

Pheromone, X¹⁾

Eine stereoselektive Synthese des (Z)-7,8-Epoxy-2-methyloctadecans (Disparlure)²⁾

Hans Jürgen Bestmann*, Otto Vostrowsky und Werner Stransky

Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg,
Henkestr. 42, D-8520 Erlangen

Eingegangen am 18. Februar 1976

Ausgehend von Isoamylbromid (1) läßt sich das Isooctyltriphenylphosphoniumbromid (6) darstellen, dessen korrespondierendes Ylid mit Undecanal (8) in stereoselektiver Wittig-Reaktion das (Z)-2-Methyl-7-octadecen (9) ergibt. Die Epoxidierung von 9 mit *m*-Chlorperbenzoesäure liefert 11, den Sexuallockstoff des Schwammspinners.

Pheromones, X¹⁾

A Stereoselective Synthesis of (Z)-7,8-Epoxy-2-methyloctadecane (Disparlure)

Starting from isoamylbromide (1) isooctyltriphenylphosphonium bromide (6) can be prepared. The corresponding ylide gives in a stereoselective Wittig Reaction with undecanal (8) (Z)-2-methyl-7-octadecene (9). Epoxidation of 9 gives rise to formation of 11, the sexpheromone of the gypsy moth.

(Z)-7,8-Epoxy-2-methyloctadecan (Disparlure) (11) wurde 1970 aus 78000 Hinterleibsenden weiblicher Tiere von *Lymantria dispar* (Schwammspinner, gypsy moth, Ordnung *Lepidoptera*) als Sexualpheromon isoliert und in seiner Struktur aufgeklärt³⁾, nachdem sich ein schon früher beschriebenes Pheromon (*R*)-10-Acetoxy-(*Z*)-7-hexadecen-1-ol (Gyptol)⁴⁾ als biologisch unwirksam erwiesen hatte^{5,6)}. Disparlure ist sowohl im elektrophysiologischen Test⁷⁾ als auch im Freilandversuch als Lockstoff für männliche Schwammspinner in hohem Grade aktiv⁸⁾. Kürzlich konnte 11 auch in den Drüsenextrakten weiblicher Tiere von *Lymantria monacha* (Nonne) nachgewiesen werden⁹⁾, nachdem schon

¹⁾ IX. Mittel.: H. J. Bestmann, K. H. Koschatzky, W. Stransky und O. Vostrowsky, *Tetrahedron Lett.* 1976, 353.

²⁾ Vorläufige Mittel.: H. J. Bestmann und O. Vostrowsky, *Tetrahedron Lett.* 1974, 207.

^{3a)} B. A. Bierl, M. Beroza und C. W. Collier, *Science* 170, 87 (1970). — ^{3b)} B. A. Bierl, M. Beroza und C. W. Collier, *J. Econ. Entomol.* 65, 659 (1972).

⁴⁾ M. Jacobson, M. Beroza und W. A. Jones, *Science* 132, 1011 (1960).

⁵⁾ K. Eiter, E. Truscheit und M. Boness, *Liebigs Ann. Chem.* 709, 29 (1967).

⁶⁾ M. Jacobson, M. Schwarz und R. M. Waters, *J. Econ. Entomol.* 63, 943 (1970).

⁷⁾ V. E. Adler, M. Beroza, B. A. Bierl und R. Sarmiento, *J. Econ. Entomol.* 65, 679 (1972).

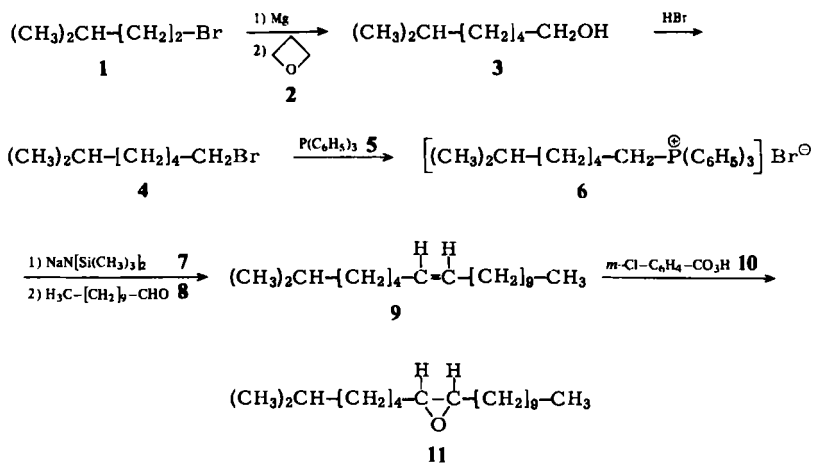
⁸⁾ M. Boness, *Naturwiss. Rundsch.* 26, 515 (1973); M. Beroza und E. F. Knipling, *Science* 177, 19 (1972); D. Schneider, R. Lange, F. Schwarz, M. Beroza und B. A. Bierl, *Oecologia* (Berlin) 14, 19 (1974); V. Skuhravý, M. Capek und R. Hochmut, *Anz. Schädlingsk., Pflanz. Umweltschutz* 47, 59 (1974).

⁹⁾ B. A. Bierl, M. Beroza, V. E. Adler, G. Kasang, H. Schröter und D. Schneider, *Z. Naturforsch., Teil C* 30, 672 (1975).

länger bekannt war, daß die Verbindung auf die männlichen Tiere dieser Art attraktiv wirkt^{8,9}. *Lymantria obfuscata*, deren Sexualpheromone noch nicht bekannt sind, wird ebenfalls von 11 angezogen¹⁰.

11 ist chiral. Ob das natürlich vorkommende Pheromon optisch aktiv ist, ist bisher nicht bekannt. Die beiden Enantiomeren wurden inzwischen in optisch reiner Form, ausgehend von (*S*)-(+)-Glutaminsäure, hergestellt und zeigen bei einer japanischen *Lymantria*-Art unterschiedliche biologische Wirkung¹¹. Analoge Versuche bei den oben genannten *Lymantria*-Arten wurden bisher nicht beschrieben.

Im Rahmen unserer Synthesen von Pheromonen und deren systematischer Strukturabwandlung zum Studium der Zusammenhänge zwischen Molekularstruktur und physiologischer Reizauslösung am Chemorezeptor¹² haben wir eine stereoselektive Synthese des (\pm)-Disparlure entwickelt, die den folgenden Verlauf nimmt¹³:



Die aus Isoamylbromid (1) erhältliche Grignard-Verbindung läßt sich mit Oxetan (2) zum Isooctylalkohol (3) umsetzen, der mit HBr in das entsprechende Bromid 4 umgewandelt wird. 4 ergibt mit Triphenylphosphin (5) das Phosphoniumsalz 6, das man mit Natrium-bis(trimethylsilyl)amid (7) in das korrespondierende Ylid überführt¹⁴), dessen Wittig-Reaktion mit Undecanal (8) bei -78°C stereoselektiv das (*Z*)-2-Methyl-7-octadecen (9) liefert [(*E*)-Isomerenanteil $\leq 2\%$]. Für 9, das ebenfalls aus den Hinterleibsdrüsen weiblicher Tiere von *Lymantria dispar* isoliert werden kann^{3,15}), wurde Inhibitorwirkung festgestellt¹⁵). 9 läßt sich in bekannter Weise mit *m*-Chlorperbenzoesäure (10) stereo-

¹⁰) M. Beroza, A. A. Punjabi und B. A. Bierl, J. Econ. Entomol. **66**, 1215 (1973).

¹¹) S. Marumo, S. Iwaki, T. Saito, M. Yamada und K. Katagiri, J. Amer. Chem. Soc. **96**, 7842 (1974).

¹²) E. Priesner, M. Jacobson und H. J. Bestmann, Z. Naturforsch., Teil C **30**, 283 (1975); O. Vostrowsky, H. J. Bestmann und E. Priesner, Nachr. Chem. Techn. **21**, 501 (1973).

¹³) Weitere Synthesen vgl. i. c. ^{3,10}); K. Eiter, Angew. Chem. **84**, 67 (1972), Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **11**, 60 (1972); B. G. Kovalev, R. Ishchenko, V. A. Marchenko und M. P. Filippova, Zh. Org. Khim. **9**, 6 (1973) [C. A. **78**, 84127t (1973)]; R. E. Sheads, M. Beroza, J. Agr. Food Chem. **21**, 751 (1973); A. A. Shamshurin, M. A. Rekhter und L. A. Vlad, Khim. Prir. Soedin **9**, 545 (1973) [C. A. **80**, 36927 (1974)].

¹⁴) H. J. Bestmann, W. Stransky und O. Vostrowsky, Chem. Ber. **109**, 1694 (1976).

¹⁵) R. T. Cardé, W. L. Roelofs und C. C. Doane, Nature (London) **241**, 474 (1973).

spezifisch zum (Z)-7,8-Epoxy-2-methyloctadecan (Disparlure) (11) epoxidieren, das in allen physikalischen und spektroskopischen Daten sowie im gaschromatographischen Vergleich mit dem beschriebenen Produkt identisch ist und sowohl im Elektroantennogramm wie im Freilandversuch voll wirksam ist. Die Freilandversuche wurden von Prof. Dr. R. Lange, Stuttgart, verstorben am 6. 12. 1975, ausgeführt.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Bundesministerium für Forschung und Technologie* für die Unterstützung dieser Arbeiten, sowie der *Stiftung Volkswagenwerk* für die Bereitstellung von Mitteln zur Anschaffung eines Kernresonanzgerätes.

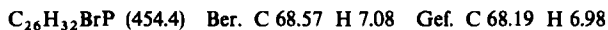
Experimenteller Teil

¹H-NMR-Spektren: Kernresonanzspektrometer C 60H der Firma Jeol, Tokyo, Tetramethylsilan als innerer Standard.

6-Methyl-1-heptanol (3): Aus 75.50 g (0.5 mol) Isoamylbromid (1) und 12.16 g (0.5 mol) Magnesium wird in 250 ml wasserfreiem Äther das entsprechende Grignard-Reagenz hergestellt. Nach dem Auflösen des Magnesiums rührt man 2 h und tropft sodann langsam 29.00 g (0.5 mol) Oxetan (2) zu. Anschließend wird 1 h unter Rückfluß erhitzt, darauf der Äther abdestilliert, der Rückstand mit 200 ml wasserfreiem Benzol versetzt und 10 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten gibt man unter Eiskühlung und Rühren 100 ml 20proz. Ammoniumchloridlösung zu, versetzt sodann mit 10 ml 1 N HCl, trennt die beiden Phasen und extrahiert den wäbr. Teil mehrmals mit Äther. Man vereinigt die organischen Phasen, wäscht sie bis zur neutralen Reaktion mit Wasser, trocknet über wasserfreiem Natriumsulfat und destilliert das Lösungsmittel ab. Der Rückstand wird i. Vak. fraktioniert. Sdp. 87–89°C/14 Torr (Lit.¹⁶) Sdp. 95–98°C/20 Torr), Ausb. 24.05 g (37%).

1-Brom-6-methylheptan (4): 22.80 g (175 mmol) Alkohol 3 werden mit 49.00 g konz. wäbr. HBr und 5.00 g konz. H₂SO₄ versetzt und 5 h unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch läßt man anschließend 12 h bei Raumtemp. stehen, verdünnt mit Wasser und extrahiert mit Äther. Die Ätherphase wird mit wäbr. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, unter wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird i. Vak. destilliert. Sdp. 74–77°C/17 Torr (Lit.^{3b}) Sdp. 65–68°C/10 Torr). Ausb. 25.30 g (75%).

(6-Methylheptyl)triphenylphosphoniumbromid (6): 34.10 g (130 mmol) Triphenylphosphin (5) und 25.10 g (130 mmol) 4 werden in 50 ml Dimethylformamid 4 h unter Rückfluß gekocht. Nach 15 h Stehenlassen bei Raumtemp. fällt man das Phosphoniumsalz langsam durch Zugabe von Äther aus. Der Kristallbrei wird abgesaugt, mit Äther gewaschen, aus Methylenchlorid mit Äther umgefällt und i. Hochvak. getrocknet. Schmp. 170–173°C, Ausb. 50.30 g (85%).



(Z)-2-Methyl-7-octadecen (9): Zu 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gibt man unter Rühren und Stickstoffschutz 3.99 g (21.8 mmol) Natrium-bis(trimethylsilyl)amid (7) und 9.90 g (21.8 mmol) des Phosphoniumbromids 6 und erhitzt 2 h unter Rückfluß. Danach wird die Ylidlösung auf –78°C abgekühlt und tropfenweise mit 3.71 g (21.8 mmol) Undecanal (8) in 5 ml Tetrahydrofuran versetzt und 1 h weitergerührt. Man erwärmt darauf mittels eines Wasserbades das Reaktionsgemisch möglichst rasch auf Raumtemp. und läßt es 12 h stehen.

Nach Abziehen des Tetrahydrofurans wird der Rückstand gründlich mit Hexan digeriert, die Hexanlösung anschließend mit Natriumhydrogensulfid-, Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet und 2 h auf –20°C abgekühlt. Nach dem Abtrennen des ausgefallenen Triphenylphosphinoxids wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand i. Vak. fraktioniert. Sdp. 125–129°C/0.2 Torr (Lit.^{3b}) 110–115°C/0.15 Torr). Ausb. 4.30 g (75%).


¹⁶ G. L. Dorough, H. B. Class, T. L. Gresham, G. B. Malone und E. E. Reid, J. Amer. Chem. Soc. 63, 3102 (1941).

GLC: <2% (*E*)-Isomeres, Dünnschichtstahlkapillare OV 101, 50 m, 0.25 mm i. D., 1.2 at Stickstoff, 165 °C, FiD. $\bar{t}_{R(Z)}$ = 33.6, $t_{R(E)}$ = 34.0 min. — ¹H-NMR (CCl₄): τ = 4.80 (mc, 2H, CH=), 8.05 (mc, 4H, =C—CH₂), 8.75 (mc, 23 aliph. H) und 9.15 (d, *J* = 6 Hz, C(CH₃)₂ und m, A₃B₂-System, CH₃). — IR (Film): keine Bande bei 965 cm⁻¹. — MS: *m/e* = 266 (M⁺).

C₁₉H₃₈ (266.5) Ber. C 85.63 H 14.37 Gef. C 85.81 H 14.48

Das (*E*)-Isomere von **9** wurde nach der Methode von Vedejs¹⁷⁾ durch Behandlung von **11** mit Diphenylphosphinlithium/Methyljodid dargestellt und zur gaschromatographischen Identifizierung herangezogen.

(*Z*)-7,8-Epoxy-2-methyloctadecan (**11**): Zu einer Lösung von 2.67 g (10 mmol) **9** in 40 ml absol. CH₂Cl₂ tropft man unter Eiskühlung und Rühren 2.30 g (13.3 mmol) *m*-Chlorperbenzoesäure in 20 ml absol. CH₂Cl₂. Man rührt 4 h, zieht das Lösungsmittel ab und nimmt den Rückstand in 50 ml Äther auf. Die Ätherlösung wird mit 10proz. Natronlauge und anschließend mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, der Äther i. Vak. abgezogen und der Rückstand destilliert. Sdp. 139–142 °C/0.2 Torr (Lit.^{3b)} 136 °C/0.4 Torr), Ausb. 2.54 g (90%).

GLC: Carbowax 20 M, 5% auf Gas Chrom P 60/80 mesh. — ¹H-NMR (CCl₄): τ = 7.36 (mc, 2H, , 8.70 (m, 27 aliph. H) und 9.15 (d, *J* = 6 Hz, C(CH₃)₂ und m, A₃B₂, CH₃). — MS: *m/e* = 282 (M⁺).

C₁₉H₃₈O (282.5) Ber. C 80.78 H 13.56 Gef. C 80.82 H 13.53

¹⁷⁾ E. Vedejs und P. L. Fuchs, J. Amer. Chem. Soc. **95**, 822 (1973).