

28. Synthese und Reaktionen von Bicyclo[6.4.0]dodecan-3-carbonsäure-Derivaten

von Gerhard Buchbauer* und Johanna Gabmeier¹⁾

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

und Ernst Haslinger*, Wolfgang Robien und Harald Steindl

Institut für Organische Chemie der Universität Wien, Währingerstrasse 38, A-1090 Wien

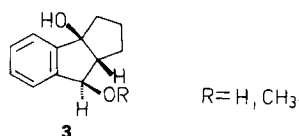
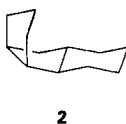
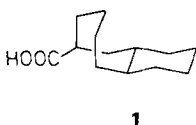
Herrn Prof. Dr. Karl Schlögl mit den besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet

(18.VII.84)

Synthesis and Reactions of the Bicyclo[6.4.0]dodecane-3-carboxylic Acid Derivatives

The synthesis and some consecutive reactions of the compounds 5–8, derivatives of bicyclo[6.4.0]dodecane-3-carboxylic acid (1), are described. The esters 7 and 8 can be obtained by *Baeyer-Villiger* oxidation of 2-hydroxy-8-methyltricyclo[7.3.1.0^{2,7}]tridecan-13-one (4) and subsequent hydrolysis of the lactone 5. The structure and configuration of these compounds has been evaluated by spectroscopic techniques (mainly 2D-NMR methods). The formation of 7 *via* 1,2-H shift and subsequent isomerization to 8 has been studied. The esters 11 and 13 are formed stereospecifically from 7 and 8.

Bicyclo[6.4.0]dodecan-3-carbonsäure (1) ist ein interessantes Zwischenprodukt für die Synthese des Tricyclo[7.3.0^{2,7}.0^{1,9}]dodecan-Ringsystems (= Dodecahydrocyclopent-[a]inden; 2), das als Vorstufe zur Synthese von Adamantanabkömmlingen dient [1–3]. Verbindung 2 wurde bisher durch Isomerisierung und nachfolgende Auftrennung des Reaktionsgemisches erhalten [1–3]. Ein Syntheseweg über einen transannularen Ringschluss wurde ebenfalls beschrieben [4]. Dabei wurde eine Carbonylgruppe photochemisch aktiviert und nachfolgende Reduktion zum Ketylradikal angenommen [4]. Analoges Verhalten ist über die Reduktion von 2,6-Diphenyl-1,5-cyclooctandion mit Zn und AcOH berichtet worden [5]. Photoisomerisierung von 2,3-Benzo-2,4-cyclooctandienon ergibt (2*E*,4*Z*)-2,4-Cyclooctandienon, das stereospezifisch H₂O oder MeOH zu 3 addiert [6].



Wir berichten hier über die Synthese des Tricyclo[7.3.0^{2,7}.0^{1,9}]dodecansystems (vgl. 12 und 13) aus den Carbonsäureestern 7 und 8 durch eine nucleophile transannulare Ringschlussreaktion. Verbindungen 7 und 8 sind in guten Ausbeuten aus 4 *via* 5 zugänglich (s. *Schema 1*). Kondensation von Cyclohexanon mit Acetaldehyd liefert 2-Hydroxy-8-me-

¹⁾ Teil der Diplomarbeit von J. G., Universität Wien 1984.

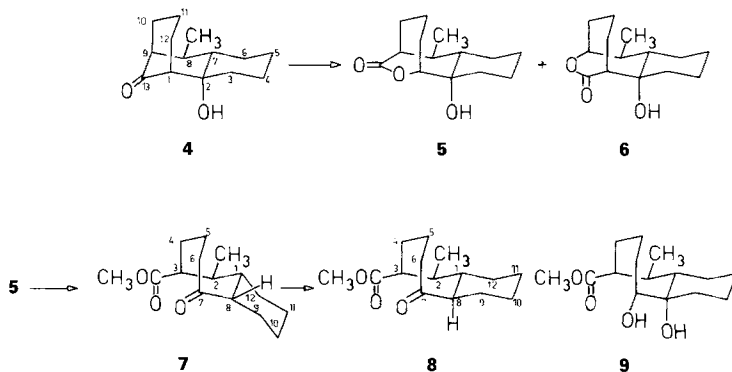
thyltricyclo[7.3.1.0^{2,7}]tridecan-13-on (**4**) [7–12]. Die relative Konfiguration von **4** ist sowohl durch chemische Methoden [9–11] als auch durch Röntgenbeugung [12] bestimmt worden.

Oxidation von **4** nach *Baeyer-Villiger* mit Trifluorperessigsäure [13] liefert die Lactone **5** und **6** (2:3) [8]. Durch säurekatalysierte Umesterung mit MeOH kann bei **5** selektiv der Lactonring geöffnet werden, während **6** unter diesen Bedingungen stabil ist und von den epimeren Produkten **7** und **8** leicht durch Säulenchromatographie abgetrennt werden kann. Unter den gleichen Bedingungen wandelt sich **7** in einer wesentlich langsameren Reaktion in die epimere Verbindung **8** um.

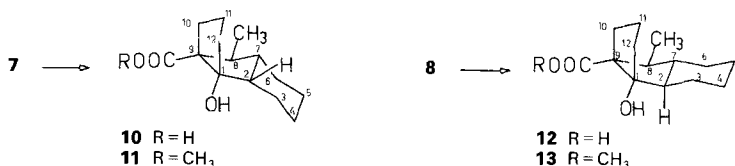
Die relativen Konfigurationen der Verbindungen **7** und **8** sind durch NMR-Untersuchungen eindeutig festgestellt worden. Ein 2D-INADEQUATE-Experiment [14] erlaubte die eindeutige Signalzuordnung im ¹³C-NMR-Spektrum. Um die relative Konfiguration an den Zentren 1, 2 und 8 zu bestimmen, wurde das ¹H-NMR-Signal von H–C(8) herangezogen. Da im konventionellen ¹H-NMR-Spektrum durch sehr starke Signalüberlappung diese Resonanz nicht zu beobachten ist, musste aus einem 2D-¹H-¹³C-Verschiebungskorrelationspektrum der Querschnitt bei der Resonanzfrequenz von C(8) herangezogen werden. Daraus konnten Signalmultiplizität und Kopplungskonstanten von H–C(8) entnommen werden und erlaubten eine Konfigurationszuordnung im Sinne der Formeln **7** und **8** (*Schema 1*).

Bemerkenswert ist die Umlagerung von **5** zu **7**, die nach bisherigen Untersuchungen über die Zwischenstufe **9** abläuft. Aus NMR-Spektren und kinetischen Messungen lassen sich Hinweise für das Auftreten dieser Zwischenstufe ableiten. Offenbar wird nach Protonierung der OH-Gruppe an C(8) das Diol **9** *via* Pinakolumlagerung mit 1,2-H-Verschiebung zu **7** umgelagert [15]. Betrachtungen am Molekülmodell zeigen, dass im intermediär entstehenden Carbeniumion das p-Orbital an C(8) parallel zur Bindung H–C(7) steht, eine wichtige Voraussetzung für das Auftreten von 1,2-H-Verschiebung [16]. Führt man jedoch die Umsetzung von **5** zu **7** in CD₃OD durch, so sind *ca.* 50% von H–C(8) (aber 100% von H–C(6)) durch D ersetzt. Wäre Enolisierung der Mechanismus für den H/D-Austausch an C(8), so sollte auch **8** im Gemisch nachweisbar sein. Verbindung **8** tritt aber erst nach längerem Kochen von **7** in CD₃OD auf; es enthält dann auch zwei D-Atome an C(6) und eines an C(8). Weitere Untersuchungen zur Klärung des Mechanismus sind im Gange.

Schema 1



Schema 2



Bei Umsetzung von **8** mit schwachen Basen (z. B. Pyrrolidin) tritt transannularer Ringschluss zu **13** ein. Umsetzung mit starken Basen (z. B. KOH/H₂O) ergibt unter gleichzeitiger Verseifung und Ringschluss die entsprechenden Säuren **10** und **12**. Durch Veresterung mit CH₂N₂ wird aus **10** der Ester **11** erhalten. Die Struktur und relative Konfiguration von **10**–**13** wurden ebenfalls durch NMR-Experimente festgelegt. Auch hier dienten 2D-INADEQUATE-Spektren [14] zur eindeutigen Strukturbestimmung. Die relative Konfiguration an C(2), C(7) und C(8) konnte mit Hilfe der 2D-¹H-¹³C-Verschiebungskorrelationsspektren (s.o.) bestimmt werden. Diese Konfigurationszuordnung wird auch durch Verschiebungsexperimente mit Eu(Fod)₃ an den Verbindungen **11** und **13** bestätigt. Nur bei **13** ist eine signifikante Verschiebung des H–C(2) zu bemerken. H–C(7) zeigt bei **11** bzw. **13** eine ähnliche chemische Verschiebung wie das entsprechende H–C(1) in **7** bzw. **8**. Da kein Einfluss der magnetischen Anisotropie der Estercarbonylgruppe auf die chemische Verschiebung von H–C(7) sichtbar ist, geben wir die relative Konfiguration an C(7) und C(9) wie im *Schema 2* abgebildet, an.

Diese Arbeit wurde vom *Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung in Österreich* unterstützt (Projekt Nr. 4009). Wir danken Dr. A. Nikiforov (Institut für Organische Chemie der Universität Wien) für die Aufnahme der Massenspektren und Dr. J. Zak (Institut für Physikalische Chemie der Universität Wien) für die Durchführung der Elementaranalysen. Der Firma *Dragoco Ges. m. b. H.*, Wien–Liesing, sei für ihr Interesse an unseren Untersuchungen gedankt.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Die Schmelzpunkte wurden mit dem «Kofler-Heiztisch-Mikroskop» bestimmt und sind nicht korrigiert. IR: *Perkin Elmer* IR Spectrometer 377. MS: *Varian MAT CH 7* (70 eV). NMR: alle Spektren wurden auf einem *Bruker WM 250* Spektrometer aufgenommen ausgestattet mit einem 80K *ASPECT-2000* Computer für das *DISNMRP*-Programm. Die Messungen wurden in 5-mm-Röhrchen durchgeführt. Ausnahme: 10-mm-Röhrchen für die 2D-INADEQUATE Experimente. Typische Parameter sind: ¹H: SF = 250, 13 MHz, SI = 16K, SW = 2500 Hz, AQ = 3,27s, NS = 32–160, Temperatur 297 K, Konzentration: 5–10 mg/ml, Lösungsmittel: C₆D₆. ¹³C: SF = 62,9 MHz, SI = 32K, SW = 16000 Hz, AQ = 1,01 s, NS = 1000–8000, Temp.: 303 K, 40–100 mg/ml, Lsgm.: C₆D₆. 2D-¹H-¹³C-shift-Korrelation: Pulssequenz: D₁-90° (¹H)-t₁/2-180°-(¹³C)-t₁/2-D₃-90° (¹H), 90° (¹³C)-D₄-Acquisition (BB). Recycle Delay: 4s, SW₁ = 1000 Hz, SW₂ = 3000 Hz, Datenmatrix: 4K × 128, *Fourier*-Transformation: 4K × 256, Temp.: 303K, Konzentration: 90–100 mg/ml, Lsgm.: C₆D₆, Quadratur-Nachweise in beiden Dimensionen. 2D-INADEQUATE: Pulssequenz: D₁-90° (¹³C)-D₂-180° (¹³C)-D₂-90° (¹³C)-t₁/2-120° (¹³C)-t₁/2-Acquisition. Parameter: Recycle Delay: 4s (10,5s), SW₁ = 1375 Hz, SW₂ = 5500 Hz, NS = 400 (160), Datenmatrix: 4K × 128, *Fourier*-Transformation: 4K × 256, Temp.: 303K, Konzentration: 300–350 mg/ml, Lsgm.: C₆D₆.

(1RS,2RS,3RS,8RS)-2-Methyl-7-oxobicyclo[6.4.0]^{1,8}dodecan-3-carbonsäure-methylester (**7**). In 300 ml MeOH wurde 1,0 g (4,2 mmol) einer 40:60-Mischung der beiden Lactone **5** und **6** [8], gelöst, 1,0 g (5,8 mmol) TsOH zugesetzt, 45 min unter Rückfluss erhitzt und anschliessend die Lösung auf Eis gegossen. Der grösste Teil des MeOH wurde sodann i. V. entfernt, der Rückstand mit Et₂O extrahiert, die gesammelten org. Phasen mit NaHCO₃-Lösung gewaschen und getrocknet (Na₂SO₄). Nach Evaporation des Et₂O wurde die rohe Mischung aus **6** und **7** über Al₂O₃ 90 (0,063–0,2 mm) mit Benzol/AcOEt 10:3,5 chromatographiert: 397 mg (37,5%) **7**. Weiss Kristalle.

Schmp. 42–45°. IR (CH₂Cl₂): 1735, 1700. ¹H-NMR: 0,8 (*d*, CH₃–C(2)); 2,4 (*m*, H–C(3)); 2,7 (*m*, H–C(8)); 3,3 (*s*, CH₃OCO). ¹³C-NMR: 43,4 (*d*, C(1)); 35,8 (*d*, C(2)); 50,0 (*d*, C(3)); 30,2 (*t*, C(4)); 23,8 (*t*, C(5)); 42,7 (*t*, C(6)); 215,1 (*s*, C(7)); 49,0 (*d*, C(8)); 27,7 (*t*, C(9)); 25,0 (*t*, C(10)); 23,1 (*t*, C(11)); 26,5 (*t*, C(12)); 175,3 (*s*, CH₃OCO); 17,6 (*q*, CH₃–C(2)); 50,7 (*q*, CHOCO). MS: 252 (12,3, M⁺), 220 (14,6), 192 (20), 184 (55), 110 (32,5), 109 (100), 95 (32), 83 (28). Anal. ber. für C₁₅H₂₄O₃ (252,39): C 71,38, H 9,60; gef.: C 70,30, H 9,42.

(1RS,2RS,3RS,8SR)-2-Methyl-7-oxobicyclo[6.4.0]^{1,8}dodecan-3-carbonsäure-methylester (**8**). In 300 ml MeOH wurde 1,0 g (4,2 mmol) einer 40:60 Mischung der beiden Lactone **5** und **6** [8] gelöst und wie vorhin angegeben behandelt. Rückflussdauer: 70 h. Die rohe Mischung wurde wie vorhin angegeben chromatographisch gereinigt: 352 mg (33%) **8**. Schmp.: 55° (aus Pentan). IR (CH₂Cl₂): 1735, 1700. ¹H-NMR: 0,8 (*d*, CH₃–C(2)); 3,3 (*s*, CH₃OCO). ¹³C-NMR: 45,8 (*d*, C(1)); 38,4 (*d*, C(2)); 47,8 (*d*, C(3)); 30,7 (*t*, C(4)); 21,5 (*t*, C(5)); 43,3 (*t*, C(6)); 216,7 (*s*, C(7)); 55,4 (*d*, C(8)); 30,2 (*t*, C(9)); 25,5 (*t*, C(10)); 26,4 (*t*, C(11)); 30,7 (*t*, C(12)); 175,1 (*s*, CH₃OCO); 15,9 (*q*, CH₃–C(2)); 50,6 (*q*, CH₃OCO). MS: 252 (19,4, M⁺), 192 (37,4), 137 (32,7), 111 (71,3), 109 (100), 95 (28), 81 (69,3). Anal. ber. für C₁₅H₂₄O₃ (252,39): C 71,38, H 9,60; gef.: C 70,52, H 9,40. 2,4-Dinitrophenylhydrazon: rote Kristalle aus MeOH: Schmp. 150–152°.

(1RS,2SR,7RS,8RS,9SR)-1-Hydroxy-8-methyltricyclo[7.3.0^{2,7}.0^{1,9}]dodecan-9-carbonsäure-methylester (**13**). In Toluol wurden 0,25 g (1 mmol) **8** gelöst, 0,08 g (1,15 mmol) Pyrrolidin und eine Spur von TsOH zugesetzt, 10 h unter Rückfluss erhitzt, dann mit H₂O neutral gewaschen und getrocknet (Na₂SO₄). Nach Eindampfen vom Lsgm. wurden durch Kugelrohrdestillation bei 85–95°/0,001 Torr 205 mg (d.s. 82%) **13** erhalten. Weisse Kristalle (aus Et₂O). Schmp.: 48–53°. IR (CH₂Cl₂): 3600, 1735. ¹H-NMR: 0,60 (*m*, H–C(7)); 0,74 (*d*, CH₃–C(8)); 1,30 (*m*, H–C(2)); 2,22 (*m*, H–C(8)); 3,46 (*s*, CH₃OCO). ¹³C-NMR: 93,1 (*s*, C(1)); 56,1 (*d*, C(2)); 26,1 (*t*, C(3)); 26,4 (*t*, C(4)); 26,5 (*t*, C(5)); 30,6 (*t*, C(6)); 46,0 (*d*, C(7)); 45,0 (*d*, C(8)); 66,5 (*s*, C(9)); 31,9 (*t*, C(10)); 26,0 (*t*, C(11)); 37,2 (*t*, C(12)); 176,5 (*s*, CH₃OCO); 12,1 (*q*, CH₃–C(8)); 51,2 (*q*, CH₃OCO). MS: 252 (9,1, M⁺), 234 (2), 220 (14,4), 193 (5,5), 176 (38,5), 150 (11,2), 111 (42,3), 109 (29,5). Anal. ber. für C₁₅H₂₄O₃ (252,39): C 71,38, H 9,60; gef.: C 71,23, H 9,45.

(1RS,2RS,7RS,9SR)-1-Hydroxy-8-methyltricyclo[7.3.0^{2,7}.0^{1,9}]dodecan-9-carbonsäure (**10**). Verbindung **7** (0,25 g, 1 mmol) in 20 ml EtOH und eine Lösung von 0,2 g (3,5 mmol) KOH in 2 ml H₂O wurden 7 h unter Rückfluss erhitzt, vom Lsgm. durch Eindampfen befreit und der Rückstand in H₂O gelöst. Die gekühlte Lösung wurde mit 2N H₂SO₄ angesäuert, ausgeethert, die gesammelten org. Phasen getrocknet (MgSO₄) und zuletzt Et₂O i. V. verjagt. Kugelrohrdestillation des Rückstandes bei 125–130°/0,001 Torr lieferte 209 mg (d.s. 87%) **10**. Weisse Kristalle aus Benzol. Schmp.: 127–133°. IR (CH₂Cl₂): 3600, 3500, 1700. ¹H-NMR: 0,7 (*d*, CH₃–C(8)); 2,8 (*m*, H–C(8)); 2,3 (*m*, H–C(10)). ¹³C-NMR: 92,7 (*s*, C(1)); 48,9 (*d*, C(2)); 41,2 (*d*, C(7)); 38,3 (*d*, C(8)); 66,5 (*s*, C(9)); 32,4 (*t*, C(10)); 44,1 (*t*, C(12)); 182,6 (*s*, CH₃OCO); 12,5 (*q*, CH₃–C(8)). MS: 238 (5,5, M⁺), 220 (53,9), 193 (14,4), 191 (21,1), 176 (21,1), 176 (60,4), 163 (19,2), 150 (62,7), 111 (100), 109 (63,7), 81 (70,9), 67 (72,6). Anal. ber. für C₁₄H₂₂O₃ (238,36): C 70,54, H 9,32; gef.: C 70,15, H 9,27.

(1RS, 2SR,7RS,8RS,9SR)-1-Hydroxy-8-methyltricyclo[7.3.0^{2,7}.0^{1,9}]dodecan-9-carbonsäure (**12**). Nach der Vorschrift zur Herstellung von **10** wurde **12** (220 mg, 93%) aus **8** erhalten. Weisse Kristalle aus Benzol. Schmp.: 129–135°. IR (CH₂Cl₂): 3600, 3500, 1700. ¹H-NMR: 0,5 (*m*, H–C(7)); 0,8 (*d*, CH₃–C(8)); 2,3 (*m*, H–C(8)). ¹³C-NMR: 93,5 (*s*, C(1)); 55,9 (*d*, C(2)); 45,9 (*d*, C(7)); 45,0 (*d*, C(8)); 66,0 (*s*, C(9)); 31,4 (*t*, C(10)); 36,8 (*t*, C(12)); 181,8 (*s*, CH₃OCO); 12,1 (*q*, CH₃–C(8)). MS: 238 (4,6, M⁺), 220 (49,9), 192 (42), 193 (11,9), 176 (100), 147 (45,8), 137 (28,8), 111 (86,8), 109 (74), 81 (83,8). Anal. ber. für C₁₄H₂₂O₃ (238,36): C 70,54, H 9,32; gef.: C 70,38, H 9,27.

(1RS,2RS,7RS,8RS,9SR)-1-Hydroxy-8-methyltricyclo[7.3.0^{2,7}.0^{1,9}]dodecan-9-carbonsäure-methylester (**11**). In 10 ml Et₂O wurden 200 mg (0,8 mmol) **10** gelöst und mit etherischer CH₂N₂-Lösung in üblicher Weise verestert. Nach Kugelrohrdestillation bei 80–85°/0,001 Torr wurden 193 mg (d.s. 87%) **11** erhalten. Weisse Kristalle aus Et₂O. Schmp.: 72–75°. IR (CH₂Cl₂): 3600, 1735. ¹H-NMR: 0,73 (*d*, CH₃–C(8)); 1,4 (*m*, H–C(7)); 1,9 (*m*, H–C(11)); 2,05 (*m*, H–C(12)); 2,20 (*m*, H–C(10)); 2,80 (*m*, H–C(8)); 3,35 (*s*, CH₃OCO). ¹³C-NMR: 92,3 (*s*, C(1)); 49,3 (*d*, C(2)); 22,7 (*t*, C(3)); 21,1 (*t*, C(4)); 24,6 (*t*, C(5)); 26,0 (*t*, C(6)); 38,4 (*d*, C(7)); 41,3 (*d*, C(8)); 66,8 (*s*, C(9)); 32,7 (*t*, C(10)); 25,8 (*t*, C(11)); 44,4 (*t*, C(12)); 176,9 (*s*, CH₃OCO); 12,6 (*q*, CH₃–C(8)); 51,6 (*q*, CH₃OCO). MS: 252 (25,8, M⁺), 220 (29,8), 210 (8,6), 193 (19,7), 150 (46,7), 111 (75,4), 109 (41,3), 81 (53,2). Anal. ber. für C₁₅H₂₄O₃ (252,39): C 71,38, H 9,60; gef.: C 71,40, H 9,61.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] V. P. Yur'ev, A. V. Kuchin, I. M. Salimgareeva, G. A. Kozhevnikova, V. I. Kleiner, G. A. Tolstikov, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1974**, 2553; *Chem. Abstr.* **1975**, 82, 72550v.
- [2] G. A. Tolstikov, V. P. Yur'ev, I. M. Salimgareeva, A. V. Kuchin, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1974**, 1631; *Chem. Abstr.* **1974**, 81, 120082x.
- [3] V. P. Yur'ev, G. A. Tolstikov, I. M. Salimgareeva, A. V. Kuchin, V. I. Khvostenko, A. Kh. Gazizov, *Zh. Obshch. Khim.* **1973**, 43, 2071; *Chem. Abstr.* **1974**, 80, 14987r.
- [4] B. D. Challand, H. Hikino, G. Kornis, G. Lange, P. de Mayo, *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 794.
- [5] S. Wawzonek, *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, 65, 839.
- [6] H. Hart, M. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 4327.
- [7] A. Fischlmayr, Diplomarbeit, Universität Wien, 1983.
- [8] M. Stefanich, Diplomarbeit, Universität Wien, 1984.
- [9] J. Stanek, *Chem. Listy* **1952**, 46, 110.
- [10] J. Plesek, P. Munk, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1957**, 22, 1596.
- [11] E. Barbulescu, N. Barbulescu, M. N. Tilicenko, *Rev. Chim.* **1961**, 12, 631.
- [12] G. Buchbauer, A. Fischlmayr, E. Haslinger, W. Robien, H. Völlenkne, C. Wassmann, *Monatsh. Chem.* **1984**, 115, 739.
- [13] H. Kröper, in 'Houben-Weyl-Müller, Methoden der Organischen Chemie', G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1963, Band 6/2, S. 707.
- [14] A. Bax, R. Freeman, T. A. Frenkiel, M. M. Levitt, *J. Magn. Reson.* **1981**, 43, 478.
- [15] E. S. Gould, 'Reaktivität und Mechanismus', Verlag Chemie, Weinheim, 1964, S. 725.
- [16] P. v. R. Schleyer, L. K. M. Lam, D. J. Raber, J. L. Fry, M. A. McKavery, J. R. Alford, B. D. Cuddy, V. G. Keizen, H. W. Geluk, J. L. M. A. Schlatman, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 5246.