

Terpene und Terpen-Derivate, III<sup>1)</sup>

## Synthese von Caparrapitriol

Franz-Josef Gottschalk und Peter Weyerstahl\*

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Berlin,  
D-1000 Berlin 12, Straße des 17. Juni 135

Eingegangen am 3. Februar 1975

Der Sesquiterpenalkohol Caparrapitriol (**3d**) wird aus **1a** über die Stufen **3a** und **3b** dargestellt. Durch Chromatographie an Stärke wird ein Enantiomer erhalten.

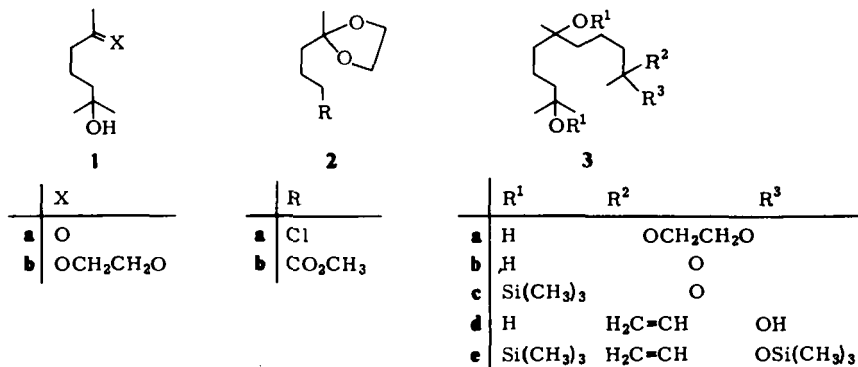
Terpenes and Terpene Derivatives, III<sup>1)</sup>

## Synthesis of Caparrapitriol

The sesquiterpene alcohol caparrapitriol is prepared from **1a** via **3a** and **3b**. One enantiomer is obtained by chromatography on starch.

Caparrapi-Öl (aus *Ocotea Caparrapi*) enthält etwa 90% Nerolidol, knapp 10% Caparrapidiol und etwa 1% Caparrapitriol, dem die Struktur **3d** zugeordnet wurde<sup>2)</sup>. Nach der Synthese von Caparrapidiol<sup>1b)</sup> haben wir jetzt *racem.* **3d** dargestellt, die Konstitutionsermittlung bestätigt und eine Racemat-Spaltung durchgeführt.

**1a**, das wir nach mehreren Verfahren dargestellt haben, wird mit der Grignard-Verbindung des Chloracetals **2a**<sup>3)</sup> in THF zum Dihydroxyacetal **3a** umgesetzt. Die Reaktion in Äther ergibt viel schlechtere Ausbeuten. Die Umacetalisierung von **3a** mit Aceton/*p*-Toluolsulfonsäure führt zum Dihydroxyketon **3b**, von dem zur besseren Charakterisierung der Bis-trimethylsilyläther **3c** dargestellt wird. Mit überschüssigem Vinylolithium in THF



<sup>1)</sup> Als I. und II. Mitteilung sollen gelten: <sup>1a)</sup> A. Hoppmann und P. Weyerstahl, Chem. Ber. 107, 1102 (1974). — <sup>1b)</sup> P. Weyerstahl und W. Zummack, Chem. Ber. 108, 377 (1975).

<sup>2)</sup> J. Borges del Castillo, C. J. W. Brooks und M. M. Campbell, Tetrahedron Lett. 1966, 3731.

<sup>3)</sup> Käufliches Produkt der Fa. Aldrich.

wird aus **3b** in 90proz. Ausbeute **3d** erhalten. Die IR- und NMR-Spektren von *racem.* **3d** sowie das Massenspektrum seines Tris-trimethylsilyläthers **3e** stimmen mit denen für den optisch aktiven Naturstoff in l. c.<sup>2)</sup> überein.

**1a** wird am einfachsten durch Hydratisierung von 6-Methyl-5-hepten-2-on mit 35proz. Schwefelsäure erhalten. Zwei weitere Methoden führen ebenfalls zu **1a**. Aus 5-Oxocaproneester wird das Acetal **2b** hergestellt, das mit überschüssigem Methylmagnesiumjodid das Hydroxy-acetal **1b** ergibt. Umacetalisierung liefert **1a**. Schließlich kann das Chloracetal **2a** über seine Grignard-Verbindung mit Aceton in THF zu **1b** umgesetzt werden.

Da **3d** als Triol in wäßrigem Methanol löslich ist, wurde eine Racematspaltung nach dem von Musso<sup>4)</sup> für stark polare Substanzen angegebenen Verfahren durch Chromatographie an Kartoffelstärke versucht<sup>5)</sup>, obwohl der Drehwert des Naturstoffs mit  $[\alpha]_D = +3^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>)<sup>2)</sup> sehr klein ist. Nach zahlreichen Vorversuchen, in denen die Zusammensetzung des Laufmittels, die Säulendimensionen und das Verhältnis von Substanz zu Adsorbens variiert wurden, gelang uns durch Rechromatographie einer Kopffraktion die Enantiomeren-Trennung, wobei wir als höchsten Drehwert der Spitzenfraktion  $[\alpha]_D = -2.6^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>) erhielten. Dieser Wert kann weitgehend optische Reinheit bedeuten, da die Angabe in l. c.<sup>2)</sup> von geringerer Genauigkeit ist. Fraktionen mit positivem Drehwert konnten nicht erhalten werden, da die lange Verweilzeit auf der Säule zu Zersetzungsprodukten in den Schwanzfraktionen führte. Umkristallisation angespalteter Fraktionen aus Äther verschlechterte die Drehwerte, was bedeutet, daß das Racemat schwerer löslich ist als ein Enantiomeres.

Für die sorgfältig durchgeführten Versuche zur Racematspaltung danken wir Frau Waltraud Zummack.

## Experimenteller Teil

Apparative Ausrüstung: Perkin-Elmer 257 (IR-Spektren in CHCl<sub>3</sub>), Varian A-60 D bzw. HA-100 (NMR-Spektren in CDCl<sub>3</sub>, TMS als innerer Standard), Varian M-66 bzw. MAT-711 (Massenspektren), Perkin-Elmer F-7 (analyt. GC), Varian-Autoprep. A-700 (präp. GC), Polarimeter PE-141. THF wurde nach Vorreinigung über KOH durch Destillation über K-Na-Legierung in einer Umlaufapparatur gereinigt.

*6-Hydroxy-6-methyl-2-heptanon (1a)*: In Anlehnung an l. c.<sup>6)</sup> werden 21.0 g (0.17 mol) 6-Methyl-5-hepten-2-on mit 225 g 35proz. Schwefelsäure 16 h bei Raumtemp. gerührt, danach mit etwa 130 ml 40proz. Natronlauge bei 0°C neutralisiert und 18 h kontinuierlich mit Äther extrahiert. Nach Trocknen mit MgSO<sub>4</sub> wird der Äther abgezogen und über eine kurze Kolonne destilliert. Ausb. 15.7 g (64%), Sdp. 75°C/3 Torr,  $n_D^{26} = 1.4444$ . – NMR (HA-100):  $\delta = 1.22$  ppm (s, 2CH<sub>3</sub>), 1.3–1.8 (m, 2CH<sub>2</sub> + OH), 2.14 (s, CH<sub>3</sub>CO), 2.46 (t,  $J = 7$  Hz, CH<sub>2</sub>CO). – MS (70 eV):  $m/e =$  kein M<sup>+</sup>, 126 (M<sup>+</sup> – H<sub>2</sub>O, 25%), 111 (29), 71 (100), 43 (100).

*6,10-Dihydroxy-6,10-dimethyl-2-undecanon-äthylenacetal (3a)*: Aus 6.0 g (0.25 mol) Magnesium und 40.1 g (0.25 mol) 5-Chlor-2-pentanon-äthylenacetal (**2a**) in 100 ml THF wird wie üblich eine

<sup>4)</sup> R. K. Haynes, H. Heß und H. Musso, Chem. Ber. **107**, 3733 (1974); W. Steckelberg, M. Bloch und H. Musso, ebenda **101**, 1519 (1968).

<sup>5)</sup> Ergänzung bei d. Korr. (26. 5. 75).

<sup>6)</sup> C. K. Warren und B. C. L. Weedon, J. Chem. Soc. **1958**, 3985.

Grignard-Lösung hergestellt, wobei zum Anspringen einige Tropfen 1,2-Dibromäthan zugegeben werden und die Mischung nach beendeter Zugabe noch 1 h bei 55°C gerührt wird. Die auf -15°C abgekühlte Grignard-Lösung wird mit 14.4 g (0.1 mol) **1a** in 12 ml THF versetzt, langsam erwärmt und noch 1.5 h bei 55°C gerührt. Danach wird in eine Mischung von 200 ml Äther, 200 g Eis, 100 g NH<sub>4</sub>Cl und 10 ml konz. Ammoniak gegossen, die Ätherphase abgetrennt, die wäbr. Phase mit K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> gesättigt und dreimal ausgeäthert. Die vereinigten Ätherphasen werden mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet, der Äther abgezogen und das Rohprodukt (19.5 g) an 1.5 kg Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (basisch, Akt.-St. II) mit Äther + 3% Methanol chromatographiert. Farbloses Öl, Ausb. 13.9 g (51%),  $n_D^{20}$  1.4681.

IR: 3605 (scharf, OH), 3460 cm<sup>-1</sup> (breit, OH). – NMR (HA-100):  $\delta$  = 1.19 ppm (s, 6-CH<sub>3</sub>), 1.23 (s, 2 10-CH<sub>3</sub>), 1.33 (s, 1-CH<sub>3</sub>), 1.5 (mc, 6CH<sub>2</sub>), 1.77 (s, 2OH), 3.94 (s, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O). – MS (70 eV):  $m/e$  = kein M<sup>+</sup>, 241 (M<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>O - CH<sub>3</sub>, 0.8%), 223 (0.5), 212 (30), 197 (3), 194 (6), 109 (72), 87 (70), 71 (100).

C<sub>15</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub> (274.4) Ber. C 65.66 H 11.02 Gef. C 65.51 H 10.88

6,10-Dihydroxy-6,10-dimethyl-2-undecanon (**3b**): 10.0 g (36 mmol) **3a** werden in 300 ml Aceton mit 50 mg *p*-Toluolsulfonsäure 1.5 h unter Rückfluß erhitzt und wie üblich aufgearbeitet. Das Rohprodukt (8.8 g) wird an 800 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (neutral, Akt.-St. II) mit Äther + 2.5% Methanol chromatographiert. Farbloses Öl, Ausb. 3.5 g (42%),  $n_D^{20}$  1.4731.

IR: 3620 (scharf, OH), 3470 (breit, OH), 1710 cm<sup>-1</sup> (C=O). – NMR (HA-100):  $\delta$  = 1.18 ppm (s, 6-CH<sub>3</sub>), 1.22 (s, 2 10-CH<sub>3</sub>), 1.44 (mc, 5CH<sub>2</sub>), 1.73 (s, 2OH), 2.11 (s, CH<sub>3</sub>CO), 2.44 (t, *J* = 7 Hz, CH<sub>2</sub>CO). – MS (70 eV):  $m/e$  = kein M<sup>+</sup>, 212 (M<sup>+</sup> - H<sub>2</sub>O, 20%), 194 (6), 179 (6), 151 (10), 109 (65), 71 (90), 43 (100).

C<sub>13</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub> (230.4) Ber. C 67.78 H 11.38 Gef. C 67.89 H 11.30

6,10-Dimethyl-6,10-bis(trimethylsiloxy)-2-undecanon (**3c**): 500 mg (2.2 mmol) **3b**, 462 mg (2.0 mmol) Hexamethyldisilazan, 1 Tropfen Trimethylchlorosilan und 5 ml wasserfreier Äther werden nach l. c.<sup>7)</sup> im Bombenrohr 36 h auf 90°C erwärmt. Nach Filtration wird der Äther abgezogen und das Rohprodukt (300 mg) präparativ gaschromatographisch (2m-Säule SE 52, 200°C) gereinigt. Farblose Flüssigkeit.

IR: 1720 cm<sup>-1</sup> (C=O). – NMR (HA-100, externer Standard):  $\delta$  = 0.05–0.15 ppm (m, 2Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.17 (s, 6-CH<sub>3</sub>), 1.21 (s, 2 10-CH<sub>3</sub>), 1.45 (mc, 5CH<sub>2</sub>), 2.13 (s, CH<sub>3</sub>CO), 2.45 (t, *J* = 7 Hz, CH<sub>2</sub>CO). – MS (30 eV):  $m/e$  = kein M<sup>+</sup>, 284 (M<sup>+</sup> - (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiOH, 2%), 269 (284 - CH<sub>3</sub>, 2), 194 (M<sup>+</sup> - 2(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiOH, 5), 179 (194 - CH<sub>3</sub>, 2), 131 (C-9 - C-10-Spaltung, 100).

3,7,11-Trihydroxy-3,7,11-trimethyl-1-dodecen (*racem.* Caparrapitriol) (**3d**): Zu einer Mischung von 14.5 ml (26.1 mmol) einer 1.8 M äther. Vinylithium-Lösung und 25 ml THF werden unter N<sub>2</sub> 1.0 g (4.4 mmol) **3b** in 10 ml THF getropft, 15 min bei Raumtemp. und 15 min unter Rückfluß gerührt, danach in eine Eis/NH<sub>4</sub>Cl-Mischung gegossen, ausgeäthert, mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Das nach Abziehen des Äthers verbleibende Rohprodukt (3.6 g) wird an 250 g Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (neutral, Akt.-St. II) chromatographiert, wobei nacheinander mit 2 Liter Äther, 1 Liter Äther + 2% Methanol und 1.5 Liter Äther + 4% Methanol eluiert wird. Farblose Kristalle, Ausb. 1.0 g (90%), Schmp. 78–79°C (aus Äther).

IR: 3610 (scharf, OH), 3450 cm<sup>-1</sup> (breit, OH) (Lit.<sup>2)</sup> IR in CCl<sub>4</sub>: 3610, 3340 cm<sup>-1</sup>. – NMR (HA-100):  $\delta$  = 1.18 ppm (s, 7-CH<sub>3</sub>), 1.23 (s, 2 11-CH<sub>3</sub>), 1.29 (s, 3-CH<sub>3</sub>), 1.5 (m, 6CH<sub>2</sub>), 1.73 (s, 3OH), 5.05, 5.21, 5.94 (ABC-Spektrum, *J*<sub>AB</sub> = 1.5 Hz, *J*<sub>AC</sub> = 10.5 Hz, *J*<sub>BC</sub> = 17 Hz, H<sub>2</sub>C=CH) (Lit.<sup>2)</sup>: NMR (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.14 ppm (s), 1.19 (s), 1.26 (s), 1.40 (m), 2.13 (s, OH), 5.18 (mc), 5.94 (mc). – MS (70 eV):  $m/e$  = kein M<sup>+</sup>, 222 (M<sup>+</sup> - 2 H<sub>2</sub>O, 0.5%), 208 (222 - CH<sub>3</sub>, 6), 204 (M<sup>+</sup> - 3 H<sub>2</sub>O, 1), 189 (204 - CH<sub>3</sub>, 9), 127 (C-6 - C-7-Spaltung - H<sub>2</sub>O, 35), 109 (127 - H<sub>2</sub>O, 80).

C<sub>15</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub> (258.4) Ber. C 69.80 H 11.65 Gef. C 69.97 H 12.00

<sup>7)</sup> J. Diekmann, J. B. Thomson und C. Djerassi, J. Org. Chem. 33, 2271 (1968).

**3,7,11-Trimethyl-3,7,11-tris(trimethylsiloxy)-1-dodecen (3e):** Aus 250 mg (1.0 mmol) **3d**. Darstellung und Reinigung wie bei **3c**. – MS (30 eV):  $m/e$  = kein  $M^+$ , 384 ( $M^+ - (CH_3)_3SiOH$ , 3.5%), 369 (384 –  $CH_3$ , 25), 301 (C-7–C-8-Spaltung, 14), 289 (C-6–C-7-Spaltung, 33), 279 ( $M^+ - 2(CH_3)_3SiOH - CH_3$ , 9), 211 (301 –  $(CH_3)_3SiOH$ , 17), 199 (289 –  $(CH_3)_3SiOH$ , 10), 143 (C-3–C-4-Spaltung, 100), 131 (C-10–C-11-Spaltung, 65) (Lit.<sup>2)</sup> MS: 384, 301, 289, 211, 199, 143, 131).

**5-Oxocaprönsäuremethylester-äthylencetal (2b):** 26.0 g (0.18 mol) 5-Oxocaprönsäure-methylester (aus käuflicher 5-Oxocaprönsäure mit  $CH_2N_2$ ), 13.3 g (0.21 mol) Äthylenglycol, 0.4 g *p*-Toluolsulfonsäure und 200 ml Benzol werden 16 h am Wasserabscheider erhitzt und wie üblich aufgearbeitet. Ausb. 22.3 g (69%), Sdp. 70°C/2 Torr (Lit.<sup>8)</sup> Sdp. 105–107°C/7–8 Torr,  $n_D^{20}$  1.4383.

IR: 1740  $cm^{-1}$  ( $CO_2CH_3$ ). – NMR (A-60 D):  $\delta$  = 1.25 ppm (s,  $CH_3$ ), 1.65 (mc,  $2CH_2$ ), 2.25 (mc,  $CH_2CO_2$ ), 3.60 (s,  $CO_2CH_3$ ), 3.85 (s,  $OCH_2CH_2O$ ).

**6-Hydroxy-6-methyl-2-heptanon-äthylencetal (1b)**

a) Aus **2b**: Aus 6.8 g (0.28 mol) Magnesium und 39.8 g (0.28 mol) Methyljodid in 140 ml Äther wird eine Grignard-Lösung hergestellt. Dazu werden 21.0 g (0.11 mol) **2b** in 20 ml Äther zugetropft und 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Aufarbeitung, wie bei der Darstellung von **3a** beschrieben, werden 16.8 g (80%) Rohprodukt erhalten.

IR: 3610 (scharf, OH), 3500  $cm^{-1}$  (breit, OH). – NMR (A-60 D):  $\delta$  = 1.25 ppm (s,  $2CH_3$ ), 1.35 (s,  $CH_3$ ), 1.55 (mc,  $3CH_2$ ), 1.80 (s, OH), 3.95 (s,  $OCH_2CH_2O$ ).

b) Aus **2a**: Aus 0.81 g (0.03 mol) Magnesium und 5.5 g (0.03 mol) **2a** in 20 ml THF wird analog der Darstellung von **3a** eine Grignard-Lösung hergestellt, mit 1.74 g (0.03 mol) Aceton umgesetzt und ebenso aufgearbeitet. Rohausb. 4.0 g (93%).

**Umacetalisierung von 1b:** 16.0 g (0.09 mol) **1b**, 200 ml Aceton und 20 mg *p*-Toluolsulfonsäure werden 1.5 h unter Rückfluß erhitzt. Danach wird das Aceton abgezogen, 20 ml Wasser zugegeben, ausgeäthert und mit  $MgSO_4$  getrocknet. Nach Abziehen des Äthers werden 8.2 g (68%) **1a** erhalten.

**Racematspaltung von 3d<sup>5)</sup>:** 250 g käufliche Kartoffelstärke werden durch mehrmaliges Schlämmen mit Methanol und Methanol/Wasser (25 : 75) von zu feinen Anteilen befreit und in eine Säule (50 × 1.5 cm) gegeben. 500 mg **3d** in 1 ml Methanol werden aufgegeben und mit leichtem Überdruck mit Methanol/Wasser (25 : 75) in 5-ml-Fractionen chromatographiert. Die ersten Fractionen, die zusammen 230 mg enthalten, werden zusammengefaßt. Schmp. 88–89°C (*racem. 3d*: Schmp. 78–79°C, Naturstoff<sup>2)</sup>: Schmp. 96–97°C). Rechromatographie an einer analogen Säule ergibt Fractionen, von denen die ersten 3 die folgenden Mengen, Schmelzpunkte und Drehwerte aufweisen: 1) 18.2 mg, Schmp. 92°C,  $[\alpha]_D^{20}$  = –2.6° ( $c$  = 0.9,  $CHCl_3$ ); 2) 20.1 mg, Schmp. 92°C,  $[\alpha]_D^{20}$  = –2.5° ( $c$  = 1.0,  $CHCl_3$ ); 3) 29.3 mg, Schmp. 90°C,  $[\alpha]_D^{20}$  = –2.1° ( $c$  = 1.5,  $CHCl_3$ ).

Weitere Fractionen zeigen fallende Drehwerte und Schmelzpunkte.

<sup>8)</sup> O. P. Vig, R. Anand und K. L. Matta, *Curr. Sci.* **39**, 279 (1970).