

119. Synthesen der diastereoisomeren Caparrapioxide

von Paolo Lombardi und Richard C. Cookson

Department of Chemistry, University of Southampton, Southampton SO 9 5 NH (England)

Hans Peter Weber

RSA-Labor, Pharmazeutisches Department Sandoz AG, 4002 Basel

und Walter Renold, Arnold Hauser, Karl H. Schulte-Elte, Bruno Willhalm,
Walter Thommen und Günther Ohloff

Firmenich SA, Forschungsabteilung, 1211 Genf 8

(22. III. 76)

Syntheses of Diastereoisomeric Caparrapi oxides. – *Summary.* Two pathways have been developed for the synthesis of caparrapi oxide from the dihydroionones. The four diastereoisomeric racemates and their dehydro- and dihydro-derivatives are described. NMR. spectra indicate that the sesquiterpene ethers having *cis*-fused rings exist in two different conformations.

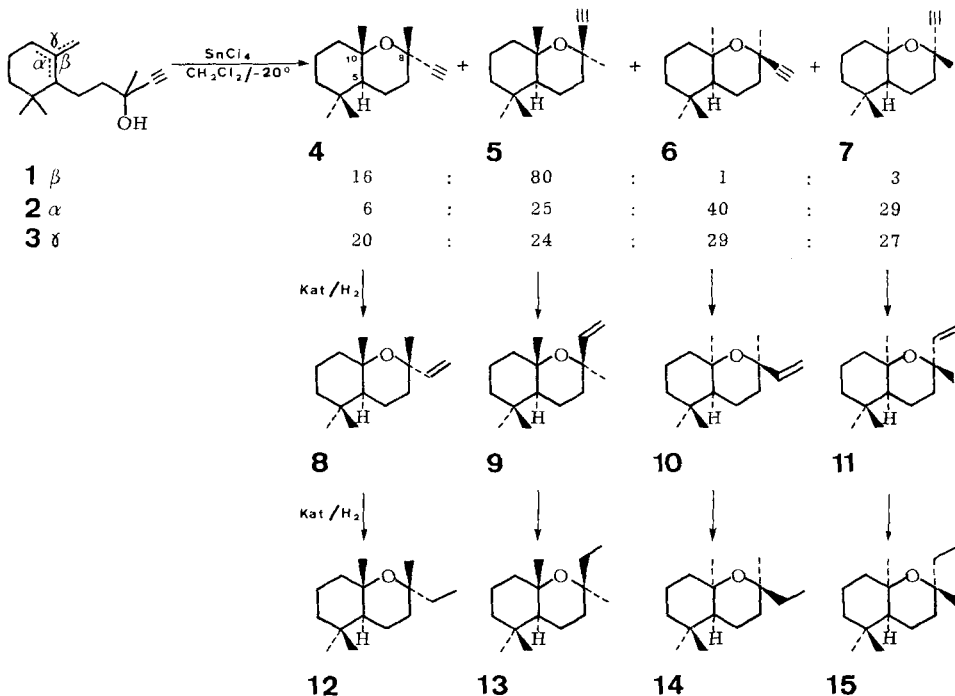
Natürlich vorkommendes Caparrapioxid (**8**) [1] ebenso wie die *8-epi*-Verbindung (**9**) dieses Sesquiterpenäthers konnte durch eine weitgehend stereospezifisch verlaufende intramolekulare Hydratationsreaktion aus Äthinyldihydro- β -jonon (**1**) und anschliessende partielle Hydrierung erstmals synthetisch zugänglich gemacht werden [2] (*Schema 1*). Beide 2-Oxabicyclo[4.4.0]decan-Derivate **8** und **9** entstehen ebenfalls bei der Einwirkung von Perchlorsäure auf *trans*-5-Hydroxy-9-vinyl-tetrahydrojonon (**19**) in Nitropropan in geringer Ausbeute (*Schema 2*). Diol **19** wird dabei durch LiAlH₄-Reduktion des Epoxyderivates **18** gewonnen¹). Epoxidierung (**17** \rightarrow **18**) und Reduktion (**18** \rightarrow **19**) verlaufen in bezug auf C(5) vollständig stereospezifisch, während die Cyclisierung (**19** \rightarrow **8** + **9**) unter den harten Reaktionsbedingungen zu den thermodynamisch stabileren Produkten führt²).

Wege zur Darstellung der *cis*-verknüpften Caparrapioxide (**10** und **11**) stiessen auf ein um so grösseres Interesse als man alle vier diastereoisomeren Oxide **8-11** sowie ihre Dehydro- und Dihydroderivate **4-7** bzw. **12-15** zu einer vergleichenden olfaktorischen Untersuchung benötigte [7]. Wie schon früher gefunden wurde [2], entstehen **6** und **7** als Hauptprodukte bei der Einwirkung von SnCl₄ auf Äthinyldihydro- α -jonon (**2**) (*Schema 1*). Demgegenüber stellt die Cyclisierung von Äthinyldihydro- γ -jonon (**3**) eine unspezifische Reaktion dar, denn auf diese Weise werden die vier diastereoisomeren Dehydro-caparrapioxide **4-7** in etwa gleichem Verhältnis gebildet. Die prozentuale Zusammensetzung der erhaltenen Produktgemische erwies

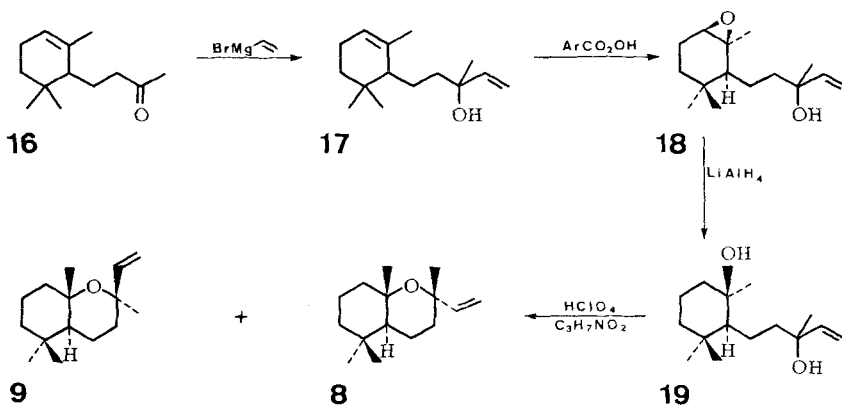
¹) Die Konfigurationen von Epoxyalkohol **18** und Diol **19** sind nicht durch chemische Methoden ermittelt worden. Der stereochemische Verlauf der Epoxydation von **17** ist daher lediglich eine Annahme, die sich auf Erfahrungen derselben Reaktion mit α -Jonon [3] und *bis*-homo- α -Cyclogeraniumsäuremethylester [4] begründet.

²) Es sei daran erinnert, dass die Cyclisierung des Diterpendiols Sclareol zu *13-epi*-Manooloxid [5] und Manooloxid [5] in einem Verhältnis von 98:2 verläuft [6].

Schema 1



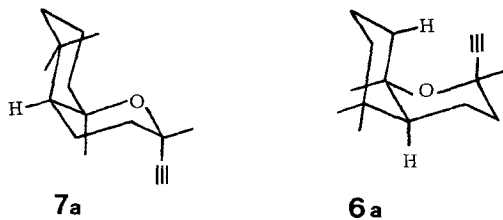
Schema 2



sich abhängig von der Temperatur und Dauer der Cyclisierungsreaktion sowie von der Menge des angewendeten Katalysators (SnCl_4). Somit handelt es sich bei den im *Schema 1* aufgeführten Bildungsverhältnissen lediglich um Mittelwerte. Der wesentlichste Grund für diese Schwankungen ist darin zu suchen, dass die Cyclisierungsreaktion reversibel verläuft. Verlängerung der Reaktionsdauer lieferte nämlich bis zu 90% an 8-*epi*-Verbindung **5**, gleich welches Dehydrojononderivat **1**, **2** oder **3** als Ausgangsmaterial eingesetzt wurde. Ebenso konnten die drei diastereoisomeren

Dehydro-caparrapioxide **4**, **6** und **7** rasch in das stabile 8-*epi*-Dehydro-caparrapiooxid (**5**) überführt werden, wenn man diese mit 0,2 Äquiv. SnCl_4 und CH_2Cl_2 bei 0° behandelte. Im Laufe der Isomerisierung konnte die Anwesenheit von Äthynyl-dihydro- α - und - β -jonol gas-chromatographisch festgestellt werden. Die überwiegende Entstehung der *trans*-verknüpften Produkte (**4** und **5**) aus dem β -Jonolderivat (**1**) und den *cis*-verknüpften Diastereoisomeren (**6** und **7**) aus dem α -Jonolderivat (**2**) (wie in der analogen Cyclisierung von Dihydro- β - und - α -jonon [8]) zeigt, dass beide Reaktionen nicht über das gleiche C(10)-Carboniumion verlaufen können. *Trans*-anti-periplanare Addition von H^+ und R-OH an die trisubstituierte Doppelbindung des α -Jonolderivates (**2**) kann nur zu den zwei Epimeren mit *cis*-Ringverknüpfung (ursprünglich in der Konformation **7a** mit der neugebildeten C–O–Bindung in axialer Stellung zum Cyclohexanring) führen. Dieses Ergebnis entspricht der bekannten säurekatalysierten terpenoiden Polyencyclisierung, welche unter Einbeziehung von trisubstituierten Doppelbindungen abläuft [9] [10]. *Trans*-anti-periplanare Addition an die tetrasubstituierte Doppelbindung des β -Jonolderivates (**1**) würde ebenfalls zur Bildung der beiden Epimeren mit *cis*-Ringverknüpfung führen: Vermutlich verläuft in diesem Falle die Reaktion über das C(10)-Carboniumion.

Während die NMR.-Daten der beiden *cis*-verknüpften Caparrapioxide **10** und **11** vorerst keine sicheren Auskünfte über ihre Konfiguration zuließen, gelang es, die eine der beiden kristallinen Verbindungen (Smp. 60°) unter der zwölf racemischen Äthern **4–15** durch Röntgenstrukturanalyse als Dehydro-10-*epi*-caparrapiooxid **7** festzulegen (Details siehe unten). Dabei stellte sich weiterhin heraus, dass **7** in der «nicht-steroidartigen» Konformation **7a** vorliegt. Die starke Verschiebung eines einzelnen Protons ($\delta = 2,78$ ppm) im NMR.-Spektrum der 8,10-di-*epi*-Verbindung **6** ist dem axialen Wasserstoff am C(1) zuzuschreiben, welcher sich in der Stereoidkonformation **6a** der Äthynylgruppe im *Dreiding*-Modell bis auf 1,5 Å nähert.



Modellbetrachtungen der *cis*-Dehydro-caparrapioxide lassen diese Ergebnisse plausibel erscheinen, denn nur in den beiden verschiedenen konformereren Formen **6a** und **7a** sollten die molekularen Repulsionskräfte am geringsten vorhanden sein. Die spektroskopischen Daten weisen darauf hin, dass 10-*epi*-Caparrapiooxid (**11**) und 8,10-di-*epi*-Caparrapiooxid (**10**) die gleiche Konfiguration einnehmen wie ihre Dehydroverbindungen **7a** und **6a**.

Bei der Interpretation der NMR.-Spektren der Verbindungen **4–15** konnten wir feststellen, dass die mittlere chemische Verschiebung der geminalen Methylgruppen signifikant für die Ringverknüpfung ist. Bei den *trans*-verknüpften Verbindungen liegt die mittlere chemische Verschiebung bei 0,815 ($\pm 0,02$) ppm, bei den *cis*-verknüpften Verbindungen hingegen bei 0,985 (+ 0,04, – 0,02) ppm.

Die Röntgenstrukturanalyse von Dehydro-10-*epi*-caparrapioxid (7). –

1. *Kristallographische Daten.* Das *cis*-verknüpfte Dehydro-10-*epi*-caparrapioxid (7), $C_{15}H_{24}O$, $M = 220,36$, kristallisiert aus 2-Propanol/Wasser und bildet farblose, prismatische Nadeln. Zeldimensionen und Symmetrie: $a = 13,335$ (4), $b = 6,241$ (2), $c = 16,785$ (5) Å, $\beta = 102,7$ (1)°, $V = 1363$ Å³, Raumgruppe $P2_1/c$, $Z = 4$, $D_x = 1,07$ g/cm³.

Intensitätsmessungen wurden auf einem computergesteuerten Vierkreisdiffraktometer mit $CuK\alpha$ -Strahlung (Graphit-Monochromator) durchgeführt: $\omega/2\theta$ -Messungen mit 6000 Zählimpulsen pro Reflex (oder maximale Messdauer 120 s), Messbreite $\Delta\omega = 1^\circ + 0,5 \text{ tg}\theta$. Im Bereich $\theta \leq 60^\circ$ wurden 2013 unabhängige Reflexe erfasst, wovon 1766 eine signifikante Intensität aufwiesen, $I > 3\sigma(I)$, $\sigma(I) = \sqrt{P+B+0,02(P-B)}$. Reduktion der Messwerte auf absolute Strukturamplituden [11] ergab folgende Werte: $\bar{B} = 4,5$ Å⁻², $\langle |E| \rangle = 0,782$, $\langle |E^2 - 1| \rangle = 1,035$, $\langle |E^2| \rangle = 1,019$. Es wurden keine Absorptionskorrekturen angebracht.

2. *Strukturanalyse und Verfeinerung.* Die Struktur wurde nach einem automatischen, symbolischen Additionsverfahren [12] gelöst. Die atomaren Parameter (Koordinaten und Vibrationskoeffizienten), ein Maßstabsfaktor und ein isotoper Extinktionskoeffizient wurden nach der Methode der kleinsten Quadrate verfeinert. Wasserstoffpositionen wurden aus einer Differenz-Fourier-Synthese ermittelt und in die Verfeinerung mit individuellen isotropen Temperaturfaktoren eingeschlossen. Als Gewichtsfunktion wurde eine nach *Dunitz & Seiler* [13] modifizierte Funktion $\omega = (1/\sigma(F)) \cdot \exp[r \cdot \sin^2 \theta/\lambda^2]$ verwendet, wobei für $r = 8 \pi^2 q/p$ ($q+p$) die Werte $p = q = 3,0$ Å⁻², $\sigma(F) = (\sigma(I)/2I \cdot F$ für signifikante Reflexe und $\omega = 0$ für insignifikante Reflexe eingesetzt wurden. Konvergenz der insgesamt 242 Parameter wurde bei einem $R = 0,065$ für die 1794 signifikanten Strukturamplituden erreicht. Ein Computerausdruck der Strukturformel und der vollständige Parametersatz können auf Wunsch zugeschickt werden (HPW.).

Resultate und Diskussion. Die Atomkoordinaten bezogen auf die kristallographischen Achsen mit den nach der Methode der kleinsten Quadrate errechneten Standardabweichungen sind in Tabelle 1 angegeben. Der mittlere Fehler einer Atomposition beträgt demnach etwa 0,002 Å und dürfte wohl aus verschiedenen Gründen (Blockdiagonale Approximation, systematische Fehler *etc.*) etwas zu klein sein. Die in der Legende zu Fig. 2 angegebenen Standardabweichungen basieren auf der Annahme eines doppelt so grossen Fehlers.

Eine stereoskopische Abbildung von 7 ist in Fig. 1 gegeben. Die wesentlichen Merkmale der Konformation sind darin ersichtlich. Die beiden *cis*-verknüpfte Sechsringe nehmen je eine Sesselkonformation ein. Der Effekt der 1,3-*diaxialen* Interaktionen zeigt sich deutlich in einem «Auseinanderdrücken» der beiden Ringe, ersichtlich an

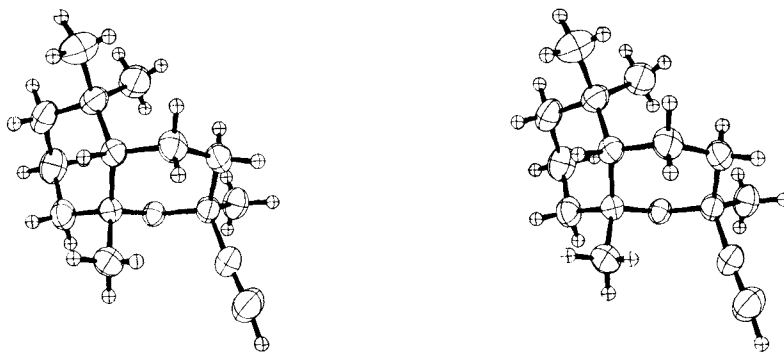


Fig. 1. Stereoskopische Abbildung von 7 mit den 50%-Wahrscheinlichkeitsellipsoiden der atomaren, thermischen Schwingungen der schwereren Atome. Die Wasserstoffe sind mit einem einheitlichen Radius gezeichnet, der einem isotropen Temperaturfaktor von $B = 1$ Å² entspricht

Tabelle 1. Zellkoordinaten mit Standardabweichungen. Die Werte für die schwereren Atome sind mit 10^5 multipliziert, diejenigen für die H-Atome mit 10^4

O(9)	31794 (9)	45918 (22)	31576 (7)
C(1)	35267 (18)	47360 (43)	45820 (13)
C(2)	26136 (24)	59998 (44)	47276 (15)
C(3)	17696 (21)	44410 (48)	48350 (15)
C(4)	13581 (16)	31138 (39)	40636 (13)
C(5)	22719 (14)	19159 (30)	38197 (11)
C(6)	20071 (17)	7296 (36)	29975 (13)
C(7)	19793 (16)	21677 (39)	22546 (12)
C(8)	29090 (14)	36821 (33)	23524 (10)
C(10)	32768 (13)	31914 (32)	38595 (10)
C(11)	7469 (21)	46074 (56)	34017 (18)
C(12)	6178 (25)	14256 (65)	42723 (23)
C(13)	26453 (21)	56056 (43)	17822 (14)
C(14)	38032 (17)	25664 (39)	21372 (13)
C(15)	44977 (24)	17766 (55)	19183 (18)
C(16)	41951 (17)	16573 (45)	39370 (14)
H(1A)	4065 (31)	5664 (70)	4491 (25)
H(1B)	3769 (28)	3873 (65)	5045 (22)
H(2A)	2829 (23)	6992 (53)	5219 (19)
H(2B)	2338 (38)	6996 (91)	4233 (33)
H(3A)	1180 (24)	5201 (55)	5007 (19)
H(3B)	2046 (26)	3515 (62)	5262 (21)
H(5)	2480 (22)	889 (52)	4254 (18)
H(6A)	1354 (27)	138 (62)	2958 (22)
H(6B)	2503 (23)	-152 (54)	2973 (19)
H(7A)	1940 (28)	1293 (66)	1745 (23)
H(7B)	1415 (27)	2950 (63)	2186 (22)
H(11A)	208 (29)	5361 (66)	3622 (24)
H(11B)	413 (29)	3757 (69)	3013 (24)
H(11C)	1151 (25)	5574 (56)	3223 (20)
H(12A)	360 (26)	886 (62)	3854 (21)
H(12B)	64 (38)	2221 (88)	4511 (31)
H(12C)	921 (28)	568 (65)	4633 (23)
H(13A)	2484 (23)	5154 (53)	1203 (19)
H(13B)	3188 (24)	6386 (56)	1880 (19)
H(13C)	2145 (23)	6088 (54)	1883 (18)
H(15)	5121 (29)	1329 (66)	1770 (23)
H(16A)	4821 (30)	2382 (72)	3937 (25)
H(16B)	4084 (24)	718 (54)	3562 (19)
H(16C)	4236 (28)	851 (65)	4435 (22)

den Torsionswinkeln um C(5)–C(10) (Fig. 2). Die beiden 1,3-*diaxialen* Abstände in unserer Molekel betragen C(11)...C(7) = 3,181 (6) Å und C(14)...C(16) = 3,004 (6) Å (Numerierung siehe Fig. 2).

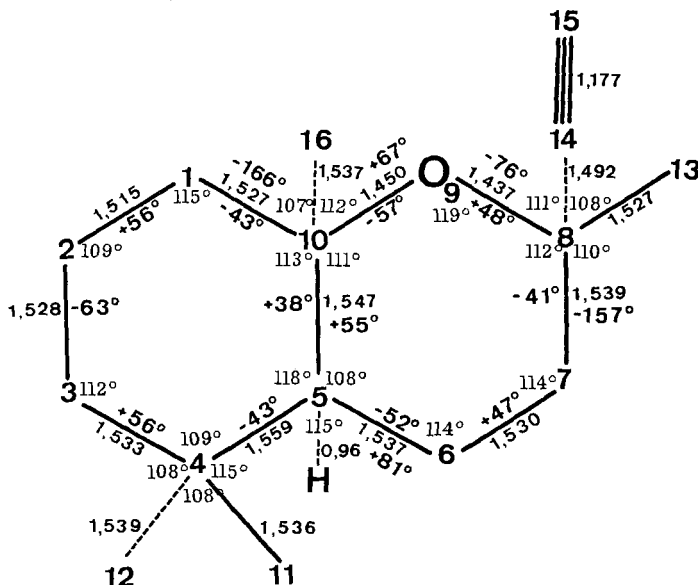


Fig. 2. Molekulare Parameter von **7**. Standardabweichungen für Bindungen sind im Mittel 0,006 Å für Bindungswinkel 0,6° und für Torsionswinkel 0,8°

Die Packung der Molekel in der kristallinen Zelle ist in Fig. 3 dargestellt. Es sind keine aussergewöhnlich kurzen, intermolekularen Abstände vorhanden.

Experimenteller Teil

(unter Mitarbeit von *Th. Umiker*)

Allgemeines. Die apparativen Bedingungen zur Aufnahme der IR-, NMR- und Massenspektren (MS.) sind voranstehend [7] beschrieben worden. Die NMR-Spektren wurden in CCl_4 bzw. CDCl_3 mit $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ (= 0 ppm) als interner Standard aufgenommen. Alle gas-chromatographischen (GC.) Trennungen sind in einem *Varian* Gas-Chromatographen, Modell A-700, an 3 m langen Glaskolonnen ($\varnothing \sim 2$ mm, Flow 15 ml/ N_2 /Min.) durchgeführt worden. Verwendete stationäre Phasen und Temperaturen: a) Carbowax 20 M, 15% auf Chromosorb W 95 (= polar) bei 110° und b) Silicon SOMB-30, 15% auf Chromosorb W 95 (= apolar) bei 140°.

1. Darstellung der Äthynyl-dihydrojonole **1, **2** und **3**.** Das unseren Untersuchungen zugrunde liegende 7,8-Dihydro- β -jonon wurde durch Cyclisierung von Geranylaceton [12] oder partielle Hydrierung von β -Jonon [13] hergestellt. 7,8-Dihydro- α -jonon (**16**) [14] und 7,8-Dihydro- γ -jonon [4] wurden nach Literaturangaben aus den entsprechenden Jononen bereitet.

Zur Darstellung grösserer Mengen Äthinylierungsprodukt wendeten wir die Methode von *Ziegenbein* [15] an. Danach wurden die Dihydrojonone in getrennten Operationen mit Natriumacetylid umgesetzt, das aus gasförmigem Acetylen und einer frisch bereiteten Natriumdispersion in Toluol hergestellt worden war. Auf diese Weise erreichte man mit allen drei Dihydrojononen Umsätze in Ausbeuten bis zu 85%. Die Äthinylierungsprodukte **1-3** wurden durch Destillation in reiner Form gewonnen.

a) *Äthynyl-dihydro- β -jonol (1)* wurde in einer früheren Arbeit analytisch charakterisiert [2].

b) *Äthynyl-dihydro- α -jonol (2)*: $n_D^{20} = 1,4899$; $d_4^{20} = 0,9352$. – IR.: 3450 (OH), 3300 und 2105 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 808 bzw. 815 ($\text{C}=\text{C}$). – NMR. (CCl_4 , 60 MHz): 0,89 und 0,95/2s/6H($\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 1,44/s/3H(HOCCCH_3); 1,7/d/J = $\sim 2/3$ H($\text{CH}=\text{CCH}_3$); 2,3/s/1H($\text{C}\equiv\text{CH}$); 5,26/m/1H($\text{C}=\text{CH}$). – MS.: M^+ 220 (0); m/e : 202 (2), 187 (8), 149 (37), 136 (100), 121 (80), 107 (35), 93 (62), 81 (69), 43 (75).

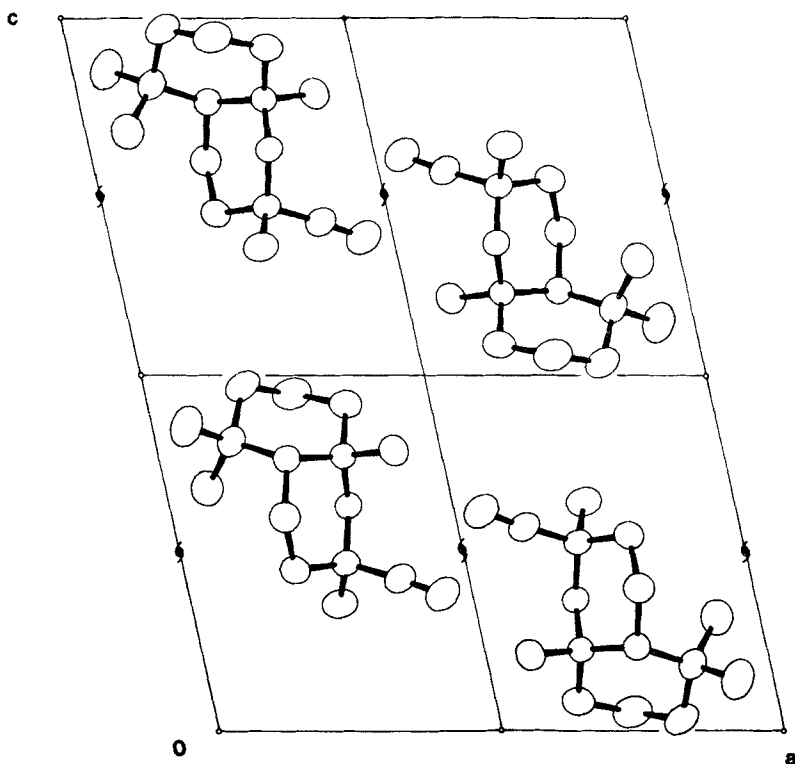


Fig. 3. Packungsdiagramm von **7** in der Projektion parallel **b**

c) Äthynyl-dihydro- γ -jonol (**3**): $n_D^{20} = 1,4880$; $d_4^{20} = 0,9327$. - IR.: 3420 (OH), 3280 und 2100 ($C\equiv CH$), 3080, 1645 und 885 ($C=CH_2$). - NMR. (CCl_4 , 60 MHz): 0,87 und 0,95/2s/6H($C(CH_3)_2$); 1,42/3H($HOCCH_3$); 2,3/1H($C\equiv CH$); 4,51 bzw. 4,71/2m/2H($C=CH_2$). - MS.: M^+ 220 (>1); m/e : 205 (6), 202 (5), 187 (30), 136 (34), 121 (42), 109 (46), 93 (55), 81 (47), 69 (100), 43 (90), 41 (75).

Darstellung der Dehydro-capparapioxide 4-7. In Anlehnung an die frühere Vorschrift [2] wurden jeweils ein Teil der Äthynyl-derivate **1**, **2** bzw. **3** mit 0,2 Teilen $SnCl_4$ (Fluka) in 100 Teilen trockenem CH_2Cl_2 bei -20° vermischt, bei der gleichen Temperatur aufbewahrt und der Fortgang der Cyclisierungsreaktion durch GC. kontrolliert. Im allgemeinen war eine vollständige Umsetzung nach 2-3 Tagen erreicht.

Die gebildeten Oxide wurden nach Auswaschen der Lösung mit Wasser und Eindampfen durch Destillation i. HV. vorgereinigt, in Petroläther 30-50°/Diäthyläther 95:5 an der 10fachen Menge Silikagel (Aktivität 1) chromatographiert und schliesslich durch GC. zunächst mit einer Carbowax-, darauf mit einer Silikonkolonne vollständig rein isoliert.

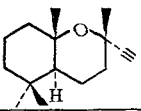
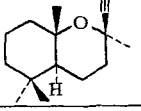
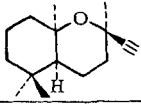
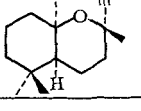
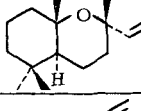
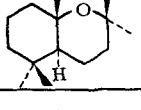
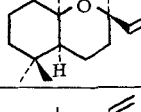
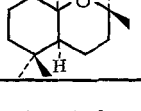
Die relativen Retentionszeiten (Rt) der Oxide **4-7** an der Chromatographie-Kolonnen (Silikagel) entsprechen der Reihenfolge: **4** > **5** > **6** > **7**.

Aus 5 g Alkohol **1** erhielten wir auf diese Weise nach 48 Std. Reaktionsdauer 2,3 g (46%) Gemisch der Oxide **4**, **5**, **6** und **7** im Verhältnis von $\sim 16:80:1:3$ (Schema 1). 5 g Alkohol **2** lieferten dagegen bei gleichen Cyclisierungsbedingungen 2,89 g (58%) Gemisch mit den Oxiden **4-7** im Verhältnis von 6:25:40:29 (Schema 1), während mit 5 g Alkohol **3** die Ausbeute wiederum auf 2,12 g (42%) zurückfiel unter Entstehung der Oxide **4-7** im Verhältnis von 20:24:29:27 (Schema 1).

Analytische Eigenschaften der Dehydro-caparrapioxide 4-7. - a) Dehydro-oxid **4**: Rt = 9,5 Min. (SOMB) bzw. 7 Min. (Carbowax). - IR.: 3280 und 2100 ($C\equiv CH$). - MS.: M^+ 220 (2); m/e : 205 (17), 194 (15), 161 (13), 135 (13), 124 (28), 109 (100), 95 (28), 81 (36), 69 (41), 43 (92). - Das NMR.-Spektrum wurde bereits früher beschrieben [2]; vgl. nachfolgende Tabelle.

b) *Dehydro-oxid 5*: Rt = 11 Min. (SOMB) bzw. 7,5 Min. (Carbowax); Smp. 38–39°. – IR.: 3285 und 2100 (C≡CH). – MS.: M^+ 220 (2); m/e : 205 (22), 194 (12), 177 (6), 161 (10), 135 (13), 124 (40), 109 (100), 95 (28), 81 (38), 69 (44), 43 (95). – Das NMR.-Spektrum wurde bereits beschrieben [2]; vgl. Tabelle 2.

Tabelle 2. 90 MHz ^1H -NMR.-Spektren (CDCl_3) der Verbindungen 4–11. Die chemischen Verschiebungen sind in δ (ppm) und die Kopplungskonstanten (J) in Hz angegeben

	$\text{C}(\text{CH}_3)_2$	OCCH_3	$\text{OC}(\text{C}=\text{C})\text{CH}_3$	$\text{C}(\text{I})-\text{H}_{\text{ax}}$	$\text{C}=\text{CH}$	$\text{OC}(\text{C}=\text{C})\text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array}$
 4	0,76 0,86 2 s/6 H	1,2 s/3 H	1,46 s/3 H		2,34 s/1 H				
 5	0,75 0,86 2 s/6 H	1,51 s/3 H	1,44 s/3 H		2,33 s/1 H				
 6	0,89 1,06 2 s/6 H	1,31 s/3 H	1,43 s/3 H	2,78 br. m/1 H	2,33 s/1 H				
 7	0,93 1,0 2 s/6 H	1,54 s/3 H	1,46 s/3 H		2,34 s/1 H				
 8	0,8 0,87 2 s/6 H	1,3 s/3 H				1,3 s/3 H	5,15 d, d/1 H $J = 17$ $J' = 2$	4,94 d, d/1 H $J = 10$ $J' = 2$	5,91 d, d/1 H $J = 17$ $J' = 10$
 9	0,74 0,9 2 s/6 H	1,15 s/3 H				1,24 s/3 H	4,98 d/1 H $J = 17,5$	4,94 d/1 H $J = 10$	6,05 d, d/1 H $J = 17,5$ $J' = 10$
 10	0,9 1,1 2 s/6 H	1,16 s/3 H				1,36 s/3 H	4,91 d/1 H $J = 16$	4,95 d/1 H $J = 12$	5,96 d, d/1 H $J = 16$ $J' = 12$
 11	1,0 1,05 2 s/6 H	1,21 s/3 H				1,29 s/3 H	5,03 d, d/1 H $J = 17$ $J' = 1,5$	4,91 d, d/1 H $J = 11$ $J' = 1,5$	5,99 d, d/1 H $J = 17$ $J' = 11$

c) *Dehydro-oxid 6*: Rt = 10,5 Min. (SOMB) bzw. 7 Min. (Carbowax). – IR.: 3280 und 1095 (C≡CH). – NMR. vgl. Tabelle 2. – MS.: M^+ 220 (<1); m/e : 205 (10), 194 (6), 181 (28), 163 (3), 153 (11), 135 (13), 109 (100), 81 (30), 77 (20), 69 (36), 55 (28), 43 (78).

d) *Dehydro-oxid 7*: Rt = 10,5 Min. (SOMB) bzw. 6,5 Min. (Carbowax); Smp. 60° (Hex.). – IR.: 3280 und 2090 (C≡CH). – NMR. vgl. Tabelle 2. – MS.: M^+ 220 (1); m/e : 205 (14), 194 (7), 177 (7), 124 (17), 109 (100), 95 (18), 81 (25), 69 (27), 43 (65).

3. Darstellung der Caparrapioxide 8–11. Die vier diastereoisomeren Dehydrooxide 4–7 wurden in getrennt durchgeführten Operationen in Gegenwart von *Lindlar*-Katalysator (*Fluka*)

hydriert. In einer automatischen Schüttelapparatur wurde die jeweilige Acetylenverbindung in der zehnfachen Menge Äthanol gelöst und mit Wasserstoff unter 1 atü behandelt. Während die *trans*-Verbindungen **4** und **5** leicht und annähernd quantitativ [2] in die beiden Caparrapioxide **8** bzw. **9** übergingen, verlief die katalytische Hydrierung der beiden *cis*-Isomeren **6** und **7** schleppend und teilweise unter Aufnahme von mehr als 1 Mol.-Äquiv. Wasserstoff. So musste zur Reindarstellung von **10** und **11** eine relativ aufwendige gas-chromatographische Isolierungsmethode unter Verwendung einer polaren (Carbowax) und unpolaren Kolonne (Silicon) eingesetzt werden.

a) *Caparrapioxid (8)*: Rt = 10 Min. (SOMB) bzw. 6,5 Min. (Carbowax). – IR. und MS. wurden bereits früher beschrieben [2]. – NMR. vgl. Tabelle 2 und Fig. 4.

b) *8-epi-Caparrapioxid (9)*: Rt = 11,5 Min. (SOMB) bzw. 7 Min. (Carbowax). – IR. und MS. wurden bereits früher beschrieben [2]. – NMR. vgl. Tab. 2 und Fig. 4.

c) *8,10-di-epi-Caparrapioxid (10)*: Rt = 10 Min. (SOMB) bzw. 6 Min. (Carbowax). – IR.: 3080, 1635, 990 und 910 (1820) (CH=CH₂). – NMR. vgl. Tab. 2 und Fig. 4. – MS.: M⁺ 222 (1); m/e: 207 (36), 179 (25), 109 (74), 95 (37), 81 (73), 68 (65), 55 (55), 43 (100).

d) *10-epi-Caparrapioxid (11)*: Rt = 10 Min. (SOMB) bzw. 5,8 Min. (Carbowax). – IR.: 3080, 1640, 990 und 910 (1820) (CH=CH₂). – NMR. vgl. Tab. 2 und Fig. 4. – MS.: M⁺ 222 (1); m/e: 207 (48), 179 (18), 109 (76), 81 (90), 68 (66), 55 (55), 43 (100).

4. Darstellung der Dihydro-caparrapioxide 12–15 durch Perhydrierung der Dehydroverbindungen 4–7. Benutzte man zur katalytischen Hydrierung der Dehydro-caparrapioxide **4–7** Raney-Nickel als Katalysator, so erfolgte erwartungsgemäss in allen Fällen rasche Absorption von 2 Mol.-Äquiv. H₂ und annähernd quantitative Bildung der Dihydro-caparrapioxide **12–15**. Die in äthanolischer Lösung unter 1 atü H₂ ausgeführten Hydrierungen lieferten nach Destillation in Ausbeuten von jeweils über 90% sofort die Perhydroverbindungen mit folgenden spektroskopischen Daten:

a) *Dihydro-caparrapioxid (12)*. NMR. (CCl₄, 60 MHz): 0,8|t|J = ~7/3 H(CH₂CH₃); 0,73 und 0,86|2s/6H(C(CH₃)₂); 1,12 und 1,2|2s/6H(O(CCH₃)₂). – MS.: M⁺ 224 (<1); m/e: 209 (15), 195 (53), 177 (85), 137 (28), 109 (70), 69 (75), 41 (100).

b) *8-epi-Dihydro-caparrapioxid (13)*. NMR. (CCl₄, 60 MHz): 0,97|t|J = ~6/3 H(CH₂CH₃); 0,77 und 0,88|2s/6H(C(CH₃)₂); 1,01 und 1,21|2s/6H(O(CCH₃)₂). – MS.: M⁺ 224 (<1); m/e: 209 (8), 195 (74), 177 (80), 109 (50), 95 (36), 81 (37), 69 (69), 43 (100).

c) *8,10-di-epi-Dihydro-caparrapioxid (14)*. NMR. (CCl₄, 60 MHz): 0,82|t|J = ~6/3 H(CH₂CH₃); 0,94 und 1,0|2s/6H(C(CH₃)₂); 1,05 und 1,26|2s/6H(O(CCH₃)₂). – MS.: M⁺ 224 (<1); m/e: 209 (20), 195 (34), 177 (59), 137 (26), 109 (52), 81 (37), 69 (63), 55 (53), 43 (100).

d) *10-epi-Dihydro-caparrapioxid (15)*. NMR. (CCl₄, 60 MHz): 0,82|t|J = ~6/3 H(CH₂CH₃); 0,9 und 1,05|2s/6H(C(CH₃)₂); 1,09 und 1,23|2s/6H(O(CCH₃)₂). – MS.: M⁺ 224 (1); m/e: 209 (12), 195 (40), 177 (66), 109 (45), 95 (33), 81 (35), 69 (60), 55 (50), 43 (100).

5. 9-Vinyl-7,8-dihydro- α -jonol (17). Zu einer aus 1,28 g Vinylbromid (*Aldrich*) und 0,29 g Magnesiumspänen in 10 ml abs. Tetrahydrofuran unter N₂ hergestellten *Grignard*-Lösung tropfte man bei RT. 1,94 g 7,8-Dihydro- α -jonon (**16**) [12], erhitze anschliessend 30 Min. lang auf ca. 50–55° und arbeitete wie üblich durch Zugabe von konz. NH₄Cl-Lösung und Extraktion mit Petroläther auf. Aus den vereinigten organischen Phasen erhielt man nach Trocknen mit Na₂SO₄, Eindampfen und Destillation im Kugelrohr 1,7 g **17**; Reinheit > 90%. – IR.: 3400 (OH assoz.), 3080, 1640, 990 und 915 (CH=CH₂). – NMR. (CCl₄, 90 MHz): 0,86 und 0,92|2s/6H(C(CH₃)₂); 1,29|s/3H(HOCCH₃); 1,67|br. d; J = 1,5|3H(C=CCH₃); 5,05|d × d; J = 10, J' = 2|1H $\left(\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H} \end{array} \right)$; 5,19|d × d; J = 17, J' = 2|1H $\left(\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H} \end{array} \right)$; 5,29|br. s|1H(C=CH); 5,93|d × d; J = 17, J' = 10|1H $\left(\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H} \end{array} \right)$. – MS.: M⁺ 222 (0); m/e: 204 (2), 136 (100), 123 (55), 107 (28), 93 (50), 81 (56), 71 (55), 43 (45).

6. trans-4,5-Epoxy-9-vinyl-7,8-dihydro- α -jonon (18). Eine Lösung von 6,65 g **17** in 30 ml CH₂Cl₂ tropfte man unter Kühlung zu einer Suspension von 6,5 g *m*-Chlorperbenzoesäure (85proz.) in 50 ml CH₂Cl₂ und liess über Nacht rühren. Dann wurde die Lösung filtriert, mehrere Male mit verd. Na₂CO₃-Lösung ausgewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand (roh 7,5 g) destillierten im Kugelrohr bei 10⁻² Torr 6,9 g (~96%) GC.-einheitliches

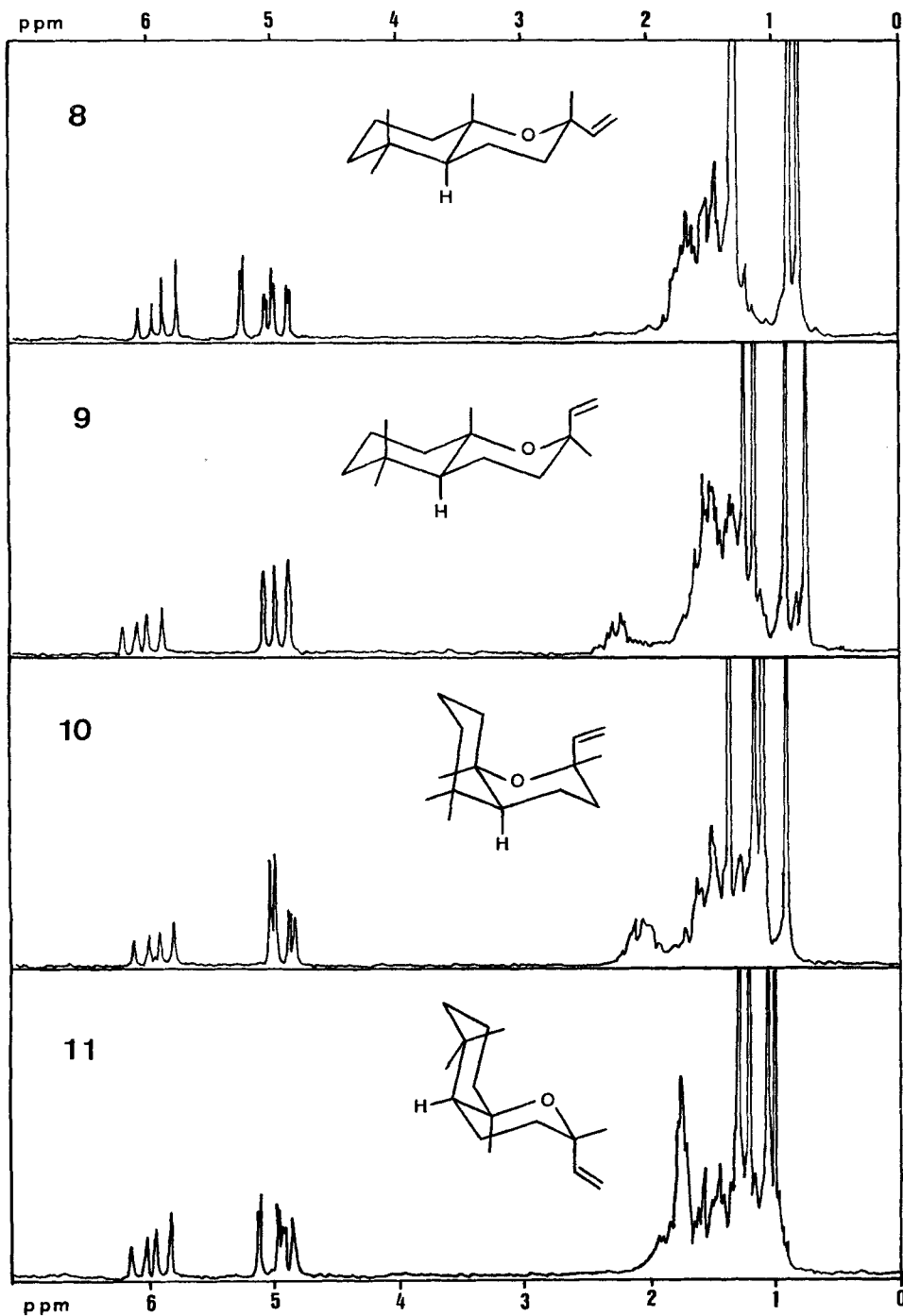


Fig. 4. 90 MHz $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (CDCl_3) der Verbindungen 8–11

reines Epoxid **18**. – IR.: 3400 (assoz. OH), 3080, 1645, 990 und 915 (CH=CH₂). – NMR. (CDCl₃, 90 MHz): 0,84 und 0,9/2s/6H(C(CH₃)₂); 1,33 und 1,36/2s/6H(HOCCH₃ und OCCH₃); 2,96/br. s/1H(O–CH); 5,07/s; $J = 10/1\text{H} \left(\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H} \end{array} \right)$; 5,22/d; $J = 17/1\text{H} \left(\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H} \end{array} \right)$; 5,97/d × d; $J = 17$, $J' = 10/1\text{H} \left(\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H} \end{array} \right)$. – MS.: M^+ 238 (0); m/e : 223 (4), 295 (7), 153 (18), 140 (20), 125 (22), 109 (25), 97 (30), 84 (55), 71 (80), 55 (55), 43 (100).

7. trans-5-Hydroxy-9-vinyl-tetrahydrojonol (19). 6 g Epoxid **18** wurden in 25 ml abs. Diäthyläther unter N₂ zu einer gut gerührten Mischung von 1,2 g LiAlH₄ in 25 ml Diäthyläther getropft und anschliessend 7 Std. unter Rückfluss gekocht, verd. NH₄Cl-Lösung zugesetzt, die ätherische Phase abtrennt, mit Wasser gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und i. V. eingedampft. Aus dem Produkt (roh 6,8 g) destillierten im Kugelrohr bei 130–140°/10⁻² Torr 5,7 g Diol **19** (Reinheit nach GC. ca. 78%). Eine durch GC. (1,5 m Carbowax-Kolonnen, 175°) gereinigte Probe zeigte: IR.: 3610 und 3450 (OH, frei u. assoz.), 3080, 1645, 990 und 915 (CH=CH₂). – NMR. (CDCl₃, 60 MHz): 0,86 und 0,98/2s/6H(C(CH₃)₂); 1,16/s/3H(HOCCH₃); 1,31/s/3H(HO–C(C=C)CH₃); 5,09/d; $J = 10/1\text{H} \left(\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H} \end{array} \right)$; 5,24/d; $J = 17/1\text{H} \left(\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H} \end{array} \right)$; 6,02/d × d; $J = 17$, $J' = 10/1\text{H} \left(\begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{H} \end{array} \right)$. – MS.: M^+ 240 (0); m/e : 222 (2), 207 (4), 137 (16), 124 (20), 109 (85), 96 (35), 81 (45), 71 (71), 55 (40), 43 (100).

8. Cyclisation von Diol 19 zu Caparrapioxid (8) und 8-epi-Caparrapioxid (9). 720 mg **25** wurden in 15 ml Nitropropan gelöst, bei 0–5° mit 10 ml HClO₄ (70proz.) versetzt und 1 Tag bei dieser Temperatur aufbewahrt. Dann wurde mit Äther verdünnt, mit NaHCO₃-Lösung neutral gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Durch Destillation im Kugelrohr gewann man 320 mg Produktgemisch, in dem die Oxide **8** und **9** laut GC.-Analyse (Bedingungen wie oben beschrieben) zu ca. 10 bzw. 5% enthalten waren. Sie wurden präparativ isoliert und durch Spektrenvergleich identifiziert. Die diastereomeren Oxide **10** und **11** waren darin nicht nachweisbar.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. H. Appel, C. J. W. Brooks & M. M. Campbell, *Perf. Essent. Oil Record* 1967, 776; C. W. J. Brooks & M. M. Campbell, *Phytochemistry* 8, 215 (1969).
- [2] R. C. Cookson & P. Lombardi, *Gazz. chim. ital.* 105, 621 (1975).
- [3] G. Ohloff & S. Mignat, *Liebigs Ann. Chem.* 652, 115 (1962).
- [4] R. Buchecker, R. Eglí, H. Regel-Wild, C. Tscharner, C. H. Eugster, G. Uhde & G. Ohloff, *Helv.* 56, 2548 (1973).
- [5] R. Hodges & R. J. Reed, *Tetrahedron* 10, 71 (1960).
- [6] G. Ohloff, *Liebigs Ann. Chem.* 617, 134 (1958).
- [7] G. Ohloff, W. Giersch, K. H. Schulte-Elte & C. Vial, *Helv.* 59, 1140 (1976).
- [8] J. G. Mursakulov, A. V. Semenovskiy, W. A. Smit & V. F. Kucherov, *Tetrahedron* 23, 1621 (1967); *Izv. Akad. Nauk SSSR* 9, 1601 (1963).
- [9] A. Eschenmoser, L. Ruzicka, O. Jeger & D. Arigoni, *Helv.* 38, 1890 (1955); P. A. Staäler, A. Eschenmoser, H. Schinz & G. Stork, *Helv.* 40, 2191 (1957).
- [10] G. Stork & A. W. Burgstahler, *J. Amer. chem. Soc.* 77, 5068 (1955); G. Stork & H. Conroy, *ibid.* 73, 4748 (1951).
- [11] A. J. C. Wilson, *Nature* 150, 151 (1942).
- [12] J. Karle & I. L. Karle, *Acta crystallogr.* 21, 849 (1966).
- [13] J. D. Dunitz & P. Seiler, *Acta crystallogr. B* 29, 589 (1973).
- [14] K. H. Schulte-Elte & G. Ohloff, *Helv.* 58, 18 (1975).
- [15] P. Lombardi, *Gazz. chim. ital.* 104, 867 (1974).
- [16] Y. R. Naves, *Helv.* 32, 1064 (1949).
- [17] W. Ziegenbein, «Äthinylierung und Alkinylierung», Monographien zu Angewandte Chemie und Chemie-Ingenieur-Technik, Nr. 79, S. 9, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1963.