

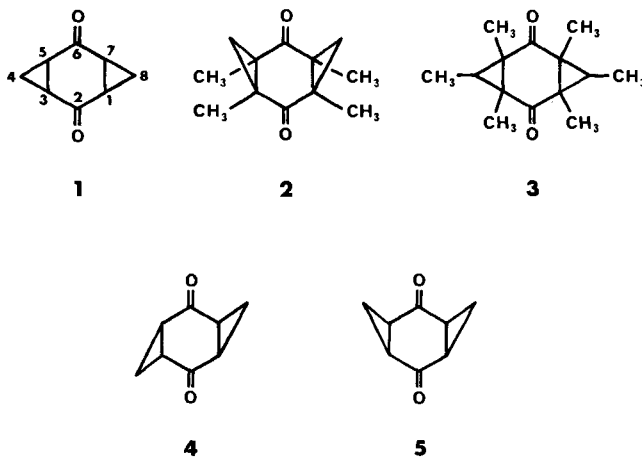
103. Bishomochinon<sup>1)2)</sup>von J. Heller<sup>3)</sup>, A. Yogev<sup>4)</sup> und A. S. Dreiding

Organisch-Chemisches Institut der Universität Zürich, Rämistrasse 76, 8001 Zürich

(22. II. 72)

**Summary.** Two isomeric 2,4,6,8-tetrabromo-cyclooctane-1,5-diones (**8a** and **8b**) are formed in the tetrabromination of cyclooctane-1,5-dione (**7**). Treatment of a mixture of **8a** and **8b** with triethylamine gives rise to *anti*-1,3-dibromo-bishomoquinone (**9**), which is reduced with zinc to *anti*-bishomoquinone (**4**) in a 65% overall yield. Either **8a** or **8b**, when heated with copper powder in a high vacuum, affords 1-bromo- (**11**) and 1,3-dibromo-*anti*-bishomoquinone (**9**), *anti*-bishomoquinone (**4**) itself as well as its *syn*-isomer (**5**). The *anti*-configuration was assigned to **4** on the basis of its reduction to two diols, one of which showed NMR. coupling of its two isochronic carbinol protons with one *cis*-vicinal proton and one *trans*-vicinal proton. Spectral data of the compounds are discussed. Of particular interest is the inversion of the chemical shifts of *exo*- and *endo*-methylene protons when comparing the NMR.-spectra of *anti*- and *syn*-bishomoquinone.

**Einleitung.** – Polycyclische Systeme mit gespannten Ringen sind wegen der starren Anordnung ihrer Atome oft besonders geeignet zum Studium der Strukturabhängigkeit von physikalischen Eigenschaften. In der Reihe der *Tricyclo*[5.1.0.0<sup>3,5</sup>]-*octan*-2,6-dione (**1**) – im folgenden «Bishomochinone» genannt – waren bisher die Methyl-derivate **2** und **3** bekannt [2] [3] [4], welche durch Addition von Diazo-methan und -äthan an Durochinon und anschliessende Pyrolyse, Photolyse oder säurekatalysierte Zersetzung der Bis-pyrazoline entstanden waren. In der vorliegenden Arbeit



1) Vorläufige Mitteilung eines Teiles der Resultate, s. [1].

2) Der grösste Teil der Arbeit stammt aus der geplanten Dissertation von J. Heller.

3) Stipendiat des *Monsanto-Fonds* am Organisch-Chemischen Institut der Universität Zürich (1967) und des *Fonds zur Unterstützung von Doktoranden auf dem Gebiete der Chemie* (1969/70).

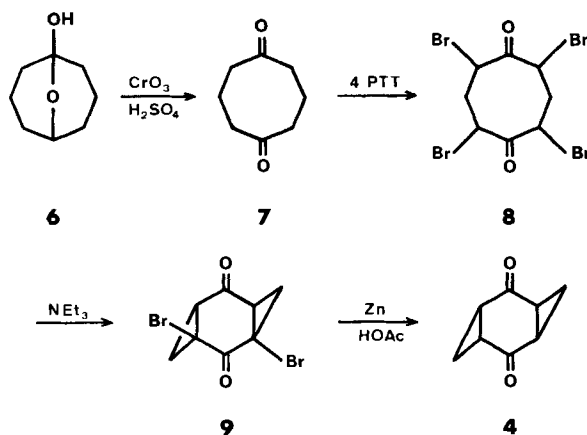
4) Postdoctoral *Julius Bär-Fellow* vom Weizmann Institute of Science, Rehovot (1965/66).

wird ein ganz anderer Weg<sup>5)</sup> beschritten, um die – durch Diazomethan-Anlagerung an *p*-Benzochinon direkt nicht zugänglichen<sup>6)</sup> – Grundsubstanzen in dieser Reihe, *anti*- und *syn*-Bishomochinon **4** bzw. **5**, sowie einige Derivate zu synthetisieren.

**Synthese.** – Die im folgenden vorweggenommene Zuordnung von Konstitution und Konfiguration der Bishomochinone wird in späteren Abschnitten belegt.

Bei der Bromierung von Cyclooctan-1,5-dion (**7**) [8]<sup>7)</sup> mit vier Äquivalenten Phenyl-trimethyl-ammoniumtribromid (PTT) [10] in Methylenchlorid entsteht ein Gemisch (53% Rohausbeute an kristallinem Produkt) von zwei stereomeren 2,4,6,8-Tetrabromcyclooctan-1,5-dionen (**8a** und **8b**) im Verhältnis 9:11, die durch fraktionierte Kristallisation getrennt werden können (**8a**, Smp. 198°; **8b**, Smp. 226°). Die Eigenschaften und die Konfigurationen dieser beiden Isomere werden in dieser Arbeit nicht behandelt; sie sind das Thema weiterer Studien.

Reaktionsschema 1



Das Gemisch **8a/8b** reagiert mit Triäthylamin unter doppelter 1,3-Dehydrobromierung in 80% Ausbeute zum *anti*-1,3-Dibrom-bishomochinon (**9**). Die  $\alpha,\gamma$ -Dehydrohalogenierung von  $\gamma$ -Halogenketon zu Cyclopropylketon, an sich eine bekannte Reaktion [5] [11], muss hier in Konkurrenz mit dem ersten Schritt der *Favorskii*-Reaktion, einer  $\alpha,\alpha'$ -Dehydrohalogenierung, treten. Offenbar verläuft die  $\alpha,\gamma$ -

<sup>5)</sup> Auf diesem Weg wurden schon früher Homonaphthochinone hergestellt [5].

<sup>6)</sup> *p*-Benzochinon reagiert mit Diazomethan unter Bildung von Mono- und Bis-pyrazolino-cyclohexan-1,4-dionen, die jedoch sehr instabil sind und durch Luft oder überschüssiges Chinon zu den entsprechenden Pyrazolino-chinonderivaten oxydiert werden [6]. Dagegen wurde vor kurzem durch die Reaktion des Dimethyl-monoketals von *p*-Benzochinon mit Trimethylsulfoxoniumjodid,  $(\text{CH}_3)_3\text{S}^+\text{O}^-$ , und anschließende Ketalhydrolyse ein Bishomochinon erhalten, das mit dem hier beschriebenen *syn*-Bishomochinon **5** identisch ist [7].

<sup>7)</sup> Bei der Oxydation von Cyclooctanol-5-on nach [8] erhielten wir neben 57% **7** noch 12% der anderweitig bekannten [9] 4-Oxokorksäure. – Wir danken Dr. *Kutepow* der *Badischen Anilin- & Soda-Fabrik AG*, Ludwigshafen, für die grosszügige Überlassung von Cyclooctanol-5-one (**6**).

Dehydrohalogenierung schneller, wahrscheinlich weil die Bildung des Cyclopropanon-Zwischenproduktes aus Spannungsgründen benachteiligt ist.

**9** wird mit Zinkstaub in Essigsäure zum *anti*-Bishomochinon (**4**), Smp. 187°, reduziert (87%). Dies steht im Gegensatz zur Beobachtung, dass bei der analogen Reduktion von Brom-homonaphthochinonen der Cyclopropanring geöffnet wird [5b]. Wenn in der Reaktionsfolge nach Reaktionsschema 1 auf eine Reinigung der Zwischenprodukte **8** und **9** verzichtet wird, dann steigt die Dreistufenausbeute an **4** auf 65% (bezogen auf **7**) und eröffnet somit einen präparativ vorteilhaften Zugang zu *anti*-Bishomochinon (**4**). Ausser **4** enthält das Rohprodukt der Zinkstaubreduktion nur ganz geringe Mengen von Cyclooctan-1,5-dion (**7**) sowie von Bicyclo[5.1.0]octan-2,6-dion (**10**).

Eine Alternativsynthese von **4** ist die schon früher kurz erwähnte doppelte 1,3-Debromierung beim Erhitzen von **8** mit Kupferpulver [1], bei der die Ausbeute zwar kleiner ist, dafür aber mehr Produkte gebildet werden (siehe Reaktionsschema 2). Es entsteht hier neben *anti*-(**4**) auch *syn*-Bishomochinon (**5**) sowie *anti*-1,3-Dibrom-bishomochinon (**9**), *anti*-1-Brom-bishomochinon (**11**) und in kleineren Mengen Bicyclo[5.1.0]octan-2,6-dion (**10**). Ausgehend von den beiden isomeren Tetrabromiden **8a** und **8b** ist das Verhältnis dieser Produkte verschieden (siehe Tab. 1). Die Lage der Bromatome scheint also bei dieser (vielleicht in festem Zustand stattfindenden) Reaktion für den Verlauf von Bedeutung zu sein, insbesondere bezüglich der relativen Bildungsgeschwindigkeit von *syn*- und *anti*-Bishomochinon.

Als Mechanismus kommt eine Debromierungsreaktion vom *Wurtz*-Typ in Frage, wie sie (mit Zink in wässrigem Methanol) z. B. von *Conia* [11] zur Cyclisierung von 1,3-Dibromiden zu Cyclopropanen verwendet wurde. Eine Erklärung für das unterschiedliche Verhalten von **8a** und **8b** wird sich vermutlich erst auf Grund der Kenntnis von Konfiguration und Konformation der Tetrabromide **8** geben lassen. Die Befunde mit der kupferinduzierten Cyclisierung ohne Lösungsmittel stehen im Gegensatz zur baseninduzierten Cyclisierung in Lösung, bei der nach Reduktion des rohen Dibrom-bishomochinons **9** mit Zinkstaub kein *syn*-Bishomochinon **5** nachgewiesen werden konnte.

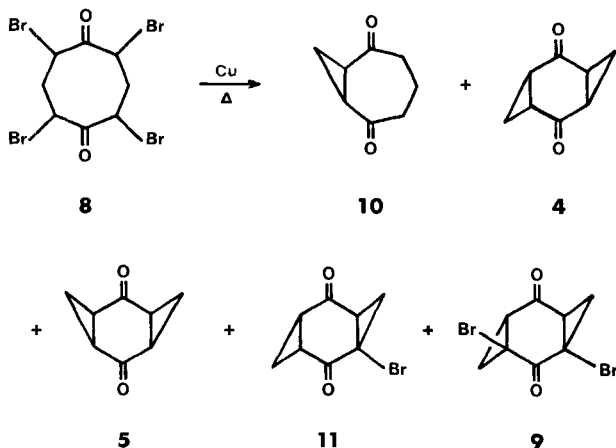
Tabelle 1. Produktverteilung in der Reaktion der beiden Tetrabromid-Isomere **8a** und **8b** mit 3,3 Gewichtsteilen Kupferpulver (Reaktionsschema 2) bei 150°/10<sup>-2</sup> Torr während 4 Std.

Edukt	Anteilprozent <sup>a)</sup> im Produktgemisch von				
	<b>10</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>11</b>	<b>9</b>
<b>8a</b> Smp. 198°	0,4 ± 0,2	14,5 ± 2	8,1 ± 0,4	32 ± 2	45 ± 4
<b>8b</b> Smp. 226°	0,01 ± 0,01	46 ± 3	3 ± 0,3	29 ± 0,5	22 ± 3
GC.-Retentionszeit <sup>b)</sup> in Min.	4,3	5,0	6,8	9,5	16,3

a) Obschon die Zusammensetzung der Rohprodukte auch bei gleichen Versuchsbedingungen ziemlich stark schwankt (siehe exp. Teil), sind die Unterschiede der Ausbeuten an **4**, **5**, **9**, **10** und **11** ausgehend von **8a** und **8b** signifikant.

b) 6% Polyphenyläther auf Chromosorb G, 217°.

## Reaktionsschema 2



In den folgenden Abschnitten werden nun die Konstitutionen und Konfigurationen zunächst der Bishomochinone und danach der Brom-bishomochinone behandelt.

**Konstitution von *anti*- und *syn*-Bishomochinon (4 und 5).** – Die Zuordnung der gleichen Konstitution **1** für die beiden Produkte **4** und **5** beruht auf ihren Mikroanalysen, Massenspektren und sehr ähnlichen spektroskopischen Eigenschaften. Die letzteren beweisen das Vorhandensein von Cyclopropangruppierungen durch IR.-Absorptionen bei 2975–2995 und 990–1015 K sowie durch die NMR.-Parameter (siehe unten). Schwache UV.-Maxima bei 270–280 nm sowie intensive IR.-Banden bei 1675–1715 K lassen auf Carbonylfunktionen in einem wenig gespannten Ring schließen. Die IR.-Carbonylbanden sind in beiden Isomeren deutlich aufgespalten. Die Abwesenheit von Cyclopropanongruppierungen und Doppelbindungen ergibt sich aus dem Fehlen von UV.-Absorptionen über 300 nm und IR.-Banden bei 1810–1850 resp. 1640–1660 K sowie aus dem NMR.-Spektrum (siehe unten). Diese Daten stehen im Widerspruch mit allen anderen Konstitutionen gleicher Bruttoformel.

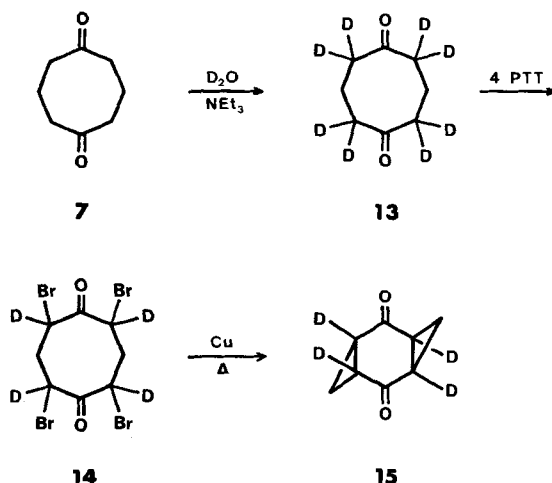
Das nach Reaktionsschema 3 über Octadeuterio-cyclooctan-1,5-dion **13**<sup>8)</sup> und Tetradeuterio-tetrabrom-cyclooctan-1,5-dion **14** hergestellte *anti*-1,3,5,7-Tetradeuterio-bishomochinon **15** zeigt, dass die zu den Carbonylgruppen  $\beta$ -ständigen, gegen Deuterium nicht ausgetauschten Methylenwasserstoffatome in **13** zu Cyclopropanwasserstoffatomen in **15** werden: Die einzigen NMR.-Signale in **15** liegen bei  $\delta = 1,64$

<sup>8)</sup> Die Reaktionszeit für die Bildung von **13** ist kritisch, da die Deuterierung von **7** unter Basenkatalyse von einer nur wenig langsameren Aldoldimerisierung zu **12** begleitet wird. Das Trion **12** steht vermutlich mit dem Halbketal **12'** im Gleichgewicht (vgl. [8]).



und 1,22 ppm mit der für geminale Cyclopropanprotonen typischen Kopplung von ca.  $-5$  Hz.

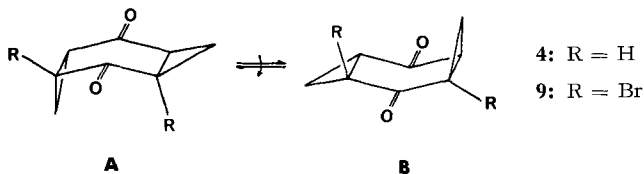
Reaktionsschema 3



**Diskussion der NMR.-Spektren der Bishomochinone 4, 5, 9, 11 und 15.** – In den NMR.-Spektren der Bishomochinone **4**, **5**, **9** und **15** sind entsprechende Protonen in den beiden Cyclopropangruppen isochron. Im *syn*-Isomer **5** beruht dies auf der Ununterscheidbarkeit der beiden Dreiringe in allen möglichen Konformationen, denn alle Konformationen gehören zur Punktgruppe  $C_{2v}$ . Bei den *anti*-Isomeren **4**, **9** und **15** könnte diese Isochronie statisch nur unter der Annahme einer Konformation mit planarem Sechsring (Punktgruppe  $C_{2h}$  bei **4** und **15** resp.  $C_2$  bei **9**) erklärt werden. Die kürzlich beschriebene Röntgen-Strukturanalyse von *anti*-1-Brom-bishomochinon (**11**) hat aber gezeigt [12], dass der zentrale Ring in einer flachen Wannenkonformation vorliegt, wobei die Abweichungen der Lage der Kohlenstoffatome von einer mittleren Sechsring-Ebene zwar gering, aber doch signifikant sind. Die Möglichkeit, dass die Abweichung von der Planarität bei *anti*-1-Brom-bishomochinon (**11**) nur durch die Bromsubstitution bedingt ist, wird dadurch ausgeschlossen, dass *anti*-Bishomochinon (**4**) selbst ein Dipolmoment von 1,4 Debye besitzt<sup>9)</sup>, während es bei planarer Konformation des Sechsringes die Symmetrie  $C_{2h}$  und damit kein Dipolmoment haben. Es kann deshalb angenommen werden, dass mindestens in allen *anti*-Bishomochinonderivaten der Cyclohexandion-Ring in einer flachen Wannenkonformation vorliegt<sup>10)</sup>. Die oben erwähnte Isochronie entsprechender Protonen in den NMR.-Spektren der *anti*-Isomere **4**, **9** und **15** deutet darauf hin, dass diese Wannenkonformation **A** (Punktgruppe  $C_s$  bei **4** und **15** resp.  $C_1$  bei **9**) schnell in eine identische resp. enantiomere Konformation **B** umklappt, wobei die beiden Cyclopropangruppen bezüglich einer relativ zur Umklappgeschwindigkeit langsamen Beobachtungsmethode ununterscheidbar werden (Fig. 1). Da das NMR.-Spektrum von **4** in Deuterioaceton-

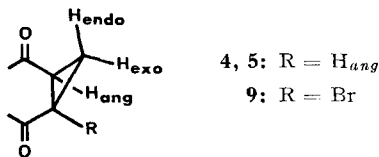
<sup>9)</sup> Die Messung des Dipolmomentes von **4** verdanken wir *P. Bircher* und *T. Winkler*.

<sup>10)</sup> Eine ähnliche Konformation des zentralen Ringes wurde auch bei gesättigten Tricyclo[5.1.0.0<sup>3,5</sup>]octan-Derivaten gefunden [13].

Fig. 1. *Dynamisches Gleichgewicht zwischen zwei identischen Konformeren in 4 und 9*

Lösung bis  $-90^\circ$  unverändert bleibt, kann der Übergangszustand dieses Umklappens nur sehr wenig über dem Grundzustand liegen. Für die Analyse der NMR.-Spektren der Bishomochinone genügen somit Betrachtungen anhand von Strukturen mit einem planaren Sechsring.

Unter der Annahme von sehr kleinen Fernkopplungen dürfen die NMR.-Spektren der symmetrischen Bishomochinone (**4**, **5** und **9**) wie die Spektren der zwei Molekelhälften (Fig. 2), nämlich von einfachen Cyclopropanderivaten, d. h. als  $A_2BX$ - oder  $A_2MX$ - (**4**, **5**) resp.  $AMX$ -Spektren (**9**) analysiert werden. Die Signale bei tiefstem Feld ( $\delta = 2,05$ – $2,61$  ppm in  $CDCl_3$ ) werden von den angulären Protonen ( $H_{ang}$ ), die beiden Signalgruppen bei höherem Feld ( $\delta = 1,23$ – $1,95$  und  $1,65$ – $2,14$  ppm) von den Methylenprotonen erzeugt. Da bekannt ist [14], dass in Cyclopropanderivaten die *cis*-Kopplungen ( $H_{exo}$  mit  $H_{ang}$ ) grösser ( $J = 7$  bis  $13$  Hz) sind als die *trans*-Kopplungen ( $H_{endo}$  mit  $H_{ang}$ ) ( $J = 4$  bis  $9$  Hz), werden die Signale bei  $\delta = 1,23$  ppm ( $J = 5,0$  Hz) in **4**, bei  $1,89$  ( $5,4$ ) in **5** und bei  $1,95$  ( $6,8$ ) in **9** den *endo*-Protonen und diejenigen bei  $\delta = 1,65$  ppm ( $J = 9,3$  Hz) in **4**,  $1,37$  ( $10,0$ ) in **5** und bei  $2,14$  ( $10,3$ ) in **9** den *exo*-Protonen zugeordnet (siehe Fig. 2 und Tab. 2).

Fig. 2. *Bezeichnung der Wasserstoffatome in Bishomochinon-Derivaten*Tabelle 2. *Zusammenstellung der NMR.-Parameter der Bishomochinon-Derivate 4, 5, 9 und 11; Vergleich ihrer chemischen Verschiebungen in Deuteriochloroform und Deuteriobenzol<sup>a)</sup>*

	$\delta(H_{endo})$			$\delta(H_{exo})$			$\delta(H_{exo}) - \delta(H_{endo})$		$\delta(H_{ang})$		$J_{gem}$	$J_{cis}$	$J_{trans}$	
	$CDCl_3$	$C_6D_6$	$\Delta\delta$	$CDCl_3$	$C_6D_6$	$\Delta\delta$	$CDCl_3$	$C_6D_6$	$CDCl_3$	$C_6D_6$				$\Delta\delta$
<b>4</b>	1,23	0,37	+0,86	1,65	0,62	+1,03	0,42	0,25	2,05	1,29	+0,76	-5,3	9,3	5,0
<b>11</b>														
<i>AMX</i> -Teil	1,72	0,65	+1,07	2,00	1,09	+0,91	0,28	0,44	2,50	1,94	+0,56	-6,8	10,6	6,4
<b>11</b> <i>ABMX</i> -Teil	1,44	- <sup>b)</sup>	- <sup>b)</sup>	1,76	- <sup>b)</sup>	- <sup>b)</sup>	0,32	- <sup>b)</sup>	2,17	- <sup>b)</sup>	- <sup>b)</sup>	-5,6	9,4	5,6
									2,26	- <sup>b)</sup>	- <sup>b)</sup>		9,4	5,5
<b>9</b>	1,95	0,73	+1,22	2,14	1,03	+1,11	0,19	0,30	2,61	1,89	+0,82	-6,9	10,3	6,8
<b>5</b>	1,89	0,97	+0,92	1,37	0,35	+1,02	-0,52	-0,62	2,26	1,65	+0,61	-5,6	10,0	5,4

<sup>a)</sup>  $\delta$ -Werte in ppm; Kopplungen in Hz.

<sup>b)</sup> Das Spektrum des *ABMX*-Teils von **11** in Deuteriobenzol konnte nicht analysiert werden.

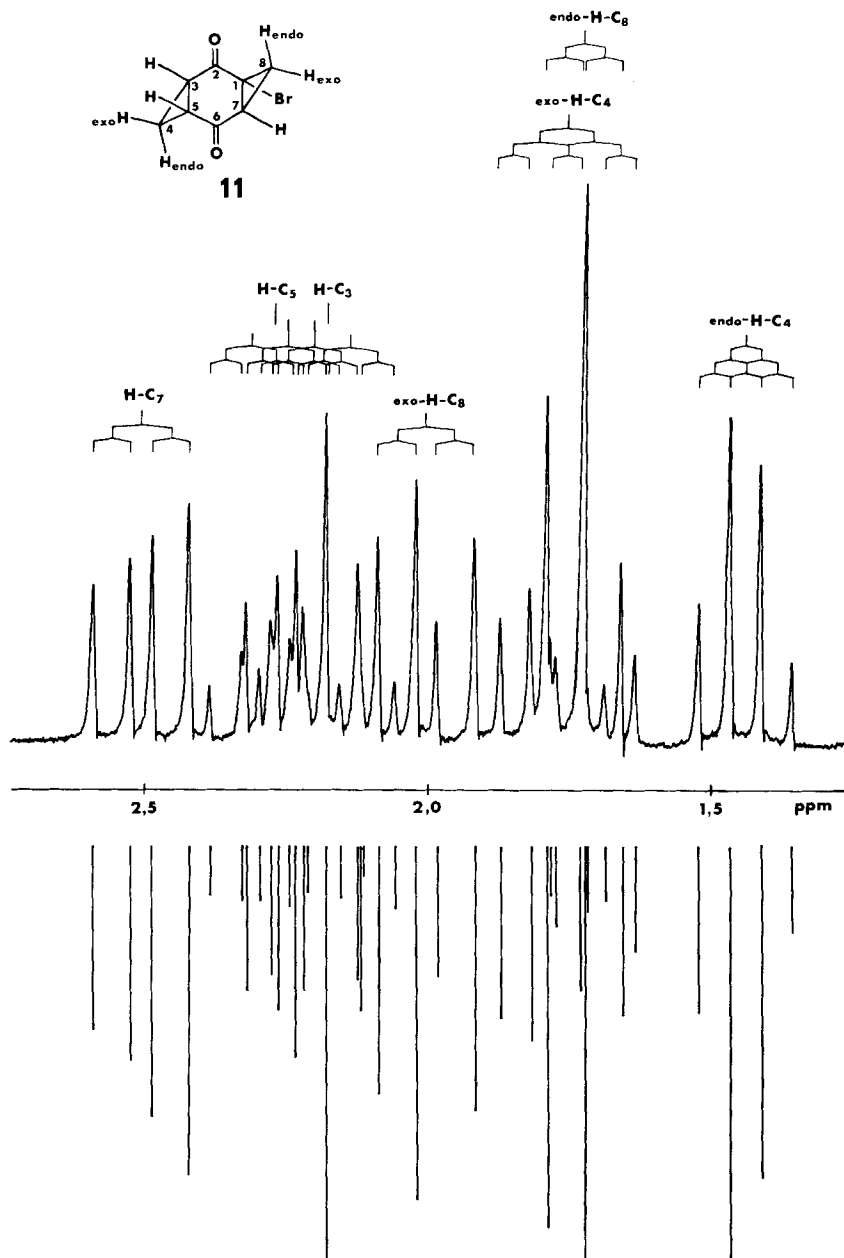


Fig. 3. 100-MHz-NMR-Spektrum von anti-1-Brom-bishomochinon (**11**). Experimentelles Spektrum in CDCl<sub>3</sub>-Lösung (oben) und berechnetes<sup>11)</sup> Spektrum (unten)

<sup>11)</sup> Die Berechnung des Spektrums mit Hilfe des Computerprogrammes Laokoon II [15] wurde von T. Winkler durchgeführt.

Infolge der Abwesenheit von (sogar dynamischen) Symmetrieelementen im Monobrom-bishomochinon **11** ist dessen NMR.-Spektrum wesentlich komplizierter. Es lässt sich aber in guter Näherung fast durchwegs als Spektrum erster Ordnung interpretieren. Im Prinzip handelt es sich um die überlagerten, unter Vernachlässigung von Fernkopplungen unabhängigen NMR.-Spektren der beiden cyclopropanhaltigen Molekelhälften, das eine vom Typ eines *AMX*-, das andere eines *ABMX*-Systems, welche sich beide vollständig interpretieren lassen. Ein auf Grund der abgeleiteten Parameter berechnetes Spektrum, das durch Annahme von kleinen Fernkopplungen und zweifaches Iterieren verfeinert wurde, stimmt mit dem experimentellen Spektrum gut überein (Fig. 3)<sup>11</sup>).

**Die chemische Verschiebung der Methylenprotonensignale in den NMR.-Spektren von *syn*- und *anti*-Bishomochinon (4 und 5).** – In der Zusammenstellung der NMR.-Parameter (Tab. 2) fällt auf, dass die *endo*-Protonen bei allen *anti*-Isomeren **4**, **9** und **11** bei höherem Feld absorbieren als die *exo*-Protonen, während bei den *syn*-Bishomochinonen **2** und **5** diese Reihenfolge umgekehrt ist (vgl. Tab. 3).

Tabelle 3. *Chemische Verschiebungen der Cyclopropan- endo- und exo-Methylenprotonen in den NMR.-Spektren (CDCl<sub>3</sub>) der anti- (4, 9, 11) und syn-Bishomochinone (2, 5)*

	$\delta H_{endo}$	$\delta H_{exo}$	$\Delta \delta H_{exo-H_{endo}}$
<i>anti</i> ( <b>4</b> , <b>9</b> , <b>11</b> )	1,23–1,95	1,65–2,14	0,19 bis 0,42
<i>syn</i> ( <b>2</b> , <b>5</b> )	1,89–2,17	0,88–1,37	– 0,52 bis – 1,29

Dieser Unterschied ist besonders deutlich und auch besonders interessant beim Vergleich der beiden Konfigurationsisomere **4** und **5**: Weil die Bindungsverhältnisse in diesen Isomeren annähernd gleich sind, muss das unterschiedliche Verhalten entsprechender (*endo*- resp. *exo*-) Protonen einem über den Raum gerichteten Effekt zugeschrieben werden. Die Bishomochinone als relativ starre, konformationsarme Molekeln sind für eine Analyse solcher Effekte besonders geeignet.

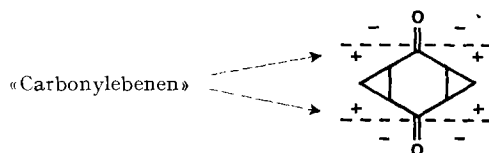
Der wichtigste Einfluss dürfte dabei dem «Proximitätseffekt» zwischen den beiden *endo*-Protonen im *syn*-Bishomochinon (**5**) zukommen. Der Proximitätseffekt entspricht einer entschirmenden Wechselwirkung von Protonen, welche sich räumlich sehr nahe kommen [16]. Er hat keine Wirkung auf die *exo*-Protonen im *syn*-Isomer **5** oder auf die *exo*- und die *endo*-Protonen im *anti*-Isomer **4** und rationalisiert somit die Tieffeld-Resonanz der *endo*-Protonen im *syn*-Bishomochinon (**5**) und in seinem Tetramethylderivat **2** [3], dessen *anti*-Isomer allerdings nicht bekannt ist. Offenbar überträgt der entschirmende Proximitätseffekt in diesen Molekeln den am Ort der *endo*-Protonen abschirmenden Effekt, der durch die magnetische Anisotropie [13b] [14b] [17] des gegenüberliegenden Dreirings hervorgerufen wird. Während der Proximitätseffekt nur für die *endo*-Protonen im *syn*-Isomer von Bedeutung ist, hat die Cyclopropan-Anisotropie auch auf die *exo*-Protonen im *syn*-Isomer **5** und sowohl auf die *exo*- wie auf die *endo*-Protonen im *anti*-Isomer **4** einen abschirmenden Einfluss, der aber wesentlich kleiner sein dürfte. Der Einfluss, den die Carbonylgruppen durch ihr



elektrisches Dipolfeld [18] sowie durch ihre magnetische Anisotropie [19] auf die chemische Verschiebung der Methylenprotonen in Bishomochinonen ausüben, ist in seinem Vorzeichen schwer abzuschätzen, dürfte aber bedeutend kleiner sein als die beiden zuerst erwähnten Effekte. Ausserdem müsste er wegen der ausgeflachten Konformation des zentralen Sechsrings [12] für entsprechende Protonen im *syn*- und *anti*-Isomer etwa von gleicher Grösse sein.

Alle diese Effekte könnten im Prinzip quantitativ abgeschätzt werden, doch müsste eine genaue Kenntnis der Geometrie auch eines *syn*-Bishomochinon-Isomers vorausgesetzt werden<sup>12)</sup>.

Die NMR.-Absorptionen aller Protonen in allen Bishomochinonen (**4**, **5**, **9** und **11**) werden beim Lösungsmittelwechsel von Deuteriochloroform zu Deuteriobenzol nach höherem Feld verschoben (siehe Tab. 2). Die Verschiebungen beim *anti*- und *syn*-Bishomochinon **4** bzw. **5** sind von der gleichen Grössenordnung, so dass sich daraus keine Schlussfolgerungen auf die Konfigurationen ergeben. In allen Verbindungen ist der Lösungsmittelleffekt auf die Methylenprotonen  $H_{endo}$  und  $H_{exo}$  stärker als auf die Methinprotonen  $H_{ang}$ . Dies ist in guter Übereinstimmung mit der bekannten sog. «carbonyl-plane»-Regel [20]<sup>13)</sup>, nach der sich alle Protonen im abschirmenden Bereich beider «Carbonylebenen» befinden, wobei für die nahe an den «Carbonylebenen» liegenden, angulären Protonen ein kleinerer Effekt zu erwarten ist, als für die weiter entfernten Methylenprotonen.



Der NMR.-Lösungsmittelleffekt ( $\delta_{CDCl_3} - \delta_{C_6D_6}$ ) ist grösser bei den Bishomochinonen **4**, **5**, **9** und **11** als bei den Methylderivaten **2** und **3**. Im *syn*-Bishomochinon (**5**) z. B. werden die Signale der *endo*-Protonen um 0,21 ppm, diejenigen der *exo*-Protonen um 0,32 ppm stärker verschoben als in *syn*-Tetramethyl-bishomochinon **2** [21]<sup>14)</sup>. Vermutlich beruht dieser Unterschied auf einer stärkeren Behinderung der Carbonylgruppen bezüglich Benzolkomplexbildung durch die angulären Methylgruppen in **2** als durch die angulären Wasserstoffe in **5**.

<sup>12)</sup> Eine Röntgen-Strukturanalyse von *syn*-Bishomochinon (**5**) ist am Kristallographisch-Petrographischen Institut der Eidgenössischen Technischen Hochschule Zürich in Vorbereitung.

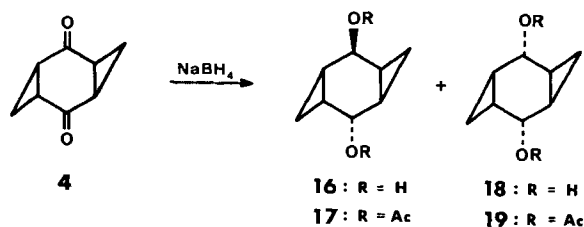
<sup>13)</sup> Die «carbonyl-plane»-Regel [20] besagt folgendes: Definiert man eine Ebene, welche die Carbonylbindung schneidet und senkrecht auf der C–O-Verbindungsline steht, so werden beim Wechsel von Deuteriochloroform zu Deuteriobenzol als Lösungsmittel die Signale derjenigen Protonen, welche sich auf der gleichen Seite dieser Ebene wie der Sauerstoff befinden, nach tieferem Feld, solche auf der entgegengesetzten Seite nach höherem Feld verschoben. Sind die Protonen sehr nahe bei dieser Ebene, so ist der Effekt sehr klein; die Effekte verschiedener Carbonylgruppen sind ungefähr additiv.

<sup>14)</sup> Die erste Zuordnung [21] der *endo*- und *exo*-Protonen von **2** wurde später [3] mittels Analysen von Fernkopplungen und durch NOE-Experimente richtiggestellt (*endo*-Protonen bei tieferem Feld).

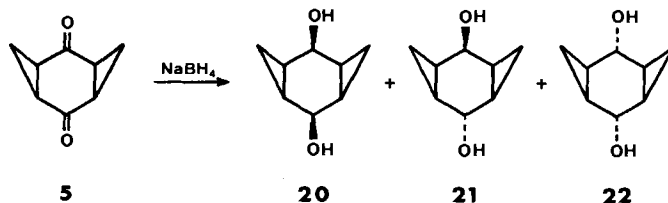
**Konfigurationszuordnung für *anti*- und *syn*-Bishomochinon (4 und 5).** – Wie in den vorhergehenden Abschnitten gezeigt wurde, sind die physikalischen Daten der stereomeren Bishomochinone **4** und **5** zwar – entsprechend ihrer gleichen Konstitution (**1**) – sehr ähnlich, unterscheiden sich jedoch deutlich voneinander. Insbesondere die NMR.-Spektren zeigen in bezug auf die chemische Verschiebung der *endo*- und *exo*-Protonen (s. Tab. 3) ein unterschiedliches Verhalten, das allem Anschein nach für die *syn*- (**5**) resp. *anti*-Konfiguration (**4**) in dieser Stoffklasse charakteristisch ist. Da die Ursachen dieses hier erstmals beobachteten Effektes erst nach der Kenntnis der Konfigurationen der beiden Isomere gedeutet werden konnte (siehe oben), und da nicht genügend Vergleichssubstanzen bekannt waren, durfte man daraus keine Schlüsse bezüglich einer Konfigurationszuordnung ziehen.

Die Beantwortung der Frage nach der Konfiguration war jedoch mit Hilfe der Reduktion der Bishomochinone **4** und **5** zu den Diolen möglich, wie aus den folgenden theoretischen Überlegungen hervorgeht: Aus dem *anti*-Isomer (**4**) können durch Reduktion der Carbonylgruppen höchstens zwei, aus dem *syn*-Isomer (**5**) jedoch drei -somere Diole gebildet werden (Reaktionsschemata 4 und 5).

Reaktionsschema 4



Reaktionsschema 5



Ausserdem sind die lokalen Symmetrieverhältnisse um die Carbinolwasserstoffatome ( $\text{H-C}(2)$  und  $\text{H-C}(6)$ , zusammen:  $\text{H}_{carb}$ ) in den *anti*-Diolen anders als bei den *syn*-Diolen, so dass auch das Kopplungsverhalten dieser Protonen im NMR.-Spektrum verschieden sein dürfte (siehe Fig. 4): In beiden *anti*-Diolen sind die zwei  $\text{H}_{ang}$ , welche die gleiche Hydroxylgruppe flankieren, *trans* zueinander; das dazwischenliegende  $\text{H}_{carb}$  muss also *cis* zu einem der benachbarten  $\text{H}_{ang}$ , zum anderen jedoch *trans* stehen; es ist somit eine Aufspaltung des  $\text{H}_{carb}$ -NMR.-Signals durch zwei verschiedene vicinale Kopplungen in ein doppeltes Dublett zu erwarten.

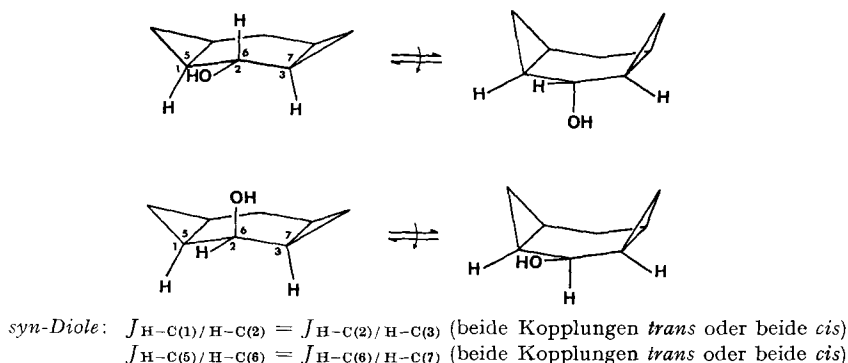
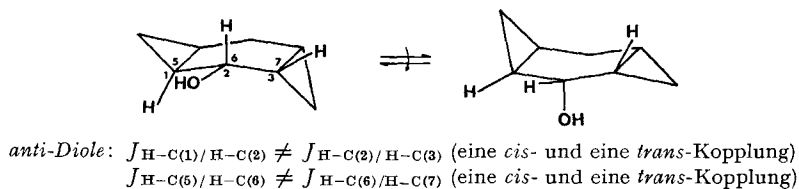
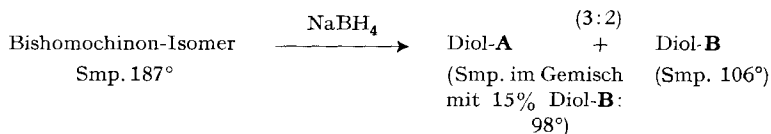


Fig. 4. Nachbarschaftsverhältnisse um die Carbinolwasserstoffatome  $\text{H-C}(2)$  und  $\text{H-C}(6)$  in den *anti*- und *syn*-Diolen (**16**, **18** und **20**, **21**, **22**)

In allen drei *syn*-Diolen dagegen stehen jeweils die zwei zur gleichen Hydroxylgruppe vicinalen  $\text{H}_{\text{ang cis}}$  zueinander; das dazwischenliegende  $\text{H}_{\text{carb}}$  muss also überall entweder zu *beiden* vicinalen  $\text{H}_{\text{ang cis}}$  oder zu *beiden trans* stehen; das entsprechende  $\text{H}_{\text{carb}}$ -NMR.-Signal müsste deshalb durch die vicinalen Kopplungen in ein Triplet aufgespalten sein.

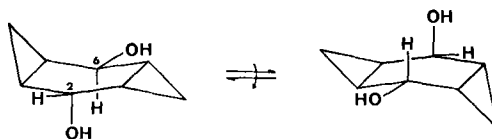
Diesen Überlegungen entsprechend wurde zunächst das in den Reaktionsschemata 1 und 2 als Hauptprodukt entstandene Bishomochinon, Smp.  $187^\circ$ , mit einem Überschuss an Natriumborhydrid reduziert, wobei sich zwei isomere Diole (vorläufig Diol-**A** und -**B** genannt) im Verhältnis 3:2 bildeten. Die vollständige Abtrennung gelang für das Nebenprodukt Diol-**B**, Smp.  $106^\circ$ ; das Hauptprodukt Diol-**A** wurde nur in 85proz. Reinheit (im Gemisch mit 15% Diol-**B**), Smp.  $98^\circ$ , erhalten.



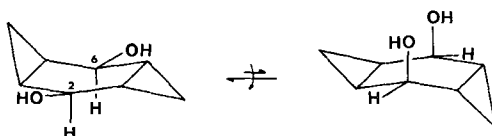
Die Bildung von nur zwei isomeren Diolen ergibt ein – allerdings noch nicht zwingendes – Argument für die *anti*-Konfiguration **4** des Edukt-Dions.

Eine Bestätigung für die *anti*-Konfiguration **4** des Edukt-Dions kann aus dem Kopplungsverhalten der  $\text{H}_{\text{carb}}$  ( $\text{H-C}(2)$  und  $\text{H-C}(6)$ ) im NMR.-Spektrum des Diols-**B** (Smp.  $106^\circ$ ) und seines Diacetates-**B** (Öl) abgeleitet werden. Dieses Signal erscheint im Diol-**B** bei  $\delta = 4,27$  ppm und im Diacetat-**B** bei  $\delta = 5,11$  ppm, beide Male als ein doppeltes Dublett ( $J = 5$  und  $3$  Hz). Diese Multiplizität kann aus den vorher erwähn-

ten Gründen nur für ein *anti*-Diol (**16** oder **18**) charakteristisch sein. Die Isochronie der beiden  $H_{carb}$  ist für beide *anti*-Diole **16** und **18** zu erwarten, da die beiden  $H_{carb}$  wegen entsprechender Symmetrieelemente im dynamischen Durchschnitt der Konformere (Zentrum in **16** und Ebene in **18**) ununterscheidbar sind (siehe Fig. 5). Das Diol-B stellt also eines der beiden *anti*-Dirole dar, und das Edukt-Dion, Smp. 187°, ist demnach als *anti*-Bishomochinon **4** anzusprechen.



a) Diol **16**: Die zwei Konformere des *anti-trans*-Diols **16** sind enantiomer; im dynamischen Durchschnitt:  $C_i$



b) Diol **18**: Die zwei Konformere des *anti-cis*-Diols **18** sind diastereomer; beide wie auch der dynamische Durchschnitt:  $C_s$

Fig. 5. Die Konformere der beiden *anti*-Dirole **16** und **18** zur Illustration der dynamischen Symmetrieverhältnisse und somit des Verhaltens der  $H_{carb}$  ( $H-C(2)$  und  $H-C(6)$ ) im NMR.-Spektrum

Das Diol-A muss dann das zweite *anti*-Diol darstellen. Die NMR.-Signale seiner  $H_{carb}$  geben aber darüber keinen Aufschluss; sie erscheinen im Diol-A ( $\delta = 4,42$  ppm) und dem davon abgeleiteten Diacetat-A, Smp. 61°, ( $\delta = 5,15$  ppm) als nicht analysierbare Multiplette, wahrscheinlich infolge zusätzlicher kleinerer Kopplungen.

Es lässt sich jedoch daraus ein Argument betreffend die Hydroxylkonfiguration der beiden *anti*-Dirole ableiten, und zwar wenn man annimmt, dass die feine Aufspaltung im Diol-A und im Diacetat-A einer Kopplung über vier Bindungen nach der *W*-Geometrie [14d] [22] entspricht. Eine solche ist nämlich nur möglich, wenn das  $H_{carb}$  in äquatorialer Lage ist, wobei je nach Konformation  $H-C(5)$  und  $H-C(7)$  (evtl. noch *exo*- $H-C(4)$ ) bzw.  $H-C(1)$  und  $H-C(3)$  (evtl. noch *exo*- $H-C(8)$ ) beteiligt sind (siehe Fig. 6).

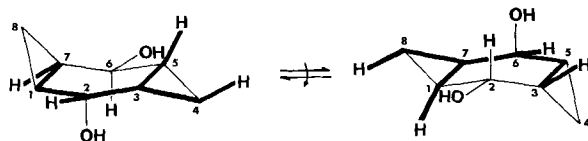


Fig. 6. Kopplung über vier Bindungen nach der *W*-Geometrie von äquat- $H-C(2)$  mit  $H-C(5)$  und  $H-C(7)$  (evtl. *exo*- $H-C(4)$ ) bzw. äquat- $H-C(6)$  mit  $H-C(1)$  und  $H-C(3)$  (evtl. *exo*- $H-C(8)$ )

Eine erhebliche Konzentration der dafür günstigen Konformation ist nur beim *anti-trans*-Diol **16** und seinem Diacetat **17** zu erwarten, da in ihren beiden energetisch gleichwertigen (da enantiomeren) Konformationen jeweils ein  $H_{carb}$  äquatorial sein

muss (siehe Fig. 5a). Die Hypothese, dass die starke *W*-Kopplung im Diol-**A** mit der äquatorialen Lage beider  $H_{carb}$  in einer durch eine Wasserstoffbrücke stabilisierten Konformation des *anti-cis*-Diols **18** mit beiden Hydroxylgruppen axial (siehe Fig. 5b) zu interpretieren sei, wird dadurch entkräftet, dass auch das Diacetat-**A** dasselbe Kopplungsverhalten zeigt, obschon die  $H_{carb}$  nach dieser Interpretation dann axial gelagert sein müssten.

Dem Diol-**A** wird also die *anti-trans*- (**16**) und dem Diol-**B** somit die *anti-cis*-Konfiguration (**18**) zugeordnet. Das letztere (**18**) bzw. sein Diacetat (**19**) dürfte bevorzugt in der Konformation mit zwei äquatorialen Sauerstofffunktionen (siehe Fig. 5b) vorliegen, so dass sich seine axialen  $H_{carb}$  an keiner *W*-Kopplung beteiligen können und die vicinale *trans*- bzw. *cis*-Kopplung von 3 bzw. 5 Hz somit klar sichtbar wird.

Die *anti*-Konfiguration des Bishomochinon-Stereomers **4**, Smp. 187°, wird auch dadurch bestätigt, dass es in guter Ausbeute bei der Zinkstaubreduktion des Brombishomochinons **11**, Smp. 167°, entsteht, für das die *anti*-Konfiguration durch eine Röntgen-Strukturanalyse [12] gesichert ist. (Siehe Abschnitt «Konfiguration von Brom- und Dibrom-bishomochinon **11** und **9**».)

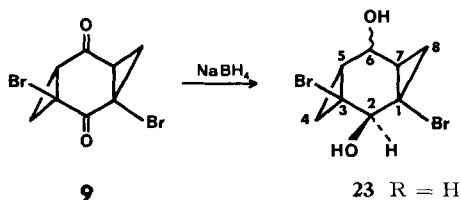
Dem nach Reaktionsschema 2 in geringer Menge entstandenen Bishomochinon-Isomer **5** (Smp. 101°) wird somit die *syn*-Konfiguration zugeordnet. Sie findet Bestätigung im Auftreten von drei isomeren Diolen **20–22** bei der Reduktion von **5** mit einem Überschuss an Natriumborhydrid (Reaktionsschema 5). Die drei Diole wurden zwar nicht voneinander getrennt, lassen sich aber nebeneinander beobachten: Ihre  $H_{carb}$  (H-C(2) und H-C(6)) geben im NMR.-Spektrum des Gemisches zu getrennt sichtbaren Signalen Anlass (in Deuterioaceton-Lösung:  $\delta = 4,6$  ppm, 75%;  $\delta = 4,2$  ppm, 17%;  $\delta = 4,0$  ppm, 8%). Diese Signale werden allerdings durch Fernkopplungen zu Multipletten aufgespalten, bei denen eine Bestimmung von Kopplungskonstanten nicht mehr möglich ist, so dass auch keine Konfigurationszuordnung der Hydroxylgruppen in den einzelnen Diolen getroffen werden kann. (Die  $H_{carb}$  (H-C(2) und H-C(6)) in **20** bzw. **22** sind homotop, *cis* bzw. *trans* zu je zwei  $H_{ang}$ ; in **21** sind sie diastereotop, *cis* zu einem  $H_{ang}$  und *trans* zum anderen.) Eine Zuordnung aufgrund der chemischen Verschiebungen scheint unsicher.

**Konstitution von Brom- und Dibrom-bishomochinon **11** und **9**.** – Die Bromdiketone **9** ( $C_8H_6O_2Br_2$ , Smp. 147°) und **11** ( $C_8H_7O_2Br$ , Smp. 167°) werden durch die Ähnlichkeit ihrer NMR.-Parameter (Tab. 2) sowie ihrer IR.- (3020–3090 und 1685 bis 1715 K) und UV.-Absorptionen (wenig intensive Schulter bei 270–280 nm) mit denjenigen von **4** und **5** als Bishomochinon-Derivate charakterisiert. Die anguläre Stellung der Bromatome lässt sich aus den chemischen Verschiebungen und den Kopplungskonstanten der NMR.-Signale ableiten: Unter dem Einfluss eines nicht angulären Bromatoms müsste ein dazu geminales Proton bei etwa  $\delta = 3,5–4,5$  ppm absorbieren und sein Signal durch gleiche Kopplungen mit zwei enantiotopen vicinalen  $H_{ang}$  in ein Triplett aufgespalten werden; die gemessenen Spektren der Brombishomochinone **9** und **11** zeigen keine solchen Signale.

Das im vorletzten Abschnitt diskutierte NMR.-Spektrum des Dibrom-bishomochinons **9** beweist die Teilstruktur der Fig. 2 (R = Br). Somit müssen sich die Bromatome an verschiedenen Cyclopropangruppen befinden, was in Anbetracht der Ent-

stehung von **9** aus **8** unter doppelter 1,3-Dehydrobromierung (Reaktionsschema 1) auch zu erwarten war. Die 1,3-Lage der Bromatome ergibt sich aus dem NMR.-Spektrum des Dibrom-diols **23**, Smp. 144°, welches bei der Reduktion von **9** mit Natriumborhydrid entsteht (Reaktionsschema 6).

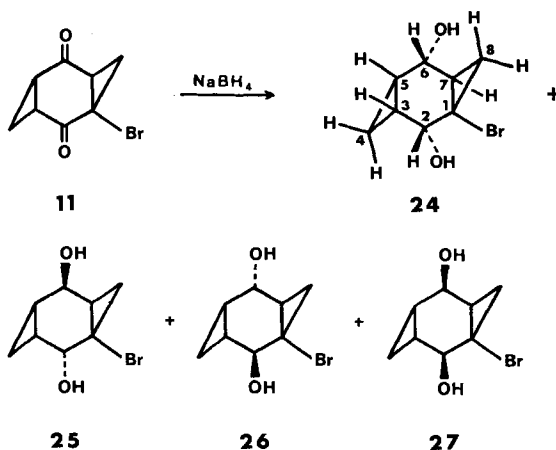
Reaktionsschema 6



Die  $H_{carb}$  von **23** geben im NMR.-Spektrum zwei Signale (Intensitätsverhältnis 1:1), von denen dasjenige bei höherem Feld (H-C(6),  $\delta = 4,6$  ppm) ein komplexes Multiplett ist. Das andere (H-C(2),  $\delta = 4,8$  ppm) wird durch nur eine Kopplung (6 Hz) mit dem Hydroxylproton in ein Dublett aufgespalten, denn es vereinfacht sich nach Zugabe von Trifluoressigsäure zu einem Singlett. Die Hydroxylgruppe an C(2) besitzt also keine vicinalen  $H_{ang}$ , was die 1,3-Bromsubstitution beweist. Im 1,5-Dibrom-Derivat müssten die Signale beider  $H_{carb}$  in Dublette aufgespalten sein.

**Konfiguration von Brom- und Dibrom-bishomochinon **11** und **9**.** – Die chemische Zuordnung der *anti*-Konfiguration zu Monobrom-bishomochinon **11** ergibt sich einerseits aus seiner Reduktion mit Zinkstaub zu *anti*-Bishomochinon (**4**), da bei der Debromierung Erhaltung der Konfiguration angenommen werden kann<sup>15)</sup>, ande-

Reaktionsschema 7



<sup>15)</sup> Eine *syn/anti*-Isomerisierung würde eine Inversion an zwei Zentren des gleichen Dreirings erfordern. Da aber bei der Reduktion von **11** zu **4** nur ein Kohlenstoffatom berührt wird, und da die Ringkonstitution erhalten bleibt, könnte **4** nur unter Retention aus (*anti*-) **11** oder unter Inversion aus einem *trans*-ringverknüpften Edukt entstanden sein, wobei die zweite Möglichkeit aus Ringspannungsgründen ausgeschlossen werden kann. Auch hier wurde keine Öffnung des Cyclopropanes wie bei der analogen Reduktion von Bromhomonaphthochinon [5b] beobachtet.

rerseits aus dem Kopplungsverhalten des Carbinolprotons H-C(6) in dem aus **11** erhaltenen Bromdiol **24**. Von theoretisch vier möglichen Stereoisomeren (**24–27**) entstand bei der Reduktion von **11** mit einem Überschuss an Natriumborhydrid (Reaktionsschema 7) als Hauptkomponente (ca. 70%) des Produktgemisches ein Isomer, dem die Konfiguration **24** zugeordnet wird. Seine beiden Carbinolprotonen H-C(2) und H-C(6) sind im NMR.-Spektrum des Gemisches (in Deuteriobenzol-Lösung) gut unterscheidbar. Das Signal bei höherem Feld ( $\delta = 4,2$  ppm), das durch zwei ungleiche Kopplungen mit den beiden vicinalen  $H_{ang}$  ( $J = 6$  und  $4$  Hz) in vier Linien aufgespalten wird, muss H-C(6) zugeordnet werden. Die kleinere Kopplungskonstante ( $4$  Hz) wird wieder gefunden im Signal des angulären H-C(7) (bestätigt durch Entkopplung), welches – unter dem Einfluss des *cis*-vicinalen Bromatoms – bei tieferem Feld ( $\delta = 1,7$  ppm) absorbiert als die anderen  $H_{ang}$  ( $\delta = 0,8–1,6$  ppm) und welches weiter aufgespalten wird durch zwei vicinale Kopplungen von  $9$  Hz (*cis*-Kopplung) mit *exo*-H-C(8) und  $6$  Hz (*trans*-Kopplung) mit *endo*-H-C(8). Das Fehlen einer weiteren Kopplung (mit einem allfälligen vicinalen  $H_{ang}$ ) gibt – neben der chemischen Verschiebung – eine weitere Bestätigung für die Zuordnung dieses Signals zu H-C(7). Da die Kopplung von H-C(6) mit H-C(7) ( $4$  Hz) kleiner ist als die Kopplung von H-C(6) mit H-C(5) ( $6$  Hz), und da eine kleinere Kopplung in diesem Bereich ( $0–90^\circ$ ) entsprechend der Karplus-Gleichung [14d] [23] einem grösseren dihedralen Winkel entspricht, muss H-C(6) zu H-C(7), und somit auch zum Brom, *trans* stehen. Das zum Brom vicinale Carbinolproton H-C(2) absorbiert bei tieferem Feld ( $\delta = 4,4$  ppm) als das andere, H-C(6) ( $\delta = 4,2$  ppm). Das Signal wird durch eine Kopplung von  $6$  Hz mit H-C(3) in ein Dublett aufgespalten. Die Grösse dieser Kopplung beweist – in Analogie zur Kopplung H-C(5)/H-C(6) (*cis*) – die *cis*-Anordnung von H-C(2) und H-C(3).

Aus den NMR.-Daten kann somit die Konfiguration **24** des Hauptproduktes abgeleitet werden. Der Hydridangriff erfolgt also bei beiden Carbonylgruppen von **11** auf der dem Bromatom abgewendeten Seite der Molekel, in Übereinstimmung mit dem Postulat [24], dass für den stereochemischen Verlauf der Reaktionen von Ketonen mit Hydriden und *Grignard*-Reagentien die polare und sterische Wechselwirkung zwischen Substratsubstituenten und dem eintretenden Nucleophil (hier dem Hydrid-Ion) von entscheidender Bedeutung ist, wobei ein Edukt-ähnlicher Übergangszustand angenommen wird.

Die hier beschriebene Zuordnung der *anti*-Konfiguration zu **11** auf chemischer Basis ist auch durch die Röntgen-Strukturanalyse [12] bestätigt worden.

Dem Dibrom-bishomochinon **9** wurde ebenfalls die *anti*-Konfiguration zugeordnet, da bei seiner Reduktion mit Zinkstaub *anti*-Bishomochinon (**4**) entstand (Reaktionsschema 1) und da auch bei dieser doppelten reduktiven Debromierung Erhaltung der Konfiguration angenommen werden kann (siehe oben).

Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung unterstützt. Wir danken auch der Legerlotz-Stiftung für die Anschaffung von Forschungsgeräten und der Firma SANDOZ AG, Basel, für grosszügige Forschungsbeiträge. Den Herren Professoren E. Heilbronner, R. Hoffmann, J. Oth und W. von Philipsborn danken wir für anregende Diskussionsbeiträge.

### Experimenteller Teil

*Allgemeines.* Die Reinheit der Produkte wurde durch Dünnschicht-Chromatographie auf kommerziellen Kieselgel-Platten (*Macherey-Nagel & Co.*) mit verschiedenen Gemischen von Aceton/Äther oder Methylenchlorid/Chloroform (Entwicklung mit Jod) sowie durch Gas-Chromato-

graphie überprüft. *Gas-Chromatographie* (GC.): wenn nichts anderes vermerkt: Analytisch, 1500-B oder 1200 *Varian*-Aerograph, Flammenionisationsdetektor, 230° Ofentemperatur; Säule: 6% Polyphenyläther (6 Ring) auf Chromosorb G, 100–120 mesh, 5 Fuss  $\times$   $\frac{1}{8}$  Zoll; ca. 25 ml/Min. Stickstoff. Die Smp. wurden auf einem *Tottoli*-Schmelzpunktapparat bestimmt und sind unkorrigiert. Elementaranalysen und IR.-Spektren stammen aus dem Mikrolaboratorium unseres Institutes (Leitung *H. Frohofer*). Die  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren wurden in unserem Kernresonanz-Laboratorium (Leitung Prof. *W. v. Philipsborn*) z. T. von *K. Hermann*, die Massenspektren in unserem Laboratorium für Massenspektrometrie (Leitung Prof. *M. Hesse*) gemessen.

Beschreibung der spektroskopischen Daten: *UV-Spektren* (*Beckman* DU und DK-2 Spektrometer): UV. (Lösungsmittel): Maximum oder Schulter, Wellenlänge in nm (Extinktion  $\epsilon$ ). *IR-Spektren* (*Perkin-Elmer* 21 und 257 Spektrometer): IR. (Aufnahmetechnik): Wellenzahl in  $\text{K}$ , Intensität  $s$  = stark,  $m$  = mittel,  $w$  = schwach (Interpretation).  $^1\text{H-NMR-Spektren}$  (*Varian* A-60 und HA-100 Spektrometer): NMR. (Frequenz; Lösungsmittel):  $\delta$ -Wert in ppm (Spektren in  $\text{D}_2\text{O}$ : Tetramethylsilan (TMS) als externer Standard = 0 ppm; in allen anderen Fällen: TMS intern = 0 ppm)/Multiplizität  $S$  = Singlett,  $D$  = Dublett,  $T$  = Triplett,  $M$  = nicht interpretierbares Multipllett (Kopplungskonstanten in Hz), aus dem Integral abgeleitete Protonenzahl  $\text{Pr}$  (Interpretation). *Massenspektren* (*CEC* Spektrometer Typ 21-110 b): MS.: Masse des Ions  $m/e$  (Intensität in % des Basispekts) (Interpretation).

*Chromsäure-Oxydation von Cyclooctan-1,5-on (6) nach Glover, Smith & Rapoport* [8]. Neben der Bildung von Cyclooctan-1,5-dion (7) beobachteten wir auch die oxydative Spaltung von 6 zu 4-Oxokorksäure. Unter Verwendung der dreifachen Menge Oxydationslösung<sup>16)</sup> bei analogen Reaktionsbedingungen wie in [8] erhielten wir 57% Cyclooctan-1,5-dion (7), Smp. nach mehrmaligem Umkristallisieren 66–67°, im GC. einheitlich. – UV. (Methanol): Max. 292 (24). – IR. ( $\text{CHCl}_3$ ): 1701  $s$  (C=O). – NMR. (60 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2,70–2,33/ $M$ , 8 Pr (2  $\times$  H–C(2), 2  $\times$  H–C(4), 2  $\times$  H–C(6), 2  $\times$  H–C(8)); 2,33–1,83/ $M$ , 4 Pr (2  $\times$  H–C(3), 2  $\times$  H–C(7)).

$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2$  (140,18) Ber. C 68,55 H 8,63% Gef. C 68,81 H 8,75%

Im wässrigen Extrakt nach 1 Tag Stehen bei 20° 12% 4-Oxokorksäure als farblose Kristalle, Smp. 133–134°. – IR. (Nujol) = 2632 Schulter (OH Säure); 1706  $s$  (C=O Säure). – NMR. (60 MHz;  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  = 2,95–2,15/ $M$ , 8 Pr (2  $\times$  H–C(2), 2  $\times$  H–C(3), 2  $\times$  H–C(5), 2  $\times$  H–C(7)); 1,73/Quintett ( $J$  = 6,9), 2 Pr (2  $\times$  H–C(6)). – MS.: 188 (3) ( $M^+$ ); 170 (12) ( $M^+$ – $\text{H}_2\text{O}$ ); 160 (7) ( $M^+$ –CO); 142 (4) (170–CO); 115 (95) ( $M^+$ – $(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$ ); 101 (86) ( $M^+$ – $(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{H}$ ); 87 (64) ( $M^+$ – $\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$ ); 73 (35) ( $M^+$ – $\text{CO}(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{H}$ ); 45 (100).

$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_5$  (188,18) Ber. C 51,06 H 6,43% Gef. C 51,22 H 6,60%

Veresterung mit Methanol ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ -Katalyse) gab 4-Oxokorksäure-dimethylester als farbloses Öl, destilliert bei 90°/10<sup>–2</sup> Torr. – IR. ( $\text{CCl}_4$ ): 2950  $m$  (CH), 1736  $s$  (C–O Ester); 1721  $s$  (C–O Keton). – NMR. (60 MHz;  $\text{CCl}_4$ ):  $\delta$  = 3,61/ $S$ , 6 Pr (2  $\times$  – $\text{OCH}_3$ ); 2,9–2,1/ $M$ , 8 Pr (2  $\times$  H–C(2), 2  $\times$  H–C(3), 2  $\times$  H–C(5), 2  $\times$  H–C(7)); 1,81/Quintett  $\times M$  ( $J$  = 6,8), 2 Pr (2  $\times$  H–C(6)). – MS.: 216 (11) ( $M^+$ ); 185 (32) ( $M^+$ – $\text{OCH}_3$ ); 157 (9) ( $M^+$ – $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 153 (33) (185– $\text{CH}_3\text{OH}$ ); 129 (76) ( $M^+$ – $(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 125 (26) (157– $\text{CH}_3\text{OH}$ ); 115 (100) ( $M^+$ – $(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 101 (50) ( $M^+$ – $\text{CO}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 98 (13) ( $M^+$ –2  $\times$   $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ); 97 (18) (129– $\text{CH}_3\text{OH}$ ); 87 (15) ( $M^+$ – $\text{CO}(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$ ).

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_5$  (216,24) Ber. C 55,55 H 7,46% Gef. C 55,05 H 7,42%

$\alpha$ - und  $\beta$ -Isomere von 2,4,6,8-Tetrabromcyclooctan-1,5-dion **8a** bzw. **8b**<sup>17)</sup>. Lösung von 5,0 g (35,7 mMol) Cyclooctan-1,5-dion (7), Smp. 66–67°, in 250 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  unter gutem Rühren bei Zimmertemperatur in kleinen Portionen mit 60 g (160 mMol, 4,5 Mol-Äqu.). Phenyl-trimethylammoniumtribromid ( $\text{P}^+\text{T}^-$ ) [10] versetzt, 1 Std. bei 20° gerührt, mit 250 ml  $\text{H}_2\text{O}$  versetzt und bis zur Entfärbung beider Phasen mit kleinen Portionen  $\text{NaHSO}_3$  behandelt. Organische Phase abgetrennt, mit ges.  $\text{NaCl}$  aq. gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und auf 200 ml eingengt. Zur siedenden Lösung bis zum Beginn einer Trübung heisses Cyclohexan getropft. Kristallisat nach 20 Std. abfiltriert und mit Cyclohexan gewaschen: 5,5 g (34%) farbloses Gemisch von  $\alpha$ - und  $\beta$ -2,4,6,8-

<sup>16)</sup> Oxydationslösung nach *Jones et al.* [25].

<sup>17)</sup> Die Konfigurationen der beiden stereomeren Tetrabromcyclooctandione **8a** und **8b**, hier  $\alpha$ - bzw.  $\beta$ -Isomer genannt, sind noch nicht bekannt.



*Tetrabromcyclooctan-1,5-dion* (**8a** und **8b**), Smp. 169–170°. Nach Konzentration der Mutterlauge weitere 3,1 g (19%) Produkt, Smp. 150–160°. Gelbliches Filtrat eingedampft: Nicht kristallisierbarer klebriger Rückstand. – Rohausbeute an kristallinem **8**: 53%<sup>18</sup>). Erste Ernte (5,5 g, Smp. 169–170°) mit 100 ml CHCl<sub>3</sub> aufgekocht, 1,3 g ungelöstes Material abfiltriert. Aus der Lösung beim Abkühlen 2,0 g Produkt, Smp. 187–188°, aus dem Filtrat nach Einengen und Abkühlen 0,7 g Produkt, Smp. 217–219°. Nach Umkristallisieren dieser letzten Fraktion aus CHCl<sub>3</sub> 0,5 g reines  $\beta$ -Isomer von *2,4,6,8-Tetrabromcyclooctan-1,5-dion* (**8b**), Smp. 225–226°. – MS.: 373 (2) ( $M^+$  – Br); 346 (3) ( $M^+$  – CH<sub>2</sub>CHBr); 267 (5) (346 – Br); 266 (4) (346 – HBr); 239 (3) (267 – CO); 187 (21) (266 – Br); 159 (5) (187 – CO), 39 (100).

C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>Br<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (455,79) Ber. C 21,08 H 1,77 Br 70,13% Gef. C 20,96 H 1,83 Br 68,94%

Durch zweimaliges Umkristallisieren des ungelösten Materials (1,3 g) aus CHCl<sub>3</sub> 0,85 g reines  $\alpha$ -Isomer von *2,4,6,8-Tetrabromcyclooctan-1,5-dion* (**8a**), Smp. 196–198°. – MS.: 452 (0,3) ( $M^+$ ); 373 (4) ( $M^+$  – Br); 346 (12) ( $M^+$  – CH<sub>2</sub>CHBr); 267 (16) (346 – Br); 266 (17) (346 – HBr); 239 (8) (267 – CO); 187 (15) (266 – Br); 159 (8) (187 – CO); 39 (100).

C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>Br<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (455,79) Ber. C 21,08 H 1,77 Br 70,13% Gef. C 21,38 H 1,68 Br 69,54%

Die spektroskopischen Daten der beiden Tetrabromide werden in einer separaten Publikation beschrieben.

*anti-1,3-Dibrom-tricyclo[5.1.0.0<sup>3,5</sup>]octan-2,6-dion* (*anti-1,3-Dibrom-bishomochinon*) **9**. Zur Lösung von 1,0 g (2,2 mMol) *2,4,6,8-Tetrabromcyclooctan-1,5-dion* (**8**) (Isomerengemisch, Smp. 200–203°, ca. 95%  $\alpha$ -Isomer<sup>19</sup>) in 100 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran (THF) unter gutem Rühren während 1 Std. tropfenweise 10 ml (72 mMol, 33 Mol-Äqu.) Triäthylamin in 50 ml THF zugeben. Festkörper abgesaugt, bräunliches Filtrat eingedampft, Rückstand in 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen, mit H<sub>2</sub>O extrahiert, organische Phase eingedampft und Rückstand bei 120°/10<sup>-2</sup> Torr sublimiert: 516 mg (80%) *anti-1,3-Dibrom-bishomochinon* (**9**), nach GC. einheitlich, nach Umkristallisieren aus CCl<sub>4</sub> Smp. 146–147°. – UV. (Äthanol): Schultern 278 (160); 232 (2000). – IR. (KBr): 3086 *w* (CH Cyclopropan); 1712 *s* (C=O); 1689 *s* (C=O); 1672 *m* (C=O); 980 *m* (Cyclopropan). – NMR. (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2,61/*D* × *D* (*J* = 10,3 und 6,8), 2 Pr (H–C(5), H–C(7)); 2,14/*D* × *D* (*J* = 10,3 und –6,9), 2 Pr (*exo*-H–C(4), *exo*-H–C(8)); 1,95/*D* × *D* (*J* = 6,8 und –6,9), 2 Pr (*endo*-H–C(4), *endo*-H–C(8)). – NMR. (100 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$  = 1,89/*D* × *D* (*J* = 10,3 und 6,8), 2 Pr (H–C(5), H–C(7)); 1,03/*D* × *D* (*J* = 10,3 und –6,9), 2 Pr (*exo*-H–C(4), *exo*-H–C(8)); 0,73/*D* × *D* (*J* = 6,8 und –6,9); 2 Pr (*endo*-H–C(4), *endo*-H–C(8)).

C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (293,96) Ber. C 32,69 H 2,06 Br 54,37% Gef. C 32,37 H 1,79 Br 56,91%

*anti-Bishomochinon* (**4**). Lösung von 50 mg (0,17 mMol) *anti-1,3-Dibrom-bishomochinon* (**9**), Smp. 146–147°, in 2 ml Eisessig mit 2 Spatelspitzen Zinkstaub zum Sieden erhitzt. Gemisch mit 3 ml H<sub>2</sub>O versetzt, filtriert und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ausgeschüttelt. Nach Eindampfen der organischen Phase 20 mg (87%) kristallines *anti-Bishomochinon* (**4**), nach Umkristallisieren aus CCl<sub>4</sub> 14 mg **4**, Smp. 186–187°. – UV. (Äthanol): Max. 271 (57). – IR. (CHCl<sub>3</sub>): 2994 *w* (CH Cyclopropan); 1712 *s* (C=O); 1686 *s* (C=O); 1013 *s* (Cyclopropan). – NMR. (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>): (als *A*<sub>2</sub>*BX*-Spektrum interpretiert):  $\delta$  = 2,05/*A*-Teil × *D* (*J* = 9,3 und 5,0), 4 Pr (H–C(1), H–C(3), H–C(5), H–C(7)); 1,65/*B*-Teil × *D* (*J* = 9,3 und –5,3), 2 Pr (*exo*-H–C(4), *exo*-H–C(8)); 1,23/*T* × *D* (*J* = 5,0 und –5,3), 2 Pr (*endo*-H–C(4), *endo*-H–C(8)). – NMR. (100 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): (als *A*<sub>2</sub>*MX*-Spektrum interpretiert):  $\delta$  = 1,29/*D* × *D* (*J* = 9,3 und 5,0), 4 Pr (H–C(1), H–C(3), H–C(5), H–C(7)); 0,62/*T* × *D* (*J* = 9,3 und –5,3), 2 Pr (*exo*-H–C(4), *exo*-H–C(8)); 0,37/*T* × *D* (*J* = 5,0 und –5,3), 2 Pr (*endo*-H–C(4), *endo*-H–C(8)). – MS.: 136 (100) ( $M^+$ ); 108 (11) ( $M^+$  – CO); 80 (19) ( $M^+$  – 2 × CO). – Dipolmoment: 1,4 ± 0,1 Debye<sup>9</sup>).

C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub> (136,15) Ber. C 70,58 H 5,92% Gef. C 70,31 H 5,82%

<sup>18</sup>) Die Smp. der an dieser Isolierungsstufe angefallenen Isomerengemische schwankten. In einem anderen Versuch erhielten wir, ausgehend von 10 g **7**, beim Kristallisieren des Rohproduktes dieser Stufe aus CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Petroläther drei Ernten: 4,5 g (14%), Smp. 200–203°, **8a**:**8b** = 20:1<sup>18</sup>); 4,15 g (13%), Smp. 212–216°, **8a**:**8b** = 3:7; 7,90 g (24%), Smp. 188–210°, **8a**:**8b** = 2:3.

<sup>19</sup>) Das Isomerenverhältnis **8a**:**8b** wurde durch den Vergleich der Integrale der nicht überlappenden Signale der Methinprotonen mit von **8a** ( $\delta$  = 5,8–5,2 und 4,8–4,4 ppm) und **8b** ( $\delta$  = 5,2–4,8 ppm in CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>-Lösung) im NMR.-Spektrum des Gemisches bestimmt.

*Synthese von anti-Bishomochinon (4) ohne Reinigung der Zwischenprodukte – Isolierung von Bicyclo[5.1.0]octan-2,6-dion (10).* Lösung von 10,0 g (71,5 mMol) Cyclooctan-1,5-dion (7), Smp. 66–67°, in 500 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> unter gutem Rühren mit 120 g (320 mMol, 4,5 Mol-Äqu.) PTT versetzt und 1 Std. bei 20° gerührt. 250 ml H<sub>2</sub>O zugegeben und beide Phasen mit wenig NaHSO<sub>3</sub> entfärbt. Phasen getrennt, wässrige Lösung mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert, organische Phase mit H<sub>2</sub>O gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Farbloser fester Rückstand (32,1 g (Isomerenverhältnis **8a**:**8b** = 11:9<sup>19</sup>)) in 250 ml THF gelöst. Unter gutem Rühren während 1 Std. 72,2 g (720 mMol, 10 Mol-Äqu.) Triäthylamin in 150 ml THF zugetropft. Gemisch eingedampft, Rückstand in 100 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> aufgenommen, mit H<sub>2</sub>O ausgeschüttelt, organische Lösung über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Schwarzbrauner fester Rückstand (20,2 g) in 100 ml Eisessig aufgenommen und in kleinen Portionen 30 g (0,46 g-Atom, 6,4 Mol-Äqu.) Zinkstaub zugegeben. Nach Erkalten Gemisch mit 100 ml H<sub>2</sub>O versetzt, gut durchmischt, 100 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> zugegeben, gut geschüttelt, Zink abgesaugt, Phasen getrennt und gegenseitig mehrmals gewaschen. Organische Lösung über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft: Gelber fester Rückstand (9,6 g), bestehend nach GC. aus 93% **4**, 6% **7** und 1% **10**. Mit 30 ml Aceton digeriert, Festkörper abgesaugt und mit wenig Aceton gewaschen: 5,2 g (54%) fast farbloses, fast reines anti-Bishomochinon (**4**), Smp. 182–183°, nach GC., IR. und NMR. identisch mit dem oben beschriebenen Präparat. Eindampfen des Filtrates, Digerieren mit wenig Aceton und Absaugen des Festkörpers gab weitere 1,1 g (11%) kristallines, fast ebenso reines **4**, Smp. 180–181°.

In der Mutterlauge angereichertes Gemisch von **7** und **10** durch präparative GC. (20% Silicon SE-30 auf Chromosorb W 60–80 mesh, 20 Fuss × <sup>3</sup>/<sub>8</sub> Zoll, Ofentemperatur 175°, ca. 200 ml/Min. Helium) aufgetrennt: 100 mg Cyclooctan-1,5-dion (**7**), nach GC., NMR. und IR. identisch mit dem Edukt, sowie 60 mg Bicyclo[5.1.0]octan-2,6-dion (**10**) (nach GC. einheitlich), nach Umkristallisieren aus CCl<sub>4</sub>/Cyclohexan und Sublimieren bei 100°/10<sup>-2</sup> Torr Smp. 62–63°. – IR. (CCl<sub>4</sub>): 2933 *w* (CH); 1684 *s* (C=O); 1044 *w* (Cyclopropan). – NMR. (60 MHz; CCl<sub>4</sub>): δ = 3,0–2,3/*M*, 4 Pr (2 × H–C(3), 2 × H–C(5)); 2,3–1,3/*M*, 6 Pr (übrige H).

C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub> (138,17) Ber. C 69,55 H 7,30% Gef. C 69,66 H 7,43%

*Reaktion von 2,4,6,8-Tetrabromcyclooctan-1,5-dion (8) mit Kupferpulver – syn-Bishomochinon (5) – anti-1-Brom-bishomochinon (11).* 1,0 g (2,2 mMol) β-Isomer von 2,4,6,8-Tetrabromcyclooctan-1,5-dion (**8b**), Smp. 224–225°, mit 3,3 g (0,052 g-Atom, 24 Mol-Äqu.) Kupferpulver (Feinheit 20000, unpoliert, fettfrei) gut verrieben und das Gemisch im Sublimationsrohr 3 Std. bei 150°/10<sup>-2</sup> Torr erhitzt. Aus dem gelben festen Sublimat (282 mg) nach Umkristallisieren aus Äther 172 mg (57%) anti-Bishomochinon (**4**), Smp. 179–180°, nach GC., NMR., IR. und MS. identisch mit dem oben beschriebenen **4**.

Mutterlaugen von mehreren Versuchen (zum Teil auch von Gemischen des α- und β-Isomers von **8** (**8a** und **8b**) ausgehend) vereinigt und eingedampft. 1,5 g des gelben öligen Rückstandes in Benzol an 50 g Kieselgel chromatographiert; Elution mit 1,2 l Benzol, 400 ml Benzol/Äther 19:1 (vol.), 300 ml *id.* 9:1, 300 ml *id.* 4:1, 300 ml *id.* 1:1, 300 ml Äther, 200 ml Aceton; total 293 Fraktionen à ca. 10 ml.

Fraktionen 169–192 (150 mg) aus CCl<sub>4</sub> umkristallisiert, bei 125°/10<sup>-2</sup> Torr sublimiert und aus CCl<sub>4</sub> umkristallisiert: 93 mg anti-1,3-Dibrom-bishomochinon (**9**), Smp. 144–145°, nach GC., NMR. und IR. identisch mit dem oben beschriebenen Produkt.

Fraktionen 229–240 (190 mg) aus Benzol, dann aus CCl<sub>4</sub> umkristallisiert: 35 mg anti-1-Brom-bishomochinon (**11**), Smp. 166–167°. – UV. (Äthanol): Schulter 275 (110). – IR. (CHCl<sub>3</sub>): 3020 *w* (CH Cyclopropan); 1707 *s* (C=O); 1035 *w* (Cyclopropan). – NMR. (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>): Interpretation der vier Signalgruppen mit einem Integralverhältnis von 1:3:2:1<sup>20</sup>): δ = 2,50/*D* × *D* × *D* (*J* = 10,6 und 6,4 und 0,3), 1 Pr (H–C(7)); 2,26/*D* × *D* × *D* (*J* = 9,4 und 6,2 und 5,5), (H–C(3)); 2,17/*D* × *D* × *D* × *D* (*J* = 9,4 und 6,2 und 5,6 und 0,3), (H–C(5)); 2,00/*D* × *D* × *D* (*J* = 10,6 und – 6,8 und 0,3), (*exo*-H–C(8)); 1,76/*T* × *D* × *D* (*J* = 9,4 und – 5,6 und 0,3), (*exo*-H–C(4)); 1,72/*D* × *D* (*J* = 6,4 und – 6,8), (*endo*-H–C(8)); 1,44/*D* × *D* × *D* (*J* = 5,6 und 5,5 und – 5,6), 1 Pr (*endo*-H–C(4)). – NMR. (100 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): Interpretation der drei Signalgruppen mit einem Integralverhältnis von 1:3:3<sup>20</sup>): δ = 1,94/

<sup>20</sup>) Die starke Überlappung der Signale innerhalb der Mehrprotonen-Signalgruppen lässt keine Integration der einzelnen Signale zu. Die Interpretation stützt sich dort nur auf die Analyse der Multiplizitäten und Kopplungskonstanten.

$D \times D$  ( $J = 10,6$  und  $6,4$ ), 1 Pr (H–C(7)); 1,45–1,05/ $M$ , (H–C(3), H–C(5)); 1,09/ $D \times D$  ( $J = 10,6$  und  $-6,8$ ), (*exo*-H–C(8)); 0,73–0,40/ $M$ , (*exo*-H–C(4), *endo*-H–C(4)); 0,65/ $D \times D$  ( $J = 6,4$  und  $-6,8$ ), (*endo*-H–C(8)).–MS. 214 (4) ( $M^+$ ); 146 (4) ( $M^+ - C_4H_4O$ ); 135 (24) ( $M^+ - Br$ ); 68 (21) ( $M^+ - C_4H_3OBr$ ); 67 (14) (146 – Br); 27 (100).

$C_8H_7BrO_2$  (215,06) Ber. C 44,68 H 3,28 Br 37,16% Gef. C 44,38 H 3,05 Br 36,90%.

Das als Nebenprodukt entstandene **11** ist nach Smp., IR., NMR. und GC. identisch mit dem durch baseninduzierte doppelte Dehydrobromierung aus 2,4,6-Tribromcyclooctan-1,5-dion hergestellten Produkt [12].

Fractionen 259–264 (124 mg) in Äther gelöst und an 10 g Kieselgel chromatographiert; Elution mit Äther; 58 Fractionen à ca. 5 ml. Fractionen 7–9 (47 mg) aus  $CCl_4$  umkristallisiert: 35 mg syn-*Bishomochinon* (**5**), Smp. 100–101°.–UV. (Äthanol): Max. 280 (47).–IR. ( $CHCl_3$ ): 2976  $w$  (CH Cyclopropan); 1701  $s$  (C=O); 1678  $s$  (C=O); 992  $s$  (Cyclopropan).–NMR. (100 MHz;  $CDCl_3$ ):  $\delta = 2,26/D \times D$  ( $J = 10,0$  und  $5,4$ ), 4 Pr (H–C(1), H–C(3), H–C(5), H–C(7)); 1,89/ $T \times D$  ( $J = 5,4$  und  $-5,6$ ), 2 Pr (*endo*-H–C(4), *endo*-H–C(8)); 1,37/ $T \times D$  ( $J = 10,0$  und  $-5,6$ ), 2 Pr (*exo*-H–C(4), *exo*-H–C(8)).–NMR. (100 MHz;  $C_6D_6$ ):  $\delta = 1,65/D \times D$  ( $J = 10,0$  und  $5,4$ ), 4 Pr (H–C(1), H–C(3), H–C(5), H–C(7)); 0,97/ $T \times D$  ( $J = 5,4$  und  $-5,6$ ), 2 Pr (*endo*-H–C(4), *endo*-H–C(8)); 0,35/ $T \times D$  ( $J = 10,0$  und  $-5,6$ ), 2 Pr (*exo*-H–C(4), *exo*-H–C(8)).–MS.: 136 (59) ( $M^+$ ), 108 (11) ( $M^+ - CO$ ), 39 (100).

$C_8H_8O_2$  (136,15) Ber. C 70,58 H 5,92% Gef. C 70,68 H 6,08%.

*Produktverteilung bei der Reaktion des  $\alpha$ - resp.  $\beta$ -Isomers von 2,4,6,8-Tetrabromcyclooctan-1,5-dion (8a bzw. 8b) mit Kupferpulver.* Zum Vergleich der bei der Reaktion von **8a** resp. **8b** mit Kupferpulver entstehenden Gemische wurde wie folgt verfahren: 50 mg 2,4,6,8-Tetrabromcyclooctan-1,5-dion (reines **8a**, Smp. 196–198°, resp. **8b**, Smp. 225–226°) mit 165 mg (3,3fache Menge, 24 Mol-Äqu.) Kupferpulver gut verrieben und das Gemisch im waagrechten Sublimationsrohr 4 Std. bei  $150^\circ/10^{-2}$  Torr erhitzt, wobei sich das Produktgemisch als gelbliches, festes oder öliges Sublimat im kalten Teil des Rohres niederschlug. Mit jedem der beiden Tetrabromid-Isomere wurden 2 Versuche durchgeführt. Die Sublimat (12–17 mg) wurden mit Aceton aus dem Rohr herausgelöst und mit GC. untersucht (6% Polyphenyläther auf Chromosorb G; a) isotherm bei 217°, b) programmiert von 183–222°, 2°/Min.). In jedem Fall wurden 2–3 GC. aufgenommen. Trotz schlechter Reproduzierbarkeit der GC. sowohl bei gleichen als auch bei verschiedenen Bedingungen infolge eines Hintergrundes von Zersetzungsprodukten sowie Schwankungen in der Produktzusammensetzung bei verschiedenen Versuchen mit dem gleichen Isomer sind die Unterschiede der Ausbeuten ausgehend von **8a** und **8b** signifikant. Die prozentualen Anteile, gemittelt aus den verschiedenen Chromatogrammen und den beiden Versuchen, sind in der Reihenfolge der Retentionszeiten in Tabelle 1 angegeben.

2,2,4,4,6,6,8,8-Octadeuteriocyclooctan-1,5-dion (**13**). 3,0 g (21,5 mMol) Cyclooctan-1,5-dion (**7**), Smp. 66–67°, in einer Lösung von 1 Tropfen Triäthylamin in 10 ml  $D_2O$  2 1/2 Std. bei 20° stehengelassen und eingedampft. Nach zweimaliger Wiederholung dieser Operation Rückstand mit 30 ml Äther versetzt, 0,85 g (28%) zum Teil deuteriertes Aldol-Dimer **12** (siehe folgendes Experiment), Smp. 170–171°, abfiltriert, mit Äther gewaschen, Filtrat mit Petroläther versetzt, bis zur Sättigung eingengt und abgekühlt. Kristallisiert aus Äther umkristallisiert: 1,6 g (51%) 2,2,4,4,6,6,8,8-Octadeuteriocyclooctan-1,5-dion (**13**), Smp. 66–67°, mit  $97 \pm 2\%$  D in  $\alpha$ -Stellung zu den Carbonylgruppen (aus dem Integral-Verhältnis der Signale der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Protonen im NMR. bestimmt).–IR. (KBr): 2941  $m$  (CH); 2222  $w$  (CD); 2123  $w$  (CD); 1692  $s$  (C=O).–NMR. (60 MHz;  $D_2O$ ):  $\delta = 3,2-2,8/M$ , ca. 0,05 Pr (H–C(2), H–C(4), H–C(6), H–C(8)), d. h. 1,5% unausgetauschtes H in  $\alpha$ -Stellung; 2,61/ $S$ , 4 Pr ( $2 \times H-C(3)$ ,  $2 \times H-C(7)$ ).–NMR. (60 MHz;  $CDCl_3$ ):  $\delta = 2,7-2,3/M$ , 0,18 Pr (H–C(2), H–C(4), H–C(6), H–C(8)), d. h. 4,5% unausgetauschtes H in  $\alpha$ -Stellung; 2,13/ $S$ , 4 Pr ( $2 \times H-C(3)$ ,  $2 \times H-C(7)$ ).

1-(Cyclooct-2',6'-dion-1'-yl)-cyclooctan-1-ol-5-on (**12**) (Aldol-Dimer von Cyclooctan-1,5-dion (**7**)). Beim ersten Versuch, das Diketon **7** basenkatalysiert zu deuterieren, wurde als Hauptprodukt ein in Wasser und Äther schwerlösliches, zum Teil deuteriertes Dimer erhalten. Durch Verwendung von Wasser anstelle von Deuteriumoxid entstand unter gleichen Reaktionsbedingungen das undeuterierte Aldol-Dimer **12**: Lösung von 0,5 g (3,6 mMol) Cyclooctan-1,5-dion (**7**), Smp. 66–67°, in 5 ml  $H_2O$  mit 3 Tropfen Triäthylamin versetzt und 11 Tage bei Zimmertemperatur stehengelassen, Festkörper abgesaugt, mit  $H_2O$  und Äther gewaschen: 250 mg (50%) 1-(Cyclooct-2',6'-

dion-1'-yl)-cyclooctan-1-ol-5-on (**12**), nach Umkristallisieren aus  $\text{CHCl}_3$  Smp. 171–172°. –IR. (KBr): 3401 *m* (OH); 2924 *m* (CH); 1706 *s* (C=O); 1681 *s* (C=O). –NMR. (60 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3,10/S$ , 1 Pr (–OH); 3,1–1,2/komplexe Signalgruppe, 23 Pr (restliche H). Bei Zugabe von einigen Tropfen  $\text{CF}_3\text{COOH}$  verschwindet das scharfe Singlett bei 3,1 ppm. –MS.: 280 (7) ( $M^+$ ); 262 (11) ( $M^+ - \text{H}_2\text{O}$ ); 252 (3) ( $M^+ - \text{CO}$ ); 140 (27) ( $M^+ - \text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2$ ); 55 (100).

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_4$  (280,36) Ber. C 68,54 H 8,63% Gef. C 68,25 H 8,76%

$\beta$ -2,4,6,8-Tetrabrom-2,4,6,8-tetradeuteriocyclooctan-1,5-dion (**14**). Lösung von 1,11 g (7,5 mMol) des oben beschriebenen Octadeuteriocyclooctan-1,5-dions (**13**), Smp. 66–67°, in 20 ml wasserfreiem THF mit der Lösung von 11,6 g (30,8 mMol, 4,1 Mol-Äqu.) PTT in 40 ml THF versetzt. Nach  $\frac{1}{2}$  Std. Stehen bei 20° Festkörper abgesaugt, mit THF gewaschen, Filtrat eingedampft, Rückstand in Aceton aufgenommen,  $\text{H}_2\text{O}$  zugegeben und Produkt mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Organische Lösung eingedampft, Rückstand mit  $\text{CCl}_4$  digeriert und Festkörper abgesaugt: 535 mg (15%)  $\beta$ -2,4,6,8-Tetrabrom-2,4,6,8-tetradeuteriocyclooctan-1,5-dion (**14**), nach Umkristallisieren aus  $\text{CHCl}_3$  450 mg (13%) **14**, Smp. 223–224°. Die spektroskopischen Daten dieses Tetrabromids werden in einer separaten Publikation beschrieben.

anti-1,3,5,7-Tetradeuterio-bishomochinon (**15**). 300 mg (0,65 mMol)  $\beta$ -2,4,6,8-Tetrabrom-2,4,6,8-tetradeuteriocyclooctan-1,5-dion (**14**), Smp. 223–224°, mit 1,0 g Kupferpulver verrieben und das Gemisch im Sublimationsrohr 2 Std. auf 180°/20 Torr erhitzt. Sublimat aus  $\text{CHCl}_3/\text{CCl}_4$  umkristallisiert: 26 mg (29%) anti-1,3,5,7-Tetradeuteriobishomochinon (**15**), Smp. 183–184°. –IR. (KBr): 3077 *w* (CH Cyclopropan); 2268 *w* (CD Cyclopropan); 1675 *s* (C=O); 1038 *m* (Cyclopropan). –NMR. (60 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 2,3\text{--}1,8/M$ , 0,64 Pr (16% von 4 Pr) (H–C(1), H–C(3), H–C(5), H–C(7)), d. h. 84% D in  $\alpha$ -Stellung; 1,64 und 1,22/*AB*-Quartett ( $J = -5,3$ ), 4 Pr (*exo*-H–C(4), *exo*-H–C(8) resp. *endo*-H–C(4), *endo*-H–C(8)).

anti-trans- (**16**) und anti-cis-Tricyclo[5.1.0.0<sup>3,5</sup>]octan-2,6-diol (**18**). Lösung von 0,40 g (2,9 mMol) anti-Bishomochinon (**4**), Smp. 183–184°, in 30 ml Methanol mit 0,80 g (21 mMol, 7,2 Mol-Äqu.)  $\text{NaBH}_4$  in 40 ml  $\text{H}_2\text{O}$  versetzt. Nach 20 Std. Stehen bei 20° Gemisch eingedampft, Rückstand mit Aceton eluiert und Extrakte eingedampft: 0,40 g (97%) rohes Gemisch von anti-trans- (**16**) und anti-cis-Tricyclo[5.1.0.0<sup>3,5</sup>]octan-2,6-diol (**18**), Smp. 79–80° [Isomerenverhältnis gemäss NMR.-Integration der Carbinolprotonen-Signale von **16** ( $\delta = 4,5\text{--}4,3$  ppm) und **18** ( $\delta = 4,3\text{--}4,1$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ ) **16**:**18** = ca. 3:2]. –IR. ( $\text{CHCl}_3$ ): 3571 *m* (freie OH); 3436 *w* (assoziierte OH); 2994 *m* ( $\text{CH}_2$  Cyclopropan); 2899 *w* (CH Cyclopropan); 1018 *w* (Cyclopropan). –NMR. (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ; als Standard wurde  $\text{CHCl}_3 = 7,25$  ppm verwendet):  $\delta = 4,37/M$ , 1,2 Pr (ca. 60% **16**, H–C(2), H–C(6)); 4,23/*D*  $\times$  *D* ( $J = 5,0$  und 2,8), 0,8 Pr (ca. 40% **18**, H–C(2), H–C(6)); 2,16/*S* (breit), 2 Pr (–OH); 1,2–0,3/*M*, 8 Pr (Cyclopropan-H). –NMR. (100 MHz;  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )<sup>21</sup>):  $\delta = 4,2\text{--}4,0/M$  (nicht aufgelöst), ca. 2 Pr (H–C(2), H–C(6)); 3,62/*D* ( $J = 6,2$ ), ca. 1,2 Pr (**16**, –OH); 3,49/*D* ( $J = 4,5$ ), ca. 0,8 Pr (**18**, –OH); 1,2–0,1/*M*, ca. 8 Pr (Cyclopropan-H). –GC. (8% FFAP auf Chromosorb G, 5 Fuss  $\times$   $\frac{1}{8}$  Zoll, Ofentemperatur 150°, ca. 25 ml/Min. Stickstoff): Retentionszeit 40 Min. (**16**), 47 Min. (**18**).

$\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2$  (140,19) Ber. C 68,55 H 8,63% Gef. C 68,09 H 8,72%

Durch fraktionierte Kristallisation von 0,4 g Gemisch der stereomeren Diole **16** und **18** aus Benzol zunächst 50 mg des in Benzol schwerer löslichen anti-cis-Tricyclo[5.1.0.0<sup>3,5</sup>]octan-2,6-diols (**18**), Smp. 105–106°. –NMR. (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4,27/D \times D$  ( $J = 5,0$  und 2,8), 2 Pr (H–C(2), H–C(6)); 1,76/*S* (breit), 2 Pr (–OH); 1,30–0,80/*M*, 4 Pr (H–C(1), H–C(3), H–C(5), H–C(7)); 0,75–0,35/*M*, 4 Pr (2  $\times$  H–C(4), 2  $\times$  H–C(8)). –NMR. (100 MHz;  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ )<sup>22</sup>):  $\delta = 4,14/D \times D \times D$  ( $J = 5,0$  und 4,5 und 2,8), 2 Pr (H–C(2), H–C(6)); 3,62/*D* ( $J = 4,5$ ), 2 Pr (–OH); 1,10–0,70/*M*, 4 Pr (H–C(1), H–C(3), H–C(5), H–C(7)); 0,60–0,30/*M*, 4 Pr (2  $\times$  H–C(4), 2  $\times$  H–C(8)).

Durch Anreicherung von **16** in den Mutterlösungen dann 24 mg Isomerenmischung, Smp. 97–98° [gemäss NMR.-Integration der Hydroxylprotonensignale (in  $\text{CD}_3\text{COCD}_3$ -Lösung) 85% anti-trans-Tricyclo[5.1.0.0<sup>3,5</sup>]octan-2,6-diol (**16**) neben 15% **18**]. –NMR. (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4,50\text{--}4,30/M$ , (**16**, H–C(2), H–C(6)); 4,26/*D*  $\times$  *D* ( $J = 5,0$  und 2,8), (**18**, H–C(2), H–C(6)): Das Integral dieser bei-

<sup>21</sup>) Das Spektrum wurde nicht integriert; die angegebenen Intensitäten sind Schätzungen der relativen Signalflächen.

<sup>22</sup>) Die Integrale der Signale wurden in einem auf  $\text{CHCl}_3$  eingelockten Spektrum bestimmt.

den Signalgruppen entspricht 2 Pr; 2,73/S (breit), 2 Pr (**16** und **18**, –OH); 1,2–0,3/M, 8 Pr (**16** und **18**, Cyclopropan-H). – NMR. (100 MHz; CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>)<sup>22)</sup>:  $\delta = 4,25\text{--}4,05/M$ , 2 Pr (**16** und **18**, H–C(2), H–C(6)); 3,71/D ( $J = 6,2$ ), 1,7 Pr (85% **16**, –OH); 3,60/D ( $J = 4,5$ ), 0,3 Pr (15% **18**, –OH); 1,1–0,1/M, 8 Pr (**16** und **18**, Cyclopropan-H).

2,6-Diacetoxy-anti-cis-tricyclo[5.1.0.0<sup>3,5</sup>]octan (**19**). Lösung von 10 mg *anti-cis*-Tricyclo[5.1.0.0<sup>3,5</sup>]octan-2,6-diol (**18**), Smp. 105–106°, in 2 ml Pyridin mit 0,3 ml 12% Acetanhydrid in Pyridin versetzt. Gemisch nach 1½ Tagen Stehen bei 20° auf Eis gegossen, wässrige Lösung mit Äther extrahiert, Extrakte eingedampft und bei 90°/10<sup>–2</sup> Torr destilliert: 13 mg (80%) gelbliches 2,6-Diacetoxy-anti-cis-Tricyclo[5.1.0.0<sup>3,5</sup>]octan (**19**). Nach Chromatographie an 3 g Kieselgel (Elution mit Äther/Petroläther 1:1 (vol.)) 9 mg **19**. – NMR. (100 MHz; CCl<sub>4</sub>)<sup>21)</sup>:  $\delta = 5,11/D \times D$  ( $J = 5,5$  und 2,7), ca. 2 Pr (H–C(2), H–C(6)); 2,00/S, ca. 6 Pr (Acetyl-CH<sub>3</sub>); 1,4–0,3/M, ca. 8 Pr (Cyclopropan-H).

2,6-Diacetoxy-anti-trans-tricyclo[5.1.0.0<sup>3,5</sup>]octan (**17**). 71 mg des Gemisches von *anti-trans*- und *anti-cis*-Tricyclo[5.1.0.0<sup>3,5</sup>]octan-2,6-diol (**16** bzw. **18**, *trans*-Diol **16** angereichert) in 5 ml Pyridin mit 0,23 ml Acetanhydrid versetzt. Nach 20 Std. bei 20° farblose Lösung auf Eis gegossen, Produkt mit Äther extrahiert und bei 90°/10<sup>–2</sup> Torr destilliert: 93 mg (82%) Gemisch der Diacetate **17** und **19**. Nach Chromatographie an 10 g Kieselgel (Elution mit Äther/Petroläther 1:1 (vol.)) 9 mg reines 2,6-Diacetoxy-*anti-trans*-tricyclo[5.1.0.0<sup>3,5</sup>]octan (**17**), Smp. 60–61°. – NMR. (100 MHz; CCl<sub>4</sub>):  $\delta = 5,25\text{--}5,10/M$ , 2 Pr (H–C(2), H–C(6)); 2,00/S, 6 Pr (Acetyl-CH<sub>3</sub>); 1,4–0,5/M, 8 Pr (Cyclopropan-H).

Reduktion von *syn*-Bishomochinon (**5**) zum Gemisch der Diole **20–22**. Lösung von 15 mg *syn*-Bishomochinon (**5**), Smp. 100–101°, in 1 ml Methanol zur Lösung von 30 mg NaBH<sub>4</sub> in 1 ml H<sub>2</sub>O getropft. Nach 17 Std. bei 20° Gemisch eingedampft, Rückstand mit Aceton eluiert und filtrierter Extrakt eingedampft: 13 mg (89%) Rohprodukt. Nach Sublimation bei 110°/10<sup>–2</sup> Torr 11 mg (71%) farbloses Gemisch der *syn*-Tricyclo[5.1.0.0<sup>3,5</sup>]octan-2,6-diole **20–22**, Smp. 108–111°. Verhältnis der Isomere **A**:**B**:**C** gemäss Integration der Carbinolprotonen-Signale im NMR.: ca. 15:3:2. – NMR. (100 MHz; CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>)<sup>23)</sup>:  $\delta = 4,75\text{--}4,45/M$ , 1,5 Pr (ca. 75% Isomer **A**, H–C(2), H–C(6)); 4,30–4,10/M, 0,3 Pr (ca. 15% Isomer **B**, H–C(2), H–C(6)); 4,10–3,90/M, 0,2 Pr (ca. 10% Isomer **C**, H–C(2), H–C(6)); 3,41/D (breit) ( $J = 6$ ), 1,5 Pr (ca. 75% Isomer **A**, –OH); 3,0–2,1/M, 4 Pr (H–C(1), H–C(3), H–C(5), H–C(7)); 0,60/T × D ( $J = 5,3$  und –5,3), 1,5 Pr (ca. 75% Isomer **A**, *endo*-H–C(4), *endo*-H–C(8)); 0,8–0,1/M, ca. 2 Pr<sup>24)</sup> (*exo*-H–C(4), *exo*-H–C(8)).

Reduktion von *anti-1*-Brom-bishomochinon (**11**) zu *anti*-Bishomochinon (**4**). Lösung von 20 mg *anti-1*-Brom-bishomochinon (**11**), Smp. 166–167°, in 2 ml Eisessig mit 2 Spatelspitzen Zinkstaub versetzt und einige Min. unter Rückfluss erhitzt. Gemisch filtriert, Festkörper mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und H<sub>2</sub>O gewaschen. Filtrat ausgeschüttelt, wässrige Phase mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Nach Eindampfen der vereinigten organischen Phasen **11** mg (87%) farbloses *anti*-Bishomochinon (**4**), nach Umkristallisieren aus Aceton Smp. 185–186°, nach GC. und IR. identisch mit dem oben beschriebenen **4**.

Reduktion von *anti-1,3*-Dibrom-bishomochinon (**9**) zu einem *anti-1,3*-Dibromtricyclo[5.1.0.0<sup>3,5</sup>]octan-2,6-diol (**23**). Lösung von 200 mg (8 Mol-Äqu.) NaBH<sub>4</sub> in 2 ml H<sub>2</sub>O zur Lösung von 200 mg *anti-1,3*-Dibrom-bishomochinon (**9**), Smp. 146–147°, in 10 ml Methanol tropfenweise zugegeben. Nach 1 Std. bei 20° eingedampft, farbloser kristalliner Rückstand mit 5 ml H<sub>2</sub>O versetzt und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Nach Eindampfen der organischen Lösung 187 mg (92%) kristallines rohes *anti-1,3*-Dibrom-tricyclo[5.1.0.0<sup>3,5</sup>]octan-2,6-diol (**23**), nach zweimaligem Umkristallisieren aus Benzol Smp. 143–144,5°. – IR. (KBr): 3236 s (OH, assoz.); 2890 w (CH); 1025 s (Cyclopropan). – NMR. (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 4,80/D$  ( $J = 6,0$ ), 1 Pr (H–C(2)); 4,73–4,45/M, 1 Pr (H–C(6)); 3,10/D ( $J = 6,0$ ), 1 Pr (HO–C(2)); 2,46/D ( $J = 8,6$ ), 1 Pr (HO–C(6)); 2,00–1,10/M, 6 Pr (Cyclopropan-H). – NMR. (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>/CF<sub>3</sub>COOH):  $\delta = 4,91/S$ , 1 Pr (H–C(2)); 4,86–4,70/M, 1 Pr (H–C(6)); 2,05–1,15/M, 6 Pr (Cyclopropan-H).

C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (297,99) Ber. C 32,25 H 3,38 Br 53,63% Gef. C 32,27 H 3,37 Br 52,07%

Reduktion von *anti-1*-Brom-bishomochinon (**11**) zum Gemisch der *anti-1*-Brom-tricyclo[5.1.0.0<sup>3,5</sup>]octan-2,6-diole (**24–27**). Lösung von 200 mg (0,93 mMol) *anti-1*-Brom-bishomochinon (**11**), Smp. 166–167°, in 10 ml Methanol mit der Lösung von 280 mg (7,4 mMol, 8 Mol-Äqu.)

<sup>23)</sup> Die fehlenden Protonen sind von den angegebenen Signalgruppen verdeckt.

<sup>24)</sup> Das Integral dieses Multipletts konnte wegen der Nähe des TMS-Signals nicht ausgewertet werden.

NaBH<sub>4</sub> in 3 ml H<sub>2</sub>O versetzt. Nach 2 Std. Stehen bei 20° Gemisch eingedampft, Rückstand in 10 ml H<sub>2</sub>O aufgenommen, mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Nach Eindampfen der organischen Lösung 123 mg (60%) öliges Gemisch der anti-1-Brom-tricyclo[5.1.0.0<sup>3,5</sup>]octan-2,6-diole (**24** – **27**) (gemäss Integration der Carbinolprotonen-Signale im NMR.-Spektrum des Rohgemisches: 71% anti-cis-cis-1-Brom-tricyclooctan[5.1.0.0<sup>3,5</sup>]octan-2,6-diol (**24**, beide Hydroxylgruppen *cis* zum Brom)). – NMR. (100 MHz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)<sup>25</sup>:  $\delta = 4,58/D$  ( $J = 3,0$ ), 0,16 Pr (16% Isomer **A**, H–C(2)); 4,38/ $D$  ( $J = 6,1$ ), 0,71 Pr (71% **24**, H–C(2)); 4,20/ $D \times D$  ( $J = 6,1$  und 3,8), 0,71 Pr (71% **24**, H–C(6)); 4,02–3,89/ $M$ , 0,13 Pr (13% Isomer **B**, H–C(6)); 3,39/ $S$  (breit), 2 Pr (–OH); 1,69/ $D \times D \times D$ , ca. 1 Pr<sup>25</sup> ( $J = 9,0$  und 6,2 und 3,8), (**24**, H–C(7)); 1,60–0,85/ $M$ , 4 Pr (H–C(3), H–C(5), *endo*-H–C(8), *exo*-H–C(8)); 0,85–0,1/ $M$ ,<sup>24</sup> (*endo*-H–C(4), *exo*-H–C(4)). – NMR. (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>)<sup>25</sup>:  $\delta = 4,65$ –4,35/ $M$ , 1,87 Pr (16% Isomer **A**, H–C(2), H–C(6), 71% **24**, H–C(2), H–C(6), 13% Isomer **B**, H–C(2)); 4,10–3,95/ $M$ , 0,13 Pr (13% Isomer **B**, H–C(6)); 3,1/ $S$  (breit), 2 Pr (–OH); 1,74/ $D \times D \times D$  ( $J = 9,5$  und 5,7 und 3,6), ca. 1 Pr<sup>25</sup> (**24**, H–C(7)); 1,60–0,97/ $M$ , 4 Pr (H–C(3), H–C(5), *endo*-H–C(8), *exo*-H–C(8)); 0,97–0,50/ $M$ ,<sup>24</sup> (*endo*-H–C(4), *exo*-H–C(4)). Durch Einstrahlen bei  $\delta = 4,5$  ppm:  $\delta = 1,74/D \times D$ , ( $J = 9,5$  und 5,7).

## LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. Yogev, J. Heller & A. S. Dreiding, *Chimia* **23**, 411 (1969).
- [2] W. C. Howell, M. Ktenas & J. M. MacDonald, *Tetrahedron Letters* **1964**, 1719.
- [3] M. Gordon, W. C. Howell, C. H. Jackson & J. B. Stothers, *Canad. J. Chemistry* **49**, 143 (1971).
- [4] B. Eistert, H. Fink, J. Riedinger, H.-G. Hahn & H. Dürr, *Chem. Ber.* **102**, 3111 (1969).
- [5] a) A. J. S. Sorrie & R. H. Thomson, *J. chem. Soc.* **1955**, 2238; b) G. L. Buchanan & J. K. Sutherland, *ibid.* **1956**, 2620.
- [6] H. v. Pechmann & E. Seel, *Chem. Ber.* **32**, 2292 (1899); L. F. Fieser & M. A. Peters, *J. Amer. chem. Soc.* **53**, 4080 (1931); C. J. P. Spruit, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* **74**, 737 (1955).
- [7] G. L. Buchanan, R. A. Raphael & R. Taylor, persönl. Mitteilung.
- [8] G. I. Glover, R. B. Smith & H. Rapoport, *J. Amer. chem. Soc.* **87**, 2003 (1965).
- [9] A. C. Cope & W. R. Schmitz, *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 3056 (1950); H. E. Holmquist, J. C. Sauer, V. A. Engelhardt & B. W. Hawk, *ibid.* **81**, 3686 (1959), und dort zitierte Literatur.
- [10] A. Marquet, M. Dvolaitzky, H. B. Kagan, L. Mamlok, C. Ouannes & J. Jacques, *Bull. Soc. chim. France* **1961**, 1822.
- [11] J. M. Conia, *Angew. Chem.* **80**, 578 (1968), und dort zitierte Lit.
- [12] J. Heller, A. S. Dreiding, R. Grieb & A. Niggli, *Angew. Chem.* **84**, 170 (1972).
- [13] a) W. D. Kumler, R. Boikess, P. Bruck & S. Winstein, *J. Amer. chem. Soc.* **86**, 3126 (1964); b) M. Mühlstädt, H. van Phiet, J. Graefe & H. Frischleder, *Tetrahedron* **24**, 6075 (1968); H. Frischleder, J. Graefe, H. van Phiet & M. Mühlstädt, *ibid.* **25**, 2081 (1969); c) G. Reck, *ibid.* **26**, 599 (1970).
- [14] a) K. B. Wiberg & B. J. Nist, *J. Amer. chem. Soc.* **85**, 2788 (1963); b) D. J. Patel, M. E. H. Howden & J. D. Roberts, *ibid.* **85**, 3218 (1963); c) H. Suhr, «Anwendungen der Kernmagnetischen Resonanz in der organischen Chemie», S. 105, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1965); d) S. Sternhell, *Quart. Rev.* **23**, 236 (1969).
- [15] S. Castellano & A. A. Bothner-By, *J. chem. Physics* **41**, 3863 (1964).
- [16] B. V. Cheney, *J. Amer. chem. Soc.* **90**, 5386 (1968); D. J. Frost & J. Barzilay, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* **90**, 705 (1971).
- [17] J. Tadanier & W. Cole, *J. org. Chemistry* **27**, 4610 (1962); K. Tori & K. Kitahonoki, *J. Amer. chem. Soc.* **87**, 386 (1965); J.-L. Pierre & P. Arnaud, *Bull. Soc. chim. France* **1966**, 1040, 1690; H. C. Brown & A. Suzuki, *J. Amer. chem. Soc.* **89**, 1933 (1967); M. J. Jorgenson & T. Leung, *ibid.* **90**, 3769 (1968); S. Sarel, J. Yovell & M. Sarel-Imber, *Angew. Chem.* **80**, 592 (1968); A. de Meijere & C. Wettemeyer, *ibid.* **82**, 359 (1970); A. de Meijere, *ibid.* **82**, 934 (1970).
- [18] A. D. Buckingham, *Canad. J. Chemistry* **38**, 300 (1960).
- [19] H. Suhr, «Anwendungen der Kernmagnetischen Resonanz in der organischen Chemie», S. 36, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1965); J. W. ApSimon, W. G. Craig, P. V. Demarco, D. W. Mathieson, A. K. G. Nasser, L. Saunders & W. B. Whalley, *Chem. Commun.* **1966**, 754; G. J. Karabatsos, G. C. Sonnichsen, N. Hsi & D. J. Fenoglio, *J. Amer. chem. Soc.* **89**, 5067

<sup>25</sup>) Infolge des benachbarten Multipletts ist diese Integration nicht verlässlich.

- (1967); R. J. Stedman & L. S. Miller, *J. org. Chemistry* 32, 35 (1967); R. J. Stedman & L. D. Davis, *Tetrahedron Letters* 1968, 1871; J. W. ApSimon, P. V. Demarco, D. W. Mathieson, W. G. Craig, A. Karim, L. Saunders & W. B. Whalley, *Tetrahedron* 26, 119 (1970); C. W. Jefford & B. Waegell, *Bull. Soc. chim. belges* 79, 427 (1970).
- [20] N. S. Bhacca & D. H. Williams, «Applications of NMR.-Spectroscopy in Organic Chemistry», S. 163, Holden Day, San Francisco 1964; J. D. Connolly & R. McCrindle, *Chemistry & Ind.* 1965, 379; D. H. Williams & N. S. Bhacca, *Tetrahedron* 21, 1641, 2021 (1965).
- [21] H. Dürr, *Liebigs Ann. Chem.* 703, 109 (1967).
- [22] S. Sternhell, *Rev. Pure Appl. Chemistry* 14, 15 (1964); F. P. Johnson, A. Meleva & S. Sternhell, *Austr. J. Chemistry* 19, 1523 (1966).
- [23] M. Karplus, *J. Chem. Physics* 30, 11 (1959); *J. Amer. chem. Soc.* 85, 2870 (1963); W. A. Thomas, *Annual Review of NMR.-Spectroscopy* (E. F. Mooney), Vol. 1, S. 72, Academic Press, London and New York 1968.
- [24] M. Chérest, H. Felkin & N. Prudent, *Tetrahedron Letters* 1968, 2199.
- [25] A. Bowers, T. G. Halsall, E. R. H. Jones & A. J. Lemin, *J. chem. Soc.* 1953, 2548.

## 104. L-Leucyl-sarkosyl-L-phenylalanin, Synthese und Wirkung auf die Aminopeptidasen I und II von *Bacillus stearothermophilus*

von Rolf Jost, Aung Tun-Kyi, Erwin Stoll und Herbert Zuber

Institut für Molekularbiologie und Biophysik,  
Bidenössische Technische Hochschule Zürich, 8049 Zürich

(8. 2. 72)

*Summary.* The synthesis of L-leucyl-sarcosyl-L-phenylalanine is described. This tripeptide resists hydrolysis by the aminopeptidases AP I and AP II from *Bacillus stearothermophilus*. The peptide is a reversible inhibitor of both enzymes. The inhibition constant for AP I is  $5 \times 10^{-3}$  mol/l and  $1.5 \times 10^{-3}$  mol/l for AP II.

In the hydrolysis of leucine *p*-nitroanilide we observed noncompetitive inhibition by leucyl-sarcosyl-phenylalanine with both enzymes.

With dipeptide substrates however, the inhibitory effect of leucyl-sarcosyl-phenylalanine was drastically reduced by saturating substrate concentrations.

### *Abkürzungen*

Bpoc: 2-*p*-Biphenyl-iso-propyloxycarbonyl-; DCCI: N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid; LNA: Leucin-*p*-nitroanilid; Hepes: N-(2-hydroxyäthyl)piperazin-N'-2-äthansulfonat; NMM: N-Methylmorpholin; DCHA: Dicyclohexylammonium -.

### *Enzyme*

AP I: Thermophile Aminopeptidase aus *Bacillus stearothermophilus* (Mol.-Gew. 400000). Das Enzym besitzt eine breite Spezifität bezüglich Oligopeptiden. Es hydrolysiert LNA mässig gut.

AP II: Eine weitere Aminopeptidase aus *B. stearothermophilus* mit geringem Mol.-Gew. Das Enzym besitzt eine relativ geringe Aktivität gegenüber Di- und Tripeptiden, dagegen eine sehr hohe Aktivität gegenüber LNA.

Spezifische und reversible Aminopeptidaseinhibitoren sind bis heute unbekannt geblieben.

In dieser Arbeit beschreiben wir erste Versuche, mikrobielle Aminopeptidasen durch ein substratanaloges, jedoch nicht hydrolysierbares Tripeptid zu hemmen.