

53. Derivate des 5,9-Methano-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptens und Umlagerungen zum 1,4-Äthano-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-System

von André P. Stoll, Hans-Rudolf Loosli, Peter Niklaus und Therese Zardin-Tartaglia

Sandoz AG, Pharma-Department, Chemische Forschung, CH-4002 Basel

(3. XII. 76)

Derivatives of 5,9-Methano-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptene and Rearrangements to the 1,4-Ethano-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene System

Summary

Reduction of the oxime **2** with *Raney* alloy gives the amine **3a**, with AlH_3 a mixture of the isomeric amines **3a** and **3b**, whilst LiAlH_4 yields the aziridines **4a** and **4b**. The bicyclo[3.2.1]octane **4b** rearranges under acidic conditions to the bicyclo[2.2.2]octane **5**. The olefin **7** can be converted to the aminoalcohol **9** via the epoxide **8** and to the amine **13** using iodine isocyanate: the carbon skeleton remains intact. However, treatment of the olefin **17** with iodine isocyanate leads to the bicyclo[2.2.2]octanes **21** and **24** in which a skeletal rearrangement has taken place. The configuration was determined by NMR. and X-ray analysis.

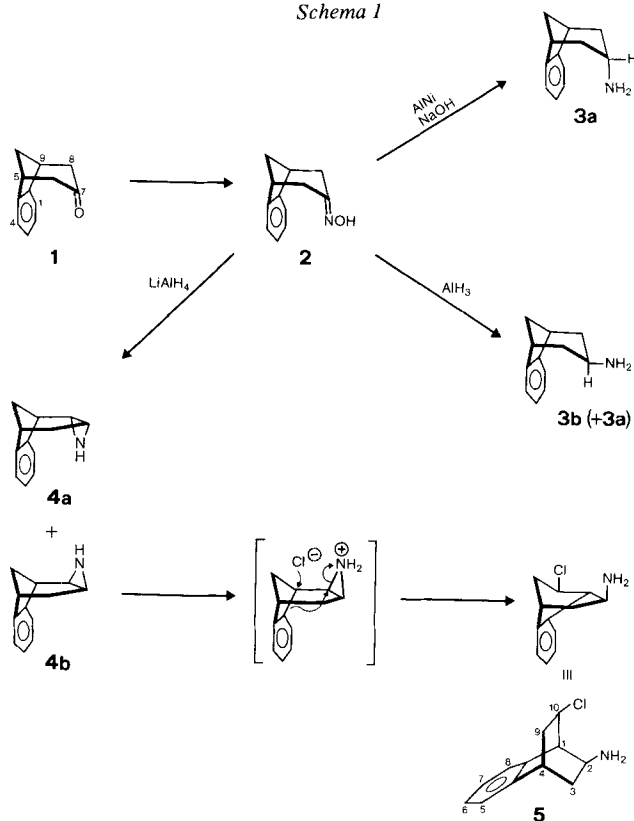
Ausgehend vom leicht zugänglichen Keton **1** [1] bildet sich über das Oxim **2** mit Hilfe von *Raney*-Legierung unter alkalischen Bedingungen regioselektiv das *endo*-Amin **3a**, hingegen mit Aluminiumhydrid ein Isomerengemisch **3a/3b** im Verhältnis 1:1 (*Schema 1*). Mittels der NMR.-Signale kann die Konfiguration dieser beiden Amine leicht abgeklärt werden. Die Lage der Aminprotonen in **3a** bei sehr hohem Feld ($\delta = 0,3$, CDCl_3) ist der Anisotropie des Benzolrings zuzuschreiben¹⁾. Die chemische Verschiebung ($\delta = 3,1$) des H–C(7) jedoch ist normal. Daraus schliessen wir, dass die Aminogruppe *endo* steht. Die NMR.-Daten von **3b** (NH_2 bei 2,15, H–C(7) bei 2,0–2,5) zeigen, dass dieser Verbindung die *exo*-Struktur zukommt.

Wird das Oxim **2** mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert, so bildet sich ein Gemisch der isomeren Aziridine **4a** (*endo*) und **4b** (*exo*) [3]. Kurzes Erwärmen von **4b** in 4N HCl führt in 50% Ausbeute zu einem chlorierten Umlagerungsprodukt **5**, dessen Struktur mit Hilfe der NMR.-Daten abgeklärt wurde. Es zeigte sich, dass **5** nicht mehr das Bicyclo[3.2.1]octan-Gerüst, sondern das Bicyclo[2.2.2]octan-Gerüst besitzt.

Beim [3.2.1]-Gerüst ist der Cyclohexanring so deformiert, dass die Brückenkopfprotonen praktisch nicht mehr mit dem axialen Proton der Methanobrücke

¹⁾ Im gleichen Ringsystem wurde dieser Effekt schon von *Shapiro et al.* [2] beschrieben.

Schema 1

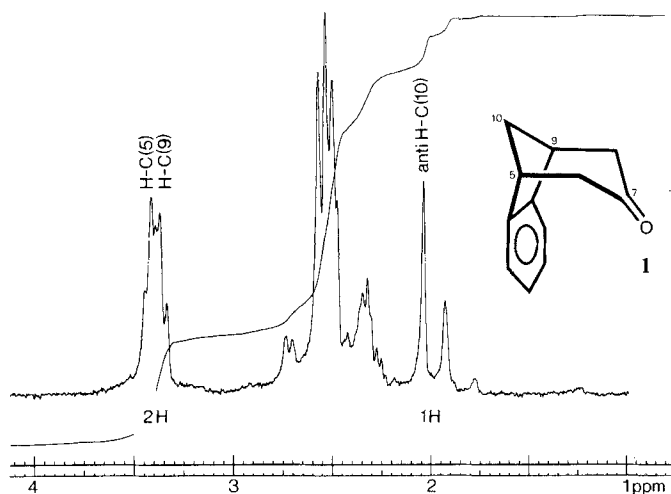
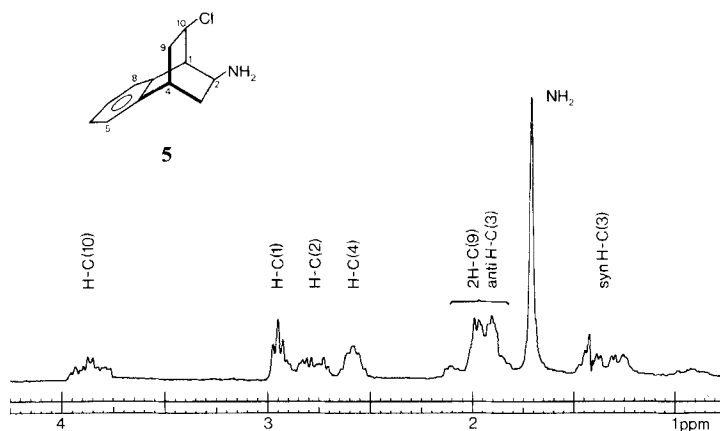


koppeln. Das NMR.-Signal dieses Protons zeigt nur noch die geminale Kopplung (z. B. *d* bei $\delta=2,0$ bei **1** (Fig. 1)). Im Gegensatz dazu koppeln beim [2.2.2]-Gerüst die Brückenkopfprotonen mit allen vicinalen Protonen etwa gleich stark ($J=2-3$ Hz). Ohne vicinale Substituenten ist das Signal des Brückenkopfprotons ein Quintuplett, bei zwei vicinalen Substituenten ein Triplet. Solche Signale sind im Spektrum von **5** mit den passenden Linienintensitäten vorhanden. Die Weitbereichskopplung $J_{H-C(2)/H-C(10)}$ von 2–3 Hz bei **5** ist typisch für ebene W-Anordnung der Bindungen zwischen diesen Protonen²⁾. Die Amino- und Chlorsubstituenten sind daher *anti*³⁾ zum Benzolring und vicinal zum Brückenkopfproton H–C(1) (vgl. Fig. 2).

Folgender Mechanismus (Schema 1) wird für die Bildung von **5** vorgeschlagen: Das protonierte Aziridin **4b** wird durch ein Chloridion von der *exo*-Seite angegriffen, wobei die Phenylbindung von C(9) zu C(8) wandert und sich der Aziridin-

2) Wie Vergleichswerte zeigen [4] [5], wird die Kopplung offenbar durch die π -Elektronen des Benzolrings verstärkt. Man findet sie auch zwischen den *syn*-, nicht aber den *anti*-Protonen an C(3) und C(9) (vgl. exper. Teil).

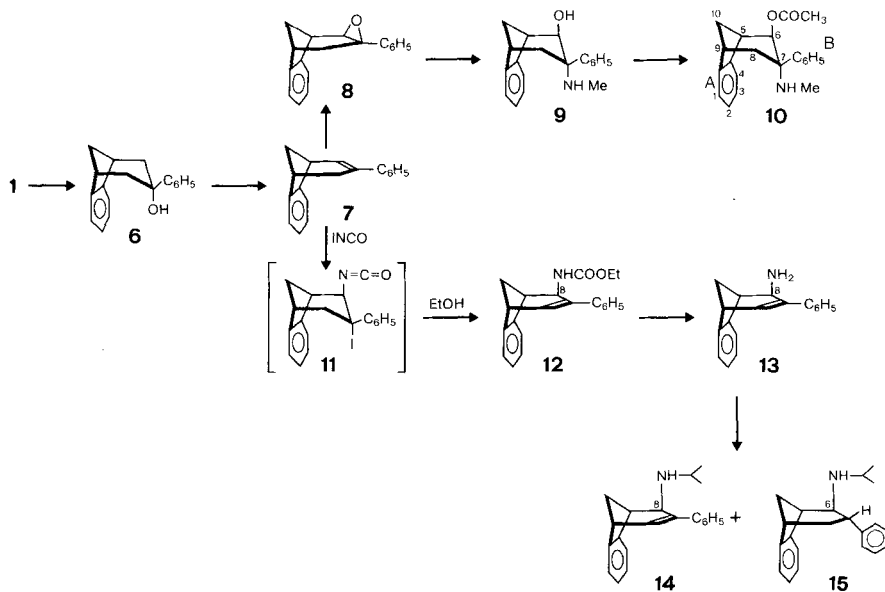
3) *Syn* und *anti* bezeichnen in dieser Arbeit die Stellung zum Benzolring.

Fig. 1. NMR.-Spektrum von **1** (100 MHz, CDCl_3)Fig. 2. NMR.-Spektrum von **5** (100 MHz, in $\text{C}_6\text{D}_6/\text{CDCl}_3$ 4:1)

ring öffnet. Umlagerungen des Bicyclo[3.2.1]octan-Systems in das [2.2.2]-Ringgerüst wurden schon von *Lansbury et al.* [6], *Christol et al.* [7] und *Bobyleva et al.* [8] beschrieben.

Die Umsetzung des Ketons **1** mit Phenylmagnesiumbromid führt zum *endo*-Alkohol **6** (siehe *Schema 2*). Die NMR.-Daten (OH bei $\delta = 1,1$ in CDCl_3) zeigen, dass der Angriff des Phenylrestes von der weniger gehinderten *exo*-Seite erfolgt. Wasserabspaltung unter sauren Bedingungen führt zu **7**, nachfolgende Behandlung mit Peressigsäure zum Epoxid **8** und Erhitzen mit Methylamin zum Aminoalkohol **9**. Die angegebene Struktur von **9** wurde anhand folgender Merkmale des NMR.-Spektrums (in CDCl_3) der Acetylverbindung **10** aufgestellt: 1) das NH_2 -Signal ($\delta = -0,3$) und das CH_3N -Signal ($\delta = 1,5$) erscheinen bei sehr hohem Feld,

Schema 2

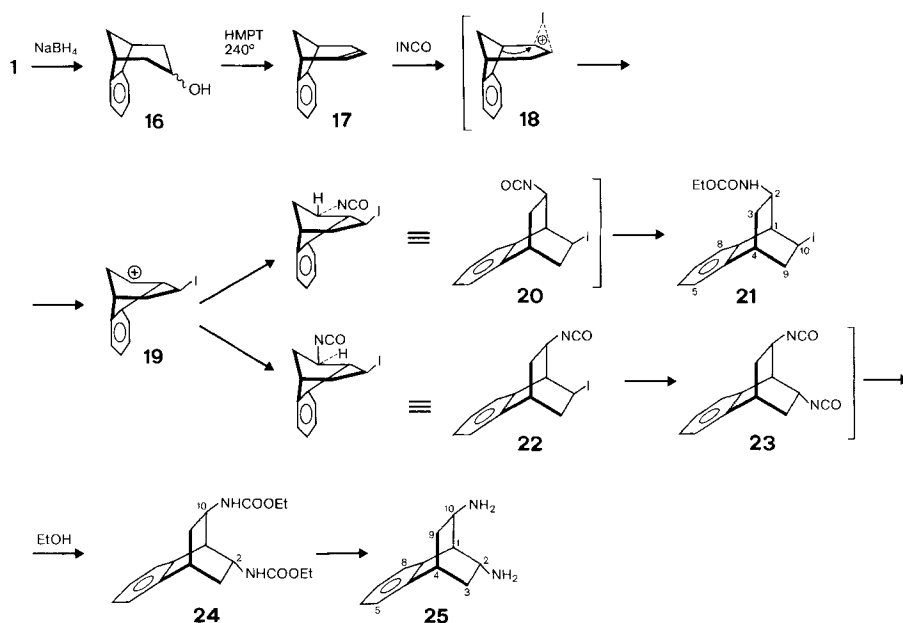


bedingt durch die magnetische Anisotropie des Benzolrings A; 2) die Kopplungskonstante $J_{H-C(5),H-C(6)}$ beträgt 4 Hz und die zwei Protonen bilden demnach (nach Karplus) einen Diederwinkel von 40–50°. Daher muss sich die Amino-Gruppe in 7-*endo*- und der *O*-Acetylrest in 6-*exo*-Stellung befinden. Demzufolge ist der Oxiranring in 8 *exo* angeordnet, und die Öffnung zu 9 folgt der *Fürst-Plattner*-Regel [9].

Bei der Umsetzung von 7 mit Jodisocyanat nach Hassner [10] werden I^+ und NCO^- an die Doppelbindung *trans* addiert, wobei 11 als Zwischenprodukt anzunehmen ist. Erwärmen mit Äthanol ergibt das Urethan 12, dessen Entstehung mit einer *trans*-diaxialen Eliminierung von Jodwasserstoffsäure und Anlagerung von Äthanol erklärt werden kann. Durch Verseifung von 12 erhält man das Amin 13, das in Anwesenheit von Aceton bei kurzer Hydrierdauer in ein Gemisch von ungesättigtem 14 (30%) und von hydriertem 15 (11%) übergeführt wird. Die Herleitung der Strukturen 12 bis 15 aus den NMR.-Spektren, auch mittels Europium-Verschiebungsreagentien, schien uns nicht hinreichend sicher, weshalb eine Röntgenstrukturanalyse von 15 durchgeführt wurde [11]. Diese bestätigt die *endo*-Stellung des Phenylsubstituenten und die *exo*-Stellung der Isopropylamino-Gruppe am 5,9-Methano-6,7,8,9-tetrahydro-5*H*-benzocyclohepten-Gerüst. Der Substituent an C(8) von 12, 13 und 14 muss demnach ebenfalls die *exo*-Konfiguration aufweisen.

Einen unerwarteten Verlauf nimmt die Hassner-Reaktion mit dem Olefin 17, dessen Doppelbindung im Gegensatz zu derjenigen von 7 nicht durch eine Phenylgruppe substituiert ist (siehe Schema 3). 17 wird leicht aus dem Isomeren-gemisch 16 [6] durch Wasserabspaltung bei 240° in Hexamethylphosphortriamid

Schema 3

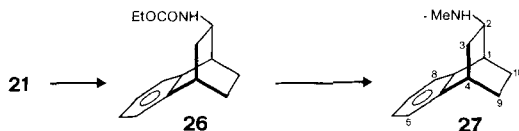


(HMPT) gebildet. Umsatz von **17** mit Jodisocyanat und nachfolgendes Erwärmen mit Äthanol führt zu einem Gemisch von **21** (14%) und **24** (47%). Zur Vereinfachung der NMR.-Spektren wurde **24** zu **25** verseift und dessen Spektren analysiert. Die Spektren von **21** und **25** zeigen die gleichen Spinaufspaltungen der Brückenkopfprotonen wie **5**; hingegen fehlt die bei **5** vorhandene Weitbereichskopplung zwischen $\text{H}-\text{C}(2)$ und $\text{H}-\text{C}(10)$. **21**, **24** und **25** besitzen demnach das gleiche Ringgerüst wie **5** und sind, wie die übrigen Spinkopplungen (siehe exper. Teil) zeigen, an den gleichen Kohlenstoffatomen substituiert. Es können aber nicht beide Substituenten *anti*-ständig sein. Für **25** folgt dies schon deshalb, weil alle am Bicyclo[2.2.2]octangerüst sitzenden Protonen verschiedene chemische Verschiebungen haben: die Molekel ist asymmetrisch.

Die *syn*-Protonen an den unsubstituierten Atomen C(3) und C(9) sind durch die zwischen ihnen bestehende Weitbereichskopplung im Spektrum gleichsam «markiert»; dies erleichtert die Bestimmung der Konfiguration. Bei **21** folgt die Zuordnung des Signals bei $\delta = 4,7$ zum $\text{H}-\text{C}(2)$ aus der grossen chemischen Verschiebung sowie der (in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) beobachteten Kopplung mit dem NH-Proton. Die *anti*-Stellung des derart als $\text{H}-\text{C}(2)$ definierten Protons ergibt sich aus den folgenden vicinalen Kopplungen: $J_{\text{trans}} = 4,3$ Hz mit einem durch die Weitbereichskopplung als *syn* ausgewiesenen Proton ($\delta = 1,15$, $\text{H}-\text{C}(3)$), und $J_{\text{cis}} = 10$ Hz mit dem *anti*-Proton ($\delta = 2,52$, $\text{H}-\text{C}(3)$).

Die Protonenzuordnung im Zweig C(9)–C(10) erfolgt analog. Bei **25**, mit zwei identischen Substituenten, genügt die Kenntnis der Kopplungen (siehe exper. Teil) zwischen den am Gerüst sitzenden Protonen für eine eindeutige Zuordnung und

Schema 4



Konfigurationsbestimmung. Beides wird überdies bestätigt durch die chemischen Verschiebungen; Vergleichswerte hat *Fay et al.* [12] veröffentlicht.

Das aus den NMR.-Daten abgeleitete Ringgerüst und die Stellung der Äthoxycarbonylamingruppe von **21** werden durch die Umwandlung über das Urethan **26** in das Methylaminderivat **27** bestätigt, dessen Struktur und Konfiguration kürzlich durch Arbeiten von *Kitahonoki et al.* [13] und von *Grunewald et al.* [14] sichergestellt worden ist⁴⁾.

Offensichtlich findet bei der *Hassner*-Reaktion von **17** eine Umlagerung zu **21** und **24** statt, die an jene von **4b** zu **5** erinnert. Folgender Mechanismus kann dafür formuliert werden. Das Jodkation greift die Doppelbindung in **17** von der weniger gehinderten *exo*-Seite an, wobei sich das entstehende Kation **18** zum Bicyclo[2.2.2]octan-Kation **19** umlagert. Angriff dieses Kations durch Isocyanat führt zum Isomerengemisch **20** und **22**. Unter den Reaktionsbedingungen wird bei **22** das Jodatome durch einen weiteren Isocyanatrest ersetzt, was zu **23** führt. Beim Behandeln mit Äthanol entstehen schliesslich die Urethane **21** und **24**.

Experimenteller Teil

Allgemeines. – Die Smp. wurden im offenen Röhrchen bestimmt und sind nicht korrigiert. Alle Bruttoformeln sind durch Analysenresultate bestätigt, die innerhalb der Fehlergrenze ($\pm 0.3\%$) liegen. Die ^1H -NMR.-Spektren wurden auf *Varian-A-60*-, *HA-100*- und *Bruker-HX-90*-Geräten aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen (δ -Skala) sind auf ca. ± 0.05 ppm genau. Wegen Signalüberlappungen wurden die Spektren in Chloroform- d_4 , Benzol- d_6 , Pyridin- d_5 oder in Gemischen dieser Lösungsmittel, zum Teil unter Zusatz von EuFOD (*Aldrich*), aufgenommen. Die Kopplungskonstanten J sind auf ca. ± 0.5 Hz genau.

5,9-Methano-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-7-on-oxym (2). Eine Lösung von 48,5 g $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ in 600 ml H_2O wird mit 28,0 g NaOH in 200 ml H_2O bei 5° versetzt. Dieser Lösung werden bei 5° unter Rühren 60,0 g Keton **1** zugegeben. Es wird langsam auf 100° erwärmt, noch 15 Min. gerührt, nach Abkühlen auf 5° noch einmal mit einer kalten NH_2OH -Lösung (48,5 g $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, 28,0 g NaOH) versetzt, 15 Min. bei 100° gerührt und wieder abgekühlt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert, mit H_2O gewaschen und getrocknet: 61,3 g (94%), Smp. $158\text{--}160^\circ$ ([3]: $158\text{--}160^\circ$). $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}$.

5,9-Methano-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-7endo-yl-amin (3a). 75,0 g Oxim **2** werden in 1500 ml EtOH und 1500 ml 2N NaOH gelöst. Dann wird unterhalb 60° portionenweise unter Rühren 115 g *Raney*-Legierung zugegeben. Nachdem die Temperatur wieder auf 30° gesunken ist, wird das EtOH abgedampft und der Rückstand mit Et_2O extrahiert. Trocknen über Na_2SO_4 und Eindampfen ergeben 68,1 g (98%) gelbes Öl, das ohne weitere Reinigung weiter eingesetzt werden kann. Smp. des Hydrochlorids: $243\text{--}245^\circ$ (aus 2-Propanol/ Et_2O). $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N} \cdot \text{HCl}$.

5,9-Methano-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-7exo-yl-amin (3b). 7,4 g LiAlH_4 werden in 200 ml THF vorgelegt und bei -10° mit 6 ml 96proz. Schwefelsäure versetzt. Nach 4 Std. Rühren

⁴⁾ Wir danken *Grunewald, Ruth, Kroboth & Kamdar* [14] für die freundliche Überlassung von NMR.-Spektren.

bei 20° wird dieser Suspension eine Lösung von 12,0 g Oxim **2** in 130 ml THF zugetropft. Das Gemisch wird über Nacht bei 20° gerührt und dann mit 70 ml ges. Na₂SO₄-Lösung bei -10° versetzt. Es wird filtriert und der Rückstand mit MeOH gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden eingedampft und der Rückstand zwischen 2N Weinsäure und Et₂O verteilt. Aus der Weinsäure-Lösung werden nach üblicher Methode 4,0 g (36%) Base isoliert, die laut NMR. aus einem (1:1)-Gemisch von **3b** und **3a** besteht. Behandlung mit ClCOOEt ergibt ein Gemisch der beiden isomeren Urethane, das durch fraktionierte Kristallisation aus Pentan aufgetrennt wird. Smp. des Urethans von **3b**: 52-54°, Smp. des Urethans von **3a**: 112-114°. Das Urethan von **3b** wird zum Amin **3b** verseift (vgl. Herstellung von **13**). C₁₂H₁₅N.

(IR*, 2S*, 4S*, 10R*)-10-Chlor-1,4-äthano-1,2,3,4-tetrahydronaphthyl-2-amin (**5**). 1,2 g Aziridin **4b** [3] werden in 15 ml 4N HCl 10 Min. unter Rückfluss erhitzt. Die erhaltene wässrige Lösung wird mit Et₂O gewaschen und die entstandene Base **5** nach üblichen Methoden freigesetzt: 1,1 g Öl, welches nach Chromatographie an Kieselgel mit CH₂Cl₂/MeOH 99:1 0,7 g (48%) reine Base **5** liefert, die aus Pentan kristallisiert: Smp. 70-72°. C₁₂H₁₄ClN. - NMR. (in C₆D₆/CDCl₃ 4:1): 1,35 (H_{anti}-C(3)); 1,8-2,15 (2 H-C(9), H_{syn}-C(3)); 2,60 (H-C(4)); 2,80 (H-C(2)); 2,96 (H-C(1)); 3,85 (H-C(10)). J (H-C(1)/H-C(2))=2; J (H-C(1)/H-C(10))=2-3; J (H-C(2)/H_{syn}-C(3)): nicht bestimmt; J (H-C(2)/H_{anti}-C(3))=6; J (H-C(2)/H-C(10))=2-3 (Weitbereichskopplung); J (H_{syn}-C(3)/H_{anti}-C(3))=13; J (H_{syn}-C(3)/H-C(4))=2-3; J (H_{syn}-C(3)/H_{syn}-C(9))=2-3 (Weitbereichskopplung); J (H_{anti}-C(3)/H-C(4))=2; J (H-C(4)/H_{syn}-C(9))=2-3; J (H-C(4)/H_{anti}-C(9))=2-3; J (H_{syn}-C(9)/H_{anti}-C(9))=13; J (H_{syn}-C(9)/H-C(10))=10; J (H_{anti}-C(9)/H-C(10))=4.

7exo-Phenyl-5,9-methano-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-7endo-ol (**6**). Zum Grignard-Reagens aus 10,2 g Mg und 62,8 g Brombenzol in Et₂O wird bei Siedetemp. eine Lösung von 51,6 g Keton **1** in 300 ml Benzol getropft. Anschliessend wird noch 4 Std. bei 20° und dann 15 Std. bei 80° gerührt. Die abgekühlte Lösung wird mit 10proz. NH₄Cl-Lösung versetzt. Das Gemisch wird mit AcOEt extrahiert, die organische Phase mit H₂O und NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der kristalline Rückstand (68,3 g) wird aus EtOH umkristallisiert: 38,7 g **6**, Smp. 157,5-159°. Durch Chromatographie an Kieselgel mit Toluol werden noch 4,0 g **6** aus der Mutterlauge gewonnen, was die Ausbeute auf 57% erhöht. C₁₈H₁₈O.

7-Phenyl-5,9-methano-8,9-dihydro-5H-benzocyclohepten (**7**). 42,0 g Alkohol **6** werden in 400 ml AcOH gelöst, mit 200 ml konz. Salzsäure versetzt und 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann wird mit H₂O verdünnt, das ausgefallene Material in CH₂Cl₂ aufgenommen und die organische Phase mit 2N NaOH und anschliessend mit NaCl-Lösung gewaschen. Trocknen und Eindampfen ergeben 43,0 g Öl, das mit Pentan zur Kristallisation gebracht wird: 33,8 g **7** (88%), Smp. 64-65°. C₁₈H₁₆.

7endo-Phenyl-6exo,7exo-epoxy-5,9-methano-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten (**8**). 7,8 g Peressigsäure (46% in AcOH) und 0,13 g Natriumacetat werden vorgelegt und mit einer Lösung von 9,8 g Olefin **7** in 120 ml CH₂Cl₂ versetzt. Das Gemisch wird über Nacht bei 20° gerührt, dann mit H₂O und NaHCO₃-Lösung gewaschen. Trocknen und Eindampfen der organischen Lösung ergeben ein gelbes Öl, das aus Pentan kristallisiert wird: 10,2 g **8** (97%), Smp. 72-74°. C₁₈H₁₆O.

7endo-Methylamino-7exo-phenyl-5,9-methano-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6exo-ol (**9**). 10,5 g Epoxyd **8**, 100 ml einer 33proz. Lösung von Methylamin in EtOH und 35 ml H₂O werden 15 Std. im Autoklaven auf 150° erhitzt. Nach Eindampfen wird das Gemisch zwischen Et₂O und 2N HCl verteilt. Aus der Salzsäurephase wird nach üblichen Methoden 9,5 g braune Base isoliert, wovon das Hydrochlorid in 2-Propanol hergestellt wird. Das Salz von **9** kristallisiert durch Pentanzugabe: 8,4 g **9** · HCl, Smp. 234-235°. C₁₉H₂₁NO · HCl.

7endo-Methylamino-7exo-phenyl-5,9-methano-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6exo-yl-acetat (**10**). 0,65 g Base **9** in 2 ml Pyridin werden mit 2 ml Ac₂O bei 20° versetzt und 15 Std. gerührt. Nach üblichen Methoden werden 0,70 g (95%) **10** isoliert, Smp. 77-79°. C₂₁H₂₃NO₂. - NMR. (CDCl₃): -0,3 (br.s, NH); 1,5 (s, NCH₃); 1,6 (s, COCH₃); 3,3 (m, H-C(5) und H-C(9)); 5,25 (d, J=4, H-C(6)).

N-Äthoxycarbonyl-7-phenyl-5,9-methano-8,9-dihydro-5H-benzocyclohepten-8exo-yl-amin (**12**). 20,0 g Olefin **7** und 21,8 g I₂ werden in 300 ml CH₂Cl₂ gelöst und auf -20° gekühlt. Dann werden portionenweise 22,0 g frisch hergestelltes AgNCO [15] unter Rühren zugegeben. Nach 3 Std. bei RT. wird das Gemisch filtriert und das Filtrat mit 200 ml EtOH versetzt. Diese Lösung wird 15 Std. unter Rückfluss gekocht und anschliessend eingedampft. Der Rückstand wird in CH₂Cl₂ gelöst, mit Na₂S₂O₃-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus Et₂O/Pentan kristallisiert: 11,5 g **12** (42%), Smp. 159-161°. C₂₁H₂₁NO₂.

7-Phenyl-5,9-methano-8,9-dihydro-5H-benzocyclohepten-8-oxo-yl-amin (**13**). 72,0 g Urethan **12**, 600 ml BuOH und 63,6 g KOH werden 5 Std. unter Inertatmosphäre auf 140° erhitzt. Das abgekühlte Gemisch wird zwischen Toluol und H₂O verteilt, die organische Phase mit 2N Weinsäure extrahiert und aus dieser sauren Lösung nach üblichen Methoden die Base **13** freigesetzt: 44,0 g (79%), Kristalle. Das in 2-Propanol hergestellte Hydrochlorid von **13** schmilzt bei 307–320° (Zers.). C₁₈H₁₇N · HCl.

N-Isopropyl-7-phenyl-5,9-methano-8,9-dihydro-5H-benzocyclohepten-8-oxo-yl-amin (**14**) und N-Iso-propyl-7-endo-phenyl-5,9-methano-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-oxo-yl-amin (**15**). 15,0 g Amin **13** in 300 ml Aceton und 500 ml EtOH werden in Anwesenheit von 2,5 g PtO₂ bei Raumbedingungen hydriert. Nach 1 Std. 25 Min. sind 4000 ml H₂ aufgenommen worden. Die Hydrierung wird abgebrochen und das nach üblichen Methoden isolierte Hydrierungsprodukt wird in 2-Propanol mit 2-propanolischer Salzsäure in die Hydrochloride übergeführt: 10,0 g Salz (**14** · HCl + **15** · HCl), welche durch DC. auf Silicagel mit Toluol/EtOH/konz. Ammoniak 75:15:10 (dekantieren) analysiert werden: Rf (**14**) 0,67, Rf (**15**) 0,54.

Fraktioniertes Kristallisieren aus 2-Propanol/EtOH liefert eine erste Fraktion von 2,2 g (11%) **15** · HCl, Smp. 300° (Zers.). C₂₁H₂₅N · HCl. - NMR. (Base in CDCl₃): 0,75, 1,06 und 2,80 ((CH₃)₂CH); 2,00 (*d* × *t*, *J* = 11,5 und 4,5, H_{syn}-C(10)); 2,5 (*d*, *J* = 11,5, H_{anti}-C(10)); 3,1 (H-C(5) und H-C(9)).

Die zweite Fraktion von 7,5 g wird aus 2-Propanol umkristallisiert: 6,0 g **14** · HCl (30%), Smp. 256–258°, C₂₁H₂₃N · HCl. - NMR. (Base in CDCl₃): 1,03, 1,12 und 3,10 ((CH₃)₂CH); 2,26 (*d* × *t*, *J* = 10 und 4, H_{syn}-C(10)); 2,33 (*d*, *J* = 10, H_{anti}-C(10)); 3,50 (H-C(5) und H-C(9)); 6,44 (*d*, *J* = 7, H-C(6)).

5,9-Methano-8,9-dihydro-5H-benzocyclohepten (**17**). 40,0 g Isomerengemisch **16** [6] werden in 60 ml HMPT 1,5 Std. unter Rückfluss (250°, Kühlrohr) gekocht. Nach Abkühlen der Lösung wird sie zwischen H₂O und Pentan verteilt. Die Pentan-Phase wird mit H₂O, 2N Weinsäure und dann mit 2N Na₂CO₃ gewaschen. Trocknen und Eindampfen liefern 35,0 g (97%) Öl, das ohne weitere Reinigung weiter verwendet wird. Eine Probe wird im Kugelrohr destilliert: Sdp. 75–80°/0,01 Torr. C₁₂H₁₂.

(1R*,2R*,4S*,10S*)-N-Äthoxycarbonyl-10-iod-1,4-äthano-1,2,3,4-tetrahydronaphthyl-2-amin (**21**) und (1R*,2S*,4R*,10S*)-N,N'-Di(äthoxycarbonyl)-1,4-äthano-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,10-diamin (**24**)⁵⁾. 10,6 g Olefin **17** und 17,2 g I₂ werden in 250 ml CH₂Cl₂ gelöst und auf –20° gekühlt. Dann werden 17,3 g AgNCO [15] portionenweise unter Rühren zugegeben. Nachdem die Temp. auf 22° gestiegen ist, wird das Gemisch noch 3 Std. gerührt und dann filtriert. Das Filtrat wird mit 150 ml EtOH versetzt und weiterbehandelt wie für die Herstellung von **12** beschrieben: 19,6 g gelber Abdampfrückstand, der **21** und **24** enthält. Dieses Gemisch wird im DC. an Kieselgel mit Toluol/AcOEt 1:1 analysiert (Rf (**21**) 0,70, Rf (**24**) 0,47) und an einer Kieselgelsäule (200 g) chromatographiert. 0,5 g Ausgangsmaterial werden zuerst mit Toluol eluiert, dann 3,55 g kristallines **21** (14%) mit Toluol/AcOEt 19:1, gefolgt von 10,75 g kristallinem **24** (47%)⁶⁾. **21** wird aus Pentan umkristallisiert: Smp. 119–121°, C₁₅H₁₈INO₂. **24** aus Toluol/Pentan: Smp. 139–141°, C₁₈H₂₄N₂O₂. - NMR. von **21** (CDCl₃): 2,2 (2 H-C(9)); 2,85 (H-C(4)); 3,27 (H-C(1)); 4,05 (H-C(10)). Die Trennung der Signale der C(9)-Protonen gelingt weitgehend in C₆D₆: 0,75 (H_{syn}-C(3)); 1,62 (H_{syn}-C(9)); 1,79 (H_{anti}-C(9)); 3,61 (H-C(10)). Die C(9)-Protonen bilden mit H-C(10) ein ABX-Spinsystem, dessen A-Linien zu Triplett (J = 2,5, mit H-C(4) und H_{syn}-C(3)) und B-Linien zu Dubletten (J = 2,5, mit H-C(4)) weiter aufgespalten sind; J_{AB} = 14, J_{AX} = 10, J_{BX} = 5,5 Hz. A = H_{syn}-C(9), B = H_{anti}-C(9).

(1R*,2S*,4R*,10S*)-1,4-Äthano-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2,10-diamin (**25**). 1,65 g Diurethan **24** werden in 40 ml BuOH mit 2,8 g KOH 5 Std. unter Rückfluss gekocht (Inertatmosphäre). Die Lösung wird mit Toluol verdünnt, mit H₂O gewaschen und mit 2N Weinsäure extrahiert. Das etwas wasserlösliche Diamin **25** wird nach üblichen Methoden isoliert (1,05 g) und in 2-Propanol in 1,0 g (77%) **25** · 2 HCl übergeführt: Smp. nach Umkristallisation aus 2-Propanol 230° (Zers.). C₁₂H₁₆N₂ · 2HCl. - NMR. von **25** (CDCl₃): 0,95 (H_{syn}-C(3)); 1,10 (H_{anti}-C(9)); 1,55 (2NH₂); 1,88 (H_{syn}-C(9)); 2,32 (H_{anti}-C(3)); 2,77 (H-C(1)); 2,95 (H-C(4)); 3,02 (H_{syn}-C(10)); 3,66 (H_{anti}-C(2)). J (H-C(2)/H_{syn}-C(3)) = 4,4 (*trans*-Kopplung); J (H-C(2)/H_{anti}-C(3)) = 9,2 (*cis*-Kopplung); J (H_{syn}-C(3)/

⁵⁾ Dr. H. H. Westen (ETH Zürich) hat liebenswürdigerweise die Nomenklatur für die sterischen Zusammenhänge von **24** abgeklärt. Diese Bezeichnung stützt sich auf die Arbeit von Cahn, Prelog & Ingold [16].

⁶⁾ Die Durchführung mehrerer Ansätze hat gezeigt, dass die Gesamtausbeute konstant bleibt, aber das Verhältnis **21**:**24** stark variieren kann.

$H_{anti}-C(3)=13,5$; $J(H_{syn}-C(3)/H_{syn}-C(9))=3,2$; $J(H_{syn}-C(9)/H_{anti}-C(9))=12,6$; $J(H_{syn}-C(9)/H-C(10))=10$ (*cis*-Kopplung); $J(H_{anti}-C(9)/H-C(10))=4,7$ (*trans*-Kopplung).

($1R^*, 2R^*, 4R^*$)-*N*-Äthoxycarbonyl-1,4-äthano-1,2,3,4-tetrahydronaphthyl-2-amin (**26**). 1,1 g Iodderivat **21** werden in EtOH in Anwesenheit von 0,3 ml Et₃N und 1,1 g 10proz. Pd/C unter Raumbedingungen hydriert. Nach Filtrieren und Eindampfen des Filtrats wird der Rückstand zwischen H₂O und Et₂O verteilt. Nach üblichen Methoden werden 0,30 g (41%) Urethan **26** als Öl isoliert. – NMR. ((CD₃)₂SO): 1,10 (CO₂CH₂CH₃); 3,92 (CO₂CH₂CH₃); 6,18 (CONH); 7,10 (4 arom. H).

($1R^*, 2R^*, 4R^*$)-*N*-Methyl-1,4-äthano-1,2,3,4-tetrahydronaphthyl-2-amin (**27**). Aus 0,20 g LiAlH₄ in 8 ml THF wird AlH₃ durch Zusatz von 0,15 g H₂SO₄ bei –10° hergestellt. Diesem Reagens wird eine Lösung von 0,20 g Urethan **26** zugegeben. Das Gemisch wird auf RT. gebracht und noch 4 Std. bei 20° gerührt. Nach üblichen Methoden und Reinigung durch Extraktion mit 2*N* Weinsäure werden 0,066 g Base **27** (43%) isoliert. – NMR. (CDCl₃): 0,9 (NH); 0,9–1,0 (H_{syn}-C(3)); 2,0–2,33 (H_{anti}-C(3)); 2,33 (NCH₃); 2,81–3,0 (H-C(2)); 3,0 (H-C(4)); 3,20 (H-C(1)); 7,2 (4 arom. H).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] P. T. Lansbury & E. J. Nienhouse, J. Amer. chem. Soc. 88, 4290 (1966); P. T. Lansbury, Accounts chem. Res. 5, 311 (1972).
- [2] B. L. Shapiro, M. J. Gattuso & G. R. Sullivan, Tetrahedron Letters 1971, 223.
- [3] K. Kitahonoki, Y. Takano, A. Matsuura & K. Kotera, Tetrahedron 25, 335 (1969).
- [4] B. Franzus, W. C. Baird Jr., N. F. Chamberlain, T. Hines & E. I. Snyder, J. Amer. chem. Soc. 90, 3721 (1968); A. P. Marchand & J. E. Rose, ibid. 90, 3724 (1968).
- [5] M. Barfield & B. Chakrabarti, Chem. Rev. 69, 757 (1969).
- [6] P. T. Lansbury & N. T. Boggs, Chem. Commun. 1967, 1007.
- [7] S. J. Christol, F. P. Parungo, D. E. Plorde & K. Schwarzenbach, J. Amer. chem. Soc. 87, 2879 (1965); S. J. Christol, R. J. Bopp & A. E. Johnson, J. org. Chemistry 34, 3574 (1969).
- [8] A. A. Bobyleva, A. N. Kalinichenko, N. A. Belikova, S. I. Korol'kov, N. F. Dubitskaya & A. F. Platé, J. org. Chemistry USSR 10, 1897 (1974).
- [9] A. Fürst & P. A. Plattner, Abstr. Papers 12th Intern. Congress on Pure and Applied Chem., New York 1951, S. 409; A. Fürst & P. A. Plattner, Helv. 32, 275 (1949); S. J. Angyal, Chemistry & Ind. 1954, 1230; J. B. Buchanan & H. Z. Sable, 'Stereoselective Epoxide Cleavages', in 'Selective Organic Transformations', Editor B. S. Thyagarajan, Wiley-Interscience 1972, Vol. 2, S. 1.
- [10] A. Hassner, M. E. Lorber & C. Heathcock, J. org. Chemistry 32, 540 (1967); A. Hassner, R. P. Hoblitt, C. Heathcock, J. E. Kropp & M. E. Lorber, J. Amer. chem. Soc. 92, 1326 (1970); A. Hassner & C. Heathcock, Org. Synth. 51, 112 (1971).
- [11] H. P. Weber & T. J. Petcher, Helv. 61, 657 (1978).
- [12] C. K. Fay, J. B. Grutzner, L. F. Johnson, S. Sternhell & P. W. Westerman, J. org. Chemistry 38, 3122 (1973).
- [13] K. Kitahonoki, Y. Takano & H. Takahashi, Tetrahedron 24, 4605 (1968).
- [14] C. L. Grunewald, J. A. Ruth, T. R. Kroboth & B. V. Kamdar, Abstracts of Papers, 169th ACS National Meeting, Philadelphia 7.–10.4.1975, MEDI No. 56.
- [15] A. Hassner & C. Heathcock, J. org. Chemistry 30, 1751 (1965), Fussnote 20.
- [16] R. S. Cahn, C. Ingold & V. Prelog, Angew. Chem. 78, 413 (1966) (speziell ab S. 425 und Beispiel (30)).