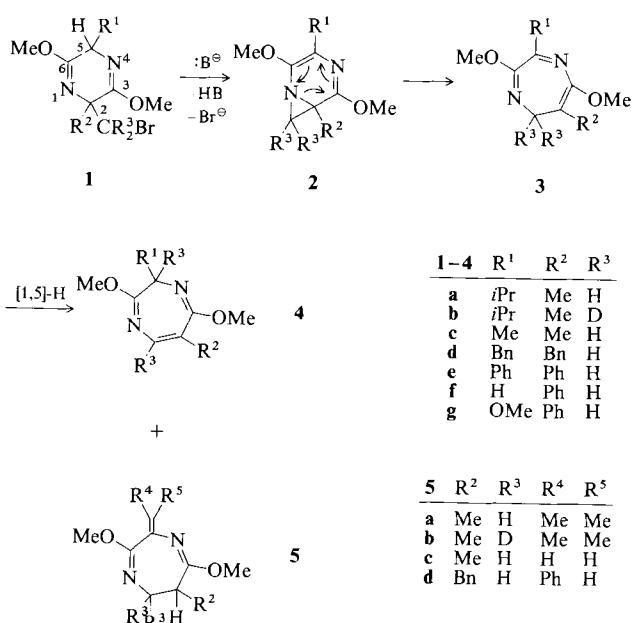


Von 2,5-Dihydropyrazinen zu 2*H*-1,4-Diazepinen und von Benzodihydroarenen zu Benzocyclohepten-Derivaten, Strukturvarianten des Antidepressivums Protriptylin

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^[1] haben wir beobachtet, daß Bislactimether **1** mit einer nucleofugen Abgangsgruppe an C-1^[2, 3] 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 siebgliedrigen Ring eingehen, bei der Diazepine **4** entstehen (Schema 1). Ist R¹ eine CHR₂-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**^[8].

1	Base/Solvans	<i>T</i> [°C]	<i>t</i> [h]	Ausbeute [%]	
				4	5
a	KO <i>t</i> Bu/DMSO	50	1	—	75
a	DMSO [⊖] Li [⊕] /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	KO <i>t</i> Bu/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	KO <i>t</i> Bu/DMSO	25	0.2	74[a]	—

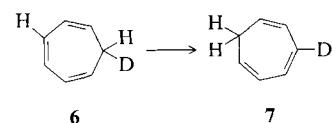
[a] Man erhält zunächst **3g**, das bei 1 h Erhitzen auf 90 °C vollständig zu **4g** umlagert.

[*] 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^[3], beginnt die Ringerweiterung mit der Deprotonierung von **1** an C-5 unter Bildung des Heteronorcaradiens **2**. Dieses lagert elektrocyclisch 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 R¹ = CHR₂ ist auf der Stufe von **3** unter dem Einfluß der Base eine Deprotonierungs-Reprototonierungs-Reaktion möglich, die zu den Dihydrodiazepinen **5** führt.

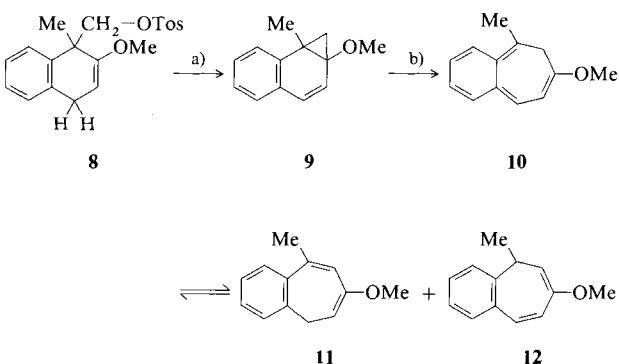
Wie erwähnt, ist bei R¹ = OMe (**1g**) die „Cycloheptatrien-Zwischenstufe“ **3g** faßbar, wohl weil die zusätzliche Iminoethergruppe den Grundzustand deutlich stabilisiert. An **3g** kann die (irreversible) transanulare 1,5-Wasserstoffverschiebung zu **4g** kinetisch verfolgt werden. Die Geschwindigkeitskonstanten 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^[4].

Demgegenüber sind die Geschwindigkeitskonstanten für die Isomerisierung **6 → 7**, den Prototyp der transanularen [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^[5].



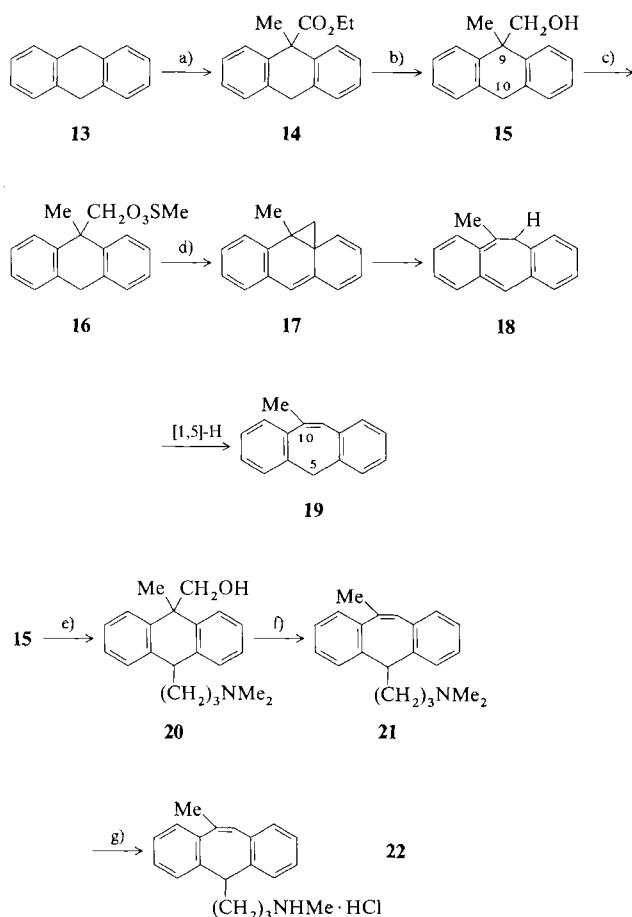
Somit ist die Isomerisierung **3g → 4g** bei 70 °C ca. 10⁵mal schneller als die Reaktion **6 → 7**, Setzt man für die [1,5]-Wasserstoffverschiebungen **3 → 4**, bei denen **3** nicht faßbar ist, einen unteren Grenzwert von 96 kJ mol⁻¹ für die Aktivierungsbarriere an^[6], so läßt sich abschätzen, daß diese Umlagerungen mindestens 10⁷mal schneller ablaufen als die Umlagerung **6 → 7**^[7].

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**^[9] 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) KO*t*Bu, 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-5*H*-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-



Schema 3. Reaktionsbedingungen: a) 1. $n\text{BuLi}$, THF, -78°C ; 2. Zutropfen zu ClCO_2Et (vierfacher Überschuß) in THF, -78°C ; 3. $\text{KO}t\text{Bu}$, THF, 0°C ; 4. MeI , 0°C ; 85%. b) LiAlH_4 , Ether; 96%. c) MeSO_2Cl , NEt_3 ; 93%. d) $\text{KO}t\text{Bu}$, DMSO , 25°C ; 94%. e) 1. 2 Äquiv. $n\text{BuLi}$, THF, 0°C ; 2. $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$, 0°C ; 81%. f) 1. MeSO_2Cl , NEt_3 ; 2. $\text{KO}t\text{Bu}$, DMSO , 25°C ; 79%. g) 1. ClCO_2Ph , CH_2Cl_2 , 25°C ; 2. NaOH , 50% wäßriges Ethanol, Rückfluß; 3. HCl ; 67% [8].

pressivums Protriptylin^[10] Beachtung. Da der Substituent in 10-Stellung von **22** in weiten Grenzen variierbar ist, öffnet die hier beschriebene Ringerweiterung einen einfachen und ergiebigen 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:** 119909-28-3 / **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 $^1\text{H-NMR}$ -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

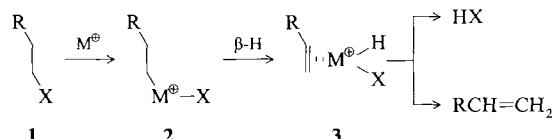
der Umlagerung **3** → **4** übt die Iminoethergruppe auf beide Enden des Azapentadien-Systems einen relativ starken elektronenziehenden Effekt aus. Dadurch sollte die Energie des HOMO des Azapentadienyl-Radikals erniedrigt und der Übergangszustand im Vergleich zu dem beim Cycloheptatrien-System **6**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

- [8] Von allen beschriebenen Verbindungen liegen korrekte C, H-Analysen, ^1H - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren sowie Massenspektren vor.
- [9] K. D. Klinkmüller, H. Marshall, P. Weyerstahl, *Chem. Ber.* 108 (1975) 191.
- [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**

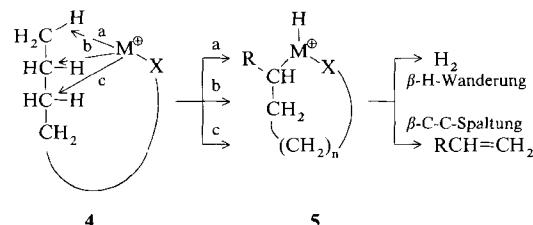
Von Sigurd Karraß, Karsten Eller, Christian Schulze und Helmut Schwarz*

Viele Reaktionen von „nackten“, d. h. Liganden- und Geionen-freien Übergangsmetall-Ionen M^\oplus mit substituierten Alkanen **1** in der Gasphase lassen sich durch einen erstmals von Allison und Ridge^[1] formulierten Mechanismus (Schema 1) befriedigend erklären: Auf die oxidative Addition der C-X-Bindung an M^\oplus (**1** → **2**) folgt ein β -Wasserstoff-Transfer; der resultierende Olefin-Komplex **3** verliert kompetitiv HX (reduktive Eliminierung) und $\text{RCH}=\text{CH}_2$.



Schema 1. X = OH, Halogen, NH_2 .

Bei längerkettigen CN-substituierten *n*-Alkanen (vgl. **4**, X = CN) fanden wir vor kurzem einen neuen Reaktions-typ^[21]: 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“^[3]). 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.