

- [3] *J. Levisalles & H. Rudler*, Bull. Soc. chim. France 1967, 2059.
- [4] *Osamu Tanaka, Nobutoshi Tanaka, Tomihiko Ohsawa, Yoichi Iitaka & Shoji Shibata*, Tetrahedron Letters 1968, 4235; *Masahiro Nagai, Nobutoshi Tanaka, Sachiko Ichikawa & Osamu Tanaka*, *ibid.* 1968, 4239.
- [5] *R. D. Hoffsommer, D. Taub & N. L. Wendler*, Chemistry & Ind. 1961, 251.
- [6] *W. Mehrhof, K. Irmscher, R. Erb & L. Pohl*, Chem. Ber. 102, 643 (1969).
- [7] *H. O. House & R. S. Ro*, J. Amer. chem. Soc. 80, 182 (1958).
- [8] *E. Gildemeister & Fr. Hoffmann*, «Die ätherischen Öle», Vol. V, p.103, Akademie-Verlag, Berlin 1959.
- [9] *M. Julia & M. Maumy*, Bull. Soc. chim. France 1969, 2427; *J.-M. Surzur, M.-P. Bertrand & R. Nougier*, Tetrahedron Letters 1969, 4197.
- [10] *H. J. Dauben Jr., & L. L. McCoy*, J. Amer. chem. Soc. 81, 4863 (1959).
- [11] *D. R. Dalton, V. P. Dutta & D. C. Jones*, J. Amer. chem. Soc. 90, 5498 (1968); voir également: *E. E. van Tamelen & K. B. Sharpless*, Tetrahedron Letters 1967, 2655; *A. J. Sisti*, *ibid.* 1970, 3305.
- [12] *E. Demole & P. Enggist*, en préparation.
- [13] *H.-J. Hansen & H. Schmid*, Chimia 24, 89 (1970).
- [14] *Y. Naya & M. Kotake*, Tetrahedron Letters 1968, 1645; *Nippon Kagaku Zasshi* 89, 1113 (1968) [Chem. Abstr. 70, 80786-u (1969)].
- [15] *S. J. Rhoads & C. F. Brandenburg*, J. Amer. chem. Soc. 88, 4294 (1966).
- [16] *G. Büchi & J. E. Powell Jr.*, J. Amer. chem. Soc. 92, 3126 (1970).

## 46. Thermische, nichtkatalysierte Cycloadditionen der Acrylverbindungen an Cycloheptatrien

von **D. Belluš**, **G. Helferich** und **C. D. Weis**

Zentrale Forschung der *CIBA-GEIGY A.G.*, Basel

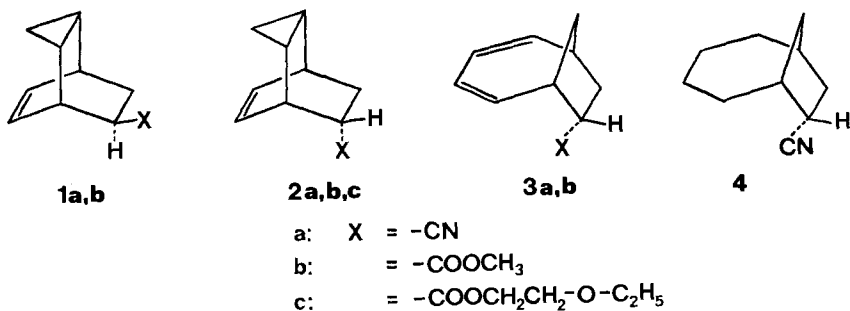
(31. XII. 70)

*Summary.* The cycloaddition reactions of cycloheptatriene with acrylonitrile and methyl acrylate have been investigated in some detail. The *exo* (**1**) and *endo* (**2**) adducts resulting from the [2+2+2]-cycloaddition of acrylic components to the 2,5-positions of cycloheptatriene have been separated and the structures have been elucidated by NMR. The by-products are 7-*endo*-substituted derivatives of bicyclo[4,2,1]nona-2,4-diene (**3**), resulting from the formal [6+2]-cycloaddition to the 1,6-positions of cycloheptatriene. The mechanism of their formation is discussed.

Irradiation ( $\lambda = 253,7$  nm) of **3** in various solvents gave an almost quantitative yield of [2+2]-cyclodimers of the **14** type. No intramolecular photocyclization of **3** to cyclobutenes **13a** and/or **13b** was observed.

**Einleitung.** – Die Reaktion des Cycloheptatriens mit Acrylnitril, die zur Darstellung von 8-Cyano-tricyclo[3.2.2.0<sup>2,4</sup>]non-6-en dient, wurde von *Friedman et al.* [1] beschrieben. Die Autoren isolierten durch Destillation ein Gemisch der Addukte der Strukturen **1a** bzw. **2a**, deren Bildung durch die [2+2+2]-Addition von Olefinen an Cycloheptatrien erklärt wird.

Es ist zu erwarten, dass eine 2,5-Addition zu den beiden stereoisomeren Formen des Tricyclononensystems führt. Die 2,5-Addition ist eng mit dem Norcaradien-Problem verknüpft, das bei seiner Anwendung auf die Dien-Reaktion erfordert, dass



Norcaradien etwa tausendmal reaktiver sein sollte<sup>1)</sup> wie Cycloheptatrien, auch wenn es in einer nicht entdeckbaren Konzentration im Cycloheptatrien vorhanden ist.

Im folgenden werden nun neben dieser bekannten Reaktion auch andere thermische Cycloadditionsmöglichkeiten an Cycloheptatrien diskutiert, die die Bildung eines Cyclononadiensystems erklären können. Die Schwierigkeiten bei der Trennung der strukturisomeren Reaktionsprodukte sind wahrscheinlich der Grund dafür, dass die Produkte einer formellen 1,6-Addition an Cycloheptatrien ( $\rightarrow$ **3**) noch nie aufgefunden und beschrieben wurden.

**Die Cycloaddition von Acrylnitril.** - Eine sorgfältige Aufarbeitung des Reaktionsgemisches zeigt, dass beide Additionsmöglichkeiten beobachtet werden können. Man findet bei der Reaktion von Cycloheptatrien und Acrylnitril im Autoklaven bei 170° während 18 Stunden ein Gemisch von 40% 8-*exo*-(**1a**), 40% 8-*endo*-Cyano-tricyclo[3.2.2.0<sup>2,4</sup>]non-6-en(**2a**), 13% 7-*endo*-Cyano-bicyclo[4.2.1]nona-2,4-dien (**3a**) und daneben noch 6,6% dimere Cycloheptatriene (die Stereochemie der letzteren wurde von uns nicht weiter untersucht). Die drei isomeren Nitrilverbindungen **1a**, **2a** und **3a** werden also im Verhältnis 3:3:1 gebildet. Aus einer grösseren Anzahl von Versuchen geben die im Versuchsteil wiedergegebenen Daten die vorteilhaftesten Reaktionsbedingungen hinsichtlich der Gesamtausbeute wieder. Die Komponenten können gas-chromatographisch an einer Carbowax-Säule getrennt werden. Die präparativ destillative Trennung und die Reindarstellung der Einzelkomponenten gelingt an einer 1,5 m langen Fraktionierkolonne mit einer Füllung von Maschendrahtlingen aus V<sub>4</sub>A<sub>2</sub>-Stahl. Die beiden isomeren Tricyclononennitrile **1a** und **2a** haben eine Siedepunktdifferenz von 9° bei 8 Torr.

Unter den Versuchsbedingungen tritt zwischen den reinen *exo*- und *endo*-Nitrilen (**1a** und **2a**) keine Isomerisierung ein, wie durch Erhitzen der einzelnen Komponenten auf 170° während 20 Stunden und GC.-Prüfung in besonderen Versuchen festgestellt wurde. Diese Möglichkeit war von vornherein nicht auszuschliessen, weil bei längerem Erhitzen auf Temperaturen über 170° bzw. bei Destillieren von **1a** und **2a** etwas Cycloheptatrien und polymerer Rückstand gefunden wird. Es tritt also auf dem möglichen Wege einer Retrodien-Spaltung und wieder anschliessender Dien-Synthese keine Isomerisierung ein, sondern **1a** und **2a** müssen aus zwei verschiedenen Übergangszuständen heraus gebildet worden sein, die Reaktion ist also kinetisch kontrolliert.

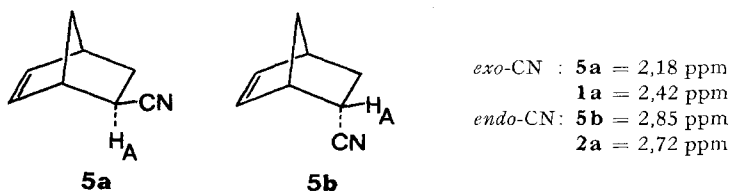
<sup>1)</sup> Dieser Wert wurde von Houk [2] auf Grund quantenmechanischer Überlegungen abgeschätzt.

Die Strukturbestimmungen und die Entscheidung über die sterische Lage der Nitrilgruppen in **1a** und **2a** wurden mittels einer Analyse der NMR.-Spektren der beiden Stereoisomeren getroffen<sup>2)</sup>. Die Argumente für die **1a**-, bzw. **2a**-Struktur, sind die folgenden:

a) Die vicinalen Cyclopropan-Brückenkopf-Wasserstoffatome  $H_G$  (vgl. die Zeichnungen von **1a** und **2a** im Exp. Teil) in **2a** ergeben ein relativ schmales Multiplet, zentriert bei  $\delta = 0,91$  ppm, dagegen sind in **1a** die  $H_G$ -Atome infolge der diamagnetischen Anisotropie der *exo*-ständigen Nitrilgruppe zu tieferem Feld verschoben und treten als zwei deutliche Septette auf ( $\delta = 1,08$  und  $1,34$  ppm).

b) Das Multiplet der vinyli-schen  $H_E$ -Atome ist bei **2a** (*endo*-ständige Nitrilgruppe) geringfügig nach tieferem Feld verschoben ( $\Delta\delta = 0,12$  ppm) und wesentlich breiter aufgespalten wie bei **1a**.

c) Die chemische Verschiebung des  $H_A$ -Atoms in **1a** und **2a** entspricht der Reihenfolge, welche bei *exo*- und *endo*-Norbornen-nitrilen **5a** und **5b** gemessen wurde [3].



Für Vergleichszwecke wurden die NMR.-Spektren von **1a** und **2a** bei gleichen Konzentrationen, Temperaturen und Lösungsmitteln aufgenommen.

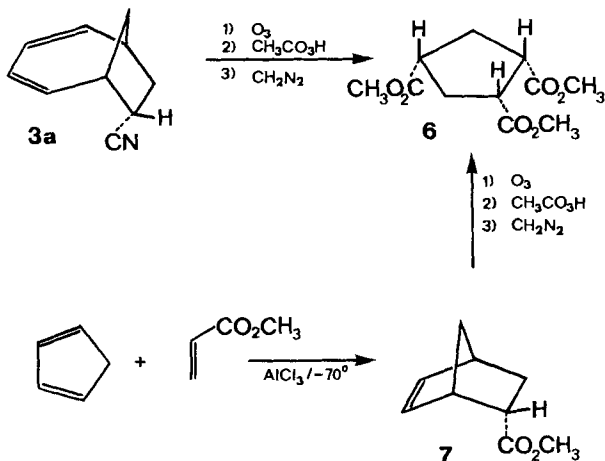
Das am höchsten siedende Strukturisomere **3a** zeigt im UV.-Spektrum ein konjugiertes Dien-System, und bei der Hydrierung werden zwei Molekeln Wasserstoff aufgenommen, unter Bildung von 7-Cyano-bicyclo[4.2.1]nonan (**4**). Das NMR.-Spektrum von **3a** zeigt Multiplette für 4 olefinische Protonen, die etwa der Lage der Protonen im verwandten Bicyclo[4.2.1]nonatrien entsprechen [4]. Mit Sicherheit lässt sich aus dem NMR.-Spektrum von **3a** und **4** die sterische Lage des Protons in der 7-Stellung nicht bestimmen. Deshalb wurde die *exo*-Lage des Wasserstoffs in der 7-Stellung von **3a** eindeutig durch einen Abbau von **3a** zu einem Derivat der Cyclopentantricarbonsäure, das auch auf eine andere Weise synthetisiert werden konnte, festgelegt.

Die Ozonisierung von **3a** in 90-proz. Essigsäure und anschließende Behandlung des Ozonides mit 40-proz. Peressigsäure und Methylierung der erhaltenen Säure mit Diazomethan liefert 1,2,4-Cyclopentantricarbonsäure-trimethylester (**6**). Eine Vergleichssubstanz kann durch den oxydativen Abbau von *endo*-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carbonsäure-methylester (**7**) gewonnen werden. **7** wird durch eine modifizierte *Diels-Alder*-Reaktion in Methylenchlorid, in Gegenwart von Aluminiumchlorid, bei  $-70^\circ$  hergestellt [5].

Die Ozonisierung von **7**, Peressigsäureabbau und anschließende Methylierung des Reaktionsproduktes, liefert einen sterisch definierten 1,2,4-*all-cis*-Cyclopentan-tri-

<sup>2)</sup> Wir danken Herrn Dr. K. von Bredow für die Aufnahme und Interpretation der NMR.-Spektren. Die detaillierte, computer-simulierte Analyse dieser (**1a**, **b** und **2a**, **b**) und verwandter Verbindungen mit Tricyclo[3.2.2.0<sup>2,4</sup>]-non-6-en-Gerüst wird von Dr. K. von Bredow später publiziert.

Formelschema 1



carbonsäure-trimethylester (**6**), der in allen physikalischen Daten mit dem aus **3a** gewonnenen Tricarbonsäureester übereinstimmt. Damit ist das Cyclopentan-Teilgerüst mit einer *endo*-ständigen Nitrilgruppe im Bicyclononadiensystem von **3a** nachgewiesen.

**3a** besitzt keine dienophile Aktivität mehr. Mehrere Versuche, es mit Tetracyanoäthylen oder Acetylendicarbonsäure-dimethylester in einem Temperaturbereich von  $25$ – $150^\circ$  umzusetzen, waren erfolglos.

**Cycloadditionen von Acrylsäure-methylester.** – Auch bei der Umsetzung von Acrylsäure-methylester mit Cycloheptatrien erhält man ein Gemisch von 10% *exo*- (**1b**) und 69% *endo*- (**2b**) -Tricyclo[3.2.2.0<sup>2,4</sup>]non-8-en-6-carbonsäure-methylester als Ergebnis der Cycloaddition an die 2,5-Stellungen des Cycloheptatriens, und daneben 6% des Bicyclo[4.2.1]nona-2,4-dien-7-*endo*-carbonsäure-methylesters (**3b**). Die zuletzt genannte Verbindung könnte wieder, wie auch **3a**, formell als ein Produkt einer 1,6-Addition von Acrylester an Cycloheptatrien aufgefasst werden. Die Strukturen von **1b** und **2b** wurden durch eine detaillierte NMR.-Analyse festgelegt<sup>2)</sup>. Auch ein Vergleich der Lage der interessierenden Signale von **2b** und von Tricyclo[3.2.2.0<sup>2,4</sup>]non-8-en-6-*endo*-carbonsäure-äthoxyäthylester (**2c**) zeigte vollständige Übereinstimmung. **2c** konnte aus Cycloheptatrien und Acrylsäure-äthoxyäthylester nach einer bekannten Methode [5], die zur Herstellung von *endo*-Cycloaddukten dient, im Methylchlorid in Gegenwart von Aluminiumchlorid in 45-proz. Ausbeute hergestellt werden.

Die Struktur der dritten Komponente (**3b**) und insbesondere wieder die ausschliessliche *endo*-Lage der Estergruppe in **3b** konnte durch einen Vergleich mit dem aus 7-*endo*-Cyano-bicyclo[4.2.1]nona-2,4-dien (**3a**) hergestellten Methylester **3b** bestimmt werden.

Orientierende Versuche haben gezeigt, dass auch *n*-Butyl- und 2-Äthylhexylacrylsäureester bei  $180$ – $200^\circ$  ein Gemisch von 3 Addukten in ähnlichen Mengenverhältnissen liefern.

**Theoretische Überlegungen.** – Die Betrachtung der Übergangszustände, die zur Bildung von **1**, **2** und **3** führen, geht von  $\Psi_3$ , dem höchsten besetzten Orbital des Cycloheptatriens aus. Darnach sollten  $[2 + 2 + 2]$ -Cycloadditionen nicht nur in der 2,5- sondern auch in der 1,6-Stellung des Cycloheptatriens möglich und im Einklang mit den Symmetrieregeln sein.

Bei der Addition des Acrylnitrils an die 2,5-Stellung des Cycloheptatriens wird die sterische Anordnung der Nitrilgruppe, die nach dem erfolgten Ringschluss zur *exo*(**1a**)- oder zur *endo*(**2a**)-Stellung des Substituenten führt, durch die zwei Möglichkeiten der Wechselwirkung der Orbitale in der 1,6- bzw. 3,4-Stellung des Cycloheptatriens mit den Orbitalen der Nitrilgruppe festgelegt. Diese zwei Orientierungsmöglichkeiten sollten sich energetisch nur wenig unterscheiden.

Während das Verhältnis der *exo:endo*-Cycloaddukte beim Acrylnitril 1:1 ist, findet man beim Acrylsäure-methylester ein solches von 1:7, zugunsten des *endo*-Cycloadduktes vom Typ **2b**. Es ist naheliegend zu vermuten, dass bei der voluminöseren Methoxycarbonylgruppe wegen der abstossenden, sterischen Wechselwirkung des En-Partners mit den Wasserstoffatomen in der 7-Stellung des Cycloheptatriens ein solcher Übergangszustand begünstigt ist, bei dem die Estergruppe auf der entgegengesetzten Seite der Methylengruppe des Cycloheptatriens liegt.

Im Augenblick der Verknüpfung der Orbitale des Acrylnitrils mit den Orbitalen des Cycloheptatriens in den 2,5-Stellungen erfolgt gleichzeitig eine erzwungene Drehung der Orbitale der 1,6-Stellungen in die gleiche Richtung, in die auch die Orbitale in den 2,5-Stellungen teilweise drehen. *A priori* wäre zwar auch eine Drehung der Atomorbitale der 1,6-Stellungen in entgegengesetzte Richtungen möglich, jedoch ist dies aus energetischen Gründen wesentlich ungünstiger<sup>3)</sup>. Das Resultat dieser Betrachtung wäre dann eine ausschliessliche *syn*-Lage des Dreiringes und der Doppelbindung in den 2,5-Cycloaddukten des Cycloheptatriens.

Aus den NMR.-Spektren von **1a** und **2a** ergibt sich, dass die chemische Verschiebung der  $H_D$ -Atome in **1a** und **2a** durch die sterische Lage der Nitrilgruppe unverändert bleibt. Dagegen zeigen die Signale der beiden  $H_C$ -Atome von **1a** und **2a** eine deutlich unterschiedliche Feinaufspaltung und chemische Verschiebung. Diese Befunde dürfen wohl als experimentelle Bestätigung der oben diskutierten *syn*-Anordnung von Cyclopropanring und Doppelbindung aufgefasst werden. Auch bei dem aus Tetracyanoäthylen und Cycloheptatrien dargestellten 8,8,9,9-Tetracyano-tricyclo[3.2.2.0<sup>3,4</sup>]non-6-en ist die *syn*-Lage des Dreiringes und der Doppelbindung aus dem NMR.-Spektrum abgeleitet worden [6].

Zur Erklärung der Bildung von **3a** bietet sich die Möglichkeit einer  $[2 + 2 + 2]$ -Cycloaddition an die 1,6-Stellungen des Cycloheptatriens an. Dabei könnte sich 7-*endo*-Cyano-tricyclo[4.2.1.0<sup>2,5</sup>]non-3-en (**13a**) bilden. Die weitgehende Überlappung des Orbitalbereiches der Nitrilgruppe mit den Atomorbitalen des Cycloheptatriens im Übergangszustand legt bei einer  $[2 + 2 + 2]$ -Addition die spätere *endo*-Stellung der Nitrilgruppen im Produkt **13a** bzw. **3a** und die *exo*-Stellung des Cyclobutenringes fest. Die thermische quasi-disrotatorische Ringöffnung des Cyclobutenringes von **13a** führt dann zum *cis*-Bicyclononadien-(2,4)-System **3a**.

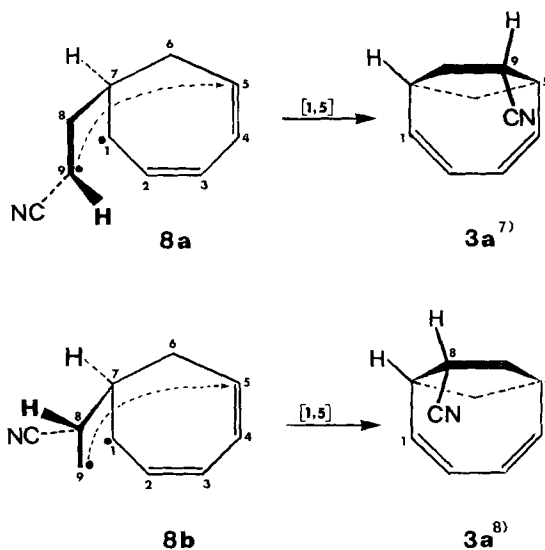
Dieser Mechanismus hat jedoch einen entscheidenden Nachteil. Im allgemeinen werden die Ringöffnungen bei bicyclischen Cyclobutenen (Bicyclo[3.2.0]heptene) nur bei Temperaturen über 300° beobachtet [7]. Es hat sich jedoch gezeigt, dass bereits schon bei 130° das Produkt **3** neben

<sup>3)</sup> Wir danken Herrn Prof. E. Heilbronner für eine ausführliche Diskussion dieser Probleme.

den beiden tricyclischen Verbindungen **1** und **2** gebildet wird. Das Produkt **13a** konnte auch bei dieser Temperatur nicht isoliert werden.

Wir ziehen deshalb für die Bildung von **3a** die folgende Erklärung vor<sup>4)</sup>: die thermische, nicht synchrone [2 + 2]-Cycloaddition des Acrylnitrils an Cycloheptatrien ergibt die als bifunktionelle Zwischenprodukte angenommenen Strukturen **8a** oder **8b**, wobei die Frage einer echten Bindung zwischen C-1 und C-9<sup>5)</sup> im Schwanz- (**8a**) oder Kopf- (**8b**) Verknüpfungsprodukt offen gelassen wird. Die nachfolgende, supra-faciale, sigmatrope 1,5-Verschiebung des C-9-Atoms an C-5 mit der Herstellung einer echten Bindung zwischen C-5 und C-9 führt von **8a** wie auch von **8b** zu dem isolierten 7-*endo*-Cyano-bicyclo[4.2.1]nona-2,4-dien (**3a**)<sup>6)</sup>.

Formelschema 2



Bei dieser Diskussion wurde *a priori* die Herstellung einer Bindung am C-7 des Cycloheptatriens und die thermodynamisch stabilere *trans*-Lage der Nitrilgruppe relativ zum Cycloheptanring in **8a** und **8b** vorausgesetzt. Die Einbeziehung der allylischen Konjugation zur Stabilisierung von **8a** und **8b** könnte ein Argument sein für die Bevorzugung dieser Strukturen gegenüber denen mit einer Verknüpfung des Acrylfragmentes am C-1 des Cycloheptatriens.

Ein [2 + 2]-Addukt konnte jedoch nicht isoliert werden, ähnlich wie es auch *Moriconi et al.* [8] bei der Addition von Chlorsulfonylisocyanat an Cycloheptatrien beschrieben haben. Dort wird die

<sup>4)</sup> Wir danken Herrn Prof. *R. B. Woodward* für einen Hinweis auf diese Möglichkeit.

<sup>5)</sup> Zur Betonung der [1,5]-Verschiebung entspricht die Numerierung der C-Atome im Formelschema 2 absichtlich nicht den IUPAC-Regeln.

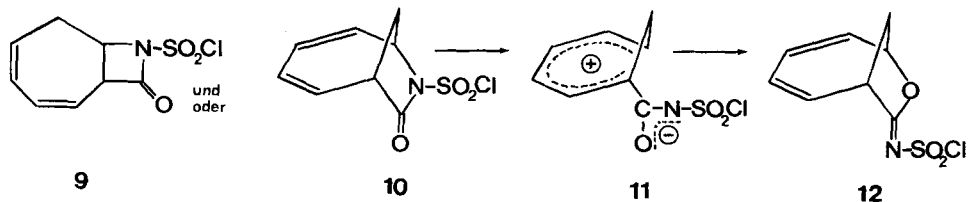
<sup>6)</sup> Neben diesen in dem Formelschema gezeigten bifunktionellen Zwischenprodukten **8a** und **8b** existieren natürlich auch noch zwei gleichwertige Zwischenprodukte **8a** und **8b** mit einer enantiomorphen Konfiguration am C-7-Atom (Verknüpfung von der hinteren Seite der Zeichenebene). Dementsprechend zeigen **3a** und **3b** auch keine optische Aktivität.

<sup>7)</sup> *R*-Konfiguration am C-9-Atom

<sup>8)</sup> *S*-Konfiguration am C-8-Atom

Bildung des N-Chlorsulfonyl-iminoäthers **12** als elektrophiler «beinahe synchroner Prozess» einer 1,2 oder/und einer 1,6-Cycloaddition erklärt. Die thermische und irreversible Ringöffnung von **9**

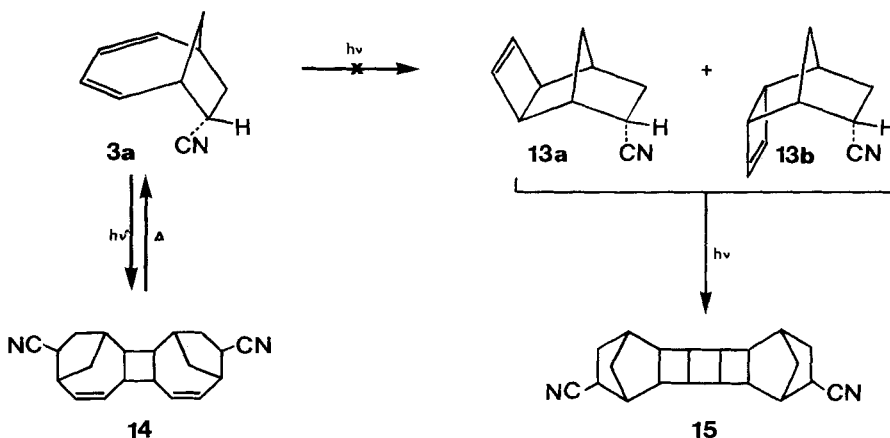
Formelschema 3



und/oder **10** führt nach den Vorstellungen dieser Autoren zu dem dipolaren Zwischenprodukt **11**, das sich weiter zu dem thermodynamisch stabileren **12** cyclisieren könnte.

**Photodimerisierung.** – Es wurde versucht, die möglichen primären Produkte **13a** und/oder **13b** der thermischen  $[2 + 2 + 2]$ -Cycloaddition durch eine Photocyclisierung von **3a** darzustellen. Diese intramolekulare, durch die *Woodward-Hoffman*-Regeln erlaubte  $[2 + 2]$ -Cycloaddition wurde oft beobachtet bei der Bestrahlung von Cyclohepta-1,3-dienen [9], Bicyclo[4,2,1]-nona-2,4,7-trienen [10] und Bicyclo[4,2,1]nona-2,4-dienen [11], wobei das letzte Beispiel einen direkten Präzedenzfall für **3a** darstellt.

Formelschema 4



Es wurde jedoch bei der Bestrahlung von **3a** mit Licht der Wellenlänge 2537 Å in Acetonitril nur die Bildung (82%) von Dimeren beobachtet. Diese Dimerisierung ist vom gleichen Typ wie die bekannte Photodimerisierung der 1,3-Diene zu Divinylcyclobutanen [12]. Die Verdünnungsexperimente, wie auch eine Lösungsmitteländerung (Aceton, *t*-Butanol), beeinflussten die Geschwindigkeit der Abnahme von **3a**, hatten aber keinen Einfluss auf die Struktur der Dimeren. Das integrierte NMR.-Spektrum des Photoproduktes mit vier olefinischen Protonen bei ca. 5,5–5,9 ppm schliesst die Dimeren mit drei Cyclobutanringen vom Typ **15** aus, deutet aber im Einklang mit dem Massenspektrum und mit der Endabsorption unseres Photoproduktes im UV.-Spektrum auf Dimere vom Typ **14**. Unter der Voraussetzung der ausschliess-

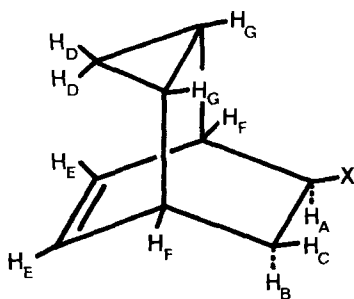
lichen gegenseitigen *cis*-Verknüpfung des Cyclobutanringes und des überbrückten Cyclooctenringes sind theoretisch 12 [2 + 2]-Cyclodimere vom Typ **14** denkbar. Der breite Schmelzpunkt unseres Photodimeren, der auch durch mehrmaliges Umkristallisieren nicht verbessert werden konnte, die schwache Strukturierung des Dünnschichtchromatogrammflecks bei sehr langen Laufbahnen und ein kompliziert strukturiertes NMR.-Spektrum lassen vermuten, dass es sich um ein Gemisch von Stereoisomeren handelt. Kürzlich haben *Anastassiou & Lazarus* [13] die Bildung von ähnlich gebauten Photodimeren wie der Typ **14** bei der durch Benzophenon sensibilisierten Bestrahlung von 9-Cyano-9-aza-bicyclo[4,2,1]nona-2,4,7-trien nachgewiesen.

**Experimentelles.** – Die Sdp. sind nicht korrigiert. UV.-Spektren:  $\lambda_{max}$  sind in Å angegeben und die  $\epsilon$ -Werte in Klammern beigefügt. IR.-Spektren:  $\lambda_{max}$  in  $\mu$ . NMR.-Spektren: bei 100 MHz, die Lage der Signale ist in  $\delta$ -Werten angegeben, bezogen auf internen Standard  $(CH_3)_4Si$  ( $\delta = 0$ ): *s* (singlett), *d* (doublett), *t* (triplett), *q* (quartett), *m* (multiplett), *b* (breit), *J* (Kopplungskonstante in Hz).

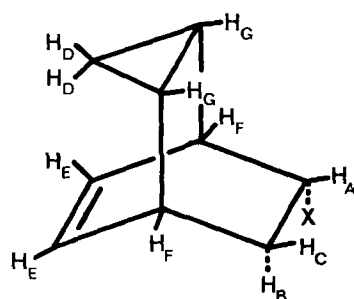
8-*exo*-(**1a**) und 8-*endo*-Cyano-tricyclo[3.2.2.0<sup>2,4</sup>]non-6-en (**2a**) und 7-*endo*-Cyano-bicyclo[4.2.1]nona-2,4-dien (**3a**). 1656 g (18 Mole) Cycloheptatrien, 1272 g (24 Mole) Acrylnitril und 6 g Hydrochinon-monomethyläther werden in einem Autoklaven (*Hastelloy*) 20 Std. auf 170° erhitzt. Nach Entfernung leichtflüchtiger Verbindungen wurde das Reaktionsprodukt bei 116–127°/8 Torr destilliert: 1595 g (61,2%). Gas-Chromatographie (GC) des Rohdestillates an 20% Carbowax 20 M Chrom A Kolonne bei 160° zeigt die folgende Zusammensetzung: A. 1,7% dimeres Cycloheptatrien, B. 40% 8-*exo*-Cyano-tricyclo[3.2.2.0<sup>2,4</sup>]non-6-en (**1a**), C. 4,9% dimeres Cycloheptatrien, D. 40% 8-*endo*-Cyano-tricyclo[3.2.2.0<sup>2,4</sup>]non-6-en (**2a**), E. 13% 7-*endo*-Cyano-bicyclo[4.2.1]nona-2,4-dien (**3a**).

*Destillative Auftrennung des Gemisches.* Die 1595 g Rohdestillat wurden über eine silberverspiegelte Vakuumkolonne von 30 mm Durchmesser und 1500 mm Füllhöhe (Maschendrahringe ohne Steg 2 × 2 mm,  $V_4A_2$ , 2500 Maschen/cm<sup>2</sup>) bei 8 Torr destilliert. Die Fraktionsabnahme geschah durch einen elektronisch gesteuerten Flüssigkeitsteiler und Steuergerät (Normatron). Die einzelnen Destillate wurden gas-chromatographisch überwacht. Nach 44,8 g Vorlauf (A + wenig B), Sdp. 65–110°, abgetrennt waren, wurden 1304 g der Mischung B + C abdestilliert, bis die ersten Spuren von D im Gas-Chromatogramm auftraten. Die Trennung des Gemisches B + C + D, bei einem Rücklaufverhältnis von 1 : 5 gab 76 g ca. 98-proz. **1a** und 543 g reines **1a**, Sdp. 113°/8 Torr,  $n_D^{20} = 1,5190$ . IR. (fl.): u. a. 4,43; 6,05; 13,78; 14,13. NMR. ( $CDCl_3$ ): ca. 0,2/*m*,  $H_D$ ; 1,08 + 1,34/2*m* (septett),  $H_G$ ; 1,74/2 × 2*d*,  $J_{AB} = 10,5$ ,  $J_{BC} = 12,0$ ,  $J_{BF} = 2,5$ ,  $H_B$ ; 1,82/2 × 2*d*,  $J_{AC} = 4,5$ ,  $J_{CF} = 2,5$ ,  $H_C$ ; 2,42/2 × 2*d*,  $J_{AF} = 2,5$ ,  $H_A$ ; 2,87 + 3,06/2*m*,  $H_F$ ; 5,8/*m*,  $H_E$ .

$C_{10}H_{11}N$  (145,2) Ber. C 82,72 H 7,64 N 9,64% Gef. C 82,69 H 7,74 N 9,43%



1a: X = -CN  
b: X = -COOCH<sub>3</sub>



2a: X = -CN  
b: X = -COOCH<sub>3</sub>  
c: X = -COOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

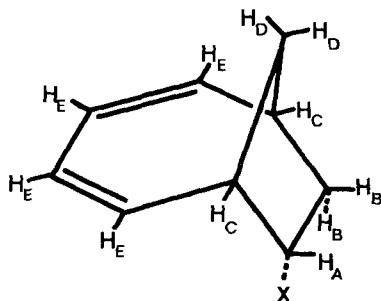


Von 114–122°/8 Torr siedet ein Gemisch (283 g) von B+C+D. Die Destillation wurde abgebrochen, sobald das Destillat aus reinem D bestand. Der Rückstand und der Inhalt der Füllkörperkolonne ergaben nach der Destillation bei 122°/8 Torr 365,1 g reines **2a**,  $n_D^{20} = 1,5194$ . IR. (fl.): u. a. 4,43; 6,04; 11,90; 12,25; 13,28; 14,00. NMR. (CDCl<sub>3</sub>): ca. 0,2/m, H<sub>D</sub>; 0,91/m, H<sub>C</sub>; 1,53/2 × 2d, J<sub>AB</sub> = 4,5, J<sub>BC</sub> = 12,5, J<sub>BF</sub> = 2,5, H<sub>B</sub>; 2,0/2 × 2d, J<sub>AC</sub> = 9,5, J<sub>CF</sub> = 2,5, H<sub>C</sub>; 2,72/2 × 2d, J<sub>AF</sub> = 2,5, H<sub>A</sub>; 2,87 + 3,13/2m, H<sub>F</sub>; 5,92/bm, H<sub>E</sub>.

C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N (145,2) Ber. C 82,72 H 7,64 N 9,64% Gef. C 82,59 H 7,71 N 9,37%

Zur Isolierung der Komponente **3a** wurden über eine Kolonne von 600 mm Füllhöhe zunächst bei 124–131°/8 Torr (Rücklaufverhältnis 1:60) 97,6 g eines Gemisches von **2a**, dimerem Cycloheptatrien und **3a** abgetrennt, dann 27,3 g (2% Verunreinigung) **2a** bei 131–132°/8 Torr abdestilliert. Sobald das GC. reines **3a** anzeigte, wurde der Rest bei 128°/8 Torr destilliert: 74,1 g;  $n_D^{20} = 1,5364$ . IR. (fl.): 4,43; 6,21; 14,05. UV. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 2510 (5090), 2585 (5970), 2670 (5240), 2780 (2440). NMR. (CDCl<sub>3</sub>): 1,70/bs + 1,87/m + 2,4/m, Intensität 2:2:3, H<sub>D</sub> + H<sub>B</sub> + H<sub>C</sub> + H<sub>A</sub>; 5,50 + 5,70/2m, Intensität 1:3, H<sub>E</sub>.

C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N (145,2) Ber. C 82,72 H 7,64 N 9,64% Gef. C 82,58 H 7,61 N 9,59%



**3a:** X = -CN

**b:** X = -COOCH<sub>3</sub>

*Dimere Cycloheptatrien*: 508 g (3,5 Mole) rohes Nitrilgemisch werden in einer Lösung von 790 g gepulvertem Kaliumhydroxid in 2800 ml Äthylenglykol 10 Std. gekocht. Dann gibt man 2800 ml Wasser zu der erkalteten Lösung und extrahiert dreimal mit insgesamt 3,5 l Äther. Der Extrakt wird mit 300 ml Wasser ausgewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillation des Äthers siedet das dimere Cycloheptatrien bei 135–136°/12 Torr. Das GC. zeigt, dass es sich um das Cycloheptatrien-Dimere handelt, das zwischen den beiden isomeren Nitrilen **1a** und **2a** siedet. MS.:  $m/e = 184$  (M<sup>+</sup>).

C<sub>14</sub>H<sub>16</sub> (184,28) Ber. C 91,23 H 8,75% Gef. C 90,77 H 8,78%

7-endo-Cyano-bicyclo[4.2.1]nonan (4). 14,5 g (0,1 Mol) 7-endo-Cyano-bicyclo[4.2.1]nona-2,4-dien (**3a**) werden in 300 ml Methanol in Gegenwart von 5% Palladium an Kohle hydriert. Das Lösungsmittel wird entfernt und der Rückstand (14,5 g, 97,3%) bei 80°/11 Torr sublimiert. Wachstartige Kristalle, Smp. 85–87°. IR. (KBr): 4,42.

C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N (149,2) Ger. C 80,50 H 10,14 N 9,39% Gef. C 80,13 H 10,10 N 9,15%

*Ozonisierung von 3a*. Durch eine Lösung von 21,8 g (0,15 Mol) 7-endo-Cyano-bicyclo[4.2.1]nona-2,4-dien in 190 ml 90-proz. Essigsäure wird ein ozonhaltiger Sauerstoffstrom 6,5 Std. geleitet (Strömungsgeschwindigkeit O<sub>2</sub>: 20 l/h, d. h. etwa 3 g Ozon/Std.). Dann gibt man 322 g (1,69 Mole) 40-proz. Peressigsäure hinzu und erhitzt 12 Std. auf 55–60° und 1 Std. zum Rückfluss. Die Essigsäure wird im rotierenden Verdampfer entfernt und der glasige Rückstand (36,4 g) im Exsikkator über festem KOH bei 60°/20 Torr getrocknet. Man gibt 400 ml CH<sub>3</sub>OH hinzu, filtriert vom Ungelösten ab, verdampft das Methanol und löst den Rückstand in warmem Tetrahydrofuran. Dazu gibt man eine ätherische Lösung von Diazomethan, lässt 12 Std. stehen und destilliert nach Entfernung des Lösungsmittels den Rückstand (28,6 g) an einer Drehbandkolonne (50 cm / 200 U/min). Aus den höheren Fraktionen erhält man 2 g reinen (GC.) 1,2,4-all-cis-Cyclopentantricarbonsäure-trimethylester (**6**), Sdp. 112–114°/0,2 Torr. IR. (fl.): 5,76.

C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>6</sub> (244,2) Ber. C 54,10 H 6,60 Gef. C 53,99 H 6,49

*Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-endo-carbonsäure-methylester (7)*. Darstellung nach [4]. Sdp. 77°/12 Torr (45,6%). Das NMR.-Spektrum zeigte kein Signal für ein *endo*-Proton.

*Ozonisierung von 7*. Durch eine Lösung von 30,4 g (0,2 Mol) *Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-endo-carbonsäure-methylester (7)* in 250 ml 90-proz. Essigsäure wird 3,5 Std. eine ozonhaltiger Sauerstoffstrom unter den oben beschriebenen Bedingungen geleitet. Aufarbeitung wie bei **3a**. Die Destillation des Rohproduktes lieferte bei 137–148°/0,4 Torr 11,2 g (22,9%) *1,2,4-all-cis-Cyclopentantricarbonsäure-trimethylester (6)*, aus dem durch nochmalige Destillation eine analytische Fraktion, Sdp. 114°/0,2 Torr, erhalten wurde. Die Retentionszeit (GC.), das IR.-Spektrum und das NMR.-Spektrum sind identisch mit den Daten des aus **3a** erhaltenen Tricarbonsäureesters. NMR. (Benzol- $d_6$ ): ca. 2,30/*m*, CH-3,5; ca. 2,80/*m*, CH-4; ca. 3,09/*m*, CH-1,2; 3,64/*s*, CH<sub>3</sub>-(1,2); 3,67/*s*, CH<sub>3</sub>-(4).

*Bicyclo[4.2.1]nona-2,4-dien-7-endo-carbonsäure-methylester (3b)*. Durch eine Lösung von 5 g **3a** in 50 ml abs. Äther und 1,1 g abs. Methanol wird während 3 Std. bei –8° bis 0° HCl geleitet. Man hält die Lösung 1 Tag bei 0° und 1 Tag bei Raumtemp., dampft das Gemisch im Vakuum ein und erhitzt den Rückstand mit 0,65 g H<sub>2</sub>O in 20 ml abs. Methanol 4 Std. zum Rückfluss. Dann wird das Gemisch eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen und mit Wasser extrahiert. Das in beiden Phasen unlösliche Nebenprodukt (1,8 g; 32% d. Th.) wurde abfiltriert und nach Umkristallisieren aus Wasser als *Bicyclo[4.2.1]nona-2,4-dien-7-endo-carbonsäureamid* identifiziert; Smp. 186–187°. IR. (KBr): u. a. 2,94; 2,11; 5,95; 6,1; 7,05; 8,76; 9,90; 12,0. UV. (CH<sub>3</sub>OH):  $\lambda_{max} = 261 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 5430$ ).

C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>NO (163,22) Ber. C 73,70 H 7,98 N 8,60% Gef. C 73,53 H 8,05 N 8,61%

Einengen des ätherischen Extrakts, anschliessende Chromatographie auf einer Kieselgel-Säule und Destillation im Kugelrohr (90° bei 0,07 Torr) ergibt 1,9 g (31%) **3b** als farbloses Öl. IR. (fl.): u. a. 5,70; 6,20; 6,92; 8,3; 8,5; 9,54; 10,85; 13,94. UV. (CH<sub>3</sub>OH):  $\lambda_{max} = 260 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 5150$ ). NMR. (CDCl<sub>3</sub>): ca. 2,05/*m* + 2,65/*m* + 3,0/*m*, Intensität 4:1:2, H<sub>D</sub> + H<sub>B</sub> + H<sub>A</sub> + H<sub>C</sub>; 3,58/*s* – CH<sub>3</sub>; ca. 5,6/*m* + 7,0/*m*, Intensität 3:1, H<sub>E</sub>.

C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub> (178,23) Ber. C 74,03 H 7,91% Gef. C 73,70 H 7,83%

Gemisch von *Tricyclo[3.2.2.0<sup>2,4</sup>]non-8-en-6-exo-(1b)* und *-6-endo-carbonsäure-methylester (2b)* und *Bicyclo[4.2.1]nona-2,4-dien-7-endo-carbonsäure-methylester (3b)*. 2,3 g (0,02 Mol) Cycloheptatrien, 4,0 (0,046 Mol) Acrylsäure-methylester, 0,03 g Hydrochinon-methyläther werden in 5 ml Acetonitril in Autoklaven 40 Std. auf 200° erwärmt. Das Gemisch wird destilliert (Sdp. 90°/0,07 Torr), dann werden nach der Methode von *Witte* [14] die drei Isomeren gas-chromatographisch getrennt. **1b**: NMR. (CDCl<sub>3</sub>): ca. 0,9/*m*, H<sub>G</sub>; 1,47/2 × 2*d*, H<sub>B</sub>; 1,98/2 × 2*d*, H<sub>C</sub>; 2,36/2 × 2*d*, H<sub>A</sub>; 2,75 + 3,06/2*m*, H<sub>F</sub>; 5,7/*m*, H<sub>E</sub>. **2b**: ca. 0,92/*m*, H<sub>G</sub>; 1,64/2 × 2*d*, H<sub>B</sub>; ca. 1,8/2 × 2*d*, H<sub>C</sub>; 2,63/2 × 2*d*, H<sub>A</sub>; 2,76 + 3,12/2*m*, H<sub>F</sub>; ca. 5,7/*bm*, H<sub>E</sub>. **3b**: Identische Retentionszeit an einer polaren (Carbowax 20 M) und einer unpolaren Säule (Apizenzonfett I) mit dem aus **3a** hergestellten Methylester. Die IR.- und NMR.-Spektren der beiden Verbindungen sind identisch.

*Tricyclo[3.2.2.0<sup>2,4</sup>]non-8-en-6-endo-carbonsäure-äthoxyäthylester (2c)*. Eine Mischung von 27,6 g (0,3 Mol) Cycloheptatrien und 43,3 g (0,3 Mol) Acrylsäure-äthoxyäthylester werden in eine Suspension von fein gepulvertem Aluminiumchlorid in 150 ml Methylenchlorid langsam unter Rühren bei 25° getropft. Dann erwärmt man 24 Std. zum Rückfluss, giesst die Mischung auf Eiswasser, extrahiert mit Methylenchlorid und wäscht die vereinigten Extrakte mit Wasser. Destillation bei 157–158°/10 Torr liefert 31,3 g (44,3%) isomerenfreies **2c**. IR. (fl.): 5,76; 8,50; 8,90; 13,98. NMR. (CDCl<sub>3</sub>): ca. 0,2/*m*, H<sub>D</sub>; 1,04/*m*, H<sub>G</sub>; 1,32/*t*, –CH<sub>3</sub>; 1,77/2 × 2*d*, J<sub>AB</sub> = 5,5, J<sub>BC</sub> = 12,5, J<sub>BF</sub> = 2,8, H<sub>B</sub>; 1,9/2 × 2*d*, J<sub>AC</sub> = 8,7, J<sub>CF</sub> = 2,8, H<sub>C</sub>; 2,82/2 × 2*d*, J<sub>AF</sub> = 2,6, H<sub>A</sub>; 2,90 + 3,29/2*m*, H<sub>F</sub>; 3,63/*q*. –O-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>3</sub>); 3,69 + 4,29/2*t*. –O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-

C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub> (236,3) Ber. C 71,04 H 8,53% Gef. C 71,08 H 8,55%

*UV-Bestrahlung von 3a*. Eine Lösung von 3,0 g **3a** in 500 ml Acetonitril wurde unter magnetischer Rührung in einem zylindrischen Gefäss mit zentral angeordnetem Brenner bestrahlt<sup>10)</sup>, bis

<sup>10)</sup> Die Bestrahlung wurde bei 15° unter Stickstoff ausgeführt. Als Lichtquelle diente ein Hg-Hochdruckbrenner Q 81, 70 W (*Quarzlampen GmbH.*, Hanau), der in einem doppelwandigen Quarzfinger montiert war.

kein **3a** mehr mit Dünnschichtchromatographie (DS.)<sup>14</sup> nachgewiesen werden konnte (ca. 40 Std.). Die Lösung wurde darauf im Vakuum eingedampft, mit Aktivkohle behandelt und der Rückstand aus Acetonitril/Hexan umkristallisiert. Ausbeute 2,46 g (82%); Smp. 174–205° (wurde durch 6-maliges Umkristallisieren nicht verbessert). Diese Substanz sublimiert bis 180°/0,005 Torr nicht. Bei 310° wird sie glatt zur Ausgangssubstanz **3a** pyrolysiert. Die vorgeschlagene *Dimer-Struktur 14* wurde mit analytischen Daten belegt: IR. (CHCl<sub>3</sub>): u. a. 4,42; 6,88; 11,65. UV. (CH<sub>3</sub>CN): Endabsorption 216 nm. NMR. (CDCl<sub>3</sub>): ca. 1,4–3,2/*m*, cycloaliph. H; 5,5–5,9/*m* olef. H (vier Protonen). MS: *m/e* = 290 (*M*<sup>+</sup>, C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>), 145 (*M*<sup>+</sup>/2), 92 (*M*<sup>+</sup>/2 – CH<sub>2</sub> = CH-CN; Basis-Pik).

C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub> (290,4) Ber. C 82,72 H 7,64 N 9,65% Gef. C 82,84 H 7,71 N 9,44%

*Pyrolyse des Photodimeren 14.* 1 g **14** wurde im Kugelrohr bei 0,02 Torr bis auf 310° erwärmt. Bei 270° begann eine ölige Flüssigkeit zu destillieren, welche spektroskopisch mit **3a** identisch ist. Ausbeute 0,73 g (73%).

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] P. K. Friedman, D. M. Balls & D. J. Brown, J. org. Chemistry 33, 2211 (1968).
- [2] K. N. Houk, Ph. D. Thesis, Harvard University 1968.
- [3] J. C. Davis Jr. & T. V. Van Auken, J. Amer. chem. Soc. 87, 3900 (1965).
- [4] T. J. Katz & A. Cereface, Tetrahedron Letters 1969, 5970.
- [5] J. Sauer & J. Kredel, Tetrahedron Letters 1966, 731.
- [6] G. H. Wahl, J. org. Chemistry 33, 2158 (1968).
- [7] R. Criegee, Angew. Chem., Int. Ed. 7, 559 (1968).
- [8] E. J. Moriconi, C. F. Hummel & J. F. Kelly, Tetrahedron Letters 1969, 5325.
- [9] Houben-Weyl, Bd. 5/1c, 962 (1970); L. A. Paquette, J. Amer. chem. Soc. 86, 3092 (1964); L. A. Paquette, J. H. Barrett, R. P. Spitz & R. Piltcher, *ibid.* 87, 3417 (1965); T. Sasaki, S. Eguchi & H. Ohno, *ibid.* 92, 3192 (1970); L. A. Paquette & R. J. Haluska, J. org. Chemistry 35, 132 (1970); D. I. Schuster & D. S. Sussman, Tetrahedron Letters 1970, 1657; M. Sakai, A. Diaz & S. Winstein, J. Amer. chem. Soc. 92, 4452 (1970).
- [10] L. G. Cannell, Tetrahedron Letters 1966, 5967; T. J. Katz, J. C. Carnahan, G. M. Clarke & N. Acton, J. Amer. chem. Soc. 92, 734 (1970).
- [11] G. D. Hunkler, Dissertation Freiburg im Breisgau 1969.
- [12] R. Srinivasan in «Advances in Photochemistry», Vol. 4, S. 113, Ed. W. A. Noyes, G. S. Hammond & J. Pitts, Interscience Publ., New York 1966.
- [13] A. G. Anastassiou & R. M. Lazarus, Chem. Commun. 1970, 373.
- [14] K. Witte & O. Dissinger, J. Chromatogr. 28, 413 (1967).

<sup>14</sup>) Für die Dünnschicht-Chromatographie dienten Merck-DC-Fertigplatten F<sub>254</sub> (Kieselgel). Der Substanzfleck von **3a** war sichtbar unter UV.-Licht, der Substanzfleck des Photoproduktes wurde nur nach Behandlung mit Jod-Dämpfen sichtbar.

## 47. Physical and Chemical Characterization of Pig Kidney Particulate Amino-peptidase<sup>1)</sup>

by Hans Wacker, Pavel Lehky, Edmond H. Fischer and Eric A. Stein

Department of Biochemistry, University of Geneva (Switzerland)  
and Department of Biochemistry, University of Washington (Seattle, Washington, U.S.A.)

(23. XII. 70)

*Summary.* Pig kidney particulate amino-peptidase (EC 3.4.1.2) was purified by a modification of the procedure of Wachsmuth *et al.* [3] to a state of homogeneity according to criteria of ultracentrifugation and polyacrylamide gel electrophoresis, and some of its physical and chemical properties were determined.

<sup>1)</sup> A preliminary report of this work was presented at the second annual meeting of the Union of Swiss Societies for Experimental Biology at Fribourg, May 23–24, 1970 [1].