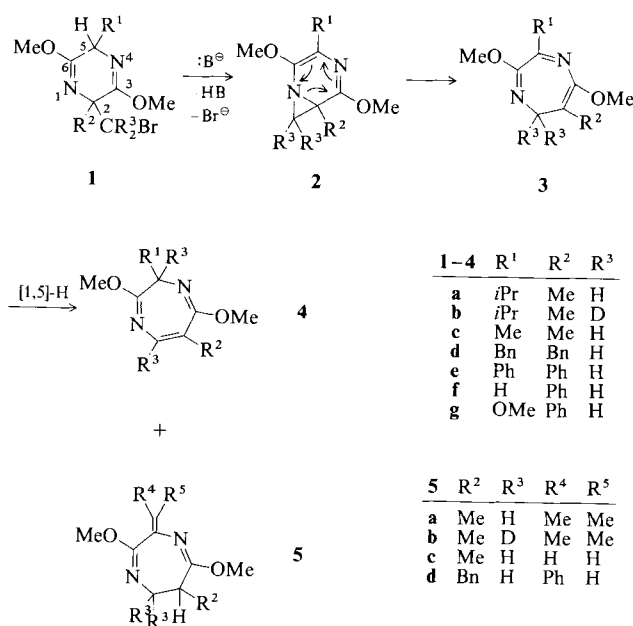


# Von 2,5-Dihydropyrazinen zu 2H-1,4-Diazepinen und von Benzodihydroarenen zu Benzocyclohepten-Derivaten, Strukturvarianten des Antidepressivums Protriptylin

Von Ulrich Schöllkopf\* und Joachim Mittendorf

Sir Derek Barton zum 70. Geburtstag gewidmet

Bei unseren Studien über asymmetrische Synthesen nicht-proteinogener Aminosäuren nach der Bislactimether-Methode<sup>[1]</sup> haben wir beobachtet, daß Bislactimether **1** mit einer nucleofugen Abgangsgruppe an C-1'<sup>[2, 3]</sup> unter dem Einfluß von Basen wie Kaliumhydroxid oder Kalium-*tert*-butanolat in Dimethylsulfoxid (DMSO) oder Dimethylformamid (DMF) bei Raumtemperatur (oder wenig darüber) eine neuartige Ringerweiterung vom sechs- zum siebengliedrigen Ring eingehen, bei der Diazepine **4** entstehen (Schema 1). Ist R<sup>1</sup> eine CHR<sub>2</sub>-Gruppe, so bilden sich in



Schema 1. Baseinduzierte Ringerweiterung der Bislactimether **1**.

mehr oder weniger großen Anteilen auch Dihydrodiazepine **5**, wobei das Verhältnis **4**:**5** von den Reaktionsbedingungen abhängt (Tabelle 1).

Tabelle 1. Reaktionsbedingungen der Ringerweiterung von **1** und Ausbeuten an **4** und **5**<sup>[6]</sup>.

1	Base/Solvens	T [°C]	t [h]	Ausbeute [%]	
				4	5
a	KOtBu/DMSO	50	1	—	75
a	DMSO <sup>⊖</sup> Li <sup>⊕</sup> /DMSO	25	10	8	62
a	KOH/DMSO	25	24	73	6
a	KOH/DMSO	50	5	93	<0.5
a	KOH/DMF	25	24	62	1
c	KOH/DMSO	25	96	14	44
c	KOtBu/DMSO	50	1	—	71
d	KOH/DMSO	25	24	—	73
e	KOH/DMSO:DMF (1:1)	0	4	87	—
f	KOH/DMSO	25	2	59	—
g	KOtBu/DMSO	25	0.2	74[a]	—

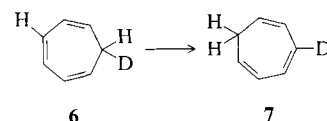
[a] Man erhält zunächst **3g**, das bei 1 h Erhitzen auf 90 °C vollständig zu **4g** umlagert.

[\*] Prof. Dr. U. Schöllkopf, Dipl.-Chem. J. Mittendorf  
Institut für Organische Chemie der Universität  
Tammannstraße 2, D-3400 Göttingen

Wie eine mechanistische Studie mit Deuterium-markierten Verbindungen (z. B. **1b**) ergeben hat<sup>[3]</sup>, beginnt die Ringerweiterung mit der Deprotonierung von **1** an C-5 unter Bildung des Heteronorcaradiens **2**. Dieses lagert electrocyclisch zum 5H-1,4-Diazepin **3** um. Bisher konnten wir nur **3g** fassen; die 1,4-Diazepine **3a-f** reagieren schnell in einer [1,5]-sigmatropen Wasserstoffverschiebung zu **4** weiter. Bei R<sup>1</sup> = CHR<sub>2</sub> ist auf der Stufe von **3** unter dem Einfluß der Base eine Deprotonierungs-Reprotonierungs-Reaktion möglich, die zu den Dihydrodiazepinen **5** führt.

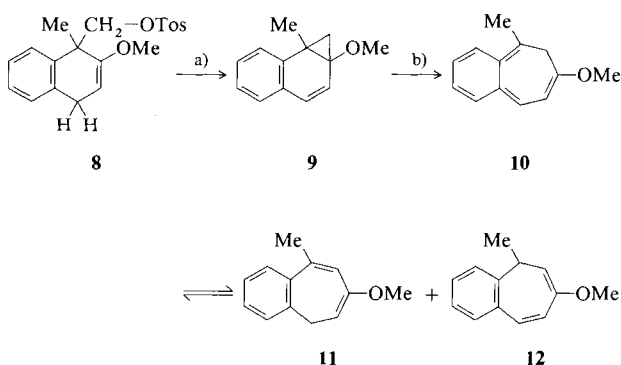
Wie erwähnt, ist bei R<sup>1</sup> = OMe (**1g**) die „Cycloheptatrien-Zwischenstufe“ **3g** faßbar, wohl weil die zusätzliche Iminoethergruppe den Grundzustand deutlich stabilisiert. An **3g** kann die (irreversible) transanuläre 1,5-Wasserstoffverschiebung zu **4g** kinetisch verfolgt werden. Die Geschwindigkeitskonstanten betragen  $k = (4.385 \pm 0.033) \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$  bei 70 °C und  $(1.023 \pm 0.011) \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$  bei 55 °C<sup>[4]</sup>.

Demgegenüber sind die Geschwindigkeitskonstanten für die Isomerisierung **6** → **7**, den Prototyp der transanulären [1,5]-Wasserstoffverschiebung,  $k = 4.8 \times 10^{-8} \text{ s}^{-1}$  bei 98 °C,  $6.6 \times 10^{-7} \text{ s}^{-1}$  bei 121 °C und  $3.2 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$  bei 140 °C<sup>[5]</sup>.



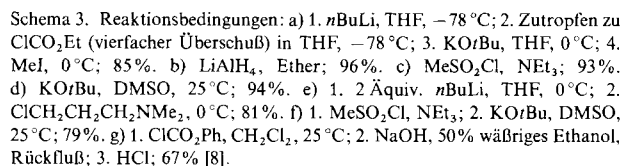
Somit ist die Isomerisierung **3g** → **4g** bei 70 °C ca. 10<sup>5</sup>mal schneller als die Reaktion **6** → **7**. Setzt man für die [1,5]-Wasserstoffverschiebungen **3** → **4**, bei denen **3** nicht faßbar ist, einen unteren Grenzwert von 96 kJ mol<sup>-1</sup> für die Aktivierungsbarriere an<sup>[6]</sup>, so läßt sich abschätzen, daß diese Umlagerungen mindestens 10<sup>7</sup>mal schneller ablaufen als die Umlagerung **6** → **7**<sup>[7]</sup>.

Erwartungsgemäß ist die Ringerweiterung nicht auf 2,5-Dihydropyrazine beschränkt, sondern auch auf analoge all-Kohlenstoffverbindungen übertragbar. So erhält man aus dem 1,4-Dihydronaphthalin **8**<sup>[9]</sup> mit Kalium-*tert*-butanolat das Norcaradien-Derivat **9**, das beim Erhitzen über die „Cycloheptatrien-Zwischenstufe“ **10** in ein Gemisch der Benzocycloheptene **11** und **12** übergeht (Schema 2).



Schema 2. Reaktionsbedingungen: a) KOtBu, DMSO, 25 °C; 93%. b) 250 °C in *n*-Icosan; 85% [8].

Analog erhält man aus 9,10-Dihydroanthracen **13** über die Zwischenstufen **14** bis **18** 10-Methyl-5H-dibenzo[*a,d*]cyclohepten **19** (Schema 3). Nach Einführung einer 3-Dimethylaminopropylgruppe in Position 10 von **15** entsteht analog über die Zwischenstufen **20** und **21** die Verbindung **22** (Schema 3). Diese verdient als 10-Methyl-Analogon des Antide-



pressivums Protriptylin<sup>®[10]</sup> Beachtung. Da der Substituent in 10-Stellung von **22** in weiten Grenzen variierbar ist, öffnet die hier beschriebene Ringerweiterung einen einfachen und ergebnisreichen Zugang zu Strukturvarianten von Protriptylin.

Eingegangen am 31. Oktober 1988 [Z 3033]

CAS-Registry-Nummern:

**1a:** 119945-28-7 / **1c:** 119909-37-4 / **1d:** 119909-38-5 / **1e:** 119909-39-6 / **1f:** 119909-40-9 / **1g:** 119909-41-0 / **4a:** 119909-18-1 / **4c:** 119909-19-2 / **4e:** 119909-34-1 / **4f:** 119909-35-2 / **4g:** 119909-36-3 / **5a:** 119909-17-0 / **5c:** 119909-20-5 / **5d:** 119909-21-6 / **8:** 119909-22-7 / **11:** 119909-25-0 / **12:** 119909-26-1 / **13:** 613-31-0 / **15:** 119909-28-0 / **22:** 119909-33-0

- [1] Übersichten über die Bislactimether-Methode zur asymmetrischen Synthese von Aminosäuren: U. Schöllkopf in J. Streith, H. Prinzbach, G. Schill (Hrsg.): *Organic Synthesis: An Interdisciplinary Challenge*, Blackwell, Oxford 1985, S. 101; U. Schöllkopf, *Pure Appl. Chem.* 55 (1983) 1799; *Chem. Scr.* 25 (1985) 105.
- [2] U. Groth, U. Schöllkopf, *Synthesis* 1983, 37.
- [3] J. Mittendorf, *Diplomarbeit*, Universität Göttingen 1987, sowie unveröffentlichte Ergebnisse.
- [4] Dazu wurde der Molenbruch von 3 <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch als Funktion der Zeit bestimmt.
- [5] A. P. ter Borg, H. Kloosterziel, N. van Meurs, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 84 (1965) 717.
- [6] H. Kessler, *Angew. Chem.* 82 (1970) 237; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 9 (1970) 219.
- [7] Diese leichtere [1,5]-Wasserstoffverschiebung sollte auf eine Änderung der Orbitalenergien und Orbitalkoeffizienten zurückzuführen sein (siehe auch C. B. Argo, J. T. Sharp, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1984, 1581; N. Hoshi, H. Hagiwara, H. Uda, *Chem. Lett.* 1979, 1291, 1295; N. Hoshi, H. Uda, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1981, 1163). Im Übergangszustand

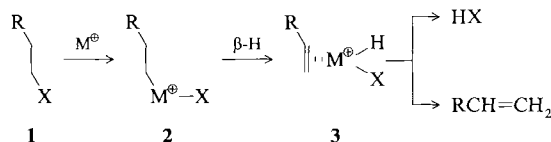
der Umlagerung **3** → **4** übt die Iminoethergruppe auf beide Enden des Azapentalen-Systems einen relativ starken elektronenziehenden Effekt aus. Dadurch sollte die Energie des HOMO des Azapentalenyl-Radikals erniedrigt und der Übergangszustand im Vergleich zu dem beim Cycloheptatrien-System **6** stabilisiert werden (I. Fleming: *Frontier Orbitals and Organic Reactions*, Wiley, Chichester 1978, S. 27).

- [10] F. Hoffmeister, G. Stille (Hrsg.): *Psychotropic Agents, Part I (Handb. Exp. Pharmacol. 55* (1980)).

## Revision und Modifikation des traditionellen Mechanismus der C-H/C-C-Aktivierung durch „nackte“ Übergangsmetall-Ionen\*\*

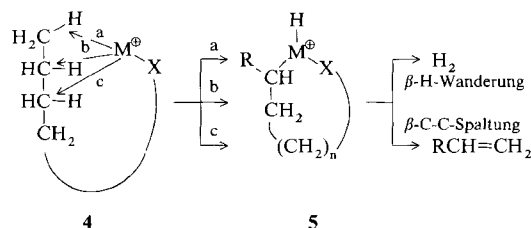
Von *Sigurd Karraß, Karsten Eller, Christian Schulze*  
und *Helmut Schwarz\**

Viele Reaktionen von „nackten“, d. h. Liganden- und Gegenion-freien Übergangsmetall-Ionen  $M^{\oplus}$  mit substituierten Alkanen **1** in der Gasphase lassen sich durch einen erstmals von *Allison* und *Ridge*<sup>[1]</sup> formulierten Mechanismus (Schema 1) befriedigend erklären: Auf die oxidative Addition der C-X-Bindung an  $M^{\oplus}$  (**1** → **2**) folgt ein  $\beta$ -Wasserstoff-Transfer; der resultierende Olefin-Komplex **3** verliert kompetitiv HX (reduktive Eliminierung) und  $RCH=CH_2$ .



Schema 1. X = OH, Halogen, NH<sub>2</sub>.

Bei längerkettigen CN-substituierten *n*-Alkanen (vgl. 4, X=CN) fanden wir vor kurzem einen neuen Reaktionstyp<sup>[2]</sup>: Hier beruht die dominierende Reaktion auf einer Wechselwirkung entfernter C-H-Bindungen mit dem an der funktionellen Gruppe „verankerten“ Übergangsmetall-Ion  $M^{\oplus}$  („remote functionalization“<sup>[13]</sup>). In Abhängigkeit von  $M^{\oplus}$  (z. B.  $Fe^{\oplus}$ ,  $Co^{\oplus}$ ,  $Ni^{\oplus}$ ) werden dabei in einer oxidativen Addition *verschiedene* Segmente der Alkylkette aktiviert (Schema 2).



Schema 2.

Wir berichten hier über Experimente, die eine wesentliche Variante im Ablauf Metallionen-induzierter Aktivierungen von C-H- und C-C-Bindungen enthüllen und die darüber

- [\*] Prof. Dr. H. Schwarz, Dipl.-Chem. S. Karraß, Dipl.-Chem. K. Eller,  
Dipl.-Chem. C. Schulze  
Institut für Organische Chemie der Technischen Universität  
Straße des 17. Juni 135, D-1000 Berlin 12
- [\*\*] Diese Arbeit wurde vom Fonds der Chemischen Industrie, von der Stiftung Volkswagenwerk und von der Gesellschaft von Freunden der Technischen Universität Berlin gefördert.