

# Synthese und chemische Eigenschaften neuer 3,4-disubstituierter Tricyclo[4.4.1.0<sup>1,6</sup>]undec-8-ene. Vorstufen für neue substituierte 1,6-Methano[10]annulene

Richard Neidlein\* und Patricia Bronner

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universität Heidelberg,  
Im Neuenheimer Feld 364, D-6900 Heidelberg

Eingegangen am 19. Januar 1989

**Key Words:** Epoxidation / 1,6-Methano[10]annulenes / Tricyclo[4.4.1.0<sup>1,6</sup>]undec-8-enes

Ausgehend von Tricyclo[4.4.1.0<sup>1,6</sup>]undec-3,8-dien (**2**) werden mit *m*-Chlorperbenzoesäure in Dichlormethan die Epoxide **3a** sowie **3b** erhalten; aus dem *syn*-Epoxid **3a** konnte mit Trimethylsilylazid entweder unter Zugabe von Kupfer(II)-(2*R*,3*R*)-tartrat oder von ZnCl<sub>2</sub> als Lewis-Säure das Trimethylsilyloxy-substituierte Azid **4** synthetisiert werden, aus **4** durch saure Hydrolyse mit HCl in Methanol in 76proz. Ausbeute der Alkohol **5**.

## Synthesis and Chemical Properties of New 3,4-Disubstituted Tricyclo[4.4.1.0<sup>1,6</sup>]undec-8-enes. Precursors for New Substituted 1,6-Methano[10]annulenes

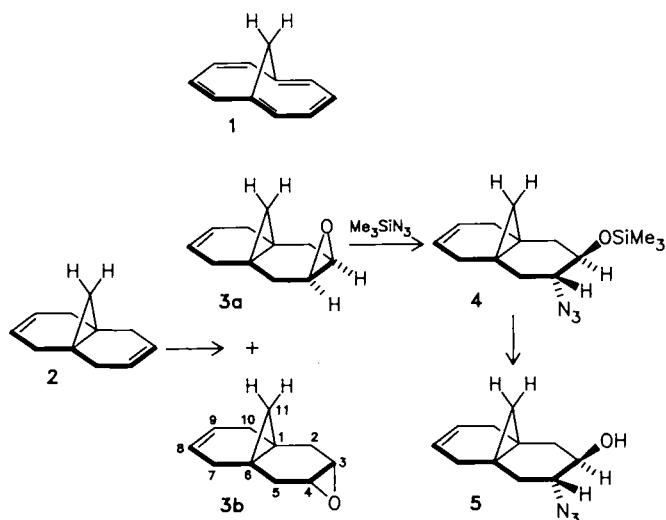
Tricyclo[4.4.1.0<sup>1,6</sup>]undec-3,8-diene (**2**) reacts with *m*-chloroperbenzoic acid in dichloromethane to yield the epoxides **3a** and **3b**; the reactions of the *syn*-epoxide **3a** with trimethylsilyl azide either in the presence of copper(II) (2*R*,3*R*)-tartrate or of ZnCl<sub>2</sub> as a Lewis acid lead to the formation of the trimethylsilyloxy-substituted azide **4**; by acid hydrolysis of **4** with HCl in methanol the alcohol **5** is obtained in 76% yield.

Im Rahmen von Untersuchungen über die Funktionalisierung des 1,6-Methano[10]annulens (**1**) bzw. seiner Derivate<sup>1-7</sup>) bemühen wir uns um gezielte Reaktionen in den Positionen 3 und 4 von **1**. Die Darstellung der in Stellung 3 substituierten 1,6-Methano[10]annulene (**1**) ist mit besonderen Schwierigkeiten verbunden<sup>8</sup>); die Reaktionen mit reaktiven Elektrophilen führen nur in geringen Ausbeuten zu Substitutionsprodukten in Stellung 3<sup>9,10</sup>), da **1** von Elektrophilen bevorzugt in Stellung 2 angegriffen wird. Es müssen daher Synthesewege gefunden werden, die das aromatische 10- $\pi$ -Elektronensystem erst möglichst spät erzeugen; die Vorstufen sollten allerdings die erwünschten Substituenten bereits enthalten. Am häufigsten werden in Position 3 substituierte 1,6-Methano[10]annulene-Derivate ausgehend von in Position 3 substituierten Isotetralin-Derivaten durch Birch-Hückel-Reduktionen hergestellt, die sich ihrerseits beispielsweise aus Alkoxy-substituierten Naphthalinen gewinnen lassen<sup>11</sup>). Carboxylierte Tetraline sind auch durch Diels-Alder-Reaktionen von Propiolsäuren an 1,2-Dimethylcyclohexan zugänglich<sup>8</sup>). Aus Tricyclo[4.4.1.0]undecadien (**2**) lassen sich auch 3-Cyano- bzw. 3-Carboxy-substituierte 1,6-Methano[10]annulene herstellen<sup>12</sup>). Entsprechende Epoxide von **2** sollten daher geeignete Ausgangsverbindungen zur Synthese von in den Positionen 3 und 4 substituierten 1,6-Methano[10]annulene-Derivaten sein; nucleophile Öffnungen der Epoxide und angeschlossene Rearomatisierungen sollten zu einer Vielzahl unterschiedlich substituierten 1,6-Methano[10]annulene führen.

Zur Darstellung der Monoepoxide **3a/3b** wurde Tricyclo[4.4.1.0]undeca-3,8-dien (**2**) mit einem Äquivalent *m*-Chlorperbenzoesäure in Dichlormethan umgesetzt, das Reaktionsprodukt – es enthielt noch etwas Edukt **2** – wurde säulenchromatographisch in **3a** und **3b** getrennt; kleine Mengen der Diepoxide konnten hingegen nicht isoliert werden. Dünnschichtchromatographisch waren die Monoepoxid-Fractionen einheitlich, die Unterscheidung der beiden isomeren Epoxide **3a** und **3b** erfolgte gaschromatographisch

aufgrund verschiedener Retentionszeiten. Die beiden im Verhältnis 1:2 entstandenen *syn*- (**3a**) und *anti*-Epoxide (**3b**) lassen sich durch ihre <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren zuordnen. Beide Isomere zeigen für die Protonen der Methano-Brücke verständlicherweise unterschiedliche AB-Systeme, wobei dasjenige des *anti*-Isomers **3b** gegenüber dem von **3a** hochfeldverschoben ist. Im <sup>13</sup>C-NMR-Spektrum von **3b** sind die Signale der beiden Sauerstoff-tragenden C-Atome – nämlich C-3 und C-4 – auch leicht hochfeldverschoben.

Yamashita<sup>13</sup>) berichtete über die stereoselektive Öffnung von Epoxiden zu *trans*- $\beta$ -Aminoalkoholen mit Hilfe geeigneter Katalysatoren. So wurde **3a** mit 1.2 Äquivalenten Trimethylsilylazid, in Gegenwart katalytischer Mengen Kupfer(II)-(2*R*,3*R*)-tartrat 14 Tage in Benzol bei Raumtemperatur gerührt, wobei in einer Ausbeute von 62% das Tri-



methylsilyloxy-substituierte Azid **4** entstanden war; in analoger Weise führte die Reaktion von **3a** mit Trimethylsilylazid in Gegenwart der Lewis-Säure  $\text{ZnCl}_2^{14)}$  in Benzol als Lösungsmittel ebenfalls zu **4** in 73proz. Ausbeute. **4** wurde durch Elementaranalyse, hochauflösende Massenspektrometrie und IR-Spektroskopie charakterisiert; im IR-Spektrum von **4** findet sich bei  $\tilde{\nu} = 2100 \text{ cm}^{-1}$  eine scharfe Absorptionsbande, die auf die  $\text{N}_3$ -Gruppe zurückzuführen ist.

Die saure Hydrolyse des Ethers **4** in Methanol mit wäßriger Salzsäure ergab in 76proz. Ausbeute den Alkohol **5**; hochauflösende Massenspektrometrie bestätigte das Vorliegen von **5** durch einen Basispeak bei  $m/z$  (%) = 205 (3) sowie die der Abspaltung von  $\text{N}_2$  und OH entsprechenden Signale. Im IR-Spektrum von **5** ist bei  $\tilde{\nu} = 3040 \text{ cm}^{-1}$  eine breite Bande zu sehen, zuzuordnen der alkoholischen OH-Valenzschwingung, sowie eine scharfe Bande der  $\text{N}_3$ -Gruppe bei  $\tilde{\nu} = 2100 \text{ cm}^{-1}$ .

Die Untersuchungen werden fortgesetzt.

Wir danken der BASF AG, dem Verband der Chemischen Industrie – Fonds der Chemie –, der Stiftung Volkswagenwerk sowie der Deutschen Forschungsgemeinschaft für besondere Unterstützung unserer Untersuchungen, den Herren Dr. W. Kramer, G. Beutel und Frau G. Baumann für die  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren, den Herren H. Rudy, P. Weyrich und G. Beutel für Massenspektren und Elementaranalysen, der Bayer AG und der Hoechst AG für die Lieferung von Chemikalien, der Fa. ICN Biomedicals GmbH, Eschwege für die kostenlose Bereitstellung von Adsorbentien zur Chromatographie.

## Experimenteller Teil

IR-Spektren: Perkin-Elmer-Gerät 325. –  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren: WM 250 (250 MHz für  $^1\text{H}$  und 62.89 MHz für  $^{13}\text{C}$ ) der Fa. Bruker; als Lösungsmittel diente jeweils  $\text{CDCl}_3$ . – Massenspektren: MAT 311 A und MAT 44 der Fa. Varian. – Gaschromatographie: Gerät 5830 A der Fa. Hewlett-Packard. – Elementaranalysen: Automatischer C,H,N-Analysator der Fa. Heraeus. – Säulenchromatographie: Kieselgel (0.063–0.200 mm) der Fa. Merck, Darmstadt. – Die Lösungsmittel und Reagenzien wurden nach den üblichen Methoden getrocknet und gereinigt.

*syn/anti-3,4-Epoxytricyclo[4.4.1.0<sup>1,6</sup>]undec-8-en (3a/3b)*: Zu 10.00 g (68.5 mmol) **2** in Dichlormethan gab man bei  $0^\circ\text{C}$  14.73 g (68.5 mmol) *m*-Chlorperbenzoesäure (80%) in Dichlormethan unter Rühren zu, danach wurde intensiv bei Raumtemp. weitergerührt bis ein Stärke-Iod-Test negativ ausfiel. Neutralisation der entstandenen Säure mit wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Waschen der Dichlormethan-Lösung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser, Trocknen ( $\text{MgSO}_4$ ) und SC [ $\text{SiO}_2$ ; Dichlormethan/Hexan (1:1);  $3.5 \times 50 \text{ cm}$ ] erbrachten neben Edukt **2** ( $R_f = 0.68$ ) die beiden Monoepoxide **3a** (18%;  $R_f = 0.44$ ) und **3b** (36% bezogen auf Umsatz;  $R_f = 0.38$ ). Die Zusammensetzung der einzelnen Fraktionen wurde hierbei gaschromatographisch bestimmt.

*syn-3,4-Epoxytricyclo[4.4.1.0<sup>1,6</sup>]undec-8-en (3a)*: Sdp.  $89^\circ\text{C}/0.001 \text{ mbar}$ . – IR (Film):  $\tilde{\nu} = 810 \text{ cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H}$ -NMR:  $\delta = 5.47$  bis 5.44 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Olefin}}$ ), 3.13 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Allyl}}$ ), 2.49–1.93 (m, 8H,  $\text{CH}_2$ ), 0.89 (d,  $J = 4 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{\text{Brücke}}$ ), 0.42 (d,  $J = 4 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{\text{Brücke}}$ ). –  $^{13}\text{C}$ -NMR:  $\delta = 124.05$  (d, C-8, -9), 51.75 (d, C-3, -4),

32.02 (t, C-2, -5), 29.42 (t, C-7, -10), 18.08 (s, C-1, -6), 16.12 (t, C-11). – MS (100 eV,  $100^\circ\text{C}$ ):  $m/z$  (%) = 162 (36) [ $\text{M}^+$ ], 91 (100).

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}$  (162.23) Ber. C 81.44 H 8.70  
Gef. C 81.08 H 8.56

*anti-3,4-Epoxytricyclo[4.4.1.0<sup>1,6</sup>]undec-8-en (3b)*: Sdp.  $49^\circ\text{C}/0.001 \text{ mbar}$ . – IR (Film):  $\tilde{\nu} = 800 \text{ cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H}$ -NMR:  $\delta = 5.48$  bis 5.46 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Olefin}}$ ), 3.06 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Allyl}}$ ), 2.33–1.84 (m, 8H,  $\text{CH}_2$ ), 0.71 (d,  $J = 4 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{\text{Brücke}}$ ), –0.04 (d,  $J = 4 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{\text{Brücke}}$ ). –  $^{13}\text{C}$ -NMR:  $\delta = 124.49$  (d, C-8, -9), 49.88 (d, C-3, -4), 32.26 (t, C-2, -5), 30.70 (t, C-7, -10), 17.15 (s, C-1, -6), 15.52 (t, C-11). – MS (100 eV,  $100^\circ\text{C}$ ):  $m/z$  (%) = 162 (5) [ $\text{M}^+$ ], 43 (100).

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}$  (162.23) Ber. C 81.44 H 8.70  
Gef. C 81.28 H 8.61

*3-Azido-4-trimethylsilyloxytricyclo[4.4.1.0<sup>1,6</sup>]undec-8-en (4)*. – Methode A mit Kupfer(II)-(2R,3R)-tartrat<sup>13)</sup>: Ein Gemisch aus 780 mg (4.81 mmol) **3a**, 670 mg (5.78 mmol) Trimethylsilylazid und 100 mg Kupfer(II)-(2R,3R)-tartrat in 2.5 ml Benzol wurde 14 d unter Argon gerührt. Filtration und Chromatographie [ $\text{SiO}_2$ ; Diethylether/Hexan (1:9)] erbrachten **4** (820 mg, 62%) als farbloses Öl.

Methode B mit Zinkchlorid<sup>14)</sup>: Ein Gemisch von 675 mg (4.16 mmol) **3a**, 575 mg (5.00 mmol) Trimethylsilylazid und 50 mg Zinkchlorid (wasserfrei) in 2.5 ml Benzol wurde ca. 12 h zum Rückfluß erhitzt. Filtration und Chromatographie [ $\text{SiO}_2$ ; Diethylether/Hexan (1:9)] lieferten **4** (849 mg, 73%) als farbloses Öl. – Sdp.  $135^\circ\text{C}/0.001 \text{ mbar}$ . – IR (Film):  $\tilde{\nu} = 2100 \text{ cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H}$ -NMR:  $\delta = 5.44$  (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Olefin}}$ ), 3.51 (m, 1H, 4-H), 3.14 (m, 1H, 3-H), 2.35–1.42 (m, 8H,  $\text{CH}_2$ ), 0.74 (d,  $J = 4 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{\text{Brücke}}$ ), 0.24 (d,  $J = 4 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{\text{Brücke}}$ ), 0.15–0.07 (m, 9H,  $\text{SiCH}_3$ ). – MS (100 eV,  $104^\circ\text{C}$ ):  $m/z$  (%) = 248 (3) [ $\text{M}^+ - \text{N}_2 - 1$ ], 73 (100).

$\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{OSi}$  (277.44) Ber. C 60.61 H 8.36 N 15.15  
Gef. C 60.53 H 8.46 N 14.86  
Ber. 277.1610 Gef. 277.1619 (MS)

*3-Azido-4-hydroxytricyclo[4.4.1.0<sup>1,6</sup>]undec-8-en (5)*. – Methode A<sup>14)</sup>: 300 mg (1.1 mmol) **4** wurden mit einem Tropfen konz. HCl in 1 ml Methanol ca. 12 h zum Rückfluß erhitzt, anschließend mit festem Natriumhydrogencarbonat neutralisiert, und die flüchtigen Bestandteile wurden im Rotationsverdampfer entfernt; nach Zugabe von Wasser erfolgte Extraktion mit Dichlormethan. Flash-Chromatographie [ $\text{SiO}_2$ ; Essigsäure-ethylester/Hexan (1:4)] unter Argon erbrachte **5** (171 mg, 76%) als farbloses Öl.

Methode B<sup>14)</sup>: Ein Gemisch von 885 mg (5.47 mmol) **3a**, 755 mg (6.55 mmol) Trimethylsilylazid und 50 mg Zinkchlorid wurden 15 h zum Rückfluß erhitzt. Nach weiterer Zugabe von 50 mg Zinkchlorid wurde noch 30 h erhitzt und dann abkühlen gelassen. Nach Zugabe von 7.0 ml THF, 0.7 ml Eisessig und 0.3 ml konz. HCl wurde 30 min gerührt, mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und mit Dichlormethan extrahiert. Flash-Chromatographie (Bedingungen wie bei Methode A) erbrachte 875 mg (78%) des Alkohols **5**. – Sdp.  $100\text{--}105^\circ\text{C}/0.001 \text{ mbar}$ . – IR (Film):  $\tilde{\nu} = 3040, 2100 \text{ cm}^{-1}$ . –  $^1\text{H}$ -NMR:  $\delta = 5.49$  (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Olefin}}$ ), 3.43–3.57 (m, 1H, 4-H), 3.13–3.28 (m, 1H, 3-H), 2.46–1.58 (m, 8H,  $\text{CH}_2$ ), 0.80 (d,  $J = 4.5 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{\text{Brücke}}$ ), 0.26 (d,  $J = 4.5 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{\text{Brücke}}$ ).

## CAS-Registry-Nummern

**2**: 27714-83-6 / **3a**: 119617-92-4 / **3b**: 119617-91-3 / **4**: 119567-50-9 / **5**: 119567-51-0

<sup>1)</sup> R. Neidlein, U. Jäschke, *Chem. Ber.* **121** (1988) 1861.

<sup>2)</sup> R. Neidlein, U. Jäschke, *Chem. Ber.* **121** (1988) 1359.

<sup>3)</sup> R. Neidlein, L. Tadesse, *Helv. Chim. Acta* **71** (1988) 249.

- <sup>4)</sup> R. Neidlein, L. Tadesse, *Chem. Ber.* **121** (1988) 685.  
<sup>5)</sup> R. Neidlein, G. Lautenschläger, *Chem.-Ztg.* **112** (1988) 143.  
<sup>6)</sup> R. Neidlein, G. Lautenschläger, *Chem. Ber.* **122** (1989) 493.  
<sup>7)</sup> R. Neidlein, G. Lautenschläger, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **321** (1988) 931.  
<sup>8)</sup> J. Keil, *Dissertation*, Universität Köln, 1969.  
<sup>9)</sup> W. Klug, *Dissertation*, Universität Köln, 1972.  
<sup>10)</sup> E. Vogel, *Pure Appl. Chem.* **20** (1969) 237.  
<sup>11)</sup> H. Schmitz, *Dissertation*, Universität Köln, 1975.  
<sup>12)</sup> P. H. Nelson, G. A. Bartsch, K. G. Urtsch, G. Fried, *J. Med. Chem.* **18** (1975) 583.  
<sup>13)</sup> H. Yamashita, *Chem. Lett.* **1987**, 525.  
<sup>14)</sup> L. Birkhofer, W. Kaiser, *Liebigs Ann. Chem.* **1975**, 266.

[14/89]