

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. B* **28**, 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

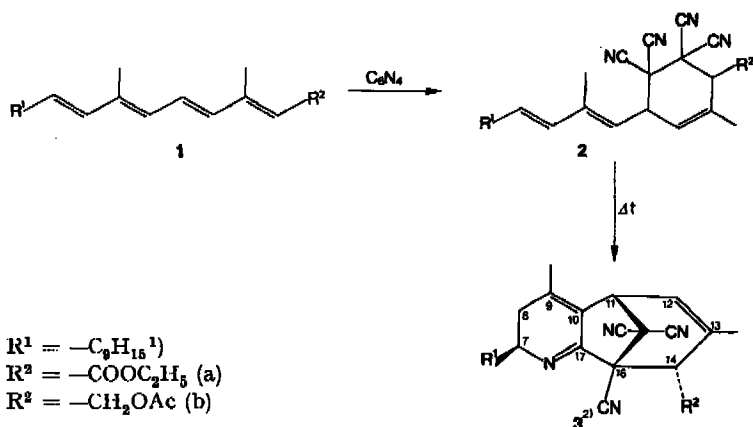
Chemische Forschungsabteilung

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.



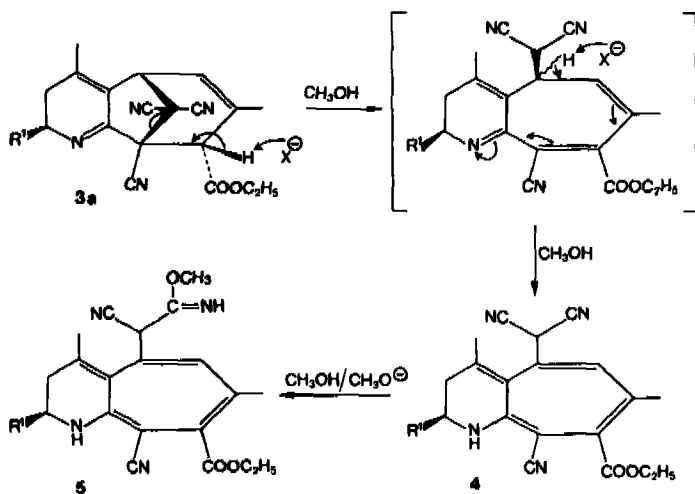
¹⁾ $-C_9H_{15} = H_3C \begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ \text{Cyclohexene ring} \\ | \\ CH_3 \end{array}$

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

Die *Diels-Alder*-Reaktion von Vitamin-A-Derivaten **1** mit Tetracyanoäthylen liefert u.a. Cycloaddukte der Formel **2** [1], in welchen eine der vier Cyanogruppen zu einer intramolekularen ($\pi 4 + \pi 2$) Cycloaddition befähigt ist. Aus der erneuten Cycloaddition erhält man unter Verschiebung der C,C-Doppelbindung 9,10,10-Tricyano-5,9-methano-2,3,5,9-tetrahydro-cyclohepta[*b*]pyridine **3** [2], die sich unter dem Einfluss von Basen umlagern. Dabei lassen sich zwei Reaktionstypen unterscheiden, je nachdem ob dem Rest R^2 eine Carboxyl- (**3a**) oder eine Hydroxymethylgruppe (**3b**) zugrunde liegt. Im Fall **3a** ist im Gegensatz zu **3b** das H-Atom an C(14) aktiviert, andererseits kann sich nur bei **3b** aus der potentiellen Hydroxymethylgruppe R^3 und dem Nitril an C(16) basenkatalysiert ein fünfgliedriges Imidolacton bilden. Daher resultieren aus der mit **3b** beginnenden Reaktionsfolge andere Strukturen als aus derjenigen, die von **3a** ausgeht.

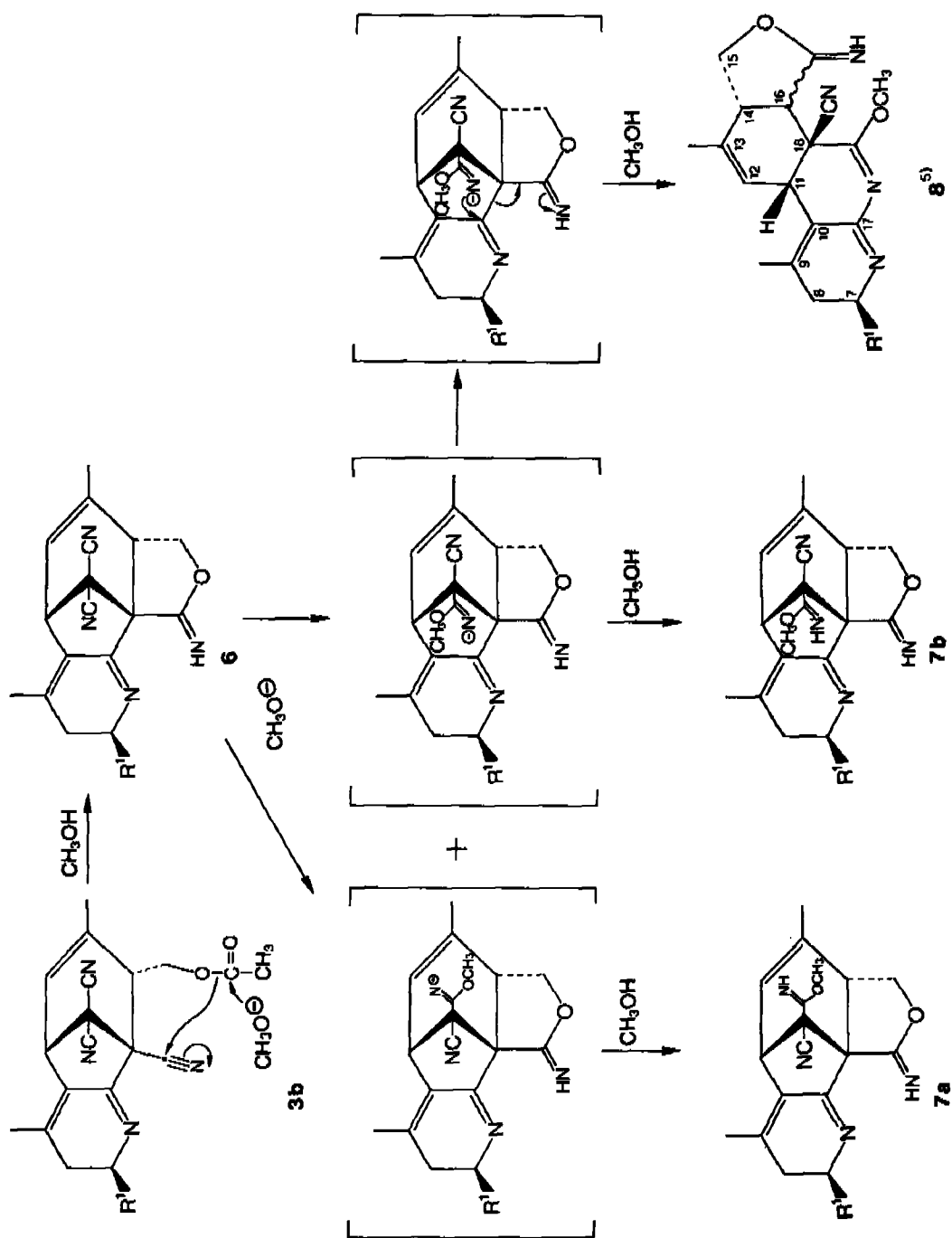
1. Die Umlagerung von 3a. – Bei **3a** katalysieren Basen die Öffnung der Brücke im 5,9-Methano-2,3,5,9-tetrahydro-cyclohepta[*b*]pyridin-Gerüst, wodurch ein 1*H*-2,3-Dihydro-cyclohepta[*b*]pyridin-Ringsystem entsteht. Führt man die Reaktion mit Piperidinacetat bei Raumtemperatur durch, so erhält man in 83proz. Ausbeute die Verbindung **4**. Natriummethylat in Methanol greift zusätzlich noch eine Nitrilgruppe an, so dass sich der Imidoester **5** bildet.

Schema 1



Die Struktur von Verbindung **4** folgt aus dem Vergleich ihrer spektroskopischen Daten mit denjenigen des Ausgangsmaterials **3a**, das seinerseits durch eine Röntgenstrukturanalyse identifiziert worden ist [2]. Aus der gleichbleibenden Lage der NMR.-Signale für die beiden Methylgruppen in 1-Stellung von R^1 (0,96 und 1,04 ppm) sowie aus dem im Massenspektrum auftretenden Signal für $M - C_9H_5^{(1)}$ ist zu ersehen, dass nach der Reaktion **1** wie auch nach allen anderen in dieser Arbeit beschriebenen Umlagerungen der Substituent R^1 unverändert vorliegt. Im Falle der Verbindungen **4** und **5** gilt ähnliches für die Estergruppe. Im Gegensatz zu **3a** enthält **4** aber eine NH-Gruppe (NMR.: 4,82 ppm, mit D_2O austauschbar; IR.: 3398

Schema 2



cm^{-1}) und im IR. erscheint neben der auch in **3a** vorhandenen schwachen Bande für die nichtkonjugierten Cyanogruppen (2246 cm^{-1}) eine neue, starke Bande für eine konjugierte Cyanogruppe (2176 cm^{-1}). Durch NMR.-Doppelresonanzexperimente ist ferner gesichert, dass das Proton zwischen den beiden Cyanogruppen mit dem einzigen vorhandenen olefinischen Proton gekoppelt ist und als Folge davon ein Dublett bei $4,22\text{ ppm}$ ($J = 3,0\text{ Hz}$) erscheint. Dadurch ist eine der konjugierten Doppelbindungen lokalisiert. Aus der Lage ihrer Signale im NMR. ($1,77$ und $2,05\text{ ppm}$) ist schliesslich noch zu ersehen, dass **4** ebenso wie **3a** drei Methylgruppen als Substituenten an Doppelbindungen enthält, und sein UV.-Spektrum zeigt gegenüber dem Chromophor von **3a** ($\lambda_{\text{max}} = 266\text{ nm}$) eine Verlängerung des konjugierten Doppelbindungssystems an ($\lambda_{\text{max}} = 257$ und 354 nm).

5 hat das gleiche UV.-Spektrum wie **4**, und nach IR. ist seine konjugierte Cyanogruppe noch intakt, weshalb die in der Elementaranalyse und im Massenspektrum erkennbare Methanoladdition an einer der nichtkonjugierten Cyanogruppen erfolgt sein muss. Im NMR. tritt das Signal für eine zusätzliche NH-Gruppe bei $7,55\text{ ppm}$ auf (IR.: 3402 cm^{-1}).

2. Die Umlagerung von 3b. – Aus **3b** bilden sich in Parallel- und Folgereaktionen mehrere Produkte. Die Umlagerung beginnt vermutlich in allen Fällen mit einem Angriff auf den Acetylrest und führt zunächst zum Imidolacton **6**, das wir jedoch nicht isoliert haben³⁾. Ausgehend von **6** gibt es verschiedene, nahezu gleichwertige Möglichkeiten für weitere basenkatalysierte Reaktionen. Es ist daher nicht verwunderlich, dass der weitere Verlauf der Umlagerung von den Reaktionsbedingungen abhängt, d. h. bei gleichbleibendem Lösungsmittel von der Art der verwendeten Base und von der Reaktionstemperatur.

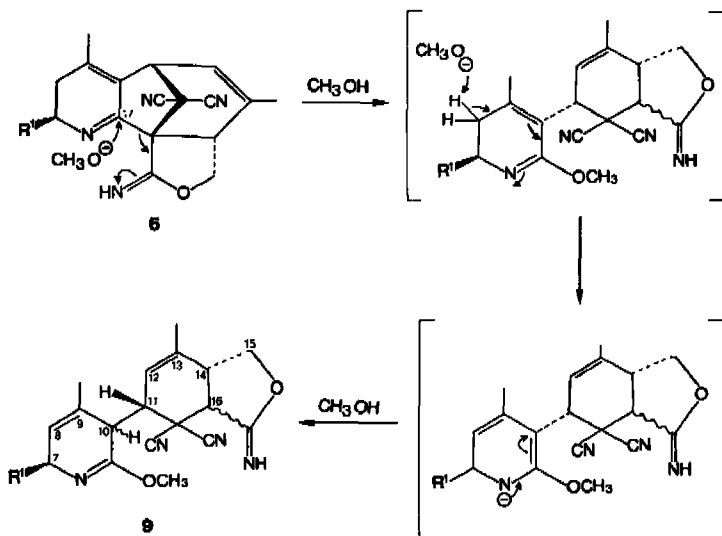
a) *Angriff der Base auf die verbleibenden Cyanogruppen von 6.* Mit Natriummethylat bei Raumtemperatur reagiert jeweils nur eine der beiden Cyanogruppen. Die Reaktion führt zu einem Gemisch von zwei *syn/anti*-Paaren **7a** und **7b** der so gebildeten Imidoester. In Konkurrenz dazu entsteht durch Öffnung des Fünf- bzw. Siebenringes und Ringschluss zu einem neuen Sechsring das 4,6-Diaza-16-oxa-gona-4,6,10(1),11-tetraen **8** (siehe *Schema 2*).

b) *Angriff der Base auf C(17)²⁾ von 6.* Bei 0° entspricht die Reaktion von **3b** mit Kaliummethylat bis zum cyclischen Imidoester **6** derjenigen mit Natriummethylat. Mit KOCH_3 bildet sich jedoch unter Ringöffnung ein Dihydromethoxypyridin aus, während die Cyanogruppen intakt bleiben. Ein erneuter Angriff der Base, diesmal auf C(8)²⁾ erzeugt im Dihydropyridin-Ring ein Dienamin-System, welches aufgrund eines Imin-Enamin-Gleichgewichtes im basischen Medium nicht am N-, sondern unter Dekonjugation am C-Atom 10 zu **9** protoniert wird (*Schema 3*). *Marshall & Johnson* [3] haben über einen ähnlichen Fall der Dekonjugation eines Dienamins berichtet. Häufiger wird die basenkatalysierte Dekonjugation jedoch an Δ^4 -3-Ketosteroiden beobachtet [4], wo sie über ein Keto-Enol-Gleichgewicht verläuft.

Auch die Strukturen der Verbindungen **7a**, **7b**, **8** und **9** resultieren aus dem Vergleich ihrer spektroskopischen Daten mit denjenigen des Ausgangsmaterials (**3b**).

³⁾ In allen Fällen wurde dünnschichtchromatographisch ein Produkt nachgewiesen, das mit keiner der isolierten Verbindungen identisch ist und im weiteren Verlauf der Reaktion verschwindet.

Schema 3



Dessen Struktur leitet sich wiederum aus der in [2] beschriebenen Röntgenstrukturanalyse ab. Elementaranalytisch und an der entsprechenden Änderung des Massenspektrums erkennt man die im *Schema 2* angegebene Umesterung unter Freisetzung der Hydroxymethylgruppe und die Methanoladdition. Auch fehlt in den NMR.-Spektren aller vier Verbindungen die Acetylgruppe (2,07 ppm in **3b**). Dafür erscheinen die Signale der NH-Gruppen (mit D₂O austauschbar), und zwar für je zwei NH-Gruppen bei **7a**, **7b** und für je eine NH-Gruppe bei **8** und **9**. In den NMR.-Spektren aller vier Verbindungen wird ferner das Signal für die Methoxygruppe sichtbar, während in ihren IR.-Spektren keine OH-Bande auftritt. Letzteres deutet daraufhin, dass die freigesetzte Hydroxymethylgruppe in allen Fällen mit der benachbarten Cyanogruppe einen cyclischen Imidoester gebildet haben muss.

Bei **7a** und **7b** liegt der Dihydropyridin-Chromophor von **3b** ($\lambda_{\max} = 262$ nm) unverändert vor und nach dem *Schema 4* entsteht aus **7b** in übersichtlicher Weise Verbindung **10**, deren Struktur wieder durch eine Röntgenstrukturanalyse gesichert ist.

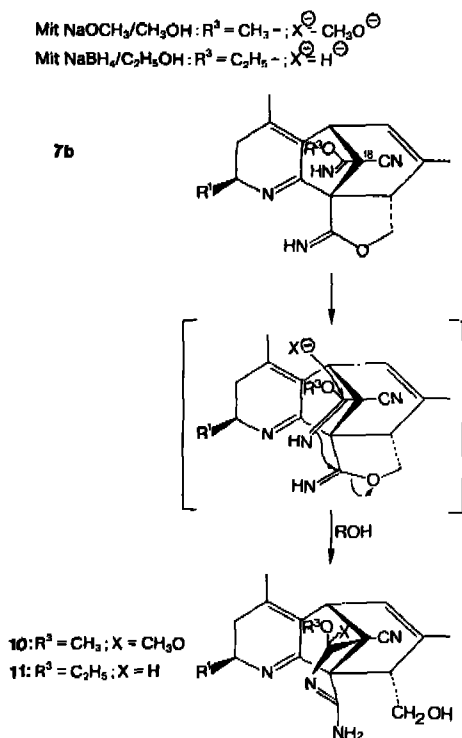
Wie bereits erwähnt hat Verbindung **8** im Gegensatz zu **7a**, **7b** bei gleicher Summenformel nur eine NH-Gruppe (NMR.: Singulett bei 4,65 ppm). Ferner enthält sie ihrem UV.-Spektrum zufolge nicht mehr den Chromophor von **3b** (**8**: $\lambda_{\max} = 234$ und 282 nm). Das Singulett einer zweiten NH-Gruppe fehlt im NMR.-Spektrum von **8**. Dafür tritt bei 3,90 ppm ein Dublett auf, das dem H C(16)² zugeschrieben werden muss. Im übrigen erkennt man die gleiche Anzahl olefinischer Protonen und von Methylgruppen als Substituenten an Doppelbindungen wie in den NMR.-Spektren von **3b**, **7a** und **7b**.

Verbindung **9** enthält nach NMR. ein olefinisches Proton mehr als die Verbindungen **3b**, **7a**, **7b** und **8**, was in Kombination mit ihrer kurzwelligen UV.-Absorption ($\lambda_{\max} = 214$ nm) den Schluss erlaubt, dass der Dihydropyridin-Chromophor des Ausgangsmaterials **3b** dekonjugiert worden ist. Dem ¹³C-NMR.-Spektrum von **9** ist

zu entnehmen, dass diese Verbindung zwei Cyanogruppen besitzt, die nach IR. nicht konjugiert sind (2256 cm^{-1}). In den Verbindungen **7a**, **7b** und **8** tritt dagegen jeweils nur eine Cyanogruppe auf. Verglichen mit **8** fehlt daher in **9** ein Ring und die verbleibenden Sechsringe sind über nur eine Bindung miteinander verknüpft.

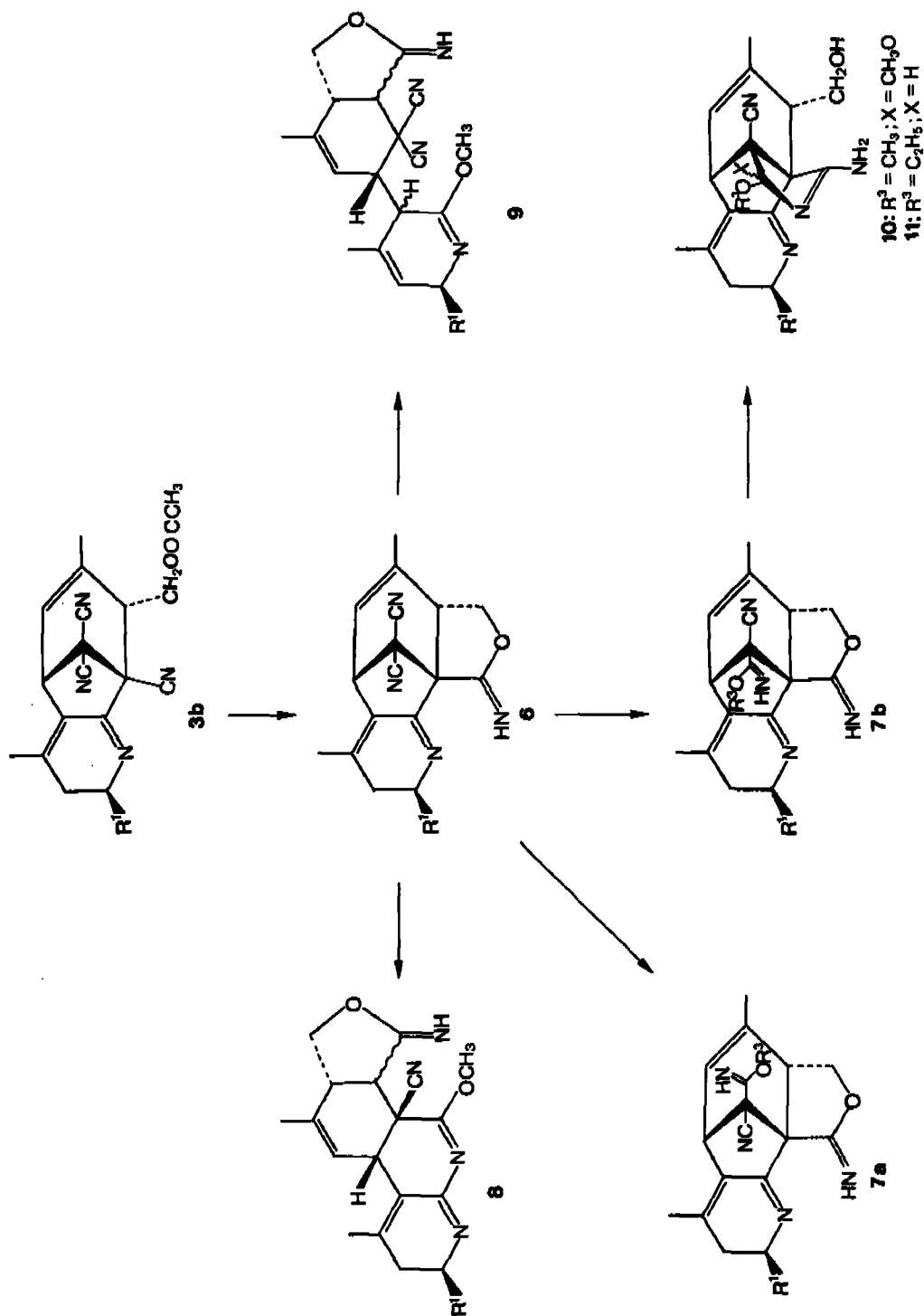
c) *Erneuter Angriff der Base auf den Imidoester an C(18)² von 7b*. Schon die Behandlung von **3b** mit Natriummethylat in Methanol bei Raumtemperatur hatte 31% einer Verbindung (**10**) ergeben, deren Ausbeute sich durch Einwirkung von methanolischer KOH auf **3b** bei gleichzeitiger Temperaturerhöhung bis zu 72% steigern liess. Da die Konstitution von **10** aus den üblichen spektroskopischen Daten nicht abgeleitet werden konnte, wurde eine (im exper. Teil beschriebene) Röntgenstrukturanalyse durchgeführt. Aus der so ermittelten Struktur ergab sich, dass **10** durch erneuten Angriff der Base auf die Imidoestergruppierung von **7b** unter Ausbildung eines weiteren Ringes entstanden sein muss (*Schema 4*).

Schema 4



Durch Natriumborhydrid in Methanol wird **3b** ebenfalls in die Dimethoxyverbindung **10** übergeführt. In Äthanol verläuft die Reaktion mit NaBH_4 dagegen anders: Der an der Nitrilgruppe primär addierte Alkohol behindert vermutlich den Angriff eines zweiten Äthanolat-Ions sterisch, so dass das kleinere Hydrid-Ion zum Zuge kommt. Als Folge davon entsteht eine Verbindung **11** mit dem gleichen Gerüst wie **10**, aber mit dem Unterschied, dass eine Äthergruppe durch Wasserstoff ersetzt ist.

Schema 5. Zusammenfassung der basenkatalysierten Umlagerungen von 3b



Nachdem das Ergebnis der Röntgenstrukturanalyse von **10** vorlag, wurde die Struktur von **11** durch Vergleich ihrer spektroskopischen Daten mit denjenigen von **10** ermittelt. Nach NMR.-Spektrum ist in **10** nur eine Äthergruppe vorhanden; ausserdem liefert das völlig abgeschirmte Proton am Amidinring ($X = H$) ein äusserst scharfes Singulett bei 4,67 ppm. Alle übrigen Strukturelemente von **11** sind mit denjenigen von **10** identisch.

Herrn K. Schaffner danken wir für die Durchführung der Versuche, den Dres. G. Englert, W. Arnold und Fr. Dr. M. Grosjean für die ^{13}C -NMR-, 1H -NMR.- und IR.-Spektren sowie unserem Mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Dr. A. Dirscherl) für die Analysen.

Experimenteller Teil

Äthyl-{9-cyano-5-(dicyanomethyl)-4,7-dimethyl-2-(2,6,6-trimethyl-cyclohexen-1-yl)-2,3-dihydro-1H-cyclohepta[b]pyridin-8}-carboxylat (4). 30 g (0,066 mol) **3a** werden in 500 ml Äthanol aufgeschlämmt mit 0,6 g Piperidinacetat zusammen 48 Std. bei RT. gerührt. Dann wird abfiltriert und der Rückstand auf dem Filter mit 0° kaltem Äthanol gewaschen: 27,5 g Rohprodukt. Aus Benzol umkristallisiert 25,0 g (83,3%) gelbe Kristalle, Smp. 254°.

$C_{28}H_{32}N_4O_2$ (456,58) Ber. C 73,65 H 7,06 N 12,27% Gef. C 73,55 H 6,92 N 12,14%

1H -NMR. (100 MHz, $CDCl_3$) in ppm⁴): 0,96 s (3H) und 1,04 s (3H) ($(CH_3)_2C(1)^5$); 1,43 t, $J = 7,1$ Hz (3H, Ester- CH_3); 1,77 s (3H, $CH_3-C(5)$ oder $-C(9)$); 1,97 t, $J = 6$ Hz (2H, $H_2C(4)$); 2,05 m (6H, $CH_3-C(13)$ und $CH_3-C(9)$ oder $-C(5)$); 2,27 d x d (plus Fernkopplungen), $J_1 = 19$ Hz, $J_2 = 6,0$ Hz und 2,88 d x d, $J_1 = 19$ Hz, $J_2 = 14,5$ Hz, 2H, $H_2C(8)$); 4,11 d x d, $J_1 = 14,5$ Hz, $J_2 = 6,0$ Hz (1H an C(7)); 4,22 d, $J = 3,0$ Hz (1H, zwischen den Nitrilen); 4,45 q, $J = 7,1$ Hz (2H, Ester- CH_2); 4,82 s, br., langsam austauschbar mit D_2O , schnell austauschbar nach Zugabe von Säure (1H, N-H); 5,45 d x q, $J_1 = 3$ Hz, $J_2 = 1,5$ Hz (1H an C(12)). – MS.: Signifikante Signale bei m/e 456 (71%, M^+); 441 (35%); 383 (100%, $M - COOC_2H_5$); 379 (17%); 333 (14%); $M - 2,6,6$ -Trimethyl-cyclohexen, C_9H_{18} ; 307 (47%). – IR. (KBr) cm^{-1} : 3398 (N-H); 2246, sehr schwach ($C\equiv N$); 2176 sehr stark ($C\equiv N$, konjugiert); 1742 (C=O, Ester); 1647, 1557 (C=C, konjugiert); 1279 (C-O-C, Ester). – UV. (C_2H_5OH , 96%): 2 Maxima bei $\lambda = 257$ nm ($\epsilon = 12440$) und $\lambda = 354$ nm ($\epsilon = 7230$).

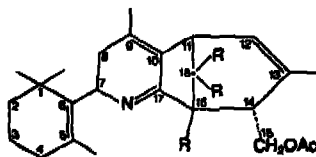
Äthyl-{9-cyano-5-[cyano(1-methoxyformimidoyl)methyl]-4,7-dimethyl-2-(2,6,6-trimethyl-cyclohexen-1-yl)-2,3-dihydro-1H-cyclohepta[b]pyridin-8}-carboxylat (5). – a) 2,3 g (5 mmol) **4** werden zusammen mit 0,3 g Natriummethylat in 40 ml Methanol 12 h bei RT. gerührt. Dabei fällt bereits ein Teil des Produktes aus. Nach beendeter Reaktion neutralisiert man mit CO_2 , versetzt mit 40 ml Wasser und filtriert den Niederschlag (1,7 g) ab. Er wird aus Cyclohexan umkristallisiert: 1,1 g (47,8%) blassgelbe Kristalle, Smp. 199°.

b) 30 g (0,066 mol) **3a** werden in 500 ml Methanol bei RT. gerührt. Zu dieser Aufschlämmung gibt man tropfenweise eine Lösung von 5 g Natriummethylat in 300 ml Methanol. Dabei geht **3a** in Lösung während gleichzeitig das Produkt auszufallen beginnt. Man neutralisiert durch Einleiten von CO_2 und versetzt mit 300 ml Wasser. Es kristallisieren insgesamt 21,6 g Rohprodukt. Aus Cyclohexan mit wenig Benzol umkristallisiert: 14,4 g (44,7%) wie oben.

$C_{30}H_{36}N_4O_3$ (488,63) Ber. C 71,28 H 7,43 N 11,47% Gef. C 71,32 H 7,46 N 11,26%

⁴) Angegeben werden nur die signifikanten Signale. Bei Multipletten beziehen sich die Verschiebungen auf die Mitte des Multipletts. Interner Standard: Tetramethylsilan.

⁵) Die Numerierung orientiert sich an dem zugrunde liegenden Vitamin-A-Derivat, z. B.



(Siehe auch [1]).

¹H-NMR. (100 MHz, CDCl₃) in ppm⁴): 0,95 s (3H) und 1,03 s (3H, (CH₃)₂C(1)⁵); 1,25 t, *J* = 7,1 Hz (3H, Ester-CH₃); 1,81 s (3H, CH₃-C(5) oder -C(9)); 2,0 m (3H) und 2,04 m (3H) (CH₃-C(13) und CH₃-C(9) oder -C(5)); 2,20 d × d, *J*₁ ≈ 19 Hz, *J*₂ ≈ 6 Hz und 2,87 d × d, *J*₁ ≈ 19 Hz, *J*₂ ≈ 14 Hz (beide plus Fernkopplungen, 2H, H₂C(8)); 3,69 s (3H, O-CH₃); ~ 4,02 nicht erkennbare Signalförm (1H, zwischen den Nitrilen); 4,08 d × d, *J*₁ = 14 Hz, *J*₂ = 6 Hz (1H, H-C(7)); 4,32 q, *J* = 7,1 Hz (2H, Ester CH₂); 4,72 s, br. (1H, N-H im Ring); 5,23 m (1H, H-C(12)); ~ 7,55 sehr breit (1H, Imino-N-H). - MS.: Signifikante Signale bei *m/e* 488 (43%, *M*⁺); 473 (100%); 459 (45%); 456 (40%, *M*-CH₃OH); 442 (30%, *M*-C₂H₅OH); 427 (41%); 415 (98%, *M*-COOC₂H₅); 383 (68%, 415-CH₃OH); 307 (63%); 183 (52%). - IR. (KBr) cm⁻¹: 3402, 3338 (2 N-H); 2250, sehr schwach (C≡N); 2176 sehr stark (C≡N, konjugiert); 1736 (C=O, Ester); 1662, 1562 (C=C, konjugiert); 1273 (C-O-C, Ester).

8-Cyano-15-imino-7-methoxy-1,12-dimethyl-3-(2,6,6-trimethyl-cyclohexen-1-yl)-4,6-diaza-16-oxa-gona-4,6,10(1),11-tetraen (8) und Methyl-[17-cyano-10-imino-4,7-dimethyl-2-(2,6,6-trimethyl-cyclohexen-1-yl)-10H-2,3,5,7a,8,10a-hexahydro-5,10a-methano-furo[3',4',6,7]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-]carboximidat **7a**, **7b**. 30 g **3b** werden in einer Lösung von 1,5 g Natriummethylat in 500 ml wasserfreiem Methanol aufgeschlämmt und 6,5 Std. bei RT. geführt. Dabei geht die Substanz in Lösung. Nun wird durch Einleiten von CO₂ neutralisiert. Nach dem Einengen der Lösung i.V. trennt man von dem ausgefallenen anorganischen Salz ab und dampft i.V. zur Trockne ein. Der Rückstand wird an 1 kg Kieselgel mit insgesamt 1,5 l Cyclohexan/Aceton 8:2 chromatographiert. Aus den ersten 250 ml Eluat kristallisieren beim Abkühlen 2,0 g (6,8%) **8** vom Smp. 212-214° (Zers.). Die Mutterlauge wird i.V. zur Trockne eingedampft und aus Cyclohexan kristallisiert: 4,8 g (16,4%) **7a**, **7b** vom Smp. 119°C. Aus den letzten 1000 ml des Eluats wurden 8,5 g (31,7%) **10** isoliert.

8: C₂₇H₃₄N₄O₂ (446,59) Ber. C 72,62 H 7,67 N 12,55% Gef. C 72,23 H 7,63 N 12,27%

¹H-NMR. (100 MHz, CDCl₃) in ppm⁴): 0,97 s (3H) und 1,03 s (3H, (CH₃)₂C(1)⁵); 1,80 d × d, *J*₁ ≈ 1,5 Hz, *J*₂ ≈ 1,5 Hz (3H, CH₃-C(13)); 1,84 s (3H, CH₃-C(5)); 2,02 s (3H, CH₃-C(9)); 2,24 d × d, *J*₁ = 18 Hz, *J*₂ = 5,5 Hz und 2,85 d × d, *J*₁ = 18 Hz, *J*₂ ≈ 13,5 Hz (2H, H₂C(8)); 2,48 m (1H, H-C(14)); 3,46 s (3H, O-CH₃); 3,53 d × d, *J*₁ = 11 Hz, *J*₂ = 2 Hz und 3,76 d × d, *J*₁ = 13 Hz, *J*₂ = 2 Hz (2H, H₂C(15)); 3,90 d, *J* = 2,6 Hz (1H, H-C(16)); 4,0 m nicht aufgelöst (1H, H-C(11)); 4,19 d × d, *J*₁ = 13,5 Hz, *J*₂ = 6 Hz (1H, H-C(7)); 4,65 s, tauscht langsam mit D₂O aus (1H, N-H); 5,46 m (1H, H-C(12)). - ¹³C-NMR.⁶ (CDCl₃): Hinweise auf die vorgeschlagene Struktur von **8** erhielten wir auch aus dem ¹³C-Spektrum; wegen der komplizierten Struktur von **8** konnten aber nicht alle Signale eindeutig zugeordnet werden.

MS.: Signifikante Signale bei *m/e* 446 (60%, *M*⁺), 445 (35%); 431 (47%); 416 (44%, *M*-HCHO); 415 (65%, *M*-OCH₃); 414 (36%, *M*-CH₃OH); 413 (34%); 406 (35%); 340 (86%); 323 (24%); 304 (35%); 291 (100%); 289 (28%). - IR. (KBr) cm⁻¹: 3406 (N-H); 2250 (C≡N); 1650, 1604 (C=N und C=C); 1119 (C-O-C, Äther).

7a, **7b**: C₂₇H₃₄N₄O₂ Ber. C 72,62 H 7,67 N 12,55%
(446,59) Gef. „ 72,71 „ 7,68 „ 12,53%

¹H-NMR. (100 MHz, CDCl₃): Die vorgeschlagene Struktur ist mit dem NMR-Spektrum im Einklang, jedoch wird die Lage der einzelnen Signale nicht angegeben, da es sich um ein aus vier Komponenten bestehendes Gemisch handelt, d.h. um zwei *syn/anti*-Paare von Imidoestern, die sterisch verschieden sind (Strukturformeln siehe Schema 2). - MS.: Signifikante Signale bei *m/e* 446 (18%, *M*⁺); 445 (13%); 431 (26%); 415 (39%, *M*-OCH₃); 414 (20%; *M*-CH₃OH); 349 (14%); 323 (100%); 305 (16%); 291 (51%). - IR. (KBr) cm⁻¹: 3310 (N-H); 2248 (C≡N); 1669 (C=N); 1109, 1049 (C-O-C, Äther).

5-[3,6-Dihydro-2-methoxy-4-methyl-6-(2,6,6-trimethyl-cyclohexen-1-yl)-3-pyridyl]-3-imino-7-methyl-3a,4,5,7a-tetrahydro-4,4-phthalan-di(carbonitril) (**9**). 40 g **3b** werden in einer vorgekühlten Lösung von 1 g Kaliummethylat in 800 ml wasserfreiem Methanol aufgeschlämmt und 24 Std. bei 0° - 4° geführt. Danach filtriert man 3,8 g nicht umgesetztes **3b** ab, neutralisiert durch Einleiten von CO₂, trennt vom anorganischen Salz und entfärbt die Lösung mit Aktivkohle (Norit SX-1). Nach dem Einengen i.V. auf 150 ml kristallisiert beim Abkühlen das Rohprodukt; aus Petroläther (Fraktion 80-105°) mit wenig Benzol kristallisiert: 9,5 g (26,2%) **9**, Smp. 186°.

C₂₇H₃₄N₄O₂ (446,59) Ber. C 72,62 H 7,67 N 12,55% Gef. C 72,62 H 7,63 N 12,37%

¹H-NMR. (100 MHz, CDCl₃): Die vorgeschlagene Struktur ist mit dem NMR-Spektrum im Einklang, jedoch wird die Lage der einzelnen Signale nicht angegeben, da es sich um ein aus zwei Komponenten bestehendes Gemisch, nämlich um Stereoisomere an C(3) des Dihydropyridin-Ringes, handelt.

¹³C-NMR.⁶⁾ (CDCl₃): unterstützt ebenfalls die vorgeschlagene Struktur von **9**. Die vier Signale bei 115,9, 116,3, 117,5 und 117,7 ppm zeigen, dass nur noch zwei Cyanogruppen vorliegen, während das Ausgangsmaterial **3b** drei Cyanogruppen enthält. Auf die Angabe der übrigen Signale wird verzichtet, da sie wegen der komplizierten Struktur von **9** noch nicht alle eindeutig zugeordnet werden konnten. - MS.: Signifikante Signale bei *m/e*: 446 (15%, *M*⁺); 431 (100%); 415 (18%, *M* - OCH₃); 414 (15%, *M* - CH₃OH); 399 (20%); 388 (24%); 383 (17%); 171 (29%); 257 (30%); 175 (42%). - IR. (KBr) cm⁻¹: 3320 (N-H); 2256 schwach (C≡N); 1667 (C=N-); 1050 (C-O-C, Äther).

8-Amino-9-(hydroxymethyl)-6,6-dimethoxy-4,10-dimethyl-2-(2,6,6-trimethyl-cyclohexen-1-yl)-2,3,5,5a-tetrahydro-5,8a-propeno-6H,11H-pyrrolo[3,4-g]-1-pyridin-5a-carbonitril (**10**). 25 g **3b** und 0,3 g KOH werden in 400 ml wasserfreiem Methanol 2 Std. unter Rückfluss erhitzt. Die klare gelbe Lösung wird mit 70 ml Wasser versetzt, mit Aktivkohle (Norit SX-1) entfärbt und langsam abgekühlt. Das sich abscheidende, feste Rohprodukt wird noch 2mal aus Methanol umkristallisiert. Ausbeute 19 g (72,5%) **10**, Smp. 171°. (Mit 1 Molekel Methanol im Kristall schmilzt die Substanz bei 132°.)

C₂₈H₃₈N₄O₃ (478,64) Ber. C 70,26 H 8,00 N 11,71% Gef. C 70,07 H 8,01 N 11,64%

¹H-NMR. (100 MHz, CDCl₃) in ppm⁴⁾: 0,97 s (3H) und 1,05 s (3H, (CH₃)₂C(1)⁵⁾); 1,50 s (3H, CH₃-C(9)); 1,66 s (plus Fernkopplungen) (3H, CH₃-C(13)); 1,80 s (3H, CH₃-C(5)); 1,8-2,5 m (2H, H₂C(8)); 3,11 s (3H, O-CH₃); 3,46 s (3H, O-CH₃); 3,68 d, *J* = 7 Hz (1H, H-C(11)); 4,17 d × d, *J*₁ = 16,5 Hz, *J*₂ = 9,5 Hz (1H, H-C(7)); 5,80 d (plus Fernkopplungen), *J* = 7 Hz, (1H, H-C(12)); ~ 6,9 sehr breit (2H) und ~ 8,0 sehr breit (1H) (2NH und 1OH). - MS.: Signifikante Signale bei 478 (74%, *M*⁺); 477 (25%); 447 (87%); 446 (35%); 431 (25%); 355 (100%); 323 (40%). - IR. (KBr) cm⁻¹: 3396, 3340, 3180 (O-H, N-H); 2240 schwach (C≡N); 1645, 1607 (C=N, C-C, konjugiert) 1226, 1065 (C-O-C, Äther).

Röntgenstrukturanalyse von 10. - **10** kristallisiert aus Methanol/Wasser unter Einschluss von 1 Mol Methanol. Dabei entstehen farblose, monokline Prismen.

Tabelle 1. Wichtigste Kristallkonstanten von **10**

Raumgruppe	<i>P</i> 2 ₁ /c
a ⁷⁾	11,161 ± 0,006 Å
b	14,646 ± 0,007 Å
c	18,158 ± 0,009 Å
β	101,58 °; 0,03°
V	2907,7 Å ³
ρ exp.	1,16 g/cm ³
ρ ber.	1,17 g/cm ³
Z	4

Wie in [2] wurde die Messung der Beugungsintensitäten (*ω*-scan) mit einem Vierkreisdiffraktometer Hilger & Watts Y290/PDP8 unter Verwendung von Mo-Kα-Strahlung durchgeführt, und zwar im Bereich *θ* = 0-13° mit Differenzfiltern und im Bereich *θ* = 13-24° mit einem normalen β-Filter. Der Kristall hatte die Abmessungen 0,4 × 0,4 × 0,3 mm³. 2666 von 4457 gemessenen Reflexen erreichten eine Nettointensität, die grösser als die zweifache Standardabweichung der Mes-

⁶⁾ 90 und 22,63 MHz (CW-Offset protonenentkoppelt) auf HX-90/15 Bruker Kernresonanzspektrometer mit Nicolet 1083 Computer.

⁷⁾ Die Zellkonstanten wurden aus den gemessenen Diffraktometerwinkeln von 16 Reflexen errechnet und ihre Werte mit Hilfe der Methode der kleinsten Fehlerquadrate verbessert.

sung war. Sie wurden zur Strukturanalyse verwendet und zu diesem Zweck mit der *Lorentz*- und *Polarisationskorrektur* versehen.

Nach Umwandlung der so erhaltenen Strukturamplituden in normierte Strukturaktoren (E-Werte) ergab die *Wilson*-Statistik [5] sowie die E-Wert-Statistik [6] folgende Werte:

$\overline{B}$	4.65
$\langle E \rangle$	0.79
$\langle E ^2 \rangle$	1.00
$\langle E^2 - 1 \rangle$	1.03

Da die zu untersuchende Verbindung kein Schweratom enthielt, musste wie in [2] zur Strukturbestimmung eine direkte Methode [7] herangezogen werden. Von acht Startphasen, mit denen die Phasenentwicklung eingeleitet wurde, waren fünf mit Symbolen versehen. Im Verlaufe der Phasenentwicklung traten genügend Beziehungen zwischen Symbolen und bekannten Phasen auf, so

Tabelle 2. *Koordinaten der Atome* (c.s.d. $\cdot 10^4$)

Atome	X	Y	Z
C(1)	0,1895 (7)	0,1163 (4)	0,0043 (4)
C(2)	0,1246 (6)	0,0842 (4)	0,0530 (4)
C(3)	0,0525 (6)	0,1448 (4)	0,0954 (3)
C(4)	0,1416 (5)	0,1971 (4)	0,1559 (3)
C(5)	0,1697 (7)	0,1885 (4)	0,2299 (4)
C(6)	0,2513 (7)	0,2604 (5)	0,2721 (3)
C(7)	0,3342 (6)	0,3066 (4)	0,2251 (3)
N(8)	0,2736 (4)	0,3267 (3)	0,1460 (3)
C(9)	0,1906 (5)	0,2719 (4)	0,1175 (3)
C(10)	0,1243 (6)	0,2736 (4)	0,0364 (3)
C(11)	0,1985 (6)	0,2186 (4)	-0,0141 (3)
C(12)	0,3984 (6)	0,3906 (5)	0,2640 (4)
C(13)	0,5356 (6)	0,3750 (6)	0,2976 (4)
C(14)	0,5884 (11)	0,4535 (8)	0,3513 (8)
C(15)	0,5458 (11)	0,5421 (7)	0,3238 (9)
C(16)	0,4072 (9)	0,5533 (6)	0,3037 (5)
C(17)	0,3423 (7)	0,4697 (5)	0,2668 (4)
C(18)	0,0033 (6)	0,2240 (4)	0,0397 (3)
C(19)	-0,0765 (6)	0,3033 (4)	0,0597 (4)
N(20)	-0,0349 (5)	0,3833 (4)	0,0280 (3)
C(21)	0,0741 (6)	0,3694 (4)	0,0131 (3)
N(22)	0,1369 (6)	0,4305 (4)	-0,0168 (3)
C(23)	-0,0562 (6)	0,1877 (4)	-0,0353 (4)
N(24)	-0,1016 (7)	0,1612 (5)	-0,0913 (4)
C(25)	0,1154 (9)	0,1185 (7)	0,2743 (5)
C(26)	0,2083 (8)	0,4863 (6)	0,2337 (5)
C(27)	0,5557 (7)	0,2891 (7)	0,3488 (5)
C(28)	0,6058 (8)	0,3587 (9)	0,2362 (6)
C(29)	0,2545 (11)	0,0510 (6)	-0,0400 (5)
O(30)	-0,2025 (4)	0,2958 (3)	0,0278 (3)
C(31)	-0,2670 (8)	0,2263 (6)	0,0580 (6)
O(32)	-0,0591 (4)	0,3066 (3)	0,1390 (3)
C(33)	-0,1048 (8)	0,3889 (6)	0,1683 (5)
C(34)	0,3320 (6)	0,2455 (5)	-0,0046 (4)
O(35)	0,3445 (5)	0,3336 (4)	-0,0378 (3)
C(36)	0,4085 (17)	0,5418 (9)	0,0836 (8)
O(37)	0,4120 (13)	0,5938 (10)	0,0172 (9)
O(38)	0,4207 (11)	0,4441 (8)	0,0804 (6)

dass alle Symbole durch Phasen ersetzt werden konnten. 615 E-Werten ($E > 1.5$) wurden Phasen zugeordnet und die mit ihnen durchgeführte *Fourier*-Berechnung liess bereits einen grossen Teil der Molekülstruktur erkennen. Eine anschliessende Differenz-*Fourier*-Berechnung lieferte die Lage der noch fehlenden Atome, insbesondere diejenige der Methanolmolekel. Die Atomparameter wurden blockdiagonal nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate bis zu einem R-Wert von 10,5% verfeinert. Bei diesen Berechnungen wurden die anisotropen Temperaturfaktoren berücksichtigt, jedoch keine Wasserstoff-Lagen mitgeführt.

Ergebnisse. Die durch die Atomkoordinaten (Tab. 2) gegebene Struktur von **10** ist in den Fig. 1 und 2 dargestellt. Während Fig. 1 die willkürlich gewählte Nummerierung der Atome enthält, ist Fig. 2 eine Stereoprojektion, in der die Ellipsoide einer Aufenthaltswahrscheinlichkeit der Atome von 20% entsprechen [8].

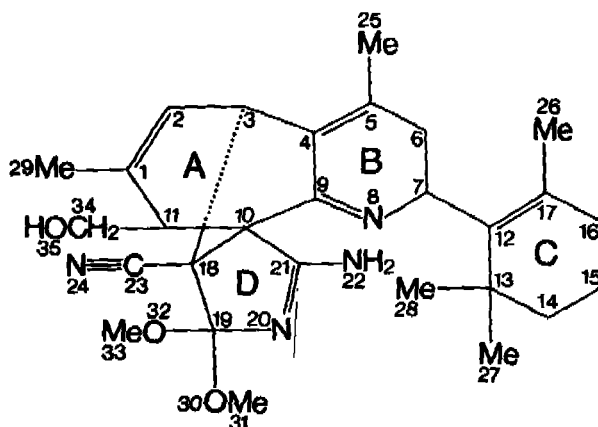


Fig. 1. Nummerierungsschema der Atome

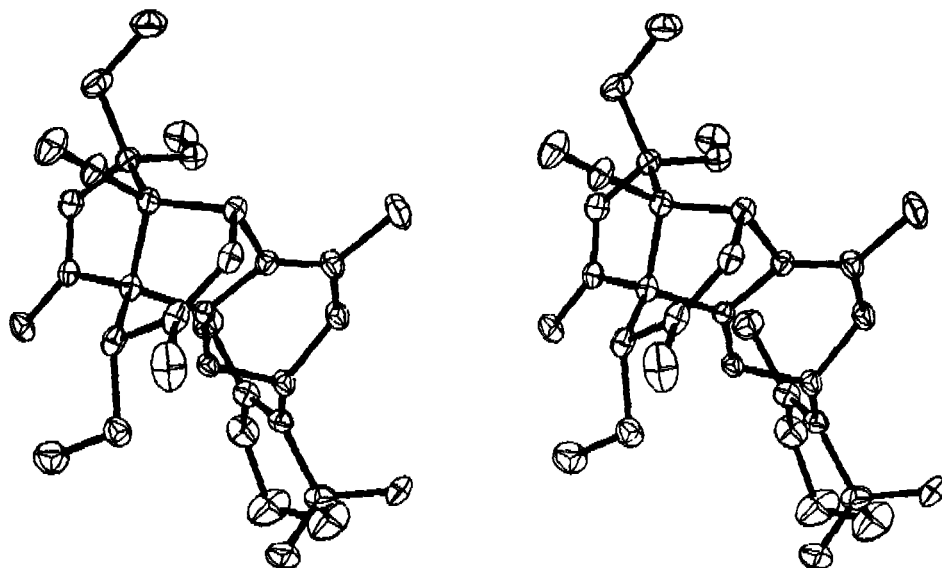
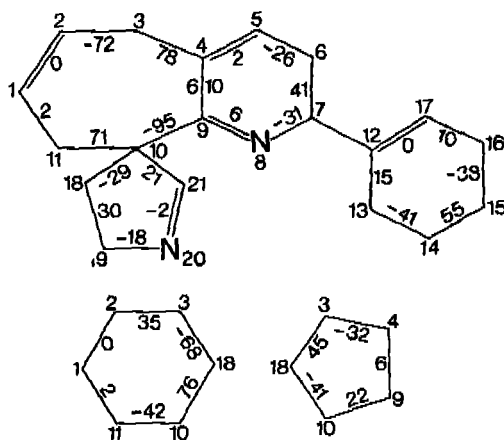


Fig. 2. Stereoprojektion

Fig. 3 gibt die Torsionswinkel an, welche für die Konformationen der einzelnen Ringe bestimmend sind. Ring A bildet zwei an der Verbindungslinie C(3)–C(10) abgewinkelte Ebenen mit einem Diederwinkel von 70° . Die Konformation der beiden Sechsringe B und C lässt sich dagegen angenähert als Halbsessel beschreiben, wobei die Atome 6 und 7 oberhalb und die Atome 14 und 15 unterhalb der Ebene liegen, die jeweils durch die restlichen vier Ringatome definiert ist. Alle übrigen Ringe, d.h. Ring D und die durch die C-Atome 1, 2, 3, 18, 10 und 11 sowie 3, 4, 9, 10 und 18 gebildeten, kondensierten Ringe, liegen als «C(18)-Envelope» vor.



Natur der Substituenten zu erkennen, wurden dagegen neben den Bindungslängen und Bindungswinkeln noch die aus spektroskopischen Daten vorhandenen Informationen zu Hilfe genommen. Die Lage der Cyanogruppe ergab sich aus der sp -Hybridisierung von Atom 23, die aus dem errechneten Bindungswinkel von $179,3^\circ$ zwischen den Atomen Nr. 18, 23 und 24 folgte. Andererseits offenbarte sich der partielle Doppelbindungscharakter der C,N-Bindungen des cyclischen Amidins (Ring I) durch die kurzen Bindungslängen zwischen den Atomen Nr. 20 und 21 (1,31 Å). Wie die Elektronendichteberechnungen zeigen, liegen die Wasserstoff-Atome der Aminogruppe ungefähr in der Ebene dieses delokalisierten Doppelbindungssystems. Die Werte für die übrigen Bindungslängen und -winkel sind jedoch innerhalb der Fehlergrenze von der üblichen Grössenordnung. Mit 1,44 Å macht nur noch die C,C-Bindung zwischen den Atomen Nr. 14 und 15 eine Ausnahme. Sie erscheint für eine C,C-Einfachbindung stark verkürzt. Es ist anzunehmen, dass der Grund hierfür eine ungeordnete Ringstruktur ist, wie sie an den Cyclohexen-Ringen der meisten sich vom Vitamin A ableitenden Verbindungen beobachtet wird [9].

Im Kristall sind jeweils zwei Molekeln der Verbindung **10** über ein Symmetriezentrum durch zwei H-Brücken verbunden (Fig. 5). Das C-Atom (Nr. 36) des im

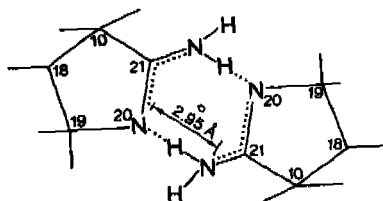


Fig. 5. Intermolekulare Wasserstoffbrücken

Kristall eingelagerten Methanols liegt zwar geordnet vor, sein Sauerstoffatom ist aber mit einem Besetzungsverhältnis von 0,45:0,55 statistisch auf zwei Lagen (Nr. 37 und Nr. 38) verteilt. Neben der H-Brücke zwischen den N-Atomen Nr. 20 und 22 ist eine Reihe weiterer H-Brücken durch die kurzen N-O- und O-O-Abstände gekennzeichnet, die alle das Sauerstoff-Atom des Methanols betreffen:

Atom-Nummern	Abstand
O(37) und O(30)	2,82 Å
O(37) und O(35)	2,87 Å
O(38) und N(8)	2,80 Å
O(38) und O(35)	2,68 Å
O(37) und O(38)	2,87 Å

Von diesen verbindet die letzte H-Brücke jeweils zwei Molekeln Methanol miteinander.

Tabelle 3, s. S. 860.

6-Äthoxy-8-amino-9-(hydroxymethyl)-1,10-dimethyl-2-(2,6,6-trimethyl-1-cyclohexen-1-yl)-2,3,5,5a-tetrahydro-5,8a-propeno-6H,11H-pyrrolo[3,4-g]-1-pyridin-5a-carbonitril **11**. 30 g **3b** werden zusammen mit 3,3 g Natriumborhydrid in 2 l abs. Äthanol aufgeschlämmt und 48 Std. bei RT. gerührt. Danach neutralisiert man durch Einleiten von CO_2 , trennt vom ausgefallenen anorgani-

schen Material ab und engt i.V. auf 1 l ein. Beim Abkühlen kristallisieren 11,5 g Rohprodukt. Umkristallisation aus Äthanol gibt 9,9 g (32,6%) 11 Smp., 206°.

$C_{28}H_{38}N_4O_8$ (462,64) Ber. C 72,69 H 8,28 N 12,11 Gef. C 72,63 H 8,26 N 12,04

1H -NMR. (100 MHz, $CDCl_3$) in ppm a): 0,97 s (3H) und 1,04 s (3H) ($(CH_3)_2C(1^*)$); 1,19 t, $J = 7$ Hz (3H, $O-CH_2CH_3$); 1,42 s (3H), 1,67 s (3H) und 1,85 s (3H) ($CH_3-C(5)$, $CH_3-C(9)$, $CH_3-C(13)$); 3,65 q, $J = 7$ Hz (2H, $O-CH_2-CH_3$); 4,67 s (1H, am gleichen C-Atom wie $-OC_2H_5$); 5,79 d (plus Fernkopplungen), $J = 7$ Hz (1H, $H-C(12)$). – MS.: Signifikante Signale bei m/e 462 (12%, M^+); 461 (9%), 433 (14%); 417 (100%, $M - OC_2H_5$); 339 (35%, $M - 2,6,6$ -Trimethyl-1-cyclohexen-1-yl, C_9H_{15}); 295 (15%); 293 (16%); 266 (25%). – IR. (KBr) cm^{-1} : 3422, 3262, 3200 ($O-H$, $N-H$); 2244 schwach ($C\equiv N$); 1644 ($C=N$); 1599 ($C=C$, konjugiert); 1120 ($C-O-C$, Äther).

Tabelle 3. Bindungswinkel (Grad)

Die geschätzten durchschnittlichen Standardabweichungen betragen 0,6°.					
Atome	Winkel	Atome	Winkel	Atome	Winkel
C(2) —C(1) —C(11)	123,5	C(9) —C(10)—C(18)	102,4	C(16)—C(17)—C(26)	113,2
C(2) —C(1) —C(29)	120,5	C(9) —C(10)—C(21)	111,3	C(3) —C(18)—C(10)	100,2
C(11)—C(1) —C(29)	115,9	C(11)—C(10)—C(18)	110,3	C(3) —C(18)—C(19)	123,2
C(1) —C(2) —C(3)	123,1	C(11)—C(10)—C(21)	120,8	C(3) —C(18)—C(23)	111,2
C(2) —C(3) —C(4)	109,0	C(18)—C(10)—C(21)	99,6	C(10)—C(18)—C(19)	101,8
C(2) —C(3) —C(18)	105,1	C(1) —C(11)—C(10)	107,8	C(10)—C(18)—C(23)	111,4
C(4) —C(3) —C(18)	100,7	C(7) —C(11)—C(34)	109,4	C(19)—C(18)—C(23)	108,1
C(3) —C(4) —C(5)	131,9	C(10)—C(11)—C(34)	114,9	C(18)—C(19)—N(20)	105,8
C(3) —C(4) —C(9)	106,5	C(7) —C(12)—C(13)	113,5	C(18)—C(19)—O(30)	114,6
C(5) —C(4) —C(9)	121,4	C(7) —C(12)—C(17)	122,9	C(18)—C(19)—O(32)	107,2
C(4) —C(5) —C(6)	116,6	C(13)—C(12)—C(17)	123,6	N(20)—C(19)—O(30)	106,0
C(4) —C(5) —C(25)	124,7	C(12)—C(13)—C(14)	111,1	N(20)—C(19)—O(32)	113,3
C(6) —C(5) —C(25)	118,3	C(12)—C(13)—C(27)	111,6	O(30)—C(19)—O(32)	110,0
C(5) —C(6) —C(7)	113,4	C(12)—C(13)—C(28)	110,7	C(19)—N(20)—C(21)	110,2
C(6) —C(7) —N(8)	114,6	C(14)—C(13)—C(27)	103,5	C(10)—C(21)—N(20)	112,8
C(6) —C(7) —C(12)	112,1	C(14)—C(13)—C(28)	113,3	C(10)—C(21)—N(22)	122,5
N(8) —C(7) —C(12)	111,6	C(27)—C(13)—C(28)	106,3	N(20)—C(21)—N(22)	124,7
C(7) —N(8) —C(9)	115,2	C(13)—C(14)—C(15)	113,3	C(18)—C(23)—N(24)	179,3
C(4) —C(9) —N(8)	126,7	C(14)—C(15)—C(16)	115,4	C(19)—O(30)—C(31)	115,9
C(4) —C(9) —C(10)	108,8	C(15)—C(16)—C(17)	113,1	C(19)—O(32)—C(33)	114,5
N(8) —C(9) —C(10)	124,6	C(12)—C(17)—C(16)	122,6	C(11)—C(34)—O(35)	111,0
C(9) —C(10)—C(11)	110,3	C(12)—C(17)—C(26)	124,2		

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] K. Pfoertner, *Helv.* 58, 833 (1975).
- [2] K. Pfoertner & W.E. Oberhänsli, *Helv.* 58, 840 (1975).
- [3] J.A. Marshall & W.S. Johnson, *J. org. Chemistry* 28, 421 (1963).
- [4] E.L. Shapiro, L. Weber, E.P. Oliveto, H.L. Herzog, R. Neri, S. Tolksdorf, M. Tanabe & D.F. Crows, *Steroids* 8, 461 (1966). E.L. Shapiro, T. Legatt, L. Weber & E.P. Oliveto, *Steroids* 3, 183 (1964). H.J. Ringold & S.K. Malhotra, *Tetrahedron Letters* 1962, 669.
- [5] A.J.C. Wilson, *Nature* 150, 152 (1942).
- [6] I.L. Karle, K.S. Dragonette & S.A. Brenner, *Acta crystallogr.* 19, 713 (1965).
- [7] D. Sayre, *Acta crystallogr.* 5, 60 (1952). H. Hauptmann & J. Karle, *Amer. crystallogr. Assoc. Monograph* Nr. 3 (1953).
- [8] C.K. Johnson, Oak Ridge National Laboratory Report ORNL-3794.