

Synthese mittlerer und großer Ringe, XXXVI<sup>[1]</sup>

## Synthese eines überbrückten, in-konfigurierten Bicyclo[2.1.0]pentan-Derivates

Werner Tochtermann<sup>\*a</sup>, Norbert Sdunnus<sup>a</sup>, Christian Wolff<sup>a</sup> und Michael Reggelin<sup>b</sup>Institut für Organische Chemie der Universität Kiel<sup>a</sup>,  
Olshausenstraße 40, D-24098 Kiel, GermanyInstitut für Organische Chemie der Universität Frankfurt<sup>b</sup>,  
Marie-Curie-Straße 11, D-60439 Frankfurt, Germany

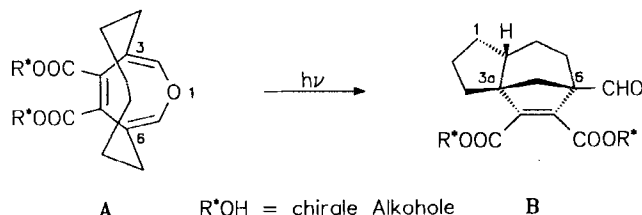
Eingegangen am 6. Dezember 1993

**Key Words:** Photochemistry / Stereoselective bromination / Deoxygenation / Allyl-Cyclopropyl ring closure / 2D-NMR**Synthesis of Medium and Large Rings, XXXVI<sup>[1]</sup>. – Synthesis of a Bridged Bicyclo[2.1.0]pentane Derivative with inside Configuration**

Dihydrocyclobutafurans **4** (H instead of Br) are reactive intermediates in the photochemical rearrangement of 3,6-hexanooxepine-4,5-dicarboxylic esters. The synthesis of the bromo derivative **4** was achieved by irradiation of the epoxyoxepine **1** followed by a regio- and stereoselective NBS bro-

mination of **2** and deoxygenation of **3** with tungsten hexachloride/*n*-butyllithium. Treatment of the allylic bromide **4** with sodium methoxide gave surprisingly the title compound **5**. The structure of **5** was established by thorough NMR analysis.

Die von uns 1985 gefundene photochemische Umlagerung von 3,6-Hexanooxepin-4,5-dicarbonsäureestern **A** eröffnet einen einfachen Weg zu optisch aktiven 3a,6-Methanohydroazulen **B** oder *ent*-**B** mit drei Stereozentren festgelegter absoluter Konfiguration<sup>[2–4]</sup>.



Der Wert der Umlagerung **A** → **B** könnte durch regio- und stereoselektive Einführung von Sauerstoff-Funktionen in die Ansabrücke weiter erhöht werden, da dann im Fünf- oder Siebenring funktionalisierte Hydroazulene entstünden. Alle Versuche zur entsprechenden Funktionalisierung der 3,6-Hexanooxepine **A** verliefen jedoch bislang unbefriedigend<sup>[5,6]</sup>. Daher prüften wir in der vorliegenden Studie die Möglichkeit der Abwandlung eines Zwischenprodukts der Umlagerung **A** → **B**, das dann weiter zu **B** belichtet werden sollte. Die im Verlauf der Umstrukturierung **A** → **B** auftretenden Dihydrofuran-, Cyclopropancarbaldehyd- und Cyclopentadien-carbaldehyd-Intermediate können zwar unter bestimmten Bedingungen angereichert, aber nicht in präparativ verwertbaren Ausbeuten isoliert werden<sup>[3]</sup>.

Als Edukt für unser Vorhaben wählten wir das Monoepoxid **1**, welches unter den im Experimentellen Teil angegebenen Bedingungen in 86proz. Ausb. aus 3,6-Hexanooxepin-4,5-dicarbonsäure-dimethylester<sup>[7]</sup> und 3-Chlorperbenzoesäure erhalten wurde. Die zu erwartende *syn*-Stellung

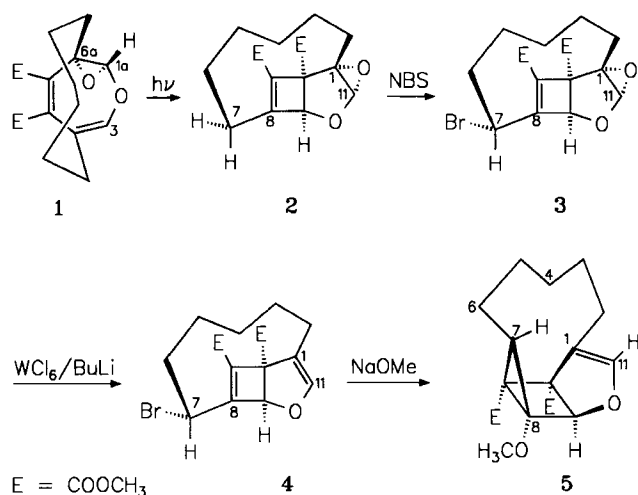
von 1a-H und der Ansabrücke ist durch einen Kern-Overhauser-Effekt des 1a-H-Singulets bei  $\delta = 5.06$  nach Einstrahlung in den Methylenprotonenbereich bei  $\delta = 1.60$  belegt.

Die Belichtung von **1** lieferte in 86proz. Ausb. durch disrotatorischen Ringschluß<sup>[8,9]</sup> den Tetracyclus **2**, dessen Struktur <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-spektroskopisch gesichert wurde. Charakteristisch sind die Signallagen des Brückenkopfprotons 9-H am Oxabicyclo[3.2.0]hepten-Teil bei  $\delta = 4.85$  (dd)<sup>[8]</sup> und des Oxiranprotons bei  $\delta = 5.05$  (d), das eine <sup>4</sup>J-Kopplung von 1.3 Hz zu 9-H aufweist.

Nach Allylbromierung von **2** mit *N*-Bromsuccinimid unter Standardbedingungen konnte in 62proz. Reinausb. ein kristallines Monobromid vom Schmp. 123°C gewonnen werden, das innerhalb der NMR-Meßgenauigkeit ( $\geq 95\%$ ) diastereomerenrein vorlag. 7-H erscheint im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum als doppeltes Dublett bei  $\delta = 4.38$  mit <sup>3</sup>J-Kopplungen von 11.7 und 6.0 Hz. Diese Aufspaltung<sup>[10]</sup> sowie ein Kern-Overhauser-Effekt zwischen 7-H und 9-H sprechen für eine pseudoaxiale Lage (s. Formel 3).

Die daraus folgende pseudoäquatoriale Stellung des Broms läßt sich nach Modellbetrachtungen mit einem Eintritt des Broms von der sterisch günstigsten Seite des Tetracyclus her zwanglos erklären. Die Abwandlung **2** → **3** ermöglicht somit in guten Ausbeuten die regio- und stereoselektive Einführung von Brom in die Hexanokette.

Für die geplante weitere Belichtung zum Methanohydroazulen-System mußte die „Epoxidschutzgruppe“ von **3** entfernt und eine C(1)=C(11)-Doppelbindung eingeführt werden. Nach mehreren vergeblichen Versuchen<sup>[6]</sup> konnte die Desoxygenierung mit dem von Sharpless und Mitarb.<sup>[11]</sup> eingeführten Wolframhexachlorid/*n*-Butyllithium-Reagenz,



in dem niedervalente Wolframchloride vorliegen, gelöst werden. Die Konstitution des in 54proz. Ausb. anfallenden Dihydrocyclobutafurans **4** folgt aus den spektroskopischen und analytischen Daten. Das doppelte Dublett von 7-H bei  $\delta = 4.36$  zeigt auch hier die für eine pseudoaxiale Stellung typischen  $^3J$ -Kopplungen von 11.7 und 5.4 Hz<sup>[10]</sup>.

Bemerkenswert ist, daß die Desoxygenierung **3**  $\rightarrow$  **4** mit dem verwendeten Reagenz unter Erhalt des allylständigen Broms erfolgt. Mit **4** liegt zwar ein in der Ansalette funktionalisiertes Zwischenprodukt der Umlagerung **A**  $\rightarrow$  **B** vor, seine Belichtung führte jedoch – vermutlich wegen der Photolabilität des Bromsubstituenten – nur zu undefinierten Zersetzungsprodukten. Daher wollten wir das Brom durch nucleophile Substitution an C-7 austauschen.

Bei der Umsetzung von **4** mit Natriummethanolat in Methanol in Anwesenheit von katalytischen Mengen Kaliumiodid<sup>[12]</sup> erhielt man überraschenderweise in 77proz. Ausb. das überbrückte Bicyclo[2.1.0]pentan-Derivat **5**, dessen Konstitution und relative Konfiguration NMR-spektroskopisch zweifelsfrei ermittelt werden konnten.

Aus den  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren folgt ein Tetracyclus mit nur einer C=C-Doppelbindung im Dihydrofuran-Teil und zwei Methoxycarbonylgruppen. Die folgenden 1D- $^1\text{H}$ -NMR-Daten legen den Ringschluß zu einem Cyclopropanderivat durch Verknüpfung von C-7 und C-13 nahe:

Die C=C-Doppelbindung des ursprünglichen Cyclobutenringes von **4** fehlt. Die für Methingruppen in Cyclopropanen typische  $^1J_{\text{CH}}$ -Kopplungskonstante von 156 Hz zwischen C-7 und 7-H deutet auf die Anwesenheit eines solchen Dreiringssystems hin. C-8 trägt die neu eingetretene Methoxygruppe.

Im Hochfeldbereich des 400-MHz- $^1\text{H}$ -NMR-Spektrums findet man die erwartete starke Überlagerung der Protonen der Ansalette. Die Tatsache, daß drei der fünf stereogenen Zentren an quartären Kohlenstoffatomen lokalisiert sind, legt die Anwendung von heteronuklearen Korrelationsexperimenten insbesondere solcher, die Weitbereichskopplungen nutzen, nahe.

Ausgangspunkt der 2D-NMR-Analyse ist das Signal bei tiefstem Feld im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum [ $\delta = 6.39$  (11-H)]. In Einklang mit der vorgeschlagenen Struktur von **5** findet man im HMBC-Spektrum<sup>[13]</sup> aus den  $^2/3J_{\text{CH}}$ -Kopplungen alle möglichen Korrelationen zu den Kohlenstoffatomen des Dihydrofuransystems [ $\delta = 111.39$  (C-1), 84.02 (C-9), 57.54 (C-12)]. Die im Spektrum trotz „low-

pass“-Filter<sup>[14]</sup> sichtbare  $^1J$ -Konnektivität mit C-11 (Dublett bei  $\delta = 148.90$ ,  $^1J_{\text{CH}} = 190$  Hz) bestätigt die Zuordnung von C-11 und 11-H<sup>[15]</sup>. Die Zuordnung der Methylgruppen gelingt durch HMBC-Spektrometrie. Ausgehend von 9-H ( $\delta = 5.36$ ) findet man das Carbonyl-Kohlenstoffatom des Esters an C-12 ( $\delta = 172.29$ ) und den quartären – die Methoxygruppe tragenden – Kohlenstoff C-8. Diese wiederum weisen beobachtbare  $^3J_{\text{CH}}$ -Konnektivitäten mit den entsprechenden Methylgruppen auf, womit deren Zuordnung gesichert ist. Bei der einzigen gemäß dem HMQC-Experiment<sup>[16]</sup> (heteronuclear multiple quantum coherence,  $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ -Korrelation aus  $^1J_{\text{CH}}$ -Kopplungen) nunmehr verbliebenen Methingruppe muß es sich um diejenige am Cyclopropangerüst handeln [ $\delta = 33.62$  (C-7), 3.25 (7-H)]. Diese Zuordnung wird durch die Beobachtung aller sieben möglichen von 7-H ausgehenden „long-range“-Korrelationen bestätigt. Darüber hinaus findet man auch hier eine den „low-pass“-Filter<sup>[14]</sup> passierende, direkte Korrelation im HMBC-Spektrum, aus der sich die bereits bekannte (s.o.)  $^1J_{\text{CH}}$ -Kopplung von 156 Hz ermitteln läßt. Dieser Wert stimmt vorzüglich mit der entsprechenden Kopplung in anellierten Cyclopropanderivaten überein<sup>[17]</sup>. Die Analyse der konstitutopenen und diastereotopenen Protonen in der fünf Methyleneinheiten umfassenden Ansalette von **5** gelang durch kombinierten Einsatz von HMQC-, HMBC- und NOESY-Spektren. Der Hochfeldbereich des HMQC-Spektrums zeigt drei wohl separierte Paare von Methylenprotonen. Es sind dies die beiden „äußeren Paare“ an C-6 und C-2 und das „innere Paar“ an C-4. Die Verschiebungen der Signale der C-Atome 3 und 5 und von zwei der vier Protonen sind jeweils nahezu gleich. Zur Aufhebung dieser Entartung dient das HMQC-TOCSY-Spektrum<sup>[18]</sup>. Durch den dem HMQC folgenden TOCSY-Transfer wird das Protonenspinsystem auf einen zu diesem System durch  $^1J_{\text{CH}}$ -Kopplung assoziierten  $^{13}\text{C}$ -Kern abgebildet und umgekehrt. Die hier erkennbare Korrelation von C-6 mit dem Proton bei höchstem Feld ( $\delta = 1.06$ ) und die von C-2 mit dem bei  $\delta = 1.30$  weist ersteres als an C-5 und letzteres als an C-3 gebunden aus. Eine Unterscheidung der beiden in der Protonendimension nahezu entarteten Protonen ( $\delta = 1.91$  und 1.93) ist hier schwierig, gelingt aber unter Verwendung der oben beschriebenen Zuordnung der bei hohem Feld erscheinenden Protonen an C-5 und C-3 problemlos im NOESY-Spektrum (Abb. 1a). Die effektive Kreuzrelaxation geminaler Protonen führt zu intensiven Kreuzsignalen zwischen diesen, wodurch die fehlenden Paarungen zugänglich werden.

Über diese Bestimmung konstitutionell verschiedener Protonen hinaus gelingt zumindest für die Paare an C-2, C-4 und C-6 mit Hilfe der genannten Spektrenkombination auch die stereochemische Zuordnung diastereotoper Protonen. Ausgangspunkt ist die Abhängigkeit der Kreuzsignalamplitude des HMBC-Experimentes von der Größe der dem Magnetisierungstransfer zugrundeliegenden heteronuklearen Kopplungskonstante ( $^3J_{\text{CH}}$ ). Da diese wiederum eine Funktion des entsprechenden Diederwinkels ist, lassen sich insbesondere bei den hier vorliegenden konformativen Einschränkungen diastereotope Protonen stereochemisch zuordnen. Das Vorgehen sei hier exemplarisch am Beispiel der Methyleneinheit an C-6 gezeigt. Unter Berücksichtigung des intensiven NOESY-Peaks zwischen 4-H<sup>pro-S</sup> und 7-H (210 pm<sup>[19]</sup>, Abb. 1a) und der Maximierung gestaffelter Konformationen in der Ansalette findet man für den Diederwinkel C-8–C-7–C-6–6-H<sup>pro-S</sup> einen Wert um 0°, während der entsprechende Winkel für das diastereotope 6-H<sup>pro-R</sup> ca. 90° betragen sollte. Somit erwartet man im HMBC-Experiment einen Kreuzpeak zwischen C-8 und 6-H<sup>pro-S</sup>, aber keinen zwischen C-8 und 6-H<sup>pro-R</sup>. Diese Annahme wird durch das Experiment bestätigt. Gesichert wird diese Zuordnung durch eine analoge Betrachtung ausgehend von C-13, die ein bezüglich der diastereotopenen Protonen invertiertes Ergebnis liefert.

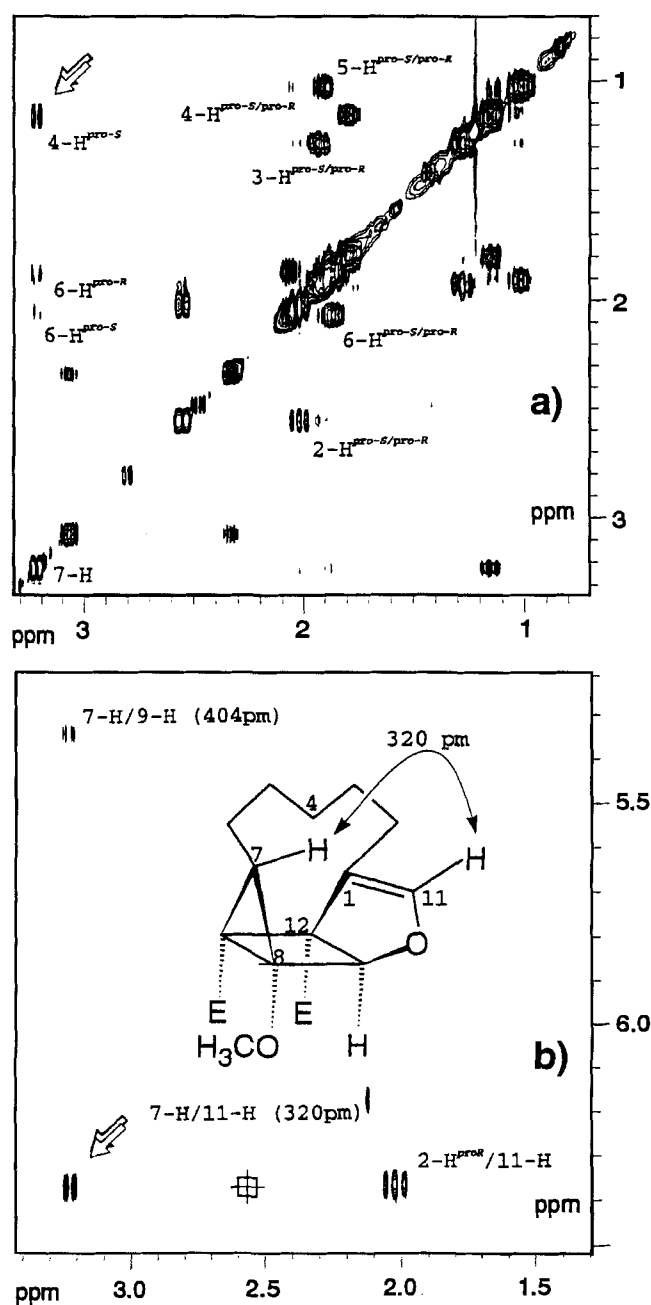
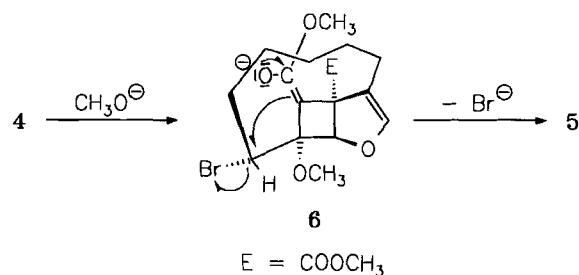


Abb. 1. Ausschnitte aus dem NOESY-Spektrum ( $\tau_{\text{mix}} = 1000$  ms) von **5**. a) zeigt die hier leicht mögliche Unterscheidung der Protonenpaare an C-3 und C-5 sowie das für die Festlegung der Konformation der Ansakette entscheidende Kreuzsignal zwischen  $4\text{-H}^{\text{pro-S}}$  und 7-H (Pfeil). b) Die zwischen 7-H und 11-H auftretende Wechselwirkung spielt eine entscheidende Rolle bei der Ermittlung der relativen Konfiguration der stereogenen Zentren in **5**

Die Bestimmung der relativen Konfiguration ist in diesem konformativ rigiden System unproblematisch. Der diagnostisch bedeutsamste Peak findet sich im NOESY-Spektrum. Hier korreliert 7-H mit 11-H, wobei die entsprechende Kreuzsignalamplitude einem Abstand von 320 pm entspricht. Dieser geringe Abstand von 7-H zur Doppelbindung zwischen C-1 und C-11 erklärt die für ein Cyclopropyl-H extreme Tieffeldverschiebung des Signals dieses Protons ( $\delta = 3.25$ ) und ist nur dann zu realisieren, wenn das Molekül in einer *all-cis*-Konfiguration vorliegt (Abb. 1b). Diese Annahme wird durch zwei  $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ -Weitbereichskorrelationen im

HMBC-Spektrum bestätigt. Die dort beobachteten intensiven Kreuzsignale zwischen 9-H und 12-COOMe (Diederwinkel ca.  $0^\circ$ ) sowie 9-H und C-7 (Diederwinkel ca.  $170^\circ$ ) entsprechen den Erwartungen. Damit kommt **5** die in der Formel angegebene Konstitution und Konfiguration zu.

Die leichte Bildung des Tetracyclus **5** erklären wir derzeit über eine Michael-Addition von Methanolat an die Acryl-ester-Partialstruktur von **4** und eine Cyclisierung des resultierenden Enolats **6** unter Halogenidabspaltung zum Cyclopropan **5**. In **6** ist das Halogen homoallylständig, so daß der Ringschluß **6**  $\rightarrow$  **5** der bekannten Cyclopropanbildung von Homoallylhalogeniden mit Alkoholaten verwandt wäre<sup>[20,21]</sup>. Allerdings können wir eine konzertierte Methanolat-Addition an **4** und Halogenidabspaltung zu **5** nicht ausschließen. Über die Entstehung eines tricyclischen Cyclopropylketons durch Cyclisierung eines  $\beta$ -Bromenolats haben auch Newton, Roberts und Mitarb.<sup>[22]</sup> im Rahmen ihrer Prostaglandin- $\text{F}_2$ -Synthese berichtet.



Von Bedeutung für die Entstehung des in-konfigurierten Isomers **5**<sup>[23]</sup> ist die in **3** und **4** angenommene pseudoäquatoriale Position des Broms, die laut Modell einen Rückseitenangriff „von innen“ ermöglicht. Dies führt dann zur in-Stellung von 7-H.

Über Polycyclen mit einer Bicyclo[2.1.0]pentan-Partialstruktur liegen wegen der großen Ringspannung und der daraus folgenden hohen Reaktivität solcher Systeme zahlreiche Arbeiten vor<sup>[9,24]</sup>. Einen octanoüberbrückten Tetracyclus mit innenständigem Cyclopropan-Wasserstoff haben Gassman und Mitarb.<sup>[23]</sup> auf ganz anderem Weg hergestellt.

In unserem Fall müssen weitere Studien zeigen, ob unter anderen  $\text{S}_{\text{N}}$ -Bedingungen oder auf dem Umweg über eine Allyloxidation<sup>[25]</sup> die Einführung von O-Substituenten an C-7 möglich ist.

Dem Fonds der Chemischen Industrie und der Stiftung Volkswagenwerk (Projekt I/66 661) schulden wir Dank für die gewährte finanzielle Unterstützung.

## Experimenteller Teil

IR: Perkin-Elmer 283 B und FTIR 1600. –  $^1\text{H}$ -NMR: Varian EM 390, Bruker AM 300, AC 200 P, AMX 400; TMS als interner Standard. Wenn nicht anders angegeben, handelt es sich um 90-MHz-Spektren. –  $^{13}\text{C}$ -NMR: AM 300 (75.492 MHz), AC 200 P (50.323 MHz), AMX 400 (100.61 MHz); TMS als interner Standard; die Multiplizitätsangabe bezieht sich nur auf die  $^1\text{J}_{\text{C,H}}$ -Kopplung; mit \* gekennzeichnete Zuordnungen sind austauschbar. – 2D-NMR-Untersuchungen: Alle 2D-NMR-Spektren wurden bei 300 K an einem AMX 400 der Fa. Bruker mit Quadraturdetektion in beiden Dimensionen (TPPI<sup>[26]</sup> in F1) aufgenommen. In allen protonendetektierten heteronuklearen Experimenten mit Aus-

nahme des HMBC wurde ein BIRD<sub>X</sub>-Puls<sup>[27]</sup> zur Unterdrückung der an <sup>12</sup>C gebundenen Protonen verwendet. – NOESY: Spektrometerfrequenz (SFO1): 400.136063 MHz, Relaxationszeit (D1): 2.0 s, Mischzeit (D9): 1000 ms, 90°-Puls (P1, 3 dB): 7.9 µs, spektrale Breite F1 und F2: 3048.80 Hz, TD (F2, reelle Punkte): 2k, TD (F1): 384, 32 Aquisitionen pro *t*<sub>1</sub>-Inkrement, einfaches „zero filling“ in beiden Dimensionen, Apodisierung mit einer um  $\pi/2$  versetzten und quadrierten Sinus-Funktion (QSIN 2) (Meßzeit: 12 h 39 min). – <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C-HMOC: Spektrometerfrequenz (<sup>1</sup>H, SFO1): 400.136063 MHz, (<sup>13</sup>C, SFO2): 100.6219216 MHz, Relaxationszeit (D1): 266.7 ms, D2 = 3.57 ms (140 Hz), recovery-delay (D4) = 328.3 ms, 90°-Puls (P1, 3 dB): 8.1 µs (<sup>1</sup>H), 11.0 µs (<sup>13</sup>C), spektrale Breite F1: 16099.5 Hz, F2: 3048.80 Hz, TD (F2, reelle Punkte): 1k, TD (F1): 512, 32 Aquisitionen pro *t*<sub>1</sub>-Inkrement, „composite pulse decoupling“: GARP-1 (P31 = 92 µs, 17 dB), einfaches „zero filling“ in beiden Dimensionen, Apodisierung mit einer um  $\pi/2$  versetzten und quadrierten Sinus-Funktion (QSIN 2) (Meßzeit: 4 h 22 min). – <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C-HMOC-TOCSY: Wie <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C-HMOC. Zusätzlich: P1 (11 dB) = 20.5 µs, Trimpuls (P5 = 2500 µs) TOCSY-Mischzeit: 59.12 ms (Meßzeit: 5 h 5 min). – <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C-HMBC: Spektrometerfrequenz (<sup>1</sup>H, SFO1): 400.136063 MHz, (<sup>13</sup>C, SFO2): 100.623849 MHz, Relaxationszeit (D1): 2.0 s, D2 = 3.57 ms (140 Hz), D4 = 60 ms (8.4 Hz), 90°-Puls (P1, 3 dB): 7.9 µs (<sup>1</sup>H), 11.0 µs (<sup>13</sup>C), spektrale Breite F1: 20833.33 Hz, F2: 3048.80 Hz, TD (F2, reelle Punkte): 2 k, TD (F1): 256, 80 Aquisitionen pro *t*<sub>1</sub>-Inkrement, einfaches „zero filling“ in beiden Dimensionen, Apodisierung mit einer um  $\pi/2$  versetzten und quadrierten Sinus-Funktion (QSIN 2), magnitude Rechnung in F2, Meßzeit: 14 h 22 min). – MS: Finnigan MAT 8230; angegeben sind nur der Molekül- und der Basis-Peak; CI: Isobutan; weitere Einzelheiten siehe Lit.<sup>[6]</sup>. – Säulenchromatographische Trennungen: Kieselgel MN 60, 0.04–0.063 mm der Fa. Macherey-Nagel, Düren, und Kieselgel, Korngröße 0.032–0.062 mm, der Fa. ICN, Eschwege; Blitzchromatographie bei 0.5–1.5 bar unter N<sub>2</sub>. – Schmp.: Büchi Gerät nach Dr. Tottoli. – Belichtungen: Labortauchlampe TQ 718 Original Hanau, 1-l-Duran-Photoreaktor. Die Reagenzien und Lösungsmittel wurden nach Standardverfahren gereinigt und getrocknet. Alle Reaktionen mit metallorganischen Verbindungen wurden unter Argon durchgeführt.

(1*aR*\*,6*aR*\*)-(±)-1*a*,6*a*-Dihydro-4,6*a*-hexanooxireno[*b*]joxepin-5,6-dicarbonsäure-dimethylester (1): Eine Lösung von 5.00 g (17.12 mmol) 3,6-Hexanooxepin-4,5-dicarbonsäure-dimethylester<sup>[7]</sup> in 50 ml Dichlormethan wurde mit 3.81 g (15.44 mmol) 70proz. 3-Chlorperbenzoesäure versetzt und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Der gebildete Niederschlag wurde filtriert, das Filtrat eingeeengt und mit Ether über Aluminiumoxid (neutral, Akt.-Stufe II–III) filtriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhielt man so 4.54 g (86%) rohes Epoxid **1**, das für die nachfolgende Stufe rein genug war. Kristalle vom Schmp. 106°C erhielt man nach Chromatographie mit Ether/Pentan (3:1) an Kieselgel (*R*<sub>f</sub> = 0.49). – IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 1725, 1720 cm<sup>-1</sup> (C=O), 1630, 1605 (C=C). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.20–2.63 (m, 12H, 6 CH<sub>2</sub>), 3.80 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.82 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 5.06 (s, 1H, 1*a*-H), 6.77 (d, <sup>4</sup>*J* = 1.8 Hz, 1H, 3-H). –

#### Daten des Kern-Overhauser-Effektes:

Einstrahlung bei	Integral d. Singulett bei $\delta$ = 5.06	Integral der OCH <sub>3</sub> -Protonen bei 3.80/3.82	Effekt
–	20.5 mm	127 mm	–
$\delta$ = 1.60	25.0 mm	120 mm	22%

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 21.67 (t, CH<sub>2</sub>), 22.79 (t, CH<sub>2</sub>), 25.32 (t, CH<sub>2</sub>), 27.96 (t, CH<sub>2</sub>), 29.81 (t, C-12), 31.24 (t, C-7), 52.49 (q, OCH<sub>3</sub>), 52.64 (q, OCH<sub>3</sub>), 62.76 (s, C-6*a*), 93.37 (d, C-1*a*), 129.54 (s, C-4), 130.37\* (s, C-6), 139.73\* (s, C-5), 144.63 (d, C-3), 165.01 (s, COOCH<sub>3</sub>), 166.64 (s, COOCH<sub>3</sub>). – MS (70 eV), *m/z* (%): 308 [M<sup>+</sup>] (0.5), 91 (100).

(1*R*\*,9*R*\*,11*R*\*,13*R*\*)-(±)-10,12-Dioxatetracyclo[6.4.2.0<sup>1.11</sup>.0<sup>9.13</sup>]tetradec-8(14)-en-13,14-dicarbonsäure-dimethylester (2): Eine Lösung von 4.54 g **1** in 930 ml Ether und 70 ml Dichlormethan wurde unter Stickstoff 2.5–3 h bei Raumtemp. belichtet (<sup>1</sup>H-NMR-Kontrolle). Nach Entfernen des Lösungsmittels kristallisierten 3.9 g (86%) **2** in Form farbloser Kristalle vom Schmp. 137°C (aus Dichlormethan/Ether). – IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 1725, 1710 cm<sup>-1</sup> (C=O), 1625 (C=C). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz):  $\delta$  = 1.20–1.93 (m, 9H), 2.33 (ddd, <sup>2</sup>*J* = 14.4, <sup>3</sup>*J* = 10.0 und 5.8 Hz, 1H), 2.50 (ddd, <sup>2</sup>*J* = 14.4, <sup>3</sup>*J* = 6.5 und 4.3 Hz, 1H), 2.78 (dt, <sup>2</sup>*J* = 14.8, <sup>3</sup>*J* = 4.5 Hz, 1H), 3.81 (s, 6H, 2 COOCH<sub>3</sub>), 4.85 (dd, *J* = 0.9, 1.0 Hz, 1H, 9-H), 5.05 (d, <sup>4</sup>*J* = 1.3 Hz, 1H, 11-H). – <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 24.34\* (t, C-5), 26.32\* (t, C-6), 26.37\* (t, C-3), 27.67\* (t, C-4), 29.08\* (t, C-2), 30.91\* (t, C-7), 51.91 (q, OCH<sub>3</sub>), 52.25 (q, OCH<sub>3</sub>), 61.60 (s, C-13), 67.74 (s, C-1), 85.18 (d, C-9), 89.97 (d, C-11), 131.39 (s, C-14), 162.13 (s, 14-COOCH<sub>3</sub>), 168.78 (s, C-8), 168.85 (s, 13-COOCH<sub>3</sub>). – MS (CI), *m/z* (%): 309 [M + H]<sup>+</sup> (100). – C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub> (308.3): ber. C 62.33, H 6.54; gef. C 62.17, H 6.54.

(1*R*\*,7*S*\*,9*R*\*,11*R*\*)-(±)-7-Brom-10,12-dioxatetracyclo[6.4.2.0<sup>1.11</sup>.0<sup>9.13</sup>]tetradec-8(14)-en-13,14-dicarbonsäure-dimethylester (3): 2.00 g (6.49 mmol) **2** in 10 ml trockenem Tetrachlormethan wurden mit 1.40 g (7.90 mmol) NBS und ca. 20 mg Dibenzoylperoxid versetzt. Der Ansatz wurde auf 100°C erhitzt und nach Anspringen der Reaktion noch 1.5 h unter Rückfluß erhitzt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert und mit 10 ml Dichlormethan gewaschen. Anschließend wurde das Filtrat zweimal mit je 50 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Man erhielt so 1.70 g Rohprodukt, das mit Ether/Pentan (3:1) über Kieselgel chromatographiert wurde. Nach einem nicht charakterisierten Vorlauf (<10 mg) isolierte man aus der ersten Fraktion 1.56 g (62%) **3** vom Schmp. 123°C (aus Ether/Pentan). – IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 1725, 1712 cm<sup>-1</sup> (Ester C=O), 1635 (C=C), 510 (C–Br). – <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):  $\delta$  = 0.96–1.23 (m, 3H), 1.47–1.56 (m, 1H), 1.71 (ddd, <sup>2</sup>*J* = 15.5, <sup>3</sup>*J* = 6.1 und 3.5 Hz, 1H), 1.87–1.99\* (m, 2H), 2.28–2.36 (m, 2H, darin bei 2.33, ddd, <sup>2</sup>*J* = 15.4, <sup>3</sup>*J* = 11.0 und 3.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.88 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 4.38 (dd, <sup>3</sup>*J* = 11.7 und 6.0 Hz, 1H, 7-H), 4.99 (d, <sup>4</sup>*J* = 1.3 Hz, 1H, 9-H), 5.05 (d, <sup>4</sup>*J* = 1.3 Hz, 1H, 11-H). – Die Zuordnungen wurden durch COSY-Spektren gesichert. Bei einer Mischzeit von 6.0 s zeigen 7-H und 9-H im phasensensitiven NOESY-Spektrum einen Kern-Overhauser-Effekt. – <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 24.24 (t, CH<sub>2</sub>), 25.92 (t, CH<sub>2</sub>), 29.05 (t, CH<sub>2</sub>), 30.67 (t, C-2), 35.46 (t, C-6), 36.58 (d, C-7), 52.38 (q, 2 OCH<sub>3</sub>), 62.02 (s, C-13), 68.62 (s, C-1), 82.90 (d, C-9), 88.73 (d, C-11), 133.49 (s, C-14), 160.91 (s, 14-COOCH<sub>3</sub>), 162.50 (s, C-8), 167.58 (s, 13-COOCH<sub>3</sub>). – MS (CI), *m/z* (%): 389 [M + H]<sup>+</sup> (49), 357 (100). – C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>BrO<sub>6</sub> (387.2): ber. C 49.63, H 4.95; gef. C 49.47, H 4.77.

(7*R*\*,9*S*\*,12*S*\*)-(±)-7-Brom-10-oxatricyclo[6.3.2.0<sup>9.12</sup>]trideca-1(11),8(13)-dien-12,13-dicarbonsäure-dimethylester (4): 2.40 g (6.00 mmol) Wolfram(VI)-chlorid wurden unter Argon in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst. Die Lösung wurde auf –78°C abgekühlt. Bei dieser Temp. wurden 7.5 ml (12.00 mmol) 1.6 M *n*-Butyllithium in *n*-Hexan langsam zugespritzt, und es wurde noch 15 min gerührt. Anschließend konnte sich der Ansatz auf Raum-

temp. erwärmen, wobei die Farbe der Lösung von blau nach braun umschlug. Mit Hilfe einer Spritze wurde dann eine Lösung von 774 mg (2.00 mmol) **3** in 5 ml trockenem Tetrahydrofuran zugetropft und 14 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der grüne Rückstand in 100 ml Ether aufgenommen. Die Lösung wurde zweimal mit ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und einmal mit ges. Natriumchloridlösung gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Der Ether wurde i. Vak. entfernt und das Rohprodukt mit Ether über Kieselgel filtriert. Man erhielt 1.50 g eines hellgelben Öls, das nach Blitz-Chromatographie mit Ether/Pentan (1:1) an Kieselgel aus der ersten Fraktion ( $R_f = 0.63$ , Ether) 403 mg (54%) **4** in Form farbloser Kristalle vom Schmp. 112°C lieferte (aus Ether/Pentan). – IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 1735, 1715 \text{ cm}^{-1}$  (Ester-C=O), 1628 (C=C), 635 (C–Br). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta = 0.86\text{--}1.04$  (m, 2H), 1.22 (dddd,  $^2J = 14.0$ ,  $^3J = 11.7, 9.6, 4.6$  und  $0.9$  Hz, 1H, 3- $\text{H}_{\text{ax}}$ ), 1.62–1.90 (m, 3H), 2.12–2.24 (m, 2H, ax 2-H und 6- $\text{H}_{\text{eq}}$ ), 2.39 (dddd,  $^2J = 13.7$ ,  $^3J = 11.7, 7.0$  und  $1.8$  Hz, 1H, 6- $\text{H}_{\text{ax}}$ ), 2.57 (dddd,  $^2J = 15.2$ ,  $^3J = 4.7$  und  $4.0$ ,  $^4J = 1.6$  und  $0.6$  Hz, 1H, 2- $\text{H}_{\text{eq}}$ ), 3.74 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.87 (s, 3H,  $\text{COOCH}_3$ ), 4.36 (dd,  $^3J = 11.7$  und  $5.4$  Hz, 1H, 7-H), 5.41 (d,  $^4J = 1.5$  Hz, 1H, 9-H), 6.14 (ddd,  $^4J = 1.6$  und  $0.6$  Hz, 1H, 11-H). – Die Zuordnungen wurden durch COSY-Spektren gesichert. –  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 24.73$  (t, C-5), 27.37 (t, C-2), 29.36\* (t, C-3), 29.88\* (t, C-4), 36.93 (t, C-6), 37.00 (d, C-7), 52.19 (q, 2  $\text{OCH}_3$ ), 61.16 (s, C-12), 83.30 (d, C-9), 125.91 (s, C-1), 143.88 (s, C-13), 146.77 (d, C-11), 156.98 (s, C-8), 161.57 (s, 13- $\text{COOCH}_3$ ), 169.01 (s, 12- $\text{COOCH}_3$ ). – MS (70 eV),  $m/z$  (%): 372 [ $\text{M}^+$ ] (16), 231 (100). –  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{BrO}_5$  (371.2): ber. C 51.77, H 5.16; gef. C 52.02, H 5.28.

(7R\*,8S\*,9S\*,12R\*)-(±)-8-Methoxy-10-oxatetracyclo-[6.3.2.0<sup>7,13</sup>.0<sup>9,12</sup>]tridec-1(11)-en-12,13-dicarbonsäure-dimethylester (**5**): Eine Lösung von 250 mg (0.65 mmol) **4** in 5 ml trockenem Methanol wurde mit 43 mg (0.8 mmol) Natriummethanolat in 5 ml Methanol versetzt. Nach Zugabe von 1 mg wasserfreiem Kaliumiodid wurde der Ansatz unter Stickstoff 7 h bei Raumtemp. gerührt. Anschließend wurde die Lösung mit 50 ml Ether und 10 ml Wasser verdünnt und die Phasentrennung vorgenommen. Die organische Phase wurde mit 25 ml Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. erhielt man 162 mg (77%) **5** in Form farbloser Kristalle vom Schmp. 85°C (aus Ether/Pentan). – IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3050 \text{ cm}^{-1}$  (Cyclopropan-C–H), 1730, 1703 (Ester-C=O), 1627 (C=C). –  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta = 1.06$  (m, 1H, 5-H), 1.17 (m, 1H, 4- $\text{H}^{\text{pro-S}}$ ), 1.30 (m, 1H, 3-H), 1.80 (m, 1H, 4- $\text{H}^{\text{pro-R}}$ ), 1.88 (m, 1H, 6- $\text{H}^{\text{pro-R}}$ ), 1.91 (m, 1H, 3-H), 1.93 (m, 1H, 5-H), 2.02 (m, 1H, 2- $\text{H}^{\text{pro-S}}$ ), 2.09 (ddd,  $^2J = 13.2$ ,  $^3J = 12.3$  und  $6.8$  Hz, 1H, 6- $\text{H}^{\text{pro-S}}$ ), 2.58 (dddd,  $^2J = 14.2$ ,  $^3J = 4.9$  und  $2.9$ ,  $^4J = 2.0$  Hz, 1H, 2- $\text{H}^{\text{pro-R}}$ ), 3.25 (ddd,  $^3J = 12.3$  und  $4.0$ ,  $^4J = 0.5$  Hz, 1H, 7-H), 3.59 (s, 3H, 8- $\text{OCH}_3$ ), 3.73 (s, 3H, 13- $\text{COOCH}_3$ ), 3.81 (s, 3H, 12- $\text{COOCH}_3$ ), 5.36 (d,  $^4J = 0.6$  Hz, 1H, 9-H), 6.39 (dd,  $^4J = 1.7$  und  $0.7$  Hz, 1H, 11-H). –  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 19.48$  (t, C-6), 22.56 (t, C-4), 26.19 (t, C-2), 29.38 (t, C-3), 29.38 (t, C-5), 33.62 (d, C-7,  $^1J_{\text{CH}} = 156$  Hz), 40.98 (s, C-13), 51.72 (q, 13- $\text{COOCH}_3$ ), 52.12 (q, 12- $\text{COOCH}_3$ ), 57.54 (s, C-12), 58.04 (q, 8- $\text{OCH}_3$ ), 82.59 (s, C-8), 84.02 (d, C-9,  $^1J_{\text{CH}} = 166$  Hz), 111.39 (s, C-1), 148.90 (d, C-11,  $^1J_{\text{CH}} = 190$  Hz), 168.69 (s, 13- $\text{COOCH}_3$ ), 172.29 (s, 12- $\text{COOCH}_3$ ). – MS (70 eV),  $m/z$  (%): 322 [ $\text{M}^+$ ] (3), 82 (100). –  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_6$  (322.3): ber. C 63.34, H 6.88; gef. C 63.19, H 6.95.

- [1] XXXV. Mitteilung: W. Tochtermann, T. Habeck, C. Wolff, E.-M. Peters, K. Peters, H. G. von Schnering, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 2691–2696.
- [2] A. Sczostak, F. Sönnichsen, W. Tochtermann, E.-M. Peters, K. Peters, H. G. von Schnering, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5677–5680.
- [3] W. Tochtermann, G. Olsson, A. Sczostak, F. Sönnichsen, H. Frauenrath, J. Runsink, E.-M. Peters, K. Peters, H. G. von Schnering, *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 199–207.
- [4] W. Tochtermann, U. Schlösser, B. Popp, E.-M. Peters, K. Peters, H. G. von Schnering, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6855–6858; W. Tochtermann, U. Schlösser, F. Ott, B. Popp, N. Sdunnus, G. Snatzke, E.-M. Peters, K. Peters, H. G. von Schnering, *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 1733–1742.
- [5] J. Molkenin, Dissertation, Univ. Kiel, **1991**; A. Goepfert, geplante Dissertation.
- [6] Ergebnisse der Dissertation N. Sdunnus, Univ. Kiel, **1993**; dort weitere Einzelheiten.
- [7] J. Liebe, C. Wolff, C. Krieger, J. Weiss, W. Tochtermann, *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 4144–4178.
- [8] L. A. Paquette, J. H. Barrett, R. P. Spitz, R. Pitcher, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3417–3422; L. A. Paquette, J. H. Barrett, *ibid.* **1966**, *88*, 1718–1722; J. M. Holovka, P. D. Gardner, *ibid.* **1967**, *89*, 6390–6391.
- [9] Übersicht: W. Tochtermann, G. Olsson, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1203–1214.
- [10] M. Hesse, H. Meier, B. Zech, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 4. Aufl., Thieme Verlag, Stuttgart, **1991**, S. 103ff.; H. Friebolin, *Ein- und zweidimensionale NMR-Spektroskopie*, 2. Aufl., VCH, Weinheim, **1992**.
- [11] K. B. Sharpless, M. A. Umbreit, M. T. Nieh, T. C. Flood, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6538–6540.
- [12] Autorenkollektiv, *Organikum*, 18. Aufl., Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, **1990**, S. 198.
- [13] A. Bax, M. F. Summers, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2093–2094; A. Bax, D. Marion, *J. Magn. Reson.* **1988**, *78*, 186–191.
- [14] H. Kogler, O. W. Sørensen, G. Bodenhausen, R. R. Ernst, *J. Magn. Reson.* **1983**, *55*, 157.
- [15] F. T. Oakes, J. F. Sebastian, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4959.
- [16] A. Bax, S. Subramanian, *J. Magn. Reson.* **1986**, *67*, 565–569.
- [17] H. O. Kalinowski, S. Berger, S. Braun,  *$^{13}\text{C-NMR-Spektroskopie}$* , Thieme Verlag, Stuttgart, **1984**, S. 447.
- [18] L. Lerner, A. Bax, *J. Magn. Reson.* **1986**, *69*, 375.
- [19] Die angegebenen Abstände wurden durch Volumenintegration der Kreuzsignale im NOESY ( $\tau_{\text{mix}} = 1000$  ms) unter Verwendung eines Eichabstandes (Protonenpaar an C-6,  $d = 178$  pm) ermittelt.
- [20] Übersicht: D. Wendisch, *Methoden Org. Chem. (Houben-Weyl)*, (Hrsg.: E. Müller), 4. Aufl., Thieme Verlag, Stuttgart, **1971**, Bd. IV/3, S. 415–509.
- [21] Zur Cyclopropanbildung aus  $\alpha$ -Halogenenaminen siehe E. Vilsmaier, C. Tetzlaff, V. Butz, G. Maas, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8133–8144, und dort zitierte Arbeiten.
- [22] M. J. Dimsdale, R. F. Newton, D. K. Rainey, C. F. Webb, T. V. Lee, S. M. Roberts, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 716.
- [23] H. E. Simmons, C. H. Park, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2428, 2429–2430, 2431; P. G. Gassman, S. R. Korn, R. P. Thummel, *ibid.* **1974**, *96*, 6948–6955; P. G. Gassman, T. H. Johnson, *ibid.* **1976**, *98*, 861–862; J. O. Winkler, E. A. Gretler, P. G. Williard, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1973–1975; R. L. Funk, T. A. Olmstead, M. Parvez, J. B. Stallman, *ibid.* **1993**, *58*, 5873–5875, und die in diesen Arbeiten zitierte Literatur.
- [24] A. Greenberg, J. F. Liebman, *Strained Organic Molecules*, Academic Press, New York, **1978**.
- [25] A. G. Martinez, M. O. Ruiz, *Synthesis* **1984**, 608–610; C. F. Wilcox, Jr., K. A. Weber, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1088–1094.
- [26] P. Bachmann, W. P. Aue, L. Müller, R. R. Ernst, *J. Magn. Reson.* **1977**, *28*, 29–39; D. Marion, K. Wüthrich, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1983**, *113*, 967.
- [27] J. R. Garbow, D. P. Weitekamp, A. Pines, *Chem. Phys. Lett.* **1982**, *93*, 504.

[393/93]