

95. Eine Cyanogruppe als Dienophil in einer intramolekularen $\pi 4 + \pi 2$ -Cycloaddition

von Karl-Heinz Pfoertner und Willi E. Oberhänsli

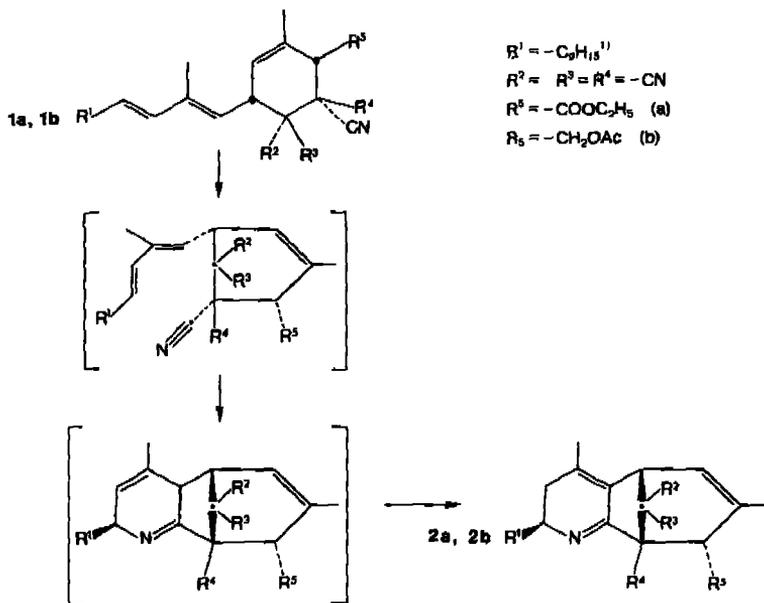
Chemische Forschungsabteilung und Abteilung für Physik und physikalische Chemie der
F. Hoffmann-L. a Roche & Co. AG., Basel

(6. II. 75)

Summary. At elevated temperatures the 11,14-cycloadducts of tetracyanoethylene with esters of retinoic acid or with retinol acetate are transformed into 5,9-methano-2*H*-cyclohepta[*b*]pyridines by intermolecular $\pi 4 + \pi 2$ -cycloaddition of a cyano group followed by a double bond shift. The resulting structure was determined by x-ray analysis.

In der vorhergehenden Arbeit [1] sind Additionsreaktionen von Tetracyanoäthylen an Vitamin A-Derivate beschrieben worden. Die daraus resultierenden Cycloaddukte **1a** und **1b** weisen die Besonderheit auf, dass bei ihnen eine intramolekulare Cycloaddition gewisser Cyanogruppen sterisch begünstigt ist. Als Folge davon erhält man bereits unter relativ milden Bedingungen, nämlich schon bei 80°, die 5,9-Methano-2*H*-cyclohepta[*b*]pyridine **2a** und **2b**. In ihnen ist die durch die Cyclo-

Schema



1) $-C_9H_{15} =$

addition neu entstandene Doppelbindung in die Konjugation zu der aus dem Nitril hervorgegangenen Doppelbindung verschoben. Die primär auftretenden Cycloaddukte mit den isolierten Doppelbindungen werden nicht gefasst.

Solche intramolekularen Cycloadditionen sind als $\pi_4s + \pi_2s$ -Reaktionen nicht nur symmetrie-kontrolliert [2], sondern verlaufen aus geometrischen Gründen auch regiospezifisch [3]. Sie finden bereits Verwendung zum stereokontrollierten Aufbau substituierter carbo- und heterocyclischer 5,6- und 6,6-Ringsysteme [4]. Durch die hier beschriebene Möglichkeit des Aufbaues von 6,7-Ringsystemen mit überbrücktem Siebenring wird ihr Anwendungsbereich entsprechend erweitert.

Da die üblichen spektroskopischen Methoden nicht ausreichten, um die Strukturen der Endprodukte **2a** und **2b** aufzuklären, wurde von **2a** eine Röntgenstrukturanalyse durchgeführt. Ihre Beschreibung findet sich im experimentellen Teil.

Herrn *K. Schaffner* danken wir für die Durchführung der chemischen Reaktionen, den Dres. *W. Arnold* und *W. Vetter* sowie Frll. Dr. *M. Grosjean* für die Aufnahme und Interpretation der Spektren und dem Mikroanalytischen Laboratorium unserer Firma (Leitung Dr. *A. Dirschel*) für die Analysen.

Experimenteller Teil

Äthyl-(9,10,10-tricyano-4,7-dimethyl-2-(2,6,6-trimethyl)-cyclohexen-1-yl-3,5,8,9-tetrahydro-5,9-methano-2H-cyclohepta[b]pyridin-8-yl)carboxylat (2a). a) 1,5 g (3,3 mmol) **1a**²⁾ werden in 60 ml Cyclohexan aufgeschlämmt und 2 Std. unter Rückfluss erhitzt. Dabei wandelt sich die aufgeschlämmte kristalline Substanz in ein feines Pulver um. Nach dem Abkühlen erhält man 1,2 g. Diese werden aus 50 ml 96proz. Äthanol umkristallisiert: 1,1 g (73,3%) weisse Kristalle vom Smp. 186°.

b) 32 g (0,097 mol) Vitamin-A₁-säure-äthylester (*Roche*) werden in 600 ml Chloroform gelöst. Zu dieser Lösung gibt man unter Rühren portionenweise 12,4 g (0,098 mol) Tetracyanoäthylbenzol (*purum, Fluka*) und rührt 2 Std. bei RT. Man dampft i.V. sorgfältig zur Trockne ein, schlämmt den Rückstand in 600 ml Cyclohexan auf und kocht 2 Std. unter Rückfluss. Nach dem Abkühlen filtriert man die ausgefallene Substanz (36,5 g) ab und kristallisiert sie aus 1600 ml 96proz. Äthanol um. Man erhält 26 g (58,5 %) weisse Kristalle wie oben.

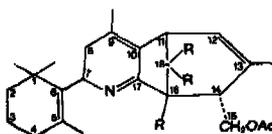
$C_{28}H_{32}N_4O_2$ (456,58) Ber. C 73,65 H 7,06 N 12,27% Gef. C 73,66 H 7,14 N 11,99%

NMR. (100 MHz, $CDCl_3$)³⁾: 0,96 s (3H) und 1,03 s (3H, $(CH_3)_2C(1)^4$); 1,34_s t, $J = 7$ Hz (3H, Ester- CH_3); 1,49 s (3H, $CH_3-C(9)$); 1,81 d, $J = 0,9$ Hz (3H, $CH_3-C(9)$); 1,85 s, plus Fernkopplungen, (3H, $CH_3-C(5)$); 2,0–2,5 m (2H, $H_2C(3)$); 3,87 s, plus Fernkopplungen (1H, H-C(14)); 3,99 d, $J = 7,3$ Hz (1H, H-C(11)); 4,0–4,2 d (?) (1H, H-C(7)); 4,23 Zentrum des AB-Teils eines ABX_3 -Teilspektrums (2H, Ester- CH_2); 5,92 d × d × q, $J = 7,3$ Hz, $J = 1,5$ Hz, $J = 1$ Hz (1H, H-C(12)). – MS.: Signifikante Signale bei m/e 456 (40%, M^+); 455 (16%); 441 (17%); 391 (13%); 383 (26%, $M - COOC_2H_5$); 333 (100%, $M - 2,6,6$ -Trimethyl-1-cyclohexen-1-yl, C_9H_{18}). – IR. (KBr, cm^{-1}): 2258, sehr schwach (C≡N); 1743 (C=O, Ester); 1699 (C=N); 1650 (C=C, konjugiert); 1185 (C–O–C, Ester).

²⁾ Zur Herstellung von **1a** und **1b** siehe [1].

³⁾ Chemische Verschiebungen in ppm. Angegeben werden nur die signifikanten Signale: Bei Multipletten bezieht sich die Verschiebung auf die Mitte des Multipletts. Interner Standard: Tetramethylsilan.

⁴⁾ Die Numerierung orientiert sich an dem zugrunde liegenden Vitamin A-Derivat (siehe auch [1]):



Röntgenstrukturanalyse von 2a. – Verbindung 2a kristallisiert in farblosen, monoklinen Prismen. Ihre wichtigsten Kristallkonstanten sind in Tab. 1 zusammengefasst.

Tabelle 1. *Kristallkonstanten von 2a*

Raumgruppe	$P 2_1/c$	
a ^{b)}	21,156 ± 0,010 Å	
b	8,198 ± 0,005 Å	
c	15,321 ± 0,007 Å	
β	102,78 ± 0,03°	
V	2591,4	Å ³
ρ _{exp.}	1,16	g/cm ³
ρ _{ber.}	1,18	g/cm ³
Z	4	

Tabelle 2. *Koordinaten der Atome (e.s.d. · 10⁴)*

ATOM	X	Y	Z
C(1)	0,0798 (3)	0,2955 (8)	0,0857 (4)
C(2)	0,1128 (3)	0,4105 (7)	0,0554 (4)
C(3)	0,1717 (3)	0,3723 (6)	0,0172 (4)
C(4)	0,2288 (2)	0,3184 (6)	0,0900 (3)
C(5)	0,2818 (3)	0,3982 (6)	0,1330 (4)
C(6)	0,3317 (3)	0,3034 (7)	0,1985 (4)
C(7)	0,3124 (2)	0,1324 (7)	0,2246 (3)
N(8)	0,2576 (2)	0,0522 (5)	0,1620 (3)
C(9)	0,2219 (2)	0,1452 (6)	0,1074 (3)
C(10)	0,1594 (2)	0,0848 (6)	0,0431 (3)
C(11)	0,0994 (2)	0,1151 (7)	0,0860 (3)
C(12)	0,3697 (2)	0,0134 (7)	0,2473 (4)
C(13)	0,3905 (3)	-0,0298 (10)	0,3463 (5)
C(14)	0,4607 (6)	-0,1241 (17)	0,3579 (8)
C(15)	0,4638 (6)	-0,2302 (16)	0,2857 (10)
C(16)	0,4530 (4)	-0,1596 (10)	0,2028 (7)
C(17)	0,3978 (3)	-0,0419 (8)	0,1847 (5)
C(18)	0,1555 (2)	0,2068 (6)	-0,0371 (3)
C(19)	0,2075 (3)	0,1711 (7)	-0,0837 (4)
N(20)	0,2500 (3)	0,1400 (8)	-0,1155 (4)
C(21)	0,0922 (3)	0,2003 (7)	-0,0983 (4)
N(22)	0,0420 (3)	0,1846 (9)	-0,1419 (4)
C(23)	0,1618 (2)	-0,0851 (6)	0,0159 (3)
N(24)	0,1628 (3)	-0,2130 (6)	-0,0112 (4)
C(25)	0,2977 (3)	0,5714 (8)	0,1162 (5)
C(26)	0,3770 (4)	0,0012 (10)	0,0849 (5)
C(27)	0,4045 (4)	0,1229 (12)	0,4052 (5)
C(28)	0,3341 (6)	-0,1248 (16)	0,3745 (6)
C(29)	0,0186 (3)	0,3277 (10)	0,1176 (5)
C(30)	0,1156 (2)	0,0491 (8)	0,1802 (4)
O(31)	0,1119 (2)	-0,1096 (6)	0,1789 (3)
O(32)	0,1319 (2)	0,1317 (6)	0,2467 (3)
C(33)	0,1305 (5)	-0,1887 (11)	0,2684 (5)
C'(34)	0,1761 (13)	-0,3116 (32)	0,2550 (13)
C(34)	0,1233 (11)	-0,3567 (23)	0,2532 (11)

^{b)} Die Zellkonstanten wurden aus den gemessenen Diffraktometerwinkeln von 16 Reflexen errechnet und ihre Werte mit Hilfe der Methode der kleinsten Fehlerquadrate verbessert.

Der untersuchte Kristall besass die Dimensionen $0,5 \times 0,3 \times 0,2$ mm. Zur Ermittlung der benötigten Beugungsintensitäten mit Hilfe eines Vierkreisdiffraktometers⁶⁾ ($MoK\alpha$ -Strahlung) bedienten wir uns der « ω -scan»-Technik. Dabei arbeiteten wir im Bereich $\Theta \approx 0-15^\circ$ mit Differenzfiltern, im Bereich $\Theta = 15-25^\circ$ dagegen mit einem normalen β -Filter. 2674 der insgesamt gemessenen 4567 Reflexe hatten eine Nettointensität, die doppelt so gross war wie die Standardabweichung der Messung. Nur sie wurden zur Strukturbestimmung herangezogen, die wir in Abwesenheit eines Schweratoms mit einer direkten Methode⁷⁾ [5] durchführten. Zu diesem Zweck mussten die Beugungsintensitäten im Anschluss an die Lorentz- und Polarisations-Korrektur in normierte Strukturaktoren (E -Werte) umgewandelt werden. Die Berechnung der Wilson-Statistik [6] und der E -Wert-Statistik [7] lieferte folgende Werte:

\bar{B}	5,08
$\langle E \rangle$	0,80
$\langle E ^2 \rangle$	1,01
$\langle E^2 - 1 \rangle$	1,02

Die Phasenentwicklung wurde durch 8 Startphasen eingeleitet und für 529 E -Werte ($E > 1.6$) zu Ende geführt. Derart mit Phasen versehen gelangten die E -Werte in die Fourier-Berechnung, welche die Struktur der Verbindung ergab. Die für die Atomparameter erhaltenen Werte wurden nach der Methode der kleinsten Fehlerquadratsumme unter Berücksichtigung anisotroper Temperaturfaktoren bis zu einem R -Wert von 10,0% verfeinert. Die Wasserstofflagen wurden nicht bestimmt.

Ergebnisse. - Die durch die Atomkoordinaten (Tab. 2) gegebene Struktur von **2a** ist in Fig. 1 dargestellt, der auch die willkürliche Nummerierung der Atome zu entnehmen ist. Dagegen ver-

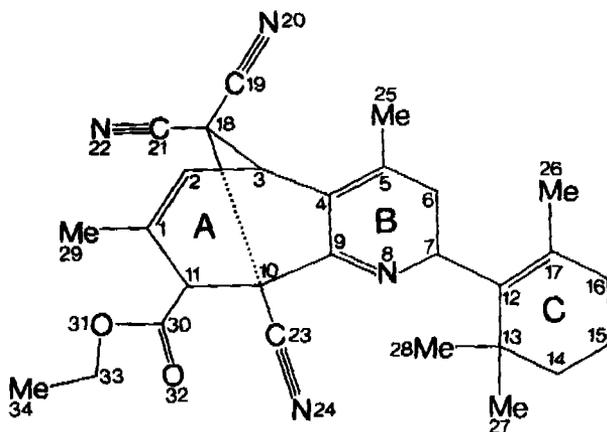


Fig. 1. Nummerierungsschema der Atome

mittelt die Stercoprojektion der Fig. 2 einen Eindruck von der räumlichen Anordnung der Atome in der Molekel [8]. Man erkennt, dass der überbrückte Siebenring A zwei Ebenen bildet, die an der Verbindungslinie C(3)-C(10) (um einen Diederwinkel von 68°) gegeneinander abgewinkelt sind. Mit der Angabe der Torsionswinkel macht Fig. 3 eine Aussage über die Konformationen der vorliegenden Ringsysteme. Danach liegen die Ringe B und C angenähert als Halbsessel vor, d. h. die Atome 6 und 7 befinden sich unterhalb und die Atome 14 und 15 oberhalb der entsprechenden Ringebene. Allerdings ist im Ring B die Abweichung der Atome C(6) ($-0,10 \text{ \AA}$) und C(7) ($+0,12 \text{ \AA}$) von der durch alle Ringatome gelegten «besten Ebene» relativ klein. Die Kombination der be-

⁶⁾ Hilger & Watts Y290/PDP 8.

⁷⁾ Symbolisches Additionsverfahren.

Tabelle 3. Bindungswinkel [Grad] (Die geschätzten durchschnittlichen Standardabweichungen betragen 0.5°)

C(2) -C(1)-C(11)	121,8°	N(8) - C(9) -C(10)	122,3°	C(14)-C(15)-C(16)	115,9°
C(2) -C(1)-C(29)	123,4	C(9) -C(10)-C(11)	109,8	C(15)-C(16)-C(17)	114,2
C(11)-C(1)-C(29)	114,8	C(9) -C(10)-C(18)	100,6	C(12)-C(17)-C(16)	123,6
C(1) -C(2)-C(3)	122,1	C(9) -C(10)-C(23)	114,1	C(12)-C(17)-C(26)	124,4
C(2) -C(3)-C(4)	111,3	C(11)-C(10)-C(18)	108,6	C(16)-C(17)-C(26)	112,0
C(2) -C(3)-C(18)	106,1	C(11)-C(10)-C(23)	110,7	C(3) -C(18)-C(10)	99,6
C(4) -C(3)-C(18)	100,4	C(18)-C(10)-C(23)	112,5	C(3) -C(18)-C(19)	109,0
C(3) -C(4)-C(5)	131,5	C(1) -C(11)-C(10)	113,2	C(3) -C(18)-C(21)	115,4
C(3) -C(4)-C(9)	108,9	C(1) -C(11)-C(30)	110,7	C(10)-C(18)-C(19)	109,8
C(5) -C(4)-C(9)	119,4	C(10)-C(11)-C(30)	108,1	C(10)-C(18)-C(21)	111,2
C(4) -C(5)-C(6)	117,7	C(7) -C(12)-C(13)	114,7	C(19)-C(18)-C(21)	111,2
C(4) -C(5)-C(25)	125,1	C(7) -C(12)-C(17)	121,4	C(18)-C(19)-N(20)	176,2
C(6) -C(5)-C(25)	117,1	C(13)-C(12)-C(17)	123,9	C(18)-C(21)-N(22)	174,3
C(5) -C(6)-C(7)	117,2	C(12)-C(13)-C(14)	106,0	C(10)-C(23)-N(24)	175,2
C(6) -C(7)-N(8)	116,8	C(12)-C(13)-C(27)	111,2	C(11)-C(30)-O(31)	110,0
C(6) -C(7)-C(12)	112,9	C(12)-C(13)-C(28)	109,0	C(11)-C(30)-O(32)	124,6
N(8) -C(7)-C(12)	109,7	C(14)-C(13)-C(27)	105,5	O(31)-C(30)-O(32)	125,3
C(7) -N(8)-C(9)	115,5	C(14)-C(13)-C(28)	117,4	C(30)-O(31)-C(33)	114,7
C(4) -C(9)-N(8)	130,2	C(27)-C(13)-C(28)	107,7	O(31)-C(33)-C(34)	102,8
C(4) -C(9)-C(10)	107,5	C(13)-C(14)-C(15)	113,5	O(31)-C(33)-C(34)	106,1

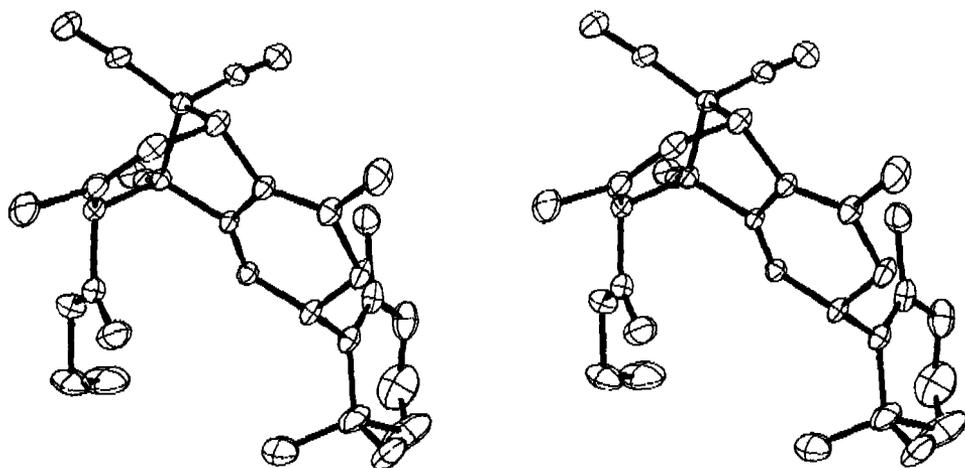


Fig. 2. Stereoprojektion

rechneten Atomabstände (Fig. 4) mit den ebenfalls berechneten Bindungswinkeln (Tab. 3) gestattet die Zuordnung der Mehrfachbindungen. Dabei geben sich die drei Nitrilgruppen der Molekel durch ihre gestreckte Form (Bindungswinkel 174–176°) und durch ihre kurzen Bindungslängen (1,13–1,14 Å) zu erkennen. Erwähnenswert ist auch, dass die Methylgruppe C(34) im Kristall zwei Lagen einnimmt, für deren Besetzungsfaktoren die Verfeinerung nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate 53% bzw. 46% ergibt. Schliesslich zeigen die anomalen Atomabstände C(13)-C(14); C(14)-C(15); C(15)-C(16) an, dass der Ring C ungeordnet vorliegt, was bei dieser Art von substituierten Cyclohexen-Ringen häufig beobachtet wird [9].

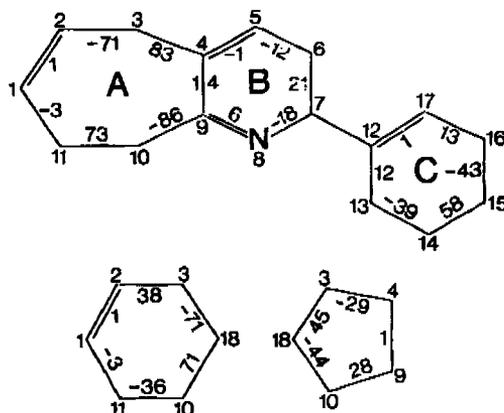
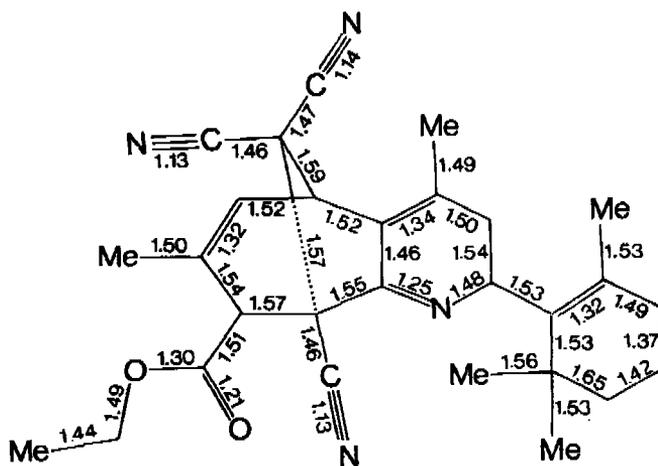


Fig. 3. Torsionswinkel

Fig. 4. Bindungslängen (c.s.d. $\sim 0.008 \text{ \AA}$)

{9,10,10-Tricyano-4,7-dimethyl-2-(2,6,6-trimethyl-cyclohexen-1-yl)-3,5,8,9-tetrahydro-5,9-methano-2H-cyclohepta[b]pyridin-8-yl}methyl-acetat (**2b**). 156 g (0,475 mol) Vitamin A₁-Acetat (Roche) werden in 1,8 l Chloroform gelöst. Zu dieser Lösung gibt man unter Rühren 64 g (0,5 mol) Tetracyanoäthylen (purum, Fluka) in kleinen Portionen und rührt 2,5 Std. bei RT. Anschliessend versetzt man mit Aktivkohle (Norit SX-1), filtriert, engt die Lösung i.V. bis zur breiartigen Konsistenz ein und verdrängt das restliche Chloroform durch mehrmaliges Abdampfen mit Cyclohexan. Schliesslich erhitzt man den Rückstand in 1,6 l Cyclohexan unter Rückfluss. Nach 1 Std. sind 88 g der farblosen Substanz ausgefallen, die abfiltriert werden. Nach einer weiteren Stunde erhält man auf diese Weise 54,5 g und nach einer dritten Stunde 30,5 g. Die letzte Charge ist schwach rosa gefärbt und wird aus Aceton/Wasser umkristallisiert (25,5 g) so dass die Ausbeute insgesamt 168 g (77,5%) beträgt. Smp. 244°.

$C_{28}H_{32}N_4O_2$ (456,57) Ber. C 73,65 H 7,06 N 12,27 Gef. C 73,66 H 6,99 N 12,29%

¹H-NMR. (100 MHz, CDCl₂/DMSO 2:1): 1,0, s (3H) und 1,04, s (3H, (CH₃)₂C(1)⁴): 1,49, s (3H, CH₃-C(9)); 1,80, m plus Fernkopplungen und 1,89, s (6H, CH₃-C(5), CH₃-C(13)); 2,07, s (3H, Acetyl-CH₃); ca. 2,25, m (2H, H₂C(8)); 3,35, m (1H, H-C(14)); 4,1 bis 4,4, m (4H, H-C(7), H-C(11), H₂C(15)); 4,88, m, u.a. $J = 7 \text{ Hz}$ (1H, H-C(12)). -MS.: Signifikante Signale bei m/e 456 (14%, M⁺); 441 (8%); 383 (73%, M - CH₂OAc); 333 (7%, M - 2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-

yl, C_9H_{15}) 309 (18%); 291 (20%); 268 (15%); 267 (21%); 43 (100%, CH_3CO-). – IR. (KBr, cm^{-1}): 2254 sehr schwach ($-C\equiv N$); 1744 ($C=O$, Ester); 1699 ($-C=N-$) 1647, 1598 ($-C=C-$, konjugiert); 1234 ($-C-O-C-$, Ester).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] K. Pfoertner, *Helv.* 58, 833 (1975).
 [2] R. B. Woodward & R. Hoffmann, *Angew. Chem.* 81, 797 (1969).
 [3] A. Hassner, *J. org. Chemistry* 33, 2684 (1968).
 [4] H. W. Gschwend & H. P. Meier, *Angew. Chem.* 84, 291 (1972).
 [5] D. Sayre, *Acta crystallogr.* 5, 60 (1952). H. Hauptmann & J. Karle, *Amer. crystallogr. Assoc. Monograph* Nr. 3 (1953).
 [6] A. J. C. Wilson, *Nature* 150, 152 (1942).
 [7] J. L. Karle, K. S. Dragonette & S. A. Brenner, *Acta crystallogr.* 19, 713 (1965).
 [8] C. K. Johnson, Oak Ridge National Laboratory Report, ORNL-3794.
 [9] C. H. Stam, *Acta crystallogr.* B28, 2936 (1972).

96. Die basenkatalysierte Umlagerung von 9,10,10-Tricyano-5,9-methano-2,3,5,9-tetrahydro-cyclohepta[b]pyridinen

von Karl-Heinz Pfoertner

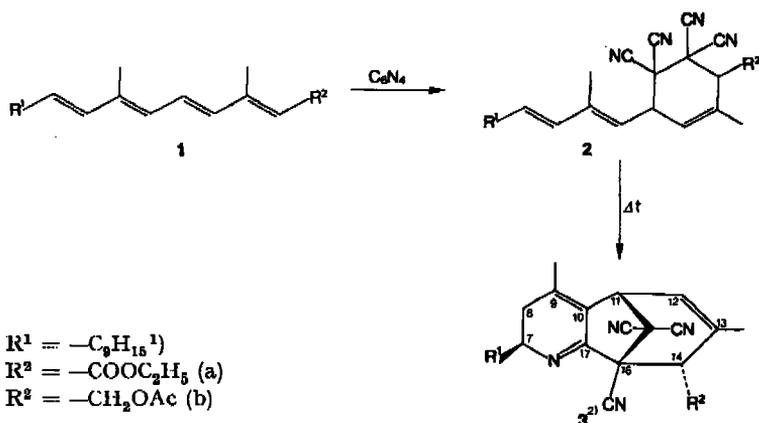
Chemische Forschungsabteilung

und Walter Meister, Willi E. Oberhänsli, Peter Schönholzer und Walter Vetter

Abteilung für Physik und physikalische Chemie der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG., Basel

(6. II. 75)

Summary. The base catalyzed rearrangement of 9,10,10-tricyano-5,9-methano-2,3,5,9-tetrahydro-cyclohepta[b]pyridines depends on the nature of the substituent at C(14). Seven products were isolated and identified. One structure resulting from a further ring closure was determined by x-ray analysis.



¹⁾ $-C_9H_{15} = H_3C$

²⁾ Die Numerierung orientiert sich am zugrunde liegenden Vitamin-A-Skelett. Siehe ⁶⁾.