

DARSTELLUNG UND REAKTIONEN VON 4H- UND 3H-AZEPINEN ⁺)

U. Gockel¹⁾, U. Hartmannsgruber²⁾, A. Steigel³⁾ und J. Sauer*

Institut für Chemie der Universität Regensburg
Universitätsstraße 31, D-8400 Regensburg

S U M M A R Y. 4H-Azepine sind durch (4+2)-Cycloadditionsreaktionen von 1,2,4-Triazinen mit Cyclopropenen zugänglich und lassen sich durch Basen in die 3H-Isomeren überführen; die Bestrahlung liefert Azabicyclo[3.2.0]heptadiene.

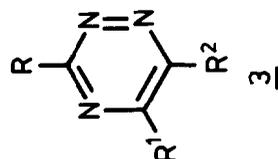
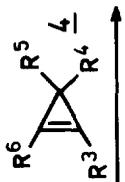
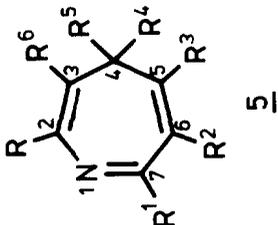
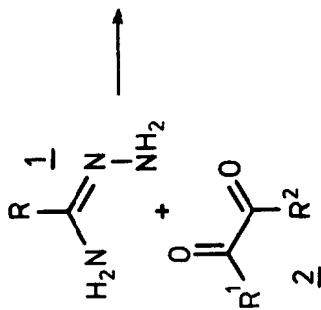
In Zusammenhang mit der Untersuchung von (4+2)-Cycloadditionen der 1,2,4-Triazine war auch an wenigen ausgewählten Beispielen die Umsetzung mit Cyclopropen und 1-Methylcyclopropen untersucht worden, die zu 4H-Azepinen führt⁴⁾. Wir berichten heute über eine weitgehend allgemeingültige Synthese dieser Verbindungsklasse sowie über ihre Überführung durch Basen in die isomeren 3H-Azepine 6 und die photochemisch ausgeloste Valenzisomerisierung zu Azabicycloheptadienen 7.

Triazine 3, aus 1,2-Diketonen 2 und Amidrazonen 1 leicht zugänglich, wurden mit den Cyclopropenen 4 zu 4H-Azepinen 5 umgesetzt, die in mittleren bis guten Ausbeuten entstehen⁵⁾.

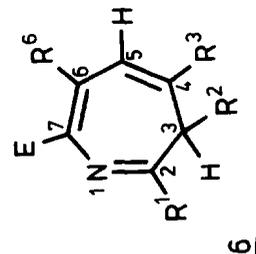
Folgende Arbeitsmethoden bewährten sich:

- Δ Wenig reaktive und thermisch belastbare Cyclopropene (z.B. 4d - 4g) wurden mit den Triazinen in möglichst konzentrierter Lösung (z.B. CH₂Cl₂ oder CH₃CN), gegebenenfalls bei erhöhter Temperatur, umgesetzt, die Reaktionen lassen sich gasvolumetrisch verfolgen.
- Δ Gasförmige Cyclopropene wurden in die Suspension der Triazine in Ether oder Benzol bei 20°C eingeleitet, das Triazin geht dabei in Lösung. Sehr reaktive Triazine setzen sich bereits bei 0°C um.
- Δ Die Reaktivitätsfolge der Triazine ist qualitativ 3f > 3b, 3c > 3i >> 3k, die der Cyclopropene analog 4b > 4a, 4c > 4d > 4e > 4f > 4g. 3k konnte nicht mehr mit Cyclopropenen zur Reaktion gebracht werden. Weiterhin gelang es uns noch nicht, stabile 4H-Azepine aus 3a zu erhalten.

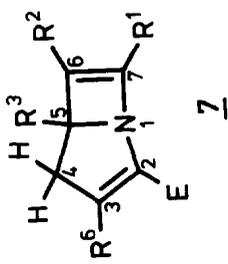
Konstitutionsbeweisend für 5 sind insbesondere die NMR-Daten. Protonen in Position 3, 5 und 6 des 4H-Azepins finden sich im olefinischen Bereich zwischen $\delta = 5.48-7.20$ ppm. Das Proton in Position 7 erscheint bei sehr tiefem Feld zwischen $\delta = 8.33-8.74$ ppm. Im Tieftemperaturspektrum aller Azepine 5 absorbieren Protonen in Stellung 4 zwischen $\delta = 3.18-3.81$ für das äquatoriale bzw. 2.72-2.99 ppm für das axiale Proton mit $\Delta\nu$ zwischen 0.45-1.07 ppm (bei 60 MHz). Sofern $R^4 = R^5 = H$ beobachtet man Kopplungskonstanten zwischen 11.5-12.5 Hz⁶⁾. Bei in Position 4 monosubstituierten 4H-Azepinen (R^4 oder $R^5 = H$) kann aus den chemischen Verschiebungen des



3 ⁺) R ¹	R ²	4 ⁺) R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	5 ⁺) R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	%
H	H	H	H	H	H	E	Me	Ph	H	H	Ph	22
H	Ph	H	H	H	Me	E	Ph	Ph	H	H	Ph	48
E	H	Me	H	H	H	E	Me	H	H	H	H	53
E	Ph	H	Me	H	H	E	Ph	Ph	H	H	Ph	53
E	H	Me	Me	H	H	E	Ph	Ph	H	H	Ph	87
E	Me	Ph	H	H	Ph	E	Ph	Ph	H	H	H	58
E	H	Ph	H	H	H	E	Ph	Ph	Me	H	H	42
E	Ph	Ph	Ph	H	H	E	Ph	Me	H	H	H	17
E	Ph	Ph	Ph	H	H	E	Ph	Ph	H	H	Me	56
E	P-F-C ₆ H ₄	Ph	Ph	H	Ph	E	P-F-C ₆ H ₄	Ph	H	H	Ph	34
Ph	H	Ph	H	H	H	E	Ph	Ph	H	H	Ph	76



6 ⁻) R ¹	R ²	R ³	R ⁶	%
Ph	Ph	Ph	Ph	73
Ph	Me	Ph	Ph	56
Ph	H	Ph	Ph	78
Me	Me	Ph	Ph	60
P-F-C ₆ H ₄	P-F-C ₆ H ₄	Ph	Ph	82
Ph	Ph	Me	H	30
Ph	Ph	H	H	60
Ph	H	H	H	35



7 ⁻) R ¹	R ²	R ³	R ⁶	%
Ph	Ph	Ph	Ph	65
Me	Ph	Ph	Ph	80-95
Ph	H	Ph	Ph	90-95
Me	Me	Ph	Ph	90-95

+) E = CO₂CH₃

++) nicht isoliert, NMR-spektroskopisch identifiziert

Protons geschlossen werden, daß der Substituent in axialer Anordnung steht. Die Zuordnung axial/aquatorial wird außer durch die Werte der chemischen Verschiebungen durch Untersuchungen mit $\text{Eu}(\text{fod})_3$ gestützt.

Die ^{13}C -Spektren weisen als charakteristische, konstitutionsbeweisende Absorptionen die Signale für C-4 zwischen $\delta = 24.6\text{--}52.0$ ppm mit der erwarteten Multiplizität auf; C-7 absorbiert bei sehr tiefem Feld zwischen $\delta = 161\text{--}171$ ppm (Ausnahme 5t: $\delta = 142.2$ ppm).

Die Ringinversion zeigt ΔG^\ddagger -Werte zwischen 7 bis 17 [kcal/mol]⁷⁾ je nach Substitutionsart. Die protonierten Verbindungen (5m-H⁺, 5p-H⁺, 5t-H⁺) weisen wie in der 1,2-Diazepinserie⁸⁾ um 1.7-2.4 kcal/mol verminderte Aktivierungsbarrieren auf. Insbesondere sterische Faktoren, welche ein Durchschwingen durch die planare 7-Ring-Anordnung erschweren, scheinen die Konformationsänderung zu verlangsamen; dagegen beschleunigen Faktoren, welche eine Einebnung der Wannenform begünstigen, den Durchschwingvorgang (5h).

Die zum Teil ausgeprägte Thermolabilität der 4H-Azepine 5 gibt einem Studium der thermischen sigmatropen Umwandlung zu 3H-Azepinen 6 wenig Erfolgchancen. An ausgewählten Beispielen konnten wir mit Methanolat in siedendem Methanol die Umwandlung zu 6 erreichen. Bei schwach substituierten Vertretern senken offensichtlich Folgereaktionen die Ausbeuten sehr stark. Die NMR-Spektren⁶⁾ sind wiederum konstitutionsbeweisend. In 6c beobachtet man im Tieftemperaturspektrum ein AB-System mit $J = 12$ Hz ($\delta = 1.89$ und 5.00 ppm). Bei den an C-3 monosubstituierten Derivaten von 6 zeigt die tiefe Lage für das Proton ($\delta = 5.35\text{--}6.60$ ppm) die axiale Anordnung des Substituenten. In dem Tieftemperaturspektrum der Verbindung 6g können beide Isomere ($R^2 = \text{axial}$ bzw. aquatorial) erkannt werden. In den ^{13}C -NMR-Spektren findet sich C-3 zwischen $\delta = 34.9\text{--}54.1$ ppm je nach Substitutionsgrad mit der erwarteten Multiplizität. C-2 erscheint bei wesentlich höherem Feld ($\delta = 142.5\text{--}146.3$ ppm) als C-7 in den isomeren 4H-Azepinen 5.

Bestrahlung von 4H-Azepinen 5 mit Mitteldruck- und Hochdruckbrennern unter Ausfilterung kurzweiliger Anteile ($\lambda < 280$ nm) liefert die zum Teil recht thermolabilen Bicyclen 7, welche bei Bestrahlung mit $\lambda < 280$ nm wieder in die Edukte 5 rückverwandelt werden; auch die Thermolyse (Acetonitril, 80°C) liefert glatt die Monocyclen 5 zurück. Soweit unsere vorläufigen photomechanistischen Studien Aussagen erlauben, handelt es sich bei den Photoreaktionen $\underline{5} \rightleftharpoons \underline{7}$ um Singulettreaktionen. Die sensibilisierte Photolyse von 7 liefert ein sehr komplexes Produktspektrum, das noch nicht analysiert werden konnte. Wir konnten bislang keine Produkte erkennen, welche eine Aza-d π -methan-Umlagerung wahrscheinlich machen⁹⁾.

Zur Konstitutionssicherung von 7 tragen wiederum besonders die NMR-Spektren bei. Die geminale CH_2 -Gruppe an C-4 ($\delta_{\text{AB}} = 3.02\text{--}4.13$ ppm, $J = 17.5\text{--}18$ Hz) zeigt ein in Lage und Kopplungskonstanten charakteristisches AB-Signal. Die bicyclische Struktur wird durch zwei ^{13}C -Signale im Bereich sp^3 -hybridisierter Kohlenstoffatome zweifelsfrei bewiesen: C-4 zwischen $\delta = 42.1\text{--}43.8$ ppm weist im off-resonance-Spektrum ein Triplett auf, das quartäre C-5 erscheint zwischen $\delta = 77.8\text{--}79.0$ ppm gleichfalls sehr lagekonstant als Singulett.

Die weitere Untersuchung der in dieser Kurzmitteilung beschriebenen Verbindungen und Reaktionen ist in Arbeit.

Der DEUTSCHEN FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT, dem VERBAND DER CHEMISCHEN INDUSTRIE und der BASF-Aktiengesellschaft sei für stets gewährte Unterstützung mit Sachmitteln und Chemikalien herzlich gedankt.

LITERATUR

- +) Herrn Professor Dr. M. Seefelder mit den besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.
- 1) Aus der Dissertation U. Gockel, Universität Regensburg 1979.
 - 2) Aus der Staatsexamensarbeit U. Hartmannsgruber, Universität Regensburg 1978.
 - 3) Aus der Dissertation A. Steigel, Universität Regensburg 1971.
 - 4) W. Dittmar, J. Sauer und A. Steigel, Tetrahedron Letters 1969, 5171.
 - 5) Alle isolierten Verbindungen zeigten bei der Elementaranalyse korrekte Werte für C, H und N, bei der Molmassen-Bestimmung die erwarteten Werte. Die angegebenen NMR-Daten beziehen sich im Regelfall auf CDCl_3 -Losungen, chemische Verschiebungen in ppm bezogen auf TMS, zumeist als innerer Standard. Nähere Angaben siehe Lit. 1-3. Von allen isolierten Verbindungen wurden auch IR- und UV-Spektren aufgenommen, die mit den Strukturvorschlägen im Einklang stehen.
 - 6) Alle angegebenen Werte der chemischen Verschiebungen und der Kopplungskonstanten resultieren aus einer Spektrenanalyse nach 1. Ordnung. Eine Computer-Simulation steht noch aus.
 - 7) Die ΔG^\ddagger -Werte beziehen sich auf die Koaleszenztemperaturen [$\Delta G^\ddagger/T_c$ ($^\circ\text{K}$)] 5a: 8.4/177.5; 5e: 12.1/249; 5f: 10/205; 5h: 6.6/138; 5i: 10.9/227.5, 5l: 13.8/271; 5m: 14.8/299, 5t: 17.0/344. N-protonierte 4H-Azepine können zum Teil in reversibler Reaktion durch $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ -Zusatz NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden.
 - 8) D.J. Harries, M.T. Thomas, V. Snieckus und E. Klingsberg, J. Can. Chem., 52, 2805 [1974].
 - 9) H. Kolbinger, G. Reissenweber und J. Sauer, Tetrahedron Letters, 1976, 4321.

(Received in Germany 30 November 1979)