

# Intramolekulare Beweglichkeit und chemische Reaktivität bootförmiger Siebenringsysteme\*

Von WERNER TOCHTERMANN

Institut für Organische Chemie der Universität Heidelberg\*\*

## Summary

10.11-dehydro-5 H-dibenzo | a. d | cycloheptenone-5 (1a, X = CO) and similar heterocyclic systems with a carbon-carbon triple bond (1c, X = SO<sub>2</sub>; 1d, X = O) are useful intermediates for the synthesis of substituted di- and tribenzocycloheptenes and corresponding heterocycles. The energy parameters for the ring inversion of the boat-shaped seven-membered ring of di- and tri-benzocycloheptenes can be determined using temperature-dependent <sup>1</sup>H-NMR-spectroscopy. Seven-membered ring systems with three annelated benzene rings show high energy barriers for conformational inversion ( $\Delta G^\ddagger \geq 20$  kcal/mol), so that conformational isomers or enantiomers of suitable model substances can be isolated at room temperature. In these cases the corresponding energy parameters are obtained from classical equilibration studies or from racemisation kinetics. For 1.2.3.4-tetraphenyl-9H-tribenzo | a. c. e | cycloheptenes (27) to (47) the boat conformation is completely "frozen" at room temperature ( $\Delta G^\ddagger > 30$  kcal/mol for ring inversion). Such conformational rigid compounds are thus suitable for a study of the reactivity of diastereotopic substituents on the tetrahedral C-9 of the system and permit predictions about the relation between conformation and reactivity among benzologous cycloheptatrienes. Remarkable differences are found in many reactions with conformational isomers of type A (quasi-equatorial C-X bond) and type B (quasi-axial C-X bond). In general the isomers B react much faster than the isomers A; these reactivity differences are discussed on the basis of model considerations. - Finally the syntheses and spectral properties of the flattened tribenzotropone-derivatives (49) and (50) are mentioned briefly.

## I. Einleitung

Seit mehr als 80 Jahren beschäftigen sich die Chemiker mit dem Cycloheptatrien<sup>1</sup> und seinen Derivaten. Dabei standen in den beiden letzten Jahrzehnten vor allem die Frage nach dem aromatischen Charakter von Tropylium-Ionen, Troponen und Tropolonen<sup>2</sup>, Studien über das Cycloheptatrien/Norcaradien-Valenztautomerie-Problem<sup>3</sup> sowie Arbeiten über die Konformation dieser Siebenringe und deren Beweglichkeit<sup>4</sup> im Vordergrund des Interesses. Ähnliches gilt auch für die in der jüngeren Vergangenheit ebenfalls besonders intensiv untersuchten heterozyklischen Analoga (Oxepine, Thiepine, Azepine usw.)<sup>4,5</sup>.

Weitere Impulse erfuhr die Chemie solcher carbo- und heterozyklischer Siebenringsysteme mit anellierten Benzolkernen durch die Entdeckung der wertvollen pharmakologischen Eigenschaften dieser Verbindungsklasse<sup>6</sup>.

Hier soll zusammenfassend von unseren Arbeiten über benzologe Cycloheptatriene, insbesondere über Di- und Tribenzocycloheptatriene (5H-Dibenzo | a. d | cycloheptene und 9H-Tribenzo | a. c. e | cycloheptene)<sup>7</sup> und verwandte Heterozyklen berichtet werden.

## II. Darstellung von Di- und Tribenzocycloheptatrienen und verwandten Heterozyklen über Zwischenstufen mit C≡C-Dreifachbindung

Im Rahmen einer Studie über o-Terphenyle<sup>8</sup> stellte sich 1962 das Problem einer einfachen und allgemein anwendbaren Synthese für Tribenzotropone-Derivate<sup>9</sup>, die auf folgendem Wege verwirklicht werden konnte: Aus dem leicht zugänglichen 10-Brom-5H-dibenzo | a. d | cycloheptenon-5<sup>10</sup> läßt sich durch Bromwasserstoff-Eliminierung mittels Kalium-tert.-butanolat bei Raumtemperatur 10.11-Dehydro-5H-dibenzo | a. d | cycloheptenon-5 (1a) erzeugen, welches z. B. mit anwesenden Furanen in hoher Ausbeute zu Oxanorbornadienen (2) (X = CO) abreagiert<sup>11</sup>.

Entsprechend erhielt man auch die heterozyklischen Zwischenstufen (1c) und (1d) aus den analogen Brom-

\* Nach einem Vortrag im Organisch-Chemischen Kolloquium der Universität Zürich am 6. Juni 1972.

\*\* Adresse: Im Neuenheimer Feld 7, 69 Heidelberg 1 (BRD).

<sup>1</sup> H. KESSLER in HOUBEN-WEYL, *Methoden der Organischen Chemie*, Band V/1d, herausgegeben von EU. MÜLLER, Verlag Georg Thieme, Stuttgart 1972.

<sup>2</sup> Zusammenfassungen: a) W. v. E. DOERING und H. KRAUCH, *Angew. Chem.* 68 (1956) 661. b) T. NOZOE, Tropones and Tropolones in D. GINSBURG, *Non-benzenoid Aromatic Compounds*, Interscience Publishers, New York 1959, S. 339. c) H. A. STAAB, *Einführung in die theoretische organische Chemie*, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße 1962, S. 123 ff. d) D. M. G. LLOYD, *Carbocyclic Non-benzenoid Aromatic Compounds*, Elsevier Publishing Company, Amsterdam 1966.

<sup>3</sup> G. MAIER, *Angew. Chem.* 79 (1967) 446; *Angew. Chem. (Internat. Ed.)* 6 (1967) 402.

<sup>4</sup> a) G. BINSCH, *Topics in Stereochemistry*, Vol. 3, herausgegeben von N. L. ALLINGER und E. L. ELIEL, Interscience Publishers, New York 1968, S. 97. b) W. TOCHTERMANN, *Fortschr. chem. Forsch.* (Verlag Springer, Heidelberg) 15 (1970) 378. c) I. O. SUTHERLAND in *Annual Reports on NMR Spectroscopy*, Vol. 4, herausgegeben von E. F. MOONEY, Academic Press, London 1971, S. 71.

<sup>5</sup> E. VOGEL und H. GÜNTHER, *Angew. Chem.* 79 (1967) 429; *Angew. Chem. (Internat. Ed.)* 6 (1967) 385.

<sup>6</sup> Übersichten: a) E. JUCKER, *Angew. Chem.* 75 (1963) 524; *Angew. Chem. (Internat. Ed.)* 2 (1963) 493. b) F. HÄFLIGER und V. BURCKHARDT in *Psychopharmacological Agents*, Vol. 1, herausgegeben von M. GORDON, Academic Press, New York 1964, S. 35. c) L. H. STERNBACH, L. O. RANDALL und S. R. GUSTAFSON, ebenda S. 137. d) W. SCHMITT, *Vademecum psychopharmacologicum*, Verlag Braun, Karlsruhe 1968.

<sup>7</sup> Nomenklatur und Bezifferung nach A. M. PATTERSON, L. T. CAPELL und D. F. WALKER, *The Ring Index*, 2nd Edition, American Chemical Society, 1960.

<sup>8</sup> G. WITTIG, E. HAHN und W. TOCHTERMANN, *Chem. Ber.* 95 (1962) 431.

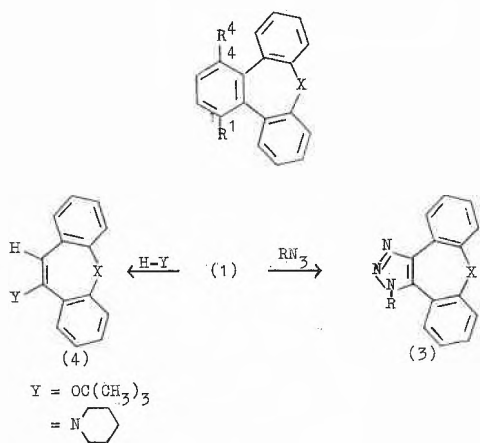
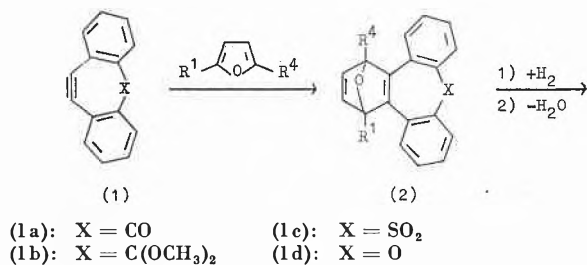
<sup>9</sup> Frühere Synthesen: M. STILES und A. J. LIBBEY jr., *J. Org. Chem.* 22 (1957) 1243; E. D. BERGMANN und J. KLEIN, ebenda 23 (1958) 512.

<sup>10</sup> W. TREIBS und H.-J. KLINKHAMMER, *Chem. Ber.* 84 (1951) 671.

<sup>11</sup> W. TOCHTERMANN, *Angew. Chem.* 74 (1962) 432; *Angew. Chem. (Internat. Ed.)* 1 (1962) 403; W. TOCHTERMANN, K. OPPENLÄNDER und U. WALTER, *Chem. Ber.* 97 (1964) 1318, 1329.

thiepin-S,S-dioxid- bzw. Brom-oxepin-Derivaten<sup>12</sup>. Die Geschwindigkeit der Bromwasserstoff-Eliminierung mit Kalium-tert.-butanolat hängt außerordentlich stark vom Substituenten X ab und verläuft am schnellsten im Fall des Brom-dibenzothiepin-S,S-dioxids<sup>12</sup>.

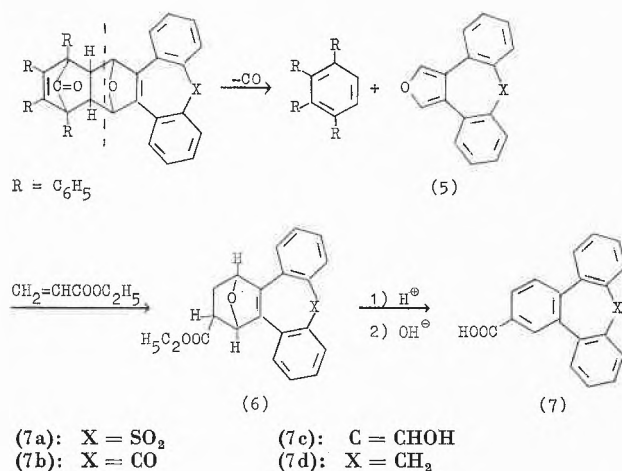
Die Bedeutung von (1a) bis (1d), deren intermediäres Auftreten<sup>13</sup> durch kinetische Versuche gestützt wird<sup>11,12</sup>, liegt vor allem darin, daß die bekannten Additionsreaktionen<sup>14</sup> der Dehydroaromaten und der niedergliedigen Cycloalkine hier unter milden Bedingungen in meist vorzüglichen Ausbeuten ablaufen, so daß eine Vielfalt neuer Verbindungen leicht zugänglich ist. Aus den durch Diels-Alder-Reaktion erhältlichen Oxanorbornadienen (2) können die angestrebten Tribenzol-Verbindungen hergestellt werden; die Abfangreaktion von (1a) oder (1d) mit Tetracyclon liefert direkt 1.2.3.4-Tetraphenyl-tribenzotropen oder -tribenzooxepin<sup>11,12</sup>; 1.3-dipolare Cycloaddition von Alkyl- und Arylaziden führt zu Triazolen (3); Enoläther und Enamine des allgemeinen Typus (4) sind durch Anlagerung von Carbinolen oder sekundären Aminen an (1) zugänglich<sup>11,12,15</sup>.



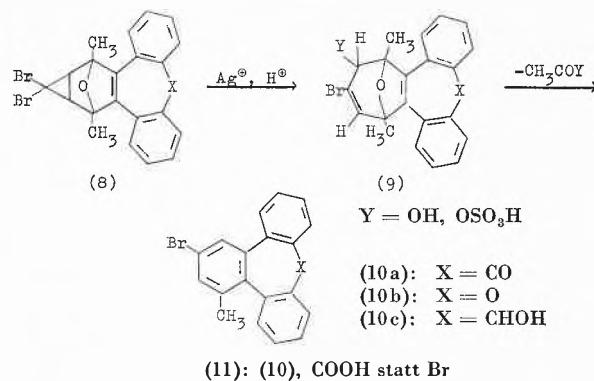
Die Reaktionsfolgen (1) → (3)<sup>16</sup> und (1) → (4)<sup>17</sup> eignen sich auch zur Synthese pharmakologisch interessanter Verbindungen, wobei im Rahmen dieser Arbeiten über weitere zu (1a) bis (1d) analoge Zwischenstufen berichtet wurde (X = CH<sub>2</sub>, S, SO und N-R).<sup>17</sup>

Die für unsere stereochemischen Untersuchungen (s. Abschnitte III und IV) benötigten chiralen Siebenringe mit drei anellierten Benzolringen sind auch über (2) zugänglich. So erleiden Primäraddukte aus (2) und Tetracyclon in der Hitze einen Retro-Diels-Alder-Zerfall zu

1.2.3.4-Tetraphenylbenzol, Kohlenmonoxid und Furanen (5), die mit zugesetztem Acrylsäureäthylester im Eintopfverfahren zu (6) weiterreagieren. (6) geht durch Dehydrierung und Verseifung in (7) über, wobei (7a), (7b) und daraus durch Reduktion (7c) und (7d) gewonnen werden können<sup>18,19</sup>.

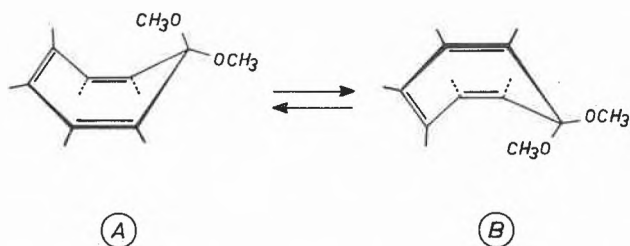


1-Methyl-3-brom-tribenzotropen und -oxepin (10a) und (10b) erhält man über die Dibromcyclopropane (8), die mit Silbersulfat/Schwefelsäure eine Cyclopropyl-Allyl-Umlagerung zu (9) erleiden; (9) geht unter dem Einfluß des gleichen Reagenzes oder mit Polyphosphorsäure eine Ringverengungsreaktion unter CH<sub>3</sub>COY-Abspaltung zu (10) ein<sup>20</sup>. Umsetzung von (10b) und (10c) mit *n*-Butyllithium und nachfolgende Carboxylierung liefert schließlich die analogen Carbonsäuren.

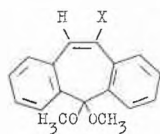


### III. Intramolekulare Beweglichkeit von benzologen Cycloheptatrienen und verwandten Heterozyklen<sup>4</sup>

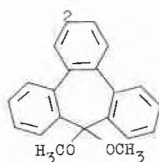
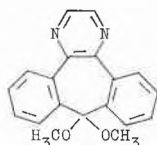
Die Frage der Konformation von Cycloheptatrienen und verwandten Heterozyklen<sup>4</sup> konnte ebenso wie das Cycloheptatrien/Norcaradien-Problem erst in den letzten zehn Jahren mit Hilfe physikalischer Methoden (vor allem NMR-Spektroskopie und Röntgenstrukturanalyse) systematisch untersucht werden<sup>1-5</sup>.



Ab 1964<sup>21</sup> studierten wir zahlreiche, durch die vorstehend beschriebenen Verfahren zugängliche Verbindungen im Hinblick auf ihre konformative Beweglichkeit. Die temperaturabhängigen <sup>1</sup>H-NMR-Spektren mehrerer Dimethylacetale, z. B. von (12) bis (15) zeigen mit Ausnahme von (15) stets die gleiche Erscheinung: Während bei erhöhten Temperaturen jeweils ein scharfes Singulett für alle sechs Methoxyprotonen bei  $\tau = 6,8$  bis 6,9 auftritt, erhält man beim Abkühlen zunächst ein verbreitertes Signal, das bei der Koaleszenztemperatur  $T_c$  aufspaltet und schließlich in zwei scharfe Signale bei  $\tau_a = 7,2$  bis 7,5 und  $\tau_e = 6,4$  bis 6,6 übergeht<sup>4b, 15, 21</sup>. Zur Erklärung darf man annehmen, daß diese Acetale ebenso wie Cycloheptatrien<sup>4, 22</sup> in den nicht-ebenen Bootkonformationen A und B vorliegen. Diese wandeln sich bei relativ niedriger Temperatur durch Umklappen des Siebenringes so langsam ineinander um, daß die diastereotopen, quasi -axialen (a) und quasi -äquatorialen (e) Methoxyprotonen getrennt erscheinen. Bei höherer Temperatur erfolgt dagegen die «Ringinversion»  $A \rightleftharpoons B$  so rasch, daß nur eine mittlere Absorption bei  $\bar{\tau}$  für alle sechs Protonen erhalten wird. Bei (15) erfolgt jedoch der Umklappvorgang so langsam, daß bis 180° zwei verschiedene, noch nicht merklich verbreiterte Methoxyresonanzen sichtbar sind.



(12): X = H ( $\Delta G_{30^\circ}^\ddagger = 14,9$  kcal/Mol) (14): ( $\Delta G_{123^\circ}^\ddagger = 19,7$  kcal/Mol)  
 (13): X = Br ( $\Delta G_{47^\circ}^\ddagger = 15,8$  kcal/Mol)



(15): ( $\Delta G_{>180^\circ}^\ddagger = > 23$  kcal/Mol)

Ein Vergleich von (12) bis (15) mit Cycloheptatrien ( $\Delta G_{-150^\circ}^\ddagger$  etwa 6 kcal/Mol)<sup>4, 22</sup>, 5H-Dibenzo | a. d | cyclohepten (16)<sup>7</sup> [(12), CH<sub>2</sub> statt C(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;  $\Delta G_{-85^\circ}^\ddagger = 9,2$  kcal/Mol]<sup>23</sup>, 9H-Tribenzo | a. c. e | cyclohepten<sup>7</sup> (17) [(15), CH<sub>2</sub> statt C(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  $\Delta G_{202^\circ}^\ddagger = 24,0$  kcal/Mol]<sup>23</sup> und 2-Carbomethoxy-9H-tribenzo | a. c. e | cyclohepten

(18)<sup>7</sup> [(15), CH<sub>2</sub> statt C(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> und COOCH<sub>3</sub> statt H am C-2,  $\Delta G_{190^\circ}^\ddagger = 23,6 \pm 0,5$  kcal/Mol]<sup>19</sup> zeigt, daß sowohl anellierte Benzolkerne am Cycloheptatrien-Gerüst als auch geminale Substituenten am tetraedrischen C-Atom die Umklappbarriere merklich erhöhen. Die beim Übergang von Cycloheptatrien zum Acetal (12) beobachtete Differenz von etwa 9 kcal/Mol kann näherungsweise zu  $\frac{1}{3}$  auf die Benzolringe und zu  $\frac{2}{3}$  auf die Methoxygruppen zurückgeführt werden.

Bedeutungsvoll ist der Befund, daß die Energieschwelle beim Übergang von den Dibenzo- zu den Tribenzo-cycloheptatrienen nochmals drastisch auf Werte über 20 kcal/Mol ansteigt, was auf eine enorme sterische Wechselwirkung der zum Siebenring *ortho*-ständigen Wasserstoffe in einem planaren Übergangszustand der Ringinversion hinweist<sup>24, 25</sup>. Bereits das Pyrazin (14) besitzt einen erheblich niedrigeren  $\Delta G^\ddagger$ -Wert als (15), demnach erfolgt dort das für die Ringinversion notwendige Vorbeigleiten der N-Atome mit freiem Elektronenpaar an den C-H-Gruppen benachbarter Ringe schon merklich leichter.

Die Ergebnisse über die Versteifung der Bootkonformation bei Tribenzocycloheptatrienen führten 1964<sup>21</sup> zu den Voraussagen der Spaltbarkeit chiraler Derivate in Konformationsenantiomere und am C-Atom-9<sup>7</sup> verschie-

<sup>12</sup> W. TOCHTERMANN, K. OPPENLÄNDER und M. NGUYEN-DUONG HOANG, *Liebigs Ann. Chem.* 701 (1967) 117.

<sup>13</sup> Neuerdings konnten Siebenring-Acetylene isoliert werden: A. W. KREBS und H. KIMLING, *Tetrahedron Letters* (London) 1970, 761; *Angew. Chem.* 83 (1971) 540; *Angew. Chem. (Internat. Ed.)* 10 (1971) 509.

<sup>14</sup> R. W. HOFFMANN, *Dehydrobenzene and Cycloalkynes*, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße; Academic Press, New York 1967.

<sup>15</sup> W. TOCHTERMANN, G. SCHNABEL und A. MANNSCHRECK, *Liebigs Ann. Chem.* 705 (1967) 169.

<sup>16</sup> DBP Offenlegungsschriften 1938583 und 1938584 (30.7.1969) Farbenfabriken Bayer AG (Erfinder: W. TOCHTERMANN, K. ZELLERHOFF und W. HOFFMEISTER); W. WUTTKE, K. ZELLERHOFF und W. TOCHTERMANN, in Vorbereitung.

<sup>17</sup> Beispiele: Brit. Pat. 1119909 (17.7.1968); Franz. Anm. 29.3.1966, Rhône-Poulenc S. A. (Erfinder: J. C. L. FOUCHE) *Chem. Abstr.* 69 (1968) 96772b; Südafrik. Pat. 6801774 (19.8.1968); Ital. Anm. 28.3.1967, Richardson Merrell S. p. A. (Erfinder: M. MASTURSI, S. LEMBO und R. VITERBO), *Chem. Abstr.* 70 (1969) 96823 g.

<sup>18</sup> W. TOCHTERMANN und C. FRANKE, *Angew. Chem.* 79 (1967) 319; *Angew. Chem. (Internat. Ed.)* 6 (1967) 370; W. TOCHTERMANN, C. FRANKE und D. SCHÄFER, *Chem. Ber.* 101 (1968) 3122.

<sup>19</sup> W. TOCHTERMANN und G. H. SCHMIDT, *Liebigs Ann. Chem.* 754 (1971) 90.

<sup>20</sup> W. TOCHTERMANN und C. FRANKE, *Angew. Chem.* 81 (1969) 32; *Angew. Chem. (Internat. Ed.)* 8 (1969) 68; W. TOCHTERMANN, D. SCHÄFER und C. ROHR, *Chem. Ber.* 104 (1971) 2923.

<sup>21</sup> W. TOCHTERMANN, U. WALTER und A. MANNSCHRECK, *Tetrahedron Letters* (London) 1964, 2981.

<sup>22</sup> F. A. L. ANET, *J. Amer. Chem. Soc.* 86 (1964) 458; F. R. JENSEN und L. A. SMITH, ebenda 86 (1964) 956.

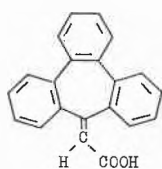
<sup>23</sup> M. NOGRADI, W. D. OLLIS und I. O. SUTHERLAND, *Chem. Commun.* 1970, 158.

<sup>24</sup> S. dazu G. NAVILLE, H. STRAUSS und E. HEILBRONNER, *Helv. Chim. Acta* 43 (1960) 1221; E. HEILBRONNER und H. BOCK, *Das HMO-Modell und seine Anwendung*, Band I, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße 1968, S. 347-62.

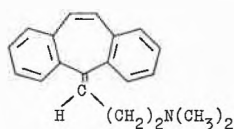
<sup>25</sup> Eine gewisse Ausnahme macht hierbei 1-Äthyltribenzotropon ( $\Delta G_{125^\circ}^\ddagger = 20$  kcal/Mol, bei dem ein planarer Übergangszustand durch Konjugation im Siebenring offenbar merklich stabilisiert wird, s. dazu Literatur 4b, 4c, 23).

den disubstituierter Abkömmlinge in Konformationsisomere.

Die erste Voraussage konnte bei der 9H-Tribenzo-*a.c.e*-cycloheptenyliden-9-essigsäure (19) verwirklicht werden, deren recht beständige Enantiomere erst zwischen 100° und 140° meßbar langsam racemisieren ( $\Delta G_{110}^\ddagger = 32$  kcal/Mol,  $E_a = 30 \pm 2$  kcal/Mol,  $\Delta S_{110}^\ddagger = -7 \pm 5$  e.u.)<sup>26</sup>. Hier wird somit die Energieschwelle im Vergleich zu (17) oder (18) nochmals um etwa 8 kcal/Mol erhöht. Dieser versteifende Einfluß von substituierten semizyklischen Doppelbindungen wird auch durch die Arbeiten von EBNÖTHER, JUCKER und STOLL<sup>27</sup> eindrucksvoll belegt, denen 1964 sogar die Racemat-spaltung bei solchen Dibenzocycloheptatrienen [z. B. (20)] gelang.



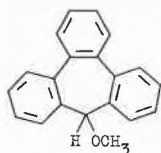
(19)



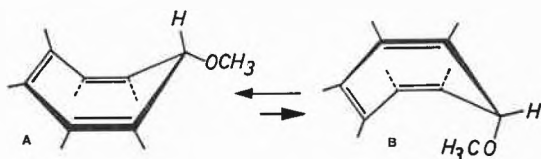
(20)

Weitere Enantiomerentrennungen gelangen uns bei der Tribenzothiepin-S. S. dioxid-2-carbonsäure (7 a) [ $\Delta G_{80}^\ddagger = 29,5$  kcal/Mol,  $\Delta S_{80}^\ddagger = +5$  ( $\pm 5$ ) e.u.;  $E_a = 32 \pm 1,5$  kcal/Mol in Diglyme]<sup>18</sup> und der allerdings recht schnell racemisierenden 1-Methyl-tribenzoxepin-3-carbonsäure [(11), X = O] [ $\Delta G_{20,5}^\ddagger = 20,8$  kcal/Mol;  $t_{1/2} = 195$  sec bei 20,5° in Aceton]<sup>4b,20</sup>.

Beispiele für die zweite Voraussage stellen die Reinisolierung von 9e- und 9a-Methoxy-9H-tribenzo-*a.c.e*-cyclohepten 21 A und 21 B dar, deren Gleichgewichtseinstellung durch die Zeitabhängigkeit des NMR-Spektrums verfolgt werden kann ( $t_{1/2}$  (21 B  $\rightarrow$  21 A) = 43 min,  $\Delta G^\ddagger = 24,2$  kcal/Mol;  $t_{1/2}$  (21 A  $\rightarrow$  21 B) = 580 min,  $\Delta G^\ddagger = 25,9$  kcal/Mol;  $K = [21 A] : [21 B]$  etwa 15 : 1 bei +50° in Hexachlorbutadien). Eine Methoxygruppe bewirkt somit im Vergleich zu (17) oder (18) nochmals eine gewisse Erhöhung der Umklappbarriere des Siebenringes<sup>28</sup>.



(21)



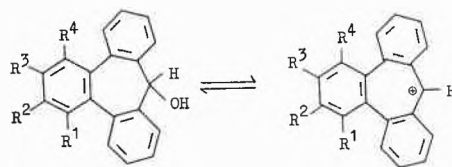
Erwartungsgemäß (vgl. S. 569) beobachtet man bei den in *ortho*-Stellung (z. B. in den Positionen 1 und 4) zum Siebenring alkyl- oder arylsubstituierten Verbindungen

eine weitere drastische Erschwerung der Ringinversion<sup>4b,4c,23,29</sup>. So lassen sich die in zahlreichen Fällen rein erhaltenen konformationsisomeren 1.2.3.4-Tetra-phenyl-9H-tribenzo-*a.c.e*-cycloheptene<sup>7</sup> (s. Abschnitt IV) erst oberhalb 100° äquilibrieren<sup>29</sup>.

Besitzen C-9 monosubstituierte Tribenzocycloheptatriene etwa in 2-Stellung einen weiteren Substituenten, so liegen chirale Verbindungen vor, bei denen zwei Racemate (jeweils eines mit quasi-axialem und -äquatorialem Substituenten) möglich sind. Einen solchen Fall stellt die durch Natriumborhydrid-Reduktion von (7b) zugängliche 9e-Hydroxy-9H-tribenzo-*a.c.e*-cyclohepten-2-carbonsäure (7c) mit äquatorialer Hydroxylgruppe dar. Das eine vorliegende Racemat konnte in Enantiomere gespalten werden, die thermisch nicht racemisieren, sondern lediglich mit ihren Diastereomeren äquilibrieren (Drehwertsänderung). Durch das Umklappen des Siebenringes ändert sich eben nur die Konformation ( $e \rightleftharpoons a$ ), nicht aber die Konfiguration am asymmetrischen C-Atom<sup>9,19,28</sup>.

#### IV. Chemische Reaktivität von Tribenzocycloheptatrienen

Aus den hohen Energieschwellen für die Ringinversion und die Einebnung folgt die Frage nach den Auswirkungen dieser Stabilisierung der Bootkonformation auf die chemische Reaktivität von Tribenzocycloheptatrienen. Die Isolierung von Konformationsisomeren eröffnet außerdem die Möglichkeit der Suche nach konformativ bedingten Reaktivitätsunterschieden bei quasi-axialen und -äquatorialen Derivaten. Daher studierten wir die Bildung einiger substituierten Tribenzotropylium-Ionen (22) bis (26) aus den entsprechenden Pseudobasen<sup>24</sup>.



- (22):  $R^1 - R^4 = H$   
 (23):  $R^1, R^3, R^4 = H; R^2 = COOH$   
 (24):  $R^1 = R^4 = CH_3; R^2 = R^3 = H$   
 (25):  $R^1 = CH_3; R^2 - R^4 = H$   
 (26):  $R^1 - R^4 = C_6H_5$

Geht man dabei von den Carbinolen mit quasi-äquatorialer Hydroxygruppe aus, so beobachtet man mit konz. Schwefelsäure noch die Bildung der farbigen Ionen (22)<sup>24,30</sup> und (23), die jedoch anscheinend relativ langsam erfolgt [laut UV-Spektrum  $t_{1/2}$  etwa 25 min bei 24° für die Bildung von (23)]<sup>28</sup>. Befinden sich dagegen in den 1- und 4-Stellungen Alkyl- oder Arylgruppen, so lassen sich die Carbonium-Ionen (24) bis (26) unter gleichen Bedingungen nicht mehr nachweisen (keine Halochromie mit konz. Schwefelsäure; keine Verätherung mit Methanol/Schwefelsäure). Somit wird die Reaktivität der quasi-äquatorialen Carbinole durch die sich vier

Kohlenstoffe vom Reaktionszentrum entfernt befindlichen Substituenten außerordentlich stark beeinflusst, da sich diese Gruppen in den für die intramolekulare Beweglichkeit entscheidenden Positionen befinden<sup>4b,28,29</sup>.

Dementsprechend bleibt auch die Umsetzung des durch Hydrid-Reduktion des Ketons zugänglichen 9e-Hydroxy-1.2.3.4-tetraphenyl-9H-tribenzo | a. c. e | cycloheptens (27A)<sup>7</sup> mit Thionylchlorid auf der Stufe des Chlorsulfits (28A) stehen. (28A) ist thermisch recht beständig und zersetzt sich erst ab etwa 100° in Xylol zu einem Gemisch der beiden konformereren Chloride (29A) und (29B). Ebenso erweisen sich das äquatoriale Chlorid (29A) und das Tosylat (30A) in Solvolysenversuchen als außerordentlich reaktionsträge (keine Umsetzung bis +80°). Auf das bemerkenswerte Verhalten von (28A) bis (30A), die ja formal Diphenylmethyl-Derivate sind, sei besonders hingewiesen!

Im Gegensatz dazu gehen die quasi-axialen Derivate (27B), (29B) und (34B) leicht nukleophile Substitutionen ein, die unter ganz bevorzugter Erhaltung der Konformation ablaufen [(29B) → (27B), (29B) → (31B), (29B) → (32B), (34B) → (27B), (27B) → (31B)]<sup>29</sup>.

Im Unterschied zu (27A) läßt sich (27B) mit Methanol/Schwefelsäure veräthern.

Die konformative Zuordnung für die jeweiligen Isomeren A und B stützt sich auf die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren sowie auf eindeutige Synthesen [z. B. (27A) → (30A), (31A) und (32A)] und ist im Einklang mit entsprechenden Zuordnungen anderer Autoren bei ähnlichen Verbindungen<sup>4b,29,31</sup>. So absorbieren etwa die quasi-axialen OH-, OCH<sub>3</sub>- und OAc-Protonen von B bei deutlich höherer Feldstärke als bei A, da nur in B eine Lage oberhalb der Benzolringe des Tribenzocycloheptatriens möglich ist<sup>4b,29</sup>. Alle rein isolierten Konformer A und

B sind bis mindestens 80° stabil und äquilibrieren erst bei höheren Temperaturen [z. B. für (27A) und (27B)  $t_{1/2} \geq 1$  Stunde bei 140° in *o*-Xylol,  $\Delta G^\ddagger \geq 31$  kcal/Mol]<sup>29</sup>.

Somit erweisen sich alle Isomeren A bei Umsetzungen, die über das Tetraphenyltribenzotropylium-Ion (26) als kationoide Zwischenstufe<sup>32</sup> verlaufen sollten, als sehr reaktionsträge, während umgekehrt alle Derivate B ohne Schwierigkeiten unter Konformationserhaltung reagieren.

Eine mögliche Erklärung geben Modellbetrachtungen, die zeigen, daß ein in die ursprünglich quasi-axiale Richtung weisendes Orbital in B – bei Annahme einer gewissen Abflachung des Siebenringes – durchaus in einer Bootkonformation mit den  $\pi$ -Elektronen benachbarter Benzolringe in Wechselwirkung treten kann. Die Heterolyse einer quasi-äquatorialen C–X-Bindung ist dagegen recht ungünstig, da diese Bindung und die Richtung der  $p_z$ -Achsen benachbarter Benzolringe eher senkrecht als parallel zueinander stehen (s. Abb. 1).

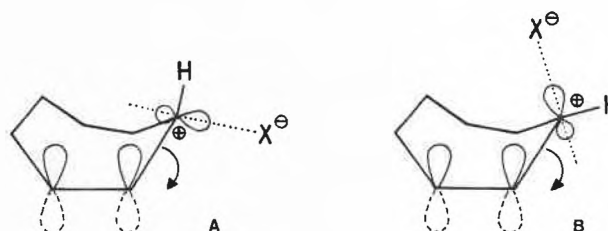
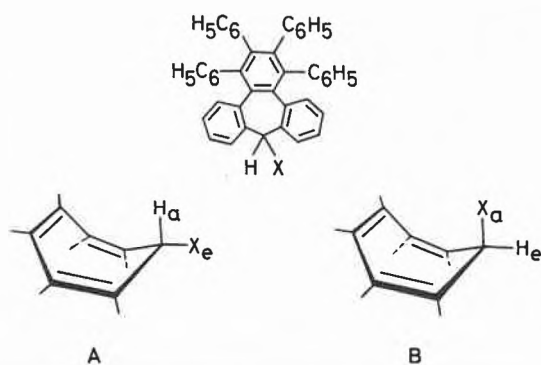


Abb. 1. Schematische Darstellung von drei Orbitalen im Übergangszustand der C–X-Ionisation

Der bevorzugte Angriff des eintretenden Nucleophils auf eine bootförmige Zwischenstufe (26) wäre dann auch von der quasi-axialen Seite her begünstigt, da er gleichfalls über einen durch partielle Orbitalüberlappung stabilisierten Übergangszustand verlaufen könnte wie die C–X-Ionisation. Ob außerdem auch die sterischen Verhältnisse einen axialen, zu B führenden Angriff begünstigen, sei dahingestellt.

Neuere Versuche zeigen, daß das durch Desaminierung des äquatorialen Amins (27A, NH<sub>2</sub> statt OH) erzeugte



A	X	B
27 A	OH	27 B
28 A	OSCl	
	O	
29 A	Cl	29 B
30 A	OTs	
31 A	OCH <sub>3</sub>	31 B
32 A	OAc	32 B
33	H	
	Br	34 B
	D	35 B

<sup>26</sup> W. TOCHTERMANN und H. KÜPPERS, *Angew. Chem.* 77 (1965) 173; *Angew. Chem. (Internat. Ed.)* 4 (1965) 156; W. TOCHTERMANN, H. KÜPPERS und C. FRANKE, *Chem. Ber.* 101 (1968) 3808.

<sup>27</sup> A. EBNÖTHER, E. JUCKER und A. STOLL, *Chimia* 18 (1964) 404; *Helv. Chim. Acta* 48 (1965) 1237.

<sup>28</sup> W. TOCHTERMANN und K. H. STECHER, *Tetrahedron Letters* (London) 1967, 3847; W. TOCHTERMANN und K. GIEGER, unveröffentlichte Versuche.

<sup>29</sup> W. TOCHTERMANN und H. O. HORSTMANN, *Tetrahedron Letters* (London) 1969, 1163; *Chem. Ber.* 104 (1971) 365; W. TOCHTERMANN und R. STRICKLER, unveröffentlichte Versuche.

<sup>30</sup> M. STILES und A. J. LIBBEY jr., *J. Org. Chemistry* 22 (1957) 1243.

<sup>31</sup> R. F. CHILDS und S. WINSTEIN, *J. Amer. Chem. Soc.* 89 (1967) 6348; R. F. CHILDS, M. A. BROWN, F. A. L. ANET und S. WINSTEIN, ebenda 94 (1972) 2175.

<sup>32</sup> Zur Definition siehe: J. L. FRY, C. J. LANCELOT, L. K. M. LAM, J. M. HARRIS, R. C. BINGHAM, D. J. RABER, R. E. HALL und P. V. R. SCHLEYER, *J. Amer. Chem. Soc.* 92 (1970) 2538.

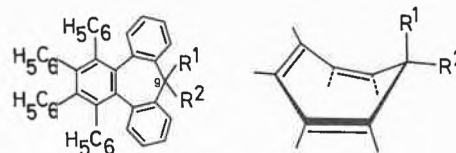
Carbonium-Ion (26) allerdings nicht-stereospezifische Folgereaktionen zu Konformeren-Gemischen A und B eingeht<sup>29</sup>.

Für die kationoide Zwischenstufe (26) ist ein bootförmiger oder ein planarer Siebenring zu diskutieren. Da die großen 1.4-ständigen Phenylgruppen sicher auch hier der Einebnung Widerstand entgegenzusetzen, scheint uns eine (möglicherweise relativ flache) Bootkonformation wahrscheinlicher<sup>29</sup>. Hierfür sprechen auch die Solvolysereaktionen der optisch aktiven Säure (7c) und des analogen Tosylats, die unter partieller Konfigurationserhaltung neben teilweise beträchtlicher Racemisierung zu noch optisch aktiven Folgeprodukten führen, wodurch bereits für (23) eine achirale koplanare Konformation wenig wahrscheinlich wird<sup>19</sup>. Allerdings ist schwierig zu entscheiden, inwieweit asymmetrische Solvationseffekte von (23) für die beobachtete Stereochemie verantwortlich sind. Aus ähnlichen Gründen wie bei (27) bis (30) treten derartige Reaktivitätsunterschiede auch zwischen den diastereotopen Wasserstoffen der Methylengruppe des konformativ starren 1.2.3.4-Tetraphenyl-9H-tribenzo|a.c.e|cycloheptens (33) auf. So führen sowohl die radikalische Bromierung mit N-Bromsuccinimid als auch der basenkatalysierte H/D-Austausch mit Kalium-tert.-butanolat in Dimethylsulfoxid-D<sub>6</sub> zu einem axial monosubstituierten Derivat [(33) → (34B), (33) → (35B)]<sup>33,34</sup>.

Besonders reizvoll erschienen uns Reaktionen, in denen stereoselektiv Organolithium-Verbindungen gebildet werden können<sup>33,35</sup>. So führt die Umsetzung von 9.9-Dichlor-1.2.3.4-tetraphenyl-9H-tribenzo|a.c.e|cyclohepten (36) mit *n*-Butyllithium in Tetrahydrofuran/Äther bei  $-100^\circ$  offenbar ganz bevorzugt zum Carbenoid<sup>36</sup> (37A) mit quasi-axialem Lithium. Die anschließende Deuterolyse liefert nämlich das aus (37A) zu erwartende «hydrolysebeständige» 9a-Deutero-9e-chlor-Derivat (38A), während das aus 37B über (38B) zu erwartende deuterierte axiale Carbinol (39B) nicht aufgefunden werden konnte<sup>37</sup>. Auch das als Hauptnebenprodukt entstehende 9*n*-Butyliden-1.2.3.4-tetraphenyl-9H-tribenzo|a.c.e|cyclohepten [(36), C=CH-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> statt CCl<sub>2</sub>] dürfte aus (37A) durch Kupplung mit *n*-Butylchlorid zur 9-Butyl-9-chlor-Verbindung und anschließende Chlorwasserstoff-Eliminierung entstanden sein.

Die Umsetzung des Carbenoids (37A) mit anderen Elektrophilen wie Kohlendioxid, Chlorameisensäure-äthylester und Methylhalogeniden führt gleichfalls zu axial substituierten 9e-Chlor-Derivaten [(40A): R<sup>1</sup> = COOCH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = Cl; (41A): R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = Cl]<sup>35</sup>.

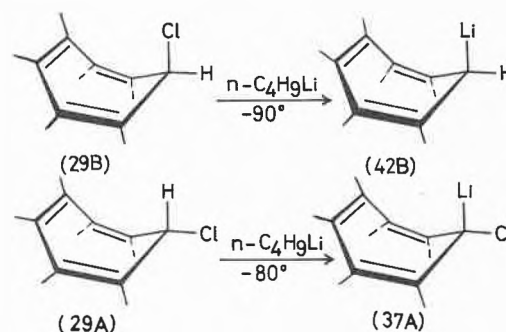
Somit ist hier dasjenige Carbenoid (37A)<sup>36</sup> mit quasi-axialem Lithium begünstigt, vermutlich auch wegen der besseren Überlappung des metallbindenden Elektronenpaares mit den  $\pi$ -Elektronen der benachbarten Benzolringe. Allerdings könnten sterische Effekte (37A) zusätzlich stabilisieren, da möglicherweise eine quasi-äquatoriale Lage (37B) für das Lithium mit seiner



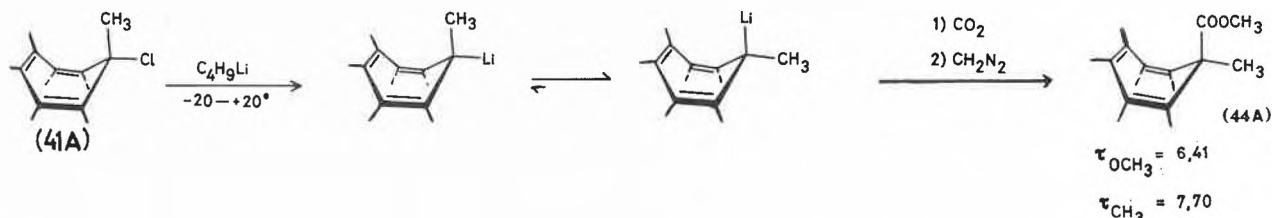
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
36	Cl	Cl
37 A	Li	Cl
37 B	Cl	Li
38 A	D	Cl
38 B	Cl	D
39 B	OH	D
40 A	COOCH <sub>3</sub>	Cl
41 A	CH <sub>3</sub>	Cl
42 B	Li	H
43 B	COOCH <sub>3</sub>	H
44 A	COOCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
46 A	Li	<i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>11</sub>
47 A	COOCH <sub>3</sub>	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>

großen Solvathülle wegen der benachbarten Wasserstoffe H<sup>8</sup> und H<sup>10</sup> recht ungünstig ist<sup>38</sup>. Wegen der von KÖBRICH und GOYERT<sup>39</sup> nachgewiesenen leichten Isomerisierung konfigurationsisomerer Carbenoide am Norcaran-System können wir nicht entscheiden, ob die bisherigen Befunde die kinetische oder thermodynamische Bevorzugung von (37A) gegenüber (37B) widerspiegeln.

Folgende Versuche sprechen jedoch für einen schnelleren Austausch quasi-axialer Liganden durch *n*-Butyllithium. Das axiale Monochlorid (29B) reagiert bei  $-90^\circ$  bis  $-100^\circ$  rasch unter bevorzugter Bildung der chlorfreien Lithium-Verbindung (42B), die als Methylester (43B) nachgewiesen wurde, das äquatoriale Konformere (29A) dagegen tritt bei  $-80^\circ$  nur zögernd zum Carbenoid (37A) in Reaktion und liefert in schlechten Ausbeuten den Chlorester (40A) als Hauptprodukt. Somit wird jeweils der quasi-axiale Ligand schneller abgelöst, Chlor im Fall von (29B), Wasserstoff bei (29A).



Die weitaus geringere Bereitschaft des quasi-äquatorialen Chlors, sich einem Chlor-Lithium-Austausch zu unterziehen, wird auch durch das Verhalten von (41A) demonstriert, das erst oberhalb von  $-20^\circ$  langsam mit *n*-Butyllithium reagiert; das NMR-Spektrum des erhaltenen Esters (44) spricht dafür, daß die primär entstandene quasi-äquatoriale Lithiumverbindung unter



den Versuchsbedingungen Inversion am C-Atom-9 erlitten hat<sup>35, 40</sup>.

Bei der Darstellung aller axialen Lithiumorganyle beobachtet man das Auftreten tieffarbener Lösungen; als Konkurrenz zur Abfangreaktion durch zugesetzte Elektrophile ( $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{CO}_2$  usw.) tritt jeweils die Kuppelungsreaktion mit dem beim Chlor-Lithium-Austausch zwangsläufig entstehenden *n*-Butylchlorid zu einem 9-Butyl-Derivat ein. Setzt man das axiale Bromid (34 B) mit *n*-Butyllithium bei  $-70^\circ$  um, so gelingt der Nachweis von (42 B) durch Carboxylierung nicht mehr; aus (42 B) und dem durch Brom-Lithium-Austausch resultierenden, reaktionsfreudigen *n*-Butylbromid bildet sich offenbar sehr schnell das Butylierungsprodukt<sup>35</sup>.

Wie bereits K. ZIEGLER und Mitarbeiter<sup>41</sup> fanden, ist ein solches Verhalten gegenüber Alkylhalogeniden für die farbigen, mesomeriestabilisierten Lithiumorganyle vom Typ des Diphenylmethylolithiums ganz charakteristisch. Diese Ähnlichkeit ist ein guter Hinweis auf die Bedeutung der Überlappung zwischen metallbindendem Elektronenpaar mit den  $\pi$ -Elektronen benachbarter Benzolringe bei den bootförmigen Tribenzocycloheptatrienylmetall-Verbindungen [(37 A), (42 B), (46 A)].

Die Organolithium-Verbindungen wurden hier vereinfacht mit einer kovalenten C-Li-Bindung (tetraedrisches C-Atom-9) formuliert. Als Alternative sind Ionenpaare  $\text{C}^\ominus \text{Li}^\oplus$  (z. B. in Äther/Tetrahydrofuran) mit einem planaren C-Atom-9 zu diskutieren. Der axiale Angriff von Elektrophilen auf ein solches Carbanion wäre dann ebenso wie derjenige von Nucleophilen auf ein Carbonium-Ion von «oben» her aus elektronischen (s. S. 569) und vielleicht auch aus sterischen Gründen günstiger. Wir kennen die Feinstruktur unserer Organolithium-Verbindungen und deren Hybridisierung am C-Atom-9 noch nicht. Da dem carbanionischen  $\alpha$ -Kohlenstoff von Benzyllithium und auch 1.1-Diphenylhexyllithium in Tetrahydrofuran noch ein merklicher  $sp^3$ -Charakter zugeordnet wird<sup>42</sup>, dürfte unsere vereinfachte Formulierung zumindest derzeit vertretbar sein.

Daß die starre Bootkonformation auch eine Einschränkung der Anionbildung zur Folge hat, zeigt sich etwa an dem im Vergleich zum Diphenylmethan deutlich langsameren H/D-Austausch beim 1.2.3.4-Tetraphenyl-9H-tribenzo|a.c.e|cyclohepten (33) und bei analogen konformativ fixierten Derivaten<sup>35</sup>. Ebenso ist die Addition von *n*-Butyllithium an 9-Methylen-1.2.3.4-tetraphenyl-9H-tribenzo|a.c.e|cyclohepten (45) [(36),  $\text{C}=\text{CH}_2$  statt  $\text{CCl}_2$ ] im Vergleich zum 1.1-Diphenyläthylen erheblich verlangsamt. Während im ersten Fall

nur bei Raumtemperatur ein Additionsprodukt [(46),  $\text{R}^1 = \text{Li}$ ,  $\text{R}^2 = n\text{-C}_5\text{H}_{11}$ ] als Ester [(47 A),  $\text{R}^1 = \text{COOCH}_3$ ,  $\text{R}^2 = n\text{-C}_5\text{H}_{11}$ ] überhaupt nachweisbar ist<sup>35</sup>, verläuft die gleiche Reaktion mit 1.1-Diphenyläthylen bereits bei  $-80^\circ$  rasch und quantitativ<sup>43</sup>. Die Annahme von quasi-axialen Carbomethoxygruppen in (40 A), (43 B), (44 A) und (47 A) stützt sich auf die gesicherte Konformation von (40 A) und die sehr ähnlichen Verschiebungen der  $\text{OCH}_3$ -Protonen in allen Estern ( $\tau = 6.3$  bis 6.4).

## V. Schluß

Die Versteifung des normalerweise flexiblen Cycloheptatrien-Bootes bietet somit nicht nur die Möglichkeit zur Trennung von Konformationsisomeren, sondern liefert darüber hinaus auch Modelle zum Studium von konformativ bedingten Reaktivitätsunterschieden. Es ist reizvoll, daß solche benzoligen Cycloheptatriene, die vielleicht einmal unter dem Aspekt ihres potentiellen nicht-benzoiden aromatischen Charakters von Interesse erschienen, aufgrund ihrer nachgewiesenen Nichtplanarität als Modelle für stereochemische Studien dienen können. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage nach den Auswirkungen einer möglichst weitgehenden Einbebnung solcher Systeme. Mit den jüngst synthetisierten

<sup>33</sup> W. TOCHTERMANN, H.-O. HORSTMANN, C. DEGEL und D. KRAUSS, *Tetrahedron Letters* (London) 1970, 4719.

<sup>34</sup> Über ähnliche Befunde bei einem starren Dihydropleiaden s. P. T. IANBURY, *Accounts Chem. Res.* 2 (1969) 210.

<sup>35</sup> W. TOCHTERMANN, *Angew. Chem.* 83 (1971) 336; *Angew. Chem.* (Internat. Ed.) 10 (1971) 357; C. DEGEL, Dissertation Universität Heidelberg, 1971.

<sup>36</sup> Neueste Übersicht: G. KÖBRICH, *Angew. Chem.* 84 (1972) 557.

<sup>37</sup> Hierbei wird vorausgesetzt, daß die als elektrophile Substitution an der C-Li-Bindung aufzufassende Deuterolyse von (37 A) unter Retention erfolgt. S. dazu W. H. GLAZE und C. M. SELMAN, *J. Org. Chem.* 33 (1968) 1987; *J. Organomet. Chem.* 11 (1968) P3; W. H. GLAZE, C. M. SELMAN, A. L. BALL jr. und L. E. BRAY, *J. Org. Chem.* 34 (1969) 641.

<sup>38</sup> Zur Diskussion dieses Problems bei metallierten Dihydroanthracenen s. R. G. HARVEY, L. ARZADON, J. GRANT und K. URBERG, *J. Amer. Chem. Soc.* 91 (1969) 4535; R. LAPOUYADE, P. LABANDIBAR und H. BOUAS-LAURENT, *Tetrahedron Letters* (London) 1971, 979; *J. Organomet. Chem.* 34 (1972) C 25.

<sup>39</sup> G. KÖBRICH und W. GOYERT, *Tetrahedron* (London) 24 (1968) 4327.

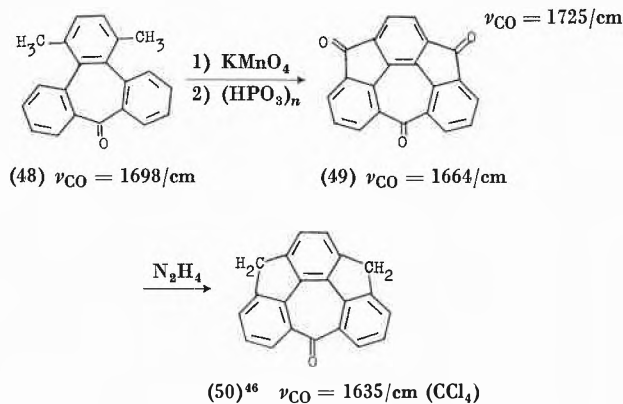
<sup>40</sup> Vom Halogen-Lithium-Austausch kann angenommen werden, daß er sich unter Retention vollzieht: G. WITTIG und U. SCHÖLLKOPF, *Tetrahedron* (London) 3 (1958) 91; G. WITTIG und W. TOCHTERMANN, *Liebigs Ann. Chem.* 660 (1962) 23.

<sup>41</sup> K. ZIEGLER, F. CRÖSSMANN, H. KLEINER und O. SCHÄFER, *Liebigs Ann. Chem.* 473 (1929) 1.

<sup>42</sup> L. D. MCKEEVER und R. WAACK, *J. Organomet. Chemistry* 28 (1971) 145; R. WAACK, M. A. DORAN, E. B. BAKER und G. A. OLAH, *J. Amer. Chem. Soc.* 88 (1966) 1272; R. WAACK, L. D. MCKEEVER und M. A. DORAN, *Chem. Commun.* 1969, 117.

<sup>43</sup> G. KÖBRICH und I. STÖBER, *Chem. Ber.* 103 (1970) 2744.

Ketonen (49) und (50)<sup>44</sup> stehen uns Modelle für planare Siebenringe<sup>45</sup> zur Verfügung. Beim Übergang vom bootförmigen (48) zu den eingeebneten Verbindungen (49) und (50) wird dabei die C=O-Valenzschwingung stark nach niederen Wellenzahlen verschoben; erwartungsgemäß<sup>24</sup> wird jedoch der noch niedrigere Wert des unsubstituierten Tropons (etwa 1580 bis 1600/cm) nicht erreicht<sup>44</sup>.



Benzologe Cycloheptatriene und verwandte Heterozyklen können unter den verschiedensten Aspekten für Chemiker und Pharmakologen ein interessantes Betätigungs-

feld sein; vielleicht erweisen sich stereochemische Arbeiten auf diesem Gebiet eines Tages auch als nützlich zur Klärung der Frage, inwieweit konformative Faktoren die Wirksamkeit von Psychopharmaka beeinflussen<sup>4b, 6d, 47</sup>.

#### Danksagung

Die hier besprochenen eigenen Arbeiten wurden im Institut für Organische Chemie der Universität Heidelberg durchgeführt. Meinen in den Literaturzitierten aufgeführten Mitarbeitern und Kollegen sowie vielen anderen Angehörigen des Institutes gilt mein herzlicher Dank für jahrelange erfreuliche Zusammenarbeit. Der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Fonds der Chemischen Industrie, der Badischen Anilin- & Soda-Fabrik AG, Ludwigshafen/Rhein und den Farbenfabriken Bayer AG, Leverkusen, schulde ich Dank für die Unterstützung unserer Arbeiten durch Sachbeihilfen und Chemikalien-spenden.

<sup>44</sup> C. DEGEL, Dissertation, Universität Heidelberg, 1971; W. TOCHTERMANN, C. DEGEL und G. H. SCHMIDT, *Chem. Ber.* 105 (1972) 1431.

<sup>45</sup> Andere eingeebnete Tribenzocycloheptatrien-Derivate wurden dargestellt von M. B. GROEN, H. SCHADENBERG und H. WYNBERG, *J. Org. Chem.* 36 (1971) 2797; J. H. DOPPER und H. WYNBERG, *Tetrahedron Letters* (London) 1972, 763.

<sup>46</sup> Die <sup>1</sup>H-NMR-Signale von (50) zeigen in  $\text{CDCl}_3$  eine starke Konzentrationsabhängigkeit.

<sup>47</sup> D. BENTE, H. HIPPIUS, W. PÖLDINGER und K. STACH, *Arzneimittelforsch. (Drug Research)* 14 (1964) 486.