

226. Ringerweiterung bei der Reaktion eines 1,3-Cyclohexandions mit Diphenylcyclopropenon

von Vanda Bilinski¹⁾ und André S. Dreiding*

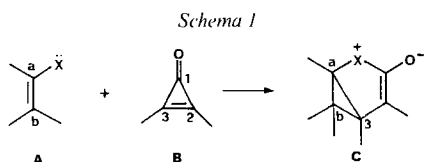
Organisch-Chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstr. 190, CH-8057 Zürich

(19.IX.85)

Ring Expansion during the Reaction of a 1,3-Cyclohexanedione with Diphenylcyclopropenone

The reaction of 5,5-dimethyl-1,3-cyclohexanedione (**1**) in form of its Na-salt with diphenylcyclopropenone (**2**) in DMF yielded the bicyclic triketone **3** (58%), the structure of which was deduced as an enolizable bicyclo[5.2.0]nonane- β -diketone from spectral data and from the following reactions: hydrolysis or methanolysis of **3** cleaved the β -dicarbonyl moiety, thereby opening the 4-membered ring to yield the keto acid **9** or its methyl ester **10**. Methylation of **3** afforded the two enol ethers **4** and **5**. The ether **5** readily underwent a thermal electrocyclic ring opening to the monocyclic enol ether **8**, whereas the ether **4** was thermally stable. The same electrocyclic ring opening (in boiling benzene) converted **3** (probably *via* **3b**) to the monocyclic triketone **7**, which was also the hydrolysis product of the ring-opened enol ether **8**. By heating **3** in DMF/H₂O, a partial (56%) conversion to the lactone **6** took place. The tricyclic intermediate **11** was found useful to rationalize the ring expansion during the formation of **3** from **1** and **2** as well as the corresponding ring contraction during the conversion of **3** into **6**.

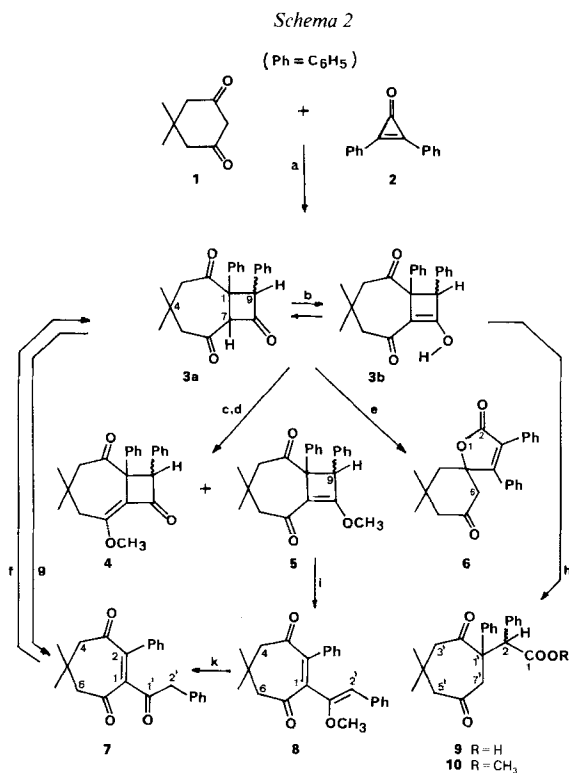
1. Einleitung. – Bei der Interpretation der Reaktionen von Enaminen [1], β -Carbonyl-enaminen [2], Keten-acetalen [3] und Carbonyl-enolaten [4] (allgemeine Formel **A**) mit Cyclopropenonen **B** spielte die Formulierung von Zwischenprodukten des Typs **C** eine



nützliche Rolle (*Schema 1*). Insbesondere liessen sich damit die verschiedenen (C,C)-Verknüpfungen in den Endprodukten deuten, da der 3gliedrige Ring von **C** je nach Substitution an allen drei Stellen aufgehen kann (vgl. [1]). In dieser Arbeit beschreiben wir als weiteres Beispiel eine solche Reaktion, welche zu einer Ringerweiterung führt und deren Produkt einige interessante Umwandlungen eingeht, u. a. auch eine der Erweiterung entsprechende Ringkontraktion.

2. Reaktion von 5,5-Dimethyl-1,3-cyclohexandion (1) mit Diphenylcyclopropenon (2). – Behandlung des Na-Enolates von **1** mit 1 Äquiv. **2** in DMF während 24 h bei RT. ergab nach saurer Aufarbeitung und NaHCO₃-Extraktion 58% des bicyclischen Triketons **3** (s. *Schema 2*, Schritt a).

¹⁾ Teilweise vorgetragen von V. B. an der Versammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft in Bern am 17. Oktober 1980.



Die Konstitution von **3** lässt sich aus seinen Reaktionen (s. Kap. 4) und aus den folgenden Eigenschaften ableiten: Die stark saure Natur ($pK_s = 5,29$), die positive $FeCl_3$ -Reaktion und die Ausbildung eines Cu-Komplexes offenbart die Gegenwart einer enolisierbaren β -Diketon-Substruktur (s. Schema 2, Schritt b). Ausserdem gibt das einzige mit D_2O austauschbare H-Atom im 1H -NMR-Spektrum Anlass zu zwei Signalen (5,50 und 4,93, 1:1, in $CDCl_3$ bzw. 5,88 und 4,80 ppm, 6:4, in C_6D_6), wovon das jeweilige Tieffeldsignal dem Enol-H der Enolform **3b** und das andere H-C(7) der Ketoform **3a** zugeschrieben wird. Demnach ist das Verhältnis von Enol- zu Ketoform (**3b/3a**) in $CDCl_3$ 1:1, in C_6D_6 6:4. Zwei weitere Signale in denselben Intensitätsverhältnissen (5,39 und 5,47, 1:1, in $CDCl_3$ bzw. 5,70 und 5,60 ppm, 6:4, in C_6D_6), zusammen ein H-Atom, werden H-C(9) der Enol- und Ketoform zugeordnet. Dieses Signal der Ketoform **3a** (5,47 bzw. 5,60 ppm) ist jeweils durch eine Kopplung von 1,6 Hz mit H-C(7) erkennbar, während dasjenige der Enolform **3b** (5,39 bzw. 5,70 ppm) als scharfes *s* erscheint. In der C_6D_6 -Lösung kommt die Diastereotopie der CH_3 -Gruppen sowohl in der Keto- wie in der Enolform durch die je zwei *s* (1,00, 0,98, 0,65 und 0,47 ppm) zum Ausdruck. Die anderen 1H -NMR-Signale von **3a** und **3b** sind in der C_6D_6 -Lösung des Gemisches nicht separat sichtbar. In CD_3OD liegt das Triketon zu 90% in der Enolform **3b** vor, denn das 1H -NMR-Spektrum in dieser Lösung zeigt nur ein schwaches Signal für H-C(7), die entsprechende Intensität des *s* (5,39 ppm) für H-C(9), der zwei *s* (1,05 und 0,97 ppm) für die zwei geminalen CH_3 -Gruppen an C(4) und der zwei *AB*-Systeme ($J = 14,5$ bzw. 12,0 Hz) bei 2,73/2,14 und 2,62/2,21 ppm für die jeweils diastereotopen geminalen H-Atome an C(3) und C(5).

Auch das UV-Maximum von **3** in EtOH bei 292 nm ($\epsilon = 7530$) spricht für ein enolisiertes β -Dicarbonyl-System. Die IR-Banden von **3** in $CHCl_3$ entsprechen einem gesättigten 4Ring-Keton (1795 cm^{-1}), einem ungespannten Keton (1705 cm^{-1}) und einem β -Diketon-Enol (1648 cm^{-1}) (vgl. [5]). Diese Daten lassen auf ein Cyclobutanon und damit auf einen zweiten, 7gliedrigen Ring im bicyclischen Triketon **3** schliessen. Die gegenseitige Aufspaltung ($J = 2,0$ Hz) der beiden Hochfeldsignale ($\delta = 2,21$ und 2,14 ppm) von zwei CH_2 -Gruppen deutet daraufhin, dass **3** in einer stark bevorzugten Konformation des 7Ringes vorliegt. Über die Konfiguration an C(9) (*exo*- oder *endo*-Phenyl) oder an der Ringverknüpfung (*cis* oder *trans*) können wir aus den vorhandenen Daten keine verlässlichen Schlüsse ziehen.

3. Solvolytische Ringöffnung des bicyclischen Triketons 3. – Mit einem (1:1)-Gemisch aus 5% HCl/H₂O und 1,2-Dimethoxyäthan öffnete sich der 4Ring von **3** unter Ausbildung der Säure **9** (*Schema 2*, Schritt *h*). Wegen der Leichtigkeit dieser Hydrolyse muss **3** aus der Reaktion von **1** und **2** (s. *Kap. 2*) möglichst schonend und rasch isoliert werden.

Im ¹H-NMR-Spektrum von **9** sind Signale für die OH-Gruppe (9,9 ppm), für das Methin-H-C(2) (4,40 ppm) und für die drei jeweils diastereotopen Methylen-H-Atompaare an C(3'), C(5') und C(7') zu erkennen; von den letzteren dürften die um ca. 1 ppm getrennten zwei *d* (3,95 und 2,96 ppm, *J* = 16 Hz) wohl zu H₂C(7') (nahe beim chiralen Zentrum), das *AB-q* (2,55/2,22 ppm, *J* = 14 Hz) zu H₂C(3') und das *s* (2,48 ppm) zu H₂C(5') gehören. Die Lage des Methin-H-Atoms α zur Carboxylfunktion (d. h. an C(2)) zeigt sich in der Aufspaltung des ¹³C-NMR-Signals bei 178,1 ppm mit ²*J*(C,H) = 8,3 Hz.

Während nach langem Stehenlassen von **9** in CD₃OD/NaOD/D₂O alle sechs Methylen-H-Atome mit D-Atomen ausgetauscht wurden (die ¹H-NMR-Signale für H₂C(7'), H₂C(3') und H₂C(5') waren nicht mehr vorhanden), beschränkte sich der D-Austausch während nur 10 min unter diesen Bedingungen interessanterweise auf ein einziges H-Atom an C(7') (das *d* bei 3,95 ppm von einem H-C(7') war verschwunden und dasjenige bei 2,96 ppm von anderem H-C(7') war zu einem *s* geworden). Dies deutet auf eine bevorzugte Konformation des 7gliedrigen Ringes in **9** hin, in der nur eines der H-C(7') orthogonal zur Carbonylebene zu stehen kommt. Welches H-C(7') dies tut und somit in welcher Konformation **9** vorliegt, konnte nicht abgeleitet werden. Das bicyclische Triketon **3** reagierte mit HCl/CH₃OH quantitativ zum Ester **10** (*Schema 2*, Schritt *h*), dessen spektroskopische Daten denjenigen der Säure **9** sehr ähnlich sind.

4. Methylierung des bicyclischen Triketons 3. – Mit NaH und MeI entstand aus **3** ein 5:5:4 Gemisch von drei Enoläthern, nämlich **4**, **5** und **8** (*Schema 2*, Schritt *c*), denn im ¹H-NMR-Spektrum waren drei CH₃O-*s* bei 4,20, 3,95 und 3,40 ppm im (5:5:4)-Verhältnis sichtbar. Einer der erwarteten Enoläther, **4** (4,20 ppm), liess sich reinigen (20%); seine starke IR-Bande bei 1732 cm⁻¹ und seine Stabilität sprechen für die Lage der Ketogruppe im 4gliedrigen Ring. Der andere erwartete Enoläther, **5** (3,95 ppm), verschwand laufend während der Isolierung, wobei ebenso laufend der ringgeöffnete Enoläther **8** (s. unten) gebildet wurde, dessen planare Struktur durch sein im Bereich von 0 bis 7.0 ppm nur aus *s* bestehendes ¹H-NMR-Spektrum bestätigt wird.

Mildere Methylierung von **3**, nämlich mit CH₂N₂, lieferte ein (1:2)-Gemisch der Enoläther **4** und **5** (*Schema 2*, Schritt *d*), in dessen ¹H-NMR-Spektrum zwei CH₃O-*s* bei 4,20 und 3,95 ppm sowie zwei weitere *s* bei 5,42 und 5,20 ppm für H-C(9), beide in einem (1:2)-Verhältnis, sichtbar waren. Die spontane Umwandlung von **5** in **8** konnte hier ¹H-NMR-spektroskopisch in CDCl₃ beobachtet werden, indem das *s* bei 5,20 ppm (H-C(9) von **5**) langsam verschwand, während ein neues *s* bei 5,33 ppm (H-C(2') von **8**) erschien und entsprechend intensiver wurde. Diese C,C-Spaltung von **5** zu **8** (*Schema 2*, Schritt *i*) ist offenbar eine electrocyclicche Ringöffnung. Saure Hydrolyse des Enoläthers **8** lieferte das monocyclische Triketon **7** (*Schema 2*, Schritt *k*), dessen Bildung auch in *Kap. 5* beschrieben wird.

5. Reversible Umwandlung des bicyclischen Triketons 3 in das monocyclische Triketon 7. – Unter Rückfluss in wasserfreiem Benzol oder 1,2-Dimethoxyäthan wurde **3** vollständig in das monocyclische Triketon **7** umgewandelt (*Schema 2*, Schritt *g*), dessen planar-symmetrische Struktur daraus ersichtlich ist, dass die ¹H-NMR-Signale für H₂C(2') (3,51), für H₂C(4) (2,71), für H₂C(6) (2,60) und für die beiden CH₃-Gruppen (1,19 ppm) als scharfe *s* auftreten. Im ¹³C-NMR-Spektrum wird durch Einstrahlen bei der Frequenz

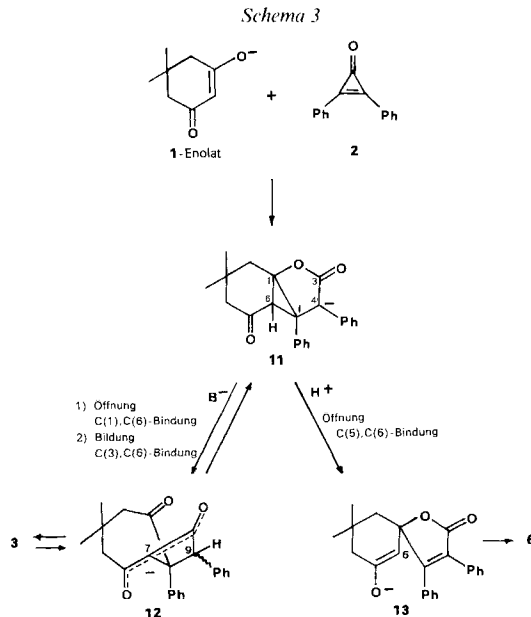
des bei tiefstem Feld erscheinenden CH_2 -Signals (3,5 ppm für $\text{H}_2\text{C}(2')$) eines der $\text{C}(=\text{O})$ Signale, dasjenige bei 201,1 ppm, zu einem *s*, während die beiden anderen $\text{C}(=\text{O})$ Signale bei 200,4 und 197,6 ppm Triplette mit ${}^2J = 4,8$ resp. ${}^2J = 5,1$ Hz bleiben. Dies zeigt die Gegenwart von drei unabhängigen CH_2CO Struktureinheiten in **7**, womit alternative Ringöffnungen von **3** ausgeschlossen sind. Die C,C-Spaltung bei der Umwandlung von **3** in **7** dürfte über die Enolform **3b** verlaufen und so ebenfalls eine electrocyclische Ringöffnung darstellen. Mit 10% NaOH in CH_3OH bei RT. wurde **7** durch eine intramolekulare Michael-Addition wieder teilweise in **3** zurückverwandelt (Schema 2, Schritt f).

6. Umwandlung des bicyclischen Triketons 3 in das Spirolacton 6. – In (1:1)-(DMF/ H_2O)-Lösung während 2 h am Rückfluss bzw. während 24 h bei RT. wurde das bicyclische Triketon **3** in das Spirolacton **6** (56% bzw. 55%) umgewandelt (Schema 2, Schritt e); daneben entstand auch etwas Säure **9** (4% bzw. 38%). Die Isomerisierung **3**→**6** (26%) fand auch in AcOH-Lösung mit AcONa statt.

Die Struktur von **6** ergibt sich aus einem Vergleich seiner IR- und UV-Absorptionen (1758 und 1720 cm^{-1} und $263\text{ nm}(\epsilon = 10600)$) mit den in [4] besprochenen analogen Reaktionsprodukten und insbesondere aus dem ${}^1\text{H-NMR}$ -Spektrum, wo die drei *AB*-Systeme den drei einander nicht benachbarten Ring- CH_2 -Gruppen entsprechen. Die *W*-Kopplung ($J = 2,5$ bzw. $2,0$ Hz) jeweils eines Astes aller drei *AB*-Systeme spricht für eine Bevorzugung eines der beiden Sesselkonformerer des 6gliedrigen Rings, vermutlich desjenigen mit dem Lacton-O-Atom in axialer Lage.

Die Umlagerung im Verlauf der Isomerisierung **3**→**6** ist insofern bemerkenswert, als dabei ein 6gliedriger Ring (in **6**) durch Ringkontraktion aus einem 7gliedrigen Ring (in **3**) entsteht, der seinerseits – bei der Bildung von **3** – durch Ringexpansion aus einem 6gliedrigen Ring (in **1**) entstanden ist.

7. Bildungsweise des bicyclischen Triketons 3 und des Spirolactons 6. – Unsere Hypothese über die Reaktion von **1**-Enolat mit **2** ist in Schema 3 angedeutet. Als primären



Schritt nehmen wir einen nukleophilen Angriff des Anions von **1** an das Carbonyl-C-Atom von **2** und die Addition eines durch Ringöffnung des Cyclopropenons entstandenen, carbenartigen C-Atoms an die Enol-Doppelbindung von **1** an. Das so gebildete tricyclische Anion **11** ist analog den Zwischenprodukten, die bei anderen Reaktionen von **2**, z. B. mit Enaminen und Ketenacetalen [1–4], eine Rolle spielen.

Bei der Bildung von **3** aus **1** und **2** wandert das Proton an C(6) von **11** zu C(4), wonach C(6) C(3) angreift und die O(2), C(3)- und C(1), C(6)-Bindungen unter Ausbildung einer Carbonylgruppe gespalten werden; so kann sich die negative Ladung auf das β -Dicarbonylgerüst verteilen, wie in **12** gezeigt. Bei der Umwandlung von **3** in **6**, welche nur in Gegenwart von Protonen stattfindet, wird C(7) von **12** protoniert und C(9) deprotoniert, wonach sich (in Umkehrung des eben beschriebenen Vorgangs) das tricyclische Anion **11** bildet. Öffnung der C(5), C(6)-Bindung zu **13** und Protonierung an C(6) führt dann zum Spirolacton **6**.

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

Experimenteller Teil

Allgemeines. Die Zuordnung der Signale in den ^{13}C -NMR-Spektren wurde durch DEPT- oder 'off-resonance'-Spektren unterstützt. Die MS-Interpretationen sind hypothetisch und beruhen nicht auf hochaufgelösten Spektren.

1. *Reaktion von 5,5-Dimethyl-1,3-cyclohexandion (1) mit Diphenylcyclopropenon (2).* Eine Lsg. von 1,40 g (0,01 mol) **1** in 50 ml trock. DMF wurde mit 0,46 g NaH-Dispersion (etwa 0,01 mol) bis zum Ende der H_2 -Entwicklung gerührt, mit 2,06 g (0,01 ml) **2** versetzt, 24 h gerührt, mit 200 ml Eiswasser verdünnt, mit 5% HCl angesäuert, mit Et_2O extrahiert und die Extrakte mit Eiswasser gewaschen. Die Et_2O -Phase wurde mehrmals mit ges. NaHCO_3 ausgeschüttelt und die beiden Phasen separat aufgearbeitet. Ansäuern der NaHCO_3 -Waschlösung mit 5% HCl, Extraktion mit Et_2O und Eindampfen lieferte 2,43 g (71%) IR- und ^1H -NMR-reines 4,4-Dimethyl-1,9-diphenylbicyclo[5.2.0]nonan-2,6,8-trion (**3**) als gelblichen Schaum. Lösen in EtOAc/Hexan und erneutes Eindampfen lieferte nach Waschen des Rückstandes mit Et_2O und Trocknen 1,99 g (58%) **3** als farbloses Pulver, Schmp. 118,0–118,7°, umkristallisiert aus Et_2O als Plättchen, Schmp. 116,5–117,0° (nicht immer genau reproduzierbar). UV (EtOH): 292 (7530). UV (CHCl_3): 289 (7300). IR (CHCl_3): 2965m, 1791s, 1705s, 1645s, 1601m, 1585m. IR (KBr): 2960m, 1792s, 1732s, 1705s, 1650 (br.). ^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD , **3a/3b** 1:10): separat sichtbar für **3a**: 5,34 (s, H–C(9)); 2,85, 2,80 (je d, $J = 11,5$); 2,42, 2,25 (je dd, $J = 11,5, 1,5$, $\text{H}_2\text{C}(3)$, $\text{H}_2\text{C}(5)$); 1,10, 1,04 (je s, 2 CH_3); separat sichtbar für **3b**: 5,25 (s, H–C(9)); 2,73 (d, $J = 14,5$), 2,62 (d, $J = 12,0$), 2,21 (dd, $J = 12,0, 2,0$), 2,14 (dd, $J = 14,5, 2,0$), ($\text{H}_2\text{C}(3)$, $\text{H}_2\text{C}(5)$); 1,05, 0,97 (je s, 2 CH_3); gemeinsam für **3a** und **3b**: 7,45–6,80 (m, 10 arom. H). ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , **3a/3b** ca. 1:1): separat sichtbar für **3a**: 5,47 (d, $J = 1,6$, H–C(9)); 4,93 (d, $J = 1,6$, H–C(7), mit D_2O austauschbar); 2,77, 2,63 (je d, $J = 12,0$); 2,50, 2,28 (je dd, $J = 12,0, 1,5$), ($\text{H}_2\text{C}(3)$, $\text{H}_2\text{C}(5)$); separat sichtbar für **3b**: 5,5 (br. s, OH, mit D_2O austauschbar); 5,39 (s, H–C(9)); 2,64 (d, $J = 14,5$), 2,62 (d, $J = 12,5$), 2,24 (dd, $J = 12,5, 2,0$), 2,13 (dd, $J = 14,5, 2,0$), ($\text{H}_2\text{C}(3)$, $\text{H}_2\text{C}(5)$); gemeinsam für **3a** und **3b**: 7,47–6,80 (m, 10 arom. H); 1,13, 1,12, 1,09, 1,03 (je s, 2 CH_3). ^1H -NMR (60 MHz, C_6D_6 , **3a/3b** 4:6): separat sichtbar für **3a**: 5,60 (d, $J = 2$, H–C(9)); 4,80 (d, $J = 2$, H–C(7), mit D_2O austauschbar); separat sichtbar für **3b**: 5,88 (s, OH, mit D_2O austauschbar); 5,70 (s, H–C(9)); gemeinsam für **3a** und **3b**: 7,3–6,8 (m, 10 arom. H); 2,7–1,7 (m, $\text{H}_2\text{C}(3)$, $\text{H}_2\text{C}(5)$); 1,00, 0,98, 0,65, 0,47 (je s, 2 CH_3). ^{13}C -NMR (400 MHz, CD_3OD , Signale von **3b**): 205,6 (C(2)); 193,5 (C(8)); 167,4 (C(6)); 137,3, 136,3 (2 ipso-C(Ar)); 130,9–127,7 (C(Ar)); 115,8 (C(7)); 66,4 (C(9)); 64,9 (C(1)); 56,8, 48,6 (C(3), C(5)); 40,8 (C(4)); 33,4, 24,5 (2 CH_3). MS: 346 (5, M^+), 255 (38), 199 (40), 129 (36), 91 (25), 83 (100). Anal. ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (346,43): C 79,74, H 6,40; gef.: C 79,52, H 6,30.

Der orange, schaumartige Rückstand der getrockneten Et_2O -Phase (zwischen 1,40 g bis 0,60 g variierend) bestand laut DC (Kieselgel, CHCl_3) aus einem Gemisch von ca. 7 Produkten, woraus mittels Lobar-Chromatographie ($\text{CHCl}_3/\text{Hexan}$ 1:1) kein einheitliches Produkt isoliert werden konnte. Zugabe einer $\text{CuCl}_2/\text{EtOH}$ -Lsg. zu einer EtOH-Lsg. von **3a/3b** (grüne Färbung). Verdünnen mit H_2O , Erhitzen und langsames Abkühlen lieferten

Kupferkomplex von **3** als grünen Niederschlag, Schmp. 163–164° (Zers.). UV (EtOH): 212 (37900), 269 (10400), 318 (19200) (vgl. [6]). IR (CHCl₃): 1702s (C=O, frei), 1620s (C=O, cheliert), 1522s (C=C), 1500s (vgl. [7]). Anal. ber. für C₄₆H₄₆O₆Cu (754,40): C 73,17, H 6,09; gef.: C 72,20, H 5,75.

2. **Beständigkeit von 3 unter den Bedingungen der Herstellung.** Eine Lsg. von 346 mg (1 mmol) reinem **3**, Schmp. 114,0–117,9° in 5 ml trock. DMF wurde in Gegenwart von 46 mg (1 mmol) NaH-Dispersion unter schwacher Gelbfärbung 24 h bei RT. gerührt, mit Eiswasser verdünnt, mit 5% HCl angesäuert, mit Et₂O extrahiert und die Extrakte mit H₂O gewaschen, mit ges. NaHCO₃ ausgeschüttelt und die beiden Phasen separat aufgearbeitet. Aus der NaHCO₃-Phase wurde nach Ansäuern und Et₂O-Extraktion 248 mg (72%) unverändertes ¹H-NMR-reines **3** als farbloser Schaum, zurückgewonnen. Die Et₂O-Phase enthielt 19 mg (5 Gew. %) eines unauf trennbaren Gemisches (¹H-NMR und DC) als Festkörper. IR (CHCl₃): 1790w, 1755m, 1712 (sh), 1695s, 1632s, 1512m, 1495m.

3. **Umwandlung von 3 in 9,9-Dimethyl-3,4-diphenyl-1-oxaspiro[4.5]dec-3-en-2,7-dion (6).** Eine Lsg. von 250 mg (0,72 mmol) reinem **3**, Schmp. 113,6–118,1°, in einem Gemisch von 5 ml DMF und 5 ml H₂O wurde 2 h unter Rückfluss erhitzt, abgekühlt, mit Eiswasser verdünnt, mit 5% HCl angesäuert, mit Et₂O extrahiert und die Extrakte mit H₂O gewaschen und mit ges. NaHCO₃ ausgeschüttelt. Die Et₂O-Phase bestand aus 199 mg (80%) rohem **6** (IR- und ¹H-NMR) als farblosen Schaum. Chromatographie auf Kieselgel (Lobar, Et₂O/Hexan 2:1) lieferte drei Fraktionen: Die erste Fraktion enthielt 9 mg eines Gemisches (laut DC) von zwei Substanzen, die zweite 140 mg (56%) fast reines **6**, Schmp. 136,8–139,4°, und die dritte Fraktion 3 mg farblosen Festkörper, Schmp. 198–208°. Ein anal. Präparat von **6** wurde durch Umkristallisation aus Et₂O erhalten, Schmp. 139,5–140,6°. UV (EtOH): 217 (sh, 15900), 263 (10600). IR (CHCl₃): 2960w, 1758s (Lacton C=O), 1720m (Keton C=O). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7,50–7,15 (m, 10 arom. H); 2,77 (d, J = 15,0, H_{ax}-C(6)); 2,46 (dt, J = 15,0, 2,5, H_{eq}-C(6)); 2,35 (dt, J = 14,0, 2,0, H_{eq}-C(8)); 2,18 (d, J = 14,0, H_{ax}-C(8)); 2,12 (d, J = 14,5, H_{ax}-C(10)); 1,82 (dt, J = 14,5, 2,5, H_{eq}-C(10)); 1,25 (s, CH₃); 1,10 (s, CH₃). ¹³C-NMR (200 MHz, CDCl₃): 206,0 (quint., ²J(C,H) = 6,0, C(7)); 170,0 (s, C(2)); 163,2 (s, C(4)); 131,9 (s, C(3)); 129,3–128,1 (arom. C); 89,3 (s, C(5)); 53,3 (t, C(6)); 47,0, 44,3 (beide t, C(8), C(10)); 35,1 (s, C(9)); 32,9, 27,9 (beide q, 2 CH₃). MS: 346 (64, M⁺), 289 (65), 178 (100, C₆H₅C≡CC₆H₅), 105 (68), 77 (82). Anal. ber. für C₂₃H₂₂O₃ (346,43): C 79,74, H 6,40; gef.: C 80,04, H 6,38. Aus der NaHCO₃-Phase erhielt man nach Ansäuern und Et₂O-Extraktion 10 mg (4%) **9** (IR- und ¹H-NMR) als hellbraunen Festkörper, Schmp. 162–168°.

Wenn die gleiche Lsg. von 250 mg reinem **3** in 5 ml DMF und 5 ml H₂O 24 h bei RT. gehalten und in gleicher Weise aufgearbeitet wurde, dann enthielt die Et₂O-Phase 139 mg (55%) rohes **6** (IR- und ¹H-NMR), Schmp. 131–132,5°, während aus der NaHCO₃-Phase 100 mg (38%) rohes **9**, Schmp. 171–176°, (IR- und ¹H-NMR) isoliert wurde.

Rühren einer Lsg. von 250 mg reinem **3** und 100 mg AcONa in 10 ml AcOH während 3 h bei RT. und Aufarbeiten wie oben beschrieben lieferte aus der Et₂O-Phase 26% rohes **6**, Schmp. 131–134°, und aus der NaHCO₃-Phase ein (9:1)-Gemisch von zurückgewonnenem **3** und der Säure **9** (zusammen 58%).

4. **Beständigkeit von 6.** Eine Lsg. von 250 mg (0,72 mmol) reines **6**, Schmp. 138,6–139,7° in 10 ml trock. DMF wurde in Gegenwart von 35 mg (0,72 mmol) NaH-Dispersion 24 h bei RT. gerührt, mit Eiswasser verdünnt, mit 5% HCl angesäuert, mit Et₂O extrahiert und die Extrakte mit H₂O gewaschen, mit ges. NaHCO₃ ausgeschüttelt und die beiden Phasen separat aufgearbeitet. Aus der NaHCO₃-Phase erhielt man nach dem Ansäuern und Et₂O-Extraktion 178 mg (71%) ¹H-NMR-reines **6** als farbloses Pulver (nach IR- und ¹H-NMR). Die Et₂O-Phase enthielt 50 mg (20%) gelblichen Rückstand, der laut IR- und ¹H-NMR ebenfalls aus **6** bestand. Nach Behandlung von **6** mit 10:1 MeOH/konz. HCl 6 h unter Rückfluss und Eindampfen blieb ein Rückstand, dessen ¹H-NMR-Spektrum nur die Signale von unverändertem **6** zeigte.

5. **Hydrolytische Ringöffnung von 3 zu 2-(4',4'-Dimethyl-2',6'-dioxo-1'-phenylcycloheptyl)phenyllessigsäure (9).** Eine Lsg. von 200 mg (0,58 mmol) **3** in 5 ml DME und 5 ml 5% HCl/H₂O wurde 6 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Zugabe von H₂O, Et₂O-Extraktion und Eindampfen des Extraktes erhielt man 201 mg (96%) ¹H-NMR reines **9**, nach Umkristallisation aus AcOEt/Petroläther als farblose Plättchen, Schmp. 182–183°. UV (EtOH): 225 (4900), 258 (600), 293 (300). IR (CHCl₃): 3500–3000 (br., OH), 2960m, 1700s (C=O). IR (KBr): 1705 (sh), 1695s. ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 9,9 (br. s, OH); 7,4–6,9 (m, 8 arom. H); 6,8–6,5 (m, 2 arom. H); 4,40 (s, H-C(2)); 3,95 (d, J = 16, H-C(7)); 2,96 (d, J = 16, H-C(7')); 2,55, 2,22 (je d, J = 14, H₂C(3')); 2,48 (s, H₂C(5')); 1,10 (s, CH₃); 0,90 (s, CH₃). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 209,2 209,0 (beide s, C(2'), C(6')); 178,1 (d, ²J(C,H) = 8,3, COO); 138,1; 132,1; 129,4; 128,8; 127,8; 127,6; 127,3 (C(Ar)); 60,1 (s, C(1')); 58,8 (d, C(2)); 54,9, 53,5, 43,8 (je t, C(3'), C(5'), C(7')); 33,0 (s, C(4')); 30,9 (q, CH₃); 29,15 (q, CH₃). MS: 364 (0,7, M⁺), 346 (17, M⁺ - H₂O), 318 (33, M⁺ - HCO₂H), 255 (19), 234 (36), 118 (88), 91 (63), 83 (100, (CH₃)₂C=CH-C=O). Anal. ber. für C₂₃H₂₄O₄ (364,44): C 75,80, H 6,64; gef.: C 75,84, H 6,53.

5.1. *Hexadeuterierung von 9*. Eine Probe der Säure **9** wurde in CD₃OD gelöst und das ¹H-NMR sofort gemessen: 7,5–6,9 (*m*, 8 arom. H); 6,9–6,5 (*m*, 2 arom. H); 4,40 (*s*, H–C(2)); 4,03 (*d*, *J* = 16, H–C(7')); 2,96 (*d*, *J* = 16, H–C(7')); 2,68, 2,25 (*AB*, *J* = 14, H₂C(3')); 2,48 (*s*, H₂C(5')); 1,10 (*s*, CH₃); 0,92 (*s*, CH₃). Danach wurde NaOD/D₂O zugegeben, etwas CD₃OD abgedampft und die Restlsg. wieder nach 15 Tagen gemessen: 7,8–7,4 (*m*, 8 arom. H); 7,4–7,0 (*m*, 2 arom. H); 4,90 (*s*, H–C(2)); 1,56 (*s*, CH₃); 1,27 (*s*, CH₃); die Signale von H₂C(3'), H₂C(5') und H₂C(7') waren nicht mehr sichtbar.

5.2. *Monodeuterierung von 9*. Eine Lsg. von **9** in CD₃OD wurde nach Zugabe von NaOD/D₂O nur 10 min stehengelassen, mit DCl/D₂O angesäuert, mit H₂O versetzt und mit Et₂O extrahiert. Der Rückstand aus der Et₂O-Phase, in CDCl₃ gelöst, zeigte ein ¹H-NMR, das sich nur insofern von demjenigen des undeuterten **9** unterschied, dass das *d* bei 3,95 verschwunden und das *d* bei 2,96 zu einem *s* geworden war.

5.3. *Beständigkeit von 9*. Eine Lsg. von 70 mg (0,2 mmol) **9** in DMF/H₂O 1:1 wurde 1 h unter Rückfluss erhitzt, mit H₂O versetzt und mit Et₂O extrahiert. Das ¹H-NMR des Rückstandes aus der Et₂O-Phase zeigte nur die Signale von unverändertem **9**.

6. *Methanolitische Ringöffnung von 3 zu 2-(4',4'-Dimethyl-2',6'-dioxo-1'-phenylcycloheptyl)phenylelessigsäuremethylester (10)*. Eine Lsg. von 100 mg (0,29 mmol) **3** in 10 ml MeOH und 1 ml konz. HCl/H₂O wurde 6 h unter Rückfluss erhitzt. Eindampfen ergab 110 mg (100%) ¹H-NMR-reines **10** als Festkörper, aus Et₂O kristallisiert als farblose Prismen, Schmp. 140,5–141°. UV (EtOH): 211 (14800), 258 (750), 289 (sh, 450). IR (CHCl₃): 2960*m*, 1725*s* (Ester C=O), 1695*s* (Keton C=O). ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 7,5–7,0 (*m*, 8 arom. H); 6,8–6,4 (*m*, 2 arom. H); 4,36 (*s*, H–C(2)); 4,03 (*d*, *J* = 16, H–C(7')); 3,71 (*s*, CH₃O); 2,96 (*d*, *J* = 16, H–C(7')); 2,65, 2,25 (*AB*, *J* = 14, H₂C(3')); 2,47 (*s*, H₂C(5')); 1,15 (*s*, CH₃); 0,92 (*s*, CH₃). Anal. ber. für C₂₄H₂₆O₄ (378,47): C 76,16, H 6,92; gef.: C 75,57, H 6,80.

7. *Methylierung von 3*. – 7.1. *Mit CH₂N₂*. Eine eisgekühlte Lsg. von 300 mg (0,87 mmol) **3** in 25 ml Et₂O wurde 10 min mit ca. 1 mmol CH₂N₂ behandelt und eingedampft. Der farblose, sich bald nach gelb verfärbende Rückstand bestand laut ¹H-NMR aus einem (1:2)-Gemisch der zwei Methyl-enoläther **4** und **5**. ¹H-NMR (CDCl₃): 5,42 (*s*, H–C(9) von **4**) und 5,20 (*s*, H–C(9) von **5**) im Verhältnis von 1:2; 4,20 (*s*, CH₃O von **4**) und 3,95 (*s*, CH₃O von **5**), ebenfalls im Verhältnis 1:2; keine anderen Signale im Bereich von 6,5 bis 3,2. Die folgenden Signale dieses Gemisches wurden 8-Methoxy-4,4-dimethyl-1,9-diphenylbicyclo[5.2.0]non-7-en-2,6-dion (**5**) zugeordnet: 5,20 (*s*, H–C(9)); 3,95 (*s*, CH₃O); 3,0–2,0 (*m*, H₂C(3), H₂C(5)); 1,03, 0,92 (beide *s*, 2 CH₃). Der Enoläther **5** liess sich wegen seiner Instabilität nicht reinigen. Beim Stehenlassen einer CDCl₃-Lösung dieses (1:2)-Gemisches von **4** und **5** nahm im ¹H-NMR das *s* bei 5,20 (*s*) langsam ab, während langsam ein neues *s* bei 5,33 (*s*, *Exper.* 7.2) langsam erschien. Nach 4 Tagen war das Verhältnis der drei *s* bei 5,42, 5,33 und 5,20 etwa 1:1:1.

7.2. *Mit NaH und MeI*. Eine Lsg. von 500 mg (1,44 mmol) **3** in 25 ml trockenem DMF wurde mit 100 mg NaH-Dispersion (ca. 2 mmol) versetzt, 1 h bei RT. gerührt, mit 2 ml MeI versetzt und 24 h stehengelassen. Verdünnen mit 300 ml H₂O, Ansäuern mit 5% HCl/H₂O und Extraktion mit Et₂O lieferte 524 mg eines Gemisches, das im ¹H-NMR (CDCl₃) drei *s* bei 4,20, 3,95 und 3,40 (CH₃O von **4**, **5** und **8**) im Verhältnis von ca. 5:5:4 zeigte. Präp. DC (Silica, Et₂O/Hexan 1:1) von 500 mg des Gemisches lieferte drei Zonen: R_f 0,70, R_f 0,53 und R_f = 0,33.

Die Zone mit R_f 0,70 enthielt 101 mg (20%) 6-Methoxy-4,4-dimethyl-1,9-diphenylbicyclo[5.2.0]non-6-en-2,8-dion (**4**) als farblose Plättchen, Schmp. 142–143°. UV (EtOH): 225 (7900), 283 (9300). IR (CHCl₃): 1732*s* (C=O, 4Ring konjug.), 1698*s* (C=O, 7Ring), 1600*s* (Enol C=C). ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 7,4–6,7 (*m*, 10 arom. H); 5,42 (*s*, H–C(9)); 4,20 (*s*, CH₃O); 3,0–2,0 (*m*, H₂C(3), H₂C(5)); 1,05 (*s*, CH₃); 0,95 (*s*, CH₃). ¹H-NMR (60 MHz, C₆D₆): 7,3–6,8 (*m*, 10 arom. H); 5,86 (*s*, H–C(9)); 4,12 (*s*, CH₃O); 2,55 (*J* = 12), 2,22 (*J* = 12, 2), 2,47 (*J* = 14) und 1,83 (*J* = 14, 2) (2 *AB*, H₂C(3), H₂C(5)); 0,93 (*s*, CH₃); 0,45 (*s*, CH₃). ¹³C-NMR (200 MHz, CDCl₃): 204,1 (C(2)); 190,1 (C(8)); 163,5 (C(6)); 135,54, 134,2 (*ipso*-C(Ar)); 129,5–126,5 (C(Ar)); 116,0 (C(7)); 65,3 (C(9)); 62,9 (C(1)), 62,0 (CH₃O); 55,9, 46,9 (C(3), C(5)); 39,4 (C(4)); 32,7, 23,9 (2 CH₃). MS: 360 (100, M⁺), 345 (19), 229 (35), 215 (34), 178 (31, C₆H₅C=CC₆H₅), 83 (62). Anal. ber. für C₂₄H₂₄O₃ (360,46): C 79,97, H 6,71; gef.: C 79,56, H 6,81.

Die Zone mit R_f 0,53 enthielt 250 mg (48%) eines Rückstandes, dessen ¹H-NMR (CDCl₃) zwei CH₃O-Signale bei δ = 3,95 und δ = 3,40 im Verhältnis von ca. 2:7 aufwies, entsprechend **5** und **8**. Wiederholte präp. DC (Silica, CHCl₃/Hexan 1:1 und 7:3) lieferte 65 mg (13%) 5,5-Dimethyl-2-phenyl-1-(1'-methoxy-2-phenylethenyl)cyclohept-1-en-3,7-dion (**8**) als gelbes Öl. UV (EtOH): 268 (10600), 340–375 Plateau (1900). IR (CHCl₃): 2970*m*, 1680*s* (Keton C=O und Enol C=C), 1600*w*. ¹H-NMR (60 MHz, CDCl₃): 7,5–7,1 (*m*, 10 arom. H); 5,33 (*s*, H–C(2')); 3,40 (*s*, CH₃O); 2,77 (*s*, H₂C(4), H₂C(6)); 1,25 (*s*, 2 CH₃). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 201,4, 200,3 (C(3), C(7)); 151,1, 148,6, 143,5 (C(1'), C(1), C(2)); 135,9, 134,9 (*ipso*-C(Ar)); 128,9–126,6 (C(Ar)); 116,9 (*d*, C(2')); 57,1 (*q*, CH₃O); 56,8, 56,3 (je *t*, C(4), C(6)); 30,5 (*s*, C(5)), 29,1 (2 CH₃). MS: 360 (67, M⁺), 345 (4), 329 (4), 301 (4), 272 (12), 191 (33), 131 (40), 85 (100). Anal. ber. für C₂₄H₂₄O₃ (340,46): C 79,97, H 6,71; gef.: C 69,58, H 6,14.

Das zweite Produkt in der Zone mit R_f 0,53 wurde nicht abgetrennt. Die Zone mit R_f 0,33 enthält 24 mg (5%) des Lactons **6**, dessen IR und $^1\text{H-NMR}$ mit den im *Exper. 3* für **6** beschriebenen identisch sind.

8. *Hydrolyse des Enoläthers 8*. Behandlung von **8** mit HCl/MeOH bei RT. 18 h und Eindampfen lieferte rohes 5,5-Dimethyl-2-phenyl-1-phenylacetylcyclohept-1-en-3,7-dion (**7**); sein $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) zeigte neben den Signalen für arom. H die charakteristischen δ bei 3,51 ($\text{H}_2\text{C}(2')$), bei 2,71, 2,60 ($\text{H}_2\text{C}(4)$, $\text{H}_2\text{C}(6)$), sowie bei 1,19 ppm (2 CH_3) (vgl. *Exper. 9*).

9. *Thermolyse von 3 zu 7*. Eine Lsg. von 710 mg (2,06 mmol) **3** in 30 ml trockenem Benzol wurde 2 h unter Rückfluss erhitzt und dann eingedampft. Der Rückstand (100%) war $^1\text{H-NMR}$ -reines **7**, nach Umkristallisation aus AcOEt/Petroläther als farblose Nadeln, Schmp. 106,5–107,5°. UV (EtOH): 230 (9000), 292 (6000). UV (EtOH und 1 Tropfen $\text{NaOH/H}_2\text{O}$): 257 (7600), 307 (18400). IR (KBr): 1722s, 1712s, 1688s, 1667s. IR (CHCl_3): 1715 (sh), 1692s, 1680 (sh). $^1\text{H-NMR}$ (60 MHz, CDCl_3): 7,6–7,1 (m, 8 arom. H); 7,1–6,7 (m, 2 arom. H); 3,51 (s, $\text{H}_2\text{C}(2')$); 2,71, 2,60 (je s, $\text{H}_2\text{C}(4)$, $\text{H}_2\text{C}(6)$); 1,19 (s, 2 CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 201,1 (C(1')); 200,4, 197,6 (C(3), C(7)); 147,5 145,3 (C(1), C(2)); 133,4, 132,2 (*ipso*-C(Ar)); 129,7, 129,3, 129,0, 128,3, 128,1, 126,9 (C(Ar)); 56,9, 56,5, 50,5 (C(2'), C(4), C(6)); 30,2 (C(5)); 29,1 (2 CH_3). Selektive heteronukleare Entkopplung (3,5 ppm relativ zu TMS, $\text{H}_2\text{C}(2')$) vereinfachte das Signal bei 201,1 zu einem s. Die beiden Signale bei 200,4 und 197,6 blieben t mit $J = 4,8$ und $J = 5,1$. MS: 346 (14, M^+), 255 (72, $M^+ - \text{C}_7\text{H}_7$), 199 (83), 129 (44), 91 (25, C_7H_7), 83 (100, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}-\text{CO}$). Anal. ber. für $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (346,43): C 79,74, H 6,04; gef.: C 79,46, H 6,65.

10. Michael Cyclisierung von **7** mit NaOH/MeOH . Eine Lsg. von 130 mg **7** in 30 ml MeOH in Gegenwart von 5 ml 10% $\text{NaOH/H}_2\text{O}$ verfärbte sich bei RT. zuerst dunkelrot-braun und hellte dann langsam wieder auf. Nach 16 h wurde die Lsg. angesäuert, mit Et_2O extrahiert und eingedampft. Der Rückstand (109 mg, 84%) enthielt nach $^1\text{H-NMR}$ kein **7** mehr, dafür aber mindestens 50% **3**, wie das Intensitätsverhältnis zwischen den Signalen der Protonen im aromatischen Bereich und den für **3** charakteristischen Signalen bei 5,51 und 5,45 (H–C(9) der Keto- und der Enolform), und bei 5,01 (H–C(7) der Ketoform) zeigte.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] M. A. Steinfels, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 702; V. Bilinski, M. A. Steinfels, A. S. Dreiding, *ibid.* **1972**, *55*, 1075; V. Bilinski, A. S. Dreiding, *ibid.* **1972**, *55*, 1271; T. Eicher, S. Böhm, *Tetrahedron Lett.* **1972**, 2603.
- [2] V. Bilinski, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 2525.
- [3] M. A. Steinfels, H. W. Krapf, P. Riedl, J. Sauer, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1972**, *55*, 1759; K. Krapf, P. Riedl, J. Sauer, *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 576; M. Hirth, H. Krapf, P. Riedl, J. Sauer, E. Oeser, *ibid.* **1976**, *109*, 562.
- [4] V. Veprek-Bilinski, K. Narasimhan, A. S. Dreiding, *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 3018.
- [5] C. Lehmann, K. Schaffner, O. Jeger, *Helv. Chim. Acta* **1962**, *45*, 1031.
- [6] Sadhan Basu, Kumar Krisna Chatterjee, *Naturwissenschaften* **1955**, *42*, 413.
- [7] R. P. Dryden, A. Winston, *J. Phys. Chem.* **1958**, *62*, 635.