

FRIEDHELM KORTE, KARL HEINZ BÜCHEL
und ALBRECHT ZSCHOCKE

Synthese des *d,l*-Isoiridomyrmecins

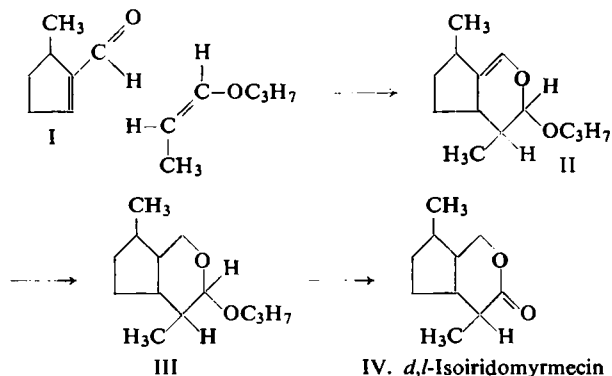
Aus dem Chemischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 24. Dezember 1960)

Durch Diels-Alder-Addition von 5-Methyl-1-formyl-cyclopenten-(1) an *cis*-Propenyl-propyläther, anschließende Hydrierung und Oxydation erhält man *d,l*-Isoiridomyrmecin, den Kampfstoff der Ameisenart *Iridomyrmex nitidus*. Isoiridomyrmecin wird während der Gaschromatographie bei 240° zu Iridomyrmecin epimerisiert.

Kürzlich berichteten wir über allgemeine Methoden zur Herstellung von bicyclischen Lactonen sowie über die Synthese des *d,l*-Iridomyrmecins¹⁾, wobei man bicyclische Lactone u. a. durch Diels-Alder-Addition von Cycloalken-(1)-aldehyden-(1) an ungesättigte Äther und anschließende Hydrierung und Oxydation des Additionsproduktes erhält. Ausgehend von 5-Methyl-1-formyl-cyclopenten-(1) und Propenyl-propyläther sollte auf diesem Wege Isoiridomyrmecin synthetisierbar sein.

Durch Glykolspaltung von 4-Methyl-cyclohexandiol-(1.2) und nachfolgende Cyclisierung des Dialdehyds erhält man ein 1:1-Gemisch von 5-Methyl- und 4-Methyl-1-formyl-cyclopenten-(1)¹⁾, das durch Fraktionierung über eine 1-m-Raschig-Kolonnen oder eine Ringspaltkolonne nach JANTZEN nicht vollständig getrennt werden kann, wie die gaschromatographische Prüfung der Fraktionen zeigt. Die Abtrennung von reinem 5-Methylaldehyd I gelingt jedoch durch präparative Gaschromatographie.



cis-n-Propenyl-propyläther erhält man aus Propanol und Propionaldehyd, die Abtrennung des *trans*-Isomeren erfolgt durch Fraktionierung^{*)}. Die Diels-Alder-Addition an *cis*-Propenyl-propyläther im Bombenrohr oder Autoklaven bei 170°

^{*)} Wir danken Herrn Dr. FEICHTINGER, Ruhrchemie AG, für den Hinweis auf die Patentschriften (vgl. I. c.¹³⁾).

¹⁾ F. KORTE, J. FALBE und A. ZSCHOCKE, Tetrahedron [London] 6, 201 [1959].

führt zu dem ungesättigten Acetal II, das katalytisch (Raney-Nickel) zum Acetal III hydriert wird. Durch Verseifung der Acetalgruppe mit verdünnter Schwefelsäure und anschließende Oxydation des intermediär gebildeten Halbacetals in alkalischer Lösung mit H_2O_2 erhält man eine Hydroxysäure, die sich bei der Destillation zum Lacton IV cyclisiert.

Iridomyrmecin und Isoiridomyrmecin unterscheiden sich nur durch die räumliche Stellung der Methylgruppe im Lactonring²⁻⁴).

Isoiridomyrmecin besitzt die stabilere Konfiguration, wie die Gleichgewichtswerte der Epimerisierung von Iridomyrmecin in Isoiridomyrmecin zeigen^{3,5,6}). Da die Oxydation des Acetals (entspr. III) in alkalischer Lösung diesen Epimerisierungsbedingungen entspricht, ist die Bildung der stabilen Iso-Form zu erwarten. Die so gewonnene Verbindung IV schmilzt bei 32–33°. R. ROBINSON und Mitarbb. geben für das *d,l*-Isoiridomyrmecin den Schmp. 32–34° an^{*)7}). Das IR-Spektrum von IV ist identisch mit dem des natürlichen *l*-Isoiridomyrmecins^{**)8}), das von CAVILL aus der Ameisenart *Iridomyrmex nitidus* isoliert wurde⁸), und ebenfalls identisch mit dem des synthetischen *d*- und *l*-Isoiridomyrmecins von R. ROBINSON^{***)}).

Führt man die beschriebene Synthese mit dem Gemisch von 4- und 5-Methyl-cyclopenten-(1)-aldehyd-(1) durch, so erhält man ein Gemisch von IV und α -[2-Hydroxymethyl-4-methylcyclopentyl]-propionsäure-lacton als farbloses, nicht kristallisierendes Öl, dessen IR-Spektrum dem des Isoiridomyrmecins sehr ähnlich ist. Eine vollständige Trennung der Isomeren durch Destillation oder Gaschromatographie gelingt jedoch nicht.

Die gaschromatographische Prüfung von IV an verschiedenen Kolonnentypen (Silicon 550, Silicon BRM, Trikresylphosphat, Apiezon L) bei 160–180° zeigte gleiche Retentionszeiten wie authentisches Isoiridomyrmecin. Wird die Gaschromatographie oberhalb von 200° durchgeführt, so beobachtet man eine Aufspaltung der registrierten Retentionsbanden. Bei 240° erhält man wieder eine nahezu einheitliche Bande, jedoch mit kürzerer Retentionszeit⁹). Das Produkt entspricht im IR-Spektrum und Schmelzpunkt dem *d,l*-Iridomyrmecin (Schmp. 58.5°). Diese Epimerisierung von IV zu Iridomyrmecin unter den Bedingungen der Gaschromatographie wird möglicherweise durch das Sterchamol (Schamottmehl) der Kolonne verursacht. Epimerisierungen von IV mit basischen Katalysatoren sind bekannt⁵).

*) SIR R. ROBINSON und Mitarbb.⁷) synthetisierten auf anderem Wege *d*- und *l*-Isoiridomyrmecin. Durch Mischen der optisch aktiven Komponenten erhielten sie das Racemat vom Schmp. 32–34°.

**) Herrn Prof. G. W. K. CAVILL danken wir für die Übersendung einer Probe natürlichen *l*-Isoiridomyrmecins.

***) SIR R. ROBINSON und Dr. R. H. JAEGER danken wir für die Übersendung einer Probe *d*- und *l*-Isoiridomyrmecins.

2) S. M. McELVAIN und F. J. EISENBRAUN, *J. org. Chemistry* **22**, 976 [1957].

3) G. W. K. CAVILL und H. D. LOCKSLEY, *Austral. J. Chem.* **10**, 352 [1957].

4) R. B. BATES, F. J. EISENBRAUN und S. M. McELVAIN, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 3420 [1958].

5) R. H. JAEGER und SIR R. ROBINSON, *Tetrahedron Letters* [London] No. **15**, 14 [1959].

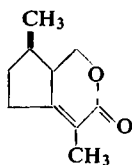
6) R. FUSCO, R. TRAVE und A. VERCELLONE, *Chim. et Ind.* **37**, 251 [1955].

7) K. J. CLARK, G. I. FRAY, R. H. JAEGER und SIR R. ROBINSON, *Tetrahedron* [London] **6**, 220 [1959].

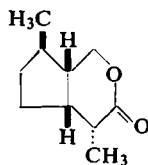
8) G. W. K. CAVILL, D. L. FORD und H. D. LOCKSLEY, *Austral. J. Chem.* **9**, 288 [1956].

9) G. SCHULZ, Diplomarb. Univ. Bonn 1960.

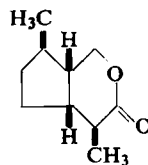
Bei unserer früheren Synthese des *d,l*-Iridomyrmecins¹⁾ wird durch katalytische *cis*-Hydrierung¹⁰⁾ von V die Methylgruppe im Lactonring zu den H-Atomen der



V



VI. Iridomyrmecin



VII. Isoiridomyrmecin

Ringverknüpfung *trans*-orientiert¹¹⁾. Diese Zuordnung wird bestätigt durch die kürzlich von ŠORM und Mitarbeitern durch Vergleich mit den sterisch bekannten Nepelessäuren abgeleitete absolute Konfiguration der Irido-lactone VI und VII¹²⁾.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die UV-Spektren wurden in Methanol mit dem Beckman-Spektrophotometer DK 1, die IR-Spektren mit dem Perkin-Elmer-Spektrophotometer, Modell 21, gemessen. Zur Gaschromatographie diente Beckman Modell GC-2 (mit Fraktionssammler), wobei als Trägergas Wasserstoff (30-psig) benutzt wurde.

Das Isomerengemisch von 5-Methyl-1-formyl-cyclopenten-(1) und 4-Methyl-1-formyl-cyclopenten-(1) wurde, wie unter I. c.¹⁾ beschrieben, ausgehend vom 4-Methyl-cyclohexandiol-(1.2) synthetisiert. Sdp.₁₀ 42–43°.

5-Methyl-1-formyl-cyclopenten-(1) (I): Das Isomerengemisch wurde bei 130° in Proben von 1 ccm gaschromatographisch getrennt (Large column 3.4 m, No. 92740, Polyäthylenglykol 1500 auf Sterchamol oder Silicon BRM auf Sterchamol 0.2–0.3 mm). Die 5-Methyl-Verbindung hat eine längere Retentionszeit als die 4-Methyl-Verbindung.

350–450 mg Aldehyd I wurden pro Einspritzung erhalten. 30 Trennungen ergaben eine Gesamtausbeute von 12 g Aldehyd I.

IR-Spektrum: ν_{CO} 1680/cm, $\nu_{\text{C=C}}$ 1614/cm. Im Gegensatz zum Isomerengemisch bei 1225/cm keine Absorption mehr.

cis-Propenyl-propyläther wurde aus Propionaldehyd und Propanol über das Acetal in *n*-Hexan mit *p*-Toluolsulfonsäure als Katalysator nach einer Patentschrift der RUHRCHEMIE¹³⁾ hergestellt. Das anfallende Gemisch von *cis*- und *trans*-Äther (Verhältnis 3 : 1) wurde über eine 60-cm-Raschig-Kolonnen bei Normaldruck fraktioniert. Sdp. *cis*-Äther: 94–96°, n_D^{20} 1.4062 (Sdp. *trans*-Äther: 100–103°, n_D^{20} 1.4073). UV-Absorption: λ_{max} 200 m μ , $\log \epsilon = 3.92$. IR-Spektrum: $\nu_{\text{C=C}}$ 1666/cm.

3-Propyloxy-4.7-dimethyl-3.4.4a.5.6.7-hexahydro-cyclopenta[*c*]pyran (II): 11 g (0.1 Mol) Aldehyd I und 12 g (0.12 Mol) *cis*-*n*-Propenyl-propyläther werden unter Zusatz von 0.2 g Hydrochinon in einer Stickstoffatmosphäre im Bombenrohr 48 Stdn. auf 170° erhitzt. Das bräunliche Reaktionsgemisch liefert, i. Vak. destilliert, nach einem Vorlauf von nicht umge-

¹⁰⁾ H. CONROY, J. Amer. chem. Soc. **74**, 3046 [1952].

¹¹⁾ K. H. BÜCHEL und F. KORTE, Transactions of the XIth International Congress of Entomology; Symposium of Insect Chemistry, Wien 1960.

¹²⁾ C. DOLEJS, A. MIRONOV und F. ŠORM, Tetrahedron Letters [London] No. **11**, 18 [1960].

¹³⁾ RUHRCHEMIE AG (Erf.: W. ROTTIG und O. LIETHEN), Dtsch. Bundes-Pat. 953973 v. 17. 8. 52/22. 11. 56; 952805 v. 6. 2. 53/31. 10. 56.

setztem Äther und Aldehyd, *II* als farblose Flüssigkeit. Sdp.₉ 110–115°. Ausb. 8.8 g (42% d. Th.). UV-Absorption: λ_{\max} 211 m μ (log ϵ = 3.64). IR-Spektrum: $\nu_{C=C}$ 1685/cm (Film).

$C_{13}H_{22}O_2$ (210.3) Ber. C 74.24 H 10.54 Gef. C 74.27 H 10.46

3-Propyloxy-4,7-dimethyl-octahydro-cyclopenta[c]pyran (III): 8.5 g *II* werden in 80 ccm Äthanol gelöst und unter Zusatz von 3 g Raney-Ni in einem 125-ccm-Autoklaven 4 Stdn. bei 125° und 100 at Wasserstoffdruck hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, das Äthanol abdestilliert und der Rückstand i. Vak. fraktioniert. Farbloses Öl vom Sdp.₉ 110–114°, Ausb. 8 g (94% d. Th.). *III* zeigte keine UV-Absorption zwischen 180 m μ und 360 m μ und keine IR-Absorption im Bereich der C=C-Doppelbindungsfrequenzen.

$C_{13}H_{24}O_2$ (212.3) Ber. C 73.53 H 11.39 Gef. C 73.09 H 11.39

α -[2-Hydroxymethyl-3-methyl-cyclopentyl]-propionsäure-lacton (*d,l*-Isoiridomyrmecin) (*IV*): Eine Mischung von 8 g *III*, 15 ccm 2 *n* H₂SO₄ und 5 ccm 30-proz. H₂O₂ wird 6 Stdn. bei 60–80° gerührt. Man läßt die Mischung 12 Stdn. bei Raumtemperatur stehen, fügt eine Lösung von 13 g KOH in 15 ccm Wasser hinzu und erhitzt erneut 5 Stdn. unter Rühren auf 60–80°, wobei nochmals 4.5 ccm 30-proz. H₂O₂ — in Anteilen von 1.5 ccm — zugefügt werden. Zur Entfernung des Ausgangsproduktes wird die alkalische Lösung mit Äther extrahiert und mit verd. Salzsäure auf pH 3–4 angesäuert. Die Lösung wird mit Äther extrahiert, die Auszüge über Na₂SO₄ getrocknet, der Äther abdestilliert und der Rückstand i. Vak. fraktioniert. Man erhält 3.7 g (58% d. Th.) eines farblosen Öls vom Sdp._{0.1} 80–88°. Die Fraktion vom Sdp._{0.1} 84–85°, in wenig Petroläther (30–60°) gelöst, kristallisiert nach 8 tägigem Aufbewahren im Kühlschrank. Farblose Kristalle (aus Petroläther) vom Schmp. 32–33°. UV-Absorption: λ_{\max} 210 m μ (log ϵ = 1.93). IR-Spektrum: ν_{CO} 1753/cm (in CCl₄). Das IR-Spektrum ist identisch mit dem von authent. *d,l*-Isoiridomyrmecin.

$C_{10}H_{16}O_2$ (168.2) Ber. C 71.39 H 9.59 Gef. C 71.18 H 9.52

Isomerengemisch von *IV* und α -[2-Hydroxymethyl-4-methyl-cyclopentyl]-propionsäure-lacton: Ausgehend von dem Gemisch von 4- und 5-Methyl-cyclopenten-(1)-aldehyd-(1) erhält man unter den gleichen Versuchsbedingungen wie bei *II*–*IV* beschrieben ein Isomerengemisch. Die Ausbeuten sind unverändert (18% d. Th. über alle Stufen). Farbloses Öl vom Sdp.₈ 139–141°, das aus Petroläther auch bei längerem Aufbewahren im Kühlschrank nicht kristallisiert.

$C_{10}H_{16}O_2$ (168.2) Ber. C 71.39 H 9.59 Gef. C 70.95 H 9.51

IR-Spektrum: ν_{CO} 1753/cm (in CCl₄). Das IR-Spektrum entspricht weitgehend dem des Isoiridomyrmecins, bis auf eine zusätzliche Bande bei 1225/cm sowie einige unterschiedliche Absorptionsintensitäten im Fingerprintgebiet.

Die Gaschromatographie von *d,l*-Isoiridomyrmecin wurde in Proben von 0.1 ccm mit der Säule „Large column 3.4 m, No. 92740“, mit Silicon BRM auf Sterchamol ausgeführt. Bei Arbeitstemperaturen zwischen 160 und 180° zeigt das Syntheseprodukt *IV* gleiche Retentionszeiten wie natürliches Isoiridomyrmecin. Unter den gleichen Bedingungen geprüfetes *d,l*-Iridomyrmecin zeigt eine etwas kürzere Retentionszeit. Bei einer Arbeitstemperatur von 220 bis 240° epimerisiert *d,l*-Isoiridomyrmecin zu *d,l*-Iridomyrmecin (Schmp. 58.5°).