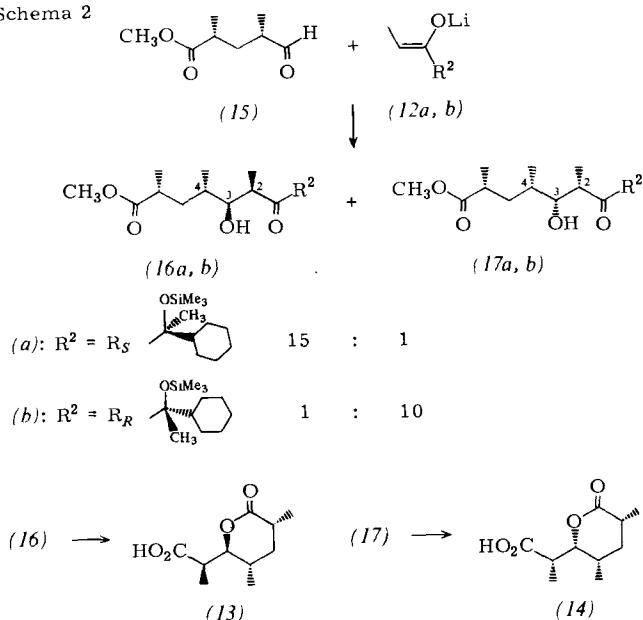


Schema 2



Also kann dieses neue, leicht zugängliche Reagens dazu verwendet werden, die 3,4-Stereochemie von Aldoladdukten mit hoher Diastereoselektion zu kontrollieren, was bisher nicht möglich war.

Eingegangen am 2. Januar,  
ergänzt am 16. Mai 1980 [Z 504]

- [1] H. B. Kagan, J. C. Fiaud, Top. Stereochem. 10, 175 (1978); J. D. Morrison, H. S. Mosher: Asymmetric Organic Reactions, Prentice-Hall, Engelwood Cliffs, N. J., 1971; K. Mislow: Introduction to Stereochemistry, W. A. Benjamin, New York, 1966.
- [2] C. H. Heathcock, C. T. White, J. Am. Chem. Soc. 101, 7076 (1979); C. H. Heathcock, M. C. Pirrung, C. T. Buse, J. P. Hagen, S. D. Young, J. E. Sohn, ibid. 101, 7077 (1979).
- [3] Ein Umriß dieser Arbeit wurde von S. M. am 20. November 1979 an der University of Virginia vorgetragen.
- [4] S:  $[\alpha]_D^{25} = +36.5$  (c 1.525,  $C_2H_5OH$ ), R:  $[\alpha]_D^{25} = -36.7$  (c 2.932,  $C_2H_5OH$ ). Die Literaturdaten für die spezifischen Drehungen der S- und R-Säure sind:  $[\alpha]_D^{10.5} = +37.7$  (c 3.500,  $C_2H_5OH$ ) und  $[\alpha]_D^{10.5} = -37.7$  (c 3.354,  $C_2H_5OH$ ); A. McKenzie, G. W. Clough, J. Chem. Soc. 97, 1016 (1910).
- [5] Von Dr. T. Sato hergestellt. (2a):  $[\alpha]_D^{25} = -125.9$  (c 1.290,  $CH_2Cl_2$ ), (2b):  $[\alpha]_D^{25} = +125.5$  (c 1.535,  $C_2H_5Cl_2$ ); beide Produkte NMR-spektroskopisch mit Eu(hfbc) optisch rein.
- [6] D. J. Cram, F. D. Greene, J. Am. Chem. Soc. 75, 6005 (1953), beschrieben die Herstellung von (3) mit nicht spezifizierter optischer Reinheit.
- [7] Der Gebrauch der Bezeichnungen „*threo*“ und „*erythro*“ ist oft verwirrend. Hier werden zwei Substituenten auf der gleichen Seite (Gerüst in Zickzakanordnung) als „*syn*“-ständig, solche auf entgegengesetzten Seiten als „*anti*“-ständig bezeichnet.
- [8] Neuere Beispiele: a) S. Masamune, S. Mori, D. E. Van Horn, D. W. Brooks, Tetrahedron Lett. 1979, 1665; M. Hirama, S. Masamune, ibid. 1979, 2229; b) R. W. Hoffmann, H. J. Zeiss, Angew. Chem. 91, 329 (1979); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 18, 306 (1979); c) C. T. Buse, C. H. Heathcock, J. Am. Chem. Soc. 99, 8109 (1977).
- [9] Dies wurde früher auf die verschiedenen möglichen Konformationen der  $\alpha$ -Substituenten zurückgeführt (Cram-, Cornforth-, Karabatos- und Felkin-Modell, siehe [1]).
- [10] Überraschenderweise bevorzugt der Aldehyd (3) den Anti-Cram-Angriff der Enolate (vgl. Tabelle 1). Frühere Beispiele für dieses Verhalten findet man in [11].
- [11] M. Hirama, D. S. Garvey, L. D.-L. Lu, S. Masamune, Tetrahedron Lett. 1979, 3937.
- [12] Obwohl die Verbindungen (8)-(11) 2,3-syn-Stereoisomere sind [7], wurden die absoluten Konfigurationen dieser Chiralitätszentren nicht eindeutig bestimmt.
- [13] Die entsprechenden Ethylketone wurden aus R- und S-Hexahydrotralactinsäure ( $[\alpha]_D^{25} = -15.9$  (c 1.240,  $C_2H_5OH$ ) bzw.  $[\alpha]_D^{25} = +16.3$  (c 1.690,  $C_2H_5OH$ )) auf gleiche Weise wie (2a) erhalten.
- [14] Der Aldehyd (15) wurde aus dem optisch reinen Monomethylester der meso-2,3-Dimethylglutarsäure ( $[\alpha]_D^{25} = -4.61$  (c 7.050,  $CHCl_3$ ) hergestellt.

[15] Die Lactonsäuren (13) und (14) wurden aus den entsprechenden Aldoladdukten hergestellt durch: a) Lactonisierung mit Trifluoressigsäure/Methanol/Dichlormethan, b) Reduktion mit  $Zn(BH_4)_2$ , c) Oxidation mit Jones-Reagens.

### cis-/trans-Tris-[2.1.1]-σ-homobenzoole; Synthesen und Stereochemie der [ $\sigma$ 2 + $\sigma$ 2 + $\sigma$ 2]-Cycloreversionen<sup>\*\*</sup>

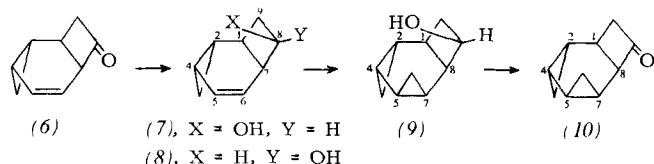
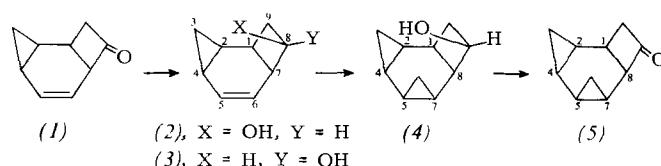
Von Horst Prinzbach, Hans-Peter Schal, Dieter Hunkler und Hans Fritz<sup>†</sup>

Professor Wolfgang Lüttke zum 60. Geburtstag gewidmet

*cis-/trans*-Isomere Tris-[2.1.1]-σ-homobenzoole unterscheiden sich in ihrer Bereitschaft zur [ $\sigma$ 2 +  $\sigma$ 2 +  $\sigma$ 2]-Cycloreversion. Diese – präparativ folgenreiche – Differenzierung ist stereoelektronisch bedingt und sollte sich bei Übergangszuständen mit mehr als neun Ringgliedern zunehmend zugunsten der *trans*-Verbindungen ändern. So konnte für die Tris-[2.1.1]-, Tris-[2.2.1]- und Tris-[2.2.2]-Gerüste<sup>[1]</sup> erwartet werden, daß bei insgesamt ansteigenden Aktivierungsbarrieren zunehmend auch die *trans*-Verbindungen eine [ $\sigma$ 2 +  $\sigma$ 2 +  $\sigma$ 2]-Cycloreversion eingehen<sup>[2]</sup>. Fraglich war allerdings, ob die „trishomoaromatische“ Stabilisierung in den stereoisomeren zehn-, elf- bzw. zwölfgliedrigen Übergangszuständen ausreichen würde, um die „internen“ Cycloreversionsprozesse gegenüber „externen“ Konkurrenzreaktionen zu begünstigen.

Für die ersten Thermolysestudien mit Tris-[2.1.1]-Systemen haben wir aus den Bis-[2.1]-Ketonen (1) und (6)<sup>[3]</sup> die *cis-/trans*-isomeren Tris-[2.1.1]-Ketone (5) bzw. (10) synthetisiert. Die CO-Funktion sollte in (1) und (6) die Homologisierung sterisch erleichtern und in den erwarteten Thermolyseprodukten (12) bzw. (14) die für die entsprechenden 1,4,7-Cyclodecatriene typische Cope-Reaktion erschweren. Das Keton (5) interessiert zudem als potentielle Vorstufe für das noch unbekannte *cis*-Tris-[2.1.1]-Grundgerüst.

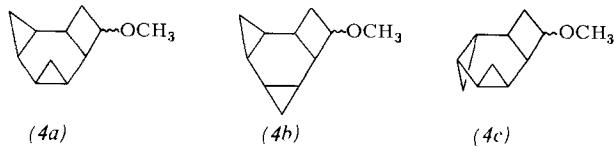
Die Cyclopropanierung von (1) und (6) macht die bekannten Schwierigkeiten<sup>[4]</sup>. Erst nach Reduktion zu den *endo*-Alkoholen (2) bzw. (7) konnten brauchbare – wenngleich nicht immer voll reproduzierbare – Ergebnisse erzielt werden. (2) und (3) im Verhältnis 6:1 bzw. 10:1 werden aus (1) mit  $NaBH_4$  bzw. Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) (Gesamtausbeute jeweils 94%) erhalten. Aus (6) entsteht mit  $NaBH_4$  praktisch reines (7) (<5% (8), insgesamt ca. 90%). Nach einer modifizierten Conia-Rezeptur<sup>[5]</sup> gewinnt man



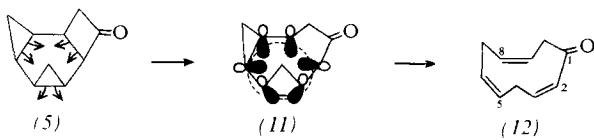
[\*] Prof. Dr. H. Prinzbach, Dipl.-Chem. H.-P. Schal, Dr. D. Hunkler, Prof. Dr. H. Fritz  
Lehrstuhl für Organische Chemie der Universität  
Albertstraße 21, D-7800 Freiburg

[\*\*] Diese Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie unterstützt. Wir danken Dr. H. Mader, BASF, für zahlreiche GC/MS-Messungen.

aus (2) in ca. 50–60% Ausbeute ein Gemisch von Alkoholen und ihren Methylethern, die durch PSC ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{SiO}_2$ ) getrennt werden müssen. Hauptprodukt (40%) ist der *endo*-[2.1.1]-Alkohol (4), daneben konnten die Methylether (4a) und (4b) identifiziert werden. Mit vergleichbarer Ausbeute (50–60%) wird (7) von der Seite der OH-Gruppe zu (9) und dem Nebenprodukt (4c) cyclopropaniert. Nach Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 20 °C) isoliert man in jeweils ca. 60% Ausbeute die farblosen, öligen Ketone (5) und (10) ( $^1\text{H-NMR}$ -Daten siehe Tabelle 1).

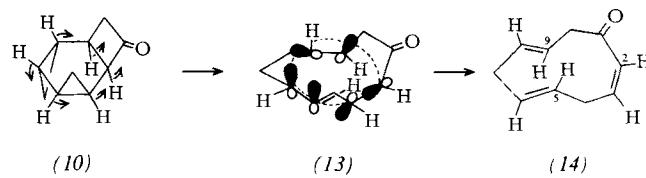


Das *cis*-Keton (5) ist in  $\text{CCl}_4$ -Lösung bis ca.  $120^\circ\text{C}$  beständig; bei höheren Temperaturen ( $t_{1/2}(150^\circ\text{C})=40\text{ min}$ ) wandelt es sich quantitativ (DC, GC,  $^1\text{H-NMR}$ ) in das konformativ flexible *Z,Z*-2,5,8-Cyclodecatrien-1-on (12) um. Diese Einheitlichkeit bleibt auch bei der Gasphasenpyrolyse ( $350^\circ\text{C}$ ; Quarzrohr)<sup>[6]</sup> gewahrt (keine aus der Spaltung „externer“ Bindungen resultierenden Produkte wie Keten oder Cyclooctatrien<sup>[2]</sup>). Aus den zwischen  $135$  und  $160^\circ\text{C}$  in entgasten Proben gemessenen ( $^1\text{H-NMR}$ ) und nach dem Geschwindigkeitsgesetz erster Ordnung ausgewerteten kineti-



schen Daten errechnen sich die Parameter  $E_a = 140 \pm 2$   $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$  ( $\lg A = 13.8$ ) und  $\Delta H^{\ddagger} = 137 \pm 2$   $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$  ( $\Delta S^{\ddagger} = 8 \pm 3$   $\text{JK}^{-1} \cdot \text{mol}^{-1}$ )<sup>[7]</sup>. Einheitlichkeit und relative Leichtigkeit der Umwandlung (5) → (12) lassen wenig Zweifel an einem kooperativen Verlauf [(11)]; der Unterschied zu den für das *cis*-Tris-[1.1.1]-Grundgerüst abgeschätzten kinetischen Daten ( $E_a = 100 - 126$   $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ )<sup>[8a]</sup> spiegelt neben verringelter H/H-Transanularspannung im Edukt auch den geringeren „bent-bond“-Charakter des Vierrings wider.

(10) ist kinetisch sehr viel beständiger als (5): In Lösung ( $\text{CCl}_4$ ) ist bei  $200^\circ\text{C}$  nach 2 h noch keine Veränderung erkennbar ( $^1\text{H-NMR}$ ). Bei  $300^\circ\text{C}$  (Gasphase) und 50% Umsatz werden (GC/MS- und  $^1\text{H-NMR-Analyse}$ ) 88% des Z,E,E-Trienons (14) und 5% (12) neben mindestens zwei weiteren, bei der Thermolyse von (5) nicht auftretenden Spurenkomponenten gebildet<sup>[9]</sup>. Bei  $350^\circ\text{C}$  und 75% Umsatz ändert sich das (14):(12)-Verhältnis auf 77:8 (es ist noch nicht geklärt, ob (14) zu (12) isomerisiert). Da die beiden



restlichen, aus „verbotenen“ Wegen hervorgehenden 2,5,8-Cyclodecatrien-1-one stabiler als (14) sein sollten, darf als wahrscheinlich gelten, daß in (10) eher ausschließlich als nur hochselektiv eine Bindung disrotatorisch und zwei Bindungen konrotatorisch geöffnet werden. Die in zehngliedrigen Ringen ungewöhnliche *Z,E,E*-Konfiguration von (14) bedingt hohe sterische Spannung und konformative Hinderung (siehe Tabelle 1). Daß 5-H/9-H trotz der gegenseitigen Kompression eine relativ hohe chemische Verschiebung (Tabelle 1) aufweisen, dürfte auf anisotrope Einflüsse zurückgehen, wie sie in der hier formulierten Konformation zum Ausdruck kommen. Unter diesen sterischen Aspekten erhält der „tris-homoaromatische“ Übergangszustand (13) (C-2/C-4 disrotatorisch, C-1/C-8 und C-5/C-7 konrotatorisch) den Vorzug. Für diese Variante der „symmetrieerlaubten“ [ $\omega_2 + \omega_2 + \omega_2$ ]-Cycloreversion läßt sich im Modell – wenngleich später auf der Reaktionskoordinate als bei (5) → (12) – in der Tat eine recht effiziente Überlappung zwischen den sechs potentiellen  $sp^2$ -Zentren absehen. (10) isomerisiert leichter als das von *de Meijere et al.*<sup>[8b]</sup> studierte *trans*-Tris-[1.1.1]-Grundgerüst; diese Beobachtung ist in Einklang mit der auf konzertierte Verlauf basierenden Prognose. Die für (10)<sup>[8]</sup> und andere *trans*-Tris-[1.1.1]-Gerüste<sup>[10]</sup> formulierte dreifache Disrotation wird allerdings fragwürdig. Zusammen mit (5) → (12) kann die Umwandlung (10) → (14) als besonders eindrucksvolles Beispiel für die Begünstigung kooperativer Prozesse in Tris- $\sigma$ -homobenzol-Gerüsten gelten. Diese Begünstigung

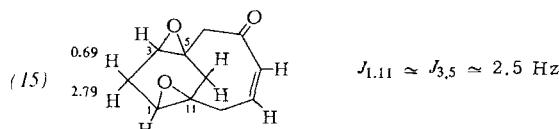
Tabelle 1.  $^1\text{H}$ -NMR-Daten ( $\text{CDCl}_3$ )

[a] 60 °C; bei ca. 25 °C sind vor allem die 4-H-, 10-H-Signale stark verbreitert.

geht so weit, daß auch Cyclobutanringe in trishomokonjugierten Systemen partizipieren<sup>[11]</sup>. Demnach bieten sich die Ketone (5) und (10) oder deren Derivate, z. B. die Alkohole (4) und (9), als Vorstufen ( $\sigma$ -Route) der bisher nicht nachweisbaren zehngliedrigen Trishomotropylium-Ionen an.

Eingegangen am 28. November 1979 [Z 510]

- [1] G. McMullen, G. Sedelmeier, R. Hildebrand, H. Fritz, H. Prinzbach, Tetrahedron Lett. 1979, 3847; zit. Lit.
- [2] Beispiel: Anders als bei den *cis*-/*trans*-isomeren Bis-[2.1]-Verbindungen (1) und (6) hat bei den homologen Bis-[2.2]-Verbindungen die thermische [ $,2+2+2$ ]-Cycloreversion im *trans*-Isomer eine vergleichbare Chance [3].
- [3] H. Prinzbach, H.-P. Schal, D. Hunkler, Tetrahedron Lett. 1978, 2195; H. Prinzbach, Chimia 33, 332 (1979); H.-P. Schal, geplante Dissertation, Universität Freiburg.
- [4] H. Prinzbach, H.-P. Böhm, S. Kagabu, V. Wessely, H. Vera Rivera, Tetrahedron Lett. 1978, 1243, zit. Lit.
- [5] J. M. Denis, C. Girard, J. M. Conia, Synthesis 1972, 549.
- [6] R. Schwesinger, H. Fritz, H. Prinzbach, Chem. Ber. 112, 3318 (1979), zit. Lit.; Dr. G. McMullen danken wir für die Gasphasenexperimente.
- [7] Zum Vergleich: Cyclobutanon zerfällt bei der Gasphasenpyrolyse ( $353 \pm 20^\circ\text{C}$ ;  $\lg A = 14.53$ ,  $E_a = 217 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ ) unter vergleichbarer  $\alpha(\text{C}-\text{C})$ - und  $\beta(\text{C}-\text{C})$ -Homolyse in Keten und Ethylen; M. N. Das, F. Kern, T. D. Coyle, W. D. Walters, J. Am. Chem. Soc. 76, 6271 (1954); S. W. Benson, H. E. O'Neal, Nat. Stand. Ref. Data Ser. Nat. Bur. Stand. 21, 283 (1970).
- [8] a) J. Spanget-Larsen, R. Gleiter, Angew. Chem. 90, 461 (1978); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 17, 441 (1978), zit. Lit.; b) W. Spielmann, D. Kaufmann, A. de Meijere, ibid. 90, 470 (1978) bzw. 17, 440 (1978), zit. Lit.
- [9] (12) und (14) ergeben bei der Hydrierung Cyclodecanon. Die sterischen Verhältnisse wurden vor allem aus den  $^1\text{H-NMR}$ -Daten (Tabelle 1) abgeleitet. Die *Z,E,E*-Konfiguration von (14) folgt auch aus Epoxidierungsexperimenten (*m*-Chlorperbenzoësäure,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , 2 h). Dabei wird u. a. das *syn*-Diepoxid (15) isoliert, dessen Struktur durch  $^1\text{H-NMR}$ -Analyse (360 MHz,  $60^\circ\text{C}$ ) gesichert ist.



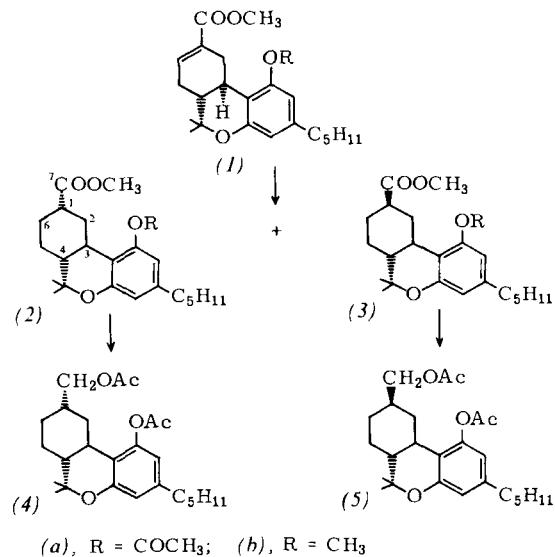
- [10] H. Prinzbach, H. Fritz, H. Hagemann, D. Hunkler, S. Kagabu, G. Philippoussian, Chem. Ber. 107, 1971 (1974).
- [11] R. C. Haddon, Tetrahedron Lett. 1974, 4303, zit. Lit.

### Basekatalysierte Umwandlung einer äquatorialen in eine axiale Methoxycarbonylgruppe aufgrund einer Substituenten-1,5-Fernwirkung\*\*

Von Raphael Mechoulam, N. Lander, I. Tamir, Z. Ben-Zvi und Y. Kimmel\*

Für eine Struktur/Wirkungs-Untersuchung benötigten wir die beiden isomeren Diacetate (4) und (5) von 7-Hydroxy-1,2,3,4,5,6-hexahydrocannabinol. Dazu reduzierten wir *O*-Acetyl-2,3,4,5-tetrahydrocannabinol-7-säure-methylester (1a)<sup>[1]</sup> katalytisch zu den Hexahydroderivaten (2a) und (3a), die chromatographisch getrennt wurden. Weitere Reduktion mit  $\text{LiAlH}_4$  ergab die Alkohole, die sich zu (4) bzw. (5) acetylieren ließen<sup>[2]</sup>. Die Ether (2b) und (3b) konnten durch Hydrogenierung von (1b) erhalten werden<sup>[3]</sup>; die Reaktion (2a) → (2b) gelang nach Standardmethoden.

(2a) und (3a) wurden in getrennten Ansätzen 16 h mit Natriummethanolat in wasserfreiem Benzol zum Sieden erhitzt; anschließend wurde acetyliert. Überraschenderweise wandelt sich dabei der äquatoriale Ester (3a) in den axialen Ester



(2a) um, der sich unter diesen Bedingungen nicht verändert (zur stereochemischen Zuordnung siehe Tabelle 1).

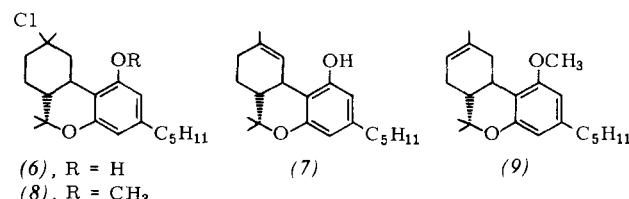
Nach Harvey et al.<sup>[2]</sup> ist die Methoxycarbonylgruppe in (2a) axial angeordnet. Wir konnten dies bestätigen und die Konfiguration von C-7 für (2a), (2b), (3a), (3b), (4) und (5) durch weitere NMR-Daten zuordnen (Tabelle 1). In (4) und (5) sind die beiden Protonen H-7 – offenbar wegen gehinderter Rotation der 7-Methylengruppe – nicht äquivalent.

Tabelle 1. Einige NMR-Daten der Verbindungen (2a), (2b), (3a), (3b), (4) und (5) ( $\delta$ -Werte, vgl. [4–6] [a]).

Verb.	$^{13}\text{C-NMR}$		$^1\text{H-NMR}$		
	C-7	H-1	H-2 (äq)	H-3	H-7
(2a)	174.135 (ax)		3.18	1.77	
(2b)			3.52	1.76	
(3a)	175.496 (äq)		2.97	1.94	
(3b)			3.31	1.93	
(4)	65.535 (ax)	2.15 [b]			4.17 [c]
(5)	68.385 (äq)	1.89 [b]			3.92 [c]

[a] 15.08 MHz- $^{13}\text{C-NMR}$ , Standard TMS; 270 MHz- $^1\text{H-NMR}$ , in  $\text{CDCl}_3$ . [b] Nach Einstrahlung der Resonanzfrequenz der störenden Protonen bestimmt. [c] Oktett, das sich nach Einstrahlung zu einem Quartett mit typischem AB-Muster vereinfacht;  $J = 10.6 \pm 0.2 \text{ Hz}$ .

Im Gegensatz zur *O*-Acetylverbindung (2a) (mit axialer Estergruppe), die sich nicht umlagert, bildet die entsprechende *O*-Methylverbindung (2b) unter den gleichen Bedingungen (s. o.) das Isomer (3b) (mit äquatorialer Estergruppe), das unter diesen Bedingungen stabil ist. Die ungewöhnliche Umwandlung der äquatorialen Methoxycarbonylgruppe in (3a) in die axiale in (2a) scheint von der Anwesenheit des fünf Kohlenstoffatome entfernten potentiellen Phenolat-Ions abzuhängen.



Eine Reaktion am Cannabinol-Gerüst, deren Verlauf ebenfalls von der freien Phenolgruppe gelenkt wird, ist die Dehydrochlorierung von 1-Chlor-hexahydrocannabinol (6) mit starken Basen zu (7)<sup>[7]</sup>. Mit Kalium-*tert*-pentylalkoholat

[\*] Prof. Dr. R. Mechoulam, Dr. N. Lander, Dr. I. Tamir, Dr. Z. Ben-Zvi, Y. Kimmel  
Department of Natural Products, Hebrew University, Pharmacy School  
Jerusalem (Israel)

[\*\*] Diese Arbeit wurde vom US-National Institute of Drug Abuse unterstützt.