

Synthese und Reaktionen von Tricyclotetradecan- und Bicyclododecan-Derivaten**)

Gerhard Buchbauer^{a)}, Wolfgang Robien^{b)}, Andrea Sova^{a,1)}, Johannes Senger^{a,2)}, Brigitte Amesberger^{a,3)} und Gerald Gerstmayr^{a,4)}

a) Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität, Währingerstraße 10, A-1090 Wien

b) Institut für Organische Chemie der Universität, Währingerstraße 38, A-1090 Wien

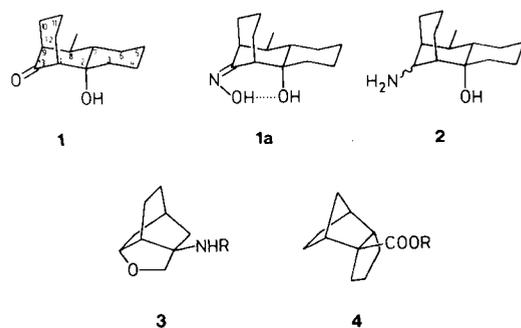
Eingegangen am 13. Februar 1989

Ausgehend vom "hetero-cage"-analogen 2-Hydroxy-8-methyl-13-oxa-tricyclo[7.3.2.0^{2,7}]tetradecan-14-on (6) und seinem isomeren Lacton 5 wurden einige neue Verbindungen mit potentiell antiviraler, bzw. fungizider Wirkung synthetisiert. Aus der Startsubstanz 2-Methyl-7-oxobicyclo[6.4.0]dodecan-3-carbonsäuremethylester (7) wurden ebensolche Bicyclododecan- und Tricyclo[7.3.0.0^{3,8}]dodecanderivate hergestellt. Die Reaktivität von 5, 6 und 7 wurde studiert. 1 erweist sich gegenüber phytopathogenen Pilzen als wirksam.

Synthesis and Reactions of Tricyclotetradecane and Bicyclododecane Derivatives

From the "hetero-cage" analogous 2-hydroxy-8-methyl-13-oxa-tricyclo[7.3.2.0^{2,7}]tetradecane-14-one (6) and its isomeric lactone 5 some new compounds with potential antiviral, resp. fungicidal activity have been synthesized. Also 2-methyl-7-oxo-bicyclo[6.4.0]dodecane-3-carboxylic acid methyl ester (7) is a starting substance for the preparation of such bicyclododecane and similar tricyclo[7.3.0.0^{3,8}]dodecane derivatives. The reactivity of 5, 6, and 7 has been studied. 1 is active against phytopathogenic fungi.

In einer früheren Arbeit berichteten wir über Synthese und pharmakologische Prüfung des aus dem tricyclischen Keton **1**⁵⁾ via Oxim **1a** leicht zugänglichen amantadinanalogen Tricyclo[7.3.1.0^{2,7}]tridecanderivates **2**⁶⁾, das eine schwache antivirale Aktivität aufweist. Da einerseits das Interesse an solchen biologisch aktiven, tricyclischen Verbindungen groß ist, - z.B. zeigen käfigartige Aminderivate, wie etwa **3**, ebenfalls antivirale und virucide Eigenschaften⁷⁻⁹, oder wirken Tricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decancarbonsäureester, wie etwa **4**, insectizid¹⁰⁾ -, erschien es sinnvoll, das in guter Ausbeute durch Kondensation von Cyclohexanon mit Acetaldehyd in alkoholischen Lösungen von Alkalihydroxiden zugängliche tricyclische Hydroxyketon **1**^{5,11-13)} als Startsubstanz für die Darstellung weiterer Derivate dieser im Titel genannten Substanzklassen auszunutzen. Darüber soll im folgenden berichtet werden.



Oxatricyclo[7.3.2.0^{2,7}]tetradecanderivate

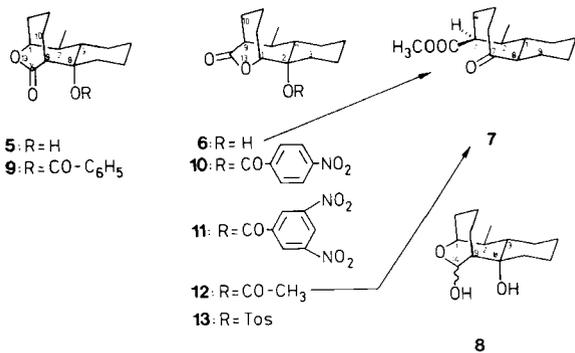
Antivirale Aktivität zeigen vor allem die von Inokuma et al.^{8,9)} hergestellten "hetero-cage-compounds", durch heteroatomhaltige Brücken verspannte Bi- bzw. Tricyclen. Oxiidiert man **1** nach Baeyer-Villiger mit Trifluorperessigsäure

so erhält man die Lactone **5** und **6** als 2:3-Gemisch^{14,15)}, Verbindungen, die obiger Definition durchaus entsprechen. **1** wurde auch mit m-Chlorperbenzoesäure umgesetzt, mit dem Ziel, ein anderes Mischungsverhältnis der beiden Lactone zu erhalten, was aber nicht gelang. Auch konnte gezeigt werden, daß sich mit diesem Oxidationsmittel nicht mehr als 50% von **1** umsetzen ließen und daher dieses Reagens gegenüber Trifluorperessigsäure in bezug auf die Ausbeute im Nachteil ist. Erhöhung der Reaktionstemp. auf über 40°C führte überdies zu einer Mehrkomponentenmischung. Eine Trennung der beiden Lactone war weder durch DC, noch durch fraktionierte Destillation im Hochvakuum, noch durch Umkristallisieren zielführend.

Von den beiden Lactonen läßt sich nur **6** durch säurekatalysierte Umesterung mit MeOH zu **7** öffnen¹⁶⁾ und so vom durch eine intramolekulare Wasserstoffbrücke stabilisierten Lacton **5** sc trennen. **5** kann nun einerseits mit überschüssigem DIBAH in das Lactol **8**, andererseits durch Benzoylierung in den Ester **9** überführt werden. Wir hatten nämlich an einer ähnlichen Substanzklasse die Erfahrung gemacht, daß sich die Einführung eines aromatischen Restes für eine fungizide Wirkung als günstig erwies¹⁷⁾. Setzt man das Lactongemisch **5+6** in diese Benzoylierungsreaktion diesmal mit p-Nitro- und 3,5-Dinitrobenzoylchlorid ein, so kann man die entspr. Ester **10** und **11** nach Abtrennung des nicht umgesetzten Lactons **5** durch SC in etwa 60proz. Ausbeute erhalten. Ebenso gelingt die Acetylierung zu **12** und die Tosylierung zu **13**.

Saure Hydrolyse von **12** liefert unter Öffnung des Lactonringes den Ketoester **7**, durch alkalische Hydrolyse wieder das reine Ausgangslacton **6**. Während man aus dem

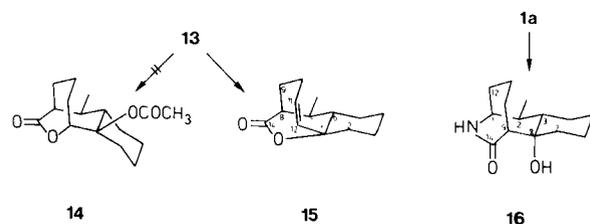
** Herrn Prof. Dr. Karl Schlögl mit den besten Wünschen zum 65. Geburtstag gewidmet



Lactongemisch reines **5** dadurch gewinnen kann, daß **6** zu **7** umgewandelt und nachher durch SC abgetrennt wird, besteht nun erstmals auch die Möglichkeit, das reaktivere Lacton **6** über den Umweg der Acetylierung und Verseifung rein zu erhalten.

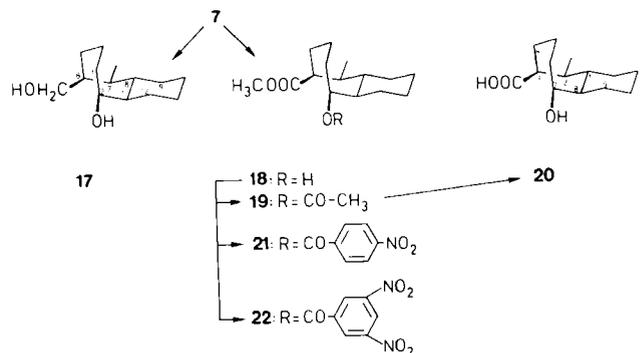
Die Umesterung des Tosylates **13** mit Natriumacetat in Aceton in einer S_N2-Reaktion mit gleichzeitiger gewünschter Konfigurationsumkehr an C-2 von R nach S zum Acetat **14** gelang nicht, führt aber nach Ersatz des Acetons durch das wegen seiner hohen Solvatisationsfähigkeit ausgezeichnete HMPTA zum neuen, umgelagerten Lacton **15**.

Als weitere Verbindung aus der Gruppe der "heterocage"-analogen Tricyclo[7.3.2.0^{2,7}]tetradecane soll das 13-Aza-analoge **16** vorgestellt werden. Behandelt man das 1-Oxim **1a** mit conc. H₂SO₄ bei etwa 125°C, so bildet sich unter Beckmann-Umlagerung das von einer rumänischen Arbeitsgruppe¹⁸⁾ kurz zuvor¹⁾ beschriebene Hydroxylactam **16**.

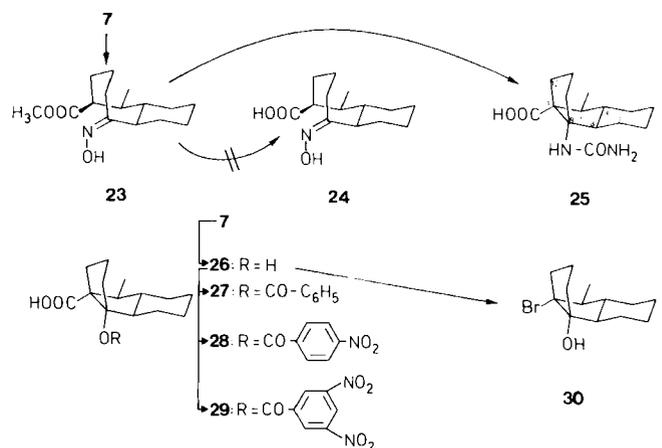


Bicyclo[6.4.0]dodecanderivate

Als Startsubstanz für potentiell fungizide und/oder insectizide Bicyclo[6.4.0]dodecanderivate diente uns der Ketoester **7**, der mit LiAlH₄ zur Dihydroxyverbindung **17** reduziert wurde. Reduziert man dagegen mit NaBH₄, so gelingt die Darstellung des Hydroxyesters **18**. Die sterische Position der Hydroxylgruppe in **17** respektive **18** war zu diesem Zeitpunkt noch unklar (aus dem Epimerengemisch konnte nach sc Reinigung nur ein Epimeres gewonnen werden), wurde aber durch die Reaktion zur Hydroxysäure **20** via Acetat **19** als axial (Formelbilder) gesichert. Wäre die Hydroxylgruppe an C-7 nämlich in äquatorialer Lage, hätte man nicht die Hydroxysäure **20**, sondern das Lacton **6** erhalten müssen. Bei der Reduktion des Ketoesters **7** mit H₂ unter PtO₂-Katalyse¹⁹⁾ erhält man ebenfalls **18** als Epimerengemisch. Veresterung der Hydroxylgruppe in **18** mit p-Nitrobenzoylchlorid bzw. 3,5-Dinitrobenzoylchlorid lieferte die entspr. Diester **21** und **22**.



Mit Hydroxylamin entsteht aus **7** in guter Ausbeute das Oxim **23**, womit die Einführung einer N-Funktion in das Bicyclododecanmolekül gelingt. Versuche zur Verseifung der Estergruppe in **23** mit dem an 7¹⁶⁾ erprobten System NaCN/HMPTA²⁰⁾ führten allerdings nicht zur gewünschten Oximinsäure **24**, sondern zum Harnstoffderivat **25**. Es war also auch hier wieder die große Tendenz des 8-Ringes dieser Bicyclododecanderivate zum transannularen Ringschluß zu Tricyclododecanverbindungen zu erkennen^{15,16)}. **25** stellt eine wertvolle Startsubstanz für die Synthese neuer alicyclischer Harnstoffderivate mit fungizider, insectizider und herbizider Wirkung dar²¹⁻²⁴⁾.



Diese Bereitschaft zum transannularen Ringschluß des 6/8-Ringsystems zu einem 5/5/6-Dreiringderivat, wie z.B. der Hydroxysäure **26**¹⁵⁾, haben wir hier zur Darstellung der aromatisch/alicyclischen Estersäuren **27-29** ausgenutzt, um eine weitere strukturelle Variante von potentiellen Fungiziden zu erhalten. Hunsdiecker-Reaktion an der Hydroxysäure **26** mit rotem HgO in CCl₄²⁵⁾ lieferte in guter Ausbeute das für Anellierungsreaktion bestens geeignete Bromhydrin **30**.

Von den biologisch getesteten Substanzen zeigte im fungiziden/acariziden/insectiziden Grundscreening nur **1** gute Wirksamkeit gegen den phytopathogenen Pilz *Erysiphe Graminis* F. Sp. *Hordei*. **1** ist in der Kontaktwirkungsprüfung gegen diesen Gerstenschädling allerdings nur in der Konzentration 0.1% wirksam. Stärkere Verdünnungen zeigen keinen Effekt. **1a**, **5** und **7** sind unwirksam.

Herrn Dipl. Ing. G. Saischek (früher Chemie Linz AG) danken wir für die Ermöglichung des biologischen Screenings.

Experimenteller Teil

Allgemeines: Lit.¹⁵⁾.

8-Hydroxy-2-methyl-13-oxa-tricyclo[7.3.2.0^{3,8}]tetradecan-14-on (5) und 2-Hydroxy-8-methyl-13-oxa-tricyclo[7.3.2.0^{2,7}]tetradecan-14-on (6)

Zu einer eiskalten Lösung von 1.7 g (7.7 mmol) **1** in 10 ml CH₂Cl₂ setzt man 0.6 mol Trifluorperessigsäure zu (diese erhält man, indem man 6.7 ml Trifluoressigsäureanhydrid in 8 ml CH₂Cl₂ bei 0°C tropfenweise(1) mit 0.9 ml 30proz. H₂O₂ versetzt) und stellt 24 h an einen kühlen und dunklen Ort. Anschließend verdünnt man mit CH₂Cl₂ und wäscht die org. Phase mit Wasser, gesättigter NaHCO₃-Lösung und wieder Wasser. Man trocknet über Na₂SO₄ und entfernt das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer ohne thermische Belastung: 1.44 g (76.6%) **5+6** (lt. Kapillar-GC im Verhältnis 40:60). Weiße Kristalle. Schmp. von **5**: 155-157°C. C₁₄H₂₂O₃ (238.3). Ber. C 70.6 H 9.30 Gef. C 69.8 H 9.07. - IR (CCl₄): 1720; 1240 cm⁻¹. - ¹H-NMR (CDCl₃) von **5**: δ = 1.05 (d, 3H); 3.6 (m, 1H); 4.2 (dd, 1H, J = 7.6 Hz und 2.4 Hz). - Von **6**: δ = 0.95 (d, 3H); 2.95 (m, 1H); 4.4 (dt, 1H, J = 7.3 Hz und 2.4 Hz). - ¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃) von **6**: δ = 17.5 (q); 21.1 (t); 22.3 (t); 22.4 (t); 25.7 (t); 25.8 (t); 37.2 (d); 38.9 (t, C-11); 43.7 (d); 60.2 (d); 72.8 (s, C-2); 77.1 (t); 77.6 (t); 80.7 (d, C-1). - MS (70 eV; m/z; rel. Int.): 238 (M⁺, 16); 151 (45); 137 (53); 98 (100); 68 (40); 57 (70); 43 (63).

Versuch 2:

Man löst 220 mg (1 mmol) **1** in 20 ml CHCl₃, setzt 340 mg (1.8 mmol) m-Chlorperbenzoesäure zu und läßt 8 h bei 18°C stehen. Dann verdünnt man mit CHCl₃ und arbeitet wie vorhin angegeben weiter. Ausb. 95 mg (40%).

2-Methyl-13-oxa-tricyclo[7.3.2.0^{3,8}]tetradecan-8,14-diol (8)

10 ml (10 mmol) Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) in n-Hexan werden portionsweise einer auf -20°C gekühlten Lösung von 500 mg (2.1 mmol) **5** in 10 ml wasserfreiem Toluol zugesetzt, dann wird 2 h gerührt. Nach etwa 5 h setzt man erneut 10 ml DIBAH hinzu und rührt weitere 16 h. Hierauf wird unter starkem Rühren auf 12 g Eis und 4 ml Essigsäure gegossen und 25 ml CHCl₃ zugegeben, nach 10 min werden weitere 25 ml CHCl₃ zugeführt, dann wird bis zum Entstehen von 2 Phasen gerührt. Nach Trennung wird die org. Phase 2mal mit NaHCO₃- und 1mal mit NaCl-Lösung gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Zur Entfernung von nicht umgesetztem **5** wird chromatographiert (Kieselgel 60, Benzol/Ethylacetat 1:4). Nach Verdampfen des Lösungsmittels erhält man ein farbloses, sehr zähflüssiges Öl. Ausb. 180 mg (35.7%). C₁₄H₂₄O₃ (240.3). Ber. C 70.0 H 10.06 Gef. C 69.3 H 10.15. - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.95 (d, 3H); 3.8 (m, 1H, H-14); 5.2 (d, 1H, H-1). - MS (70 eV): 240 (M⁺, 0.6); 222 (17); 207 (6); 125 (57); 81 (53); 68 (58); 57 (100); 43 (84).

8-Benzoyloxy-2-methyl-13-oxa-tricyclo[7.3.2.0^{3,8}]tetradecan-14-on (9)

0.1 g (0.42 mmol) **5** in 2 ml getrocknetem Pyridin werden unter Eiskühlung vorsichtig mit 0.4 g (2.85 mmol) frisch destilliertem Benzoylchlorid versetzt und über Nacht unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt. Dann nimmt man in Ether auf, gießt in Wasser und wäscht mit verd. HCl und Wasser. Nach Trocknen über Na₂SO₄ entfernt man das Lösungsmittel i. Vak. und reinigt den Rückstand sc (Kieselgel 60, 0.063-0.200, Petrolether:Ethylacetat 2:1). Ausb. 85 mg (59%) gelbliche Kristalle; Schmp. 118-120°C. C₂₁H₂₆O₄ (342.4) Gef. C 73.7 H 7.65 Gef. C 73.2 H 7.71. - IR (CH₂Cl₂): 1730; 1100; 1070; 1025 cm⁻¹. - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.08 (d, 3H); 3.00 (d); 4.30 (dt, H-1); 7.42; 7.45 und 8.00 (arom. H). - MS (70 eV): 343 (M⁺, 0.14); 220 (26); 205 (2); 161 (12); 147 (27); 105 (100); 95 (17); 81 (13); 77 (57); 67 (17); 55 (23); 43 (15); 41 (32).

8-Methyl-2-(4-nitrobenzoyloxy)-13-oxa-tricyclo[7.3.2.0^{2,7}]tetradecan-14-on (10)

1 g des Lactongemisches **5+6** in 10 ml absol. Pyridin werden unter Kühlung mit im Hochvakuum getrocknetem p-Nitrobenzoylchlorid versetzt und wie bei **9** beschrieben weiterverarbeitet. Die Trennung von **10** vom nicht umgesetzten Lacton erfolgt durch SC. Ausb. 975 mg (60%). Gelbliche Kristalle; Schmp. 143-145°C. C₂₁H₂₅NO₆ (387.4) Ber. C 65.1 H 6.50 N 3.6 Gef. C 65.1 H 6.55 N 3.8. - IR (CH₂Cl₂): 1730; 1540; 1340 cm⁻¹. - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.13 (d, 3H); 2.77 (q); 5.23 (m); 8.30 (arom. H). - MS (70 eV): 387 (M⁺, 0.74); 220 (100); 205 (21); 203 (20); 149 (75); 125 (41); 104 (41); 98 (46); 96 (27); 81 (29); 76 (21); 67 (37); 55 (65); 43 (27); 41 (49).

2-(3,5-Dinitrobenzoyloxy)-8-methyl-13-oxa-tricyclo[7.3.2.0^{2,7}]tetradecan-14-on (11)

0.1 g Lactongemisch **5+6** werden wie **10** mit der entspr. Menge 3,5-Dinitrobenzoylchlorid behandelt. Ausb. 112 mg (62%). Gelbe Kristalle; Schmp. 181-183°C. C₂₁H₂₄N₂O₈ (432.4). Ber. C 58.3 H 5.60 N 6.5 Gef. C 58.3 H 5.64 N 6.5. - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.14 (d, 3H); 2.78 (q); 5.30 (m); 9.16 und 9.25 (arom. H). - MS (70 eV): 432 (M⁺, 1.10); 335 (0.5); 220 (100); 205 (16); 195 (30); 149 (21); 125 (55); 123 (18); 111 (11); 109 (11); 98 (78); 95 (22); 93 (19); 81 (26); 75 (21); 67 (26); 55 (48); 43 (43); 41 (29).

2-Acetoxy-8-methyl-13-oxa-tricyclo[7.3.2.0^{2,7}]tetradecan-14-on (12)

2.8 g (10 mmol) Lactongemisch **5+6** werden mit 5.1 g (50 mmol) frisch destilliertem Acetanhydrid und 7.5 g (0.1 mmol) trockenem Pyridin auf 125°C erhitzt, sodann wird das Gemisch auf Eiswasser gegossen und mit CH₂Cl₂ extrahiert. Weitere Aufarbeitung wie üblich. Reinigung: SC, Kieselgel 60, 0.063-0.200 mm; Petrolether:Ethylacetat 2:1. Ausb. 1.34 g (48%). Weiße Kristalle (Petrolether); Schmp. 137°C. C₁₆H₂₄O₄ (280.3). Ber. C 67.9 H 8.63 Gef. C 68.4 H 8.67. - IR (CH₂Cl₂): 1730 cm⁻¹. - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.04 (d, 3H); 2.04 (s, 3H); 2.65 (m, 1H); 4.9 (dd, 1H, J = 8.8 Hz und 4.8 Hz). - ¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃): δ = 15.2 (q); 20.5 (q); 44.2 (d, C-7); 78.6 (s, C-1); 85.2 (d, C-2); 169.6 (s, C-13); 175 (s, C-14). - MS (70 eV): 280 (M⁺, 0.49); 220 (28); 125 (61); 124 (50); 98 (25); 67 (28); 55 (71); 43 (100); 41 (69).

8-Methyl-2-tosyloxy-13-oxa-tricyclo[7.3.2.0^{2,7}]tetradecan-14-on (13)

2.8 g (10 mmol) des Gemisches **5+6** werden unter Rühren in 3.16 g (40 mmol) trockenem Pyridin gelöst. Anschließend werden bei 0°C portionsweise 1.9 g (10 mmol) frisch umkristallisiertes Tosylchlorid zugegeben, dann wird die Lösung 40 h bei Raumtemp. gerührt. Danach wird mit Wasser und Ether versetzt, der Ether entfernt und das entstehende Kristallsat abfiltriert. Ausb. 2.67 g (68%). Weiße Kristalle (Ethanol); Schmp. 164°C. C₂₁H₂₈O₅S (392.3). Ber. C 64.3 H 7.15 S 8.3 Gef. C 64.3 H 7.14 S 8.2. - IR (CH₂Cl₂): 1360; 1185 cm⁻¹. - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.06 (d, 3H); 2.44 (s, 3H); 2.67 (m, 1H); 4.76 (dd, 1H, J = 8 Hz und 4.8 Hz), AA'-BB'-System: 7.3-7.76 (J = 7.3 Hz). - ¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃): δ = 16.38 und 21.49 (q); 32.36, 39.73 und 43.83 (3d, C-7, C-8, C-9); 86.14 (d, C-2); 86.19 (d, C-1); 127.46 und 129.67 (2d); 134.85 (s, C-13); 144.6 (s); 176.1 (s, C-14). - Ms (70 eV): 237 (24); 191 (14); 173 (13); 111 (23); 107 (22); 98 (58); 95 (28); 93 (29); 91 (48); 83 (23); 81 (100); 79 (29); 68 (42); 67 (43); 57 (36); 44 (73); 41 (91).

Verseifung von 12

280 mg (1 mmol) **12** werden 1 h in alkoholischer KOH am Wasserbad erhitzt und wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird durch SC (Bedingungen wie vorher) gereinigt. Ausb. 87 mg (36.5%) **6**; weiße Kristalle. Schmp. 153-155°C.

7-Methyl-13-oxa-tricyclo[6.4.2.0^{1,6}]tetradec-11-en-14-on (15)

3.9 g (10 mmol) des Tosylates **13** werden in 20 ml HMPA gelöst und mit 1.6 g (20 mmol) Natriumacetat unter Rühren auf 110°C erwärmt, dann 24 h bei dieser Temp. weitergerührt und schließlich nach dem Abkühlen mit Wasser verdünnt. Die wäßrige Phase wird 3 mal mit je 20 ml Ether extrahiert und die etherische Lösung über Na₂SO₄ getrocknet. Reinigung durch SC (Bedingungen wie bei 12). Ausb. 1.4 g (64%) weiße Kristalle; Schmp. 88°C. C₁₄H₂₀O₂ (220.3). Ber. C 76.4 H 9.16. Gef. C 76.5 H 9.25. - IR (CH₂Cl₂): 1725 cm⁻¹. - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.13 (d, 3H); 3.08 (t, 1H, H-8); 5.3 (d, 1H, H-12); 5.7 (m, 1H, H-11). - ¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃): δ = 19.38 (q); 20.1 (t); 23.5 (t); 25.1 (t); 28.0 (t); 29.9 (t); 36.26 (d, C-7/C-8); 37.9 (t); 41.63 (d, C-8/C-7); 45.14 (d, C-6); 84.4 (s, C-1); 127.5 (d, C-11/C-12); 135.0 (d, C-12/C-11); 176.0 (s, C-13). - MS (70 eV; m/z; r.l.): 220 (M⁺, 10.4); 176 (39); 147 (44); 133 (32); 123 (26); 121 (41); 108 (88); 107 (62); 96 (38); 95 (94); 94 (100); 93 (53); 91 (56); 81 (45); 79 (74); 67 (48); 55 (45); 41 (37).

8-Hydroxy-2-methyl-13-oxa-tricyclo[7.3.2.0^{2,7}]tetradecan-14-on (16)

Man mischt unter Kühlung bei max. 20°C 196 mg (2 mmol) konz. H₂SO₄ mit 237 mg (1 mmol) Oxim **1a**¹⁴. Diese Lösung erwärmt man auf 120°C und tropft weitere 1.5 mmol konz. H₂SO₄ hinzu, wobei diese Temp. nicht unterschritten werden soll. Anschließend wird 20 min auf 125°C - 130°C erhitzt und dann gekühlt, auf 5 g zerstoßenes Eis gegossen und unter guter Außenkühlung mit konz. Ammoniak gegen Phenolphthalein neutralisiert. Durch mehrmaliges Ausschütteln mit je 15 ml CHCl₃ extrahiert man das Lactam **16**. Die org. Phasen werden vereinigt, mit Wasser gewaschen, über CaCl₂ getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Die Reinigung des Rückstands erfolgt durch SC (Kieselgel; Methanol:Ethylacetat 1:25). Ausb. 20 mg (8.5%); weiße Kristalle; Schmp. 160°C. (Ausbeute bei Verwendung von p-Toluolsulfonsäurechlorid in Pyridin: 50%¹⁸). Spektroskopische Daten: Lit.¹⁸.

6-Hydroxymethyl-7-methyl-bicyclo[6.4.0]dodecan-2-ol (17)

Zu 100 mg (2.6 mmol) LiAlH₄ in 30 ml absol. Ether tropft man unter Rühren 50 mg (0.21 mmol) Ketoester **7** in 50 ml absol. Ether und erhitzt unter kräftigem Rühren 2 h zum Sieden. Weitere Aufarbeitung wie üblich. Ausb. 35 mg (77%); farbloses, sehr zähflüssiges Öl - pastöse Masse. C₁₄H₂₆O₂ (226.4). Ber. C 74.3 H 11.58 Gef. C 74.5 H 11.51. - IR (CH₂Cl₂): 3600 cm⁻¹. - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.83 (d, 3H); 3.46-3.80 (m, 2H, CH₂-OH); 4.14 (m, C₂-H). - ¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃): δ = 14.12 (q); 16.76 (t); 26.53 (t); 26.60 (t); 28.23 (t); 29.44 (t); 29.57 (t); 30.65 (d, C-7); 33.12 (t); 40.71 (d, C-8); 44.54 (d, C-6); 48.31 (d, C-1); 65.00 (t); 77.78 (d, C-2). - MS (70 eV): 208 (3); 190 (2); 177 (7); 162 (2); 135 (51); 110 (29); 109 (54); 108 (97); 95 (79); 93 (41); 81 (84); 69 (49); 55 (89); 41 (100).

7-Hydroxy-2-methyl-bicyclo[6.4.0]dodecan-3-carbonsäuremethylester (18)

1. Versuch

150 mg (0.6 mmol) **7** werden in 5 ml Methanol gelöst und unter Rühren bei 0°C portionsweise mit 0.1 g (2.65 mmol) NaBH₄ versetzt, 3 h bei 20°C gerührt und wie üblich aufgearbeitet. Reinigung des Abdampfrückstandes durch SC (Bedingungen s. 12). Ausb. 90 mg (59%) farbloses, sehr zähflüssiges Öl.

2. Versuch

Eine Lösung von 1.26 g (5 mmol) **7** in vorhydriertem Isopropanol wird mit 100 mg Platinoxid nach Adams bei 2-3 atm und Raumtemp. hydriert. Die Aufnahme der erforderlichen Wasserstoffmenge dauert etwa 24 h. Nach der Abtrennung des Katalysators wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand durch SC gereinigt. Ausb. 650 mg (52%). C₁₅H₂₆O₃ (254.5). - IR (CH₂Cl₂): 3600 und 1735 cm⁻¹. - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.81

(d, 3H); 3.66 (s, 3H, Ester-CH₃); 4.30 (m, 1H, C₇-H). - ¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃): δ = 15.99 (q); 22.56 (t); 25.03 (t); 26.12 (t); 27.40 (t); 30.07 (t); 30.26 (t); 32.27 (d, C-2); 33.88 (t); 40.10 (d, C-1); 48.31 (d, C-8); 52.65 (d, C-8); 72.42 (d, C-7). - MS (70 eV; m/z; r.l.): 254 (M⁺, 0.6); 236 (8); 223 (5); 111 (22); 109 (36); 81 (59); 41 (100).

7-Acetoxy-2-methyl-bicyclo[6.4.0]dodecan-3-carbonsäuremethylester (19)

500 mg (1.97 mmol) **18** werden mit äquimol. Menge frisch destilliertem Acetanhydrid und 160 ml trockenem Pyridin 2 h unter Rückfluß erhitzt. Dann wird auf Eis gegossen, CH₂Cl₂ zugesetzt, mit 10proz. HCl und dann mit CuSO₄ pyridinfrei gewaschen. Die gesammelten org. Extrakte werden mit Sodalösung säurefrei gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird durch SC gereinigt (Bedingungen wie vorher; Ethylacetat:Petrolether (60-80°) 3:10). Nach dem Verdampfen des Elutionsmittels kristallisiert **19** durch kühle Lagerung aus. Ausb. 296 mg (59%); weiße Kristalle; Schmp. 95°-97°C. C₁₇H₂₈O₄ (296.4). Ber. C 68.9 H 9.52 Gef. C 69.0 H 9.45. - IR (CH₂Cl₂): 1735 cm⁻¹. - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.80 (d, 3H); 3.71 (s, 3H); 5.3 (m, 1H, H-7). - MS (70 eV): 296 (M⁺, 0.1); 236 (93); 204 (99); 176 (84); 43 (100).

7-Hydroxy-2-methyl-bicyclo[6.4.0]dodecan-3-carbonsäure (20)

125 mg (0.05 mmol) **19** werden mit 100 mg (1.75 mmol) KOH in 3 ml Wasser und 6 ml EtOH 4 h unter Rückfluß erhitzt. Hierauf dampft man im schwachen Vakuum die Hauptmenge des Alkohols ab. Der Rückstand wird in einer gerade zureichenden Menge Wasser gelöst, unter Kühlung mit konz. HCl bis pH 1 angesäuert und fünfmal mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden mit Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Die zurückbleibende Masse wird aus Benzol kristallisiert. Ausb. 60 mg (48%); farblose Kristalle; Schmp. 156°-158°C. C₁₄H₂₄O₃ (240.3). Ber. C 70.0 H 10.07 Gef. C 69.6 H 9.92. - IR (CH₂Cl₂): 3600; 3500; 1700 cm⁻¹. - MS (70 eV): 222 (M⁺, 0.3); 204 (6); 149 (12); 119 (24); 109 (24); 55 (59); 41 (100).

2-Methyl-7-(4-nitrobenzoyloxy)-bicyclo[6.4.0]dodecan-3-carbonsäuremethylester (21)

Darstellung und Reinigung wie bei **10** angegeben. Einsatz: 0.1 g (0.39 mmol) **18**. Ausb. 85 mg (53%). Gelbe Kristalle (Methanol); Schmp. 108-110°C. C₂₂H₂₉NO₆ (403.5). Ber. C 65.5 H 7.25 N 3.5 Gef. C 64.6 H 7.22 N 3.56. - MS (70 eV): 236 (2); 204 (3); 176 (4); 167 (9); 150 (13); 109 (14); 108 (14); 95 (20); 81 (23); 69 (23); 67 (100); 57 (34); 55 (33); 43 (29); 41 (32).

2-Methyl-7-(3,5-dinitrobenzoyloxy)-bicyclo[6.4.0]dodecan-3-carbonsäuremethylester (22)

Darstellung und Reinigung wie bei **10** angegeben. Einsatz: 0.1 g (0.39 mmol) **18**. Ausbeute: 90 mg (50%). Gelbe Kristalle (Methanol); Schmp. 155-157°C. C₂₂H₂₉N₂O₈ (448.5). Ber. C 58.9 H 6.29 N 6.25 Gef. C 58.1 H 6.15 N 6.6. - MS (70 eV): 448 (M⁺, 0.5); 417 (4); 335 (2); 236 (61); 221 (16); 205 (14); 204 (63); 195 (45); 176 (81); 167 (1); 162 (12); 154 (58); 149 (40); 135 (38); 127 (42); 110 (32); 109 (74); 105 (11); 95 (87); 94 (56); 93 (41); 87 (37); 81 (92); 67 (100); 59 (18); 55 (82); 41 (70).

2-Methyl-7-oximino-bicyclo[6.4.0]dodecan-3-carbonsäuremethylester (23)

0.6 g (2.4 mmol) **7** werden in 5 ml MeOH mit 300 mg Natriumacetat und 300 mg NH₂OH.HCl in 5 ml Wasser gelöst und 12 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Aufarbeitung wie üblich. Ausb. 0.42 g (66%). Weiße Kristalle; Schmp. 105°C. C₁₅H₂₅NO₃ (267.4) Ber. C 67.4 H 9.42 N 5.2 Gef. C 67.4 H 9.40 N 5.2.

2-Methyl-9-ureido-tricyclo[7.3.0.0^{3,8}]dodecan-1-carbonsäure (25)

0.3 g (1.2 mmol) Oximester **23** werden mit 0.5 g getrocknetem NaCN in 10 ml absol. frisch von CaH₂ abdestilliertem HMTPA 5 h auf 80°C erwärmt und anschließend 15 h ohne Wärmezufuhr gerührt. Nach Verdünnen wird überschüssiges NaCN mit FeSO₄ maskiert. Durch Ansäuern mit verd. H₂SO₄ wird die Säure freigesetzt und hierauf mit Ether extrahiert. Die org. Phase wird mit Wasser gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Ausb. 200 mg (69%) weiße Kristalle; Schmp. 252°C. C₁₅H₂₄N₂O₃ (280.2). Ber. C 64.3 H 8.57 N 10.0 Gef. C 64.3 H 8.57 N 9.9. - IR (CH₂Cl₂): 3300; 1700 cm⁻¹. - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.0 (d, 3H); 6.4 (s, NH); 7.9 (COOH). - ¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃): δ = 12.2 (q); 45.6 (d, C-3); 47.9 (d, C-8); 56.9 (d, C-2); 58.9 (s, C-1); 71.2 (s, C-9); 151.9 (s); 176.3 (s).

9-Benzoyloxy-2-methyl-tricyclo[7.3.0.0^{3,8}]dodecan-1-carbonsäure (27)

Darstellung und Reinigung wie bei **9** angegeben. Einsatz: 0.1 g (0.42 mmol) **26**¹⁵. Ausb. 95 mg (66%). Gelblich weiße Kristalle (Petrolether); Schmp. 185-187°C. C₂₁H₂₆O₄ (342.4). Ber. C 73.7 H 7.65 Gef. C 73.4 H 7.02. - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.95 (d, 3H); 2.50 (m, H-8); 7.32, 7.47 und 7.90 (2m, arom. H). - MS (70 eV): 342 (M⁺, 0.2); 220 (19); 176 (13); 175 (32); 105 (100); 77 (28); 51 (5); 43 (18).

2-Methyl-(4-nitrobenzoyloxy)-tricyclo[7.3.0.0^{3,8}]dodecan-1-carbonsäure (28)

Darstellung und Reinigung wie unter **10** angegeben. Einsatz: 0.1 g (0.42 mmol) **26**¹⁵. Ausb. 110 mg (67%). Gelbliche Kristalle (MeOH); Schmp. 215-217°C. C₂₁H₂₅NO₆ (387.4). Ber. C 65.1 H 6.50 N 3.6 Gef. C 64.9 H 6.44 N 3.8. - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.95 (d, 3H); 7.98 und 8.11 (2m, arom. H). - MS (70 eV): 357 (0.4); 220 (67); 176 (92); 175 (100); 150 (50); 147 (29); 111 (22); 109 (22); 104 (42); 95 (21); 81 (33); 79 (22); 67 (44); 55 (28); 41 (39).

9-(3,5-Dinitrobenzoyloxy)-2-methyl-tricyclo[7.3.0.0^{3,8}]dodecan-1-carbonsäure (29)

Darstellung und Reinigung wie unter **10** angegeben. Einsatz: 0.1 g (0.42 mmol) **26**¹⁵. Ausb. 120 mg (66%). Gelbe Kristalle (MeOH); Schmp. 226-228°C. C₂₁H₂₄N₂O₈ (432.4). Ber. C 58.3 H 5.59 N 6.5 Gef. C 59.2 H 5.52 N 6.7. - MS (70 eV): 220 (34); 176 (40); 175 (100); 111 (10); 109 (13); 95 (12); 81 (17); 75 (16); 67 (18); 55 (14); 43 (45); 41 (15).

9-Brom-8-methyl-tricyclo[7.3.0.0^{2,7}]dodecan-1-ol (30)

0.24 g (1 mmol) **26**¹⁵ werden mit 0.24 g (1.1 mmol) rotem HgO in 20 ml CCl₄ einige min unter Rückfluß erhitzt; ca. 5 ml CCl₄ werden abdestilliert, um Wasserspuren zu entfernen. Danach wird die Reaktionslösung auf 40°C abgekühlt und diese Temp. während der weiteren Reaktion konstant

gehalten. Unter Rühren werden hierauf 0.16 g (1 mmol) Brom in 2 ml CCl₄ innerhalb 1 h zugetropft, nach 10 h wird HgBr₂ abfiltriert und das überschüssige Brom durch etwas Allylalkohol entfernt. Nach Verjagen des Lösungsmittels wird der Rückstand durch SC gereinigt. (Aluminiumoxid 90, Aktiv. II-III, 0.063-0.200 mm; Benzol:Ethylacetat = 10:2). Ausb. 145 mg (54%). Farbloses Öl. C₁₃H₂₁BrO (273.2). - IR (CH₂Cl₂): 3560 cm⁻¹. - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0.6 (m, H-7); 1.1 (d, 3H). - ¹³C-NMR (62.9 MHz, CDCl₃): δ = 11.37 (q, C₂H₅) - MS (70 eV): 273 (M⁺, 0.8); 272 (3); 193 (100); 175 (27); 111 (92); 109 (76); 67 (46); 55 (48).

Literatur

- 1 Aus der Diplomarbeit von A. Sova: Univ. Wien, 1985.
- 2 Aus der Diplomarbeit von J. Senger: Univ. Wien, 1986.
- 3 Aus der Diplomarbeit von B. Amesberger: Univ. Wien, 1986.
- 4 Aus der Diplomarbeit von G. Gerstmayr: Univ. Wien, 1988.
- 5 G. Buchbauer, A. Fischlmayr, E. Haslinger, W. Robien, H. Völlenk und C. Wassmann, Monatsh. Chem. 115, 739 (1984).
- 6 G. Buchbauer, E. Haslinger, W. Robien und M. Stefanich, Arch. Pharm. (Weinheim) 319, 631 (1985).
- 7 J. Katsube, H. Shimomura, Sh. Inokuma und A. Sugie: US Patent 4, 347, 254 (1982); C.A. 98, 71905h (1983).
- 8 S. Inokuma, A. Sugie, K. Moriguchi, H. Shimomura und J. Katsube, Heterocycles 20, 1109 (1983).
- 9 S. Inokuma, A. Sugie, K. Moriguchi, H. Shimomura und J. Katsube, Chem. Pharm. Bull. 32, 2205 (1984) und dort zit. Lit.
- 10 S. Nakagawa, Dtsch. Offenlegungsschrift DE 33 45 453 A1 (1984); C.A. 101, 230038b (1984).
- 11 J. Stanek, Chem. Listy 46, 110 (1952); C.A. 47, 8024f (1953).
- 12 N. Barbulescu, Rev. Chim. (Bucharest) 7, 45 (1956); C.A. 51, 3470d (1957).
- 13 J. Plesek und P. Munk, Collect. Czech. Chem. Commun. 22, 1596 (1957).
- 14 M. Stefanich, Diplomarbeit, Univ. Wien, 1984.
- 15 G. Buchbauer, J. Gabmeier, E. Haslinger, W. Robien und H. Steindl, Helv. Chim. Acta 68, 231 (1985).
- 16 J. Gabmeier, Diplomarbeit, Univ. Wien, 1984.
- 17 G. Buchbauer, unveröffentlicht.
- 18 N. Barbulescu und A.R. Nicolae: Revista de Chimie 35, 293 (1984); C.A. 101, 151735y (1984).
- 19 F. Zymalkowski: "Katalytische Hydrierungen im Organ. - Chemischen Laboratorium", S. 20, F. Enke Verlag, Stuttgart 1965.
- 20 P. Müller und B. Siegfried, Helv. Chim. Acta 57, 987 (1974).
- 21 G. Buchbauer und A.M. Weck, Chemiker-Ztg. 109, 255 (1985).
- 22 Ch. Püringer: Dissertation, Univ. Wien, 1989 und dort zit. Lit.
- 23 G.A. Buntin und W.R. Dively, US Patent 3, 304, 167 (1967); C.A. 66, 65192w (1967).
- 24 J.G. Strong, Dtsch. Offenlegungsschrift 2210791 (1972); C.A. 77, 164889n (1972).
- 25 S.J. Cristol und W.C. Firth, J. Org. Chem. 26, (1961).

[Ph645]