



## Ausschliessungspatent

Erteilt gemaeß § 5 Absatz 1 des Aenderungsgesetzes  
zum Patentgesetz

ISSN. 0433-6461

(11)

202 000

Int.Cl.<sup>3</sup>

3(51) C 07 C 69/003  
C 07 C 69/66  
C 07 C 69/757

## IMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veroeffentlicht

21) AP C 07 C / 233 715 4	(22) 10.04.81	(44) 24.08.83
31) 877/80	(32) 11.04.80	(33) HU

- 71) siehe, (73)  
 72) NOVÁK, LAJOS, DR.; SZANTAY, CSABA, DR.; ROHÁLY, JÁNOS, DR.; KIS-TAMÁS, ATTILA, DR.; HU;  
 VARJAS, LÁSZLÓ, DR.; CSUTÁK, JÁNOS; HU;  
 73) EGYT GYÓGYSZERVEGYESZETI GYÁR; BUDAPEST, HU  
 74) PATENTANWALTSBUERO BERLIN 1454055 1130 BERLIN FRANKFURTER ALLEE 286

## 54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG NEUER TERPEN-DERIVATE

57) Verfahren zur Herstellung neuer Terpen-Derivate der allgemeinen Formel (I), worin  
 I<sup>1</sup> Wasserstoff oder niederes Alkoxy und Z<sup>1</sup> Wasserstoff bedeuten, oder R<sup>1</sup> und Z<sup>1</sup> zusammen  
 eine Doppelbindung bilden, Z<sup>2</sup> Wasserstoff und B Hydroxy bedeuten, oder Z<sup>2</sup> und B zusammen  
 eine Doppelbindung bilden, Z<sup>3</sup> und Z<sup>4</sup> für Wasserstoff stehen oder zusammen eine Äthylengruppe  
 bilden, und R<sup>3</sup> für niederes Alkyl steht. Aus einem 3-Oxoester der Formel Z-C<sub>2</sub>OR, worin Z für  
 einen Acetyl- oder Cyclopentanoylrest steht, wird mit einem Alkalimetallhydrid oder einem  
 Alkyllithium ein Monoanion oder ein Dianion erzeugt, daß mit einem Citronellalderivat der  
 Formel (III), worin R<sup>1</sup> und Z<sup>1</sup> die obige Bedeutung haben, umgesetzt und eventuell in Gegenwart  
 einer Säure einer Eliminierungsreaktion unterworfen. Die neuen Verbindungen sind zur  
 Schädlingsbekämpfung geeignet.

-1-

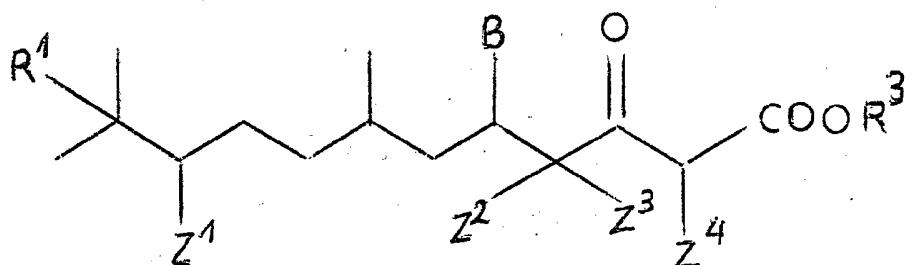
233715 4

Verfahren zur Herstellung neuer Terpen-Derivate

Anwendungsgebiet der Erfindung:

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen Terpen-Derivaten der allgemeinen Formel (I)

(I)



worin

$R^1$  Wasserstoff oder niederes Alkoxy und

$Z^1$  Wasserstoff bedeuten, oder

$R^1$  und  $Z^1$  zusammen eine Doppelbindung bilden,

$Z^2$  Wasserstoff und

$B$  Hydroxy bedeuten, oder

- 2 - 233715 4

$Z^2$  und B zusammen eine Doppelbindung bilden,  
 $Z^3$  und  $Z^4$  je für Wasserstoff stehen oder zusammen eine Äthylengruppe bilden, und  
 $R^3$  für niederes Alkyl steht.

Der Ausdruck niederes Alkyl bezieht sich auf geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen (z.B. Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, tert.-Butyl usw.).

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen:

Es ist bekannt, bestimmte Dodekadienderivate gegen tierische Schädlinge einzusetzen, Zwei bekannte Schädlingsbekämpfungs-mittel auf dieser Basis sind unter den Handelsbezeichnungen Methopren und Hydropren bekannt.

Ziel der Erfindung:

Mit der Erfindung soll ein Verfahren zur Herstellung neuer verbesserter Wirkstoffe der obigen Art, und zwar von neuen Terpenderivaten der Formel (I) bereitgestellt werden.

Darlegung des Wesens der Erfindung:

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), bei dem man aus einem 3-Oxoester der allgemeinen Formel (II)

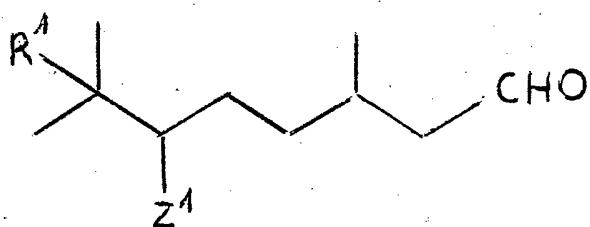


worin Z für einen Acetyl- oder Cyclopentanoylrest steht und R einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, vor-zugsweise mit einem Alkalimetallhydrid und/oder einem Alkyl-

- 3 - 233715 4

lithium mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, ein Monoanion und/ oder ein Dianion erzeugt und dieses mit einem Citronella- derivat der allgemeinen Formel (III)

(III)



worin  $R^1$  und  $Z^1$  die obige Bedeutung haben, umgesetzt, und gegebenenfalls das so erhaltene Produkt, zweckmäßig in Gegenwart einer Säure, einer Eliminierungsreaktion unterwirft.

Die Umsetzung kann vorteilhaft unter Anwendung von salzsaurerem Alkohol bei Raumtemperatur oder mit Hilfe von p-Toluolsulfonsäurederivaten - insbesondere p-Toluolsulfonylchlorid - in Gegenwart einer Base durchgeführt werden. Das gebildete Endprodukt kann aus dem Reaktionsgemisch durch Säulenchromatographie oder Vakuumdestillation isoliert oder gereinigt werden.

Die Ausgangsstoffe der allgemeinen Formel (III), in welchen  $R^1$  und  $Z^1$  zusammen eine Doppelbindung bilden, sind bekannte handelsübliche Verbindungen. Aus diesen Verbindungen können die Derivate, in welchen  $R^1$  Wasserstoff oder niederes Alkoxy und  $Z^1$  Wasserstoff bedeutet, durch reduktive Hydrierung hergestellt werden. Die 3-Oxo-ester der allgemeinen Formel (II) und das 2-Acetyl-butyrolakton sind ebenfalls handelsübliche Produkte. Aus diesen Verbindungen können die Dianionen durch

- 4 - 233715 4

Umsetzung mit Basen über Monoanionen hergestellt werden. Zur Bildung der Monoanionen können vorteilhaft die Alkalimetallsalze von 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthaltenden Alkoholen, ein  $C_{1-4}$  Alkyllithium oder Lithiumverbindungen von  $C_{2-8}$  Dialkylaminen verwendet werden. Zur Überführung der Monoanionen in die Dianionen können vorteilhaft  $C_{1-4}$  Alkylolithium, Phenyllithium oder Lithiumverbindungen von  $C_{2-8}$  Dialkylaminen eingesetzt werden. Die Monoanionenbildung kann vorteilhaft mit Natriumhydrid in einem Lösungsmittel des Äther-Typs (wie Diäthyläther, Dioxan, Tetrahydrofuran) bei niedriger Temperatur (zwischen  $-30^{\circ}\text{C}$  und  $+20^{\circ}\text{C}$ ) durchgeführt werden. Die Dianionenbildung kann vorteilhaft mit Butyllithium, in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, bei einer Temperatur zwischen  $-40^{\circ}\text{C}$  und  $+20^{\circ}\text{C}$  vollzogen werden.

Die gebildeten Mono- und Dianionen müssen nicht isoliert werden, sondern können im Reaktionsgemisch ohne Isolierung durch Umsetzung mit dem entsprechenden Citronellallderivat der allgemeinen Formel (III) in das gewünschte Endprodukt überführt werden. Diese Umsetzung kann auch mit Vorteil in einem Lösungsmittel des Äther-Typs bei einer Temperatur zwischen  $-40^{\circ}\text{C}$  und  $+30^{\circ}\text{C}$  durchgeführt werden. Die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können aus dem Reaktionsgemisch durch Säulenchromatographie isoliert bzw. gereinigt werden.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen eignen sich für insektenwachstumsregulierende Mittel und speziell als Wirkstoff für Hormonbioanaloge (Juvenoide). Sie vertilgen die Insekten - ungeachtet der eventuellen direkten Toxizität der höheren Dosen - auf mittelbarem Wege dadurch, daß sie in der embryonalen oder post-emбриonalen Entwicklung, irreversible, lethale oder

- 5 - 233715 4

die Gesamtzahl der nächsten Population wesentlich herabsetzende Entwicklungsstörungen hervorrufen. Die mit den Verbindungen hergestellten Kompositionen können als Umwandlungs-inhibitor (als Inhibitor der Insektenmetamorphose) oder ovicide, chemosterilante oder Antidipausa- (den Ruhezustand auflösende) Mittel verwendet werden. Diese Mittel üben ihre Wirkung an den Insekten durch Kontakt, orale Aufnahme oder in Dampfzustand als Fumigante aus.

Ein besonders vorteilhafter Vertreter der neuen Verbindungen ist das Äthyl-(11-methoxy-3-oxo-7,11-dimethyl-4/E)-dodekanoat).

Ausführungsbeispiele:

Weitere Einzelheiten der Erfindung sind den nachstehenden Beispielen zu entnehmen, ohne den Schutzmfang auf diese Beispiele einzuschränken.

Beispiel 1

Herstellung von Isopropyl-(5-hydroxy-3-oxo-7,11-dimethyl-dodekanoat)

6,45 g (6,5 ml, 0,045 Mol) Isopropyl-acetoacetat werden in 25 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst. Der Lösung werden bei 0 °C 3,0 g Natriumhydrid (0,1 Mol, 81 %-ige ölige Dispersion) zugegeben, und das Gemisch wird bei 0 °C eine halbe Stunde lang gerührt. Dem Reaktionsgemisch wird unter Kühlung eine Lösung von 3,2 g (0,05 Mol) Butyllithium in 31 ml Hexan (1,63 M) tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird eine halbe Stunde lang bei 0 °C gerührt. Nach Zugabe von 7,8 g (0,05 Mol) 6,7-Dihydrocitronellal wird das Gemisch bei Raumtemperatur 15 Stunden lang gerührt.

Das Reaktionsgemisch wird mit 10 %-iger Salzsäure angesäuert

(pH 4). Die obere organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Schicht zweimal mit insgesamt 50 ml Äther extrahiert. Die mit der organischen Phase vereinigten ätherischen Extrakte werden mit 15 ml einer gesättigten Natriumchloridlösung ausgeschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet, und unter verminderter Druck eingedampft. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel 60, Benzol-Aceton 10:0,5). Es werden 9 g der Titelverbindung erhalten. Ausbeute: 66 %.  $R_f = 0,34$ .

Analyse: auf die Formel  $C_{17}H_{32}O_4$  (Mol.Gew. 300,42)

berechnet: C% = 67,96, H% = 10,74;

gefunden: C% = 67,56, H% = 10,53.

IR (NaCl): 3300, 1740, 1705, 1380, 1360, 1250, 1100  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $CCl_4$ ):  $\delta$  0,85 (9H, m), 1-1,8 (10H, m), 2,65 (2H, d,  $J = 6$  Hz), 2,95 (1H, m), 3,45 (1H, m), 5 (1H, h,  $J = 6$  Hz) ppm.

### Beispiel 2

#### Herstellung von Äthyl-(3-oxo-5-hydroxy-7,11-dimethyldodecanoat)

Eine Suspension von 1,65 g Natriumhydrid (0,055 Mol, 80 %-ige ölige Dispersion) in 20 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird auf -30 °C gekühlt und 6,5 g (0,05 Mol) Äthylacetacetat werden unter starkem Umrühren tropfenweise zugegeben. Dem Reaktionsgemisch wird bei -20 °C unter Argon eine Lösung von 0,055 Mol Butyllithium in 31,5 ml Hexan (1,75 M) zugesetzt.

Das Reaktionsgemisch wird 15 Minuten lang gerührt. Es werden bei -20 °C innerhalb einer halben Stunde 7,8 g (0,05 Mol) Dihydrocitronellal tropfenweise zugegeben. Man lässt das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmen und röhrt eine Stunde lang. Nach Zugabe von 120 ml 1 N Salzsäure und 40 ml einer gesättigten Natriumchloridlösung wird das Gemisch mit Äther extrahiert, die ätherische Schicht mit Wasser, 1 N Salzsäure

- 7 - 233715 4

Wasser, einer 5 %-igen Natriumbicarbonatlösung und erneut mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel unter verminderter Druck entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie getrocknet (Kieselgel 40, Benzol-Aceton 10:1).

Es werden 9,5 g der Titelverbindung erhalten.

Ausbeute: 66,4 %.

Analyse für die Formel C<sub>16</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub> (Mol.Gew. 286,42)

berechnet: C% = 67,09, H% = 10,56;

gefunden: C% = 66,92, H% = 10,72.

IR (NaCl): 34,50, 1740, 1650 cm<sup>-1</sup>.

NMR (CDCl<sub>3</sub>): 0,7-2 (22H, m), 2,55 (1H, m), 2,6 (1H, m),  
3,5 (1H, m), 4,15 (2H, q, J = 6 Hz) ppm.

### Beispiel 3

#### Herstellung von Äthyl-(5-hydroxy-7,11-dimethyl-11-methoxy-3-oxo-dodecanoat)

Einer auf 0 °C gekühlten Suspension von 0,54 g Natriumhydrid (0,011 Mol, 50 %-ige ölige Dispersion) in 25 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden unter Umrühren und Argon 1,23 g (1,2 ml, 0,0095 Mol) Äthyl-acetoacetat tropfenweise zugegeben.

Der entstandenen gelben Lösung werden bei 0 °C 6 ml (0,011 Mol) einer 5 %-igen ätherischen Methyllithium-Lösung zugegeben, wonach die Reaktionslösung 30 Stunden lang gerührt wird. Nach Zugabe von 1,77 g (0,0095 Mol) 7-Methoxy-6,7-dihydro-citronellal wird das Reaktionsgemisch 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, in eiskaltes Wasser gegossen, mit einigen Tropfen Salzsäure angesäuert und dreimal mit insgesamt 100 ml Methylenechlorid extrahiert. Das Extrakt wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter verminderter Druck eingedampft.

Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel 60, Benzol-Äthanol 19:0,5). Es werden in Form eines

- 8 - 233715 4

hellgelben Öls 2,25 g der obigen Verbindung erhalten,

Ausbeute 75 %.  $R_f = 0,37$  (Benzol-Äthanol 10:0,7).

Analyse auf die Formel  $C_{17}H_{32}O_5$  (Mol.Gew. 316,43)

berechnet: C% = 64,52, H% = 10,19;

gefunden: C% = 64,78, H% = 10,02.

IR (NaCl): 3350, 1730, 1705, 1630, 1380, 1360, 1300,  
1250, 1220, 1140, 1080, 1020  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,9 (3H, d,  $J = 6$  Hz), 1,1-1,8 (18H, m), 2,65  
(2H, d,  $J = 6$  Hz), 3,15 (3H, s), 3,45 (1H, s),  
4,2 (2H, q,  $J = 6$  Hz) ppm.

MS:  $M^+$  316 (1 %), 287 (10), 172 (12), 228 (30), 225 (10),  
200 (16), 180 (22), 115 (8), 111 (32), 87 (100), 73 (100).

#### Beispiel 4

#### Herstellung von Isopropyl-(5-hydroxy-7,11-dimethyl-11-methoxy-3-oxo-dodecanoat)

##### Methode a)

Einer Suspension von 2 g (0,066 Mol, 80 %-ige ölige Dispersion) Natriumhydrid und 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden bei 0 °C 6,63 g (0,046 Mol) Isopropyl-acetoacetat tropfenweise zugegeben und das Gemisch wird bei 0 °C 20 Minuten lang gerührt. Der entstandenen hellgelben Natriumsalzlösung wird bei 0 °C eine 3,2 g (0,05 Mol) Butyllithium enthaltende, mit Hexan gebildete 15 bis 20 %-ige Butyllithium-Lösung zugefügt. Die Lösung wird 30 Minuten lang gerührt. Der erhaltenen hellgelben Lösung werden bei 0 °C 9,5 g (0,051 Mol) 7-Methoxy-6,7-dihydro-citronellal tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird drei Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, in 100 ml eiskaltes Wasser gegossen und dreimal mit insgesamt 150 ml Methylenechlorid extrahiert. Sodann wird das Extrakt mit Wasser, 3 N Salzsäure, und erneut mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und lösungsmittelfrei gemacht.

- 9 - 233715 4

Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie gereinigt  
(Kieselgel 60, Benzol-Isopropanol 10:0,5). Es werden 12,65 g  
der oben genannten Verbindung erhalten, Ausbeute: 83,2 %.  
 $R_f = 0,35$  (Benzol-Methanol 10:0,5).

Analyse auf die Formel  $C_{18}H_{34}O_5$  (Mol.Gew. 330,45)

berechnet: C% = 65,42, H% = 10,37;

gefunden: C% = 65,65, H% = 10,52.

IR (NaCl): 3400, 1725, 1710, 1640, 1260, 1230, 1140,  
1100, 1080  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,95 (3H, d,  $J = 6$  Hz), 1,1-1,8 (21H, m), 2,65  
(2H, d,  $J = 6$  Hz), 3,2 (3H, s), 3,4 (1H, s),  
4,15 (1H, m), 5,1 (1H, m) ppm.

MS:  $M^+$  330 (1%), 299 (15), 284 (12), 257 (11), 258 (10),  
240 (17), 221 (40), 144 (100).

#### Methode b)

Einer Suspension von 0,6 g (0,0125 Mol) Natriumhydrid (50 %-ige  
ölige Dispersion) und 25 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden bei  
0 °C 1,27 g (0,0089 Mol) Isopropyl-acetoacetat tropfenweise zu-  
gegeben, worauf das Gemisch 20 Minuten lang unter Argon bei 0 °C  
gerührt wird. Der hellgelben Lösung wird bei 0 °C eine 5 %-ige  
ätherische Methyllithium-Lösung (6 ml, 0,011 Mol) zugefügt,  
woraufhin die Lösung 30 Minuten lang gerührt wird. Der erhal-  
tenen hellgelben Natrium-lithium-disalz-Lösung werden bei 0 °C  
1,7 g (0,009 Mol) 7-Methoxy-6,7-dihydro-citronellal zugegeben.  
Das Reaktionsgemisch wird sodann zwei Stunden lang bei Raumtem-  
peratur gerührt, auf etwa 50 g zerbrochenes Eis gegossen, mit  
Methylenchlorid extrahiert, das Extrakt mit Wasser gewaschen,  
über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand  
wird durch Säulenchromatographie gereinigt. Ausbeute: 2,10 g  
(71,7 %). Das Produkt ist mit der nach der Methode a) herge-  
stellten Verbindung identisch.

Methode c)

2,6 ml (2,56 g, 0,018 Mol) Isopropyl-acetoacetat werden in 10 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt. Nach Zugabe von 1,02 g (0,0428 Mol) Natriumhydrid (eine 80 %-ige ölige Dispersion) wird das Reaktionsgemisch eine halbe Stunde lang bei 0 °C gerührt.

Dem Reaktionsgemisch wird eine aus 1,25 ml (2,84 g, 0,02 Mol) Methyljodid und 0,28 g (0,04 Mol) Lithium in 15 ml wasserfreiem Äther hergestellten Methyllithium-Lösung mit einer solchen Geschwindigkeit zugegeben, daß die Temperatur des Reaktionsgemisches 0 °C nicht überschreitet. Das Rühren wird eine halbe Stunde lang bei 0 °C fortgesetzt, wobei eine Lösung aus 4,0 ml (0,0215 ml) 7-Methoxy-6,7-dihydro-citronellal und 2 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran zugefügt wird. Das Reaktionsgemisch wird unter Argon bei Raumtemperatur 15 Stunden lang gerührt, auf 0 °C gekühlt, mit 10 %-iger Salzsäure angesäuert (pH 5), die obere organische Phase getrennt, die wässrige Schicht zweimal mit insgesamt 20 ml Äther extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit 10 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderter Druck entfernt. Der ölige Rückstand wird durch Säulenchromatographie gereinigt. Ausbeute: 2,50 g (75 %). Das Produkt ist mit der nach der Methode a) hergestellten Verbindung identisch.

Beispiel 5

Herstellung von tert.-Butyl-(5-hydroxy-7,11-dimethyl-11-methoxy-3-oxo-dodecanoat)

Einer Suspension von 0,6 g (0,015 Mol) Natriumhydrid (eine 50 %-ige ölige Dispersion) und 20 ml wasserfreiem Tetrahydro-

furan werden bei 0 °C 1,45 g (0,009 Mol) tert.-Butyl-acetoacetat tropfenweise zugegeben, worauf die Suspension bei 0 °C 30 Minuten lang unter Argon gerührt wird. Der erhaltenen hellgelben Lösung werden 6 ml (0,011 Mol) einer 5 %-igen ätherischen Methylolithium-Lösung zugegeben, und das Reaktionsgemisch wird 30 Minuten lang gerührt. Der entstandenen hellgelben Dianion-Lösung werden bei 0 °C 1,7 g (0,009 Mol) 6,7-Dihydro-7-methoxy-citronellal tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird zwei Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, in eiskaltes Wasser gegossen, mit etwas Salzsäure angesäuert und mit Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie gereinigt. Es werden 2,23 g der oben genannten Verbindung erhalten.

Ausbeute: 72 %.  $R_f = 0,38$  (Benzol-Methanol 10:0,5).

Analyse auf die Formel  $C_{19}H_{36}O_5$  (Mol.Gew, 344,48)

berechnet: C% = 66,24, H% = 10,53;

gefunden: C% = 66,43, H% = 10,26.

IR (NaCl): 3400, 1720, 1700, 1380, 1360, 1240, 1140, 1070  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,9 (3H, d,  $J = 6$  Hz), 1,1-1,8 (15H, m), 1,5 (9H, s), 2,65 (2H, d,  $J = 6$  Hz), 3,15 (3H, s), 3,4 (1H, m) ppm.

### Beispiel 6

#### Herstellung von Äthyl-(3-oxo-7,11-dimethyl-4/E-/dodecenoat

2,86 g (0,01 Mol) Äthyl-(3-oxo-5-hydroxy-7,11-dimethyl-dodecanoat) werden in 10 ml ml salzaurem Äthanol 12 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird unter verminderter Druck abdestilliert und der Rückstand durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel 60, Benzol-Aceton 10:0,5). Es werden 1,7 g der Titelverbindung erhalten. Ausbeute: 63,0 %.

- 12 - 233715 4

Analyse auf die Formel  $C_{16}H_{28}O_3$  (Mol.Gew. 268,38)

berechnet: C% = 71,60, H% = 10,51;

gefunden: C% = 71,32, H% = 10,42.

IR (NaCl): 1740, 1680, 1650, 1620  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,7-2,3- (22H), 3,6 (1H, d,  $J = 4$  Hz), 4,2  
(2H, q,  $J = 6$  Hz) ppm.

### Beispiel 7

#### Herstellung von Isopropyl-(3-oxo-7,11-dimethyl-4/E/-dodecenoat)

2,9 g (0,0096 Mol) Isopropyl-(5-hydroxy-3-oxo-7,11-dimethyl-dodecanoat) werden in 15 ml, 6 % Hydrogenchlorid enthaltendem Isopropanol gelöst. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur 4 Tage lang stehengelassen, das Lösungsmittel unter verminderter Druck entfernt und der Rückstand durch Säulen-chromatographie gereinigt (Kieselgel 60, Hexan-Aceton 7:3). Es werden 1,8 g der oben genannten Verbindung erhalten.

Ausbeute: 67 %.

IR (NaCl): 1730, 1650, 1620, 1600, 1360, 1250, 1230, 1100  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\text{CCl}_4$ ): 0,9 (9H, m) 1,1-1,8 (14H, m), 2-2,2 (2H, m), 3,5  
(1H, m), 4,8 (1H, m), 5 (1H, q), 5,2-6,8 (2H, m)  
ppm.

### Beispiel 8

#### Herstellung von Äthyl-(11-methoxy-3-oxo-7,11-dimethyl-4/E/-dodecenoat)

Einer Lösung von 1,56 g (0,005 Mol) Äthyl-(5-hydroxy-11-methoxy-3-oxo-7,11-dimethyl-dodecanoat) in 10 ml wasserfreiem Äthanol wird 1 ml mit Hydrogenchlorid gesättigtes Äthanol zugefügt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht stehengelassen und unter verminderter Druck eingedampft. Der Rückstand wird durch Säu-

lenchromatographie gereinigt (Kieselgel 60, Benzol-Äthanol 10:0,5). Es werden 0,94 g der oben genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 63,1 %.

$R_f$  = 0,52 (Benzol-Äthanol 10:0,5).

Analyse auf die Formel  $C_{17}H_{30}O_4$  (Mol.Gew. 298,41)

berechnet: C% = 68,42, H% = 10,13;

gefunden: C% = 68,81, H% = 10,40.

IR (NaCl): 1725, 1700, 1660, 1610, 1380, 1360, 1240, 1140, 1070  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,9 (3H, d,  $J = 6 \text{ Hz}$ ), 1,1-1,8 (16H, m), 2,2 (2H, m), 3,2 (3H, s), 3,6 (1H, m), 4,2 (2H, q,  $J = 6 \text{ Hz}$ ), 5-7 (3H, m) ppm.

### Beispiel 9

#### Herstellung von Isopropyl-(11-methoxy-3-oxo-7,11-dimethyl-4/E/-dodecanoat)

Einer Lösung von 3,6 g (0,01 Mol) Isopropyl-(5-hydroxy-7,11-dimethyl-11-methoxy-3-oxo-dodecanoat) und 20 ml wasserfreiem Isopropanol werden 2 ml, mit Hydrogenchlorid gesättigtes Äther zugefügt, worauf das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur eine Nacht stehengelassen wird. Das Lösungsmittel wird unter verminderter Druck abdestilliert, der Rückstand in Äther (20 ml) gelöst, die ätherische Lösung mit destilliertem Wasser gewaschen, getrocknet, und das Lösungsmittel entfernt.

Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel 60, Benzol-Isopropanol 10:0,5). Es werden 1,9 g der Titelverbindung erhalten. Ausbeute 61 %.  $R_f$  = 0,7 (Benzol-Isopropanol 10:1).

Analyse auf die Formel  $C_{18}H_{32}O_4$  (Mol.Gew. 312,44)

berechnet: C% = 69,19, H% = 10,33;

gefunden: C% = 68,90, H% = 10,12.

IR (NaCl): 1720, 1650, 1620, 1590, 1380, 1360, 1230, 1160, 1140, 1090, 960  $\text{cm}^{-1}$ .

- 14 - 233715 4

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,95 (3H, d,  $J = 6$  Hz), 1,1-1,8 (19H, m), 2,1 (2H, m), 3,2 (3H, s), 3,6 (1H, m), 5 (1H, m), 5,2-7 (3H, m) ppm.

MS:  $M^+$  312 (8), 297 (5), 280 (40), 266 (35), 253 (20), 238 (20), 221 (40), 198 (8), 179 (25), 161 (45), 73 (100), 43 (80).

### Beispiel 1C

#### Herstellung von tert.-Butyl-(11-methoxy-3-oxo-7,11-dimethyl-4/E/-dodecenoat)

Einer Lösung von 1,0 g (0,0029 Mol) tert.-Butyl-(5-hydroxy-11-methoxy-3-oxo-7,11-dimethyl-dodekanoat) in 2 ml wasserfreiem Pyridin werden 0,75 g (0,0039 Mol) p-Toluolsulfonsäurechlorid zugegeben, wonach das Reaktionsgemisch 48 Stunden lang bei Raumtemperatur stehengelassen, auf Eis gegossen und sodann mit Methylenchlorid extrahiert wird. Der Extrakt wird mit kaltem Wasser, 3 N Salzsäure und erneut mit Wasser gewaschen. Anschließend wird der Extrakt über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderterem Druck entfernt. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel 60, Benzol - tert.-Butanol 10:0,5). Es werden 0,52 g der Titelverbindung erhalten.

Ausbeute 55 %.  $R_f = 0,6$  (Benzol-tert.-Butanol 10:0,5).

Analyse auf die Formel  $C_{19}H_{34}O_4$  (Mol.Gew. 326,46)

berechnet: C% = 69,90, H% = 10,50;

gefunden: C% = 69,52, H% = 10,41.

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,9 (3H, d,  $J = 6$  Hz), 1,1-1,8 (22H, m), 2,2 (2H, m), 3,1 (3H, s), 3,5 (1H, m), 5,4-7 (3H, m) ppm.

Beispiel 11

Herstellung von Isopropyl-(5-hydroxy-3-oxo-7,11-dimethyl-10-dodecenoat)

Einer Lösung von 12,8 g (13,0 ml, 0,089 Mol) Isopropyl-acetoacetat in 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran werden unter Umrühren und Kühlen (zwischen -10 °C und 0 °C) unter Argon 6,3 g Natriumhydrid (0,196 Mol und eine 75 %-ige ölige Suspension) innerhalb von 15 Minuten zugegeben. Das Gemisch wird bei -10 °C eine halbe Stunde lang gerührt. Es wird eine in Hexan gebildete Butyllithium-Lösung (62 ml, 1,63 Mol) mit einer solchen Geschwindigkeit zugegeben, daß die Temperatur des Reaktionsgemisches 0 °C nicht überschreitet. Das Reaktionsgemisch wird eine halbe Stunde lang bei 0 °C gerührt. Nach Zugabe einer Lösung von 16,53 g (0,108 Mol) Citronellal und 15 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur 14 Stunden lang gerührt, und mit 10 %-iger Salzsäure unter Kühlen angesäuert (pH 4). Die obere organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Schicht zweimal mit insgesamt 100 ml Äther extrahiert, die vereinigten Ätherphasen mit einer gesättigten NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderter Druck entfernt. Der Rückstand wird durch Säulen-chromatographie gereinigt. (Kieselgel 60, Benzol-Äthylacetat 10:1,  $R_f = 0,55$ ). Es werden 20,5 g der Titelverbindung erhalten, Ausbeute 77,0 %.

Analyse auf die Formel  $C_{17}H_{30}O_4$  (Mol.Gew. 298,41)

berechnet: C% = 68,42, H% = 10,13;

gefunden: C% = 68,19, H% = 10,44.

IR (NaCl): 3350, 1730, 1705, 1630, 1370, 1360, 1250,  
1100, 960  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $CCl_4$ ): 0,85 (3H, d,  $J = 7$  Hz), 1-2,2 (7H, m,  $\text{CH}$ ,  $\text{CH}_2$ ),  
1,2 (6H, d,  $J = 7$  Hz), 1,5 (6H, m), 2,45 (2H, d,  
 $J = 6$  Hz), 3,2 (1H, m), 5 (2H, m) ppm.

Beispiel 12

Herstellung von Isopropyl-(3-oxo-7,11-dimethyl-5/E/-10-dodekadienoat)

Einer Lösung von 1 g (0,0033 Mol) Isopropyl-(5-hydroxy-3-oxo-7,11-dimethyl-10-dodecenoat) in 4,5 ml wasserfreiem Pyridin werden 1,5 g (0,0079 Mol) p-Toluolsulfonsäurechlorid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur 48 Stunden lang stehengelassen, auf 15 g Eis gegossen und dreimal mit insgesamt 45 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit 3 N Salzsäure ausgeschüttelt, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter verminderter Druck eingedampft. Das zurückbleibende rote Öl (0,95 g) wird durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel, Benzol-Äthylacetat 4:1). Es werden 0,6 g der Titelverbindung erhalten. Ausbeute: 64 %.

IR (NaCl): 1710, 1650, 1620, 1600, 1380, 1360, 1220, 1160, 1100  $\text{cm}^{-1}$ .

Beispiel 13

Herstellung von Methyl- $\beta$ -(7-methoxy-3,7-dimethyl-octyliden)-2-oxo-cyclopentan-carboxylat

Methode a)

Einer Lösung von 1,45 g (0,0045 Mol) Methyl- $\beta$ -(1-hydroxy-7-methoxy-3,7-dimethyl-octyl)-2-oxo-cyclopentan-carboxylat in 15 ml wasserfreiem Methanol werden 0,5 ml, mit Hydrogenchlorid gesättigtes Methanol zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 3 Tage lang bei Raumtemperatur stehengelassen, das Methanol unter verminderter Druck auf einem Wasserbad abdestilliert und der Rückstand durch Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel 60, Benzol-Äthylacetat 6:4,  $R_f = 0,9$ ). Es werden 0,70 g der obigen Verbindung erhalten. Ausbeute: 51,5 %. Analyse auf die Formel  $C_{18}H_{30}O_4$  (Mol.Gew. 310,42)

- 17 - 233715 4

berechnet: C% = 69,65, H% = 9,75;

gefunden: C% = 69,86, H% = 9,92.

IR (NaCl): 1710, 1640, 1600, 1240, 1070  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR ( $\text{CCl}_4$ ): 2,35 (4H, m), 3 (3H, s), 3,55 (3H, s), 5,5-6  
(1H, t,  $J = 8 \text{ Hz}$ ) ppm.

MS (m/e):  $M^+$  310 (3), 295 (4), 279 (3), 277 (46), 262 (14),  
245 (46), 237 (13), 235 (37), 220 (28), 204 (15),  
166 (17), 154 (33), 134 (20), 110 (23), 87 (45),  
73 (100), 42 (100).

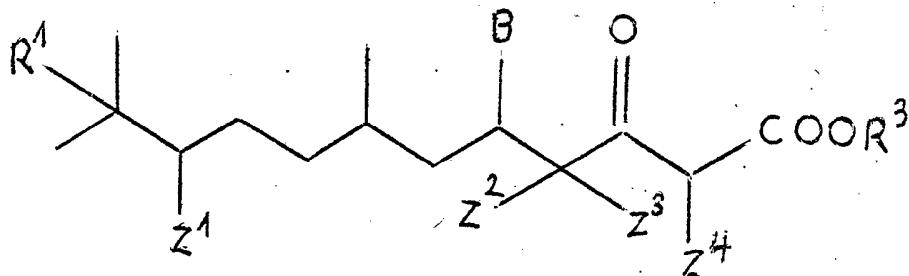
Methode b)

Einer Lösung von 0,5 g (0,00154 Mol) Methyl-3-(1-hydroxy-7-methoxy-3,7-dimethyl-octyl)-2-oxo-cyclopentan-carboxylat und 2 ml wasserfreiem Pyridin werden 0,32 g (0,0017 Mol) p-Toluolsulfonylchlorid zugegeben, worauf die Lösung bei Raumtemperatur 2 Tage lang stehengelassen wird. Das Reaktionsgemisch wird auf 10 g zerstossenes Eis gegossen, und die entstandene Suspension viermal mit insgesamt 40 ml Methylenchlorid extrahiert. Das Extrakt wird mit 15 ml 3 N Salzsäure und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie gereinigt. Ausbeute: 0,25 g (53 %). Das Produkt ist mit der nach der Methode a) hergestellten Verbindung identisch.

Erfindungsanspruch:

Verfahren zur Herstellung neuer Terpen-Derivate der allgemeinen Formel (I)

(I)



worin

$R^1$  Wasserstoff oder niederes Alkoxy und

$Z^1$  Wasserstoff bedeuten, oder

$R^1$  und  $Z^1$  zusammen eine Doppelbindung bilden,

$Z^2$  Wasserstoff und

B Hydroxy bedeuten, oder

$Z^2$  und B zusammen eine Doppelbindung bilden,

$Z^3$  und  $Z^4$  je für Wasserstoff stehen oder zusammen eine Äthylengruppe bilden, und

$R^3$  für niederes Alkyl steht,

gekennzeichnet dadurch, daß man aus einem 3-Oxoester der allgemeinen Formel (II)



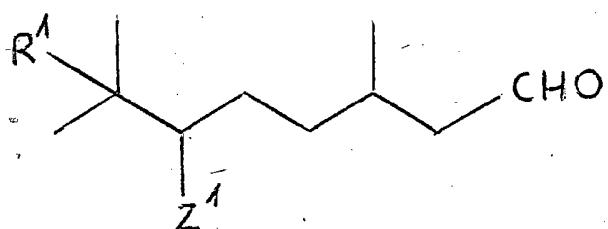
worin Z für einen Acetyl- oder Cyclopentanonylrest steht und

R einen Alkylrest mit 1-4 Kohlenstoffatomen bedeutet, vorzugsweise mit einem Alkalimetallhydrid und/oder einem Alkylolithium mit 1-4 Kohlenstoffatomen, ein Monoanion und/oder ein Dianion erzeugt und dieses mit einem Citronellalderivat

- 19 - 233715 4

der allgemeinen Formel (III)

(III)



worin R<sup>1</sup> und Z<sup>1</sup> die obige Bedeutung haben, umsetzt, und  
erwünschtenfalls das so erhaltene Produkt - zweckmäßig in  
Gegenwart einer Säure - einer Eliminierungsreaktion unter-  
wirft.

Hierzu 1 Seite Formeln

-20-

233715 4

