

Synthese von Spiro-Verbindungen, III¹⁾**Spiro[4.5]decan- und Bicyclo[5.3.0]decan-Derivate durch säurekatalysierte Cyclisierung
Synthese von *racem.* 4-Epiacorenon-B***Herbert Wolf**, *Manfred Kolleck*, *Klaus Claussen* und *Wilfried Rascher*

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Braunschweig,
D-3300 Braunschweig, Schleinitzstr., * und
Institut der Gesellschaft für Molekularbiologische Forschung mbH,
D-3301 Stöckheim über Braunschweig, Mascheroder Weg 1

Eingegangen am 2. Mai 1975

Durch säurekatalysierte Cyclisierung des Cyclopentanol-Derivats **11** wie der Diene **21a/21b** wurden nach Esterverseifung und Oxidation der Cyclisierungsprodukte jeweils die stereoisomeren Spiro[4.5]decanon-Derivate **7a/7b** sowie das Bicyclo[5.3.0]decanon-Derivat **9** erhalten. Die Trennung der Ketone erfolgte über ihre (2,2-Dimethyltrimethylen)acetale. Aus dem Hauptprodukt **7a** der Cyclisierungsreaktion wurde das *racem.* Sesquiterpenketon **26** (4-Epiacorenon-B) dargestellt. Ein alternativer Syntheseweg für **26** geht vom tert. Alkohol **12** aus.

Synthesis of Spiro Compounds, III¹⁾**Spiro[4.5]decane and Bicyclo[5.3.0]decane Derivatives by Acid-catalyzed Cyclization
Synthesis of *rac.* 4-Epiacorenone-B**

The stereoisomeric spiro[4.5]decanone derivatives **7a/7b** and the bicyclo[5.3.0]decanone derivative **9** were obtained by acid-catalyzed cyclization of the cyclopentanol derivative **11** or the dienes **21a/21b** followed by ester cleavage and oxidation of the cyclization products. The ketones were separated as 2,2-dimethyltrimethylene acetals. The *rac.* sesquiterpene ketone **26** (4-epiacorenone-B) was prepared from the main product **7a** of the cyclization reaction. An alternative synthesis of **26** starts from the tert. alcohol **12**.

Von den bekannten Synthesekonzepten für Sesquiterpene mit Spiro[4.5]decan-Gerüst²⁾ erwies sich bisher keines geeignet zur Darstellung konfigurativer einheitlicher Acorenone (**1**) (1-Isopropyl-4,8-dimethylspiro[4.5]dec-8-en-7-one), von denen die beiden Konfigurationsisomeren mit *cis*-Anordnung der Alkyl-Substituenten in 1,4-Position (Acorenon³⁾ und Acorenon-B⁴⁾) als Bestandteil ätherischer Öle isoliert worden sind. Ziel unserer Untersuchungen ist die Synthese der vier stereoisomeren *racem.* Acorenone **1**.

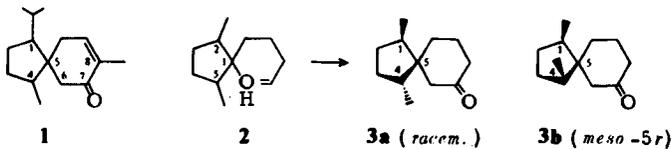
¹⁾ II. Mitteil.: H. Wolf und M. Kolleck, Tetrahedron Lett. 1975, 451.

²⁾ ^{2a)} J. A. Marshall, St. F. Brady und N. H. Andersen in Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe (Herausg. L. Zechmeister), Bd. 31, S. 283, Springer Verlag, Wien 1974. — ^{2b)} T. R. Kasturi und M. Thomas, Ind. J. Chem. 10, 777 (1972).

³⁾ J. Vrkoč, V. Herout und F. Šorm, Collect. Czech. Chem. Commun. 26, 1021, 3183 (1961).

⁴⁾ ^{4a)} R. J. McClure, K. S. Schorno, J. A. Bertrand und L. H. Zalkow, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1968, 1135. — ^{4b)} R. J. McClure jr., Dissertation, Institute of Technology, Georgia/USA 1968 [C. A. 72, 133005p (1970)].

In einer früheren Arbeit⁵⁾ haben wir gezeigt, daß die säurekatalysierte Cyclisierung (Ameisensäure/Raumtemp.) des 2,5-*cis/trans*-Cyclopentanol-Derivats **2** ausschließlich unter Spiroanellierung verläuft. Verseifung der gebildeten Spiroformiate und Oxidation der sek. Alkohole ergab die stereoisomeren 1,4-Dimethylspiro[4.5]decan-7-one **3a** (*racem.*) und **3b** (*meso-5r*). Die Bildung des *meso-5s*-Isomeren wurde dagegen nicht beobachtet.



Formelschema I

In der vorliegenden Arbeit berichten wir über die Darstellung eines konfigurationsisomeren Acorenons durch Übertragung des obigen Synthesekonzepts auf das (hauptsächlich) 2,5-*cis*- wie auch 2,5-*trans*-konfigurierte Cyclopentanol-Derivat **11**. Es wurde erwartet, daß bei der säurekatalysierten Cyclisierung von **11** das Produktgemisch dem bei der Cyclisierung von **2** entsprechen würde. Erwartungsgemäß wurde das 1,4-*trans*-Spiro-keton **7a** als Hauptprodukt erhalten, aus dem *racem.* 4-Epiacorenon-B (**26**) dargestellt wurde. Dagegen entstand das 1,4-*cis*-Spiro-keton **7b** jeweils nur in geringer Menge. Auf die Isolierung von **7b**, dem Edukt für die Darstellung von Acorenon-B, wurde verzichtet, da es inzwischen nach einem modifizierten Syntheseweg aus **23** in besserer Ausbeute erhalten werden kann¹⁾. Ein kürzeres Darstellungsverfahren für **26** geht vom Cyclopentanol-Derivat **12** aus. Im Gegensatz zur Cyclisierung von **2** erfolgt als Konkurrenzreaktion zur Spiroanellierung von **11** und **12** aber auch Ringschlußreaktion zu den bicyclischen Ketonen **9** bzw. **10**.

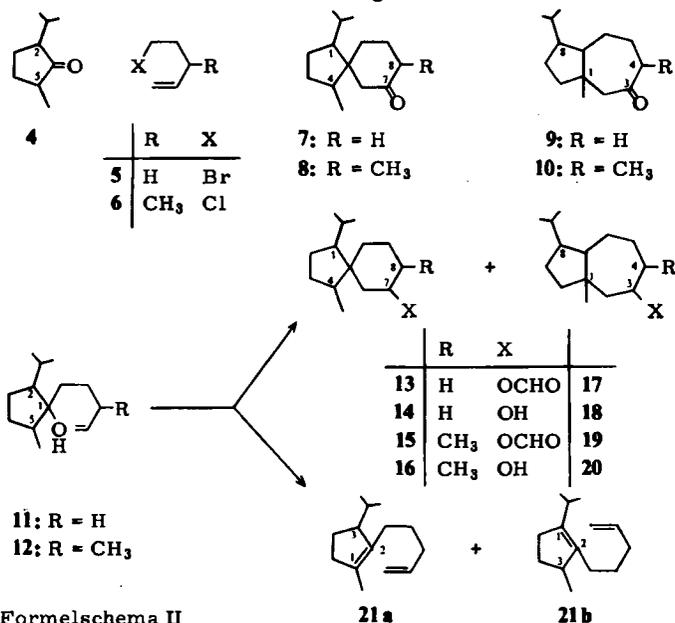
Cyclisierung des tert. Alkohols **11**

Grignard-Reaktion des Ketons **4** (*cis/trans*-Gemisch $\approx 7:3$) mit 5-Brom-1-penten (**5**) ergab den tert. Alkohol **11** (58%), der als Rohprodukt in die Cyclisierung (98proz. Ameisensäure/Raumtemp.) eingesetzt wurde. Diese Bedingungen hatten sich bei früheren Versuchen mit dem tert. Alkohol **2** als optimal erwiesen⁵⁾. Durch fraktionierte Destillation wurde neben Eduktketon **4** und den Dienen **21a/21b** (51%) ein Gemisch der Formiate **13/17** (32%) erhalten. Die Esterfraktion wurde verseift und die sek. Alkohole **14/18** der Chromsäure-Oxidation unterworfen. Wie das Gaschromatogramm und die NMR-Analyse nach Trennung der Reaktionsprodukte zeigten, bestand das erhaltene Ketongemisch **7/9** aus drei Hauptkomponenten (Gesamtintensität 90%) im Verhältnis 19% (**9**), 56% (**7a**) und 15% (**7b**). Ausgehend von einem *cis/trans*-Verhältnis $\approx 3:7$ des Ketons **4** wurde durch die gleiche Reaktionsfolge ein Gemisch von Cyclisierungsprodukten sehr ähnlicher Zusammensetzung erhalten, und zwar 16% **9**, 63% **7a** und 10% **7b**.

Das Diengemisch enthielt nach Gaschromatogramm die beiden Komponenten im Verhältnis von 1.7 (**21a**): 1 (**21b**) und wurde nicht getrennt. Konstitution und Zuordnung beider Diene ergeben sich aus dem NMR-Spektrum (exp. Teil). **21a/21b** wurde den gleichen Cyclisierungsbedingungen unterworfen wie der Alkohol **11**. Destillative Abtrennung

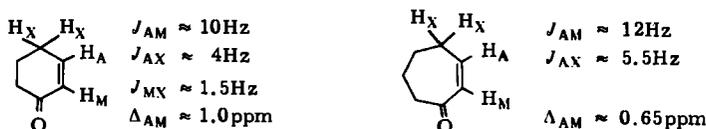
⁵⁾ H. Wolf, R. Jürß und K. Claussen, Chem. Ber. 107, 2887 (1974).

der Formiatfraktion von nicht umgesetztem Diengemisch, Verseifen und Oxidation ergaben ein Ketongemisch, das wiederum aus den drei Komponenten **9** (20%), **7a** (58%) und **7b** (13%) bestand. Seine Zusammensetzung entspricht damit dem aus der Cyclisierung des tert. Alkohols **11** erhaltenen Ketongemisch.



Formelschema II

Zur Produktanalyse wurde zunächst aus den Ketonen **7a, b + 9** durch Bromierung⁶⁾ und Dehydrobromierung⁷⁾ das Gemisch der α,β -ungesättigten Ketone **25a, b + 22** dargestellt. Auf dieser Stufe ist ein NMR-spektroskopischer Konstitutionsbeweis der Cyclisierungsprodukte noch vor ihrer chromatographischen Trennung möglich: Für die Ringgröße von Cycloalkanonen sind nach *Heap* und *Whitham*^{8a)} die Kopplungskonstanten und insbesondere die Δ_{AM} -Werte ihrer AMX_2 -Spektren charakteristisch. Für Cyclohexenon-^{8a-c)} und Cycloheptenon-^{8a, b)}-Derivate wurden signifikant unterschiedliche Werte gefunden:



Formelschema III

⁶⁾ R. G. A. Flynn und P. D. Woodgate, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 1974, 964.

⁷⁾ R. Joly und J. Warnant, Bull. Soc. Chim. France 1958, 367; B. Berkoz, E. P. Chavez und C. Djerassi, J. Chem. Soc. 1962, 1323.

^{8a)} N. Heap und G. H. Whitham, J. Chem. Soc. B 1966, 164. — ^{8b)} M. Regitz und J. Rüter, Chem. Ber. 102, 3877 (1969). — ^{8c)} B. R. Davis und P. D. Woodgate, J. Chem. Soc. 1965, 5943. — ^{8d)} H. N. A. Al-Jallo und E. S. Waight, ebenda B 1966, 73. — ^{8e)} N. S. Bhacca und D. H. Williams, Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry, S. 110, Holden-Day, Inc., San Francisco 1964.

Im NMR-Spektrum (Abb. 1a) des Gemisches der α,β -ungesättigten Ketone sind im Bereich der Signale olefinischer Protonen zwischen 6.65 und 7.10 ppm deutlich zwei Multipletts (mit unterschiedlichen Kopplungskonstanten) für die H_A -Protonen zu erkennen, während die Multipletts der H_M -Protonen bei 6.0 ppm offenbar zusammenfallen. Dies spricht für das Vorliegen von Spiro[4.5]decenon- ($\Delta_{AM} = 0.96$ ppm; Hauptprodukt!) neben Bicyclo[5.3.0]decenon-Derivaten ($\Delta_{AM} = 0.77$ ppm).

Zur Trennung wurde das Ketongemisch **7a,b** + **9** mit Neopentylglycol (2,2-Dimethyl-1,3-propanediol) acetalisiert. Hierbei findet bevorzugt Umsetzung der Spiroketone statt, da die Tendenz zur Acetalbildung in hohem Maße von der Ringgröße ^{9a, b)} und sterischen Faktoren ^{9b)} abhängt. Durch präparative Schichtchromatographie wurde das Hauptprodukt **24a** (36%) abgetrennt, aus dem das gaschromatographisch einheitliche Spiroketon **7a** erhalten wurde. Das Acetal **24b** wurde nicht isoliert, da das entsprechende

Abb. 1a

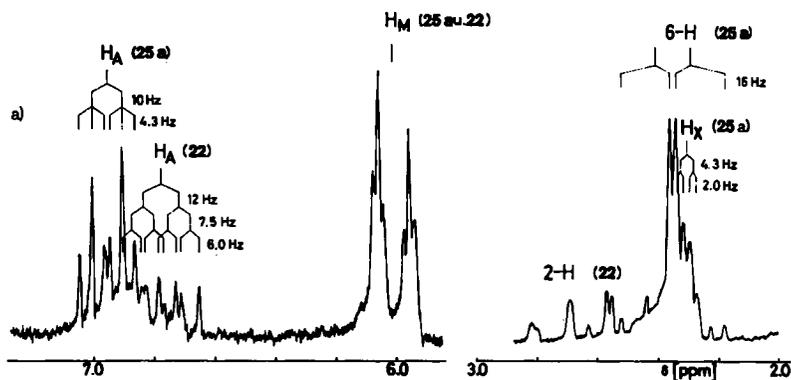
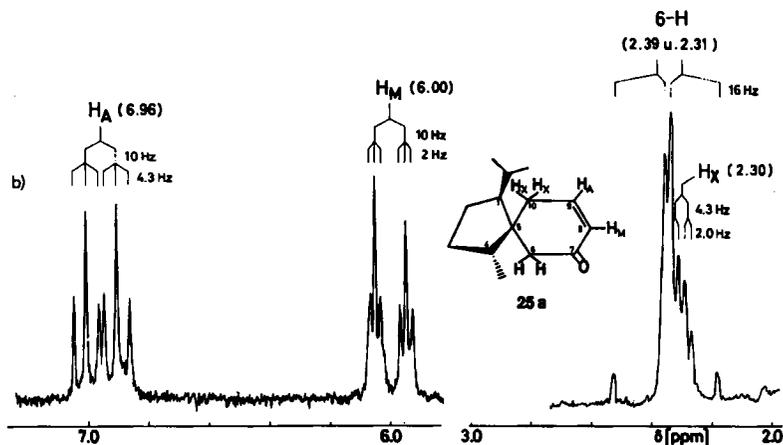


Abb. 1b



^{9a)} O. H. Wheeler, J. Amer. Chem. Soc. 79, 4191 (1957). — ^{9b)} C. Djerassi, L. A. Mitscher und B. J. Mitscher, ebenda 81, 947 (1959).

Abb. 1c

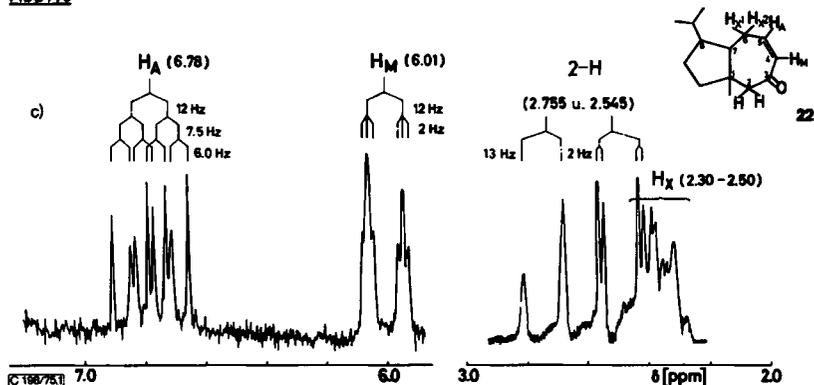
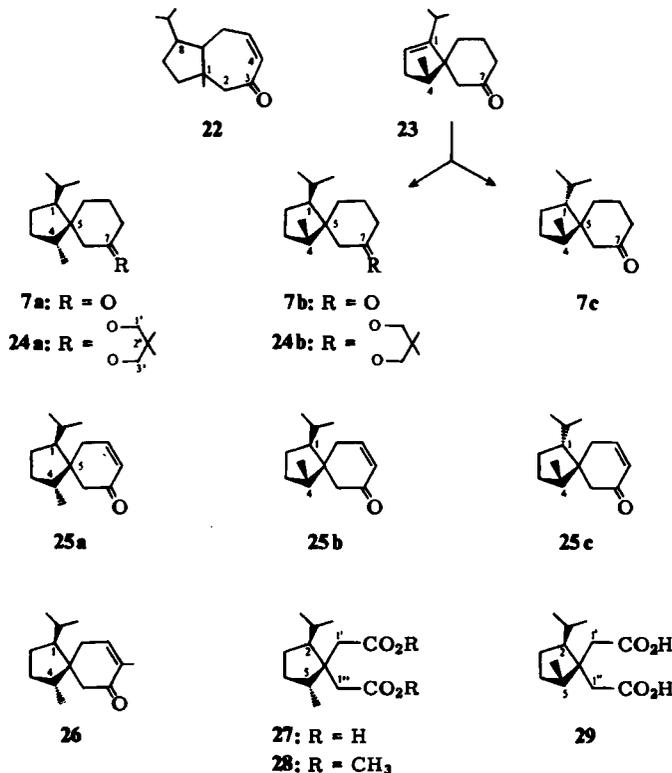


Abb. 1. AB- und AMX₂-Spektren aus den ¹H-NMR-Spektren (CDCl₃; TMS als innerer Standard) von: a) dem Gemisch der α,β-ungesättigten Ketone **25a** (Hauptprodukt), **25b** und **22**. Im olefinischen Protonenbereich entspricht das Spektrum von **25b**¹⁾ dem des Isomeren **25a**. – b) 1-Isopropyl-4-methylspiro[4.5]dec-8-en-7-on (**25a**): $J_{gem} = 16$ Hz (6-H); $J_{AM} = 10$, $J_{AX} = 4.3$, $J_{MX} = 2$ Hz; $\Delta_{AM} = 0.96$ ppm. – c) 8-Isopropyl-1-methylbicyclo[5.3.0]dec-4-en-3-on (**22**): $J_{gem} = 13$, $J_{2,4} \approx 2$ (2-H); $J_{AM} = 12$, $J_{AX} = 7.5$, $J_{AX'} = 6.0$; $J_{MX} \approx 2$ Hz; $\Delta_{AM} = 0.77$ ppm. Die Spektren wurden im Bereich der olefinischen Protonensignale mit höherer Verstärkung gemessen



Formelschema IV

Spiroketon **7b** bei der Totalsynthese von Acorenon-B als Hauptprodukt¹⁰⁾ anfällt und dort durch Hydrierung des Spiro[4.5]decenon-Derivates **23** erhalten wird¹¹⁾.

Zur Darstellung des α,β -ungesättigten Spiroketons **25a** wurde **7a** bromiert⁶⁾ und das Rohprodukt direkt in die Dehydrohalogenierung mit Lithiumbromid/Lithiumcarbonat in Dimethylformamid⁷⁾ eingesetzt. Für die Monobromierung erwies sich die Verwendung von Methylenechlorid⁶⁾ als Lösungsmittel gegenüber Essigsäure¹¹⁾ als zweckmäßig. Die 8-Methylierung von **25a** wurde zunächst ohne Erfolg nach *Stork* und *Benaim*¹²⁾ über das metallierte Dienamin versucht. Die Monomethylierung (36%) des ungesättigten Spiroketons **25a** gelang aber nach *Ringold* und *Rosenkranz*¹³⁾ bzw. *Atwater*¹⁴⁾ mit Kalium-*tert*-butylat/Methyljodid in siedendem *tert*-Butylalkohol. Dinitrophenylhydrazon von **26**: Schmp. 170–172°C.

Konstitution und relative Konfiguration der Spirane und der Dicarbonsäure **27**

Die Spiranstruktur von **25a** und damit auch die des Syntheseendprodukts **26** ergibt sich zunächst aus dem NMR-Spektrum. Wie Abb. 1b) zeigt, findet man für das AMX₂-Spektrum von **25a** die für Cyclohexenon^{9a-e)}-Derivate charakteristischen Kopplungskonstanten und den für die Ringgröße ebenfalls signifikanten Δ_{AM} -Wert (vgl. obige Diskussion). Die *trans*-Konfiguration der Alkylsubstituenten in 1,4-Position wird durch die geringe Differenz der chemischen Verschiebung zwischen dem AB-Spektrum der 6-Protonen und dem X₂-Teil (10-Protonen) des AMX₂-Spektrums bewiesen, wie bereits früher am Beispiel der aus **3a** und **b** erhaltenen *cis*- bzw. *trans*-1,4-Dimethylspiro[4.5]dec-8-en-7-one⁵⁾ gezeigt wurde. Für die 10-Methylenprotonen von **25a** ließ sich neben der vicinalen und allylischen Kopplung die zu erwartende geminale Kopplung allerdings nicht nachweisen.

Ein weiterer Konstitutions- und Konfigurationsbeweis für **25a** wurde durch oxidativen Abbau (*Lemieux*-Oxidation¹⁵⁾) zur *trans*-Dicarbonsäure **27** erhalten. Im NMR-Spektrum (Abb. 2) von **27** lassen sich die beiden AB-Spektren der 1'- und 1''-Protonen der Essigsäurereste nachweisen. Ihre Zuordnung erfolgte aus dem Vergleich mit dem NMR-Spektrum der bekannten *trans*-2,5-Dimethyl-1,1-cyclopentandiessigsäure⁵⁾ ($\delta = 2.535$ und 2.675 ppm; $J_{AB} = 15.7$ Hz). Die geringe chemische Verschiebungsdifferenz dieser beiden AB-Spektren beweist die 2,5-*trans*-Konfiguration von **27**¹⁶⁾.

Für das Spiroketon **7a** bzw. **25a** bleibt noch die relative Konfiguration am Chiralitätszentrum C-5 zu klären. NMR-Spektroskopische Vergleiche mit den entsprechenden

¹⁰⁾ Die Identität des auf beiden Synthesewegen gebildeten Stereoisomeren **7b** wurde durch gaschromatographische Übertonung bewiesen.

¹¹⁾ J. A. Marshall, N. H. Andersen und P. C. Johnson, J. Org. Chem. **35**, 186 (1970).

¹²⁾ G. Stork und J. Benaim, J. Amer. Chem. Soc. **93**, 5938 (1971).

¹³⁾ H. J. Ringold und G. Rosenkranz, J. Org. Chem. **22**, 602 (1957).

¹⁴⁾ N. W. Atwater, J. Amer. Chem. Soc. **79**, 5315 (1957), und **82**, 2847 (1960).

¹⁵⁾ R. U. Lemieux und E. v. Rudloff, Can. J. Chem. **33**, 1701 und 1710 (1955); S. B. Laing und P. J. Sykes, J. Chem. Soc. C **1968**, 421.

¹⁶⁾ Die *racem*-2,5-*cis*-Dicarbonsäure **29** (Schmp. 143–145°C) wurde bei der Synthese von Acorenon-B¹¹⁾ als oxidatives Abbauprodukt aus **25b** erhalten. Im NMR-Spektrum ([D₆]Aceton) von **29** tritt neben den AB-Dubletts bei $\delta = 2.84$ und 2.92 ppm (1'-H) ein breites Singulett bei 2.31 ppm für die 1''-Protonen auf¹⁷⁾.

¹⁷⁾ H. Wolf, M. Kolleck und W. Rascher, unveröffentlicht.

Abb. 2

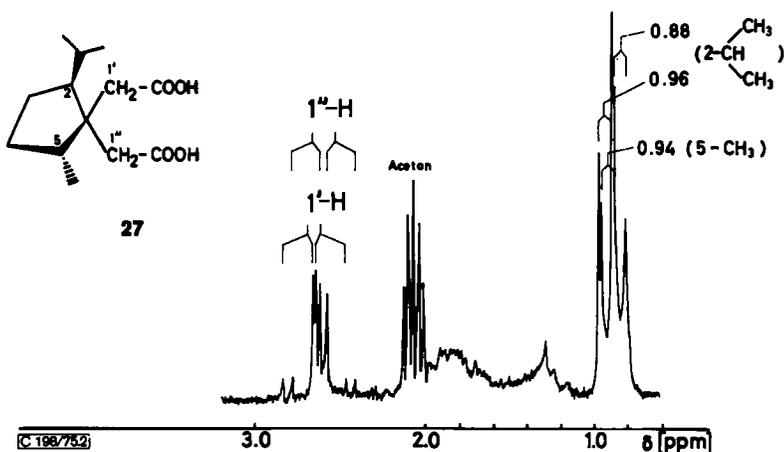


Abb. 2. ¹H-NMR-Spektrum ([D₆]Aceton, TMS als innerer Standard) der *racem.* 2-Isopropyl-5-methyl-1,1-cyclopentandiacetic acid (27); AB-Dubletts von 1'-H bei δ = 2.62 und 2.69 ppm und von 1''-H bei δ = 2.53 und 2.67 ppm; jeweils $J_{gem} = 15.5$ Hz

Abb. 3

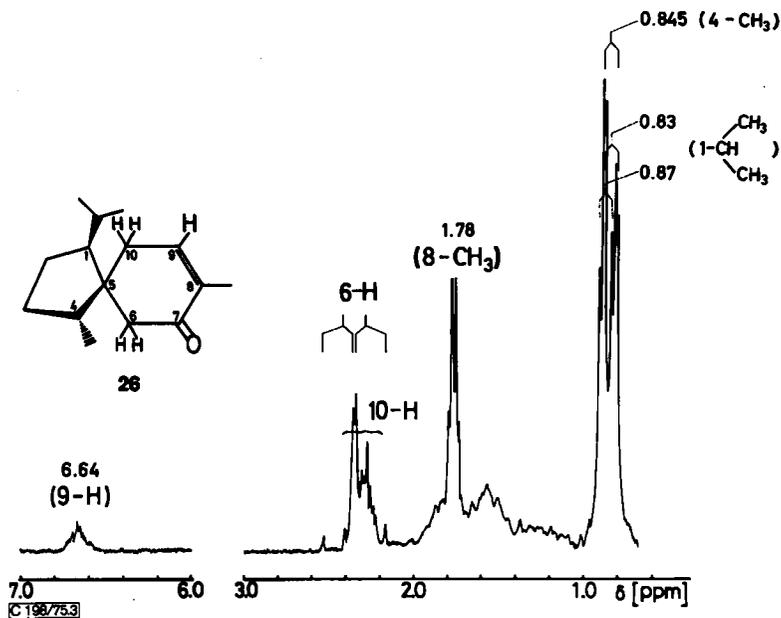


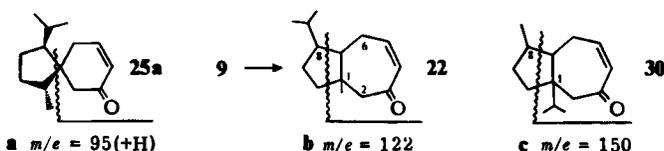
Abb. 3. ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, TMS als innerer Standard) von *racem.* 4-Epiacorenon-B (26): δ = 2.32 und 2.41 ppm, $J_{gem} = 16$ Hz (6-H); δ = 2.20–2.40 ppm (10-H)

1,4-*trans*-Dimethylspiroketonen⁵⁾ lassen keine eindeutige Entscheidung zwischen den C-5-Epimeren **7a/7c** bzw. **25a/25c** zu. **7c** fällt aber als Nebenprodukt bei der Hydrierung von **23** im Verlauf der Acorenon-B-Synthese¹¹⁾ an und erwies sich durch gaschromatographische Über-tonung als nicht identisch mit dem hier erhaltenen 1,4-*trans*-Spiroketon. **7a** und seine Folgeprodukte **25a** und **26** haben daher die *rel.*-(1*S*,4*R*,5*R*)-Konfiguration¹⁸⁾.

Im NMR-Spektrum (Abb. 3) des Syntheseendprodukts **26** (*racem.* 4-Epiacorenon-B; *rel.*-(1*S*,4*R*,5*R*)-1-Isopropyl-4,8-dimethylspiro[4.5]dec-8-en-7-on) findet sich erwartungsgemäß die für die 1,4-*trans*-Konfiguration des ungesättigten Spiroketons charakteristische teilweise Überlagerung der AB-Dubletts der 6-Protonen mit dem Multipllett der 10-H₂-Gruppe wieder (vgl. **25a**).

Bicyclische Ketone **9** und **22**

Auf der Ketonstufe wurde ein bicyclisches Cyclisierungsprodukt nachgewiesen. Nach mehrfacher partieller Acetalisierung des Ketongemisches **7a, b** und **9** und chromatographischer Trennung verblieb eine Ketonfraktion (**9**), die gaschromatographisch zu 95% einheitlich war. Durch Bromierung⁶⁾ und Dehydrobromierung⁷⁾ wurde daraus das ungesättigte Keton **22** erhalten, dessen Konstitution als 8-Isopropyl-1-methylbicyclo-[5.3.0]dec-4-en-3-on aus dem NMR-Spektrum und dem massenspektrometrischen Fragmentierungsverhalten abgeleitet wurde. Das AMX₂-Spektrum (Abb. 1c) von **22** zeigt die für Cycloheptenon^{8a, b)}-Derivate zu erwartenden Kopplungskonstanten und den für die Ringgröße charakteristischen Δ_{AM}-Wert. Im AB-Spektrum der 2-Protonen tritt zusätzlich eine Weitbereichskopplung von ⁴J ≈ 2 Hz zwischen dem äquatorialen 2-H und dem olefinischen 4-H auf (planare W-Anordnung^{19a)}), was für *cis*-Ringverknüpfung²⁰⁾ spricht. Aus dem gleichen Grunde wird für das olefinische 4-Proton Kopp- lung mit nur einem Allylproton beobachtet^{19b)}. Im Methylgruppenbereich (exp. Teil) findet man zwei Dubletts bei δ = 0.88 und 0.95 ppm, J = 6.5 Hz, und ein Singulett bei δ = 0.98 ppm, was mit Konstitution **22**, nicht aber mit **30**, dem bicyclischen Alternativ- produkt der Cyclisierung, vereinbar ist.



Formelschema V

Massenspektrometrisch läßt sich durch Hochauflösung und Markierungsversuche²¹⁾ zeigen, daß das Spiroketon **25a** bevorzugt unter vollständigem Abbau des substituierten Fünfringes und Eliminierung eines C₈-Bruchstückes zu dem Schlüsselfragment **a** der Masse 95 zerfällt. Im Fall des bicyclischen Isomeren **22** wird bei analogem Abbau nur

¹⁸⁾ IUPAC Tentative Rules, Section E, J. Org. Chem. **35**, 2858 (1970).

¹⁹⁾ L. M. Jackman und S. Sternhell, Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry, Pergamon Press, London 1969. — ^{19a)} S. 338. — ^{19b)} S. 316.

²⁰⁾ Zur thermodynamischen Stabilität von *cis/trans*-Bicyclo[5.3.0]decan siehe N. L. Allinger und V. B. Zalkow, J. Amer. Chem. Soc. **83**, 1144 (1961).

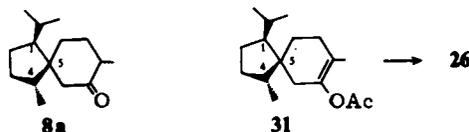
²¹⁾ H. M. Schiebel, N. Schröder und H. Wolf, unveröffentlicht.

ein C₆-Bruchstück eliminiert; er führt zu dem Schlüsselfragment **b** der Masse 122, das folglich noch die anguläre 1-Methylgruppe enthält. Besonders ausgeprägt zeigt sich das unterschiedliche Fragmentierungsverhalten in den „Low-Voltage-Spektren“ der beiden Verbindungen. Das Vorliegen des bicyclischen Isomeren **30** mit inverser Methyl-Isopropyl-Substitution kann ausgeschlossen werden, da hier das Schlüsselbruchstück c der Masse 150 nachweisbar sein sollte.

Modifizierter Syntheseweg

Ein kürzerer, mit besseren Ausbeuten verlaufender Syntheseweg für 4-Epiacorenon-B (**26**) ergibt sich bei Verwendung von 5-Chlor-3-methyl-1-penten (**6**) als Grignard-Komponente. Allerdings kann hier das Gemisch der Cyclisierungsprodukte auf der Stufe der α,β -ungesättigten Ketone NMR-spektroskopisch nicht analysiert werden, da keine AMX₂-Spektren erhalten werden. Da aber aufgrund des ersten Syntheseweges bekannt war, daß die Cyclisierung hauptsächlich das 1,4-*trans*-konfigurierte Spiran liefert, wurde auf der Ketonstufe nur noch das Hauptprodukt isoliert.

Der durch Grignard-Reaktion von **4** (*cis*:*trans* = 7:3) mit **6** erhaltene tert. Alkohol **12** wurde durch fraktionierte Destillation abgetrennt und mit wasserfreier Ameisensäure/Methylenchlorid im Einphasensystem²²⁾ **24 d** bei Raumtemp. behandelt. Das durch Cyclisierung gebildete Formiatgemisch **15/19** (50%) wurde von den durch Dehydratisierung von **12** entstandenen Olefinen chromatographisch getrennt. Verseifen der Formiate und Chromsäure-Oxidation der Alkohole **16/20** ergab das Ketongemisch **8/10**, das nach Gaschromatogramm aus vier Komponenten bestand. Der Peak A (30%) kleinster Retentionszeit wird einem Stereoisomeren des bicyclischen Ketons **10** und der Hauptpeak B (49%) dem Spiroketon **8a** mit 1,4-*trans*-Konfiguration zugeordnet. Die Zuordnung erfolgt im Vergleich mit dem Gaschromatogramm des Ketongemisches **7a,b** + **9** (siehe oben). Bei den Peaks C (16%) und D (5%) dürfte es sich um andere Stereoisomere von **8** und/oder **10** handeln. Das Ketongemisch wurde mit Acetanhydrid in Essigester unter Perchlorsäure-Katalyse²³⁾ zu den entsprechenden Enolacetaten umgesetzt.



Formelschema VI

Durch mehrfache präparative Schichtchromatographie konnte das Hauptprodukt **31** isoliert werden (nach GC zu 95% einheitlich). Nach der gleichen Methode²³⁾ wurde auch das Gemisch der Enol-pivalate dargestellt, dessen chromatographische Trennung sich jedoch als weniger günstig erwies. In beiden Fällen wurde die Bildung der doppelbindungsisomeren Enolester (Vinylproton) nicht beobachtet. Zur Darstellung des Syntheseendproduktes **26** wurde das Enolacetat **31** in Methylenchlorid/Kaliumcarbonat

²²⁾ Cyclisierungsversuche im Einphasensystem verliefen bei früheren Versuchen⁹⁾ negativ, wenn sie bei tieferer Temperatur und wesentlich kürzerer Reaktionszeit durchgeführt wurden.

²³⁾ B. E. Edwards und P. Narasimha Rao, J. Org. Chem. 31, 324 (1966).

bromiert²⁴⁾ und das Bromketon dehydrobromiert⁷⁾. Schichtchromatographische Reinigung ergab GC-einheitliches 4-Epiacorenon-B (26). Die Identität des auf beiden Synthesewegen dargestellten Spiroketons 26 ergab sich aus den Gaschromatogrammen (Übertonung), dem massenspektrometrischen Fragmentierungsverhalten, den NMR- und IR-Spektren sowie aus Schmp. und Misch-Schmp. ihrer 2,4-Dinitrophenylhydrazon-Derivate. Aus 26 wurde durch Lemieux-Oxidation¹⁵⁾ die Dicarbonsäure 27 erhalten, die identisch mit der aus 25a gewonnenen Dicarbonsäure war.

Zur Regio- und Stereoselektivität der Cyclisierung

Die unter identischen Reaktionsbedingungen bewirkte säurekatalysierte Cyclisierung sowohl des vorwiegend 2,5-*cis*- wie 2,5-*trans*-konfigurierten Cyclopentanol-Derivates 11 als auch des Diengemisches 21a, b ergab nach Esterverseifung und Oxidation ein Isomerengemisch der Spiroketone 7a/7b und des Bicycloketons 9 im jeweils annähernd gleichen Produktverhältnis. Dieser Befund spricht für die Annahme, daß die Diene 21a/b auch bei der Cyclisierung von 11 intermediär auftreten. Durch Protonierung von 21a/b und Deprotonierung stellt sich ein Gleichgewicht ein, an dem die konfigurationsisomeren 1-, 2- und 5-Cyclopentenium-Ionen²⁵⁾ beteiligt sein können, deren kinetisch kontrollierte intramolekulare Cyclisierung zum Produktgemisch 7a/7b und 9 führt. Die beobachtete Regio- und Stereoselektivität der Reaktion wird weitgehend durch den sterischen Effekt der Isopropylgruppe bestimmt. Bindungsschließung beim 2,5-*trans*- und 2,5-*cis*-konfigurierten 1-Cyclopentenium-Ion erfolgt jeweils nur *transoid* zur Isopropylgruppe (Spiroketone 7a und b). Da als einziges bicyclisches Nebenprodukt das Keton 9 erhalten wird, unterliegt nur das 5-, nicht aber das 2-Cyclopentenium-Ion dem nucleophilen Angriff durch die terminale Doppelbindung der Seitenkette. In 9 liegt *cis*-Ringverknüpfung vor, wie aus dem NMR-Spektrum von 22 abgeleitet wurde. Die Konfiguration der Isopropylgruppe von 9 wurde nicht bestimmt.

Wir danken für finanzielle Förderung dieser Arbeit aus Forschungsmitteln des *Fonds der Chemischen Industrie* und des *Landes Niedersachsen*. M. K. dankt für ein Doktoranden-Stipendium der *Gesellschaft für Molekularbiologische Forschung*, W. R. für die Gewährung eines Graduierten-Stipendiums der *Techn. Univ. Braunschweig*. Für Messung und Diskussion der Massenspektren möchten wir den Herren Dr. H. M. Schiebel und Dr. L. Grotjahn danken, für die Aufnahme der NMR-Spektren Herrn Dr. R. Kutschan.

Experimenteller Teil

Schmelzpunkte: Kofler-Heizmikroskop, nicht korrigiert. — IR-Spektren: Beckman IR 5 bzw. Perkin-Elmer 521. — NMR-Spektren: Bruker HX-90- bzw. Varian-Spektrometer XL-100 (TMS als innerer Standard). Die chemischen Verschiebungen von AB-Dubletts wurden nach der Formel²⁶⁾ $[(v_1 - v_3)^2 - J_{AB}^2]^{1/2} = \Delta v_{AB}$ ermittelt. Massenspektren (MS): MS 9 oder MS 30 der AEI, Manchester (100 °C, Elektronenenergie 70 eV). — Gaschromatogramme: „Aerograph Autoprep 705“ (Wilckens Instruments Research Inc.) mit Flammenionisationsdetektor, Trägergas Stickstoff. Folgende Bedingungen wurden eingehalten: Trägergasgeschwindigkeit 30 ml/min; Injektor- und Detektortemperatur jeweils 300 °C; die Säulentemperatur (T_s) variiert und wird jeweils angegeben.

²⁴⁾ M. P. Hartshorn und E. R. H. Jones, *J. Chem. Soc.* **1962**, 1312.

²⁵⁾ Nomenklatur: G. A. Olah, *J. Amer. Chem. Soc.* **94**, 808 (1972).

²⁶⁾ J. R. Dyer, *Applications of Absorption Spectroscopy in Organic Compounds*, S. 102, Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, N. J. 1965.

Als Trennsäulen wurden Stahlrohre von 6,0 m \times $\frac{1}{8}$ " verwendet; Säulenfüllmaterial 1% OV 17 auf Chromosorb G AW-DMCS, 80/100 mesh der Firma Varian. Es werden jeweils Nettoretentionszeiten (t_r) angegeben, wobei als Totzeit vereinfachend die Bruttoretentionszeit von Methan ermittelt wurde. — 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). Angabe der Chromatogramme als präp. SC (Laufmittelgemisch; Anzahl der Entwicklungen).

Reaktionsfolge mit 5-Brom-1-penten (5)

I) *Grignard-Reaktion*: 45 g (0.321 mol) Dihydrocamphoron (4)²⁷⁾ (*cis*: *trans* \approx 7:3) in 100 ml absol. Äther wurden unter Rühren langsam zu einer aus 65 g (0.436 mol) 5-Brom-1-penten (5)²⁾ und 11 g (0.45 mol) Magnesiumspänen bereiteten Grignard-Lösung getropft. Die Reaktionslösung wurde 4 h unter Rückfluß gekocht, anschließend weitere 12 h bei Raumtemp. belassen, danach mit 200 ml eiskalter gesätt. Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wäßrige mehrfach mit Äther extrahiert. Aufarbeiten der organischen Phasen ergab 59 g eines gelblichen Öls, das nach GC aus nicht umgesetztem 4 und dem tert. Alkohol 11 bestand.

2-Isopropyl-5-methyl-1-(4-pentenyl)-1-cyclopentanol (11): 1 g des Rohprodukts wurde durch präp. SC (Cyclohexan/Essigester 9:1; einmal) gereinigt; Ausb. 630 mg (58%) farbloses Öl. — NMR (CDCl₃): δ = 0.89–0.98 (9H, CH(CH₃)₂, CH₃), 2.54 (s, OH), 4.80–5.20 (m, H₂C=), 5.40 bis 6.20 ppm (m, =CH–). — IR (Film): 3350 (OH), 1639 (C=C), 998 und 916 cm⁻¹ (CH=CH₂).

II) *Cyclisierung des tert. Alkohols* 11: 58 g Alkohol (Rohprodukt) wurden zu 3 Liter Ameisensäure (98proz.) gegeben und die Reaktionslösung unter zeitweisem Rühren 14 d bei Raumtemp. stehengelassen. Der dunkelrote Reaktionsansatz wurde danach mit 3 Liter Wasser versetzt und mehrfach mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumcarbonat-Lösung neutralisiert und aufgearbeitet. Man erhielt 54 g eines braunen Öls, das bei fraktionierter Destillation über eine 20-cm-Vigreux-Kolonne 15 g 4 (45°C/1 Torr), 20.5 g (51%) Diengemisch 21a, b (80–109°C/1.1–1.3 Torr) und 16 g (32%) Formiatgemisch 13/17 (110 bis 122°C/1.1–1.3 Torr) ergab (Ausbeuten bezogen auf umgesetztes Keton 4).

²⁷⁾ Dihydrocamphoron 4 (2-Isopropyl-5-methylcyclopentanon) wurde in einer modifizierten mehrstufigen Reaktionsfolge nach Cornubert und Borrel²⁸⁾ dargestellt: Methylierung von 2-Äthoxycarbonylcyclopentanon²⁹⁾ nach Barco, Benetti und Pollini³⁰⁾ und anschließende Ketonspaltung durch achtstündiges Rückflußkochen mit konz. Salzsäure ergaben 2-Methylcyclopentanon²⁸⁾ (70%), das nach Golé³¹⁾ mit Aceton/Natriummethylat bei –10°C/5 d zu Camphoron (2-Isopropyliden-5-methylcyclopentanon) (NMR, CDCl₃: δ = 1.11 ppm, d, *J* = 6.5 Hz; 1.84 und 2.24, 2 „s“, =C(CH₃)₂) kondensiert wurde (85%). Hydrierung von Camphoron nach Calas³²⁾ (PtO₂/Eisessig/Normaldruck) ergab 4 im Verhältnis *cis*: *trans* \approx 7:3; durch Hydrierung in neutralem Medium (PtO₂/Methanol/Normaldruck) wurde 4 im Verhältnis *cis*: *trans* \approx 3:7 erhalten. NMR (CDCl₃): δ = 1.03 ppm, d, 5-CH₃, *cis*; 1.08, d, 5-CH₃, *trans*; 0.80, d, und 0.97, d, 2-CH(CH₃)₂, *cis* wie *trans*; jeweils *J* = 6.5 Hz. Konfigurationszuordnung nach Sisido et al.³³⁾

²⁸⁾ R. Cornubert und Chr. Borrel, Bull. Soc. Chim. France 47, 301 (1930).

²⁹⁾ P. S. Pinkney, Org. Syn., Coll. Vol. II, 116 (1950).

³⁰⁾ A. Barco, S. Benetti und G. P. Pollini, Synthesis 1973, 316.

³¹⁾ J. Golé, Bull. Soc. Chim. France 1949, 894.

³²⁾ R. Calas, Bull. Soc. Chim. France 1939, 1485.

³³⁾ K. Sisido, S. Kurozumi, K. Utimoto und T. Isida, J. Org. Chem. 31, 2795 (1966).

Diengemisch aus 3-Isopropyl-1-methyl-2-(4-pentenyl)-1-cyclopenten (21a) und 1-Isopropyl-3-methyl-2-(4-pentenyl)-1-cyclopenten (21b): Schwach gelbliche Flüssigkeit. – GC ($T_r = 160^\circ\text{C}$): zwei Peaks, $t_{r1} = 3.8$ min, **21b**, und $t_{r2} = 4.7$ min, **21a**, im Flächenverhältnis von 1:1.7. – MS: m/e (%) = 192 (für $\text{C}_{14}\text{H}_{24}$; M^+ , 3), 177 (13), 149 (100), 123 (16). – NMR (CDCl_3): $\delta = 0.66$ und 0.93 (2d, $J = 7$ Hz, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.62 (s, CH_3) für **21a**^{34a}), 0.95 (d, $J = 7$ Hz, CH_3), 0.98 (d, $J = 7$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) für **21b**^{34a}); 4.80 – 5.25 (m, $=\text{CH}_2$), 5.50 – 6.25 ppm (m, $-\text{CH}=\text{}$). – IR (Film): 1640 ($\text{C}=\text{C}$), 990 und 910 cm^{-1} ($=\text{CH}_2$).

Formiatgemisch 13/17: Gelbliche Flüssigkeit. – MS: m/e (%) = 238 (für $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{O}_2$; M^+ , 2), 192 (25), 149 (31), 109 (62), 81 (100). – NMR (CDCl_3): $\delta = 0.70$ – 1.00 (9H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, CH_3), 4.60 – 5.30 (m, 7-H), 7.97 , 8.03 und 8.10 ppm (3s, CHO). – IR (Film): 1730 (CO), 1185 cm^{-1} (C–O–C).

III) **Verseifung des Formiatgemisches 13/17 und Oxidation:** 16 g Estergemisch wurden in 450 ml gesätt. äthanolischer Kalilauge gelöst und unter N_2 14 h bei Raumtemp. stehengelassen. Nach Einengen i. Vak. wurde der Rückstand mit 300 ml Wasser versetzt, mit verd. Salzsäure neutralisiert und die Lösung mehrfach mit Methylenchlorid extrahiert. Aufarbeiten der organischen Phase ergab 13.8 g (98 %) eines Gemisches der isomeren Alkohole 14/18 als gelbliches Öl [MS: m/e (%) = 210 (für $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}$; M^+ , 8), 192 (35), 177 (23), 149 (98), 107 (80), 97 (98), 95 (100). – NMR (CDCl_3): $\delta = 0.80$ – 1.03 (9H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, CH_3), 1.83 (s, OH), 3.50 – 4.10 ppm (m, $-\text{CHOH}$). – IR (Film): 3300 cm^{-1} (OH)], das ohne weitere Reinigung in die nachfolgende Oxidationsreaktion eingesetzt wurde. Man löste das Rohprodukt in 300 ml Aceton und tropfte bei 0°C unter Rühren innerhalb von 20 min ca. 26 ml Jones-Reagens³⁵) (aus 14 g Chrom(VI)-oxid, 60 ml Wasser und 12.2 ml konz. Schwefelsäure) zu, bis anhaltende Braunfärbung eintrat. Das überschüssige Reagens wurde durch Zugabe von etwas Isopropylalkohol reduziert, die ausgefallenen Chromsalze wurden abfiltriert und mehrmals mit Aceton gewaschen. Abziehen des Lösungsmittels i. Vak., Aufnehmen des Rückstandes in Äther und Aufarbeiten ergaben 13 g eines gelblichen Öls, aus dem durch präp. SC (Cyclohexan/Essigester 9:1; einmal) 9.45 g (69 %) des Gemisches der isomeren Ketone 7/9 erhalten wurde.

MS: $m/e = 208$ (für $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}$; M^+). – IR (Film): 1715 und 1705 (Sch) cm^{-1} (CO). – Im Gaschromatogramm ($T_r = 200^\circ\text{C}$) traten drei Hauptpeaks (Gesamtintensität 90%) im Flächenverhältnis von A (**9**) 19%, $t_r = 5.8$ min, B (**7a**) 56%, $t_r = 7.4$ min und C (**7b**) 15%, $t_r = 7.9$ min auf.

Ausgehend von Dihydrocamphoron (**4**) im *cis/trans*-Verhältnis $\approx 3:7$ wurde die Reaktionsfolge I–III wiederholt und ergab ein Ketongemisch, das im Gaschromatogramm ($T_r = 200^\circ\text{C}$) die drei Hauptpeaks im Flächenverhältnis von A (**9**) 16%, B (**7a**) 63% und C (**7b**) 10% zeigte.

IV) **Cyclisierung des Diengemisches 21a, b:** 20 g (0.104 mol) des Diengemisches wurden unter den für den tert. Alkohol 11 angegebenen Reaktionsbedingungen cyclisiert (Vorschrift II). Fraktionierte Destillation des Rohprodukts ergab neben nicht umgesetztem Dien 7.2 g (30%) Formiatgemisch 13/17, aus dem nach Verseifung und Oxidation (Vorschrift IV) sowie Reinigung über präp. SC (Cyclohexan/Essigester 9:1; einmal) 4.3 g des Gemisches der isomeren Ketone 7/9 erhalten wurden. Das Gaschromatogramm ($T_r = 200^\circ\text{C}$) zeigte wiederum drei Hauptpeaks (Gesamtintensität 91%) im Flächenverhältnis von A (**9**) 20%, $t_r = 5.8$ min, B (**7a**) 58%, $t_r = 7.4$ min, und C (**7b**) 13%, $t_r = 7.9$ min. Die Produktzusammensetzung entspricht damit weitgehend dem aus der Cyclisierung des tert. Alkohols 11 erhaltenen Ketongemisch.

^{34a}) Konstitution und Zuordnung der beiden Diene wurden aus dem NMR-Spektrum des Gemisches ermittelt und ergeben sich durch Vergleich mit den Referenzverbindungen 1-Isopropyl-2,3-dimethyl-1-cyclopenten³³) und 3-Isopropyl-1,2-dimethyl-1-cyclopenten³³). – ^{34b}) Die Zuordnung der CH_3 -Dublets bei **7a** ergibt sich aus den deuterierten (4- CD_3 bzw. 1- $\text{CH}(\text{CD}_3)_2$) Verbindungen²¹) und wurde bei **25a** und **26** unter der Annahme vorgenommen, daß die Δ^8 -Doppelbindung ohne Einfluß auf die *transoide* 4- CH_3 -Gruppe ist.

³⁵) J. Meinwald, J. Crandall und W. E. Hymans, Org. Syn. 45, 77 (1965).

V) *Bromierung und Dehydrobromierung des Ketongemisches 7/9*: 1 g Gemisch wurden, wie unten für 7a beschrieben (Vorschrift VII), bromiert und dehydrobromiert. Reinigung des Rohproduktes durch präp. SC ergab 630 mg (64%) eines Gemisches der α,β -ungesättigten Ketone 25a, b + 22 als schwach gelbliches Öl. – MS: $m/e = 206$ (für $C_{14}H_{22}O$; M^+). – NMR-Spektrum siehe Abb. 1a.

VI) *Acetalisierung und Trennung des Ketongemisches 7/9*: 12.5 g (0.06 mol) des Ketongemisches, erhalten durch Cyclisierung des tert. Alkohols 11 und der Diene 21a, b, wurden in 150 ml Benzol gelöst, mit 6.16 g (0.07 mol) 2,2-Dimethyl-1,3-propanediol und einer Spatelspitze *p*-Toluolsulfonsäure versetzt und 2 h am Wasserabscheider gekocht. Aufarbeiten der Reaktionslösung ergab 15.9 g Keton-Acetal-Gemisch als gelbliches Öl. Bei der Trennung des Rohprodukts durch präp. SC (Cyclohexan/Essigester 98 : 2; 3 mal) wurden zwei Zonen (I und II) erhalten. Vom oberen breiten Substanzband (I, Acetale) wurde das untere Drittel abgetrennt und verworfen. Nach erneuter Chromatographie und Trennung der Zone I wurde das GC-einheitliche ($T_r = 230^\circ C$, $t_r = 8.1$ min) Acetal 24a erhalten. – Zone II enthielt nach GC ($T_r = 200^\circ C$) das nicht umgesetzte Ketongemisch, in dem die bicyclische Komponente 9 ($\cong A$, $t_r = 5.8$ min) zu etwa 50% angereichert war. Dieses Ketongemisch wurde erneut acetalisiert und wie oben chromatographisch getrennt.

(2,2-Dimethyltrimethylen)acetal 24a des Spiro-ketons 7a: Ausb. 6.35 g (36%); farbloses Öl. – MS: m/e (%) = 294 (M^+ , 66), 251 (20), 225 (24), 141 (100), 128 (95). – NMR ($CDCl_3$): $\delta = 0.83$ und 0.89 (2d, $J = 6.5$ Hz, $CH(CH_3)_2$, CH_3), 0.88 und 1.02 (2s, 2'- CH_3), 3.41 und 3.53 ppm (AB-Dubletts, $J = 12$ Hz, 1'- und 3'-H). – IR (Film): um 1100 cm^{-1} mehrere Banden (C–O–C–O–C).

$C_{19}H_{34}O_2$ (294.5) Ber. C 77.49 H 11.64 Gef. C 77.49 H 11.59

rel.-(1*S*,4*R*,5*R*)-1-Isopropyl-4-methylspiro[4.5]decan-7-on (7a): 6.0 g Acetal 24a wurden mit 50 ml Methanol und 30 ml 10proz. Schwefelsäure versetzt. Die Lösung wurde 3 h bei Raumtemp. belassen, danach i. Vak. eingengt und der Rückstand mit 20 ml Wasser versetzt. Mehrfache Extraktion mit Äther und Aufarbeiten der organischen Phase ergaben 4.2 g (85%) farbloses Öl, das nach DC (Cyclohexan/Essigester 9 : 1, einmal) und GC ($T_r = 200^\circ C$, $t_r = 7.4$ min) einheitlich war.

MS: m/e (%) = 208 (M^+ , 16), 193 (1), 165 (37), 124 (54), 97 (100). – NMR^{34b}) ($CDCl_3$): $\delta = 0.85$ (d, $J = 6.5$ Hz, CH_3), 0.87, 0.93 (2d, 6.5 Hz, $CH(CH_3)_2$), 2.21 („s“, br., 6-H), 2.28 ppm (t, $J = 6.5$ Hz, 8-H). – IR (Film): 1712 cm^{-1} (CO).

$C_{14}H_{24}O$ (208.3) Ber. C 80.71 H 11.61 Gef. C 80.40 H 11.79

2,4-Dinitrophenylhydrazon: Schmp. $127-130^\circ C$ (Äther/Äthanol); MS: $M^+ m/e = 388$.

$C_{20}H_{28}N_4O_4$ (388.5) Ber. C 61.84 H 7.26 N 14.42 Gef. C 61.90 H 7.28 N 14.46

Semicarbazon: Schmp. $216-219^\circ C$ (Essigester); MS: $M^+ m/e = 265$ (für $C_{15}H_{27}N_3O$).

VII) rel.-(1*S*,4*R*,5*R*)-1-Isopropyl-4-methylspiro[4.5]dec-8-en-7-on (25a): 3.12 g (0.015 mol) Keton 7a in 70 ml Methylenchlorid wurden innerhalb 5 min unter Rühren bei $0^\circ C$ mit einer Lösung von 0.8 ml (0.016 mol) Brom in 20 ml Methylenchlorid⁶⁾ versetzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. erhielt man 4.6 g eines gelblichen Öls, das ohne weitere Reinigung in die Dehydrobromierung⁷⁾ eingesetzt wurde. Das Rohprodukt wurde in 100 ml frisch dest. Dimethylformamid mit 2.5 g Lithiumcarbonat und 3 g Lithiumbromid versetzt und 40 min in Stickstoffatmosphäre unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde auf 200 ml Eiswasser gegeben und mehrfach mit Äther ausgeschüttelt. Aufarbeiten der organischen Phase ergab 3.2 g eines braunen Öls, das durch präp. SC (Cyclohexan/Essigester 4 : 1; einmal) gereinigt wurde. Aus der Hauptzone wurden 2.06 g (66%) 25a als farbloses Öl isoliert, das gaschromatographisch ($T_r = 200^\circ C$, $t_r = 8.0$ min) einheitlich war.

MS: m/e (%) = 206 (M^+ , 16), 191 (7), 163 (27), 122 (43), 95 (100). – NMR^{34b}) ($CDCl_3$): $\delta = 0.85$ (d, $J = 6.5$ Hz, CH_3), 0.85 und 0.87 (2d, $J = 6.5$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 2.31 und 2.39 (AB-Dubletts,

$J = 16$ Hz, 6-H), 2.30 (dd, $J_{AX} = 2$, $J_{MX} = 4.3$ Hz, 10-H), 6.00 (dt, $J_{AM} = 10$, $J_{AX} = 2$ Hz, olef. 8-H), 6.96 ppm (dt, $J_{MX} = 4.3$, $J_{AM} = 10$ Hz, olef. 9-H); $\Delta_{AB} = 0.96$ ppm (Abb. 1b). — IR (Film): 1685 (CO), 1615 cm^{-1} (C=C).

$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}$ (206.3) Ber. C 81.50 H 10.74 Gef. C 81.50 H 10.66

2,4-Dinitrophenylhydrazon: Schmp. 138–141°C (Äthanol/Äther); MS: $M^+ m/e = 386$.

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4$ (386.4) Ber. C 62.16 H 6.78 N 14.49 Gef. C 62.17 H 6.72 N 14.43

VIII) *rac. trans-2-Isopropyl-5-methyl-1,1-cyclopentandioessigsäure (27) aus 25 a*: 400 mg **25 a** wurden in 16 ml *tert*-Butylalkohol und 16 ml Wasser gelöst, mit 0.2 g Kaliumcarbonat, 3.2 g Natriumperjodat und 16 mg Kaliumpermanganat versetzt und 3 h bei Raumtemp. gerührt¹³⁾. Danach wurden weitere 80 mg Kaliumpermanganat zugefügt und die Reaktionsmischung über Nacht bei Raumtemp. belassen. Anschließend wurde mit 30 ml verd. Salzsäure angesäuert, das Oxidationsmittel durch Zugabe von Natriumsulfatlösung zerstört und die Reaktionslösung mit Essigester extrahiert. Nach Aufarbeiten der organischen Phase verblieben 230 mg (49%) Rohprodukt als halb feste Masse, die durch präp. SC (Cyclohexan/Essigester 7:3, einmal) gereinigt wurde. Aus Äther 90 mg (19%) Dicarbonsäure vom Schmp. 180–183°C als durchscheinende Kristalle.

MS: m/e (%) = 224 ($M^+ - \text{H}_2\text{O}$, 17), 209 (5), 183 (11), 182 (9), 165 (13), 139 (100), 123 (53). — NMR ($[\text{D}_6]$ Aceton): $\delta = 0.88$ und 0.96 (2d, $J = 6.5$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.94 (d, $J = 6.5$ Hz, CH_3), 2.62 und 2.69 (AB-Dubletts, $J = 15.5$ Hz, 1'-H), 2.53 und 2.67 ppm (AB-Dubletts, $J = 15.5$ Hz, 1''-H) (Abb. 2). — IR (KBr): 1700 cm^{-1} (CO).

$\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_4$ (242.3) Ber. C 64.44 H 9.14 Gef. C 64.30 H 9.01

Dimethylester **28**: NMR (CCl_4): $\delta = 0.84$, 0.89 und 0.92 (3d, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, CH_3), 2.45–2.70 (m, 1'- und 1''-H), 3.59 ppm (s, OCH_3).

rel.-(1S,4R,5R)-1-Isopropyl-4,8-dimethylspiro[4.5]dec-8-en-7-on (racem. 4-Epiacorenon-B) (26): Eine Lösung von 412 mg (2 mmol) **25 a** in 20 ml *tert*-Butylalkohol wurde unter Rühren zu einer Lösung von 450 mg (4 mmol) Kalium-*tert*-butylat in 20 ml *tert*-Butylalkohol gegeben. Unter Stickstoffatmosphäre wurde zum gelinden Sieden erhitzt und innerhalb von 30 min eine Lösung von 0.5 ml (8 mmol) Methyljodid in 40 ml *tert*-Butylalkohol zugetropft^{13,14)}. Die siedende Reaktionslösung wurde weitere 30 min gerührt, nach Abkühlen mit 1 ml konz. Salzsäure angesäuert, mit 40 ml Wasser verdünnt, das organische Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und die wäßrige Phase mehrfach mit Äther extrahiert. Aufarbeiten ergab 400 mg eines gelblichen Öls, das durch präp. SC (Cyclohexan/Essigester 9:1; 2 mal) aufgetrennt wurde. Die beiden Hauptsubstanzbänder wurden eluiert. Neben 180 mg Edukt **25 a** (untere Zone) wurden aus dem unpolaren Substanzband 90 mg **26** (36%, bezogen auf umgesetztes **25 a**) als farbloses Öl isoliert, das nach GC ($T_r = 200^\circ\text{C}$, $t_r = 8.2$ min) einheitlich war.

MS: m/e (%) = 220 (M^+ , 43), 205 (19), 177 (38), 135 (61), 123 (41), 121 (35), 109 (90), 82 (100). — NMR^{34b)} (CDCl_3): $\delta = 0.84$ (d, $J = 6.5$ Hz, 4- CH_3), 0.83, 0.87 (2d, $J = 6.5$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.78 (3 H, „dt“, $J_{\text{allyl}} \approx J_{\text{homoallyl}} \approx 1.7$ Hz, 8- CH_3), 2.20–2.40 (m, 10-H), 2.32 und 2.41 (AB-Dubletts, $J = 16$ Hz, 6-H), 6.64 ppm (m, 9-H) (Abb. 3). — IR (Film): 1675 (CO), 1620 (C=C) und 813 cm^{-1} (=CH). — UV (Methanol): $\lambda_{\text{max}} = 240$ nm ($\lg \epsilon = 3.83$).

$\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}$ (220.3) Ber. C 81.76 H 10.98 Gef. C 81.65 H 11.00

2,4-Dinitrophenylhydrazon: Schmp. 170–172°C (Äthanol/Äther). — MS: $M^+ m/e = 400$ (für $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$).

8-Isopropyl-1-methylbicyclo[5.3.0]decan-3-on (**9**): Aus 1.6 g des nach zweimaliger Acetalisierung (Vorschrift VI) verbliebenen Ketongemisches (Zone II), in dem die bicyclische Komponente A angereichert war, konnten durch Wiederholung der Acetalisierung und präp. SC als Acetalisierungs-

rückstand 750 mg bicyclisches Keton **9** als farbloses Öl (GC: $T_r = 200^\circ\text{C}$, $t_r = 5.8$ min, 95% einheitlich) erhalten werden.

MS: m/e (%) = 208 (für $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}$, M^+ , 17), 193 (6), 165 (58), 147 (100), 123 (69), 111 (38), 107 (69). – NMR (CDCl_3): $\delta = 0.85$ und 0.90 (2d, $J = 6.5$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.96 (s, CH_3), 2.14 und 2.81 (AB-Dubletts, $J = 12$ Hz, 2-H), 2.40 ppm (t, $J = 6.5$ Hz, 4-H). – IR (Film): 1700 cm^{-1} (CO).

Semicarbazon: Schmp. $194 - 199^\circ\text{C}$ (Äthanol).

$\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}$ (265.4) Ber. C 67.88 H 10.25 N 15.83 Gef. C 67.97 H 10.17 N 15.59

8-Isopropyl-1-methylbicyclo[5.3.0]dec-4-en-3-on (**22**): Entsprechend der Vorschrift VII für das Spiroketon **7a** wurden 240 mg bicyclisches Keton **9** in 10 ml Methylenchlorid innerhalb von 3 min bei 0°C mit 0.05 ml Brom versetzt. Aufarbeiten ergab 320 mg eines gelblichen Öls, das zur Dehydrobromierung mit 300 mg Lithiumcarbonat und 250 mg Lithiumbromid in 10 ml Dimethylformamid 30 min in Stickstoffatmosphäre unter Rückfluß gekocht wurde. Nach Aufarbeitung und Reinigung durch präp. SC (Cyclohexan/Essigester 9: 1) wurden aus dem Hauptsubstanband 150 mg (64%) **22** als farbloses Öl erhalten, das nach GC ($T_r = 170^\circ\text{C}$, $t_r = 14.9$ min) einheitlich war.

MS: m/e (%) = 206 (für $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}$; M^+ , 7), 191 (5), 163 (14), 135 (23), 123 (98), 122 (100). – NMR (CDCl_3): $\delta = 0.88$ und 0.95 (2d, $J = 6.5$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.98 (s, CH_3), $2.30 - 2.50$ (m, 6-H), 2.545 und 2.755 (AB-Dubletts, $J = 13$ Hz, 2-H, $J_{2,4} = 2$ Hz), 6.01 (s, dt⁺, $J_{\text{AM}} = 12$, $J_{\text{AX}} \approx 2$ Hz, 4-H), 6.78 ppm (ddd, $J_{\text{AM}} = 12$, $J_{\text{AX}^1} = 7.5$, $J_{\text{AX}^2} = 6$ Hz); $\Delta_{\text{AB}} = 0.77$ ppm (Abb. 1c). – IR (Film): 1665 (CO) und 1625 cm^{-1} (C=C).

Reaktionsfolge mit 5-Chlor-3-methyl-1-penten (**6**)

6³⁶): Aus 95 g 3-Chlor-1-buten wurde die Grignard-Verbindung hergestellt und bei -15°C unter Rühren innerhalb von 1.5 h 48 g Äthylenoxid in 100 ml absol. Äther zugetropft. Nach Abziehen des Äthers wurde der Rückstand mit 500 ml Cyclohexan versetzt und 6 h unter Rückfluß gekocht. Aufarbeiten und fraktionierte Destillation über eine 20-cm-Vigreux-Kolonnen bei $55^\circ\text{C}/17$ Torr ergaben 88.5 g (84%) 3-Methyl-4-penten-1-ol als farblose Flüssigkeit.

MS: $m/e = 100$ (für $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}$; M^+), 85 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 82 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$), 67 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3 - \text{H}_2\text{O}$). – NMR (CDCl_3): $\delta = 1.03$ (d, $J = 7$ Hz, 3- CH_3), 1.57 (q, $J = 7$ Hz, 2-H), $2.00 - 2.60$ (m, 3-H), 2.92 (s, OH), 3.62 (t, $J = 7$ Hz, 1-H), $4.80 - 5.20$ (m, = CH_2), $5.40 - 6.05$ ppm (m, –CH=). – IR (Film): 3350 (OH) und 1640 cm^{-1} (C=C).

Zu einer Lösung von 79 g des 3-Methylpentenols in 28.5 g Pyridin wurden bei -30 bis -40°C unter starkem Rühren innerhalb von 2 h 45 g PCl_3 getropft. Nach langsamem Erwärmen auf Raumtemp. wurde die Reaktionslösung unter Normaldruck destilliert. Das bis 130°C erhaltene Destillat wurde mit verd. Salzsäure versetzt, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige dreimal mit je 50 ml Äther extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Fraktionierte Destillation über eine 20-cm-Vigreux-Kolonnen bei $120 - 122^\circ\text{C}/\text{Normaldruck}$ ergab 71 g (75%) **6** als farblose Flüssigkeit.

MS: $m/e = 118/120$ (für $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{Cl}$; M^+), 83 ($\text{M}^+ - \text{Cl}$), 69 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{Cl}$). – NMR (CDCl_3): $\delta = 1.02$ (d, $J = 7$ Hz, 3- CH_3), 1.77 (q, $J = 7$ Hz, 2-H), $2.10 - 2.65$ (m, 3-H), 3.50 (t, $J = 7$ Hz, 1-H), $4.80 - 5.20$ (m, = CH_2), $5.35 - 6.00$ ppm (m, –CH=). – IR (Film): 1640 cm^{-1} (C=C).

2-Isopropyl-5-methyl-1-(3-methyl-4-pentenyl)-1-cyclopentanol (**12**): Aus 21.5 g **6** wurde die Grignard-Verbindung hergestellt und mit 20 g **4** (cis:trans = 7:3) umgesetzt (Vorschrift I). Aufarbeiten ergab 27 g eines blaßgelben Öls, das nach GC zu 53% aus tert. Alkohol bestand. Durch fraktionierte Destillation über eine 20-cm-Vigreux-Kolonnen wurden bei $65 - 76^\circ\text{C}/0.1 - 0.2$ Torr 11.1 g (34%) **12** als Isomergemisch erhalten. GC (5% SAIB auf Chromosorb WAW): $T_r = 180^\circ\text{C}$, zwei Peaks mit $t_r = 5.4$ und $t_r = 5.8$ min.

³⁶) Darstellung analog Vorschriften von M. S. Kharasch und C. F. Fuchs, J. Org. Chem. 9, 359 (1944), für Pentenol und F. B. La Forge, N. Green und W. A. Gersdorff, J. Amer. Chem. Soc. 70, 3707 (1948), für Pentenylbromid.

MS: $m/e = 224$ (für $C_{15}H_{28}O$; M^+), 209 ($M^+ - CH_3$), 181 ($M^+ - C_3H_7$), 169 ($M^+ - C_6H_{11}$). – NMR ($CDCl_3$): $\delta = 0.82 - 1.08$ (12H, $CH(CH_3)_2$, 2 CH_3), 4.75–5.15 (m, = CH_2), 5.45–6.10 ppm (m, –CH=). – IR (Film): 3350 (OH), 1640 (C=C), 1000 und 914 cm^{-1} (=CH).

Cyclisierung des tert. Alkohols 12: Jeweils 4 g des durch fraktionierte Destillation erhaltenen tert. Alkohols wurden zu 240 ml wasserfreier Ameisensäure³⁷⁾ und 160 ml Methylenchlorid gegeben und durchmischt. Die sich allmählich dunkelrot färbende Lösung wurde 24 d bei Raumtemp. stehengelassen, danach mit 800 ml Wasser versetzt, die organische Phase abgetrennt und die wäßrige mehrfach mit Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Aufarbeiten verblieb ein gelbbraunes Öl. Die Abtrennung der Cyclisierungsprodukte (spiro- und bicyclische Ameisensäureester) von den ebenfalls gebildeten Olefinen erfolgte durch präp. SC (Cyclohexan/Essigester 95:5). Aus der Hauptzone wurden 2.25 g (50%) Formiatgemisch 15/19 isoliert, das nach GC ($T_s = 200^\circ C$) aus zwei Hauptkomponenten ($t_s = 8.7$ min, 56%, und $t_s = 9.8$ min, 31%) bestand.

MS: $m/e = 252$ (für $C_{16}H_{28}O_2$; M^+), 206 ($M^+ - CH_2O_2$), 191 ($M^+ - CH_2O_2, - CH_3$), 163 ($M^+ - CH_2O_2, - C_3H_7$). – NMR ($CDCl_3$): $\delta = 4.55 - 5.15$ (m, CHO–CHO) und 8.15 ppm (s, CHO). – IR (Film): 1725 (CO), 1185 cm^{-1} (C–O–C). – Das Formiatgemisch wurde ohne weitere Trennung in die nachfolgende Reaktion eingesetzt.

Verseifung des Formiatgemisches 15/19 und Oxidation: 1.05 g des Gemischs wurden verseift und ergaben nach Reinigung durch präp. SC (Cyclohexan/Essigester 3:1) 770 mg (82%) eines Gemisches der isomeren Alkohole 16/20 als blaßgelbes Öl. – MS: $m/e = 224$ (für $C_{15}H_{28}O$; M^+), 206 ($M^+ - H_2O$), 191 ($M^+ - H_2O, - CH_3$), 163 ($M^+ - H_2O, - C_3H_7$). – NMR ($CDCl_3$): $\delta = 0.75 - 1.05$ (12H, $CH(CH_3)_2$, 2 CH_3), 2.10 (s, OH), 3.10–3.70 ppm (m, CHOH). – IR (Film): 3300 cm^{-1} (OH). – Aus 0.70 g 16/20 wurden durch Jones-Oxidation (Vorschrift III) und nach Reinigung des Rohprodukts durch präp. SC (Cyclohexan/Essigester 9:1) 0.55 g (79%) des Gemisches isomerer Ketone als schwach gelbes Öl erhalten, das nach GC ($T_s = 195^\circ C$) aus vier Peaks im Flächenverhältnis A (10) 30%, $t_s = 7.7$ min; B (8a) 49%, $t_s = 9.2$ min; C (16%, $t_s = 9.7$ min) und D (5%, $t_s = 10.2$ min) bestand. Die Peaks C und D entsprechen wahrscheinlich anderen Stereoisomeren von 8 und/oder 10.

MS: $m/e = 222$ (für $C_{15}H_{26}O$; M^+), 207 ($M^+ - CH_3$), 189 ($M^+ - CH_3, - H_2O$), 179 ($M^+ - C_3H_7$), 161 ($M^+ - C_3H_7, - H_2O$). – IR (Film): 1709 cm^{-1} (CO).

Enolacetat 31 des rel.-(1S,4R,5R)-1-Isopropyl-4,8-dimethylspiro[4.5]decan-7-ons (8a): 2 g Ketongemisch 8/10 wurden in 50 ml Essigester gelöst und bei Raumtemp. mit einem auf $0^\circ C$ gekühlten Gemisch von 15 ml Acetanhydrid und 4 Tropfen 70proz. Perchlorsäure unter Rühren versetzt²²⁾. Die Reaktionslösung ließ man ca. 1 h bei Raumtemp. stehen, versetzte dann mit 25 ml Wasser und kochte anschließend 1 h unter Rückfluß. Nach Zusatz von 100 ml Wasser wurde die organische Phase abgetrennt und die wäßrige dreimal mit Äther extrahiert. Nach dem Aufarbeiten der organischen Phasen wurde das Rohprodukt durch präp. SC (Cyclohexan/Essigester 95:5) gereinigt. Aus dem Hauptsubstanzbund erhielt man 1.67 g (70%) Enolacetatgemisch als farbloses Öl, das nach GC ($T_s = 195^\circ C$) den intensivsten Peak mit 65% der Gesamtintensität bei $t_s = 13.6$ min zeigte. Die Isolierung des Isomeren 31 erfolgte durch mehrfache präp. SC (Cyclohexan/Essigester 97:3; 2mal). Es wurden jeweils 250 mg Substanz pro Platte (0.5 mm Schichtdicke) aufgetragen. Die erste Chromatographie ergab zwei Zonen. Die Vorzone wurde abgetrennt und verworfen, die Hauptzone isoliert und wie oben erneut chromatographiert. Nach Abtrennung eines oberen und eines unteren schmalen Substanzbandes, die ebenfalls verworfen wurden, erhielt man aus insgesamt 1.67 g Enolacetatgemisch 585 mg (35%) des Stereoisomeren 31 als farbloses Öl, das gaschromatographisch zu 95% einheitlich war.

MS: m/e (%) = 264 (für $C_{17}H_{28}O_2$; M^+ , 12), 222 ($M^+ - CH_2=C=O$; 100), 179 ($M^+ - CH_2=C=O, - C_3H_7$, 8), 161 ($M^+ - CH_2=C=O, - C_3H_7, - H_2O$; 9), 138 ($M^+ - C_7H_{10}O_2$;

³⁷⁾ S. Winstein und H. Marshall, J. Amer. Chem. Soc. 74, 1120 (1952).

22). – NMR (CDCl₃): δ = 0.875, 0.905 und 0.95 (9H, 3d, J = 6.5 Hz, CH(CH₃)₂, 4-CH₃), 1.52 (3H, s br., 8-CH₃), 2.12 ppm (3H, s, COCH₃). – IR (Film): 1755 (CO), 1710 (C=C) und 1215 cm⁻¹ (C–O–C).

C₁₇H₂₈O₂ (264.4) Ber. C 77.22 H 10.67 Gef. C 77.11 H 10.62

racem. 4-Epiacorenon-B (26): 480 mg (1.82 mmol) Enolacetat 31 wurden unter Zusatz einer Spatelspitze wasserfreien Kaliumcarbonats in 60 ml Methylenchlorid gelöst. Die auf 0°C abgekühlte Lösung wurde unter Rühren mit 0.100 ml (2 mmol) Brom in 10 ml Methylenchlorid versetzt und 10 min weitergerührt²³⁾. Die Reaktionslösung wurde mit verd. Natriumsulfitlösung gewaschen, die organische Phase abgetrennt und aufgearbeitet. Der Rückstand wurde ohne weitere Reinigung sofort dehydrobromiert (Vorschrift VII). Aufarbeiten und Reinigen des Rohprodukts durch präp. SC (Cyclohexan/Essigester 9:1; einmal) ergaben 270 mg (68%) farbloses Öl, das gaschromatographisch einheitlich war und sich durch Zumischen mit dem oben dargestellten 26 als identisch erwies.

MS: m/e (%) = 220 (M⁺, 53), 205 (10), 177 (50), 135 (61), 123 (51), 121 (34), 109 (73), 82 (100). – NMR (CDCl₃): δ = 0.83, 0.84, 0.87 (3d, J = 6.5 Hz, CH(CH₃)₂, 4-CH₃), 1.79 (3H, „dt“, $J_{\text{allyl.}} \approx J_{\text{homomallyl.}} \approx 1.7$ Hz, 8-CH₃), 2.19–2.33 (m, 10-H), 2.30 und 2.39 (AB-Dubletts, J = 16 Hz, 6-H), 6.68 ppm (1H, m, 9-H). – IR (Film): 1675 (CO), 1620 (C=C) und 812 cm⁻¹ (=CH).

2,4-Dinitrophenylhydrazon: Schmp. 169–173°C (Äthanol). – MS: M⁺ m/e = 400.

C₂₁H₂₈N₄O₄ (400.5) Ber. C 62.98 H 7.05 N 13.99 Gef. C 62.95 H 7.14 N 13.86

racem. trans-2-Isopropyl-5-methyl-1,1-cyclopentandiessigsäure (27) aus 26: 126 mg 26 wurden der Lemieux-Oxidation¹⁵⁾ (Vorschrift VIII) unterworfen. Nach dem Aufarbeiten verblieb das Rohprodukt als glasartige Masse, die nach dem Zerteilen mehrfach mit etwas Petroläther ausgewaschen wurde. Der zurückbleibende weiße Feststoff wurde aus Äthanol kristallisiert. Ausb. 59 mg (40%) Dicarbonsäure, farblose Kristalle vom Schmp. 181–183°C, nach Schmp. und Misch-Schmp. (179–182°C), NMR-, IR- und Massenspektren identisch mit der aus 25a dargestellten Dicarbonsäure.

[198/75]