° abgekühlt, wobei das restliche Triphenylphosphinsulfid ausfällt, abfiltriert und eingeeengt wird. Das gelbe Öl wird destilliert. – Ausb. 0.79 g (48 %); Sdp. 90–100° (1 Torr). – IR (Film): 3035, 2985, 2830, 2805, 2840, 2165, 2090, 1660, 1645, 1455, 1435, 1420 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.72 (s, 2H, Vinyl-H), 3,58 (d, 2H, $-\text{CH}_2$, $J = 8.0$ Hz), 2.57–2.11 (AB, 4H, Allyl-H), 1.28 (m, 3H, Cycloprop.-H). – MS (100 eV, 20°): m/e (%) = 165 (3, M^+), 107 (66), 106 (10), 91 (38), 80 (25), 79 (100). – $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NS}$ Ber. 165,0611 Gef. 165,0599 (ms.).

endo-7-Aminomethylbicyclo[4.1.0]hept-3-en (7)

Zu einer Suspension aus 0.8 g Lithiumaluminiumhydrid in 75 ml Ether tropft man 2.8 g (18.8 mmol) **3** in 90 ml Ether so zu, daß das Lösungsmittel leicht siedet und erhitzt weitere 4 h unter Rückfluß. Danach wird mit Wasser und 5proz. Salzsäure zersetzt, die Etherphase mit 5proz. Salzsäure extrahiert, die sauren Extrakte werden mit verdünnter KOH-Lösung auf pH 8–9 gebracht und mit Ether extrahiert. Die nach dem Abziehen des Ethers verbleibende Flüssigkeit wird destilliert. – Ausb. 1.8 g (79 %); Sdp. 35° (1 Torr). – IR (Film): 3375, 3290, 3020, 2885, 2840, 1660, 1640, 1440 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.65 (s, 2H, Vinyl-H), 2.62 (d, 2H, $-\text{CH}_2$, $J = 6.29$ Hz), 2.47–2.02 (AB, 4H, Allyl-H), 1.18 (s, 2H, $-\text{NH}_2$), 1.06 (m, 2H, H-2 und H-3), 0.92 (m, 1H, H-1). – MS (100 eV, 20°): m/e (%) = 123 (5, M^+), 106 (76), 105 (14), 91 (59), 82 (100), 79 (33). – $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}$ (123,2) Ber. C 78,0 H 10,63 N 11,4 Gef. C 77,9 H 10,43 N 11,7

6-Vinylcyclohex-3-en-1-methylsulfonat (9)

Zu einer Mischung aus 3 g (0.024 mol) **8**² und 2.75 g (0.024 mol) Methansulfonsäurechlorid tropft man bei 0° 23 g (0.3 mol) Pyridin und rührt 2 h bei dieser Temp. Man gibt 150 ml Methylenchlorid hinzu und gießt in 400 ml Eiswasser. Die wäßrige Phase wird zweimal mit je 50 ml Methylenchlorid extrahiert und die organischen Phasen mit kalter 5proz. HCl, 10proz. NaHCO_3 -Lösung und mit Eiswasser gewaschen und über CaCl_2 getrocknet. Das Lösungsmittel wird bei Raumtemp. abgezogen und der gelbliche Kristallbrei zweimal aus Ether und einmal aus n-Pentan umkristallisiert. – Ausb. 2.6 g (54 %); Schmp. 38.5°. – IR (KBr): 3040, 2980, 2935, 2850, 1660, 1640, 1500, 1480, 1440, 1350,

1270 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.97–5.59 (m, 3H, H-3, H-4, H-7), 5.29–5.7 (AB-Teil eines ABMX-Systems, 2H, H-8), 4.84–4.59 (m, 1H, H-1), 2.99 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2.73–2.09 (m, 5H, H-6 und Allyl-H). – $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}$ (202.27) Ber. C 53.4 H 6.98 S 15.9 Gef. C 53.1 H 7.08 S 15.7.

endo-Bicyclo[4.1.0]hept-3-en-7-carbonsäurehydrazid (10)

Zu 1 g (0.02 mol) Hydrazinhydrat tropft man bei 60° eine Lösung von 1.04 g (6 mmol) Bicyclo[4.1.0]hept-3-en-endo-7-carbonsäure^{2,3)} in 15 ml 96proz. Ethanol und erhitzt anschließend 18 h zum Sieden. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand viermal mit 50 ml Ether auszugogen. Die vereinigten Etherextrakte werden dreimal mit je 30 ml Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der nach Abdampfen des Ethers verbleibende farblose Feststoff wird dreimal aus Ether/n-Pentan umkristallisiert. – Ausb. 0.16 g (17 %); Schmp. 77°. – IR (KBr): 3280, 3180, 3020, 2970, 2910, 2895, 2840, 1630, 1535, 1430, 1365, 1345, 1335, 1285, 1270 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 6.90 (br. s, 1H, NH), 5.54 (s, 2H, Vinyl-H), 3.52 (br. s, 2H, NH_2), 2.69–2.34 (AB, 4H, Allyl-H), 1.64–1.20 (m, 3H, Cyclopr.-H). – MS (100 eV, 25°): m/e (%) = 153 (3, $\text{M}^+ + 1$), 152 (29, M^+), 137 (4), 123 (22), 121 (69), 103 (9), 95 (17), 93 (93), 92 (11), 91 (71), 79 (28), 77 (79). – $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ (152,1) Ber. C 63.1 H 7.95 N 18.4 Gef. C 62.5 H 8.18 N 18.5.

(Bicyclo[4.1.0]hept-3-en-endo-7-yl)isocyanat (12)

Eine Lösung von 1.5 g (9.2 mmol) Bicyclo[4.1.0]hept-3-en-endo-7-carbonsäureazid^{2,3)} in 50 ml Benzol wird 2 h zum Sieden erhitzt, das Lösungsmittel anschließend i. Vak. abgezogen und der gelbe ölige Rückstand i. Vak. destilliert. Ausb. 1.06 g (85 %); Sdp. 28° (0.2 Torr). – IR (Film): 3030, 2970, 2900, 2880, 2840, 2280, 1655, 1435, 1395, 1330, 1225 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.62 (s, 2H, Vinyl-H), 2.78 (t, 1H, 7-H), 2.50–2.02 (AB, 4H, Allyl-H), 1.16 (m, 2H, 1-H und 6-H). – MS (100 eV, 15°): m/e (%) = 135 ($\text{M}^+ + 1$), 134 (13), 120 (16), 106 (42), 92 (28), 80 (32), 79 (100). – $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}$ Ber. 135.0684 Gef. 135.0683 (MS).

N-(endo-Bicyclo[4.1.0]hept-3-en-7-yl)harnstoff (13)

Durch eine Lösung von 93 mg (7 mmol) **12** in 40 ml Ether läßt man bei 0° 30 min einen über KOH getrockneten schwachen NH_3 -Gasstrom perlen. Der Harnstoff **13** scheidet sich in Form weißer Flocken ab und wird aus Chloroform umkristallisiert. Ausb. 0.1 g (95 %); Schmp. 178°. – IR (KBr): 3480, 3320, 3200, 3040, 3005, 2980, 2905, 2900, 2840, 1680, 1610, 1545, 1445, 1435, 1375, 1335 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.62 (s, 2H, Vinyl-H), 4.84 (br. s, 2H, NH_2), 4.32 (br. s, 1H, NH), 2.71 (s, 1H, H-1), 2.56–2.02 (AB, 4H, Allyl-H), 1.26 (m, 2H, H-2 und H-3). – MS (100 eV, 115°): m/e (%) = 153 (4, $\text{M}^+ + 1$), 152 (42, M^+), 151 (83), 108 (38), 106 (11), 94 (45), 91 (98), 80 (19), 79 (23), 77 (24). – $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ (152,2) Ber. C 63,1 H 7.95 N 18.4 Gef. C 62,9 H 8.02 N 18.2.

N-(endo-Bicyclo[4.1.0]hept-3-en-7-yl)-N'-(endo-bicyclo[4.1.0]hept-3-en-7-methyl)harnstoff (14)

Bei Raumtemp. gibt man zu einer Lösung von 0.1 g (0.74 mmol) **12** in 10 ml Ether eine Lösung von 91 mg (0.74 mmol) in 10 ml Ether. Man kühlt auf 0° ab und rührt bei dieser Temp. 2 h. Der Niederschlag wird aus Ether/Methylenchlorid umkristallisiert. – Ausb. 0.15 g (82 %); Schmp. 134°. – IR (KBr): 3320, 3020, 2970, 2895, 2880, 2835, 1665, 1615, 1560, 1475, 1430, 1430, 1355, 1325, 1240 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.61 (s, 2H, Vinyl-H), 5.58 (s, 2H, Vinyl-H), 4.66 (br. s, 1H, NH), 4.09 (br. s, 1H, NH), 3.16 (dd, 2H, $-\text{CH}_2$, $J_{\text{H-4}/\text{CH}_2} = 7.5 \text{ Hz}$, $J_{\text{NH}/\text{CH}_2} = 6 \text{ Hz}$), 2.72 (m, 1H, H-1), 2.50–1.95 (AB, 8H, Allyl-H), 1.25 (m, 2H, H-2 und H-3), 1.13–0.96 (m, 3H, H-4, H-5, H-6). – MS (100 eV, 100°): m/e (%) = 259 (19, $\text{M}^+ + 1$), 258 (95, M^+), 257 (30), 153 (15), 110 (23), 109 (90), 108 (52), 107 (21), 106 (36), 94 (50), 93 (24), 92 (80), 91 (100), 80 (23), 79 (71). – $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}$ (258,4) Ber. C 74.4 H 8.58 N 10.8 Gef. C 74.0 H 8.62 N 10.8.

endo-Bicyclo[4.1.0]hept-3-en-7-carbaminsäure-(endo-bicyclo[4.1.0]hept-3-en-7-methyl)ester (15)

Eine Lösung von 0.22 g (1.6 mmol) **12** und 0.20 g (1.6 mmol) *endo*-7-Hydroxymethylbicyclo[4.1.0]hept-3-en in 20 ml *n*-Heptan wird 2 h zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen und das zurückbleibende gelbe Öl auf -10° abgekühlt; das Öl kristallisiert nach zwei bis drei d; farblose Kristalle (Ether). – Ausb. 0.3 g (71 %); Schmp. 81° . – IR (KBr): 3380, 3260, 3140, 3040, 3020, 3010, 2985, 2905, 2895, 2875, 2840, 1715, 1455, 1435, 1405, 1370, 1345, 1325, 1295 1255 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.65 (s, 2H, Vinyl-H), 5.63 (s, 2H, Vinyl-H), 4.40 (br. s, 1H, NH), 4.11 (br. s, 2H, $-\text{CH}_2$), 3.00 (m, 1H, H-1), 2.51–1.97 (AB, 8H, Allyl-H), 1.18 (m, 5H, Cycloprop.-H). – MS (100 eV, 50°): m/e (%) = 259 (6, M^+), 238 (5), 153 (26), 109 (25), 107 (49), 106 (21), 93 (25), 92 (37), 91 (73), 81 (25), 80 (26), 79 (100). – $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (259,1) Ber. C 74.1 H 8.16 N 5.4 Gef. C 74.6 H 8.21 N 5.6.

endo-Bicyclo[4.1.0]hept-3-en-7-carbaminsäure-(exo-bicyclo[4.1.0]hept-3-en-7-methyl)ester (16)

Eine Lösung von 0.22 g (1.6 mmol) **12** und 0.2 g (1.6 mmol) *exo*-7-Hydroxymethylbicyclo[4.1.0]hept-3-en^{2,3} in 20 ml *n*-Heptan wird 2 h zum Sieden erhitzt und anschließend das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Das zurückbleibende gelbe Öl kristallisiert nach Abkühlen auf -10° nach zwei bis drei d und wird zweimal aus Ether umkristallisiert. – Ausb. 0.29 g (69 %); Schmp. 51° . – IR (KBr): 3440, 3325, 3030, 2975, 2950, 2905, 2890, 2840, 1710, 1655, 1515, 1440, 1410, 1355, 1330 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.63 (s, 2H, Vinyl-H), 5.46 (s, 2H, Vinyl-H), 4.38 (br. s, 1H, NH), 3.96 (d, 2H, $-\text{CH}_2$, $J = 8\text{ Hz}$), 2.97 (m, 1H, H-1), 2.49–1.96 (AB, 8H, Allyl-H), 1.25–0.96 (m, 5H, Cyclopr.-H). – MS (100 eV, 60°): m/e (%) = 259 (7, M^+), 153 (15), 109 (14), 108 (12), 107 (51), 105 (11), 92 (21), 91 (45), 79 (100). – $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (259,1) Ber. C 74.10 H 8.16 N 5.40 Molmasse 259.1547 Gef. C 72.13 H 8.03 N 5.29 Molmasse 259.1521 ms.

endo-Bicyclo[4.1.0]hept-3-en-7-carbaminsäure-(12-hydroxytricyclo[4.4.1.0]trideca-3,8-dien-13-yl)ester (17)

Eine Lösung von 0.22 g (1.6 mmol) **12** und 0.33 g (1.6 mmol) 11,11-Dihydroxydimethyltricyclo[4.4.1.0]undeca-3,8-dien^{2,3} in 30 ml Toluol wird 12 h zum Sieden erhitzt und anschließend das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Bei Etherzugabe zum öligen Rückstand bildet sich ein amorpher Niederschlag, der einmal aus Ether/Methylenchlorid und zweimal aus Ether umkristallisiert wird. – Ausb. 0.31 g (58 %); Schmp. 160° . – IR (KBr): 3400, 3320, 3015, 3000, 2970, 2905, 2885, 2840, 1690, 1525, 1505, 1470, 1440, 1395, 1355, 1320, 1295, 1270, 1235, 1195 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 5.65 (s, 6H, Vinyl-H), 4.50 (s, 2H, $-\text{CH}_2$), 4.50 (br. s, 1H, NH), 3.70 (s, 2H, $-\text{CH}_2$), 2.95 (m, 1H, H-1), 2.57–1.98 (AB, 12H, Allyl-H), 1.55 (br. s, 1H, OH), 1.24 (m, 2H, Cyclopropyl-H) ppm. – MS (100 eV, 150°): m/e (%) = 341 (6, M^+), 210 (7), 209 (48), 188 (20), 171 (27), 143 (27), 135 (20), 134 (21), 131 (58), 130 (55), 129 (86), 109 (52), 105 (60), 93 (38), 92 (57), 91 (100), 79 (68). – $\text{C}_{12}\text{N}_7\text{NO}_3$ (341,4) Ber. C 73.9 H 7.97 N 4.1 Gef. C 73.6 H 7.96 N 4.2.

Literatur

- 1 Nach Vorträgen von R. Neidlein 1982 an den Departments of Chemistry der Universitäten Durham, Loughborough, Manchester, Salford sowie der Fisons Pharmaceutical Research; und 1983 an den Departments of Chemistry der Universitäten Tokyo, Kyoto, Sendai, Osaka, Hiroshima, Matsuyama, Toyama, der ACADEMIA SINICA in Peking, Shanghai. –
- 2 Dissertation K. F. Wesch, Heidelberg 1982.
- 3 R. Neidlein und K. F. Wesch, Chem. Ber. 116, 2466 (1983).
- 4 R. Neidlein und K. F. Wesch, Helv. Chim. Acta 66, 891 (1983).

- 5 R. Neidlein und K. F. Wesch, Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 189 (1983).
- 6 R. Neidlein und K. F. Wesch, Chem.-Ztg. 107, 134 (1983).
- 7 H. Musso und U. Biethan, Chem. Ber. 97, 2282 (1964).
- 8 W. P. Reeves und M. L. Bahr, Synthesis 1976, 823.
- 9 L. Horner und A. Gross, Liebigs Ann. Chem. 1955, 117.
- 10 H. D. Hankovszky, K. Hédég und L. Lex, Synthesis 1981, 147.
- 11 R. Robinson und M. Todd, J. Chem. Soc. 1939, 1743.
- 12 Diplomarbeit K. F. Wesch, Karlsruhe 1979.
- 13 G. Schröder und W. Gilb, Chem. Ber. 115, 240 (1982).
- 14 G. Schröder und H. Röttele, Chem. Ber. 115, 248 (1982).

[PH 842]

Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 1010–1017 (1984)

Syntheses and Biological Activities of 1,4-Disubstituted Piperidines¹⁾

Krishna A. Gupta⁺, Anil K. Saxena*, (late) Padam C. Jain and Nitya Anand

Medicinal Chemistry Division, Central Drug Research Institute, Lucknow 226001 (India)
Eingegangen am 23. August 1983

The 1,4-substituted piperidines **16–22** have been synthesized from the 1-substituted 4-piperidones **5** and **6**. The antiamoebic, antileishmanial and anticancer activities of these compounds are described.

Synthese und biologische Aktivität 1,4-disubstituierter Piperidine

Die 1,4-substituierten Piperidine **16–22** wurden ausgehend von den 1-substituierten 4-Piperidonen **5** und **6** synthetisiert. Die Aktivitäten dieser Verbindungen gegenüber Amöben, Leishmanien und lymphatischer Leukämie werden beschrieben.

Emetine (**1**) is still one of important drugs for the treatment of chronic amoebiasis, particularly hepatic amoebiasis^{2,3}. It also possesses *in vitro* antileishmanial activity against the promastigote stages and has also been found effective in the treatment of cutaneous leishmaniasis^{4,5} and non-specific granulomas⁶ (tumors). Its wider clinical use is limited due to its cardiotoxic action⁷. The structure activity relationship studies for various emetine analogs reveal that the presence of the ethyl group at C-3 is not an essential requirement for antiamoebic activity because (\pm) noremetine (**2**) having a

⁺ Present address: Chemistry Department, Hindu Post-graduate College, Moradabad 244001, India.