

225. Synthese der enantiomeren 1,6-Spiro[4.4]nonadiene

von H. Gerlach und W. Müller

Laboratorium für Organische Chemie der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich

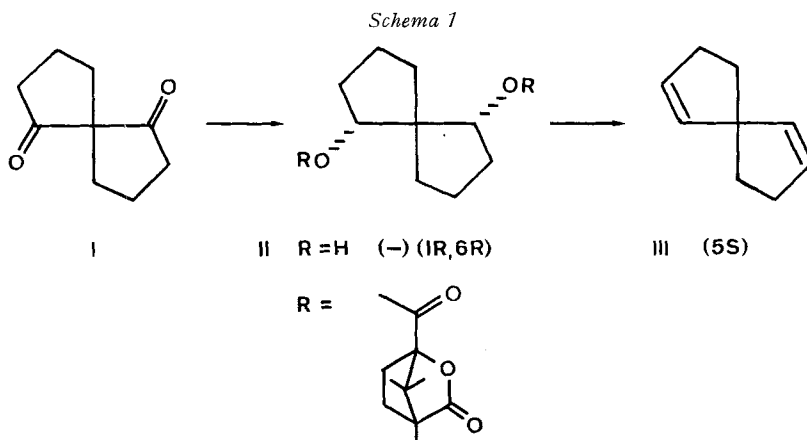
(1. IX. 72)

Summary. Two new syntheses of spiro[4.4]nonane-1,6-dione (I) are described: one by rearrangement of 1,6-epoxy-bicyclo[4.3.0]nonane-2-one (IV) with boron trifluoride, the other by an acid catalyzed, intramolecular *Claisen* condensation of 4-(2-oxocyclopentyl)-butyric acid. Spiro[4.4]nonane-1,6-dione is converted into *trans,trans*-spiro[4.4]nonane-1,6-diol which is resolved into enantiomers via the diastereomeric esters with (–)-camphanic acid. (+)-(5*S*)-Spiro[4.4]nona-1,6-diene (III) is prepared from (1*R*,6*R*)-*trans,trans*-spiro[4.4]nonane-1,6-diol (II) by pyrolysis of the corresponding bis-4-methylphenyl-thionocarbonate. This modification of the *Chugaev* reaction is particularly useful with sterically hindered alcohols which cannot be converted into *S*-methylxanthates. The circular dichroism, UV- and NMR-spectrum of optically active spiro[4.4]nonane-1,6-diene are discussed.

Spirocyclische Verbindungen mit 3- bis 5gliedrigen Ringen bestehen im allgemeinen aus mehr oder weniger starren Molekeln, deren Modelle praktisch keine Flexibilität mehr aufweisen. Ausgehend von wenigen plausiblen Annahmen über Bindungslängen usw. kann man die räumliche Lage und den gegenseitigen Abstand von funktionellen Gruppen in solchen Molekeln ableiten. Sie eignen sich deshalb besonders gut, um die gegenseitige Beeinflussung von Chromophoren zu studieren. Diese Wechselwirkung äussert sich z. B. im spektroskopischen und chiroptischen Verhalten dieser Verbindungen. Enantiomere, spirocyclische Verbindungen mit einfachen Chromophoren in fixierter Lage, sind besonders geeignet, um physikalische Modelle und Theorien der optischen Aktivität experimentell zu überprüfen. Die Molekel des 1,6-Spiro[4.4]-nonadiens enthält zwei C, C-Doppelbindungen in zwei zueinander ungefähr senkrecht liegenden Ebenen. Die beiden Doppelbindungen werden durch eine zweizählige Achse miteinander in Beziehung gebracht. Wegen dieser einfachen, rotations-symmetrischen Struktur eignet sich diese Verbindung für eine theoretische Behandlung. Von *Hug & Wagnière* [1] wurde die Molekel vollständig mit der CNDO-CI-Methode berechnet. Die Autoren finden für (5*S*)-1,6-Spiro[4.4]nonadien (III) zwei Übergänge mit $\pi \rightarrow \pi^*$ -Charakter; einen energetisch tiefer liegenden, mit negativer Rotationsstärke, knapp gefolgt von einem zweiten, intensiveren, mit positiver Rotationsstärke. Wir haben die Verbindung synthetisiert, um diese theoretischen Voraussetzungen zu überprüfen.

Die Synthese von optisch aktivem 1,6-Spiro[4.4]nonadien geht von den enantiomeren *trans,trans*-Spiro[4.4]nonan-1,6-diolen [2] aus. Diese sind aus dem racemischen Gemisch durch fraktionierte Kristallisation der diastereomeren Ester mit (–)-Camphansäure leicht zugänglich (vgl. exper. Teil). Ihre absolute Konfiguration wurde durch eine asymmetrische Synthese nach *Horeau* festgelegt [2]. Gelingt es, aus dem

(–)-(1*R*,6*R*)-Diol (II) selektiv zweimal Wasser abzuspalten, so erhält man ein Enantiomeres des 1,6-Spiro[4.4]nonadiens, dem auf Grund seiner Entstehungsweise die räumliche Formel III mit 5*S*-Chiralitätssinn zukommen muss (vgl. Schema 1).

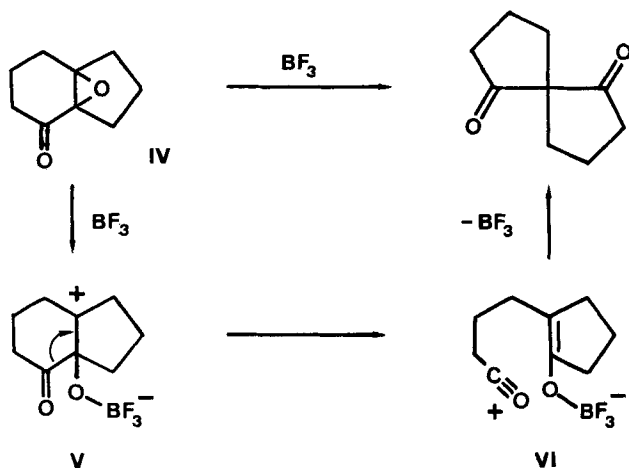


Racemisches *trans,trans*-Spiro[4.4]nonan-1,6-diol entsteht zu 30% neben den *cis,cis*- und *cis,trans*-Diastereomeren bei der Reduktion von 1,6-Spiro[4.4]nonandion mit Lithiumaluminiumhydrid und kann durch Chromatographieren und Umkristallisieren leicht rein erhalten werden (vgl. exper. Teil). Für 1,6-Spiro[4.4]nonandion (I) existieren zwei mehrstufige Synthesen [3], welche aber nicht geeignet sind, die benötigten grösseren Mengen dieses Ausgangsmaterials herzustellen. Deshalb versuchten wir, für das Diketon eine neue Herstellungsmethode zu finden.

Wie House & Wasson [4] gezeigt haben, lassen sich α,β -Epoxyketone in einigen Fällen mit Bortrifluorid als Katalysator in β -Diketone umlagern. Spiro[4.4]nonan-1,6-dion sollte durch eine solche Umlagerung aus 1,6-Epoxy-bicyclo[4.3.0]nonan-2-on (IV) entstehen. Dieses Ausgangsprodukt erhält man durch Epoxidierung nach Weitz & Scheffer aus 4,5,6,7-Tetrahydroindan-4-on. Bei der Behandlung mit Bortrifluorid-äthylätherat in Benzol während 1 Std. bei Raumtemperatur geht es ohne Bildung von Nebenprodukten in Spiro[4.4]nonan-1,6-dion über¹⁾. Im Schema 2 ist die Umlagerung des 1,6-Epoxy-bicyclo[4.3.0]nonan-2-ons in 3 Schritte aufgeteilt. Die beiden Zwitterionen V und VI in Schema 2 sind als extreme Formulierung eines möglichen Reaktionsweges zu betrachten. Es lag nahe, das postulierte Zwitterion VI ausgehend von einem anderen Vorläufer herzustellen. Bei genauerem Betrachten sieht man, dass es sich um das Acylikation der Enolform von 4-(2-Oxocyclopentyl)-buttersäure handelt. Diese Ketosäure kann direkt als Ausgangsmaterial eingesetzt werden, falls es gelingt, die Carboxylgruppe zu aktivieren und gleichzeitig das Enol zu bilden. Tatsächlich erfolgt bei der Reaktion von Polyphosphorsäure mit 4-(2-Oxocyclopentyl)-buttersäure (VII) bei 80° die Cyclisation zum Spiro[4.4]nonan-1,6-dion. Setzt man dem Reaktionsgemisch noch Essigsäure zu, so entsteht das kristalline Dion in

¹⁾ Das Epoxyketon IV bleibt beim Erhitzen auf 260° während 2 Std. völlig stabil. House & Wasson [4] fanden beim ähnlich substituierten Epoxy-2-cyclohexylden-cyclohexanon keine Umlagerung mit Bortrifluorid. Beim Erhitzen auf 260° entsteht aus dieser Verbindung jedoch quantitativ 2,2'-Pentamethylen-cycloheptan-1,3-dion.

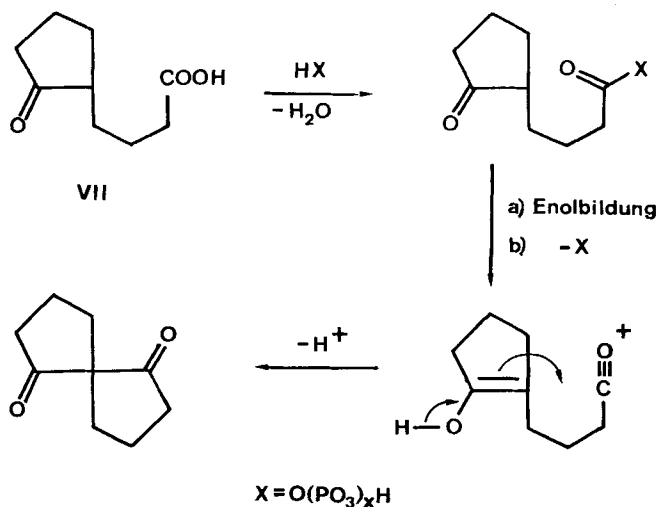
Schema 2



84proz. Ausbeute. Mit Bortrifluorid-äthylätherat in Benzol sind die Ausbeuten sehr klein.

Bei der Cyclisation der Ketosäure zum Spiro[4.4]nonan-1,6-dion handelt es sich um eine *säurekatalysierte* intramolekulare *Claisen*-Kondensation, ein Reaktionstyp, der bis jetzt kaum²⁾ zur Synthese von nicht enolisierbaren β -Diketonen benutzt wurde. Den Reaktionsablauf kann man sich folgendermassen vorstellen (vgl. Schema 3): Die Polyphosphorsäure bildet mit der Ketosäure ein gemischtes Anhydrid, das in das Acylkation zerfallen kann. Gleichzeitig wird die Enolbildung durch Protoni-

Schema 3



²⁾ Das einzige uns bekannte Beispiel ist die Cyclisation einer Gibberon-Vorstufe mit Acetanhydrid-Bortrifluoridätherat durch *Kos & Loewenthal* [5]. Dieser Ringschluss erfolgt sehr leicht auch ohne Katalysator, z. B. beim Erhitzen auf 180° während der Sublimation.

sierung des Ketoncarbonyls katalysiert. Das gebildete Enol greift die aktivierte Carboxylgruppe durch intramolekulare nucleophile Reaktion an. Dabei schliesst sich der zweite Ring zum Spiro[4.4]nonan-1,6-dion.

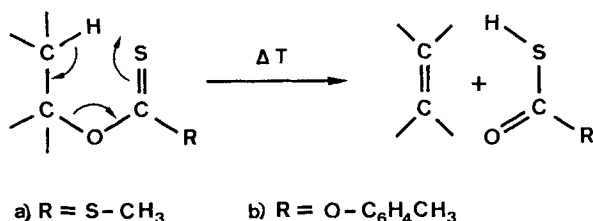
Die 4-(2-Oxocyclopentyl)-buttersäure, das Ausgangsmaterial dieser neuen ergiebigen Synthese von Spiro[4.4]nonan-1,6-dion, ist durch Alkylierung von 2-Cyclopentanonecarbonsäure-äthylester mit Brombuttersäure-äthylester mit anschliessender Verseifung und Decarboxylierung leicht und in guter Ausbeute zugänglich [6]. Aus dem nun in ausreichender Menge zur Verfügung stehenden Dion I wurden durch Reduktion und Racematspaltung die enantiomeren *trans,trans*-Spiro[4.4]nonan-1,6-diole hergestellt (vgl. exper. Teil). Es bleibt das Problem der Überführung dieser Dirole in die optisch aktiven Diene, formal durch eine zweifache Wasserabspaltung. Das spirocyclische Diol II wird leicht Gerüstumlagerungen und Fragmentierungsreaktionen eingehen, da es die Strukturelemente eines Neopentylalkohols besitzt und die Hydroxygruppen sich in 1,3-Stellung befinden. Kationische Zwischenprodukte müssen darum vermieden werden. Die klassische Methode für einen solchen Reaktionsschritt ist die Pyrolyse von Estern [7], z. B. von Acetaten oder S-Methylxanthogenaten (*Tschugaeff*-Reaktion).

Leitet man den Dampf von 1,6-Diacetoxyspiro[4.4]nonan über auf 450° erhitzte Pyrexglasscherben, so erhält man 1,6-Spiro[4.4]nonadien in Ausbeuten von weniger als 5% (gas-chromatographisch bestimmt). Hauptreaktion ist die Zersetzung des Esters zu leicht flüchtigen Produkten und Teer. Bei niedrigeren Temperaturen erfolgt keine Elimination.

Für die Elimination nach *Tschugaeff* muss die Hydroxyverbindung zuerst in das S-Methylxanthogenat übergeführt werden. Das geschieht durch Reaktion des Alkohols mit Schwefelkohlenstoff, gefolgt von einer Methylierung mit Methyljodid. Der erste Reaktionsschritt entspricht einer Gleichgewichtsreaktion und ist bei sterisch gehinderten Alkoholen schwierig durchzuführen. Verschiedene verbesserte Methoden zur Bildung der Methylxanthogenate sind vorgeschlagen worden [8]. Sie haben sich aber im vorliegenden Fall nicht bewährt. Deshalb wurde nach einem Wege gesucht, der die Xanthogenatbildung umgeht.

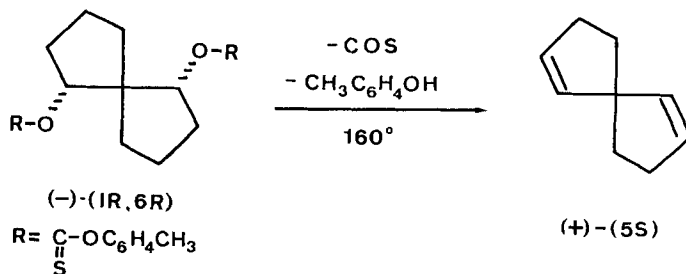
Allgemein wird angenommen, dass die grössere Leichtigkeit, mit der die Zersetzung des Xanthogenates im Vergleich z. B. zur Essigsäureelimination verläuft, auf die Umwandlung des Systems --O--C=S in das System O=C--S-- während der Reaktion beruht (vgl. Schema 4a). Schon der Vergleich der mittleren Bindungsenergien [9] zeigt, dass die Transformation exotherm sein muss. Es fällt auf, dass das zweite Schwefelatom im Methylxanthogenat nicht direkt an der Reaktion beteiligt ist. Man kann sich fragen, ob dieser Schwefel nicht durch Sauerstoff ersetzbar sei (vgl. Schema 4b). Nach einer Beobachtung von *Salomaa* [10] zersetzt sich auch das Methylthionocarbonat von Menthol bei ungefähr der gleichen Temperatur wie das S-Methylxanthogenat. Methylthionocarbonate sind durch Acylierung von Alkoholen mit Methylthionkohlsäurechlorid herstellbar. Dieses Reagens ist jedoch schwer zugänglich und weist unangenehme physiologische Wirkungen auf [10]. Dagegen lassen sich Arylthionkohlsäurechloride leicht aus Phenolen, wässriger Natronlauge und Thio-phosgen herstellen [11]. Sie sind stabile hochsiedende Flüssigkeiten, die sich, wie wir gefunden haben, auch mit sterisch gehinderten Alkoholen sehr rasch zu Thionocarbonaten umsetzen [12].

Schema 4



Bei der Reaktion von 4-Methylphenyl-thionkohlenensäurechlorid [11] mit (–)-*trans,trans*-Spiro[4.4]nonan-1,6-diol in Pyridin bei Raumtemperatur bildet sich das Bis-4-methylphenylthionocarbonat in 80proz. Ausbeute. Das Derivat lässt sich durch Chromatographie und Umkristallisieren leicht reinigen, Smp. 133–135° (Zers.). Die Zersetzungstemperatur ($\geq 135^\circ$) liegt unterhalb des für die Zersetzung der S-Methylxanthogenate typischen Temperaturbereichs [7] von 180–220°. Als Spaltprodukte entstehen neben dem Dien III Kohlenoxysulfid und *p*-Kresol (vgl. Schema 5). Die Nebenprodukte lassen sich leicht abtrennen. Das (+)-(-S)-1,6-Spiro[4.4]-

Schema 5



nonadien lässt sich durch diese Pyrolysereaktion präparativ leicht herstellen³⁾. Die Ausbeute an destilliertem gaschromatographisch reinem Produkt (Sdp. 40–41°/16 Torr) beträgt 58% (vgl. exper. Teil). Bei der Destillation unter Normaldruck zersetzt sich die Verbindung in ein komplexes Gemisch von Produkten.

Das NMR.-Spektrum (vgl. Fig. 1) ist mit der angenommenen Struktur vereinbar. Durch die C_2 -Symmetrie der 1,6-Spiro[4.4]-nonadien-Molekel werden alle Wasserstoffe paarweise rotationsäquivalent. Solche strukturäquivalente Protonen müssen die gleiche chemische Verschiebung aufweisen; sie sind isochron. Die beiden Typen von olefinischen Protonen verursachen zwei Signale bei δ 5,46 und 5,59 ppm. Sie sind mit den Kopplungskonstanten $J_2 = J_2' = 2,1$ Hz bzw. $J_3 = J_3' = 1,9$ Hz zu zwei Paaren von Doppeldubletts (im Spektrum zu scheinbaren Triplets zusammengefallen) aufgespalten. Die geminalen Protonen der Methylengruppen neben der Doppelbindung sind nicht strukturäquivalent, d. h. sie liegen in verschiedener Umgebung. Trotzdem sind ihre Kopplungskonstanten J_2 und J_2' bzw. J_3 und J_3' mit den zwei

³⁾ Das racemische 1,6-Spiro[4.4]nonadien wurde bereits von Cram & van Duren [13] durch Hofmann-Elimination aus 1,6-Diamino-spiro[4.4]nonan hergestellt und durch die Elementarzusammensetzung, den Brechungsindex und den Sdp. 140° charakterisiert.

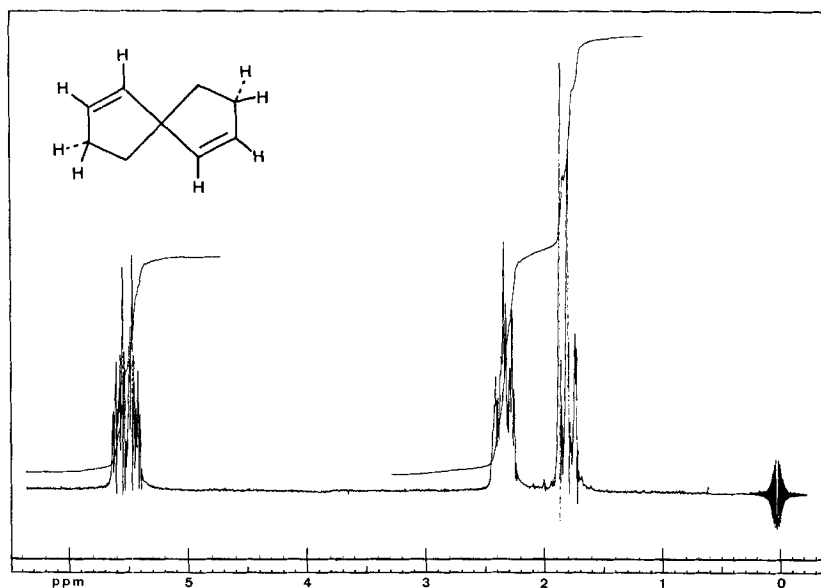


Fig. 1. 100 MHz-NMR.-Spektrum von (+)-1,6-Spiro[4.4]nonadien in CCl_4

olefinischen Protonen zufälligerweise gleich gross. Die Signale dieser Methylenprotonen liegen um 2,3 ppm. Auch die geminalen Protonen der Methylengruppe neben dem Spirokohlenstoffatom befinden sich in strukturverschiedenen (diastereotopen) Positionen. Trotzdem geben sie isochrone Signale bei 1,8 ppm.

Das UV.-Absorptionsspektrum des 1,6-Spiro[4.4]nonadiens in Hexan zeigt bei 197 nm ein Absorptionsmaximum mit $\epsilon = 12000$. Die entsprechenden Banden beim Cyclopenten-Dampf liegen bei 184 nm [14]. Sie werden einem Übergang mit $\pi \rightarrow \pi^*$ -Charakter zugeordnet. Im 1,6-Spiro[4.4]nonadien liegen zwei *cis*-substituierte 1,3-

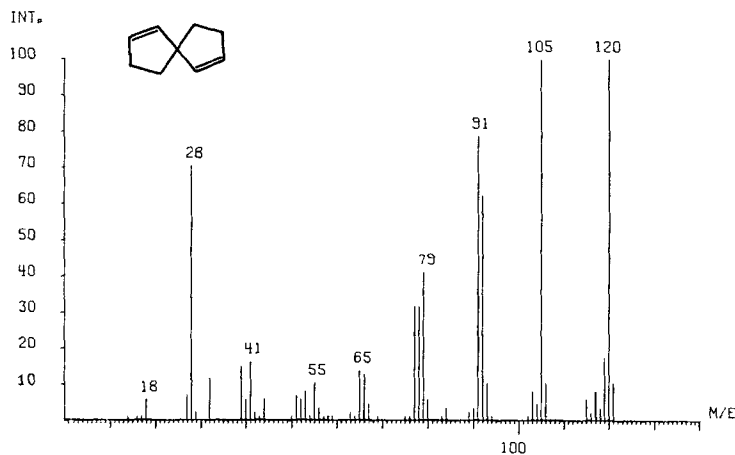


Fig. 2. Massenspektrum des (+)-1,6-Spiro[4.4]nonadiens (Hitachi-Perkin Elmer RMU-6 A, Ionenionisationsspannung 70 eV)

Doppelbindungen in zwei zueinander senkrecht stehenden Ebenen. Man kann die Rotverschiebung des langwelligen Übergangs im Dien auf eine Homokonjugation der Doppelbindungen zurückführen. Das Massenspektrum des (+)-1,6-Spiro[4.4]nonadiens ist in Fig. 2 abgebildet.

Der Circular dichroismus⁴⁾ des (+)-(5*S*)-1,6-Spiro[4.4]nonadiens in Hexan zeigt Maxima bei 197 nm mit $\Delta\epsilon = +13,7$ und bei 225 nm mit $\Delta\epsilon = -0,02$ (vgl. Fig. 3).

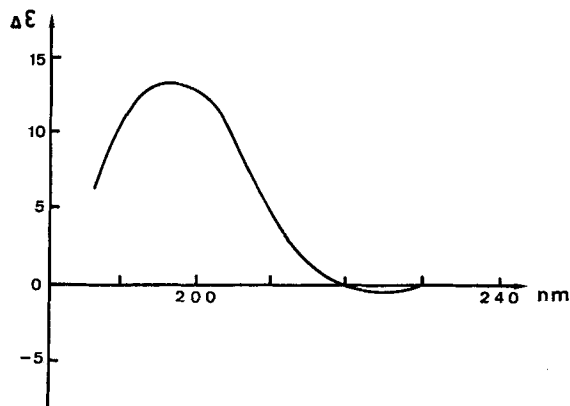


Fig. 3. Circular dichroismus des (+)-(5*S*)-1,6-Spiro[4.4]nonadiens in Hexan

Die spezifische Drehung ist über den gesamten gemessenen Bereich stark positiv. Hug & Wagnière [1] haben die homokonjugierte 1,6-Spiro[4.4]nonadien-Molekel nach der CNDO-CI-Methode berechnet. Sie finden zwei nahe beieinanderliegende Übergänge von $\pi \rightarrow \pi^*$ -Charakter. Derjenige mit A-Symmetrie (symmetrisch bezüglich C_2) liegt energetisch höher als derjenige mit B-Symmetrie (antisymmetrisch bezüglich C_2). Für das (5*S*)-Enantiomere des Diens wird ein grosser positiver Cotton-Effekt für den A-Übergang und ein kleinerer negativer für den B-Übergang vorausgesagt. Da die beiden Übergänge nahezu aufeinanderfallen, sollte der resultierende Circular dichroismus vom positiven Cotton-Effekt dominiert werden. Eventuell kann sich der energetisch tiefer liegende B-Übergang mit negativer Rotationsstärke durch ein längerwelliges, kleines negatives Maximum zu erkennen geben. Das ist in der Tat im experimentell beobachteten Circular dichroismus-Spektrum der Fall.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. Die – nicht korrigierten – Smp. wurden in einer Glaskapillare im Ölbad bestimmt. Bei Sdp. im Hochvakuum ist die Badtemperatur angegeben. Die UV.-Spektren wurden mit einem Cary-14-Spektrometer, die IR.-Spektren mit einem Perkin-Elmer-125-Spektrometer und die NMR.-Spektren mit einem Varian-A60- oder HA-100-Spektrometer aufgenommen. Die Lage der NMR.-Signale ist in δ -Werten (ppm) bezogen auf internes Tetramethylsilan angegeben; *s* = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *q* = Quadruplett, *m* = Multipllett, *Sh* = breite, nicht aufgelöste Signalfaufen, *J* = Kopplungskonstante in Hz. Die Massenspektren wurden mit einem Hitachi-Perkin-Elmer-RMU-6D-Spektrometer aufgenommen.

Für die Dünnschichtchromatographie wurden Kieselgel-G-Platten, aktiviert bei 140°, ver-

⁴⁾ Aufgenommen mit einem Roussel-Jouan-Dichrographen, Modell 185. Wir danken Professor G. Wagnière und Dr. W. Hug, Physikalisch-chemisches Institut der Universität Zürich, für die Messung.

wendet und die Flecke durch Einwirkung von Joddämpfen sichtbar gemacht. Für die präparative Chromatographie diente Kieselgel *Merck* 0,05–0,2 mm. Die optischen Drehungen wurden im 1-dm-Rohr mit dem lichtelektrischen *Zeiss*-Polarimeter 0,005° gemessen.

1,6-Epoxy-bicyclo[4.3.0]nonan-2-on (IV). – Zu der Lösung von 7,76 g (57 mMol) 4,5,6,7-Tetrahydroindan-4-on [15] in 120 ml Methanol tropfte man gleichzeitig während 10 Min. 14,5 ml (115 mMol) 30proz. Wasserstoffperoxid und 29 ml (115 mMol) 4N Natronlauge. Die Reaktionsmischung erwärmte sich dabei auf 35°. Nach 40 Min. Rühren wurde zwischen Wasser und 200 + 100 ml Benzol verteilt. Den Eindampfrückstand (8,7 g) der Benzolschichten destillierte man im Wasserstrahlvakuum, Sdp. 97–99°/10 Torr, 8,32 g, Ausbeute 96%. IR.-Spektrum (CCl₄): Banden u.a. bei 1710 (s), 1265 (m), 1090 (m), 920 (m), 885 (m) cm⁻¹. MS.: M⁺ = 152, Hauptfragmente m/e 137, 124, 97. C₉H₁₂O₂ Ber. C 71,02 H 7,96% Gef. C 71,18 H 7,99%

Spiro[4.4]nonan-1,6-dion (I) aus 1,6-Epoxy-bicyclo[4.3.0]nonan-2-on (IV). Zu einer eisgekühlten Lösung von 890 mg (5,8 mMol) 1,6-Epoxy-bicyclo[4.3.0]nonan-2-on in 4 ml Toluol wurden innert 2 Min. 0,05 ml (0,4 mMol) Bortrifluorid-äthylätherat gegeben. Nach 45 Min. Rühren bei Raumtemperatur goss man das Reaktionsgemisch in 40 ml Wasser und extrahierte mit 180 ml Benzol. Der Eindampfrückstand der neutralgewaschenen Benzollösung (920 mg) wurde an einer Säule von 90 g Kieselgel mit Benzol/Chloroform/Äther 6:6:1 als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhielt 720 mg Spiro[4.4]nonan-1,6-dion, Ausbeute 80%. Das IR.-Spektrum ist identisch mit demjenigen einer Probe, die nach *Horeau* [3] synthetisiert worden war.

4-(2-Oxocyclopentyl)-buttersäure (VIII). – Hergestellt nach [6] durch Alkylierung von 2-Cyclopentanocarbonsäure-äthylester mit 4-Brombuttersäure-äthylester mit anschliessender Verseifung und Decarboxylierung; Ausbeute 63%, Sdp. 110–111°/0.03 Torr.

(±)-*Spiro[4.4]nonan-1,6-dion (I)*. – 50,30 g (0,29 Mol) 4-(2-Oxocyclopentyl)-buttersäure wurden mit einer Lösung von 170 g Polyphosphorsäure⁵⁾ in 340 g Eisessig vermischt und während 4 Std. im Ölbad auf 100° erhitzt. Zur Hydrolyse goss man das Reaktionsgemisch unter Rühren in 2 l Eiswasser, extrahierte mit 1000 + 500 + 500 ml Benzol und wusch die organischen Schichten mit 250 + 250 ml gesättigter Kaliumhydrogencarbonat-Lösung. Den Eindampfrückstand der Benzolschichten (48,1 g) destillierte man im Wasserstrahlvakuum: 37,35 g Spiro[4.4]nonan-1,6-dion, Sdp. 91–92°/9 Torr, Smp. 39–41°, Ausbeute 85%. Die Verbindung war gaschromatographisch einheitlich. Das IR.-Spektrum, NMR.-Spektrum und das Massenspektrum stimmen überein mit den Spektren einer Probe, die nach *Horeau* [3] synthetisiert worden war.

(±)-*trans,trans-Spiro[4.4]nonan-1,6-diol*. – Hergestellt nach [2] durch Reduktion von Spiro[4.4]nonan-1,6-dion mit Lithiumaluminiumhydrid. Das *trans,trans*-Diol wurde chromatographisch an der 10fachen Menge Kieselgel mit Hexan/Äthylacetat 1:1 als Elutionsmittel von den weniger polaren *cis,cis*- und *cis,trans*-Diastereomeren abgetrennt. Diese wurden wieder mit Chrom(VI)-oxid/Schwefelsäure in Aceton oxydiert und das zurückgewonnene Spiro[4.4]nonan-1,6-dion anschliessend wieder reduziert. Durch mehrmaliges Wiederholen dieses Zyklus erhielt man aus 32,5 g Diketon 19,5 g (±)-*trans,trans*-Spiro[4.4]nonan-1,6-diol, Smp. 123–124°.

Diester des (-)-trans,trans-Spiro[4.4]nonan-1,6-diols mit (-)-Camphansäure (II, R = Camphanoyl). – Zu einer eisgekühlten Lösung von 17,25 g (0,11 Mol) (±)-*trans,trans*-Spiro[4.4]nonan-1,6-diol in 250 ml Pyridin gab man 73,0 g (0,33 Mol) (-)-Camphansäurechlorid [2]. Nach 18 Std. Stehenlassen bei Raumtemperatur goss man die Reaktionslösung unter Rühren in 600 ml Wasser. Das ausgefallene Öl wurde in 800 ml Benzol gelöst und die Benzolschicht mit Wasser, 2N Salzsäure und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Eindampfrückstand der Benzollösung 53,6 g. 50,5 g des kristallinen Eindampfrückstandes kristallisierte man aus 300 ml Cyclohexan/Äthylacetat 2:1 und erhielt 20,8 g Kristalle vom Smp. 192–200°. Eine zweite Umkristallisation aus 500 ml Cyclohexan/Äthylacetat 2:1 ergab 14,6 g Diester des *trans,trans*-Spiro[4.4]nonan-1,6-diols mit (-)-Camphansäureester, Smp. 213–215° (Lit. Smp. 212–220° [2]).

(-)-*trans,trans-Spiro[4.4]nonan-1,6-diol (II, R = H)*. – 16,4 g Bis-(-)-camphansäureester des (-)-*trans,trans*-Spiro[4.4]nonan-1,6-diols löste man in 1000 ml Äthanol und kochte nach Zugabe von 350 ml 2N Kaliumhydroxid-Lösung 16 Std. unter Rückfluss. Nach dem Einengen

⁵⁾ Hergestellt durch Mischen von 100 ml 85proz. Phosphorsäure mit 200 g Phosphorpentoxid. Die Mischung wird anschliessend 4 Std. auf 100° erwärmt, bis sie homogen ist.

des Gemisches im Vakuum extrahierte man 6mal mit je 100 ml Äthylacetat. Eindampfrückstand der organischen Schichten 4,75 g, Smp. 127–130°. Das (–)-*trans,trans*-Spiro[4.4]nonan-1,6-diol wurde aus Chloroform umkristallisiert, Smp. 131–132° (Lit. Smp. 133–134° [2]), $[\alpha]_D = -60^\circ$ ($c = 0,3$, Feinsprit).

(+)-*trans,trans*-Spiro[4.4]nonan-1,6-diol. – Die Mutterlauge der ersten Kristallisation der diastereomeren Camphansäureester (30,4 g) wurde eingedampft, dann verseift und ergab 3,3 g rohes (+)-Spiro[4.4]nonan-1,6-diol, das nach 2maligem Umkristallisieren aus Chloroform 2,9 g eines Kristallisates vom Smp. 131–132°, $[\alpha]_D = +61^\circ$ ($c = 0,3$, Feinsprit), lieferte.

Diester des (–)-(1*R*,6*R*)-*trans,trans*-Spiro[4.4]nonan-1,6-diols mit 4-Methylphenyl-thionkohlen-säure (VIII). – Zu einer eisgekühlten Lösung von 3,68 g (23,5 mMol) (–)-(1*R*,6*R*)-*trans,trans*-Spiro[4.4]nonan-1,6-diol [2] in 60 ml Pyridin gab man tropfenweise die Lösung von 9,50 g (51 mMol) 4-Methylphenyl-thionkohlen-säurechlorid⁶⁾ in 5 ml abs. Dioxan und liess 26 Std. bei Raumtemperatur stehen. Zur Hydrolyse goss man das Reaktionsgemisch unter Rühren zu 300 ml Eiswasser und löste das ausgefallene Öl in 250 ml Benzol. Die Benzolschicht wurde mit Wasser, verdünnter Schwefelsäure und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Der kristalline Eindampfrückstand der Benzolschicht (11,4 g) zeigte im Dünnschichtchromatogramm mit Cyclohexan/Benzol 3:1 als Fließmittel ein Hauptprodukt mit Rf 0,20 und ein Nebenprodukt⁷⁾ mit Rf 0,40. Man chromatographierte an einer Säule von 500 g Kieselgel mit Cyclohexan/Benzol 3:1 als Elutionsmittel und fing Fraktionen von 250 ml auf. Die Fraktionen 11–14 enthielten 5,8 g reinen Diester des (–)-*trans,trans*-Spiro[4.4]nonan-1,6-diols mit 4-Methylphenyl-thionkohlen-säure, Smp. 133–135° (Zers.). IR.-Spektrum (CCl₄): Banden u.a. bei 1280 (s), 1215 (s), 1185 (s) cm⁻¹. NMR.-Spektrum (60 MHz, CCl₄): δ 1,50–2,30 (*Sh*, 12H), 2,35 (s, 6H), 5,30–5,55 (*m*, 2H), 6,75–7,30 (*Sh*, 8H). UV.-Spektrum (Hexan): $\epsilon_{\max}$ 90 (320 nm), 27400 (Schulter, 240 nm). Circulardichroismus⁴⁾ (Hexan): $\Delta\epsilon_{\max} +0,15$ (320 nm), $+0,50$ (244 nm). Spezifische Drehung $[\alpha]_D = -55^\circ$, $[\alpha]_{546} = -63^\circ$, $[\alpha]_{436} = -81^\circ$, $[\alpha]_{405} = -71^\circ$, $[\alpha]_{365} = +31^\circ$ ($c = 0,88$, Benzol).

C₂₅H₂₈O₄S₂ Ber. C 65,78 H 6,18% Gef. C 65,77 H 6,22%

(+)-(5*S*)-Spiro[4.4]nona-1,6-dien (III). – 3,43 g (7,5 mMol) Diester des (–)-*trans,trans*-Spiro[4.4]nonan-1,6-diols mit 4-Methylphenyl-thionkohlen-säure wurden in zwei Ansätzen in einer mit der Wasserstrahlvakuumpumpe evakuierten Apparatur bei einer Ofentemperatur von 170° während je 20 Min. pyrolysiert. Die Apparatur bestand aus einem Pyrolyse-Rohr, das mit einer Schliffverbindung an ein U-Rohr mit Hahn angeschlossen war. Der Pyrolyserückstand wog 0,50 g. Die im mit flüssigem Stickstoff gekühlten U-Rohr kondensierten Pyrolyseprodukte wurden zwischen 20 ml Pentan und 15 ml 1*N* Natronlauge verteilt. Die organische Schicht wurde mit Wasser neutral gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und über eine 25-cm-Vigreuxkolonne eingedampft. Destillation des Eindampfrückstandes der Pentanlösung in einem Hickmannkolben ergab 520 mg (+)-Spiro[4.4]nona-1,6-dien, Ausbeute 58%, Sdp. 40–41°/16 Torr. Ein analytisches Gaschromatogramm auf einer Apiezon-L-Kapillarkolonne (50 feet × 0.02 inch, Temperatur 100°) ergab < 2% Verunreinigungen. IR.-Spektrum (CCl₄): Banden u.a. bei 3020 (*m*), 1660 (*w*), 915 cm⁻¹. UV.-Spektrum (Hexan): $\epsilon_{\max}$ 12000 (197 nm). NMR.-Spektrum (100 MHz, CCl₄): vgl. Fig. 1, δ 1,65–1,95 (*Sh*, 4H), 2,20–2,50 (*Sh*, 4H), 5,46 (*d, t*, $J_1 = 5,5$, $J_2 = 1,9$, 2H), 5,59 (*d, t*, $J_1 = 5,5$, $J_2 = 2,1$, 2H). Massenspektrum: vgl. Fig. 2, $M^+ = 120$. Circulardichroismus⁴⁾ (Hexan): vgl. Fig. 3, $\Delta\epsilon_{\max} -0,02$ (226 nm), $+13,7$ (197 nm). Spezifische Drehung: $[\alpha]_D = +110^\circ$, $[\alpha]_{546} = +130^\circ$, $[\alpha]_{436} = +245^\circ$, $[\alpha]_{405} = +330^\circ$, $[\alpha]_{365} = +460^\circ$ ($c = 0,04$, Hexan).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] W. Hug & G. Wagnière, Tetrahedron 28, 1241 (1972); W. Hug, Dissertation Universität Zürich 1971.
- [2] H. Gerlach, Helv. 51, 1587 (1968).
- [3] A. Horeau, C.r. hebdom. Séances Acad. Sci. 228, 2039 (1949); D. J. Cram & H. Steinberg, J. Amer. chem. Soc. 76, 2753 (1954).
- [4] H. O. House & R. L. Wasson, J. Amer. chem. Soc. 78, 4394 (1956).

⁶⁾ Hergestellt nach Hilgetag & Philippson [11] aus *p*-Kresol, 2*N* Natriumhydroxid und Thio-phosgen in Chloroform. Ausbeute 68%, Sdp. 52–53°/0,1 Torr.

⁷⁾ Bis-4-methylphenyl-thionocarbonat, Smp. 133–135° aus Äthylacetat (Lit. Smp. 133° [16]).

- [5] Y. Kos & H. J. E. Loewenthal, J. chem. Soc. 1963, 605.
 [6] W. E. Bachmann & W. S. Struve, J. Amer. chem. Soc. 63, 2589 (1941).
 [7] C. H. De Puy & R. W. King, Chem. Rev. 60, 431 (1960); H. R. Nace, Org. Reactions 12, 57 (1962).
 [8] E. J. Corey & H. Uda, J. Amer. chem. Soc. 85, 1788 (1963); A. De Groot, B. Evenhuis & H. Wynberg, J. org. Chemistry 33, 2214 (1968).
 [9] L. Pauling, Die Natur der chemischen Bindung, Verlag Chemie 1962.
 [10] E. Salomaa, Ann. Acad. Sci. Fennica Ser. II 94, 1 (1959).
 [11] G. Hilgetag & R. Philippson, Monatsberichte deutsch. Akad. Wiss. Berlin 6, 585 (1964); W. Müller, Dissertation ETHZ 1972.
 [12] H. Gerlach, Tran Thi Huong & W. Müller, Chem. Commun., im Druck.
 [13] D. J. Cram & B. L. van Duuren, J. Amer. chem. Soc. 77, 3579 (1955).
 [14] F. H. Watson & S. P. McGlynn, Theor. chim. Acta (Berl.) 21, 309 (1971).
 [15] W. Hüchel & R. Schliüter, Ber. deutsch. chem. Ges. 67, 2107 (1934); V. Prelog, K. Schenker & W. Küng, Helv. 36, 471 (1953); R. K. Hill & R. T. Conley, J. Amer. chem. Soc. 82, 645 (1960).
 [16] H. Eckenroth & K. Kock, Ber. deutsch. chem. Ges. 27, 3410 (1894).

226. Amino-nucléosides III¹⁾. Dérivés des amino-3-didésoxy-3,5-D-lyxo et D-ribo-pentoses

par J. M. J. Tronchet et R. Graf

Institut de chimie pharmaceutique de l'Université, 10 boulevard d'Yvoy, 1205 Genève

(20 VII 72)

Summary. The 3-amino-3,5-dideoxy-1,2-O-isopropylidene- α -D-ribofuranose and - β -D-lyxofuranose and several derivatives thereof have been prepared by hydride reduction of the corresponding oximes.

Les aminonucléosides constituent une famille chimique biologiquement importante qui comprend en particulier un certain nombre d'antibiotiques dont la puromycine est l'exemple le mieux connu. Dans le but de déterminer le rôle biologique joué par le groupement hydroxyle porté par le carbone C(5') de ces substances, nous avons été amenés à préparer quelques analogues désoxy-5' de ces corps. Dans cette communication, nous décrivons la synthèse de deux des osamines nécessaires à cette étude. Ces résultats ont fait l'objet d'une communication préliminaire [2].

Le traitement de la cétone **1** [3] [4] par de l'hydroxylamine fournit l'oxime **2**, solide cristallin à point de fusion net, mais qui en solution dans le chloroforme existe sous la forme d'un mélange environ 1:1 des isomères *syn*²⁾ et *anti*²⁾ (RMN.). L'attribution des configurations au niveau de la double liaison est faite par RMN., le groupement hydroxyle déblindant celui des protons H-C(2) et H-C(4) avec lequel il se trouve en relation cisoïde [5]. L'acétylation de **2** fournit **3**, mélange (~1:1) des deux isomères géométriques.

De la même façon, **4** [6] conduit à **5** dont l'énantiomère L avait été antérieurement préparé par Dyer *et al.* [6], mais non décrit en détail par ces auteurs. Alors que ce

¹⁾ Les références [1] et [2] constituent les deux premières communications de cette série.

²⁾ Pour la suite, nous définirons la configuration au niveau de la double liaison C=N par les termes *cis* et *trans* (OH-C(2)).