

184. Umwandlung von Bicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-on in Cyclopentadienessigsäure-Derivate¹⁾

von Olof Wallquist, Max Rey und André S. Dreiding*

Organisch-Chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstrasse 190, CH-8057 Zürich

(23.XII.82)

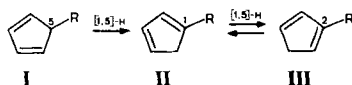
Conversion of Bicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-one into Cyclopentadienylacetic Acid Derivatives

Summary

The reaction of a mixture of 4 *exo*-bicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-one (**2**) and -7-one (**3**) with O- or N-nucleophiles yielded cyclopentadien-5'-yl-acetates **4a-f** or -acetamides **4g-h**. Due to their rapid isomerization, the products **4** were not isolated, but some of them were demonstrated spectroscopically or captured *in situ* with maleimide as 10'-substituted norbornene derivatives **7**. The formation of **4** from **2/3** involves a fragmentation of the bond between the carbonyl and the bridge-head C-atom, induced by the attacking nucleophile and the leaving Br-ion and aided by the relief of the four-membered ring strain. Some of the isomerization products of **4**, *i.e.* the cyclopentadiene-1'-yl- and 2'-yl-acetyl derivatives were captured with maleimide as the 1'- and 8'-substituted norbornene-derivatives **8** and **9**. Two C-nucleophiles did not induce the fragmentation: sodium acetylacetonate substituted the Br-atom and sodium (diethoxyphosphoryl)ethoxycarbonylmethide condensed with the carbonyl group of **2/3**, yielding **11/12** and **13/14**, respectively.

1. Einleitung. – 5-Alkylcyclopentadiene **I**, Vorläufer für Synthesen u. a. von Prostaglandinen [1] und polycyclischen Systemen [2–5], waren bisher durch Alkylierung von Cyclopentadien-Salzen [2–5] oder durch Reduktion von Fulvenen [6] zugänglich. Da sie bei Raumtemperatur relativ rasch (innert 2–3 Std.) unter [1,5]-H-Verschiebung (kurz H-Wanderung) in ihre 1-Isomere **II** (und diese danach in die 2-Isomere **III**) übergehen (*Schema 1*) [3] [7], ist es von Vorteil, die 5-Isomere *in situ* einer weiteren Reaktion überlassen zu können. Dazu müssen die Bedingungen der Herstellungsmethode von **I** mit denjenigen der Weiterreaktion verträglich sein. Es ist deshalb wünschenswert, für die Herstellung von **I** Methoden unter möglichst verschiedenen Bedingungen zur Verfügung zu haben.

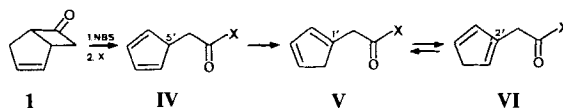
Schema 1



¹⁾ Aus der Dissertation von O. W., Universität Zürich, 1982.

Wir befassen uns hier mit einer neuen Synthese von **I** mit $R = \text{CH}_2\text{COX}$ ($X = \text{OR}, \text{NR}_2$) basierend auf einer früheren Beobachtung [8], dass das Produkt der allylischen Bromierung von Bicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-on (**1**) mit NaHCO_3 -Lösung Cyclopentadien-1'-yl und -2'-yl-essigsäure (**V** und **VI**, $X = \text{OH}$) liefert (Schema 2). Für diese Umwandlung kann ein Ringöffnungsmechanismus verantwortlich gemacht werden, der über Cyclopentadien-5'-yl-essigsäure (**IV**, $X = \text{OH}$) verläuft. Wir haben deshalb untersucht, ob das erwähnte Bromierungsprodukt mit verschiedenen Nukleophilen (X) reagiert und ob die primären Produkte **IV** beobachtet, bzw. zu weiteren Reaktionen verwendet werden können, ohne dass eine Isomerisierung zu den sekundären Produkten **V** und **VI** stattfindet. Für eine Anwendung dieser Erfahrung siehe [12].

Schema 2

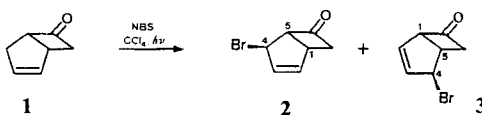


2. Allylische Bromierung von Bicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-on (1). – Behandlung von Bicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-on (**1**) [9] mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) lieferte ein (1:3)-Gemisch (74%) der doppelbindungsisomeren Bromketone **2** und **3**, die früher [8] nicht näher beschrieben worden sind (Schema 3). Das Isomerenverhältnis spiegelt wahrscheinlich eine kinetische Kontrolle bei der Addition des Br-Atoms an das intermediäre ambidente Allylradikal wieder [10]. Da sich **2** und **3** nicht voneinander trennen liessen, und da sie als isomere Allylbromide vinylog reagierten, verwendeten wir für unsere weiteren Arbeiten das bei der Herstellung anfallende Gemisch **2/3**. Wegen seiner Tendenz zur Zersetzung (HBr-Abspaltung und Polymerisierung) wurde **2/3** in Lösung bei -20° aufbewahrt.

Die Struktur der beiden Bromketone **2** und **3** ergibt sich aus den Spektraldaten von **2/3**, nämlich aus der starken (C=O)-Bande bei 1792 cm^{-1} im IR-Spektrum und aus den doppelt erscheinenden Protonensignalen im $360\text{-MHz-}^1\text{H-NMR}$ -Spektrum, woraus die Ähnlichkeit der beiden Verbindungen und deren (1:3)-Verhältnis hervorgehen. Für die Zuordnung der Lage der Doppelbindung und des Br-Atoms in **2** und in **3** eignet sich das jeweilige $^1\text{H-NMR}$ -Signal des Brückenkopf-Protons in α -Stellung zur Carbonylgruppe (H-C(5) in **2** und H-C(1) in **3**), das als einziges Signal sowohl in **2** wie auch in **3** nur eine mittelgrosse Kopplung (5–6 Hz zum vicinalen Brückenkopf-Proton H-C(1) in **2** und H-C(5) in **3**) aufweist (für Details s. [11]). In **2/3** erscheinen diese Signale bei 4,20 ppm und bei 4,54–4,45 ppm im Intensitätsverhältnis von 1:3. Das letztere, intensivere Signal dürfte wegen seiner Tieffeldabsorption dem allylisch und gleichzeitig in α -Stellung zur Carbonylgruppe gelegenen H-C(1) und deshalb dem Isomer **3** zugeschrieben werden, so dass das andere zu H-C(5) des Isomers **2** gehören muss. Hauptprodukt ist also **3**, das durch Bromierung mit Allylumlagerung entstanden ist.

Die aus sterischen Gründen bei der Bromierung erwartete *exo*-Konfiguration des Br-Atoms an C(4) bestätigte sich in beiden Isomeren durch die Abwesenheit einer messbaren Kopplung ($J < 1\text{ Hz}$) zwischen H-C(4) und H-C(5), wie sie nach Modellbetrachtungen für die *endo*-Lage von H-C(4) (Diederwinkel $80\text{--}100^\circ$) zu erwarten ist.

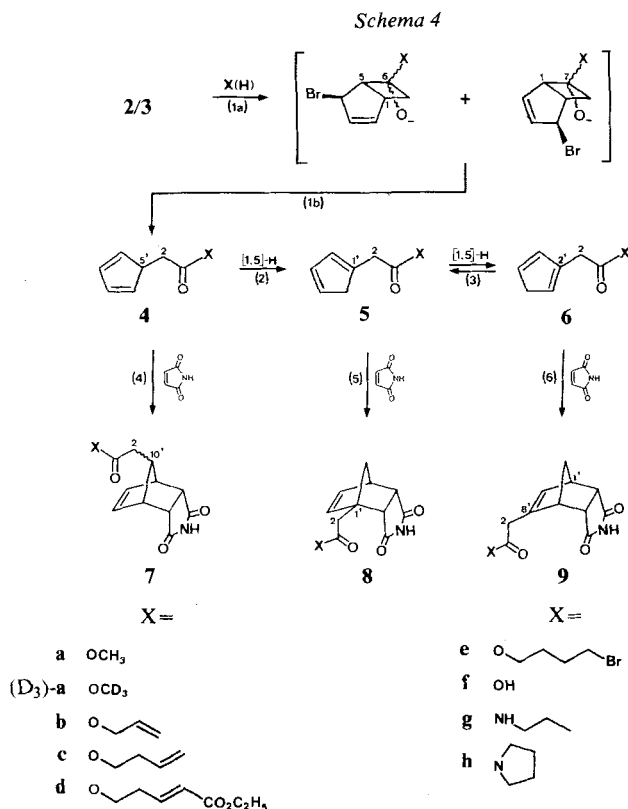
Schema 3



3. Reaktion des Bromketon-Gemisches 2/3 mit O- und N-Nucleophilen zu Cyclopentadienyllessigsäure-Derivaten. – Das Verhalten von 2/3 gegenüber verschiedenen O- und N-Nucleophilen ist in der *Tabelle* zusammengefasst.

In den *Exper. 1–10* wurden O-Nucleophile verwendet, in der *Exper. 11* und 12 N-Nucleophile. Die Reaktionsgemische waren anfangs entweder neutral (*Exper. 1–4* und 7–10) oder basisch (*Exper. 5, 6, 11* und 12) und wurden unter dem Einfluss des gebildeten HBr laufend saurer oder weniger basisch; im Reaktionsgemisch von *Exper. 10* war eine Lewis-Säure (ZnBr₂) vorhanden²).

Die Produkte des nucleophilen Angriffs an 2/3 wurden in einigen Fällen als 5-, 1- bzw. 2-Cyclopentadien-Derivate oder deren Gemische (**4, 5** bzw. **6**) beobachtet oder isoliert (*Exper. 1–6*); in anderen Fällen wurden sie entweder *in situ* (*Exper. 7, 9* und 10) oder nachträglich (*Exper. 8, 11* und 12) mit dem reaktiven Dienophil Maleinimid weiter zur Reaktion gebracht und als 10', 1'- bzw. 8'-substituierte Norbornen-Derivate (**7, 8** bzw. **9**) isoliert³).



2) Die Bedingungen für den nucleophilen Angriff von 4-Brombutanolat an 2/3 in *Exper. 10* wurden zufällig beim Versuch einer Reformatsky-Reaktion mit 2/3 in THF gefunden (vgl. [12]). Es wird eine Lewis-Säure-katalysierte Öffnung des THF-Ringes angenommen.

3) Die Atomnumerierung bezieht sich auf die systematischen Namen der Verbindungen **7, 8** und **10** (s. *Exper. Teil*).

Tabelle. Cyclopentadien-Derivate 4-6 und Norbornen-Derivate 7-9 aus der Reaktion von 2/3 mit O- und N-Nukleophilen

Serie	X	Exper. ^{a)}		Exper. ^{a)}		Seitenkette an C(5 ¹)		Seitenkette an C(1 ¹)		Reaktionsbedingungen ^{b)}		Reaktionsbedingungen ^{b)}		Ausb.	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
a	OCH ₃ oder OCD ₃	CD ₃ OD 5 Min./RT	CD ₃ OD 6;7 Std./RT	DMF/XH 1 Std./RT	DMF/XH 2 Std./RT	DMF/XH 4 Std./RT	CD ₃ OH 30 Min./RT MA. vorgelegt	CH ₃ OH 5.5 Std./RT MA. 5 Std.	0 : 0 : 0	0 : 0 : 0	0 : 1 : 0	0 : 1 : 0	0 : 0 : 0	0 : 1 : 0	80
b		DMF/XH 1 Std./RT	DMF/XH 2 Std./RT	DMF/XH 4 Std./RT	DMF/XH 2 Std./RT MA. vorgelegt	DMF/XH 2 Std./RT MA. vorgelegt	DMF/XH 2 Std./RT MA. vorgelegt	DMF/XH 2 Std./RT MA. vorgelegt	0 : 1 : 0	0 : 1 : 0	0 : 1 : 0	0 : 1 : 0	0 : 1 : 0	0 : 1 : 0	52
c		DMF/XH 1 Std./RT	DMF/XH 2 Std./RT	DMF/XH 4 Std./RT	DMF/XH 2 Std./RT MA. vorgelegt	DMF/XH 2 Std./RT MA. vorgelegt	DMF/XH 2 Std./RT MA. vorgelegt	DMF/XH 2 Std./RT MA. vorgelegt	0 : 1 : 0	0 : 1 : 0	0 : 1 : 0	0 : 1 : 0	0 : 1 : 0	0 : 1 : 0	63
d		DMF/XH 4 Std./RT	DMF/XH 4 Std./RT	DMF/XH 4 Std./RT	DMF/XH 4 Std./RT	DMF/XH 4 Std./RT	DMF/XH 4 Std./RT	DMF/XH 4 Std./RT	0 : 1 : 0	0 : 1 : 0	0 : 1 : 0	0 : 1 : 0	0 : 1 : 0	0 : 1 : 0	61 ^{g)}
e		DMF/XH 4 Std./RT	DMF/XH 4 Std./RT	DMF/XH 4 Std./RT	DMF/XH 4 Std./RT	DMF/XH 4 Std./RT	DMF/XH 4 Std./RT	DMF/XH 4 Std./RT	0 : 1 : 0	0 : 1 : 0	0 : 1 : 0	0 : 1 : 0	0 : 1 : 0	0 : 1 : 0	51
f	OH	Et ₂ O/XNa 30 Min./RT	THF/XNa 15 Min./-20°	DMF/XH 15 Min./-10° MA. nach Aufarb.	DMF/XH 15 Min./-10° MA. nach Aufarb.	DMF/XH 15 Min./-10° MA. nach Aufarb.	THF/ZnBr ₂ 4 Std./RT MA. vorgelegt	THF/ZnBr ₂ 4 Std./RT MA. vorgelegt	0 : 1 : 1	0 : 1 : 1	0 : 1 : 1	0 : 1 : 1	0 : 1 : 1	0 : 1 : 1	84
g	OCH ₃	THF/XNa 15 Min./-20°	THF/XNa 15 Min./-20°	DMF/XH 15 Min./-10° MA. nach Aufarb.	DMF/XH 15 Min./-10° MA. nach Aufarb.	DMF/XH 15 Min./-10° MA. nach Aufarb.	DMF/XH 15 Min./-10° MA. nach Aufarb.	DMF/XH 15 Min./-10° MA. nach Aufarb.	0 : 1 : 1	0 : 1 : 1	0 : 1 : 1	0 : 1 : 1	0 : 1 : 1	0 : 1 : 1	80
h		DMF/XH 15 Min./-10° MA. nach Aufarb.	DMF/XH 15 Min./-10° MA. nach Aufarb.	DMF/XH 15 Min./-10° MA. nach Aufarb.	DMF/XH 15 Min./-10° MA. nach Aufarb.	DMF/XH 15 Min./-10° MA. nach Aufarb.	DMF/XH 15 Min./-10° MA. nach Aufarb.	DMF/XH 15 Min./-10° MA. nach Aufarb.	0 : 1 : 1	0 : 1 : 1	0 : 1 : 1	0 : 1 : 1	0 : 1 : 1	0 : 1 : 1	56

a) Im Exper. Teil als Experiment 3.n. (n = Nummer in der Tabelle) zu finden.
 b) Lösungsmittel/Reagens (für X siehe Spalte X) oder Lösungsmittel = Reagens; Zeit/Temperatur.
 c) MA./Zeit = Maleinimid zugegeben nach angegebener Zeit oder Bedingung.
 d) ¹H-NMR-spektroskopisch in der CD₃OD-Lösung beobachtet.
 e) *Syn/anti* = 3 : 1.
 f) *Syn/anti* = 2 : 1.
 g) Im Gemisch mit 10, siehe Exper. Teil.
 h) *Syn/anti* = 4 : 1.

Schema 4 zeigt die beobachteten Reaktionen, wobei die einzelnen Schritte mit eingeklammerten Zahlen gekennzeichnet sind. Alle in der *Tabelle* erwähnten Reaktionen beginnen mit einem nukleophilen Angriff an die Carbonylgruppe von **2/3** (*Schritt (1a)*), wonach sich in einer sehr raschen Reaktion der Cyclobutanonring öffnet und das Br-Ion ausgestossen wird (*Schritt (1b)*). Da die als Zwischenprodukte möglichen Carbinole (in eckigen Klammern) nie beobachtet wurden, sprechen wir nur von der Ringöffnungsreaktion (*Schritt (1)*) von **2/3** zu **4**. In einer langsameren, aber immer noch raschen H-Wanderung (*Schritt (2)*) wandelt sich **4** in **5** um. Eine zweite, noch langsamere H-Wanderung (*Schritt (3)*) führt schliesslich zu einem Gleichgewicht von **5** und **6** (vgl. [3] [7]). Da diese H-Wanderungen aber langsamer verlaufen als die *Diels-Alder*-Reaktionen von Cyclopentadien-Derivaten mit reaktiven Dienophilen [3] [4], lassen sich, je nachdem wie weit die H-Wanderungen zwischen **4**, **5** und **6** abgelaufen sind, nach Zugabe von Maleinimid die Norbornen-Derivate **7**, **8** oder **9** isolieren (*Schritte (4)*, (*5*) und (*6*)).

Diese Interpretation wird durch die in der *Tabelle* aufgeführten Resultate gestützt: In CD₃OD-Lösung konnten *Schritte (1)* und (*2*) ¹H-NMR-spektroskopisch verfolgt werden: Sehr rasch (zwischen Mischen und Messen, Experiment 1) bildete sich aus **2/3** der (D₃)Methylester (D₃)-**4a** und daraus langsamer ($t_{1/2} \approx 2 \frac{1}{2}$ Std. bei Raumtemperatur⁴) der dazu isomere (D₃)Methylester (D₃)-**5a**. Die Leichtigkeit dieser Fragmentierung der C(5), C(6)- bzw. C(1), C(7)-Bindung unter dem Einfluss eines Nukleophils dürfte auf die Entspannung bei der Öffnung des Cyclobutanonringes (102 kJ/mol [13]) und auf die gute Abgangsgruppe (Br⁻) zurückzuführen sein [14]; auch die *exo*-Lage des Br-Atoms in **2** und **3** könnte eine Rolle spielen.

Während **4** aus keiner unserer Reaktionen in Substanz isoliert wurde, liess es sich in den *Exper. 7*, *9* und *10* mit Maleinimid abfangen, wobei die 10'-substituierten³) Norbornen-Derivate **7a**, **c** bzw. **e** als Gemische der *syn*- und *anti*-Isomeren (3:1, 2:1 bzw. 4:1) entstanden (vgl. [15])⁵). In diesen Reaktionen wurde die Ringöffnung (*Schritt (1)*) mit MeOH, mit 3-Buten-1-ol bzw. mit THF/ZnBr₂, d. h. unter anfangs neutralen Bedingungen, in Gegenwart von Maleinimid bei Raumtemperatur ausgeführt.

Behandlung von **2/3** mit Allylalkohol, mit 3-Buten-1-ol bzw. mit (2*E*)-5-Hydroxy-2-pentensäure-äthylester in DMF während 1–4 Std. bei Raumtemperatur (*Exper. 2–4*) lieferte die entsprechenden Produkte der *Schritte (1)* und (*2*), nämlich **5b**, **c** bzw. **d**. Wenn bei der oben erwähnten Reaktion mit MeOH nach 5 Std. Maleinimid zugegeben wurde (*Exper. 8*), so entstand das 1'-substituierte Norbornen-Derivat **8a**. Dieses Experiment zusammen mit *Exper. 7*, wo Maleinimid von Anfang an dabei war, zeigt dass **4** unter den Bedingungen unserer Ringöffnungsreaktion von **2/3** mit Dienophilen rascher reagieren kann, als es durch H-Wanderung in **5** umgewandelt wird⁶).

Unter basischen Bedingungen, mit NaOH, NaOCH₃, Propylamin oder Pyrrolidin (*Exper. 5*, *6*, *11* und *12*), verliefen die H-Wanderungen (*Schritte (2)* und (*3*)) so

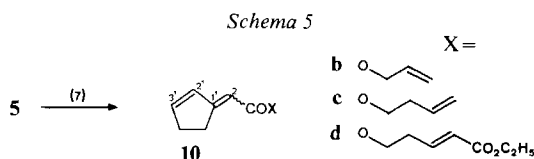
⁴) Vgl. [5] für die Geschwindigkeit dieser Reaktion bei dem auf anderem Weg hergestellten **4a** und [3] [7] für diejenige von Methylcyclopentadien.

⁵) Vgl. [5] für das Abfangen von auf anderem Weg hergestelltem **4a** mit Citraconsäureanhydrid.

⁶) Für einen entsprechenden Befund mit einem auf anderem Wege hergestellten **4** s. [3] [4] [16].

rasch, dass schon nach kurzer Zeit die Gemische **5f/6f**, **5a/6a**, **5g/6g** bzw. **5h/6h** entstanden (vgl. [7]). Die letzteren zwei Produktgemische wurden in Form der 1'- und 8'-substituierten³⁾ Norbornen-Derivate **8g** und **9g** bzw. **8h** und **9h** isoliert.

Die 1-substituierten Cyclopentadien-Derivate **5b**, **c** und **d** (*Exper. 2, 3 bzw. 4*) isomerisierten sich beim Destillieren oder bei längerem Stehen zu Gemischen (2:1, 4:1 bzw. 7:3) der (*E*)- und (*Z*)-Isomeren der entsprechenden konjugierten Derivate **10b**, **c** bzw. **d** (*Schema 5, Schritt (7)*). Scheinbar wird die *endo*-cyclische H-Wanderung (**4** → **5** → **6**) durch die Basizität des Mediums stärker beschleunigt als die *exocyclic* (**5** → **10**), denn unter basischen Bedingungen (*Exper. 5, 6, und 12*) entstanden nur die Produkte der *endocyclic* H-Wanderung.



Das ¹H-NMR-Spektrum von (D₃)-**4a** (in CD₃OD) zeigt ein *m* für 4 olefinische Protonen, ein *d* (*J* = 8 Hz) für 2 H-C(2) und ein *t* (*J* = 8 Hz) für H-C(5'). Für (D₃)-**5a** findet man ein *m* für nur 3 olefinische Protonen und je ein schmales *m* für 2 H-C(2) (3,45 ppm) und 2 H-C(5') (2,99 ppm). Durch die gleichen Signale sind auch **5b**, **c** und **d** charakterisiert. Die Gemische **5f/6f** bzw. **5a/6a** zeigen sowohl bei *ca.* 3,4 wie auch bei *ca.* 3,0 ppm zwei nahe beieinanderliegende Signale im Verhältnis von etwa 1:1.

Das konjugierte System von **10** ist durch die IR-Carbonyl-(1692–1695 cm⁻¹) und die UV-Absorption (269–270 nm) belegt. Die ¹H-NMR-Spektren von **10** zeigen ein schwächeres Signal (7,4–7,3 ppm) für H-C(2') des (*Z*)-Isomers und ein stärkeres (*ca.* 6,3 ppm) des (*E*)-Isomers (vgl. [17]). Im gleichen Verhältnis sind die Signale von H-C(2) des (*Z*)- (5,65–5,61 ppm) und des (*E*)-Isomers (5,80–5,77 ppm) von **10**.

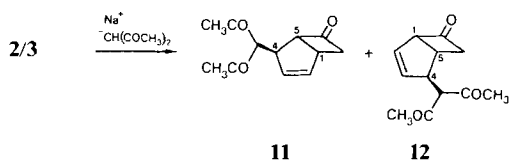
Die 10'-substituierten Norbornen-Derivate **7** zeigen im ¹H-NMR-Spektrum die symmetrie-bestätigenden Signale für H-C(8') und H-C(9'), für 2 H-C(2) ein *d* (*J* = 7–8 Hz) und das damit koppelnde H-C(10') als *t*. Das Signal der enantiotopen H-C(8') und H-C(9') der *syn*-Isomeren von **7** weist ausser der vicinalen Kopplung zu H-C(7') und H-C(1') (*J* = 1–2 Hz) noch eine (mittels Entkopplung beobachtbare) Aufspaltung (0,5–0,8 Hz) durch H-C(10') auf. Eine solche Aufspaltung findet man im Norbornen-System bekannterweise [18] nur bei *anti* gelegenen H-C(10). Da sie nur bei den jeweiligen Hauptisomeren von **7** sichtbar ist, bestätigt sich die aus sterischen Überlegungen betreffend den Übergangszustand der *Diels-Alder*-Reaktion getroffene Konfigurationszuordnung der Isomeren von **7**.

Die 1'-substituierten Norbornen-Derivate **8** weisen in der olefinischen Gegend ein *dd* (*J* = 3 und 5,5 Hz) für H-C(8') und ein *d* (*J* = 5,5 Hz) für H-C(9'), die 8'-substituierten **9** hingegen nur ein *s* für H-C(9') auf. Bei **8** und **9** sind die Signale von 2 H-C(2) (*J* = 15–16 Hz) und von 2 H-C(10') (*J* = 8–9 Hz) mindestens teilweise sichtbar. Die Derivate **8** zeigen Signale für drei (3,72–3,25 ppm), **9** aber für vier Brückenkopf-Protonen (3,37–3,29 ppm).

Für alle unsere Norbornen-Derivate, **7**, **8** und **9**, wird die *endo*-Konfiguration des Imid-Ringes aufgrund der wohlbekannten *endo*-Spezifität von *Diels-Alder*-Reaktionen angenommen.

4. Reaktion von 2/3 mit Natrium-acetylacetonat und Natrium-äthoxycarbonyl-(diäthoxyphosphoryl)methid. – Die zwei in dieser Arbeit ebenfalls eingesetzten C-Nucleophile führten nicht zur Ringöffnungsreaktion. Behandlung von **2/3** mit Natrium-acetylacetonat in Dimethylformamid lieferte die beiden doppelbindungs-isomeren Substitutionsprodukte **11** und **12** im Verhältnis 1:1 (zusammen 35%, *Schema 6*).

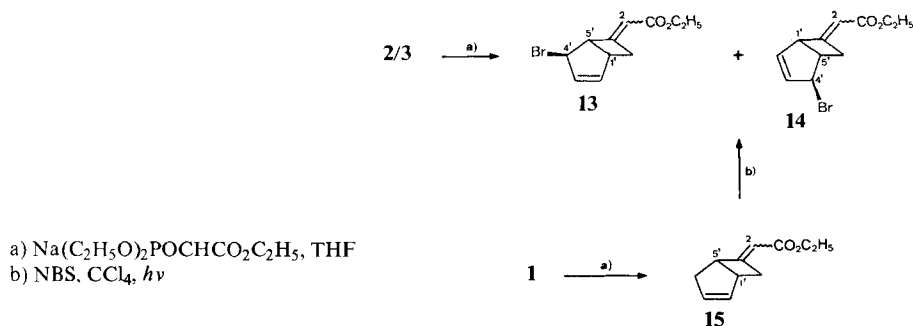
Schema 6



Aus der IR-Bande von **11** und **12** bei 1780 cm^{-1} und aus der Ähnlichkeit ihrer $^1\text{H-NMR}$ -Signale mit denjenigen von **2** und **3** lässt sich die Erhaltung des Bicyclo[3.2.0]heptenon-Ringsystems ableiten. Die Lage des Substituenten an C(4) in **11** und **12** ergibt sich aus der chemischen Verschiebung von H-C(1) in **12** (3,85–3,69 ppm, allylisch und in *a*-Stellung zu Carbonyl) und von H-C(5) in **11** (3,22–3,09 ppm, nur *a* zu Carbonyl) und dessen Konfiguration aus der kleinen Kopplung zwischen H-C(4) und H-C(5) ($J = 1.5$ und 1 Hz für **11** bzw. **12**). In (D_6)Benzol liegen beide Isomere in der Ketoform vor.

Behandlung von **2/3** mit Natrium-äthoxycarbonyl-(diäthoxyphosphoryl)methid lieferte ein Gemisch der vier Bromester (*E*)-**13**, (*Z*)-**13**, (*E*)-**14** und (*Z*)-**14** im Verhältnis 3 : 1 : 3 : 3 (zusammen 53%). Das gleiche Gemisch wurde auch aus der NBS-Bromierung von jedem der beiden Ester (*E*)-**15** und (*Z*)-**15** erhalten (Schema 7). Bei dieser NBS-Bromierung muss also auch eine (*E*)/(*Z*)-Isomerisierung stattgefunden haben, so dass dafür auch ein Gemisch von (*E*)/(*Z*)-**15** eingesetzt werden konnte. Die Konstitution und die Konfiguration der vier Bromester (*E*)/(*Z*)-**13** und (*E*)/(*Z*)-**14** wurde mit Hilfe der 360-MHz- $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von partiell getrennten Gemischen abgeleitet (s. *Exper. Teil* und [11]). Ein (1 : 3)-Gemisch von (*Z*)-**15** und (*E*)-**15** war durch eine *Wittig-Horner*-Reaktion von **1** mit Natrium-äthoxycarbonyl-(diäthoxyphosphoryl)methid zugänglich (84%).

Schema 7



a) $\text{Na}(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2\text{POCHCO}_2\text{C}_2\text{H}_5$, THF

b) NBS, CCl_4 , $h\nu$

Diese Arbeit wurde vom Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung unterstützt. Wir danken der Firma Sandoz AG, Basel, für grosszügige Forschungsbeiträge.

Experimenteller Teil

1. Allgemeines. – Die Smp. wurden auf einem *Mettler FP-52* Mikroskop-Heiztisch bestimmt. Die Spektraldaten wurden auf folgenden Geräten registriert: UV: *Kontron Uvikon 810*; IR: *Perkin-Elmer 297*; $^1\text{H-NMR}$: *Varian EM-360* (60 MHz), *FT-80* (80 MHz), *EM-390* (90 MHz), *XL-200* (200 MHz), und *Bruker HX-360* (360 MHz), *WH-400* (400 MHz); $^{13}\text{C-NMR}$: *Varian FT-80* (20 MHz) oder *XL-200* (25,2 MHz); MS: *Varian MAT 711* oder *112 S*. Die Notationen zur Beschreibung der

Spektraldaten sind in [19] beschrieben, $W_{1/2}$ = Halbhöhenbreite eines Signals. Chromatographische Methoden: GC(A) = anal. GC auf WCOT-Säulen (12–25 m × 0,2–0,3 mm, Filmdicke ca. 0,2 µm), Trägergas H₂, FI-Detektor, Split-Injektionen. GC(B) = semipräp. GC auf gepackten Säulen (1–4 m × 4 mm, 5–10% stationäre Phase auf Chromosorb W/AW-DMCS, 80/100 mesh), Trägergas He (60–80 ml/Min.), WL-Detektor. GC(C) = präp. GC auf gepackten Säulen (4–10 m × 10 mm, 10–20% stationäre Phase auf Chromosorb W, 30/60 oder 60/80 mesh), Trägergas N₂ (ca. 200 ml/Min.), FI-Detektor mit Splitauslass. LC(A) = präp. Niederdruckflüssigchromatographie auf Kieselgel (40–63 µm) Merck LiChroprep Si 60 bei 2–6 bar Druck. LC(B) = präp. Hochdruckflüssigchromatographie auf Kieselgel (7 µm) Merck LiChrosorb Si 60 bei ≈ 30 bar Druck.

2. 4-*exo*-Brombicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-on und 4-*exo*-Brombicyclo[3.2.0]hept-2-en-7-on (2/3). – In 60 ml trockenem CCl₄ wurden 2,53 g (23 mmol) Bicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-on (**1**) [9] und 4,16 g (23 mmol) NBS unter Ar durch Bestrahlen mit einer 500-Watt-Wolframlampe 20–60 Min. unter Rückfluss erhitzt. Kühlen, Filtrieren, Eindampfen des Filtrats und Kugelrohrdestillation des gelben Rückstandes bei 70–80°/0,01 Torr (höhere Temperatur führt zu Zersetzung) lieferte 3,26 g (74%) **2/3**, in dem nach ¹H-NMR **2** und **3** im Verhältnis 1:3 vorhanden waren, als farbloses Öl (nach GC (A, SP-2100) 98% rein). IR (CCl₄): 1792 (C=O). ¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): Die Signale von **2** und **3** sind getrennt beschrieben; ihre Zugehörigkeit ergab sich aus dem konstanten (1:3)-Verhältnis ihrer Intensitäten im Gemisch. Signale von **2**: 6,09 (s, 2 H, H–C(2), H–C(3)); 5,12 (dd-artig, $J \approx 3$ und ≈ 3 , 1 H, H–C(4)); 4,20 (ddd, $J = 2, 3$ und 6, 1 H, H–C(5)); 3,76 (dddd, $J = 3, 3, 6$ und 8,5, 1 H, H–C(1)); 3,39 (ddd, $J = 2, 8,5$ und 17,5, 1 H, H_{exo}–C(7)); 2,61 (ddd, $J = 3, 3$ und 17,5, 1 H, H_{endo}–C(7)). Einstrahlen bei 4,20 ppm ergab: 3,76 (br. ddd, $J = 3, 3$ und 8,5); 3,39 (dd, $J = 8,5$ und 17,5); 2,61 (dd, $J = 3$ und 17,5). Signale von **3**: 6,16 (ddd, $J = 2, \approx 3$ und 5,5, 1 H, H–C(2)); 5,90 (dd, $J = 3$ und 5,5, 1 H, H–C(3)); 5,04 (br. dd, $J \approx 3$ und ≈ 3 , 1 H, H–C(4)); 4,54–4,45 (m, 1 H, H–C(1)); 3,31 (ddd, $J = 4,5, 5$ und 9,5, 1 H, H–C(5)); 3,24 (ddd, $J = 4, 9,5$ und 17, 1 H, H_{exo}–C(6)); 2,85 (ddd, $J = 3, 4,5$ und 17, 1 H, H_{endo}–C(6)). Einstrahlen bei 4,54–4,45 ppm ergab: 6,16 (dd, $J \approx 3$ und 5,5); 5,90 (d, $J = 5,5$); 5,04 (m); 3,31 (dd, $J = 4,5$ und 9,5); 3,24 (dd, $J = 9,5$ und 17); 2,85 (dd, $J = 4,5$ und 17). MS (70 eV): 146/144 (14), 107 (68), 79 (100), 78 (21), 77 (59), 65 (61).

C₇H₇BrO (187,04) Ber. C 44,95 H 3,77 Br 42,72% Gef. C 45,08 H 3,66 Br 42,49%

Da sich **2** und **3** im präparativen Masstab weder chromatographisch noch destillativ trennen liessen, verwendeten wir als Ausgangsmaterial für weitere Reaktionen jeweils das Gemisch **2/3**. Wegen seiner Neigung zur Zersetzung (Schwarzfärbung und HBr-Abspaltung) wurde es in Et₂O-Lösung bei –20° aufbewahrt.

3. Reaktionen von 2/3 mit Nukleophilen. – 3.1. Mit CD₃OD. Eine Lösung von 8 mg **2/3** in 0,4 ml CD₃OD wurde nach verschiedenen Zeiten im ¹H-NMR-Spektrometer (200 MHz) bei 22° gemessen. Bereits die erste Messung nach 4 Min. zeigte keine Signale von **2/3** mehr, sondern zu ca. 60% schon die Signale von *l,l'*-Cyclopentadien-5'-yl-essigsäure-(D₃)methylester ((D₃)-**4a**): 6,48–6,32 (m, 4 H, H–C(1'), H–C(2'), H–C(3'), H–C(4')); 3,38 (t, $J = 8, 1$ H, H–C(5')); 2,38 (d, $J = 8, 2$ H, 2 H–C(2)) (vgl. [5] [20]). Nach 20 Min. waren 10% von (D₃)-**4a** in *l,l'*-Cyclopentadien-*l'*-yl-essigsäure-(D₃)methylester ((D₃)-**5a**) umgewandelt, nach 1 1/2 Std. ca. 33%, nach 3 Std. ca. 60% und nach 6 2/3 Std. ca. 80%. Signale von (D₃)-**5a**: 6,45–6,20 (m, 3 H, H–C(2'), H–C(3'), H–C(4')); 3,45 (m, 2 H, 2 H–C(2)); 2,99 (m, 2 H, 2 H–C(5')) (vgl. [20]).

3.2. Mit 2-Propen-*l*-ol. Eine Lösung von 149 mg (0,80 mmol) **2/3** und 93 mg (1,6 mmol) 2-Propen-*l*-ol in 0,15 ml DMF wurde 1 Std. bei RT. gerührt, mit 10 ml Et₂O verdünnt, 2mal mit 1 ml H₂O und 1mal mit 1 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen. Kugelrohrdestillation des Rückstandes aus der org. Phase bei 60–70°/0,01 Torr ergab 95 mg (72%) *l,l'*-Cyclopentadien-*l'*-yl-essigsäure-(2"-propenyl)ester (**5b**), nach GC (A, SP-2100) mit 19% **10b** verunreinigt. IR (CHCl₃): 1730s (C=O), 1625m. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 6,50–6,30 (m, 3 H, H–C(2'), H–C(3'), H–C(4')); 6,06–5,78 (m, 1 H, H–C(2'')); 5,30 (dm, $J = 17, 1$ H, H–C(3'')); 5,23 (dm, $J = 11, 1$ H, H–C(3'')); 4,66–4,55 (m, 2 H, 2 H–C(1'')); 3,47 (d, $J = 1, 2$ H, 2 H–C(2)); 3,03 (br. s, gespalten, 2 H, 2 H–C(5')).

Nach 5 Tagen Stehen bei RT und LC (A, Hexan/AcOEt 98:2) wurden 75 mg (57%) Cyclopent-2'-en-*l'*-yliden-essigsäure-(2"-propenyl)ester (**10b**) erhalten, der nach ¹H-NMR aus einem (2:1)-Gemisch des (*E*)- und (*Z*)-Isomers bestand und < 10% Verunreinigungen enthält. UV (C₂H₅OH): 270 (16600). IR (CHCl₃): 1692s (C=O), 1625m. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 7,42–7,34 (m, 0,33 H, H–C(2') des (*Z*)-Isomers); 6,71–6,59 (m, 1 H, H–C(3')); 6,35–6,27 (m, 0,66 H, H–C(2') des (*E*)-Isomers); 6,10–5,85

(*m*, 1 H, H–C(2'')); 5,80 (br. *s*, 0,66 H, H–C(2) des (*E*)-Isomers); 5,65 (br. *s*, 0,33 H, H–C(2) des (*Z*)-Isomers); 5,32 (br. *d*, *J* = 18, 1 H, H–C(3'')); 5,22 (br. *d*, *J* = 11, 1 H, H–C(3'')); 4,65 (*d*, *J* = 5,5, 2 H, 2 H–C(1'')); 3,08–2,98 und 2,72–2,48 (beide *m*, je 2 H, 2 H–C(4') und 2 H–C(5')). MS (70 eV): 164 (9, *M*⁺), 123 (33), 107 (61), 106 (6), 105 (15), 80 (18), 79 (33), 78 (13), 77 (13).

C₁₀H₁₂O₂ (164,21) Ber. C 73,15 H 7,37% Gef. C 72,91 H 7,23%

3.3. Mit 3-Buten-1-ol. Eine Lösung von 177 mg (0,95 mmol) 2/3 und 102 mg (1,41 mmol) 3-Buten-1-ol in 0,17 ml DMF wurde 2 Std. bei RT. gerührt, mit 10 ml Et₂O verdünnt, 2mal mit H₂O und 1mal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Kugelrohrdestillation des Rückstandes aus der org. Phase bei 60–70°/0,01 Torr ergab 142 mg (84%) 1',3'-Cyclopentadien-1'-yl-essigsäure-(3''-butenyl)ester (5c), nach GC (A, SP-2100) mit ca. 30% 10c verunreinigt. IR (CHCl₃): 1730_s (C=O), 1625_m. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 6,50–6,26 (*m*, 3 H, H–C(2'), H–C(3'), H–C(4')); 5,93–5,65 (*m*, 1 H, H–C(3'')); 5,20–5,01 (*m*, 2 H, 2 H–C(4'')); 4,23–4,09 (*m*, 2 H, 2 H–C(1'')); 3,44 (*d*, *J* = 1, 2 H, 2 H–C(2)); 3,05–2,97 (*m*, 2 H, 2 H–C(5'')); 2,48–2,31 (*m*, 2 H, 2 H–C(2'')).

Nach 3 Wochen Stehen bei RT. und LC (A, Hexan/AcOEt 98:2) wurden 69 mg (41%) Cyclopent-2'-en-1'-yliden-essigsäure-(3''-butenyl)ester (10c) isoliert (nach GC (A, SP-2100) 90% rein), der nach seinem ¹H-NMR-Spektrum aus einem (4:1)-Gemisch des (*E*)- und (*Z*)-Isomers bestand und ca. 10% Verunreinigungen enthielt. UV (C₂H₅OH): 269 (17600). IR (CHCl₃): 1695_s (C=O), 1625_m. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 7,40–7,32 (*m*, 0,2 H, H–C(2') des (*Z*)-Isomers); 6,62 (*td*, *J* = 2,5 und 6, 0,8 H, H–C(3') des (*E*)-Isomers); 6,67–6,56 (verdeckt, 0,2 H, H–C(3') des (*Z*)-Isomers); 6,30 (*td*, *J* = 2 und 6, 0,8 H, H–C(2') des (*E*)-Isomers); 5,95–5,70 (*m*, 1 H, H–C(3'')); 5,77 (br. *s*, 0,8 H, H–C(2) des (*E*)-Isomers); 5,63 (br. *s*, 0,2 H, H–C(2) des (*Z*)-Isomers); 5,19–5,01 (*m*, 2 H, 2 H–C(4'')); 4,18 (*t*, *J* = 7, 2 H, 2 H–C(1'')); 3,12–2,95 und 2,74–2,55 (2 *m*, je 2 H, 2 H–C(4') und 2 H–C(5'')); 2,42 (*td*, *J* ≈ 1, 7 und 7, 2 H, 2 H–C(2'')). MS (70 eV): 178 (9, *M*⁺), 137 (5), 135 (5), 124 (25), 107 (100), 106 (14), 105 (18), 79 (49), 78 (15), 77 (35).

C₁₁H₁₄O₂ (178,23) Ber. C 74,13 H 7,92% Gef. C 73,96 H 7,79%

3.4. Mit (2*E*)-5-Hydroxy-2-pentensäure-äthylester. Eine Lösung von 153 mg (0,82 mmol) 2/3 und 177 mg (1,23 mmol) (2*E*)-5-Hydroxy-2-pentensäure-äthylester in 0,15 ml DMF wurde 4 Std. bei RT. gerührt, mit 10 ml Et₂O verdünnt, 2mal mit 1 ml H₂O und 1mal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Trocknen und Eindampfen der Et₂O-Phase ergaben 240 mg farbloses Öl, das im ¹H-NMR-Spektrum (200 MHz, CDCl₃) neben Signalen von 10d (nach GC (A, SP-2100) ca. 40%) und denjenigen von überschüssigem (2*E*)-5-Hydroxy-2-pentensäure-äthylester (ca. 15%) als einziges alleinstehendes Signal ein *s* bei 3,48 für 2 H–C(2)) von (3''*E*)-1',3'-Cyclopentadien-1'-yl-essigsäure-(4''-äthoxycarbonyl-3''-butenyl)ester (5d) (ca. 30%) aufwies. Kugelrohrdestillation bei 90–140°/0,01 Torr lieferte 125 mg (61%) (3''*E*)-Cyclopent-2'-en-1'-yliden-essigsäure-(4''-äthoxycarbonyl-3''-butenyl)ester (10d), der nach seinem ¹H-NMR-Spektrum aus einem (7:3)-Gemisch des (2*E*)- und (2*Z*)-Isomers bestand und 20–30% Verunreinigungen enthielt. IR (CHCl₃): 1710_s (C=O), 1660_w, 1625_m. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 7,44–7,32 (*m*, 0,3 H, H–C(2') des (*Z*)-Isomers); 6,98 (*td*, *J* = 6,5 und 15, 1 H, H–C(3'')); 6,70–6,57 (*m*, 1 H, H–C(3'')); 6,37–6,23 (*m*, 0,7 H, H–C(2') des (*E*)-Isomers); 5,94 (*d*, *J* = 15, 1 H, H–C(4'')); 5,77 (br. *s*, 0,7 H, H–C(2) des (*E*)-Isomers); 5,61 (br. *s*, 0,3 H, H–C(2) des (*Z*)-Isomers); 4,33–4,07 (*m*, 4 H, 2 H–C(1''), CH₃CH₂O); 3,09–2,91 und 2,75–2,45 (2 *m*, 6 H, 2 H–C(4'), 2 H–C(5'), 2 H–C(2'')); 1,28 (*t*, *J* = 7, 3 H, CH₃CH₂O). MS (70 eV): 205 (2), 127 (13), 124 (26), 123 (48), 107 (100), 106 (40), 105 (25), 79 (97).

C₁₄H₁₈O₄ (250,30) Ber. C 67,18 H 7,25% Gef. C 66,80 H 7,41%

3.4.1. (2*E*)-5-Hydroxy-2-pentensäure-äthylester. Eine Lösung von 1,14 g (15,4 mmol) 3-Hydroxypropanal [21] und 3,58 g (10,3 mmol) (Äthoxycarbonylmethylen)triphenylphosphoran in 140 ml CH₂Cl₂ wurde 3 Std. bei RT. gerührt. LC (A, Aceton/Hexan 1:1) des Rückstandes der Reaktionslösung lieferte 1,16 g (78%) (2*E*)-5-Hydroxy-2-pentensäure-äthylester [22] [23] als farbloses Öl (nach ¹H-NMR rein). IR: [23]. ¹H-NMR (90 MHz, CDCl₃): 6,25 (*td*, *J* = 7 und 16, 1 H, H–C(3)); 5,88 (*td*, *J* = 1 und 16, 1 H, H–C(2)); 4,17 (*q*, *J* = 7, 2 H, CH₃CH₂O); 3,74 (br. *t*, *J* = 7, 2 H, 2 H–C(5)); 2,45 (*dq*, *J* = 1 und 7, 2 H, 2 H–C(4)); 2,14 (br. *s*, 1 H, OH); 1,27 (*t*, *J* = 7, 3 H, CH₃CH₂O). MS (70 eV): 126 (5), 116 (5), 114 (87), 99 (77), 98 (12), 86 (100).

3.5. Mit Hydroxid. Eine Lösung von 190 mg (1,01 mmol) 2/3 in 5 ml Et₂O wurde mit 2 ml 1*N* NaOH-Lösung während 30 Min. heftig gerührt. Nach Phasentrennung wurde die Et₂O-Phase 2mal mit

1 ml 1N NaOH extrahiert, die vereinigte wässr. Phase mit 1N HCl angesäuert, 4mal mit 10 ml CHCl₃ extrahiert und die vereinigten CHCl₃-Extrakte getrocknet und eingedampft. Der Rückstand bestand aus 92 mg (74%) eines (1:1)-Gemisches (¹H-NMR) von 1',3'-Cyclopentadien-1'-yl- und -2'-yl-essigsäure (**5f** bzw. **6f**) als beige Kristallmasse (nach ¹H-NMR <10% Verunreinigungen), nach Sublimation bei 60°/0,01 Torr 58 mg (46%) als weisse Plättchen, Smp. 69–72°. IR (CHCl₃): 3600–2300_s (COOH), 1710_s (C=O), 1610_w, 1410_m, 1365_m. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 10,92 (br. s, 2 H, COOH); 6,60–6,20 (m, 6 H, H–C(2'), H–C(3'), H–C(4') von **5f** und H–C(1'), H–C(3'), H–C(4') von **6f**); 3,48 (m, W_{1/2}=3, 2 H, 2 H–C(2) von **5f**); 3,45 (m, W_{1/2}=4,5, 2 H, 2 H–C(2) von **6f**); 3,04 (m, W_{1/2}=3, 2 H, 2 H–C(5') von **5f**); 3,01 (m, W_{1/2}=5, 2 H, 2 H–C(5') von **6f**). MS (70 eV): 124 (26, M⁺), 96 (6), 79 (100), 78 (30), 77 (52).

C₇H₈O₂ (124,14) Ber. C 67,73 H 6,50% Gef. C 67,86 H 6,25%

3.6. Mit *Methoxid*. Zu einer auf –20° gekühlten Lösung von 205 mg (1,10 mmol) **2/3** in 5 ml trockenem THF wurde eine Lösung von 76 mg (1,40 mmol) NaOMe in 1 ml trockenem MeOH getropft. Nach 15 Min. Rühren bei –20° wurde das Gemisch mit 20 ml Et₂O und 4 ml H₂O versetzt, 2mal mit 2 ml H₂O und 1mal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Kugelrohrdestillation des Rückstandes aus der org. Phase bei 60°/0,01 Torr lieferte 120 mg (80%) eines (1:1)-Gemisches (¹H-NMR) von 1',3'-Cyclopentadien-1'-yl- und -2'-yl-essigsäure-methylester (**5a** bzw. **6a**) [24] als farbloses Öl, welches nach GC (A, OV-1) noch ca. 4% Verunreinigungen enthält. IR (CHCl₃): 1730_s (C=O), 1620_w (C=C). ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 6,56–6,20 (m, 6 H, H–C(2'), H–C(3'), H–C(4') von **5a** und H–C(1'), H–C(3'), H–C(4') von **6a**); 3,72 und 3,70 (2 s, je 3 H, CH₃O von **5a** und **6a**); 3,47 (m, W_{1/2}=3, 2 H, 2 H–C(2) von **5a**); 3,44 (m, W_{1/2}=5, 2 H, 2 H–C(2) von **6a**); 3,04 (m, W_{1/2}=3–4, 2 H, 2 H–C(5') von **5a**); 3,02 (m, W_{1/2}=4–5, 2 H, 2 H–C(5') von **6a**). MS (70 eV): 138 (64, M⁺), 107 (7), 106 (9), 79 (100), 78 (100), 77 (100).

3.7. Mit *MeOH in Gegenwart von Maleinimid*. Eine Lösung von 116 mg (1,19 mmol) Maleinimid in 8 ml MeOH wurde mit 214 mg (1,14 mmol) **2/3** versetzt. Nach 30 Min. Rühren bei RT. wurde eingedampft, mit 30 ml AcOEt versetzt, 3mal mit 4 ml H₂O und 1mal mit 4 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen. Trocknen und Eindampfen der org. Phase ergab ein farbloses Öl, das beim Stehen kristallisierte. Umkristallisation aus MeOH lieferte 216 mg (80%) endo-3',5'-Dioxo-4'-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8'-en-10'-yl-essigsäure-methylester (**7a**) als weisse Plättchen, Smp. 145–167°, der nach dem ¹H-NMR-Spektrum zu >95% aus einem (3:1)-Gemisch des 10'-syn- und des 10'-anti-Epimers bestand. Mehrmalige Umkristallisation aus MeOH lieferte das reine 10'-syn-Epimer (*syn-7a*) als farblose Nadeln, Smp. 176–179°. IR (CHCl₃): 3400_m (NH), 3350–3100_w (NH), 1788_m (C=O Imid), 1770_m (C=O Imid), 1722_s (C=O Ester), 1436_m. ¹H-NMR (200 MHz, C₆D₆): 7,20 (br. s, 1 H, NH); 5,70–5,61 (m, 2 H, H–C(8'), H–C(9')); 3,26 (s, 3 H, CH₃O); 2,90–2,78 (m, 2 H, H–C(1'), H–C(7')); 2,56–2,45 (m, 2 H, H–C(2'), H–C(6')); 1,88 (d, J=8, 2 H, 2 H–C(2)); 1,70 (br. t, J=8, 1 H, H–C(10')). Einstrahlen bei 2,90–2,78 ergab: 5,70–5,61 (d, J=0,8); 2,56–2,45 (s). Einstrahlen bei 1,70 ppm ergab: 5,70–5,61 (t, J=2); 1,88 (s). MS (70 eV): 235 (5, M⁺), 204 (21), 203 (46), 175 (47), 161 (14), 138 (48), 106 (14).

C₁₂H₁₃NO₄ (235,24) Ber. C 61,27 H 5,57 N 5,95% Gef. C 61,29 H 5,49 N 5,95%

Umkristallisation des Produktes aus der Mutterlauge der ersten Umkristallisation aus MeOH/Wasser ergab 23 mg des zu >80% angereicherten 10'-anti-Epimers (*anti-7a*). ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 7,79 (br. s, 1 H, NH); 6,36–6,26 (m, 2 H, H–C(8'), H–C(9')); 3,71 (s, 3 H, CH₃O); 3,45–3,30 und 3,30–3,18 (beide m, je 2 H, H–C(1')/H–C(7'), H–C(2')/H–C(6')); 2,48 (br. t, J=7,5, 1 H, H–C(10')); 2,22 (d, J=7,5, 2 H, 2 H–C(2)).

3.8. Mit *MeOH und nachträglicher Zugabe von Maleinimid*. Eine Lösung von 76 mg (0,41 mmol) **2/3** in 3 ml MeOH wurde 5 Std. bei RT. stehengelassen. Nach Zugabe von 41 mg (0,42 mmol) Maleinimid wurde 30 Min. bei RT. gerührt, eingedampft, mit 10 ml AcOEt versetzt, 3mal mit H₂O und 1mal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Reinigung durch LC (A, Et₂O) des Rückstandes (80 mg) ergab 50 mg (52%) endo-3',5'-Dioxo-4'-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8'-en-1'-yl-essigsäure-methylester (**8a**) als farbloses Öl (nach ¹H-NMR >90% rein), das beim Stehen kristallisierte. Umkristallisation aus Toluol ergab analysenreines **8a** als farblose Plättchen, Smp. 125–128°. IR (CHCl₃): 3400_w (NH), 1782_w (C=O Imid), 1770_w (C=O Imid), 1726_s (C=O Ester). ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 7,89 (br. s, 1 H, NH); 6,22 (dd, J=3 und 5,5, 1 H, H–C(8')); 6,08 (d, J=5,5, 1 H, H–C(9')); 3,70 (s, 3 H, CH₃O); 3,49–3,29 (m, 3 H, H–C(2'), H–C(6'), H–C(7')); 3,08 (d, J=15, 1 H, H–C(2)); 2,99 (d, J=15,

1 H, H-C(2)); 1,81 (*dd*, $J = 1$ und 8 , 1 H, H-C(10')); 1,69 (*d*, $J = 8$, 1 H, H-C(10')). MS (70 eV): 235 (2, M^+), 204 (8), 138 (100), 107 (10), 106 (11), 105 (9), 79 (5), 78 (75), 77 (26).

$C_{12}H_{13}NO_4$ (235,24) Ber. C 61,27 H 5,57 N 5,95% Gef. C 60,99 H 5,36 N 6,21%

3.9. Mit 3-Buten-1-ol in Gegenwart von Maleinimid. Eine Lösung von 188 mg (1,01 mmol) **2/3** in 0,2 ml DMF wurde mit 108 mg (1,50 mmol) 3-Buten-1-ol und 106 mg (1,09 mmol) Maleinimid versetzt. Nach 2 Std. Rühren bei RT. wurde mit 15 ml AcOEt verdünnt, 6mal mit 2 ml H₂O gewaschen, die org. Phase getrocknet und eingedampft. Reinigung durch LC (A, Aceton/Hexan 3:4) des öligen Rückstandes (254 mg) lieferte 174 mg (63%) endo-3',5'-Dioxo-4'-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8'-en-10'-yl-essigsäure-(3'-butenyl)ester (**7c**) als farbloses Öl, das nach seinem ¹H-NMR-Spektrum aus einem (2:1)-Gemisch des 10'-syn- und des 10'-anti-Epipimers bestand und < 10% Verunreinigungen enthielt. Kristallisation und 2malige Umkristallisation aus Benzol/Hexan ergaben 92 mg reines 10'-syn-Epimer (*syn-7c*) als kleine weisse Nadeln, Smp. 87,3–89,3°. IR (CHCl₃): 3400_w (NH), 3340–3100_w (NH), 1788_w (C=O Imid), 1770_w (C=O Imid), 1722_s (C=O Ester), 1641_w. ¹H-NMR (200 MHz, C₆D₆): 7,48 (*br. s*, 1 H, NH); 5,71–5,62 (*m*, 2 H, H-C(8'), H-C(9')); 5,65–5,45 (*m*, 1 H, H-C(3'')); 5,06–4,86 (*m*, 2 H, 2 H-C(4'')); 3,91 (*t*, $J = 6,5$, 2 H, 2 H-C(1'')); 2,92–2,80 (*m*, 2 H, H-C(1'), H-C(7'')); 2,57–2,46 (*m*, 2 H, H-C(2'), H-C(6'')); 2,07 (*tg*, $J = 1,7$ und $6,5$, 2 H, 2 H-C(2'')); 1,91 (*d*, $J = 7$, 2 H, 2 H-C(2)); 1,76 (*br. t*, $J = 7$, 1 H, H-C(10')). Einstrahlen bei 2,92–2,80 ergab: 5,71–5,60 (*d*, $J = 0,5$); 2,57–2,46 (*s*). Einstrahlen bei 1,76 ergab: 5,71–5,60 (*t*, $J = 2$); 1,91 (*d*, $J = 7$). MS (70 eV): 275 (4, M^+), 204 (28), 203 (43), 175 (33), 105 (29), 79 (38).

$C_{13}H_{17}NO_4$ (275,31) Ber. C 65,44 H 6,22 N 5,09% Gef. C 65,18 H 6,31 N 5,09%

Eindampfen der Mutterlauge aus den Umkristallisationen des (2:1)-Gemisches ergab 48 mg des zu > 60% angereicherten 10'-anti-Epipimers (*anti-7c*). ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 8,49 (*br. s*, 1 H, NH); 6,32–6,20 (*m*, 2 H, H-C(8'), H-C(9')); 5,90–5,65 (*m*, 1 H, H-C(3'')); 5,20–5,00 (*m*, 2 H, 2 H-C(4'')); 4,15 (*t*, $J = 7$, 2 H, 2 H-C(1'')); 3,45–3,25 und 3,25–3,15 (2 *m*, je 2 H, H-C(1')/H-C(7'), H-C(2')/H-C(6'')); 2,55–2,3 (*m*, 3 H, H-C(10'), 2 H-C(2'')); 2,20 (*d*, $J = 7,5$, 2 H, 2 H-C(2)).

3.10. Mit Tetrahydrofuran in Gegenwart von Zinkbromid und Maleinimid. Zu einer Lösung von 190 mg (1,02 mmol) **2/3** und 130 mg (1,34 mmol) Maleinimid in 10 ml trockenem THF wurde bei 0° 230 mg (1,02 mmol) trockenes ZnBr₂ zugegeben und die Lösung 4 Std. bei RT. gerührt. Dann wurde mit 80 ml Et₂O verdünnt, 2mal mit 5 ml H₂O und 1mal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Der Rückstand der Et₂O-Phase lieferte nach LC-Trennung (A, Aceton/Hexan 1:2) zwei Fraktionen: Die langsamere wandernde Fraktion bestand aus 104 mg (29%) des 10'-syn-Epipimers von endo-3',5'-Dioxo-4'-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8'-en-10'-yl-essigsäure-(4'-brombutyl)ester (*syn-7e*) als farblose Masse (nach ¹H-NMR > 90% rein). Umkristallisation aus MeOH/H₂O ergab ein analysenreines Präparat als farblose Plättchen, Smp. 109–112°. IR (CHCl₃): 3400_w (NH), 3350–3050_w (NH), 1790_w (C=O Imid), 1772_w (C=O Imid), 1727_s (C=O Ester). ¹H-NMR (200 MHz, C₆D₆): 7,21 (*s*, 1 H, NH); 5,72–5,67 (*m*, 2 H, H-C(8') und H-C(9')); 3,74 (*t*, $J = 6,5$, 2 H, 2 H-C(1'')); 2,86 (*br. s*, 2 H, H-C(1'), H-C(7'')); 2,83 (*t*, $J = 6,5$, 2 H, 2 H-C(4'')); 2,58–2,48 (*m*, 2 H, H-C(2'), H-C(6'')); 1,87 (*d*, $J = 7,5$, 2 H, 2 H-C(2)); 1,73 (*br. t*, $J = 7,5$, 1 H, H-C(10'')); 1,45–1,25 (*m*, 4 H, 2 H-C(2''), 2 H-C(3'')). Einstrahlen bei 2,86 ergab: 5,72–5,67 (*d*, $J = 0,6$); 2,58–2,48 (*s*). Einstrahlen bei 1,73 ergab: 5,72–5,67 (*t*, $J = 2$); 1,87 (*s*). MS (70 eV): 357/355 (2, M^+), 260/258 (3), 204 (25), 203 (70), 175 (51); 137/135 (99 und 100), 105 (39), 104 (25), 103 (12), 79 (56), 78 (34), 77 (28).

$C_{15}H_{18}BrNO_4$ Ber. C 50,58 H 5,09 Br 22,43 N 3,93%
(356,23) Gef. „ 50,32 „ 5,31 „ 22,19 „ 3,93%

Die schneller wandernde Fraktion bestand aus 80 mg (22%) eines farblosen Öls, das nach ¹H-NMR aus einem (6:7)-Gemisch des 10'-syn- und 10'-anti-Epipimers von **7e** bestand und < 10% Verunreinigungen enthielt. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): Signale von 10'-anti-7e (interpretiert aus dem Spektrum des Gemisches): 8,56 (*br. s*, 1 H, NH); 6,29–6,15 (*m*, 2 H, H-C(8'), H-C(9'')); 4,12 (*t*, $J = 6,5$, 2 H, 2 H-C(1'')); 3,45 (*t*, $J = 6,5$, 2 H, 2 H-C(4'')); 3,39–3,21 (*m*, 2 H) und 3,19 (*br. s*, 2 H) (H-C(2')/H-C(6'), H-C(1')/H-C(7'')); 2,44 (*t*, $J = 7,5$, 1 H, H-C(10'')); 2,20 (*d*, $J = 7,5$, 2 H, 2 H-C(2)); 2,05–1,50 (*m*, 4 H, 2 H-C(2''), 2 H-C(3'')).

3.11. Mit Propylamin und nachträglicher Zugabe von Maleinimid. Zu einer Lösung von 267 mg (1,43 mmol) **2/3** in 2,6 ml trockenem DMF wurden bei –10° langsam 126 mg (2,13 mmol) Propylamin gegeben. Nach 15 Min. Rühren bei –10° wurde mit 15 ml AcOEt verdünnt, 3mal mit 1 ml 1N HCl,

3mal mit 1 ml H₂O und 1mal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die org. Phase wurde getrocknet, mit 191 mg (1,97 mmol) Maleinimid versetzt und nach 30 Min. Rühren bei RT. eingedampft. LC (A, Aceton/Hexan 5:1) lieferte 210 mg (56%) (1:1)-Gemisch (¹H-NMR) von endo-3',5'-Dioxo-N-propyl-4'-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8'-en-1'-yl-acetamid (**8g**) und endo-3',5'-Dioxo-N-propyl-4'-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8'-en-8'-yl-acetamid (**9g**) (nach ¹H-NMR 80–90% rein), das durch nochmalige LC (A, AcOEt/MeOH 95:5) weiter gereinigt und aufgetrennt wurde: Die schneller wandernde Fraktion bestand aus 100 mg (26%) **8g**, nach Umkristallisation aus CH₂Cl₂/Hexan als weisse kleine Plättchen, Smp. 111,5–112°. IR (CHCl₃): 3440_w (NH), 3400_w (NH), 3600–3100_w (NH), 1770_w (C=O Imid), 1720_s (C=O Imid), 1665_s (C=O Amid), 1518_m, 1350_m. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 7,60 (br. s, 1 H, NH); 6,24 (dd, J = 3 und 5,5, 1 H, H–C(8')); 5,99 (d, J = 5,5, 1 H, H–C(9')); 5,85 (br. s, 1 H, NH); 3,45–3,25 (m, 3 H, H–C(2')), H–C(6'), H–C(7'); 3,24 (dt, J = 5,5 und 7, 2 H, 2 H–C(1'')); 2,85 (d, J = 15, 1 H, H–C(2)); 2,83 (d, J = 15, 1 H, H–C(2)); 1,85 (dd, J = 1,5 und 9, 1 H, H–C(10'')); 1,79 (dd, J = 1 und 9, 1 H, H–C(10'')); 1,53 (sext., J = 7, 2 H, 2 H–C(2'')); 0,90 (t, J = 7, 3 H, 3 H–C(3'')). MS (70 eV): 262 (11, M⁺), 204 (9), 165 (37), 147 (14), 135 (15), 107 (13), 80 (100).

Die langsamere wandernde Fraktion, 110 mg (29%) **9g**, ergab nach Umkristallisation aus CHCl₃/Hexan farblose Nadeln, Smp. 160–161°. IR (CHCl₃): 3440_w (NH), 3400_w (NH), 3550–3100_w (NH), 1760_w (C=O Imid), 1720_s (C=O Imid), 1665_s (C=O Amid), 1520_m, 1350_m. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 8,29 (br. s, 1 H, NH); 5,94 (br. s, 1 H, H–C(9')); 5,74 (br. s, 1 H, NH); 3,32 (br. s, 3 H) und 3,29 (br. s, 1 H) (H–C(1')), H–C(2'), H–C(6'), H–C(7'); 3,20 (q, J = 7, 2 H, 2 H–C(1'')); 3,04 (d, J = 16, 1 H, H–C(2)); 2,90 (dd, J = 2 und 16, 1 H, H–C(2)); 1,85 (d, J = 9, 1 H, H–C(10'')); 1,50 (d, J = 9, 1 H, H–C(10'')); 1,50 (sext., J = 7,5, 2 H, 2 H–C(2'')); 0,88 (t, J = 7,5, 3 H, 3 H–C(3'')). MS (70 eV): 262 (4, M⁺), 204 (3), 177 (21), 165 (9), 105 (7), 80 (100).

C₁₄H₁₈N₂O₃ (262,31) Ber. C 64,10 H 6,92 N 10,68% Gef. C 64,12 H 7,11 N 11,31%

3.12. Mit Pyrrolidin und nachträglicher Zugabe von Maleinimid. Zu einer Lösung von 168 mg (0,90 mmol) **2/3** in 1,6 ml trockenem DMF wurden bei –10° langsam 132 mg (1,86 mmol) Pyrrolidin gegeben. Nach 15 Min. Rühren bei –10° wurde mit 15 ml AcOEt verdünnt, 3mal mit 1 ml 1N HCl, 3mal mit 1 ml H₂O und 1mal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Die org. Phase wurde getrocknet, mit 113 mg (1,17 mmol) Maleinimid versetzt und nach 30 Min. Rühren bei RT. eingedampft. LC (A, Aceton/Hexan 1:1) des Rückstandes lieferte 2 Fraktionen: Die schneller wandernde Fraktion bestand aus 50 mg (20%) endo-N,N-Tetramethylen-3',5'-dioxo-4'-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8'-en-8'-yl-acetamid (**9h**) als weissen Festkörper (nach ¹H-NMR > 90% rein). Umkristallisation aus MeOH ergab analysenreines **9h** als weisse Plättchen, Smp. 201°. IR (CHCl₃): 3400_w (NH), 3500–3100_w (NH), 1780_w (C=O Imid), 1722_s (C=O Imid), 1631_s (C=O Amid), 1450_m. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 8,08 (br. s, 1 H, NH); 5,93 (br. s, 1 H, H–C(9')); 3,58–3,32 (m, 4 H von (CH₂)₄); 3,37 (s, 4 H, H–C(1')), H–C(2'), H–C(6'), H–C(7'); 3,14 (d, J = 16, 1 H, H–C(2)); 3,10 (d, J = 16, 1 H, H–C(2)); 2,06–1,78 (m, 5 H, H–C(10'), 4 H von (CH₂)₄); 1,56 (d, J = 9, 1 H, H–C(10')). MS (70 eV): 274 (12, M⁺), 177 (6), 98 (100).

C₁₅H₁₈N₂O₃ (274,32) Ber. C 65,68 H 6,61 N 10,21% Gef. C 65,62 H 6,89 N 10,43%

Die langsamere wandernde Fraktion bestand aus 47 mg (19%) endo-N,N-Tetramethylen-3',5'-dioxo-4'-azatricyclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8'-en-1'-yl-acetamid (**8h**) als weissen Festkörper (nach ¹H-NMR > 90% rein). Umkristallisation aus MeOH ergab analysenreines **8h** als weisse Plättchen, Smp. 188–191°. IR (CHCl₃): 3400_w (NH), 3500–3100_w (NH), 1770_w (C=O Imid), 1723_s (C=O Imid), 1630_s (C=O Amid), 1450_m, 1342_m. ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 7,89 (br. s, 1 H, NH); 6,24 (dd, J = 3 und 5,5, 1 H, H–C(8')); 6,06 (d, J = 5,5, 1 H, H–C(9')); 3,72–3,28 (m, 7 H, H–C(2'), H–C(6'), H–C(7'), 4 H von (CH₂)₄); 3,11 (d, J = 16, 1 H, H–C(2)); 2,91 (d, J = 16, 1 H, H–C(2)); 2,10–1,80 (m, 6 H, 2 H–C(10'), 4 H von (CH₂)₄). MS (70 eV): 274 (19, M⁺), 177 (24), 176 (44), 113 (23), 98 (99).

C₁₅H₁₈N₂O₃ (274,32) Ber. C 65,68 H 6,61 N 10,21% Gef. C 65,68 H 6,47 N 10,49%

3.13. Mit Natrium-acetylacetonat. Zu einer Lösung von 300 mg (3,00 mmol) Acetylaceton in 6 ml trockenem DMF wurde unter Ar portionenweise 144 mg (3,03 mmol) NaH (55% Dispersion in Öl) gegeben. Nach 30 Min. Rühren wurde diese Lösung unter Ar langsam in eine auf –20° abgekühlte und gerührte Lösung von 396 mg (2,12 mmol) **2/3** in 8 ml trockenem DMF getropft. Danach wurde 24 Std. bei RT. gerührt, mit 30 ml AcOEt verdünnt, 1mal mit 3 ml 1N HCl, 2mal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und die vereinigten Waschphasen 3mal mit 5 ml AcOEt nachextrahiert. LC (A, Et₂O/Pentan 6:1) des rotbraunen, öligen Rückstandes aus den vereinigten org. Phasen lieferte 154 mg (35%) eines

(1:1)-Gemisches ($^1\text{H-NMR}$) von 4 exo -(2',4'-Dioxopent-3'-yl)bicyclo[3.2.0]hept-2-en-6-on (**11**) und 4 exo -(2',4'-Dioxopent-3'-yl)bicyclo[3.2.0]hept-2-en-7-on (**12**) welches nach Kugelrohrdestillation (110–120°/0,03 Torr) analysenrein war.

$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_3$ (206,24) Ber. C 69,88 H 6,84% Gef. C 70,01 H 6,61%

Durch LC (B, Et₂O/Pentan 3:1) und Kugelrohrdestillation (110–120°/0,03 Torr) wurde **11** auf 96% und **12** auf 90% Isomerenreinheit (nach GC (A, SP-2100)) angereichert.

Spektraldaten von 11: IR (CHCl₃): 1780_s (C=O), 1728_w (C=O), 1698_s (C=O), 1360_m. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, C₆D₆): 5,44–5,32 (m, 2 H, H–C(2), H–C(3)); 3,62 (dm, $J=9$, 1 H, H–C(4)); 3,22–3,09 (m, 1 H, H–C(5)); 3,02 (d, $J=9$, 1 H, H–C(3')); 2,85–2,70 (m, 1 H, H–C(1)); 2,64 (ddd, $J=2,5, 8$ und 16, 1 H, H_{exo}–C(7)); 2,21 (ddd, $J=3, 3$ und 16, 1 H, H_{endo}–C(7)); 1,74 und 1,61 (2 s, je 3 H, CH₃–C(2'), CH₃–C(4')). Einstrahlen bei 5,44–5,32 ergab: 3,62 (ddd, $J=1,5, 3$ und 9); 3,22–3,09 (dddd, $J=1,5, 3, 3$ und 6,5); 2,85–2,70 (dddd, $J=3, 3, 6,5$ und 8). MS (70 eV): 164 (3), 135 (9), 122 (38), 107 (15), 79 (10).

Spektraldaten von 12: IR (CHCl₃): 1780_s (C=O), 1728_w (C=O), 1698_s (C=O), 1360_m. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, C₆D₆): 5,36 und 5,30 (2 dm, $J=5$, je 1 H, H–C(2), H–C(3)); 3,85–3,69 (m, 1 H, H–C(1)); 3,12 (br. d, $J=9$, 1 H, H–C(4)); 3,00 (d, $J=9$, 1 H, H–C(3')); 2,74 (ddd, $J=4, 9$ und 18, 1 H, H_{exo}–C(6)); 2,40 (ddd, $J=3, 5,5$ und 18, 1 H, H_{endo}–C(6)); 1,83 (ddd, $J=5,5, 5,5$ und 9, 1 H, H–C(5)); 1,63 (s, 6 H, CH₃–C(2'), CH₃–C(4')). Einstrahlen bei 5,30 ergab: 3,12 (ddd, $J=1, 4$ und 9); 1,83 (dddd, $J=1, 5,5, 5,5$ und 9). Einstrahlen bei 3,12 ergab: 5,30 (dd, $J=2,5$ und 5); 1,83 (ddd, $J=5,5, 5,5$ und 9). MS (70 eV): 164 (2), 135 (12), 122 (35), 107 (15), 79 (11).

3.14. Mit Natrium-äthoxycarbonyl-(diäthoxyphosphoryl)methid. Eine Suspension von 480 mg (11,0 mmol) NaH (55% Dispersion in Öl) in 10 ml THF wurde mit 2,0 ml (10,0 mmol) (Diäthoxyphosphoryl)essigsäure-äthylester behandelt und 24 Std. gerührt. Von dieser Lösung wurden 2,4 ml (ca. 2 mmol) langsam zu einer Lösung von 189 mg (1,01 mmol) **2/3** in 7 ml THF bei –20° getropft. Nach ½ Std. wurde auf RT. aufgewärmt, mit 50 ml Et₂O verdünnt, mit 5 ml 1N HCl, mit 5 ml H₂O und mit 5 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen. LC (A, Aceton/Hexan 1:1) des Rückstandes aus der org. Phase lieferte 136 mg (53%) eines Gemisches der jeweils (*E*)- und (*Z*)-Isomeren von 4'-exo-Brombicyclo[3.2.0]hept-2'-en-6'-ylidenessigsäure-äthylester (**13**) und von 4'-exo-Brombicyclo[3.2.0]hept-2'-en-7'-ylidenessigsäure-äthylester (**14**), nach GC (A, SP-2100) im ungefähren Verhältnis von 3:1:3:3. IR (CHCl₃): 1700_s (C=O), 1675_m (C=C). MS (70 eV): 213/211 (5 und 5), 177 (100), 149 (50), 131 (16), 107 (6), 105 (12), 104 (14), 103 (28), 79 (9), 78 (9), 77 (28). Ein analysenreines Präparat des Gemisches wurde durch Kugelrohrdestillation (80–110°/0,01 Torr) erhalten.

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrO}_2$ (257,13) Ber. C 51,38 H 5,10 Br 31,08% Gef. C 51,43 H 5,35 Br 31,25%

Durch semipräp. GC (B, SP-2100, 165°) liess sich das Gemisch in zwei Fraktionen auftrennen, die aus je zwei der vier Isomeren bestanden: Die schneller wandernde Fraktion bestand aus einem Gemisch von (6'*Z*)-**13** und (7'*Z*)-**14** im Verhältnis 4:7 (nach $^1\text{H-NMR}$). $^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl₃) von (6'*Z*)-**13** (abgeleitet aus dem Spektrum des Gemisches): 6,08 (br. s, 2 H, H–C(2'), H–C(3')); 5,72 (ddd, $J\approx 2, 2$ und 2, 1 H, H–C(2)); 5,29 (br. dd, $J\approx 2$ und 2, 1 H, H–C(4')); 4,27–4,13 (m, 3 H, H–C(5'), CO₂CH₂); 3,69–3,63 (m, 1 H, H–C(1')); 3,15 (ddd, $J=2,5, 8,5$ und 18, 1 H, H_{exo}–C(7')); 2,32 (dm, $J=18, 1$ H, H_{endo}–C(7')); 1,35 (t, $J=7, 3$ H, CH₃). Einstrahlen bei 4,27–4,13 ergab: 5,72 (dd, $J=2,5$ und 2,5); 3,69–3,63 (dm, $J=8,5$). Einstrahlen bei 3,69–3,63 ergab: 5,29 (br. d, $J=2$); 3,15 (dd, $J=2,5$ und 18); 2,32 (ddd, $J=2, 4$ und 18). $^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl₃) von (7'*Z*)-**14** (abgeleitet aus dem Spektrum des Gemisches): 6,12 (dd, $J=2,5$ und 5, 1 H, H–C(2')); 6,08 (br. d, $J=5, 1$ H, H–C(3')); 5,55 (br. ddd, $J\approx 2, 2$ und 2, 1 H, H–C(2)); 5,00 (br. dd, $J=2,5$ und 2,5, 1 H, H–C(4')); 4,68–4,60 (m, 1 H, H–C(1')); 4,22–4,13 (m, 2 H, CH₃CH₂O); 3,33 (ddd, $J=5,5, 5,5$ und 9, 1 H, H–C(5')); 3,01 (dddd, $J\approx 2, 2, 9$ und 18, 1 H, H_{exo}–C(6')); 2,47 (br. dddd, $J=2,5, 3, 5,5$ und 18, 1 H, H_{endo}–C(6')); 1,30 (t, $J=7, 3$ H, CH₃CH₂O).

Die langsamere wandernde Fraktion bestand aus einem Gemisch von (6'*E*)-**13** und (7'*E*)-**14**, nach $^1\text{H-NMR}$ im Verhältnis 3:4. $^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl₃) von (6'*E*)-**13** (abgeleitet aus dem Spektrum des Gemisches): 6,08 (dd, $J=2$ und 5, 1 H, H–C(2')); 6,04 (br. d, $J=5, 1$ H, H–C(3')); 5,92–5,87 (verdeckt, 1 H, H–C(2)); 4,97 (br. dd, $J\approx 2$ und 2, 1 H, H–C(4')); 4,13 (g, $J=7, 2$ H, CH₃CH₂O); 3,96–3,90 (m, 1 H, H–C(5')); 3,74–3,67 (m, 1 H, H–C(1')); 3,37–3,26 (m, teilweise verdeckt, 1 H, H_{exo}–C(6')); 2,78–2,65 (m, teilweise verdeckt, 1 H, H_{endo}–C(6')); 1,25 (t, $J=7, 3$ H, CH₃CH₂O). Einstrahlen bei 4,97 ergab: 3,96–3,90 (br. ddd, $J=2, 3,5$ und 6); 3,74–3,67 (dd-artiges m, $J=6-7$). Einstrahlen bei 3,96–3,90 ergab: 5,92–5,87 (dd, $J=2$ und 5); 3,74–3,67 (dm, $J\approx 8$); 2,78–2,65 (m, Vereinfachung). $^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl₃) von (7'*E*)-**14** (abgeleitet aus dem Spektrum des Gemisches): 6,18–6,08

und 5,92–5,87 (*m*, je 1 H, H–C(2'), H–C(3')); 5,70–5,65 (*m*, 1 H, H–C(2)); 5,00 (br. *dd*, *J* = 2 und 2, 1 H, H–C(4')); 4,23–4,16 (*m*, 1 H, H–C(1')); 4,13 (*q*, *J* = 7, 2 H, CH₃CH₂O); 3,41–ca. 3,3 (*m*, teilweise verdeckt, 2 H, H–C(5')). H_{exo}–C(6'); 2,75–2,60 (*m*, teilweise verdeckt, 1 H, H_{endo}–C(6')); 1,25 (*t*, *J* = 7, 3 H, CH₃CH₂O). Einstrahlen bei 4,23–4,16 ergab: 6,18–6,08 (*dd*, *J* = 2 und 5); 5,92–5,87 (*d*, *J* = 5); 5,00 (br. *d*, *J* = 2); 2,75–2,60 (*m*, Vereinfachung).

4. Bicyclo[3.2.0]hept-2'-en-6'-ylidenessigsäure-äthylester (15). – Zu einer Suspension von 0,96 g (22 mmol) NaH (55–60% in Öl, mit trockenem Hexan gewaschen) wurde eine Lösung von 4,50 g (20 mmol) (Diäthoxyphosphoryl)essigsäure-äthylester in 45 ml trockenem THF bei 0° getropft und das Gemisch 10 Min. bei 0° und 30 Min. bei RT. gerührt. Danach wurde eine Lösung von 2,16 g (20 mmol) **1** [9] in 2 ml THF bei 0° zugetropft und das Gemisch 30 Min. bei RT. gerührt, 10 Min. unter Rückfluss erhitzt, mit 150 ml Et₂O verdünnt und 2mal mit 20 ml H₂O sowie 1mal mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Ausziehen der Waschphasen mit Et₂O wurden die vereinigten Et₂O-Phasen getrocknet und eingedampft. Der Rückstand bestand aus 3,49 g eines schwach gelben Öls, das nach GC (A, SP-2100) zu 95% aus (6'Z)- und (6'E)-**15** im Verhältnis von 1:3 bestand und durch LC (A, Et₂O/Pentan 1:9) aufgetrennt wurde. Die zuerst eluierte Fraktion bestand aus 0,31 g (9%) (6'Z)-**15** als farbloses Öl. IR (CHCl₃): 1704_s (C=O), 1670_w (C=C). ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 5,79 (br. *s*, 2 H, H–C(2') und H–C(3')); 5,63 (*ddd*, *J* = 2,5, 2,5 und 2,5, 1 H, H–C(2)); 4,30–4,05 (*m*, 2 H, CH₃CH₂O); 4,00–3,85 (*m*, 1 H, H–C(5')); 3,52–3,32 (*m*, 1 H, H–C(1')); 3,06 (*ddm*, *J* = 8 und 18, 1 H, H_{exo}–C(7')); 2,78 (br. *dd*, *J* = 9 und 17, 1 H, H_{exo}–C(4')); 2,64 (br. *ddd*, *J* ≈ 3, 3 und 17, 1 H, H_{endo}–C(4')); 2,49 (*dm*, *J* = 18, 1 H, H_{endo}–C(7')); 1,28 (*t*, *J* = 7, 3 H, CH₃CH₂O). Einstrahlen bei 5,79 ergab: 3,06 (*dddd*, *J* = 1, 2, 8 und 18); 2,78 (*ddd*, *J* = 2, 9 und 17); 2,64 (*ddd*, *J* = 3, 3 und 17); 2,49 (*dddd*, *J* = 2, 4, 4 und 18). Einstrahlen bei 5,63 ergab: 3,06 (br. *dd*, *J* = 8 und 18); 2,49 (br. *ddd*, *J* = 4, 4 und 18). Einstrahlen bei 4,00–3,85 ergab: 5,63 (*dd*, *J* = 2,5 und 2,85); 3,06 (*ddd*, *J* = 2, 8 und 18); 2,78 (br. *d*, *J* = 17); 2,49 (br. *d*, *J* = 18). Einstrahlen bei 3,52–3,32 ergab: 3,06 (br. *d*, *J* = 18); 2,78 (*dd*, *J* = 9 und 17); 2,64 (br. *dd*, *J* = 2 und 17); 2,49 (*ddd*, *J* = 2, 4 und 18). MS (70 eV): 178 (4, M⁺), 150 (6), 133 (15), 132 (56), 106 (12), 105 (100), 79 (10), 78 (9), 77 (14).

Die Zwischenfraktion bestand aus 1,42 g (40%) eines (1:1)-Gemisches von (6'E)- und (6'Z)-**15** (¹H-NMR) aus welchem durch Kugelrohrdestillation (70–90°/0,03 Torr) ein analysenreines Präparat erhalten wurde.

C₁₁H₁₄O₂ (178,23) Ber. C 74,13 H 7,91% Gef. C 74,89 H 8,03%

Die zuletzt eluierte Fraktion bestand aus 1,22 g (35%) (6'E)-**15** als farbloses Öl. IR (CHCl₃): 1705_s (C=O), 1675_m (C=C), 1610_w (C=C). ¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 5,90–5,70 (*m*, 3 H, H–C(2'), H–C(3'), H–C(2)); 4,25–4,05 (*m*, 2 H, CH₃CH₂O); 3,71–3,55 (*m*, 1 H, H–C(5')); 3,55–3,35 (*m*, 1 H, H–C(1')); 3,27 (*ddd*, *J* = 3, 8 und 18, 1 H, H_{exo}–C(7')); 2,87 (*dddd*, *J* = 3, 3, 3 und 18, 1 H, H_{endo}–C(7')); 2,65 (*dddd*, *J* = 2, 2, 2, 9 und 17, 1 H, H_{exo}–C(4')); 2,42 (*dm*, *J* = 17, 1 H, H_{endo}–C(4')); 1,25 (*t*, *J* = 7, 3 H, CH₃CH₂O). Einstrahlen bei 5,90–5,70 ergab: 3,27 (*dd*, *J* = 8 und 18); 2,87 (*ddd*, *J* = 3, 3 und 18); 2,65 (*ddd*, *J* = 2, 9 und 18). Einstrahlen bei 3,71–3,55 ergab: 2,87 (br. *d*, *J* = 18); 2,65 (br. *d*, *J* = 17). MS (70 eV): 178 (4, M⁺), 150 (16), 133 (28), 132 (87), 106 (12), 105 (100), 79 (23), 78 (16), 77 (23).

5. Allylische Bromierung von 15. – Ein Gemisch von 295 mg (1,65 mmol) NBS und 290 mg (1,63 mmol) des (1:1)-(E)/(Z)-Gemisches von **15** in 10 ml CCl₄ wurde durch ½ Std. Bestrahlen mit einer Wolframlampe unter Rückfluss erhitzt, gekühlt, filtriert und das Filtrat eingedampft. LC (A, Aceton/Hexan 1:1) des Rückstandes lieferte 360 mg (86%) eines Gemisches der Bromester (6'E)- und (6'Z)-**13** und (7'E)- und (7'Z)-**14** im ungefähren Verhältnis 3:1:2:2 (GC (A, SP-2100)), das nach ¹H-NMR und GC (A) mit dem aus *Exper. 5* erhaltenen Gemisch identisch war.

Separate Bromierungen des (E)-Isomeren und des (Z)-Isomeren von **15** ergaben nach GC (A, SP-2100) das gleiche Isomerenmisch, wie aus der oben beschriebenen Bromierung des (1:1)-Gemisches von (E)- und (Z)-**15** erhalten worden war.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *A. Mitra*, 'The Synthesis of Prostaglandins', J. Wiley, New York 1977; siehe auch die dort zu diesem Thema angegebene Literatur.
- [2] *V. A. Mironov, E. V. Sobolev & A. N. Elizarova*, Dokl. Akad. Nauk SSSR 146, 1098 (1962); *A. Renner*, U.S. Patent, No. 3.105.839, 1963 [Chem. Abstr. 60, 2804a (1964)]; *G. Kresze, G. Schulz & H. Walz*, Justus Liebig's Ann. Chem. 666, 45 (1963); *E. J. Corey, N. M. Weinschenker, T. K. Schaaf & W. Huber*, J. Am. Chem. Soc. 91, 5675 (1969); *E. J. Corey, U. Koelliker & J. Neuffer*, *ibid.* 93, 1489 (1971); *V. A. Mironov, T. M. Fadeeva & A. A. Akhrem*, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. 1, 34 (1973).
- [3] *V. A. Mironov, E. V. Sobolev & A. N. Elizarova*, Tetrahedron 19, 1939 (1963).
- [4] *S. McLean & P. Haynes*, Tetrahedron 21, 2313 (1965).
- [5] *R. C. Kelly & I. Schletter*, J. Am. Chem. Soc. 95, 7156 (1973).
- [6] *V. I. Koshutin, V. I. Emyashev & G. M. Zhalnina*, Zh. Org. Khim. 11, 2226 (1975); *V. I. Koshutin & L. L. Koshutina*, *ibid.* 12, 1831 (1976).
- [7] *S. McLean & P. Haynes*, Tetrahedron Lett. 1964, 2385; *S. McLean & P. Haynes*, Tetrahedron 21, 2329 (1965).
- [8] *E. Mitch & A. S. Dreiding*, Chimia 1960, 424; *M. Rey & A. S. Dreiding*, unpublizierte Resultate.
- [9] *M. Rey, U. A. Huber & A. S. Dreiding*, Tetrahedron Lett. 1968, 3583; *W. T. Brady*, Synthesis 1971, 418.
- [10] *J. S. Pizey*, 'Synth. Reagents', Vol. 2, 1–63, J. Wiley, New York 1974.
- [11] *O. Wallquist*, Dissertation, Universität Zürich 1982.
- [12] *O. Wallquist, M. Rey & A. S. Dreiding*, Helv. Chim. Acta, 66, 1891 (1983).
- [13] *J. Rocek & A. E. Radkowsky*, J. Am. Chem. Soc. 95, 7123 (1973).
- [14] *B. M. Trost, M. J. Bogdanowicz, W. J. Frazee & T. N. Salzman*, J. Am. Chem. Soc. 100, 5512 (1978) und weitere hier zit. Arbeiten; *B. M. Trost & L. N. Jungheim*, *ibid.* 102, 7910 (1980).
- [15] *V. A. Mironov, T. M. Fadeeva & A. A. Akhrem*, Dokl. Akad. Nauk SSSR 174, 852 (1967); *V. A. Mironov, B. D. Polkovnikov, E. P. Mikos, T. M. Fadeeva & A. A. Akhrem*, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. 1, 129 (1970).
- [16] *V. A. Mironov, E. V. Sobolev & A. N. Elizarova*, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim. 9, 1607 (1963).
- [17] *L. A. Paquette & G. Zon*, J. Am. Chem. Soc. 96, 224 (1974).
- [18] *N. Kamezawa, K. Sakashita & K. Hayamizu*, Org. Magn. Reson. 1, 405 (1969).
- [19] *M. Karpf & A. S. Dreiding*, Helv. Chim. Acta 58, 2409 (1975); *idem*, *ibid.* 60, 3045 (1977).
- [20] *R. C. Kelly*, Ger. Offen. 2.141.255, 1972 [Chem. Abstr. 77, 34336u (1972)].
- [21] *J. U. Nef*, Justus Liebig's Ann. Chem. 335, 219 (1904).
- [22] *L. J. Haynes & E. R. H. Jones*, J. Chem. Soc. 1946, 954.
- [23] *S. Dolezal*, Coll. Czech. Chem. Commun. 31, 3765 (1966).
- [24] *T. Kunitomo, S. Tanimoto & R. Oda*, Kogyo Kagaku Zasshi 68, 1973 (1965).