

Synthese von Spiro-Verbindungen, I

Stereoisomere 1,4-Dimethylspiro[4.5]dec-8-en-7-one

Herbert Wolf*, Rolf Jürß und Klaus Claussen

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Braunschweig,
D-3300 Braunschweig, Schleinitzstraße

Eingegangen am 16. April 1974

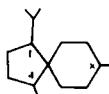
Säurekatalysierte Cyclisierung (Ameisensäure/Raumtemp.) des tert. Alkohols **3** wie des Diens **2** ergab nach Verseifung und Oxidation der Cyclisierungsprodukte die stereoisomeren Spiro[4.5]decanon-Derivate **4a** (*rac.*) und **4b** (*meso-5r*). Die Bildung des dritten stereoisomeren Spiroketon **4c** (*meso-5s*) wie der bicyclischen Alternativprodukte mit Konstitution **7** wurde nicht beobachtet. **4a**, **b** ließen sich als (2,2-Dimethyltrimethylen)acetale trennen. Die Konfigurationsbestimmung erfolgte NMR-spektroskopisch und durch oxidativen Abbau der aus **4a** und **4b** erhaltenen α,β -ungesättigten Spiroketone **10a** und **10b** zu den Dicarbonsäuren **12a** und **12b**.

Synthesis of Spiro Compounds, I

Stereoisomeric 1,4-Dimethylspiro[4.5]dec-8-en-7-ones

The stereoisomeric spiro[4.5]decanone derivatives **4a** (*rac.*) and **4b** (*meso-5r*) were obtained by acid-catalyzed cyclisation (formic acid, room temperature) of the tert. alcohol **3** or the diene **2** followed by ester cleavage and oxidation of the cyclisation products. Formation of the third stereoisomeric spiroketone **4c** (*meso-5s*) or of bicyclic products of constitution **7** was not observed. **4a**, **b** were separated as 2,2-dimethyltrimethylene acetals. The configurations were determined by n. m. r. spectroscopy and by oxidative degradation of the α,β -unsaturated spiroketones **10a** and **10b**, which were obtained from **4a** and **4b**, to the dicarboxylic acids **12a** and **12b**.

Zu den natürlich vorkommenden Sesquiterpenen mit carbocyclischem Grundgerüst vom Spirantyp gehört eine größere Gruppe von Acoran-Derivaten. Als Acorane (**I**) werden Spiro[4.5]decan-Derivate mit dem 1-Isopropyl-4,8-dimethyl-Substitutionsmuster bezeichnet^{1,2a)}, von denen Vertreter mit *cis*- wie *trans*-Anordnung der Alkylsubstituenten in 1,4-Position bekannt sind^{2b)}. Die verschiedenen Syntheseprozesse³⁾ zur Darstellung von Acoran-Derivaten haben bisher ausschließlich die thermodynamisch stabileren Stereoisomeren mit 1,4-*trans*-Konfiguration ergeben.

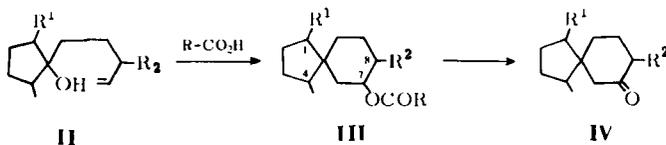
**I**

1) F. Šorm und V. Herout, Collect. Czech. Chem. Commun. **14**, 723 (1949).

2) T. K. Devon und A. I. Scott, Handbook of Naturally Occurring Compounds, Bd. II, Terpenes, Academic Press, New York 1972. — 2a) S. 58. — 2b) S. 117.

3) W. Oppolzer, Helv. Chim. Acta **56**, 1812 (1973), dort Literaturzitate³⁾ und 8).

Von uns wurde als Synthesekonzept zur Darstellung von 1,4-Dialkylspiro[4.5]-decan-Derivaten die säure-katalysierte Cyclisierung α,α' -dialkyl-substituierter Cyclopentanoole, wie **IIa** und **IIb**, in Betracht gezogen. Es sollte insbesondere geprüft werden, ob der kritische Reaktionsschritt, die Spiroringeschlußreaktion (**II** \rightarrow **III**), auch die Darstellung 1,4-*cis*-konfigurierter Spiro[4.5]decan-Derivate erlaubt. Dieses Syntheseverfahren hat bei Verwendung von Carbonsäuren zur ionisch initiierten Ringschlußbildung den Vorteil, daß im Cyclisierungsschritt eine Esterfunktion am C-Atom 7 eingeführt wird, was bei Edukten wie **IIa** die Darstellung von Spiranen vom Acoranon-Typ (**IV**) ermöglicht⁴⁾.



	R ¹	R ²
a	CH(CH ₃) ₂	CH ₃
b	CH ₃	H

In der vorliegenden Arbeit berichten wir zunächst über Ergebnisse an den Modellverbindungen der „1,4-Dimethyl-Reihe“ (Edukt **IIb**). Die stereoisomeren Spiroketone **4a, b** und **10a, b** sowie die durch oxidativen Abbau erhaltenen Dicarbonsäuren **12a, b** wurden u. a. als Referenzverbindungen für die NMR-spektroskopische Konfigurationszuordnung in der Acoranon-Reihe (Edukt **IIa**) benötigt⁴⁾.

Darstellung und Trennung der Stereoisomeren

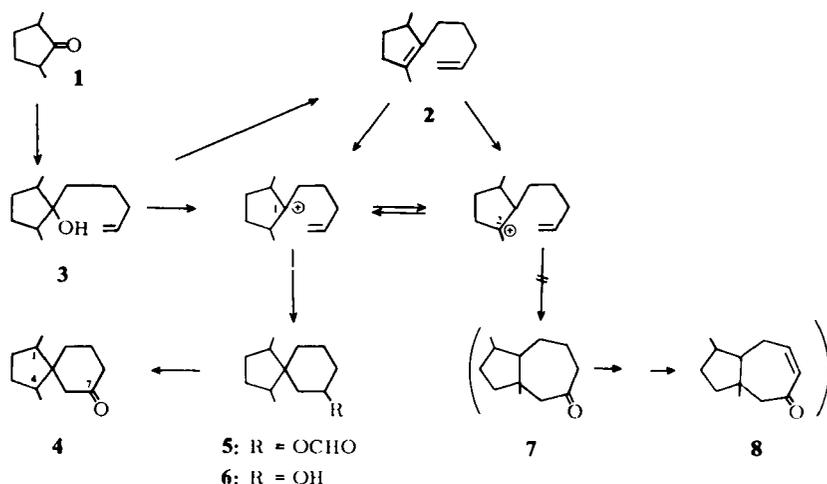
cis,trans-2,5-Dimethyl-1-cyclopentanone⁵⁾ (**1**) wurde in einer Grignard-Reaktion mit 5-Brom-1-penten umgesetzt. Der durch schonende Aufarbeitung des Reaktionsgemisches zur Vermeidung von Wasserabspaltung erhaltene tertiäre Alkohol wurde als Rohprodukt (nach Gaschromatogramm bestehend aus **3** und dem Eduktketon **1**; kein Dien **2**) in die nachfolgende Cyclisierungsreaktion eingesetzt. Cyclisierungsversuche mit **3** in Methylenechlorid unter Verwendung wechselnder Mengen Trifluoressigsäure bei Temperaturen von -75 bis $+20^{\circ}\text{C}$ verliefen ausnahmslos negativ. Versuche mit Ameisensäure/Methylenechlorid (40 bis 0°C) führten in geringer Ausbeute (ca. 5%) zu Cyclisierungsprodukten. Wurde die Cyclisierung dagegen bei Raumtemperatur mit wasserfreier oder 98proz. Ameisensäure ohne Lösungsmittelzusatz durchgeführt, so konnte das spirocyclische Formiat **5** nach fraktionierter Destillation in einer Ausbeute von 86% (bezogen auf **3**) erhalten werden. Bei der

⁴⁾ H. Wolf, M. Kolleck und W. Rascher, unveröffentlicht.

⁵⁾ Das *cis/trans*-Verhältnis (1:2.9) wurde NMR-spektroskopisch bestimmt (Methyldublett: *trans* $\delta = 1.113$ ppm, *cis* $\delta = 1.073$ ppm, CDCl₃) und entspricht dem unter basischen Äquilibrierungsbedingungen ermittelten. Wie beim 2-Isopropyl-5-methyl-1-cyclopentanone wird das Methyldublett bei tieferem Feld dem thermodynamisch stabileren *trans*-Isomeren⁶⁾ zugeordnet.

⁶⁾ K. Sisido, S. Kurozumi, K. Utimoto und T. Isidu, J. Org. Chem. **31**, 2795 (1966).

säurekatalysierten Cyclisierung von **3** ist als Konkurrenzreaktion zur Spiroanellierung auch Ringschlußreaktion zu Bicyclo[5.3.0]decan-Derivaten in Betracht zu ziehen, deren Bildung aber nicht beobachtet wurde.



Verseifung von **5** ergab die Spiroalkohole **6** (91%), aus denen durch Chromsäure-Oxidation⁷⁾ und Reinigung des Rohprodukts durch Vakuumdestillation das Gemisch der Spiroketone **4** (80%) erhalten wurde. **4** kann in drei Konfigurationsisomeren vorliegen, einer racemischen Form mit *trans*-Anordnung der beiden Methylgruppen (*rac*-**4a**) und den beiden am Spiro-C-Atom pseudoasymmetrischen *meso*-Formen **4b** (*meso*-**5r**) und **4c** (*meso*-**5s**). Eine gaschromatographische Analyse zeigte jedoch, daß nur zwei Stereoisomere im Verhältnis 2.7 (**4a**):1 (**4b**) gebildet wurden. Zur Trennung wurde das Ketongemisch **4a/4b** mit Neopentylglycol (2,2-Dimethyl-1,3-propanediol) acetalisiert. (Nach GC des Rohproduktes von **9** keine bevorzugte Acetalbildung eines Stereoisomeren.) Durch präparative Schichtchromatographie konnten *rac*. Acetal **9a** (53%) und *meso*-Acetal **9b** (18%) getrennt werden. **9a** und **9b** waren GC-einheitlich, desgleichen die durch Acetalspaltung als farblose Öle erhaltenen Spiroketone *rac*-**4a** und *meso*-**4b**.

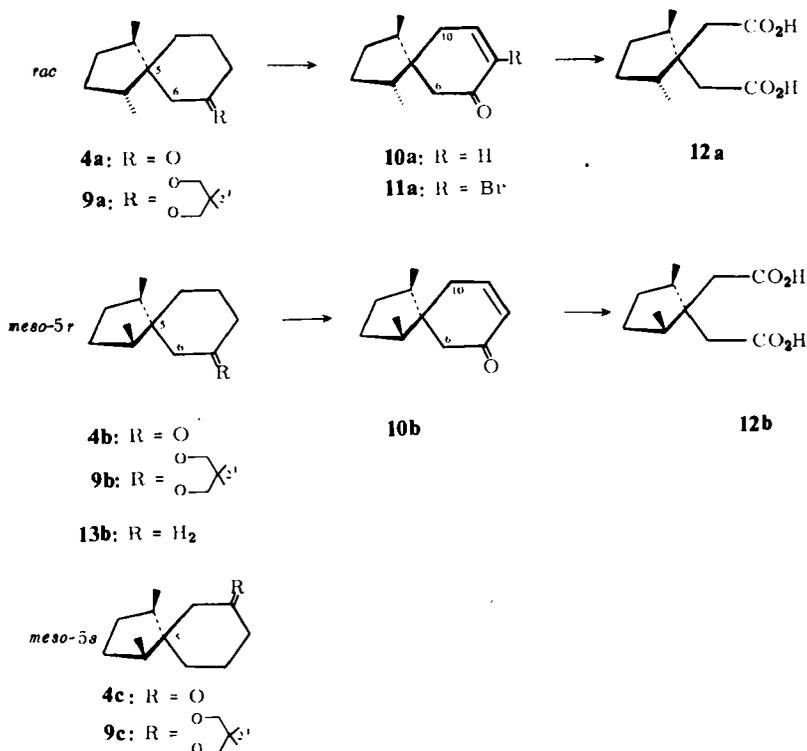
Zur Darstellung der α,β -ungesättigten Spiroketone **10a** und **10b** wurden **4a** und **4b** bromiert⁸⁾ und die Rohprodukte direkt in die nachfolgende Dehydrohalogenierung⁹⁾ mit Lithiumbromid/Lithiumcarbonat in Dimethylformamid eingesetzt. Nach chromatographischer Reinigung waren beide Spiroketone **10a** (50%) und **10b** (42%) GC-einheitlich. Als Nebenprodukt wurde das Bromketon **11a** erhalten. Durch oxidativen Abbau mittels Ozonolyse konnten aus **10a** und **10b** die stereoisomeren Dicarbonsäuren *rac*-**12a** (33%), Schmp. 168–169°C, und *meso*-**12b** (29%), Schmp. 139 bis 141°C, erhalten werden.

⁷⁾ J. Meinwald, J. Crandall und W. E. Hymans, *Org. Syn.* **45**, 77 (1965).

⁸⁾ E. J. Corey, T. H. Topie und W. A. Wozniak, *J. Amer. Chem. Soc.* **77**, 5415 (1955); E. J. Corey und R. A. Sneen, *ebenda* **78**, 6269 (1956).

⁹⁾ R. Joly und J. Warnant, *Bull. Soc. Chim. France* **1958**, 367; B. Berkov, E. P. Chavez und C. Djerassi, *J. Chem. Soc.* **1962**, 1323.

In einer zweiten Reaktionsfolge wurde der tertiäre Alkohol **3** durch fraktionierte Destillation isoliert und mit Phosphorsäure dehydratisiert. Das erhaltene Dien **2** wurde nach chromatographischer Reinigung in die säurekatalysierte Cyclisierung eingesetzt. Verseifen und Oxydation des Cyclisierungsrohprodukts ergaben die stereoisomeren Spiroketone **4a** und **4b** wiederum im Verhältnis 2,7:1. Die Bildung des bicyclischen Alternativprodukts **7** konnte auch hier nicht nachgewiesen werden.



Spiranstruktur und relative Konfiguration der Stereoisomeren **4a/4b**, **9a/9b** und **10a/10b**. Dicarbonsäuren **12a/12b**

Auf der Stufe der α,β -ungesättigten Ketone ist eine eindeutige NMR-spektroskopische Unterscheidung zwischen den Alternativprodukten der Cyclisierung (Spiro[4.5]-decenone **10** bzw. Bicyclo[5.3.0]decenone **8**) möglich (Formelschema 2). Nach *Heap* und *Whitham*¹⁰⁾ sind für die Ringgröße konjugierter Cycloalkenone die Kopplungskonstanten und $\Delta_{A,B}$ -Werte der ABX₂-Spektren charakteristisch. Die für **10a** und **10b** gemessenen Werte ($J_{AB} = 10$ Hz, $J_{AX} = 2$ Hz, $J_{BX} = 4.3$ Hz und $\Delta_{A,B} = 0.91$ ppm; Abb. 1a und 1b) entsprechen sehr gut den Literaturwerten für verschiedene Cyclohexenon-¹¹⁾ Derivate und sind signifikant verschieden von den für Cycloheptenon^{10,12)}

¹⁰⁾ N. *Heap* und G. H. *Whitham*, J. Chem. Soc. **B** 1966, 164.

¹¹⁾ ^{11a)} B. R. *Davis* und P. D. *Woodgate*, J. Chem. Soc. **1965**, 5943. — ^{11b)} H. N. A. *Al-Jallo* und E. S. *Waight*, ebenda **B** 1966, 73. — ^{11c)} N. S. *Bhacca* und D. H. *Williams*, Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry, Holden-Day, Inc., San Francisco 1964.

¹²⁾ M. *Regitz* und J. *Rüter*, Chem. Ber. **102**, 3877 (1969).

($J_{AB} = 12.1$ Hz, $J_{BX} = 5.5$ Hz, $\Delta_{A,B} = 0.65$ ppm) ermittelten. Dieses NMR-spektroskopische Kriterium wird als Bestätigung für die Spiro[4.5]decenon-Struktur von **10a/10b** erachtet. Seine Gültigkeit könnte bei den Synthesen in der Acoran-Reihe bestätigt werden, zumal dort Bicyclo[5.4.0]decenon-Derivate als Nebenprodukte anfallen⁴⁾.

Die Zuordnung der Spiro-Verbindungen **4a**, **9a**, **10a** zur *racemischen* Reihe und **4b**, **9b**, **10b** zur *meso*-Reihe ergibt sich aus den NMR-Spektren im Methylgruppenbereich, wo zwei bzw. ein Methyldoublett auftreten. Für die CH₂-6-Protonen von **4a**

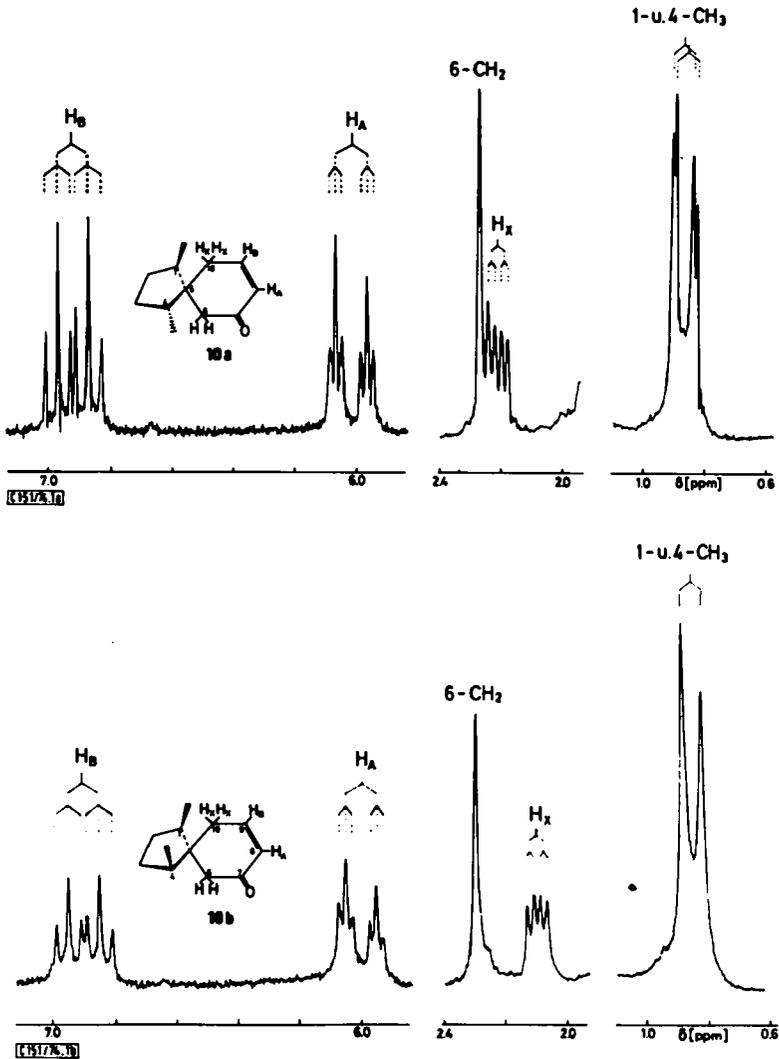


Abb. 1. ¹H-NMR-Spektren (CDCl₃, TMS als innerer Standard) der stereoisomeren 1,4-Dimethylspiro[4.5]dec-8-en-7-one **10a** (*rac.*) und **10b** (*meso-5r*). Die Spektren wurden im Bereich der olefinischen Protonensignale mit höherer Verstärkung gemessen

wurde ein AB-Doppeldublett, für die von **4b** ein Singulett gefunden. Überraschenderweise erscheint aber im Spektrum des *rac.* Spiroketons **10a** das AB-Doppeldublett der diastereotopen CH₂-6-Protonen nur noch als Singulett bei 2.27 ppm („scheinbar einfaches“ Spektrum vom A₂-Typ¹³⁾, wie es auch für die CH₂-6-Protonen von **9a** beobachtet wurde). Desgleichen zeigen die C-10-Methylenprotonen außer vicinaler und allylischer Kopplung keine erkennbare geminale Kopplung.

Zur Konfigurationsbestimmung am Spiro-C-Atom der *meso*-Verbindung wurde aus **4b** durch Huang-Minlon-Reduktion der spirocyclische Kohlenwasserstoff **13b** dargestellt. In den drei Spiro-Verbindungen **4b**, **9b** und **13b** hat das Dublett der Methylgruppen jeweils gleiche chemische Verschiebung ($\delta = 0.93$ bzw. 0.92 ppm). Dies dürfte bei **4b** und **9b** nur mit *trans*-Anordnung der funktionellen Gruppe zu den Methylsubstituenten am Fünfring vereinbar sein, woraus sich für die Spirane der *meso*-Reihe *5r*-Konfiguration ergibt. Beim Vorliegen der *meso*(*5s*)-Isomeren **4c** und **9c** wären dagegen unterschiedliche Abschirmeffekte von Carbonyl- und Acetalgruppe auf die Methylsubstituenten zu erwarten, wie sie in der racemischen Reihe (Vergleich von **4a** mit **9a**) auch gefunden wurden.

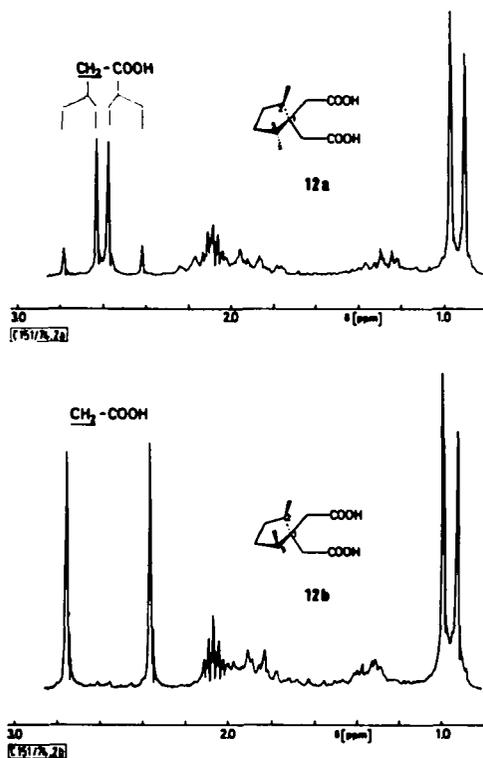


Abb. 2. ¹H-NMR-Spektren ([D₆]Aceton, TMS als innerer Standard) der stereoisomeren 2,5-Dimethyl-1,1-cyclopentandiacidensäuren; a) **12a** (*rac.*), b) **12b** (*meso*)

¹³⁾ H. Günther, NMR-Spektroskopie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1973.

Spiranstruktur und relative Konfiguration der α,β -ungesättigten Ketone **10a** (*rac.*) und **10b** (*meso*) werden auch durch oxidativen Abbau zu den entsprechenden Dicarbonsäuren **12a** und **12b** bewiesen. Im NMR-Spektrum der *rac.* Dicarbonsäure **12a** erscheinen die Methylenprotonen der beiden Essigsäurereste erwartungsgemäß als AB-Doppeldublett ($\delta = 2.535$ und 2.675 ppm, $J_{\text{gem}} = 15.7$ Hz), während bei *meso*-**12b** je ein Singulett ($\delta = 2.36$ und 2.75 ppm) gefunden wurde (Abb. 2a und 2b). Die Multiplizität dieser Signalgruppen wäre mit den aus bicyclischen Ketonen wie **8** gebildeten Dicarbonsäuren (1,3-Dimethyl-1,2-cyclopentandiessigsäuren) nicht vereinbar.

Diskussion

Zur Darstellung stereoisomerer 1,4-Dimethylspiro[4.5]decan-Derivate durch säurekatalysierte Cyclisierung geeigneter Edukte wurde der tertiäre Alkohol **3** wie das Dien **2** eingesetzt. Nach Esterspaltung und Oxidation wurden als einzige Cyclisierungsprodukte das *rac.* Spiroketon **4a** und das *meso*(5*r*)-Spiroketon **4b** erhalten, jeweils im Verhältnis **4a**:**4b** \approx 2.7:1. Da anzunehmen ist, daß die Ringschlußreaktion der aus **3** wie **2** intermediär entstehenden konfigurationsisomeren 1-Cyclopentenium-Ionen¹⁴⁾ irreversibel ist, muß das Produktverhältnis kinetisch gelenkt sein. Die Spiroalkylierung erfolgt beim 2,5-*cis*-konfigurierten 1-Cyclopentenium-Ion aus sterischen Gründen ausschließlich von der den beiden Methylgruppen abgewandten Unterseite des Cyclopentanrings, da Bildung des *meso*(5*s*)-Isomeren **4c** nicht beobachtet wurde. Am Protonierungs-Deprotonierungsgleichgewicht¹⁵⁾ sollten auch die ebenfalls tertiären 2-Cyclopentenium-Ionen¹⁴⁾ beteiligt sein. Es erscheint überraschend, daß bicyclische Alternativprodukte der Konstitution **7** nicht entstehen, zumal bei der Cyclisierung des Dihydrocamphoron-Eduktes **IIa** ein entsprechendes Bicyclo[5.3.0]decan-Derivat als Nebenprodukt nachgewiesen wurde⁴⁾.

Die Arbeit wurde durch Forschungsmittel aus dem *Fonds der Chemischen Industrie* und des *Landes Niedersachsen* unterstützt. Wir danken Herrn Dr. *M. Schiebel* für die Messung der NMR- und Massenspektren.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Kofler-Heizmikroskop bestimmt und sind nicht korrigiert. Die IR-Spektren sind mit den Geräten Beckman IR 5 bzw. Perkin-Elmer 157 G und die NMR-Spektren mit dem Varian-Spektrometer HA-100 (TMS als innerer Standard) gemessen worden. Die chemischen Verschiebungen von AB-Doppeldubletts wurden nach der Formel $[(\nu_1 - \nu_2)^2 - J_{AB}^2]^{1/2} = \Delta\nu_{AB}$ ermittelt¹⁶⁾. Die Massenspektren (MS) sind mit dem MS 30 der AEI, Manchester (100°C, 70 eV) gemessen worden. Die Gaschromatogramme wurden mit einem „Aerograph Autoprep 705“ (Wilckens Instruments Research Inc.) mit Flammenionisationsdetektor aufgenommen. Als Schreiber diente ein „Speedomax W“-Kompensationsschreiber. Die Empfindlichkeitseinstellung wurde nach Bedarf gewählt. Als Trägergas wurde Stickstoff verwendet. Im einzelnen wurden folgende Bedingungen einge-

¹⁴⁾ Zur Nomenklatur siehe: *G. A. Olah*, *J. Amer. Chem. Soc.* **94**, 808 (1972).

¹⁵⁾ *K. E. Harding* und *R. C. Ligon*, *J. Org. Chem.* **38**, 4345 (1973).

¹⁶⁾ *J. R. Dyer*, *Applications of Absorption Spectroscopy in Organic Compounds*, S. 102, Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, N. J. 1965.

halten: Trägergasgeschwindigkeit: 30 ml/min; Injektor- und Detektortemperatur jeweils 300°C; die Säulentemperatur (T_s , °C) variiert und wird jeweils angegeben. Als Trennsäulen wurden Stahlrohre von 6.0 m \times 1/8" verwendet; als Säulenfüllmaterial diente 5% SAIB auf Chromosorb W AW, 80/100 mesh (Säule A) oder 1% OV 17 auf Chromosorb G AW-DMCS, 80/100 mesh (Säule B) der Firma Varian. Es werden jeweils Nettoretentionszeiten (t_R) angegeben, wobei als Totzeit vereinfachend die Bruttoretentionszeit von Methan ermittelt wurde. Die Peakflächen wurden als Produkt aus Höhe und Halbwertsbreite bestimmt. Da nur Peakflächen konfigurationsisomerer Verbindungen verglichen werden, ist eine massenproportionale Anzeige des Detektors gewährleistet. — Die Elementaranalysen wurden von I. Beetz, Kronach, ausgeführt.

Die Aufarbeitung der Reaktionsprodukte erfolgte, wenn nicht anders angegeben, durch Neutralisieren der organischen Phase, Waschen mit gesättigter Natriumchloridlösung, Trocknen über Natriumsulfat und Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. — Für die präparative Schichtchromatographie diente Kieselgel PF₂₅₄₊₃₆₆ der Fa. Merck (20 \times 100 cm-Platten, 1 mm, nach Lufttrocknung Aktivierung 4 h bei 140°C, Beladung pro Platte mit ca. 1 g Substanz). Die Substanzbänder wurden unter einer UV-Lampe sichtbar gemacht und mit Methylenechlorid oder Essigsäure-äthylester eluiert. Angabe der Chromatogramme als PSC (Laufmittelgemisch; Anzahl der Entwicklungen).

5-Brom-1-penten: 77.5 g (0.90 mol) 4-Penten-1-ol¹⁷⁾, dargestellt aus Allylchlorid und Äthylenoxid in einer Grignard-Reaktion, wurden mit Phosphortribromid umgesetzt¹⁸⁾. Fraktionierte Destillation (121–126°C, Normaldruck) des Rohprodukts ergab 84.5 g (63%) 5-Brom-1-penten als farblose Flüssigkeit. MS: $M^+ = 149$ m/e. — ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 3.40$ (t, $J = 6.5$ Hz, CH₂Br), 4.85–5.25 und 5.45–6.15 ppm (2 m. CH=CH₂).

Cyclisierung des Rohprodukts 3

Formiat des 1,4-Dimethylspiro[4.5]decan-7-ols (5): Zu einer Suspension von 12.5 g (0.54 mol) Magnesiumspänen in 100 ml Äther wurde unter Rühren eine Lösung von 82.5 g (0.55 mol) 5-Brom-1-penten in 120 ml Äther langsam zutropft; anschließend wurde 1 h unter Rückfluß erhitzt. Danach tropfte man 43 g (0.38 mol) **1** (*cis/trans* = 1:2.9)⁵⁾ in 80 ml Äther so zu, daß die Lösung nicht siedete; es wurde dann weitere 2 h unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eis gegeben und mit konz. NH₄Cl-Lösung bis zur Auflösung des Niederschlags versetzt. Man extrahierte mehrfach mit Äther und arbeitete auf. Es verblieben 81 g eines farblosen Öls, das nach GC (Säule B) aus nicht umgesetztem **1** und 2,5-Dimethyl-1-(4-pentenyl)-1-cyclopentanol (**3**) bestand, aber kein **2** enthielt. — In einem 5-Liter-Kolben wurden zu 3.5 Liter Ameisensäure (98proz.)¹⁹⁾ 81 g des obigen Rohprodukts gegeben und bei Raumtemp. 4 d gerührt (Rotfärbung). Zur Aufarbeitung wurde mit Wasser auf das doppelte Volumen verdünnt, dreimal mit insgesamt 2 Liter Methylenechlorid extrahiert und die organischen Phasen aufgearbeitet. Aus dem Rohprodukt, das nach GC (Säule B) kein **2** enthielt, wurden durch fraktionierte Destillation über eine 15-cm-Vigreux-Kolonnen bei 85–89°C/0.2 Torr 38.6 g **5** als farblose Flüssigkeit erhalten. Der Destillationsrückstand wurde durch PSC (Cyclohexan/Essigester = 85:15) gereinigt und ergab weitere 2.3 g **5**. Gesamtausb. 51% (bezogen auf **1**).

MS: m/e (%) 210 (M^+ , 0.2), 164 (64), 122 (59), 108 (95), 107 (53), 93 (38). — ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.85$ und 1.02 (d, $J = 6.5$ Hz, 1-CH₃, 4-CH₃), 4.75–5.35 (m, 7-H), 8.05 ppm (s, br., O—CHO). — IR (Film): 1188 (C—O—C), 1724 cm⁻¹ (CO).

¹⁷⁾ M. S. Kharasch und C. F. Fuchs, J. Org. Chem. **9**, 359 (1944); Org. Syn. **25**, 84 (1945).

¹⁸⁾ F. B. LaForge, N. Green und W. A. Gersdorff, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 3707 (1948).

¹⁹⁾ Cyclisierung unter Verwendung wasserfreier Ameisensäure (S. Winstein und H. Marshall, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 1120 (1952)) brachte bei gleicher Produktzusammensetzung keine Ausbeutesteigerung.

1,4-Dimethylspiro[4.5]decan-7-ol (6): 38.4 g **5** wurden mit 600 ml 15proz. Äthanol. Kalilauge versetzt und während 12 h bei Raumtemp. verseift. Nach dem Einengen i. Vak. wurde mit Natriumchloridlösung versetzt, mehrfach mit Äther extrahiert und die vereinigten organischen Phasen aufgearbeitet. Man erhielt 30.2 g (91 %) **6** als Feststoff. Eine Probe wurde einmal aus Methylchlorid kristallisiert. Farblose Nadeln vom Schmp. 82–84°C.

MS: *m/e* (%) 182 (M^+ , 5), 164 (62), 149 (94), 122 (95), 108 (78), 107 (91), 97 (100). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.80, 0.85 und 0.97 (d, J = 6.5 Hz, 1- CH_3 , 4- CH_3), 1.90 (s, OH), 3.50–4.10 ppm (m, CHOH). — IR (Film): 3250 cm^{-1} (OH).

1,4-Dimethylspiro[4.5]decan-7-one (4a, b) als Stereoisomergemisch: Zu 30 g **6** (Rohprodukt) in 500 ml Aceton wurden unter kräftigem Rühren bei 0°C innerhalb 30 min ca. 70 ml Jones-Reagens⁷⁾ (14 g (0.14 M) Chromtrioxid und 12.2 ml konz. (18 M) Schwefelsäure in 60 ml Wasser) bis zur rotbraunen Färbung der Reaktionslösung getropft. Man versetzte mit etwas Isopropylalkohol, rührte weitere 5 min und löste die ausgefallenen Chromsalze durch Zugabe von Natriumchloridlösung. Das Reaktionsgemisch wurde mehrfach mit Äther extrahiert und die vereinigten organischen Phasen aufgearbeitet. Man erhielt ein hellgelbes öliges Rohprodukt, das über eine 15-cm-Vigreux-Kolonne bei 65°C/0.005 Torr destilliert wurde und 22.5 g Ketongemisch **4a, b** als farblose Flüssigkeit ergab. Der Destillationsrückstand wurde durch PSC (Cyclohexan/Essigester = 9:1) gereinigt und lieferte weitere 1.1 g reines **4a, b**. Gesamtausb. 80%.

MS: M^+ = 180 *m/e*. — IR (Film): 1706 cm^{-1} (CO). — GC (Säule A; T_s = 180°C): zwei Peaks (t_{s1} = 10.9 min, *rac.* Keton **4a**; t_{s2} = 11.3 min, *meso*-Keton **4b**) im Flächenverhältnis 2.7:1.

Cyclisierung des tert. Alkohols 3

2,5-Dimethyl-1-(4-pentenyl)-1-cyclopentanol (3): Aus einem zweiten Ansatz der obigen Grignard-Reaktion wurde das Keton **1** durch Destillation bei 60°C/15 Torr über eine 10-cm-Vigreux-Kolonne abgetrennt. Der Destillationsrückstand enthielt nach GC (Säule B) zu 95% den tert. Alkohol **3**. — MS: M^+ = 182 *m/e*. — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 4.80–5.25 und 5.50–6.20 ppm (2 m, $\text{CH}=\text{CH}_2$). — IR (Film): 3480 (OH), 1640 (C=C), 990 und 910 cm^{-1} (=CH).

1 g **3** (95proz. nach GC) wurde in 50 ml Ameisensäure (98proz.) 4 d bei Raumtemp. gerührt. Aufarbeitung und Reinigung über PSC (Cyclohexan/Essigester = 9:1) ergaben 0.94 g (86%) Formiat **5**, aus dem durch Verseifen und Oxidation das Stereoisomergemisch der Spiroketone **4a** und **4b** im Verhältnis 2.7:1 (GC s., o.) erhalten wurde.

Cyclisierung des Diens 2

2,5-Dimethyl-1-(4-pentenyl)-1-cyclopenten (2): 4 g **3** (95proz. nach GC) und 1 g H_3PO_4 (85proz.) wurden unter Rühren 5 min auf ca. 100°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit Wasser verdünnt und mehrfach mit Äther ausgeschüttelt. Aufarbeiten und Reinigen über PSC (Cyclohexan/Essigester = 99:1) ergaben 2.80 g (82%) **2** als farblose Flüssigkeit; GC-einheitlich (Säule B).

MS: *m/e* (%) 164 (M^+ , 22), 149 (100), 109 (54), 95 (62), 81 (51). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.00 (d, J = 7 Hz, 5- CH_3), 1.65 (s, br., 2- CH_3), 4.75–5.20 und 5.50–6.25 ppm (2 m, $\text{CH}=\text{CH}_2$). — IR (Film): 1640 (C=C), 992 und 912 cm^{-1} (=CH).

1.39 g **2** wurden in 70 ml Ameisensäure (98proz.) 4 d bei Raumtemp. gerührt. Aufarbeiten und Reinigung über PSC (s. o.) ergaben 1.36 g (76%) Formiat **5**, aus dem nach Verseifen und Oxidation die stereoisomeren Spiroketone **4a** und **4b** wiederum im Verhältnis von 2.7:1 (GC, s. o.) erhalten wurden.

(2,2-Dimethyltrimethylen)acetale (**9a, b**) der stereoisomeren 1,4-Dimethylspiro[4.5]decan-7-one: 31 g (0.172 mol) des Gemisches der stereoisomeren Spiroketone **4a, b**, 20.8 g (0.20 mol) Neopentylglycol und 800 mg *p*-Toluolsulfonsäure wurden in 400 ml Benzol gelöst und am Wasserabscheider 4 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und aufgearbeitet. Man erhielt 35.2 g eines gelblichen Öls, das nach GC (Säule B) aus einem Keton-Acetalgemisch bestand. Bei der Trennung der stereoisomeren Acetale **9a, b** durch PSC (Cyclohexan/Essigester = 97:3; 2 ×) mit je 0.7 g Substanz pro Platte erhielt man im unpolaren Bereich jeweils zwei Zonen. Aus der oberen Zone wurden insgesamt 24.3 g (53%) *rac.* Acetal **9a** erhalten (GC: Säule B, $T_s = 200^\circ\text{C}$, $t_s = 11.3$ min, einheitlich). Aus der unteren Zone wurden insgesamt 8.25 g (18%) reines *meso*-Acetal **9b** isoliert (GC: Säule B, $T_s = 200^\circ\text{C}$, $t_s = 12.0$ min).

rac. Acetal **9a**: Farbloses Öl; nach längerem Stehenlassen im Kühlschrank Kristallisation; Schmp. 47–49°C. — MS: *m/e* (%) 266 (M^+ , 18), 223 (42), 141 (100), 128 (75), 69 (43). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.80$ und 0.87 (d, 7 Hz, 1- bzw. 4- CH_3), 0.93 und 0.98 (s, 2'- CH_3), 1.68 („s“, br., CH_2 -6), 3.50 ppm („s“, CH_2 -1' und -3'). — IR (Film): 1090 – 1140 cm^{-1} (C—O—C—O—C, mehrere Banden).

$\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_2$ (266.4) Ber. C 76.65 H 11.35 Gef. C 76.05 H 11.00

meso-Acetal **9b**: Farbloses Öl. — MS: *m/e* (%) 266 (M^+ , 11), 223 (19), 141 (100), 128 (15), 69 (34). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.92$ (d, 7 Hz, 1- und 4- CH_3), 0.88 und 1.01 (s, 2'- CH_3), 1.68 (s, CH_2 -6), 3.47 und 3.57 ppm (AB-Spektrum, 12 Hz, CH_2 -1' und -3'). — IR (Film): 1090 – 1140 cm^{-1} (C—O—C—O—C, mehrere Banden).

$\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_2$ (266.4) Ber. C 76.65 H 11.35 Gef. C 77.19 H 11.08

rac. 1,4-Dimethylspiro[4.5]decan-7-on (**4a**): 20 g **9a** wurden mit 200 ml Methanol und mit 100 ml 10proz. Schwefelsäure versetzt und 15 min unter Rückfluß gekocht. Nach Verdünnen mit 300 ml Wasser und Neutralisieren mit Natriumhydrogencarbonatlösung wurde mehrfach mit Äther extrahiert und die organischen Phasen aufgearbeitet. Man erhielt 12.4 g (92%) **4a** als farblose Flüssigkeit, die nach DSC und GC (Säule B, $T_s = 200^\circ\text{C}$, $t_s = 10.9$ min) einheitlich war.

MS: *m/e* (%) 180 (M^+ , 12), 137 (28), 124 (60), 122 (100), 97 (51), 95 (56). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.835$ und 0.855 (d, 7 Hz, 1- bzw. 4- CH_3), 2.05 und 2.14 (AB-Spektrum, 11.5 Hz, CH_2 -6), 2.29 ppm (t, 6.5 Hz, CH_2 -8). — IR (CHCl_3): 1705 cm^{-1} (CO).

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}$ (180.2) Ber. C 79.94 H 11.18 Gef. C 80.08 H 11.08

Semicarbazon: Schmp. 210–210.5°C (Äthanol/Wasser). — MS: *m/e* (%) 237 (M^+ , 47), 194 (23), 181 (50), 128 (93), 115 (91), 72 (94), 41 (100).

$\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$ (237.3) Ber. C 65.78 H 9.77 N 17.71 Gef. C 65.48 H 9.34 N 17.70

meso(5*r*)-1,4-Dimethylspiro[4.5]decan-7-on (**4b**): Die Acetalspaltung erfolgte wie oben angegeben. Aus 5 g **9b** wurden nach Reinigung durch PSC (Cyclohexan/Essigester = 9:1, 1 ×) 2.9 g (85%) **4b** als farblose Flüssigkeit erhalten, die nach DSC und GC (Säule B, $T_s = 200^\circ\text{C}$, $t_s = 11.3$ min) einheitlich war.

MS: *m/e* (%) 180 (M^+ , 4), 137 (26), 124 (55), 122 (100), 97 (46), 95 (54). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.93$ (d, 6.5 Hz, 1- und 4- CH_3), 2.20 (s, CH_2 -6), 2.31 ppm (t, 7 Hz, CH_2 -8). — IR (CHCl_3): 1705 cm^{-1} (CO).

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}$ (180.2) Ber. C 79.94 H 11.18 Gef. C 80.10 H 11.06

Semicarbazon: Schmp. 197–198°C (Äthanol/Wasser). — MS: *m/e* (%) 237 (M^+ , 47), 194 (23), 181 (50), 128 (93), 115 (91), 72 (94), 41 (100).

$\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$ (237.3) Ber. C 65.78 H 9.77 N 17.71 Gef. C 65.43 H 9.26 N 17.84

meso-1,4-Dimethylspiro[4.5]decan (**13b**): 4.5 g (0.8 mol) Kaliumhydroxid wurden unter Erwärmen in 50 ml Triglycol gelöst. Nach dem Erkalten wurden 3 ml (0.6 mol) 80proz. Hydrazinhydratlösung und 180 mg (1 mol) **4b** hinzugefügt. Aus dem mit Innenthermometer und Destillationsbrücke versehenen Kolben wurde soviel Flüssigkeit abdestilliert, bis die Innentemp. 195°C betrug. Danach wurde 2 h unter Rückfluß gekocht. Das Destillat wurde mit dem Reaktionsgemisch vereinigt, mit 200 ml Wasser versetzt und sechsmal mit je 50 ml Äther extrahiert. Nach Aufarbeiten der organischen Phasen und Reinigung des Rückstandes durch PSC (Cyclohexan/Essigester = 99:1) erhielt man 60 mg (36%) **13b** als blaß gelbes Öl, das gaschromatographisch (Säule B) einheitlich war.

MS: *m/e* (%) 166 (M^+ , 47), 124 (16), 110 (100), 109 (48), 95 (16), 82 (29), 81 (35). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.93$ ppm (d, 7 Hz, 1- und 4- CH_3).

rac. 1,4-Dimethylspiro[4.5]dec-8-en-7-on (**10a**): 10.8 g (0.06 mol) **4a** wurden in 150 ml Methylenchlorid gelöst und im Eisbad auf 0°C abgekühlt. Unter Rühren wurde innerhalb von 20 min eine Lösung von 9.59 g (3.18 ml; 0.06 mol) Brom in 60 ml Methylenchlorid zuge tropft. Das bromierte Produkt wurde nicht isoliert, sondern direkt der Dehydrohalogenierung²⁰ unterworfen. Nach Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. und Zugabe von 150 ml frisch dest. Dimethylformamid, 7.5 g Lithiumbromid und 6 g Lithiumcarbonat wurde 45 min in Stickstoffatmosphäre unter Rückfluß gekocht. Man versetzte die Reaktionslösung mit 900 ml Wasser, schüttelte mehrfach mit Äther aus und arbeitete die vereinigten organischen Phasen auf. Bei der Reinigung durch PSC (Cyclohexan/Essigester = 9:1) traten zwei Zonen auf. Aus der unteren Zone wurden 5.35 g (50%) **10a** als leicht gelbliche Flüssigkeit isoliert, die sich nach GC (Säule A, $T_s = 180^\circ\text{C}$, $t_s = 16.1$ min) einheitlich erwies.

MS: *m/e* (%) 178 (M^+ , 23), 122 (41), 95 (62), 93 (23), 68 (100). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.84$ und 0.855 (2d, 6.5 Hz, 1- bzw. 4- CH_3), 2.21 (dd, $J_{\text{AX}} = 2$ Hz, $J_{\text{BX}} = 4.3$ Hz, CH_2 -10), 2.27 (s, CH_2 -6), 6.01 (dt, $J_{\text{AX}} = 2$ Hz, $J_{\text{AB}} = 10$ Hz, 8-H, olefin.), 6.92 (dt, $J_{\text{BX}} = 4.3$ Hz, $J_{\text{AB}} = 10$ Hz, 9-H, olefin.). — IR (CHCl_3): 1675 cm^{-1} (CO); IR (Film): 1685 (CO), 1620 (C=C), 910 und 740 cm^{-1} (—CH). — UV (Methanol): λ_{max} (log ϵ) = 229 nm (3.82).

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}$ (178.3) Ber. C 80.85 H 10.18 Gef. C 80.86 H 10.20

4-Jod-2-nitrophenylhydrazon: Schmp. $113\text{--}116^\circ\text{C}$ (Äthanol). — MS: $M^+ = 439$ *m/e*.

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2$ (439.3) Ber. C 49.21 H 5.05 J 28.89 N 9.57

Gef. C 49.26 H 5.30 J 28.13 N 9.54

Aus der oberen Zone wurden 1.54 g (10%) *rac.* 8-Brom-1,4-dimethylspiro[4.5]dec-8-en-7-on (**11a**) als DC einheitliches Nebenprodukt isoliert. — MS: *m/e* (%) 256/258 (M^+ , 3), 199/201 (6), 177 (38), 146/148 (8), 137 (32), 95 (100). — $^1\text{H-NMR}$ (CCl_4): $\delta = 0.90$ (d, 7 Hz, 1- und 4- CH_3), 2.30 (d, 4.5 Hz, CH_2 -10), 2.42 (s, CH_2 -6), 7.23 ppm (t, 4.5 Hz, 9-H, olefin.). — IR (Film): 1686 (CO), 1610 cm^{-1} (C=C).

meso(5*r*)-1,4-Dimethylspiro[4.5]dec-8-en-7-on (**10b**): Bromierung und Dehydrohalogenierung von **4b** erfolgten nach der für **10a** angegebenen Vorschrift. Aus 2.5 g **4b** wurden nach Reinigung durch PSC (Cyclohexan/Essigester = 9:1; $1 \times$) aus der unteren Zone 1.04 g (42%) **10b** als blaßgelbe Flüssigkeit erhalten, die nach GC (Säule A, $T_s = 180^\circ\text{C}$, $t_s = 16.9$ min) einheitlich war.

MS: *m/e* (%) 178 (M^+ , 32), 122 (38), 95 (56), 93 (23), 68 (100). — $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.85$ (d, 6.5 Hz, 1- und 4- CH_3), 2.09 (dd, $J_{\text{AX}} = 2$ Hz, $J_{\text{BX}} = 4.3$ Hz, CH_2 -10), 2.30 (s, CH_2 -6), 5.99 (dt, $J_{\text{AX}} = 2$ Hz, $J_{\text{AB}} = 10$ Hz, 8-H, olefin.), 6.90 ppm (dt, $J_{\text{BX}} = 4.3$ Hz,

²⁰ C. Djerassi, N. Finch, R. C. Cookson und C. W. Bird, J. Amer. Chem. Soc. **82**, 5488 (1960).

$J_{AB} = 10$ Hz, 9-H, olefin.). — IR (CHCl₃): 1675 (CO); IR (Film): 1685 (CO), 1625 (C=C), 907, 895 und 729 cm⁻¹ (=CH). — UV (Methanol): λ_{\max} (log ϵ) = 230 nm (3.80).

C₁₂H₁₈O (178.3) Ber. C 80.85 H 10.18 Gef. C 80.89 H 10.33

4-Jod-2-nitrophenylhydrazon: Schmp. 180–182°C (Äthanol). — MS: M⁺ — 439 *m/e*.

C₁₈H₂₂JN₃O₂ (439.3) Ber. C 49.21 H 5.05 J 28.89 N 9.57

Gef. C 49.14 H 5.20 J 28.85 N 9.58

rac. 2,5-Dimethyl-1,1-cyclopentandiessigsäure (12a): In eine auf –78°C (Aceton-Trockeneis) abgekühlte Lösung von 217 mg **10a** in 50 ml Methylenchlorid wurde während 4 h ein Ozon-Sauerstoff-Gemisch im Überschuß eingeleitet. Danach wurde mit 30 ml 90proz. Ameisensäure und 15 ml 50proz. Wasserstoffperoxidlösung versetzt und das Methylenchlorid i. Vak. abgezogen. Die saure Reaktionslösung wurde 30 min unter Rückfluß gekocht und nach dem Abkühlen mehrfach mit Äther extrahiert. Aufarbeiten der organischen Phasen, einmaliges Umkristallisieren aus Äther, Waschen mit Cyclohexan und Trocknen i. Vak. bei 90°C ergaben 86 mg (33%) **12a** als farblose Nadeln vom Schmp. 168–169°C.

MS: *m/e* (%) 196 (M⁺ – H₂O, 2), 155 (24), 154 (21), 140 (19), 139 (33), 95 (100), 68 (28). — ¹H-NMR ([D₆]Aceton): $\delta = 0.935$ (d, 6.8 Hz, 2- und 5-CH₃), 2.535 und 2.675 ppm (AB-Spektrum, 15.7 Hz, CH₂–CO₂H). — IR (KBr): 1700 cm⁻¹ (CO).

C₁₁H₁₈O₄ (214.3) Ber. C 61.66 H 8.47 Gef. C 61.48 H 8.57

meso-2,5-Dimethyl-1,1-cyclopentandiessigsäure (12b): Aus 217 mg **10b** wurden bei der Ozonisierung nach obiger Vorschrift und einmaligem Kristallisieren aus Äther 75 mg (29%) **12b** als farblose Nadelbüschel vom Schmp. 139–141°C erhalten.

MS: *m/e* (%) 196 (M⁺ – H₂O, 2), 155 (49), 154 (34), 140 (44), 139 (57), 95 (100), 68 (15). — ¹H-NMR ([D₆]Aceton): $\delta = 0.965$ (d, 6.8 Hz, 2- und 5-CH₃), 2.36 (s, CH₂–CO₂H) und 2.75 ppm (s, CH₂–CO₂H). — IR (KBr): 1700 cm⁻¹ (CO).

C₁₁H₁₈O₄ (214.3) Ber. C 61.66 H 8.47 Gef. C 61.57 H 8.36

[151/74]