

- [6] U. W. Arndt & D. C. Phillips, Acta crystallogr. 14, 807 (1961).
 [7] G. Germain, P. Main & M. M. Woolfson, Acta crystallogr. B 26, 274 (1970).
 [8] J. Karle & I. L. Karle, Acta crystallogr. 21, 849 (1966).
 [9] J. P. Friend & J. M. O. Reilly, J. Mol. Spect. 3, 536 (1959).
 [10] C. Altona in 'Conformational Analysis', p.7, Ed. G. Chiurdoglu, Academic Press, New York and London 1971.
 [11] S. S. Butcher, J. chem. Physics 42, 1830 (1965).
 [12] A. Cooper, D. A. Norton & H. Hauptmann, Acta crystallogr. B 25, 814 (Z 1969).
 [13] I. E. Bush, Brit. med. Bull. 18, 141 (1962).
 [14] W. Nagata, Proc. Int. Symp. Drug Res. 188 (1967).
 [15] W. F. Jones, J. Amer. chem. Soc. 80, 6456 (1958); R. A. Edgren, D. L. Peterson, R. C. Jones, C. L. Nagra, H. Smith & G. A. Hughes in 'Recent Progress in Hormone Res.' (G. Pincus, Ed.), 22, 328, Academic Press, New York 1968.

58. 1-Substituierte Cycloheptatrienverbindungen

von K. von Bredow, G. Helferich und C. D. Weis

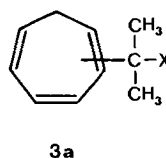
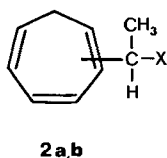
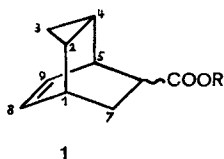
Zentrale Forschung der CIBA-GEIGY AG, Basel

(23. XII. 71)

Summary. Cycloheptatriene reacts with acrylic esters, in the presence of catalytic amounts of tricarbonyl-triphenylphosphine-nickel, to yield a mixture of α -cycloheptatrienyl-propionic acid esters (**2a**) substituted in various positions. Methacrylic acid ester yields likewise α -cycloheptatrienyl-isobutyric acid ester (**3a**). Both types of ester mixtures undergo thermal isomerizations by 1,5-hydrogen shifts to give mixtures which contain predominantly the (C-1)-substituted cycloheptatrienyl-carboxylic acid esters (**2a**, **3a**). Pure α -(1-cycloheptatrienyl) derivatives can be prepared from **2a** and **3a**. A detailed NMR. study of the ester mixtures before and after thermal isomerization shows the proportions of the various isomers in the mixture. The mechanism of the formation of **2a** and **3a** is explained in terms of a catalysed ene-reaction of the primary formed 7-substituted cycloheptatriene derivatives with subsequent consecutive 1,5-hydrogen shifts.

Einleitung. – Die thermische, unkatalysierte Reaktion von Cycloheptatrien mit Acrylestern führt mit oder ohne Lösungsmittel im Bereich von 130–200° in einer [2 + 2 + 2]-Cycloaddition zu einem Gemisch von *exo*- und *endo*-Tricyclo[3.2.2.0^{2,4}]-non-8-en-6-carbonsäureestern (**1**) neben geringen Mengen von *endo*-Bicyclo[4.2.1]-nona-2,4-dien-carbonsäureestern [1].

Die thermische, durch Aluminiumchlorid katalysierte Reaktion von Cycloheptatrien mit Acrylestern in Methylenchlorid liefert hingegen in 95-proz. Reinheit die Ester der Tricyclo[3.2.2.0^{2,4}]non-8-en-6-*endo*-carbonsäure [1].



a: X = -COOC₄H₉

b: X = -COOC₂H₄-O-C₂H₅

1-Substituierte Cycloheptatrienyl-derivate. – Führt man die Reaktion jedoch in Gegenwart von katalytischen Mengen von Tricarbonyl-triphenylphosphin-nickel bei 130–160°C aus, so entsteht ein Gemisch der an den verschiedenen Ringstellungen substituierten Cycloheptatrienyl-carbonsäureester. Mit Acrylsäure-*n*-butylester (bzw. - β -äthoxyäthylester) erhält man ein Gemisch von Stellungsisomeren des α -Cycloheptatrienyl-propionsäure-*n*-butylesters (**2a**) (bzw. -äthoxyäthylesters **2b**), und mit Methacrylsäure-*n*-butylester ein Isomerengemisch von α -Cycloheptatrienyl-isobuttersäure-*n*-butylester (**3**) in Ausbeuten von 55–57%. Verwendet man Xylol als Verdünnungsmittel, so erhält man das Isomerengemisch der substituierten Cycloheptatrienyl-carbonsäureester frei von den isomeren Tricyclo[3.2.2.0^{2,4}]non-8-en-6-carbonsäureestern (**1**), die sich durch Destillation nur sehr schlecht abtrennen lassen. Mit Dicarboxyl-bis-(triphenylphosphin)-nickel als Katalysator erhält man eine Ausbeute von 47% des Isomerengemisches von **2**.

Bei der Verwendung eines technischen Xylolgemisches als Lösungsmittel sinkt die Ausbeute beträchtlich. Es wurde nicht weiter untersucht, welche Verunreinigungen im technischen Xylol für die Inaktivierung der Reaktion verantwortlich sind, sondern es wurde stets das Xylolgemisch der Qualität «Merck» (I.A.B.) verwendet.

Die untere Grenzkonzentration des Katalysators ist kritisch. Sinkt sie unter 0,05 Mol Katalysator/Mol Cycloheptatrien, so entsteht ebenfalls wieder der Tricyclononen-carbonsäureester **1** als Beiprodukt.

Wie in besonderen Versuchen geprüft wurde, isomerisieren sich die beiden Ester **1a** und **2a** unter den Versuchsbedingungen nicht ineinander.

Die Reaktionstemperatur ist ebenfalls kritisch. So verläuft die Umsetzung bei Badtemperaturen unterhalb 130° extrem langsam, während über 160° bereits wieder wenig Tricyclononen-carbonsäureester entsteht. Da bei der Reaktion unter autogenem Druck im geschlossenen Gefäß auch in Gegenwart des Katalysators stets **1** neben **2** entsteht, ist zu vermuten, dass die Reaktion thermodynamisch kontrolliert ist. Deshalb sind auch nur die höher siedenden Acrylester für die Reaktion brauchbar.

Während der Tricyclononen-carbonsäureester **1** und die Cycloheptatrienyl-carbonsäureester **2** und **3** leicht gas-chromatographisch getrennt und bestimmt werden können, gelingt die Trennung der verschiedenen isomeren Cycloheptatrienyl-carbonsäureester nicht. Der Prozentgehalt der Anteile an den verschiedenen Isomeren in den erhaltenen Rohestergemischen wurde deshalb aus den Daten einer detaillierten NMR.-Analyse dieser Gemische bestimmt (s. nachfolgenden Abschnitt). Die NMR.-Spektren der reinen 1-Isomeren der Cycloheptatrien-Verbindungen sind im experimentellen Teil wiedergegeben.

Die Ergebnisse sind in der Tabelle zusammengefasst.

Die Daten in der Tabelle geben die Zusammensetzung der Isomerengemische **2a** und **3** an, wie sie bei der Ausführung der Reaktion in Xylol als Lösungsmittel erhalten wurden. Der prozentuale Anteil der einzelnen Isomeren im Rohprodukt von **2a** und **3** ist etwa von derselben Grössenordnung.

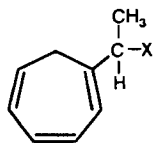
Mit Acrylsäure- β -äthoxyäthylester erhält man **2b**, das im Rohestergemisch die folgende Isomerenverteilung aufweist: 23% des Ringsubstituenten sind an C-1, 24% an C-2, 24% an C-3 und 29% an C-7 gebunden.

Prozentuale Zusammensetzung der erhaltenen Cycloheptatrienyl-carbonsäureester-Gemische **2a** und **3** unter den im Text angegebenen Reaktionsbedingungen

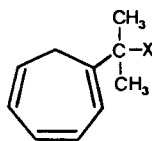
Stellung des Substituenten	% Gehalt an Isomeren im Rohprodukt		% Gehalt an Isomeren im Gleichgewichtsester	
	2a	3	2a	3
1	39,6	40,7	59,6	59,1
2	15,1	18,5	13,1	16,1
3	26,6	20,8	18,7	17,8
7	18,7	19,8	8,7	7,0

Die thermische Gleichgewichtseinstellung der destillierten Estergemische von **2** und **3** erfolgt beim Erhitzen auf 160° mit oder ohne Lösungsmittel, jedoch tritt beim Arbeiten ohne Lösungsmittel leichte Zersetzung ein. Deshalb wurde bei grösseren Ansätzen die Gleichgewichtseinstellung in siedendem Diäthylenglykol-dimethyläther vorgenommen. Die jetzt erhaltene Verteilung des Substituenten auf die einzelnen Stellungen im Cycloheptatrienring ist ebenfalls in der Tabelle zusammengestellt. Man erhält aus **2a** und **3** jeweils Gemische, die etwa 59% an C-1 substituierte Cycloheptatriene enthalten, während das (C-7)-Derivat besonders stark abgenommen hat. Die relativen Änderungen der einzelnen Substituentenstellungen, bezogen auf das Rohprodukt **2a**, sind dabei für C-1 61,6%, C-2 13,2%, C-3 29,7% und C-7 53,5%; bei **3** betragen sie für C-1 45,3%, C-2 13%, C-3 14,4% und C-7 64,7%. Die prozentualen Änderungen an C-1 und C-7 fallen bei **2a** und **3** besonders stark ins Gewicht, während dies an C-3 und C-2 erheblich weniger der Fall ist.

Ein Vergleich mit bekannten thermischen Isomerisationen substituierter Cycloheptatriene [2] zeigt, dass die prozentuale Verteilung der monosubstituierten Cycloheptatrienylverbindungen mit R = -CH₃, -C₆H₅, -CN im Gleichgewichtsgemisch etwa der von uns gefundenen Verteilung entspricht. Die (C-3)-Stellung von **2a** ist gegenüber C-2 begünstigt, während bei **3** eher das Gegenteil (wenn auch schwach) der Fall ist. Besonders auffallend ist, dass noch geringe Anteile von (C-7)-substituierten Isomeren erhalten bleiben, die sich auch nach 72 Stunden Erhitzen auf 160° nicht nachweisbar ändern, während die Isomerisation der substituierten Cycloheptatriene mit R = -CH₃, -C₆H₅ bereits bei 140° zu Produktmischungen ohne einen (C-7)-Anteil führen.


4

- a: X = -COOC₄H₉
 b: = -COOH
 c: = -COCl
 d: = -NCO


5

- a: X = -COOH
 b: = -COCl
 c: = -NCO
 d: = -NH₂

Trotz der Anreicherung der (C-1)-Ester auf etwa 59% lassen sich diese aus den Gemischen von **2a** oder **3** nicht rein gewinnen. Wenn man jedoch das auf etwa 59% am C-1 angereicherte Produktgemisch von **2a** in Dimethylsulfoxid mit 2 Mol-Äqu. Natriumhydrid bei 50° behandelt, so tritt vollständige Isomerisierung zu α -(1-Cycloheptatrienyl)-propionsäure-*n*-butylester (**4a**) ein. Diese Isomerisierung wurde nach bestimmten Zeiten durch Zersetzung der Lösung mit Ammoniumchlorid unterbrochen und der Anteil an 1-Isomeren durch NMR.-Analyse bestimmt. Der Gehalt an **4a** beträgt nach 1 Stunde 80%, nach 3 Stunden 90% und nach 6 Stunden 100%. Nach 24-stündiger Reaktionsdauer sinkt die Ausbeute an **4a** jedoch auf 45% ab, und es treten schwefelhaltige Nebenprodukte auf.

Aus dem reinen α -(Cycloheptatrienyl)-propionsäureester (**4a**) erhält man durch Verseifung die entsprechende Säure **4b**, aus dieser mit Thionylchlorid das Säurechlorid **4c**, aus dem mit Natriumazid das Isocyanat **4d** hergestellt wird. Bei allen diesen Reaktionen bleibt die Reinheit des 1-Isomeren erhalten.

Mit α -(Cycloheptatrienyl)-isobuttersäureester (**3a**) gelingt die Isomerisierung mit Natriumhydrid in Dimethylsulfoxid nicht; jedoch kristallisiert aus dem durch alkalische Verseifung des Gleichgewichtsgemisches **3a** erhaltenen Säuregemisch die α -(1-Cycloheptatrienyl)-isobuttersäure (**5a**) aus und lässt sich durch Umkristallisieren aus Pentan isomerenfrei gewinnen. Hieraus wurde über die Stufen des Säurechlorides **5b**, dessen Azidabbau zum Isocyanat **5c** und schliesslich durch die Säurespaltung des Isocyanates das 2-(α -Cycloheptatrienyl)-isopropylamin (**5d**) hergestellt. Auch hier tritt keine Isomerisierung auf.

Die IR.-Spektren von **2** und **3** zeigen eine starke Absorptionsbande bei etwa 724 cm^{-1} , die für den Cycloheptatrien-Ring charakteristisch ist. Die Absorptions-

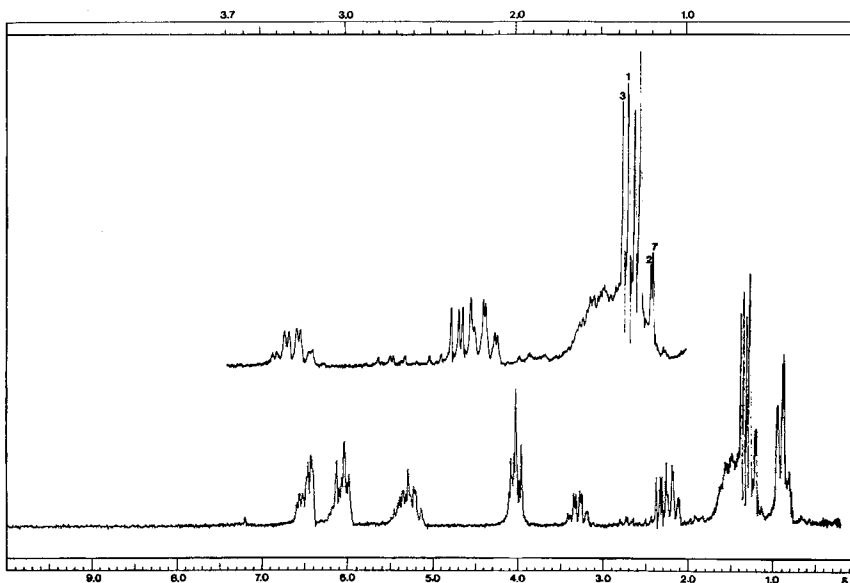


Fig. 1. NMR.-Spektrum des rohen α -Cycloheptatrienyl-propionsäure-butylester-Gemisches (0,5M in CDCl_3) (Erläuterungen im Text)

maxima im UV.-Spektrum liegen für **4a–d** zwischen 2635 und 2730, und für **5a–d** bei 2630–2710 Å.

Die prozentuale Verteilung der Isomeren und der Anteil an Tricyclononen-carbonsäureestern hängt stark nicht nur von der Katalysatormenge, sondern auch von der Art und der Menge des Lösungsmittels ab. Aus äquimolekularen Mengen von Cycloheptatrien und Acrylester erhält man z. B. in Gegenwart von 0,025 Mol-Äqu. Katalysator in Xylol in 54% Ausbeute ein Isomeregemisch von rund 25% an C-2, 25% an C-3 und 50% an C-1 substituierten Produkten. Ohne Lösungsmittel dagegen erhält man in 33,4% Ausbeute ein Gemisch von 12% (C-1), 52% (C-2)-, 36% (C-3)-substituierten Produkten und nur Spuren vom (C-7)-Produkt. In *cis,trans*-1,4-Dimethylcyclohexan erhält man in 17% Gesamtausbeute ein Gemisch der Zusammensetzung 83% (C-7)- und 17% eines Gemisches von (C-2)- und (C-3)-substituierten Produkten. Mit Octan als Lösungsmittel ändert sich die prozentuale Zusammensetzung nicht wesentlich.

Alle Versuche, die Reaktion auf andere substituierte, verzweigte Acrylester¹⁾ auszudehnen, waren erfolglos.

NMR.-spektroskopische Bestimmung der Isomerenverteilung. – Das NMR.-Spektrum des bei der Umsetzung von Cycloheptatrien mit Acrylsäure-*n*-butylester in Xylol und bei Anwesenheit von 5 Mol-% Tricarbonyl-(triphenylphosphin)-nickel erhaltenen Gemisches isomerer α -Cycloheptatrienyl-propionsäure-butylester (**2**) (s. Fig. 1) zeigt bei $\delta = 1,25; 1,26; 1,31$ und $1,35$ je ein Dublett ($J = 7,1$ Hz) für die Methylgruppe des (C-7)-, (C-2), (C-1)- und (C-3)-Isomeren. Die α -Methylsignale sind jedoch schlecht integrierbar. Ferner war ihre Zuordnung zu den einzelnen Isomeren zunächst unklar. Die Isomerenverteilung wurde deshalb anhand der relativen Inten-

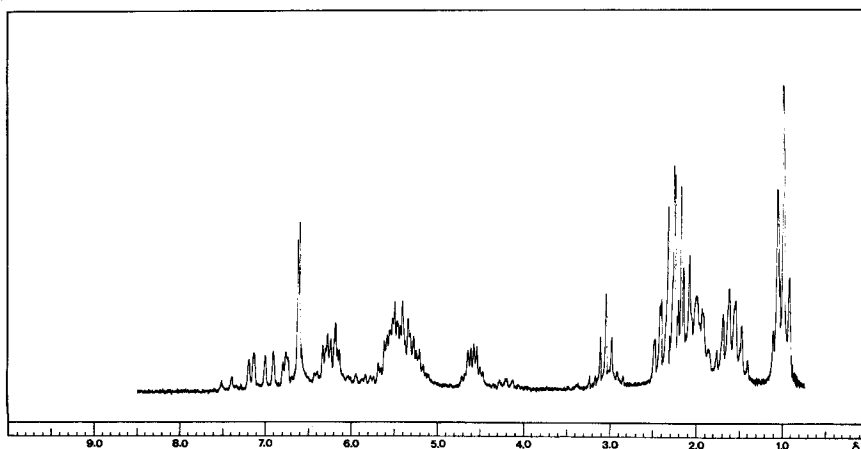


Fig. 2. NMR.-Spektrum des rohen α -Cycloheptatrienyl-propionsäure-*n*-butylesters unter Zusatz von ca. 20 Mol-% $\text{Eu}(\text{DPM})_3$ (0,5 M in CDCl_3) (Erläuterung im Text)

sitäten der Signale der 7-ständigen, der α -ständigen und der olefinischen Wasserstoffatome bestimmt. Die beiden 7-ständigen Wasserstoffatome der unsymmetrischen

¹⁾ α -Äthyl-, Butyl-, Phenyl-acrylsäure-äthylester.

Isomeren sind diastereotop. Sie zeigen im Falle des (C-1)-Isomeren den AB -Teil eines ABX -Spektrums ($\delta_A = 2,40$; $\delta_B = 2,27$; $J_{AB} = 12,8$ Hz; $J_{AX} \approx J_{BX} = 7,0$ Hz) und im Falle des (C-2)- sowie des (C-3)-Isomeren zu Triplettten bei $\delta = 2,20$ entartete AB -Signale von $ABXY$ -Spektrten. Die chemischen Verschiebungen und das Erscheinungsbild dieser Signale sind stark Konzentrations- und Lösungsmittel-abhängig. Das $H_{(7)}$ -Signal des (C-7)-Isomeren tritt als verbreitertes Quartett bei $\delta = 1,90$ auf. Mit Hilfe der Signalintensitäten der 7-ständigen sowie der α -ständigen Wasserstoffatome ((C-7)-Isomeres: M -Teil eines AMX_3 -Spektrums, $\delta_M = 2,75$; $J_{MX} = 7,0$; übrige Isomere: überlappende Quartette bei $\delta = 3,32$) kann das Konzentrationsverhältnis des (C-1)-Isomeren, des (C-7)-Isomeren sowie der Summe der (C-2)- und (C-3)-Isomeren ermittelt werden. Das Verhältnis der (C-2)- und (C-3)-Isomeren kann im «normalen» Spektrum anhand der relativen Intensitäten der Multiplette der olefinischen Wasserstoffatome ($H_{(1,6)}$ bei $\delta = 5,25$; $H_{(2,5)}$ bei $\delta = 6,05$; $H_{(3,4)}$ bei $\delta = 6,50$) nur abgeschätzt werden. Durch Zusatz von Tris-dipivaloylmethanato-europium (III) $[Eu(DPM)_3]$ werden jedoch, wie Fig. 2 zeigt, die Signale der 2,5- sowie der 3,4-ständigen Wasserstoffatome teilweise getrennt. Das (C-2)-Isomere zeigt für $H_{(3)}$ ein Dublett ($J = 11,5$ Hz) bei $\delta = 7,42$, und das (C-3)-Isomere für $H_{(2)}$ und $H_{(4)}$ je ein Dublett ($J = 9,8$ bzw. $5,9$ Hz) bei $\delta = 6,95$ bzw. $7,15$. Die Zuordnung dieser Signale stützt sich auf die Ergebnisse unserer Untersuchungen an den Gemischen der isomeren α -Cycloheptatrienyl-isopropylamine (s. Seite 560). Das Konzentrationsverhältnis der (C-2)- und (C-3)-Isomeren kann nun durch Integration der Signale bei $\delta = 7,42$ und $7,15$ direkt bestimmt werden. Für die Isomerenverteilung wurden die folgenden Werte erhalten: (C-1)-Isomeres 39,6%, (C-2)-Isomeres 15,1%, (C-3)-Isomeres 26,6% und (C-7)-Isomeres 18,7%.

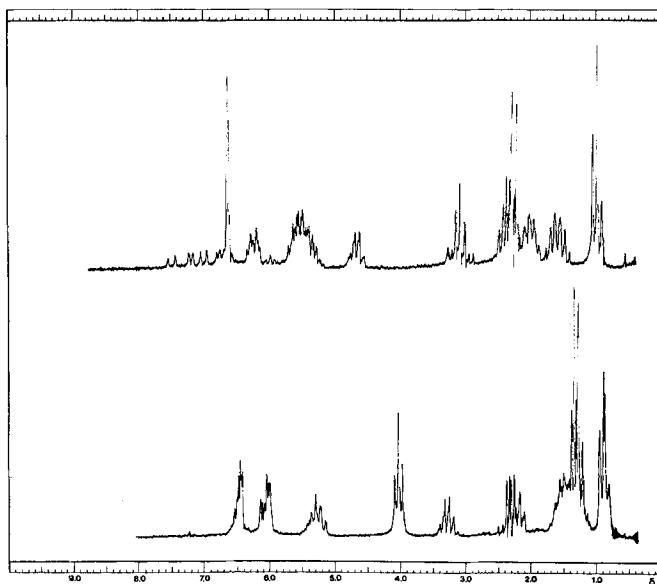


Fig. 3. NMR.-Spektrum des α -Cycloheptatrienyl-propionsäure-*n*-butylester-Gemisches nach der Gleichgewichtseinstellung (0,5 M in $CDCl_3$), unten ohne, oben mit Zusatz von $Eu(DPM)_3$ (ca. 18 Mol-%)

Die Isomerenverteilung der unter abweichenden Reaktionsbedingungen hergestellten α -Cycloheptatrienyl-propionsäureester-Gemische wurde in ähnlicher Weise ermittelt.

Nach der thermischen Gleichgewichtseinstellung des Rohestergemisches hat, wie Fig. 3 zeigt, der Gehalt an (C-1)-Isomeren auf Kosten der (C-3)- und (C-7)-Isomeren zugenommen. Die nach der erläuterten Methode ermittelten Werte für die Isomerenverteilung sind: (C-1)-Isomeres 59,6%, (C-2)-Isomeres 13,1%, (C-3)-Isomeres 18,7% und (C-7)-Isomeres 8,7%.

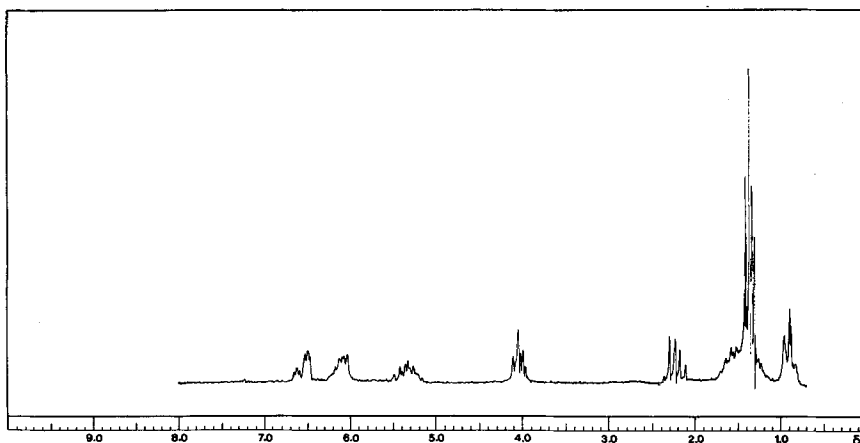


Fig. 4. NMR.-Spektrum des rohen α -Cycloheptatrienyl-isobuttersäure-butylester-Gemisches (3) (0,5M in CDCl_3)

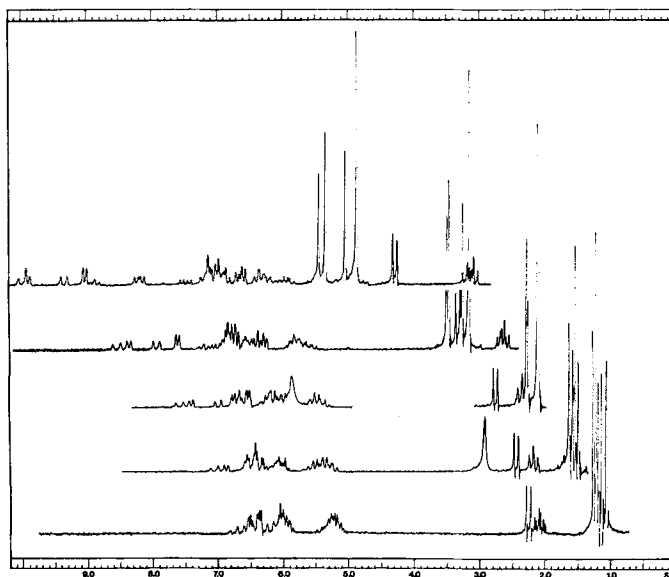


Fig. 5. NMR.-Spektrum des 2-Cycloheptatrienyl-isopropylamin-Gemisches (0,5M in CDCl_3), unten ohne, darüber mit Zusatz steigender Mengen von $\text{Eu}(\text{DPM})_3$; (Erläuterungen im Text)

Das NMR.-Spektrum des bei der Umsetzung von Cycloheptatrien mit Methacrylsäure-butylester in Xylol erhaltenen α -Cycloheptatrienyl-isobuttersäure-butylester-Gemisches (**3**) (Fig. 4) zeigt ebenfalls vier Methylsignale. Es sind somit ebenfalls alle vier möglichen Isomeren vertreten. Anhand dieser Signale sowie der Multiplette der olefinischen Wasserstoffatome ($H_{(1,6)}$ bei $\delta = 5,31$; $H_{(2,5)}$ bei $\delta = 6,09$; $H_{(3,4)}$ bei $\delta = 6,55$) kann die Isomerenverteilung aus den gleichen Gründen wie beim Propionsäureester nur grob abgeschätzt werden.

Die 7-ständigen Wasserstoffatome ergeben in diesem Fall ein Dublett ($J = 7,1$ Hz) bei $\delta = 2,27$ für das (C-1)-Isomere und je ein Triplet ($J = 7,0$ Hz) bei $\delta = 2,17$ und $2,18$ für das (C-2)- und (C-3)-Isomere. Das Signal des (C-7)-Isomeren wird von den Signalen der Butylgruppe verdeckt, so dass anhand der $H_{(7)}$ -Signale nur das Konzentrationsverhältnis von (C-1)- zu (C-2)- und (C-3)-Isomeren bestimmt werden kann.

Zur exakten Ermittlung der Isomerenverteilung wurde das Estergemisch **3** auf dem vorstehend erläuterten Wege in das Gemisch der isomeren 2-Cycloheptatrienyl-isopropylamine²⁾ übergeführt und das NMR.-Spektrum durch Zusatz von $\text{Eu}(\text{DPM})_3$ vereinfacht. Es können so (s. Fig. 5) die Signale einzelner olefinischer Wasserstoffatome der vier Isomeren getrennt und identifiziert werden. Die im obersten Spektrum von Fig. 5 im Bereich von $\delta = 7,3$ bis $10,1$ erkennbaren Signale wurden folgendermassen zugeordnet:

(C-1)-Isomer: H(2) Dublett ($J = 5,7$ Hz) bei $\delta = 9,03$.

(C-2)-Isomer: H(1) verbreitertes Triplet ($J = 7,0$ Hz) bei $\delta = 8,88$; H(3) Dublett ($J = 11,8$ Hz) bei $\delta = 9,95$; H(4) Dublett von Dubletten ($J = 11,8$ und $5,5$ Hz) bei $\delta = 7,49$.

(C-3)-Isomer: H(2) Dublett ($J = 9,8$ Hz) bei $\delta = 9,34$; H(4) Dublett ($J = 5,9$ Hz) bei $\delta = 9,90$.

(C-7)-Isomer: H(1,6) Dublett von Dubletten ($J = 9,0$ und $6,3$ Hz) bei $\delta = 8,70$.

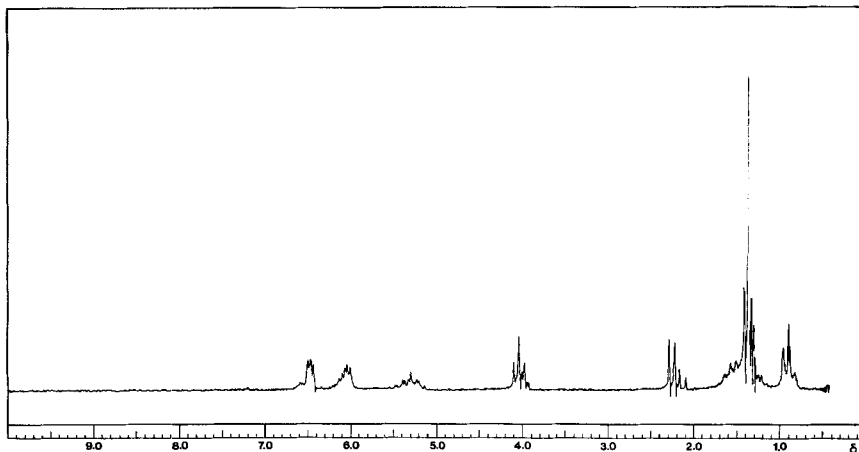


Fig. 6. NMR.-Spektrum des α -Cycloheptatrienyl-isobuttersäure-butylesters nach der Gleichgewichtseinstellung (0,5M in CDCl_3)

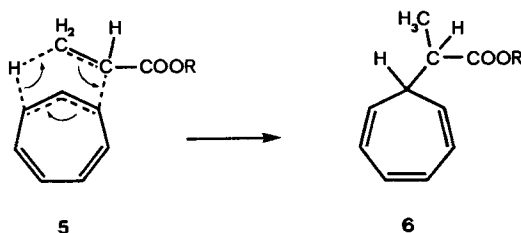
²⁾ Dabei erscheint eine nennenswerte Änderung der Isomerenverteilung nach den auf chemischem Wege erhaltenen Ergebnissen unwahrscheinlich.

Bei der Zuordnung gingen wir von der Annahme aus, dass die Signale der zur Seitenkette vicinalen Wasserstoffatome durch die Anwesenheit von $\text{Eu}(\text{DPM})_3$ am stärksten verschoben werden und zudem die Signale der 3,4-ständigen Wasserstoffatome bei tieferem Feld erscheinen als die der 2,5-ständigen, und diese bei tieferem Feld als die der 1,6-ständigen. Die Zuordnung stützt sich auf die Werte der Kopplungskonstanten und der relativen Intensitäten sowie auf die Ergebnisse von Doppelresonanz- und INDOR-Experimenten. Anhand der Signalintensitäten konnten sodann auch die Methylsignale zugeordnet und durch deren Integration die Anteile der einzelnen Isomeren bestimmt werden. Es wurden erhalten: (C-1)-Isomeres 40,7%, (C-2)-Isomeres 18,5%, (C-3)-Isomeres 20,8% und (C-7)-Isomeres 19,8%.

Das nach der Gleichgewichtseinstellung aufgenommene NMR.-Spektrum des α -Cycloheptatrienyl-isobuttersäure-butylesters (Fig. 6) zeigt, dass auch hier der Anteil an (C-1)-Isomeren zugenommen hat. Die Isomerenverteilung wurde nach Zusatz von $\text{Eu}(\text{DPM})_3$ durch Integration der H(7)-Signale des (C-1)-, (C-2)- und (C-3)-Isomeren, des H(3)-Signals des (C-2)-Isomeren, der H(2)- und H(4)-Signale des (C-3)-Isomeren sowie der Methylsignale bestimmt. Es wurden erhalten: (C-1)-Isomeres 59,1%, (C-2)-Isomeres 16,1%, (C-3)-Isomeres 17,8%, (C-7)-Isomeres 7,0%.

Theoretische Betrachtung. – Die En-Reaktion, 1,5-Wasserstoffverschiebung, und die *Diels-Alder*-Reaktion sind verwandte cyclische 6-Elektronenprozesse, die sich durch die geometrische Anordnung der Reaktionspartner im Übergangszustand unterscheiden, so dass durch eine spezifische Änderung in einer solchen Anordnung der miteinander reagierenden Molekeln sowohl die En-Reaktion wie die *Diels-Alder*-Reaktion in ihrer Richtung willkürlich beeinflusst werden können.

Die Bildung der substituierten α -Cycloheptatrienyl-propionsäureester **2a, b** kann als eine En-Reaktion [3] zwischen dem Enophil Acrylsäureester und der En-Komponente Cycloheptatrien aufgefasst werden. Es ist möglich, dass durch den Katalysator zunächst ein Nickelkomplex der Reaktionspartner gebildet wird, indem die beiden Reaktanden die zu der nachfolgenden, sigmatropen Wasserstoffverschiebung günstige, geometrische Lage einnehmen, wie es in **5** dargestellt ist. Durch die Allylwanderung der Doppelbindung und den Übergang des allylischen Wasserstoffs vom Cycloheptatrien zum Enophil kommt es zur Bindungsbildung zwischen den Termini der beiden ungesättigten Komponenten. Dabei wird als Primärprodukt ein in der 7-Stellung substituiertes Cycloheptatrien (**6**) gebildet.

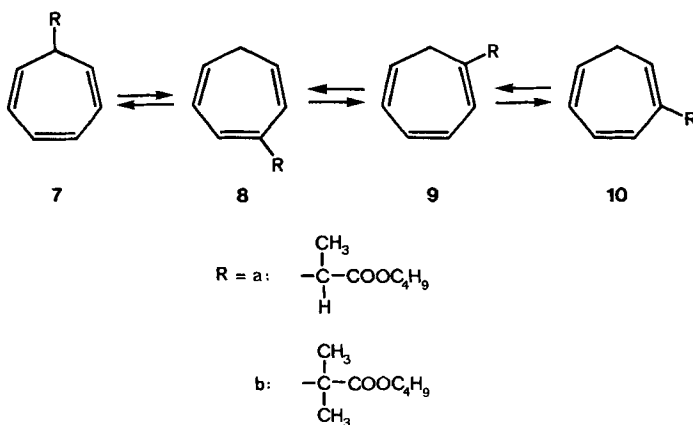


En-Reaktionen, die durch Metallcarbonyle katalysiert werden, sind noch unbekannt, denn im allgemeinen werden diese Reaktionen, sofern sie nicht rein thermisch ablaufen, durch typische *Lewis*-Katalysatoren beeinflusst. Der Katalysator wirkt

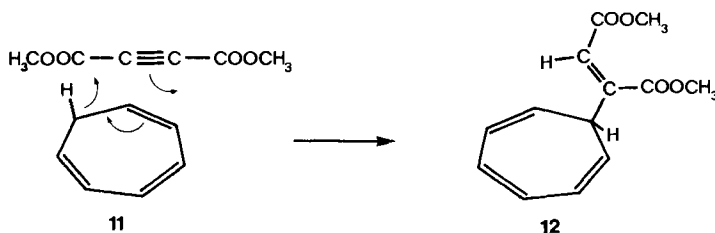
hier sehr spezifisch. Aus einer grossen Anzahl von untersuchten Metallcarbonylen haben sich einzig die substituierten Nickelcarbonyle als brauchbar erwiesen.

Wenn die Temperaturspanne, in der der Metallkomplex mit dem Cycloheptatrien und dem Acrylnitril reagiert, rasch durchschritten wird, so tritt wieder die normale $[4 + 2]$ -Adduktbildung ein, die zu **1** führt.

Die substituierten Glieder der (C-7)-Serie des Cycloheptatriens zeigen sigmatrope 1,5-Wasserstoffverschiebungen [2]. Die relativ leichte intramolekulare 1,5-Wasserstoffverschiebung in Cycloheptatrienen, deren Übergangszustand ein delokalisiertes Elektronensystem hat, ist auch von beträchtlichem praktischem Interesse zur Darstellung von 1-substituierten Cycloheptatrienderivaten. Die reversible thermische 1,5-Wasserstoffverschiebung der (C-7)-substituierten Cycloheptatrienyl-carbonsäureester führt dann zu einer Gleichgewichtsmischung von am C-1, C-2 und C-7 substituierten Cycloheptatrien-carbonsäureestern (**7–10**), wobei die an C-1 substituierten Ester der Produkte **2** und **3** auf etwa 59% angereichert werden.



Auch bei der ähnlichen Umsetzung von Cycloheptatrien mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester (**11**) ist als erster Reaktionsschritt eine sigmatrope 1,5-H-Verschiebung angenommen worden [4]. Das postulierte Intermediärprodukt (**12**) kann jedoch intramolekular zu einem transannularen En-Addukt weiterreagieren, während die analogen Produkte **4** und **5** – abgesehen von der sigmatropen Verschiebung – stabil sind.



Experimentelles. – *Allgemeines.* Die Sdp. sind nicht korrigiert. IR.-Spektren: λ_{max} in μ . UV.-Spektren: λ_{max} sind in \AA angegeben und die ϵ -Werte in Klammern beigefügt. NMR.-Spektren: bei 100 MHz, die Lage der Signale ist in δ -Werten angegeben, bezogen auf internen Standard

$(\text{CH}_3)_4\text{Si}$ ($\delta = 0$); *s* (singlett), *d* (doublett), *t* (triplett), *q* (quartett), *m* (multiplett), *b* (breit), *J* (Kopplungskonstante in Hz).

Die gas-chromatographische Kontrolle, resp. Trennung der Cycloheptatrienylprodukte (**2**, **3**) von den Tricyclo[3.2.2.0^{2,4}]non-8-en-6-carbonsäureestern (**1**) gelingt an 20% Carbowax 20m Chrom A, Kolonne 2 m, bei 170°. Die erreichte Empfindlichkeit ist dabei besser als 0,01%.

Tricarbonyl-triphenylphosphin-nickel und Dicarbonyl-bis-(triphenylphosphin)-nickel wurden nach [5] hergestellt. Nach Aufhören der CO-Entwicklung wird der Äther entfernt und das Produkt ohne weitere Reinigung verwendet.

*Isomerengemisch von α -Cycloheptatrienyl-propionsäure-*n*-butylester (2a).* Eine Mischung von 184 g (2 Mol) Cycloheptatrien, 256,4 g (1,8 Mol) Acrylsäure-butylester und 20 g frisch hergestelltes Tricarbonyl-triphenylphosphin-nickel werden in 1400 ml Xylol (*Merck*) unter Magnetrührung 24 Std. im Ölbad von 160° erwärmt. Das Xylol wird dann im rotierenden Verdampfer entfernt. Destillation bei 130–135°/0,8 Torr gibt 252,0 g (57,3%) Isomerengemisch **2a**. UV. (C_6H_{12}): 2630 (3900).

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (220,3) Ber. C 76,33 H 9,15% Gef. C 76,01 H 9,04%

*Isomerengemisch von α -Cycloheptatrienyl-isobuttersäure-*n*-butylester (3).* Eine Lösung von 184 g (2 Mol) Cycloheptatrien, 284 g (2 Mol) Methacrylsäure-*n*-butylester und 40 g (0,1 Mol) Tricarbonyl-triphenylphosphin-nickel in 1400 ml Xylol (*Merck*) wird unter Magnetrührung 27 Std. im Ölbad von 160° erwärmt. Das Xylol wird im rotierenden Verdampfer entfernt und das Produkt bei 99–101°/0,15 Torr (379 g, 57%) destilliert.

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2$ (234,34) Ber. C 76,89 H 9,47% Gef. C 76,91 H 9,31%

Mit Dicarbonyl-bis-(triphenylphosphin)-nickel als Katalysator erhält man unter den gleichen Bedingungen 47% **3**.

Isomerengemisch von 2b. Eine Mischung von 18,4 g (0,2 Mol) Cycloheptatrien, 29,0 g (0,2 Mol) Acrylsäure- β -äthoxyäthylester und 4 g (0,01 Mol) Tricarbonyl-triphenylphosphin-nickel wird in 160 ml Xylol unter Magnetrührung 24 Std. im Ölbad von 160° erhitzt. Die Destillation bei 143–146°/12 Torr gibt 21,9 g (46,3%) des Isomerengemisches von **2b** ($\text{X} = \beta$ -Äthoxyäthyl).

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (236,31) Ber. C 70,14 H 8,54% Gef. C 70,20 H 8,54%

Thermische Teilsomerisierung von 2a. Eine Lösung von 440 g (2 Mol) α -Cycloheptatrienyl-propionsäure-*n*-butylester (**2a**) in 2 l Diäthylenglykol-dimethyläther wird 20 Std. auf 180° erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Äthers wird das Produkt bei 133°/0,8 Torr destilliert; 438 g (97,7%); UV. (C_6H_{12}): 2645 (3700).

Thermische Teilsomerisierung von 3. Eine Lösung von 469 g (2 Mol) α -Cycloheptatrienyl-isobuttersäure-*n*-butylester (**3**) in 2 l Diäthylenglykol-dimethyläther wird 24 Std. gekocht. Durch Destillation bei 100–101°/0,1 Torr werden 458 g (98%) des in 1-Stellung angereicherten Esters erhalten.

*α -(1-Cycloheptatrienyl)-propionsäure-*n*-butylester (4a).* In eine Lösung von 66,1 g (0,3 Mol) teilsomerisiertem α -Cycloheptatrienyl-propionsäure-*n*-butylester in 400 ml Dimethylsulfoxid trägt man 14,4 g (0,6 Mol) Natriumhydrid ein, rührt 6 Std. bei 50°, trägt dann die dunkelgefärbte Mischung in eine Lösung von 525 g Ammoniumchlorid in 1,5 l Wasser und Eis ein und gibt nach und nach 25 ml konzentrierte Salzsäure so zu, dass die Lösung stets sauer bleibt und die Temperatur 0° nicht übersteigt. Die Mischung wird dreimal mit je 500 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet, vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand destilliert. Bei 146–148°/13 Torr gehen 43,2 g (65,3%) **4a** über. n_D^{20} : 1,4984. UV. (C_6H_{12}): 2660 (4180). NMR. (CDCl_3): 0,89/*m*, 1,15–1,75/*m* + 4,07/*t* *J* = 6,5, $\text{C}_4\text{H}_9\text{O}$ –; 1,33/*d*, *J* = 7,1 CH_3 - α , 3,32/*q* *J* = 7,1 CH - α ; 2,28 + 2,40/2 \times 2*d*, *J* = 12,8 + 7,0 CH_2 -7; 5,18–5,41/*m* CH -6; 6,00–6,20/*m* CH -2 und CH -5; 6,50/*m* CH -3 und CH -4.

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (220,3) Ber. C 76,33 H 9,15% Gef. C 76,35 H 9,28%

α -(1-Cycloheptatrienyl)-propionsäure (4b). Eine Lösung von 70 g (1,75 Mol) Natriumhydroxid und 308 g (1,4 Mol) α -(1-Cycloheptatrienyl)-propionsäure-*n*-butylester (**4a**) in 230 ml Äthanol und 800 ml Wasser wird 6 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann entfernt man etwa zwei Drittel des Lösungsmittels im rotierenden Verdampfer, extrahiert die wässrige Lösung zweimal mit Äther und säuert die wässrige Phase unter Kühlung mit konzentrierter Salzsäure an. Die ausgeschiedene

Säure wird dreimal mit Äther extrahiert, die Lösung mit $MgSO_4$ getrocknet und der Äther abgedampft. Destillation bei 110–112°/0,5 Torr liefert 212 g (92,7%) **4b**. n_D^{20} : 1,5343. IR. (fl.): 5,80, 14,05. UV. (C_6H_{12}): 2655 (3840). NMR. ($CDCl_3$): 1,36/d, $J = 7,0$ CH_3 -; 2,32 + 2,47/2 \times 2d, $J = 12,8 + 7,0$ CH_2 -7; 3,38/m, $J = 7,0$ + ca. 0,5 $>CH$ -; 5,35/2 \times 2t, $J = 9,5 + 6,9$ CH-6; 6,13/m CH-2 und CH-5; 6,52/m CH-3 und CH-4.

$C_{10}H_{12}O_2$ (164,2) Ber. C 73,14 H 7,37% Gef. C 73,20 H 7,28%

α -(1-Cycloheptatrienyl)-propionsäurechlorid (**4c**). Eine Lösung von 164 g (1,0 Mol) α -(1-Cycloheptatrienyl)-propionsäure und 236 g (2 Mol) Thionylchlorid in 1 l Benzol und 2 ml Dimethylformamid wird 1 Std. zum Rückfluss erhitzt. Dann entfernt man im rotierenden Verdampfer im Vakuum alle flüchtigen Bestandteile. Den Rückstand versetzt man mit 1 l Petroläther und filtriert von den ausgeschiedenen Verunreinigungen ab. Das Lösungsmittel wird entfernt und das Produkt bei 52°/0,16 Torr destilliert: 160,7 g **4c** (87,9%). n_D^{20} : 1,5347. IR. (fl.): 5,52, 13,90. UV. (C_6H_{12}): 2710 (4000). NMR. ($CDCl_3$): 1,40/d, $J = 7,1$ CH_3 - α ; 3,71/q, $J = 7,1$ CH- α ; 2,26 + 2,40/2 \times 2d, $J = 13,0 + 7,1$ CH_2 -7; 5,71–5,45/m CH-6; 6,07–6,23/m CH-2 und CH-5; 6,54/m CH-3 und CH-4.

$C_{10}H_{11}ClO$ (182,65) Ber. C 65,74 H 6,07 Cl 19,40% Gef. C 65,68 H 6,05 Cl 19,42%

α -(1-Cycloheptatrienyl)-äthylisocyanat (**4d**). Eine Lösung von 45 g (0,7 Mol) Natriumazid in 185 ml Wasser tropft man während 10 Min. unter Rühren bei 0° zu einer Lösung von 109 g (0,6 Mol) α -(1-Cycloheptatrienyl)-propionsäurechlorid in 750 ml Aceton, rührt noch 10 Min. bei 0° bis –5°, gibt 100 ml Eiswasser und 100 ml eiskaltes Benzol hinzu und trennt im vorgekühlten Scheidetrichter die organische Phase ab. Die wässrige Schicht wird zweimal mit Benzol ausgeschüttelt. Die vereinigten Benzolextrakte werden 2 Std. mit gepulvertem Calciumchlorid bei 0° getrocknet, vom Calciumchlorid abfiltriert und 2 Std. zum Rückfluss erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels destilliert das Produkt bei 48°/0,13 Torr: 69,4 g **4d** (72,6%). n_D^{20} : 1,5248. IR. (fl.): 4,39, 14,05. UV. (C_6H_{12}): 2650 (3900). NMR. ($CDCl_3$): 1,38/d, $J = 7,0$ CH_3 - α ; 4,25/q, $J = 7,0$ CH- α ; 2,18 + 2,46/2 \times 2d, $J = 13,0 + 7,1$ CH_2 -7; 5,24–5,50/m CH-6; 6,06–6,22/m CH-2 und CH-5; 6,53/m CH-3 und CH-4.

$C_{10}H_{11}NO$ (161,21) Ber. C 74,57 H 6,88 N 8,69% Gef. C 74,49 H 6,78 N 8,73%

α -(1-Cycloheptatrienyl)-isobuttersäure (**5a**). Eine Lösung von 400 g (1,7 Mol) teilsomerisiertem α -(Cycloheptatrienyl)-isobuttersäure-*n*-butylester wird in einer Lösung von 86 g (2,15 Mol) Natriumhydroxid in 400 ml Wasser und 650 ml Methylcellosove 13 Std. zum Rückfluss erhitzt. Dann giesst man die Lösung in 1,5 l Wasser und extrahiert dreimal mit wenig Äther. Die wässrige Phase wird mit 190 ml konzentrierter Salzsäure angesäuert und achtmal mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherauszüge werden mit Magnesiumsulfat getrocknet, der Äther abgedampft und die Säure bei 130–132°/0,4 Torr (268,4 g, 89%) destilliert. Das Destillat kristallisiert beim Stehen im Kühlschrank zu einer halbfesten Masse.

Aus 690 g halbkristalliner Säure erhält man nach dreimaligem Umkristallisieren aus siedendem Pentan 124 g (41%) reine α -(1-Cycloheptatrienyl)-isobuttersäure, Smp. 94–95°. IR. (Nujol): 5,81, 13,89. UV. (C_6H_{12}): 2675 (4400). NMR. ($CDCl_3$): 1,39/s gem. CH_3 -; 2,32/d, $J = 7,1$ CH_2 -7; 5,15–5,39/m CH-6; 5,98–6,17/m CH-2 und CH-5; 6,47/m CH-3 und CH-4.

$C_{11}H_{14}O_2$ (178,2) Ber. C 74,30 H 7,87 Gef. C 74,18 H 7,90%

α -(1-Cycloheptatrienyl)-isobuttersäurechlorid (**5b**). Eine Lösung von 116,5 g (0,65 Mol) α -(1-Cycloheptatrienyl)-isobuttersäure, 154 g (1,3 Mol) frisch destilliertem Thionylchlorid und 1 ml Dimethylformamid in 650 ml Benzol wird 1 Std. zum Sieden erhitzt. Dann werden die flüchtigen Bestandteile im rotierenden Verdampfer entfernt. Den Rückstand versetzt man mit 100 ml Petroläther, filtriert und destilliert nach dem Abdampfen des Lösungsmittels das Produkt bei 63°/0,3 Torr: 120,8 g **5b** (94,5%). n_D^{20} : 1,5326. IR. (fl.): 5,52, 13,90. UV. (C_6H_{12}): 2730 (4300). NMR. ($CDCl_3$): 1,45/s gem. CH_3 -; 2,28/d, $J = 7,0$ CH_2 -7; 5,23–5,47/m CH-6; 6,07–6,30/m CH-2 und CH-5; 6,56/m CH-3 und CH-4.

$C_{11}H_{13}ClO$ (196,7) Ber. C 67,17 H 6,06 Cl 18,04% Gef. C 67,20 H 6,05 Cl 17,97%

2-(1-Cycloheptatrienyl)-isopropylisocyanat (**5c**). In eine Lösung von 98,4 g (0,5 Mol) α -(1-Cycloheptatrienyl)-isobuttersäurechlorid in 625 ml Aceton tropft man bei –5 bis 0° eine Lösung von 37,5 g (0,57 Mol) Natriumazid in 155 ml Wasser während 8 Min., rührt 20 Min., fügt dann 100 ml Eiswasser und 100 ml kaltes Benzol zu und trennt im gekühlten Scheidetrichter die Benzolphase ab. Die wässrige Schicht wird nochmals mit Benzol ausgezogen. Die vereinigten Extrakte werden

mit Calciumchlorid bei 0° getrocknet, filtriert und 2 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann dampft man das Benzol ab und destilliert das Produkt bei 59°/0,15 Torr: 70 g **5c** (80%). n_D^{20} : 1,5200. IR. (fl.): 4,35, 14,03. UV. (C_6H_{12}): 2650 (4200). NMR. ($CDCl_3$): 1,53/s gem. CH_3 -; 2,34/d, $J = 7,1$ CH_2 -7; 5,24–5,48/m CH -6; 6,05–6,30/m CH -2 und CH -5; 6,53/m CH -3 und CH -4.

$C_{11}H_{13}NO$ (175,2) Ber. C 75,40 H 7,48 N 7,99% Gef. C 75,31 H 7,55 N 7,87%

2-(1-Cycloheptatrienyl)-isopropylamin (**5d**). Eine Suspension von 52,5 g (0,3 Mol) 2-(1-Cycloheptatrienyl)-isopropylisocyanat in 200 ml konzentrierter Salzsäure wird unter Rühren auf 40° erwärmt. Es entwickelt sich CO_2 und die Temperatur steigt auf 52° an (Kühlung). Man hält etwa 10 Min. auf 45°, bis die CO_2 -Entwicklung beendet ist, giesst dann die Lösung in 600 ml Eiswasser und extrahiert viermal mit Äther. Das Wasser und die Salzsäure werden im rotierenden Verdampfer bei höchstens 60° Badtemperatur im Vakuum abgedampft, bis ein dickes Öl und wenig Wasser zurückbleiben. Man gibt 400 ml 2 N Natronlauge hinzu, extrahiert viermal mit Äther und trocknet die ätherische Lösung mit Magnesiumsulfat. Dann dampft man das Lösungsmittel ab und destilliert das Amin bei 46°/0,4 Torr: 39,6 g **5d** (88,6%). n_D^{20} : 1,5327. IR. (fl.): 14,03. UV. (C_6H_{12}): 2670 (4000). NMR. ($CDCl_3$): 1,27/s gem. CH_3 -; 1,32/s $-NH_2$; 2,30/d, $J = 7,0$ CH_2 -7; 5,21–5,45/m CH -6; 6,03–6,28/m CH -2 und CH -5; 6,50/m CH -3 und CH -4.

$C_{10}H_{15}N$ (149,2) Ber. C 80,49 H 10,09 N 9,39% Gef. C 80,44 H 10,21 N 9,59%

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] D. Bellus, G. Helferich & C. D. Weis, *Helv.* 54, 463 (1971).
 [2] A. J. Hubert & H. Reimlinger, *Synthesis* 1970, 405.
 [3] H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem.* 81, 597 (1969).
 [4] M. J. Goldstein & A. H. Gevirtz, *Tetrahedron Letters* 49, 4413 (1965).
 [5] W. Reppe & W. J. Schweckendiek, *Liebigs Ann. Chem.* 560, 104 (1948).

59. Hetarylnitrenes V.¹⁾ Reactions of Tetrazolopyrazine Ring Contraction of Nitrenodiazines in Solution

Preliminary communication²⁾

by Curt Wentrup

Institute of Organic Chemistry, University of Lausanne, CH-1005 Lausanne

(3 I 72)

Summary. Thermolysis of tetrazolopyrazine (**1**) in organic solvents gives pyrazinylnitrene (**2**) which undergoes ring contraction to 1-cyanoimidazole (**3**). 7-Methyl-5-methylthio-tetrazolo[1,5-*c*]pyrimidine (**4**) likewise gives 1-cyano-2-methylthio-4-methyl-imidazole (**6**). The two tetrazoles also undergo ring contraction to 1-cyanoimidazoles by gas chromatography, and **1** gives a low yield of **3** by photolysis. Thermolysis of **1** and **4** in cyclohexane gives aminopyrazine (**7**) and 6-amino-4-methyl-2-methylthio-pyrimidine (**8**), respectively. Tetrazolo[1,5-*a*]pyrimidines (**9**) give only 2-aminopyrimidines (**10**).

1-Cyanoimidazole, formed by thermolysis of **1** in acetic acid, reacts further to give 1-acetyl-imidazole, which with more acetic acid gives imidazole and acetic anhydride. An earlier report [2] of ring expansion of pyrazinylnitrene in acetic acid is discredited.

In protic deuteriated solvents (D_2O , CH_3OD), tetrazolopyrazine reacts as an enamine, specifically exchanging H—C(6) for deuterium.

¹⁾ Part IV: see [1].

²⁾ A full paper will be submitted to *Helv.*