



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 219 487 A5

4(51) C 07 D 493/02

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D / 260 848 2

(22) 13.03.84

(44) 06.03.85

(31) 830902

(32) 15.03.83

(33) NO

(71) siehe (73)

(72) Skattebøl, Lars; Stenström, Yngve, NO

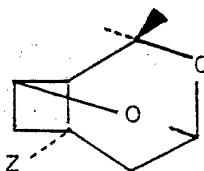
(73) Borregaard Industries LTD, 1701 Sarpsborg, Norway, NO

(54) Verfahren zur Herstellung von Lineatin

(57) Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung der als Pheromon wirksamen Verbindung Lineatin (3,3,7-Trimethyl-2,9-dioxatricyclo[3,3,1,0^{4,7}]-nonan) durch Umsetzen eines 2,2-Dimethyl-3,4-pentadienals der Formel 1, worin R₁ und R₂ jeweils Wasserstoff oder Niederalkyl darstellen, mit β-Methylallylmagnesiumhalogenid; das gebildete 2,5,5-Trimethylocta-1,6,7-trien-4-ol-Derivat der Formel 2 einer Oxidation unterworfen wird, die nicht die Doppelbindungen angreift; das gebildete 2,5,5-Trimethylocta-1,6,7-trien-4-on-Derivat der Formel 3 einer Pyrolyse unterworfen wird, das gebildete 1,4,4-Trimethyl-6-methylenbicyclo[3,2,0]heptan-3-on-Derivat der Formel 4 einer Oxidation unterworfen wird; das sich ergebende 5,5,9-Trimethyl-2,6-dioxa-7-oxo-bicyclo[4,2,0]octylspiro[2,7]decan-Derivat der Formel 5 oxidiert wird; das sich daraus ergebende 1,5,5-Trimethyl-4-oxabicyclo[4,2,0]-octan-3,7-dion der Formel 6 in bekannter Weise zu Lineatin der Formel 7 reduziert wird. Die Verbindungen 2, 3, 4, 5 sind neue Verbindungen.

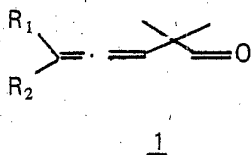
Erfindungsansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von Lineatin (3,3,7-Trimethyl-2,9-dioxatricyclo[3,3,1,0^{4,7}]nonan) der Formel



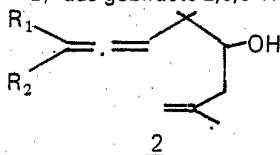
gekennzeichnet dadurch, daß

a) ein 2,2-Dimethyl-3,4-pentadienal der Formel



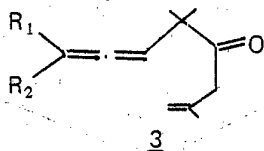
worin R₁ und R₂ jeweils Wasserstoff oder Niederalkyl darstellen, mit β-Methylallylmagnesiumhalogenid umgesetzt wird,

b) das gebildete 2,5,5-Trimethylocta-1,6,7-trien-4-ol-Derivat der Formel



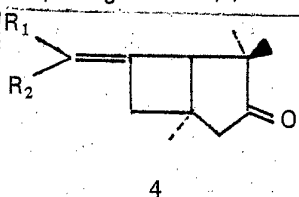
einer Oxidation unterworfen wird, die die Doppelbindungen nicht angreift,

c) das gebildete 2,5,5-Trimethylocta-1,6,7-trien-4-on-Derivat der Formel



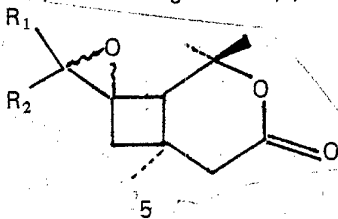
der Pyrolyse unterworfen wird,

d) das gebildete 1,4,4-Trimethyl-6-methylen-bicyclo-[3,2,0]-heptan-3-on-Derivat der Formel



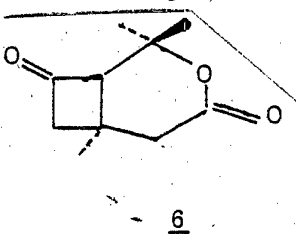
oxidiert wird,

e) das sich ergebende 5,5,9-Trimethyl-2,6-dioxa-7-oxobicyclo[4,2,0]octylspiro[2,7]decan-Derivat der Formel



oxidiert wird,

f) das sich ergebende 1,5,5-Trimethyl-4-oxabicyclo[4,2,0]-octan-3,7-dion der Formel



zu Lineatin in an sich bekannter Weise reduziert wird.

- Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß mit einem Ausgangsmaterial begonnen wird, bei dem R₁ und R₂ gleich sind und Wasserstoff oder Methyl darstellen.
- Verfahren nach Punkt 1 oder 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Oxidation in der Verfahrensstufe b) mit Chromat oder Dichromat in saurem Medium durchgeführt wird.
- Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 3, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Pyrolyse in der Verfahrensstufe c) bei 470 bis 510°C, vorzugsweise 480 bis 500°C durchgeführt wird.

5. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 4, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Oxidation der Verfahrensstufe d) mit einem organischen Peracid durchgeführt wird.
6. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 5, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Oxidation in der Verfahrensstufe e) mit einem Perjodat in saurem Medium durchgeführt wird.

Verfahren zur Herstellung von Lineatin

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Lineatin.

Die erfindungsgemäß hergestellte Verbindung wird angewandt in der Forstwirtschaft, insbesondere zum Anlocken von bestimmten Arten von Ambrosiakäfern.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es ist bekannt, daß Lineatin ein Pheromon ist, das bestimmte Arten von Ambrosiakäfern (Trypodendron) anlockt. Diese Anlockung ist teilweise stark, wenn Lineatin im Gemisch mit bestimmten anderen chemischen Verbindungen eingesetzt wird, beispielsweise wie dies in der NO-PS 144029 beschrieben ist.

Es sind eine Reihe von Herstellungsverfahren für Lineatin beschrieben worden, die im folgenden aufgeführt sind:

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

Keines dieser Verfahren kann hinsichtlich Ausbeute, Verfahrensökonomie und einfachem Verfahrensablauf als zufriedenstellend angesehen werden. Es sind auch einige als photochemische Reaktionen durchgeführt worden, bei denen sich jedoch leicht ein Anwachsen der Probleme ergibt, insbesondere wenn sie im großen Maßstab durchgeführt werden.

Ziel der Erfindung

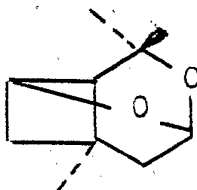
Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung eines verbesserten Verfahrens zur Herstellung von Lineatin, das einfach und wirtschaftlich durchführbar ist und gute Ausbeuten liefert.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, leicht verfügbare Ausgangsverbindungen und geeignete Reaktionsschritte aufzufinden.

Erfindungsgemäß wurde ein neues Verfahren entwickelt, das zu dem erwünschten Lineatin führt und eine zufriedenstellende Ausbeute erbringt mit handelsüblichen, billigen Reagentien und Lösungsmitteln, ohne daß photochemische Reaktionen eingesetzt werden.

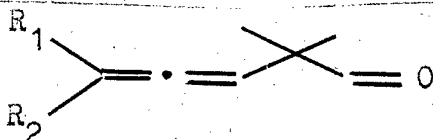
Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren wird Lineatin (3,3,7-Trimethyl-2,9-dioxatricyclo[3,3,1,0^{4,7}]nonan) der Formel



7

in der Weise hergestellt, daß

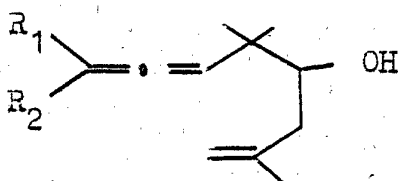
- a) ein 2,2-Dimethyl-3,4-pentadienal der Formel



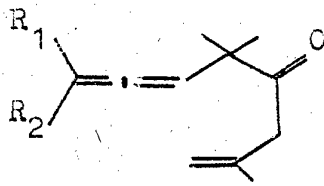
1

worin R₁ und R₂ jeweils Wasserstoff oder Niederalkyl darstellen, mit β-Methylallylmagnesiumhalogenid umgesetzt wird,

- b) das gebildete 2,5,5-Trimethylocta-1,6,7-trien-4-ol-Derivat der Formel



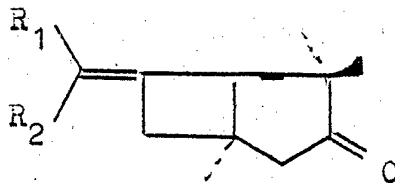
einer Oxydation unterworfen wird, die die Doppelbindungen nicht angreift,
c) das gebildete 2,5,5-Trimethylocta-1,6,7-trien-4on-Derivat der Formel



2

der Pyrolyse unterworfen wird,

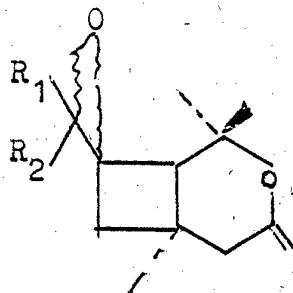
d) das gebildete 1,4,4-Trimethyl-6-methylen-bicyclo-[3,2,0]-heptan-3-on-Derivat der Formel



4

oxydiert wird,

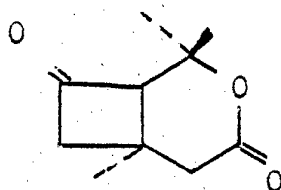
e) das sich ergebende 5,5,9-Trimethyl-2,6-dioxa-7-oxobicyclo[4,2,0]octylspiro[2,7]decan-Derivat der Formel



2

oxydiert wird,

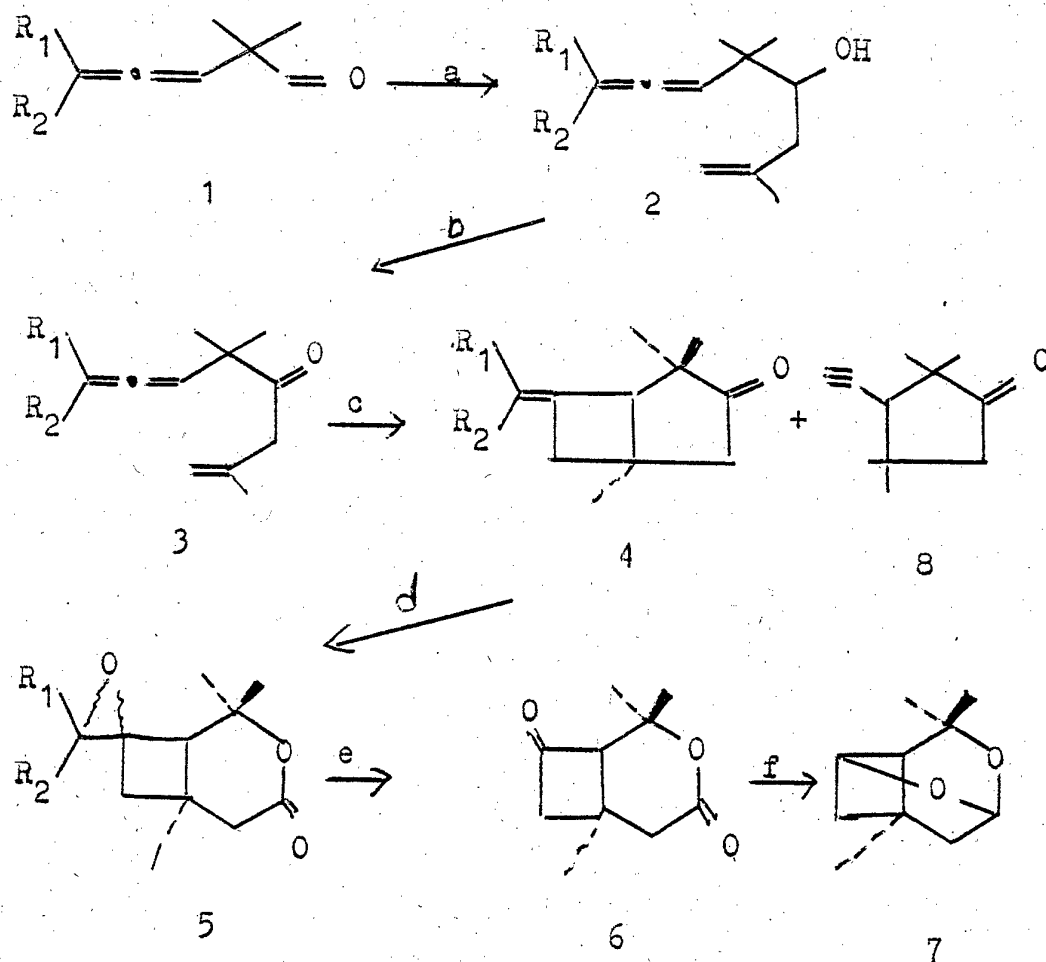
f) das sich ergebende 1,5,5-Trimethyl-4-oxabicyclo[4,2,0]-octan-3,7-dion der Formel



6

zu Lineatin in an sich bekannter Weise reduziert wird.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch den folgenden formelmäßigen Ablauf gekennzeichnet werden:



R_1 und R_2 können Wasserstoff oder Niederalkyl sein. Die Beispiele erläutern das Verfahren mit $R_1 = R_2 = H$ (a) und $R_1 = R_2 = CH_3$ (b).

Die Herstellung der Verbindung 1 kann in einer an sich bekannten Weise erfolgen (US-PS 3236869) durch Umsetzung von Isobutyraldehyd mit Propargylalkohol ($R_1 = R_2 = H$) oder einem geeigneten Derivat dieser Verbindung in Anwesenheit eines Katalysators wie p-Toluolsulfonsäure.

Verfahrensschritt a)

Die Herstellung der neuen Verbindung 2 erfolgt zweckmäßig in bekannter Weise (Bly et al., J. Am. Chem. Soc. **91** (1969) 3292) durch Umsetzung der Verbindung 1 mit einem geeigneten Grignard-Reagenz, wie β -Methylallylmagnesiumchlorid.

Verfahrensschritt b)

Die Herstellung der neuen Verbindung 3 erfolgt ebenfalls in an sich bekannter Weise (Brown et al., J. Chem. Am. Soc. **83** (1961) 2952 und J. Org. Chem. **36** (1971) 387) durch Oxidation der Verbindung 2 mit einem milden Oxidationsmittel, das die sekundäre Hydroxylgruppe zu einer Ketogruppe oxidiert, ohne die Doppelbindung der Verbindung 2 anzugreifen. Geeignete Oxidationsmittel sind beispielsweise Bichromat, Jones' Reagenz und DMSO.

Verfahrensschritt c)

Die Herstellung der neuen Verbindung 4 aus der Verbindung 3 ist ein wesentliches Merkmal der Erfindung.

Diese Reaktion ist eine thermische intramolekulare Cycloaddition, bei der die Reaktionsbedingungen von verschiedenen Faktoren abhängig sind, einschließlich von den Gruppen R_1 und R_2 . Um eine vollständige Reaktion zu erhalten, ist es erforderlich, daß die Verbindung 3 für einige Zeit bei einer bestimmten Temperatur gehalten wird. Bei der praktischen Durchführung der Reaktion erfolgt eine Destillation der Verbindung durch ein geeignetes Heizrohr unter vermindertem Druck. Zu hohe Temperaturen, wie solche oberhalb 550°C , können zu überschüssigen Mengen anderer Produkte wie der Verbindung 8 führen, bei vollständiger Reaktion anfallend. Zu niedrige Temperaturen dagegen, wie solche unterhalb 400°C , führen zu einer unvollständigen Reaktion. Je niedriger die Reaktionstemperatur ist, desto länger muß die Reaktionszeit sein. Die Reaktionszeit kann beispielsweise eingestellt werden durch Variieren des Druckes, wenn die Verbindung 3 durch ein Heizrohr destilliert wird, da höherer Druck zu einer längeren Verweilzeit im Reaktionsgefäß führt. Normalerweise wird der Druck unter 10 mm Hg gehalten. Es ist auch möglich, die Verweilzeit (Reaktionszeit) durch Einsatz eines längeren Reaktionsgefäßes und/oder Erhöhung des Widerstandes darin zu verlängern. Wenn beispielsweise $R_1 = R_2 = H$ und Länge und Durchmesser des Rohres 60 cm bzw. 2,5 cm sind, und es mit Silica-Wolle gefüllt ist, liegt die geeignete Temperatur bei 470 – 510°C , vorzugsweise bei 480 bis 500°C , insbesondere bei 490°C .

Verfahrensschritt d)

Die Verbindung 4 wird in die neue Verbindung 5 umgewandelt durch gleichzeitige Ringausdehnung des Cyclopentanringes und Oxydation der Doppelbindung mittels eines geeigneten Oxydationsmittels, insbesondere mit einem organischen Peracid wie es gegebenenfalls substituierte Perbenzoesäure oder Pertrifluoressigsäure sind.

Verfahrensschritt e)

Die Verbindung 5 wird in die Verbindung 6 durch weitere Oxydation umgewandelt. Ein geeignetes Oxydationsmittel ist Perjodsäure oder ein Perjodat in saurem Medium.

Verfahrensschritt f)

Die Umwandlung der Verbindung 6 in Lineatin 7 erfolgt in bekannter Weise durch Reduktion, wie es beispielsweise unter E. oben mit Diisobutyl-Aluminiumhydrid beschrieben worden ist.

Unter den bereits vorher vorgeschlagenen Synthesen von Lineatin können nur sechs mit dem vorliegenden Verfahren verglichen werden, da Borden et al., (A) keine Angaben zur Ausbeute oder experimentellen Details für die Synthese angibt.

Ausführungsbeispiel

Die Erfindung wird nachstehend an einigen Beispielen näher erläutert. Nachfolgend wird ein Vergleich beschrieben zwischen den Synthesen unter Betrachtung a) der Anzahl der Verfahrensschritte, b) Prozent Gesamtausbeute, ausgehend von handelsüblichen Ausgangsmaterialien und c) eines photochemischen Schrittes. Letzterer wurde miteinbezogen, da es große Probleme aufwirft, photochemische Reaktionen in größerem Maßstabe durchzuführen, worauf oben bereits hingewiesen worden ist. Sie erfordern auch eine spezielle Ausrüstung.

Synthese	Verf.schritte	Ges.ausbeute	Photochemie
B	9	0,14	ja
C	8	0,26	ja
D	9	2	nein
E	9	6	ja
F	9	3	nein
G	11	8	ja
Erfindung	7	11	nein

Bei diesem Vergleich ist das vorliegende Verfahren klar überlegen. Es gibt natürlich auch noch andere wesentliche Faktoren, so der Preis der Reagentien und Lösungsmittel, die eingesetzt worden sind, die Trennverfahren und die Schwierigkeit bei der Durchführung der Operationen. Das vorliegende Verfahren ist in dieser Hinsicht das günstigste. Es beruht im allgemeinen auf billigen Reagentien und gewöhnlichen Lösungsmitteln. Die Trennung erfolgt im allgemeinen durch Destillation. Die Gesamtausbeute entsprechend dem vorliegenden Verfahren ist bezogen auf Propargylalkohol und Isobutylaldehyd, beides billige Chemikalien.

Beispiele für die einzelnen Verfahrensschritte sind unten aufgeführt. Wenn nichts anderes genannt ist, wurden die NMR-Spektren auf einem Varian 60 Mhz-Instrument bestimmt.

Beispiel 1

2,2-Dimethyl-3,4-pentadienal (1a) wurde gemäß US-PS 3236869 und Propargylalkohol und Isobutylaldehyd in Tetralin oder 1,3-Diisopropylbenzol mit p-Toluolsulfonsäure als Katalysator hergestellt. Ausbeute 34 bis 39%. Das Produkt 1a wurde durch GC, NMR und IR bestimmt. Siedepunkt 131°C (Literatur 131°C).

Beispiel 2

2,2,5-Trimethyl-3,4-hexadienal (1b) wurde gemäß Bly et. al. (siehe oben) aus 2-Methyl-3-butyn-2-ol, Isobutylaldehyd, Benzol und katalytischen Mengen an p-Toluolsulfonsäure hergestellt. Die Destillation führte zu einer Ausbeute von 50% (Literatur 38%). Das Produkt 1b wurde bestimmt durch GC (> 98% Reinheit), NMR und IR. Siedepunkt 103°C/100 mm Hg (Literatur 96–99°C/104 mm Hg).

Beispiel 3

2,5,5-Trimethylocta-1,6,7-trien-4-ol (2a). 300 ml absoluter Ether wurden zu 7,29 g (0,30 Mol) trockenem Mg gegeben, das Gemisch auf $15 \pm 1^\circ\text{C}$ gekühlt und 27,19 g (0,30 Mol) frisch destilliertes β -Methylallylchlorid hinzugesetzt. Das Gemisch wurde über Nacht bei der gleichen Temperatur gerührt. Die weiße Suspension wurde auf 0°C abgekühlt und 11,03 g (0,10 Mol) 1a in 150 ml absolutem Ether wurde tropfenweise über eine Stunde hinzugesetzt. Dann wurde das Gemisch bei 0°C vier Stunden lang gerührt (die Reaktion wurde über GC beobachtet). 37 ml gesättigte NH_4Cl -Lösung wurde unter starkem Rühren zugegeben. Die Lösung wurde von den Magnesiumsalzen abdekantiert, die mehrere Male mit Ether gewaschen wurden. Die kombinierten Etherphasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Destillation ergab 14,22 g (91%) 2a, Siedepunkt 60 bis $61^\circ\text{C}/1,5\text{ mmHg}$.
IR (Film): 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 (CCl_4): δ 1,02 (s, 6H), 1,53 (bs, 1H), 1,73 (bs, 3H), 1,88–2,22 (m, 2H), 3,30 (dd, J_1 3 Hz, J_2 10 Hz, 1H), 4,56–5,23 (m, 5H).

Beispiel 4

2,5,5,8-Tetramethylnona-1,6,7-trien-4-ol (2b) wurde wie für 2a beschrieben aus 8,72 g (0,36 Mol) Mg, 32,65 g (0,36 Mol) β -Methylallylchlorid und 16,61 g (0,12 Mol) 1b hergestellt.
Die Aufarbeitung führte zu 21,44 g (92%) 2b. Siedepunkt 61 bis $62^\circ\text{C}/0,3\text{ mmHg}$, $n_D^{20} = 1,4810$.
IR (Film): 3473 (s), 3070 (m), 2960 (s), 2860 (s), 2705 (w), 1966 (m), 1642 (m), 1437 (s), 1361 (s), 1287 (m), 1183 (m), 1958 (s), 1010 (m), 884 (s), 806 (m) cm^{-1} .
 ^1H NMR (CCl_4): δ 0,95 (s, 6H), 1,50–2,43 (m, 11H), 2,98 (bs, 1H), 3,28 (dd, J_1 3 Hz, J_2 10 Hz, 1H), 4,67–5,00 (m, 3H).

Beispiel 5

2,5,5-Trimethylocta-1,6,7-trien-4-on (3a). Browns Oxydationsverfahren (siehe Brown et al., oben) wurde eingesetzt. Das Oxydationsreagenz wurde wie in der Literatur beschrieben hergestellt. 35,20 g (0,21 Mol) der Verbindung 2a wurden in 100 ml Ether gelöst und das Oxydationsreagenz unter starkem Rühren sehr langsam hinzugegeben, bis der Alkohol gemäß GC umgesetzt war (etwa 4 Tage). 355 ml des Reagenz (entspricht 0,234 Mol $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$) wurden hinzugesetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wäßrige Phase mit Ether extrahiert ($3 \times 75\text{ ml}$). Die kombinierten organischen Phasen wurden mit gesättigtem NaHCO_3 ($1 \times 75\text{ ml}$) und Wasser ($1 \times 50\text{ ml}$) extrahiert, getrocknet (MgSO_4), eingedampft und destilliert. Die Ausbeute betrug 30,90 g (90%) an Verbindung 3a.

Bei der Verbindung 2a wurde die Jones' Oxydation durchgeführt. Ein großer Überschuß an Oxydationsmittel mußte für eine vollständige Reaktion hinzugegeben werden, was zu einer schwierigeren Aufarbeitung führt als das beim Verfahren nach Brown erforderlich war, wodurch eine geringere Ausbeute (78%) erhalten wurde. 3a, Siedepunkt 63–65°C/3,5 mm Hg. IR (Film): 3085(m), 2980(s), 2940(s), 1957(s), 1715(s), 1653(m), 1391(m), 1467(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).

Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon von 3a (umkristallisiert aus Ethanol) wies einen Schmelzpunkt von 63–64°C auf.

Beispiel 6

2,5,5,8-Tetramethylnona-1,6,7-trien-4-on (3b) wurde wie für 3a beschrieben hergestellt, ausgehend von 10,00 g (51,5 mMol) 2b. Die Aufarbeitung ergab 8,9 g (90%) 3b, Siedepunkt 70–72°C/0,5 mm Hg, $n_D^{16} = 1,4754$.

IR (Film): 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).

Beispiel 7

1,4,4-Trimethyl-6-methylenbicyclo[3.2.0]heptan-3-on (4a) 5,00 g (32,4 mMol) 3a wurden durch ein 60 cm langes Quarzrohr, gepackt mit 14 g Silica-Wolle und erhitzt auf $490 \pm 5^\circ\text{C}$ bei 0,5 mm Hg destilliert. Die Reaktion wurde durch die Allenabsorption über IR beobachtet. Nach zweifacher Destillation war das gesamte Allen umgesetzt. In dem Gemisch dominierten die beiden Produkte 4a und 8 in entsprechenden Anteilen von 60 und 20% und wurden über eine gute Säule (Fischer Spaltrohr, 60 theoretische Böden) destilliert. Dem Destillat wurden 41,4 g einer 5%igen (Masse/Masse) ethanologischen (96%) AgNO_3 -Lösung zugegeben, worauf sich nach einigen Stunden die Verbindung 8 als Silberacetylid (9) (nicht dargestellt) niederschlug. Es wurde abfiltriert und an der Luft getrocknet. Das Destillat wurde bei normalen Druck durch Destillation aufkonzentriert. Bei Destillation ergaben sich 2,31 g (46%) 4a, Siedepunkt 69 bis 70°C (4 mm Hg), Schmelzpunkt –23 bis –20°C.

Analyse:

berechnet für $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}$: C 80,44, H 9,82

gefunden: C 79,69, H 9,60%

4a: IR (Film): 3985(w), 2870(s), 2875(m), 1743(s), 1718(m), 1675(m), 1460(m), 1382(m), 1095(m), 882(m) cm^{-1} . ^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).

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

Schmelzpunkt für das 2,4-Dinitrophenylhydrazon von 4a: 119 bis 120°C.

2,68 g (6,1 mMol) von 9 wurden zu 0,75 g (15,3 mMol) NaCN in 5 ml Wasser gegeben, 4 Stunden am Rückfluß gehalten, bis alles gelöst war, abgekühlt, mit Ether extrahiert, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft. Man erhielt 0,92 g reine Verbindung 8, während zur gleichen Zeit das Silber zurückgewonnen wurde.

8: Schmelzpunkt 61–62°C, Siedepunkt 69–70°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} .

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

Beispiel 8

6-Isopropyliden-1,4,4-trimethylbicyclo[3.2.0]heptan-3-on (4b 5,00 g 26,0 mMol) 3b wurden durch das gleiche Rohr destilliert, wie es für 3a verwendet worden war. Die Reaktion wurde durch GC verfolgt. Das Hauptprodukt 4b wurde durch Destillation über eine gute Säule (Fischer Spaltrohr, 60 theoretische Böden) mit einer Reinheit von > 97% destilliert. Die Ausbeute betrug 2,55 g (51%), Siedepunkt 68°C/0,2 mm Hg.

IR (Film): 2920(s), 2861(s), 2824(m), 2721(w), 1735(s), 1449(s), 1409(m), 1376(s), 1359(m), 1303(m), 1286(m), 1241(m), 1206(m), 1158(w), 1120(s), 1085(m), 1055(m), 1042(m), 911(m), 898(m), 868(w), 707(w) cm^{-1} .

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

Beispiel 9

5,5,9-Trimethyl-2,6-dioxa-7-oxobicyclo[4.2.0]octylspiro[2,7]-decan (5a)

2,96 g (18,0 mMol) 4a wurden in 50 ml trockenem CH_2Cl_2 gelöst. 8,05 g 81% (entsprechend 6,52 g und 37,8 mMol) m-

Chlorbenzoesäure (m-CPBA) und 3,86 g (46,0 mMol) NaHCO_3 wurden gemischt und der oben genannten Lösung hinzugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt und anschließend 35 ml 10%iges $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ hinzugesetzt. Nach halbstündigem Rühren wurde die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase mit CH_2Cl_2 (2 $\times$ 20 ml) extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden mit wäßriger, gesättigter NaHCO_3 -Lösung (1 $\times$ 20 ml) und gesättigter NaCl-Lösung (1 $\times$ 20 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingedampft. Das Rohprodukt wog 3,58 g (100%) und war gemäß GC rein. Es wurde für die nächste Reaktion ohne weitere Reinigung eingesetzt.

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 Isobutan)

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

Beispiel 10

3,3,5,5,9-Pentamethyl-2,6-dioxa-7-oxobicyclo[4.2.0]octylspiro[2,7]decan (5b) wurde in gleicher Weise wie für 5a beschrieben hergestellt, ausgehend von 0,5 g (2,60 mMol) der Verbindung 4b, 1,16 g 81% (entsprechend 0,94 g und 5,46 mMol) m-CPBA und 0,54 g (6,37 mMol) NaHCO_3 . Die gleiche Aufarbeitung wie oben führte zu 0,59 g (100%) des rohen Produktes, das gemäß GC rein war und direkt weiterverwendet werden konnte.

Beispiel 11

1,5,5-Trimethyl-4-oxabicyclo[4.2.0]octan-3,6-dion (6)

a) aus 5a: Zu einer Lösung von 3,53 g (18 mMol) 5a in 30 ml absolutem Ether, 4,10 g (18 mMol) H_5IO_6 wurden unter starkem Rühren zugegeben. Das Gemisch wurde über Nacht gerührt und 5 ml Wasser zugesetzt. Die Etherphase wurde abgetrennt und die wäßrige Phase mit Ether extrahiert (2×15 ml). Die kombinierten Etherphasen wurden mit gesättigter Na_2CO_3 -Lösung (1×20 ml) und gesättigter NaCl -Lösung extrahiert (1×20 ml), getrocknet (MgSO_4) und eingedampft. Man erhielt als Rohprodukt 3,29 g (100%) einer kristallinen Verbindung (Schmelzpunkt $99\text{--}100^\circ\text{C}$), die die gleichen Werte bei IR, NMR und MS aufwies, die in der Literatur beschrieben waren (C).

b) aus 5b: Zu einer Lösung von 0,59 g (2,60 mMol) rohem 5b in 5 ml Ether wurden 0,60 g (2,60 mMol) H_5IO_6 in gleicher Weise zugegeben und wie oben beschrieben aufgearbeitet. Das Produkt bestand aus 6 und zwei anderen Verbindungen. Die Umkristallisation aus t-Butylmethylether erbrachte 0,33 g (70%) der Verbindung 6.

Beispiel 12

(±) Leniatin (7). 3,20 g (17,6 mMol) des Ketolacetons 6 wurden in 70 ml trockenem Ether suspendiert und auf -60°C abgekühlt. 39 ml 1,0 M (39 mMol) Diisobutylaluminiumhydrid in Hexan wurden tropfenweise unter Rühren zugegeben. Die Temperatur der Lösung wurde zwischen -70 und -60°C gehalten. Die Lösung wurde bei dieser Temperatur etwa zwei Stunden gehalten. 64 ml gesättigter NH_4Cl -Lösung wurden langsam tropfenweise zugegeben, bevor die Lösung auf 0°C erwärmt wurde, und es wurde dann mit 46 ml 4N HCl sauer gemacht. Die Lösung wurde weiter 1,5 Stunden gerührt. Man erhielt nach Extraktion mit Ether (4×60 ml), Waschen der kombinierten Etherphasen mit einer gesättigten NaHCO_3 -Lösung (1×60 ml), Trocknen (MgSO_4) und Eindampfen bei mittlerem Vakuum (die Temperatur im Bad betrug $<35^\circ\text{C}$) ein Rohprodukt, das nach Destillation (Siedepunkt 60 bis $62^\circ\text{C}/3$ mm Hg) 2,17 g der Verbindung 7 ergab (74%). Die spektroskopischen Daten waren in Übereinstimmung mit denen der Literatur.

Beispiel 13

(±) Lineatin (7). $\text{LiAl}(\text{O}i\text{Bu})_3\text{H}$ -Reduktion von 6.

Zu einer gerührten Lösung von 3,99 g (21,9 mMol) 6 in 300 ml absolutem Ether wurden bei Zimmertemperatur 11,4 g (44,9 mMol) $\text{LiAl}(\text{O}i\text{Bu})_3\text{H}$ portionsweise über eine halbe Stunde gegeben. Die Suspension wurde über Nacht gerührt, und dann wurden 60 ml 4M wäßrige HCl hinzugesetzt. Die Lösung wurde weitere 1,5 Stunden gerührt. Man erhielt nach Extraktion mit Ether (3×60 ml), Waschen der kombinierten Etherphasen mit gesättigtem NaHCO_3 (1×60 ml), Trocknen (MgSO_4) und sorgfältiger Destillation 1,90 g (52%) der Verbindung 7, Siedepunkt $60\text{--}62^\circ\text{C}/3$ mm Hg).