

Pheromone, XXVIII¹⁾

Stereoselektive Synthese (*E*)-olefinischer Schmetterlingspheromone

Claude Canevet, Thomas Röder, Otto Vostrowsky und
Hans Jürgen Bestmann*

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

Eingegangen am 18. Juni 1979

Es wird eine allgemeine stereoselektive Synthese (*E*)-konfigurierter mono-olefinischer Pheromone und deren Strukturabwandlungsprodukte durch Alkylierung von Allyldiethylphosphonaten und nachfolgende Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid beschrieben.

Pheromones, XXVIII¹⁾

A Stereoselective Synthesis of (*E*)-Olefinic Sex Pheromones of Moths

A stereoselective synthesis of (*E*)-configured mono-olefinic pheromones and their structure analogues by alkylation of allyl diethyl phosphonates followed by reduction with lithiumaluminumhydride is described.

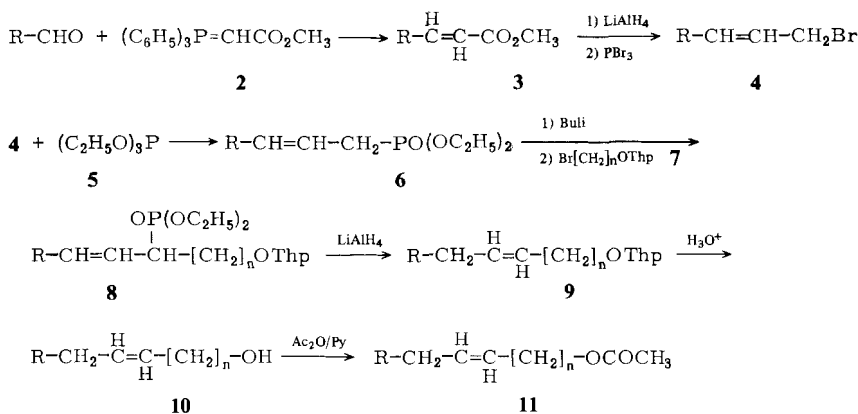
Mit Hilfe der (*Z*)-stereoselektiven Wittig-Reaktion konnten wir eine Art Baukastenprinzip entwickeln, das die systematische synthetische Strukturabwandlung von Pheromonen mit (*Z*)-konfigurierter Doppelbindung ermöglicht²⁾. Die Aktivitätsprüfung der zahlreichen auf diesem Wege aufgebauten Moleküle mittels des elektrophysiologischen Tests (EAG) ermöglichte die Aufstellung erster Struktur-Aktivitätsregeln bei Pheromonen³⁾, sowie die Entwicklung eines Modells der Wechselwirkung zwischen Signalstoff und Rezeptorbereich, das auf der Annahme einer dynamischen Anpassung auf beiden Seiten (Pheromon- und Akzeptorbereich) beruht⁴⁾. Die Untersuchungen gaben weiterhin Anlaß zu neuen Anschauungen über die Informationsübermittlung mit Mehrkomponentensystemen⁵⁾.

Eine (*E*)-stereoselektive Synthese von Pheromonmolekülen mittels Wittig-Reaktion ist aufgrund unserer heutigen Kenntnisse über den Mechanismus dieser Reaktion⁶⁾ nur auf Umwegen möglich.

Bei der Entwicklung eines Baukastenprinzips für (*E*)-konfigurierte Wirkstoffe der Lepidopterenreihe hat sich in unseren Händen die Methode von *Kondo*, *Negishi* und *Tunemoto*⁷⁾ sehr bewährt, die auf der Alkylierung der Lithiumderivate von Allylphosphonaten mit anschließender Spaltung durch Lithiumaluminiumhydrid beruht.

Die Reaktion von Aldehyden **1** mit (Methoxycarbonylmethylen)triphenylphosphoran (**2**) zu α,β -ungesättigten Carbonsäureestern **3** mit anschließender Reduktion und Überführung der gebildeten Alkohole in die korrespondierenden Bromide bietet eine

allgemeine Methode zum Aufbau von Allylbromiden **4**. Deren Reaktion mit Triethylphosphit (**5**) führt zu den Allylphosphonaten **6**, die mit Butyllithium umgesetzt werden.



Thp = Tetrahydropyranyl

	a	b	c	d	e	f	g
R	CH ₃	CH ₃	C ₃ H ₇	CH ₃	C ₅ H ₁₁	CH ₃	C ₅ H ₁₁
n	5	6	6	8	6	10	8

Wir verfolgten die Bildungstendenz und Stabilität des Lithiumderivates von Diethyl-2-octenylphosphonat (**6e**) mittels ³¹P-NMR-Spektroskopie. Dazu wurde eine Lösung des Phosphonates in Tetrahydrofuran abgekühlt, mit 15proz. Butyllithiumlösung in Hexan versetzt und die Spektren im Abstand von 10 min und in 10°-Temperaturschritten aufgenommen. Tab. 1 zeigt die Signalhöhe des ³¹P-Signals des Lithiumderivates relativ zur Gesamtintensität der restlichen ³¹P-Resonanzlinien in Abhängigkeit von der Temperatur.

Tab. 1. Relative Signalhöhe des ³¹P-Signals des Carbanions von **6e** in Abhängigkeit von der Temperatur^{a)}

Temp. °C	-85	-60	-40	-20	+0	+20	+30	+40	+50
Signalhöhe in %	79	82	89	95	95	88	79	58	13

^{a)} Die chemische Verschiebung des ³¹P-Signals des Octenylphosphonats **6e** beträgt -26.424 ppm, die des Anions -48.55 ppm; H₃PO₄ als externer Standard, C₆D₆ als interner lock.

Aufgrund der obigen Meßergebnisse wurde die Umsetzung der Allylphosphonate **6** mit Butyllithium bei -20°C vorgenommen. Es folgte die Alkylierung mit den ω-Bromalkyl-tetrahydropyranyl-ethern **7**⁸⁾ unter den im experimentellen Teil beschriebenen Bedingungen. Die resultierenden Phosphonate **8** wurden mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert, wobei unter Verschiebung der Doppelbindung die (*E*)-Alkenyl-tetrahydropyranyl-ether **9** entstehen, die sich leicht zu den Alkoholen **10** verseifen lassen, aus denen man in bekannter Weise die Alkenylacetate **11** erhält.

Der gaschromatographisch ermittelte (*Z*)-Isomerenanteil in **10** und **11** war kleiner als 1%. Die Geometrie an der Doppelbindung von **4** hat keinen Einfluß auf die hohe (*E*)-Stereoselektivität der reduktiven Spaltung von **9**⁷⁾, so daß für die Synthese Verbindungen **4** aus verschiedenen Darstellungsmethoden eingesetzt werden können. Ausbeuten, Siedepunkte sowie analytische Daten vgl. Tab. 2 im experimentellen Teil.

Allylisch-konjugiert ungesättigte Diethyl-alkadienylphosphonate reagieren mit Lithiumaluminiumhydrid nur mit der zur Phosphonatgruppierung benachbarten Doppelbindung zu (*E*),(*E*)-Alkadienen mit Methylenunterbrechung⁹⁾.

Biologische Wirksamkeit

Unter den im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten (*E*)-Olefinen, die alle bei Schmetterlingen auf ihre elektrophysiologische Wirksamkeit geprüft wurden, ist (*E*)-6-Nonen-1-ol (**10a**) das Männchenpheromon der Mittelmeerfruchtfliege *Ceratitis capitata* (Diptera), (*E*)-9-Dodecenylnacetat (**11d**) der Sexuallockstoff der Weibchen des Kiefernknospentriebwicklers *Rhyacionia buoliana*, und eine Pheromonkomponente von *Diparopsis castanea* und *Cnephasia pumicana* (Lepidoptera). (*E*)-11-Tetradecenylnacetat (**11f**) ist der Lockstoff bzw. eine Komponente der Falter *Archips breviplicanus*, *A. argyrosipilus*, *A. podana*, *A. semiferanus*, *Argyrotaenia velutinana*, *Loxostege sticticalis*, *Ostrinia nubilalis*, *Platynota idaeusalis*, *P. stultana* und *Spodoptera litura*. (*E*)-9-Dodecen-1-ol (**10d**) wurde aus Weibchen von *Barbara colfaxiana* isoliert und (*E*)-11-Tetradecen-1-ol (**10f**) aus *A. argyrosipilus*, *Choristoneura fumiferana*, *P. stultana* und *P. idaeusalis*. Außerdem locken die meisten Verbindungen zusätzlich eine Vielzahl männlicher Schmetterlinge unter Freilandbedingungen an¹⁰⁾.

Diese Arbeit wurde aus Mitteln des Bundesministeriums für Forschung und Technologie und einem Austauschprogramm der CNRS-DFG gefördert. Wir danken beiden Institutionen sowie Herrn Prof. Dr. Graff für die Möglichkeit, einen Teil der Untersuchungen am Organisch-Chemischen Institut der Universität Nantes beenden zu können.

Experimenteller Teil

¹H-NMR-Spektren: Kernresonanzspektrometer C 60 H der Firma Jeol, Tokyo, Tetramethylsilan als innerer Standard. GC: 10% Silar 10C, (2 m Glas, 2 mm ID) und DEGS (100 m Stahl WCOT, 0.3 mm ID).

1. (*E*)-2-Octenylbromid (**4e**): 30.00 g (300 mmol) Hexanal (**1e**) und 100.20 g (300 mmol) Methoxycarbonylmethylen)triphenylphosphoran (**2**) werden in 500 ml absol. Benzol 48 h erhitzt, anschließend das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen und der Rückstand in Hexan aufgenommen. Die Lösung wird abgekühlt, das ausgeschiedene Phosphanoxid abfiltriert, das Hexan im Rotavapor abgezogen und der Rückstand destilliert. 38.00 g (244 mmol) des resultierenden (*E*)-2-Octensäuremethylesters (**3e**) werden anschließend mit 5.40 g (140 mmol) LiAlH₄ in wasserfreiem Ether nach bekannter Methode zu (*E*)-2-Octenol reduziert.

Zu einer auf 0°C abgekühlten Lösung von 19.00 g (148 mmol) des entstandenen Alkohols in 30 ml absol. Petrolether tropft man langsam 16.02 g (59 mmol) PBr₃. Nach einer weiteren Stunde Rühren bei 0°C und 3 h bei Raumtemp. wird das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen, die organische Phase abgetrennt, neutral gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, eingengt, und der Rückstand fraktioniert.

(*E*)-2-Octensäure-methylester: Ausb. 83%, Sdp. 91–93°C/16 Torr (Lit.¹¹) 97°C/18 Torr).

(*E*)-2-Octenol: Ausb. 41%, Sdp. 92–95°C/16 Torr (Lit.¹²) 97°C/18 Torr).

(*E*)-2-Octenylbromid: Ausb. 63%, Sdp. 86–88°C/16 Torr (Lit.¹³) 62–63°C/6 Torr).

2. *Allgemeine Darstellung der Diethyl-allylphosphonate 6*: Zu 50–100 mmol Triethylphosphit (**5**) tropft man unter Rühren, Stickstoffschutz und Feuchtigkeitssausschluß bei etwa 100°C eine äquimolare Menge Allylbromid **4**. Anschließend wird unter starkem Rückfluß die Reaktionstemp. langsam auf 155°C erhöht und 20 h bei dieser Temp. weiter erhitzt. Das erkaltete Reaktionsgemisch wird über eine kurze Vigreux-Kolonnen fraktioniert.

Diethyl-(E)-2-butenylphosphonat (6a): Ausb. 83%, Sdp. 68°C/0.01 Torr (Lit.¹⁴) 100.5°C/7 Torr).

Diethyl-(E)-2-hexenylphosphonat (6c): 8.30 g (50 mmol) Triethylphosphit (**5**) und 8.15 g (50 mmol) (*E*)-2-Hexenylbromid (**4c**)¹⁵ geben nach Vorschrift 2. 8.47 g (Ausb. 77%) Phosphonat, Sdp. 95°C/0.6 Torr.

$C_{10}H_{21}PO_3$ (220.3) Ber. C 54.52 H 9.61 Gef. C 54.39 H 9.79

Diethyl-(E)-2-octenylphosphonat (6e): Aus 9.96 g (60 mmol) **5** und 11.46 g (60 mmol) **4e**, Ausb. 11.16 g (75%), Sdp. 100°C/0.4 Torr.

$C_{12}H_{25}PO_3$ (248.3) Ber. C 58.04 H 10.15 Gef. C 57.80 H 10.32

3. *Alkylierung der Phosphonate 6*: Zu einer Lösung von 20 mmol Allylphosphonat **6** in 45 ml absol. THF werden bei –78°C unter Rühren und Stickstoffschutz 22 mmol einer 15proz. Lösung von Butyllithium in Hexan getropft. Nach dem Zutropfen wird 2 h bei –20°C gerührt, die Reaktionslösung anschließend wieder auf –78°C abgekühlt, und bei dieser Temp. 20 mmol des entsprechenden ω -Bromalkyl-Thp-ethers (**7**⁸) in wenig THF zugetropft. Nach weiteren 30 min Rühren läßt man das Gemisch über Nacht auf Raumtemp. kommen, hydrolysiert mit 10proz. wäßriger NH_4Cl -Lösung und trennt die organische Schicht ab. Die wäßrige Phase wird dreimal mit Ether extrahiert, die organischen Phasen werden vereinigt, getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Im Falle **8c** und **e** wurden die substituierten Phosphonate zur Charakterisierung isoliert und destillativ gereinigt, in den sonstigen Fällen wurde das Rohgemisch direkt zur Reduktion (Vorschrift 4.) eingesetzt.

4. *Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid*: 0.264 g (7 mmol) $LiAlH_4$ werden in 50 ml absol. Ether vorgelegt und bei 0°C unter Rühren 12 mmol des alkylierten Phosphonates **8** in 20 ml Ether zugetropft. Man rührt noch 1 h und läßt das Reduktionsgemisch anschließend auf Raumtemp. kommen. Restliches $LiAlH_4$ wird mit wenigen Tropfen Eiswasser hydrolysiert und die Reaktionslösung über Cellite filtriert. Der Rückstand wird mehrmals mit Ether extrahiert, die vereinigten Etherphasen werden über $MgSO_4$ getrocknet. Das Trockenmittel wird abgetrennt, das Lösungsmittel i. Vak. eingedampft und das Reaktionsprodukt ohne weitere Reinigung direkt zur Hydrolyse eingesetzt.

5. *Hydrolyse zu den (E)-Alken-1-olen 10*: Jeweils 10 bis 20 mmol des Alkenyltetrahydropranyl-ethers **9** werden in 70 ml Methanol und 10 ml H_2O gelöst, die Lösung mit 400 mg *p*-Toluolsulfonsäure versetzt und 3 h unter Rückfluß erhitzt. Danach wird das Methanol i. Vak. abdestilliert und der Rückstand dreimal mit Ether extrahiert. Die Etherlösungen werden mit $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet, eingengt und der Rückstand destilliert (Ausbeuten, Siedepunkte, Elementaranalysen und spektroskopische Daten s. Tab. 2).

6. (*E*)-Alkenylacetate **11**: 5 mmol **10** werden mit einem Überschuß Acetanhydrid/Pyridin (1:1) 1 h erhitzt und nach üblichen Methoden aufgearbeitet (Siedepunkte, Ausbeuten, Analysen und spektroskopische Daten s. Tab. 2).

Tab. 2. Siedepunkte, Ausbeuten, Elementaranalysen und spektroskopische Daten der Alkene 10 und Alkenylacetate 11

Nr.	Verbindung	Sdp. °C/Torr	Ausb. %	Summen- formel (Mol- masse)	Analyse		¹ H-NMR (τ) CH=CH	MS 70 eV	IR (Film) cm ⁻¹
					C	H			
10a	(E)-6-Nonen-1-ol	75 - 82/0.4 ^{a)}	47	C ₉ H ₁₈ O (142.2)	Ber. 75.99 12.76 Gef. 75.79 12.74	4.68 t	6.50 t	142 (M ⁺) 124 (- 18)	3400 965 (OH, = CH)
10b	(E)-7-Decen-1-ol	74/0.1 ^{a)}	35	C ₁₀ H ₂₀ O (156.3)	Ber. 76.86 12.90 Gef. 76.80 12.81	4.57 t	6.10 t	156 (M ⁺) 138 (- 18)	3360 960 (OH, = CH)
10c	(E)-7-Dodecen-1-ol	90/0.01 ^{a)}	43	C ₁₂ H ₂₄ O (184.3)	Ber. 78.19 13.13 Gef. 77.75 13.13	4.57 mc	6.33 t	184 (M ⁺) 166 (- 18)	3350 963 (OH, = CH)
10d	(E)-9-Dodecen-1-ol	90 - 93/0.5 ^{a)}	33	C ₁₂ H ₂₄ O (184.3)	Gef. 77.95 13.21	4.72 t	6.42 t	184 (M ⁺) 166 (- 18)	3380 965 (OH, = CH)
10e	(E)-7-Tetra- decen-1-ol	110 - 115/0.05 ^{a)}	41	C ₁₄ H ₂₈ O (212.4)	Ber. 79.18 13.29 Gef. 78.96 13.45	4.55 mc	6.34 t	212 (M ⁺) 194 (- 18)	3350 960 (OH, = CH)
10f	(E)-11-Tetra- decen-1-ol	120 - 122/0.2 ^{a)}	35	C ₁₄ H ₂₈ O (212.4)	Gef. 79.25 13.38	4.57 t	6.37 t	212 (M ⁺) 194 (- 18)	3380 965 (OH, = CH)
10g	(E)-9-Hexa- decen-1-ol	130 - 133/0.1 ^{a)}	48	C ₁₆ H ₃₂ O (240.4)	Ber. 79.93 13.42 Gef. 79.70 13.32	4.60 t	6.40 t	240 (M ⁺) 222 (- 18)	3380 965 (OH, = CH)
11a	(E)-6-Nonenyl- acetat	49 - 56/0.1 ^{a)}	79	C ₁₁ H ₂₀ O ₂ (184.3)	Ber. 71.69 10.94 Gef. 71.62 10.99	4.68 t	6.05 t	184 (M ⁺) 124 (- 60)	1740 960 (CO, = CH)
11b	(E)-7-Decenyl- acetat	55 - 60/0.02 ^{a)}	80	C ₁₂ H ₂₂ O ₂ (198.3)	Ber. 72.68 11.18 Gef. 72.45 11.32	4.53 t	5.98 t	198 (M ⁺) 138 (- 60)	1745 960 (CO, = CH)
11c	(E)-7-Dodecyl- ylacetat	88/0.1 ^{a)}	81	C ₁₄ H ₂₆ O ₂ (226.3)	Ber. 74.28 11.58 Gef. 74.20 11.52	4.66 mc	6.00 t	226 (M ⁺) 166 (- 60)	1740 965 (CO, = CH)
11d	(E)-9-Dodecyl- ylacetat	90/0.1 ^{a)}	72	C ₁₄ H ₂₆ O ₂ (226.3)	Gef. 74.46 11.71	4.65 t	6.05 t	226 (M ⁺) 166 (- 60)	1740 965 (CO, = CH)
11e	(E)-7-Tetra- decenylacetat	90 - 95/0.01 ^{a)}	90	C ₁₆ H ₃₀ O ₂ (254.4)	Ber. 75.53 11.89 Gef. 75.42 12.03	4.57 mc	5.90 t	254 (M ⁺) 194 (- 60)	1740 960 (CO, = CH)
11f	(E)-11-Tetra- decenylacetat	90 - 110/0.01 ^{a)}	83	C ₁₆ H ₃₀ O ₂ (254.4)	Gef. 75.41 11.77	4.57 t	5.94 t	254 (M ⁺) 194 (- 60)	1740 965 (CO, = CH)
11g	(E)-9-Hexa- decenylacetat	120/0.01 ^{a)}	87	C ₁₈ H ₃₄ O ₂ (282.5)	Ber. 76.54 12.13 Gef. 76.32 12.30	4.65 t	5.94 t	282 (M ⁺) 222 (- 60)	1735 965 (CO, = CH)

^{a)} Kugelrohrdestillation, Badtemp.

Literatur

- 1) XXVII. Mittel.: *H. J. Bestmann, R. Wax* und *O. Vostrowsky*, Chem. Ber. **112**, 3740 (1979); XXIV. Mittel.: *H. J. Bestmann, K. H. Koschatzky* und *O. Vostrowsky*, ebenda **112**, 1923 (1979).
- 2) *H. J. Bestmann, W. Stransky* und *O. Vostrowsky*, Chem. Ber. **109**, 1694 (1976); *H. J. Bestmann* und *O. Vostrowsky*, Chem. Phys. Lipids **1979**, im Druck; *H. J. Bestmann, I. Kantardjiew, P. Rösel, W. Stransky* und *O. Vostrowsky*, Chem. Ber. **111**, 248 (1978); *H. J. Bestmann, W. Stransky, O. Vostrowsky* und *P. Range*, ebenda **108**, 3582 (1975).
- 3) *O. Vostrowsky, H. J. Bestmann* und *E. Priesner*, Nachr. Chem. Techn. **21**, 501 (1973); *E. Priesner, M. Jacobson* und *H. J. Bestmann*, Z. Naturforsch., Teil C **30**, 283 (1975); *E. Priesner, H. J. Bestmann, O. Vostrowsky* und *P. Rösel*, ebenda **32**, 979 (1977); *H. J. Bestmann*, Z. Angew. Entomol. **82**, 110 (1976).
- 4) *H. J. Bestmann, P. Rösel* und *O. Vostrowsky*, Liebigs Ann. Chem. **1979**, 1189.
- 5) *H. J. Bestmann*, Mitt. Dtsch. Ges. Allg. Angew. Entomol. **1**, 147 (1978).
- 6) *H. J. Bestmann*, Pure Appl. Chem. **51**, 515 (1979).
- 7) *K. Kondo, A. Negishi* und *D. Tunemoto*, Angew. Chem. **86**, 415 (1974); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **13**, 407 (1974).
- 8) Die ω -Bromalkyl-tetrahydropyranyl-ether **7** erhält man aus den entsprechenden 1, ω -Alkandiolen durch extractive Bromierung und Veretherung der ω -Bromalkan-1-ole mit Dihydropyran nach *F. L. M. Pattison, J. B. Stothers* und *R. G. Woolford*, J. Am. Chem. Soc. **78**, 2255 (1956), und *C. A. Henrick*, Tetrahedron **33**, 1845 (1977).
- 9) *H. J. Bestmann, J. Süß* und *O. Vostrowsky*, Tetrahedron Lett. **1979**, 245.
- 10) *M. N. Insoe* und *M. Beroza*, in Pest Management with Insect Sex Attractants and Other Behavior-Controlling Chemicals, (*M. Beroza*, Hrsg.), ACS Symposium Series, Vol. 23, S. 145, ACS, Washington 1976.
- 11) *R. M. Anker* und *A. H. Cook*, J. Chem. Soc. **1945**, 311.
- 12) *Y. R. Naves*, Helv. Chim. Acta **26**, 1992 (1943).
- 13) *L. S. Kharasch, R. Malec* und *N. C. Yang*, J. Org. Chem. **22**, 1443 (1957).
- 14) *A. N. Pudovik* und *J. N. Aladzheva*, Zh. Obshch. Khim. **33**, 3096 (1963) [Chem. Abstr. **60**, 1788c (1964)].
- 15) *E. Truscheit* und *K. Eiter*, Liebigs Ann. Chem. **658**, 65 (1962).

[215/79]