Die approbierte Originalversion dieser Dissertation ist an der Hauptbibliothek der Technischen Universität Wien aufgestellt (http://www.ub.tuwien.ac.at).

The approved original version of this thesis is available at the main library of the Vienna University of Technology (http://www.ub.tuwien.ac.at/englweb/).

DISSERTATION

Synthese und Reaktionen neuer Schwefel- und Stickstoffheterocyclen

ausgeführt zum Zwecke der Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der technischen Wissenschaften unter der Leitung von

Univ. Prof. Dr. J. Fröhlich

Inst. 163
Institut für Angewandte Synthesechemie

eingereicht an der Technischen Universität Wien
Fakultät für Technische Naturwissenschaften und Informatik

von

DI Alexandra RÖGNER

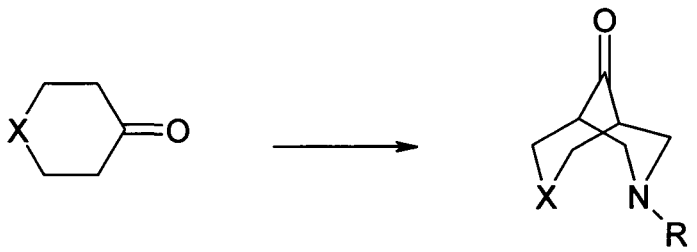
Matr. Nr. 9425551

A-2120 Obersdorf, Hauptstr. 25

Wien, im September 2003

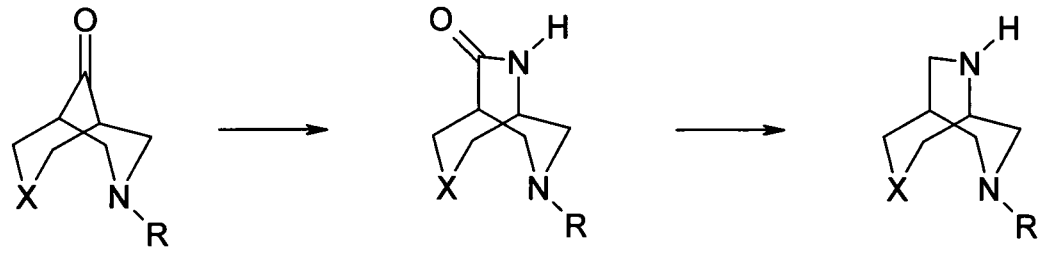
KURZFASSUNG

Derivate aus der Reihe der Diheterobicyclo[3.3.1]nonan-9-one wurden sowohl in der chemischen Literatur als auch in der Medizin schon vielfach erforscht und auch hinsichtlich ihrer Wirkung auf das menschliche Herz getestet.
Die Synthese dieser Substanzen und einer Vielzahl ihrer Derivate ausgehend von den entsprechenden 4-Piperidonen bzw. Tetrahydro-4H-thiopyran-4-on wurde auch am Institut für Angewandte Synthesechemie schon erfolgreich durchgeführt.



X = S, NR
R = CH_3, CH_2Ph

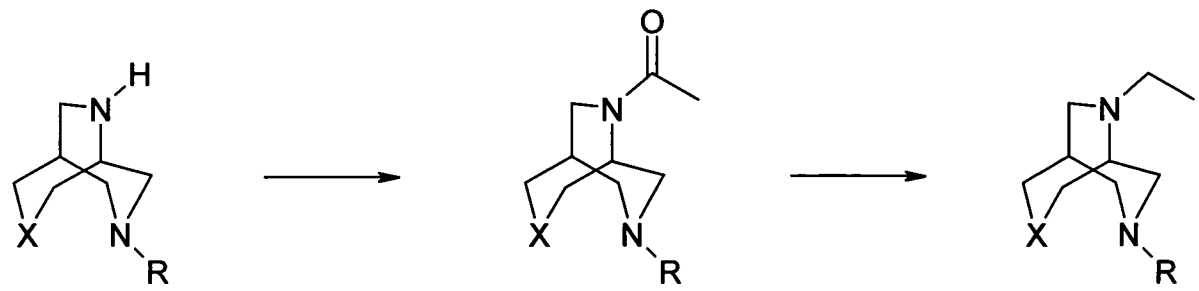
Die auf diese Weise zugänglichen 3,7-Diheterobicyclo[3.3.1]nonan-9-one dienten in der Folge als Precursor für Triheterobicyclo[3.3.2]decane, die durch Ringexpansion und anschließende Reduktion dargestellt werden können.
Basierend auf diesen Vorarbeiten konnte die Synthesesequenz im Zuge der Arbeit optimiert und auf weitere Systeme der Bicyclo[3.3.1]nonane ausgeweitet werden.



X = S, NR
R = CH_3, CH_2Ph

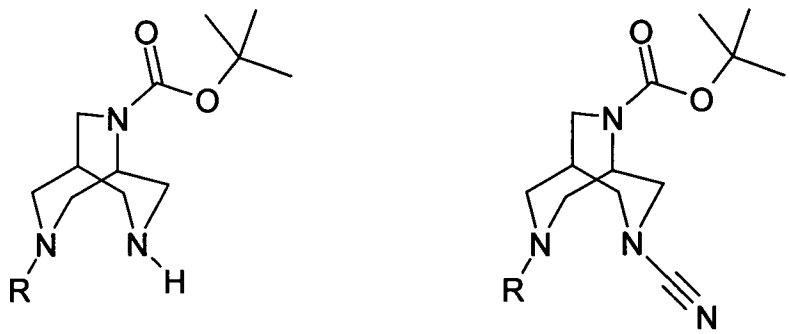
Dadurch konnten die auf diese Weise zugänglichen 3,7,9-Triheterobicyclo[3.3.2]decane gezielt als Ausgangspunkt für die Darstellung von weiteren Derivaten dieser bisher noch wenig erforschten Substanzklasse eingesetzt werden.

Einerseits gelang durch die Einführung von Substituenten am sekundären Amin in Position 9 die Darstellung interessanter Derivate.



X = S, -NCH_3
R = CH_3, CH_2Ph

Andererseits wurde in zahlreichen Versuchen die Modifizierung und auch Abspaltung der Methyl- bzw. Benzylgruppe in den Positionen 3 und 7 erreicht. Auf diesem Weg konnten einige nicht in der Literatur bekannte Systeme dargestellt werden.

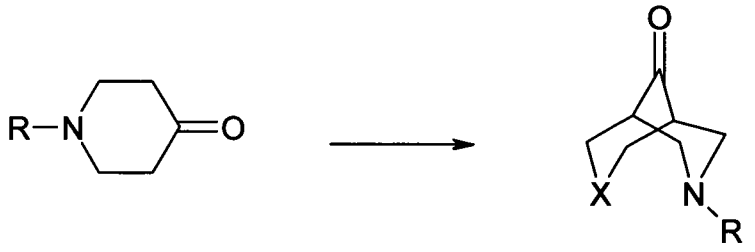


R = CH_3, CH_2Ph

Durch Anwendung von Methoden der zweidimensionalen NMR-Spektroskopie gelang die Aufklärung der neu synthetisierten Verbindungen.

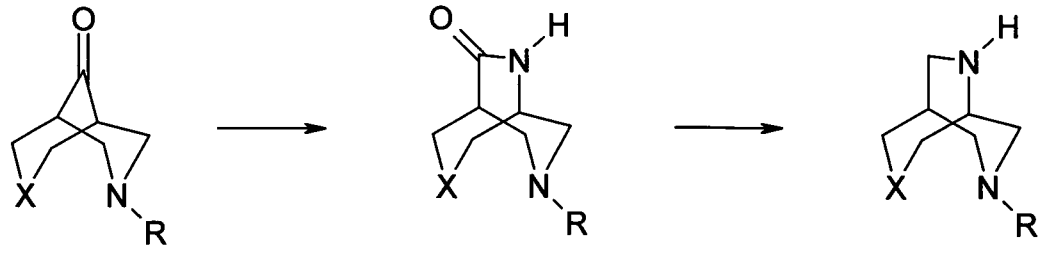
ABSTRACT

The synthesis of heteroanalogues of bicyclo[3.3.1]nonan-9-ones was investigated thoroughly over the last century in chemistry and in medicine.
The preparation of these substrates starting from 4-piperidinones and tetrahydro-4H-thiopyran-4-one was also achieved at the Institute of Applied Synthetic Chemistry at the Vienna University of Technology.



X = S, NR
R = CH_3, CH_2Ph

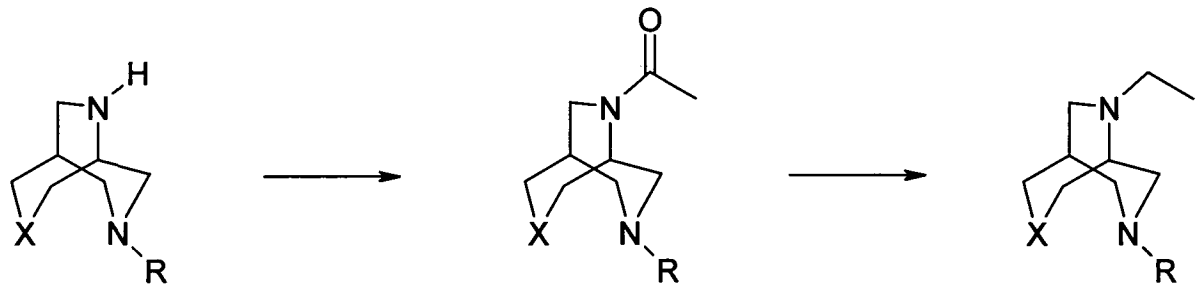
Starting from 3,7-diheterobicyclo[3.3.1]nonane-9-ones, ring expansion followed by reduction led to 3,7,9-triheterobicyclo[3.3.2]decanes.
Optimization of these preliminary works was achieved and applied on several diheterobicyclo[3.3.1]nonan-9-ones.



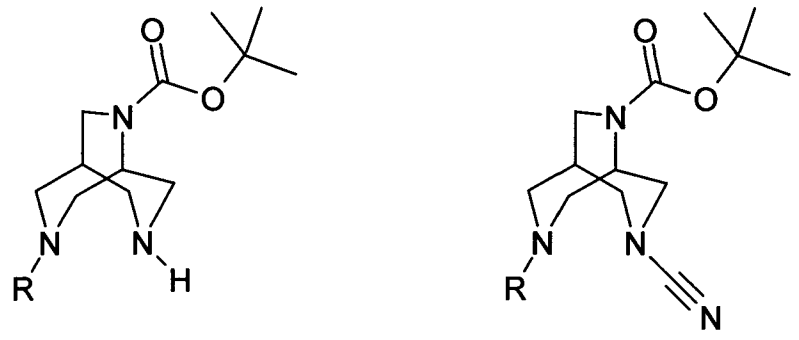
X = S, NR
R = CH_3, CH_2Ph

The bicyclic bases thus obtained were used as precursors for the synthesis of a series of modified and new substances.

New derivatives were accessed via substitution-reactions at the secondary amino-group in position 9 and via conversions of the methyl- and benzyl substituent in positions 3 and 7.



- X = S, -NCH_3
  R = CH_3, CH_2Ph



R = CH_3, CH_2Ph

- Additionally, spectroscopic data of the synthesized targets were obtained via 2D NMR methods and are presented in detail.

Univ. Prof. Dr. Johannes Fröhlich danke ich für die interessante Themenstellung und die Gelegenheit, die Dissertation in seiner Arbeitsgruppe ausführen zu können.

Ich danke Univ. Ass. Dr. Christian Hametner für die Aufnahme zahlreicher NMR-Spektren und Hilfestellung bei deren Interpretation, sowie die zahlreichen wertvollen Ratschläge diese Arbeit betreffend.

Heinz Krebs und Florian Untersteiner danke ich für die prompte Behebung zahlreicher Computerprobleme.

Ich danke meinen Kollegen Christian Braunshier, Daniel Dangl, Doris Domin, Verena Peutsch und Christian Sperger für das gute Arbeitsklima und die freundschaftliche Zusammenarbeit.

Meinen Dank möchte ich auch allen Freunden und Bekannten aussprechen, die in irgendeiner Form zum Zustandekommen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ich danke Thomas für seine Geduld und seine Unterstützung, ohne die die Fertigstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Abschließend möchte ich meiner Familie danken, die mich während meines gesamten Studiums unterstützt und gefördert hat.

Kennzeichnung der im Text beschriebenen Produkte:

- Für literaturbekannte Verbindungen wurden arabische Ziffern verwendet.
- In der chemischen Literatur nicht beschriebenen Verbindungen wurden mit römischen Ziffern versehen.
- Zielverbindungen, die nicht vollständig charakterisiert werden konnten, wurden durchgehend nummeriert und durch den vorgestellten Buchstaben „Z" gekennzeichnet.

Literaturverweise wurden nach dem System, das in „Comprehensive Heterocyclic Chemistry" (A. R. Katritzky und C. W. Rees, Pergamon, 1984) eingeführt wurde direkt im Text in eckigen Klammern als Zahlen/Buchstabencode angegeben. Dabei geben die ersten 2 bis 4 Ziffern die Jahreszahl der Publikation an, die nächsten 1 - 3 Buchstaben bezeichnen das Journal und bei den letzten Ziffern handelt es sich um die Seitenzahl. Für das 20. Jahrhundert werden die Jahreszahlen zweistellig, für alle anderen Jahrhunderte vollständig angegeben. Bücher werden mit dem Code „MI" für „miscellanous", Diplomarbeiten und Dissertationen werden mit „TH" für „thesis" bezeichnet.
Eine vollständige Auflistung aller Journalcodes befindet sich unter http://ark.chem.ufl.edu/ahc/ahc.html

Die **Nomenklatur** erfolgt im Experimentellen Teil streng nach den Richtlinien der Chemical Abstracts.
Im Speziellen Teil wurden jedoch teilweise vereinfachende Bezeichnungsweisen und Trivialnamen verwendet. Insbesondere wird die Butyloxycarbonyl-Gruppe als „Boc" abgekürzt.

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS - 1 -

FORMELSCHEMATA - 5 -

1. ALLGEMEINER TEIL - 9 -

2. SPEZIELLER TEIL - 12 -

2.1 Allgemeines - 12 -

2.2 Darstellung der Grundkörper - 13 -
2.2.1 3,7-Dimethyl-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan - 14 -
2.2.1.1 3,7-Dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-on (2) - 14 -
2.2.1.2 Umlagerung zum 3,7-Dimethyl-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan-10-on (3) - 14 -
2.2.1.3 Reduktion zu 3,7-Dimethyl-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan (4) - 15 -
2.2.2 3-Methyl-7-(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan - 16 -
2.2.2.1 3-Methyl-7-(phenylmethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-on (5) - 16 -
2.2.2.2 3-Methyl-7-(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan-10-on (6) - 16 -
2.2.2.3 3-Methyl-7-(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan (VII) - 17 -
2.2.3 3,7-Bis(phenylmethyl]-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan - 18 -
2.2.3.1 3,7-Bis(phenylmethyl)-3,7-diazabicyclo[2.2.1]nonan-9-on (8) - 18 -
2.2.3.2 3,7-Bis(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan-10-on (9) - 18 -
2.2.3.2 3,7-Bis(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan (XI) - 19 -
2.2.4 7-(Phenylmethyl)-3-thia-7,9-diazabicyclo[3.3.2]decan - 21 -
2.2.4.1 Tetrahydro-4H-thiopyran-4-on (10) - 21 -
2.2.4.2 7-(Phenylmethyl)-3-thia-7-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-on (11) - 21 -
2.2.4.3 7-(Phenylmethyl)-3-thia-7,9-diazabicyclo[3.3.2]decan-10-on (12) - 22 -
2.2.4.4 7-(Phenylmethyl)-3-thia-7,9-diazabicyclo[3.3.2]decan - 24 -
2.2.5 7-Methyl-3-thia-7-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-on (Z15) - 25 -

2.3 9-Alkylderivate der 3,7,9-Triheterobicyclo[3.3.2]decane - 26 -
2.3.1 Darstellung von 9-methylierten bzw. 9-benzylierten Basen - 26 -
2.3.1.1 Darstellung ausgehend von Amiden - 26 -
2.3.1.2 Darstellung ausgehend von Aminen - 30 -
2.3.2 Darstellung von 9-Ethylderivaten - 32 -
2.3.2.1 9-Acetylderivate - 33 -
2.3.2.2 Reduktion zum 9-Ethyl-Derivat - 35 -
2.3.3 9-substituierte Derivate von 3,7-Dimethyl-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan (4) - 37 -
2.3.3.1 Darstellung von 9-Benzoyl-3,7-dimethyl-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan (I) - 37 -
2.3.3.2 Umsetzung mit 2-Thiophencarbonsäurechlorid - 38 -
2.3.3.3 Umsetzung mit p-substituierten Benzoesäurechloriden - 38 -
2.3.4 9-substituierte Derivate von 3-Methyl-7-(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan (VII) - 40 -

2.4 Variationen in Position 3 und 7 - 41 -
2.4.1 Einführung der Butyloxycarbonyl-Schutzgruppe - 43 -
2.4.2 Derivate von 3,7-Dimethyl-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan (4) - 45 -
2.4.2.1 Abbau der Methylgruppe - 45 -
2.4.2.2 Hydrolyse der Carbonitrilgruppe - 47 -
2.4.3 Derivate von 3-Methyl-7-(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan (VII) - 49 -

2.4.3.1 Demethylierung - 49 -
2.4.3.2 Abbau der Carbonitrilgruppe - 50 -
2.4.3.3 Abspaltung der Schutzgruppe - 54 -
2.4.3.4 Debenzylierung - 55 -
2.4.3.5 Umsetzung der debenzylierten Produkte - 62 -
2.4.4 Derivate von 3,7-Bis(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan (XI) - 68 -
2.4.4.1 Abspaltung durch den von Braun-Abbau - 68 -
2.4.4.2 Abbau durch katalytische Transferhydrierung - 69 -
2.4.4.3 Debenzylierung unter Verwendung von Wilkinson´s Katalysator - 72 -
2.4.4.4 Birch-Reduktion - 74 -
2.4.5 Derivate von 7-(Phenylmethyl)-3-thia-3,9-diazabicyclo[3.3.2]decan (13) - 76 -
2.4.5.1 Versuche zur Abspaltung der Benzylgruppe - 76 -

2.5 Darstellung von Derivaten der Bicyclo[3.3.1]nonane - 79 -
2.5.1 Darstellung von 3,7-Diheterobicyclo[3.3.1]nonan-9-aminen - 79 -
2.5.1.1 Synthese der Imine - 79 -
2.5.1.2 Umsetzung zum Amin - 80 -
2.5.2 Funktionalisierung von 3,7-Dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan (2) - 82 -
2.5.2.1 Demethylierung - 82 -
2.5.2.3 Darstellung von Derivaten ausgehend vom Monosalz - 84 -
2.5.3 Darstellung von 7-(Phenylmethyl)-3-thia-7-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-amin - 86 -

2.6 Zusammenstellung der kernresonanzspektroskopischen Daten - 88 -
2.6.1 Allgemeines - 88 -
2.6.2 Derivate des 3,7-Dimethyl-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decans - 90 -
2.6.2.1 9-Acetyl-3,7-dimethyl-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan (II) - 90 -
2.6.2.2 9-Ethyl-3,7-dimethyl--3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan (III) - 95 -
2.6.2.3 9-Benzoyl-3,7-dimethyl-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan (I) - 97 -
2.6.2.4 3,7-Dimethyl-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan-9-carbonsäure-(1,1-dimethylethyl)ester (IV) - 98 -
2.6.2.5 3-Cyano-7-methyl-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan-9-carbonsäure-(1,1-dimethylethyl)ester (V) - 99 -
2.6.3 Derivate von 3-Methyl-7-(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan - 101 -
2.6.3.1 3-Methyl-7-(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan (VII) - 101 -
2.6.3.2 3-Methyl-7-(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan-9-carbonsäure-(1,1-dimethylethyl)ester (VIII) - 103 -
2.6.3.3 3-Cyano-7-(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan-9-carbonsäure-(1,1-dimethylethyl)ester (IX) - 104 -
2.6.3.4 3-Methyl-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan-9-carbonsäure-(1,1-dimethyl ethyl)ester (X) - 107 -
2.6.4 Derivate des 3,7-Bis(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decans - 109 -
2.6.4.1 3,7-Bis(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan (XI) - 109 -
2.6.4.2 9-Acetyl-3,7-bis(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan (XII) - 110 -
2.6.4.3 9-Ethyl 3,7-bis(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan (XIII) - 112 -
2.6.4.4 3,7-Bis(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan-9-carbonsäure-(1,1-dimethylethyl)ester (XV) - 113 -
2.6.4.5 3-(Phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan-9-carbonsäure-(1,1-dimethylethyl)ester (XVI) - 115 -
2.6.4.6 9-Acetyl-3-(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan (XIV)) - 118 -
2.6.5 Derivate des 7-(Phenylmethyl)-3-thia-7,9-diazabicyclo[3.3.2]decans - 120 -
2.6.5.1 7-(Phenylmethyl)-3-thia-7,9-diazabicyclo[3.3.2]decan-9-carbonsäure, (1,1-Dimethylethyl)ester (XVII) - 120 -
2.6.5.2 9-Acetyl-7-(phenylmethyl)-3-thia-7,9-diazabicyclo[3.3.2]decan (XVIII) - 125 -
2.6.5.3 9-Ethyl-7-(phenylmethyl)-3-thia-7,9-diazabicyclo[3.3.2]decan (XIX) - 126 -

3. EXPERIMENTELLER TEIL - 128 -

3.1 Allgemeines - 128 -
3.1.1 Lösungsmittel - 128 -
3.1.2 Absolute Lösungsmittel - 128 -
3.1.3 Allgemeine Reagenzien - 128 -
3.1.4 Dünnschichtchromatographie - 129 -
3.1.5 Säulenchromatographie - 129 -
3.1.6 NMR-Spektroskopie - 130 -
3.1.7 Schmelzpunkte - 130 -

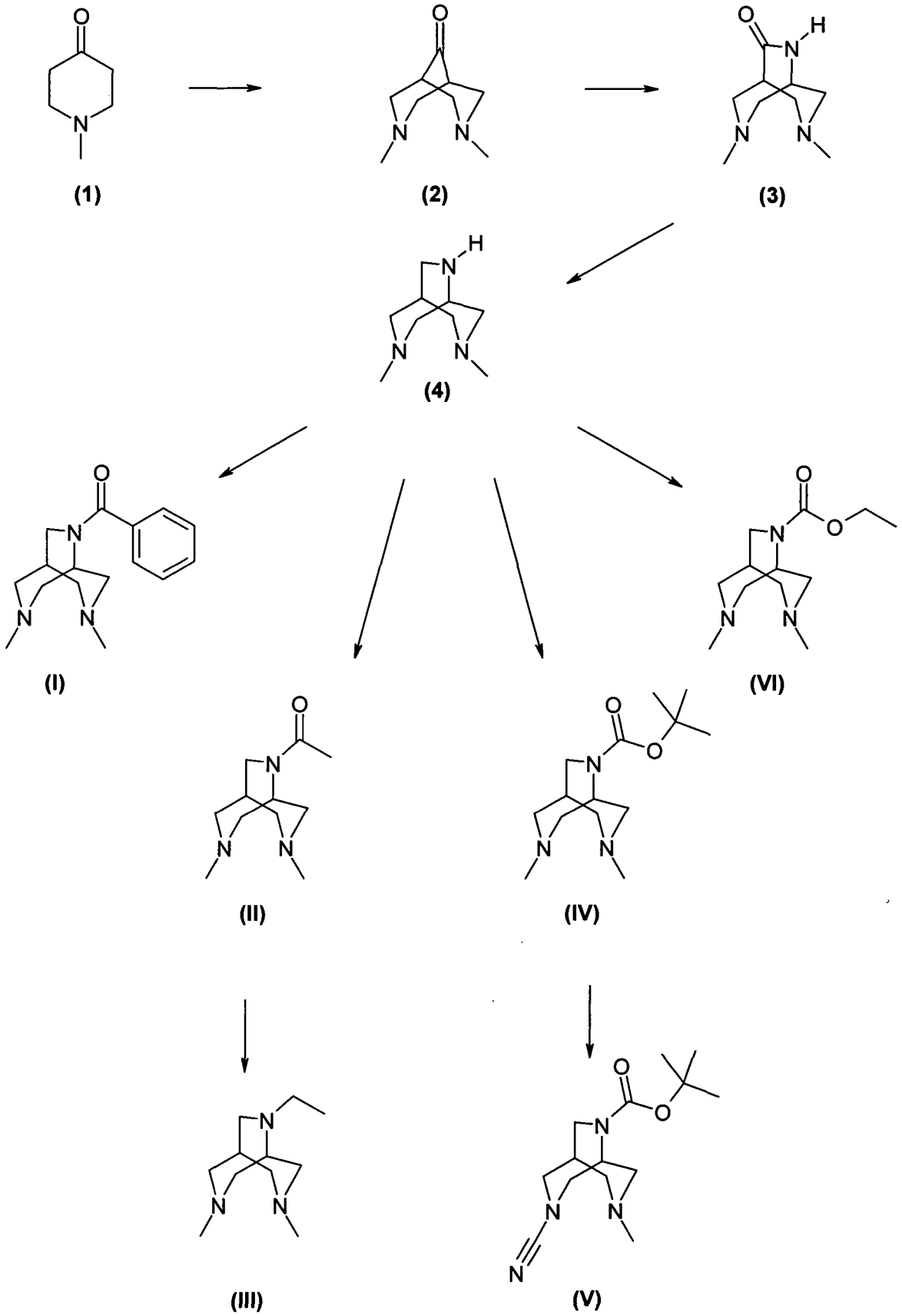
3.2 Synthese der Verbindungen - 131 -
3.2.1 Darstellung von 3,7-Dimethyl-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan - 131 -
3.2.1.1 3,7-Dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-on (2) - 131 -
3.2.1.2 3,7-Dimethyl-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan-10-on (3) - 133 -
3.2.1.3 3,7-Dimethyl-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan (4) - 135 -
3.2.2 Darstellung von 3-Methyl-7-(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan - 137 -
3.2.2.1 3-Methyl-7-(phenylmethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-on (5) - 137 -
3.2.2.2 3-Methyl-7-(phenylmethyl)- 3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan-10-on (6) - 139 -
3.2.2.3 3-Methyl-7-(phenylmethyl)- 3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan (VII) - 141 -
3.2.3 Darstellung von 3,7-Bis(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan - 143 -
3.2.3.1 3,7-Bis(phenylmethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-on (8) - 143 -
3.2.3.2 3,7-Bis(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan-10-on (9) - 145 -
3.2.3.3 3,7-Bis(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan (XI) - 147 -
3.2.4 Darstellung von 7-(Phenylmethyl)-3-thia-7,9-diazabicyclo[3.3.2]decan - 149 -
3.2.4.1 7-(Phenylmethyl)-3-thia-7-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-on (11) - 149 -
3.2.4.2 7-(Phenylmethyl)-3-thia-7,9-diazabicyclo[3.3.2]decan-10-on (12) - 151 -
3.2.4.3 7-(Phenylmethyl)-3-thia-7,9-diazabicyclo[3.3.2]decan (13) - 153 -
3.2.5 Darstellung von 9-Acetyl-Derivaten - 155 -
3.2.5.1 9-Acetyl-3,7-dimethyl-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan (II) - 155 -
3.2.5.2 9-Acetyl-3,7-bis(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan (XII) - 156 -
3.2.5.3 9-Acetyl-7-(Phenylmethyl)-3-thia-7,9-diazabicyclo[3.3.2]decan (XVIII) - 157 -
3.2.6 Darstellung der 9-Ethyl-Derivate - 159 -
3.2.6.1 9-Ethyl-3,7-dimethyl-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan (III) - 159 -
3.2.6.2 9-Ethyl-3,7-bis(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan (XIII) - 160 -
3.2.6.3 9-Ethyl-7-(phenylmethyl)-3-thia-7,9-diazabicyclo[3.3.2]decan (XIX) - 161 -
3.2.7 Weitere 9-substituierte Derivate von 3,7-Dimethyl-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan (4) - 163 -
3.2.7.1 9-Benzoyl-3,7-dimethyl-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan (I) - 163 -
3.2.7.2 3,7-Dimethyl-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan-9-carbonsäureethylester (VI) - 165 -
3.2.8 Triheterobicyclo[3.3.2]decan-9-carbonsäure-(1,1-dimethylethyl)ester - 167 -
3.2.8.1 3,7-Dimethyl-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan-9-carbonsäure-(1,1-dimethylethyl)ester (IV) - 167 -
3.2.8.2 3-Methyl-7-(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan-9-carbonsäure-(1,1-dimethylethyl)ester (VIII) - 168 -
3.2.8.3 3,7-Bis(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan-9-carbonsäure-(1,1-dimethylethyl)ester (XV) - 169 -
3.2.8.4 7-(Phenylmethyl)-3-thia-7,9-diazabicyclo[3.3.2]decan-9-carbonsäure-(1,1-dimethylethyl)ester (XVII) - 170 -
3.2.9 Darstellung von 7-debenzylierten Derivaten - 172 -
3.2.9.1 3-Methyl-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan-9-carbonsäure-(1,1-dimethyl ethyl)ester (X) - 172 -
3.2.9.2 9-Acetyl-3-(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan (XIV) - 175 -
3.2.9.3 3-(Phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan-9-carbonsäure-(1,1-dimethylethyl)ester (XVI) - 177 -
3.2.10 Darstellung von 3-Cyano-Derivaten - 179 -

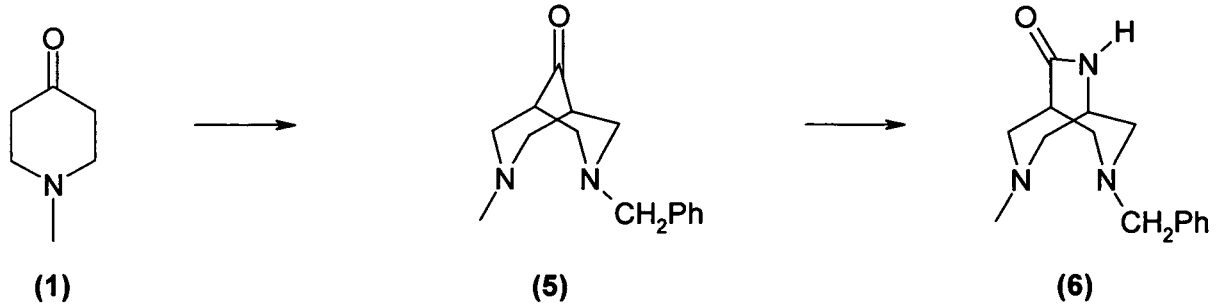
3.2.10.1 3-Cyano-7-methyl-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan-9-carbonsäure-(1,1-dimethylethyl)ester (V) - 179 -
3.2.10.2 3-Cyano-7-(phenylmethyl)- 3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan-9-carbonsäure-(1,1-dimethylethyl)ester (IX) - 181 -
3.2.11 Derivate der Bicyclo[3.3.1]nonanone - 183 -
3.2.11.1 N-(3-methyl-7-(phenylmethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ylidene)benzolmethanamin (XX) - 183 -
3.2.11.2 3-Methyl-N,7-bis(phenylmethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-amin (XXI) - 185 -

4. LITERATURVERZEICHNIS - 187 -

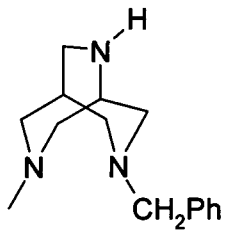
LEBENSLAUF - 191 -

FORMELSCHEMATA

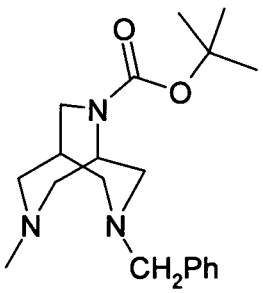




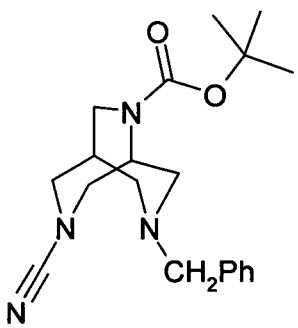
(1) (5) (6)



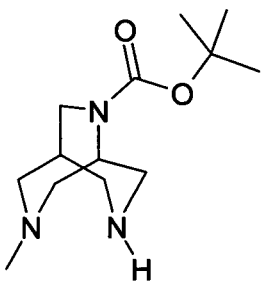
(VII)



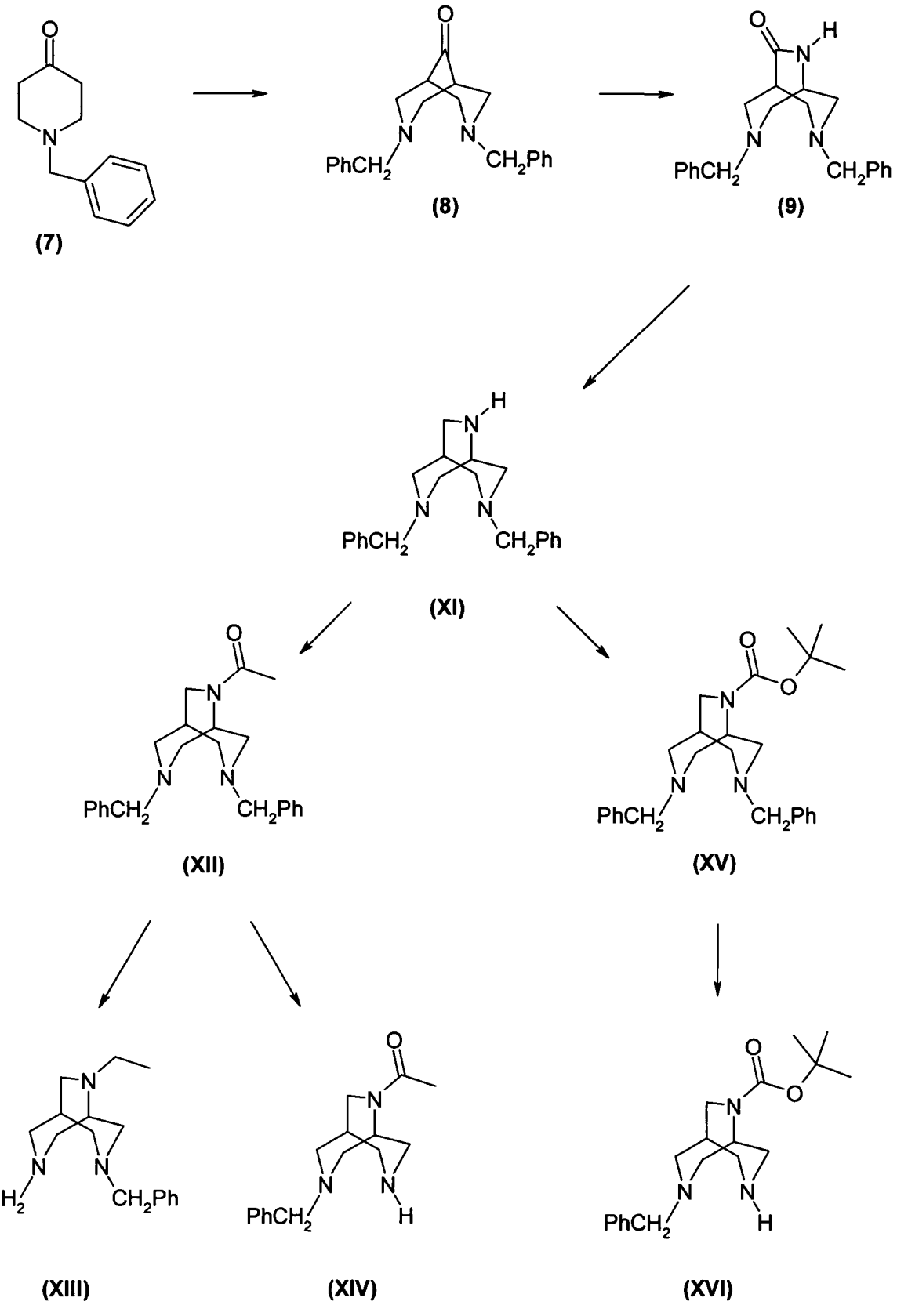
(VIII)

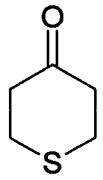


(IX)

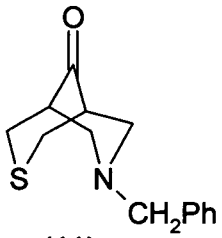


(X)

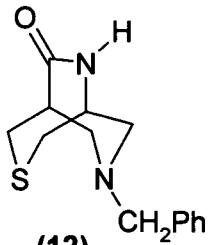

O
N
PhCH2
CH2Ph
H
(7)
(8)
(9)
(XI)
(XII)
(XV)
(XIII)
(XIV)
(XVI)



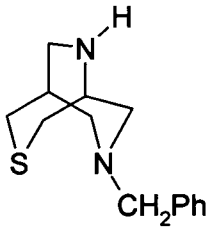
(10)



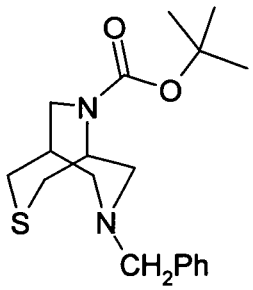
(11)



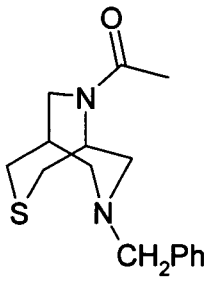
(12)



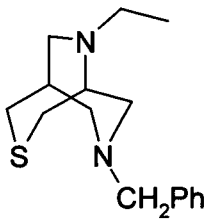
(13)



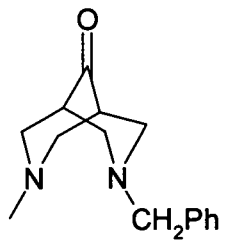
(XVII)



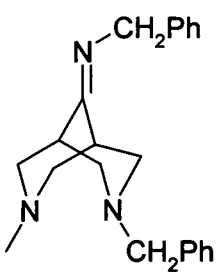
(XVIII)



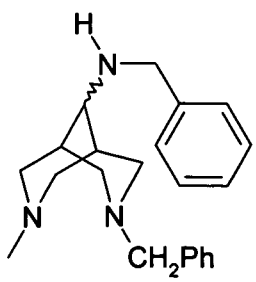
(XIX)



(5)



(XX)



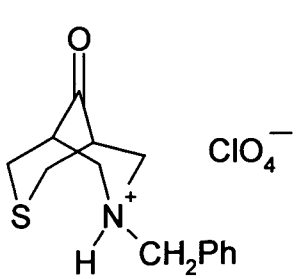
(XXI)

1. Allgemeiner Teil

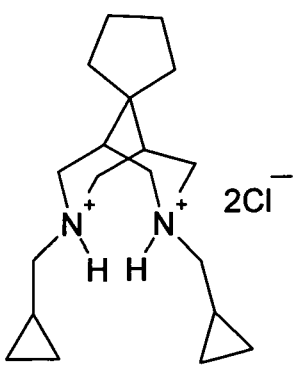
Diheterobicyclo[3.3.1]nonan-9-one sind seit längerem in der chemischen Literatur bekannt. So können diese Systeme einerseits als Precursor für komplexere Derivate dienen und andererseits durch ihre pharmakologischen Eigenschaften ihre Anwendung in der Medizin finden.

Einige Derivate wurden im Hinblick auf ihre Wirkung als Antiarrhythmika, also Mittel zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen, Screenings unterzogen und auch schon als solche eingesetzt [96JMC2559], [90OPP255], [84JMC758].
Nach ihren elektrophysiologischen Wirkungsmechanismen werden die Antiarrhythmika in 4 verschiedene Klassen (Klasse-I- bis Klasse-IV nach V. Williams [84JCP129]) eingeteilt.
Klasse I Antiarrhythmika hemmen den Einstrom von Natrium in die Zellen. Sie werden in weitere 3 Subklassen unterteilt. Klasse II Antiarrhythmika bewirken eine Reduktion der Erregbarkeit des Herzmuskels, weil sie die Betarezeptoren, die durch Adrenalin angeregt werden, blockieren. Dadurch wird der Herzschlag verlangsamt. Antiarrhythmika der Klasse III hemmen den Kaliumausstrom aus den Zellen, was eine Verlängerung der Aktionspotentialdauer bewirkt. Der Herzschlag wird langsamer. Bei Antiarrhythmika der Klasse IV handelt es sich um Kalziumantagonisten. Durch Hemmung des langsamen Kalziumeinstroms in die Zellen vermindert sich die Erregungsbildung und die Erregungsausbreitung. Auch hier ist der Effekt eine Verlangsamung des Herzschlags.

A konnte eindeutig eine Wirkung als Klasse I Antiarrhythmikum nachgewiesen werden, während es sich bei **B** um einen Vertreter der Klasse III Antiarrhythmika handelt („Tedisamil").



A

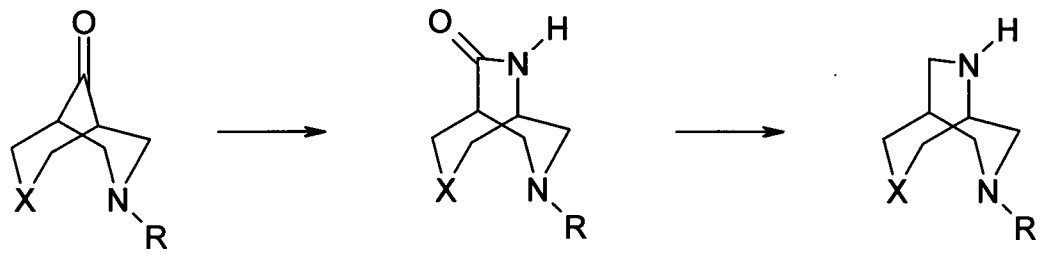


"Tedisamil"

B

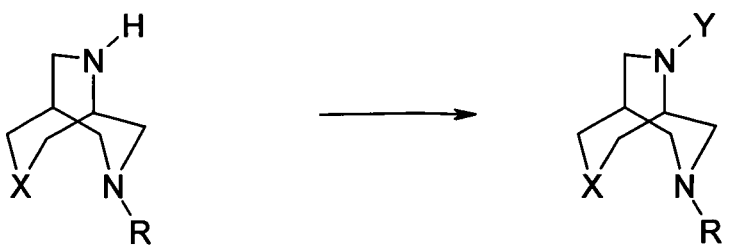
Ziel dieser Arbeit war es, ausgehend von Diheterobicyclo[3.3.1]nonan-9-onen eine Reihe neuer Derivate herzustellen, wobei das Hauptaugenmerk auf der Synthese der Triheterobicyclo[3.3.2]decane und davon abgleiteten Systemen lag, da diese Substanzklasse in der chemischen Literatur bisher weitgehend unerforscht blieb.

Bei der vorliegenden Arbeit konnte auf schon erbrachte Arbeiten der Arbeitsgruppe von Prof. Fröhlich aufgebaut werden.
Die Darstellung der Diheterobicyclo[3.3.1]nonane sowie die Ringexpansion zu den Triheterobicyclo[3.3.2]decanonen und anschließende Reduktion zu den Triheterobicyclo[3.3.2]decanen konnte teilweise übernommen und zur direkten Synthese der Triheterobicyclo[3.3.2]decane eingesetzt werden.



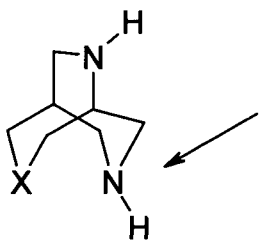
X = S, NR
R = NCH_3, CH_2Ph

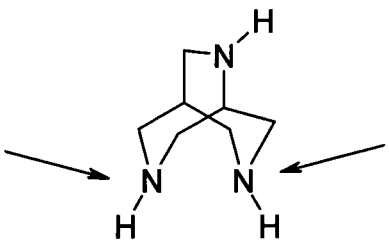
Ausgehend von den Triheterobicyclo[3.3.2]decanen wäre einerseits durch Variation der Substituenten in Position 9 (N-H) und andererseits durch Abbau von R zum sekundären Amin die Darstellung einer Vielzahl in der Literatur noch nicht bekannter Substanzen möglich.



Y = COPh, $COCH_3$, ..

In der Folge sollten durch Einführung von geeigneten Funktionalitäten an den freien Aminen in Position 3 bzw. 7 weitere komplexe Systeme dargestellt werden.





Im Anschluß an die Arbeiten an den Triheterobicyclo[3.3.2]decanen wurde basierend auf die Arbeit von M. Kozich auch die Darstellung von Derivaten der Diheterobicyclo[3.3.1]nonan-9-one in Angriff genommen [93TH2].

2. Spezieller Teil

2.1 Allgemeines

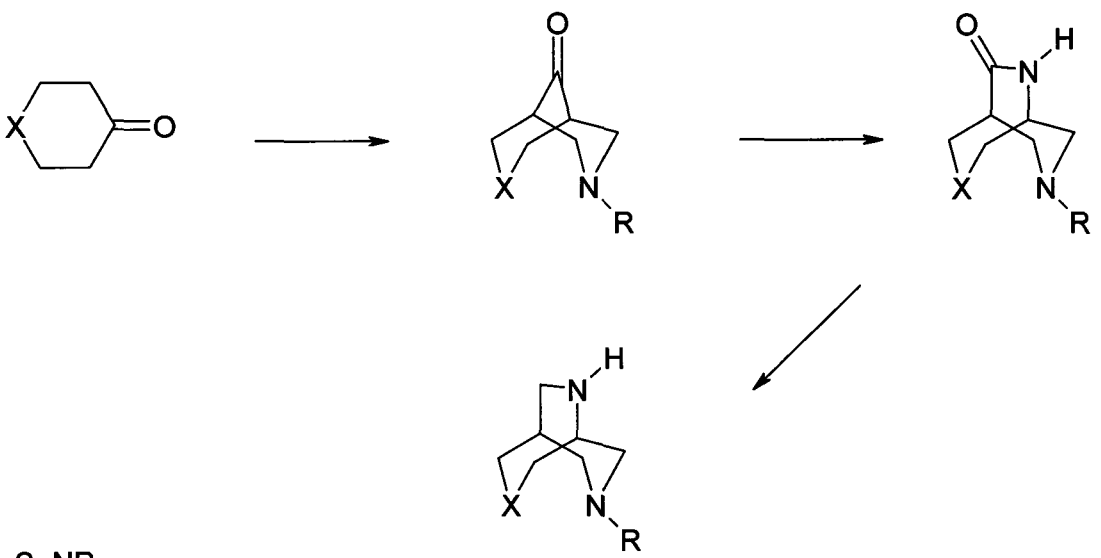
Die Darstellung der 3,7-Diheterobicyclo[3.3.1]nonane wurde in der Literatur schon oft diskutiert und verbessert [93TH2].
Durch Durchführung der Reaktionen in größeren Maßstäben als in den Vorarbeiten angegeben konnten die Reaktionen bei nahezu gleich guten Ausbeuten zur gezielten Synthese von 3,7,9-Triheterobicyclo[3.3.2]decanen genutzt werden.

Im Anschluß an die Synthese dieser Grundkörper wurde das Hauptaugenmerk auf die Synthese von Derivaten der Triheterobicyclo[3.3.2]decane gelegt. Da diese bicyclischen Systeme in der Literatur bisher weniger Beachtung fanden als die Bicyclononane wurde versucht, durch gezielte Reaktionen an Position 9 bzw. 3 und 7 neue und potentiell nützliche Derivate herzustellen.

2.2 Darstellung der Grundkörper

Ausgehend von den entsprechenden 4-Piperidonen bzw. Tetrahydro-4H-thiopyran-4-on wurden in einem ersten Schritt durch eine Doppel-Mannichkondensation 3,7-Diheterobicyclo[3.3.1]nonane gewonnen, woraus durch Ringerweiterung mittels Schmidt-Umlagerung 3,7,9-Triheterobicyclo[3.3.2]decanone gewonnen wurden. In einem letzten Schritt konnten die Amide zu den 3,7,9-Triheterobicyclo[3.3.2]decanen umgesetzt werden.

Diese 3-stufige Synthese wurde bereits in der Literatur erfolgreich angewendet [93TH1], [93TH2], [93JOC7670]. Da die Triheterobicyclo[3.3.2]decane als Precursor für neue Derivate dienten, war es notwendig, möglichst große Mengen in guter Reinheit herzustellen.



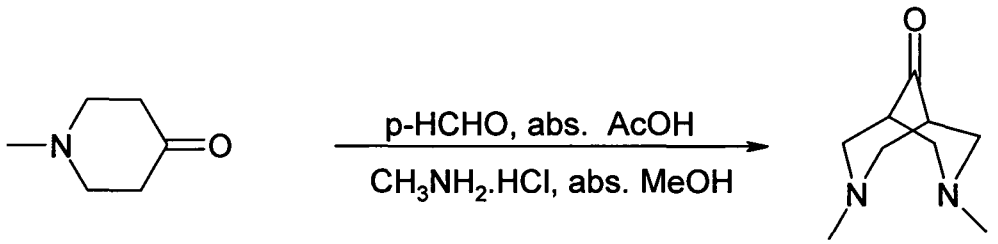
X = S, NR
R = CH_3, CH_2Ph

2.2.1 3,7-Dimethyl-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan

Die 3 Stufen konnten analog zur Literatur durchgeführt werden [93TH2]. Es gelang teilweise, die Ausbeuten durch Variation der Reinigungsmethoden der Rohprodukte zu verbessern. In scale-up Versuchen erwiesen sich die Ausbeuten auch als reproduzierbar.

2.2.1.1 3,7-Dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-on (2)

Die Darstellung von 3,7-Diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-on durch eine so genannte „Doppel-Mannich-Kondensation" ausgehend von 1-Methyl-4-piperidon **(1)** wird in der Literatur sehr detailliert beschrieben.

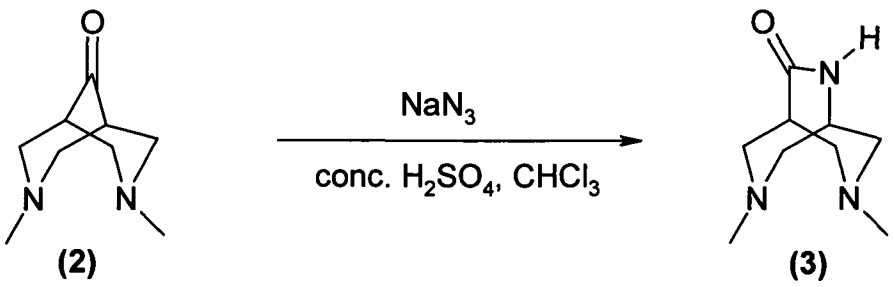


(1) **(2)**

Zu einer Suspension von 8 Äquivalenten Paraformaldehyd, 1 Äquivalent Methylamin Hydrochlorid und 0.5 Äquivalente abs. Essigsäure in abs. Methanol wurde frisch destilliertes N-Methyl-4-piperidon **(1)** in 0.5 Äquivalenten abs. Essigsäure und Methanol hinzugefügt. Es wurde 3 Tage auf Rückfluss gekocht und anschließend basisch-wässrig aufgearbeitet. Das Reinprodukt wurde durch Kugelrohrdestillation im Hochvakuum erhalten (53% der Theorie, 118% der Literatur).

2.2.1.2 Umlagerung zum 3,7-Dimethyl-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan-10-on (3)

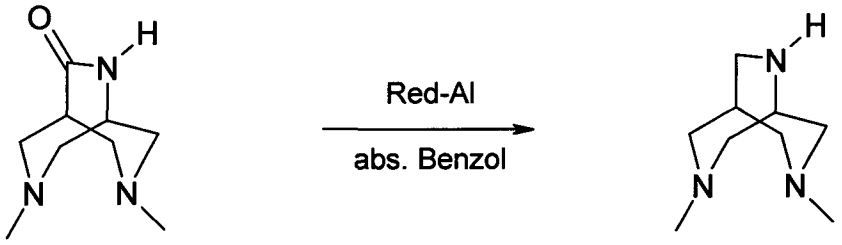
Das Amid **(3)** wurde durch Schmidt-Umlagerung erhalten.



(2) (3)

Zu einer Lösung von **(2)** in abs. Chloroform wurden 5 Äquivalente konz. Schwefelsäure und 1.85 Äquivalente Natriumazid hinzugefügt. Nach 8 Stunden Rühren bei Rückflusstemperatur wurde wässrig – basisch aufgearbeitet und das Produkt durch Extraktion mit Chloroform mit 40% der Theorie isoliert.
In diesem Fall konnte die in der Literatur angegebenen Ausbeuten in keinem Fall erhalten werden.

2.2.1.3 Reduktion zu 3,7-Dimethyl-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan (4)



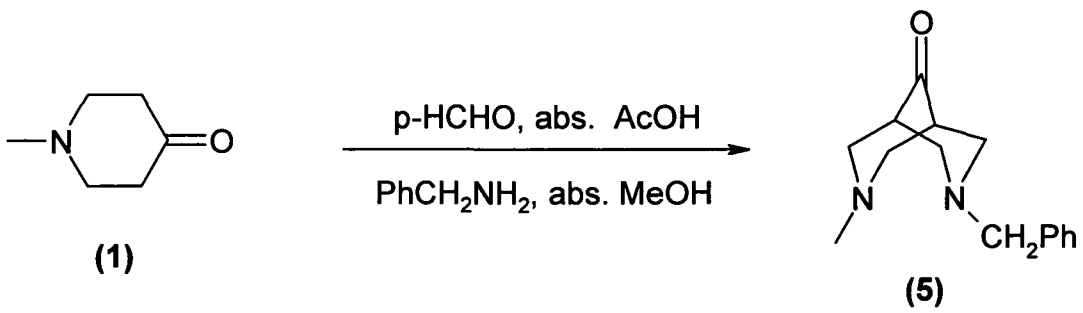
(3) (4)

Die Reduktion zum Amin wurde analog zur Literatur mit Red-Al durchgeführt:
Eine Lösung des Amids in abs. Benzol wurde mit 2.95 Äquivalenten Red-Al versetzt und die Reaktionsmischung wurde anschließend 5 Tage auf Rückfluss erhitzt. Die Aufarbeitung erforderte 2-3 stündiges Rühren bei pH=2 um den Red-Al-Komplex zu zerstören, gefolgt von basisch-wässriger Aufarbeitung. Die in der Literatur bevorzugte Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie erbrachte nicht die erwünschte Ausbeute, daher wurde das Reinprodukt durch Kugelrohrdestillation gewonnen (86% der Theorie). Durch diese Variation der Reinigungsmethode konnte die in der Literatur erreichte Ausbeute von 67% der Theorie eindeutig gesteigert werden.

2.2.2 3-Methyl-7-(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan

2.2.2.1 3-Methyl-7-(phenylmethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-on (5)

Die Darstellung erfolgte auch hier durch Doppel-Mannich-Kondensation [93TH2].

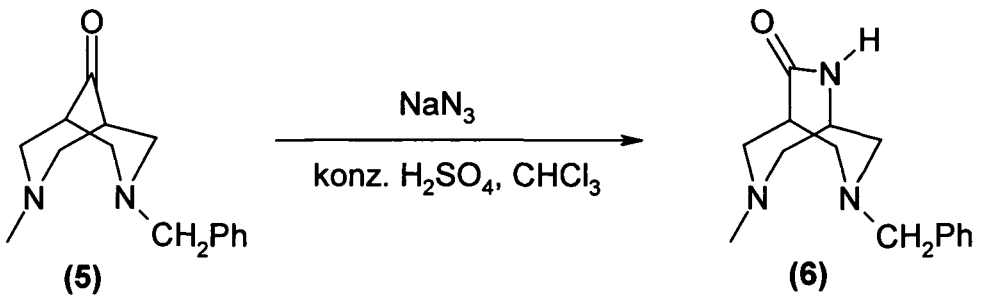


(1) **(5)**

Zu einer Suspension von 8 Äquivalenten Paraformaldehyd in abs. Methanol wurden nacheinander Lösungen von jeweils 1 Äquivalent Benzylamin und frisch destilliertem N-Methyl-4-piperidon **(1)** in abs. Essigsäure und abs. Methanol zugegeben. Es wurde 3 Tage auf Rückfluss gekocht und dann basisch-wässrig aufgearbeitet. Das Reinprodukt konnte durch mehrmaliges Auskochen mit Petrolether mit 84 % der Theorie (114% der Literatur) gewonnen werden. Diese Ausbeute konnte auch bei einer Verdoppelung der Ansatzgröße reproduziert werden.

2.2.2.2 3-Methyl-7-(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan-10-on (6)

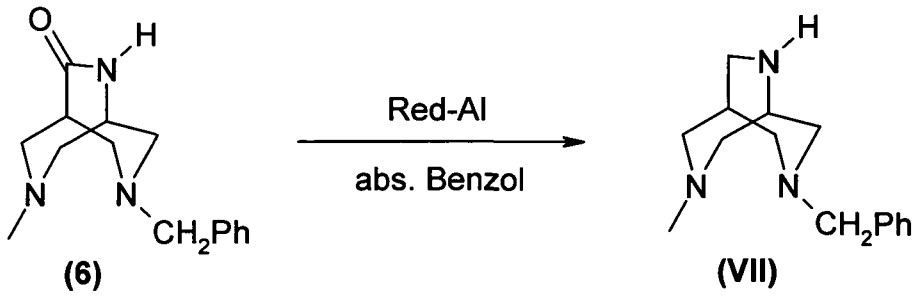
Bei der Darstellung von **(6)** konnte analog zur Literatur vorgegangen werden [93JOC7670].



(5) (6)

Zu einer Lösung von **(5)** in Chloroform wurden bei 0°C erst 15 Äquivalente konz. Schwefelsäure und dann 2 Äquivalente Natriumazid hinzugefügt. Nach 8stündigem Erhitzen auf Rückflusstemperatur wurde wässrig aufgearbeitet und das Produkt **(6)** mit 89 % der Theorie gewonnen. Eine zusätzliche Reinigung konnte durch Umkristallisation aus Methanol erreicht werden.
Die gute Ausbeute konnte auch bei Scale-up der Reaktion erhalten werden (Ansatzgröße bezogen auf **(5)**: 12.38 g).

2.2.2.3 3-Methyl-7-(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan (VII)



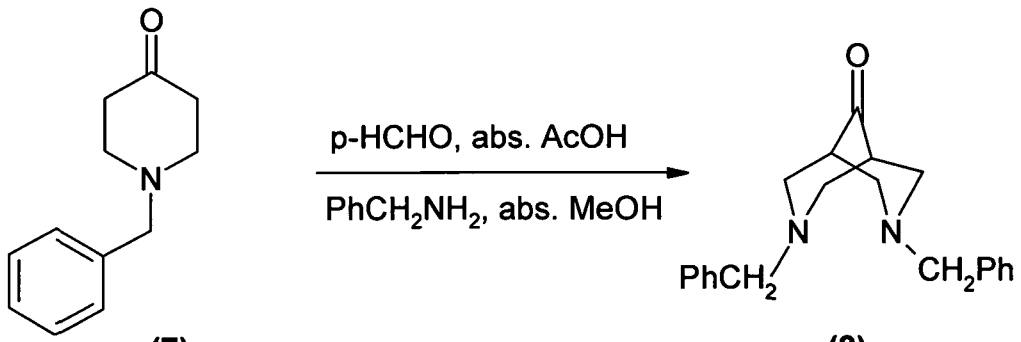
(6) (VII)

(VII) wurde bisher noch nicht hergestellt, da aber die Reduktion mit Red-Al bei den analogen Systemen (vergleiche 3,7-Dimethyl-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan **(4)**) gute Ausbeuten erzielte, wurde auch hier auf das bewährte Reduktionsmittel zurückgegriffen.
5 Äquivalente Red-Al wurden zu **(6)** in abs. Benzol getropft und das Gemisch wurde 5 Tage auf Rückfluss erhitzt. Die Zerstörung des Red-Al-Komplexes erfolgte durch 3stündiges Rühren mit konz. Salzsäure, das Amin wurde durch basisch-wässrige Hydrolyse und Extraktion freigesetzt.
Die Reinigung erforderte eine Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: Methanol : Triethylamin = 2:1), wodurch das Produkt mit 46% der Theorie gewonnen werden konnte.

2.2.3 3,7-Bis(phenylmethyl]-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan

2.2.3.1 3,7-Bis(phenylmethyl)-3,7-diazabicyclo[2.2.1]nonan-9-on (8)

Bei der Darstellung von **(8)** durch Mannich-Kondensation wurde analog zu den Vorarbeiten von B. Guttmann vorgegangen [93TH1].

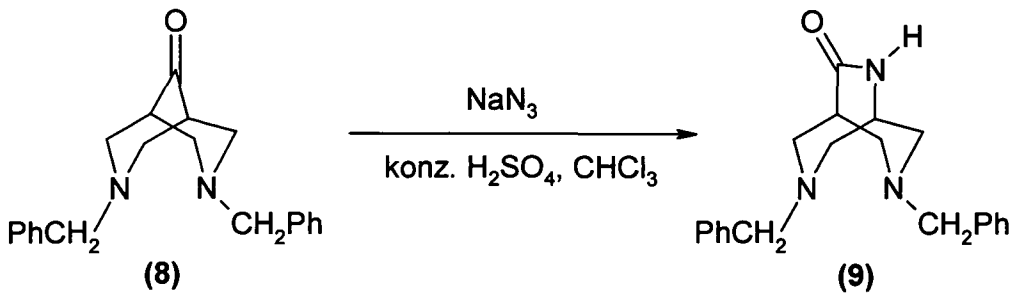


(7) **(8)**

Zu einer Suspension von 8 Äquivalenten Paraformaldehyd in abs. Methanol wurden nacheinander Lösungen von jeweils 1 Äquivalent N-Benzyl-4-piperidon **(4)** und Benzylamin in Essigsäure und Methanol gegeben. Es wurde 3 Tage auf Rückfluss erhitzt und anschließend wässrig-basisch aufgearbeitet. Das Reinprodukt konnte durch Auskochen mit Petrolether mit 61% d. Theorie (123% d. Literatur) erhalten werden.
Diese Ausbeute konnte bei einem 3.5 fachen Ansatz (Ansatzgröße: 43.5 g von **(7)**) mit 57% der Theorie nahezu reproduziert werden.

2.2.3.2 3,7-Bis(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan-10-on (9)

Die Schmidt-Umlagerung zu **(9)** wurde schon publiziert und konnte daher analog zur Literatur durchgeführt werden [93JOC7670].

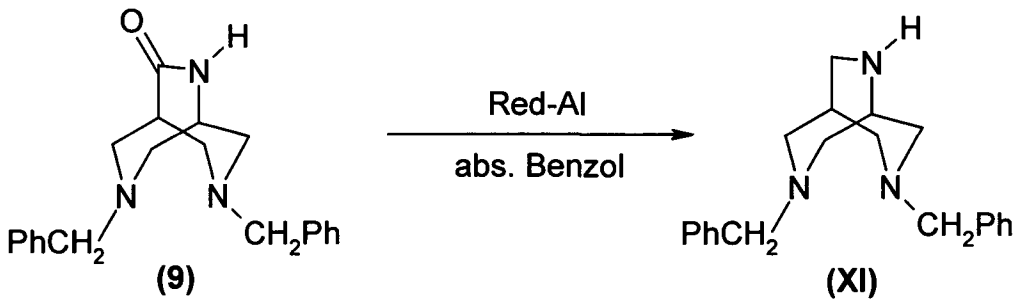


(8) (9)

6 Äquivalente konz. Schwefelsäure und 2 Äquivalente Natriumazid wurden nacheinander zu einer auf 0°C gekühlten Lösung aus **(8)** in abs. Chloroform gegeben. Es wurde 45 Minuten auf Raumtemperatur und anschließend über Nacht bei Rückflusstemperatur erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgte wässrig-basisch. Durch Reinigung durch Umkristallisation aus Methanol konnte **(9)** als gelber Feststoff erhalten werden (79% der Theorie).

2.2.3.2 3,7-Bis(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan (XI)

Bei der bicyclischen Base **(XI)**, die durch Reduktion von **(9)** zugänglich ist, handelt sich um eine in der Literatur noch nicht dargestellte Substanz.



(9) (XI)

Da die Verwendung von Red-Al als Reduktionsmittel bei den verwandten bicyclischen Basen zu guten Umsätzen geführt hat, wurde hier derselbe Weg gewählt.

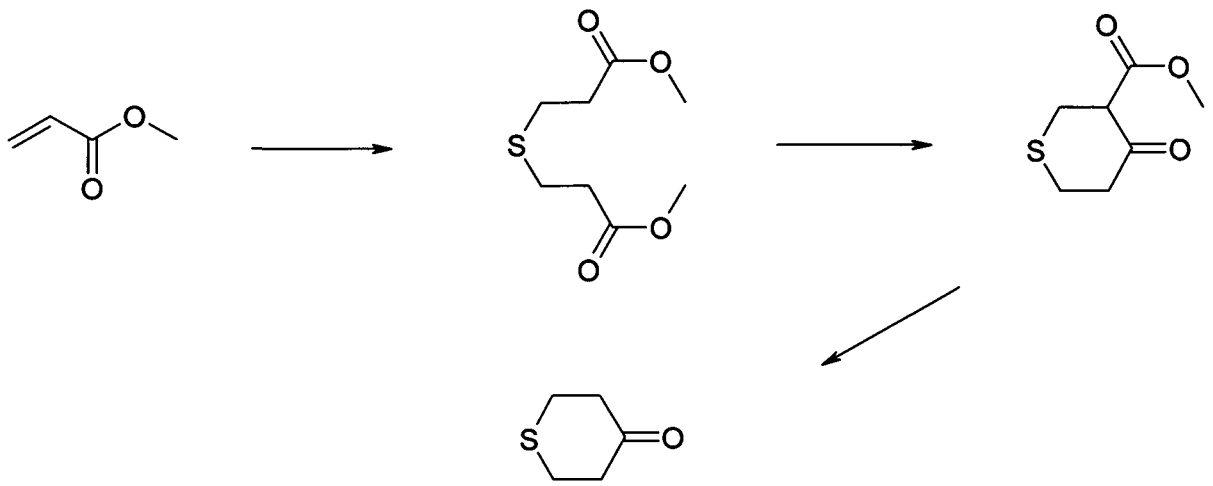
2.95 Äquivalente Red-Al wurde zu einer Lösung von **(9)** in abs. Benzol getropft und die Reaktionslösung wurde 5 Tage auf Rückfluss erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde wässrig-sauer hydrolysiert, und nochmals 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt um den Red-Al-Komplex zu zerstören. Nach wässrig-basischer Aufarbeitung konnte das Amin freigesetzt werden.

Das Reinprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie gewonnen.
Da die Ausbeute niemals höher als 18% der Theorie war, wurde eine alternative Reinigungsmethode angewendet. Es wurde versucht, das Reinprodukt durch Kugelrohrdestillation im Hochvakuum zu erhalten. Dadurch konnte zwar eine bessere Ausbeute erhalten werden, aber die vollständige Abtrennung des 1-Methoxyethanols, das als Nebenprodukt bei der Hydrolyse des Red-Al-Komplexes entsteht, wurde auf diese Weise nicht erreicht. Somit stellte die Säulenchromatographie den einzigen Weg dar, um ein reines Produkt zu erhalten.

2.2.4 7-(Phenylmethyl)-3-thia-7,9-diazabicyclo[3.3.2]decan

2.2.4.1 Tetrahydro-4H-thiopyran-4-on (10)

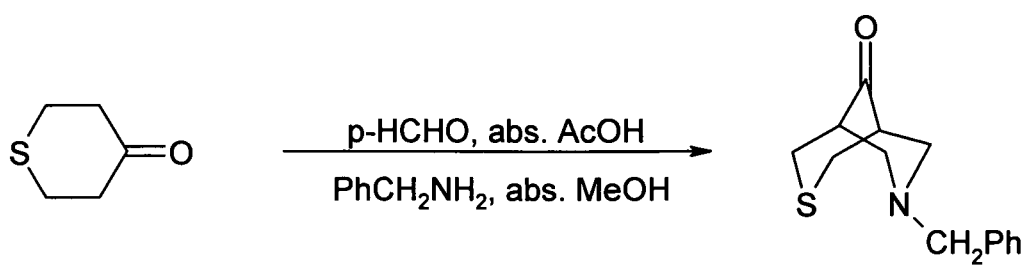
Tetrahydro-4H-thiopyran-4-on **(10)** wurde in einer 3 stufigen Synthese nach einer Institutsvorschrift ausgehend von Acrylsäuremethylester in ausreichender Menge und akzeptabler Reinheit dargestellt [47JA241], [51JOC232].



(10)

2.2.4.2 7-(Phenylmethyl)-3-thia-7-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-on (11)

Zur Darstellung von **(11)** durch eine „Doppel-Mannichreaktion" konnte analog zur Literatur vorgegangen werden [93TH2].

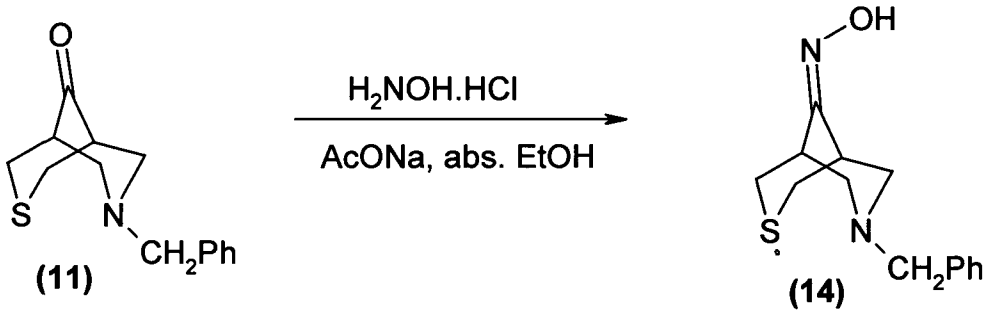


(10) **(11)**

Eine Suspension von 8 Äquivalenten Paraformaldehyd und 1 Äquivalent Benzylamin in Methanol wurde auf Rückfluss erhitzt und mit **(10)** in abs. Methanol versetzt. Es wurde über Nacht auf Rückfluss erhitzt und anschließend wässrig aufgearbeitet. Das Reinprodukt konnte durch Auskochen des Rohproduktes mit Petrolether mit 45% der Theorie (128% der Literatur) erhalten werden. Diese gute Ausbeute konnte auch bei Scale-up der Reaktion erzielt werden.

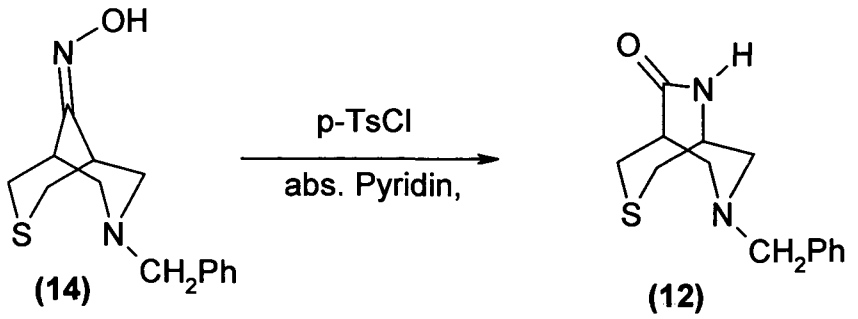
2.2.4.3 7-(Phenylmethyl)-3-thia-7,9-diazabicyclo[3.3.2]decan-10-on (12)

Die Synthese von **(12)** wurde in der Literatur mittels Beckmann-Umlagerung durchgeführt.
Ausgangssubstanz der Beckmann-Umlagerung ist das Oxim **(14)**, welches in einem 1. Schritt aus **(11)** hergestellt wurde.

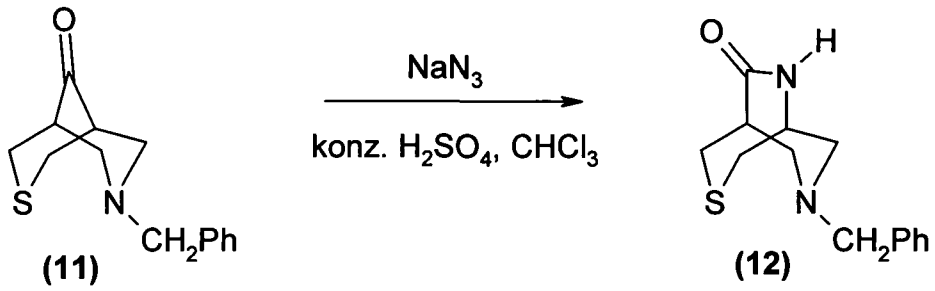


Dazu wurde **(11)** 4 Stunden mit 2 Äquivalenten Hydroxylamin-Hydrochlorid und 3 Äquivalenten Natriumacetat in abs. Ethanol auf Rückfluss erhitzt. Durch wässrige Aufarbeitung konnte das feste Produkt mit einer Ausbeute von 75% der Theorie erhalten werden.

Das Oxim wurde dann unter klassischen Beckmann-Bedingungen mit Toluolsulfonsäurechlorid in Pyridin zum gewünschten Produkt **(12)** umgelagert.



Da es nicht möglich war, das Produkt auf diese Art und Weise in ausreichender Reinheit und Menge zu erhalten, wurde versucht die Umlagerung zum Amid analog zu den anderen bicyclischen Basen mittels Schmidt-Umlagerung durchzuführen [93JOC7670].

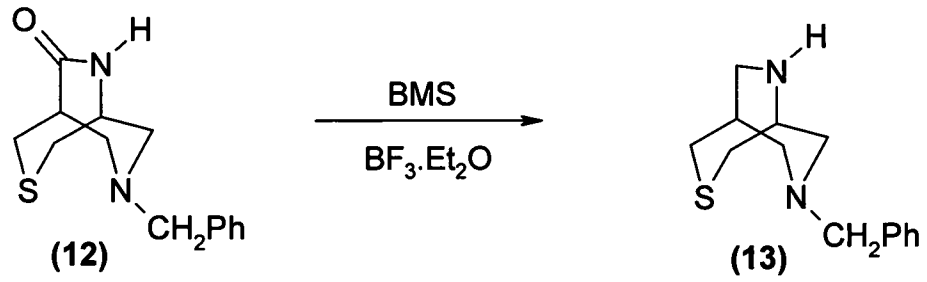


Eine gekühlte Lösung des Bicyclononanons **(11)** wurde mit 10 Äquivalenten konz. Schwefelsäure und 2 Äquivalenten Natriumazid versetzt. Nach 8 stündigem Rühren bei Rückflusstemperatur wurde wässrig aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde aus Methanol umkristallisiert.
Das gewünschte Amid konnte mit einer Ausbeute von 35% d. Theorie erhalten werden.

Durch die alternative Darstellung des Amids **(12)** konnte die Synthesesequenz im Vergleich zur Literatur um einen Schritt gekürzt und das Amid in guter Reinheit erhalten werden.

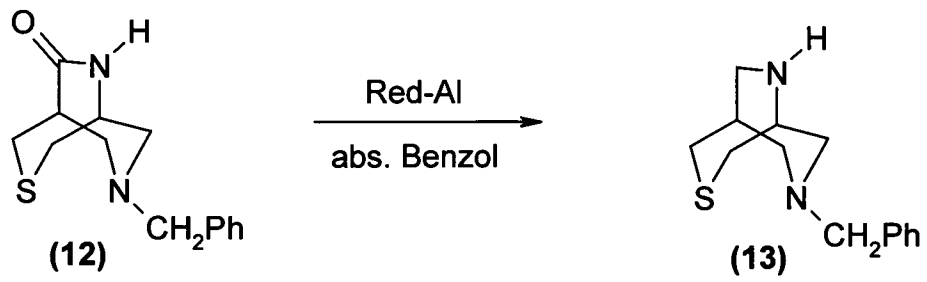
2.2.4.4 7-(Phenylmethyl)-3-thia-7,9-diazabicyclo[3.3.2]decan

Die Reduktion des Amids **(12)** zum freien Amin wurde mit BMS/BF_3.OEt_2 durchgeführt [93TH2].



(12) **(13)**

Da auch in diesem Fall die in der Literatur angegebene Ausbeute nie erreicht werden konnte, wurde in einem weiteren Versuch Red-Al als Reduktionsmittel angewendet, mit dem schon bei den verwandten Systemen gute Ausbeuten erzielt wurden.

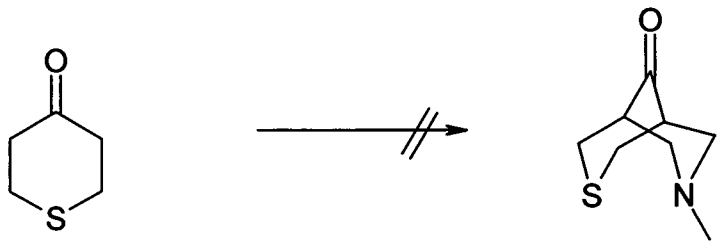


(12) **(13)**

2.95 Äquivalente Red-Al wurden zu einer Lösung des Amids **(12)** in abs. Benzol getropft und 6 Tage auf Rückfluss erhitzt. Die Aufarbeitung erforderte, dass nach Gießen auf Wasser zuerst mit konz. HCl sauer gestellt und 2 Stunden bei pH=2 gerührt wurde um den entstandenen Red-Al-Komplex zu zerstören.
Nach wässrig-basischer Aufarbeitung wurde **(13)** mit einer Ausbeute von 74% der Theorie erhalten. Das Reinprodukt konnte ohne weitere Reinigung eingesetzt werden.
Somit konnte die Ausbeute durch Anwendung einer alternativen Reduktionsmethode von 36% auf 74% der Theorie wesentlich gesteigert werden.

2.2.5 7-Methyl-3-thia-7-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-on (Z15)

Der Darstellung von 3,7-Dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-on folgend sollte durch Umsetzung von **(10)** das entsprechende 7-Methyl-3-thia-7-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-on synthetisiert werden.



(10) **(Z15)**

Zu einer Suspension von 8 Äquivalenten Paraformaldehyd in abs. Methanol wurde eine Lösung von 8 Äquivalenten Methylamin Hydrochlorid in Eisessig und Methanol getropft. Der Reaktionsansatz wurde auf Rückfluss erhitzt und **(10)** wurde als Lösung in Methanol in einem dazugegeben. Es wurde 5 Tage auf Rückfluss erhitzt. Es wurde eingeengt und dann mit Diethylether gewaschen. Die wässrige Phase wurde alkalisiert und mit Chloroform extrahiert. Zur Reinigung wurde das erhaltene Rohprodukt mit Petrolether ausgekocht. Laut ^{1}H-NMR entstand eine Vielzahl von Produkten, deren Auftrennung nicht möglich war.

2.3 9-Alkylderivate der 3,7,9-Triheterobicyclo[3.3.2]decane

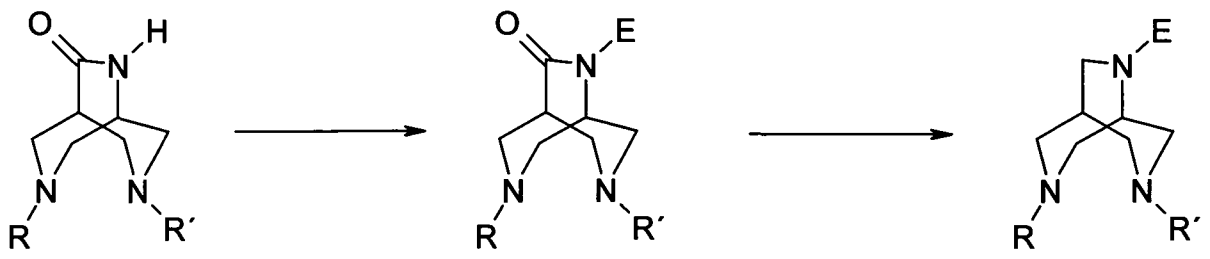
Die Triheterobicyclo[3.3.2]decane sollten in der Folge als Precursor für eine Reihe von neuen bicyclischen Basen dienen.

2.3.1 Darstellung von 9-methylierten bzw. 9-benzylierten Basen

Zur Darstellung von 9-Methyl-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decanen wurden verschiedene Reaktionswege ausgehend einerseits von 3,7,9-Triazabicyclo[3.3.2]decan-10-onen und andererseits von 3,7,9-Triazabicyclo[3.3.2]decanen untersucht.

2.3.1.1 Darstellung ausgehend von Amiden

Ausgehend vom Amid sollte gemäß dem folgenden Schema zuerst die Methylgruppe am Stickstoff in Position 9 eingeführt und dann erst die Reduktion zum Amin durchgeführt werden.

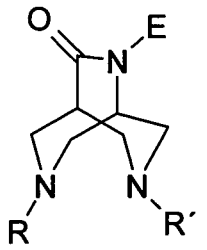


R,R´ = CH_3 **(3)**
R = CH_3, R´ = CH_2Ph **(6)**
R, R´ = CH_2Ph **(9)**

E = CH_3, CH_2Ph

Eine geeignete Base sollte das Amid zuerst deprotonieren, welches dann im 2. Schritt mit einem geeigneten Methylierungsreagens zum gewünscht Produkt reagiert.

Folgende Produkte sollten auf diese Weise synthetisiert werden:



R,R´ = CH_3 , E = CH_3 **(Z16)**
R = CH_3, R´ = CH_2Ph, E = CH_3 **(Z17)**
R = CH_3, R´ = CH_2Ph, E = CH_2Ph **(Z18)**
R, R´ = CH_2Ph, E =CH_2Ph **(Z19)**

Es wurden mehrere Versuche durchgeführt, durch Variation der folgenden Parameter sollte das gewünschte Produkt in guter Reinheit und Ausbeute isoliert werden:

- Es wurden verschiedene Basen zur Deprotonierung verwendet
- Anzahl Äquivalente der eingesetzten Basen
- Reaktionszeit
- Reaktionstemperatur
- Anzahl Äquivalente der eingesetzten Elektrophile
- Elektrophil

Bei den verwendeten Basen handelt es sich um einerseits NaH, das in der chemischen Literatur verbreitet Verwendung für die verschiedensten Reaktionen findet, und andererseits Natriumtrimethylsilanolat, dessen Potential in der organischen Synthese intensiv erforscht wird.

Eine allgemeine Versuchsbeschreibung unter der Verwendung von Na-Silanolat lautet [84TL5831], [2000TL3747]:

Eine Lösung des entsprechenden Amids in abs. Dichlormethan wurde zu einer Suspension von Na-Silanolat in abs. Dichlormethan getropft. Der Ansatz wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit Methyliodid versetzt. Nach weiteren 20 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde mit 20%iger NaOH

gewaschen. Das nach Abrotieren des Lösungsmittels erhaltene braune Öl wurde am Hochvakuum getrocknet.

Folgende Variante wurde zur Durchführung der Reaktion mit NaH als Base durchgeführt [87H437], [93TL7001]:

Zu einer Lösung des Amids in abs. DMF wurde NaH zugegeben. Es wurde gerührt, und schließlich langsam mit Methyliodid versetzt. Nach einer weiteren Rührzeit wurde das DMF abdestilliert, mit Dichlormethan aufgenommen und einrotiert.

Eine Zusammenfassung der Versuche zeigt die folgende Tabelle.

Tabelle 2.3.1. Zusammenfassung: Versuche zur Synthese von 9-Methyl- bzw. 9-Benzyl- substituierten Triazabicyclo[3.3.2]decanderivaten

Versuchs-nummer	**Ziel-substanz**	**Amid**	**Base [Äqu.]**	**Elektrophil [Äqu.]**	**Reaktionszeit [Stunden]**	
					vor Zugabe von E	**nach Zugabe von E**
V1	**(Z16)**	**(3)**	$NaOSi(CH_3)_3$ [1.25]	MeI [2]	3	20
V2	**(Z16)**	**(3)**	$NaOSi(CH_3)_3$ [1.25]	MeI [3]	3	20
V3	**(Z17)**	**(6)**	$NaOSi(CH_3)_3$ [1.25]	MeI [2]	4	21
V4	**(Z17)**	**(6)**	$NaOSi(CH_3)_3$ [2]	MeI [2]	5	19
V5	**(Z19)**	**(9)**	$NaOSi(CH_3)_3$ [2.25]	BnBr [2x2.5]	1.5	18/20
V6	**(Z16)**	**(3)**	NaH [1.25]	MeI [3]	4.5	20
V7	**(Z16)**	**(3)**	NaH [1.25]	MeI [3]	1, 60°C	36, 60°C
V8	**(Z17)**	**(6)**	NaH [1.25]	MeI [1.5]	1, 120°C	3, 120°C
V9	**(Z18)**	**(6)**	NaH [2.5]	BnBr [2x2.5]	0.25 120°C	3.5/18.7 5 120°C

Folgende Probleme ergaben sich bei der Durchführung der Versuche bzw. während der Reinigung:

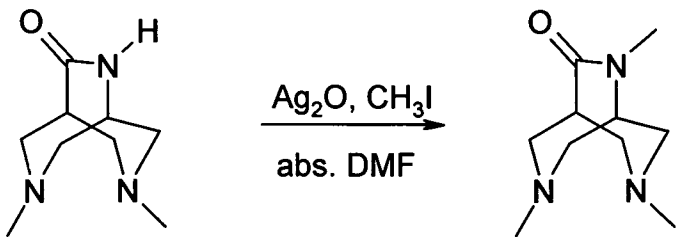
Da DMF bedingt durch den hohen Siedepunkt schwer abzutrennen ist, wurde im Anschluss an die Reaktionen versucht, eine große Menge durch Mikrodestillation im Feinvakuum abzudestillieren. Die Reste konnten nur im Hochvakuum abgesaugt werden.

Eine Reinigung durch Umkristallisation wurde dadurch erschwert, dass es sich sowohl bei den eingesetzten Edukten sowie den gewünschten Produkten um Amide handelte, die sehr schwer löslich sind. Es war nicht möglich, eine selektive Trennung zwischen Edukt/Reaktionsprodukt durch Umkristallisation aus MeOH, EtOH oder Isopropanol zu erreichen.

Die Suche nach einem passendem Laufmittel für DC bzw. Säulenchromatographie gestaltete sich ebenfalls sehr schwierig: So konnte in Chloroform-Mischungen nur Zersetzung beobachtet werden, während in MeOH/Triethylamin-Mischungen keine Trennung bzw. überhaupt nur ein Startfleck beobachtet werden konnte

Das in **V1** isolierte Rohprodukt konnte zwar aus Methanol umkristallisiert werden, es handelte sich allerdings nur um Zersetzungsprodukte.
Bei **V2** scheiterte die Umkristallisation aus Methanol, auch hier konnte das gewünschte Produkt **(Z16)** nicht erhalten werden.
In **V3** konnte nur Zersetzungsprodukte isoliert werden.
Das in **V4** isolierte Rohprodukt konnte nicht gereinigt werden. Es handelte sich um ein Gemisch aus einer Vielzahl von Nebenprodukten.
V5 brachte ebenfalls nicht das gewünschte Ergebnis: Alle Reinigungsversuche scheiterten, das gewünschte Produkt **(Z19)** konnte nicht isoliert werden.
Bei **V6** konnte ein farbloser Feststoff gewonnen werden, der bei der Aufarbeitung ausfiel. Die Umkristallisation aus Methanol scheiterte, es handelte sich um Zersetzungsprodukte.
Jede Reinigung erübrigte sich bei **V7**: Das Edukt hatte sich zersetzt.
Bei **V8** konnte nach Zugabe der Base das Ausfallen eines olivgrünen Feststoffes beobachtet werden. Die Lösung klarte erst bei Zugabe von Methyliodid wieder auf. Durch Umkristallisation aus Isopropanol konnte schließlich ein Feststoff gewonnen werden, dessen ^{1}H-Spektrum allerdings auf teilweise Zersetzung hinwies.
Bei **V9** konnte durch Digerieren des Rohproduktes in Diethylether : Hexan = 1:1 öliges Produkt gewonnen werden. Da dieses noch sehr verschmutzt war, wurde es einer weiteren Reinigung durch Kugelrohrdestillation im Hochvakuum unterzogen. Es konnten nur Zersetzungsprodukte detektiert werden.

Eine weitere Synthese von tertiären ausgehend von sekundären Amiden beschreiben Belyaev et al. [91S417].

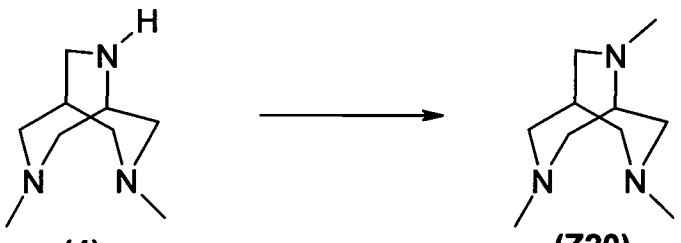


(3) **(Z16)**

Dabei wird **(3)** in Anwesenheit von 1.25 Äquivalenten Silberoxid mit 2.5 Äquivalenten Methyliodid in abs. DMF umgesetzt. Es wurde 18.5 Stunden bei 50°C gerührt und anschließend filtriert und eingedampft. Durch Auskochen des Rückstandes mit Chloroform konnte ein Rohprodukt gewonnen werden, wobei es sich aber wie sich nach ^{1}H-NMR-Analyse herausstellte um Zersetzungsprodukte handelte.

2.3.1.2 Darstellung ausgehend von Aminen

Zur Alkylierung eines sekundären Amins durch Deprotonierung mit einer starken Base und anschließender Addition eines geeigneten Elektrophils bieten sich mehrere Möglichkeiten:



(4) **(Z20)**

Versuch 10:

In einem ersten Ansatz wurde versucht, durch reduktive Aminierung nach Eschweiler-Clark unter der Verwendung von HCHO und HCOOH das gewünschte Produkt **(Z20)** herzustellen [2000OL875].

Zu **(4)** wurden erst 5 Äquivalente HCOOH und danach 1.2 Äquivalente HCHO auf einmal zugegeben. Es wurde auf einem Wasserbad erhitzt und dann noch 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach basisch-wässriger Aufarbeitung wurde der gelbe Rückstand einer ^{1}H-NMR-Analyse unterzogen. Es konnten nur Zersetzungsprodukte detektiert werden.

Versuch 11:

Eine Variante der reduktiven Aminierung funktioniert unter der Anwendung von Natriumcyanoborhydrid [2000ARPMAS287].
14 Äquivalente Formaldehyd und 2.2 Äquivalente Natriumcyanoborhydrid wurden nacheinander zu einer Lösung von **(4)** in Methanol gegeben. Es wurde 4.5 Tage auf Rückfluss erhitzt und dann hydrolysiert und basisch aufgearbeitet. Beim Versuch, das Gemisch durch Flash-Säulenchromatographie zu trennen trat jedoch Zersetzung auf der Säule ein und es war nicht möglich, das gewünschte Reinprodukt zu isolieren.

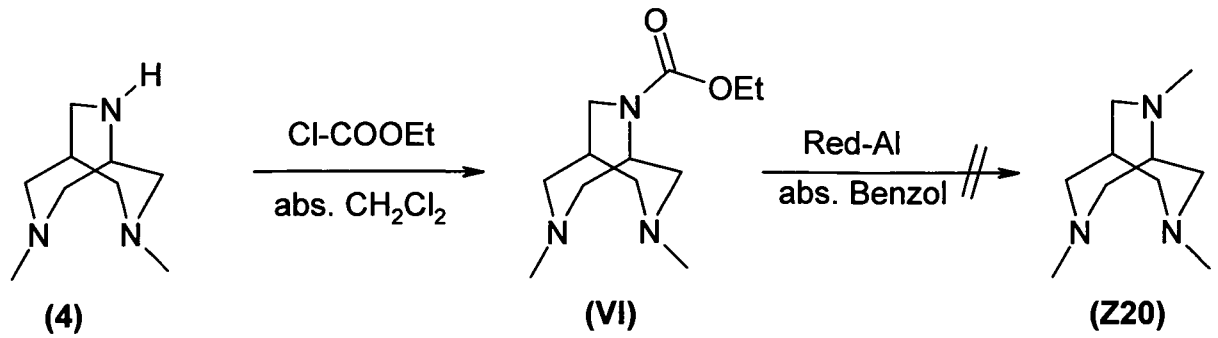
Versuch 12:

Eine weitere Methode beschreibt die Anwendung einer Kombination aus Zinkchlorid und Natriumborhydrid in Dichlormethan [95SC2061].

Eine Mischung aus **(4)**, 1 Äquivalent Paraformaldehyd und 2 Äquivalenten Zinkchlorid wurden bei Raumtemperatur in abs. Dichlormethan gerührt. Nach 1 Stunde wurde Natriumborhydrid zugefügt und anschließend weitere 4.5 Tage gerührt. Nach basischer Aufarbeitung wurde der erhaltene Rückstand einer ^{1}H-NMR-Analyse unterzogen. Das gewünschte Produkt **(Z20)** konnte jedoch inmitten der vielen Nebenprodukte nicht detektiert werden.

Versuch 13:

Schließlich sollte eine 2-stufige Synthese das gewünschte Produkt hervorbringen.
So wurde Amin **(4)** zuerst in ein Carbamat umgesetzt, welches ein geeignetes Reduktionsmittel zur Methylgruppe abbauen sollte.



(4) **(VI)** **(Z20)**

Die Einführung einer Carbamatgruppe gelang durch Reaktion von **(4)** mit 1 Äquivalent Chlorameisensäureethylester in abs. Dichlormethan. Nach einer Reaktionszeit von 20 Stunden konnte nach wässriger Aufarbeitung **(VI)** mit 25% der Theorie isoliert werden.

Für den nächsten Schritt war es notwendig, ein geeignetes Reduktionsmittel zu finden.
Carbamate sind zwar eigentlich relativ stabile Funktionalitäten, weshalb sie auch vielfach Anwendung als Schutzgruppe für Stickstoffverbindungen finden. Dennoch ist eine Abspaltung durch Umsetzung mit Metallhydriden möglich; dabei wird die Schutzgruppe nicht direkt abgespalten, sondern zur Methylgruppe reduziert [88JOC896]. Dieser Reaktionsweg sollte hier ausgenutzt werden.

Zu einer Lösung des Carbamats **(VI)** in abs. Benzol wurden 2.5 Äquivalente Red-Al getropft. Es wurde 4 Tage auf Rückfluss erhitzt und danach zur Zerstörung des Red-Al-Komplexes noch 3 Stunden stark sauer gerührt. Es wurde basisch gestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Es konnte nur Edukt rückgewonnen werden.

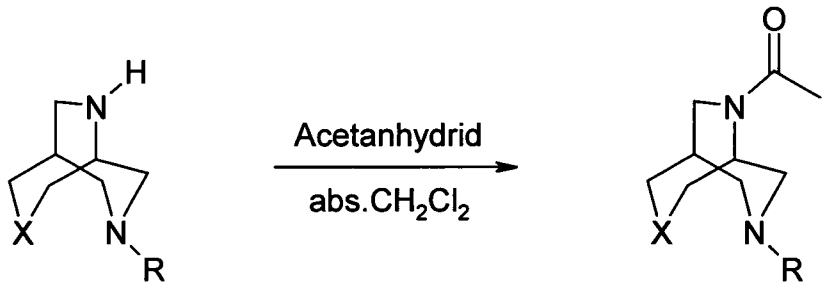
2.3.2 Darstellung von 9-Ethylderivaten

Da die Darstellung der in Position 9 alkylierten Derivate der 3,7,9-Triazabicyclo[3.3.2]decane nicht erfolgreich war, wurde ein anderer Ansatz zur Darstellung 9-Ethyl-substituierter Derivate versucht.
Die Synthese von 9-Ethylderivaten erfolgte durch 2 Schritte: Durch Umsetzung mittels Acetanhydrid oder Acetylchlorid erhielt man zunächst das 9-acetylierte Produkt, welches in der Folge zum 9-Ethylderivat reduziert werden sollte.

Durch die Verwendung von reaktiven Säurederivaten, wie Anhydride oder Säurehalogenide werden Amine bereitwillig in die entsprechenden Säurederivate umgesetzt.

2.3.2.1 9-Acetylderivate

Die Reaktion zum 9-Acetylderivat erfolgte durch Addition von 1 Äquivalent Acetanhydrid in abs. Dichlormethan zu einer leicht erwärmten Lösung des entsprechenden Amins in Dichlormethan. Das Ende der Reaktion wurde mittels Dünnschichtchromatographie bestimmt.
Da die so erhaltenen Produkte kaum Verunreinigungen aufwiesen, wurde auf eine weitere Reinigung verzichtet.



X = S, -NCH_3
R = CH_3, CH_2Ph

Zur Darstellung von 9-Acetyl-3,7-dimethyl-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan **(II)** wurde auch ein Versuch unter der Verwendung von Acetylchlorid als Alternative zu Acetanhydrid durchgeführt. Die Reaktionsdurchführung wurde beibehalten, aber das Reinprodukt konnte erst nach Destillation im Feinvakuum mit 55% der Theorie gewonnen werden.

Ein weiterer Versuch zur Acylierung wurde ausgehend von **(3)** unternommen: Das Amid **(3)** wurde mit 1.25 Äquivalenten $NaOSi(CH_3)_3$ in abs. Benzol vorgelegt und nach 3stündigem Rühren mit 2 Äquivalenten Acetanhydrid versetzt. Nach 18 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde mit NaOH gewaschen und einrotiert.

Die Aufnahme eines ^{1}H-NMR-Spektrums zeigte jedoch, dass kein Umsatz stattgefunden hatte – es wurde ausschließlich Edukt wiedergewonnen.

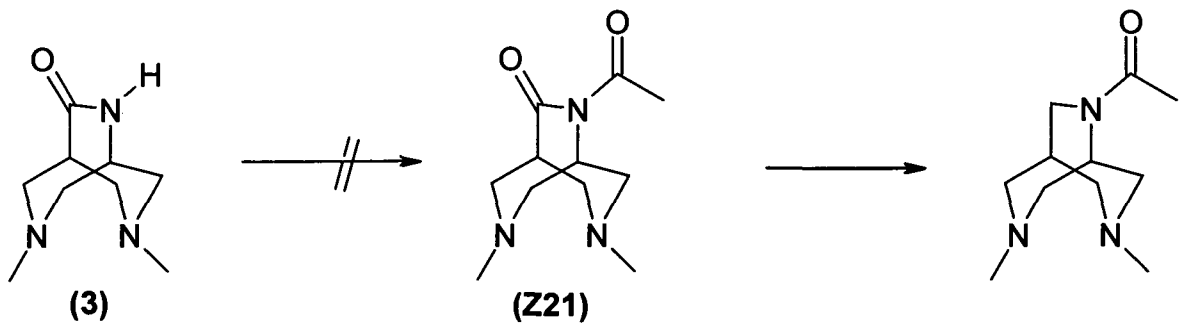
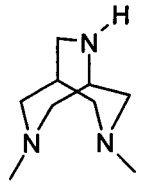
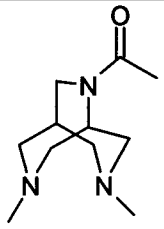
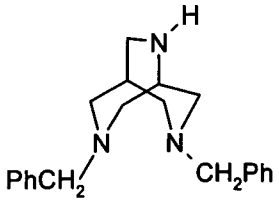
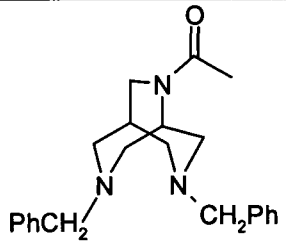
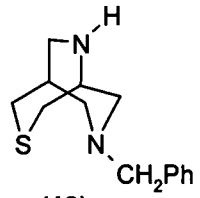
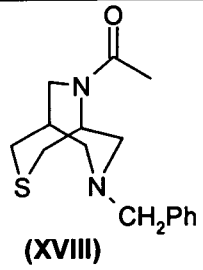
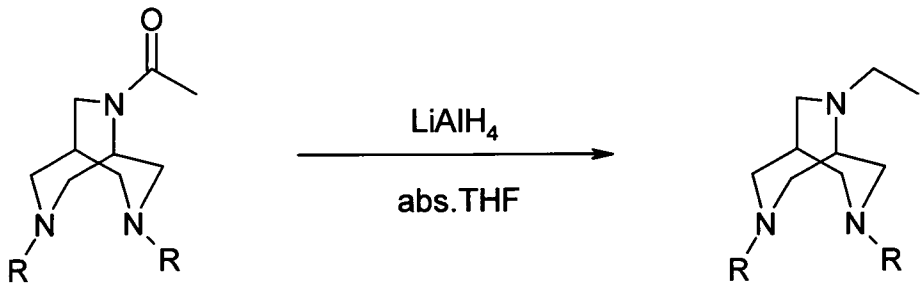


Tabelle 2.3.2 9-Acetylderivate der Triheterobicyclo[3.3.2]decane

Edukt	Produkt	Reaktionszeit [Tage]	Ausbeute [% d. Theorie]
 (4)	 (II)	1	69
 (XI)	 (XII)	3	98
 (13)	 (XVIII)	3	74

2.3.2.2 Reduktion zum 9-Ethyl-Derivat

Die 9-Acetylderivate wurden im nächsten Schritt zu den entsprechenden 9-Ethylderivaten reduziert.
Die Reduktion von Amiden zu Aminen gelingt durch die Anwendung von Metallhydriden, wie zB. Lithiumaluminiumhydrid.

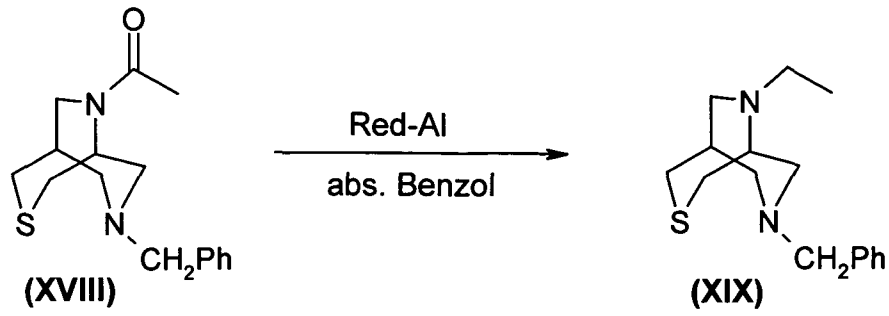


R = CH_3, CH_2Ph

Eine Lösung des entsprechenden Amids wurde zu einer Suspension von 2.5 Äquivalenten $LiAlH_4$ getropft und danach unter Rückfluss gerührt. Der Umsatz wurde mittels Dünnschichtchromatographie kontrolliert. Nach basisch-wässriger Aufarbeitung konnten die Rohprodukte erhalten werden.

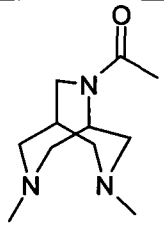
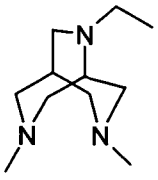
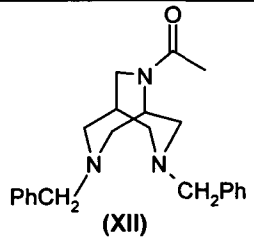
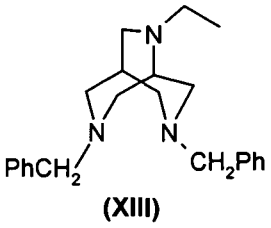
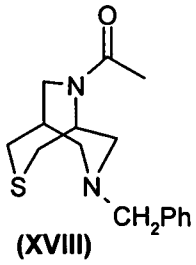
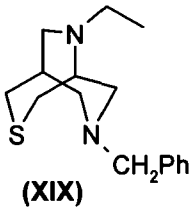
3,7-Dimethyl-9-ethyl-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan **(III)** wurde durch Flash-Säulenchromatographie (MeOH : NEt_3 = 2 : 1) gereinigt und mit 24% der Theorie gewonnen.
9-Ethyl-3,7-bis(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan **(XIII)** konnte ohne weiteren Reinigungsschritt sauber mit 92% der Theorie erhalten werden.

Bei der Reduktion von 9-Acetyl-7-(phenylmethyl)-3-thia-3,7-diazabicyclo[3.3.2]decan **(XVIII)** mit $LiAlH_4$ konnte jedoch nur Edukt isoliert werden. Es kommt hier vermutlich zu einer Komplexierung des Metalls durch das Schwefelatom, wodurch ein weiterer Angriff am Carbonyl verhindert wird. Daher wurde für diese Reaktion auf das schon bewährte Reduktionsmittel Red-Al zurückgegriffen.



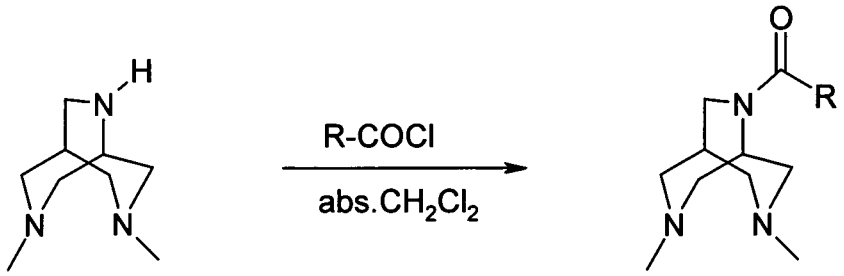
5 Äquivalente Red-Al wurden zu einer Lösung von **(XVIII)** in abs. Benzol getropft und die Mischung wurde auf Rückfluss gerührt. Nach basisch wässriger Aufarbeitung konnte das gewünschte Produkt mit 78% der Theorie erhalten werden.

Tabelle 2.3.3 9-Ethylderivate der Triheterobicyclo[3.3.2]decane

Edukt	Produkt	Reduktions -mittel	Reaktionszeit [Tage]	Ausbeute [% d. Theorie]
 (II)	 (III)	2.5 Äqu. $LiAlH_4$	2	24
 (XII)	 (XIII)	2.5 Äqu. $LiAlH_4$	4	92
 (XVIII)	 (XIX)	5 Äqu. Red-Al	6	78

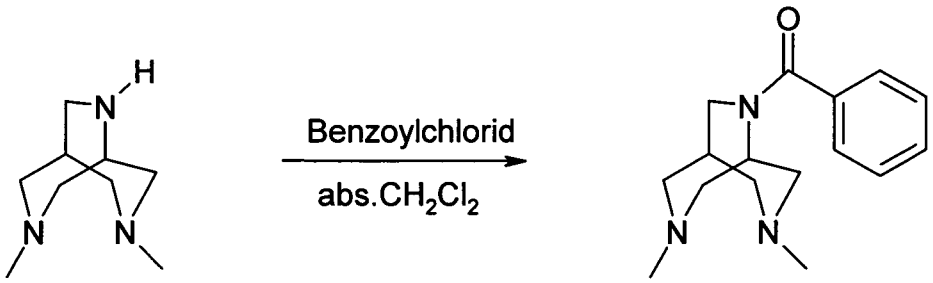
2.3.3 9-substituierte Derivate von 3,7-Dimethyl-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan (4)

Die folgenden Versuche wurden im Hinblick auf die Gewinnung von verschiedenen 9-substituierten Derivaten durch Umsetzung von **(4)** mit Carbonsäurehalogeniden ähnlich der Darstellung von 9-Acetyl-3,7-dimethyl-3,7,9-triazazbicyclo[3.3.2]decan **(II)** durchgeführt (Kapitel 2.3.2.1).



(4)

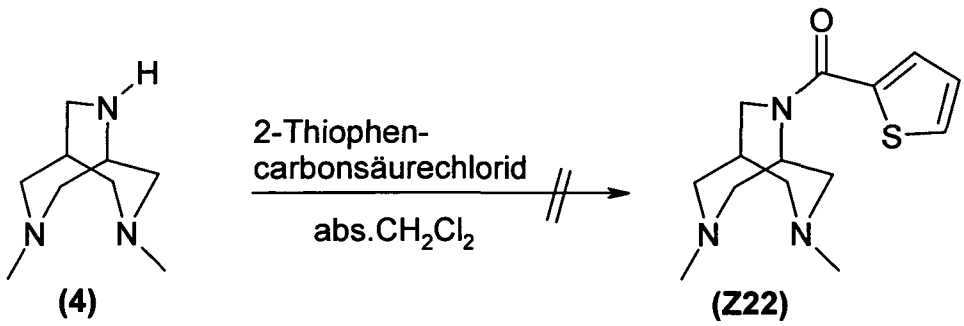
2.3.3.1 Darstellung von 9-Benzoyl-3,7-dimethyl-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan (I)



(4) **(I)**

Eine Lösung von **(4)** in abs. Dichlormethan und eine äquimolare Menge an Benzoylchlorid wurden 1 Tag bei Raumtemperatur gerührt. Nach Waschen mit $NaHCO_3$ wurde einrotiert. Das Reinprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: MeOH : NEt_3 = 2 : 1) mit 20% der Theorie erhalten.

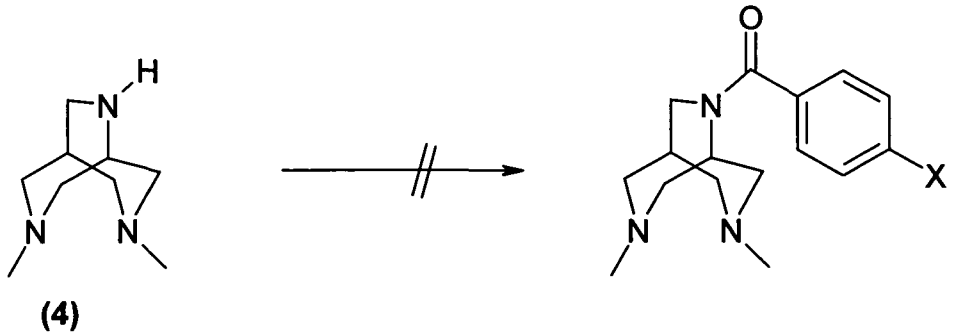
2.3.3.2 Umsetzung mit 2-Thiophencarbonsäurechlorid



2-Thiophencarbonsäurechlorid wurde zu einer Lösung von **(4)** in abs. Dichlormethan getropft und 1 Tag bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde hydrolysiert, mit $NaHCO_3$ gewaschen und einrotiert. Das Rohprodukt konnte nicht gereinigt werden.

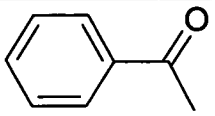
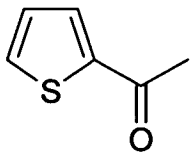
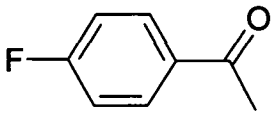
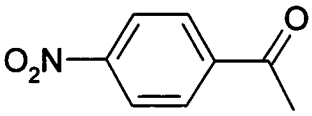
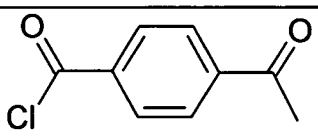
2.3.3.3 Umsetzung mit p-substituierten Benzoesäurechloriden

Bei der Umsetzung von **(4)** mit 4-substituierten Benzoesäurechloriden wurde nach einer modifizierten Schotten-Baumann-Reaktion vorgegangen [96JMC2559].



X = F **(Z23)**
X = NO_2 **(Z24)**
X = COCl **(Z25)**

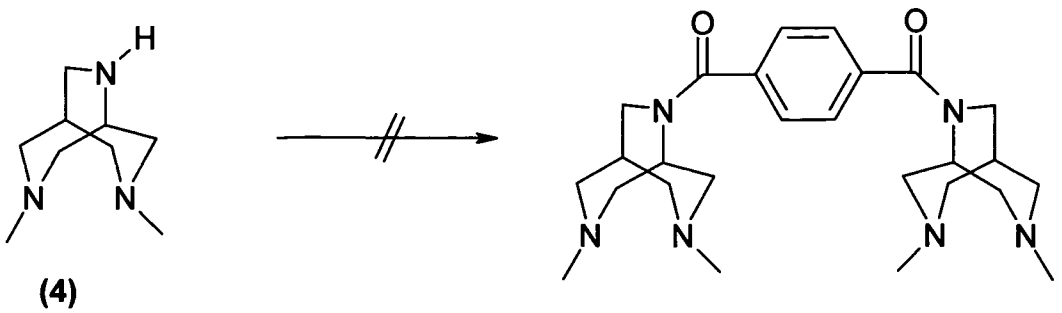
Tabelle 2.3.4 Reaktion von **(4)** mit Säurechloriden

	Säurechlorid	**R**	**Produkt**	**Ausbeute**
V1	Benzoylchlorid		**(I)**	20%
V2	2-Thiophencarbonsäurechlorid		**(Z22)**	-
V3	p-Fluorbenzoylchlorid		**(Z23)**	-
V4	p-Nitrobenzoylchlorid		**(Z24)**	-
V5	Terephthalsäuredichlorid		**(Z25)**	-

Zur Darstellung von 3,7-Dimethyl-9-(4-Nitrobenzoyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan **(Z24)** wurden 1.1 Äquivalente des entsprechende 4-Nitrobenzoesäurechlorid zu einer Lösung von **(4)** in abs. Dichlormethan und 10%iger Natronlauge (5:1) getropft. Es wurde 1 Tag bei Raumtemperatur gerührt und anschließend hydrolysiert und mit Diethylether extrahiert. Es konnten nur Zersetzungsprodukte isoliert werden.

Bei der Umsetzung mit 4-Fluorbenzoesäurechlorid wurden 1.1 Äquivalente des Säurehalogenides zu einer Lösung von **(4)** in abs. Dichlormethan getropft. Nach Zusatz von 1.1 Äquivalenten Triethylamin wurde 1 Tag bei Raumtemperatur gerührt. Es konnten wieder nur Zersetzungsprodukte detektiert werden.

Bei der Umsetzung mit Terephthalsäuredichlorid wurde wie zuvor vorgegangen. Durch die beiden Säurechlorid-Reste könnte theoretisch eine Addition an beiden Seiten möglich sein.

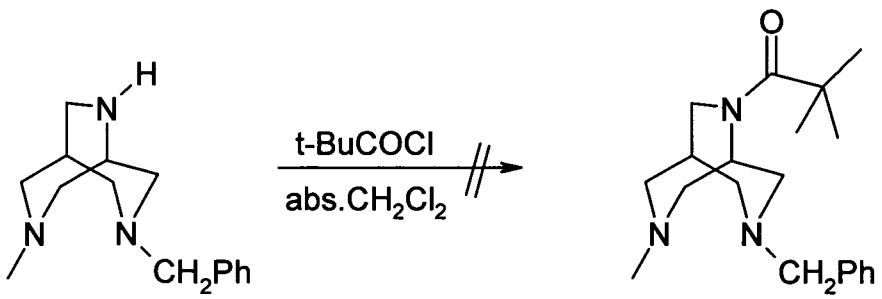


(4)

Analog zu den vorherigen Versuchen wurde Terephthalsäuredichlorid zu einer Lösung von **(4)** in abs. Dichlormethan getropft. Es wurde 4 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde hydrolysiert, basisch gestellt und mit $NaHCO_3$ gewaschen. Es konnte kein Produkt unter der Vielzahl von Zersetzungsprodukten isoliert werden.

2.3.4 9-substituierte Derivate von 3-Methyl-7-(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan (VII)

Analog zu den Versuchen zur Darstellung von 9-substituierten Derivaten von **(4)** wurde versucht, **(VII)** mit Pivaloylchlorid umzusetzen.

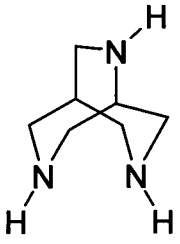


(VII) **(Z26)**

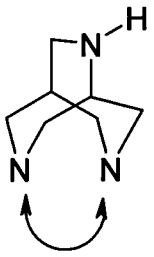
(VII) wurde mit 1 Äquivalent Pivaloylchlorid (t-BuCOCl) und 1.1 Äquivalenten Triethylamin in abs. Dichlormethan 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde mit $NaHCO_3$-Lösung gewaschen und einrotiert. Das ^{1}H-NMR-Spektrum wies auf die Anwesenheit von mehr als einem Produkt hin. Es konnte weder durch Flash-Säulenchromatographie noch durch Digerieren in Diethylether ein Reinprodukt gewonnen werden.

2.4 Variationen in Position 3 und 7

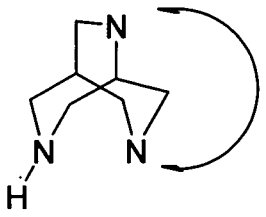
Eine andere Möglichkeit zur Synthese von Derivaten der bicyclischen Basen bot sich durch Variation der Position 3 bzw. 3 und 7 an. Dadurch sollten zum einen das völlig unsubstituierte Triazabicyclo[3.3.2]decan **(A)** zugänglich gemacht werden, zum anderen könnten unterschiedliche Substituenten eingeführt werden, die durch Ringschluss zu noch komplexeren Systemen umgesetzt werden könnten **(B, C)**.



A



B



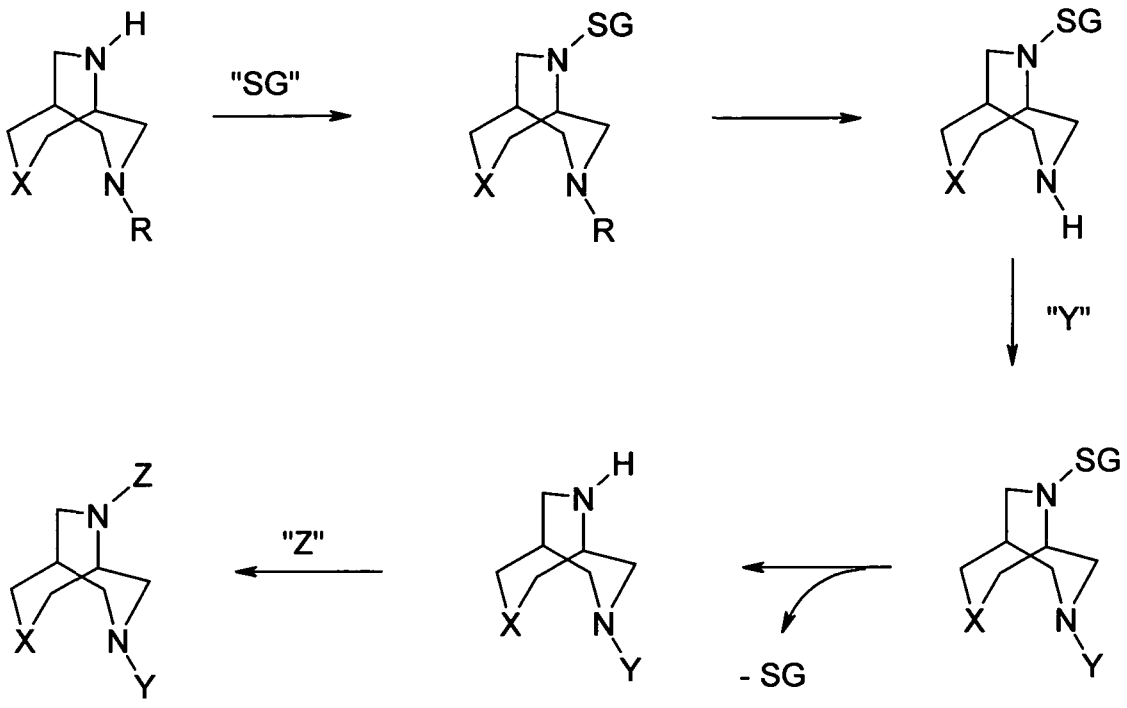
C

Als Ausgangsverbindungen dienten die in Position 9 unsubstituierten Bicyclo[3.3.2]decane.

Um eine sequentielle Einführung von funktionellen Gruppen in Position 3 und 7 zu ermöglichen und andererseits mögliche Nebenreaktionen mit dem freien Amin in Position 9 zu verhindern, wurde eine Schutzgruppe eingeführt.

Folgende Strategie wurden verfolgt:

Nach Anbringen einer Schutzgruppe (SG) in Position 9 sollte die Methyl- bzw. Benzylgruppe in Position 3 abgespalten werden. An ihrer Stelle sollte in der Folge ein Substituent Y treten. Nach dem Abspalten der Schutzgruppe könnte man dann in Position 9 wiederum einen Substituenten Z einführen.
Durch geschickte Wahl der Substituenten Y und Z könnte dann entweder durch Cyclisierung ein weiterer Ring erzeugt werden oder der Zugang zu weiteren Derivaten durch Funktionalisierung der Substituenten Y und Z ermöglicht werden.



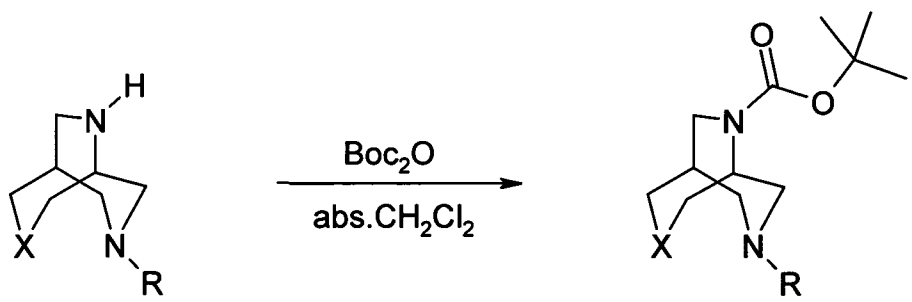
Die Wahl der passenden Schutzgruppe fällt angesichts der Vielzahl an bekannten Gruppen für Stickstoffverbindungen sehr schwer.
Folgende Anforderungen sollte eine Schutzgruppe erfüllen:

- billig
- leichte Einführung
- leichte Charakterisierung
- Stabilität bezüglich Reaktionen sowie Aufarbeitung und Reinigung
- Selektive Entfernbarkeit der Schutzgruppe bzw. der Nebenprodukte, die bei der Abspaltung entstehen

Da die Aufarbeitung der bicyclischen Basen stark basische Verhältnisse erforderte, sollte eine Stabilität der Schutzgruppe unter solchen Bedingungen gegeben sein. Ein weiterer Punkt betrifft die Abspaltung der Benzylgruppe: Debenzylierungen erfolgen in vielen Fällen durch katalytische Hydrierung. Da sehr viele Schutzgruppen unter diesen Bedingungen gespalten werden, fiel die Wahl auf die Butyloxycarbonyl-Schutzgruppe (Boc), die einerseits gute Stabilität gegen katalytische Hydrierungen und basische sowie nucleophile Reagentien vorweist und andererseits leicht durch Säuren gespalten wird.

2.4.1 Einführung der Butyloxycarbonyl-Schutzgruppe

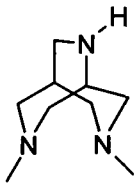
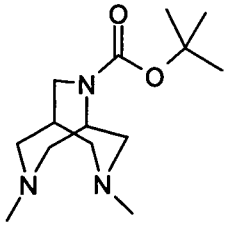
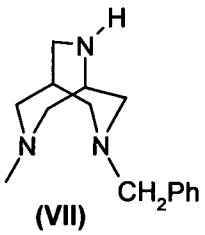
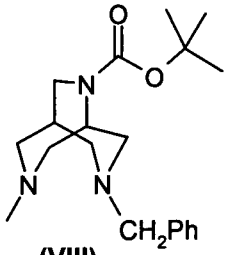
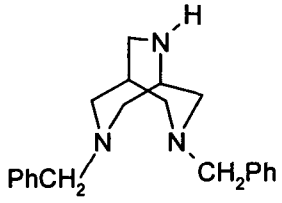
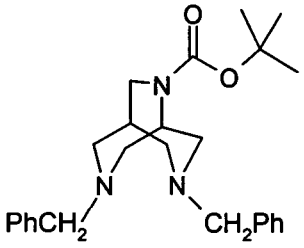
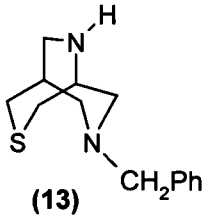
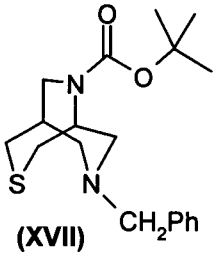
Zur Einführung der Butyloxycarbonyl-Schutzgruppe wurde analog zur Synthese der Acetylderivate vorgegangen.



X = S, -NCH_3
R = CH_3, CH_2Ph

1 Äquivalent Boc_2O sowie 1.1 Äquivalente Triethylamin wurden zu einer Lösung des entsprechenden Amins in abs. Dichlormethan getropft und bei Raumtemperatur gerührt. Der Fortschritt der Reaktion wurde mittels Dünnschichtchromatographie verfolgt. Nach Waschen mit $NaHCO_3$-Lösung konnten die gewünschten Produkte gewonnen werden. Sie konnten ohne weitere Reinigung eingesetzt werden.

Tabelle 2.4.1 Einführung der Schutzgruppe in Position 9

Edukt	Produkt	Reaktionszeit [Tage]	Ausbeute [% d. Theorie]
 (4)	 (IV)	2	57
 (VII)	 (VIII)	2	92
 (XI)	 (XV)	5	83
 (13)	 (XVII)	2	98

2.4.2 Derivate von 3,7-Dimethyl-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan (4)

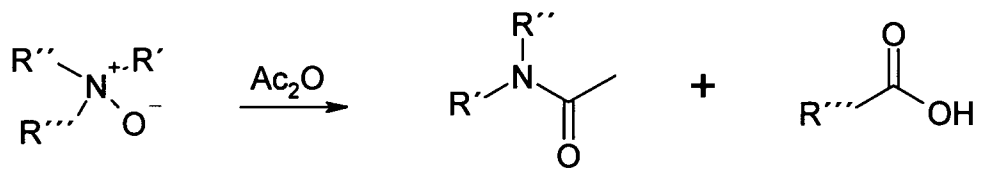
2.4.2.1 Abbau der Methylgruppe

Der Syntheseplan sah vor, nach Einführung der Schutzgruppe die Methylgruppe in Position 3 bzw. 7 abzuspalten.

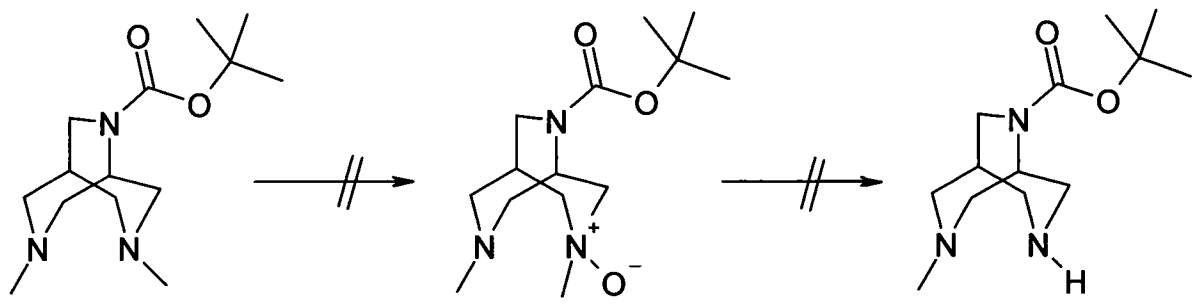
In der chemischen Literatur findet man verschiedene Möglichkeiten zur Spaltung von N-Methylgruppen.

Versuch 1:

Unter Verwendung einer Abwandlung der Polonovski-Reaktion sollte eine Abspaltung der Methylgruppe erreicht werden.
Die Polonovski-Reaktion beschreibt die Umlagerung eines tertiären N-Oxides bei Zugabe von Acetanhydrid oder Acetylchlorid. Durch Spaltung eines der Alkyreste des N-Oxides erhält man ein N,N-disubstituiertes Acetamid sowie den Aldehyd.



Eine Variante dieser Methode wurde auch schon erfolgreich zur Demethylierung von Galanthamin eingesetzt [97TL5151]. Dabei wird in einem ersten Schritt das N-Methyl-Amin durch Oxidation mit m-Chlorperbenzoesäure in Dichlormethan zum entsprechenden N-Oxid umgesetzt, welches sofort mit Eisensulfat Heptahydrat in Methanol zum gewünschten Produkt reagiert [84S770].



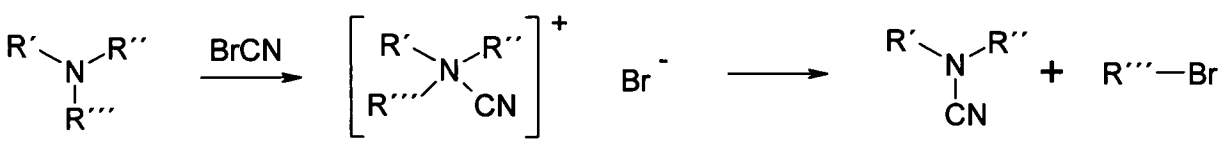
(IV) **(Z27)**

In einer Abwandlung dieser Vorschrift wurden 1.2 Äquivalente m-Chlorperbenzoesäure portionsweise zu einer Lösung von **(IV)** in Chloroform gegeben. Nach Rühren bei Raumtemperatur für 2 Stunden wurde bei 0 – 10°C mit 0.1 Äquivalent Eisensulfat Heptahydrat versetzt und für weitere 30 Minuten gerührt. Durch Aufnehmen in 10%iger NaOH und anschließender Extraktion mit Dichlormethan konnte wenig brauner Rückstand gewonnen werden. Bei der Analyse durch ^{1}H-NMR zeigte sich, dass sich das Produkt teilweise zersetzt hatte.

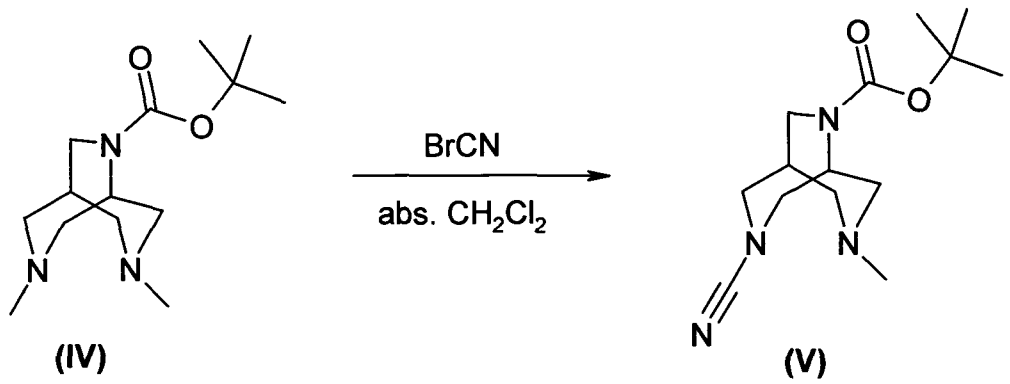
Versuch 2:

Bei einem weiteren Versuch orientierte man sich an den Vorarbeiten, die es an den Bicyclo[3.3.1]nonanen gab: Dort wurden Methylgruppen erfolgreich mit dem von Braun Abbau in das entsprechende Carbonitril überführt, welches in der Folge sauer abgespalten werden konnte [93TH1].

Beim von Braun Abbau werden tertiäre Amine unter dem Einsatz von Bromcyan zu sekundären Aminen abgebaut [57HOU(XI)961].
Das tertiäre Amin bildet zunächst ein labiles Additionsprodukt, das beim Erwärmen in das sekundäre Amin und das entsprechende Alkylbromid zerfällt.



In Analogie dazu wurden auch an den Bicyclo[3.3.2]decanen Versuche durchgeführt:

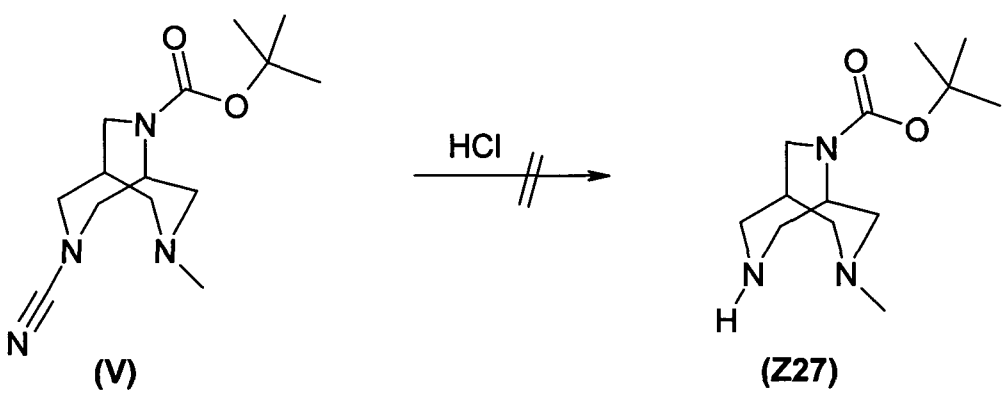


(IV) **(V)**

1 Äquivalent Bromcyan wurde mit einer Lösung von **(IV)** in abs. Dichlormethan 4 Stunden auf Rückfluss erhitzt und anschließend mit $NaHCO_3$ gewaschen. 3-Cyano-7-methyl-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan-9-carbonsäure-(1,1-dimethylethyl)-ester **(V)** konnte durch Digerieren in kaltem Diethylether als beiger Feststoff mit 11 % der Theorie erhalten werden. Eine vollständige Reinigung war allerdings auch durch Flash-Säulenchromatographie und darauffolgendes Digerieren in Diethylether nicht möglich. Beim Lösen des so erhaltenen Feststoffes in Deuterochloroform kam es ausserdem zur Zersetzung.

2.4.2.2 Hydrolyse der Carbonitrilgruppe

Im nächsten Schritt sollte die Carbonitrilgruppe abgespalten werden.



(V) **(Z27)**

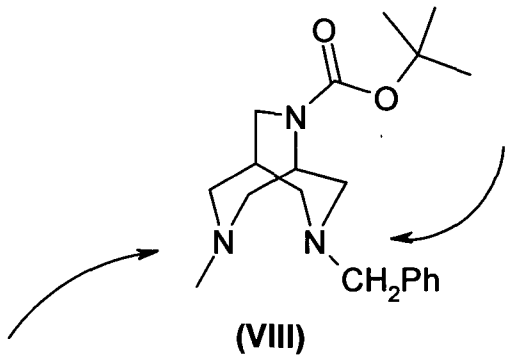
Dazu wurde **(V)** in 1 N HCl auf Rückflusstemperatur gekocht. Nach basischer Aufarbeitung konnte wenig Rückstand erhalten werden, der sogleich einer Analyse

durch ^{1}H-NMR unterzogen wurde. Es konnten jedoch nur Zersetzungsprodukte erkannt werden.

Weitere Versuche zur Abspaltung der Carbonitrilgruppe wurden nur am analogen 7-Cyano-3-(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan-9-carbonsäure-(1,1-dimethylethyl)ester **(IX)** durchgeführt (siehe Kapitel 2.4.3.2).

2.4.3 Derivate von 3-Methyl-7-(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan (VII)

Da die Substituenten in Position 3 und 7 unterschiedlicher Natur sind, war es notwendig, selektive Abspaltungsmethoden für jeweils den Methyl- und den Benzylrest zu finden.



(VIII)

2.4.3.1 Demethylierung

Es wurden auch hier Versuche zur selektiven Abspaltung der Methylgruppe durchgeführt.
Hoffmann und al. beschrieben den Abbau eines Carbonitrils am LSD durch von Braun-Abbau und anschließender Reduktion mit Zink in Eisessig [85JMC1252].

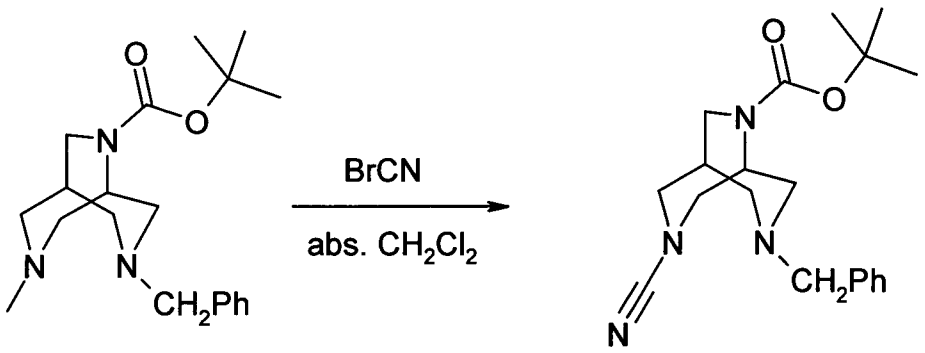
Da der von Braun-Abbau schon bei verwandten Systemen wie auch am 3,7-Dimethyl-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan-9-carbonsäure-(1,1-dimethylethyl)ester **(IV)** erfolgreich war, wurde auch hier versucht, die Methylgruppe über diesen Weg abzuspalten [70HCA2197], [87JOC3166], [85JMC1252] [56HCA498].

Zum Mechanismus des von Braun-Abbaus siehe Kapitel 2.4.2.1.

Einen interessanter Aspekt stellt hier die Selektivität des Abbaus dar: **(VIII)** verfügt über 2 tertiäre Amingruppen, nämlich N-Benzyl in Position 7 und N-Methyl in Position 3. Die Reaktionsfähigkeit von tertiären Aminen gegenüber Bromcyan ist verschieden groß, am leichtesten werden aliphatische Amine mit kleinen Alkylresten gespalten,

etwas schwerer verläuft die Reaktion mit zunehmender Länge der Kohlenstoffkette, kaum zu spalten sind Phenylreste.
So sollte es theoretisch möglich sein, den Methylrest in Position 3 selektiv in Anwesenheit der N-Benzylgruppe abzuspalten.

Die Versuchsdurchführung war analog zu der Demethylierung von **(IV)** zu **(V)** in Kapitel 2.4.2.1.

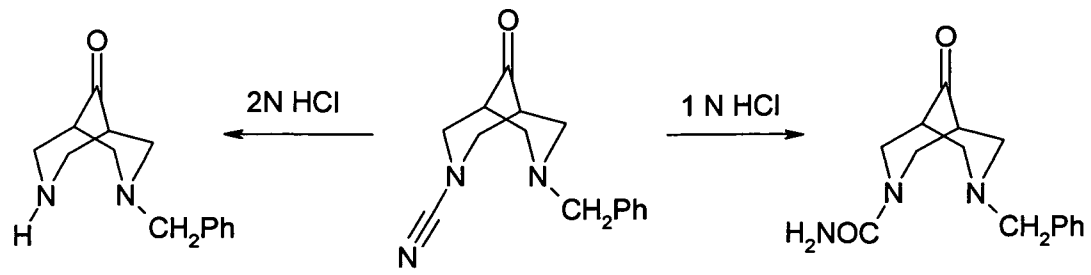


(VIII) **(IX)**

Es wurde 1 Äquivalent Bromcyan zu einer Lösung von **(VIII)** in abs. Dichlormethan getropft. Nach 4 Stunden Rühren bei Rückflusstemperatur wurde wässrig aufgearbeitet. Durch Digerieren in Diethylether konnte **(IX)** mit 61% der Theorie rein als beiger Feststoff erhalten werden.

2.4.3.2 Abbau der Carbonitrilgruppe

Zur Abspaltung des Carbonitrils wurden verschiedene Ansätze verfolgt:
Carbonitrile können sauer wie auch basisch verseift werden. Während der basische Weg direkt zum sekundären Amin führt, ist bei der sauren Verseifung die Konzentration der Säure maßgeblich. Bei der Anwendung der sauren Hydrolyse am 3-Cyano-7-(phenylmethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-on zeigte sich, dass bei Verwendung von 1N HCl die Reaktion nur bis zum Carbonsäureamid ging, während 2N HCl das Nitril direkt ins freie Amin umsetzte [93TH1].



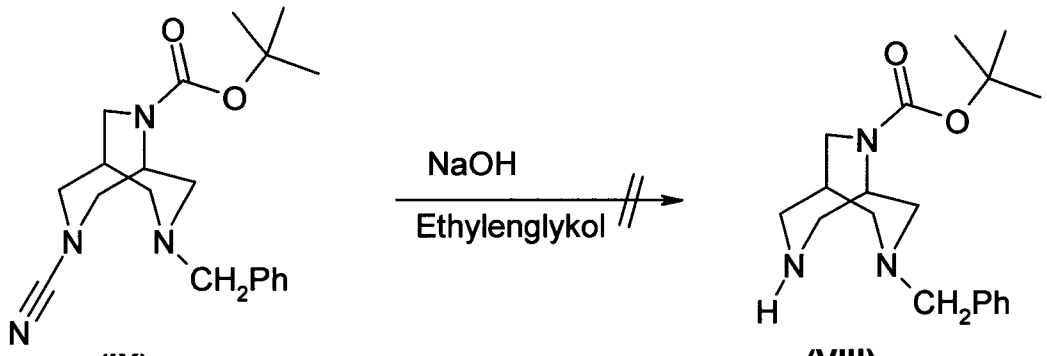
50% der Theorie

93% der Theorie

Eine weitere Möglichkeit zum Abbau einer Nitrilfunktion ist die Reduktion mit Zink in Eisessig, wie auch am LSD-Gerüst schon erfolgreich durchgeführt [85JMC1252].
Zu beachten ist auch die Stabilität der Boc-Gruppe, die im sauren Milieu in Abhängigkeit von der Stärke der Säure gespalten wird. Diese Nebenreaktion nimmt aber in diesem Fall die im nächsten Schritt folgende Entschützung vorweg und ist somit durchaus erwünscht.

Abspaltung des Carbonitrils durch basische Verseifung

Durch basische Hydrolyse eines Carbonitrils wird direkt das freie Amin erhalten [87JOC3166].

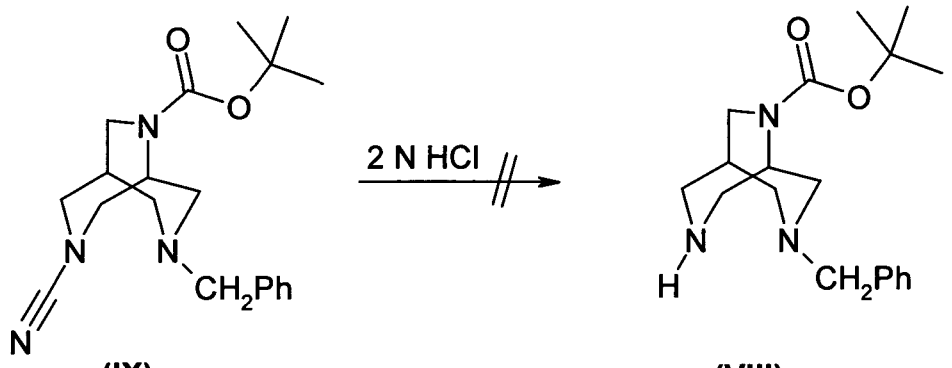


(IX) **(VIII)**

Das Carbonitril wurde in einer Lösung von 2.85 Äquivalenten NaOH in Ethylenglykol vorgelegt und 7 Tage auf Rückfluss erhitzt. Nach wässriger Aufarbeitung wurde ein ^{1}H-NMR-Spektrum aufgenommen, aber es konnte kein Produkt detektiert werden.

Abspaltung des Carbonitrils durch saure Verseifung

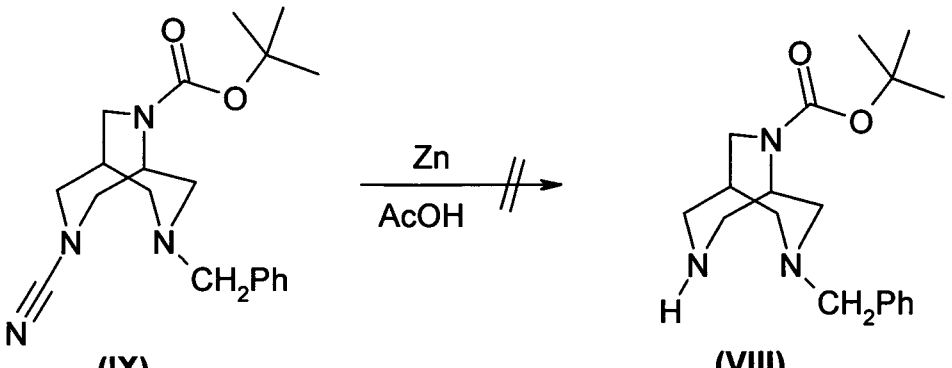
Da die saure Verseifung bei ähnlichen Strukturen aus der Reihe der Bicyclononane geglückt war, wurde auch hier ein analoger Versuch durchgeführt [93TH1].



(IX) **(VIII)**

Dazu wurde **(IX)** mit 25 Äquivalenten 2 N HCl 3 Tage auf Rückfluss erhitzt. Es wurde basisch gestellt und mit Chloroform extrahiert. Das ^{1}H-NMR-Spektrum zeigte, dass sich das Edukt vermutlich unter Ringöffnung zersetzt hatte.

Abspaltung mit Zink in Eisessig



(IX) **(VIII)**

(IX) wurde mit 10 Äquivalenten Zink in verdünntem Eisessig (85%ig) vorgelegt und 23 Stunden auf Rückfluss erhitzt. Die im Verlaufe der Reaktion gezogenen DCs zeigten zu diesem Zeitpunkt vollständigen Umsatz in ein noch unbekanntes Produkt.

Zur Aufarbeitung wurde das ausgefallene Zinkacetat abgenutscht, mit Wasser verdünnt und nach Alkalisierung mit Chloroform extrahiert.
Dem ^{1}H- bzw. ^{13}C- Spektrum konnte entnommen werden, dass einerseits der Boc-Rest sowie auch das Nitril abgespalten war, aber andererseits doch ein unbekannter Substituent vorlag.

*Abbildung 2.4.1 Umsetzung von **(IX)** mit Zn/AcOH*
^{13}C-Spektrum des Rohproduktes

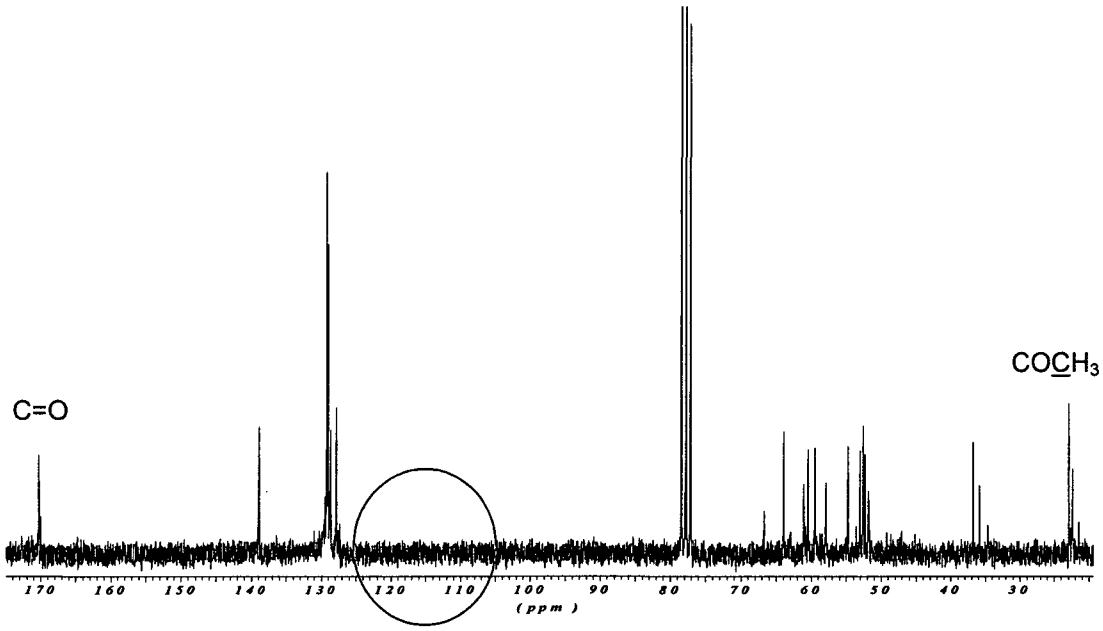


Tabelle 2.4.2 Vergleich zwischen Edukt und den dem Spektrum des Rohproduktes entnommenen Werten

	Boc	**gefunden**	**Acetyl**
C=O	154.58 ppm	169.54 ppm	~170 ppm
C-11 (quartäres C)	79.28 ppm	-	-
C-12 (Methylgruppen)	28.26 ppm	22 ppm	~22 ppm
CN	119.00 ppm	-	-

Aus dem Spektrum konnte entnommen werden, dass sowohl die Boc- als auch die Cyanogruppe abgespalten wurden.

An Stelle des Boc- oder des Nitrilrestes war nach deren Abspaltung eine Acetylgruppe getreten, die durch die Essigsäure, die als Lösungsmittel im Versuch diente, übertragen wurde.

Allerdings reichten 1D-spektroskopische Methoden alleine nicht aus, um die genaue Position des Acetylsubstituenten aufzuklären.

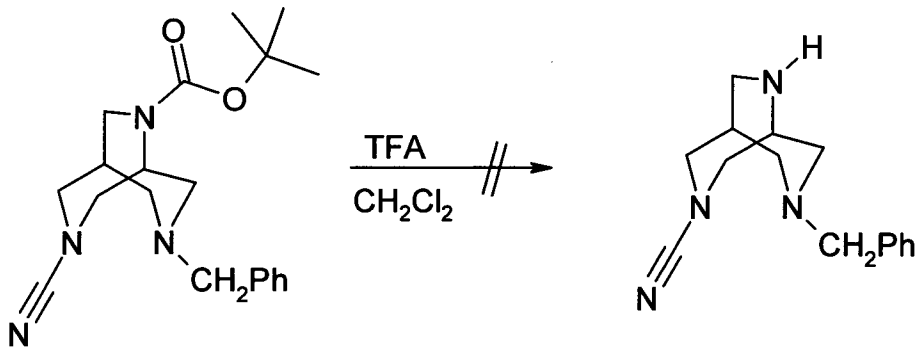
Da eine Reinigung des Rohprodukte nicht möglich war, wurde es sofort weiter eingesetzt. Eine Abspaltung der Acetylgruppe sollte durch basische Hydrolyse erreicht werden.

Das Rohprodukt wurde 3 Tage in 10% iger ethanolischer NaOH auf Rückfluss erhitzt. Nach wässriger Aufarbeitung konnten im ^{1}H-NMR jedoch nur mehr Bruchstücke des Moleküls detektiert werden – es kam zu einer vollständigen Zersetzung.

2.4.3.3 Abspaltung der Schutzgruppe

Ein weiteres Ziel war, durch gezielte Abspaltung der Schutzgruppe ein neues Derivat herzustellen, das in Position 9 substituierbar ist.

Die typische Abspaltung einer Boc-Schutzgruppe verläuft unter sauren Bedingungen, zB. in Trifluoressigsäure.



(IX) **(Z28)**

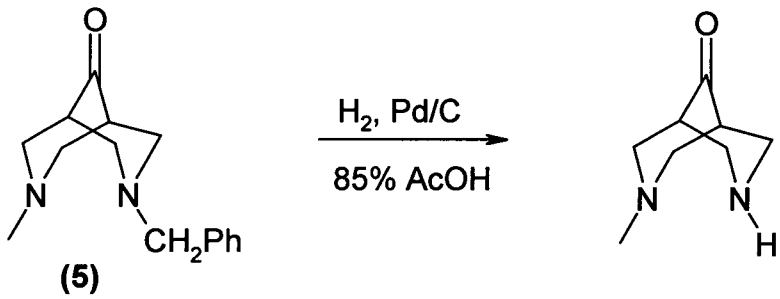
Dazu wurde das geschützte Amin in einer Lösung aus abs. Dichlormethan und Trifluoressigsäure (1 : 1) vorgelegt und 40 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Der

nach wässriger Aufarbeitung erhaltene dunkelbraune Rückstand wurde einem ^{1}H-NMR unterzogen. Es kam zur vollständigen Zersetzung des Eduktes.

2.4.3.4 Debenzylierung

In der chemischen Literatur finden sich eine Vielzahl von Methoden, die zur einer Abspaltung von N-Benzylgruppen führen.

Die prominenteste Methode ist vermutlich die katalytische Hydrierung, die in den meisten Fällen in guten Ausbeuten das gewünschte Produkt liefert. Ein anderer Vorteil ist die einfache Vorgangsweise, zwar ist der Katalysator teuer und es ist das Arbeiten mit gasförmigem H_2 und zumeist auch unter hohen Drücken erforderlich, aber die Aufarbeitung ist unaufwendig.
Als Katalysator wurde Palladium auf Aktivkohle (Pd/C) verwendet. Ein positiver Aspekt dieses heterogenen Katalysators ist, dass eine effiziente Abtrennung durch Filtration möglich ist, wodurch langwierige säulenchromatographische Methoden unnötig sind.
In der Literatur wurden Benzylgruppen am 3-Methyl-7-(phenylmethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-on **(5)** katalytisch gespalten [95T2055], [76JOC1593].



(5)

97% der Theorie

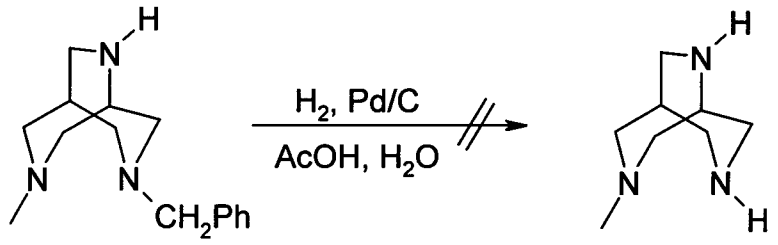
Es musste zwar fallweise mit längeren Reaktionszeiten gerechnet werden [93TH2], aber abgesehen davon versprach die Methode gute Ausbeuten.

Katalytische Hydrierung

Durch Variation der Edukte sollten verschiedene debenzylierte Derivate synthetisiert und das Verfahren hinsichtlich der notwendigen Menge an Katalysator und der Menge an gewonnenem Produkt optimiert werden.

Ausgehend von **(VII)**:

Durch Debenzylierung von **(VII)** vor Einführung der Schutzgruppe sollte das 7,9-unsubstituierte Derivat gewonnen werden. Durch Einführung von geschickt gewählten Substituenten könnte die Basis für eine neue Reihe von Bicyclo[3.3.2]decanen geschaffen werden.



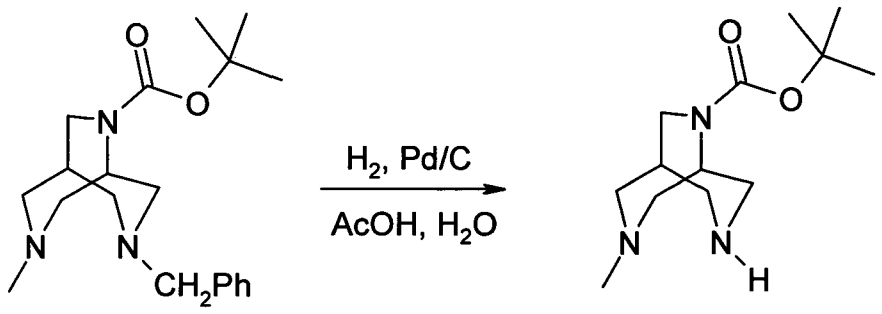
(VII) **(Z29)**

Pd/C (10 Gew%) und **(VII)** wurden in 85%iger AcOH in einer Parr-Apparatur unter H_2-Atmosphäre 4 Tage bei 50 psi geschüttelt. Nach 1 Tag wurde eine Probe zur Reaktionskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie entnommen. Es konnte hauptsächlich Edukt detektiert werden.
Nach 3 weiteren Tagen wurde alkalisch-wässrig aufgearbeitet und via DC und ^{1}H-NMR der Umsatz überprüft. Es hatte seit der Probennahme keine Änderung gegeben. Es wurde versucht, das Gemisch aus Edukt und einer 2. unbekannten Komponente, die in geringer Menge entstanden war, mittels Flash-Säulenchromatographie zu reinigen, aber es konnte nur Edukt rückgewonnen werden.

Ausgehend von **(VIII)**:

In einer weiteren Reaktion wurde **(VIII)** als Edukt eingesetzt.

Durch den Boc-Rest wird eine zusätzliche Stabilisierung des Moleküls erwartet, wodurch auch eine mögliche Zersetzung bei der Reinigung durch Säulenchromatographie verhindert wird.



(VIII) **(X)**

10 Gew% Pd/C wurden in 85%iger Essigsäure vorgelegt und mit Argon gespült. Das Amin wurde hinzugefügt und die Mischung wurde anschließend 4 Tage in einer Parr-Apparatur bei 50 psi geschüttelt. Nach Filtration der Aktivkohle wurde alkalisiert und mit Diethylether extrahiert. Zur Bestimmung des Umsatzes wurde ein ^{1}H-NMR-Spektrum aufgenommen, es konnte aber hauptsächlich Edukt und wenig Nebenprodukt entdeckt werden.
Es wurde nun versucht, durch Säulenchromatographie (MeOH : NEt_3 = 2 : 1) das entstandene Produkt vom Edukt zu trennen. Auf diese Weise konnten 4.4% der Theorie von **(X)** isoliert werden.

Da der Umsatz bescheiden war und die isolierte Menge des Produktes für Folgereaktionen kaum ausreichte, wurde in einem weiteren Versuch eine grössere Menge des Katalysators eingesetzt.

Die Vorgangsweise war analog zu den vorigen Versuchen. Es wurden aber 40 Gew% Pd/C eingesetzt. Der Katalysator wurde in 85%iger Essigsäure vorgelegt und 30 Minuten mit H_2 „beladen". Dann wurde das Amin dazugefügt und die Mischung 6 Tage bei 50 psi unter H_2-Atmosphäre geschüttelt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde mittels DC der Umsatz überprüft, aber neben einer großen Menge an Edukt konnte nur wenig Nebenprodukt detektiert werden.
Die Trennung durch Flash-Säulenchromatographie war nicht erfolgreich, auch nach einer 2. Säulentrennung konnte kein Produkt isoliert werden.

Katalytische Transfer Hydrierung (CTH)

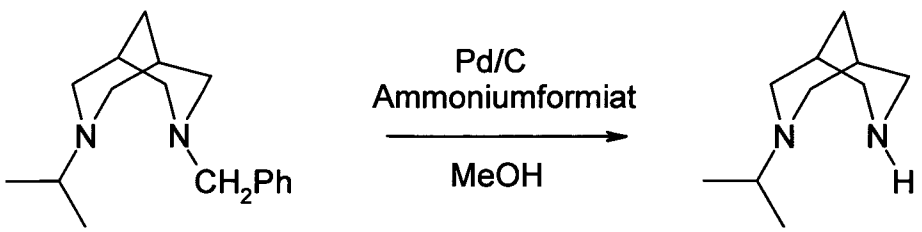
Da die katalytische Hydrierung schlechte Ausbeuten lieferte, wurde nun nach einer Alternative gesucht.
Die katalytische Transferhydrierung wird in der Literatur als selektive, milde und effiziente Methode zur Debenzylierung beschrieben [87SC(17)415], [74CRV(5)567], [88S91], [85CRV129].
Dabei wird ein Molekül mit Hilfe eines organischen Hydriddonors in Anwesenheit eines Katalysators reduziert.

Als Hydriddonoren kommen zahlreiche Sustanzen in Frage: Zum einen erfreuen sich Ammoniumformiat oder Ameisensäure grosser Beliebtheit, zum anderen werden auch Cyclohexen, Cyclohexadien oder Hydrazin gerne verwendet. Da Ammoniumformiat relativ billig und keine Probleme bei längerer Aufbewahrung macht, wurde es in den folgenden Reaktionen als Hydriddonor eingesetzt.

Die Wahl des Katalysators fiel auf Pd auf Aktivkohle. Obwohl laut Literatur verschiedene Katalysatoren geeignet sind, wird doch in den meisten Fällen Pd/C verwendet.

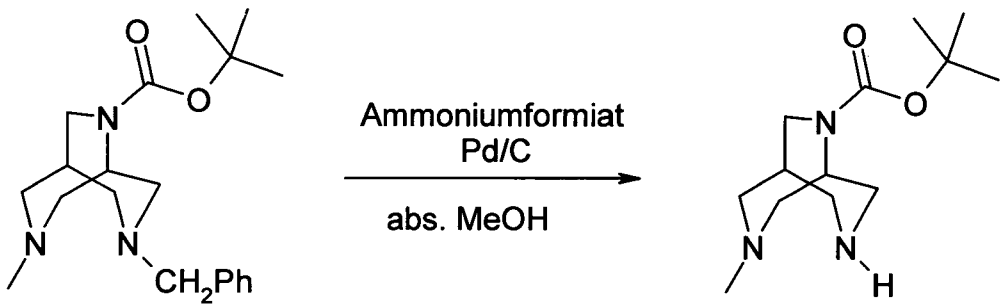
Der Mechanismus der katalytischen Transferhydrierung ist bis jetzt nicht eindeutig geklärt. Es gibt zahlreiche Vorschläge, die in einer ausführlichen Publikation von R. A. W. Johnstone et al. gut zusammengefasst präsentiert werden [85CRV129].

S. A. Zisman et al. beschrieben die erfolgreiche Anwendung der katalytischen Transfer Hydrierung an 3-Isopropyl-7-(phenylmethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan.



93% d. Theorie

Die Reaktion wurde in absolutem, entgastem Methanol in Argon-Atmosphäre durchgeführt. Das verwendete Ammoniumformiat wurde aus Methanol umkristallisiert und 1 Tag im Hochvakuum getrocknet.

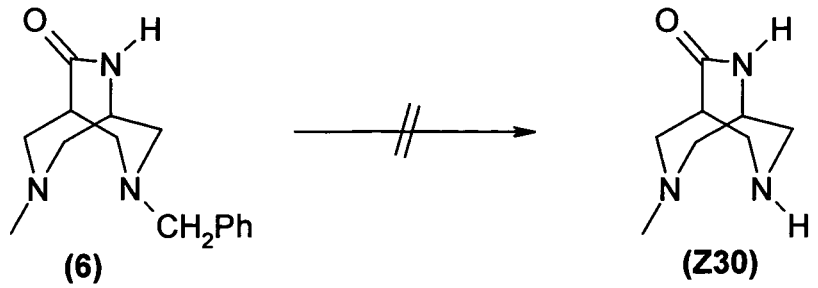


(VIII) **(X)**

(VIII) und 10 Gew% Pd/C wurden in Methanol vorgelegt und mit 5 Äquivalenten Ammoniumformiat versetzt. Nach 3 Stunden Rühren bei Rückflusstemperatur wurde wässrig-basisch aufgearbeitet. Das erhaltene Rohprodukt wurde mittels Flash-Säulenchromatographie gereinigt, es konnte neben Edukt **(VIII)** auch das gewünschte Produkt **(X)** erhalten werden (35% der Theorie).
Bei einem 2. Ansatz wurde bei Einsatz von größeren Substanzmengen (scale-up) unter denselben Bedingungen wieder debenzyliertes Produkt **(X)** erhalten (29% der Theorie).

In einer Variation dieser Reaktion wurde eine Lösung von HCl in Methanol als Lösungsmittel verwendet (ca. 5.1 Mol HCl/l).
Die Vorgangsweise war analog zu den vorherigen Versuchen: **(VIII)** wurde in 30 ml 5.1 M HCl in MeOH vorgelegt und mit 10 Gew% Pd/C und 7 Äquivalenten Ammoniumformiat unter Argon-Atmosphäre 1 Tag erhitzt. Der Umsatz wurde mittels Dünnschichtchromatographie laufend überprüft. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das Ergebnis mittels Analyse durch ^{1}H-NMR überprüft: Es konnte nur Edukt wiedergewonnen werden, auch die Boc-Gruppe hatte den sauren Bedingungen standgehalten.

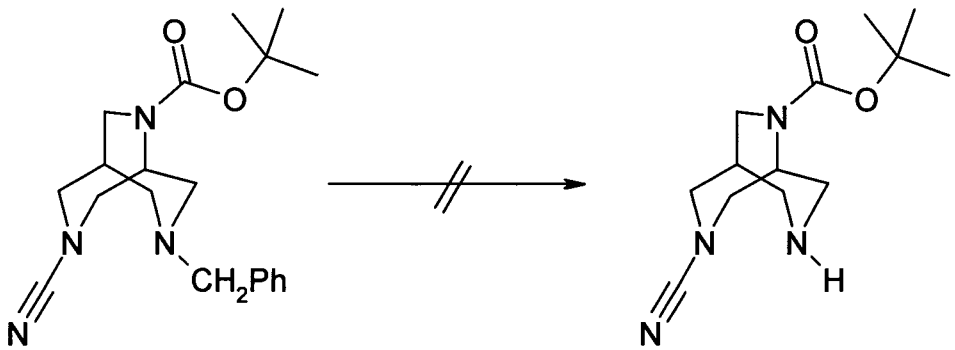
In einem weiteren Versuch sollte ausgehend vom Amid **(6)** versucht werden, mittels CTH eine Debenzylierung zu erreichen.



(6) (Z30)

Die Durchführung erfolgte analog zu den vorherigen Versuchen.
Nach Reaktion mit 10 Gew% Pd/C und 7 Äquivalenten Ammoniumformiat konnte nach 4.5 Stunden Erhitzen auf Rückflusstemperatur und wässrig-basischer Aufarbeitung nur Edukt wiedergewonnen werden.

Ein weiterer Ansatz zur Abspaltung der Benzylgruppe mittels katalytischer Transferhydrierung wurde ausgehend von **(IX)** in Anwesenheit eines Cyanidsubstituenten durchgeführt.



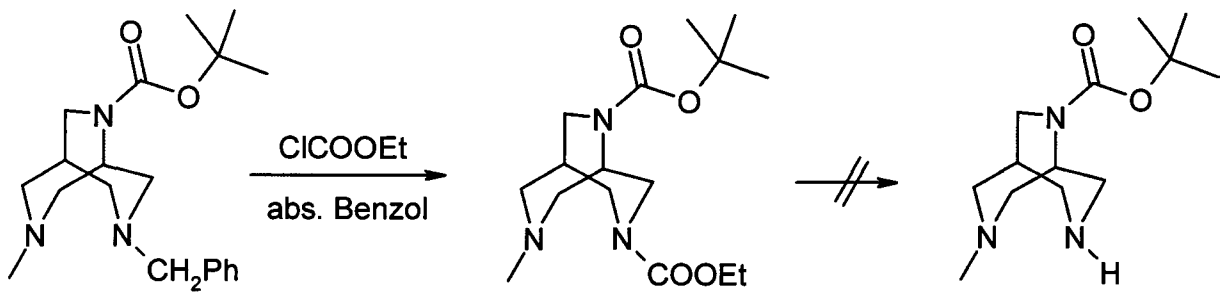
(IX) (Z31)

Dazu wurde **(IX)** mit 11 Äquivalenten Ammoniumformiat und 10 Gew% Pd/C in absolutem, entgastem Methanol 4 Stunden auf Rückfluss erhitzt. Nach Filtration des Katalysators wurde einrotiert, wässrig-basisch aufgenommen und mit Dichlormethan extrahiert. Es wurde jedoch nur Edukt zurückgewonnen.

Abbau über Chlorameisensäureethylester

Eine weitere Methode, die bei der Abspaltung von Benzylgruppen erfolgreich angewendet wurde, beinhaltet die Umsetzung des Moleküls mit Chlorameisensäureethylester zum entsprechenden Carbamat, welches in einer weiteren Reaktion durch Hydrolyse gespalten wird [87JOC19].

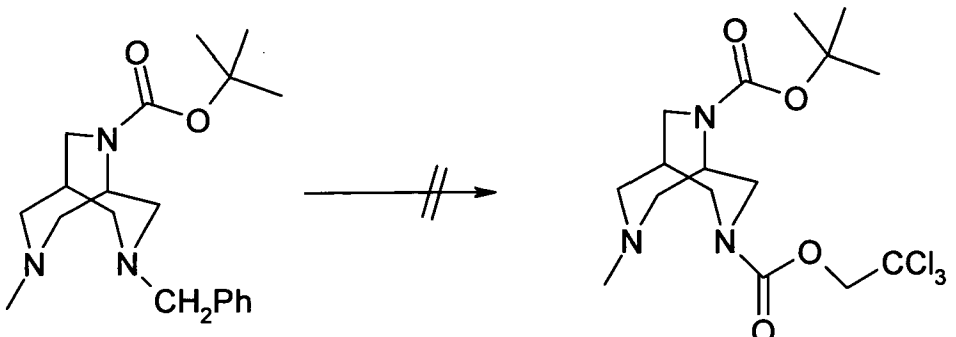
Auch an Bicyclononanen wurde diese Reaktion schon erfolgreich angewendet [93TH2].



(VIII) **(Z32)** **(Z27)**

Eine Mischung des Amins **(VIII)** in abs. Benzol und 3 Äquivalente Chlorameisensäureethylester wurden 7 Tage auf Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde abrotiert, und der dunkelbraune Rückstand wurde mittels eines ^{1}H-NMR-Spektrums analysiert. Es wurde ein Produktgemisch bestehend aus Edukt und **(Z32)** erhalten. Da keine Reinigungsmethode erfolgreich war, wurde das Gemisch sofort weiter eingesetzt.

Zur Hydrolyse wurde das Urethan mit 6 Äquivalenten KOH in EtOH umgesetzt. Es wurde 4 Tage auf Rückfluss erhitzt und das Ethanol dann abrotiert. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und nach Alkalisieren mit Chloroform extrahiert.
Das ^{1}H-NMR zeigte, dass nur das eingesetzte Produktgemisch wiedergewonnen werden konnte.
Da aus der Literatur auch Umsetzungen mit Derivaten von Chlorameisensäureethylester (wie zB. 2,2,2-Trichloroethylchloroformiat) bekannt sind, wurde ein weiterer Versuch durchgeführt [84JOC2081], [2000JMC4840], [74TL1325].



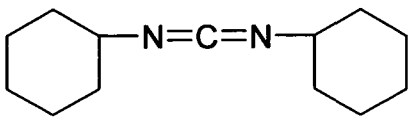
(VIII) (Z33)

(VIII) wurde mit 1.05 Äquivalenten 2,2,2-Trichloroethylchloroformiat und 1.5 Äquivalenten Kaliumcarbonat in abs. Benzol für 7 Tage auf Rückfluss erhitzt. Es wurde mit Wasser und Zitronensäure gewaschen und anschließend einrotiert. Der dunkelbraune Rückstand wurde einer Flash-Säulenchromatographie unterworfen (MeOH : NEt_3 = 2 : 1). Das ^{1}H-NMR-Spektrum des isolierten Produktes zeigte, dass die Boc-Gruppe unter Zersetzung des Moleküls abgespalten wurde.

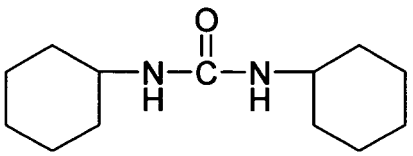
2.4.3.5 Umsetzung der debenzylierten Produkte

Da durch katalytische Transferhydrierung eine Monodebenzylierung erreicht werden konnte, sollte im nächsten Schritt an diesen Derivaten ein neuer Substituent in Position 3 eingeführt werden.

In der Literatur werden viele Kupplungen von Aminen mit Säuren erfolgreich beschrieben. Das prominenteste Dehydratisierungsreagens zur Knüpfung der Säureamidbindung ist DCC (Dicyclohexylcarbodiimid), welches vor allem auch in der Peptidsynthese angewendet wird [72S453]. Die Vorteile von DCC gegenüber ähnlichen Carbodiimiden sind neben dem niedrigen Preis die guten Ausbeuten, die damit erzielt werden können. Als entscheidender Nachteil erweist sich aber der bei der Reaktion entstehenden Harnstoff, der zwar in sehr vielen Lösungsmitteln (darunter Wasser) schwer löslich ist, dessen Abtrennung aber nie ganz gelingt.



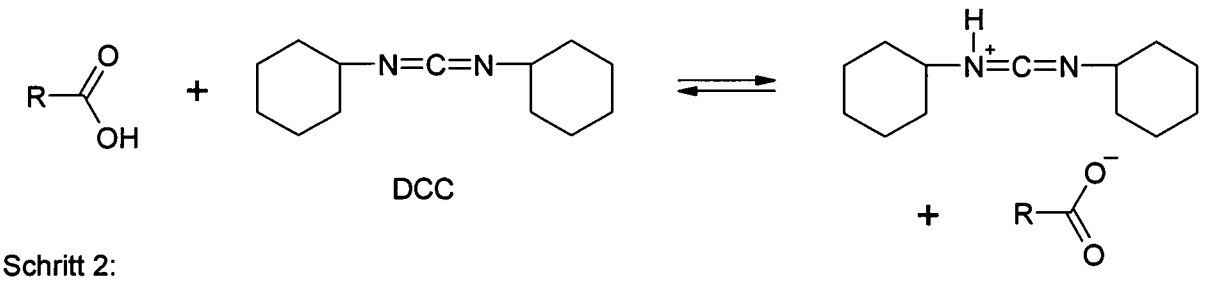
Dicyclohexylcarbodiimid
DCC



Dicyclohexylharnstoff
DCH

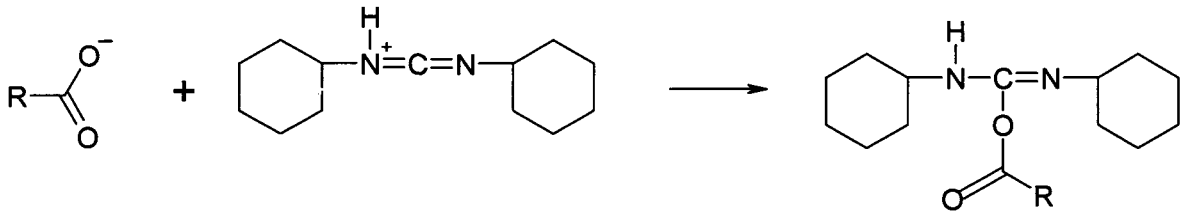
Zum möglichen Mechanismus [92MI420], [55CIL1087], [74JA1606]:

Schritt 1:

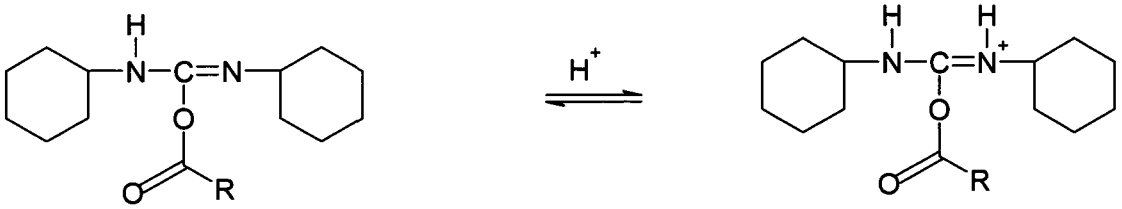


DCC

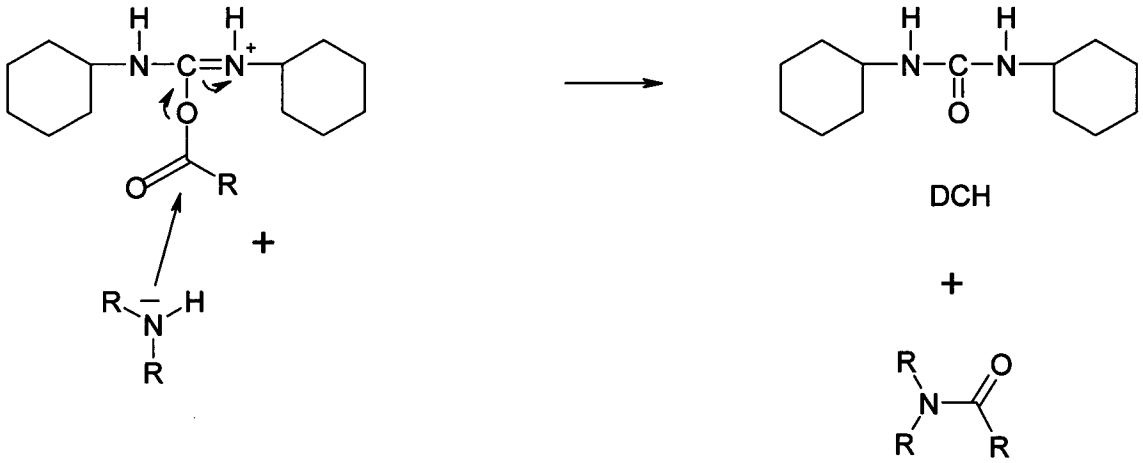
Schritt 2:



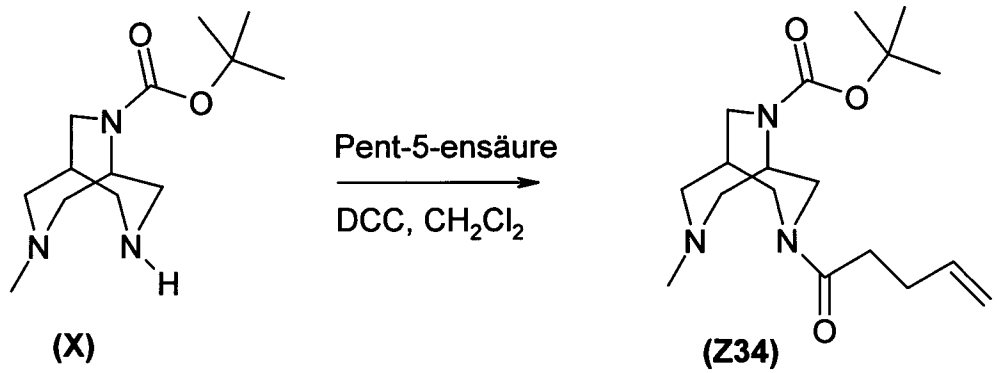
Schritt 3:



Schritt 4:



Das Dicyclocarbodiimid wird protoniert und anschließend von dem Säureanion am C-Atom angegriffen um den O-Acylisoharnstoff, ein sehr reaktives Intermediat, zu bilden. Nach erneuter Protonierung (Schritt 3) kann das freie Elektronenpaar am Stickstoff des Amins am Kohlenstoffatom des O-Acylisoharnstoffes angreifen (Schritt 4) und es kommt zur Bildung des gewünschten Produktes und des Nebenproduktes DCH.

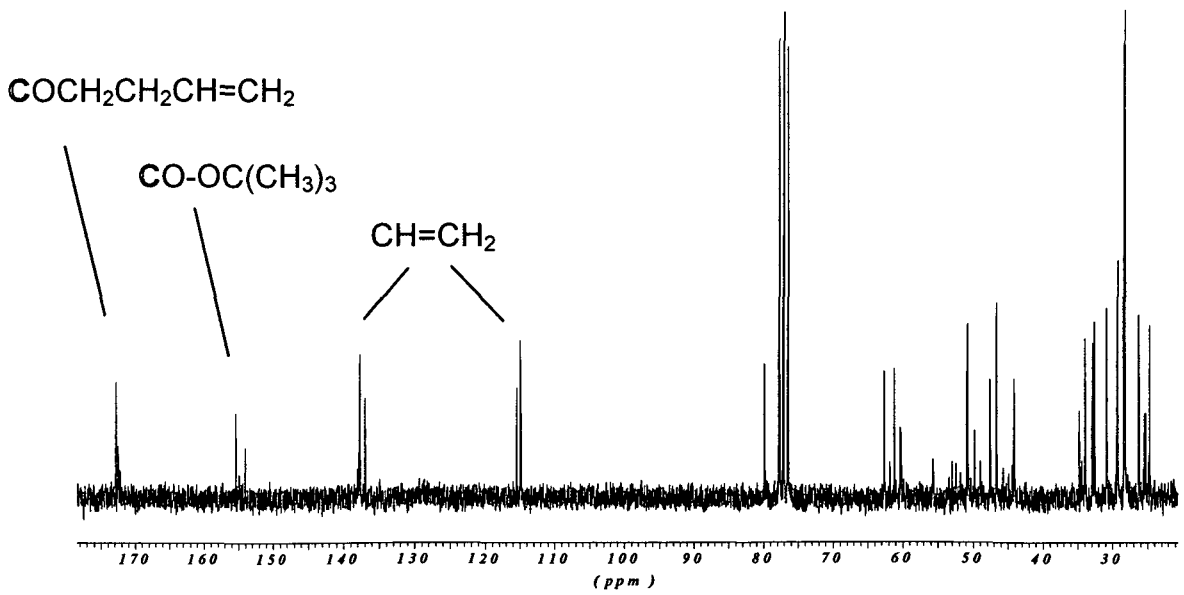


(X) **(Z34)**

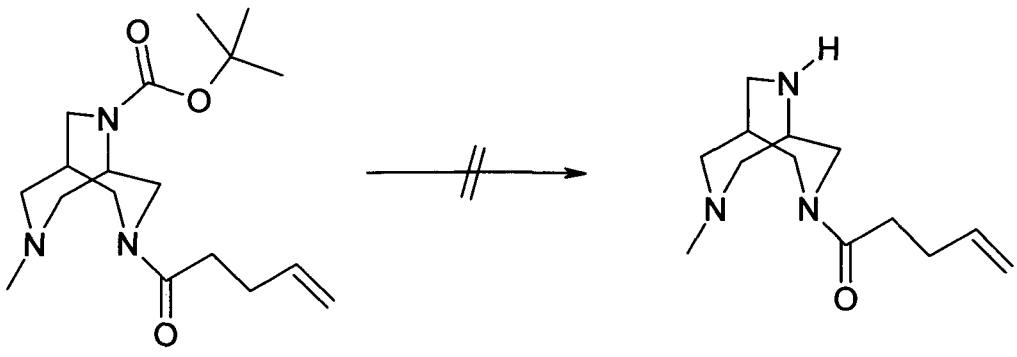
1 Äquivalent DCC wurde in abs Dichlormethan vorgelegt. Der Reaktionsansatz wurde auf 0°C gekühlt und 1 Äquivalent Pent-5-ensäure wurde als Lösung in Dichlormethan langsam zugetropft. Nach 2 Stunden Rühren bei 0°C wurde eine Lösung von **(X)** in Dichlormethan zugegeben und die Reaktionsmischung für 26 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Der bei der Reaktion entstandene weiße Feststoff wurde abgesaugt und das Filtrat einrotiert.
Das zur Analyse angefertigte ^{1}H-NMR musste aufgrund der schlechten Löslichkeit des öligen Rückstandes in $CDCl_3$ in d_6-DMSO aufgenommen werden.
Es konnte jedoch hauptsächlich der bei der Reaktion entstandene Harnstoff erkannt werden.
Um eine Abtrennung des schwerlöslichen Harnstoffes zu erreichen, wurde das Rohprodukt nacheinander in Chloroform, Diethylether und Dichlormethan digeriert. Der dabei ausfallende DCH wurde jeweils durch Watte abfiltriert. Das schlussendlich erhaltene gelbe Öl wurde erneut einer ^{1}H-NMR-Analyse unterzogen.
Die Zuordnung des Produktes war nicht genau zu treffen. Neben Spuren des Harnstoffes, dessen Abtrennung nicht ganz gelang, konnten sehr viele Signale erkannt werden. Durch das Auftreten von zusätzlichen Rotationsisomeren durch die Einführung der Amidfunktion in Position 7 konnte aber keine genaue Zuordnung getroffen werden (vergleiche Abbildung 2.4.2).

Abbildung 2.4.2 ^{13}C-NMR-Spektrum des Rohproduktes ***(Z34)***



In der Folge sollte die Schutzgruppe abgespalten werden. Durch Verlust der Carbamatfunktion würde die Anzahl der Signale im ^{13}C-Spektrum vermindert werden, und dadurch eine Aufklärung der Struktur erleichtern.

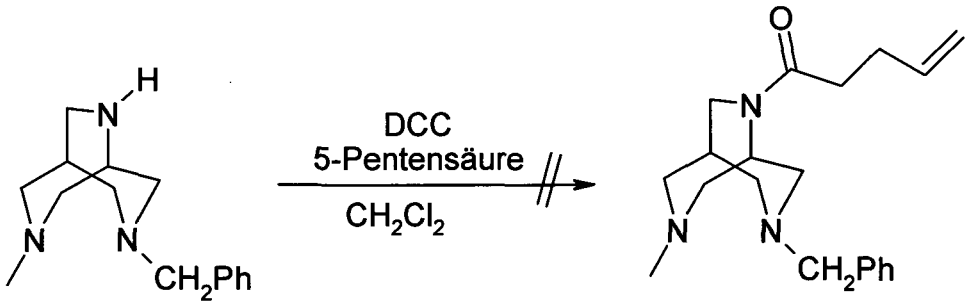


(Z34) **(Z35)**

Das Rohprodukt **(Z34)** wurde in Dichlormethan unter Argon-Atmosphäre vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Dazu wurde eine Lösung von Trifluoressigsäure in Dichlormethan (1 : 8) gegeben. Der Reaktionsansatz wurde über Nacht gerührt und am nächsten Tag mit $NaHCO_3$ neutralisiert. Es wurde mit Dichlormethan extrahiert und einrotiert. Das zur Analyse aufgenommene ^{1}H-NMR-Spektrum zeigte, dass sich das Molekül unter Erhalt der Boc-Gruppe zersetzt hatte.

Eine Wiederholung des Versuches unter Verwendung von Trifluoressigsäure in Dichlormethan (1 : 4) brachte vergleichbare Ergebnisse. Ein Teil der Boc-Gruppe konnte unter Zersetzung des Moleküls gespalten werden.

Zu Vergleichszwecken wurde versucht, Pent-5-ensäure in Position 9 von **(VII)** einzuführen.



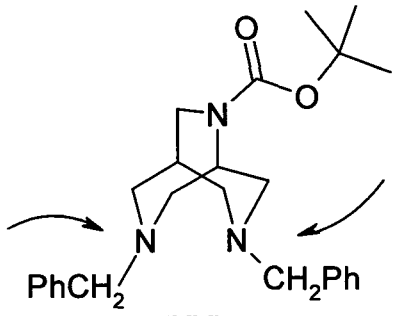
(VII) **(Z36)**

Einer Suspension von 1 Äquivalent DCC in absolutem Dichlormethan wurde bei 0°C 1 Äquivalent Pent-5-ensäure zugesetzt. Es wurde noch 1 Stunde bei 0°C und nach

Zugabe einer Lösung von **(VII)** in abs. Dichlormethan 4 Tage bei Raumtemperatur gerührt.
Der Feststoff wurde abfiltriert und das Filtrat wurde mit $NaHCO_3$ gewaschen und einrotiert.
Zur Abtrennung des Harnstoffes wurde in eiskaltem Diethylether digeriert und der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde erneut einrotiert.
Da noch immer Spuren des Nebenproduktes enthalten waren, wurde es einer Kugelrohrdestillation im Hochvakuum unterworfen. Dabei kam es allerdings zur vollkommenen Zersetzung des Produktes.

2.4.4 Derivate von 3,7-Bis(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan (XI)

Die Derivate von **(XI)** besitzen sowohl in Position 3 als auch in 7 einen Benzylsubstituenten. Vordergründiges Ziel war die selektive Mono- bzw. Didebenzylierung des Boc-geschützen Derivats **(XV)**. Dadurch sollte eine Basis für die sequentiellen Einführung von Substituenten in diesen Positionen erreicht werden.

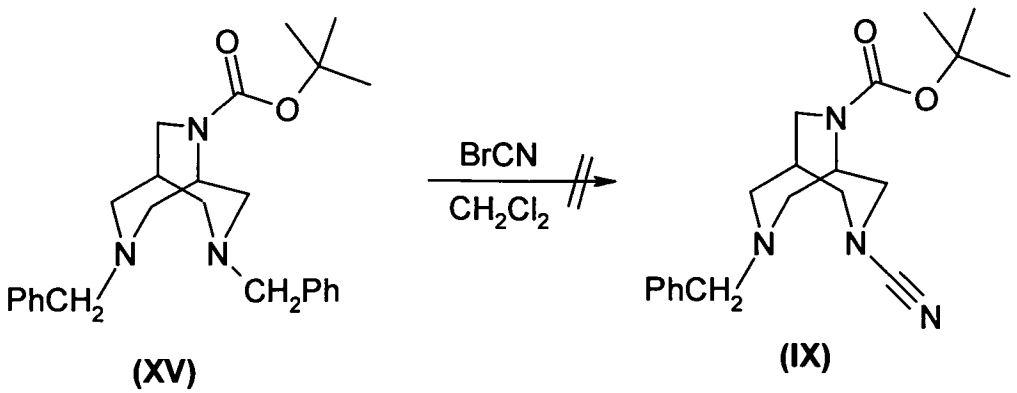


(XV)

Die Möglichkeiten zur Abspaltung von Benzylgruppen wurden teilweise schon in Kapitel 2.4.3.4. erläutert und es konnte hier auf den bereits gewonnenen Erkenntnissen aufgebaut werden.

2.4.4.1 Abspaltung durch den von Braun-Abbau

Da der von Braun-Abbau beim 3,7-Dimethyl- und 3-Methyl-7-(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan schon erfolgreich durchgeführt wurde, sollte auch hier versucht werden, die Benzylgruppe auf diesem Weg abzuspalten.
Zwar ist bekannt, dass aromatische Amine nur schwer mit Bromcyan zum entsprechenden Carbonitril reagieren, aber es finden sich doch vergleichbare Umsetzungen in der chemischen Literatur.

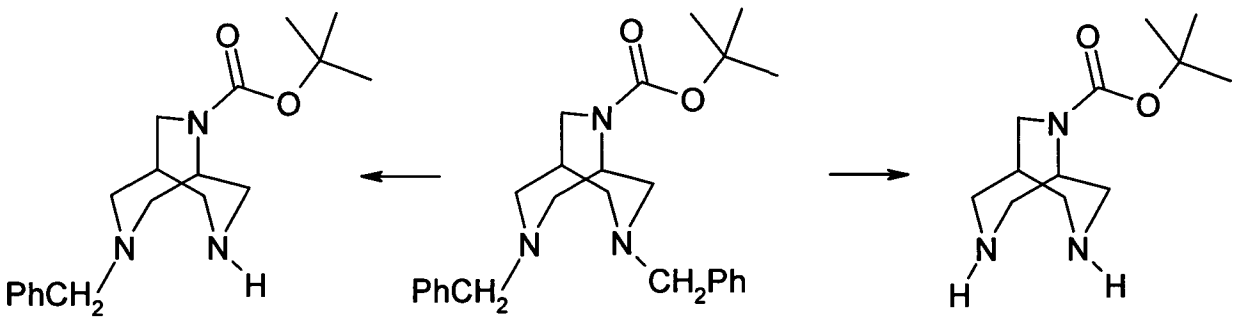


(XV) **(IX)**

In Analogie zu den in Kapitel 2.4.2.1 beschriebenen Versuchen wurde 1 Äquivalent Bromcyan zu einer Lösung von **(XV)** in abs. Chloroform hinzugefügt. Nach 2.75 Tagen Rühren bei Rückflusstemperatur wurde mit Wasser gewaschen und mit Chloroform extrahiert. Es konnten jedoch nur Zersetzungsprodukte im ^{1}H-NMR-Spektrum detektiert werden.

2.4.4.2 Abbau durch katalytische Transferhydrierung

Die Versuche zur Abspaltung einer bzw. sogar zweier Benzylgruppen mittels katalytischer Transferhydrierung wurden analog zu den Umsetzungen an den Derivaten des 3-Methyl-7-(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decans **(VII)** durchgeführt.

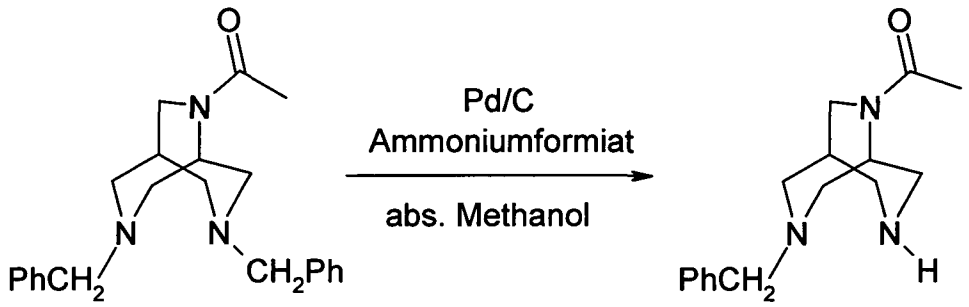


(XVI) **(XV)** **(Z37)**

(XV) wurde mit 10 Gew% Pd/C unter Argonspülung in absolutem, entgastem Methanol vorgelegt und mit 2.5 Äquivalenten Ammoniumformiat versetzt. Die Mischung wurde unter DC-Kontrolle 3 Stunden unter Rückfluss und anschließend

noch 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Da sich der Umsatz ab der 3. Stunde nicht mehr verbesserte, wurde nach Abfiltrieren des Katalysators wässrig-basisch aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde mittels Säulenchromatographie in 3 Fraktionen aufgetrennt (MeOH : NEt_3 = 2 : 1). Es konnten zum einen Edukt und zum anderen mono-debenzyliertes Produkt **(XVI)** erhalten werden (24% der Theorie). Bei der dritten Komponente, die in geringem Anteil erhalten wurde, handelte es sich um benzyliertes Nebenprodukt, dessen Zuordnung nicht möglich war.

In einem weiteren Versuch wurde statt **(XV)** **(XII)**, dessen Herstellung in Kapitel 2.3.2.1 beschrieben wurde, durchgeführt. Es wurde dieses Mal 7 Äquivalente Ammoniumformiat eingesetzt.

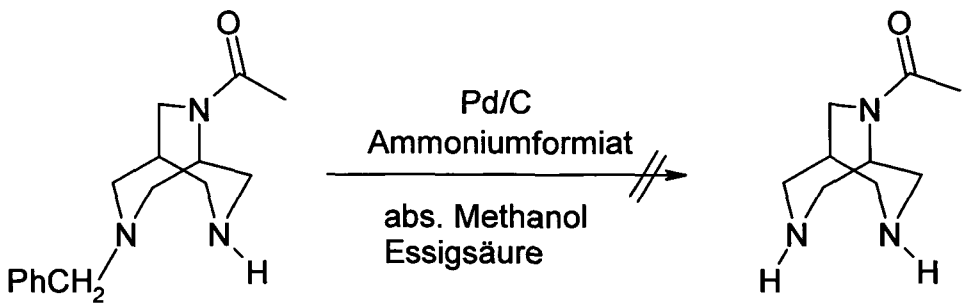


(XII) **(XIV)**

Das Amin **(XII)** wurde wiederum mit 10 Gew% Pd/C in absolutem, entgastem Methanol vorgelegt und mit 7 Äquivalenten Ammoniumformiat versetzt. Nach 4 Stunden Rühren bei Rückflusstemperatur konnte am DC keine Änderung mehr festgestellt werden, darum wurde der Katalysator abfiltriert und wässrig-basisch aufgearbeitet. Das aufgenommene ^{1}H-NMR-Spektrum zeigte, dass das monodebenzylierte Produkt mit 65% der Theorie isoliert werden konnte.

Die Tatsache, dass unabhängig von der Menge an eingesetztem Hydriddonor (Ammoniumformiat) nur eine Monodebenzylierung erreicht werden konnte, warf einige Fragen auf: Es wurde angenommen, dass das sekundäre Amin, das durch die Abspaltung der ersten Benzylgruppe gewonnen worden war, mit seinem freien Elektronenpaar den Katalysator blockiert.
Daher wurden weitere Versuche in saurer Lösung durchgeführt, um die Amine durch Überführung in ihre entsprechenden Salze zu deaktivieren.
Um eine Abspaltung der Schutzgruppe durch die saure Lösung zu verhindern, wurden als Ausgangsstoffe **(XIV)** bzw. **(XI)** gewählt.

Durchführung unter der Zugabe von Essigsäure

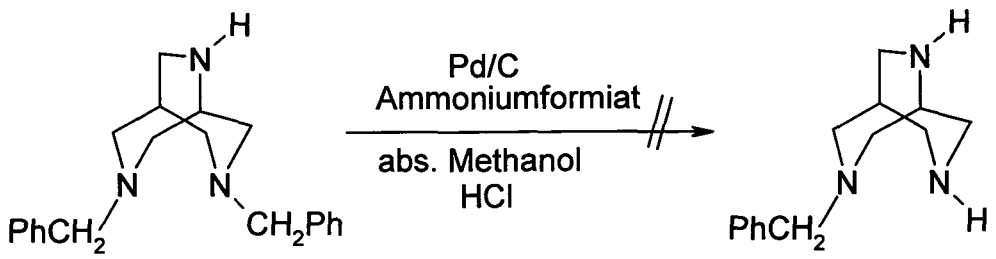


(XIV) **(Z38)**

Die Durchführung der Reaktion war analog zu den vorherigen Umsetzungen: Es wurden 5 Äquivalente Ammoniumformiat verwendet, und die Reaktion wurde in Methanol unter dem Zusatz von 2 Äquivalenten Essigsäure durchgeführt. Es wurde 4 Stunden auf Rückfluss erhitzt und dann wässrig aufgearbeitet.
Das zur Reinigung angefertigte NMR-Spektrum zeigte, dass zwar ein Teil der Benzylgruppe abgespalten worden war, aber die sekundären Amine sofort durch die Essigsäure acetyliert wurden, wodurch ein untrennbares Gemisch an Substanzen erhalten wurde.

Durchführung in methanolischer HCl

Um das Problem der Acetylierung zu vermeiden, wurde ein weiterer Versuch in methanolischer HCl durchgeführt.

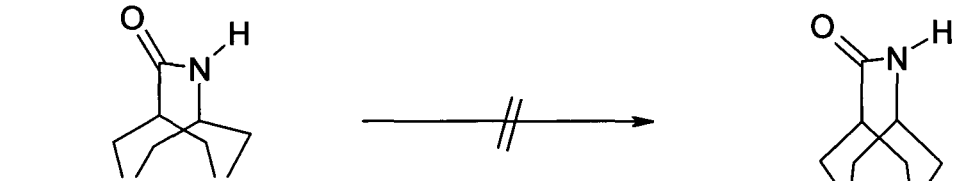


(XI) **(XIV)**

Durch Einleiten von HCl wurde eine 5.1 molare Lösung von HCl in Methanol hergestellt.
Das Amid **(XI)** wurde in 30 ml der 5.1 molaren HCl gelöst. Nach der Zugabe von 10 Gew% Pd/C und 5 Äquivalenten Ammoniumformiat wurde 5 Stunden auf Rückfluss erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde ein ^{1}H-NMR aufgenommen, aber es konnte nur Edukt wiedergewonnen werden.

Debenzylierung von (9)

In der Folge wurde auch ein Versuch unter der Verwendung von **(9)** durchgeführt.
Durch die verminderte Basizität des Stickstoffs in Position 9 verglichen mit dem freien Amin in der reduzierten Substanz könnte eine Blockierung des Katalysators vermindert und damit eine Abspaltung einer bzw. sogar beider Benzylgruppen ermöglichen.



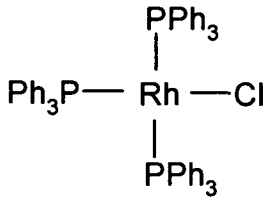
(9) **(Z39)**

Es wurde analog zu den vorherigen Versuchen vorgegangen. 5 Äquivalente Ammoniumformiat wurden zu einer Mischung von 10 Gew% Pd/C und **(9)** in absolutem, entgastem Methanol gegeben. Nach 18 Stunden Erhitzen wurde filtriert und wässrig-basisch aufgearbeitet.
Es konnte nur Edukt zurückgewonnen werden.

2.4.4.3 Debenzylierung unter Verwendung von Wilkinson´s Katalysator

Da die bisherigen Ansätze zur Abspaltung von Benzylgruppen nur mässige Erfolge erbrachten, wurde noch ein weiterer Versuch unter Verwendung eines homogenen Katalysators durchgeführt.

Dazu wurde der Wilkinson Katalysator verwendet, bei dem es sich um einen teuren aber in vielen Fällen durchaus effizienten Katalysator handelt.



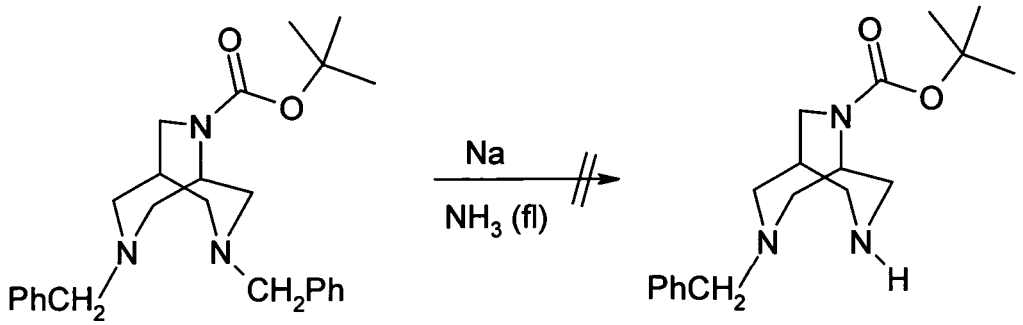
Zwar liegen die Hauptanwendungsgebiete dieses Katalysators eher in der Hydrierung von Alkenen [2002JOC3163], aber sein Potential in der organischen Chemie geht weit darüber hinaus [85CRV129] und so wurden auch schon Debenzylierungsreaktionen damit durchgeführt.

Die Vorgehensweise orientierte sich einerseits an Standardbedingungen für Reaktionen dieser Art, und andererseits an den bisher weniger erfolgreichen Versuchen zur katalytischen Hydrierung.

Eine Lösung von **(XV)** in absolutem, entgastem Methanol wurde in einem dickwandigen Glasgefäß vorgelegt und in einer Parr-Apparatur mit H_2 beladen. Nach Hinzufügen von 5mol% des Katalysators wurde 3 Tage bei Raumtemperatur bei 40 psi geschüttelt. Nach Abrotieren des Lösungsmittels wurde basisch gestellt und mit Dichlormethan extrahiert.
Während bei der Verwendung von heterogenen Katalysatoren die Abtrennung relativ leicht durch Filtration erfolgt, muss hier eine andere Reinigungsvariante angewendet werden. Durch die Basizität der bicyclischen Verbindung kann eine Flash-Säulenchromatographie nur unter Verwendung von sehr polaren Laufmittelgemischen wie Methanol/Triethylamin durchgeführt werden. Da kein passendes Laufmittel gefunden werden konnte, wurde zuerst ein ^{1}H-NMR-Spektrum aufgenommen. Es zeigte sich, dass zwar die Boc-Gruppe etwas angegriffen worden war, aber die Benzylgruppen konnten nicht gespalten werden.

2.4.4.4 Birch-Reduktion

Eine weitere Möglichkeit zur Abspaltung von Benzylgruppen bietet die Birch-Reduktion [98JA1396], [84JA5594], [2002TL7027], [89JA1073]. Da diese Reaktion unter sehr harschen Bedingungen (Verwendung von Natrium in flüssigem Ammoniak) durchgeführt wird, tritt in vielen Fällen abhängig von der Substanz und deren Substituenten Zersetzung auf.



(XV) **(XVI)**

Versuch 1:

Es wurden 15 – 20 ml Ammoniak einkondensiert. Bei - 78°C wurden langsam 2.2 Äquivalente Natrium in kleinen Stückchen hinzugefügt. Die Lösung färbte sich sofort blau. Nun wurde das Amin, gelöst in etwas THF vorsichtig über eine Spritze über einen Zeitraum von 20 Minuten zugetropft. Da sich die Lösung sogleich wieder entfärbte, wurde noch etwas Natrium hinzugefügt. Nach weiteren 10 Minuten Rühren wurde das Eisbad entfernt und langsam auftauen gelassen. Es wurde mit 2 Spatelspitzen Ammoniumchlorid versetzt, mit THF verdünnt und nach Abfiltrieren der entstandenen Salze (Natriumchlorid) wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen.
Es konnte nur Edukt wiedergewonnen werden.

Versuch 2:

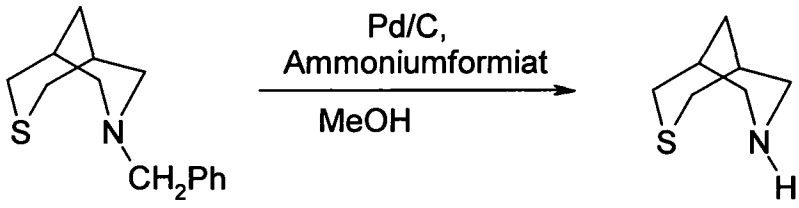
In einem weiteren Ansatz wurde eine inverse Vorgangsweise in einem alternativen Lösungsmittel versucht.

Ammoniak wurde einkondensiert und mit dem Amin **(XV)** gelöst in 5 ml Ethanol versetzt. Es wurde nun stückchenweise Natrium hinzugefügt, bis sich die Lösung nicht mehr entfärbte. Es wurde nachgerührt und dann langsam auftauen gelassen. Anschließend wurde noch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und wie beim vorherigen Versuch aufgearbeitet.
Mit Hilfe des ^{1}H-NMR-Spektrums wurde erkannt, dass zwar noch beide Benzylgruppen vorhanden waren, sich aber das Molekül etwas zersetzt hatte.

2.4.5 Derivate von 7-(Phenylmethyl)-3-thia-3,9-diazabicyclo[3.3.2]decan (13)

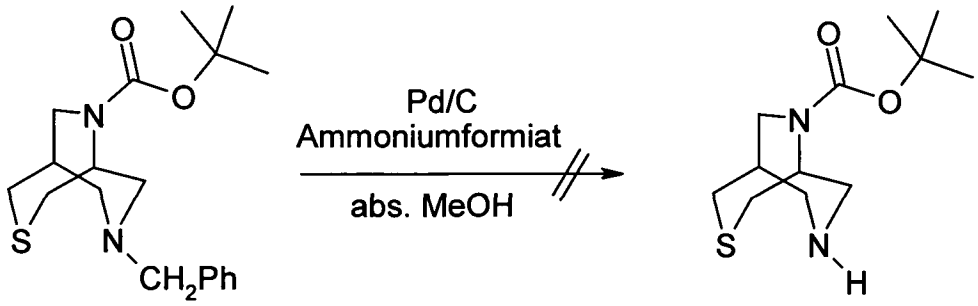
2.4.5.1 Versuche zur Abspaltung der Benzylgruppe

S. Zisman et al. beschrieben die Anwendung der katalytischen Transferhydrierung am verwandten 7-Benzyl-3-thia-7-azabicyclo[3.3.1]nonan, wo eine Abspaltung der Benzylgruppe in Anwesenheit des Schwefels überaschenderweise funktionierte [90OPP255].
Durch die Eigenschaft des Schwefels, als Katalysatorgift zu wirken, musste ein Äquivalent Pd/C eingesetzt werden, was nicht gerade kostengünstig ist.



57% der Theorie

Trotzdem wurde ein Ansatz mit einer kleinen Menge von **(XVII)** durchgeführt. Es wurde 100 Gew% Pd/C eingesetzt.

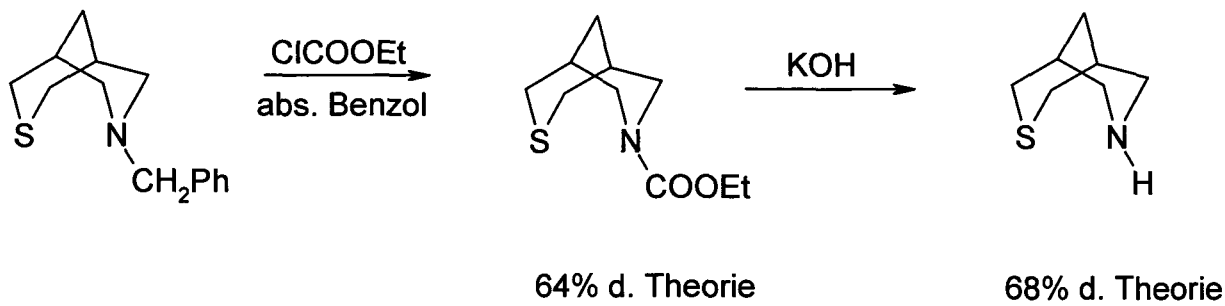


(XVII) **(Z40)**

(XVII) wurde in absolutem, entgastem Methanol vorgelegt und mit Argon gespült. Pd/C und 5 Äquivalente Ammoniumformiat wurden nacheinander hinzugefügt und die Reaktionsmischung wurde 20 Stunden auf Rückfluss erhitzt. Nach der üblichen

Aufarbeitung (vergleiche Kapitel 2.4.3.4) wurde ein ^{1}H-NMR aufgenommen. Es konnte nur Edukt rückgewonnen werden.

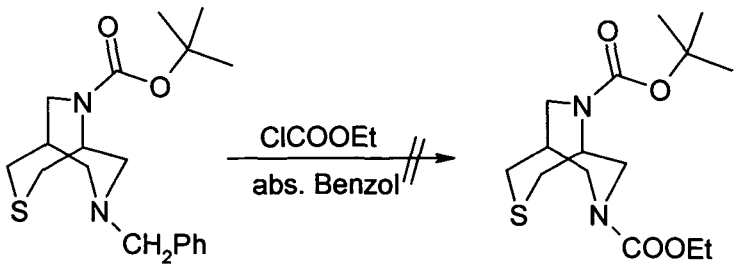
Der nächste Versuch orientierte sich an der Arbeit von M. Kozich, wo es gelang, die Benzylgruppe an 7-(Phenylmethyl)-3-thia-7-azabicyclo[3.3.1]nonan durch Umsetzen mit Chlorameisensäureethylester abzuspalten [93TH2].



64% d. Theorie 68% d. Theorie

Die Umsetzung von tertiären Aminen unter Einwirkung von Chlorameisensäureestern verläuft ähnlich wie der von Braun-Abbau. Durch eine Abspaltung eines Restes entstehen Derivate sekundärer Amine, die zu den freien Aminen verseift werden können.
Das auf diese Weise erhaltene Carbamat konnte unter dem Einsatz von KOH zum gewünschten Amin hydrolysiert werden.

5 Äquivalente Chlorameisensäureethylester wurden in abs. Benzol vorgelegt und auf ca. 70°C erwärmt. **(XVII)** wurde als Lösung in wenig abs. Benzol zugetropft und die Reaktionsmischung wurde 4 Tage auf Rückfluss erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde das Lösungsmittel abrotiert und das so erhaltene dunkelbraune Öl wurde einer ^{1}H-NMR Analyse unterworfen. Obwohl sich ein Teil des Substrates umgesetzt hatte, war trotzdem noch ausreichend Edukt im NMR-Spektrum zu erkennen. Zum anderen war eine Identifizierung durch das zweite Paar Rotamere, das durch die Einführung der Carbamatgruppe erzeugt wurde äußerst schwierig.



(XVII) **(Z41)**

Da in der Folge alle Versuche zur Reinigung scheiterten (es wurde kein passendes Laufmittel gefunden, die erhaltene Menge reichte nicht für eine Kugelrohrdestillation) wurde das Rohprodukt trotz Verunreinigungen weiter eingesetzt.

Das verunreinigte Carbamat wurde in einer Lösung von 6 Äquivalenten KOH in Ethanol 9 Tage auf Rückfluss erhitzt. Danach wurde das Lösungsmittel abrotiert, der Rückstand in Wasser aufgenommen, angesäuert und mit Chloroform gewaschen. Die saure wässrige Phase wurde alkalisiert und erneut mit Chloroform extrahiert. Ein erneut aufgenommenes ^{1}H-NMR-Spektrum wurde von Verunreinigungen dominiert.

In einem zweiten Ansatz wurde der Versuch unter inversen Bedingungen wiederholt. Eine Lösung des Amins **(XVII)** in abs. Benzol wurde auf ca. 70°C erhitzt und mit Chlorameisensäureethylester versetzt. Es wurde 4 Tage auf Rückfluss erhitzt und der bei der Reaktion entstandene feste Rückstand abgesaugt. Das nach Abrotieren des Lösungsmittels erhaltene braune Öl wurde einer Kugelrohrdestillation im Hochvakuum unterworfen. Auf diese Weise wurde gelbes Öl isoliert, das sich aber nach Aufnahme eines ^{1}H-NMR-Spektrums als verschmutztes Edukt herausstellte.

2.5 Darstellung von Derivaten der Bicyclo[3.3.1]nonane

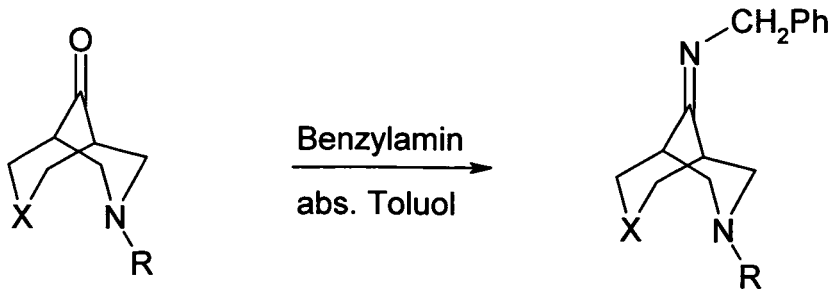
Diheterobicyclo[3.3.1]nonane sind schon längere Zeit bekannt. Ihre Struktur und Reaktivität wurde schon oft untersucht, und eine Reihe von teilweise sogar pharmakologisch wirksamen Derivaten wurde synthetisiert und aufgeklärt [90OPP255], [93TH2].

2.5.1 Darstellung von 3,7-Diheterobicyclo[3.3.1]nonan-9-aminen

Die Darstellung von 3,7-Diheterobicyclo[3.3.1]nonan-9-aminen sowie deren Anwendung in der Synthese von neuen Nootropika durch Kondensation mit Piracetamderivaten ausgehend von den Bicyclo[3.3.1]nonanonen wurde schon von M. Kozich ausführlich beschrieben [93TH2].
Im Rahmen dieser Arbeit konnten diese Synthesen neu bearbeitet sowie auf ein weiteres System aus der Familie der Bicyclo[3.3.1]nonane ausgeweitet werden.
Die Darstellung erfordert in einem 1. Schritt Kondensation der entsprechenden Bicyclo[3.3.1]nonan-9-one mit Benzylamin zum Imin, welches durch Reduktion zu den Aminen umgesetzt wird.

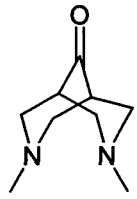
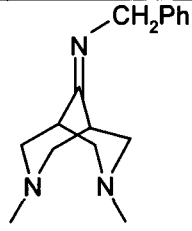
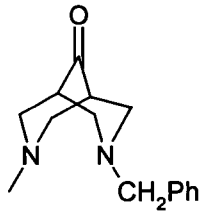
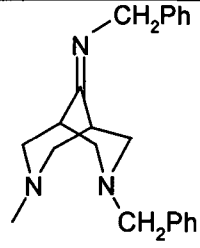
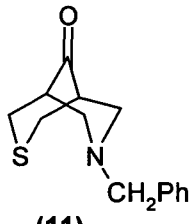
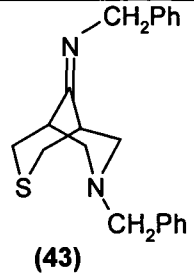
2.5.1.1 Synthese der Imine

Ausgehend von den entsprechenden Bicyclo[3.3.1]nonan-9-onen konnten die 9-Imine durch Kondensation mit Benzylamin dargestellt werden.
Die Synthese folgt dem allgemeinen Schema:



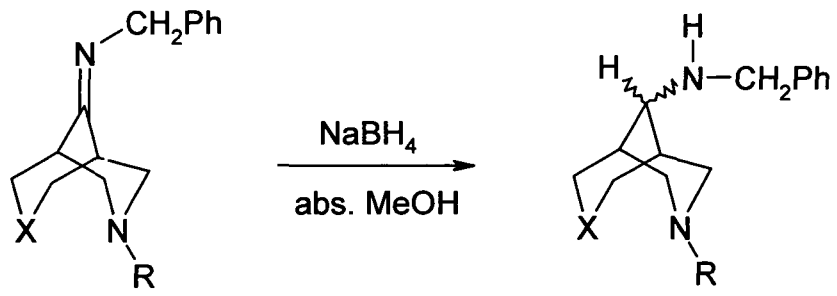
Das entsprechende bicyclische Amin und Benzylamin wurde in einem Wasserabscheider mehrere Tage auf Rückfluss erhitzt. Es wurde abrotiert und der erhaltene Rückstand am Hochvakuum getrocknet.
Da die so gewonnenen Imine sehr instabil waren, wurden sie ohne weitere Reinigung weiter eingesetzt.

Tabelle 2.5.1 Herstellung von 9-Iminen

Keton	Imin	Reaktionszeit	Ausbeute [% der Theorie]
 (2)	 (42)	4 Tage	89%
 (6)	 (XX)	6 Tage	95%
 (11)	 (43)	7 Tage	96%

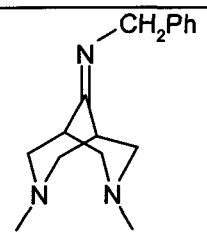
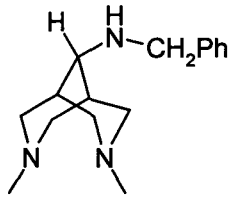
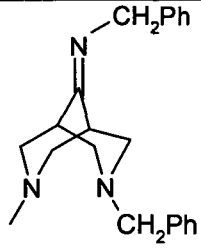
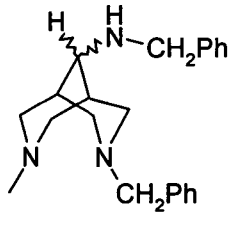
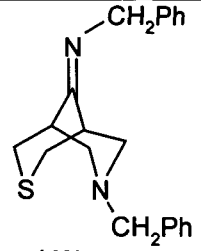
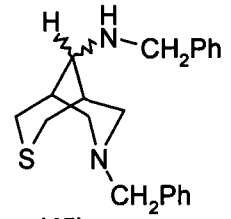
2.5.1.2 Umsetzung zum Amin

Die Amine konnten schließlich durch Reduktion mit Natriumborhydrid erhalten werden.



Eine Lösung des entsprechenden Imins in abs. Methanol wurde mit 1.5 Äquivalenten Natriumborhydrid versetzt und bei Raumtemperatur gerührt.
Es wurde wässrig hydrolysiert, angesäuert und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde abrotiert, der Rückstand in Wasser aufgenommen, alkalisiert und mit Chloroform extrahiert. Nach dem Abrotieren des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt als dunkelbraunes Öl erhalten.

Tabelle 2.5.2 9-Amine

Imin	Amin	Reaktionszeit	Ausbeute [% der Theorie]
 (42)	 (44)	8 Tage	35%
 (XX)	 (XXI)	6 Tage	26%
 (43)	 (45)	3 Tage	57%

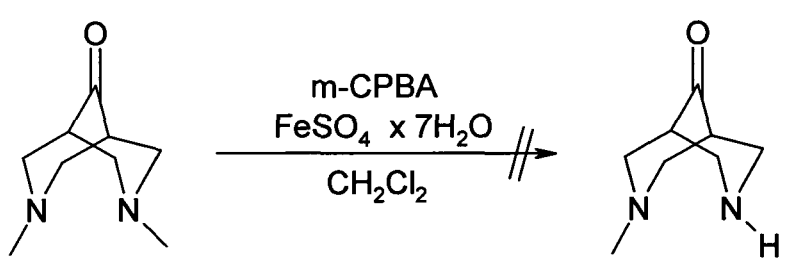
3,7-Dimethyl-N-(phenylmethyl)-3,7diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-amin **(44)** konnte nach Reinigung mittels zweifacher Säulenchromatographie mit 35% der Theorie (92% der Literatur) erhalten werden.
3-Methyl-N,7-bis(phenylmethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-amin **(XXI)** konnte nach Reinigung durch Kugelrohrdestillation mit 26% der Theorie gewonnen werden.
N,7-Bis(phenylmethyl)-3-thia-7-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-amin **(45)** konnte durch Kugelrohrdestillation im Hochvakuum mit 57% der Theorie (77% der Literatur) gewonnen werden.

Bei den Derivaten **(45)** und **(XXI)** treten 2 Isomere auf, eine Trennung war nicht möglich.

2.5.2 Funktionalisierung von 3,7-Dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan (2)

2.5.2.1 Demethylierung

Analog zu den Demethylierungsversuchen am 3,7-Dimethyl-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan **(4)** wurde ein Versuch mit dem Ziel durchgeführt, eine bzw. beide Methylgruppen abzuspalten. Mittels einer Abwandlung der Polonovski-Reaktion konnte am verwandten 3,7-Dimethyl-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan-9-carbonsäure-(1,1-dimethylethyl)ester **(IV)** kein Produkt erhalten werden [84S770].



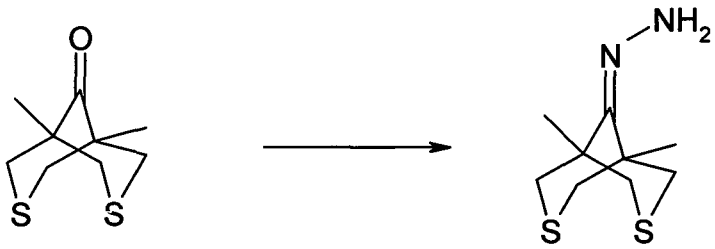
(2) **(Z46)**

Trotzdem wurde ein analoger Versuch ausgehend von **(4)** durchgeführt.
1.2 Äquivalente m-Chlorperbenzoesäure wurden zu einer Lösung von **(2)** in Dichlormethan gegeben und 40 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde mit 0.5 Äquivalenten Eisensulfat Heptahydrat gelöst in Methanol versetzt und weitere 20 Minuten gerührt. Es wurde mit 2N HCl gequencht und das organische

Lösungsmittel abrotiert. Es wurde mit Diethylether gewaschen, basisch gestellt und extrahiert.
Es konnte auch hier nur Edukt wiedergewonnen werden.

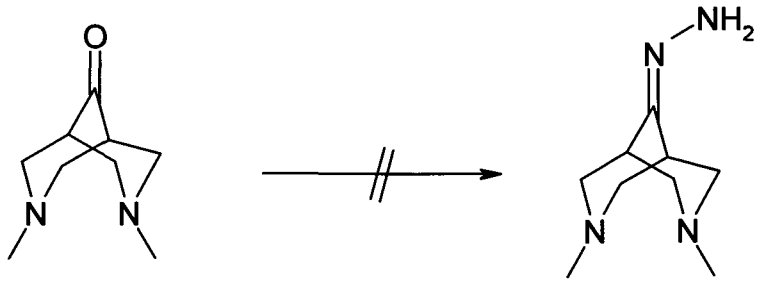
2.5.2.2 Umsetzung zum Hydrazon

Durch die Darstellung des Hydrazons ausgehend von **(4)** sollte der Zugang zu neuen Derivaten geschaffen werden.
Die Umsetzung von 3,7-Dithiabicyclo[3.3.1]nonan-9-on mit Hydrazinsulfat wurde von P. R. Brooks et al. mit 74% der Theorie erreicht [93JOC5900].



74% der Theorie

Diese Synthese sollte nun auch auf das symmetrischen 3,7-Dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-on **(2)** angewendet werden.



(2) **(Z47)**

Variante 1:

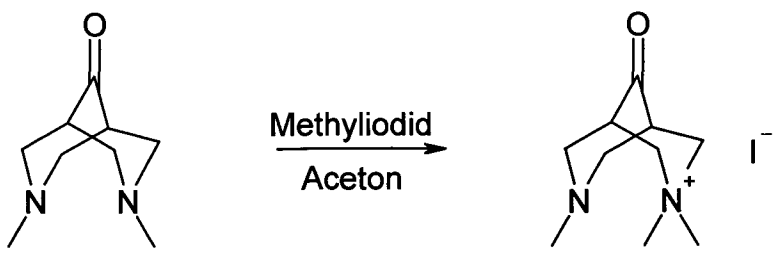
Dazu wurde das Keton **(2)**, 0.9 Äquivalente Hydrazinsulfat und 56 Äquivalente wasserfreies Hydrazin in Ethylenglykol vorgelegt und 17 Stunden auf Rückfluss erhitzt. Es wurde mit Wasser verdünnt und mit Dichlormethan extrahiert.
Es konnte kein Produkt isoliert werden.

Variante 2:

In einer Variante wurde mit Hydrazinhydrat in Ethanol gearbeitet [97JHC1219].
Zu einer Lösung von **(2)** in Ethanol wurde Hydrazinhydrat getropft. Es wurde 2 Stunden auf Rückfluss erhitzt und anschließend abrotiert. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und mit Dichlormethan extrahiert. Auch hier konnte kein Produkt isoliert werden.

2.5.2.3 Darstellung von Derivaten ausgehend vom Monosalz

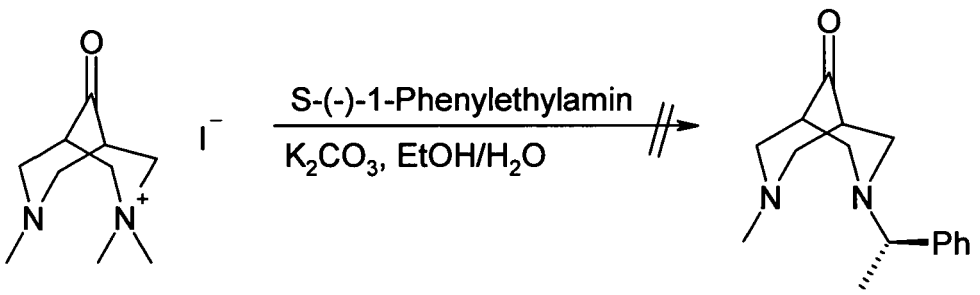
In der Literatur werden N,N-Dimethyl-4-oxo-piperidiniumiodide als Precursor für die Synthese von chiralen Piperidonen verwendet [92H643], [2000EJO391].
Analog dazu sollte ein chirales Zentrum in **(2)** eingeführt werden. Als Ausgangsstoff diente das schon literaturbekannte quartäre Salz **(48)**, dessen Darstellung durch Umsetzung von **(2)** mit Methyliodid gelingt.
Die Synthese von **(48)** konnte direkt aus der Literatur übernommen werden.



(2) **(48)**

Zu einer Lösung von **(2)** in Aceton wurden 2.1 Äquivalente Methyliodid getropft. Innerhalb von 10 Minuten fiel der weisse Feststoff aus. Es wurde noch 3 Stunden nachgerührt und anschließend abgenutscht.
(40) konnte in guter Reinheit mit 68% der Theorie erhalten werden.

In der Folge wurde das quartäre Salz mit S-(-)-1-Phenylethylamin umgesetzt.



(48) **(Z49)**

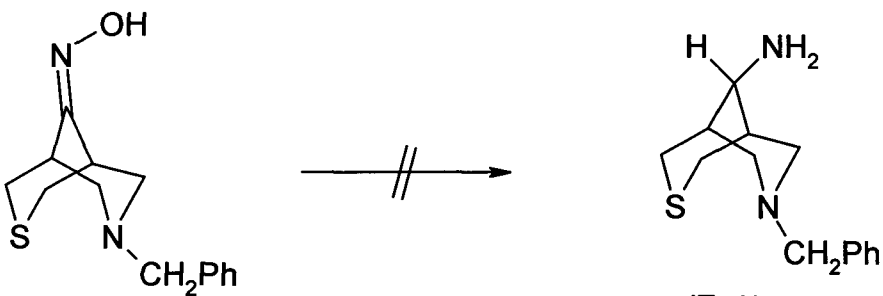
Dazu wurde eine Lösung von Phenylethylamin in einem Ethanol-Wasser-Gemisch (2:1) mit 4.9 Äquivalenten Kaliumcarbonat auf Rückfluss erhitzt. Dazu wurden 1.6 Äquivalente des Salzes **(48)** gegeben und der Reaktionsansatz für weitere 3.5 Stunden erhitzt. Das Ethanol wurde anschließend abrotiert und der Rückstand mit Wasser aufgenommen und mit Diethylether extrahiert. Das erhaltene Öl wurde durch Flash-Säulenchromatographie gereinigt, das gewünschte Produkt konnte aber nicht isoliert werden.

2.5.3 Darstellung von 7-(Phenylmethyl)-3-thia-7-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-amin

Durch Erhalt einer primären Aminogruppe in Position 9 könnte der 1. Schritt in Richtung einer neuen Klasse von Derivaten geschaffen werden. Durch Alkylierung bzw. Acylierung könnte eine grosse Anzahl von durchaus interessanten Derivaten in wenigen Schritten darstellbar sein.

Durch die Umsetzung von **(11)** in das entsprechende Oxim wird in einem 1. Schritt das Oxim gewonnen, welches mit einem geeigneten Reagens zum gewünschten Amin reduziert wird.
Die Darstellung des Oxims aus **(11)** erfolgte nach einer literaturbekannten Synthese (Kapitel 2.2.4.3).

Die Reduktion von Oximen zu den entsprechenden Aminen wird in der Literatur unter anderem mit Lithiumaluminiumhydrid in guten Ausbeuten durchgeführt [81JOC4376].



(14) **(Z50)**

Versuch 1:

Zu einer Suspension von 5 Äquivalenten Lithiumaluminiumhydrid in abs. THF wurde eine Lösung des Oxims in abs. THF getropft. Es wurde 4 Tage auf Rückfluss erhitzt. Zur Aufarbeitung wurde hydrolysiert, mit Natriumhydroxid basisch gestellt und mit Diethylether extrahiert. Es konnten jedoch nur Zersetzungsprodukte isoliert werden. Eine Wiederholung des Versuchs brachte dasselbe Ergebnis.

Als Alternative zu Lithiumaluminiumhydrid hat sich bei der Reduktion von Amiden zu den freien Aminen der S-hältigen Derivate der Bicyclo[3.3.2]decane Red-Al bewährt. Deshalb wurde in einem weiteren Versuch dieses Reduktionsmittel als Alternative gewählt.

Versuch 2:

Das Oxim wurde in abs. Benzol gelöst und mit 5 Äquivalenten Red-Al versetzt. Es wurde 5 Tage auf Rückfluss erhitzt und dann mit verd. HCl hydrolysiert und weitere 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Alkalisierung wurde mit Diethylether extrahiert. Es konnte aber auch hier kein Reinprodukt isoliert werden.

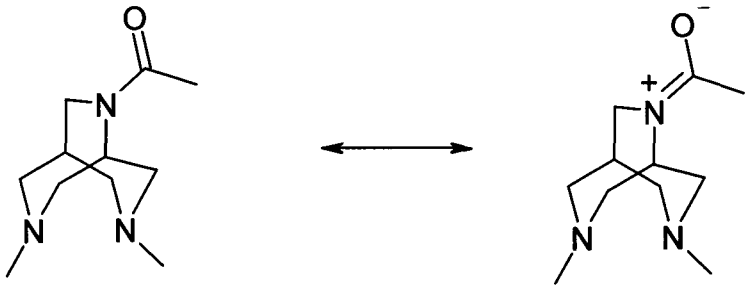
2.6 Zusammenstellung der kernresonanzspektroskopischen Daten

2.6.1 Allgemeines

Die folgende Zusammenstellung enthält die kernresonanzspektroskopischen Daten aller neu synthetisierten bicyclischen Basen.
Um einen besseren Vergleich zwischen den einzelnen Basen bzw. deren Derivaten zu ermöglichen, wurden die neu synthetisierten Verbindungen gemäß ihres Grundkörpers eingeteilt.

Zur vollständigen Strukturaufklärung war es in fast allen Fällen notwendig, 2D-NMR-Spektren zu Hilfe zu nehmen.
Dabei wurden sowohl homonukleare (H,H-COSY) als auch heteronukleare Methoden angewendet, wobei in letzterem Fall direkte Korrelationen über eine Bindung (HMQC, heteronuclear multiple quantum coherence) und Fernkorrelationen über zwei bzw. drei Bindungen (HMBC, heteronuclear multiple bond coherence) als getrennte Experimente ausgeführt werden.

Bei Substanzen, die in Position 9 Acetyl-, Benzoyl- oder t-Butyloxycarbonyl-substituiert sind, treten Rotationsisomere auf. Durch den hohen Doppelbindungsanteil der C,N-Bindung ist die Rotation gehindert, und die Substituenten befinden sich in unterschiedlicher chemischer Umgebung. Die Beschreibung anhand von **(II)** macht dies deutlich.



(II) **(II)**

Erst bei Temperaturerhöhung kann die Rotationsbarriere überwunden werden und die Signale der Substituenten sind NMR-spektroskopisch nicht mehr unterscheidbar.

Die jeweiligen Signale der auftretenden Rotationsisomeren konnten mit Hilfe der oben genannten Methoden der 2D-Spektroskopie zugeordnet werden.

Die Kopplungskonstanten konnten aufgrund der Komplexität der Substanzen nicht immer ermittelt werden. Auch eine Zuordnung der axialen und equatorialen Protonen konnte nicht getroffen werden.
Eine genaue Aussage über die Konformation der Triheterobicyclo[3.3.2]decane war aufgrund der Komplexität der Substanzen durch NMR-Spektroskopie nicht zu treffen.

Eine genaue Zuordnung der aromatischen H- und C-Atome (soweit vorhanden) war nicht möglich, es wurde aber wohl der Bereich angegeben, in dem die 5 H-Atome als Multiplett vorliegen.
Bei der Anwesenheit von sekundären Aminen konnte deren H-Atom nicht zugeordnet werden, da das Signal unter den Peaks der anderen Protonen zu liegen kommt.

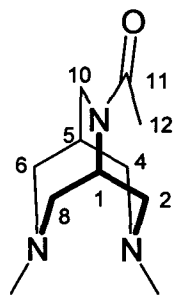
Die Angabe der chemischen Verschiebung δ erfolgt immer in ppm (Referenz: TMS (δ=0 ppm)), die Angabe der Kopplungen in Hertz.

Das verwendetet Lösungsmittel ist wenn nicht anders angegeben Deuterochloroform ($CDCl_3$).

2.6.2 Derivate des 3,7-Dimethyl-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decans

2.6.2.1 9-Acetyl-3,7-dimethyl-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan (II)

Durch die Symmetrie des Moleküls **(II)** (Spiegelebene durch 1-9-10-5) werden für die Protonen an den Positionen 3 und 7, 2 und 8 und 4 und 6 jeweils isochrone Signale erwartet.



In den folgenden Erläuterungen zur Zuordnung der Signale wird von Rotationsisomer 1 (rot) ausgegangen, die Zuordnung der H- bzw. C-Signale verläuft für Rotationsisomer 2 (blau) auf analogem Wege.

Folgende Ausgangspunkte wurden genutzt:

- Als Startpunkt für die Zuordnung der H bzw. C-Signale bieten sich H-1 bzw. C-1 an.
  H-1 ist aufgrund seiner Position in unmittelbarer Nähe zur Amidfunktion stärker entschirmt als die restlichen Positionen und ermöglicht somit eine eindeutige Zuordnung.
  C-1 kann man durch die Korrelation mit H-1 im (H,C)-COSY Spektrum identifizieren.

- H-5 ist schwieriger zuzuordnen: Da H-5 abgeschirmter und seine chemische Verschiebung im Bereich anderer H-Atome liegt wird es teilweise von anderen Signalen überdeckt (in diesem Fall von dem Singulett H-3,7). Durch eindeutige Identifikation von C-1 kann man im APT-Spektrum auch C-5 zuordnen. Dadurch ist auch H-5 zugänglich ((H,C)-COSY).

- H-10 bildet ein AB-System, das durch die Nähe zum Acetyl-Rest ebenfalls mehr in Richtung höherer ppm-Werte verschoben ist als die Signale der Protonen an C-2,4,6,8. Durch die Zuordnung von H-10 ist schließlich auch C-10 im (H,C)-COSY-Spektrum klar identifizierbar.

- Das Signal der H-Atome an den Positionen 3 und 7 (Methylgruppen) tritt im ^{1}H-Spektrum als Singulett hoher Intensität (6H-Atome) auf, daraus kann man im (H,C)-COSY leicht das dazugehörige C-Atom zuordnen.

*Abbildung 2.6.1 H,H-COSY von **(II)***

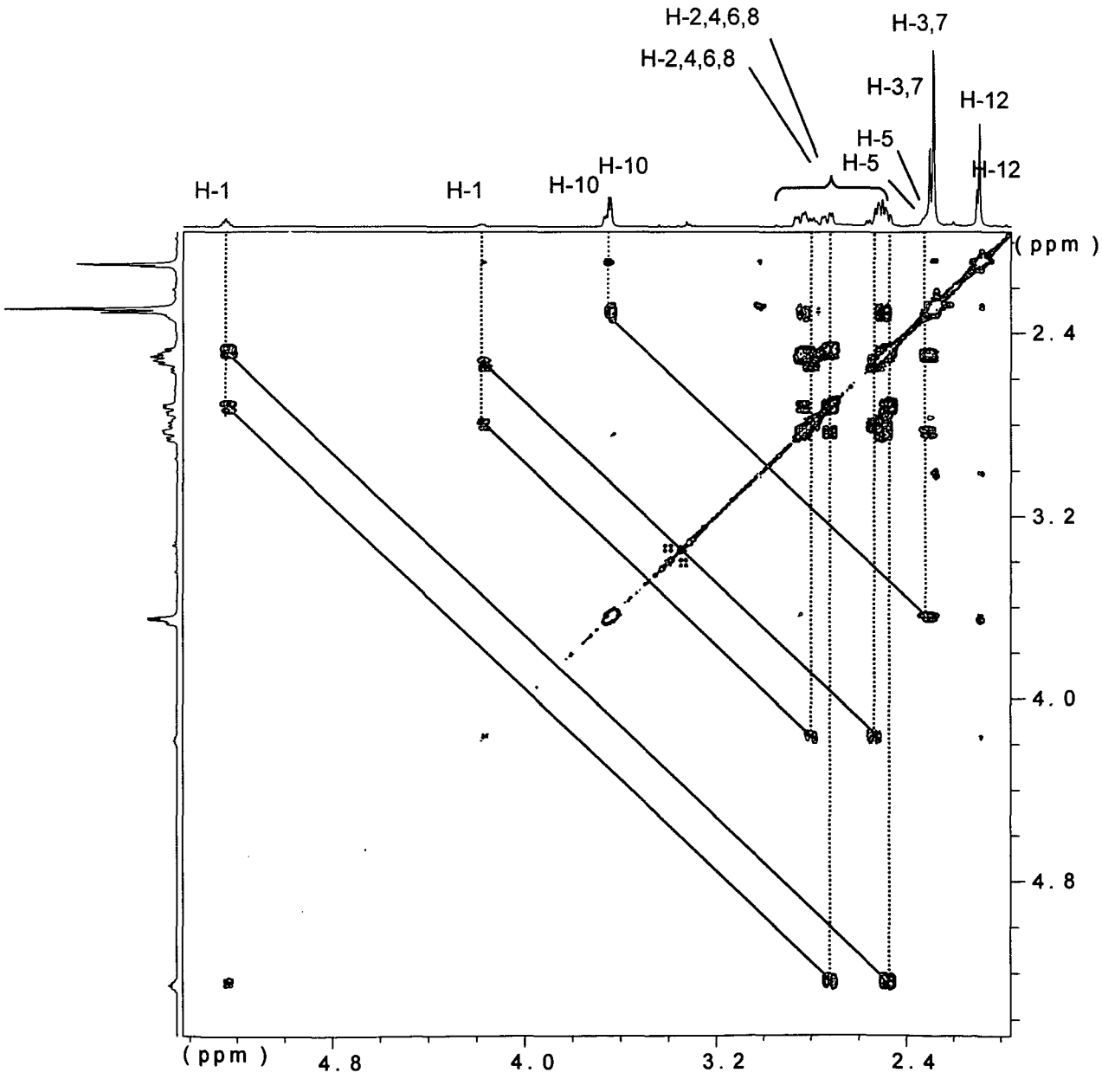
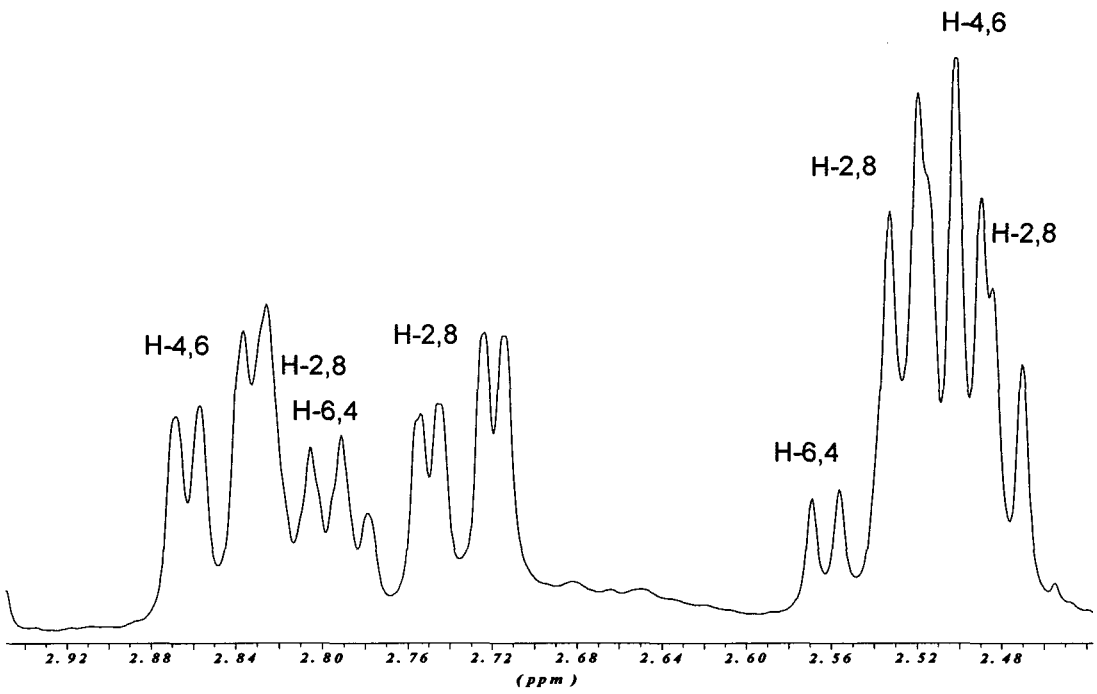
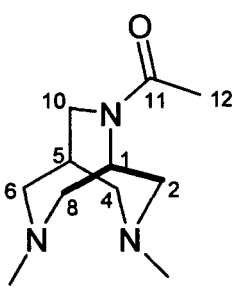


*Abbildung 2.6.2 Ausschnitt des ^{1}H-Spektrums von **(II)***

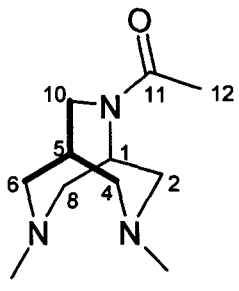


Auch die Identifizierung des Acetylrestes ist relativ einfach: Die Methylgruppe des Acetylrestes (H-12) unterscheidet sich durch ihre geringere Intensität (3H) eindeutig von den beiden Methylgruppen in Position 3 und 7, dadurch gelingt auch die Zuordnung des entsprechenden C-Atoms mit Hilfe des (H,C)-COSY -Spektrums.

Eine genauere Betrachtung verdienen die AB-Systeme der vier CH_2 – Gruppen an den Positionen 2,4,6 und 8.
2 Strategien können zur Identifizierung von H-2,4,6,8 und den jeweiligen C-Atomen verfolgt werden:



A



B

H-1 koppelt mit den H-Atomen in Position 2 und 8 (A), durch Betrachten der Kreuzpeaks im (H,H)-COSY können erste Zuordnungen getroffen werden.
Ähnliches gilt für H-5: Es koppelt mit H-4 und H-6, außerdem tritt eine Kopplung zu H-10 (B) auf. Durch Analysieren der einzelnen Kreuzpeaks können erste Zuordnungen getroffen werden.

Im HMBC-Spektrum kann man H,C-Korrelationen über 2 – 3 Bindungen ablesen. Die Kopplungen, die zwischen einerseits C-1 und H-2 bzw. H-8 und andererseits zwischen C-5 und H-4, H-6 und H-10 auftreten können somit abgelesen werden und vereinfachen die Zuordnung der Signale der H- bzw. C-Atome an den Positionen 2,4,6 und 8.

Die somit erhaltenen Ergebnisse werden in Tabelle 2.7.1 angeführt:

Abbildung 2.6.3 HMQC-Spektrum von (II)

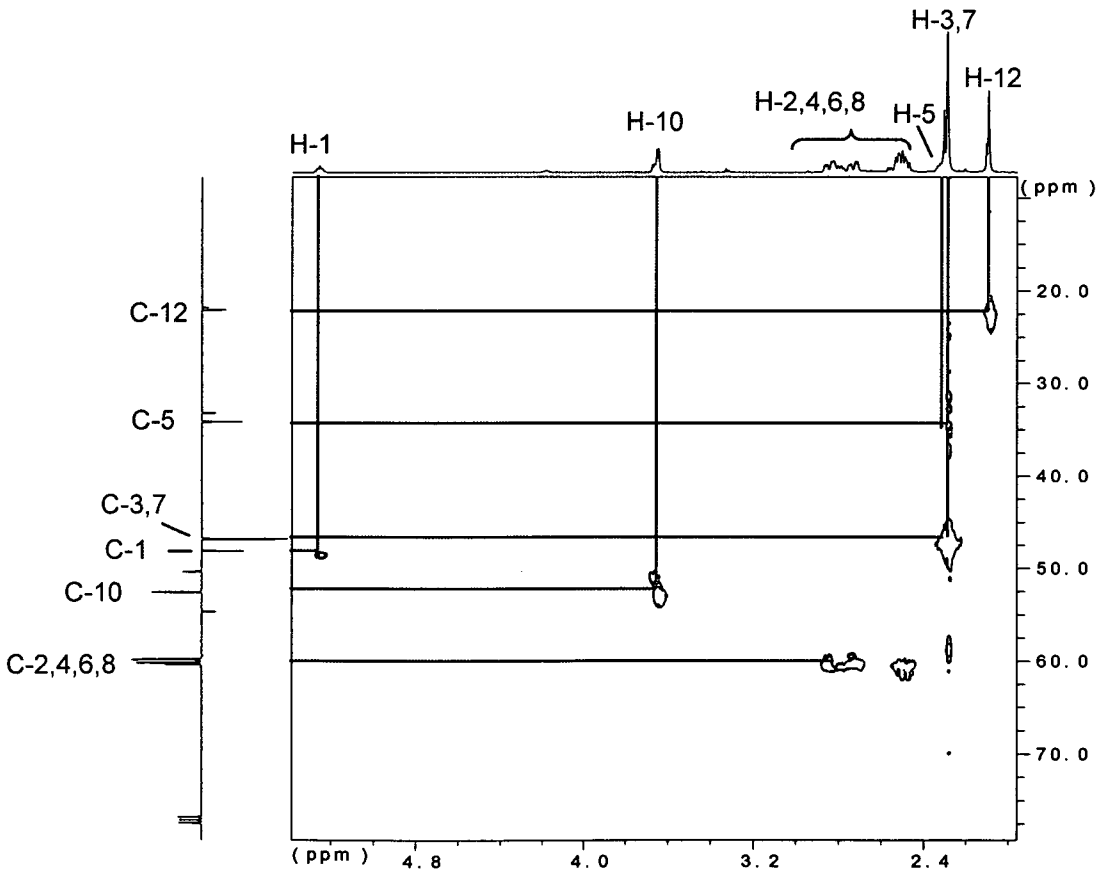
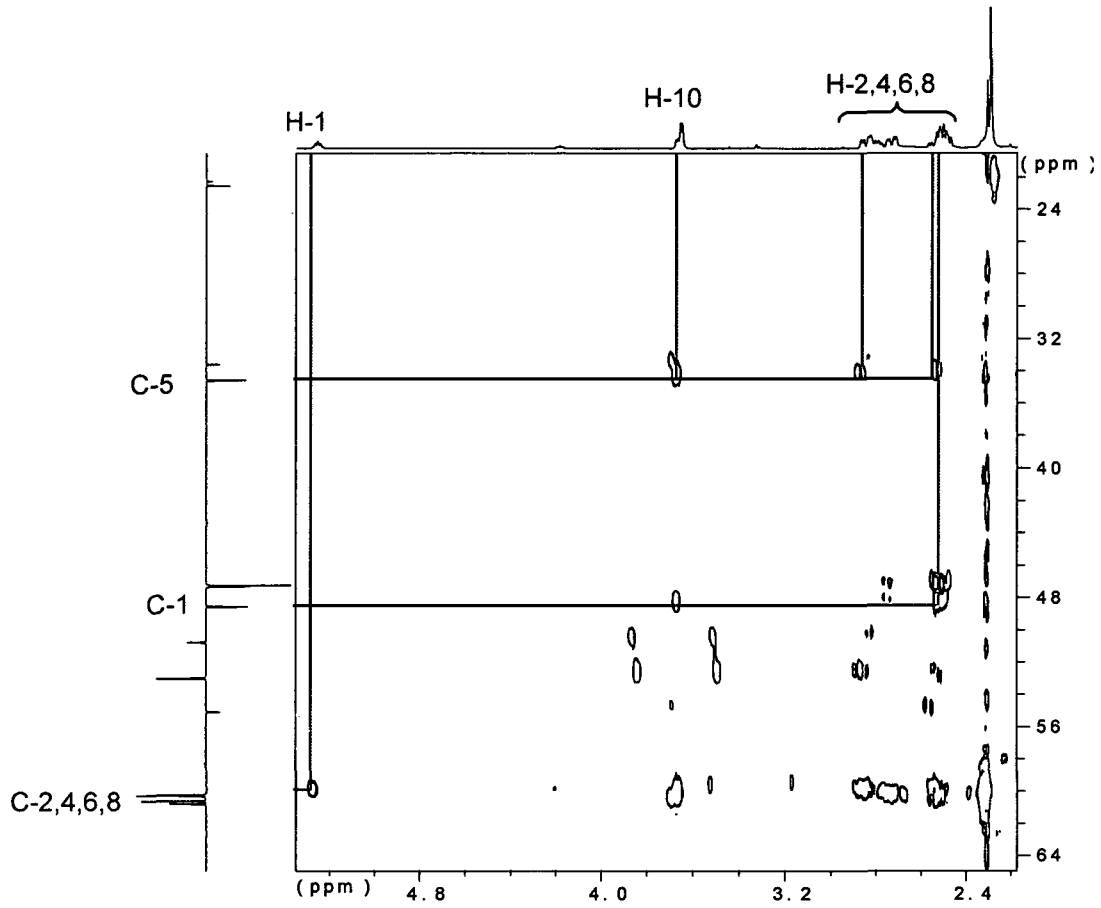
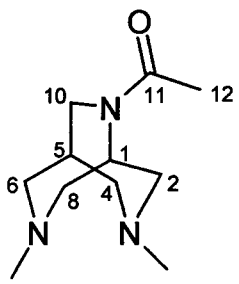


*Abbildung 2.6.4 HMBC- Spektrum von **(II)***





(II)

Tabelle 2.6.1 Spektroskopische Daten von **(II)**

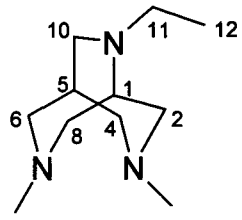
	Rotamer 1			**Rotamer 2**		
	^{1}H-NMR	**Kopplung**	**^{13}C-NMR**	**^{1}H-NMR**	**Kopplung**	**^{13}C-NMR**
1	5.25 m		48.09	4.18 m		54.62

2	2.73 dd *	12.3, 3.3	59.76	2.80 dd *	10.6, 4.8	59.80
3-CH_3	2.29 s		46.76	2.31 s		46.84
4	2.85 dd *	12.5, 4.6	60.12	2.80 dd *	10.6, 4.8	60.30
5	2.34 m		34.14	2.34 m		33.17
6	2.85 dd *	12.5, 4.6	60.12	2.80 dd *	10.6, 4.8	60.30
7-CH_3	2.29 s		46.76	2.31 s		46.84
8	2.73 dd *	12.3, 3.3	59.76	2.80 dd *	10.6, 4.8	59.80
10	3.65 d	3.5	52.53	3.67 d	3.5	50.32
11			170.46			169.52
12	2.10 s		22.10	2.12 s		21.83

* Die fehlenden Protonen der Kohlenstoffe 2,4,6,8 im Rotamer 1 sowie auch im Rotamer 2 haben eine chemische Verschiebung von 2.58 – 2.46 ppm.

2.6.2.2 9-Ethyl-3,7-dimethyl--3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan (III)

Analog zu den vorher angeführten Erklärungen zur Aufklärung der Struktur durch Benützung von Methoden der 2D-Spektroskopie können alle C und H- Atome zugeordnet werden. Durch die Reduktion der Carbonylgruppe, die zu **(III)** führt, ist wieder eine freie Rotation möglich und es existiert nur mehr ein Isomer.

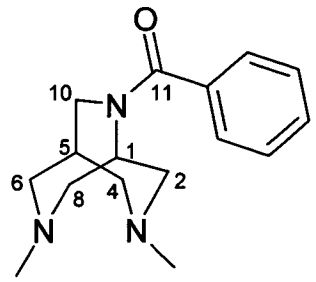


(III)

Tabelle 2.6.2 Spektroskopische Daten von **(III)**

	^{1}H-NMR	Kopplung	^{13}C-NMR
1	3.06 m		57.52
2	2.76 dd 2.63 dd	11.8, 3.1 12.1, 3.9	59.62
3-CH_3	2.32 s		47.26
4	2.91 dd 2.54 dd	11.4, 3.2 11.8, 4.2	60.97
5	2.16 m		35.51
6	2.90 dd 2.54 dd	11.4, 3.2 11.8, 4.2	60.97
7-CH_3	2.32 s		47.26
8	2.76 dd 2.63 dd	11.8, 3.1 12.1, 3.9	59.62
10	2.96 d	3.8	57.52
11	2.68 q	14.3, 7.3	51.44
12	1.06 t	7.2	13.69

2.6.2.3 9-Benzoyl-3,7-dimethyl-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan (I)



(I)

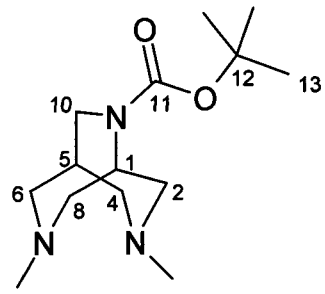
Tabelle 2.6.3 Spektroskopische Daten von **(I)**

	Rotamer 1			Rotamer 2		
	^{1}H-NMR	Kopplung	^{13}C-NMR	^{1}H-NMR	Kopplung	^{13}C-NMR
1	5.10 m		49.58	4.10 m		55.16
2	2.71 dd 2.95 dd	13.0, 4.5	59.13	2.66 dd 2.46 dd	12.2, 5.1 12.2, 5.1	59.85
3-CH_3	2.31 s		46.70	2.31 s		46.70
4	2.46 dd 2.95 dd	12.1, 5.1	59.98	2.59 dd 2.81 dd	11.8, 5.4 12.0, 3.8	60.30
5	2.16 m		33.12	2.41 m		34.29
6	2.46 dd 2.95 dd	12.1, 5.1	59.98	2.59 dd 2.82 dd	11.8, 5.4 12.0, 3.8	60.30
7-CH_3	2.31 s		46.70	2.31 s		46.70
8	2.71 dd 2.95 dd	13.0, 4.5	59.13	2.66 dd 2.46 dd	12.2, 5.1 12.2, 5.1	59.85
10	3.46 d	3.5	54.41	3.79 d	3.5	50.49
11			171.33			170.87

C-ipso			136.89			137.31
C-ortho	7.40-7.22 m		128.21 *	7.40-7.22 m		128.81 *
C-meta			126.58 *			128.38 *
C-para			129.13			125.83

* Die Zuordnung der ortho bzw. meta- ständigen Kohlenstoffatome des Aromaten konnte nicht genau getroffen werden.

2.6.2.4 3,7-Dimethyl-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan-9-carbonsäure-(1,1-dimethylethyl)ester (IV)



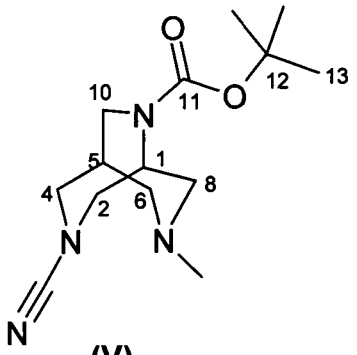
(IV)

Tabelle 2.6.4 Spektroskopische Daten von **(IV)**

	Rotamer 1			**Rotamer 2**		
	^{1}H-NMR	**Kopplung**	**^{13}C-NMR**	**^{1}H-NMR**	**Kopplung**	**^{13}C-NMR**
1	4.63 m		50.15	4.42 m		51.61
2	2.65 dd 2.40 dd	11.8, 3.7 12.3, 5.3	60.25	2.68 dd 2.40 dd	11.5, 3.7 12.3, 5.3	60.34

3-CH_3	2.20 s s		46.65	2.20 s		46.70
4	2.75 dd 2.43 dd	11.5, 4.2 13.2, 5.3	60.25	2.75 dd 2.43 dd	11.5, 4.2 13.2, 5.3	60.34
5	2.12 m		33.70	2.12 m		33.54
6	2.75 dd 2.43 dd	11.5, 4.2 13.2, 5.3	60.25	2.75 dd 2.43 dd	11.5, 4.2 13.2, 5.3	60.34
7-CH_3	2.20 s s		46.65	2.20 s		46.70
8	2.65 dd 2.40 dd	11.8, 3.7 12.3, 5.3	60.25	2.68 dd 2.40 dd	11.5, 3.7 12.3, 5.3	60.34
10	3.44 d	3.2	50.68	3.48 d	3.5	50.46
11			155.28			154.64
12			78.97			79.00
13	1.35 s		28.23	1.34 s		28.23

2.6.2.5 3-Cyano-7-methyl-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan-9-carbonsäure-(1,1-dimethylethyl)ester (V)



(V)

Tabelle 2.6.5 Spektroskopische Daten von **(V)**

	Rotamer 1			**Rotamer 2**		
	^{1}H-NMR	**Kopplung**	**^{13}C-NMR**	**^{1}H-NMR**	**Kopplung**	**^{13}C-NMR**
1	4.69 m		51.28	4.42 m		52.77
2	3.43 m 3.33 m		52.11	3.43 m 3.33 m		52.53
3-CN			119.66			119.66
4	3.53 m 3.33 m		53.12	3.53 m 3.33 m		53.26
5	2.23 m		34.44	2.23 m		34.36
6	2.98 m 2.40 m		61.64	2.98 m 2.40 m		61.37
7-CH_3	2.24 s		46.53	2.25 s		46.53
8	2.78 m 2.33 m		60.45	2.78 m 2.33 m		59.59
10	3.75 dd 3.36 m	13.6, 3.4	50.15	3.79 dd 3.36 m	13.7, 4.1	49.59
11			154.85			154.11
12			79.96			80.01
13	1.39 s		28.10	1.38 s		28.00

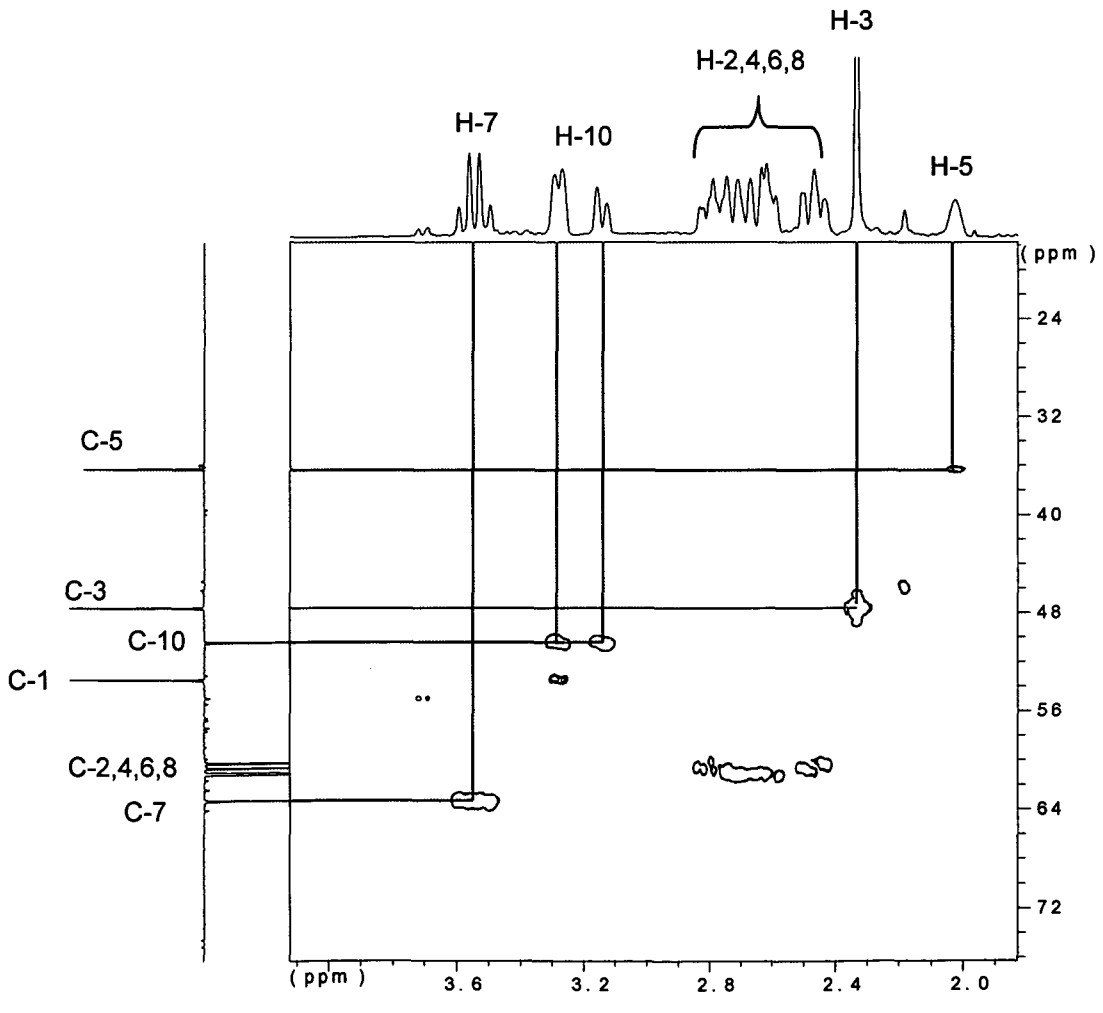
2.6.3 Derivate von 3-Methyl-7-(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan

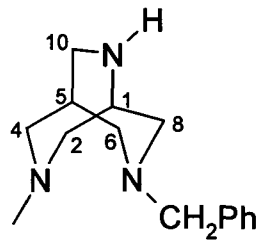
Durch die unterschiedlichen Substituenten in Position 3 und 7 kommt es zum Verlust der Symmetrie. Die Protonen 2 und 8 bzw. 4 und 6 sind somit nicht mehr äquivalent, auch für die entsprechenden C-Atome können unterschiedliche Verschiebungen angegeben werden.

2.6.3.1 3-Methyl-7-(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan (VII)

Eine genaue Zuordnung war wegen der grossen Ähnlichkeit in der Verschiebung der einzelnen Signale der C-Atome in Position 2,4,6 und 8 nicht möglich.

*Abbildung 2.6.5. HMQC-Spektrum von **(VII)***





(VII)

Tabelle 2.6.6 Spektroskopische Daten von **(VII)**

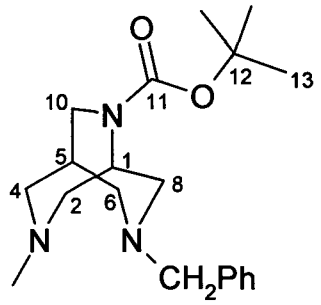
	^{1}H-NMR	**Kopplung**	**^{13}C-NMR**
1	3.30 m		52.80
2	* 2.54 – 2.41 m		60.49 **
3-CH_3	2.34 s		46.95
4	*		60.39 **
5	2.03 m		35.63
6	* 2.54 – 2.41 m		59.59 **
7-CH_2	3.55 m		62.64
8	*		59.98 **
10	3.28 d 3.15 d	10.4 12.4	49.77
C-ipso			139.48
C-ortho	7.38 –7.13 m		128.41 ***
C-meta			127.84 ***
C-para			126.51

* Die Verschiebung der Protonen in Position 2,4,6,8 liegen im Bereich von 2.86 – 2.57 ppm (m).

** Die Signale von C-2,4,6,8 konnten nicht eindeutig zugeordnet werden: Folgende Werte wurden abgelesen: 60.49, 60.39, 59.98, 59.59.

*** Die Zuordnung der ortho bzw. meta- ständigen Kohlenstoffatome des Aromaten konnte nicht genau getroffen werden.

2.6.3.2 3-Methyl-7-(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan-9-carbonsäure-(1,1-dimethylethyl)ester (VIII)



(VIII)

Tabelle 2.6.7 Spektroskopische Daten von **(VIII)**

	Rotamer 1			Rotamer 2		
	^{1}H-NMR	Kopplung	^{13}C-NMR	^{1}H-NMR	Kopplung	^{13}C-NMR
1	4.78 m		50.36	4.56 m		51.68
2	2.66 m 2.58 m		59.26	2.66 m 2.58 m		59.35
3-CH_3	2.34 s		46.93	2.34 s		46.90
4	2.77 m 2.58 m		59.60	2.77 m 2.58 m		59.88
5	2.22 m		33.86	2.29 m		33.64

6	2.84 dd 2.49 dd	11.5, 4.4 11.6, 4.3	57.97	2.84 dd 2.49 dd	11.5, 4.4 11.6, 4.3	57.70
7-CH_2	3.57 m		62.52	3.57 m		62.56
8	2.77 m 2.49 dd	11.6, 4.3	58.52	2.77 m 2.49 dd	11.6, 4.3	58.31
10	3.59 m		50.66	3.65 m		50.48
11			155.66			155.07
12			79.04			79.04
13	1.49 s		28.45	1.44 s		28.42
C-ipso			139.45			139.47
C-ortho	7.37 – 7.21 m		128.54 *	7.37 – 7.21 m		128.51 *
C-meta			128.08 *			128.11 *
C-para			126.78			126.78

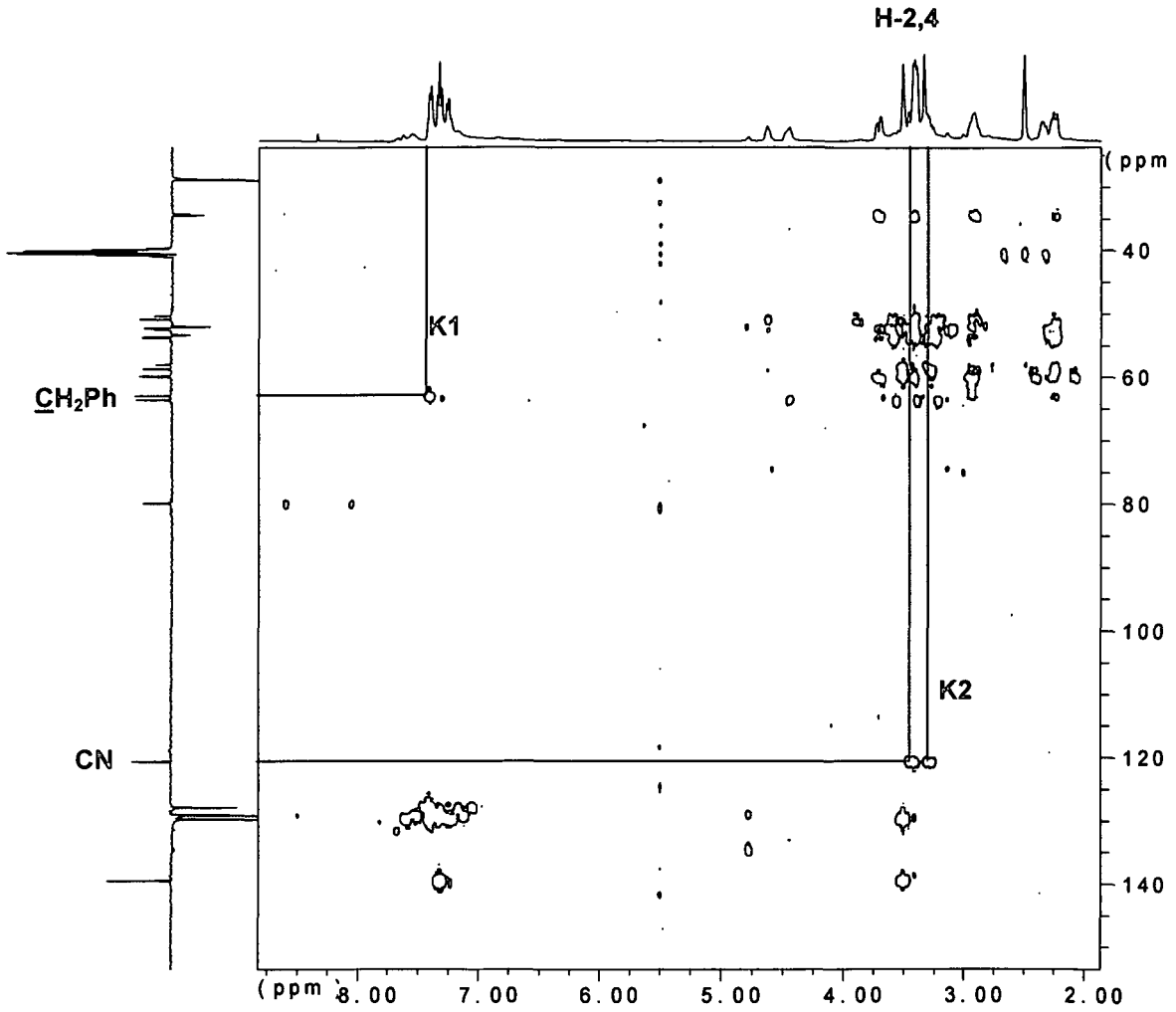
* Die Zuordnung der ortho bzw. meta- ständigen Kohlenstoffatome des Aromaten konnte nicht genau getroffen werden.

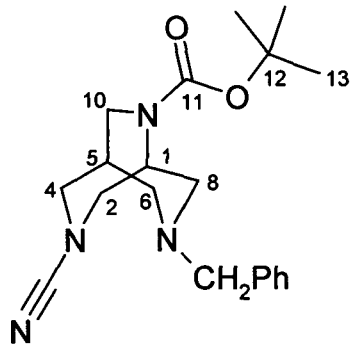
2.6.3.3 3-Cyano-7-(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan-9-carbonsäure-(1,1-dimethylethyl)ester (IX)

Da **(IX)** in $CDCl_3$ nur minimal löslich war, wurde die Substanz für die Aufnahme der Spektren in d_6-DMSO gelöst.

Auffällig an dieser Substanz ist, dass vermutlich bedingt durch die gehinderte Rotation für C-7 zwei einzelne Signale zu erkennen sind, die keinem Rotationsisomer eindeutig zugeordnet werden können (siehe HMBC-Spektrum, K1).
K2 bezeichnet die Kopplung von C-3 (C-N-Dreifachbindung) mit den H-Atomen in Position 2 und 4. Durch die Analyse dieser Kopplung gelingt der Einstieg, der zur Aufklärung der Struktur führt und damit eine exakte Zuordnung der Werte ermöglicht.

*Abbildung 2.6.6 HMBC-Spektrum von **(IX)***





(IX)

Tabelle 2.6.8 Spektroskopische Daten von **(IX)**

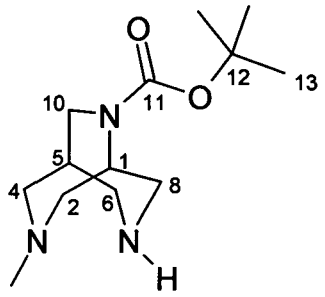
	Rotamer 1			**Rotamer 2**		
	^{1}H-NMR	**Kopplung**	**^{13}C-NMR**	**^{1}H-NMR**	**Kopplung**	**^{13}C-NMR**
1	4.63 m		51.43	4.45 m		52.70
2	3.49 m 3.31 m		51.68	3.49 m 3.31 m		51.86
3-CN			119.96			119.96
4	3.49 m		53.12	3.49 m		53.18
5	2.36 m		33.83	2.33 m		33.68
6	2.93 m 2.25 m		59.25	2.93 m 2.25 m		59.29
7-CH_2	3.41 m		*	3.41 m		*
8	2.93 m 2.25 m		58.11	2.93 m 2.25 m		57.40
10	3.72 dd 3.41 m	13.4, 3.5	50.26	3.72 dd 3.41 m	13.4, 3.5	49.76
11			154.58			153.89
12			79.28			79.21

13	1.41 s		28.26	1.38 s		28.12
C-ipso			138.80			138.80
C-ortho	7.46 – 7.12 m		129.03**	7.46 – 7.12 m		129.07**
C-meta			128.40**			128.40**
C-para			127.20			127.20

* Die abgelesenen Werte für C-7 lauten: 63.06, 63.66

** Die Zuordnung der ortho bzw. meta- ständigen Kohlenstoffatome des Aromaten konnte nicht genau getroffen werden.

2.6.3.4 3-Methyl-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan-9-carbonsäure-(1,1-dimethyl ethyl)ester (X)



(X)

Tabelle 2.6.9 Spektroskopische Daten von **(X)**

	Rotamer 1			**Rotamer 2**		
	^{1}H-NMR	**Kopplung**	**^{13}C-NMR**	**^{1}H-NMR**	**Kopplung**	**^{13}C-NMR**
1	4.46 m		53.81	4.23 m		54.86

2	3.03 m 2.41 m		*	3.01 m 2.70 m		*
3-CH_3	2.14 s		46.79	2.25 s		46.83
4	3.10 m 2.33 m		*	3.10 m 2.33 m		*
5	1.97 s		36.10	2.05 s		35.95
6	3.37 m 2.82 m		*	3.35 m 2.82 m		*
7	3.80 s			3.80 s		
8	3.30 m		*	3.24 m		*
10	3.55 dd 3.43 dd	13.2, 3.8 13.5, 2.9	*	3.64 dd 3.43 dd	13.6, 4.2 13.5, 2.9	*
11			154.96			154.54
12			79.36			79.44
13	1.42 s		18.31	1.41 s		28.29

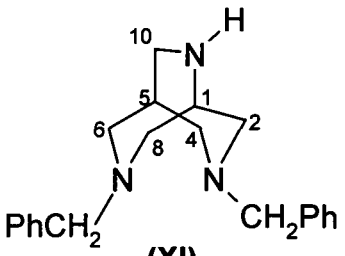
* C-2,4,6,8,10 konnten nicht eindeutig zugeordnet werden. Es wurden folgende Werte abgelesen:

C2, C4: 62.63, 61.01 (Rotamer 1), 62.44, 60.82 (Rotamer 2);
C6, C8, C10: 52.67, 52.61, 52.38, 52.11, 52.09, 51.68.

2.6.4 Derivate des 3,7-Bis(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decans

Durch die einheitlichen Substituenten in den Positionen 3 und 7 kann, wie auch schon in Kapitel 2.6.2 anhand der Derivate des 3,7-Dimethyl-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decans **(4)** anschaulich dargestellt, eine Symmetrieebene durch das Molekül gelegt werden. H-8 und H-2 bzw. H-4 und H-6 sind isochron, dasselbe gilt für die entsprechenden C-Atome.

2.6.4.1 3,7-Bis(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan (XI)



(XI)

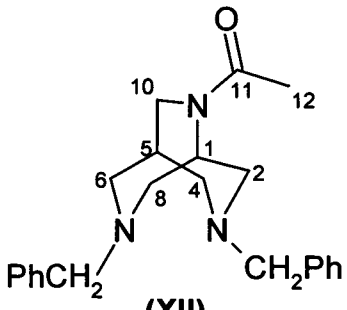
Tabelle 2.6.10 Spektroskopische Daten von **(XI)**

	^{1}H-NMR	Kopplung	^{13}C-NMR
1	3.34 m		53.31
2	2.82 -2.39 m		58.17
3-CH_2	3.51 dd	19.7, 13.4	62.85
4	2.82 -2.39 m		58.33
5	1.98 m		35.64
6	2.82 -2.39 m		58.33
7-CH_2	3.51 dd	19.7, 13.4	62.85

8	2.82 -2.39 m		58.17
10	3.20 d	3.09	49.51
C-ipso	7.30 – 7.09 m		139.29
C-ortho			128.69 *
C-meta			128.02 *
C-para			126.73

* Die Zuordnung der ortho bzw. meta- ständigen Kohlenstoffatome des Aromaten konnte nicht genau getroffen werden.

2.6.4.2 9-Acetyl-3,7-bis(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan (XII)



(XII)

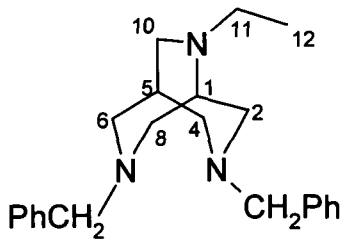
Tabelle 2.6.11 Spektroskopische Daten von **(XII)**

	Rotamer 1			**Rotamer 2**		
	^{1}H-NMR	**Kopplung**	**^{13}C-NMR**	**^{1}H-NMR**	**Kopplung**	**^{13}C-NMR**
1	5.31 m		48.33	4.16 m		54.67

2	2.86 m 2.63 dd	11.7, 5.3	57.28	2.86 m 2.56 dd	12.0, 5.3	56.58
3-CH_2	3.59 m		62.42	3.59 m		62.42
4	2.86 m 2.56 dd	12.0, 5.3	56.83	2.86 m 2.63 dd	11.7, 5.3	57.86
5	2.30 m		34.01	2.35 m		33.22
6	2.86 m 2.56 dd	12.0, 5.3	56.83	2.86 m 2.63 dd	11.7, 5.3	57.86
7-CH_2	3.59 m		62.42	3.59 m		62.42
8	2.86 m 2.63 dd	11.7, 5.3	57.28	2.86 m 2.56 dd	12.0, 5.3	56.58
10	3.68 d	3.5	52.31	3.77 d	3.2	50.07
11			170.38			169.54
12	2.15 s		22.03	2.04 s		21.62
C-ipso			138.56			138.81
C-ortho	7.37 – 7.22 m		128.68 *	7.37 – 7.22 m		128.54 *
C-meta			128.06 *			128.10 *
C-para			126.88			126.88

* Die Zuordnung der ortho bzw. meta- ständigen Kohlenstoffatome des Aromaten konnte nicht genau getroffen werden.

2.6.4.3 9-Ethyl 3,7-bis(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan (XIII)



(XIII)

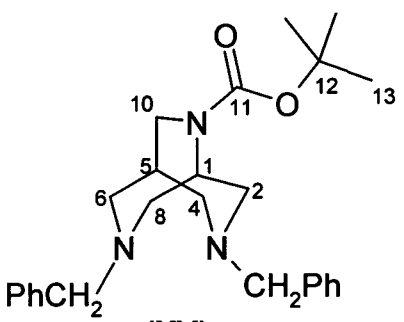
Tabelle 2.6.12 Spektroskopische Daten von **(XIII)**

	(XIII)		
	^{1}H-NMR	**Kopplung**	**^{13}C-NMR**
1	3.10 m		58.15
2	2.76 d	4.4	58.24
3-CH_2	3.63 m		62.98
4	2.63 dd	11.6, 5.1	57.44
5	2.22 m		35.21
6	2.63 dd	11.6, 5.1	57.44
7-CH_2	3.63 m		62.98
8	2.76 d	4.4	58.24
10	3.13 d	3.2	56.43
11	2.85 q	14.3, 7.0	52.00

12	1.13 t	7.2	13.76
C-ipso			139.52
C-ortho	7.42 – 7.23 m		128.76 *
C-meta			127.99 *
C-para			126.69

* Die Zuordnung der ortho bzw. meta- ständigen Kohlenstoffatome des Aromaten konnte nicht genau getroffen werden.

2.6.4.4 3,7-Bis(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan-9-carbonsäure-(1,1-dimethylethyl)ester (XV)



(XV)

Tabelle 2.6.13 Spektroskopische Daten von **(XV)**

	Rotamer 1			**Rotamer 2**		
	^{1}H-NMR	**Kopplung**	**^{13}C-NMR**	**^{1}H-NMR**	**Kopplung**	**^{13}C-NMR**
1	4.68 m		51.99	4.45 m		50.84

2	2.73 m 2.60 m		**	2.60 m 2.51 m		**
3-CH_2	3.50 s		62.63	3.50 s		62.70
4	2.77 m 2.51 m		**	2.77 m 2.51 m		**
5	2.10 m		34.08	2.19 m		33.87
6	2.77 m 2.51 m		**	2.77 m 2.51 m		**
7-CH_2	3.50 s		62.65	3.50 s		62.72
8	2.73 m 2.60 m		**	2.60 m 2.51 m		**
10	3.50 *		50.60	3.58 d	3.5	52.92
11			155.78			155.23
12			79.01			79.03
13	1.43 s		28.54	1.44 s		28.45
C-ipso			139.42			139.44
C-ortho	7.30 – 7.05 m		128.50 ***	7.30 – 7.05 m		128.50 ***
C-meta			128.08 ***			128.13 ***
C-para			126.79			126.79

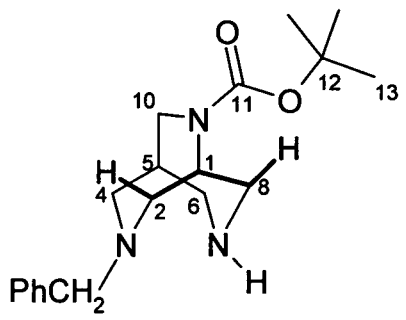
* Das Signal von H-10 von Rotamer 1 liegt vollständig unter H -3,7 der beiden Rotamere.

** Die C-Atome an den Positionen 2,4,6,8 konnten nicht eindeutig zugeordnet werden. Die abgelesenen Werte betragen: 57.97, 57.51, 57.47, 57.12.

** Die Zuordnung der ortho bzw. meta- ständigen Kohlenstoffatome des Aromaten konnte nicht genau getroffen werden.

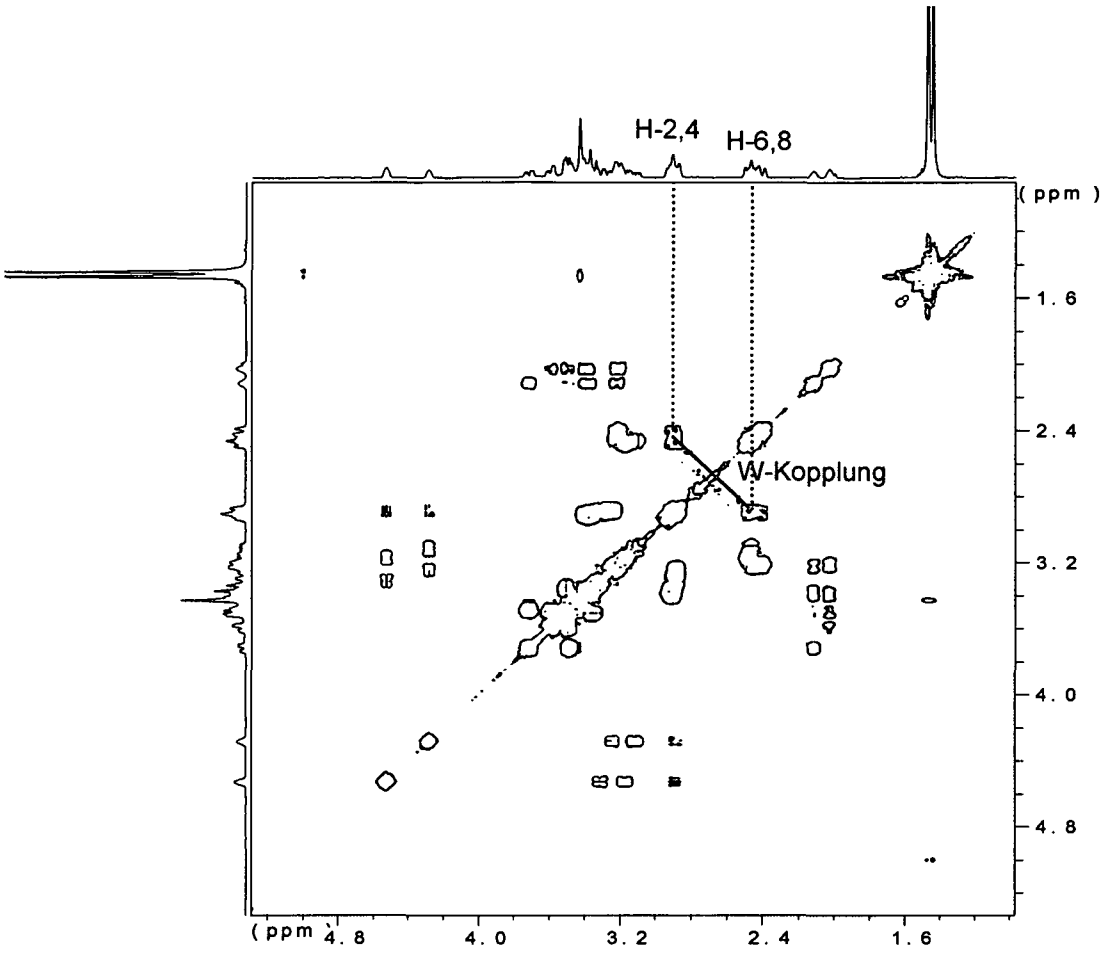
2.6.4.5 3-(Phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan-9-carbonsäure-(1,1-dimethylethyl)ester (XVI)

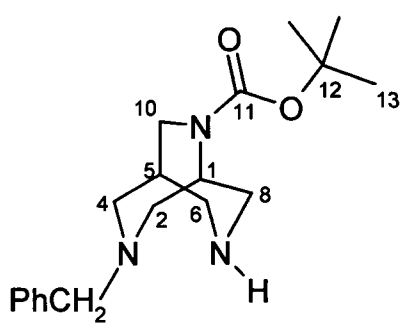
Im (H,H)-COSY-Spektrum von **(XVI)** ist eindeutig eine „W-Kopplung" zu erkennen. „W-Kopplungen" sind Fernkopplungen, die über 4 Bindungen gehen. Während diese Kopplungen bei offenkettigen Verbindungen kaum eine Rolle spielen, können sie bei cylischen Verbindungen oft detektiert werden, wenn eine starre W-Anordnung für die Bindungen vorliegt.
Die folgende Abbildung des (H,H)-COSY-Spektrums von **(XVI)** veranschaulicht die W-Kopplung der H-Atome in den Positionen 2 und 8 (**A**) bzw. 6 und 4.
Aufgrund der Signalüberlappungen konnten allerdings keine Kopplungskonstanten abgelesen werden.



A

*Abbildung 2.6.7 (H,H)-COSY-Spektrum von **(XVI)***





(XVI)

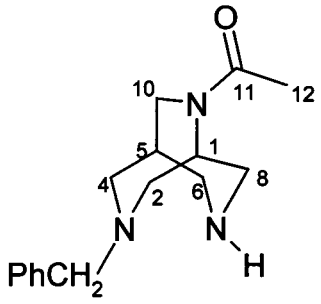
Tabelle 2.6.14 Spektroskopische Daten von **(XVI)**

	Rotamer 1			Rotamer 2		
	^{1}H-NMR	Kopplung	^{13}C-NMR	^{1}H-NMR	Kopplung	^{13}C-NMR
1	4.53 bs		53.95	4.28 bs		54.92
2	3.12 m 2.45 m		59.46	3.12 m 2.45 m		58.42
3-CH_2	3.43 m		63.50	3.43 m		63.47
4	3.21 m 2.45 m		60.29	3.21 m 2.45 m		60.59
5	2.03 bs		36.11	2.12 bs		35.98
6	3.35 m 2.90 m		*	3.35 m 2.90 m		**
7	****			****		
8	3.28 dd 2.90 m	12.9, 3.8	52.14	3.28 dd 2.90 m	12.9, 3.8	**
10	3.60 dd 3.49 m	13.2, 3.8	*	3.72 dd 3.49 m	13.4, 4.4	51.55
11			155.06			154.67
12			79.48			79.55
13	1.47 s		28.42	1.44 s		28.38
C-ipso			138.58			138.62
C-ortho	7.37 – 7.21 m		128.62 ***	7.37 – 7.21 m		128.59 ***
C-meta			128.39 ***			128.41 ***
C-para			127.14			127.16

* Die Zuordnung von C-6 und C-10 von Rotamer1 war nicht eindeutig möglich. Die abgelesenen Werte lauten: 52.58, 52.55.
** Die abgelesenen Werte von C-8 und C-6 von Rotamer 2 konnten nicht eindeutig zugeordnet werden. C-8, C-6: 52.03, 51.99 ppm
*** Die Zuordnung der ortho bzw. meta- ständigen Kohlenstoffatome des Aromaten konnte nicht genau getroffen werden.
**** Die H-Atome an der Position 7 konnten nicht zugeordnet werden, da ihre Signale unter den Signalgruppen der AB-Systeme der Protonen an den Positionen 2,4,6 und 8 liegen.

2.6.4.6 9-Acetyl-3-(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan (XIV))

Vergleichbar zu **(XVI)** kann im (H,H)-COSY-Spektrum eine „W-Kopplung" erkannt werden. Da aber auch in diesem Fall die Signale stark überlappen, konnten keine eindeutigen Werte abgelesen werden.



(XIV)

Tabelle 2.6.15 Spektroskopische Daten von **(XIV)**

	Rotamer 1			Rotamer 2		
	^{1}H-NMR	Kopplung	^{13}C-NMR	^{1}H-NMR	Kopplung	^{13}C-NMR
1	4.93 m		50.81	3.94 m		56.57

2	3.11 m 2.40 m		58.24	3.11 m 2.40 m		58.43
3-CH_2	3.37 m		62.86	3.37 m		62.91
4	3.19 m 2.35 m		59.46	3.19 m 2.35 m		60.03
5	2.10		35.16	2.10		34.59
6	3.41 m 2.84 m		*	3.41 m 2.84 m		*
8	3.29 m 2.84 m		*	3.29 m 2.84 m		*
10	3.60 dd 3.52 dd	12.6, 3.8 12.3, 2.9	53.63	3.72 dd 3.52 dd	14.7, 3.9 12.3, 2.9	*
11			169.48			169.13
12	2.02 s		22.01	2.01 s		21.53
C-ipso			137.84			137.70
C-ortho	7.30 – 7.13 m		128.43 **	7.30 – 7.13 m		128.36 **
C-meta			128.15 **			128.17 **
C-para			126.99			127.01

* Eine eindeutige Zuordnung der Signale der C-Atome in den Positionen 6 und 8 beider Rotationsisomere sowie 10 von Rotationsisomer 2 war nicht möglich.
Folgende Werte wurden abgelesen:
Rotamer 1: 51.47, 50.90
Rotamer 2: 51.34, 50.88, 51.45
** Die Zuordnung der ortho bzw. meta- ständigen Kohlenstoffatome des Aromaten konnte nicht genau getroffen werden.

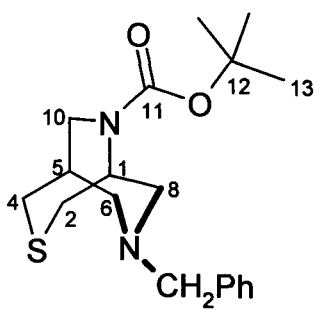
2.6.5 Derivate des 7-(Phenylmethyl)-3-thia-7,9-diazabicyclo[3.3.2]decans

Vergleichbar mit den Derivaten des 3-Methyl-7-(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decans **(VII)** (Kapitel 2.7.3) bewirken die unterschiedlichen Substituenten in den Positionen 3 und 7 den Verlust der Symmetrie.
Zusätzlich sind die Werte der C-Atome durch den Einfluss des S-Atoms an Position 6 und 8 zu niedrigeren ppm-Werten verschoben.
Am Beispiel von **(XVII)** wird demonstriert, welche Strategien zur Zuordnung der Signale führen.

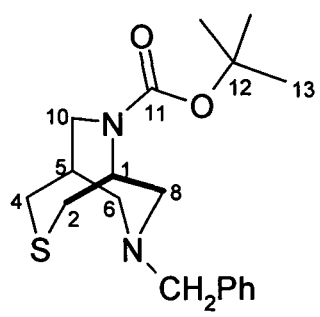
2.6.5.1 7-(Phenylmethyl)-3-thia-7,9-diazabicyclo[3.3.2]decan-9-carbonsäure, (1,1-Dimethylethyl)ester (XVII)

Da eine ungehinderte Rotation der Boc-Gruppe nicht möglich ist, kommt es zum Auftreten von Rotationsisomeren, deren Unterscheidung mit Hilfe der 2D-Spektren möglich war.

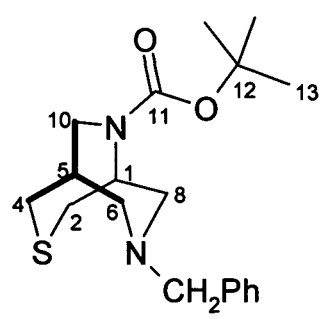
Durch die Nachbarschaft zur Benzylgruppe (Position 7) kann man durch Analyse des HMBC- Spektrums eine vorläufige Zuordnung des Bereichs der C-Atome in Position 6 und 8 treffen (A).
Die Zuordnung von H-10 ist durch die Entschirmung, die die Protonen durch die räumliche Nähe zur Amidgruppe erfahren, leicht zu erkennen, dadurch wird auch das dazugehörige C-10 zugeordnet.
Mit Hilfe des APT-Spektrums kann nun durch Ausschluss der bereits zugeordneten C-Atome mit Mulitplizität 2 (Dubletts, C-6,8,10) auch der Bereich von C-2 und C-4 eingeschränkt werden.



A



B



C

Weiters gilt:
H-1 koppelt mit H-2 und H-8 (B, H,H-COSY), die entsprechenden C-Atome werden im H,C-COSY gefunden. Befinden sich nun die C-Atome im Bereich, der zuvor C-2 und C-4 zugordnet wurde, kann das so gefundene Proton nur jenes von Position 2 sein. Liegt die Verschiebung der C-Atome aber im Bereich C-6 und C-8, kann das H als H-8 identifiziert werden.

Diesem Modus folgend gelingt die Zuordnung aller H- und C-Atome.

*Abbildung 2.6.8 (H,H)-COSY-Spektrum von **(XVII)***

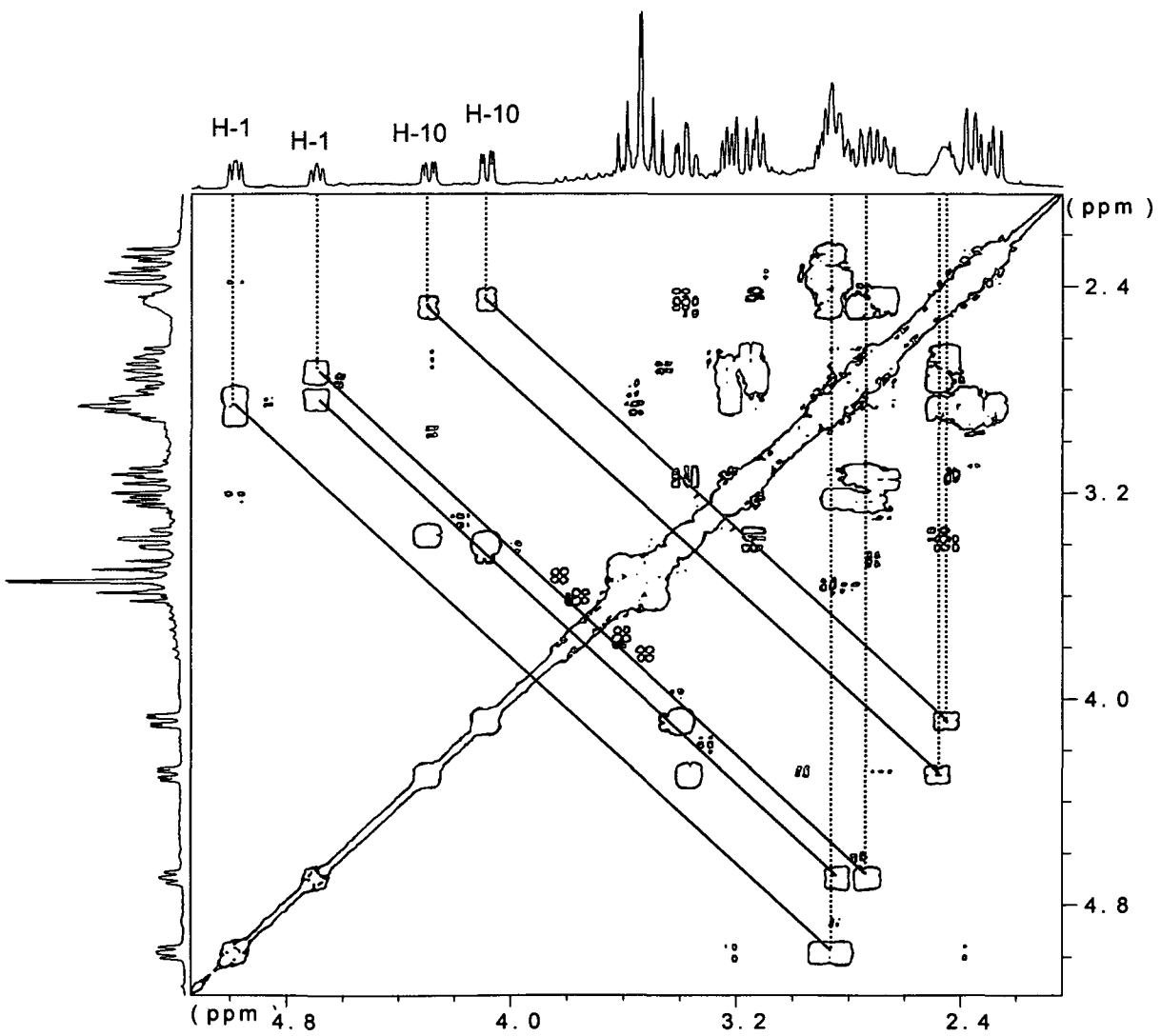


*Abbildung 2.6.9 (H,C)-COSY und HMBC-Spektrum (unten) von **(XVII)***

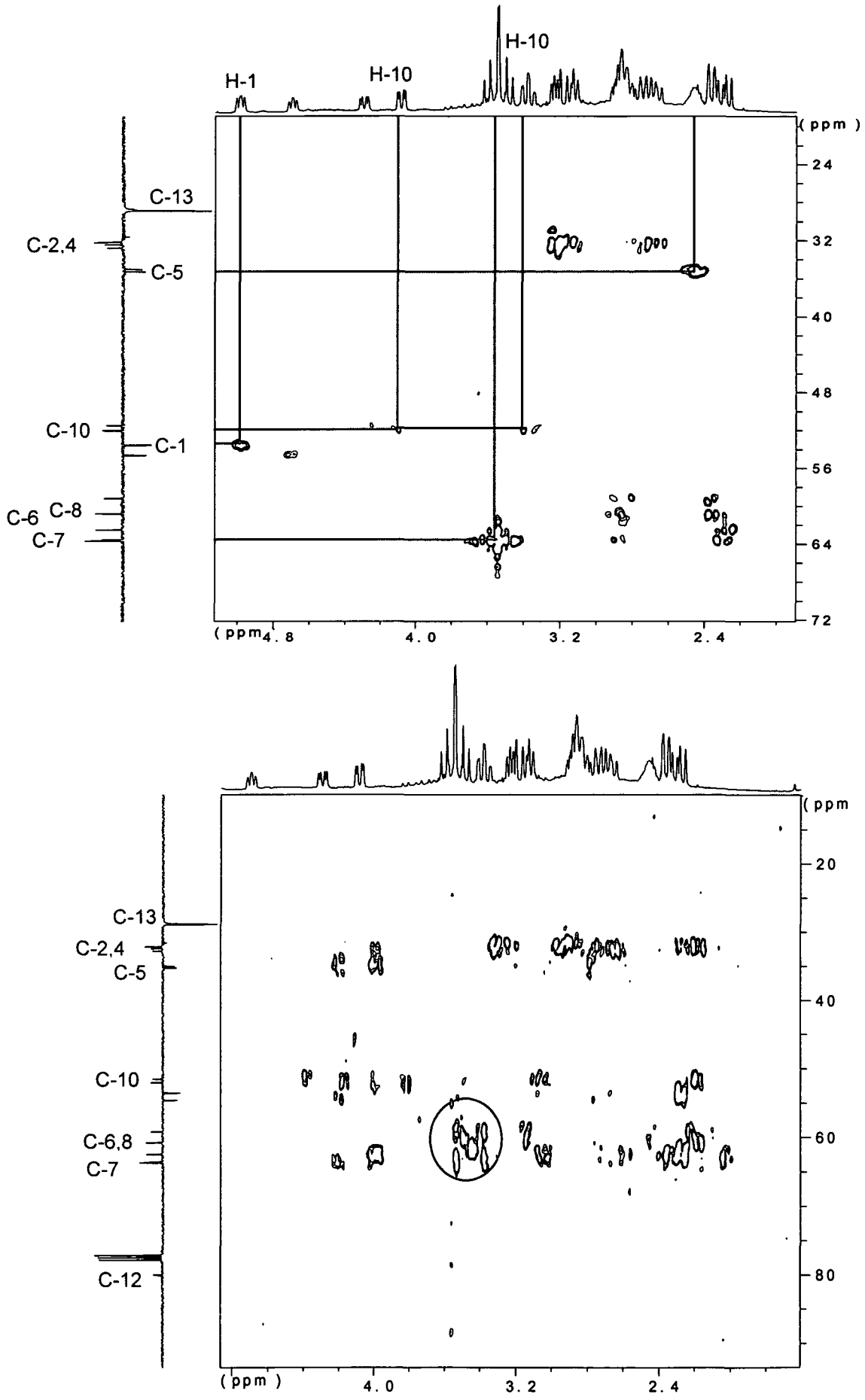
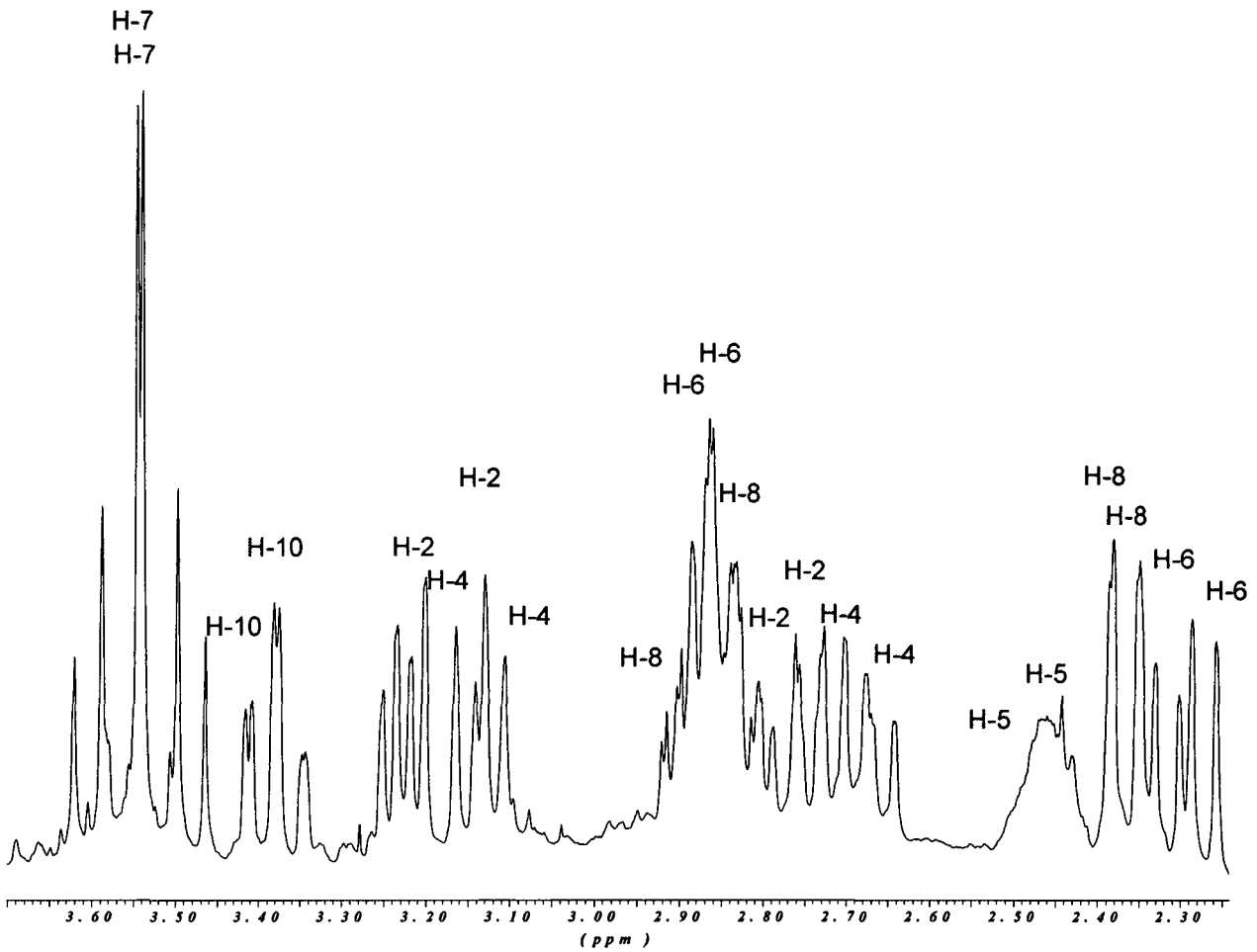
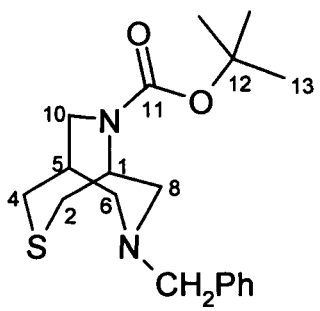


*Abbildung 2.6.10 Ausschnitt des ^{1}H-Spektrums von **(XVII)***





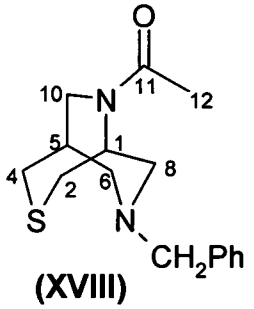
(XVII)

Tabelle 2.6.16 Spektroskopische Daten von **(XVII)**

	Rotamer 1			Rotamer 2		
	^{1}H-NMR	Kopplung	^{13}C-NMR	^{1}H-NMR	Kopplung	^{13}C-NMR
1	4.98 dd	9.9, 6.8	53.12	4.68 m		54.18
2	3.23 m 2.73 m		31.78	3.23 m 2.73 m		*
4	3.13 m 2.73 m		31.78	3.13 m 2.73 m		*
5	2.46 m		34.86	2.46 m		34.60
6	2.87 m 2.30 m		62.03	2.87 m 2.30 m		63.09
7-CH_2	3.55 m		63.20	3.55 m		63.18
8	2.87 m 2.36 m		60.33	2.87 m 2.36 m		58.72
10	4.08 dd 3.40 dd	13.4, 3.8 13.3, 2.9	51.57	4.29 dd 3.36 dd	13.6, 4.5 13.1, 2.3	51.05
11			155.81			155.32
12			79.48			79.55
13	1.49 s		28.84	1.45 s		28.43
C-ipso			138.96			138.96
C-ortho	7.49 – 7.16 m		128.89 **	7.49 – 7.16 m		128.94 **
C-meta			128.34 **			128.34 **
C-para			127.20			127.23

* Die Zuordnung konnte nicht genau getroffen werden: Die abgelesenen Werte für C-2 und C-4 im Rotamer 2 lauten: 32.37, 32.03.
** Die Zuordnung der ortho bzw. meta- ständigen Kohlenstoffatome des Aromaten konnte nicht genau getroffen werden.

2.6.5.2 9-Acetyl-7-(phenylmethyl)-3-thia-7,9-diazabicyclo[3.3.2]decan (XVIII)



(XVIII)

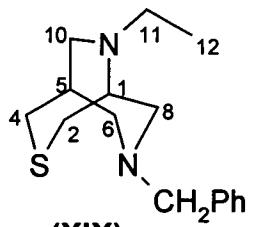
Tabelle 2.6.17 Spektroskopische Daten von **(XVIII)**

	Rotamer 1			Rotamer 2		
	^{1}H-NMR	Kopplung	^{13}C-NMR	^{1}H-NMR	Kopplung	^{13}C-NMR
1	5.45 dd	9.9, 6.7	51.11	4.46 dd	9.7, 7.0	56.54
2	3.21 m 2.81 m		31.14	3.30 m 2.71 m		31.62
4	3.16 m 2.71 m		31.55	3.16 m 2.71 m		31.93
5	2.55 m		35.11	2.60 m		34.16
6	2.90 m 2.71 m		61.82	2.90 m 2.29 m		62.38
7-CH_2	3.54 m		63.01	3.54 m		63.01
8	2.90 m 2.29 m		59.84	2.90 m 2.36 m		59.46

10	4.05 dd 3.51 m	12.4, 3.7	53.17	4.29 dd 3.42 dd	14.5, 4.2 14.0, 2.6	50.74
11			170.81			170.20
12	2.15 s		22.21	2.08 s		21.93
C-ipso			138.64			138.55
C-ortho	7.37 – 7.24 m		128.84 *	7.37 – 7.24 m		128.88 *
C-meta			128.31 *			128.36 *
C-para			127.22			127.31

* Die Zuordnung der ortho bzw. meta- ständigen Kohlenstoffatome des Aromaten konnte nicht genau getroffen werden.

2.6.5.3 9-Ethyl-7-(phenylmethyl)-3-thia-7,9-diazabicyclo[3.3.2]decan (XIX)



(XIX)

Tabelle 2.6.18 Spektroskopische Daten von **(XIX)**

	^{1}H-NMR	Kopplung	^{13}C-NMR
1	3.40 t	7.5	59.65

2	3.22 d 2.73 m	13.7	32.23
4	2.82 m 3.10 m		33.14
5	2.52 m		36.63
6	2.45 dd 2.82 m	12.3, 2.6	61.25
7-CH_2	3.53 m		63.31
8	2.45 dd 2.82 m	12.3, 2.6	60.95
10	3.32 d 3.10 m	12.0, 2.6	56.47
11	2.82 m		51.78
12	1.10 t	7.2	13.96
C-ipso			139.47
C-ortho	7.10 – 7.35 m		128.76 *
C-meta			128.14 *
C-para			126.86

* Die Zuordnung der ortho bzw. meta- ständigen Kohlenstoffatome des Aromaten konnte nicht genau getroffen werden.

3. EXPERIMENTELLER TEIL

3.1 Allgemeines

3.1.1 Lösungsmittel

- Benzol, destilliert
- Chloroform ($CHCl_3$), destilliert
- Diethylether (Et_2O), destilliert
- Ethylacetat (EE), destilliert
- Dichlormethan (CH_2Cl_2), destilliert
- Petrolether (PE), destilliert
- Toluol, destilliert
- Triethylamin (NEt_3)

3.1.2 Absolute Lösungsmittel

- abs. Essigsäure (AcOH)
- abs. Benzol, absolutiert mit Na-Suspension / Benzophenon
- abs. Chloroform ($CHCl_3$), destilliert über P_2O_5
- abs. Diethylether (Et_2O), getrocknet über $CaCl_2$, absolutiert mit Na-Suspension / Benzophenon
- abs. Ethanol (EtOH), getrocknet über Molekularsieb
- abs. Methanol (MeOH), destilliert über Magnesium
- abs. Dichlormethan (CH_2Cl_2), destilliert über P_2O_5
- abs. Tetrahydrofuran (THF), destilliert über KOH, absolutiert mit Na-Suspension / Benzophenon

3.1.3 Allgemeine Reagenzien

- Acetanhydrid (Ac_2O), puriss. p.a., Fluka Art.-Nr. 45830
- Ammoniumformiat, purum, Fluka Art.-Nr. 25204
- N-Benzyl-4-piperidon, 99%, Aldrich Art.-Nr. B2,980-6, destilliert

- Benzoylchlorid, 99%, Aldrich Art.-Nr. 25,995-0
- Benzylamin, Fluka Art.-Nr. 13180, destilliert über KOH
- Bromcyan, puriss., Fluka Art.-Nr. 16772
- Chlorameisensäureethylester, 97%, Aldrich Art.-Nr. 18,589-2
- Dicyclohexylcarbodiimid, 99%, Aldrich Art.-Nr. D8,000-2
- Di-tert.-butyl-dicarbonat (Boc_2O), purum, ≥ 98%, Fluka Art.-Nr. 34660
- Hydrazin Monohydrat ($N_2H_4.H_2O$), LOBA Art.-Nr. 53253
- Kaliumhydroxid (KOH), p.a., Baker
- Lithiumaluminiumhydrid ($LiAlH_4$), z. S. 97%, Merck, Art.-Nr. 805661
- Methylamin Hydrochlorid ($CH_3NH_2.HCl$), purum, 98%, Fluka, Art.-Nr. 65600
- N-Benzyl-4-piperidon, 99%, Aldrich Art.-Nr. B2,980-6, destilliert
- N-Methyl-4-piperidon, Aldrich Art.-Nr. 13,003-6, destilliert
- Natriumazid (NaN_3), reinst 99%, Aldrich Art.-Nr. 19,993-1
- Natriumborhydrid ($NaBH_4$), pur, p.a. 97%, Fluka Art.-Nr. 71321
- Natriumchlorid (NaCl), p.a., Acros
- Natriumcarbonat (Na_2CO_3), p.a. 99%, Merck, Art.-Nr. 106391
- Natriumhydrogencarbonat ($NaHCO_3$)
- Natriumhydroxid (NaOH), Tabletten, 98%, Merck, Art.-Nr. 106482
- Natriumsulfat (Na_2SO_4), 99.8%, Donauchem
- Natrium bis(2-methoxyethoxy)aluminiumdihydrid (Red-Al): 65+wt. % in Toluol, Aldrich Art.-Nr. 19,619-3.
- Paraformaldehyd ($(CH_2O)_n$), Loba Art.-Nr. 766230, getrocknet über P_2O_5
- Palladium/Aktivkohle (Pd/C), puriss., 10Gew% Pd, Fluka Art.-Nr. 75990
- 4-Pentensäure, 97%, Aldrich Art.-Nr. 24,592-5
- Salzsäure (HCl)
- Schwefelsäure (H_2SO_4)

3.1.4 Dünnschichtchromatographie

DC-Alufolien: Merck, 20x20 cm Kieselgel 60 F_{254}
Laufmittel: Triethylamin, Ethylacetat, Methanol und Petrolether

3.1.5 Säulenchromatographie

Merck, Kieselgel 60, Korngröße 0.063 – 0.200 mm

Laufmittel: Triethylamin und Methanol

3.1.6 NMR-Spektroskopie

^{1}H- and ^{13}C-Spektren wurden wenn nicht anders angegeben auf einem Bruker AC-200-Fourier-Transform-NMR-Spektrometer, 2D-Spektren auf einem Bruker DRX-400-Fourier-Transform-NMR-Spektrometer gemessen.
„+“ zwischen den Angaben im ^{13}C bezeichnet 2 Rotamere einer Verbindung.

Die chemische Verschiebung ist in ppm angegeben; s = Singlett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett.
Interner Standard für ^{1}H: TMS (δ=0 ppm), für ^{13}C: $CDCl_3$ (δ=77.00 ppm), DMSO-d_6 (δ=39.5 ppm).
Lösungsmittel: Deuterochloroform ($CDCl_3$), Dr. Glaser AG, isotopic purity > 99.8 atom %, d_6-Dimethylsulfoxid (DMSO-d_6): Eurisotop, isotopic purity 99.8% atom% D.

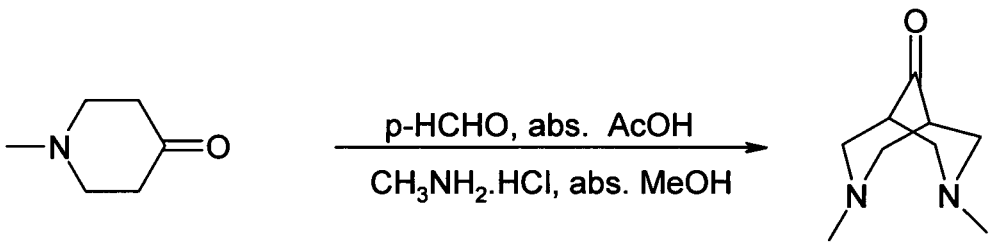
3.1.7 Schmelzpunkte

Die Schmelzpunkte wurden nach Kofler bestimmt und sind unkorrigiert.

3.2 Synthese der Verbindungen

3.2.1 Darstellung von 3,7-Dimethyl-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan

3.2.1.1 3,7-Dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-on (2)



(1) **(2)**

22.60g	(200 mmol)	1-Methyl-4-piperidinon **(1)**
48.05 g	(1600 mmol)	Paraformaldehyd
13.51 g	(200 mmol)	Methylamin Hydrochlorid
12.00g	(200 mmol)	abs. Essigsäure
600 ml		abs. Methanol

Zu einer Suspension von Paraformaldehyd in 500 ml abs. Methanol wurde Methylamin Hydrochlorid gegeben. Anschließend wurde eine Mischung aus frisch destilliertem 1-Methyl-4-piperidinon **(1)** und abs. Essigsäure in 100 ml abs. Methanol zugetropft und die Reaktionslösung 3 Tage auf Rückfluss erhitzt.
Zur Aufarbeitung wurde die rote Mischung abgenutscht und das Lösungsmittel am Rotavapor abgezogen. Der ölige Rückstand wurde in 350 ml 30prozentiger wässriger Natriumhydroxid-Lösung aufgenommen und 5 mal mit je 150 ml Chloroform extrahiert. Die gesammelten organischen Fraktionen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und abrotiert.
Das Reinprodukt wurde durch Kugelrohrdestillation im Hochvakuum gewonnen.

Ausbeute: 17.40 g (53% d. Theorie, 121% d. Literatur) farbloses Öl

$C_9H_{16}N_2O$ (168.24)

DC: R_f = 0.40 (MeOH : NEt_3 = 4:1)

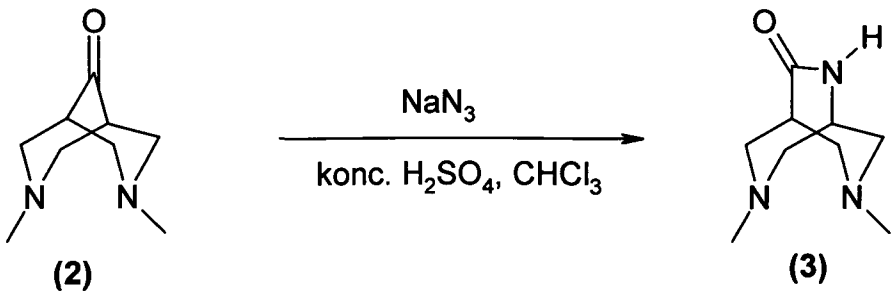
Kp = 73°C/ 1.3 mbar

FID-Nummern:

^{1}H-NMR: ALEX0F.319
^{13}C-NMR: ALEX1F.319

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 3.03 - 2.50 (m, 10H), 2.25 (s, 6H).
^{13}C-NMR($CDCl_3$): δ 214.9 (s, 1C), 61.0 (t, 4C), 46.7 (d, 2C), 45.1 (q, 2C).

3.2.1.2 3,7-Dimethyl-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan-10-on (3)



(2) (3)

8.00 g	(47.60 mmol)	3,7-Dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-on **(2)**
5.72 g	(88.00 mmol)	Natriumazid
23.3 g	(238.10 mmol)	konz. Schwefelsäure
120 ml		abs. Chloroform

Eine Lösung von 3,7-Dimethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-on **(2)** wurde auf –5°C gekühlt (NaCl/Eis). Unter Beibehaltung dieser Temperatur wurde erst langsam die konz. Schwefelsäure dazugetropft und anschließend portionsweise Natriumazid hinzugefügt.
Die Reaktionsmischung wurde noch 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann für 10 Stunden auf 50°C erhitzt.
Zur Aufarbeitung wurde die auf Raumtemperatur gekühlte Lösung auf Eis geleert und mit festem Natriumhydroxid basisch (pH = 12) gestellt. Die zweiphasige Mischung wurde abgenutscht und der Filterkuchen mit Chloroform gut nachgewaschen. Die organische Phase des Filtrates wurde abgetrennt und die wässrige Phase wurde erschöpfend mit Chloroform extrahiert (4 mal). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und einrotiert.

Ausbeute: 6.32 g (72% d. Theorie, 78% d. Literatur) oranges Öl

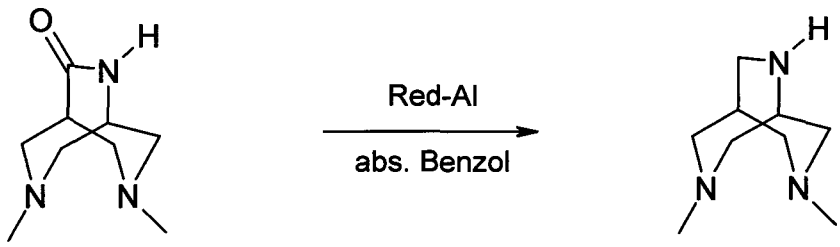
$C_9H_{17}N_3O$ (183.26)

FID-Nummern:

^{1}H-NMR: ALEX0F.320
^{13}C-NMR: ALEX1F.320

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 6.58 (s, 1H), 3.43 - 2.64 (m, 10H), 2.33 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ 178.2 (s, 1C), 58.8 (t, 2C), 54.1 (t, 2C), 47.6 (d, 1C), 46.7 (q, 2C), 45.8 (d, 1C).

3.2.1.3 3,7-Dimethyl-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan (4)



(3) **(4)**

2.84 g	(15.50 mmol)	3,7-Dimethyl-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan-10-on **(3)**
13.45 ml	(45.73 mmol)	Red-Al (3.4 mmol / ml Toluol)
70 ml		abs. Benzol

Zu einer Lösung von **(3)** in abs. Benzol wurde langsam Red-Al getropft. Die Reaktionslösung wurde anschließend 5 Tage auf Rückfluss erhitzt.
Zur Aufarbeitung wurde auf Raumtemperatur gekühlt und mit 70 ml Wasser hydrolysiert. Die Mischung wurde mit 2N HCl auf pH = 2 gebracht und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.
Anschließend wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wurde 5 mal mit jeweils 70 ml Toluol extrahiert. Die Toluolphasen wurden noch 2 mal mit 50 ml 2N HCl rückgeschüttelt.
Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit festem Natriumhydroxid stark basisch gestellt (pH = 12) und mit jeweils 90 ml Chloroform erschöpfend extrahiert (5 mal), über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und einrotiert.
Das Reinprodukt wurde durch Kugelrohrdestillation im Hochvakuum gewonnen.

Ausbeute: 2.18 g (86% d. Theorie, 130% d. Literatur) farbloses Öl

$C_9H_{19}N_3$ (169.27)

Kp = 60°C / 1.3 mbar

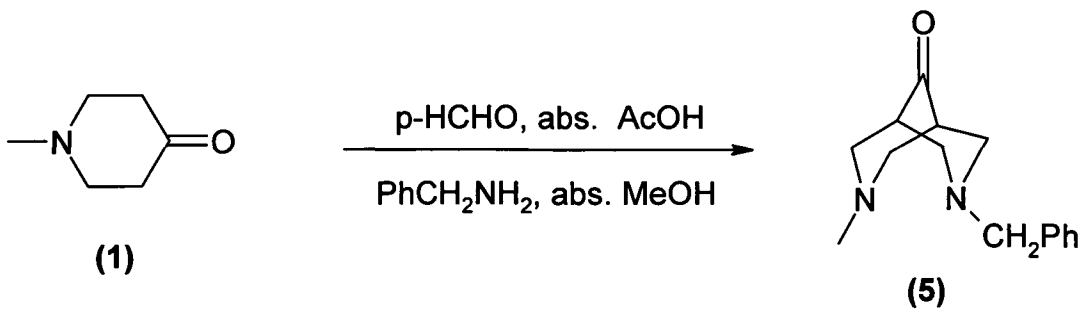
FID-Nummern:

^{1}H-NMR: ALEX0F.329
^{13}C-NMR: ALEX1F.329

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 3.26 (m, 1H), 3.15 (d, J = 3.26 Hz, 2H), 2.85 – 2.39 (m, 9H), 2.28 (s, 6H), 2.01 (m, 1H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ 61.9 (t, 2C), 61.6 (t, 2C), 53.0 (d, 1C), 50.3 (t, 1C), 47.1 (q, 2C), 35.9 (d, 1C).

3.2.2 Darstellung von 3-Methyl-7-(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan

3.2.2.1 3-Methyl-7-(phenylmethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-on (5)



(1) **(5)**

14.50 g	(128 mmol)	1-Methyl-4-piperidon **(1)**
13.72 g	(128 mmol)	Benzylamin
15.40 g	(256 mmol)	abs. Essigsäure
30.70 g	(1024 mmol)	Paraformaldehyd
420 ml		abs. Methanol

Eine Mischung von Benzylamin in 7.7 g abs. Essigsäure und 30 ml Methanol wurde zu einer Suspension aus Paraformaldehyd in 250 ml abs. Methanol getropft. Danach wurde frisch destilliertes N-Methylpiperidon **(1)** in 7.7 g abs. Essigsäure und 30 ml abs. Methanol zugegeben. Die Reaktionslösung wurde anschließend 3 Tage auf Rückfluss erhitzt.

Zur Aufarbeitung wurde die rote Lösung auf Raumtemperatur gebracht und abgenutscht. Das Lösungsmittel wurde abrotiert, der Rückstand in 100 ml 1N HCl aufgenommen und anschließend 5 mal mit jeweils 70 ml Dichlormethan extrahiert. Dann wurde die wässrige Phase mit Natriumhydroxid basisch gestellt und erneut 5 mal mit je 70 ml Petrolether extrahiert. Die vereinigten organischen Petrolether-Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen.

Ausbeute: 26.30 g (84% d. Theorie, 114% d. Literatur) oranger Feststoff

$C_{15}H_{20}N_2O$ (244.34)

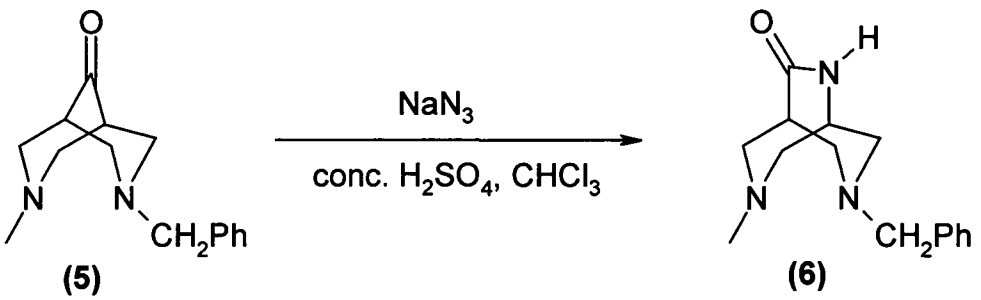
Fp = 54°C

FID-Nummern:

^{1}H-NMR: ALEX385/1
^{13}C-NMR: ALEX1F385/2

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 7.40 – 7.16 (m, 5H), 3.56 (s, 2H), 3.02 - 2.57 (m, 10H), 2.30 (bs, 3H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ 218.3 (s, 1C), 138.3 (s, 1C), 128.6 (d, 2C), 128.2 (d, 2C), 127.1 (d, 1C), 61.0 (t, 1C), 60.4 (t, 2C), 58.3 (t, 2C), 46.4 (d, 2C), 44.9 (q, 1C).

3.2.2.2 3-Methyl-7-(phenylmethyl)- 3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan-10-on (6)



(5) **(6)**

13.10 g	(53.61 mmol)	3-Methyl-7-(phenylmethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-on **(5)**
6.97 g	(107.23 mmol)	Natriumazid
78.88g	(804.21 mmol)	konz. Schwefelsäure
350 ml		abs. Chloroform

(5) wurde in abs. Chloroform gelöst und mit Hilfe eines NaCl-Eis-Bades auf -5°C gebracht. Bei dieser Temperatur wurde zuerst die konz. Schwefelsäure langsam zugetropft und anschließend das Natriumazid portionsweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde noch 45 Minuten bei Raumtemperatur und danach 8 Stunden bei 50°C gerührt.

Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur gekühlt und auf Eis gegossen. Die so erhaltene wässrige Phase wurde mit festem Natriumhydroxid basisch gestellt (pH = 12) und anschließend abgenutscht. Der Filterkuchen wurde mit Chloroform nachgewaschen. Nach Trennung der Phasen der Mutterlauge wurde die wässrige Phase 5 mal mit 120 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, das Trocknungsmittel abfiltriert und am Rotationsverdampfer eingeengt.

Ausbeute: 12.38 g (89% d. Theorie, 105% d. Literatur) oranger Feststoff

$C_{15}H_{21}N_3O$ (259.35)

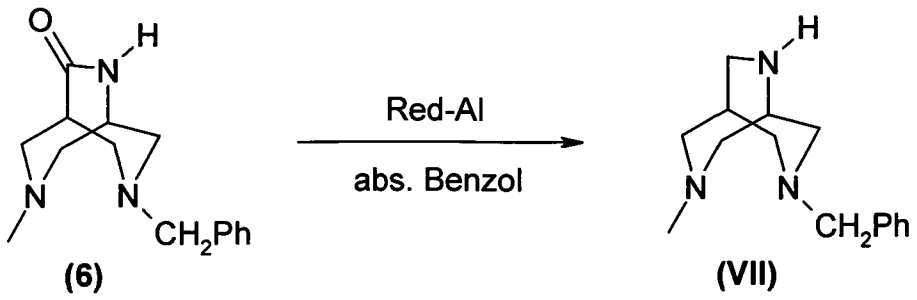
Fp = 162 – 163 °C

FID-Nummern:

^{1}H-NMR: ALEX485/11
^{13}C-NMR: ALEX485/21

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 7.44 – 7.14 (m, 5H), 6.29 (s, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.43 (m, 1H), 3.09 – 2.47 (m, 8H), 2.38 (s, 3H), 2.28 (m, 1H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ 178.3 (s, 1C), 138.7 (s, 1C), 128.8 (d, 2C), 128.3 (d, 2C), 127.1 (d, 1C), 62.7 (t, 1C), 57.8 (t, 1C), 57.8 (t, 1C), 53.6 (t, 1C), 52.6(t, 1C), 47.9 (d, 1C), 46.7 (q, 1C), 45.9 (d, 1C).

3.2.2.3 3-Methyl-7-(phenylmethyl)- 3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan (VII)



(6) **(VII)**

4.29 g	(16.52 mmol)	3-Methyl-7-(phenylmethyl)- 3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan-10-on **(6)**
24.39 ml	(82.59 mmol)	Red-Al (3.4 mmol / ml inToluol)
100 ml		abs. Benzol

Zu einer Lösung von **(6)** in abs. Benzol wurde langsam Red-Al getropft. Die Reaktionslösung wurde anschließend 5 Tage auf Rückfluss erhitzt.
Zur Aufarbeitung wurde auf Raumtemperatur gekühlt, mit 80 ml Wasser hydrolysiert und mit konz. HCl angesäuert (pH = 2). Danach wurde weitere 2-3 Stunden gerührt.
Danach wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase 5 mal mit jeweils 30 ml Toluol gewaschen. Die vereinigten Toluol-Phasen wurden mit 50 ml 2N HCl rückgeschüttelt. Anschließend wurden die wässrigen Phasen mit festem Natriumhydroxid basisch gestellt und 6 mal mit jeweils 50 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroform-Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und einrotiert.
Das so erhaltene rote Öl wurde mittels Säulenchromatographie gereinigt (Laufmittel: $MeOH/NEt_3$ = 2:1).

Ausbeute: 1.87 g (46% d. Theorie) oranges Öl

$C_{15}H_{23}N_3$ (245.37)

DC: $MeOH:NEt_3$ = 2:1, R_f = 0.62

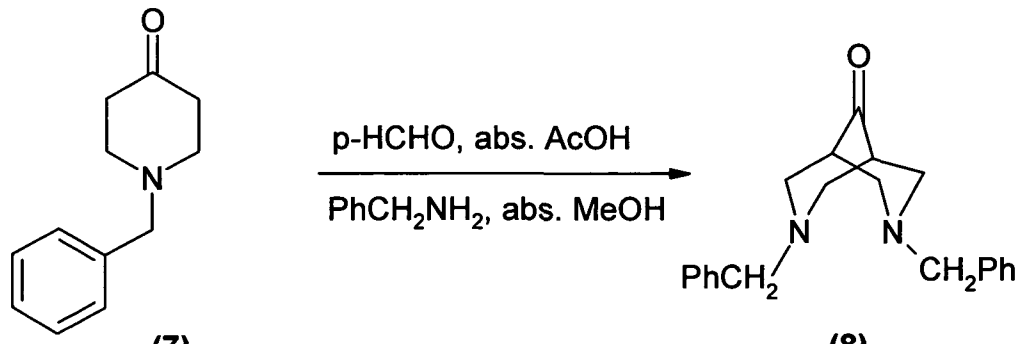
FID-Nummern:

^{1}H-NMR: ALEX_ar222/1
^{13}C-NMR: ALEX_ar222/2

Die spektroskopische Zuordnung erfolgt in Kapitel 2.6.3.1.

3.2.3 Darstellung von 3,7-Bis(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan

3.2.3.1 3,7-Bis(phenylmethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-on (8)



(7) (8)

12.76 g	(67.50 mmol)	1-Benzyl-4-piperidon **(7)**
7.24 g	(67.50 mmol)	Benzylamin
8.12 g	(135.00 mmol)	Essigsäure
16.2 g	(540.00 mmol)	Paraformaldehyd
300 ml		abs. Methanol

Zu einer Suspension aus Paraformaldehyd in 300 ml abs. Methanol wurde eine Mischung aus Benzylamin und 4.05 g Essigsäure in 50 ml abs. Methanol getropft. Anschließend wurde eine Mischung aus frisch destilliertem **(7)** und 4.05 g Essigsäure in 50 ml abs. Methanol hinzugefügt. Die Reaktionslösung wurde 22 Stunden auf Rückfluss erhitzt.

Die rote Lösung wurde auf Raumtemperatur gebracht, filtriert und das Lösungsmittel wurde abrotiert. Das so erhaltene rote, viskose Öl wurde zwischen 200 ml Wasser und 200 ml Diethylether verteilt. Die wässrige Phase wurde 2 mal mit je 100 ml Diethylether extrahiert. Die Diethyletherphasen wurden verworfen und die wässrige Phase wurde mit festem Natriumhydroxid basisch gestellt (pH = 13). Die basische, wässrige Phase wurde wieder 4 mal mit je 100 ml Diethylether extrahiert und die vereinigten Etherfraktionen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und einrotiert.

Das so erhaltene braune Öl wurde 1 Stunde in 70 ml heissem Petrolether gerührt. Die überstehende Phase wurde dekantiert und abrotiert.

Ausbeute: 13.3 g (61% d. Theorie, 123% d. Literatur) oranger Feststoff

$C_{21}H_{24}N_2O$ (320.43)

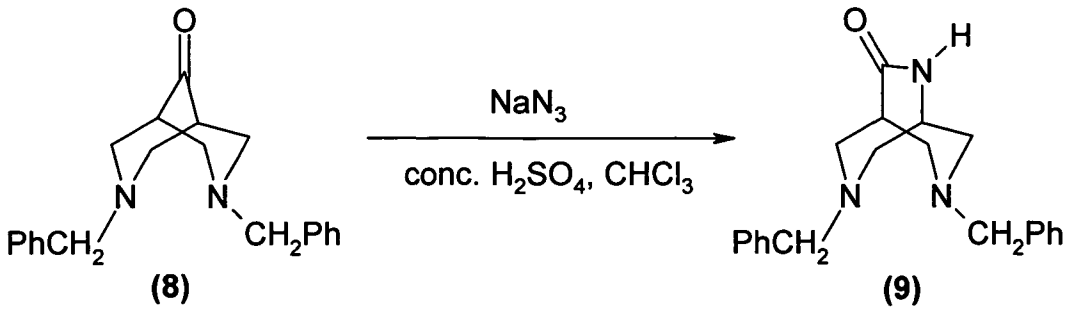
F_p = 71 - 72°C

FID-Nummern:

^{1}H-NMR: ALEX509/11
^{13}C-NMR: ALEX382/2

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.33-7.26 (m,10H), 3.57 (s, 4H), 3.05 (dd, J=10.9 Hz, 3.0 Hz, 4H) 2.82 (dd, J=10.9 Hz, 6.1 Hz, 4H), 2.57 (s, 2H)
^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 214.6 (s, 1C), 138.2 (s, 2C), 128.7 (d, 4C), 128.2 (d, 4C), 127.1 (d, 2C), 61.2 (t, 2C), 58.1 (t, 4C), 46.8 (d, 2C)

3.2.3.2 3,7-Bis(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan-10-on (9)



(8) (9)

20.84 g	(65.01 mmol)	3,7-Bis(phenylmethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-on **(8)**
38.28 g	(390.61 mmol)	konz. Schwefelsäure
8.45 g	(129.98 mmol)	Natriumazid
500 ml		abs. Chloroform

Eine Lösung von 3,7-Bis(phenylmethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-on **(8)** in abs. Chloroform wurde auf -2°C gekühlt. Anschließend wurde unter Beibehaltung der Temperatur erst langsam die konz. H_2SO_4 zugetropft und dann portionsweise Natriumazid hinzugefügt. Dann wurde die Reaktionslösung auf Raumtemperatur gebracht und anschließend 8 Stunden bei Rückfluss gerührt.
Die Reaktionslösung wurde abgekühlt und auf Eis gegossen. Die Mischung wurde mit festem Natriumhydroxid auf pH = 13 gebracht und filtriert. Der Filterkuchen wurde mit 150 ml Chloroform nachgewaschen und das Filtrat wurde erschöpfend mit Chloroform extrahiert (6 mal mit je 200 ml). Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen.
Das Reinprodukt wurde durch Umkristallisation aus Methanol gewonnen.

Ausbeute: 17.26 g (79% d. Theorie, 80% d. Literatur) oranger Feststoff

$C_{21}H_{25}N_3O$ (335.45)

DC: R_f = 0.78 (MeOH : NEt_3 = 2:1)

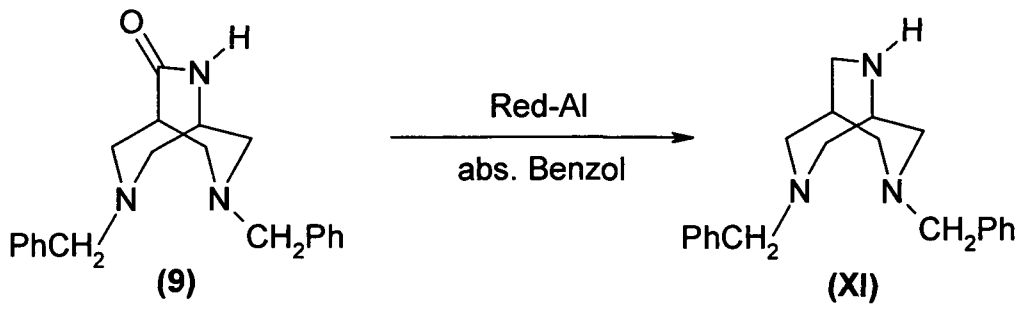
Fp = 168-170°C

FID-Nummern:

^{1}H-NMR: ALEX484/11
^{13}C-NMR: ALEX484/12

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ:7.30-7.10 (m, 10H), 6.02 (d, 1H), 3.56 (s, 4H), 3.25 (m, 1H), 2.71-2.56 (m, 8H), 2.82 (m,1H)
^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ:178.5 (s, 1C), 138.5 (s, 2C), 128.8 (d, 4C), 128.3 (d, 4C), 127.1 (d, 2C), 62.7 (t, 2C), 56.6 (t, 2C), 52.0 (t, 2C), 48.2 (d, 1C), 46.1 (d, 1C).

3.2.3.3 3,7-Bis(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan (XI)



(9) (XI)

3.30 g	(9.84 mmol)	3,7-Bis(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan-10-on **(9)**
8.55 ml	(29.02 mmol)	Red-Al (3.4 mmol / ml in Toluol)
100 ml		abs. Benzol

Red-Al wurde langsam zu einer Lösung von **(9)** in abs. Benzol getropft. Danach wurde die Reaktionslösung 5 Tage auf Rückfluss erhitzt.
Die auf Raumtemperatur gekühlt Reaktionslösung wurde mit 80 ml Wasser hydrolysiert und mit konz. HCl angesäuert (pH = 2). Die saure Lösung wurde 2 – 3 Stunden gerührt.
Danach wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase 5 mal mit je 30 ml Toluol gewaschen. Die vereinigten Toluolphasen wurde mit 60 ml 2N HCl rückgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde mit festem Natriumhydroxid basisch gestellt und 7 mal mit 50 ml Chloroform extrahiert. Die gesammelten Chloroformphasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen.
Das Reinprodukt wurde durch Säulenchromatographie gewonnen (Laufmittel: MeOH: NEt_3 = 3 : 2).

Ausbeute: 0.58 g (18% d. Theorie) gelbes Öl

$C_{21}H_{27}N_3$ (321.47)

DC: R_f = 0.27 (MeOH:NEt_3 = 2:1)

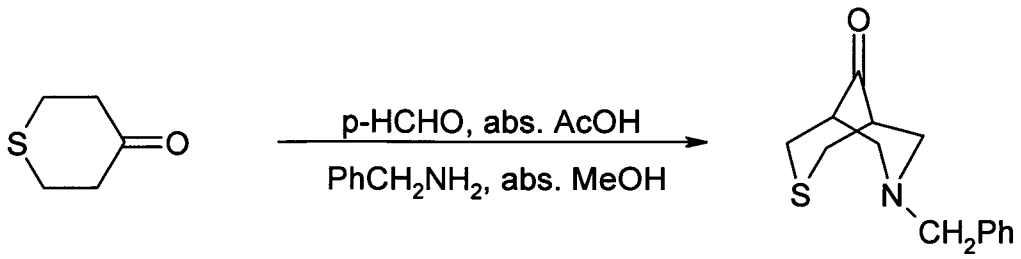
FID-Nummern:

^{1}H-NMR: ALEX417/14
^{13}C-NMR: ALEX417/21

Die spektroskopische Zuordnung erfolgt in Kapitel 2.6.4.1.

3.2.4 Darstellung von 7-(Phenylmethyl)-3-thia-7,9-diazabicyclo[3.3.2]decan

3.2.4.1 7-(Phenylmethyl)-3-thia-7-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-on (11)



(10) **(11)**

10.7 g	(92.24 mmol)	Tetrahydro-4H-thiopyran-4-on **(10)**
9.88 g	(92.24 mmol)	Benzylamin
8.31 g	(138.36 mmol)	abs. Essigsäure
22.16 g	(737.92 mmol)	Paraformaldehyd
260 ml		abs. Methanol

Zu einer Suspension von Paraformaldehyd in Methanol wurde eine Mischung von Benzylamin und abs. Essigsäure in 60 ml Methanol getropft. Das Reaktionsgemisch wurde auf Rückfluss erhitzt und Tetrahydro-4H-thiopyran-4-on **(10)** wurde auf einmal zugegeben.

Die Reaktionslösung wurde 24 h unter Rückfluss gerührt.

Es wurde anschließend bei Raumtemperatur abgenutscht und das Lösungsmittel abrotiert. Der ölige Rückstand wurde in 100 ml Wasser aufgenommen und 5 mal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit festem Natriumhydroxid alkalisch gemacht (pH = 11) und dann 5 mal mit je 50 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingeengt.

Das Rohprodukt wurde 25 Minuten in 50 ml Petrolether auf Rückfluss erhitzt und die überstehende Phase wurde heiss dekantiert und einrotiert. Dieser Vorgang wurde 6 mal wiederholt.

Ausbeute: 10.2 g (45% d. Theorie, 128% d. Literatur) gelber Feststoff

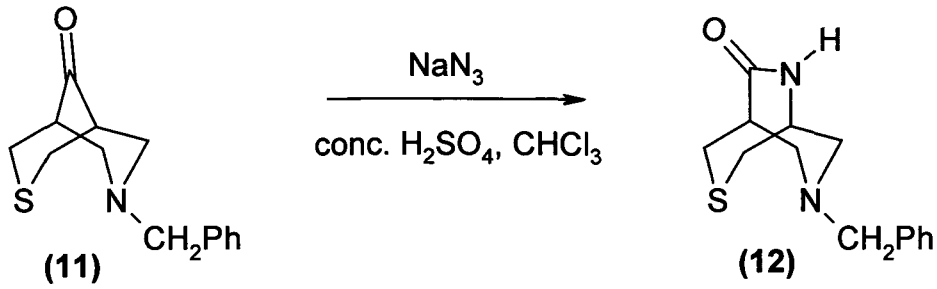
$C_{14}H_{17}NOS$ (247.36)

FID - Nummern:

^{1}H-NMR: ALEX0F.360
^{13}C-NMR: ALEX1F.360

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 7.20 – 7.40 (m, 5H), 3.57 (s, 2H), 3.23 – 2.72 (m, 10H).
^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ 213.2 (s, 1C), 138.1 (s, 1C), 128.8 (d, 2C), 128.4 (d, 2C), 127.3 (d, 1C), 61.4 (t, 1C), 58.4 (t, 2C), 47.1 (d, 2C), 34.7 (t, 2C).

3.2.4.2 7-(Phenylmethyl)-3-thia-7,9-diazabicyclo[3.3.2]decan-10-on (12)



4.09 g	(16.53 mmol)	7-(Phenylmethyl)-3-thia-7-azabicyclo[3.3.1]nonan-9-on **(11)**
2.58 g	(33.07 mmol)	Natriumazid
19.40 g	(165.35 mmol)	konz. Schwefelsäure
60 ml		abs. Chloroform

(11) wurde in Chloroform gelöst und auf –5°C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurde erst langsam die konz. Schwefelsäure zur Reaktionslösung getropft und anschließend portionsweise Natriumazid zugegeben. Es wurde noch 40 Minuten bei Raumtemperatur und anschließend 8 Stunden bei Rückflusstemperatur gerührt.
Die Reaktionslösung wurde auf Raumtemperatur gekühlt, auf 100 ml Eiswasser gegossen und mit festem Natriumhydroxid alkalisiert (pH = 12). Nach Filtration der Mischung wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase 4 mal mit je 40 ml Chloroform extrahiert. Die gesammelten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer einrotiert.
Das Reinprodukt wurde durch Umkristallisation aus Methanol gewonnen.

Ausbeute: 1.81 g (35% d. Theorie, 46% d. Literatur) brauner Feststoff

$C_{14}H_{18}N_2OS$ (262.37)

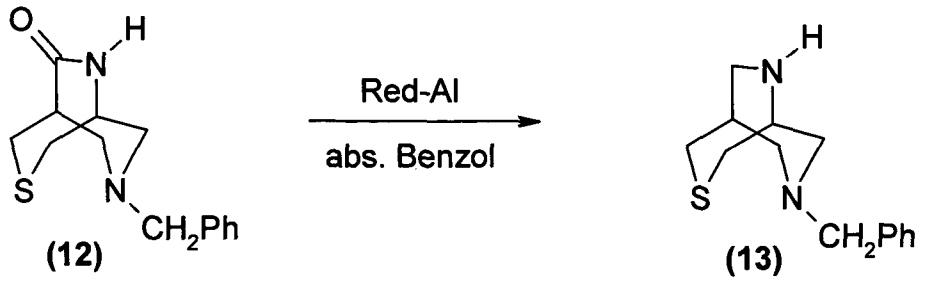
Fp = 210°C

FID-Nummern:

^{1}H-NMR: ALEX379/1
^{13}C-NMR: ALEX379/2

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.33-7.15 (m, 5H), 6.69 (d, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.48 (d, 2H), 3.09 (m, 3H), 2.92 (m, 2H), 2.81-2.34 (m, 4H)
^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 177.0 (s, 1C), 138.3 (s, 1C), 129.0 (d, 2C), 128.4 (d, 2C), 127.4 (d, 1C), 63.4 (t, 1C), 61.1 (t, 1C), 54.9 (t, 1C), 48.6 (d, 1C), 47.9 (d, 1C), 31.4 (t, 1C), 24.3 (t. 1C)

3.2.4.3 7-(Phenylmethyl)-3-thia-7,9-diazabicyclo[3.3.2]decan (13)



(12) **(13)**

2.84 g	(10.81 mmol)	7-(Phenylmethyl)-3-thia-7,9-diazabicyclo[3.3.2]decan-10-on **(12)**
9.38 ml	(31.90 mmol)	Red-Al (3.4 mmol/ml in Toluol)
60 ml		abs. Benzol

Red-Al wurde langsam zu einer Lösung von **(12)** in abs. Benzol getropft. Die Reaktionslösung wurde 6 Tage auf Rückfluss erhitzt.
Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit 70 ml Wasser hydrolysiert, mit konz. HCl sauer gestellt (pH = 2) und 2 Stunden gerührt.
Danach wurden die Phasen getrennt und die wässrige Phase 5 mal mit je 30 ml Toluol extrahiert. Die vereinigten Toluolphasen wurden mit insgesamt 120 ml 2N HCl gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit festem Natriumhydroxid stark alkalisiert (pH = 12) und 5 mal mit je 80 ml Chloroform extrahiert. Die vereiningten Chloroformphasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingedampft.

Ausbeute: 2.34 g (87% d. Theorie) braunes Öl

$C_{14}H_{20}N_2S$ (248.39)

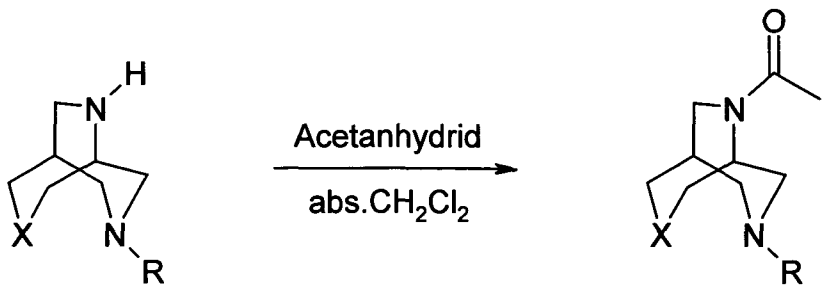
FID-Nummern:

^{1}H-NMR: ALEX448/12
^{13}C-NMR: ALEX448/21

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 7.35 – 7.06 (m, 5H), 3.72 – 3.35 (m, 4H), 3.31 (s, 1H), 3.20 – 2.14 (m, 10H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$) δ: 139.3 (s, 1C), 128.8 (d, 2C), 128.2 (d, 2C), 127.0 (d, 1C), 63.3 (t, 1C), 62.8 (t, 1C), 60.4 (t, 1C), 54.6 (d, 1C), 50.3 (t, 1C), 37.6 (d, 1C), 35.2 (t, 1C), 32.7 (t, 1C).

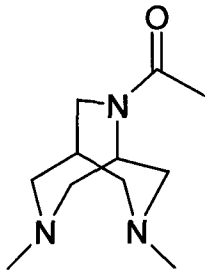
3.2.5 Darstellung von 9-Acetyl-Derivaten



X = S, $-NCH_3$
R = CH_3, CH_2Ph

Das entsprechende Amin wurde in abs. Dichlormethan gelöst und leicht erwärmt. Anschließend wurde 1 Äquivalent Acetanhydrid hinzugefügt und die Reaktionslösung bei Raumptemperatur gerührt.
Zur Aufarbeitung wurde auf Wasser gegossen und die wässrige Phase mit Dichlormethan erschöpfend extrahiert. Die organische Phase wurde mit wässriger, gesättigter $NaHCO_3$-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und einrotiert.

3.2.5.1 9-Acetyl-3,7-dimethyl-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan (II)



(II)

0.67 g	(3.96 mmol)	3,7-Dimethyl-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan **(4)**
0.40 g	(3.96 mmol)	Acetanhydrid
10 ml		abs. Dichlormethan

Die Reaktionslösung wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.
Das Reinprodukt wurde durch Kugelrohrdestillation im Hochvakuum gewonnen.

Ausbeute: 0.58 g (69% d. Theorie) gelbes Öl

$C_{11}H_{21}N_3O$ (211.31)

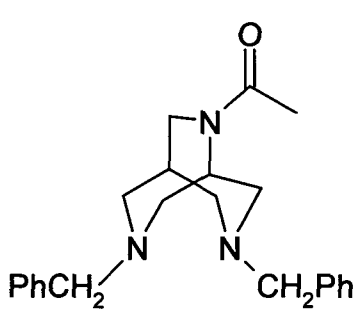
Kp = 90°C / 2 mbar

FID-Nummern:

^{1}H-NMR: ALEX_ar182/1
^{13}C-NMR: ALEX_ar182/2

Die spektroskopische Zuordnung erfolgt in Kapitel 2.6.2.1.

3.2.5.2 9-Acetyl-3,7-bis(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan (XII)



(XII)

0.82 g	(2.55 mmol)	3,7-Bis(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan **(XI)**
0.26 g	(2.55 mmol)	Acetanhydrid
15 ml		abs. Dichlormethan

Zur Umsetzung von **(XI)** mit Acetanhydrid wurde 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt.
Das Rohprodukt konnte ohne weitere Reinigung weiter eingesetzt werden.

Ausbeute: 0.91 g (98% d. Theorie) braunes Öl

$C_{23}H_{29}N_3O$ (363.51)

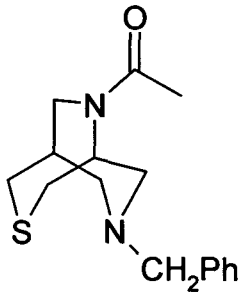
DC: R_f = 0.68 (MeOH : NEt_3= 3:2)

FID-Nummern:

^{1}H-NMR: ALEX441/1
^{13}C-NMR: ALEX441/2

Die spektroskopische Zuordnung erfolgt in Kapitel 2.6.4.2.

3.2.5.3 9-Acetyl-7-(Phenylmethyl)-3-thia-7,9-diazabicyclo[3.3.2]decan (XVIII)



(XVIII)

0.35 g	(1.41 mmol)	7-(Phenylmethyl)-3-thia-7,9-diazabicyclo[3.3.2]decan **(13)**
0.14 g	(1.41 mmol)	Acetanhydrid
10 ml		abs. Dichlormethan

Es wurde 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt.
Das Rohprodukt konnte ohne Reinigung weiter eingesetzt werden.

Ausbeute: 0.30 g (74%) braunes Öl

$C_{16}H_{22}N_2OS$ (290.43)

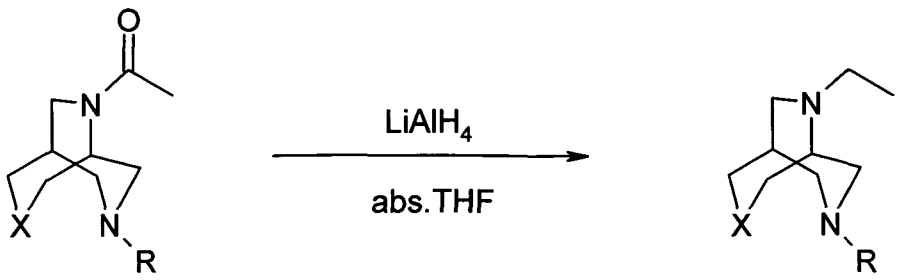
DC: R_f = 0.64 (MeOH: $CHCl_3$ = 2:1)

FID-Nummern:

^{1}H-NMR: ALEX451/1
^{13}C-NMR: ALEX451/2

Die spektroskopische Zuordnung erfolgt in Kapitel 2.6.5.2.

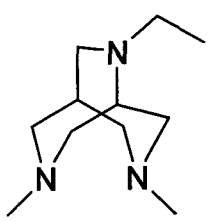
3.2.6 Darstellung der 9-Ethyl-Derivate



X = NR
R = CH_3, CH_2Ph

Zu einer Suspension von Lithiumaluminiumhydrid in abs. THF wurde langsam eine Lösung des entsprechenden Amids in abs. THF getropft. Die erhaltene Reaktionslösung wurde 2 Tage auf Rückfluss erhitzt.
Zur Aufarbeitung wurde Eiswasser zum abgekühlten Reaktionsgemisch gegeben und die wässrige Phase erschöpfend mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und einrotiert.

3.2.6.1 9-Ethyl-3,7-dimethyl-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan (III)



(III)

0.2 g	(0.95 mmol)	9-Acetyl-3,7-dimethyl-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan **(III)**
0.09 g	(2.36 mmol)	Lithiumaluminiumhydrid
30 ml		abs. THF

Ausbeute: 45 mg (24% d. Theorie) gelbes Öl

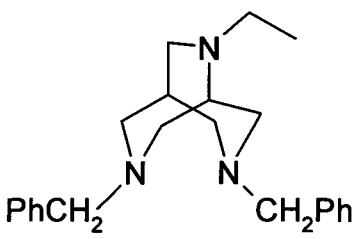
$C_{11}H_{23}N_3$ (197.33)

FID-Nummern:

^{1}H-NMR: ALEX_ar192/1
^{13}C-NMR: ALEX_ar192/2

Die spektroskopische Zuordnung erfolgt in Kapitel 2.6.2.2.

3.2.6.2 9-Ethyl-3,7-bis(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan (XIII)



(XIII)

0.14 g	(0.38 mmol)	9-Acetyl-3,7-bis(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan **(XII)**
0.04 g	(0.96 mmol)	Lithiumaluminiumhydrid
30 ml		abs. THF

Das Reaktionsgemisch wurde 4 Tage auf Rückfluss erhitzt.

Ausbeute: 0.12 g (92% d. Theorie) braunes Öl

$C_{23}H_{31}N_3$ (349.52)

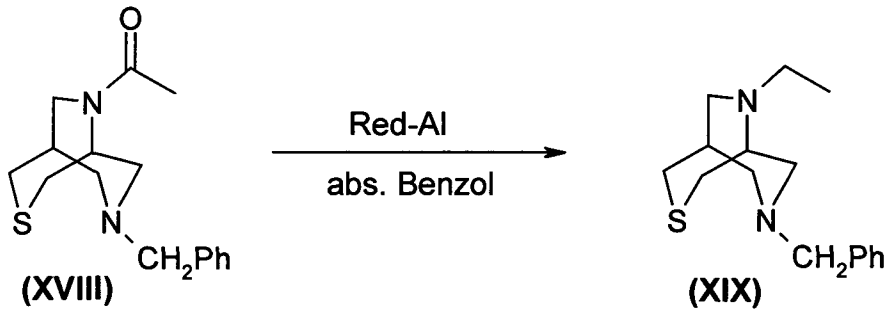
DC: R_f = 0.82 ($MeOH:NEt_3$ = 3:2)

FID-Nummern:

^{1}H-NMR: ALEX505/1
^{13}C-NMR: ALEX505/2

Die spektroskopische Zuordnung erfolgt in Kapitel 2.6.4.3.

3.2.6.3 9-Ethyl-7-(phenylmethyl)-3-thia-7,9-diazabicyclo[3.3.2]decan (XIX)



(XVIII) **(XIX)**

0.16 g	(0.55 mmol)	9-Acetyl-7-(phenylmethyl)-3-thia-7,9-diazabicyclo[3.3.2]decan **(XVIII)**
0.81 ml	(2.75 mmol)	Red-Al (3.4 mmol / ml in Toluol)
15 ml		abs. Benzol

Red-Al wurde mit einer Spritze langsam zu einer Lösung von 9-Acetyl-7-(phenylmethyl)-3-thia-7,9-diazabicyclo[3.3.2]decan **(XVIII)** in abs. Benzol getropft. Die Reaktionslösung wurde 6 Tage auf Rückfluss erhitzt.
Zur Aufarbeitung wurde die abgekühlte Reaktionslösung auf 30 ml Wasser gegossen und mit konz. HCl angesäuert (pH = 2). Es wurde noch 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde die saure Lösung 5 mal mit je 10 ml Toluol

gewaschen und die gesammelten Toluolphasen mit insgesamt 70 ml 2N HCl rückgeschüttelt. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden unter Kühlung mit festem Natriumhydroxid stark alkalisiert (pH = 12) und erschöpfend mit je 30 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformphasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und einrotiert.

Ausbeute: 0.12 g (78% d. Theorie) braunes Öl

$C_{16}H_{24}N_2S$ (276.45)

DC: R_f = 0.73 (MeOH:NEt_3 = 2:1)

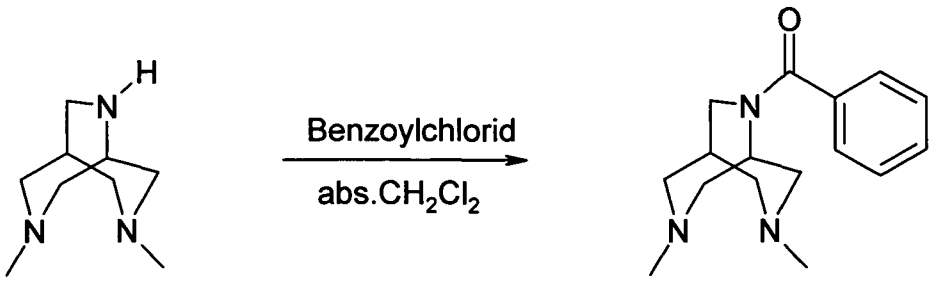
FID-Nummern:

^{1}H-NMR: ALEX457/1
^{13}C-NMR: ALEX457/2

Die spektroskopische Zuordnung erfolgt in Kapitel 2.6.5.3.

3.2.7 Weitere 9-substituierte Derivate von 3,7-Dimethyl-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan (4)

3.2.7.1 9-Benzoyl-3,7-dimethyl-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan (I)



(4) **(I)**

0.25 g	(1.49 mmol)	3,7-Dimethyl-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan **(4)**
0.21 g	(1.49 mmol)	Benzoylchlorid
15 ml		abs. Dichlormethan

Eine Lösung von **(4)** in abs. CH_2Cl_2 wurde unter Rühren auf 35° C erhitzt. Es wurde Benzoylchlorid dazugetropft und die Reaktionslösung 1 Tag bei Raumtemperatur gerührt.
Zur Aufarbeitung wurde mit wässriger, gesättigter $NaHCO_3$-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und einrotiert.
Das Reinprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie gewonnen (Laufmittel: MeOH : NEt_3 = 2:1)

Ausbeute: 81.8 mg (20% d. Theorie) oranges Öl

$C_{16}H_{23}N_3O$ (273.38)

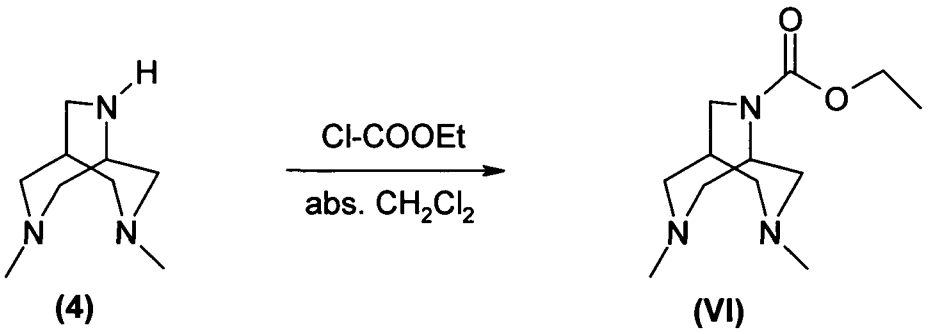
DC: R_f= 0.68 (MeOH:NEt_3 = 2:1)

FID-Nummern:

^{1}H-NMR: ALEX424/1
^{13}C-NMR: ALEX424/2

Die spektroskopische Zuordnung erfolgt in Kapitel 2.6.2.3.

3.2.7.2 3,7-Dimethyl-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan-9-carbonsäureethylester (VI)



(4) **(VI)**

0.25 g	(1.48 mmol)	3,7-Dimethyl-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan **(4)**
0.16 g	(1.48 mmol)	Chlorameisensäureethylester
10 ml		abs. Dichlormethan

(4) wurde in abs. Dichlormethan gelöst und leicht erwärmt. Anschließend wurde der Chlorameisensäureethylester dazugetropft und die resultierende Reaktionslösung 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.
Zur Aufarbeitung wurde mit 20 ml Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter, wässriger $NaHCO_3$-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen.

Ausbeute: 90 mg (25 % d. Theorie) gelbes Öl

$C_{12}H_{23}N_3O_2$ (241.34)

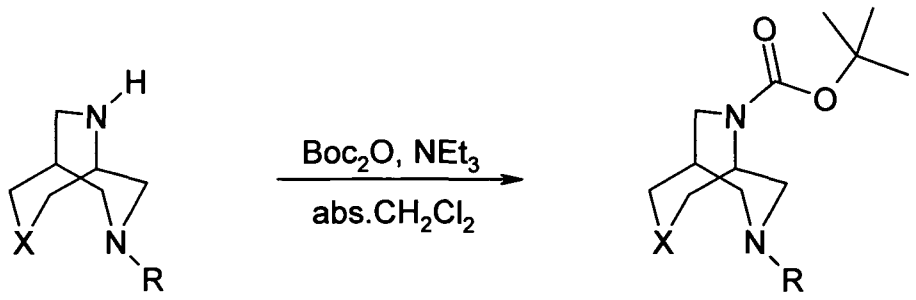
FID-Nummern:

^{1}H-NMR: ALEX429/11
^{13}C-NMR: ALEX429/22

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 4.72+4.53 (m, 1H), 4.05 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.59 – 3.50 (m, 2H), 2.88-2.36 (m, 8H), 2.24 (s, 6H), 2.15 (m, 1H), 1.13 – 1.11 (m, 3H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ 156.18+145.41 (s, 1C), 61.02+60.3 (d, 1C), 60.15+60.12 (t, 2C), 59.91+59.85 (t, 2C), 51.01+50.96 (d, 1C), 50.40 (t, 1C), 46.73 (q, 2C), 33.68+33.56 (d, 1C), 14.50+14.45 (q, 1C).

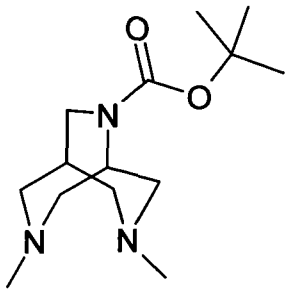
3.2.8 Triheterobicyclo[3.3.2]decan-9-carbonsäure-(1,1-dimethylethyl)ester



X = S, -NR
R = CH_3, CH_2Ph

Zu einer Lösung des entsprechenden Amins in abs. Dichlormethan wurde langsam Boc_2O in abs. CH_2Cl_2 getropft. Nach Abklingen der exothermen Reaktion wurde Triethylamin hinzugefügt und danach 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt.
Zur Aufarbeitung wurde auf Wasser gegossen und die wässrige Phase 3 mal mit Dichlormethan gewaschen. Die vereinigten Dichlormethan-Phasen wurden mit wässriger, gesättigter $NaHCO_3$-Lösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und einrotiert.

3.2.8.1 3,7-Dimethyl-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan-9-carbonsäure-(1,1-dimethylethyl)ester (IV)



(IV)

1.00 g	(5.90 mmol)	3,7-Dimethyl-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan **(4)**
1.29 g	(5.90 mmol)	Di-tert.-butyl-dicarbonat
0.66 g	(6.49 mmol)	Triethylamin
30 ml		abs. Dichlormethan

Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung weiter eingesetzt.

Ausbeute: 0.90 g (57% d. Theorie) braunes Öl

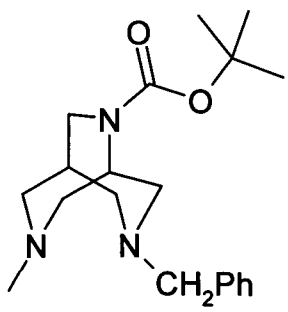
$C_{14}H_{27}N_3O_2$ (269.38)

FID-Nummern:

^{1}H-NMR: ALEX553/1
^{13}C-NMR: ALEX553/2

Die spektroskopische Zuordnung erfolgt in Kapitel 2.6.2.4.

3.2.8.2 3-Methyl-7-(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan-9-carbonsäure-(1,1-dimethylethyl)ester (VIII)



(VIII)

1.00 g	(4.08 mmol)	3-Methyl-7-(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan **(VII)**
0.88 g	(4.08 mmol)	Di-tert.-butyl-dicarbonat
0.46 g	(4.49 mmol)	Triethylamin
15 ml		abs. Dichlormethan

Das Rohprodukt wurde direkt weiter eingesetzt.

Ausbeute: 1.3 g (92 % d. Theorie) braunes Öl

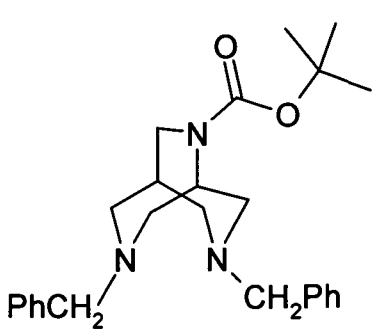
$C_{20}H_{31}N_3O_2$ (345.49)

FID-Nummern:

^{1}H-NMR: ALEX_ar240/1
^{13}C-NMR: ALEX_ar240/2

Die spektroskopische Zuordnung erfolgt in Kapitel 2.6.3.2.

3.2.8.3 3,7-Bis(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan-9-carbonsäure-(1,1-dimethylethyl)ester (XV)



(XV)

0.58 g	(1.80 mmol)	3,7 Bis(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan **(XI)**
0.39 g	(1.80 mmol)	Di-tert.-butyl-dicarbonat
0.20 g	(1.98 mmol)	Triethylamin
25 ml		abs. Dichlormethan

Abweichend von der allgemeinen Vorschrift wurde 5 Tage bei Raumtemperatur gerührt.

Ausbeute: 0.63 g (83 % d. Theorie) braunes Öl

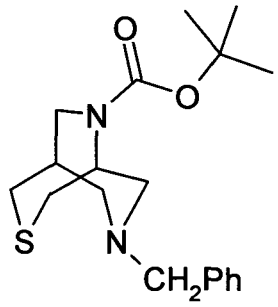
$C_{26}H_{35}N_3O_2$ (421.58)

FID-Nummern:

^{1}H-NMR: ALEX500/11
^{13}C-NMR: ALEX500/21

Die spektroskopische Zuordnung erfolgt in Kapitel 2.6.4.4.

3.2.8.4 7-(Phenylmethyl)-3-thia-7,9-diazabicyclo[3.3.2]decan-9-carbonsäure-(1,1-dimethylethyl)ester (XVII)



(XVII)

1.65 g	(6.63 mmol)	7-(Phenylmethyl)-3-thia-7,9-diazabicyclo[3.3.2]decan **(13)**
1.45 g	(6.63 mmol)	Di-tert.-butyl-dicarbonat
0.74 g	(7.29 mmol)	Triethylamin
20 ml		abs. CH_2Cl_2

Das Rohprodukt bedurfte keiner weiteren Reinigung.

Ausbeute: 1.70 g (74 % d. Theorie) braunes Öl

$C_{19}H_{28}N_2O_2S$ (348.51)

FID-Nummern:

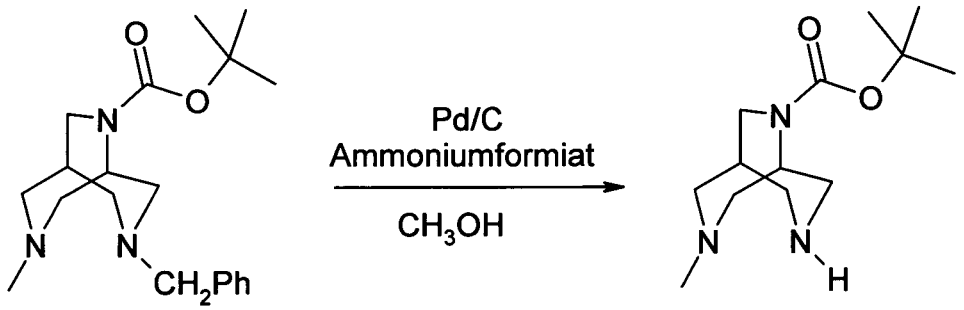
^{1}H-NMR: ALEX468/1
^{13}C-NMR: ALEX468/2

Die spektroskopische Zuordnung erfolgt in Kapitel 2.6.4.1.

3.2.9 Darstellung von 7-debenzylierten Derivaten

3.2.9.1 3-Methyl-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan-9-carbonsäure-(1,1-dimethyl ethyl)ester (X)

Darstellung durch katalytische Transferhydrierung:



(VIII) **(X)**

0.33 g	(0.95 mmol)	3-Methyl-7-(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan-9-carbonsäure-(1,1-dimethylethyl)ester **(VIII)**
0.30 g	(4.77 mmol)	Ammoniumformiat
0.04 g		Pd/C (10Gew%)
25 ml		abs. Methanol

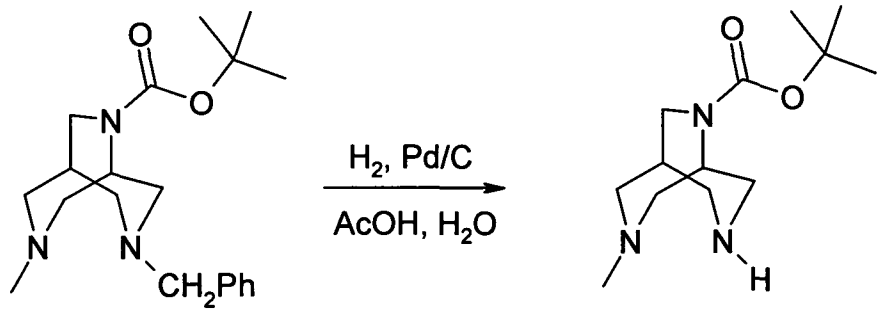
Zu einer Lösung von **(VIII)** in entgastem, abs. Methanol wurde unter Ar-Spülung Pd/C gegeben. Anschließend wurde unter Rühren Ammoniumformiat hinzugefügt und die Reaktionslösung unter Argon-Atmosphäre auf Rückfluss erhitzt. Es wurde noch 3 Stunden bei Rückflusstemperatur gerührt.

Die abgekühlte Lösung wurde durch einen doppelten Filter filtriert. Der Filterrückstand wurde gut mit Methanol nachgewaschen und das Methanol wurde dann am Rotationsverdampfer abgezogen. Der ölige Rückstand wurde in 30 ml Wasser aufgenommen und mit 2N NaOH basisch gestellt (pH = 12). Die wässrige Phase wurde dann mit 5 mal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert und die gesammelten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und einrotiert.

Das Reinprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel: MeOH : NEt_3 = 2:1) gewonnen.

Ausbeute: 85 mg (35 % d. Theorie) gelbes Öl

Darstellung durch katalytische Hydrierung:



(VIII) **(X)**

0.47 g	(1.37 mmol)	3-Methyl-7-(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan-9-carbonsäure-(1,1-dimethylethyl)ester **(VIII)**
0.05 g		Pd/C (10 Gew%)
15.30 ml		Essigsäure
2.70 ml		Wasser

Der Katalysator wurde in einem Glasautoklaven in 10 ml $AcOH/H_2O$ vorgelegt. **(VIII)** wurde gelöst im restlichen Lösungsmittelgemisch hinzugefügt und die Reaktionsmischung wurde 4 Tage in einer Parr-Apparatur in H_2-Atmosphäre (50 psi) geschüttelt.

Zur Aufarbeitung wurde die Aktivkohle über einen doppelten Filter abfiltriert, gut nachgewaschen und die wässrige Phase anschließend alkalisch gestellt. Es wurde 4 mal mit jeweils 15 ml Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und einrotiert.

Das Rohprodukt konnte durch Flash-Säulenchromatographie gereinigt werden (MeOH : NEt_3 = 2 : 1).

Ausbeute: 15.3 mg (4.4 % der Theorie) gelbes Öl

$C_{13}H_{25}N_3O_2$ (255.36)

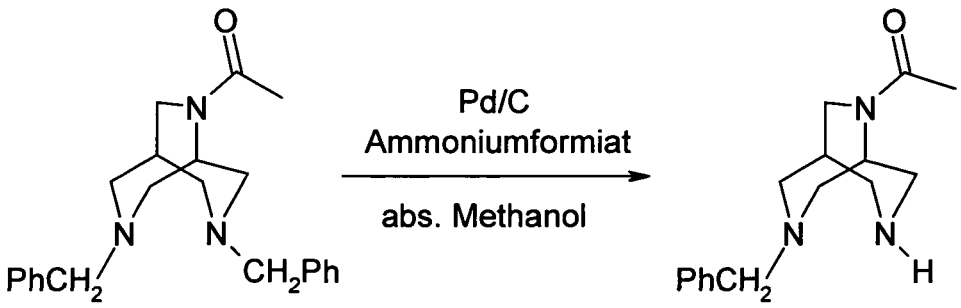
DC: R_f = 0.47 (MeOH : NEt_3 = 2:1)

FID-Nummern:

^{1}H-NMR: ALEX507/1
^{13}C-NMR: ALEX507/2

Die spektroskopische Zuordnung erfolgt in Kapitel 2.6.3.4.

3.2.9.2 9-Acetyl-3-(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan (XIV)



(XII) **(XIV)**

0.91 g	(2.50 mmol)	9-Acetyl-3,7-bis(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan **(XII)**
0.1 g		Pd/C (10%)
1.11 g	(17.52 mmol)	Ammoniumformiat
40 ml		abs. Methanol

(XII) wurde in 40 ml absoluten, entgastem Methanol vorgelegt und die Apparatur wurde mit Argon gespült. Anschließend wurde erst vorsichtig der Katalysator und dann Ammoniumformiat zugegeben und wiederum mit Argon gespült. Die Reaktionslösung wurde 4 Stunden auf Rückfluss erhitzt.

Zur Aufarbeitung wurde die auf Raumtemperatur gekühlte Lösung durch einen doppelten Filter filtriert und der Filterrückstand gut mit Methanol nachgewaschen. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingeengt. Der Rückstand wurde in 50 ml Wasser aufgenommen und mit 2 N NaOH auf pH = 12 gebracht. Die alkalische, wässrige Phase wurde nun erschöpfend (6 mal) mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und einrotiert.

Das Rohprodukt konnte ohne Reinigung weiter eingesetzt werden.

Ausbeute: 0.44 g (65% d. Theorie) gelbes Öl

$C_{16}H_{23}N_3O$ (273.38)

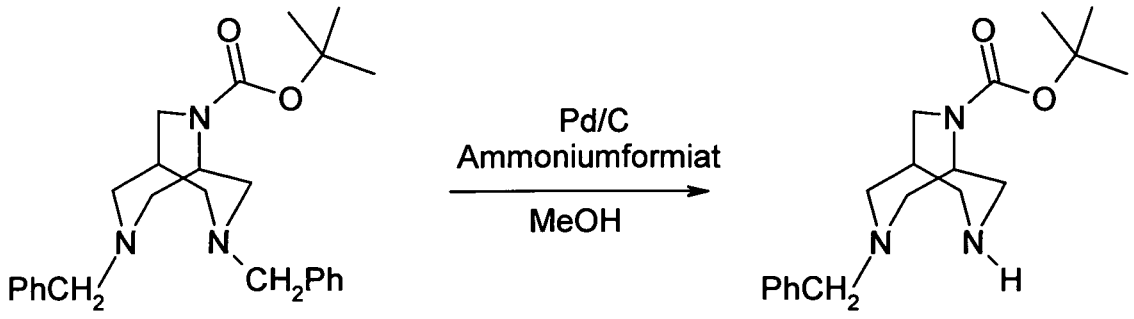
DC: R_f = 0.67 (MeOH : NEt_3 = 3:2)

FID-Nummern:

^{1}H-NMR: ALEX556/1
^{13}C-NMR: ALEX556/2

Die spektroskopische Zuordnung erfolgt in Kapitel 2.6.4.6.

3.2.9.3 3-(Phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan-9-carbonsäure-(1,1-dimethylethyl)ester (XVI)



(XV) **(XVI)**

0.25 g	(0.59 mmol)	3,7-Bis(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan-9-carbonsäure (1,1-dimethylethyl)ester **(XV)**
0.09 g	(1.48 mmol)	Ammoniumformiat
0.03 g		Pd/C (10%)
20 ml		abs. Methanol

(XV) wurde in entgastem, absolutem Methanol unter Ar-Spülung gelöst. Pd/C wurde dazugegeben und die Apparatur wurde erneut mit Ar gespült. Anschließend wurde Ammoniumformiat dazugegeben und die Reaktionslösung unter Argon-Atmosphäre 2.5 Stunden auf Rückfluss erhitzt. Es wurde noch 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand in 30 ml Wasser aufgenommen und basisch gestellt. Die wässrige Phase wurde 5 mal mit je 15 ml Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und einrotiert.

Das Reinprodukt wurde durch Flash-Säulenchromatographie (Laufmittel MeOH : NEt_3 = 2 : 1) gewonnen.

Ausbeute: 48 mg (24 % d. Theorie) gelbes Öl

$C_{19}H_{29}N_3O_2$ (331.46)

DC: R_f = 0.69 (LM: MeOH : NEt_3 = 2 : 1)

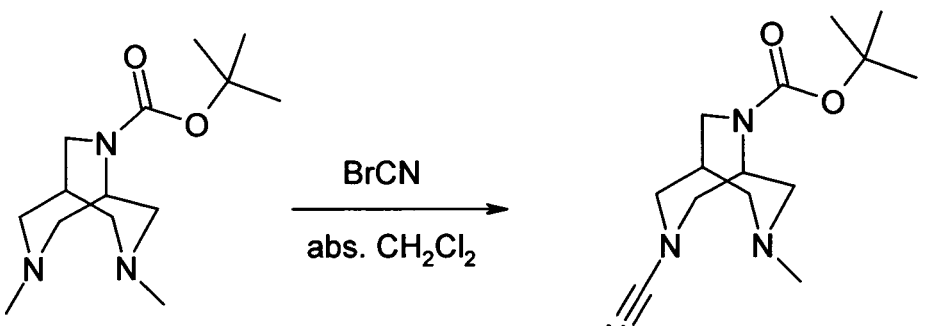
FID-Nummern:

^{1}H-NMR: ALEX503/1
^{13}C-NMR: ALEX503/2

Die spektroskopische Zuordnung erfolgt in Kapitel 2.6.4.5.

3.2.10 Darstellung von 3-Cyano-Derivaten

3.2.10.1 3-Cyano-7-methyl-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan-9-carbonsäure-(1,1-dimethylethyl)ester (V)



(IV) **(V)**

0.40 g	(1.48 mmol)	3,7-Dimethyl-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan-9-carbonsäure-(1,1-dimethyl-ethyl)ester **(IV)**
0.16 g	(1.48 mmol)	Bromcyan
20 ml		abs. Dichlormethan

(IV) wurde in abs. Dichlormethan vorgelegt und die Apparatur wurde mit Argon durchspült. Anschließend wurde eine Lösung von Bromcyan in wenig abs. Dichlormethan langsam über ein Septum zugetropft. Es wurde 2.5 Stunden bei Rückflusstemperatur gerührt.
Zur Aufarbeitung wurde auf 20 ml Wasser gegossen, und die wässrige Phase 4 mal mit je 10 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Dichlormethanphasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und einrotiert.
Zur Reinigung wurde das braune Öl mehrmals mit 7 ml Ether digeriert und der dabei ausfallende Feststoff abgesaugt.

Aubeute: 55 mg (13% d. Theorie) beiger Feststoff

$C_{14}H_{24}N_4O_2$ (280.37)

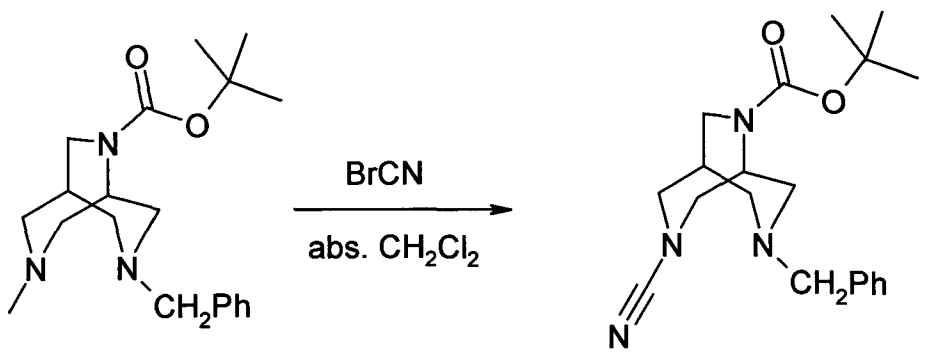
Fp = 128 – 132°C

FID-Nummern:

^{1}H-NMR: ALEX555/1
^{13}C-NMR: ALEX555/2

Die spektroskopische Zuordnung erfolgt in Kapitel 2.6.2.5.

3.2.10.2 3-Cyano-7-(phenylmethyl)- 3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan-9-carbonsäure-(1,1-dimethylethyl)ester (IX)



(VIII) **(IX)**

1.33 g	(3.85 mmol)	3-Methyl-7-(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan-9-carbonsäure-(1,1-dimethylethyl)ester **(VIII)**
0.41 g	(3.85 mmol)	Bromcyan
30 ml		abs. Dichlormethan

3-Methyl-7-(phenylmethyl)-3,7,9-triazabicyclo[3.3.2]decan-9-carbonsäure-(1,1-dimethylethyl)ester **(VIII)** wurde unter Ar-Spülung in abs. Dichlormethan gelöst. Anschließend wurde eine Lösung von Bromcyan in wenig abs. Dichlormethan langsam dazugetropft. Die Reaktionslösung wurde 4 Stunden auf Rückfluss erhitzt.
Zur Aufarbeitung wurde mit 20 ml Wasser versetzt und die wässrige Phase 3 mal mit je 10 ml Chloroform extrahiert. Die vereingten organischen Phasen wurden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und einrotiert.
Zur Reinigung wurde das dunkelbraune Öl mehrmals in 10 ml Diethylether digeriert, und der sich dabei bildende Feststoff abgesaugt.

Ausbeute: 0.84 g (61 % d. Theorie) beiger Feststoff

$C_{20}H_{28}N_4O_2$ (356.47)

Fp = 135 – 138°C

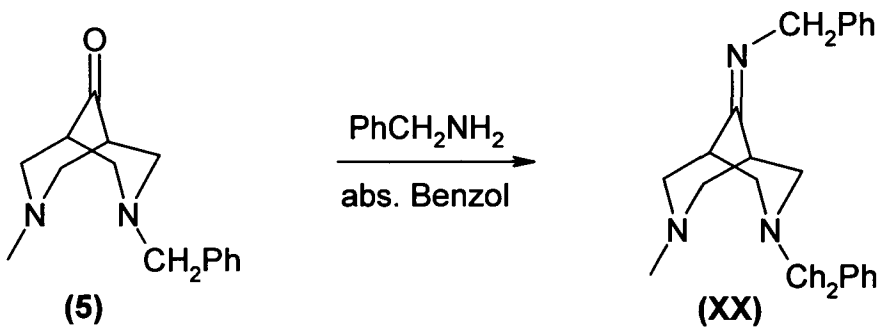
FID-Nummern:

^{1}H-NMR: ALEX495/1
^{13}C-NMR: ALEX495/2

Die spektroskopische Zuordnung erfolgt in Kapitel 2.6.3.3.

3.2.11 Derivate der Bicyclo[3.3.1]nonanone

3.2.11.1 N-(3-methyl-7-(phenylmethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ylidene)benzolmethanamin (XX)



(5) (XX)

4.63 g	(18.95 mmol)	3-Methyl-7-(phenylmethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-on **(5)**
2.13 g	(19.90 mmol)	Benzylamin
70 ml		abs. Benzol

Zu einer Lösung von **(2)** in abs. Benzol wurde Benzylamin gegeben. Die Mischung wurde 6 Tage in einem Wasserabscheider auf Rückfluss erhitzt.
Zur Aufarbeitung wurde das Lösungsmittel abrotiert und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet.
Das Rohprodukt wurde ohne zusätzliche Reinigung weiter eingesetzt.

Ausbeute: 6.0 g (95 % d. Theorie) braunes Öl

$C_{22}H_{27}N_3$ (333.48)

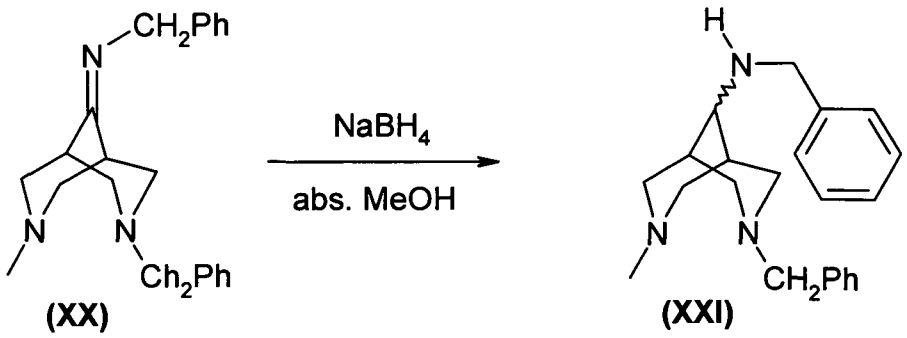
FID-Nummern:

^{1}H-NMR: ALEX429/11
^{13}C-NMR: ALEX429/22

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 7.41 – 7.17 (m, 10H), 4.62 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.20 – 2.40 (m, 9H), 2.30 (s, 3H)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ 175.8 (s, 1C), 140.2 (s, 1C), 138.8 (s, 1C), 128.7 (d, 2C), 128.2 (d, 2C), 128.1 (d, 2C), 127.8 (d, 2C), 127.0 (d, 1C), 126.9 (d, 1C), 61.4 (t, 1C), 60.6 (t, 1C), 59.8 (t, 1C), 58.8 (t, 1C), 57.7 (t, 1C), 54.1 (t, 1C), 45.2 (d, 1C), 43.6 (d, 1C), 33.9 (q, 1C).

3.2.11.2 3-Methyl-N,7-bis(phenylmethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-amin (XXI)



(XX) **(XXI)**

1.00 g	(3.00 mmol)	N-(3-methyl-7-(phenylmethyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ylidene)benzolmethanamin **(XX)**
0.17 g	(4.50 mmol)	Natriumborhydrid
40 ml		abs. Methanol

Zu einer Lösung von **(XX)** in abs. Methanol wurde $NaBH_4$ in Portionen hinzugefügt. Das Gemisch wurde 10 Tage bei Raumtemperatur gerührt.
Zur Aufarbeitung wurde mit 40 ml Wasser hydrolysiert und mit konz. HCl auf pH = 1 gestellt. Die saure Lösung wurde noch 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.
Danach wurde das Methanol abrotiert, der Rückstand wieder mit 50 ml Wasser verdünnt und mit konz. NaOH alkalisiert (pH = 10). Es wurde 5 mal mit je 20 ml Chloroform extrahiert, die organischen Phasen dann über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und eingeengt.
Das Reinprodukt wurde durch Kugelrohrdestillation im Hochvakuum gewonnen.

Ausbeute: 0.26 g (26% d. Theorie) gelbes Öl

$C_{22}H_{29}N_3$ (335.50)

Kp = 100°C / 0.02 mbar

FID-Nummern:

^{1}H-NMR: ALEX431/11
^{13}C-NMR: ALEX205/12

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 7.35 – 7.07 (m, 20H), 3.85 - 3.33 (m, 9H), 2.86 – 2.35 (m, 20H), 2.16 (s, 6H), 2.05 (m, 3H)

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ 140.93 (s, 1C), 140.87 (s, 1C), 138.82 (s, 1C), 138.73 (s, 1C), 128.75 (d, 2C), 128.72 (d, 2C), 128.20 (d, 2C), 128.20 (d, 2C), 128.19 (d, 2C), 127.96 (d, 2C), 127.93 (d, 2C), 127.89 (d, 2C), 126.69 (d, 2C), 126.57 (d, 2C), 62.36 (t), 62.21 (t), 61.10 (t), 58.46 (t), 57.21 (t), 56.90 (t), 54.43 (t), 52.08 (t), 50.45 (t), 45.97 (q), 45.83 (q), 32.94 (d), 32.75 (d).

4. LITERATURVERZEICHNIS

[47JA241] L. L. Gershbein, C. D. Hurd, J. Am. Chem. Soc. 69, (1947), 241

[51JOC232] C. Barkenbus, V. C. Midkiff, R. M. Newman, J. Org. Chem. 16, (1951), 232 - 238

[55CIL1087] H. G. Khorana, Chem. Ind. (London), 1087, (1955)

[56HCA498] V. Prelog, B. C. Mc Kusick, J. R. Merchant, S. Julia, M. Wilhelm, Helv. Chim. Acta 39, (1956), 498.

[56JA6204] M. Smith, J. G. Moffatt, H. G. Khorane, J. Am. Chem. Soc. 80, (1956), 6204

[57HOU(XI)961] F. Möller, Houben-Weyl Methoden Org. Chem., Bd. XI/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, (1957), 961

[65JOC3634] H. O. House, W. M. Bryant, J. Org. Chem., 30, (1965), 3634

[70HCA2197] T. Fehr, P. A. Stadler und A. Hofmann, Helv. Chim. Acta 53, (1970), 2197.

[72S453] Y. S. Klausner, M. Bodanksy, Synthesis, (1972), 453-463

[73RCR190] N. S. Zefirov und S. V. Rogozina, Russ. Chem. Rev. 42, (1973), 190

[74CRV567] G. Brieger, T. J. Nestrick, Chem. Rev. 74, (1974), 567

[74JA1606] J. Rebek, D. Feitler, J. Am. Chem. Soc. 96, (1974), 1606

[74TL1325] T. A. Montzka, J. D. Matiskella, R. A. Partyka, Tetrahedron Lett. 14, (1974) 1325-1327

[76JMC184] E. E. Smissman, P. C. Ruenitz, J. Med. Chem. 19 (1976), 184 – 186

[76JOC1593] E. E. Smissman, P. C. Ruenitz, J. Org. Chem., 41, (1976), 1593 - 1596

[81JOC4376] P. K. Subramanian, K. Ramalingam, N. Satyamurthy, K. D. Berlin, J. Org. Chem. 46, (1981), 4376

[84JA5594] P. A. Jacobi, M. J. Martinelli, S. Polanc, J. Am. Chem. Soc. 106, (1984), 5594-5598

[84JMC758] B. R. Bailey, K. D. Berlin, E. M. Holt, B. J. Scherlag, R. Lazzara, J. Brachmann, D. van der Helm, D. R. Powell, N. S, Pantaleo, P. C. Ruenitz, J. Med. Chem. 27, (1984), 758-767

[84JCP129] V. Williams, J. Clin. Pharmacol. 24, (1984), 129

[84JOC2081] R. A. Olofson, J. T. Martz, J. Senet, M. Piteau, T. Malfroot, J. Org. Chem. 49, (1984), 2081

[84TL5831] E. D. Laganis, B. L. Chenard, Tetrahedron Lett. 25, (1984), 5831-5834

[85JMC1252] A. J. Hoffman, D. E. Nichols, J. Med. Chem. 28, (1985), 1252 - 1255

[85CRV129] R. A. W. Johnstone, A. H. Wilby, Chem. Rev. 85, (1985), 129 – 170

[85S770] I. Monkovic, H. Wong, C. Bachand, Synthesis, (1985), 770

[87H437] P. J. McCloskey, A. G. Schultz, Heterocycles, 25, (1987), 437

[87JOC19] V. H. Rawal, R. J. Jones, M. P. Cava, J. Org. Chem. 52, (1987), 19-28

[87JOC3166] J. W. Misner, J. Org. Chem. 52, (1987), 3166 – 3168

[87SC415] S. Ram, L. D. Spicer, Synth. Commun. 17(1987), 415-418

[88JOC896] A. H. Fray, D. J. Augeri, E. F. Kleinman, J. Org. Chem. 53, (1988), 896 - 899

[88S91] S. Ram, R. E. Ehrenkaufer, Synthesis, (1988), 91

[89JA1073] R. Williams, B. H. Lee, M. M. Miller, O. P. Anderson, J. Am. Chem. Soc. 111, (1989), 1073-1081

[89JA1396] N. Yamazaki, C. Kibayashi, J. Am. Chem. Soc. 111, (1989), 1396-1408

[90EJM1] G. S. Smith, M. D. Thompson, K. D. Berlin, E. Manners Holt, B. J. Scherlag, E. Patterson, R. Lazzara, Eur. J. Med. Chem. 25, (1990), 1

[90OPP255] S. A. Zisman, K. D. Berlin, B. J. Scherlag, Org. Prep. Proced. Int. 22, (1990), 255-264

[91S417] A. A. Belyaev, E. V. Krasko, Synthesis, (1991), 417

[92H643] M. Rubiralta, A. Diez, C. Vila, J. Castells, I. Lopez, Heterocycles, 34, (1992), 643

[92MI420] J. March, „Advanced Organic Chemistry", Wiley-Interscience, New York, (1992), 420

[93JOC5900] P. R. Brooks, R. Bishop, D. C. Craig, M. L. Scudder, J. Org. Chem. 58, (1993), 5900

[93JOC7670] G. L. Garrison, K. D. Berlin, B. J. Scherlag, R. Lazzara, E. Patterson, S. Sangiah, C. Chen, F. Schubot, J. Siripitayananon, M. B. Hossain, D. van der Helm, J. Org. Chem., 58, (1993), 7670

[93TH1] B. Guttmann, Diplomarbeit, TU-Wien, (1993)

[93TH2] M. Kozich, Dissertation, TU-Wien, (1993)

[93TL7001] J. E. Audia, D. E. Lawhorn, J. B. Deeter, Tetrahedron Lett. 34, (1993), 7001 - 7004

[95SC2061] S. Bhattacharyya, Synth. Commun., 25(14), (1995), 2061-2069

[95T2055] D. St. C. Black, G. B. Deacon, M. Rose, Tetrahedron 51, (1995),

2055 - 2076

[96JMC2559] G. L. Garrison, K. D. Berlin, B. J. Scherlag, R. Lazzara, E. Patterson, T. Fazekas, S. Sangiah, C. Chen, F. D. Schubot, D. van der Helm, J. Med. Chem. 39, (1996), 2559 - 2570

[97JHC1219] M. Boulouard, P. Dallemagne, S. Rault, J. Heterocycl. Chem. 34, (1997), 1219 – 1225

[97TL5151] A. Mary, D. Z. Renko, C. Guillou, C. Thal, Tetrahedron Lett., 38, (1997), 5151-5152

[98T13115] K. Fröhlich, R. Wagemann, E. Vilsmaier, Tetrahedron 54, (1998), 13115-13128

[99OL1261] D. Tortolani, M. A. Poss, Org. Lett. 1, (1999), 1261-1262

[2000ARPMAS287] J. Kraxner, H. Huebner, P. Gmeiner, Arch. Pharm. 333, (2000), 287 - 292

[2000EJO391] J. Spieler, O. Huttenloch, H. Waldmann, Eur. J. Org. Chem., (2000), 391-299

[2000FA553] G. A. Pinna, G. Murineddu, M. M. Curzu, S. Villa, P. Vianello, P. A. Borea, S. Gessi, L. Toma, D. Colombo, G. Cignarella, Farmaco 55, (2000), 553-562

[2000JMC4840] Y. Zhang, R. B. Rothman, C. M. Dersch, B. R. de Costa, A. E. Jacobson, K. C. Rice, J. Med. Chem. 43, (2000), 4840 - 4849

[2000OL875] X. Li, L. B. Schenkel, M. C. Kozlowski, Org. Lett. 2, (2000), 875 - 878

[2000TL3747] K. J. Merchant, Tetrahedron Lett. 41, (2000), 3747-3749

[2002JOC3163] A. Jourdant, E. González-Zamora, J. Zhu, J. Org. Chem. 67, (2002), 3163 - 3164

[2002TL7027] U. Iserloh, V. Dudkin, Z. Wang, S. Danishevsky, Tetrahedron Lett. 43, (2002), 7027-7030

LEBENSLAUF

Persönliche Daten:

Name:	Alexandra Rögner
Anschrift:	Hauptstrasse 25
	A - 2120 Obersdorf
Geburtsdatum:	1. April 1976
Geburtsort:	Wien
Staatsbürgerschaft:	Österreich
Familienstand:	ledig

Ausbildung:

1982 – 1986	Volksschule Wolkersdorf
1986 – 1994	BG und BRG Gänserndorf (Neusprachlicher Zweig)
Juni 1994	Matura
1994 – 2001	Studium Technische Chemie an der TU Wien
WS 2000/2001	Studienassistentin am Institut für Organische Chemie
Januar 2001	2. Diplomprüfung mit ausgezeichnetem Erfolg
2001 – 2003	Dissertation am Institut für Angewandte Synthesechemie, Abteilung Organische Chemie
ab Februar 2001	Vertragsassistentin am Institut für Angewandte Synthesechemie, Abteilung Organische Chemie