

Polycyclische Verbindungen, V^{1,2)}

Benzologe Cyclohexadien-1,2-diol-Derivate aus Acyloxanorbornadienen

Werner Tochtermann*, Klaus Reiff³⁾, Ute Schumacher und Gerd Stubenrauch³⁾

Institut für Organische Chemie der Universität Heidelberg und Fachbereich Organische und Makromolekulare Chemie der Technischen Hochschule Darmstadt, Fachgebiet Chemie der Technischen Gewerbe,

D-6100 Darmstadt, Neckarstraße 3*

Eingegangen am 10. Mai 1974

Die Synthese der tetracyclischen Cyclohexadien-1,2-diol-Derivate **2** und **8** durch Umsetzung der Acyloxanorbornadiene **1** und **7** mit Wasser oder Alkoholen in Gegenwart von wenig Mineralsäure wird beschrieben. Für **2a** und **2d** konnte die *cis*-Konfiguration an C-11 und C-12 bewiesen werden.

Polycyclic Compounds, V^{1,2)}

Benzologous Cyclohexadiene-1,2-diol Derivatives from Acyloxanorbornadienes

The synthesis of the tetracyclic cyclohexadiene-1,2-diol derivatives **2** and **8** by reaction of the acyloxanorbornadienes **1** and **7** with water or alcohols in the presence of traces of mineral acid is described. For **2a** and **2d** the *cis*-configuration at C-11 and C-12 was proved.

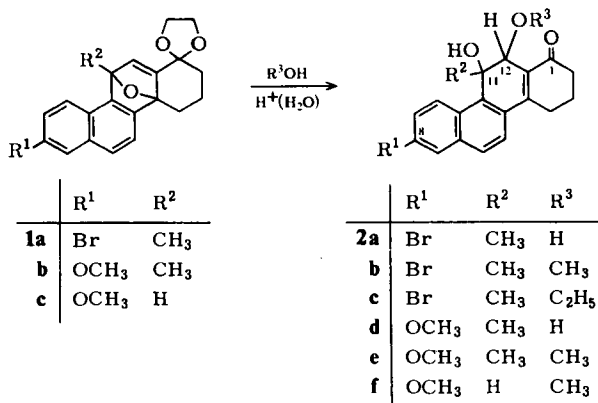
Die Cyclohexadien-1,2-diole und ihre benzologen Analoga („Aromatenglycole“) sind ebenso wie die Arenoxide Gegenstand der aktuellen Forschung⁴⁾.

Wir berichten hier über die Darstellung von tetracyclischen Cyclohexadien-1,2-diol-Derivaten und entsprechenden Alkoxycyclohexadienolen aus Acyloxanorbornadienen.

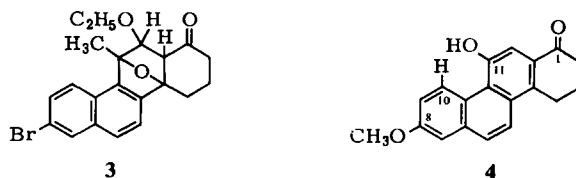
- 1) IV. Mittel.: W. Tochtermann, G. Stubenrauch, K. Reiff und U. Schumacher, Chem. Ber. 107, 3340 (1974), voranstehend.
- 2) Kurzmittel.: K. Reiff, U. Schumacher, G. Stubenrauch und W. Tochtermann, Tetrahedron Lett. 1973, 1553.
- 3) Aus den Dissertationen K. Reiff und G. Stubenrauch, Univ. Heidelberg 1973.
- 4) Zur Chemie und Biochemie von Cyclohexadienolen und -1,2-diolen s. z. B.: ^{4a)} M. Nakajima, I. Tomida und S. Takei, Chem. Ber. 92, 163 (1959), sowie frühere Mitteil. dieser Autoren. — ^{4b)} E. Vogel und H. Günther, Angew. Chem. 79, 429 (1967); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 6, 385 (1967). — ^{4c)} D. M. Jerina, J. W. Daly, B. Witkop, P. Zaltzman-Nirenberg und S. Udenfriend, J. Amer. Chem. Soc. 90, 6525 (1968); Arch. Biochem. Biophys. 128, 176 (1968). — ^{4d)} R. M. De Marinis und G. A. Berchtold, J. Amer. Chem. Soc. 91, 6525 (1969); C. H. Foster und G. A. Berchtold, ebenda 93, 3831 (1971). — ^{4e)} S. H. Goh und R. G. Harvey, J. Amer. Chem. Soc. 95, 242 (1973). — ^{4f)} H. Yagi und D. M. Jerina, J. Amer. Chem. Soc. 95, 243 (1973). — ^{4g)} S. auch Nachr. Chem. Techn. 21, 264 (1973), und dort zitierte Lit. — ^{4h)} P. Dansette und D. M. Jerina, J. Amer. Chem. Soc. 96, 1224 (1974).

1. Darstellung benzologer Cyclohexadien-1,2-diol-Derivate

Bei unseren Arbeiten zur Synthese von Hexahydrochrysenon-Derivaten des Typs **1**¹⁾ beobachteten wir folgende Reaktion dieser Oxanorborene mit einer als Dioxolan geschützten Carbonylfunktion: Durch Behandlung von **1a** und **1b** mit Wasser/Tetrahydrofuran oder mit Alkoholen, jeweils in Gegenwart von wenig (ca. 0.3 bis 0.5 ml/mmol) *N*/10 HCl oder H₂SO₄, erhielt man die Cyclohexadien-1,2-diole **2a** und **2d** bzw. die Alkoxy-cyclohexadienole **2b**, **2c**, **2e** und **2f**.



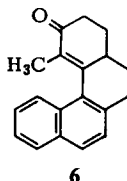
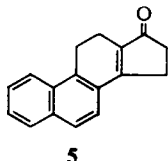
2a (Schmp. 208–210°C, Zers.) und **2d** (Schmp. 233–237°C, Zers.) konnten in 69- bzw. 52proz. Reinausb. isoliert werden; bei den meisten Alkoxy-Derivaten (**2b**, **2c**, **2e**) beobachtete man die nahezu quantitative Bildung (¹H-NMR-Spektrum des Rohproduktes) eines Isomeren-Gemisches, aus dem sich ein Isomeres von **2** jeweils durch mehrfache Umkristallisation weitgehend rein isolieren ließ. Als Nebenprodukt der Folge 1 → 2 wurde bei einem größeren Ansatz zur Gewinnung von **2c** das „Michael-Addukt“ **3** (¹H-NMR- und Massen-Spektrum) in geringer Menge gewonnen.



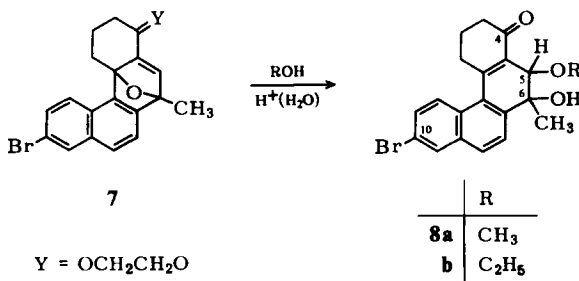
Lediglich im Fall **1c** → **2f** (R² = H!, Ausb. 17%) entstand als Hauptprodukt (34 %) 11-Hydroxy-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-chrysenon (**4**) mit einem aromatisierten Ring C. Die Stellung der OH-Gruppe am C-11 folgt aus dem Fehlen einer Wasserstoffbrücke zur Carbonylfunktion ($\nu_{\text{CO}} = 1672 \text{ cm}^{-1}$) und der charakteristischen chemischen Verschiebung von 10-H ($\tau = 0.15$, s. dazu auch S. 3358).

Der Konstitutionsbeweis für **2** beruht auf den Elementaranalysen, den Massenspektren und vor allem auf den UV-, ¹H-NMR- sowie IR-Spektren. So zeigen die

UV-Spektren aller Tetracyclen **2** den charakteristischen Chromophor für (β -Naphthylmethyl)aceton-Derivate und entsprechen demjenigen des Ketons **5**⁵⁾.



Da die aus dem Benzo[*c*]phenanthren **7**¹⁾ analog zugänglichen Alkoxy-cyclohexadienole **8** mit (α -Naphthylmethyl)aceton-Struktur ein stark abweichendes, dem Keton **6**^{5,6)} sehr ähnliches Spektrum zeigen, ist anhand von **2** und **8** auch eine einfache und eindeutige Unterscheidung der Anellierungsfolgen von **1** und **7**¹⁾ möglich.



Auf Grund der weiterhin in den IR-Spektren aller Cyclohexadiene auftretenden CO-Valenzschwingung für α,β -ungesättigte Arylketone um 1640–1660 cm⁻¹ dürfte somit für **2** und **8** die gegenüber **1** und **7** eingetretene Verschiebung der C=C-Doppelbindung gesichert sein.

Für die Alkoxy-cyclohexadienole **2b**, **2c**, **2e** und **2f** muß außerdem die angegebene relative Position der OH- und OR³-Gruppen an C-11 und C-12 begründet werden. Für eine solche Anordnung spricht folgendes:

1. Die ¹H-NMR-Spektren aller Alkoxy-cyclohexadienole mit R² = CH₃ zeigen in [D₆]DMSO ein Singulett-Signal für 12-H, d. h. man beobachtet nicht die für ein sekundäres Carbinol charakteristische H-C-O-H-Kopplung, die z. B. am C-11 von **2f** (R² = H) 7.5 Hz beträgt.

Dieses Argument zugunsten der Konstitutionen **2b**, **2c** und **2e** wird allerdings dadurch abgeschwächt, daß auch in den Diolen **2a** und **2d** nur eine schwache Verbreiterung des 12-H-Signals auftritt, da offenbar die Fixierung der OH-Gruppe in einer Wasserstoffbrücke zur C=O-Funktion zu einem Torsionswinkel von etwa 90° und damit zu einer minimalen Kopplungskonstanten führt⁷⁾.

⁵⁾ A. L. Wilds, L. W. Beck, W. J. Close, C. Djerassi, J. A. Johnson, jr., T. L. Johnson und C. H. Shunk, J. Amer. Chem. Soc. **69**, 1985 (1947).

⁶⁾ A. L. Wilds und R. G. Werth, J. Org. Chem. **17**, 1154 (1952).

⁷⁾ O. L. Chapman und R. W. King, J. Amer. Chem. Soc. **86**, 1256 (1964); N. L. Bauld und Y. S. Rim, J. Org. Chem. **33**, 1303 (1968), dort weitere Literatur.

2. Die Diole **2a** und **2d** zeigen auf Grund dieser Wasserstoffbrücke, die nach Modellbetrachtungen bei entsprechenden Konformationen der Ringe C und D grundsätzlich sowohl bei einer quasi-äquatorialen als auch einer quasi-axialen Lage der Hydroxyfunktion möglich ist, C=O-Valenzschwingungen um $1635-1640\text{ cm}^{-1}$. Im Unterschied dazu liegen die entsprechenden Banden der meisten 12-Alkoxy-Derivate um $1650-1660\text{ cm}^{-1}$. Geht man davon aus, daß alle Verbindungen **2** auf demselben Weg gebildet werden (siehe dazu S. 3357), so sollten beim Vorliegen von 11-Alkoxy-12-hydroxy-Derivaten (**2**, OH und OR³ an C-11 und C-12 vertauscht) jeweils ähnliche, auf eine H-Brücke hinweisende IR-Absorptionen gefunden werden.

3. Die Bildung des Michael-Adduktes **3** und des Hydroxychrysenons **4** sprechen einmal für einen Angriff des Alkohols am C-12 sowie zum anderen für die Erhaltung der OH-Funktion am C-11. Jeder Weg zur Einführung einer Alkoxy-Gruppe am C-11 müßte zunächst die Eliminierung des ursprünglichen Oxanorbornadien-Sauerstoffes als Hydroxylgruppe bzw. als Wasser beinhalten. Danach wäre aber nicht verständlich, warum bei Durchführung der Acyloxanorbornadien-Alkokycyclohexadienol-Umwandlung in Alkoholen bislang nur mono-Alkoxy-Derivate **2**, nicht aber Dialkoxy-Abkömmlinge (OR³ an C-11 und C-12) gefunden wurden.

4. Im Falle eines tricyclischen Methoxycyclohexadienols²⁾ konnte durch eine unter Methanol-Eliminierung verlaufende Folgereaktion eindeutig gezeigt werden⁸⁾, daß die Methoxygruppe an dasjenige C-Atom gebunden ist, welches dem C-12 in **2** entspricht.

5. Für **2f** (R² = H) läßt sich auf Grund der unterschiedlichen charakteristischen chemischen Verschiebungen von 11-H und 12-H (vgl. **2a-e**) und der nachgewiesenen 11-H-O-H-Kopplung in [D₆]DMSO die Konstitution eindeutig festlegen. Somit dürfte auch die Konstitution der rein isolierbaren Alkoxy-Derivate **2b**, **2c**, **2e** und **2f** sowie **8** gesichert sein. Allerdings können wir für die in den Fällen **2b**, **2c**, **2e** und **8** außerdem nachgewiesenen Isomeren nicht sagen, ob es sich hier um Konstitutionsisomere mit vertauschtem OH und OR³ oder um Diastereomere mit unterschiedlichen Konfigurationen an C-11 oder C-12 handelt. Hier liegen uns meist nur die ¹H-NMR-Daten dieser Verbindungen aus den Isomeren-Gemischen, aber mit einer Ausnahme nicht die IR-Spektren der reinen Nebenprodukte vor. Allerdings erscheint uns aus den unter 3. angegebenen Gründen der zweite Fall wahrscheinlicher (siehe dazu auch S. 3357).

Die säurekatalysierte Isomerisierung von Oxanorbornadienen wurde bereits früher — auch in Alkoholen als Lösungsmittel — untersucht^{9,10)}. So formulierten z. B. *Wolthuis* und Mitarb.¹⁰⁾ Cyclohexadien-1,2-diole und die entsprechenden Alkoxy-Derivate als nicht isolierte Zwischenstufen bei der Aromatisierung von 1,4-Epoxiden. Die mühelose Isolierbarkeit von **2** und **8** sowie weiterer von uns studierter bi- und tricyclischer Beispiele^{2,3,8)} ist vermutlich auf die Anwendung von nur geringen Säuremengen sowie auf die Anwesenheit der Carbonylfunktion¹¹⁾ zurückzuführen. Diese kann sowohl die R³OH-Addition am C-12 beschleunigen als

⁸⁾ *W. Tochtermann* und *G. Stubenrauch*, *Chimia* **27**, 479 (1973).

⁹⁾ *G. Wittig* und *L. Pohmer*, *Chem. Ber.* **89**, 1334 (1956).

¹⁰⁾ *E. Wolthuis*, *B. Bossenbroek*, *G. DeWall*, *E. Geels* und *A. Leegwater*, *J. Org. Chem.* **28**, 148 (1963).

auch das Endprodukt stabilisieren. Systematische Studien hierzu stehen allerdings noch aus. Kürzlich wurden von *Hogeveen* und *Middelkoop*¹²⁾ auch zwei monocyclische Oxanorbornadiene mit gleichfalls elektronenziehenden Substituenten in Methoxycyclohexadienole durch Rhodium-Komplex-Katalyse übergeführt.

Die mit konzentrierten Mineralsäuren und Lewis-Säuren zu erwartende Aromatisierung des Cyclohexadien-diol-Ringes wurde an einem entsprechenden Hexahydro-1-phenanthrenon-Derivat^{2,3,8)} eingehend untersucht. Über die dabei — teilweise durch weitere Umlagerungen — entstehenden aromatisierten Verbindungen wird gesondert berichtet¹³⁾.

Zusammenfassend stellt die Acyloxanorbornadien-Cyclohexadien-1,2-diol-Umwandlung unter den genannten strukturellen Voraussetzungen einen einfachen und allgemein gangbaren Weg^{2,3,8)} zu den letzteren dar. Da hierbei ein 1,4-Oxid in ein 1,2-Diol oder ein entsprechendes Derivat davon übergeführt wird, bedeutet diese Reaktionsfolge eine Ergänzung der Umwandlungsmöglichkeiten von Arenoxiden, d. h. 1,2-Oxiden, die sowohl in 2- als auch 4-substituierte Cyclohexadienol-Derivate abgewandelt werden können^{4,14)}.

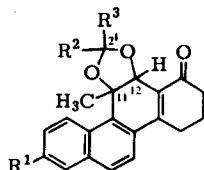
2. Zur Konfiguration und Konformation an C-11 und C-12 der Cyclohexadienole 2.

Für **2** war zu klären, ob es sich hierbei um *cis*- oder *trans*-Cyclohexadien-diol-Derivate handelt und ob Aussagen über die bevorzugte Konformation der Substituenten am Ring C möglich sind.

cis-Derivate würden durch einen *exo*-Angriff, *trans*-Derivate durch einen *endo*-Angriff auf das C-Atom 12 der Oxanorbornadien-Doppelbindung entstehen.

Aus diesem Grund wäre auch das Entstehen von *cis-trans*-Isomeren-Gemischen (Diastereomere mit unterschiedlicher Konfiguration an C-12) in den Beispielen **2b**, **2c** und **2e** sowie **8** leicht verständlich (siehe dazu S. 3356).

Das Diol **2a** bildete beim Erwärmen mit *N,N*-Dimethylformamid-dimethylacetal das cyclische Acetal **9a** (63%); **2d** ging mit Aceton/Perchlorsäure in das Acetonid **9b** über; beide Befunde lassen sich nur so interpretieren^{4e,15)}, daß **2a** und **2d** ebenso wie ein von uns beschriebenes Diol der Hexahydrophenanthrenon-Reihe^{2,3,8)} *cis*-Diole sind.



	R ¹	R ²	R ³
9a	Br	H	N(CH ₃) ₂
b	OCH ₃	CH ₃	CH ₃

11) An einem Dihydranaphthalin-Derivat konnte gezeigt werden, daß es unerheblich ist, ob ein Acyloxanorbornadien mit freier oder geschützter Carbonylfunktion eingesetzt wird^{2,3)}. Offenbar tritt unter den Versuchsbedingungen zunächst Entacetalisierung der verwendeten Dioxolane ein.

12) *H. Hogeveen* und *T. B. Middelkoop*, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 3671.

13) *W. Tochtermann* und *G. Stubenrauch*, in Vorbereitung. Die Isolierung eines aromatisierten Nebenproduktes bei der **8b**-Darstellung wird im experimentellen Teil beschrieben.

14) *G. J. Kasperek*, *Th. C. Bruce*, *H. Yagi*, *N. Kaubisch* und *D. M. Jerina*, *J. Amer. Chem. Soc.* **94**, 7876 (1972).

15) *H. Neumann*, *Chimia* **23**, 267 (1969).

Bei **9a** entstand laut $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum ein 55:45-Gemisch zweier an C-2' diastereomerer Acetale. Ein Vergleich mit den entsprechenden Daten der diastereomeren Acetale aus *N,N*-Dimethylformamid-dimethylacetal und Hydrobenzoin¹⁵⁾ zeigt, daß für ein **9a**-Diastereomeres die Protonen von $\text{R}^2 = 2'\text{-H}$ und $\text{R}^3 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$ eine ähnliche chemische Verschiebung haben wie im Hydrobenzoin-Derivat, während für das zweite **9a**-Diastereomere eine deutliche Hochfeldverschiebung gefunden wird ($\Delta\delta = 0.6\text{--}0.7$ ppm; Einzelheiten im Versuchsteil). Dies läßt sich zwanglos mit einer Lage oberhalb des Naphthalin-Teils von **9a** deuten, was laut Modell nur bei einer *cis*-Anordnung der beiden Sauerstoffe an C-11 und C-12 möglich ist. Daraus ergibt sich auch eine Diastereomeren-Zuordnung: Bei einer *cis*-Stellung von $\text{R}^2 = 2'\text{-H}$ ($\tau = 4.22$) und 12-H liegt die Dimethylaminogruppe ($\tau = 8.14$) oberhalb der Aromatenebene (Anteil dieses Isomeren 45 %); bei einer *trans*-Stellung von $2'\text{-H}$ und 12-H gilt dies umgekehrt für $2'\text{-H}$ ($2'\text{-H}$: $\tau = 4.93$; $\text{N}(\text{CH}_3)_2$: $\tau = 7.58$; Anteil 55 %). Entsprechend beobachtet man in **9b** eine Hochfeldverschiebung einer der beiden Acetonid-Methylgruppen.

Bei den Alkoxy-cyclohexadienolen erlaubt nur das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **2f** mit seiner Wechselwirkung zwischen 11-H und 12-H eine direkte Aussage: Die zu 4.5 Hz ermittelte Kopplungskonstante entspricht einem Torsionswinkel von ca. 60° ¹⁶⁾ und kann damit sowohl eine *trans*(*e,e*)- als auch eine *cis*(*a,e*)-Anordnung von 11-H/12-H bedeuten. Wir bevorzugen auch hier die zweite Möglichkeit: In den bevorzugt entstehenden „ersten“ Isomeren **2** tritt 10-H, das wegen seiner Aufspaltung durch *o*-Kopplung leicht zuzuordnen ist¹⁷⁾, bei sehr niedriger Feldstärke ($\tau = 0.6\text{--}0.8$) auf, wobei in dem 11-Hydroxy-1-chrysenon **4** mit einer angenommenen Koplanarität von 10-H und 11-OH ein Extremwert ($\tau = 0.15$) erreicht wird. Im zu **4** analogen 11-Methyl-Derivat¹⁾ erscheint 10-H bei $\tau = 1.18$.

Somit läßt sich die auffallende chemische Verschiebung von 10-H in **4** und **2** auf die Wechselwirkung mit der 11-Hydroxygruppe zurückführen¹⁸⁾, die sich demnach auch in **2** mehr in der Ebene des Naphthalin-Systems als senkrecht dazu befindet. Aus dieser Annahme folgt umgekehrt eine eher quasi-axiale Stellung der 11-Methylgruppe in **2a–e** und des Protons 11-H in **2f**. Damit wäre für **2f** die *a,e*-Stellung von 11-H und 12-H und dementsprechend eine *cis*-Konfiguration mit quasi-äquatorialer Hydroxyl- und quasi-axialer Methoxylgruppe wahrscheinlich gemacht. Dadurch ließe sich auch die vorwiegende Entstehung von **4** bei der **2f**-Synthese erklären, da die vermutete *a,a*-Anordnung von 11-H und der OCH_3 -Funktion an C-12 eine Methanol-Eliminierung zu **4** begünstigen würde¹⁹⁾.

Für **2b**, **2c** und **2e** liefern die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren keine Informationen über die Situation am C-12. Im Fall des rein isolierten Isomeren **2c** spricht der nachstehende Versuch zugunsten einer *trans*-Stellung von Äthoxy- und Hydroxy-Gruppe: Dieses

¹⁶⁾ H. Günther, NMR-Spektroskopie, 1. Aufl., S. 112ff., Thieme, Stuttgart 1973.

¹⁷⁾ Auf Grund dieser Sonderstellung von 10-H lassen sich alle aromatischen Protonen von **2** nach 1. Ordnung analysieren, was im experimentellen Teil für **2c** angegeben ist.

¹⁸⁾ S. dazu L. M. Jackman, Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry, 1. Aufl., S. 127ff., Pergamon Press, London 1959.

¹⁹⁾ Von den beiden 3,5-Cyclohexadien-1,2-dienen spaltet das *cis*-Isomere (*a,a*- oder *e,e*-Anordnung von H und OH) mit Säuren leichter Wasser ab als die *trans*-Verbindung (H und OH *a,e* oder *e,a*). S. dazu Lit.^{4a)}.

Äthoxy-Derivat **2c**, jedoch nicht das bei seiner Herstellung aus **1a** mit entstandene Isomere, bildete sich bei der Umsetzung des Amidacetals **9a** mit Äthanol/Salzsäure. Dies läßt sich nach *Hünig*²⁰ am einfachsten durch primäre Öffnung des Dioxolan-Ringes von *cis*-**9a** zu einem ambidenten Kation deuten, welches dann durch Äthanol am C-12 nucleophil unter Inversion und damit Bildung der *trans*-Verbindung angegriffen wird. Die Hydrolyse von **9a** führt dagegen über einen Angriff von Wasser am Amid-C-Atom unter Retention zum Ausgangs-diol **2a** zurück.

In den „zweiten“ Isomeren **2** erscheint 10-H bei $\tau = 1.1-1.2$, was umgekehrt auch mit einer quasi-äquatorialen 11-Methylgruppe vereinbar wäre.

Die endgültige Absicherung der Stereochemie der Alkoxy-cyclohexadienole bedarf weiterer Ergebnisse.

Die hier beschriebenen, leicht zugänglichen *cis*-Diole **2a** und **2d** sollten nach ihrer Überführung in die *trans*-Derivate^{4e)} geeignete Ausgangsverbindungen für die entsprechenden polycyclischen Non-K-Region-Arenoxide^{4c,4f)} sein. Entsprechende Versuche sind im Gang.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie möchten wir für die gewährte Unterstützung mit Personal- und Sachmitteln bestens danken.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert. IR-Spektren wurden mit den Perkin-Elmer-Modellen 21, 221 und 237 oder mit dem Beckman-Modell Acculab 4, Massenspektren (70 eV) mit dem Spektrometer SM 1 der Fa. Varian-MAT, ¹H-NMR-Spektren (alle Werte in der τ -Skala) mit dem Varian-A-60, UV-Spektren mit dem Leitz-Unicam SP 800, dem Beckman-Modell DK-2A oder dem Cary-Spektrophotometer 14R aufgenommen.

1. Darstellung der Cyclohexadien-1,2-diole **2a** und **2d** sowie ihrer Derivate **9a** und **9b**

a) *8-Brom-cis-11,12-dihydroxy-11-methyl-1,2,3,4,11,12-hexahydro-1-chrysenon* (**2a**): 3.00 g (7.5 mmol) **1a** wurden in 300 ml Tetrahydrofuran/Wasser (1:1), denen 6 ml 20proz. Schwefelsäure zugegeben worden war, 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Tetrahydrofurans i. Vak. filtrierte man das ausgefallene gelbe **2a** ab und kristallisierte aus Essigester um; Ausb. 1.92 g (69%) vom Schmp. 208–210°C (Zers.).

¹H-NMR ([D₆]DMSO): $\tau = 0.78$ (d, $J = 9.5$ Hz, 1 H, 10-H), 1.86 (d, $J = 2$ Hz, 7-H), 2.17 und 2.32 (AB-q, $J = 9$ Hz, 2 H, 5-H und 6-H), 2.43 (dd, $J_1 = 9.5$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1 H, 9-H), ca. 5.5 (breit, 2 H, OH, austauschbar), 5.66 (etwas verbreitertes s, 1 H, 12-H), 8.63 (s, 3 H, CH₃), 6.8–8.2 (m, 6 H, CH₂). — IR (KBr): 3515 und 3348 (OH), 1647 cm⁻¹ (C=O). (Nujol): 3525 und 3350 (OH), 1640 cm⁻¹ (C=O).

C₁₉H₁₇⁷⁹BrO₃ (372.0) MS: M⁺ bei 372.

C₁₉H₁₇BrO₃ (373.2) Ber. C 61.14 H 4.59 Gef. C 60.94 H 4.71

b) *N,N-Dimethylformamid-acetal von 2a* (**9a**): 1.00 g (2.2 mmol) **2a** und 664 mg (5.8 mmol) *N,N*-Dimethylformamid-dimethylacetal (Merck-Schuchardt) erhitzte man so stark in 250 ml Chloroform unter Stickstoff, daß das Lösungsmittel, welches laufend ergänzt wurde, über eine Destillationsbrücke abdestillierte. Innerhalb von 5 h destillierten so 100 ml Chloroform/Methanol-Gemisch, anschließend wurde noch über Nacht weitergekocht. Nach dem Ent-

²⁰ S. *Hünig*, *Angew. Chem.* **76**, 400 (1964); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **3**, 548 (1964).

fernen des Lösungsmittels und Umkristallisation des Rückstandes aus Essigester gewann man 723 mg (63%) Acetal **9a** als 55:45-Diastereomeren-Gemisch am C-2'; Schmp. 157 bis 159°C (Zers.).

¹H-NMR (CDCl₃): τ = 1.125 (d, J = 9.5 Hz, 0.55H) und 1.215 (d, J = 9.5 Hz, 0.45H) beide zus. 1H, 10-H, 2.1–2.6 (m, 4H), 4.22 (s, 0.45H) und 4.93 (s, 0.55H) zus. 1H, 2'-H, 5.12 (verbreitertes s, 1H, 12-H), 6.8–8.1 (m, 6H, CH₂), 7.58 (s, 3.3H) und 8.14 (s, 2.7H) zus. 6H, N(CH₃)₂, 8.31 (s, 1.65H) und 8.35 (s, 1.35H) zus. 3H, CH₃. — IR (Nujol): 1665cm⁻¹ (C=O).

MS: Kein Molekülpeak infolge leichter Dimethylformamid-Abspaltung. M⁺ – DMF: C₁₉H₁₅⁷⁹BrO₂ Ber. 354.0256 Gef. 354.0267.

C₂₂H₂₂BrNO₃ (428.3) Ber. C 61.69 H 5.18 Br 18.66 Gef. C 62.06 H 5.26 Br 18.19

Erhitzte man 109 mg **9a** in 15 ml Äthanol unter Zusatz von 2 Tropfen n/10 HCl unter Rückfluß 75 min lang, so fiel beim Abkühlen reines **2c** (1. Isomeres, IR und ¹H-NMR) aus. Die Mutterlauge zeigte im Dünnschichtchromatogramm eine Reihe weiterer Substanzen, jedoch nicht das 2. Isomere von **2c** an.

c) *cis-11,12-Dihydroxy-8-methoxy-11-methyl-1,2,3,4,11,12-hexahydro-1-chrysenon (2d)*: 500 mg (1.43 mmol) **1b** wurden in 50 ml Tetrahydrofuran/Wasser (1:1) unter Zusatz von 6 ml n/10 H₂SO₄ 4 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abziehen des Tetrahydrofurans i. Vak. löste man den Rückstand in Chloroform, wusch mit Wasser, trocknete über Natriumsulfat und kristallisierte den Rückstand der organischen Phase aus Essigester um. Ausb. an dem bei 233–237°C (Zers.) schmelzenden, gelben **2d** 240 mg (52%).

¹H-NMR ([D₆]DMSO): τ = 0.8 (d, J = 9 Hz, 1H, 10-H), 2.07–2.55 (AB-q, J = 9 Hz, 2H, 5-H und 6-H), 2.6–2.95 (m, 2H, 7-H und 9-H), 5.14 (verbreitertes s, 2H, OH), 5.64 (verbreitertes s, 1H, 12-H), 6.1 (s, 3H, OCH₃), 6.7–8.2 (m, 6H, CH₂), 8.64 (s, 3H, C-CH₃). — IR (Nujol): 3100–3550 breit (OH), 1635 cm⁻¹ (C=O). (KBr): 1633 cm⁻¹ (C=O). — UV (Cyclohexan), λ_{max} in nm (log ε): 216 (sh, 4.29), 224 (4.37), 261 (sh, 3.87), 268 (sh, 3.97), 276 (4.30), 287 (4.49), 345 (sh, 3.94), 353 (3.97), 372 (sh, 3.88); Minima: 251 (3.74), 281 (4.18), 301 (3.14).

C₂₀H₂₀O₄ (324.4) Ber. C 74.06 H 6.21 Gef. C 74.09 H 6.22

MS: C₂₀H₂₀O₄ Ber. 324.1362 Gef. 324.1374

d) *Acetonid von 2d*: Zu 205 mg (0.63 mmol) **2d** in 40 ml absol. Aceton gab man 1 Tropfen 60proz. Perchlorsäure und rührte 2 h bei Raumtemp. Nach dem Eingießen in 1 N NaOH entfernte man den größten Teil des Acetons i. Vak., extrahierte mit Äther, wusch mit Wasser und kristallisierte den Rückstand der getrockneten äther. Phase aus Essigester/Petroläther (40–60°C) um, wobei **9b** in Form blaßgelber Kristalle vom Schmp. 203–205°C (Zers.) anfiel.

¹H-NMR (CDCl₃): τ = 2.1–2.9 (m, 5H), 5.08 (s, 1H, 12-H), 6.05 (s, 3H, OCH₃), 6.7 bis 8.0 (m, 6H, CH₂), 8.42, 8.48 und 9.18 (jeweils s und 3H, C-CH₃).

C₂₃H₂₄O₄ (364.4) Ber. C 75.80 H 6.64 Gef. C 75.33 H 6.85

2. Darstellung der Alkoxy-cyclohexadienole **2b**, **2c**, **2e** sowie **8a** und **8b**

Allgemeine Vorschrift: **1a**, **1b** oder **7** wurden in der 100–200-fachen Menge reinen Alkohols oder 80proz. wäßrigen Alkohols (R³OH) unter Zusatz einiger (pro mmol Oxanorbornadien

21) Dieses UV-Spektrum zeigt eine noch ungeklärte Zeitabhängigkeit, wobei sich die Lage der Maxima nur wenig, die Extinktionen dagegen sehr stark ändern. Die Möglichkeit der Unterscheidung von **2** und **8** wird dadurch nicht beeinträchtigt.

etwa 1–10) Tropfen $n/10$ HCl solange unter Rückfluß gekocht, bis das Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel GF 254 Merck, Essigester/Petroläther, 7:1) kein Ausgangsprodukt mehr anzeigte (Dauer ca. 1/2–4 h). Anschließend destillierte man das Lösungsmittel i. Vak. ab und untersuchte den rohen Rückstand $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch und dünnschichtchromatographisch. Die reinen Alkoxy-cyclohexadienole wurden durch Umkristallisation gewonnen.

a) *8-Brom-11-hydroxy-12-methoxy-11-methyl-1,2,3,4,11,12-hexahydro-1-chrysenon* (**2b**): Ausb. an den beiden im Verhältnis 1.8:1 entstandenen Isomeren praktisch quantitativ. Durch mehrfache Umkristallisation aus Methanol erhielt man das bevorzugt entstandene Isomere in nahezu reiner Form vom Schmp. 215–221°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\tau = 0.72$ (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, 10-H), 1.6–2.5 (m, 4H), 4.71 (s, 1H, austauschbar, OH), 5.88 (s, 1H, 12-H), 6.77 (s, 3H, OCH_3), 6.0–8.3 (m, 6H, CH_2), 8.61 (s, 3H, C- CH_3). – UV (Cyclohexan), λ_{max} in nm ($\log \epsilon$)²¹: 227 (4.62), 273 (4.67), 283 (4.78), 339 (4.23), 370 (sh, 3.94); Minima: 212 (4.38), 248 (4.15), 278 (4.55), 302 (3.96). – IR (Nujol): 1658 cm^{-1} (C=O).

$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{BrO}_3$ (387.3) Ber. C 62.02 H 4.95 Br 20.64 Gef. C 61.95 H 4.92 Br 20.72

2. *Isomeres von 2b*: nicht rein isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\tau = 1.19$ (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, 10-H), 1.6–2.5 (m, 4H), 4.47 (s, 1H, austauschbar, OH), 5.68 (s, 1H, 12-H), 6.66 (s, 3H, OCH_3), 6.0–8.3 (m, 6H, CH_2), 8.26 (s, 3H, C- CH_3).

b) *12-Äthoxy-8-brom-11-hydroxy-11-methyl-1,2,3,4,11,12-hexahydro-1-chrysenon* (**2c**): Ausb. an den beiden im Verhältnis 2.6:1 entstandenen Isomeren praktisch quantitativ. Durch mehrfache fraktionierte Umkristallisation aus Essigester oder Äthanol ließen sich die beiden Isomeren trennen. Bei einem größeren Ansatz mit ca. 13 mmol **1a** konnte durch präparative Schichtchromatographie der obigen Mutterlaugen (Kieselgel PF 254 Merck, Petroläther (40–60°C)/Essigester = 75:10) das Isomere **3** in geringer Menge isoliert werden.

1. *Isomeres von 2c*: Schmp. 215–216°C (aus Essigester).

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\tau = 0.67$ (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, 10-H), 1.79 (d, $J = 2$ Hz, 1H, 7-H), 2.12 und 2.28 (AB-q, $J = 9$ Hz, 2H, 5-H und 6-H), 2.35 (dd, $J_1 = 9.5$ Hz, $J_2 = 2$ Hz, 1H, 9-H), 4.91 (s, 1H, austauschbar, OH), 5.77 (s, 1H, 12-H), 8.61 (s, 3H, C- CH_3), 6.47 (q, $J = 7$ Hz, 2H) und 9.03 (t, $J = 7$ Hz, 3H) für OC_2H_5 , 6.6–8.2 (m, 6H, CH_2). – IR (Nujol): 3510 (OH) und 1655 cm^{-1} (C=O). – UV (Cyclohexan), λ_{max} in nm ($\log \epsilon$): 226 (4.57), 264 (sh, 4.25), 273 (4.57), 283 (4.69), 327 (sh, 4.16), 339 (4.23), 359 (3.95); Minima: 250 (3.93), 277.5 (4.43), 296 (3.52).

$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{BrO}_3$ (401.3) Ber. C 62.85 H 5.28 Gef. C 63.13 H 5.82

MS: $\text{C}_{21}\text{H}_{21}^{79}\text{BrO}_3$ Ber. 400.06745 Gef. 400.06839

2. *Isomeres von 2c*: Schmp. 187–189°C (aus Essigester).

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\tau = 1.18$ (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, 10-H), 1.8–2.6 (m, 4H), 4.53 (s, 1H, austauschbar, OH), 5.59 (schwach verbreitertes s, H, 12-H)²², 8.25 (s, 3H, C- CH_3), 6.38 (q, $J = 7$ Hz, 2H) und 8.99 (t, $J = 7$ Hz, 3H) für OC_2H_5 , 7.0–8.3 (m, 6H, CH_2). – IR (Nujol): 3360 (OH) und 1643 cm^{-1} (C=O). – UV (Cyclohexan), λ_{max} in nm ($\log \epsilon$): 227 (4.53), 263 (sh, 4.28), 272 (4.58), 282.5 (4.68), 342 (4.16); Minima: 249 (3.98), 277 (4.44), 297 (3.57).

$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{BrO}_3$ (401.3) Ber. C 62.85 H 5.28 Br 19.91 Gef. C 62.33 H 5.40 Br 19.54

²² Diese Verbreiterung bleibt auch nach dem H/D-Austausch erhalten, ist also nicht auf eine unaufgelöste Kopplung mit dem Hydroxylproton zurückzuführen.

12-Äthoxy-8-brom-11-methyl-1,2,3,4,4a,11,12,12a-octahydro-4a,11-epoxy-1-chrysenon (3)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 1.85\text{--}2.65$ (m, 5H), 5.61 und 5.57 (jeweils s, zusammen 1H, 12-H; dabei kann nicht entschieden werden, ob eine Kopplung oder zwei an C-12 diastereomere Verbindungen vorliegen), 7.87 (s, 3H, C- CH_3), 6.52 und 9.08 (aufgespaltenes q, 2H und t, 3H, OC_2H_5), 7.15–8.2 (m, 7H, CH und CH_2). – IR (Nujol): 1710 cm^{-1} (C=O).

MS: $\text{C}_{21}\text{H}_{21}^{79}\text{BrO}_3$ Ber. 400.0674 Gef. 400.0669

c) *11-Hydroxy-8,12-dimethoxy-11-methyl-1,2,3,4,11,12-hexahydro-1-chrysenon (2e)*: Ausb. 38% vom Schmp. $181\text{--}183^\circ\text{C}$ (aus Methanol). Ein zweites Isomeres konnte dünn-schicht-chromatographisch sowie $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch nachgewiesen werden.

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\tau = 0.75$ (d, $J = 9$ Hz, 1H, 10-H), 1.9–3.2 (m, 4H), 4.89 (s, 1H, austauschbar, OH), 5.89 (s, 1H, 12-H), 6.09 (s, 3H, 8- OCH_3), 6.77 (s, 3H, 12- OCH_3), 7.1 bis 8.1 (m, 6H, CH_2), 8.61 (s, 3H, C- CH_3). – IR (KBr): 3460 (OH), 1652 cm^{-1} (C=O). – UV (Cyclohexan), λ_{max} in nm ($\log \epsilon$): 224 (4.37), 260 (sh, 3.90), 267 (sh, 4.01), 276 (4.33), 287 (4.49), 352 (4.06); Minima: 210 (4.21), 248 (3.78), 281 (4.24), 303 (3.25).

MS: M^+ bei 338.

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_4$ (338.4) Ber. C 74.54 H 6.55 Gef. C 74.17 H 6.84

Nachweis des 2. Isomeren von 2e: Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der zur Trockene eingedampften Reaktionslösung fanden sich außer den zuvor beschriebenen Absorptionen noch zusätzliche Signale bei $\tau = 1.24$ (d, $J = 9$ Hz, 1H, 10-H), 5.72 (s, 1H, 12-H), 6.67 (s, 3H, 12- OCH_3) und 8.27 (s, 3H, C- CH_3).

d) *10-Brom-6-hydroxy-5-methoxy-6-methyl-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[c]phenanthren-4-on (8a)*: Laut $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Rohproduktes entstehen aus 7¹⁾ mit Methanol 2 Isomere im Verhältnis 1:1. Durch mehrfaches Umkristallisieren aus Methanol ließ sich eines zu mehr als 80% anreichern. Schmp. des 80:20-Gemisches $185\text{--}188^\circ\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\tau = 1.7\text{--}2.5$ (m, 5H), 5.85 (s, 1H, 5-H), 6.64 (breit, 1H, austauschbar, OH), 6.82 (s, 3H, OCH_3), 8.73 (s, 3H, C- CH_3), 6.4–8.7 (m, 6H, CH_2). – UV (Cyclohexan), λ_{max} in nm ($\log \epsilon$): 210 (4.60), 242.5 (4.48), 263 (4.51), 337 (4.11), 358 (4.10); Minima: 230 (4.31), 250 (4.36), 292 (3.30), 247 (4.01).

$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{BrO}_3$ (387.3) Ber. C 62.02 H 4.95 Br 20.64 Gef. C 61.80 H 4.88 Br 20.44

Charakteristische $^1\text{H-NMR}$ -Signale des 2. Isomeren von 8a: ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\tau = 5.76$ (s, 1H, 5-H), 6.77 (s, 3H, OCH_3), 8.33 (s, 3H, C- CH_3).

e) *5-Äthoxy-10-brom-6-hydroxy-6-methyl-1,2,3,4,5,6-hexahydrobenzo[c]phenanthren-4-on (8b)*: Im Gegensatz zu den zuvor beschriebenen Reaktionen verlief die Umsetzung von 7 mit 80proz. Äthanol weniger einheitlich, da nach Kochen über Nacht und Einengen zunächst unverändertes 7 kristallisierte. Die Mutterlauge ließ sich durch präparative Schichtchromatographie (Kieselgel PF 254 mit Essigester/Petroläther ($40\text{--}60^\circ\text{C}$) (2:15, dreimal entwickelt) in 2 Hauptfraktionen auftrennen, von denen diejenige mit relativ kleinerem R_f -Wert 8b darstellte. Schmp. 175°C (Äther).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = 1.85\text{--}2.55$ (m, 5H), 5.52 (s, 1H, 5-H), 6.40 (q, $J = 7$ Hz, 2H) und 8.96 (t, $J = 7$ Hz, 3H) für OC_2H_5 , 8.62 (s, 3H, CH_3), 6.4–8.7 (m, 6H, CH_2). – IR (KBr): 3515 (OH) und 1663 cm^{-1} (C=O). – UV (Cyclohexan), λ_{max} in nm ($\log \epsilon$): 209 (4.50), 220 (sh, 4.38), 242 (4.44), 262 (4.47), 279 (sh, 3.93), 322 (sh, 3.97), 336 (4.10), 353 (4.10); Minima: 229 (4.31), 249 (4.37), 293 (3.45), 346 (4.03).

MS: $\text{C}_{21}\text{H}_{21}^{79}\text{BrO}_3$ Ber. 400.0674 Gef. 400.0692

Bei dem zweiten isolierten Produkt mit größerem R_F -Wert dürfte es sich vermutlich um *10-Brom-5-hydroxy-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydrobenzo[c]phenanthren-4-on* handeln. Schmp. 188°C (Chloroform).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\tau = -3.0$ (s, 1 H, austauschbar, 5-OH), 1.65–2.55 (m, 5 H), 7.47 (s, 3 H, C-CH₃), 6.2–8.2 (m, 6 H, CH₂). — IR (KBr): 1626 cm^{-1} (C=O); OH nicht lokalisierbar.

MS: $\text{C}_{19}\text{H}_{15}^{79}\text{BrO}_2$ Ber. 354.0290 Gef. 354.0256

3. *11-Hydroxy-8,12-dimethoxy-1,2,3,4,11,12-hexahydro-1-chrysenon (2f)* und *11-Hydroxy-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-chrysenon (4)*

152 mg (0.45 mmol) **1c**¹⁾ in 350 ml Methanol wurden nach Zusatz von 5 Tropfen $\text{N}/10$ HCl 1 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Einengen der Reaktionslösung und Stehenlassen im Kühlschrank kristallisierten zunächst 45 mg (34%) gelbes **4** vom Schmp. 250°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$): $\tau = 0.15$ (d, $J = 10$ Hz, 1 H, 10-H), 1.85–2.85 (m, 5 H), 6.05 (s, 3 H, OCH₃), 6.5–8.0 (m, 6 H, CH₂). — IR (Nujol): 3270 (OH) und 1672 cm^{-1} (C=O). — UV ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$), λ_{max} in nm (log ϵ): 219 (4.34), 238 (4.22), 269 (4.65), 294 (4.61), 358 (sh, 4.08), 368 (3.62), 386 (3.66); Minima: 209 (4.23), 232 (4.20), 247 (4.12), 279 (4.29), 320 (3.53), 377 (3.57).

MS: M^+ bei 292.

$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (292.3) Ber. C 78.06 H 5.52 Gef. C 78.13 H 5.68

Die obige Mutterlauge dampfte man i. Vak. ein und kristallisierte den Rückstand aus Essigester/Petroläther (40–60°C) um, wodurch 24 mg (17%) **2f** vom Schmp. 193–195°C (Zers.) erhalten werden konnten.

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$)²³⁾: $\tau = 0.72$ (d, $J = 9$ Hz, 1 H, 10-H), 1.75–3.0 (m, 4 H), 4.36 (d, $J = 7.5$ Hz, 1 H, austauschbar, OH), 4.62–4.89 (dd, $J_1 = 7.5$ Hz, $J_2 = 4.5$ Hz, 1 H, 11-H), 5.55 (d, $J = 4.5$ Hz, 1 H, 12-H), 6.1 (s, 3 H, 8-OCH₃), 6.69 (s, 3 H, 12-OCH₃), 6.5 bis 8.2 (m, 6 H, CH₂). Die angegebene Zuordnung für 11-H und 12-H wurde durch Austauschversuche und Entkopplung gesichert. — IR (Nujol): 3480 (OH) und 1662 cm^{-1} (C=O). — UV (Cyclohexan), λ_{max} in nm (log ϵ): 224 (4.38), 267 (sh, 4.10), 277 (4.37), 286 (4.50), 356 (4.03), 370 (sh, 3.96); Minima: 212 (4.27), 251 (3.82), 281 (4.28), 303 (3.31).

MS: M^+ bei 324.

$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_4$ (324.4) Ber. C 74.06 H 6.21 Gef. C 74.61 H 5.81

²³⁾ Brukker HFX-90-Gerät.

[176/74]