



The image shows the coat of arms of Austria, featuring a double-headed eagle with its wings spread, perched on a shield. The shield contains a cross, with a crown on top of the eagle. The entire emblem is rendered in black and white.

(11) Number:

**390 789 B**

(12)

# PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 2701/88

(51) Int.Cl.<sup>5</sup> : C07D 307/77  
C07D 311/02

(22) Anmeldedato: 3.11.1988

(42) Beginn der Patentdauer: 15.12.1989

(45) Ausgabetaq: 25. 6.1990

### (56) Entgegenhaltungen:

CHEM.ABSTR. 101: 210 793R 101: 230 184W 104: 224 743Y  
 105: 114 773W 105: 172 090G 82: 166 23J 101: 230 184W  
 106: 32 451W 107: 235 37X 105: 208 540V 105: 5 889T  
 97: 60 85F 97: 60 86G: 99: 158 231F

(73) Patentinhaber:

AGROLINZ AGRARCHEMIKALIEN GESELLSCHAFT M.B.H.  
A-4021 LINZ, OBERÖSTERREICH (AT).

(72) Erfinder:

NOE CHRISTIAN DIPLO. ING. DR.

THEATRUM  
WIEN (AT)

KNOLLMÜLLER M

WIEN (AT)

KÜRNER HELMUT DIPLOM. ING. DR.  
GRAFENBACH, NIEDERÖSTERREICH (AT)

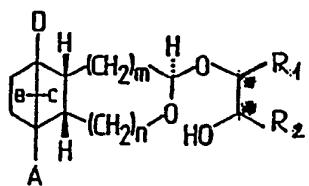
GRAFENBACH, NIEDERÖSTERREICH (AT)  
STEINBAUER GERMARD DR. ING. DR.

STEINBAUER GERHARD DIFL. ING.  
ENNS, OBERÖSTERREICH (AT).

### ENNS, OBERÖSTERREICH (AT).

(54) ENANTIOMERENREINE ZWISCHENPRODUKTE, DEREN HERSTELLUNG UND DEREN VERWENDUNG ZUR HERSTELLUNG VON ENANTIOMERENREINEM DISPARLURE

(57) Enantiomerenreine acetallisch mono-geschützte Diole der allgemeinen Formel in der A, 6, C und D ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe in beliebiger Kombination, m und n die Zahlen Null, 1 oder 2, wobei die Summe aus m und n die Zahl 1 oder 2 sein muß, und R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> ungleich sind und einen n-Decylrest oder einen 5-Methylhexylrest bedeuten, deren Herstellung und Verwendung zur Herstellung der Pheromone (7R-cis)(+)-Disparlure, (7R-Trans)(+)-Disparlure, (7S-cis)(-)-Disparlure und (7S-Trans)(-)-Disparlure.



2

90 789

4

Enantiomerenreine Zwischenprodukte, deren Herstellung und deren Verwendung zur Herstellung von enantiomerenreinem Disparlure

Die Anmeldung betrifft enantiomerenreine Zwischenprodukte, deren Herstellung und deren Verwendung zur Synthese jeder der vier möglichen stereoisomeren Formen des Pheromons 7,8-Epoxy-2-methyl-octadecan (Disparlure).

5 Pheromone gewinnen wegen ihrer Wirkungsspezifität und Umweltfreundlichkeit zunehmend an Bedeutung im Pflanzenschutz. Besondere Bedeutung hat unter anderem Disparlure, das Pheromon des Schwammspinner Lymantia dispar.

10 Disparlure besitzt zwei Chiralitätszentren und kann deshalb in vier verschiedenen stereoisomeren Formen, nämlich (7R-cis)-, (7S-cis)-, (7R-trans)- und (7S-trans)-Disparlure auftreten. Das natürliche Pheromon des Schwammspinner ist das enantiomerenreine (7R-cis)(+)-Disparlure. Wie für physiologisch aktive Verbindungen durchaus zu erwarten, zeigt nur dieses Enantiomere die gewünschte anlockende Wirkung während das (7S-cis)(-)Isomer nicht nur inaktiv ist, sondern sogar die Lockwirkung des natürlichen Pheromons erheblich beeinträchtigt.

15 Enantiomerenreines Disparlure kann aus einer enantiomerenreinen Vorstufe, beispielsweise aus einem 2-Methyl-octadecan-7,8-diol, in dem eine der beiden Hydroxyfunktionen geschützt ist, durch Ringschluß zum Epoxid erhalten werden. Da diese Vorstufe 2 Chiralitätszentren aufweist, können durch den Epoxid-Ringschluß vier verschiedene stereoisomere 7,8-Epoxy-2-methyloctadecane entstehen:

20 Um beim Epoxid-Ringschluß von 2-Methyl-octadecan-7,8-diol nur eines dieser Stereoisomere zu erhalten, muß jede der beiden Hydroxygruppen bereits in einer Vorstufe eine definierte räumliche Anordnung besitzen. Die Herstellung solcher Vorstufen mußte bisher in vielstufigen Synthesen aus einem chiralen Naturstoff oder aus einer auf chemischem Weg hergestellten, enantiomerenreinen Ausgangsverbindung durchgeführt werden.

25 So beschreiben beispielsweise K.Mori et al., Tetrahedron, Vol. 35, pp 833 to 837 (1979) die Herstellung stereochemisch einheitlicher 2-Methyl-octadecan-7,8-diole, in denen eine Hydroxygruppe durch einen Tetrahydropyrynyrest selektiv geschützt ist, ausgehend von natürlicher L-(+)-Weinsäure in einer vielstufigen Synthese. Eine andere Möglichkeit zur Herstellung dieser enantiomerenreinen Vorstufen ausgehend von S-(+)-Glutaminsäure ist aus S.Iwaki und S.Marumo, J. Am. Chem. Soc. 96 (25), 1974, pp. 7842 to 7844 bekannt. Diese Synthesen sind jedoch auf Grund der Vielzahl von Stufen aufwendig und kompliziert und die Ausbeuten sind unbefriedigend.

30 In D. Farnum et al., Tetrahedron Letters, 1977, No. 46, pp 4009 to 4012 wird die Synthese einer enantiomerenreinen Mercaptoalkanol-Vorstufe in 6 Stufen zur Herstellung enantiomerenreiner Formen von Disparlure geoffenbart. Bei der Herstellung dieser enantiomerenreinen Disparlure-Formen wird jedoch das enantiomerenreine Ausgangsprodukt in die Endverbindung eingebaut und ist daher für eine neue Reaktion nicht mehr verfügbar, sodaß für die Herstellung einer bestimmten enantiomerenreinen Diparlure-Form stets neues enantiomerenreines Ausgangsmaterial, das nur aufwendig hergestellt werden kann, verwendet werden muß.

35 Demgegenüber konnten nun neue Zwischenprodukte zur Herstellung enantiomerenreiner Disparlure-Vorstufen, in denen die beiden Hydroxygruppen bereits eine definierte räumliche Anordnung besitzen, gefunden werden, in denen eine der beiden Hydroxygruppen durch eine chirale acetalische Gruppe geschützt ist, die neben ihrer Schutzfunktion gleichzeitig die räumliche Anordnung dieser Hydroxylgruppe festlegt. Diese enantiomerenreine Schutzgruppe wird nach Abspaltung aus der enantiomerenreinen Diol-Vorstufe unverändert wieder erhalten, sodaß sie immer wieder von neuem verwendbar ist. Die neuen enantiomerenreinen Zwischenprodukte und die daraus hergestellten enantiomerenreinen 2-Methyl-octadecan-7,8-diole, in denen eine Hydroxygruppe tosyliert ist, werden dabei in ungewöhnlich hohen Ausbeuten erhalten.

40 Gegenstand der Erfindung sind demnach enantiomerenreine, acetalisch mono-geschützte Diole der allgemeinen Formel I der Zeichnung, in der A, B, C und D ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe in beliebiger Kombination, m und n die Zahlen Null, 1 oder 2, wobei die Summe aus m und n die Zahl 1 oder 2 sein muß, und R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> ungleich sind und einen n-Decylrest oder einen 5-Methylhexylrest bedeuten.

45 Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, in denen das Bicycloheptan-Ringsystem ein Bornanringssystem (A, B, C = Methyl, D = H) ist, da solche Verbindungen sowohl als (R)- als auch als (S)-Enantiomere relativ leicht aus gängigen Naturstoffen (D-Campher, L-Borneol) zugänglich sind. Die bevorzugte Bedeutung für n ist die Zahl Null. R<sub>1</sub> bedeutet bevorzugt einen n-Decylrest.

50 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der enantiomerenreinen acetalisch mono-geschützten Diole der allgemeinen Formel I sowie deren Verwendung zur Herstellung enantiomerenreiner Disparlure-Formen.

55 Die tricyclische acetalische Schutzgruppe ist in EP-A-008335 beschrieben. Zur Herstellung der Verbindung der allgemeinen Formel II der Zeichnung, in der A, B, C, D, m, n und R<sub>1</sub> die oben angegebene Bedeutung haben, wird racemisches 2-Hydroxydodecannitril oder racemisches 2-Hydroxy-7-methyloctannitril, das beispielsweise aus den entsprechenden Aldehyden und Acetoncyanhydrin unter Rühren mit einer Base wie Triethylamin gegebenenfalls in einem, unter den Reaktionsbedingungen inertem Verdünnungsmittel, wie beispielsweise Petrolether, hergestellt werden kann, zunächst mit einem in EP-A-008335 beschriebenen enantiomerenreinen anomerselektiven Lactol oder einer seiner Anhydroformen in einem, unter den Reaktionsbedingungen inertem Verdünnungsmittel wie beispielsweise Toluol, Dichlormethan, Chloroform, Diethyl- oder Diisopropylether,

Tetrahydrofuran, bei Temperaturen von 0 °C bis zum Siedepunkt des Verdünnungsmittels, bevorzugt bei Raumtemperatur, in Gegenwart einer Säure, wie beispielsweise p-Toluolsulfonsäure, saure Ionenaustauscher, umgesetzt; die erhaltenen Diastereomeren der allgemeinen Formel II werden vorzugsweise durch Chromatographie getrennt. Dabei stellte sich heraus, daß das bei dieser Reaktion gebildete unerwünschte Diastereomere völlig

5 überraschend ohne Zersetzung mit einer starken Base deprotoniert und anschließend hydrolysiert werden kann, wobei wieder ein Gemisch der beiden Diastereomeren der allgemeinen Formel II entsteht, das wiederum vorzugsweise durch Chromatographie aufgetrennt werden kann, sodaß man die enantiomerenreine acetalische Schutzgruppe nicht erst aus dem unerwünschten Diastereomeren abspalten und zurückgewinnen muß, um sie

10 erneut zur Gewinnung des erwünschten Diastereomeren einsetzen zu können.

10 Als Verdünnungsmittel für diese Isomierung eignet sich beispielsweise Tetrahydrofuran, als Base z. B. Kalium-tert.-butylat. Zur Durchführung der Reaktion kann das unerwünschte Diastereomere der Formel II in Tetrahydrofuran gelöst und Kalium-tert.butylat unter Röhren bei Raumtemperatur zugegeben werden. Die Reaktionslösung wird unter Röhren bei Raumtemperatur mit Hilfe von beispielsweise halbgesättigter wäßriger Ammoniumchloridlösung oder verdünnter Essigsäure hydrolysiert, wobei ein Gemisch der beiden Diastereomeren

15 der allgemeinen Formel II entsteht, aus dem die entstandenen Diastereomeren wiederum durch beispielsweise Chromatographie aufgetrennt werden können, sodaß letztendlich das unerwünschte Diastereomere der allgemeinen Formel II praktisch vollständig in das erwünschte Diastereomere der allgemeinen Formel II übergeführt werden kann.

15 Das enantiomerenreine Diastereomere der allgemeinen Formel II wird mit n-Decylmagnesiumbromid bzw. mit 5-Methylhexylmagnesiumbromid in einer Grignard-Reaktion in Gegenwart eines für Grignard-Reaktionen geeigneten Lösungsmittels wie Diethylether oder Tetrahydrofuran bei Temperaturen von etwa -20 bis +60 °C über das entsprechende Imin zum enantiomerenreinen Keton der allgemeinen Formel III der Zeichnung, in der A, B, C, D, m, n, R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> die obgenannte Bedeutung haben, umgesetzt.

20 Beim nächsten Schritt, der Reduktion der Ketoverbindung der allgemeinen Formel III zur Hydroxyverbindung der allgemeinen Formel I der Zeichnung, in der A, B, C, D, m, n, R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> die obgenannte Bedeutung haben, erfolgt die Bildung eines neuen Asymmetriezentrums. Durch geeignete Auswahl des Reduktionsmittels lassen sich dabei beträchtliche Selektivitäten bezüglich der räumlichen Anordnung der entstandenen Hydroxygruppe erzielen; das bedeutet, je nach Reduktionsmittel liegen die Verbindungen der allgemeinen Formel I nach der Reduktion bevorzugt in der threo- oder in der erythro Konfiguration vor.

25 30 Erfolgt die Reduktion mit Hilfe nicht komplexer Hydride, wie Boran- oder Alan-Verbindungen, beispielsweise Boran-Dimethylsulfid-Komplex, Boran-Dimethylamin-Komplex oder Diisobutylaluminiumhydrid (Dibal H), vorzugsweise mit Hilfe eines Boran-Dimethylsulfid-Komplexes, so liegen die Verbindungen der allgemeinen Formel I nach der Reduktion bevorzugt in der threo-Konfiguration vor, woraus das jeweilige cis-Disparlure erhalten wird. Als Verdünnungsmittel bei der Reduktion mit nicht komplexen Hydriden kommen beispielsweise 35 aliphatische Kohlenwasserstoffe wie n-Hexan oder n-Heptan, aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol oder Toluol oder Ether, wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Petroletherfraktionen in Frage, wobei n-Hexan besonders bevorzugt ist. Die Reduktion kann bei Temperaturen von etwa -10 °C bis zur Siedetemperatur des jeweiligen Verdünnungsmittels, bevorzugt zwischen -10 und 30 °C ausgeführt werden.

35 40 Erfolgt die Reduktion durch komplexe Hydride, wie Lithiumaluminiumhydrid, Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-aluminiumhydrid oder Zinkborhydrid, so liegen nach der Reduktion die Verbindungen der allgemeinen Formel I bevorzugt in der erythro-Konfiguration vor, woraus das jeweilige trans-Disparlure erhalten wird. Die Reduktion mit komplexen Hydriden kann gegebenenfalls in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Verdünnungsmittel, wie z. B. Ether oder aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Toluol etwa bei Temperaturen von -100 bis +40 °C durchgeführt werden.

40 45 Da die acetalische Schutzgruppe chiral ist, kann bei beiden Reduktionsarten das gegebenenfalls als Nebenprodukt gebildete, unerwünschte Diastereomere leicht abgetrennt werden. Die Trennung erfolgt vorzugsweise durch Chromatographie, doch ist bei kristallisierten Verbindungen auch eine Trennung durch Kristallisation möglich.

45 50 Die Verbindungen der allgemeinen Formel I werden anschließend vorzugsweise mit äquivalenten Mengen von p-Toluolsulfonsäurechlorid (Tosylchlorid) oder Methansulfonsäurechlorid (Mesylchlorid) unter üblichen Tosylierungs- bzw. Mesylierungsbedingungen, bevorzugt in Pyridin als Verdünnungsmittel bei Temperaturen von -10 bis 50 °C zu den neuen Verbindungen der allgemeinen Formel IV der Zeichnung, in der R einen Tosyl- oder Mesylrest bedeutet und A, B, C, D, m, n, R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> die obgenannte Bedeutung haben, umgesetzt.

50 55 60 Die selektive Abspaltung der chiralen acetalischen Schutzgruppe aus den Verbindungen der allgemeinen Formel IV zu den bekannten Verbindungen der allgemeinen Formel V der Zeichnung, in der R, R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> die obgenannte Bedeutung haben und R einen Tosyl- oder Mesylrest bedeutet, kann in einem Lösungsmittel wie aromatische Kohlenwasserstoffe, z. B. Benzol, Toluol, Ether z. B. Diethylether oder Tetrahydrofuran oder halogenierte Kohlenwasserstoffe z. B. Chloroform oder Dichlormethan unter Zugabe einer katalytischen Menge einer zur Acetalspaltung geeigneten Säure wie z. B. Salzsäure, Schwefelsäure, p-Toluolsulfonsäure, saure Ionenaustauscher, in Gegenwart eines aliphatischen Alkohols beispielsweise Methanol oder einer Mercapto- oder Hydroxysäure wie etwa Thioglykolsäure, Thiomilchsäure, Glykolsäure oder Milchsäure bei Temperaturen von

0 bis 50 °C erfolgen.

Eine besonders zweckmäßige Methode zur Abspaltung der acetalischen Schutzgruppe besteht darin, die beispielsweise in Tetrahydrofuran gelösten Verbindungen der allgemeinen Formel IV mit p-Toluolsulfinsäure und einer Mercapto- oder Hydroxysäure zu versetzen, wobei die abgespaltete, chirale Schutzgruppe das entsprechende Acetal bildet, das mit Hilfe einer alkalischen wäßrigen Lösung extrahiert werden kann. Das isolierte Acetal kann anschließend durch Umsetzung mit beispielsweise wäßriger Salzsäure und Acetonitril in die dimere Form der acetalischen Schutzgruppe übergeführt und diese erneut mit einem entsprechenden Nitril zu einem Gemisch der Diastereomeren der allgemeinen Formel II umgesetzt werden.

Die auf obige Weise erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel V kann z. B. nach K. Mori Tetrahedron, Vol. 35, Seite 837, Spalte 1, 2. Absatz zum entsprechenden enantiomerenreinen Disparlure epoxidiert werden.

Beispiel 1:

(2S-(2-alpha (R\*), 3a-alpha, 4-beta, 7-beta, 7a-alpha))-2-Methyl-8-((octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)oxy)octadecan-7-on (Verbindung der Formel III (2S, R\*, R<sub>1</sub> = n-Decyl, R<sub>2</sub> = 5-Methylhexyl)

41.5 g (2S-(2-alpha (R\*), 3a-alpha, 4-beta, 7-beta, 7a-alpha))-2-((octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)-oxy)dodecannitril (Verbindung der Formel II (2S, R\*, R<sub>1</sub> = n-Decyl (0,11 Mol) in 400 ml absolutem Ether wurden bei 10 °C zu einer Lösung von 44,7 g 5-Methylhexylmagnesiumbromid (0,22 Mol) in 280 ml absolutem Ether getropft und nach Erwärmen auf Raumtemperatur 3 Stunden gerührt. Das Gemisch wurde auf eine Mischung von 700 ml gesättigter Ammonchlorid-Lösung und 350 ml Petrolether gegossen, die organische Phase abgetrennt und mit 400 ml 10%iger Essigsäure und anschließend mit 800 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Dabei wurden 52 g (99 % der Theorie) der Titelverbindung der Formel III erhalten.

25 Farbloses Öl: 1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): delta = 5.05/5.04/5.00/4.99 (dd; 1H), 4.10 (t, J = 6Hz; 1H), 3.85 (d, J = 7Hz; 1H), 1.9-2.5 (m; 4H), 1.05-1.7 (m; 31H), 0.79-0.95 (m; 18H).

Beispiel 2:

Auf analoge Art und Weise wie in Beispiel 1, ausgehend von 2 g der Verbindung (2R-(2-alpha (R\*), 3a-alpha, 4-alpha, 7-alpha, 7a-alpha))-2-((Octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)oxy)dodecannitril, Verbindung der Formel II (2R, R\*, R<sub>1</sub> = n-Decyl) (5,32 mMol) und 2,44 g 5-Methylhexylmagnesiumbromid (12,0 mMol) wurden 2,2 g (87 % der Theorie) der Verbindung (2R-(2-alpha (R\*), 3a-alpha, 4-alpha, 7-alpha, 7a-alpha))-2-Methyl-8-((octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)oxy)octadecan-7-on (Verbindung der Formel III (2R, R\*), R<sub>1</sub> = n-Decyl, R<sub>2</sub> = 5-Methylhexyl) erhalten.

35 Farbloses Öl: Sdp. 145 °C/0.005 Torr (Luftbad): 1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): delta = 5.26/5.22/5.19 (dd; 1H), 4.22 (d, J = 9Hz; 1H), 4.10 (t, J = 6Hz; 1H), 2.6-3.2 (m; 1H), 2.4 (t, J = 7Hz; 2H), 1.0-2.2 (m; 32H), 0.82-0.98 (m; 18H).

40 Die Ausgangsprodukte der allgemeinen Formel II wurden folgendermaßen hergestellt:

28 g Undecanal (0,164 Mol) und 20,9 g Acetoncyanhydrin (0,246 Mol) wurden mit 0,5 ml Triethylamin versetzt und 1,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, worauf mit 200 ml Petrolether verdünnt und mit 70 ml 5%iger Essigsäure extrahiert wurde. Die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Dabei wurden 32,3 g 2-Hydroxydodecannitril (99,6 % der Theorie) erhalten.

45 32,3 g 2-Hydroxydodecannitril (0,164 Mol) und 20,0 g (2S, 2'-S-(2-alpha, 2'-alpha, 3a-alpha-3'a-alpha, 4-beta, 4'-beta, 7-beta, 7'-beta, 7a-alpha, 7a'-alpha))-2,2'-Oxy-bis(octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran) (0,053 Mol) wurden in 200 ml Dichlormethan gelöst, mit 0,6 g p-Toluolsulfinsäure versetzt und 30 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 10 g Natriumsulfat wurde weitere 30 Minuten gerührt, mit 1 ml Triethylamin versetzt und filtriert. Die Lösung wurde eingedampft und der Rückstand über 760 g Kieselgel einer Korngröße von 0,04 bis 0,063 mm chromatographisch (Petrolether/Ether = 50/1) aufgetrennt. Dabei wurden 21,8 g (2S-(2-alpha (R\*), 3a-alpha, 4-beta, 7-beta, 7a-alpha))-2-((Octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)oxy)dodecannitril (Verbindung der Formel II (2S, R\*)), (54 % der Theorie) und 17,3 g (2S-(2-alpha (S\*), 3a-alpha, 4-beta, 7-beta, 7a-alpha))-2-((Octahydro-7,8,8-trimethyl-4,7-methanobenzofuran-2-yl)oxy)dodecannitril (Verbindung der Formel II (2S, S\*)) (43 % der Theorie) erhalten.

55 Verbindung der Formel II (2S, R\*, R<sub>1</sub> = n-Decyl): farbloses Öl; 1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): delta = 5.32 (t, J = 3Hz; 1H), 4.43 (t, J = 6.5 Hz; 1H), 3.80 (d, J = 7Hz, 1H), 1.1- 2.5 (m; 26H), 0.81 - 0.97 (m; 12H).

Verbindung der Formel II (2S, S\*, R<sub>1</sub> = n-Decyl): farbloses Öl; 1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  
 delta = 5.17 (t, J = 2.4 Hz; 1H), 4.16 (t, J = 6.6 Hz; 1H), 4.11 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.1-2.5 (m; 26H),  
 0.81-1.00 (m; 12H).

5 Auf analoge Art und Weise, ausgehend von 2-Hydroxydodecannitril und (2R-(2-alpha (S\*), 3a-alpha, 4-alpha, 7-alpha, 7a-alpha))-2-((Octahydro-7.8.8-trimethyl-4.7-methanobenzofuran-2-ol, wurden die folgenden Verbindungen erhalten:

10 Verbindung der Formel II (2R, R\*, R<sub>1</sub> = n-Decyl): farbloses Öl; 1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  
 delta = 5.52 (d, J = 3.7 Hz; 1H), 4.44 (t, J = 6.5 Hz; 1H), 4.18 (d, J = 9.3 Hz; 1H), 2.7-3.1 (m; 1H),  
 1.0-2.1 (m; 25H), 0.87-0.97 (m; 12H).

15 Verbindung der Formel II (2R, S\*, R<sub>1</sub> = n-Decyl): farbloses Öl; 1H-NMR, (CDCl<sub>3</sub>):  
 delta = 5.36 (d, J = 4.1 Hz; 1H), 4.44 (t, J = 9.3 Hz; 1H), 4.17 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 2.7-3.1 (m, 1H),  
 1.0-2.0 (m; 25H), 0.90-1.00 (m; 12H).

Beispiel 3:

Isomerisierung der Verbindung II (2S, S\*, R<sub>1</sub> = n-Decyl):

14.0 g der Verbindung der Formel II (2S, S\*, R<sub>1</sub> = n-Decyl) (37,3 mMol) und 4.2 g Kalium-tert.-butylat (37,3 mMol) wurden in 150 ml Tetrahydrofuran gelöst und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Der Rückstand wurde nach Abdampfen des Lösungsmittels bei 40 °C im Vakuum mit 150 ml halbgesättigter Ammoniumchlorid-Lösung und 150 ml Diisopropylether versetzt, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase mit Diisopropylether extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt, getrocknet und eingedampft. Dabei wurden 14.0 g eines Gemisches der Verbindungen der Formeln II (2S, R\*, R<sub>1</sub> = n-Decyl) und II (2S, S\* R<sub>1</sub> = n-Decyl) im Verhältnis 63 : 37 erhalten.

Beispiel 4:

Reduktion der Verbindung III (2S,R\*, R<sub>1</sub> = n-Decyl, R<sub>2</sub> = 5-Methylhexyl) mit Boran-Dimethylsulfid-Komplex

30 Eine Lösung von 9,1 g der Verbindung (2S-(2-alpha (R\*),3a-alpha, 4-beta, 7-beta, 7a-alpha))-2-Methyl-8-((octahydro-7.8.8-trimethyl-4.7-methanobenzofuran-2-yl)oxy)octadecan-7-on (19,1 mMol) in 50 ml n-Hexan wurde zu einer Lösung von 3.63 g Boran-Dimethylsulfid-Komplex (48 mMol) in 20 ml n-Hexan bei Raumtemperatur getropft. Nach 2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurden 5 ml Methanol zugegeben und die Lösung eingedampft. Dabei wurden 9.1 g (99 %) eines Gemisches bestehend aus (2S-(2-alpha (7R\*, 8R\*), 3a-alpha, 4-beta, 7-beta, 7a-alpha))-2-Methyl-8-((octahydro-7.8.8-trimethyl-4.7-methanobenzofuran-2-yl)oxy)octadecan-7-ol (Verbindung der Formel I (2S, 7R\*, 8R\*, R<sub>1</sub> = n-Decyl, R<sub>2</sub> = 5-Methylhexyl) und (2S-(2-alpha (7S\*, 8R\*), 3a-alpha, 4-beta, 7-beta, 7a-alpha))-2-Methyl-8-((octahydro-7.8.8-trimethyl-4.7-methanobenzofuran-2-yl)oxy)octadecan-7-ol (Verbindung der Formel I (2S, 7S\*, 8R\*, R<sub>1</sub> = n-Decyl, R<sub>2</sub> = 5-Methylhexyl) im Verhältnis 4 : 1 erhalten. Die beiden Diastereomeren wurden chromatographisch (450 g Kieselgel, Korngröße 0.04.-0.063 mm, Petrolether/Ether = 10/1) getrennt.

40 Verbindung der Formel I (2S, 7R\*, 8R\*, R<sub>1</sub> = n-Decyl, R<sub>2</sub> = 5-Methyl-hexyl): farbloses Öl; 1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): delta = 5.25 (d, J = 2.7 Hz; 1H), 3.94 (d, J = 6.8 Hz; 1H), 3.2-3.5 (m; 2H), 1.1-2.4 (m; 35H), 0.80-0.96 (m; 18H).

45 Verbindung der Formel I (2S, 7S\*, 8R\*, R<sub>1</sub> = n-Decyl, R<sub>2</sub> = 5-Methyl-hexyl): farbloses Öl; 1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): delta = 5.31/5.28/5.25 (dd, 1H), 3.92 (d, J = 7 Hz; 1H), 3.3-3.75 (m; 2H), 1.05-2.4 (m; 35H), 0.80-0.97 (m; 18H).

50 Beispiel 5:  
 Reduktion der Verbindung III (2R, R\*, R<sub>1</sub> = n-Decyl, R<sub>2</sub> = 5-Methylhexyl) mit Boran-Dimethylsulfid-Komplex

55 500 mg (2R-2-alpha (R\*), 3a-alpha, 4-alpha, 7-alpha, 7a-alpha))-2-Methyl-8-((octahydro-7.8.8-trimethyl-4.7-methanobenzofuran-2-yl)oxy)octadecan-7-on (1,05 mMol) in 10 ml absolutem Diethylether wurden bei -45 °C mit 0.8 ml Boran-Dimethylsulfid-Komplex (8,4 mMol) versetzt und 6 Stunden bei 0 °C und eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde auf 10 ml 5%ige Natronlauge gegossen, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden

getrocknet und eingedampft. Dabei wurden 490 mg (99 % der Theorie) eines Gemisches bestehend aus (2R-(2-alpha-(7R\*, 8R\*), 3a-alpha, 4-alpha, 7-alpha, 7a-alpha))-2-Methyl-8-((octahydro-7.8.8-trimethyl-4.7-methanobenzofuran-2-yl)oxy)octadecan-7-ol (Verbindung der Formel I (2R, 7R\*, 8R\*, R<sub>1</sub> = n-Decyl, R<sub>2</sub> = 5-Methylhexyl) und (2R-(2-alpha (7S\*, 8R\*), 3a-alpha, 4-alpha, 7-alpha, 7a-alpha))-2-Methyl-8-(octahydro-

5 7.8.8-trimethyl-4.7-methanobenzofuran-2-yl)oxy)octadecan-7-ol (Verbindung der Formel I (2R, 7S\*, 8R\*, R<sub>1</sub> = n-Decyl, R<sub>2</sub> = 5-Methylhexyl) im Verhältnis 3.8 : 1 erhalten. Die beiden Diastereomeren wurden chromatographisch (100 g Kieselgel, Korngröße 0.04-0.063 mm, Petrolether/Ether = 6/1) getrennt.

10 Verbindung der Formel I (2R, 7R\*, 8R\*, R<sub>1</sub> = n-Decyl, R<sub>2</sub> = 5-Methylhexyl): farbloses Öl; 1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): delta = 5.51/5.50/5.46/5.45 (dd; 1H), 4.30 (d, J = 9 Hz; 1H), 3.3-3.8 (m; 2H), 2.7-3.2 (m; 1H), 2.1-2.4 (m; 1H), 1.0-2.1 (m; 34H), 0.85-1.02 (m; 18H).

15 Verbindung der Formel I (2R, 7S\*, 8R\*, R<sub>1</sub> = n-Decyl, R<sub>2</sub> = 5-Methylhexyl): farbloses Öl; 1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): delta 5.47/5.45/5.46/5.45 (dd; 1H), 4.30 (d, J = 9 Hz; 1H), 3.2-3.6 (m; 2H), 2.7-3.2 (m; 1H), 2.1-2.4 (m; 1H), 1.0-2.0 (m; 34H), 0.830.98 (m; 18H).

Beispiel 6:

20 Reduktion der Verbindung III (2R, R\*, R<sub>1</sub> = n-Decyl, R<sub>2</sub> = 5-Methylhexyl) mit Zinkborhydrid: 330 mg (2R-(2-alpha (R\*), 3a-alpha, 4-alpha, 7-alpha, 7a-alpha))-2-Methyl-8-((octahydro-7.8.8-trimethyl-4.7-methanolbenzofuran-2-yl)oxy)octadecan-7-on (Verbindung der Formel III (2R, R\*, R<sub>1</sub> = n-Decyl, R<sub>2</sub> = 5-Methylhexyl) (0,69 mMol) in 7 ml absolutem Ether wurden bei 0 °C mit 1.5 ml einer 2 molaren Zinkborhydrid-Lösung in Ether (0.3 mMol) versetzt und 30 Minuten bei 0 °C gerührt. Nach der Hydrolyse durch Zugabe von 4 ml 10%iger Natronlauge, wurde die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet und eingedampft. Dabei wurden 295 mg (89 % der Theorie) der Verbindung I (2R, 7R\*, 8S\*, R<sub>1</sub> = n-Decyl, R<sub>2</sub> = 5-Methylhexyl) mit einem Gehalt von 5 % der Verbindung I (2R, 7R\*, 8R\*, R<sub>1</sub> = n-Decyl, R<sub>2</sub> = 5-Methylhexyl) erhalten.

Beispiel 7:

30 Tosylierung der Verbindung I (2S, 7R\*, 8R\*, R<sub>1</sub> = n-Decyl, R<sub>2</sub> = 5-Methylhexyl): 8.6 g (2S-(2-alpha (7R\*, 8R\*), 3a-alpha, 4-beta, 7-beta, 7a-alpha))-2-Methyl-8-(octahydro-7.8.8-trimethyl-4.7-methanobenzofuran-2-yl)oxy)octadecan-7-ol (18 mMol) (Verbindung der Formel I (2S, 7R\*, 8R\*, R<sub>1</sub> = n-Decyl, R<sub>2</sub> = 5-Methylhexyl) in 80 ml wasserfreiem Pyridin wurden bei 0 °C mit 0.95 g einer 55%igen Suspension von Natriumhydrid in Weißöl (21.6 mMol) versetzt und anschließend 15 Min. bei 30 °C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf 0 °C gekühlt, worauf 5.9 g (31.1 mMol) p-Toluolsulfonsäurechlorid zugesetzt und 35 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt wurde. Nach Zugabe von 200 ml Petrolether wurde die organische Phase mit Wasser und gesättigter Kupfersulfat-Lösung extrahiert, getrocknet und eingedampft. Dabei wurden 11.9 g (ca. 100 % der Theorie) ((2S-(2-alpha (7R\*, 8R\*) 3a-alpha, 4-beta, 7-beta, 7a-alpha))-2-Methyl-8-((octahydro-7.8.8-trimethyl-4.7-methanobenzofuran-2-yl)oxy)octadecan-7-ol, 4-methylbenzolsulfonat (Verbindung der Formel IV (2S, 7R\*, 8R\*, R<sub>1</sub> = n-Decyl, R<sub>2</sub> = 5-Methylhexyl, R = Tosyl) erhalten.

40 Farbloses Öl; 1H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): delta = 7.84/7.74/7.35/7.25 (dd; 4H), 5.03-5.09 (m; 1H), 4.40-4.57 (m; 1H), 3.82 (d, J = 7.1 Hz; 1H), 3.4-3.6 (m; 1H), 2.43 (s; 3H), 1.05-2.1 (m; 35H), 0.80-0.94 (m; 18H).

Beispiel 8:

45 Abspaltung der acetalischen Schutzgruppe von der Verbindung der Formel IV (2S, 7R\*, 8R\*, R<sub>1</sub> = n-Decyl, R<sub>2</sub> = 5-Methylhexyl, T = Tosyl): 1 g ((2S-(2-alpha (7R\*, 8R\*) 3a-alpha, 4-beta, 7-beta, 7a-alpha))-2-Methyl-8-((octahydro-7.8.8-trimethyl-4.7-methanobenzofuran-2-yl)oxy)octadecan-7-ol, 4-methylbenzolsulfonat (Verbindung der Formel IV (2S, 7R\*, 8R\*, R<sub>1</sub> = n-Decyl, R<sub>2</sub> = 5-Methylhexyl, T = Toy) (1.50 mMol) und 0.8 g Glykolsäure (10.5 mMol) in 5 ml Tetrahydrofuran wurden mit 50 mg p-Toluolsulfonsäure versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 1 ml Triethylamin und Abdampfen der Lösung im Vakuum wurde der Rückstand in 10 ml Diisopropylether aufgenommen und mit 10 ml halbgesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung extrahiert. Die wäßrige Phase wurde mit 5 ml Diisopropylether extrahiert, die organischen Phasen vereinigt, getrocknet und eingedampft. Dabei wurden 0.7 g (97 % der Theorie) (7S-(7R\*, 8R\*))-2-Methyloctadecan-7,8-diol, 7-(4-methylbenzolsulfonat) (Verbindung der Formel V (7S, 8S, R<sub>1</sub> = n-Decyl, R<sub>2</sub> = 5-Methylhexyl, T = Tosyl)

erhalten. Die physikalischen Daten stimmen mit denen von K. Mori, Tetrahedron, Vol. 35, p. 835, 2. Spalte, vorletzter Absatz, Verbindung 12, überein.

Beispiel 9:

- 5 Abspaltung der acetalischen Schutzgruppe von der Verbindung der Formel IV (2R, 7R\*, 8R\*, R<sub>1</sub> = n-Decyl, R<sub>2</sub> = 5-Methylhexyl, T = Tosyl) 330 mg ((2R-(2-alpha (7R\*, 8R\*) 3a-alpha, 4-beta, 7-beta, 7a-alpha)-2-Methyl-8-((octahydro-7.8.8-trimethyl-4.7-methanobenzofuran-2-yl)-oxy)octadecan-7-ol, (4-methyl-benzolsulfonat (Verbindung der Formel IV (2R, 7R\*, 8R\*, R<sub>1</sub> = n-Decyl, R<sub>2</sub> = 5-Methylhexyl, T = Tosyl) (0.52 mMol) in 8 ml Methanol/Dichlormethan wurden mit 10 20 mg p-Toluolsulfonsäure versetzt und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Extraktion mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung wurde die organische Phase getrocknet und eingedampft und der Rückstand über 15 g Kieselgel (Korngröße 0.04 - 0.063 mm, Petrolether/Ether = 4/1) aufgetrennt. Dabei wurden 220 mg (97 % der Theorie) (7R-(7R\*, 8R\*))-2-Methyloctadecan-7,8-diol-(4-methyl)-benzolsulfonat (Verbindung der Formel V (7R, 8S, R<sub>1</sub> = n-Decyl, R<sub>2</sub> = 5-Methylhexyl, T = Tosyl) und 100 mg 15 (2R-(2-alpha, 3a-alpha, 4-alpha, 7-alpha, 7a-alpha))-2-Methoxy-octahydro-7.8.8-trimethyl-4.7-methanobenzofuran (96 % der Theorie) erhalten. Die physikalischen Daten der so entstandenen Verbindung der Formel V stimmen mit Ausnahme des Drehwerts, mit denen von K. Mori, Tetrahedron, Vol. 35, p. 835, 2. Spalte, vorletzter Absatz, Verbindung 12, überein. Der Drehwert (alpha)<sub>D</sub><sup>24</sup> dieser Verbindung beträgt +12,3° (c = 2,0; CHCl<sub>3</sub>).
- 20

25

**PATENTANSPRÜCHE**

30

1. Enantiomerenreine, acetalisch mono-geschützte Diole der allgemeinen Formel I der Zeichnung in der A, B, C und D ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe in beliebiger Kombination, m und n die Zahlen Null, 1 oder 2, wobei die Summe aus m und n die Zahl 1 oder 2 sein muß und R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> ungleich sind und einen n-Decylrest oder einen 5-Methylhexylrest bedeuten.
- 35 2. Enantiomerenreine, acetalisch mono-geschützte Diole der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß A, B, und C je eine Methylgruppe, D Wasserstoff, R<sub>1</sub> einen n-Decylrest und R<sub>2</sub> einen 5-Methylhexylrest bedeutet.
- 40 3. Verfahren zur Herstellung der enantiomerenreinen, acetalisch mono-geschützten Diole der allgemeinen Formel I der Zeichnung, in der A, B, C und D ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe in beliebiger Kombination, m und n die Zahlen Null, 1 oder 2, wobei die Summe aus m und n die Zahl 1 oder 2 sein muß und R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> ungleich sind und einen n-Decylrest oder einen 5-Methylhexylrest bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß man
- 45 a) ein 2-Hydroxydodecannitril oder eine 2-Hydroxy-7-methyloctannitril mit einem Lactol der allgemeinen Formel VI der Zeichnung oder dessen Anhydroform der allgemeinen Formel VIa der Zeichnung, worin X Wasserstoff, substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, Cycloalkyl oder das Ringsystem selbst bedeutet und A, B, C, D, m und n die obgenannte Bedeutung haben, in Gegenwart von Säure gegebenenfalls in einem unter den Reaktionsbedingungen inertem Verdünnungsmittel zu einem Gemisch der beiden Diastereomeren der allgemeinen Formel II der Zeichnung, in der A, B, C, D, m, n und R<sub>1</sub> die obgenannte Bedeutung haben, umsetzt, die Diastereomeren durch vorzugsweise Chromatographie trennt und das unerwünschte Diastereomere durch eine Isomerisierungsreaktion in das erwünschte Diastereomere überführt,
- 50 b) das erwünschte enantiomerenreine Diastereomere der allgemeinen Formel II mit 5-Methylhexylmagnesiumbromid oder mit n-Decylmagnesiumbromid in einer Grignard Reaktion über das entsprechende Imin zum enantiomerenreinen Keton der allgemeinen Formel III der Zeichnung, in der A, B, C, D, m, n, R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> die obgenannte Bedeutung haben, umsetzt,
- 55

- c) dieses Keton zu eine enantiomerenreinen acetalisch mono-geschützten Verbindung der allgemeinen Formel I reduziert, wobei je nach dem Reduktionsmittel bevorzugt die threo- oder die erythro-Konfiguration entsteht, und das als Nebenprodukt gebildete unerwünschte Diastereomere durch vorzugsweise Chromatographie abtrennt.
- 5 4. Verfahren nach Anspruch 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß man das durch Chromatographie abgetrennte unerwünschte enantiomerenreine Diastereomere der allgemeinen Formel II durch Umsetzung mit einer starken Base in Gegenwart eines unter den Reaktionsbedingungen inerten Verdünnungsmittels in ein Gemisch der beiden Diastereomere der allgemeinen Formel II überführt, aus dem nach Neutralisation das erwünschte Diastereomere chromatographisch abgetrennt wird.
- 10 5. Verfahren nach einem der Ansprüche 3 oder 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß man das Keton der allgemeinen Formel III mit Hilfe eines nicht komplexen Hydrids, wie Boran oder Alanverbindungen in Gegenwart eines unter den Reaktionsbedingungen inerten Verdünnungsmittels, vorzugsweise n-Hexan reduziert, wobei stereoselektiv ein mono-geschütztes Diol der allgemeinen Formel I der Zeichnung entsteht, das die threo-Konfiguration aufweist und gegebenenfalls das als Nebenprodukt gebildete Diastereomere durch vorzugsweise Chromatographie abtrennt.
- 15 6. Verfahren nach einem der Ansprüche 3 oder 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß man das Keton der allgemeinen Formel III mit Hilfe eines komplexen Hydrids wie Lithiumaluminiumhydrid, Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid oder Zinkborhydrid in Gegenwart eines Lösungsmittels wie aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffe oder Ether reduziert, wobei stereoselektiv, ein monogeschütztes Diol der allgemeinen Formel I entsteht, das die erythro-Konfiguration aufweist und das gegebenenfalls als Nebenprodukt gebildete Diastereomere vorzugsweise durch Chromatographie abtrennt.
- 20 7. Verwendung der enantiomerenreinen, acetalisch mono-geschützten Diole der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 zur Herstellung der enantiomerenreinen Pheromene (7R-cis)(+)-, (7S-cis)(-), 7R(-trans)(+)- und 7S(-trans)(-)-Disparlure, **dadurch gekennzeichnet**, daß man
- 25 a) enantiomerenreine Verbindungen der allgemeinen Formel I mit Hilfe von p-Toluol- oder Methansulfonsäurechlorid gegebenenfalls in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Verdünnungsmittel zu einer Verbindung der allgemeinen Formel IV der Zeichnung in der R einen Tosyl- oder einen Mesylrest bedeutet und A, B, C, D, m, n, R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> die in Anspruch 1 genannte Bedeutung haben, umsetzt,
- 30 b) die acetalische Schutzgruppe aus der Verbindung der allgemeinen Formel IV mit Hilfe eines aliphatischen Alkohols, einer Hydroxy- oder Mercaptosäure und einer katalytischen Menge einer zur Acetalspaltung geeigneten Säure abspaltet und
- 35 c) die entstandene Verbindung der allgemeinen Formel V der Zeichnung, in der R, R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> die obgenannte Bedeutung haben, gegebenenfalls in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Verdünnungsmittel mit Hilfe einer Base zum enantiomerenreinen Disparlure epoxidiert.
- 40 8. Verwendung nach Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß die acetalische Schutzgruppe mit Hilfe von Glykolsäure und einer katalytischen Menge von p-Toluolsulfonsäure in Tetrahydrofuran abgespalten wird.

45

Hiezu 2 Blatt Zeichnungen

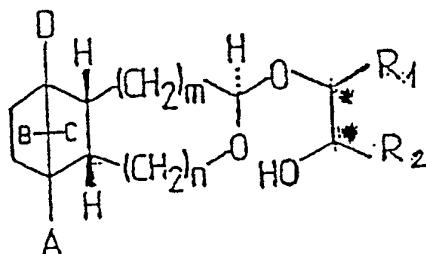
Ausgegeben

25. 6.1990

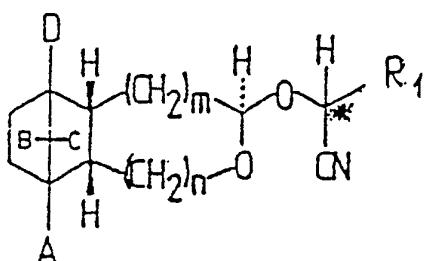
Blatt 1

Int. Cl.<sup>5</sup>: C07D 307/77

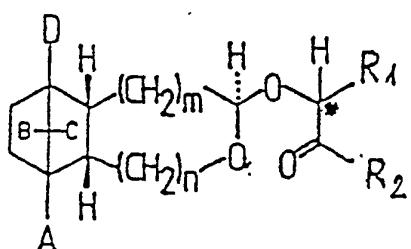
C07D 311/02



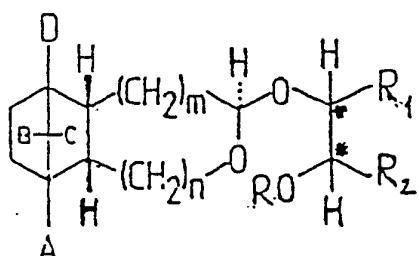
(I)



(II)



(III)

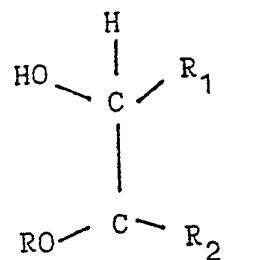


(IV)

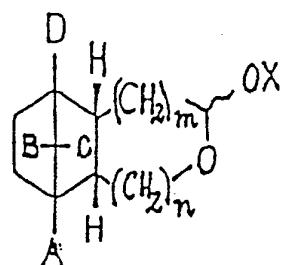
Ausgegeben

25. 6.1990

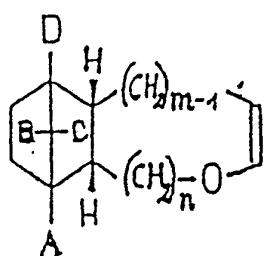
Blatt 2

Int. Cl. 5: C07D 307/77  
C07D 311/02

(V)



(VI)



(VIa)