

These results show that substituents in α -position not only slow down the first step of the reaction, but in the case of Cu^{2+} also strongly inhibit the interconversion to the square planar end product. α -Methyl groups are thought to interact sterically more strongly than similar groups in β -position.

This work was supported by the *Schweizerischer Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* (grant N. 2.0500.73) and this is gratefully acknowledged. We also wish to express our gratitude to *Ciba-Geigy AG* Basel for the assistance with NMR. measurements and elemental microanalyses.

REFERENCES

- [1] L. Hertli & Th. A. Kaden, *Helv.* 57, 1328 (1974).
- [2] Th. A. Kaden, *Helv.* 53, 617 (1970).
- [3] R. Buxtorf & Th. A. Kaden, *Helv.* 57, 1035 (1974).
- [4] T. S. Turan & D. B. Rorabacher, *Inorg. Chemistry* 11, 288 (1972).
- [5] R. G. Wilkins, *Accounts chem. Res.* 3, 408 (1970).
- [6] Th. A. Kaden, *Helv.* 54, 2307 (1971).
- [7] H. B. Jonassen & B. E. Douglas, *J. Amer. chem. Soc.* 71, 4094 (1949).
- [8] N. F. Curtis & C. W. Reader, *J. chem. Soc.* 1971, 1771.
- [9] S. C. Cummings & R. E. Sievers, *Inorg. Chemistry* 9, 1131 (1970).
- [10] J. Martin & S. C. Cummings, *Inorg. Chemistry* 12, 1477 (1973).
- [11] Th. A. Kaden & A. Zuberbühler, *Talanta* 18, 61 (1971).
- [12] R. Buxtorf, W. Steinmann & Th. A. Kaden, *Chimia* 28, 15 (1974).
- [13] E. K. Barefield & F. Wagner, *Inorg. Chemistry* 12, 2435 (1973).
- [14] J. Billo, *Inorg. nuclear Chemistry Letters* 10, 613 (1974).
- [15] R. Bauer, W. Robinson & D. Margerum, *Chem. Commun.* 1973, 289.
- [16] D. B. Rorabacher, *Inorg. Chemistry* 5, 1891 (1966).
- [17] Th. A. Kaden, *Proceeding XVI ICC, Dublin 1974*, p. 3.46.

148. 2-Oxo- $9^{C(3)}$ -hydroxy- und 2-Oxo- $9^{C(7)}$ -hydroxy-bicyclo[3.3.1]nonan¹⁾

von Rudolf Otto Duthaler und Camille Ganter

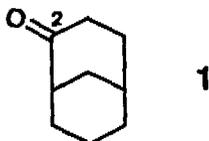
Laboratorium für Organische Chemie der Eidg. Technischen Hochschule, CH-8006 Zürich

(5. V. 75)

Summary. A synthesis of the two C(9) epimers **14** and **15** of 2-oxo-9-hydroxy-bicyclo[3.3.1]-nonane is described starting from the two C(2) epimers **3** and **4** of 2-hydroxy-9-oxo-bicyclo[3.3.1]-nonane.

Im Zusammenhang mit UV.-Bestrahlungen von 2-Oxo-bicyclo[3.3.1]nonan (**1**) [1] war es erforderlich, eine gezielte Synthese der beiden bisher unbekanntenen C(9)-Epimeren 2-Oxo- $9^{C(3)}$ -hydroxy- und 2-Oxo- $9^{C(7)}$ -hydroxy-bicyclo[3.3.1]nonan (**14** und **15**) auszuarbeiten.

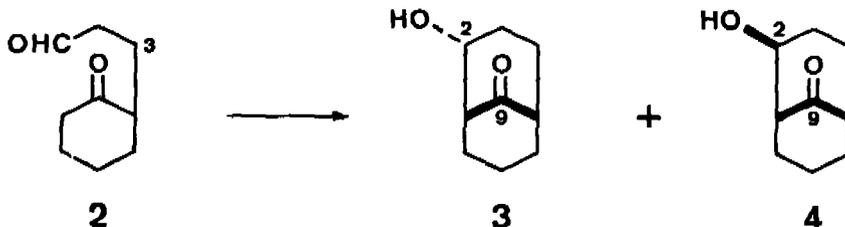
¹⁾ Mit den hochgestellten Indices C(3) werden diejenigen Substituenten an C(9) bezeichnet, die gegen C(3) hin und mit C(7) jene, welche gegen C(7) hin orientiert sind.



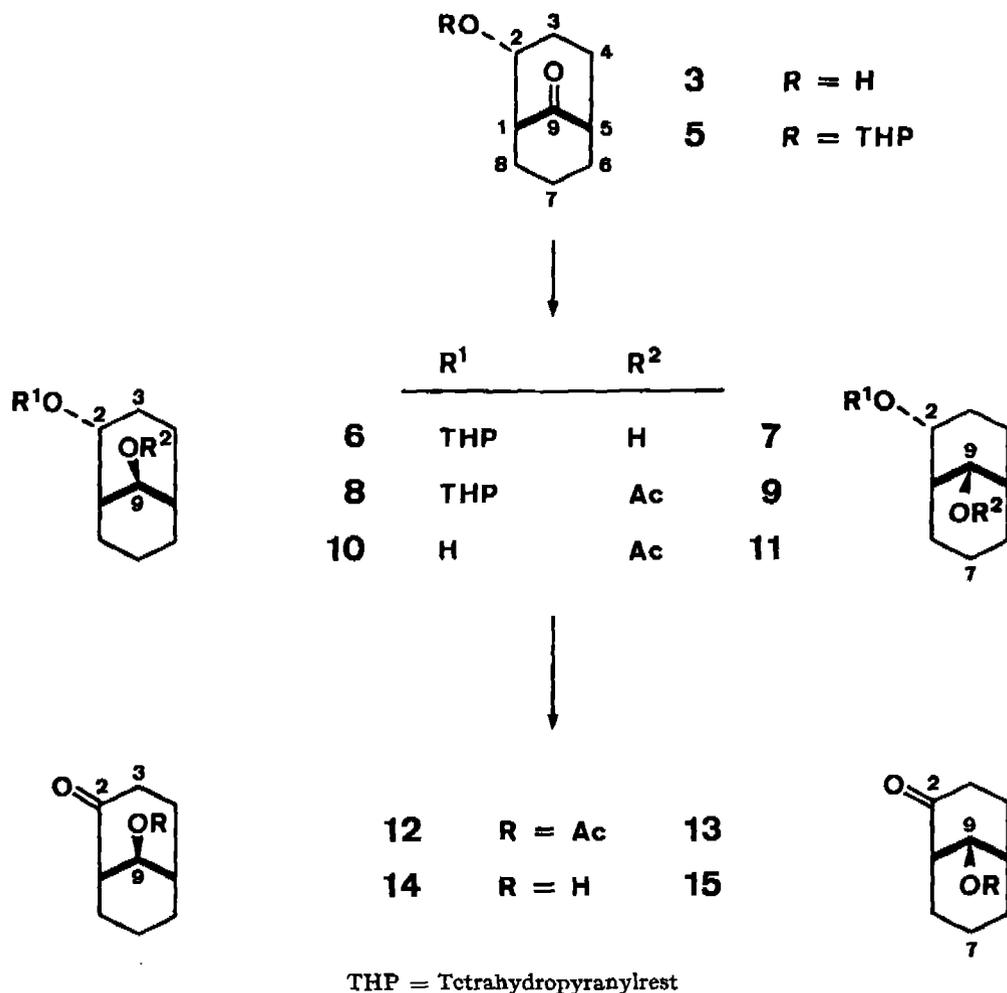
Als Ausgangsmaterialien verwendete man die beiden an C(2) epimeren Alkohole, *endo*-2- und *exo*-2-Hydroxy-9-oxo-bicyclo[3.3.1]nonan (**3** und **4**), welche auf verschiedenen Wegen dargestellt werden können²⁾. Im Verlauf unserer Arbeiten zur Synthese von **14** und **15** zeigte es sich, dass ein C(9)-Epimerengemisch der *exo*-2-substituierten Verbindungen **17** und **18** relativ einfach auftrennbar ist, hingegen ein C(9)-Epimerengemisch von *endo*-2-substituierten Verbindungen (**6** und **7** bzw. **8** und **9** oder **10** und **11**), wenn überhaupt, dann nur sehr mühsam. Ausgehend vom *endo*-Alkohol **3** beschränkten wir uns deshalb auf die Darstellung eines Gemisches der an C(9) epimeren Keto-alkohole **14** und **15**. Im Gegensatz dazu wurden ausgehend vom *exo*-Alkohol **4** aufgrund der Trennung des Gemisches von **17** und **18**, letztere sowie sämtliche nachfolgenden Verbindungen [**17** (\rightarrow **19** \rightarrow **21**) \rightarrow **22** \rightarrow **24** \rightarrow **12** \rightarrow **14** bzw. **18** \rightarrow **23** \rightarrow **25** \rightarrow **13** \rightarrow **15**] als reine Epimere hergestellt.

1. Edukt: *endo*-Alkohol **3**. Reduktion des aus *endo*-2-Hydroxy-9-oxo-bicyclo[3.3.1]nonan (**3**) dargestellten Tetrahydropyranyläthers **5** mit LiAlH_4 führte zu einem Gemisch der epimeren Alkohole **6** [$\text{HO}-\text{C}(9)^{\text{C}(3)}$] und **7** [$\text{HO}-\text{C}(9)^{\text{C}(7)}$] [IR. (CHCl_3): 3675, 3615, 3450 (breit)], welches durch Acetylierung (\rightarrow **8** + **9**) und anschließende Spaltung der Tetrahydropyranyläther zu einem Gemisch der *endo*-2-Hydroxy-9-acetate **10** und **11** [IR. (CCl_4): 3630, 1737, 1236] im Verhältnis von 63:37 umgewandelt wurde. Das Verhältnis konnte mittels NMR. vor allem anhand der Signale von $\text{H}-\text{C}(9)^{\text{C}(3)}$ und $\text{H}-\text{C}(9)^{\text{C}(7)}$ ermittelt werden. Die Zuordnung erfolgte rückschliessend aus der gas-chromatographisch ermittelten Zusammensetzung des Gemisches der durch Oxydation von **10** und **11** [\rightarrow Acetoxo-ketone **12** + **13**; IR. (CCl_4): 1742, 1714], gefolgt von basischer Hydrolyse erhaltenen Keto-alkohole **14** und **15**. Der Anteil an C(9)^{C(3)}-Alkohol **14** war bedeutend grösser.

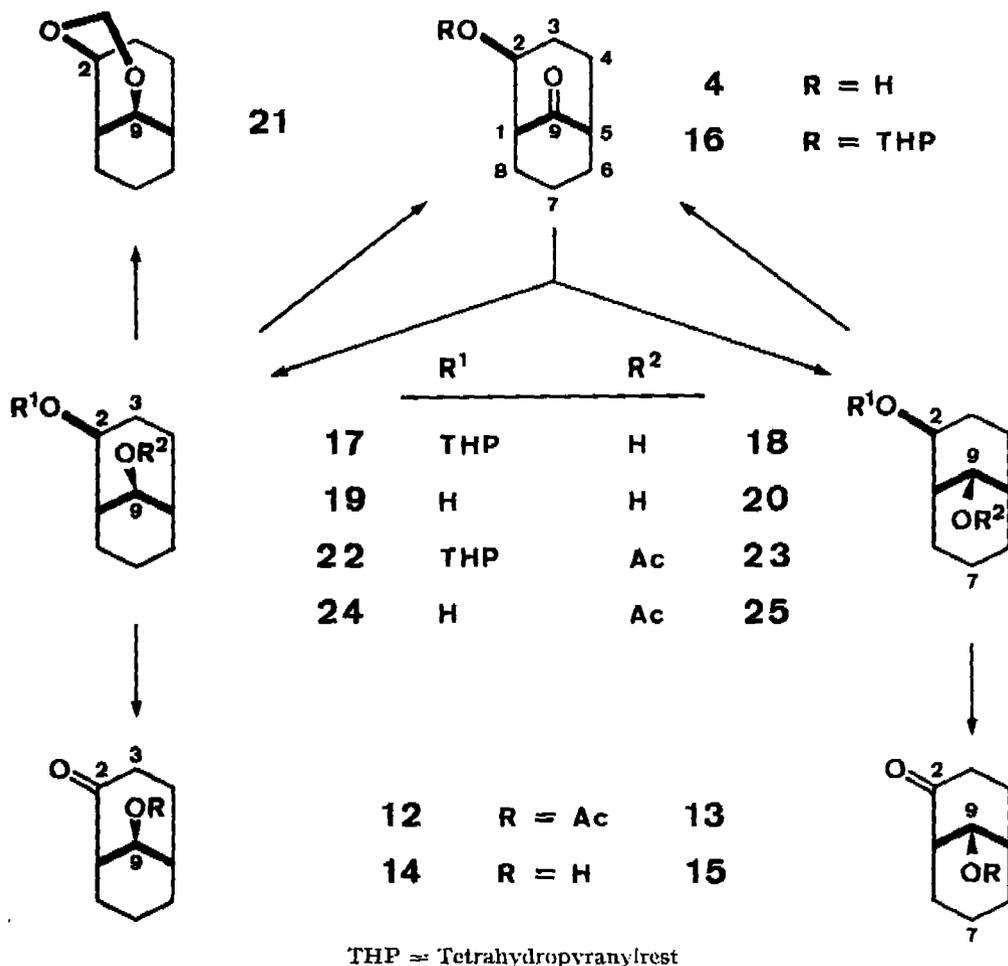
²⁾ Zur Synthese von **3** und **4** vgl. [2] und die dort aufgeführten Literaturstellen. In der vorliegenden Arbeit benützten wir eine Vorschrift von Allan & Wells [3], bei welcher ausgehend von 3-(2-Oxo-cyclohexyl)-propanal (**2**) ein ca. 1:1-Gemisch der beiden an C(2) epimeren Alkohole **3** und **4** entsteht. Im Gegensatz zu zwei von andern Autoren [2] [4] bereits beschriebenen



nen Verfahren trennten wir dieses Gemisch durch Chromatographie an Kieselgel in Hexan/Aceton 3:1 auf. Ferner ist zu bemerken, dass Behandlung des *endo*-Alkohols **3** mit Amberlite IR-120 (II⁺) wiederum zu einem ca. 1:1-Gemisch von **3** und **4** führt.



2. Edukt: *exo*-Alkohol 4. Reduktion des aus *exo*-2-Hydroxy-9-oxo-bicyclo[3.3.1]-nonan (4) hergestellten Tetrahydropyranyläthers 16 [IR.(CCl_4): 1730] lieferte je nach Reaktionsbedingungen unterschiedliche Gemische der Alkohole 17 und 18, welche an Kieselgel leicht aufgetrennt werden konnten. Reoxydation (CrO_3 /Pyridin in CH_2Cl_2) von 17 und 18 führte je zum Keton 16 zurück, womit gezeigt werden konnte, dass es sich bei den ersteren um zwei an C(9) epimere Alkohole handeln muss. Hinweise für die Konfigurationszuordnung von 17 ($HO-C(9)^{C(9)}$) und 18 ($HO-C(9)^{C(7)}$) lieferten bereits deren Gemischverhältnisse. Bei der Reduktion mit $LiAlH_4$ war es 92:8, mit Natrium/Isopropylalkohol 66:34. Infolge des *exo*-2-Substituenten in 16 ist vor allem bei der $LiAlH_4$ -Reduktion eine starke Bevorzugung des Hydridangriffs an C(9) von der weniger gehinderten C(7)-Seite und somit Bildung des C(9)^{C(9)}-Alkohols 17 zu erwarten. Die IR.-Spektren unterstützen diese Zuordnung. So beobachtet man bei 17 starke intramolekulare OH-Brücken [(CCl_4): 3540], bei 18 hingegen nur intermolekulare [(CCl_4): 3630, 3490 (breit)]. Einen eindeutigen Beweis lieferte schliesslich die erfolgreiche Umsetzung des aus 17 durch Tetrahydropyranylätherspaltung erhaltenen



Diols **19** [IR. (CCl₄): 3620, 3330 (breit)] mit Formaldehyd-dimethylacetal zum tricyclischen Acetal **21** [NMR. (CCl₄): 4,69/*d* und 5,16/*d*, *J*_{gem} je 5,5, -O-CH₂-O-]. Eine solche Acetalbildung wäre ausgehend vom C(9)-epimeren Diol **20** nicht möglich.

Zu den gewünschten Hydroxy-Ketonen **14** und **15** gelangte man schliesslich auf folgende Weise: Acetylierung des C(9)^{C(8)}-Alkohols **17** (→ **22**) gefolgt von saurer Hydrolyse lieferte das *exo*-2-Hydroxy-9^{C(8)}-acetat **24** [IR. (CCl₄): 3610, 1748], welches mit CrO₃/Pyridin in CH₂Cl₂ zum Keto-acetat **12** [IR. (CCl₄): 1743, 1716] oxydiert wurde. Behandlung von **12** mit einer methanolischen K₂CO₃-Lösung ergab sodann das 9^{C(8)}-Hydroxy-keton **14** [IR. (CHCl₃): 3610, 3440 (breit), 1705].

Durch analoge Reaktionsfolge konnte der C(9)^{C(7)}-Alkohol **18** über das Acetat **23** zum *exo*-2-Hydroxy-9^{C(7)}-acetat **25** [IR. (CHCl₃): 3620, 3480 (breit), 1730] und letzteres durch Oxydation [→ **13**; IR. (CCl₄): 1740, 1714] gefolgt von basischer Hydrolyse zum 9^{C(7)}-Hydroxy-keton **15** [IR. (CCl₄): 3620, 3450 (breit), 1705] umgewandelt werden.

Dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung und der Ciba-Geigy AG, Basel, danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen, vgl. [5].

Gemisch von endo-2-(2-Tetrahydropyran-yl-oxo)-9^{C(3)}-hydroxy- und endo-2-(2-Tetrahydropyran-yl-oxo)-9^{C(7)}-hydroxy-bicyclo[3.3.1]nonan (6 und 7). Zu einer Lösung von 195,3 mg (1,27 mmol endo-3²) in 0,5 ml 2,3-Dihydropyran³⁾ gab man bei 0° ca. 10 mg *p*-Toluolsulfonsäure. Nach je 30 Min. Rühren bei 0° und anschliessend bei Raumtemperatur (RT.) nahm man in CH₂Cl₂ auf und wusch einmal mit 10proz. KHCO₃- sowie 2mal mit ges. NaCl-Lösung. Die Waschlösungen wurden 2mal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Eine Lösung des Rückstands der organischen Phasen (696 mg) in 25 ml abs. Äther tropfte man bei 0° unter Rühren zu einer Suspension von 282 mg (7,5 mmol) LiAlH₄ in 30 ml Äther. Nach 2 Std. Kochen unter Rückfluss wurde auf 0° gekühlt, Celite zugegeben und durch tropfenweise Zugabe von ges. (NH₄)₂SO₄-Lösung hydrolysiert. Man kochte 1 Std. unter Rückfluss und filtrierte dann durch Celite. Chromatographie des Rückstands des Filtrats (628 mg) an 60 g Kieselgel in Hexan/Aceton 2:1 lieferte 245 mg (80,5% bzgl. 3) eines Gemisches der beiden an C(9) epimeren Alkohole 6 und 7. - IR.: 3675, 3615, 3450 (br.), 1485, 1452, 1440, 1378, 1350, 1320, 1272, 1150, 1125 s, 1112 s, 1069 s, 1055, 1043, 1020 s, 1010 s, 970, 941, 897, 888, 880, 862, 838. - MS. (A): 240 (M⁺, 1,6), 222 (4), 156 (2,5), 155 (3), 154 (4), 138 (16), 121 (100), 94 (32,5), 85 (200), 79 (36), 67 (50), 57 (36), 55 (32), 43 (37), 41 (45); C₁₄H₂₄O₃ = 240.

Gemisch von endo-2-Hydroxy-9^{C(3)}-acetoxy- und endo-2-Hydroxy-9^{C(7)}-acetoxy-bicyclo[3.3.1]nonan (10 und 11). Eine Lösung von 245 mg (1,02 mmol) eines obigen Gemisches der an C(9) epimeren Alkohole 6 und 7 in je 1,5 ml Acetanhydrid und Pyridin wurde über Nacht bei RT. stehen gelassen. Man entfernte die Reagentien durch azeotrope Destillation mit Hexan. Chromatographie des Rohprodukts (262,5 mg) in Hexan/Aceton 10:1 lieferte 181 mg (63%) Acetatgemisch 8 + 9, welches in 12 ml CH₃OH gelöst mit 24 µl Methansulfonsäure 12 Min. bei RT. gerührt wurde. Man nahm das Gemisch in CH₂Cl₂ auf und wusch einmal mit 10proz. KHCO₃- sowie 2mal mit ges. NaCl-Lösung. Die Wasserphasen wurden 2mal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Chromatographie des Rückstands der organischen Phasen (135 mg) an 15 g Kieselgel in Hexan/Aceton 5:1 ergab 108 mg (85% bzgl. 8 + 9, 53% bzgl. 6 + 7) eines Hydroxy-acetat-Gemisches von 10 und 11 [Verhältnis 63:37, Bestimmung mittels NMR. anhand der Signale von H-C(9); Zuordnung anhand der Zusammensetzung des Gemisches der Hydroxyketone 14 + 15, vgl. unten]. - IR. (CCl₄): 3630, 1737 s, 1482, 1451, 1363, 1236 s, 1122, 1056, 1031 s, 1014, 973, 946, 918, 899, 872. - NMR.: 1,2-2,3/m, 2 H je an C(3), C(4), C(6), C(7) und C(8), je 1 H an C(1) und C(5) sowie HO-C(2)endo; 2,09/s, H₃COO-C(9)C(3) (63%); 2,12/s, H₃COO-C(9)C(7) (37%); 3,75-4,4/m, H-C(2)exo; 4,68/m (W^{1/2} ca. 8), H-C(9)C(3) (37%); 5,00/m (W^{1/2} ca. 8), H-C(9)C(7) (63%). - MS.: 155 (1), 138 (60), 120 (20), 110 (30), 109 (32), 94 (100), 81 (33), 79 (52), 67 (29), 57 (16), 55 (20), 43 (84), 41 (28); C₁₄H₁₈O₃ = 198.

Gemisch von 2-Oxo-9^{C(3)}-acetoxy- und 2-Oxo-9^{C(7)}-acetoxy-bicyclo[3.3.1]nonan (12 und 13). Eine Lösung von 96 mg (0,485 mmol) eines Gemisches der Hydroxy-acetoxy-Verbindungen 10 und 11 in wenig CH₂Cl₂⁴⁾ wurden zu einer Lösung von 510 mg (5,1 mmol) CrO₃ und 0,82 ml (10,2 mmol) Pyridin in 20 ml CH₂Cl₂⁴⁾ gegeben. Nach 30 Min. Rühren bei RT. filtrierte man durch Celite, dampfte das Filtrat ein, nahm den Rückstand in Äther auf und wusch 2mal mit 2N HCl, 2mal mit 10proz. KHCO₃- sowie einmal mit ges. NaCl-Lösung. Die Wasserphasen wurden 2mal mit Äther extrahiert. Chromatographie des Rückstands der organischen Phasen (90 mg) an 10 g Kieselgel in Hexan/Aceton 3:1 lieferte 83,5 mg (88%) eines Gemisches der Ketone 12 und 13. - IR. (CCl₄): 1742 s, 1714 s, 1470, 1450, 1442, 1412, 1367, 1230 s, 1120, 1095, 1055, 1033 s, 1011, 971, 940, 885, 870.

Gemisch von 2-Oxo-9^{C(3)}-hydroxy- und 2-Oxo-9^{C(7)}-hydroxy-bicyclo[3.3.1]nonan (14 und 15). Eine Lösung von 80,2 mg (0,409 mmol) Gemisch 12 und 13 in 6 ml einer K₂CO₃-Lösung⁵⁾ wurde 1 Std. unter Rückfluss auf 65° erwärmt. Anschliessend nahm man in CH₂Cl₂ auf und wusch 2mal mit ges. NaCl-Lösung. Die Wasserphasen wurden 2mal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Chromatographie des Rückstands der organischen Phasen (59 mg) an 8 g Kieselgel in Hexan/Aceton 3:1 ergab 46,6 mg (74%) eines Gemisches der epimeren Hydroxyketone 14 und 15. Das Gemisch konnte gas-chroma-

3) 1 Std. mit Natrium unter Rückfluss gekocht, dann abdestilliert.

4) Filtriert durch basisches Alox I.

5) 15 g K₂CO₃, 750 ml CH₃OH, 150 ml H₂O.

tographisch (10% SE 30, säuregewaschenes und mit Dimethyldichlorsilan behandeltes Chromosorb P, 60/80 mesh, 100°, Hc-Strom: ca. 120 ml/Min.) partiell aufgetrennt werden: **14**, längere Retentionszeit, grössere Fläche; **15**, kürzere Retentionszeit, kleinere Fläche.

exo-2-(2-Tetrahydropyran-2-yl)oxy-9-oxo-bicyclo[3.3.1]nonan (16). Zu einer auf 0° gekühlten Lösung von 2,742 g (17,8 mmol) *exo-4*²) in 8,5 ml gereinigtem 2,3-Dihydropyran³) wurde eine Spatelspitze (3–8 mg) *p*-Toluolsulfonsäure gegeben. Anschliessend rührte man 1 Std. bei 0°. Nach Zugabe von ca. 30 ml 10proz. KHCO₃-Lösung wurde 3mal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen; der Rückstand (5,144 g) lieferte nach chromatographic an 450 g Kieselgel in Hexan/Aceton 10:1 und nach Trocknen im Hochvakuum (HV.) bei RT. 3,937 g (94,5%) Tetrahydropyranyläther **16**. - IR. (CCl₄): 1730 s, 1483, 1468, 1453, 1442, 1383, 1354, 1320, 1287, 1260, 1239, 1201, 1184, 1154, 1132, 1118 s, 1077 s, 1051 s, 1038 s, 1023 s, 1007 s, 993 s, 963, 950, 930, 906, 892, 880, 871. - NMR.: 1,2 2,8/m, 2 H je an C(3), C(4), C(6), C(7) und C(8), je 1 H an C(1) und C(5) sowie -(CH₂)₂-; 3,3 3,65/m und 3,65–4,1/m, -O-CH₂-; 4,24/m (W¹/₂ ca. 8), H-C(2)^{endo}; 4,71/m (W¹/₂ ca. 6), -O-CH₂-O-. - MS. (A): 238 (M⁺, 1,8), 155 (11), 154 (65), 138 (27), 137 (54), 110 (69), 109 (75), 98 (15), 86 (21), 85 (103), 84 (23), 67 (100), 57 (47), 55 (57), 49 (21), 43 (55), 41 (67), 39 (22), 29 (38); C₁₄H₂₂O₃ = 238.

Reduktion des Ketons 16. a) *Mit LiAlH₄*. Zu einer Suspension von 161 mg (4,36 mmol) LiAlH₄ in 15 ml abs. Äther wurden bei 0° unter Rühren 136,5 mg (0,573 mmol) **16** in 10 ml abs. Äther langsam (20 Min.) getropft. Anschliessend wurde während 2 Std. unter Rückfluss gekocht, mit Eiswasser gekühlt und nach Zugabe von etwas Celite tropfenweise mit ges. (NH₄)₂SO₄-Lösung hydrolysiert. Das Gemisch wurde 1 Std. unter Rückfluss gekocht, durch Celite filtriert, das Filtergut mehrere Male mit Äther gespült und der Rückstand des Filtrats (131,8 mg) an 15 g Kieselgel in Hexan/Aceton 8:1 chromatographiert. Es resultierten 112 mg (81,3%) 9^{C(3)}-**17** und 10 mg (7,2%) 9^{C(7)}-**18**.

exo-2-(2-Tetrahydropyran-2-yl)oxy-9^{C(3)}-hydroxy-bicyclo[3.3.1]nonan (17). - IR. (CCl₄): 3540, 1486, 1470, 1457, 1446, 1425, 1385, 1356, 1337, 1323, 1287, 1275, 1263, 1255, 1228, 1203, 1185, 1158, 1117 s, 1085 s, 1079 s, 1066 s, 1039 s, 1022 s, 987 s, 962, 945, 931, 920, 895, 870. - MS. (A): 240 (M⁺, 3), 222 (4), 176 (4), 167 (5), 156 (3), 138 (24), 121 (100), 101 (18), 94 (68), 85 (122), 84 (68), 79 (40), 67 (43), 55 (51), 49 (87), 43 (31), 41 (48); C₁₄H₂₄O₃ = 240.

exo-2-(2-Tetrahydropyran-2-yl)oxy-9^{C(7)}-hydroxy-bicyclo[3.3.1]nonan (18). - IR. (CCl₄): 3630, 3490 (br.), 1486, 1470, 1455, 1446, 1383, 1357, 1323, 1306, 1260, 1202, 1184, 1163, 1137, 1119, 1078, 1061, 1050, 1032 s, 1023 s, 1000 s, 986, 950, 935, 920, 894, 885, 870. - MS. (A): 240 (M⁺, 1), 222 (3), 155 (16), 138 (14), 137 (16), 121 (100), 109 (18), 94 (21), 85 (180), 79 (26), 67 (38), 57 (27), 55 (30), 43 (26), 41 (38), 29 (23); C₁₄H₂₄O₃ = 240.

b) *Mit Natrium/Isopropylalkohol*. Eine Lösung von 1,558 g (6,54 mmol) **16** in 6 ml abs. Isopropylalkohol wurde während ca. 1 Min. unter Argon und Rühren zu 860 mg (37,4 mmol) geschmolzenem Natrium in 27 ml siedendem abs. Toluol getropft. Man spülte den Tropftrichter mit ca. 1 ml Isopropylalkohol nach. Das Gemisch, welches zuerst gelb war und sich im Verlauf der Reaktion wieder entfärbte, wurde solange unter Rückfluss erhitzt bis alles Natrium reagiert hatte (ca. 8 Std.), dann auf 0° gekühlt, langsam mit ges. (NH₄)₂SO₄-Lösung versetzt, mit Äther verdünnt, die Ätherphase 2mal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, und die Wasserphasen 2mal mit Äther extrahiert. Das Rohprodukt (1,85 g) wurde durch Chromatographic an 165 g Kieselgel in Hexan/Aceton 8:1 aufgetrennt. Zuerst wurden 1,001 g (63,7%) 9^{C(3)}-**17**, dann 0,518 g (32,9%) 9^{C(7)}-**18** eluiert (Verhältnis mittels NMR.: 66:34).

Oxydation des 9^{C(3)}-Alkohols 17. Eine Lösung von 81 mg (0,337 mmol) 9^{C(3)}-**17** in wenig CH₂Cl₂⁴) wurde zu einer Lösung von 368,6 mg (3,69 mmol) CrO₃ in 14,5 ml CH₂Cl₂⁴) und 0,735 ml (9,1 mmol) Pyridin gegeben. Nach 30 Min. Rühren bei RT. filtrierte man durch Celite, dampfte das CH₂Cl₂ ab, nahm in Äther auf und wusch 2mal mit 2N HCl, 2mal mit 10proz. KHCO₃- sowie einmal mit ges. NaCl-Lösung. Die Wasserphasen wurden 2mal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Der Rückstand (54,1 mg) der organischen Phasen wurde an 10 g Kieselgel mit Hexan/Aceton 10:1 chromatographiert und lieferte 41,5 mg (51,7%) Keton **16**.

Oxydation des 9^{C(7)}-Alkohols 18. 71,8 mg (0,299 mmol) 9^{C(7)}-**18** in wenig CH₂Cl₂⁴) gelöst, wurden zu einer Lösung von 322,6 mg (3,226 mmol) CrO₃ und 0,65 ml (8,07 mmol) Pyridin in 12,8 ml CH₂Cl₂⁴) gegeben. Nach 30 Min. Rühren bei RT. wurde die Lösung durch Celite filtriert, eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen und die Ätherphase 2mal mit 2N HCl, 3mal mit

10proz. KHCO_3 - sowie einmal mit ges. NaCl -Lösung gewaschen. Die Wasserphasen wurden 2mal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Chromatographic des Rückstands (56,9 mg) an 10 g Kieselgel in Hexan/Aceton 3:1 ergab 34,5 mg (48,4%) Keton **16**.

exo-2,9^{c(8)}-Dihydroxy-bicyclo[3.3.1]nonan (19). Eine Lösung von 280,8 mg (1,17 mmol) Tetrahydropyranyläther **17** wurden in 22 ml abs. CH_3OH gelöst und mit 44 μl Methansulfonsäure versetzt. Nach 10 Min. Rühren bei RT. nahm man in CH_2Cl_2 auf und wusch einmal mit 10proz. KHCO_3 - sowie 2mal mit ges. NaCl -Lösung. Die Wasserphasen wurden 2mal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Der Rückstand der organischen Phasen (287 mg), an 27 g Kieselgel in Hexan/Aceton 3:1 chromatographiert, ergab 173,5 mg (95%) Diol **19**. Eine im Hochvakuum (0,01 Torr) bei 120° sublimierte Probe schmolz bei 246–247°. - IR. (CCl_4): 3620, 3330 s (br.), 1482, 1452 s, 1425, 1379, 1355, 1330, 1262, 1202, 1145, 1113, 1098, 1083 s, 1053 s, 1023, 987, 963, 940, 921 s, 903, 862. - NMR.: 1,2–2,5/m, 2 H je an C(3), C(4), C(6), C(7) und C(8) sowie 1 H an C(1) und C(5); 3,81/m ($W^{1/2}$ ca. 8), H–C(9)^{c(7)}; 3,97/m ($W^{1/2}$ ca. 9), H–C(2)^{endo}; 3,6–4,2/m, HO–C(2)^{exo} und –C(9)^{c(8)}.

exo-2,9^{c(8)}-Methylenedioxy-bicyclo[3.3.1]nonan (21). Eine Lösung von 126 mg (0,81 mmol) **19** in 4 ml Formaldehyd-dimethylacetal zusammen mit einer Spatelspitze (5–10 mg) *p*-Toluolsulfonsäure wurde 5 Tage bei RT. stehen gelassen. DS.-Untersuchung (Hexan/Aceton 2:1) des Gemisches zeigte, dass nur wenig umgesetzt war. Anschliessend wurde obiges Gemisch mit ca. 3 ml abs. Benzol versetzt, das Ganze in ein Bombenrohr eingeschmolzen und während 48 Std. auf ca. 100° erhitzt. Man nahm in CH_2Cl_2 auf und wusch je einmal mit 10proz. K_2CO_3 - und ges. NaCl -Lösung. Die Wasserphasen wurden 2mal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Eindampfen (Vigreux-Kolonnen) und Kugelrohrdestillation (90°/0,005 Torr) lieferten 143 mg Rohprodukt, welches durch Chromatographic an 17 g Kieselgel aufgetrennt wurde. Zuerst eluierte man mit Äther/Hexan 2:1 75,4 mg fast reines Acetal **21**, dann mit reinem Äther 7,8 mg (6,2%) Edukt **19**. Rechromatographic des leicht verunreinigten Acetals **21** an 9 g Kieselgel in Pentan/Äther 5:1 ergab nach Kugelrohrdestillation (75°/0,2 Torr) 71,4 mg (52,6%) reines **21**. Smp. 69–71°. - IR. (CCl_4): 3010, 2770, 1480, 1453, 1403, 1392, 1371, 1354, 1340, 1325, 1308, 1280, 1264, 1229, 1219, 1178 s, 1157, 1130 s, 1104, 1073 s, 1054, 1043, 1028 s, 1003, 979, 959, 953, 908, 898, 887 s, 867 s, 667. - NMR. (CCl_4): 1,2–2,1/m (10 H), 2,1–2,6/m (1 H) und 2,68/m ($W^{1/2}$ ca. 11) (1 H), 2 H je an C(3), C(4), C(6), C(7) und C(8) sowie 1 H an C(1) und C(5); 3,91/m ($W^{1/2}$ ca. 10), H–C(9)^{c(7)}; 4,07/m ($W^{1/2}$ ca. 9), H–C(2)^{endo}; 4,69/d, $J_{\text{gem}} = 5,5$ und 5,16/d, $J_{\text{gem}} = 5,5$, –O– CH_2 –O–. - MS.: 168 (M^+ , 11), 167 ($M^+ - 1$, 100), 121 (88), 94 (38), 93 (13), 81 (32), 79 (39), 67 (32), 55 (12), 44 (19), 41 (21), 39 (13); $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2 = 168$.

exo-2-Hydroxy-9^{c(8)}-acetoxy-bicyclo[3.3.1]nonan (24). 2,105 g (8,77 mmol) **17** in je 20 ml Pyridin und Acetanhydrid gelöst wurden 1 Woche bei RT. stehen gelassen. Man entfernte die überschüssigen Reagentien im HV. und durch azotrope Destillation mit Hexan. Das Rohprodukt (**22**) (2,576 g) wurde in 160 ml abs. CH_3OH gelöst und mit 0,32 ml Methansulfonsäure versetzt. Nach 10 Min. Rühren wurde in CH_2Cl_2 aufgenommen und einmal mit 10proz. KHCO_3 - und 2mal mit ges. NaCl -Lösung gewaschen. Man extrahierte die Wasserphasen 2mal mit CH_2Cl_2 . Der Rückstand (2,156 g), an 200 g Kieselgel in Hexan/Aceton 5:1 chromatographiert, ergab 1,591 g (91,5% bzgl. **17**) Monoacetat **24**. - IR. (CCl_4): 3610, 1748 s, 1483, 1453, 1405, 1372, 1313, 1280, 1261, 1227 s, 1130, 1113, 1097, 1080, 1044, 1021, 992, 968, 942, 913, 876. - NMR.: 1,3–2,4/m, je 2 H an C(3), C(4), C(6), C(7) und C(8) sowie 1 H an C(1) und C(5); 2,14/s, $\text{H}_3\text{CCOO}-\text{C}(9)^{\text{c}(8)}$; 3,05/m ($W^{1/2}$ ca. 15), HO–C(2)^{exo}; 3,87/m ($W^{1/2}$ ca. 12), H–C(2)^{endo}; 4,99/m ($W^{1/2}$ ca. 7), H–C(9)^{c(7)}. - MS.: 180 (1,5), 138 (37), 120 (34), 110 (12), 109 (13), 94 (100), 81 (35), 79 (48), 67 (26), 57 (14), 55 (14), 43 (68), 41 (25).

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3$ (198,26) Ber. C 66,64 H 9,15% Gef. C 66,46 H 9,17%

exo-2-(2-Tetrahydropyraniloxy)-9^{c(7)}-acetoxy-bicyclo[3.3.1]nonan (23). 1,686 g (7,03 mmol) **18** in je 15 ml Acetanhydrid und Pyridin gelöst wurde über Nacht bei RT. stehen gelassen, dann im HV. eingedampft und der Rückstand an 70 g Kieselgel in Hexan/Aceton 8:1 chromatographiert. Es wurden zuerst 1,413 g (71,5%) **23**, dann 13,8 mg (0,8%) Edukt **18** eluiert.

exo-2-Hydroxy-9^{c(7)}-acetoxy-bicyclo[3.3.1]nonan (25). 1,455 g (5,16 mmol) Tetrahydropyranyläther **23** wurden in 92 ml CH_3OH gelöst und mit 0,18 ml Methansulfonsäure versetzt. Nach 10 Min. Rühren bei RT. nahm man in CH_2Cl_2 auf und wusch einmal mit 10proz. KHCO_3 - und 2mal mit ges. NaCl -Lösung. Die Wasserphasen wurden 2mal mit CH_2Cl_2 extrahiert. Chromatographic des Rückstands (1,158 g) an 150 g Kieselgel in Hexan/Aceton 5:1 lieferte 922,5 mg (90,3%) Mono-

acetat **25**. - IR.: 3620, 3480 (br.), 1730 s, 1488, 1456, 1373 s, 1336, 1305, 1149, 1118, 1093, 1075, 1047 s, 1030 s, 1002, 986 s, 953 s, 920, 877. - NMR.: 1,2-2,4/m, 2 H je an C(3), C(4), C(6), C(7) und C(8), 1 H je an C(1) und C(5) sowie HO-C(2)^{exo}; 2,10/s, H₂CCOO-C(9)^{c(7)}; 4,13/m (W^{1/2} ca. 8), H-C(2)^{endo}; 5,25/m (W^{1/2} ca. 8), H-C(9)^{c(8)}. - MS.: 180 (2), 138 (37), 120 (37), 110 (12), 109 (22), 94 (100), 81 (20), 79 (41), 67 (20), 57 (9), 55 (12), 43 (53), 41 (19).

C₁₁H₁₈O₃ (198,26) Ber. C 66,64 H 9,15% Gef. C 66,56 H 9,12%

2-Oxo-9^{c(8)}-acetoxy-bicyclo[3.3.1]nonan (12). Zu 20,3 ml (0,199 mmol) Pyridin in 400 ml CH₂Cl₂^A) wurden portionenweise unter Rühren 9,97 g (99,7 mmol) trockenes CrO₃ gegeben. Das Reagens wurde 30 Min. bei RT. gerührt. Anschliessend tropfte man während 10 Min. eine Lösung von 1,862 g (9,42 mmol) **24** in 20 ml CH₂Cl₂ hinzu. Nach 1½ Std. Rühren wurde durch Celite filtriert, das Filtrat eingedampft, der Rückstand in Äther aufgenommen und die Ätherphase 2mal mit 2N HCl, 3mal mit 10proz. KHCO₃- sowie einmal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die Waschlösungen wurden 2mal mit Äther extrahiert. Chromatographie des Rückstands (1,593) der organischen Phasen an 150 g Kieselgel in Hexan/Aceton 4:1 und anschliessende Kugelrohrdestillation (110°/0,005 Torr) ergab 1,479 g (80,2%) Keton **12**. - IR. (CCl₄): 1743 s, 1716 s, 1472, 1453, 1446, 1414, 1369 s, 1315, 1230 s, 1123, 1097, 1055, 1033 s, 1016, 973, 955, 942, 885, 870. - UV.: 291 (25). - NMR.: 1,2-2,8/m, je 2 H an C(3), C(4), C(6), C(7) und C(8) sowie je 1 H an C(1) und C(5); 2,06/s, H₂CCOO-C(9)^{c(8)}; 5,11/m (W^{1/2} ca. 8, u.a. J_{1,9}c(7) und J_{5,9}c(7) je ca. 3), H-C(9)^{c(7)}. - MS. (A): 196 (M⁺, 8), 178 (11), 153 (28), 136 (84), 108 (34), 107 (24), 94 (100), 81 (60), 79 (57), 57 (29), 55 (52), 43 (107), 41 (26).

C₁₁H₁₈O₃ (196,25) Ber. C 67,32 H 8,22% Gef. C 67,30 H 8,29%

2-Oxo-9^{c(7)}-acetoxy-bicyclo[3.3.1]nonan (13). Zu 11,8 ml (0,117 mol) Pyridin in 240 ml CH₂Cl₂^A) wurden unter Rühren 5,86 g (58,6 mmol) trockenes CrO₃ gegeben. Nach 30 Min. Rühren tropfte man während ca. 10 Min. eine Lösung von 1,01 g (5,11 mmol) **25** in 10 ml CH₂Cl₂ hinzu und rührte 30 Min. bei RT. Das Gemisch wurde durch Celite filtriert, eingedampft und der Rückstand in Äther aufgenommen. Man wusch die Ätherphase 2mal mit 2N HCl, 3mal mit 10proz. KHCO₃- und einmal mit ges. NaCl-Lösung. Die Wasserphasen wurden 2mal mit Äther extrahiert. Chromatographie des Rückstands (762 mg) der Ätherphasen an 70 g Kieselgel in Hexan/Aceton 4:1 und anschliessende Kugelrohrdestillation (110°/0,005 Torr) ergab 732 mg (73,2%) Keton **13**. - IR. (CCl₄): 1740 s, 1714 s, 1469, 1450, 1442, 1413, 1367 s, 1330, 1312, 1233 s, 1220 s, 1182, 1120, 1092, 1070, 1032 s, 1009 s, 985, 933, 905, 872. - UV.: 291 (24). - NMR.: 1,1-2,8/m, je 2 H an C(3), C(4), C(6), C(7) und C(8) sowie je ein H an C(1) und C(5); 2,13/s, H₂CCOO-C(9)^{c(7)}; 5,08/m (W^{1/2} ca. 9, u.a. J_{1,9}c(8) und J_{5,9}c(8) je ca. 3), H-C(9)^{c(8)}. - MS.: 196 (M⁺, 3), 168 (23), 153 (13), 136 (50), 135 (21), 126 (15), 118 (36), 108 (94), 94 (100), 93 (58), 81 (46), 79 (69), 67 (30), 55 (51), 43 (65), 41 (44).

C₁₁H₁₈O₃ (196,25) Ber. C 67,32 H 8,22% Gef. C 67,06 H 8,34%

2-Oxo-9^{c(8)}-hydroxy-bicyclo[3.3.1]nonan (14). 373 mg (1,903 mmol) Acetat **12** wurden in 30 ml einer K₂CO₃-Lösung^B) 45 Min. unter Rückfluss auf 70° erwärmt. Anschliessend dampfte man das Methanol ab, nahm in CH₂Cl₂ auf und wusch 2mal mit ges. NaCl-Lösung. Die Wasserphasen wurden 2mal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Kugelrohrdestillation (120°/0,005 Torr) des Rückstands der organischen Phasen lieferte 284 mg (96,7%) **14**. Smp. 214-217°. - IR.: 3610 s, 3440 (br.), 1705 s, 1472, 1452 s, 1410, 1372, 1352, 1316, 1286, 1166, 1122, 1097, 1061 s, 1039, 1013, 983 s, 950, 922, 903, 866, 824. - UV.: 289 (27). - NMR.: 1,2-2,9/m, je 2 H an C(3), C(4), C(6), C(7) und C(8) sowie je 1 H an C(1) und C(5); ca. 2,6/m, HO-C(9)^{c(8)}; 4,07/m (W^{1/2} ca. 8, u.a. J_{1,9}c(7) und J_{5,9}c(7) je ca. 3), H-C(9)^{c(7)}. - MS.: 154 (M⁺, 10), 136 (30), 118 (4), 108 (11), 94 (100), 81 (96), 79 (71), 67 (28), 55 (24), 41 (24); C₉H₁₄O₂ = 154.

2-Oxo-9^{c(7)}-hydroxy-bicyclo[3.3.1]nonan (15). 155,7 mg (0,795 mmol) Acetat **14** wurden in 15 ml einer K₂CO₃-Lösung^B) 30 Min. unter Rückfluss auf 70° erwärmt. Anschliessend wurde in CH₂Cl₂ aufgenommen und 2mal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die Wasserphasen wurden 2mal mit CH₂Cl₂ extrahiert. Reinigung des Rückstands der organischen Phasen durch Chromatographie an 10 g Kieselgel in Hexan/Aceton 3:1 und Kugelrohrdestillation (100°/0,01 Torr) ergab 108 mg (88%) **15**. Smp. 205-208°. - IR. (CCl₄): 3620, 3450 (br.), 1705 s, 1473, 1451, 1440, 1416, 1373, 1358, 1347, 1283, 1229, 1128, 1115, 1100, 1080, 1058 s, 1007 s, 890, 876. - UV.: 290 (26). - NMR.: 1,2-2,8/m, je 2 H an C(3), C(4), C(6), C(7) und C(8) sowie je 1 H an C(1) und C(5); 2,32/m

($W^{1/2}$ ca. 4), $\text{HO}-\text{C}(9)^{\text{C}(7)}$; 4,08/m ($W^{1/2}$ ca. 8, u. a. $J_{1,9}^{\text{C}(7)}$ und $J_{5,9}^{\text{C}(7)}$ je ca. 3), $\text{H}-\text{C}(9)^{\text{C}(7)}$. - MS.: 154 (M^+ , 52), 136 (24), 126 (6), 118 (10), 110 (23), 108 (13), 98 (29), 94 (100), 81 (81), 79 (61), 70 (29), 67 (45), 57 (31), 55 (32), 43 (13), 41 (31), 39 (19); $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_2 = 154$.

Die Elementaranalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der ETH Zürich (Leitung: *W. Manser*) ausgeführt. Die NMR-Spektren wurden in unserer Instrumentalabteilung (Leitung für NMR-Service: Prof. *J. F. M. Oth*) aufgenommen. Die massenspektroskopischen Analysen verdanken wir Prof. *J. Seibl*.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *R. O. Duthaler, R. S. Stingelin-Schmid & C. Ganter*, in Vorbereitung.
 [2] *D. Gravel, S. Rahal & A. Regnault*, *Canad. J. Chemistry* **50**, 3846 (1972).
 [3] *R. D. Allan & R. J. Wells*, *Austral. J. Chemistry* **23**, 1625 (1970).
 [4] *W. Kraus, W. Rothenwöhler & R. Chassin*, *Tetrahedron Letters* **1969**, 4581.
 [5] *R. O. Duthaler, K. Wicher, P. Ackermann & C. Ganter*, *Helv.* **55**, 1809 (1972).

149. Über Pterinchemie

52. Mitteilung [1]

Eine eindeutige Synthese isomerenfreier Pteroyl- γ -L-glutamyl- γ -L-glutamyl-L-glutaminsäure

von **Pradip K. Sengupta, Jost H. Bieri und Max Viscontini**

Organisch-chemisches Institut der Universität, Rämistr. 76, CH-8001 Zürich

(7. V. 75)

Summary. A new and unequivocal synthesis of pteroyl- γ -L-glutamyl- γ -L-glutamyl-L-glutamic acid free of isomers is described. A melt of N(2')-acetyl-6-formylpterine and tetramethyl-N-(*p*-amino-benzoyl)- γ -L-glutamyl- γ -L-glutamyl-L-glutamate was quantitatively converted to the corresponding azomethin **IX**. NaBH_4 -reduction followed by basic hydrolysis of acetyl and methyl-ester groups gives pure pteroyl- γ -L-glutamyl- γ -L-glutamyl-L-glutamic acid in good yield.

Auf die Struktur, die Bedeutung und das Vorkommen von Pteroylpolyglutaminsäuren (Folsäurekonjugate) wurde bereits in der 45. Mitteilung [2] hingewiesen.

In Fortsetzung der oben zitierten Arbeit beschreiben wir jetzt eine neue, einfache Synthese von Pteroyl- γ -L-glutamyl- γ -L-glutamyl-L-glutaminsäure (**XI**) (Pteroyltriglutaminsäure), welche ein isomerenfreies Produkt liefert.

Der Aufbau des Tripeptidteiles **VIII** erfolgt über den im *Schema 1* wiedergegebenen Reaktionsweg, in welchem die von der IUPAC-IUB-Kommission vorgeschlagenen Symbole und Numerierungen für Aminosäure-Derivate und Peptide [3] verwendet werden.

Die Verknüpfung des Tripeptides **VIII** mit N(2')-Acetyl-6-formylpterin zu N(2')-Acetyl-9,10-dehydropteroyl-L-glutamyl- γ -L-glutamyl-L-glutaminsäure-tetramethylester (**IX**), die Reduktion zum N(2')-Acetyl-pteroyl- γ -L-glutamyl- γ -L-glutamyl- γ -L-glutamyl-L-glutaminsäure-tetramethylester (**X**) und die Verseifung zur Pteroyl- γ -L-glutamyl-L-glutaminsäure (**XI**) (Pteroyltriglutaminsäure) (*Schema 2*) erfolgt analog der Synthese von Folsäure [4].