



C (45) Patenttiyhdistys
Patenttihallitus 10 10 1939

(51) Kv.Ik.⁴/Int.Cl.⁴ C 07 D 493/08

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansökning	844309
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	02.11.84
(24) Alkuperä - Giltighetsdag	27.02.84
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	02.11.84
(44) Nähtäväksipäivä ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.06.89
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	PCT/N084/00013
(32) (33) (31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet	15.03.83
Norja-Norge(N0)	830902

(71) Borregaard Industries Limited, Sarpsborg, Norja-Norge(N0)

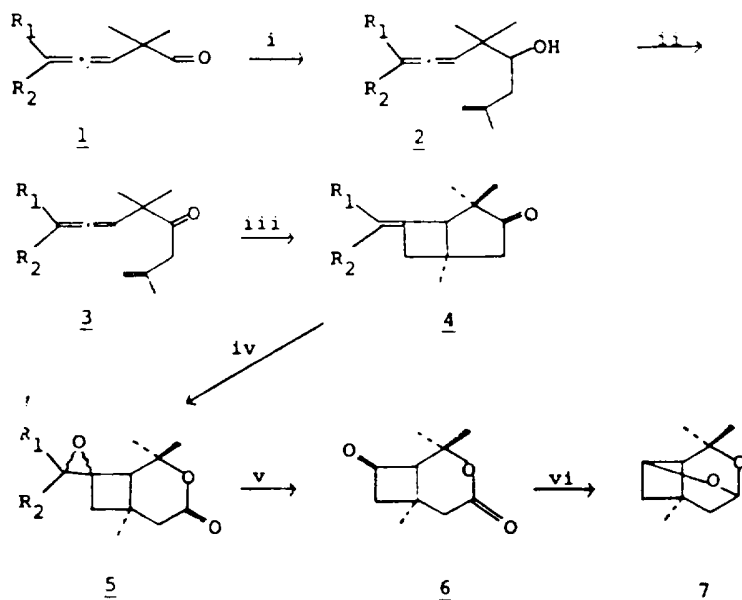
(72) Lars Skattebøl, Oslo, Yngve Stenström, Oslo, Norja-Norge(N0)

(74) Oy Kolster Ab

(54) Menetelmä lineatiinin valmistamiseksi - Förfarande för framställning av lineatin

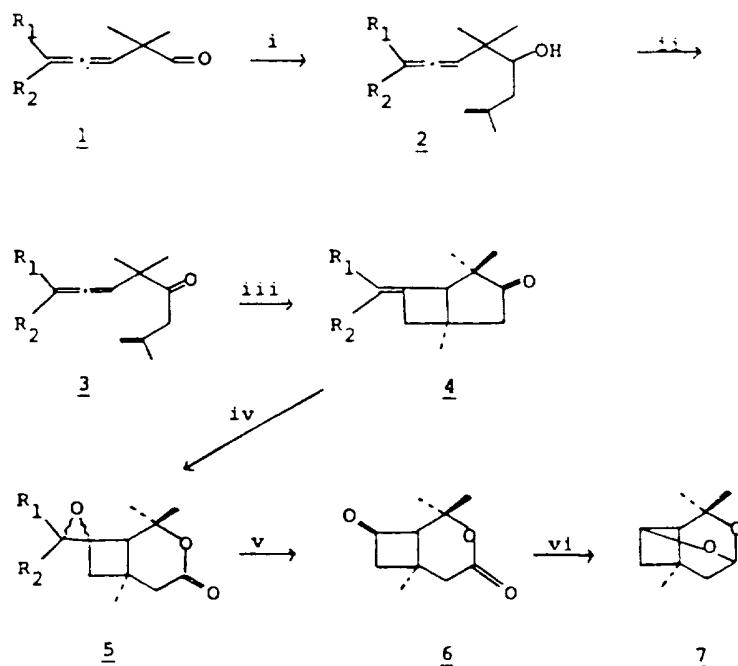
(57) Tiivistelmä

Keksinnön kohteena on uusi menetelmä feromoni-aktiivisen yhdisteen lineatiini (3,3,7-trimetyyli-2,9-dioksatriisyklo[3.3.1.0^{4,7}]-nonaani) valmistamiseksi saattamalla 2,2-dimetyyli-3,4-pentadienaali, jolla on kaava 1, jossa R₁ ja R₂ on kumpikin vety tai alempi alkyyli, reagoimaan β-metyyliallyylimagnesiumhalidien kanssa; muodostunut 2,5,5-trimetyyliokta-1,6,7-trien-4-oli-johdannainen, jolla on kaava 2 saatetaan hapetukseen, joka ei vaikuta kaksoissidoksiin; muodostunut 2,5,5-trimetyyliokta-1,6,7-trien-4-oni-johdannainen, jolla on kaava 3, saatetaan pyrolyysiin; muodostunut 1,4,4-trimetyyli-6-metyleenibisyklo[3.2.0]heptan-3-oni-johdannainen, jolla on kaava 4, hapetetaan; syntynyt 5,5,9-trimetyyli-2,6-dioksa-7-oksa-bisyklo[4.2.0]-oktyylispiro[2.7]-dekaani-johdannainen, jolla on kaava 5, hapetetaan; syntynyt 1,5,5-trimetyyli-4-oksa-bisyklo[4.2.0]-oktaani-3,7-dioni, jolla on kaava 6, pelkistetään sinänsä tunnetulla tavalla lineatiiniksi, jolla on kaava 7. Yhdisteet 2, 3, 4 ja 5 ovat uusia.



(57) Sammandrag

Uppfinningen avser ett nytt förfarande för framställning av den feromon-aktiva föreningen linatin (3,3,7-trimetyl-2,9-dioxatricyklo-[3,3,1,0^{4,7}]-nonan), genom att reagera en 2,2-dimetyl-3,4-pentadienal med formeln 1, där R₁ och R₂ båda är väte eller lägre alkyl, med β -metylallylmagnesiumhalid; det bildade 2,5,5-trimetylokta-1,6,7,-trien-4-ol-derivatet med formeln 2 underkastas oxidation som inte påverkar dubbelbindningarna; det bildade 2,5,5-trimetylokta-1,6,7,-trien-4-on-derivatet med formeln 3 underkastas pyrolysl; det bildade 1,4,4-trimetyl-6-metylenbicyklo[3,2,0]-heptan-3-on-derivatet med formeln 4 oxideras; det resulterande 5,5,9-trimetyl-2,6-dioxa-7-oxo-bicyklo[4,2,0]oktylspiro[2,7]-dekand-derivatet med formeln 5 oxideras; den resulterande 1,5,5,-trimetyl-4-oxa-bicyklo[4,2,0]-oktan-3,7-dionen med formeln 6 reduceras på ett i och för sig känt sätt till lineatin med formeln 7. Föreningarna 2,3,4 och 5 är nya.



Menetelmä lineatiinin valmistamiseksi

On tunnettua, että lineatiini on feromoni, joka houkuttelee puoleensa tiettyjä ambrosia-kuoriaislajeja (Trypodendron). Tämä puoleensavetävyys on erityisen voimakas kun lineatiinia käytetään sekoitettuna tiettyjen muiden kemiallisten aineiden kanssa, esimerkiksi kuten on kuvattu norjalaisessa patentissa 144 029.

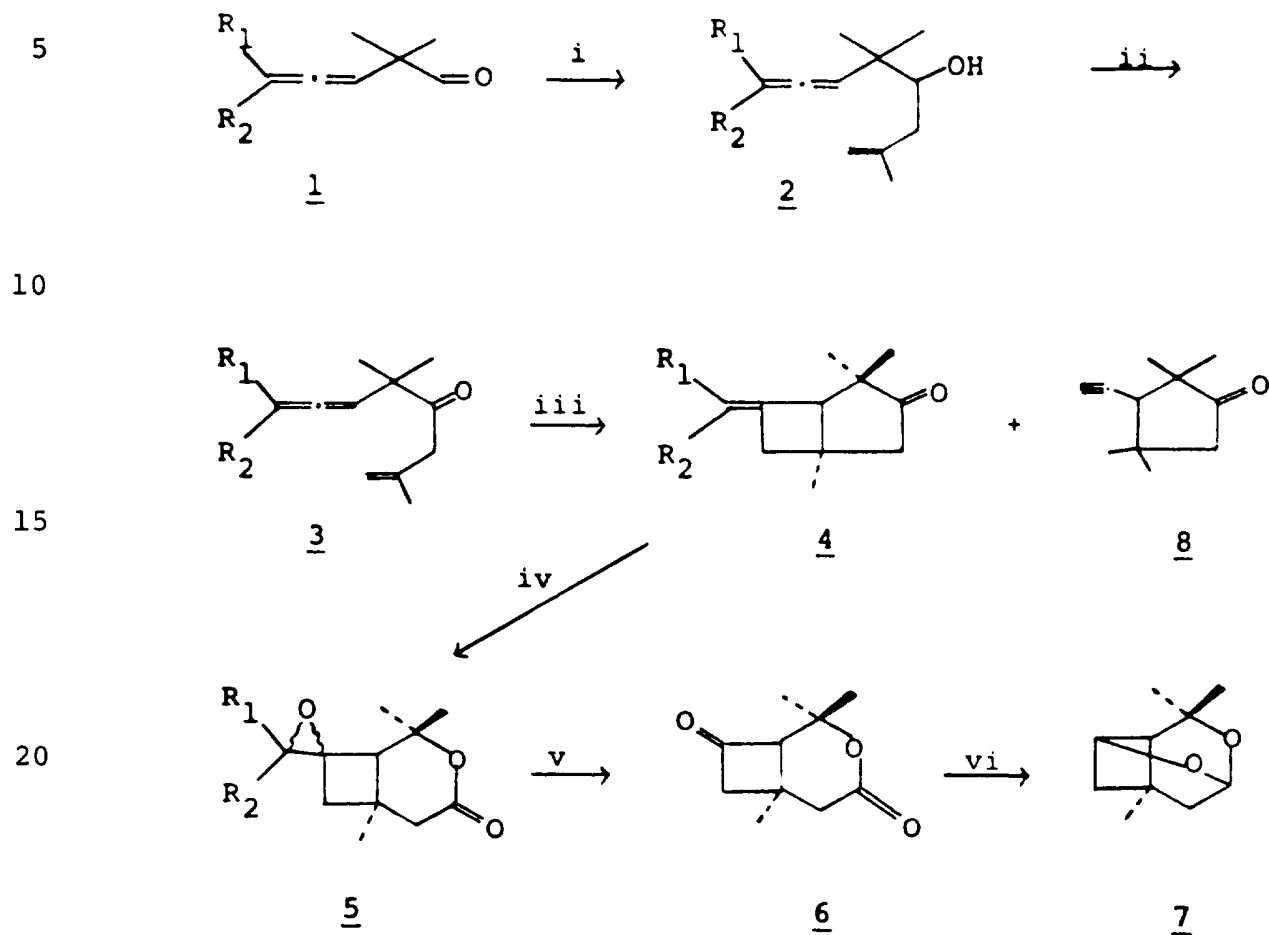
Lineatiinin valmistamiseksi on selostettu useita menetelmiä, joista mainittakoot seuraavat:

- A. Borden, J.H.; Handley, J.R.; Johnston, B.D.; MacConnell, J.G.; Silverstein, R.M.; Slessor, K.N.; Swigar, A.A. ja Wong, D.T.W. J. Chem. Ecol. 5 (1979) 681.
- B. Mori, K. ja Sasaki, M. Tetrahedron Lett. (1979) 1329
- C. Idem. Tetrahedron 36 (1980) 2197.
- D. Slessor, K.N.; Oehlschlager, A.C.; Johnston, B.D.; Pierce, H.D. Jr.; Grewal, S.K. ja Wickremesinghe, L.K.G. J. Org. Chem. 45 (1980) 2290
- E. McKay, W.; Ounsworth, J.; Sum, P.-E. ja Weiler, L, Can. J. Chem. 60 (1982) 872.
- F. Mori, K.; Uematsu, T.; Minobe, M. ja Yanagi, K. Tetrahedron Lett. 23 (1982) 1921.
- G. White, J.D., Avery, M.A. ja Carter, J.P. J. Am. Chem. Soc. 104 (1982) 5486.

Yhtäkään näistä tunnetuista menetelmistä ei voida pitää tyydyttävänä saannon, taloudellisuuden ja työprosessin suhteen. Siten monet niistä toteutetaan käyttäen valokemiallisia reaktioita, jotka helposti aiheuttavat huomattavia ongelmia, erityisesti suuressa mittakaavassa toteutettuina.

Keksinnön mukaisesti on löydetty uusi menetelmä, joka johtaa haluttuun lineatiiniin tyydyttävällä saannolla käyttäen kaupallisesti saatavia halpoja reagensseja ja liuotimia, käyttämättä valokemiallisia reaktioita.

Keksinnön mukainen menetelmä voidaan kuvata seuraavasti:



joissa R_1 ja R_2 ovat vety tai alempi alkyyli. Esimerkit kuvaavat tapauksia, joissa $R_1 = R_2 = H$ (a) ja $R_1 = R_2 = CH_3$ (b).

1:n valmistus voi tapahtua sinänsä tunnetulla tavalla (US-patentti 3 236 869) saattamalla isobutyryyaldehydi reagoimaan propargyylialkoholin ($R_1 = R_2 = H$) tai sen sopivan johdannaisen kanssa katalyytin, kuten p-tolueenisulfonihapon, läsnäollessa.

Vaihe i

Uuden yhdisteen 2 valmistus tapahtuu sopivasti sinänsä tunnetulla tavalla (Bly et al., J. Am. Chem. Soc. 91 (1969) 3292) saattamalla 1 reagoimaan sopivan Grignard-reagenssin,

kuten β -metyyliallyylimagnesiumkloridin kanssa.

Vaihe ii

Uuden yhdisteen 3 valmistus tapahtuu myös sinänsä tunnetulla menetelmällä [Brown et al, J. Am. Chem. Soc. 83 (1961) 2952 ja J. Org. Chem. 36 (1971) 387] hapettamalla 2 miedolla hapettimella, joka hapettaa sekundaarisen hydroksyyli-ryhmän keto-ryhmäksi vaikuttamatta kaksoissidokseen 2:ssa. Sopivia hapettimia ovat esimerkiksi bikromaatti, Jones-reagenssi ja DMSO.

Vaihe iii

Uuden yhdisteen 4 valmistus 3:sta on keksinnön eräs tärkeä ominaispiirre.

Tällöin reaktio on terminen molekyyllinsisäinen sykloadditio, jossa reaktio-olosuhteet riippuvat useista tekijöistä, kuten ryhmistä R_1 ja R_2 . Täydellisen reaktion saavuttamiseksi on välttämätöntä, että yhdiste 3 pidetään jonkun aikaa spesifisessä lämpötilassa. Käytännössä reaktio voidaan saattaa tapahtumaan tislamalla yhdiste sopivasti kuumentun putken läpi alennetussa paineessa. Liian korkeista lämpötiloista kuten 550° ylittävistä lämpötiloista on seurauksena muiden tuotteiden kuten 8, liiallisia määriä kilpailevista reaktioista johtuen, kun taas liian alhaisista lämpötiloista, kuten lämpötiloista 400°C :n alapuolelta, on seurauksena epätäydellinen reaktio. Mitä alempi reaktiolämpötila on, sitä pitemmän täytyy reaktioajan olla. Reaktioaika voidaan asettaa esimerkiksi vaihtelemalla painetta, kun yhdiste 3 tislataan kuumentun putken läpi, koska suuremmasta paineesta on seurauksena pitempi viipymisaika reaktorissa. Normaalisti paine pidetään 10 mm Hg:n (1,333 kPa:n) alapuolella. On myös mahdollista pidentää viipymisaikaa (reaktioaikaa) käyttämällä pidempää reaktoria ja/tai lisäämällä vastusta siinä. Kun esimerkiksi $R_1 = R_2 = \text{H}$ ja putken pituus ja läpimitta ovat vastaavasti 60 cm ja 2,5 cm, ja se on täytetty pihappovillalla, sopiva lämpötila on $470\text{--}510^\circ\text{C}$, edullisesti $480\text{--}500^\circ\text{C}$, erityisesti n. 490°C .

Vaihe iv

Yhdiste 4 muutetaan uudeksi yhdisteeksi 5 syklopentaani-renkaan samanaikaisella renkaanlaajennuksella ja kaksois-
sidoksen hapettamisella sopivan hapettimen avulla, erityises-
5 ti orgaanisella perhapolla, kuten valinnaisesti substituoi-
dulla perbentsoehapolla tai pertrifluorietikkahapolla.

Vaihe v

Yhdiste 5 muutetaan yhdisteeksi 6 edelleen hapetta-
malla. Sopiva hapetin on perjodihappo tai perjodaatti happa-
10 messa väliaineessa.

Vaihe vi

Yhdisteen 6 muuttaminen lineatiiniksi 7 tapahtuu
tunnetulla tavalla pelkistämällä, esimerkiksi kuten edellä
kohdassa E on selostettu, di-isobutyylialuminiumhydridillä.

15 Edellä ehdotettujen lineatiinin synteesien joukosta
ainoastaan kuutta voidaan verrata tähän menetelmään, koska
Borden et al (A) ei ilmoita mitään saantoa tai kokeellisia yk-
sityiskohtia synteesiä varten.

Seuraavassa on tehty vertailu synteesien välillä otta-
20 malla huomioon a) vaiheiden lukumäärä, b) kokonaissaanto-pro-
sentti kaupallisesti saatavista lähtöaineista ja c) valoke-
miallinen vaihe. Jälkimmäinen on otettu mukaan, koska se voi
aiheuttaa suuria ongelmia valokemiallisten reaktioiden toteut-
tamisessa suuremmassa mittakaavassa kuten edellä mainittiin.
25 Ne vaativat myös erikoislaitteiston.

<u>Synteesi</u>	<u>Vaiheiden lukumäärä</u>	<u>Kokonaissaanto, %</u>	<u>Valokemia</u>
B	9	0,14	kyllä
C	8	0,26	kyllä
D	9	2	ei
E	9	6	kyllä
F	9	3	ei
G	11	8	kyllä
Keksintö	7	11	ei

Tämän keksinnön menetelmä on selvästi parempi tämän vertailun mukaisesti. On tietysti olemassa muita tekijöitä, jotka ovat olennaisia, kuten käytettyjen reagenssien ja liuot-
timien hinta, erotusmenetelmät sekä vaikeus työprosessien toteuttamisessa. Tämä menetelmä on näissä suhteissa edullis-
sin. Se perustuu yleensä halpoihin reagensseihin ja tavallisiin liuottimiin. Erottaminen tapahtuu yleensä tislaamalla. Tämän menetelmän mukainen kokonaissaanto perustuu propargyylialkoholiin ja isobutyrylialdehydiin, jotka molemmat ovat
halpoja kemikaaleja.

Esimerkkejä yksittäisistä prosessivaiheista annetaan seuraavassa.

Ellei toisin ole mainittu, on NMR-kirjot tallennettu Varian 60 MHz-laitteella.

Esimerkki 1

2,2-dimetyyli-3,4-pentadienaali (1a) valmistettiin US-patentin 3 236 869 mukaisesti propargyylialkoholista ja isobutyrylialdehydistä tetraliinissa tai 1,3-di-isopropyylibentseenissä käyttäen p-tolueenisulfonihappoa katalyyttinä. Saanto 34-39 %. Tuotetta 1a luonnehdittiin GC:llä, NMR:lla ja IR:llä. Kp. 131°C (kirjallisuus 131°C).

Esimerkki 2

2,2,5-trimetyyli-3,4-heksadienaali (1b) valmistettiin Bly'n et al mukaisesti (ks. edellä) 2-metyyli-3-butyri-2-olista, isobutyrylialdehydistä, bentseenistä ja katalyyttisistä määristä p-tolueenisulfonihappoa. Tislaus antoin 50 %:n saannon (kirjallisuus 38 %). Tuotetta 1b luonnehdittiin GC:llä (puhtaus yli 98 %), NMR:llä ja IR:llä. Kp. 103°C/100 mm Hg (kirjallisuus 96-9°C/104 mm Hg).

Esimerkki 3

2,5,5-trimetyyliokta-1,6,7-trien-4-oli (2a) 300 ml absoluuttista eetteriä lisättiin 7,29 g:aan (0,30 mooliin) kuivaa Mg, seos jäähdytettiin 15 ± 1°C:seen ja lisättiin 27,19 g (0,30 moolia) vastatislattua β -metyyliallyyli-
kloridia. Seosta sekoitettiin yli yön samassa lämpötilassa.

Valkoinen suspensio jäädytettiin 0°C:seen ja tiputtaen lisättiin 1 tunnin aikana 11,03 g (0,10 moolia) 1a 150 ml:ssa absoluuttista eetteriä. Seosta sekoitettiin 0°C:ssa 4 tuntia (reaktiota tarkkailtiin GC:llä). Voimakkaasti sekoittaen li-

sättiin 37 ml kyllästettyä NH₄Cl-liuosta. Liuos dekantoi-
tiin magnesium-suoloista, joita pestiin useita kertoja eet-
terillä. Yhdistetyt eetterifaasit kuivattiin (MgSO₄). Tislaus
antoi 14,22 g (91 %) 2a, kp 60-1°C/1,5 mm Hg.

IR (filmi): 3580 (m), 3490 (m), 3085 (m), 2980 (s), 2945 (s),
2885 (m), 1960 (s), 1653 (m), 1465 (m), 1395 (m), 1382 (m),
1300 (m), 1270 (m), 1180 (m), 1068 (s), 997 (m), 893 (s),
847 (s), 645 (w) cm⁻¹. ¹H NMR (CCl₄): δ 1,02 (s, 6H),
1,53 (bs, 1H), 1,73 (bs, 3H), 1,88 - 2,22 (m, 2H), 3,30
(dd, J₁ 3 Hz, J₂ 10 Hz, 1H), 4,56 - 5,23 (m, 5H).

Esimerkki 4

2,5,5,8-tetrametyylinona-1,6,7-trien-4-olia (2b) val-
mistettiin kuten 2a:lle selostettiin 8,72 g:sta (0,36 moolis-
ta) Mg, 32,65 g:sta (0,36 moolista) β-metyyliallyylikloridia
ja 16,61 g:sta (0,12 moolista) 1b. Valmiiksikäsittely antoi
21,44 g (92 %) 2b. Kp. 61-2°C/0,3 mm Hg, n_D¹⁶ 1.4810.

IR (filmi): 3474 (s), 3070 (m), 2960 (s), 2860 (s), 2705 (w),
1966 (m), 1642 (m), 1437 (s), 1361 (s), 1287 (m), 1183 (m),
1058 (s), 1010 (m), 884 (s), 806 (m) cm⁻¹.

¹H NMR (CCl₄): δ 0,95 (s, 6H), 1,50 - 2,43 (m, 11H), 2,98
(bs, 1H), 3,28 (dd, J₁ 3 Hz, J₂ 10 Hz, 1H), 4,67 - 5,00
(m, 3H).

Esimerkki 5

2,5,5-trimetyyliokta-1,6,7-trien-4-oni (3a). Käytet-
tiin Brown'in hapetusmenetelmää (ks. Brown et al edellä).

Hapetusreagenssi valmistettiin kuten kirjallisuudessa on
selostettu. 35,20 g (0,21 moolia) 2a liuotettiin 100 ml:aan
eetteriä ja voimakkaasti sekoittaen hapetusreagenssi lisät-
tiin hyvin hitaasti kunnes alkoholi oli reagoinut GC:n mu-
kaan (n. 4 päivää). Sitten oli lisätty 355 ml reagenssia

(vastaa 0,234 moolia Na₂Cr₂O₇). Orgaaninen faasi erotettiin

ja vesipitoista faasia uutettiin eetterillä (3 x 75 ml). Yhdistettyjä orgaanisia faaseja uutettiin kyllästetyllä NaHCO_3 :lla (1 x 75 ml) ja vedellä (1 x 50 ml), kuivattiin (MgSO_4), haihdu-
tettiin ja tislattiin. Saanto oli 30,90 g (90 %) 3a.

2a:lle suoritettiin Jones-hapetus. Täydellistä reaktiota varten oli lisättävä suuri ylimäärä hapetinta, mistä oli seurauksena vaikeampi valmiiksikäsittely kuin Brown'in menetelmällä ja mikä myös antoi huonomman saannon (78 %) 3a, kp. 63-5°C/3,5 mm Hg.

IR (filmi): 3085 (m), 2980 (s), 2940 (s), 1957 (s), 1715 (s), 1653 (m), 1467 (m), 1391 (m), 1370 (m), 1325 (m), 1225 (w), 1153 (w), 1060 (m), 1035 (m), 1003 (w), 892 (s), 847 (s), 787 (w) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,23 (s, 6H), 1,72 (bs, 3H), 3,23 (s, 2H), 4,63 - 5,33 (m, 5H).

2,4-dinitrofenyylihydratsoni 3a (kiteytetty uudelleen etanolista), sp. 63-4°C.

Esimerkki 6

2,5,5,8-tetrametyylinona-1,6,7-trien-4-oni (3b) valmistettiin kuten 3a:lle selostettiin 10,00 g:sta (51,5 mmoolista) 2b. Valmiiksikäsittely kuten edellä antoi 8,9 g (90 %) 3b, kp. 70-2°C/0,5 mm Hg, n_D^{16} 1.4754.

IR (filmi): 3073 (m), 2966 (s), 1961 (w), 1778 (w), 1702 (s), 1647 (m), 1442 (s), 1361 (s), 1314 (s), 1239 (m), 1187 (m), 1055 (s), 1011 (m), 967 (w), 942 (w), 885 (s), 837 (w), 801 (m) cm^{-1} . ^1H NMR (CCl_4) δ 1,17 (s, 6H), 1,70 (s, 6H), 1,73 (s, 3H), 3,14 (s, 2H), 4,57 - 5,03 (m, 3H).

Esimerkki 7

1,4,4-trimetyyli-6-metyleenibisyklo[3.2.0]heptan-3-oni (4a)

5,00 g (32,4 mmoolia) 3a tislattiin 60 cm:n pituisen kvartsiputken läpi, joka oli täytetty 14 g:lla piihappovillaa, ja kuumennettiin 490 $\pm$ 5°C:seen 0,5 mm Hg:ssa. Reaktiota tarkkailtiin alleeni-absorptiolla IR:llä. Tislaamisen jälkeen kahdesti kaikki alleeni oli reagoinut. Kaksi tuotetta 4a ja 8, vastaavasti 60 ja 20 %, olivat vallitsevina seoksessa, joka tis-

lattiin hyvän kolonnin läpi (Fischer Spaltrohr, 60 teoreettista pohjaa). Tisleeseen lisättiin 41,4 g 5 %:tista (paino/paino) etanoli (96 %) -pitoista AgNO_3 -liuosta ja joidenkin tuntien kuluttua 8 oli saostunut hopea-asetyylidinä (9) (ei esitetty). Se suodatettiin erilleen ja ilmakeivattiin. Suodos väkevöitiin tislaamalla ilmakehän paineessa. Tislaus antoi 2,31 g (46 %) 4a, kp. $69-70^\circ\text{C}$ (4 mm Hg), sp. $-23 - -20^\circ\text{C}$.

Analyysi:

10 Laskettu $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}$:lle: C 80,44, H 9,82

Löydetty: C 79,69, H 9,60 %.

4a: IR (filmi): 3085 (w), 2970 (s), 2875 (m), 1743 (s), 1718 (m), 1675 (m), 1460 (m), 1382 (m), 1095 (m), 882 (m) cm^{-1} .

15 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1,08 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 2,28 (d, J 18 Hz, 1H), 2,37 (dq, J_1 14 Hz, J_2 2,8 Hz, 1H), 2,57 (2s, J_1 18 Hz, J_2 14 Hz, 2H), 2,79 (q, J 2,8 Hz, 1H), 4,88 (q, J_1 2,8 Hz, J_2 4 Hz, 1H), 4,92 (q, J_1 2,8 Hz, J_2 4 Hz, 1H).

20 ^{13}C NMR (CDCl_3 , 50,3 MHz): δ 19,1 (CH_3), 27,1 (CH_3), 27,9 (CH_3), 34,4 (syklobutaani- C -), 43,4 (syklobutaani- CH_2 -), 49,3 (syklopentaani- CH_2 -), 50,2 (syklopentaani- C -), 61,6 ($-\text{C}-\text{H}$), 111,5 ($\text{CH}_2=$), 144,7 ($\text{C}=\text{C}$), 221,8 ($\text{C}=\text{O}$).

Sp. 2,4-dinitrofenyylihydratsonille 4a: $119-120^\circ\text{C}$.

25 2,68 g (6,1 mmoolia) 9 lisättiin 0,75 g:aan (15,3 mmooliin) NaCN 5 ml:ssa vettä, kuumennettiin palautusjäähdyttäen 4 tuntia kunnes kaikki oli liuennut, jäähdytettiin, uutettiin eetterillä, kuivatettiin (MgSO_4) ja haihdutettiin. Tämä antoi 0,92 g puhdasta 8, samalla kun samanaikaisesti hopea otettiin talteen.

30 8: Sp. $61-62^\circ\text{C}$, Kp. $69-70^\circ\text{C}/4$ mm Hg.

IR (CDCl_3): 3315 (s), 2970 (s), 2940 (m), 2885 (m), 2125 (w), 1743 (s), 1468 (m), 1412 (w), 1385 (m), 1375 (m), 1235 (m) cm^{-1} .

35 ^1H NMR (CDCl_3): 1,13 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 2,25 (s, 2H), 2,27 (d, J 3 Hz, 1H), 2,68 (d, J 3 Hz, 1H).

^{13}C NMR (CDCl_3), 50,3 MHz) 22,8 (CH_3), 24,4 (CH_3), 27,5 (CH_3), 29,5 (CH_3), 37,1 (C-4, $\text{C}=\text{C}$), 47,9 (C-2, $\text{C}=\text{C}$), 51,6 (CH) ja 52,1 (CH_2), 74,0 ($=\text{C}-\text{H}$), 80,6 ($-\text{C}=\text{C}$), 221,2 ($\text{C}=\text{O}$).

Esimerkki 8

5 6-isopropylideeni-1,4,4-trimetyylibisyklo[3.2.0]heptan-3-oni (4b)

5,00 g (26,0 mmoolia) 3b tislattiin saman kolonnin läpi, jota käytettiin 3a:lle. Reaktiota tarkkailtiin GC:llä. Päätuote 4b erotettiin tislaamalla hyvällä kolonnilla (Fischer Spaltrohr, 60 teoreettista pohjaa) puhtaudeltaan yli 97-%:sena. Saanto oli 2,55 g (51 %). Kp. $68^\circ\text{C}/0,2$ mm Hg.

10 IR (filmi): 2920 (s), 2861 (s), 2824 (m); 2721 (w), 1735 (s), 1449 (s), 1409 (m), 1376 (s), 1359 (m), 1303 (m), 1286 (m), 2141 (m), 1206 (m), 1158 (w), 1120 (s), 1085 (m), 1055 (m), 1042 (m), 911 (m), 898 (m), 868 (w), 707 (w) cm^{-1} .

15 ^1H NMR (CDCl_3): 1,00 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,50 (b s, 6H), 2,28 (b s, 3H), 2,40 (b s, 1H), 2,73 (b s, 1H).

Esimerkki 9

20 5,5,9-trimetyyli-2,6-dioksa-7-oksobisyklo[4.2.0]oktyyli-2,7-dekaani (5a)

2,96 g (18,0 mmoolia) 4a liuotettiin 40 ml:aan kuivaa CH_2Cl_2 . 8,05 g 81-%:sta (vastaten 6,52 g ja 37,8 mmoolia) m-klooriperbentsoehappoa (m-CPBA) ja 3,86 g (46,0 mmoolia) NaHCO_3 sekoitettiin ja lisättiin edellä mainittuun liuokseen. Seosta sekoitettiin yli yön huoneen lämpötilassa ja sitten lisättiin 35 ml 10-%:sta $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Puolen tunnin sekoittamisen jälkeen orgaaninen faasi erotettiin ja vesipitoista faasia uutettiin CH_2Cl_2 :lla (2 x 20 ml). Yhdistetyt orgaaniset faasit pestiin kyllästetyllä NaHCO_3 -liuoksella (1 x 20 ml) ja kyllästetyllä NaCl -liuoksella (1 x 20 ml), kuivattiin (MgSO_4) ja haihdutettiin. Raaka tuote painoi 3,58 g (100 %) ja oli GC:n mukaan puhdasta. Se käytettiin seuraavaa reaktiota varten ilman enempää puhdistamista.

5a: ^1H NMR (CDCl_3 , 98 MHz): δ 1,27 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 2,15 (d, J 13 Hz, 1H), 2,36 (d, J 13 Hz, 1H), 2,56 - 2,81 (m, 4H), 3,42 (d, J 4 Hz, 1H).

MS (CI, isobutaani)

m/z 197 ($\text{M}^+ + 1$).

5 Esimerkki 10

3,3,5,5,9-pentametyyli-2,6-dioksa-7-oksobisyyklo[4.2.0]-
oktyylispiro[2.7]dekaani (5b) valmistettiin samalla tavalla
 kuin 5a:lle selostettiin 0,5 g:sta (2,60 mmoolista) 4b
 1,16 g:sta 81-%:sta (vastaa 0,94 g ja 5,46 mmoolia) m-CPBA
 10 ja 0,54 g:sta (6,37 mmoolista) NaHCO_3 . Valmiiksikäsittely
 kuten edellä antoi 0,59 g (100 %) raakaa tuotetta, joka oli
 puhdasta (GC) ja käytettiin suoraan edelleen.

Esimerkki 11

15 1,5,5-trimetyyli-4-oksabisyyklo[4.2.0]oktaani-3,6-
dioni (6)

i) 5a:sta. Liuokseen, jossa oli 3,53 g (18 mmoolia) 5a
 30 ml:ssa absoluuttista eetteriä, lisättiin 4,10 g (18 mmoolia)
 H_5IO_6 voimakkaasti sekoittaen. Seosta sekoitettiin yli yön
 ja lisättiin 5 ml vettä. Eetterifaasi erotettiin ja vesipitois-
 20 ta faasia uutettiin eetterillä (2 x 15 ml). Yhdistettyjä eet-
 terifaaseja uutettiin kyllästetyllä Na_2CO_3 -liuoksella (1 x
 20 ml) ja kyllästetyllä NaCl -liuoksella (1 x 20 ml), kuivat-
 tiin (MgSO_4) ja haihdutettiin. Raaka tuote on 3,29 g (100 %)
 kiteistä yhdistettä (sp. 99-100°C), jolla on samat IR, NMR
 25 ja MS-arvot kuin kirjallisuudessa on annettu (C).

ii) 5b:stä.

Liuokseen, jossa oli 0,59 g (2,60 mmoolia) raakaa 5b
 5 ml:ssa eetteriä, lisättiin 0,60 g (2,60 mmoolia) H_5IO_6 sa-
 malla tavalla ja käsiteltiin valmiiksi kuten edellä. Tuote
 30 koostui 6:sta ja kahdesta muusta yhdisteestä. Uudelleenkiteyt-
 täminen t-butyylimetyylieetteristä antoi 0,33 g (70 %) 6.

Esimerkki 12

(+) lineatiini (7). Ketolaktonia 6 (3,20 g, 17,6 mmoolia)
 suspendoitiin 70 ml:aan kuivaa eetteriä ja jäädytettiin
 35 -60°C:seen. Tiputtaen ja sekoittaen lisättiin 39 ml 1,0 M
 (39 mmoolia) di-isobutyylialuminiumhydridiä heksaanissa.

Liuoksen lämpötila pidettiin välillä -70 ja -60°C . Liuosta sekoitettiin tässä lämpötilassa n. 2 tuntia, lisättiin hitaasti 64 ml kyllästettyä NH_4Cl -liuosta tiputtaen ennenkuin liuos lämmitettiin 0°C :seen, ja se tehtiin sitten happameksi 46 ml:lla 4 N HCl . Liuosta sekoitettiin vielä 1,5 tuntia. Uuttaminen eetterillä (4 x 60 ml), yhdistettyjen eetterifaa-

5 sien pesu kyllästetyllä NaHCO_3 -liuoksella (1 x 60 ml), kuivaaminen (MgSO_4) ja haihduttaminen kohtuullisessa tyhjössä (lämpötila kylvyssä oli alle 35°C) antoi raakatuotteen, joka tislauksen jälkeen (kp. $60-62^{\circ}\text{C}/3$ mm Hg) antoi 2,17 g 7 (74 %).

10 Spektroskooppiset arvot olivat sopusoinnussa kirjallisuudessa annettujen kanssa.

Esimerkki 13

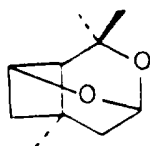
(+) lineatiini (7). 6:n $\text{LiAl}(\text{OBu}^t)_3\text{H}$ -pelkistys.

15 Seoituksenalaiseen liuokseen, jossa oli 3,99 g (21,9 mmoolia) 6 300 ml:ssa abs. eetteriä huoneen lämpötilassa, lisättiin annoksittain 1/2 tunnin aikana 11,4 g (44,9 mmoolia) $\text{LiAl}(\text{OBu}^t)_3\text{H}$. Suspensiota sekoitettiin yli yön ja sitten lisättiin 60 ml 4M vesipitoista HCl . Liuosta se-

20 koitettiin vielä 1,5 tuntia. Eetterillä uuttaminen (3 x 60 ml), yhdistettyjen eetterifaa sien peseminen kyllästetyllä NaHCO_3 :lla (1 x 60 ml), kuivaaminen (MgSO_4) ja huoleellinen tislauk antoivat 1,90 g (52 %) 7, kp. $60-2^{\circ}\text{C}/3$ mm Hg.

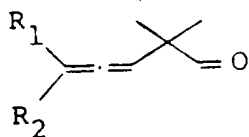
Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä lineatiinin (3,3,7-trimetyyli-2,9-diok-
satriisyklo[3,3,1,0^{4,7}] nonaanin) valmistamiseksi, jolla on
5 kaava

7

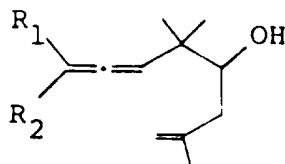
t u n n e t t u siitä, että

i) 2,2-dimetyyli-3,4-pentadienaali, jolla on kaava

1

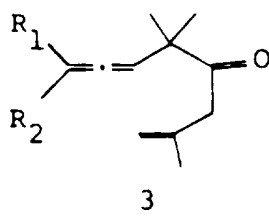
jossa R₁ ja R₂ kumpikin on vety tai alempi alkyyli, saatetaan
reagoimaan β-metyyliallyylimagnesiumhalidin kanssa,

ii) muodostunut 2,5,5-trimetyyliokta-1,6,7-trien-4-
25 oli-johdannainen, jolla on kaava

2

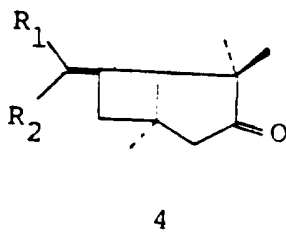
saatetaan hapetukseen, joka ei vaikuta kaksoissidoksiin,

iii) muodostunut 2,5,5-trimetyyliokta-1,6,7-trien-
4-oni-johdannainen, jolla on kaava



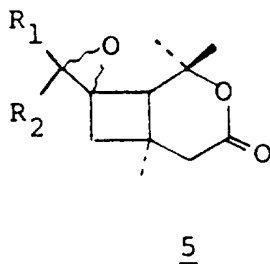
saatetaan pyrolyysiin,

iv) muodostunut 1,4,4-trimetyyli-6-metyleenibisyyklo-
[3.2.0]-heptan-3-oni-johdannainen, jolla on kaava



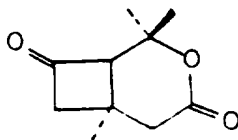
hapetetaan,

v) syntynyt 5,5,9-trimetyyli-2,6-dioksa-7-oksobisyyklo-
[4.2.0]oktyylispiro[2.7]dekaani-johdannainen, jolla on kaava



hapetetaan,

vi) syntynyt 1,5,5-trimetyyli-4-oksabisyyklo[4.2.0]-
oktaani-3,7-dioni, jolla on kaava

6

5

pelkistetään lineatiiniksi sinänsä tunnetulla tavalla.

10 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että käytetään lähtöainetta, jossa R_1 ja R_2
ovat samanlaiset ja ovat vety tai metyyli.

3. Jommankumman vaatimuksen 1 ja 2 mukainen menetel-
mä, t u n n e t t u siitä, että hapettaminen vaiheessa ii) to-
teutetaan kromaatilla tai dikromaatilla happamessa väliaineessa.

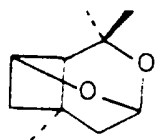
15 4. Jonkun patenttivaatimuksen 1-3 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että pyrolyysi vaiheessa iii) saatetaan
tapahtumaan $470-510^{\circ}\text{C}$:ssa, edullisesti $480-500^{\circ}\text{C}$:ssa.

5. Jonkun patenttivaatimuksen 1-4 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että hapettaminen vaiheessa iv) to-
20 teutetaan orgaanisella perhapolla.

6. Jonkun patenttivaatimuksen 1-5 mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että hapettaminen vaiheessa v) toteu-
tetaan perjodaatilla happamessa väliaineessa.

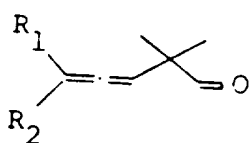
Patentkrav

1. Förfarande för framställning av leneatin (3,3,7-trimetyl-2,9-dioxa-tricyklo[3,3,1,0^{4,7}]nonan) med formeln

7

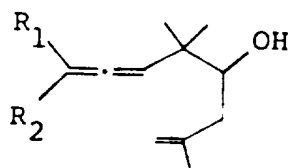
k ä n n e t e c k n a t därav, att

i) en 2,2-dimetyl-3,4-pentadienal med formeln

1

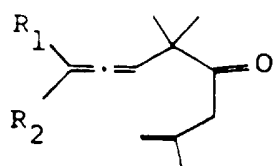
där R₁ och R₂ båda är väte eller lägre alkyl reageras med β-metylallylmagnesiumhali ,

ii) det bildade 2,5,5-trimetylokta-1,6,7-trien-4-ol-derivatet med formeln

2

underkastas oxidation som inte påverkar dubbelbindningarna,

iii) det bildade 2,5,5-trimetylokta-1,6,7-trien-4-on-derivatet med formeln

3

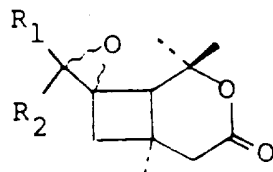
underkastas pyrolys,

iv) det bildade 1,4,4-trimetyl-6-metylen-bicyklo-[3,2,0]-heptan-3-on-derivatet med formeln

4

oxideras,

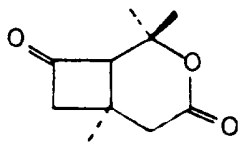
v) det resulterande 5,5,9-trimetyl-2,6-dioxa-7-oxobicyklo[4,2,0]oktylspiro[2,7]dekanderivatet med formeln



5

oxideras,

vi) den resulterande 1,5,5-trimetyl-4-oxabicyklo[4,2,0]oktan-3,7-dionen med formeln



6

reduceras till lineatin på ett i och för sig känt sätt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att det används ett utgångsmaterial, i vilket R_1 och R_2 är lika och är väte eller metyl.

3. Förfarande enligt ett av patentkraven 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att oxidationen i steg ii) genomförs med kromat eller dikromat i surt medium.

4. Förfarande enligt något av patentkraven 1-3, k ä n n e t e c k n a t därav, att pyrolysen i steg iii) genomförs vid 470-510°C, företrädesvis 480-500°C.

5. Förfarande enligt något av patentkraven 1-4, k ä n n e t e c k n a t därav, att oxidationen i steg iv) genomförs med en organisk persyra.

6. Förfarande enligt något av patentkravet 1-5, k ä n n e t e c k n a t därav att oxidationen i steg v) genomförs med ett perjodat i surt medium.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer