

Cyclopropene als C₃-Synthesebausteine: Cyclopentenole und große Ringe aus 2-Aminobicyclo[2.1.0]pentan-Derivaten über Ringerweiterungsreaktionen

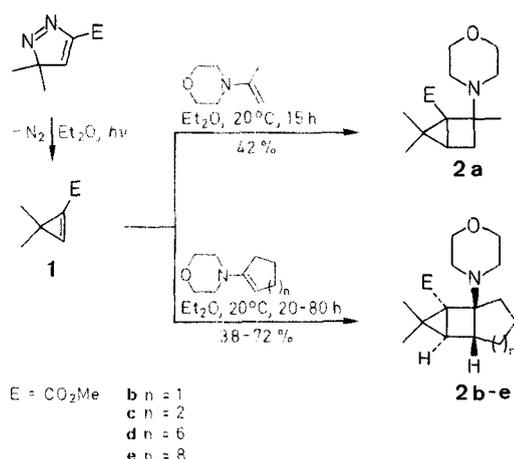
Michel Franck-Neumann,* Michel Miesch, Hubert Kempf

Unité de Recherche Associée au CNRS n° 466. Institut de Chimie de l'Université Louis Pasteur, 1, rue Blaise Pascal, F-67008 France

Cyclopropenes as C₃ Building Blocks: Cyclopentenols and Large Rings from 2-Aminobicyclo[2.1.0]pentane Derivatives via Ring-Enlargement Reactions

The readily available methyl 3,3-dimethylcyclopropene-1-carboxylate undergoes [2 + 2] cycloaddition with enamines to give 2-aminobicyclo[2.1.0]pentane derivatives in moderate to good yields. These compounds are quantitatively transformed into 3-cyclopentenols by treatment with dilute mineral acids. From enamines derived from medium-ring ketones and morpholine, tricyclic adducts are formed, which eliminate morpholine under flash-thermolysis conditions at 600 °C to give macrocycles containing an *E* double bond and an allenic system.

Die Reaktivität von Cyclopropenen, die an der Doppelbindung eine Ester- oder Cyano-Gruppe oder eine ähnliche Funktion tragen, ist nur wenig bekannt. Da 3,3-Dimethylcyclopropen-

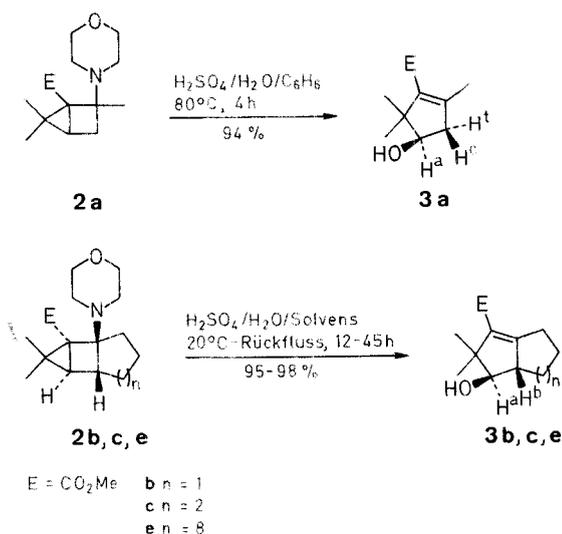


Schema A

Derivate leicht zugänglich sind¹ und als Bausteine für die Synthese isoprenoider Naturstoffe eingesetzt werden können², haben wir deren Reaktionen mit nukleophilen Partnern wie Enaminen und Ynaminen untersucht³. Erstaunlicherweise reagieren Enamine mit 3,3-Dimethylcyclopropen-1-carbonsäuremethylester zu diastereoisomer-reinen 2-Aminobicyclo[2.1.0]pentan-1-carbonsäuremethylestern und nicht nur zu einfachen Michael-Addukten. Nach der Aufarbeitung mit Wasser entstehen β -Cyclopropylketone neben den Cycloaddukten, von denen sie leicht durch Chromatographie zu trennen sind (Schema A; vgl. Lit.³ für $n = 2$). Mit Enaminen aus cyclischen Ketonen ist die Tendenz zur Cycloaddition umso ausgeprägter, je weniger gespannt der Cycloalken-Ring ist.

Die Bicyclo[2.1.0]pentan-Derivate **2** sind thermisch viel stabiler als andere 2-Aminocyclobutancarbonsäureester. So bleibt zum Beispiel der Aminoester **2c** beim Erhitzen ohne Solvens auf 250 °C für 5 min unverändert. Vierring-Addukte aus cyclischen Enaminen und einfachen Acrylsäure-estern werden dagegen sehr leicht zu Enaminen von γ -Ketoestern (3-Amino-2-alkensäure-ester) thermolysiert oder gehen Cycloreversion ein⁴. Die größere Stabilität der Addukte von Cyclopropen-1-carbonsäure-estern beruht wahrscheinlich auf der Erschwerung der Retroreaktion und, bei den tricyclischen Addukten, auf der *anti*-Konfiguration, die zu *trans*-Olefinen führen würde. Die 2-Aminobicyclo[2.1.0]pentan-Derivate sind aber empfindlich gegenüber Säuren und werden durch wässrige Schwefelsäure quantitativ zu 4-Hydroxycyclopenten-1-carbonsäure-estern **3** solvolysiert, wobei die Hydroxy-Gruppe in *syn*-Stellung zur abgehenden Morpholino-Gruppe eintritt und somit die *exo*-Hydroxy-Verbindung bildet (Schema B).

Die Konstitution der Cyclopentenole **3** wurde vor allem anhand der NMR-Spektren ermittelt: in Gegenwart von $\text{Eu}(\text{fod})_2$

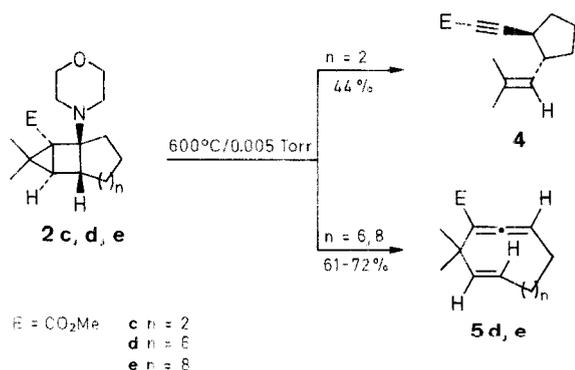


Schema B

als Verschiebungsreagenz erfahren die allyl-ständigen Protonen H^e und H^f des monocyclischen Alkohols **3a** Verschiebungen von $\delta = 0.44$ und 0.24 , bezogen auf eine Verschiebung von $\delta = 0.55$ für das am stärksten verschobene Proton H^a ($\delta_{\text{H}^a} = 2.33 \rightarrow 2.77$; $\delta_{\text{H}^e} = 2.72 \rightarrow 2.96$; $\delta_{\text{H}^f} = 3.88 \rightarrow 4.43$). Beim bicyclischen Alkohol **3c** beträgt die Verschiebung für das allyl-ständige Proton H^b 0.35 , bezogen auf eine Verschiebung von $\delta = 0.47$ für das Proton H^a ($\delta_{\text{H}^b} = 2.27 \rightarrow 2.62$; $\delta_{\text{H}^a} = 3.46 \rightarrow 3.93$). Diese Werte stimmen am besten mit einer *cis*-Anordnung des Protons H^b und der Hydroxy-Gruppe überein. Diese Konfiguration läßt auf eine *anti*-Anordnung der Ringe in den tricyclischen Addukten schließen, was auch im Einklang mit der alleinigen Bildung von *trans*-Olefinen bei deren Thermolyse ist.

Von Morpholin abgeleitete Enamine reagieren zu Cycloaddukten, die viel schneller solvolysiert werden als die Cycloaddukte anderer Enamine, so daß sie für die Herstellung von Cyclopentenolen vorzuziehen sind. Mit wäßriger Salzsäure entstehen neben den Alkoholen die entsprechenden Chloride.

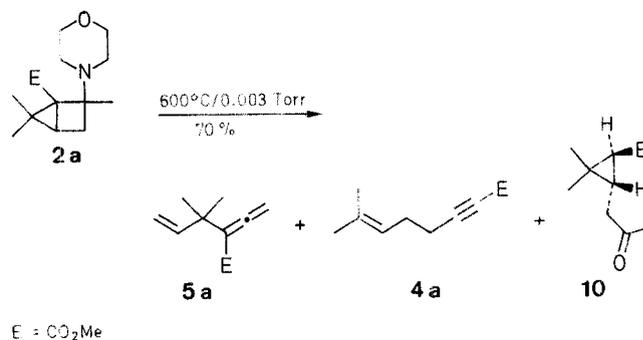
Die 2-Aminobicyclo[2.1.0]pentan-Derivate **2** werden in Lösung thermisch nur langsam und unter teilweiser Zersetzung gespalten. Beim Erhitzen in Substanz auf 300°C zersetzen sie sich zu komplexen Gemischen, so daß wir zu ihrer Spaltung die Technik der Blitzthermolyse anwenden mußten. Bei $600^\circ\text{C}/0.005$ Torr verlieren die Tricyclen **2c, d, e** Morpholin und gehen je nach Ringgröße in die Monocyclen **4** bzw. **5** über. Es bildeten sich entweder Ringverengungsprodukte mit vicinalen 2-Methyl-1-



Schema C

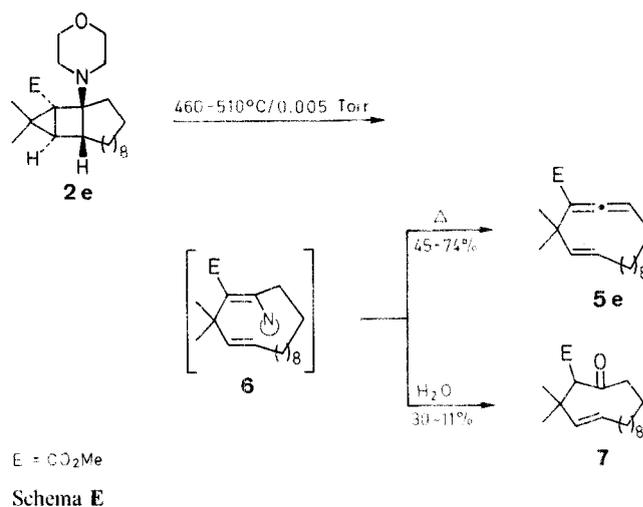
propenyl- und Methoxycarbonylethynyl-Gruppen (**2e** \rightarrow **4**) oder durch [2 + 2]Cycloreversion große Ringe, die eine Allen-Einheit und eine *trans*-Doppelbindung enthalten (**2d, e** \rightarrow **5d, e**) (Schema C).

Das 2-Morpholinobicyclo[2.1.0]pentan-Derivat **2a** ergibt bei der Blitzthermolyse ein Gemisch von Methyl-4,4-dimethyl-1,2,5-hexatrien-3-carboxylat (**5a**), Methyl 7-Methyl-6-octen-2-ynoat (**4a**) und Methyl-*trans*-2,2-dimethyl-3-(2-oxopropyl)cyclopropan-1-carboxylat (**10**) im Verhältnis $\approx 1:3:3$ (Schema D). Die Verbindungen **4a** und **5a**, von denen **4a** unabhängig synthetisiert wurde, sind thermisch interkonvertierbar⁵. Das schon bekannte⁶ Cyclopropan-Derivat **10**, das offensichtlich durch Hydrolyse des entsprechenden Enamins entsteht, ist das Produkt der Vierringöffnung, die bei monocyclischen Vierring- β -aminoestern die sonst übliche thermische Reaktion darstellt⁴. Analoge Cyclopropan-Derivate treten bei der Thermolyse der tricyclischen Addukte nur in Spuren auf.



Schema D

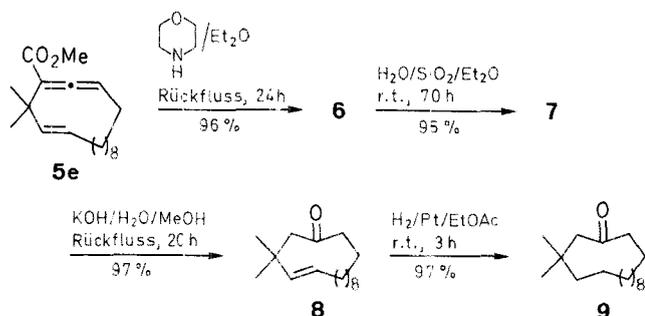
Wird die Thermolyse von **2e** bei 460°C bzw. 510°C durchgeführt, so isoliert man neben **5e** den β -Ketoester **7**, der offensichtlich durch Hydrolyse beim Chromatographieren über das intermediäre β -Aminoacrylat **6** entsteht (Schema E).



Schema E

Die Abspaltung von Morpholin findet folglich erst nach der stereoselektiv verlaufenden Vierringöffnung statt. Daß β -alkylierte β -Aminoacrylate ganz allgemein durch Blitzthermolyse zu Allencarbonsäure-estern reagieren, konnten wir anhand der Additionsprodukte von Morpholin mit Acetylcarbonsäure-estern nachweisen⁷. Der β -Ketoester **7** kann gemäß Scheme F auch aus dem Ester **5e** durch Addition von Morpholin (60 h bei Raumtemperatur) und darauffolgende Hydrolyse mittels feuch-

tem Kieselgel hergestellt werden (91%). Diese Addition verläuft bei Raumtemperatur langsam. Trotzdem empfiehlt es sich, für die Herstellung der Verbindungen **4** bzw. **5** das entstandene Morpholin möglichst bald, nach der Blitzthermolysen, aber schon bei tiefer Temperatur, zu entfernen. Alkalische Hydrolyse von **7** liefert *trans*-3,3-Dimethyl-4-cyclopentadecenon (**8**), und daraus entsteht durch katalytische Hydrierung mit nahezu quantitativer Ausbeute das neue 3-Methylmuscon (**9**, 3,3-Dimethylcyclopentadecanon).



Schema F

Die *gem*-Dimethyl-Verbindung **9** ist, im Gegensatz zu Muscon (3-Methylcyclopentadecanon), nicht chiral und zeigt folglich ein sehr vereinfachtes NMR-Spektrum. Die IR-Spektren (CCl₄) beider Verbindungen sind dagegen nahezu identisch⁸.

Elektrophile Cyclopropene, insbesondere die leicht zugänglichen 3,3-Dimethyl-Derivate, stellen also vielseitige Synthese-

bausteine dar, wie hier anhand von Reaktionen mit Enaminen gezeigt wird. Aus den Enamin-Addukten entstehen über einfache Reaktionen sowohl 3-Cyclopentenole, die als Teilstrukturen in wichtigen Naturstoffen vorkommen⁹, als auch neue Macrocyclen, zum Beispiel ein Cyclopentadecanon aus dem billigeren Cyclododecanon (45% Gesamtausbeute).

2-Morpholinobicyclo[2.1.0]pentan-Derivate **2a–e**; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Eine Lösung von 3,3-Dimethyl-3*H*-pyrazol-5-carbonsäure-methylester (ca. 5 mmol; siehe Tabelle 1) in Et₂O (100 mL) wird in einer Pyrexglas-Apparatur mit einem Philips Quecksilber-Hochdruckbrenner HPK 125 unter Argon bis zur stöchiometrischen N₂-Abspaltung belichtet (ca. 100 mL; 0.5 h).

Nach Einengen der so erhaltenen Lösung von *Methyl*-3,3-dimethylcyclopropen-1-carboxylat (**1**) im Rotationsverdampfer auf ca. 30 mL gibt man das Morpholin-enamin hinzu und läßt das Gemisch bei 20 °C reagieren (Enamin-Menge und Reaktionsdauer siehe Tabelle 1). Anschließend wird die Lösung 15 h mit H₂O (10 mL) bei 20 °C heftig gerührt. Die organische Schicht wird abgetrennt, mit gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und im Rotationsverdampfer eingedampft (25 °C/15 Torr). Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (60 g; Eluens: Hexan mit 2–5% Et₂O) gereinigt. Die Produkte **2** werden zuerst eluiert, die Michael-Addukte erst bedeutend später.

Solvolyse der 2-Morpholinobicyclo[2.1.0]pentan-Derivate **2a, b, c, e**; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Eine Lösung des 2-Morpholinobicyclo[2.1.0]pentan-Derivates **2a, b, c, e** (ca. 1 mmol; siehe Tabelle 2) wird unter heftigen Rühren mit 18%iger H₂SO₄ versetzt. Anschließend wird die wäßrige Schicht abgetrennt und mit Et₂O (2 × 10 mL) extrahiert. Die organischen Extrakte werden mit NaHCO₃-Lösung (10 mL) und mit gesättigter NaCl-Lö-

Tabelle 1. 1-Methoxycarbonyl-2,5,5-trimethyl-2-morpholinobicyclo[2.1.0]pentan (**2a**) und (m + 5)-Methoxycarbonyl-(m + 4, m + 4)-dimethyl-1-morpholinotricyclo[m.3.0.0^{(m+3),(m+3)}]alkane **2b–e**

Produkt	5-Methoxycarbonyl-3,3-dimethyl-3 <i>H</i> -pyrazol ^a [mg(mmol)]	Enamin [mg(mmol)]	Reaktionszeit (h)	Ausbeute [mg(%)]	mp ^b (°C)	Summenformel ^c	IR (CCl ₄) ^d ν (cm ⁻¹)	¹ H-NMR (CDCl ₃ /TMS) ^e δ, J (Hz)
2a	500 (3.25)	2-Morpholinopropen 536 (4.22)	15	345 (42) ^f	Öl	C ₁₄ H ₂₃ NO ₃ (253.3)	1720	1.12 (s, 3H); 1.20 (s, 3H); 1.40–1.88 (m, 3H); 1.64 (s, 3H); 2.25–2.42 (m, 2H); 2.58–2.78 (m, 2H); 3.63 (t, 4H, J = 5); 3.67 (s, 3H)
2b n = 1		1-Morpholinocyclopenten			Öl	C ₁₆ H ₂₅ NO ₃ (279.4)	1720	1.11 (s, 3H); 1.60 (s, 3H); 1.50–1.85 (m, 8H); 2.05–2.35 (m, 2H); 2.60–2.95 (m, 2H); 3.66 (s, 3H); 3.50–3.70 (m, 4H)
2b (m = 3)	703 (4.56) 846 (5.50)	770 (5.03) 765 (5.00)	20 24	332 (26) ^f 530 (38) ^g				
2c n = 2 (m = 4)	705 (4.57)	1-Morpholinocyclohexen 840 (5.03)	20	613 (47) ^f	Öl	C ₁₇ H ₂₇ NO ₃ (293.4)	1720	1.17 (s, 3H); 1.68 (s, 3H); 1.20–2.00 (m, 10H); 2.42 (m, 2H); 2.76 (m, 2H); 3.62 (t, 4H, J = 5); 3.65 (s, 3H)
2d n = 6 (m = 8)	770 (4.58)	1-Morpholinocyclodecen 119 (5.36)	80	661 (41) ^f	111–113	C ₂₁ H ₃₅ NO ₃ (349.5)	1720	1.07 (s, 3H); 1.67 (s, 3H); 1.00–4.00 (m, 29H); 3.65 (s, 3H)
2e n = 8 (m = 10)	844 (5.48)	1-Morpholinocyclododecen 1440 (5.73)	60	1493 (72) ^f	74–75	C ₂₃ H ₃₉ NO ₃ (377.6)	1715	1.04 (s, 3H); 1.61 (s, 3H); 1.70–1.90 (m, 2H); 1.00–2.00 (m, 22H); 2.50–2.65 (m, 2H); 3.65 (s, 3H); 3.40–3.80 (m, 4H)

^a Eingesetzte Vorstufe von **1**.

^b Die Schmelzpunkte sind mit einem Reichert Mikroskop bestimmt und nicht korrigiert.

^c Zufriedenstellende Mikroanalysen erhalten: C ± 0.23, H ± 0.20, N ± 0.32.

^d Gerät 457 (Perkin Elmer).

^e Gerät WP 200 (Bruker).

^f Bezogen auf eingesetztes Pyrazol-Derivat.

^g Bezogen auf eingesetztes Enamin.

sung (20 mL) gewaschen und danach getrocknet (MgSO₄). Das Solvens wird im Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand über Kieselgel (10 g) filtriert (Eluens: Hexan/Et₂O, 4:1).

Blitzthermolyse der 2-Morpholinobicyclo[2.1.0]pentan-Derivate 2c, d, e; allgemeine Arbeitsvorschrift:

Die Edukte **2c, d, e** werden durch ein erhitztes Quarzrohr (Länge 32 cm, Ø 3 cm) bei 0.005 Torr in eine mit flüssigem N₂ gekühlte Falle destilliert (siehe Tabelle 3). Unter diesem Druck und bei einer Badtemperatur von 70–160 °C benötigt dies ca. 1 h für 0.5–4 mmol Edukt. Das Destillat wird mit Et₂O (ca. 30 mL) aus der Kühlfalle entfernt und sofort mit H₂O gewaschen. Nach Waschen mit einer gesättigten NaCl-Lösung wird getrocknet (MgSO₄), das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand über Kieselgel (10 g/mmol Edukt) chromatographiert (Eluens: Hexan mit 1 % Et₂O).

Blitzthermolyse von 1-Methoxycarbonyl-2,5,5-trimethyl-2-morpholinobicyclo[2.1.0]pentan (2a):

Das Edukt **2a** (241 mg, 0.95 mmol) wird bei 600 °C und 0.003 Torr thermolysiert. Die Aufarbeitung wie bei der vorstehenden Arbeitsvorschrift ergibt 4 Fraktionen:

1. Fraktion: *Methyl-4,4-dimethyl-1,2,5-hexatrien-3-carboxylat (5a)*; Ausbeute: 17 mg (11 %); farbloses Öl.

C₁₀H₁₄O₂ ber. C 72.26 H 8.49
(166.2) gef. 72.30 8.64

IR (CCl₄): $\nu = 1935$ (C=C=C); 1720 (C=O); 1630 (C=C); 910, 840 cm⁻¹ (=CH).

¹H-NMR (CDCl₃/TMS): $\delta = 1.29$ (s, 6H); 3.71 (s, 3H); 4.99 (dd, 1H, $J = 10.5, 1$ Hz); 5.04 (dd, 1H, $J = 17, 1$ Hz); 5.15 (s, 2H); 6.04 (dd, 1H, $J = 17, 10.5$ Hz).

Tabelle 2. Methyl-4-hydroxy-2,5,5-trimethylcyclopenten-1-carboxylat (**3a**) und Methyl-(m+3)-hydroxy-(m+4,m+4)-dimethylbicyclo[m.3.0]alk-(m+5)-en-(m+5)-carboxylate **3b, c, e**

Edukt [mg(mmol)]	Produkt	18% H ₂ SO ₄ (mL) Temperatur	Solvens (mL) Reaktionszeit	Ausbeute [mg(%)]	mp ^b (°C)	Summenformel ^c	IR (CCl ₄) ^d ν (cm ⁻¹)	¹ H-NMR (CDCl ₃ /TMS) ^e δ, J (Hz)
2a 235 (0.93)	3a	10 80 °C	Benzol, 10 4 h	160 (94)	Öl	C ₁₀ H ₁₆ O ₃ (184.2)	3620, 3410, 1710, 1630	1.16 (s, 3H); 1.17 (s, 3H); 1.58 (s, 1H); 2.04 (t, $J = 1, 3$ H); 2.33 (ddq, 1H, $J = 18, 5.5, 1$); 2.72 (ddq, 1H, $J = 18, 6.5, 1$); 3.75 (s, 3H); 3.88 (dd, 1H, $J = 6.5, 5.5$)
2b 425 (1.52)	3b n = 1 (m = 3)	10 80 °C	Benzol, 10 12 h	310 (97)	Öl	C ₁₂ H ₁₈ O ₃ (210.3)	3620, 3490, 1712, 1650	1.13 (s, 3H); 1.27 (s, 3H); 1.63 (d, 1H, $J = 7$); 1.10–2.95 (m, 8H); 3.65 (dd, 1H, $J = 8, 7$); 3.72 (s, 3H)
2c 295 (1.01)	3c n = 2 (m = 4)	9 20 °C	Et ₂ O, 11 15 h	221 (98)	90–91	C ₁₃ H ₂₀ O ₃ (224.3)	3620, 3500, 1710, 1625	¹ H-NMR ^f : 1.04 (s, 3H); 1.20 (s, 3H); 1.10 (m, 1H); 1.16–1.41 (m, 2H); 1.68 (s, 1H); 1.74–1.88 (m, 3H); 2.19–2.31 (m, 2H); 3.35 (m, 1H); 3.46 (d, 1H, $J = 8$); 3.71 (s, 3H)
2e 128 (0.34)	3e n = 8 (m = 10)	4 112 °C	Toluol, 4 45 h	100 (95)	82–83	C ₁₉ H ₃₂ O ₃ (308.5)	3610, 3350, 1710, 1615	1.10 (s, 3H); 1.19 (s, 3H); 1.05–2.84 (m, 22H); 3.54 (d, 1H, $J = 7$); 3.74 (s, 3H)

^{b,d,e} Siehe Tabelle 1.

^c Zufriedenstellende Mikroanalysen erhalten: C ± 0.25 , H ± 0.10 .

^f Gerät AM 400 (Bruker).

Tabelle 3. Thermolyse der Verbindungen **2c, d, e**

Edukt [mg(mmol)]	Temperatur (°C)	Produkte	Ausbeute [mg (%)]	Summenformel ^c	IR (CCl ₄) ^d ν (cm ⁻¹)	¹ H-NMR (CDCl ₃ /TMS) ^e δ, J (Hz)
2c 201 (0.68)	600	4	62 (44)	C ₁₃ H ₁₈ O ₂ (206.3)	2225, 1710	1.64 (d, $J = 1, 3$ H); 1.74 (d, $J = 1, 3$ H); 1.40–2.40 (m, 6H); 2.70–2.95 (m, 2H); 3.76 (s, 3H); 5.26 (dq, 1H, $J = 9, 1$)
2d 166 (0.47)	590	5d n = 6	75 (61)	C ₁₇ H ₂₆ O ₂ (262.4)	1945, 1715, 975	1.28 (s, 3H); 1.37 (s, 3H); 1.20–1.65 (m, 10H); 1.95–2.25 (m, 4H); 3.71 (s, 3H); 5.38 (dt, 1H, $J = 15.5, 7$); 5.48 (dd, 1H, $J = 8, 6$); 5.65 (d, 1H, $J = 15.5$)
2e 182 (0.48)	600	5e n = 8	101 (72)	C ₁₉ H ₃₀ O ₂ (290.4)	1945, 1715, 970	1.20 (s, 3H); 1.37 (s, 3H); 1.10–2.20 (m, 18H); 3.71 (s, 3H); 5.41 (dt, 1H, $J = 15, 7$); 5.59 (t, 1H, $J = 6$); 5.82 (dt, 1H, $J = 15, 1.5$)
1476 (3.91)	510	5e 7	840 (74) 132 (11)	7 : C ₁₉ H ₃₂ O ₃ (308.5)	7 : 1750, 1700, 980	7 : 1.11 (s, 3H); 1.26 (s, 3H); 1.10–1.80 (m, 16H); 2.08 (q, 2H, $J = 6$); 2.49 (t, 2H, $J = 7.5$); 3.46 (s, 1H); 3.70 (s, 3H); 5.38 (dt, 1H, $J = 15.5, 6$); 5.68 (d, 1H, $J = 15.5$)
240 (0.64)	460	5e 7 2e	71 (38) 49 (25) 38 (16)			

^c Zufriedenstellende Mikroanalysen erhalten: C ± 0.28 , H ± 0.12 .

^{d,e} Siehe Tabelle 1.

2. Fraktion: *Methyl-7-methyl-6-octen-2-ynoat* (**4a**); Ausbeute: 51 mg (31%); farbloses Öl; identisch mit einer nach Lit.¹⁰ hergestellten authentischen Probe.

IR (CCl₄): $\nu = 2240$ (C \equiv C); 1720 cm^{-1} (C=O).

¹H-NMR (CDCl₃/TMS): $\delta = 1.63$ (s, 3H); 1.71 (s, 3H); 2.10 – 2.45 (m, 4H); 3.77 (s, 3H); 5.15 (t, 1H, $J = 6.5$ Hz).

3. Fraktion: 27 mg farbloses Öl, bestehend aus 3 ungetrennten, unidentifizierten Verbindungen.

4. Fraktion: *Methyl-trans-3,3-dimethyl-2-(2-oxopropyl)cyclopropan-1-carboxylat* (**10**); Ausbeute: 59 mg (28%); farbloses Öl; identisch mit dem β -Cyclopropylketon, das bei der Reaktion von 2-Morpholinopropen mit **1** nach wässriger Aufarbeitung neben dem Addukt **2a** entsteht.

C₁₀H₁₆O₃ ber. C 65.19 H 8.75
(184.2) gef. 65.28 8.86

IR (CCl₄): $\nu = 1740, 1720\text{ cm}^{-1}$ (C=O).

¹H-NMR (CDCl₃/TMS): $\delta = 1.12$ (s, 3H); 1.26 (s, 3H); 1.26 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz); 1.66 (m, 1H); 2.17 (s, 3H); 2.43 (dd, 1H, $J = 17, 7$ Hz); 2.57 (dd, 1H, $J = 17, 7$ Hz); 3.68 (s, 3H).

2-Methoxycarbonyl-3,3-dimethyl-4-cyclopentadecenon (**7**):

Eine Lösung von Morpholin (160 mg, 1.84 mmol) und 3-Methoxycarbonyl-4,4-dimethyl-1,2,5-cyclopentatrien (**5e**; 153 mg, 0.46 mmol) in Et₂O (8 mL) wird 24 h unter Rückfluß gekocht. Danach wird H₂O (10 mL) und Et₂O (10 mL) zugegeben. Die organische Phase wird abgetrennt, mit gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Das Solvens wird abgezogen, der Rückstand (Ester **6**; 190 mg, 96%) zu einer Aufschlämmung von Kieselgel (10 g) und H₂O (3 Tropfen) in Et₂O (20 mL) gegeben und dieses Gemisch 70 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird filtriert, das Filtrat mit gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen und getrocknet (MgSO₄) und das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (4 g; Eluens: Hexan + 2% Et₂O) gereinigt; Ausbeute: 130 mg (91%, bezogen auf **5e**); Öl.

2-Methoxycarbonyl-3,3-dimethyl-1-morpholino-1,4-cyclopentadecadien (**6**; 2 nicht getrennte Isomere im Verhältnis 1:1):

IR (CCl₄): $\nu = 1725, 1740$ (C=O); 1635 (C=C); 980 cm^{-1} (=CH).

¹H-NMR (CDCl₃/TMS): $\delta = 1.10$ – 1.60 (m, 22H); 1.90 – 2.30 (m, 4H); 2.78 (t, 4H, $J = 4.5$ Hz); 3.55 – 3.80 (m, 4H); 3.65 (s, 3H, Isomer 1); 3.75 (s, 3H, Isomer 2); 5.20 – 5.57 (m, 2X, 1H); 5.68 (d, 1H, $J = 16$ Hz, Isomer 1); 5.92 (d, 1H, $J = 16$ Hz, Isomer 2).

3,3-Dimethyl-4-cyclopentadecenon (**8**):

Zu einer Lösung von Ketoester **7** (130 mg, 0.42 mmol) in MeOH (10 mL) gibt man eine Lösung von KOH (1 g) in H₂O (10 mL) und erhitzt die Mischung 20 h unter Rückfluß. Anschließend wird H₂O (20 mL) zugegeben, mit Et₂O (3 \times 10 mL) extrahiert, die organische Phase mit gesättigter NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen und getrocknet (MgSO₄). Nach Abziehen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer (25°C/15 Torr) verbleibt als Rückstand das Produkt **8**; Ausbeute: 103 mg (97%); Öl.

C₁₇H₃₀O ber. C 81.54 H 12.07
(250.4) gef. 81.35 11.98

IR (CCl₄): $\nu = 1710$ (C=O); 975 cm^{-1} (=CH).

¹H-NMR (CDCl₃/TMS): $\delta = 1.09$ (s, 6H); 1.15 – 1.50 (m, 12H); 1.56 (m, 4H); 2.05 (q, 2H, $J = 6.5$ Hz); 2.37 (t, 2H, $J = 7$ Hz); 2.38 (s, 2H); 5.30 (dt, 1H, $J = 16, 6.5$ Hz); 5.58 (d, 1H, $J = 16$ Hz).

3,3-Dimethylcyclopentadecanon (3-Methylmuscon, **9**):

Das ungesättigte Keton **8** (103 mg, 0.41 mmol) wird in EtOAc (10 mL) gelöst und bei Raumtemperatur unter Normaldruck in Gegenwart von PtO₂ (5 mg) hydriert. Nach 3 h ist die stöchiometrische Menge H₂ (8.7 mL) verbraucht. Die Mischung wird filtriert und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abgezogen (25°C/15 Torr). Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (4 g; Eluens: Hexan mit 1% Et₂O) gereinigt; Ausbeute 101 mg (97%); mp 25°C.

C₁₇H₃₂O ber. C 80.88 H 12.78
(252.4) gef. 80.68 12.68

IR (CCl₄): $\nu = 1715\text{ cm}^{-1}$ (C=O).

¹H-NMR (CDCl₃/TMS): $\delta = 0.98$ (s, 6H); 1.10 – 1.72 (m, 22H); 2.33 (s, 2H); 2.38 (t, 2H, $J = 6.5$ Hz).

Received: 13 February 1989; revised: 3 July 1989

- (1) Dietrich-Buchecker, C., Franck-Neumann, M. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 751.
- (2) Zum Beispiel bei Pyrethroid-Synthesen: Franck-Neumann, M., Miesch, M., Kempf, H. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 845, 853.
- (3) Franck-Neumann, M., Miesch, M., Kempf, H. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5215.
- (4) Stork, G., Landesman, H. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5128. Fleming, I., Harley-Mason, J. *J. Chem. Soc.* **1964**, 2165.
- (5) Ähnliche [3,3] sigmatrope Umlagerungen sind bekannt: Huntsman, W. D., De Boer, J. A., Woosley, M. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 5846.
- (6) Muljiani, Z., Deshmukh, A. R. A. S., Joshi, V. S. *Synth. Commun.* **1984**, *14*, 1239.
- (7) Kempf, H. *Thèse de Doctorat-ès-Sciences*, U.L.P. Strasbourg, 1985.
- (8) Eine authentische Probe Muscon haben wir von der Firma Firmenich (Genève) erhalten, wofür wir uns bedanken.
- (9) Totalsynthesen von verschiedenen cyclopentanoïden Terpen-Naturstoffen wie Hirsuten, Silphinen und Illudin M sind im Gang. Eine 3,3-Dimethylcyclopentan-Anellierung, die ebenfalls über Bicyclo[2.1.0]pentan-Derivate verläuft, wurde in jüngster Zeit von de Meijere et al.¹¹ veröffentlicht. Sie beruht auf einer photochemischen [2+2]Cycloaddition von 3,3-Dimethylcyclopropen als Lösungsmittel an 2-Cyclohexenone und 2-Cyclopentenone (Ausbeute 14–22%). Durch Behandlung der carbonyl-geschützten Bicyclo[2.1.0]pentane mit Hg(OAc)₂ und nachfolgende reduktive Demercurierung entstehen, jedoch ohne Regioselectivität *endo*-Hydroxycyclopentane (42–47%). Die *endo*-Konfiguration der Alkohole sowie das Versagen der elektrophilen Öffnung bei Cyclopentenon-Addukten gibt jedoch dieser Methode nur eine eingeschränkte Anwendungsbreite, zumindest was die Synthese von cyclopentanoïden Terpen-Naturstoffen betrifft.
- (10) Shen, C. C., Ainsworth, C. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 83.
- (11) Mißlitz, U., Primke, H., de Meijere, A. *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 537.