

125. Ein neuer Zugang zu Bicyclo[4.1.0]heptan-Derivaten¹⁾

von Helmut Spreitzer²⁾ und Gerhard Buchbauer*

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Wien, Währingerstrasse 10, A-1090 Wien

(2.IV.84)

A New Approach to Bicyclo[4.1.0]heptane Derivatives

Summary

The reaction of the dienone **1** with ethyl α -bromoacetate does not furnish the expected glycidic acid ester **2** but leads to the bicyclo[4.1.0]heptenone derivative **3**. The structure of this new compound has been proved by means of spectroscopic methods (IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, MS). The elucidation of the configuration at C(7) could be realized by measuring a NOE effect. Other α -alkylated α -bromoacetates react with **1** in the same manner.

Zur Herstellung bestimmter Dienvorstufen für *Diels-Alder*-Reaktionen im Rahmen unserer Untersuchungen zur Synthese bicyclischer Riechstoffe [1–5] war es notwendig, das Dienon **1** einer *Darzens*-Reaktion zu unterwerfen. Bei Umsetzung von **1** mit Bromessigester unter den für die Glycidesterkondensation üblichen Bedingungen [6] wurde die Bildung des Glycidesters **2** erwartet.

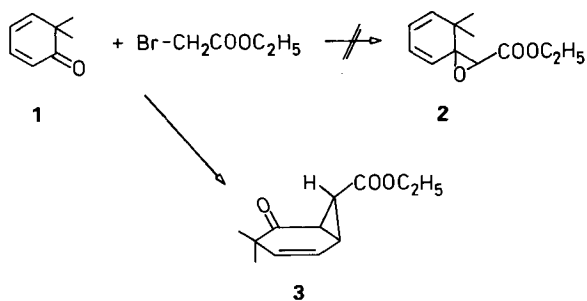
Das ¹H-NMR-Spektrum des Reaktionsproduktes erwies sich aber als unvereinbar mit Struktur **2**: es zeigte nur 2 Signale olefinischer Protonen (5,45/5,98 ppm); ausserdem fehlte das Signal des zur Estergruppe α -ständigen Protons eines Glycidesters, das bei 3,5 ppm erwartet wurde. Mit Hilfe des IR-Spektrums, das den Erhalt der Carbonylfunktion des Sechsrings – allerdings unter Verlust der Konjugation zur Doppelbindung – zeigte und der Daten des ¹³C-NMR-Spektrums wurde dem Reaktionsprodukt aus der Umsetzung von Dienon **1** mit Bromessigester die Struktur **3** zugeordnet.

Die Stellung der Estergruppe an C(7) wurde durch NOE-Messung festgelegt. Einstrahlung auf die geminale Dimethylgruppierung führte zu einer signifikanten Intensitätssteigerung des Signals von H–C(7) und des Signals des olefinischen H–C(3), was zusätzlich auch noch die Lage der Doppelbindung beweist und die Struktur des α,β -ungesättigten Isomeren ausschliesst.

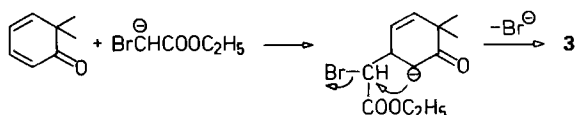
Zur Erklärung der überraschenden Bildung des neuen Norcaranderivates **3** wird angenommen, dass der Angriff des aus dem Bromessigester gebildeten Carbanions auf

¹⁾ Vorgetragen auf der Herbstversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft, Bern 14.10.1983 und auf der 4. wissenschaftlichen Tagung der Österreichischen Pharmazeutischen Gesellschaft, Wien 15.11.1983.

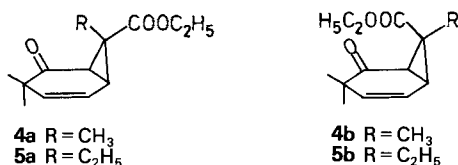
²⁾ Aus der geplanten Dissertation von H. S.



Grund der raumerfüllenden Wirkung der geminalen Dimethylgruppe weder an der Carbonylgruppe noch an der homoallylischen Position 5 möglich ist, jedoch in der ungeschützten Stellung 3 leicht erfolgen kann. Hierauf kommt es zu einer Alkylierung in Position 2 unter Austritt von Br^- , wobei die Bildung des Cyclopropanringes derart erfolgt, dass die raumerfüllende Estergruppe vom Cyclohexenring weggerichtet ist, d. h. in 3 die *exo*-Lage einnimmt.

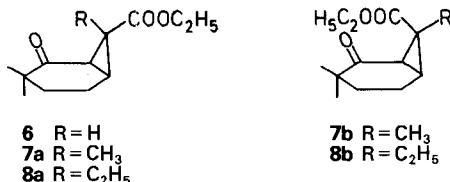


Es konnte gezeigt werden, dass diese Reaktion auch auf andere α -alkylierte Bromessigester anwendbar ist. Bei der Umsetzung von 1 mit α -Brompropionsäure-äthylester und α -Brombuttersäure-äthylester verlief die Ausbildung des Cyclopropanringes allerdings nicht einheitlich (der Unterschied im Raumbedarf der beiden Substituenten an C(7), wie z. B. bei 3, ist bei den homologen Ketoestern 4 und 5 nicht mehr so ausgeprägt), so dass jeweils zwei Reaktionsprodukte zu annähernd gleichen Anteilen gebildet wurden, die an C(7) entgegengesetzt konfiguriert sind.



Die Trennung der beiden Konfigurationsisomeren gelang durch präparative Schichtchromatographie, die Strukturzuordnung wieder durch NOE-Messung. Bei Verbindung 4a führte die Einstrahlung auf die Methylgruppen (1,12, 1,14 und 1,18 ppm) zu einer signifikanten Intensitätssteigerung der beiden olefinischen Protonen; bei 4b konnte ein NOE-Effekt zwischen der C(7)-ständigen Methylgruppe (1,43 ppm) und den beiden Brückenkopfprotonen nachgewiesen werden.

Durch Hydrierung mit Pd/C wurden die entsprechend gesättigten Norcaranderivate **6–8** hergestellt, von denen **7b** und **8b** mit *endo*-ständiger Äthoxycarbonylgruppe deutliche Unterschiede in den chemischen Verschiebungen der diastereotopen Protonen der Äthoxygruppe aufweisen [7].



Zusammenfassend ergibt sich somit ein leichter Zugang zu einem Norcaransystem mit interessantem Funktionalitätsmuster.

Der Firma *Dragoco*, Wien-Liesing, danken wir für ihre freundliche Unterstützung. Den Herren Doz. Dr. E. Haslinger und Dr. W. Robien (beide Institut für Organische Chemie der Universität Wien) danken wir für die Aufnahme der 250-MHz-¹H- und ¹³C-NMR-Spektren und NOE-Messungen auf einem Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung bereitgestellten Gerät, Projekt Nr. 4009. Für die Aufnahme der Massenspektren danken wir Herrn Dr. A. Nikiforov (Institut für Organische Chemie der Universität Wien). Für die Ausführung der Mikroanalysen danken wir Herrn Dr. J. Zak (Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien).

Experimenteller Teil

Allgemeines. Die Schmelzpunkte (Schmp.) wurden mit dem *Kofler*-Heiztischmikroskop bestimmt und sind nicht korrigiert. Die Aufnahme der IR-Spektren (cm⁻¹) erfolgte mit dem *JASCO IRA-1* Gerät, die der Massenspektren mit dem *VARIAN MAT CH 7* (70 eV). NMR-Spektren (Geräte): 90-MHz-¹H-NMR: *Varian EM 390*, 250-MHz-¹H-NMR und ¹³C-NMR: *Bruker WM 250* (δ -Werte in ppm). Präp. Schichtchromatographie: Kieselgel *KGF*-Fertigplatten, 2 mm, 20 × 20, Fa. *Merck*, Artikel. Nr. 5717.

4,4-Dimethyl-2-oxobicyclo[4.1.0]hept-2-en-7-exo-carbonsäure-äthylester (3). Zu einer Mischung von 3,73 g (30 mmol) Dienon **1** und 3,75 g (30 mmol) Chloressigsäure-äthylester tropft man bei RT. unter Rühren eine Lösung von 3,4 g (30 mmol) *t*-BuOK in *t*-BuOH langsam zu, und rührt anschließend weitere 2 Std. bei RT. Danach wird *t*-BuOH im Wasserstrahlvakuum abgezogen, der Rückstand in Et₂O aufgenommen, mit H₂O gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Der nach Abdestillieren von Et₂O verbleibende Rückstand wird im Kugelrohr destilliert. Badtemperatur: 125°/1 Torr **3** erstarrt in der Vorlage. Ausbeute: 2,6 g (39%). Farblose Nadeln (aus Pentan), Schmp.: 69°. IR (KBr): 1710, 1680. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,18 (*s*, 6 H); 1,29 (*t*, *J* = 7,3, 3 H); 2,06 (*dd*, *J* = 4, 1 H); 2,44 (*m*, 1 H); 2,53 (*m*, 1 H); 4,16 (*q*, *J* = 7,3, 2 H); 5,46 und 5,99 (*AB* von *ABX*, *J*_{AB} = 10, *J*_{BX} = 4,5). ¹³C-NMR (CDCl₃): 208,6 (*s*); 170,1 (*s*); 135,8 (*d*); 122,1 (*d*); 61,3 (*s*); 43,2 (*s*); 34 (*d*); 32,7 (*d*); 28,3 (*q*); 27,8 (*q*); 26,9 (*d*); 14,2 (*q*). MS: 180 (26), 135 (56), 107 (100), 106 (27), 95 (35), 91 (53). Anal. ber. für C₁₂H₁₆O₃ (208,26): C 69,21, H 7,74, O 23,05; gef.: C 69,38, H 7,80, O 22,82.

3,3-Dimethyl-2-oxobicyclo[4.1.0]heptan-7-exo-carbonsäure-äthylester (6). Eine Lösung von 2,0 g (9,6 mmol) **3** wurde in AcOEt mit Pd/C solange hydriert, bis keine weitere H₂-Aufnahme mehr erfolgte. Die Lösung wurde filtriert, das Lösungsmittel i.V. abgedampft. Man erhält 1,9 g (94%) **6**. Farblose Nadeln (aus Pentan), Schmp.: 43,5°. IR (KBr): 1720, 1690. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,07 (*s*, 6 H); 1,23 (*t*, *J* = 5, 3 H); 4,1 (*q*, *J* = 5, 2 H). MS: 210 (9), 137 (30), 81 (100), 53 (26), 41 (29). Anal. ber. für C₁₂H₁₈O₃ (210,28): C 68,54, H 8,62, O 22,93; gef.: C 68,31, H 8,77, O 22,92.

4,4,7-Trimethyl-5-oxobicyclo[4.1.0]hept-2-en-7-exo-carbonsäure-äthylester (4a) und 4,4,7-Trimethyl-5-oxobicyclo[4.1.0]hept-2-en-7-endo-carbonsäure-äthylester (4b). 2,47 g (20 mmol) Dienon **1** wurden in der gleichen Weise wie oben beschrieben mit 3,67 g (22 mmol) α -Brompropionsäure-äthylester zu **4** umgesetzt. Kugelrohrdestillation bei 135°/1 Torr ergibt 2,1 g (d.s. 46% Ausb.) farbloses Öl. Anal. ber. für C₁₃H₁₈O₃ (222,29): C 70,24, H 8,16, O 21,59; gef.: C 70,69, H 8,20, O 21,11.

Die Trennung der beiden Isomeren **4a** und **4b** erfolgte durch präp. Schichtchromatographie mit Petroläther (40–60°)/AcOEt 20:5 als Fließmittel durch Dreifachentwicklung. **4a** entspricht der Zone mit grösster Laufstrecke, **4b** der Zone mit der kürzeren Laufstrecke. Die Elution erfolgte mit MeOH/CHCl₃ 1:1. Nach Verdampfen der Lösungsmittel wurde der Rückstand mit Petroläther extrahiert, getrocknet und das Lösungsmittel verjagt. Man erhält **4a** und **4b** zu gleichen Anteilen als farblose Öle.

4a: IR (NaCl, liquid film): 1700, 1690. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,1 (s, 3 H); 1,13 (s, 3 H); 1,18 (s, 3 H); 1,23 (t, J = 7, 3 H); 2,5 (m, 2 H); 4,13 (q, J = 7, 2 H); 5,72 (m, 2 H). MS: 222 (1, M⁺), 194 (82), 149 (56), 121 (100), 109 (46), 105 (45), 91 (52), 79 (33), 77 (31), 41 (50).

4b: IR (NaCl, liquid film): 1720, 1700. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,1 (s, 3 H); 1,17 (t, J = 7,4, 3 H); 1,23 (s, 3 H); 1,42 (s, 3 H); 2,0 (m, 2 H); 4,04 (q, J = 7,4, 2 H); 5,6 (m, 2 H). MS: 222 (7, M⁺), 194 (60), 149 (54), 121 (100), 109 (36), 105 (42), 91 (46), 79 (30), 41 (44).

3,3,7-Trimethyl-2-oxobicyclo[4.1.0]heptan-7-exo-carbonsäure-äthylester (**7a**) und 3,3,7-Trimethyl-2-oxobicyclo[4.1.0]heptan-7-endo-carbonsäure-äthylester (**7b**). Die Hydrierung von **4a** und **4b** zu **7a** und **7b** (beides farblose Öle) erfolgte mit Pd/C in gleicher Weise wie oben beschrieben. Anal. ber. für C₁₃H₂₀O₃ (224,30): C 69,91, H 8,99, O 21,40; gef.: C 69,46, H 9,11, O 21,43.

7a: IR (NaCl, liquid film): 1715, 1690. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,0 (s, 3 H); 1,18 (s, 3 H); 1,22 (t, J = 7, 3 H); 1,25 (s, 3 H); 4,10 (q, J = 7, 2 H). MS: 196 (56), 140 (31), 112 (68), 95 (100), 67 (40), 41 (73).

7b: IR (NaCl, liquid film): 1720, 1690. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,07 (s, 3 H); 1,09 (s, 3 H); 1,27 (t, J = 7, 3 H); 1,40 (s, 3 H); 4,15 (q, J = 7, 2 H). MS: 224 (3, M⁺), 196 (51), 140 (31), 112 (71), 95 (100), 82 (43), 69 (37), 67 (49), 55 (32), 43 (30), 41 (96).

7-Äthyl-4,4-dimethyl-5-oxobicyclo[4.1.0]hept-2-en-7-exo-carbonsäure-äthylester (**5a**) und 7-Äthyl-4,4-dimethyl-5-oxobicyclo[4.1.0]hept-2-en-7-endo-carbonsäure-äthylester (**5b**). 3,0 g (24 mmol) Dienon **1** wurden in der gleichen Weise wie oben beschrieben mit 4,8 g (29 mmol) α-Brombuttersäure-äthylester zu **5** umgesetzt. Kugelrohrdestillation bei 140°/1 Torr ergibt 3,5 g (d.s. 60% Ausb.) eines farblosen Öles. Anal. ber. für: C₁₄H₂₀O₃ (236,32): C 71,16, H 8,53, O 20,31; gef.: C 71,15, H 8,25, O 20,60.

Die Trennung der beiden Isomeren **5a** und **5b** erfolgte, wie oben beschrieben, durch präp. Schichtchromatographie mit Petroläther (40–60°)/AcOEt 23:2 als Fließmittel. **5a** entspricht der Zone mit der grössten Laufstrecke, **5b** der Zone mit der kürzeren Laufstrecke. Man erhält **5a** und **5b** zu gleichen Anteilen als farblose Öle.

5a: IR (NaCl, liquid film): 1715, 1700. ¹H-NMR (CDCl₃): 0,9 (t, J = 7, 3 H); 1,1 (s, 3 H); 1,14 (s, 3 H); 1,23 (t, J = 7, 3 H); 2,46 (m, 2 H); 4,13 (q, J = 7, 2 H); 5,67 und 5,87 (AB von ABX, J_{AB} = 10, 2 H). MS: 208 (100), 163 (63), 162 (39), 147 (54), 135 (97), 134 (34), 119 (57), 107 (54), 105 (49), 93 (57), 91 (65), 79 (50), 77 (46), 43 (32), 41 (71).

5b: IR (NaCl, liquid film): 1715, 1680. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,05 (t, J = 3,5, 3 H); 1,1 (s, 3 H); 1,19 (t, J = 7, 3 H); 1,23 (s, 3 H); 4,1 (q, J = 7, 2 H); 5,65 (m, 2 H). MS: 236 (6, M⁺), 208 (67), 163 (60), 147 (40), 135 (100), 134 (38), 119 (57), 107 (58), 105 (49), 93 (58), 91 (59), 79 (43), 77 (45), 43 (32), 41 (67).

7-Äthyl-3,3-dimethyl-2-oxobicyclo[4.1.0]heptan-7-exo-carbonsäure-äthylester (**8a**) und 7-Äthyl-3,3-dimethyl-2-oxobicyclo[4.1.0]heptan-7-endo-carbonsäure-äthylester (**8b**). Die Hydrierung von **5a** und **5b** zu **8a** und **8b** erfolgte mit Pd/C wie oben beschrieben. Anal. ber. für C₁₄H₂₂O₃ (238,33): C 70,56, H 9,30, O 20,14; gef.: C 70,52, H 9,33, O 20,15.

8a: Farbloses Öl. IR (NaCl, liquid film): 1710, 1700. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,03 (s, 3 H); 1,14 (s, 3 H); 1,22 (t, J = 7, 6 H); 4,09 (q, J = 7, 2 H). MS: 238 (2, M⁺), 210 (90), 193 (32), 192 (34), 177 (41), 154 (47), 126 (90), 109 (96), 82 (32), 81 (70), 79 (32), 69 (36), 55 (43), 53 (32), 41 (100).

8b: Farblose Kristalle aus Petroläther (50–70°); Schmp. 38°. IR (KBr): 1720, 1690. ¹H-NMR (CDCl₃): 1,02 (s, 3 H); 1,04 (s, 3 H); 1,24 (t, J = 7, 6 H); 4,13 (m, 2 H). MS: 238 (4, M⁺), 210 (69), 154 (34), 126 (63), 109 (74), 83 (39), 82 (44), 81 (74), 79 (31), 69 (39), 55 (39), 43 (30), 41 (100).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] G. Buchbauer & M. Wiedenhorn, Monatsh. Chem. *111*, 1299 (1980); und weitere dortselbst zitierte Literatur.
- [2] E. Dworan & G. Buchbauer, Chem. Ber. *114*, 2357 (1981).
- [3] G. Buchbauer, I. Hell & K. Schindler, Monatsh. Chem. *112*, 841 (1981).
- [4] G. Buchbauer & H. Ch. Rohner, Liebigs Ann. Chem. *1981*, 2093.
- [5] G. Buchbauer & A. Wolczik, Monatsh. Chem. *114*, 1237 (1983).
- [6] R. H. Hunt, L. J. Chinn & W. S. Johnson, Org. Synth. *34*, 54 (1954).
- [7] H. Günther, 'NMR-Spektroskopie', 2. Aufl., G. Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1983, S. 192.