

69. Synthese von *endo*- und *exo*-1,3-Dimethyl-2,9-dioxa-bicyclo[3.3.1]nonan

von Hans Gerlach und Peter Künzler

Laboratorium für Organische Chemie
der Eidgenössischen Technischen Hochschule Zürich, CH-8092 Zürich

(31. I. 77)

Synthesis of *endo*- and *exo*-1,3-dimethyl-2,9-dioxabicyclo[3.3.1]nonane

Summary

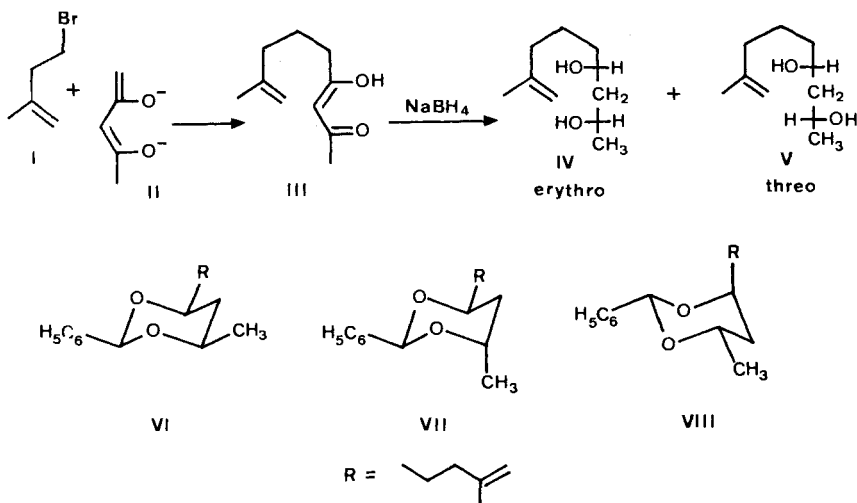
The synthesis of a host-specific substance in norway spruce infested by *Trypodendron lineatum* OLIV. is described (*cf. scheme 1 and 2*). Alkylation of the acetyl-acetone di-anion (II) with 3-methyl-3-buten-1-yl-bromide (I) followed by sodium borohydride reduction yields *erythro*- and *threo*-8-methyl-8-nonen-2,4-diol (IV and V) which are separated by chromatography. Their configurations were established by converting them under equilibrium conditions into one (VI) or two (VII and VIII) benzal derivatives. Oxidative cleavage with ozone of the terminal double bond in the *erythro* diol IV produces a dihydroxy ketone IX which spontaneously cyclizes to *endo*-1,3-dimethyl-2,9-dioxa-bicyclo[3.3.1]nonane (X). The *threo* diol V is converted by the same reaction sequence exclusively into *exo*-1,3-dimethyl-2,9-dioxa-bicyclo[3.3.1]nonane (XII). Comparison of the NMR. data of the two acetals X and XII with that of the natural product establishes the *endo* configuration of the latter. A second, more convenient, synthesis of a mixture of the acetals X and XII starting from the bromo-acetal XIII is also reported.

Kürzlich isolierten Heemann & Francke [1] aus Rottannen, welche von Borkenkäfern der Art *Trypodendron lineatum* OLIV. befallen waren, 0,6 mg eines möglicherweise primären Lockstoffes (vgl. [2]) und charakterisierten ihn durch das NMR.- und Massenspektrum. Dieselbe Verbindung entsteht in kleiner Ausbeute beim Erhitzen eines Gemisches von Methylvinylketon mit 1-Penten-4-ol. Deshalb schlagen die Autoren für den Naturstoff die Konstitution eines 1,3-Dimethyl-2,9-dioxabicyclo[3.3.1]nonans vor. Dieser Konstitutionsformel entsprechen zwei Enantiomerenpaare mit *endo*- und *exo*-Anordnung der 3-Methylgruppe. In der vorliegenden Mitteilung soll eine Synthese des racemischen *endo*- und *exo*-1,3-Dimethyl-2,9-dioxabicyclo[3.3.1]nonans (X und XII) beschrieben werden, welche die Konfiguration der beiden Verbindungen eindeutig festlegt. Eine zweite, hier beschriebene Synthese soll es erlauben, genügende Mengen reines Material für biologische Versuche herzustellen.

Acetylaceton lässt sich analog wie Acetessigester (vgl. [3]) mit je einem Äquivalent Natriumhydrid und Butyllithium in das Di-anion II überführen, welches mit 3-Methyl-

3-buten-1-yl-bromid (I) selektiv in 1-Stellung alkyliert werden kann. Reduziert man das so hergestellte 8-Methyl-8-nonen-2,4-dion (II) mit Natriumborhydrid, so entstehen die konfigurationsisomeren 8-Methyl-8-nonen-2,4-diole (IV und V), die sich durch Chromatographie trennen lassen. Die *threo*- bzw. *erythro*-Konfiguration der beiden Diole IV und V lässt sich aufgrund ihres unterschiedlichen Verhaltens bei der säurekatalysierten Acetalbildung mit Benzaldehyd ermitteln¹⁾ (vgl. *Schema 1*). Unter

Schema 1



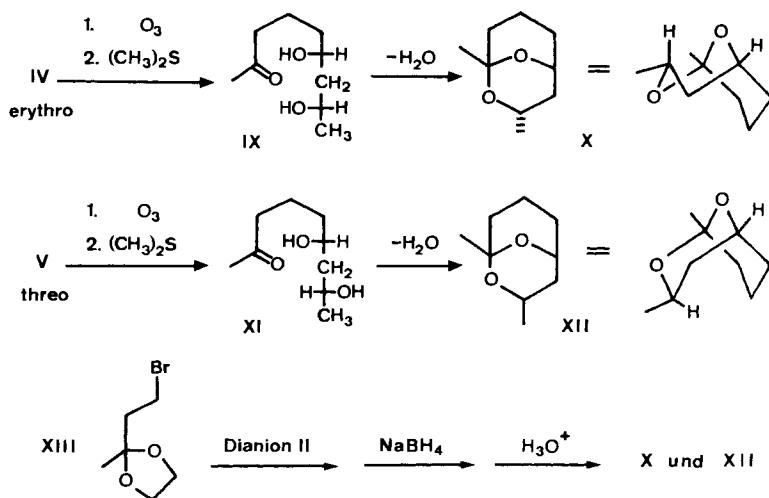
Gleichgewichtsbedingungen entsteht bei dieser Reaktion aus dem Diol IV mit *erythro*-Konfiguration nur eine Benzalverbindung VI²⁾, während das *threo*-Diol V in zwei konfigurationsisomere Benzalverbindungen VII und VIII übergeführt wird, die sich im Gemisch durch ihre charakteristischen NMR.-Signale nachweisen lassen (vgl. exper. Teil).

Um zu den bicyclischen Acetalen X und XII zu gelangen, wird die C,C-Doppelbindung in IV und V durch Ozon oxydativ gespalten. Die entstandenen Dihydroxyketone IX und XI wandeln sich, spontan in einigen Stunden, säurekatalysiert in wenigen Minuten, unter Wasserabspaltung in die konfigurationsisomeren 1,3-Dimethyl-2,9-dioxa-bicyclo[3.3.1]nonane X und XII um (vgl. *Schema 2*). Aus dem Diol IV mit *erythro*-Konfiguration entsteht in dieser Reaktionssequenz ausschliesslich das bicyclische Acetal X mit *endo*-Konfiguration der 3-Methylgruppe; aus dem *threo*-Diol V das bicyclische Acetal XII mit *exo*-ständiger 3-Methylgruppe. Durch diese Überführungen ist die Konfiguration der *endo*- und *exo*-1,3-Dimethyl-2,9-dioxa-bicyclo[3.3.1]nonane (X und XII) eindeutig festgelegt.

1) Diese chemische Methode ist schon zur Konfigurationsbestimmung des *erythro*- und *threo*-1-Octen-5,7-diols benutzt worden [4]. Im Anhang zur erwähnten Mitteilung werden die Voraussetzungen für eine Anwendung der Methode eingehend diskutiert.

2) Beim zweiten möglichen konfigurationsisomeren Acetal wären die Alkylsubstituenten in der Sesselkonformation mit äquatorialer Phenylgruppe in der gespannten 1,3-diaxialen Lage. Dieses Acetal entsteht deshalb unter Gleichgewichtsbedingungen nicht in nachweisbarer Menge.

Schema 2



Die NMR.-Spektren der zwei bicyclischen Acetale X und XII in $CDCl_3$ unterscheiden sich in charakteristischer Weise vor allem im Gebiet der Signale des Wasserstoffs an C(3) und des Brücken-Wasserstoffatoms an C(5). Beim Isomeren X mit *endo*-Konfiguration absorbiert das Wasserstoffatom neben der Methylgruppe bei $\delta = 3,95$, während das entsprechende Wasserstoffatom im Isomeren XII mit *exo*-Konfiguration der Methylgruppe bei $\delta = 4,58$ absorbiert³⁾ (vgl. exper. Teil). In den Massenspektren zeigen die Konfigurationsisomeren X und XII geringe, aber charakteristische Unterschiede in der Intensität einzelner Signale (vgl. exper. Teil). Vergleicht man die gefundenen Daten mit denjenigen, welche für das Naturprodukt angegeben werden (vgl. [1]), so findet man beim *endo*-1,3-Dimethyl-2,9-dioxa-bicyclo[3.3.1]nonan eine bessere Übereinstimmung. Die *endo*-Konfiguration des Naturstoffes soll durch einen biologischen Feldversuch mit den synthetischen Acetalen X und XII überprüft werden.

Die bicyclischen Acetale X und XII sind durch Chromatographie an Kieselgel erstaunlich leicht präparativ trennbar. Diese Tatsache ermöglicht eine Synthese, bei der man anstelle des 2-Methyl-1-butenyl-4-bromids (I), das Bromo-äthylenacetal XIII einsetzt. Das rohe Alkylierungsprodukt wird mit $NaBH_4$ zu den Äthylenacetalen der 8-Oxo-2,4-nonandiole (IX und XI) reduziert, die in saurer wässriger Lösung zuerst hydrolysiert werden und anschließend, intramolekular, die bicyclischen Acetale X und XII im Verhältnis 4:1 bilden.

³⁾ Da in beiden Verbindungen die Spin-Spin-Kopplungskonstanten zwischen dem Wasserstoff an C(3) und den beiden Methylenwasserstoffen an C(4) praktisch gleich gross sind, ist es kaum möglich, aufgrund des NMR.-Spektrums allein, die Konfiguration der zwei bicyclischen Acetale abzuleiten. Das Auftreten einer grossen (10 Hz) und einer kleinen (4 Hz) Kopplungskonstanten, nicht nur beim *exo*-Acetal XII, sondern auch beim *endo*-Acetal X, lässt sich am besten mit einer Twistwannen-Konformation des Acetalsechsrings bei X erklären (vgl. Schema 2).

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. Die IR.-Spektren (Absorptionsbanden in cm^{-1}) wurden auf einem *Perkin-Elmer-157G*-Spektrometer und die NMR.-Spektren auf einem *Varian-HA-100*-Spektrometer aufgenommen. Die Lage der Signale ist in δ -Werten (ppm) bezogen auf internes Tetramethylsilan angegeben; *s* = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *qa* = Quadruplett, *m* = Multiplett, *br.* = breite aufgelöste Signale, *J* = Kopplungskonstanten in Hz. Die Massenspektren wurden mit einem *Hitachi-Perkin-Elmer-RMU-6D*-Spektrometer aufgenommen. Die Spaltprodukte sind in Einheiten von *m/e* und die Intensität der Signale in Prozent (bezogen auf das intensivste Signal) in Klammern angegeben.

Für die Säulenchromatographie wurde Kieselgel *Merck* der Korngrösse 0,06–0,2 mm verwendet. Gas-chromatographische Analysen (GC.) wurden mit dem *Carlo Erba-Fractovap Mod. G.1* (Flammenionisations-Detektor; 20 m Glaskapillare, beschichtet mit *Ucon HB*; Helium als Trägergas) bei der angegebenen Temperatur durchgeführt.

3-Methyl-3-buten-1-yl-bromid (I). Hergestellt nach [5] aus 3-Methyl-3-buten-1-ol (*BASF*), Sdp. 112–115°/720 Torr. – NMR. (CCl_4): 1,75 (*s*, 3H); 2,53 (*t*, 2H); 3,38 (*t*, 2H); 4,7–4,8 (*br.*, 2H).

8-Methyl-8-nonen-2,4-dion (III). 5,0 g (50 mmol) Acetylaceton und 2 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid wurden bei 0° zu 1,35 g (56 mmol) NaH in 125 ml trockenem Tetrahydrofuran gegeben und nach 10 Min. Rühren 25,5 ml (56 mmol) 2,2M Butyllithium in Hexan hinzugetropt. Nach weitem 10 Min. Rühren bei 0° wurden tropfenweise 8,2 g (55 mmol) 3-Methyl-3-buten-1-yl-bromid zugegeben und anschliessend weitere 20 Min. gerührt. Dann wurde i.V. eingengt, mit H_2SO_4 angesäuert, zwischen Benzol und Wasser verteilt, und der Rückstand der Benzolschichten an 300 g Kieselgel mit Hexan/Äthylacetat 4:1 chromatographiert: 3,21 g vom Sdp. $\sim 100^\circ/9$ Torr. – NMR. (CCl_4): 1,6–2,3 (*br.*, 6H); 1,72 (*s*, 3H); 2,00 (*s*, 3H); 4,6–4,7 (*br.*, 2H); 5,37 (*s*, 1H); 15,3 (1H). – MS.: 168 (M^+ , 10).

threo- und erythro-8-Methyl-8-nonen-2,4-diol (IV und V). Zu 1,89 g (50 mmol) NaBH_4 in 15 ml 0,05N KOH wurden bei 20° unter Rühren 6,42 g (37 mmol) 8-Methyl-8-nonen-2,4-dion getropft. Nach 30 Min. bei 50° wurden 15 ml Glycerin zugegeben und 30 Min. auf 80° erwärmt, dann die heisse Lösung mit 100 ml Wasser verdünnt und mit Äthylacetat extrahiert. Der Rückstand der organischen Schichten (6 g) wurde an 600 g Kieselgel mit Hexan/Äthylacetat 1:4 chromatographiert: 980 mg Diol, Rf 0,54, mit *erythro*-Konfiguration (vgl. unten), 3370 mg Mischfraktionen und 1100 mg Diol, Rf 0,45, mit *threo*-Konfiguration (vgl. unten).

erythro-8-Methyl-8-nonen-2,4-diol (IV): Rf 0,54, Hexan/Äthylacetat 1:4, Sdp. $\sim 150^\circ/10$ Torr. – NMR. (CCl_4): 1,19 (*d*, $J=6$, 3H); 1,3–1,6 (*br.*, 6H); 1,70 (*s*, 3H); 2,9–3,1 (*br.*, 2H); 3,6–4,1 (*br.*, 2H); 4,62 (2H). – MS.: 154 ($M^+ - 18,2$).

$\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (172,26) Ber. C 69,72 H 11,70% Gef. C 69,74 H 11,59%

Das Benzalderivat wurde analog wie bei [4] hergestellt und zeigte im NMR. (CCl_4) die Signale einer einheitlichen Verbindung: z. B. bei $\delta = 1,26$ (*d*, $J=6$, 3H) ein Dublett für die eine Methylgruppe und bei 5,32 (*s*, 1H) ein Singulett für das Aldehydacetal-Wasserstoffatom.

threo-8-Methyl-8-nonen-2,4-diol (V): Rf 0,45, Hexan/Äthylacetat 1:4, Sdp. $\sim 150^\circ/10$ Torr. – NMR. (CCl_4): Signalstellen praktisch gleich wie beim *erythro*-Isomeren. – MS.: 154 ($M^+ - 18,1$).

$\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (172,26) Ber. C 69,72 H 11,70% Gef. C 69,74 H 11,90%

Das Benzalderivat wurde analog wie bei [4] hergestellt und zeigte die Signale von zwei Verbindungen: z. B. bei 1,24 (*d*, $J=6$, 1,8H) und 1,44 (*d*, $J=6$, 1,2H) 2 Dublette für die jeweilige Methylgruppe und bei 5,62 (*s*, 0,6H) und 5,66 (*s*, 0,4H) zwei Singulette für das jeweilige Aldehydacetal-Wasserstoffatom.

endo- und exo-1,3-Dimethyl-2,9-dioxa-bicyclo[3.3.1]nonan (X und XII). Durch eine Lösung von 1,72 g der Diole IV und V in 30 ml Methanol wurde bei -78° ein Ozon/Sauerstoff-Gemisch bis zur Blaufärbung durchgeleitet und anschliessend 1,5 ml Dimethylsulfid zugegeben. Nach 15 Min. bei -78° und 2 Std. bei RT. wurde das Lösungsmittel i.V. entfernt, durch 50 ml Benzol ersetzt, 18 mg *p*-Toluolsulfonsäure zugegeben, 30 Min. auf 60° erhitzt und dann die erkaltete Lösung mit 2N KOH extrahiert. Der Rückstand der Benzolschicht, 1,18 g, wurde an 105 g Kieselgel mit Hexan/Äthylacetat 4:1 chromatographiert: 450 mg Acetal X mit Rf 0,55 und 150 mg Acetal XII mit Rf 0,40. In einem separaten Experiment wurde gezeigt, dass das Acetal mit Rf 0,55 aus *erythro*-8-Methyl-8-

nonen-2,4-diol (IV) entsteht. Es handelt sich deshalb um *endo*-1,3-Dimethyl-2,9-dioxa-bicyclo[3.3.1]nonan (X). – IR. (CCl₄): u. a. 1460, 1445. – NMR. (CDCl₃): 1,20 (*d*, *J*=6, 3H); 1,26 (*s*, 3H); 1,2–2,3 (br., 8H); 3,95 (*m*, 1H); 4,26 (*m*, 1H). Das Signal des H an C(3) bei $\delta=3,95$ vereinfacht sich durch Einstrahlen der Frequenz des Methylsignals bei $\delta=1,20$ zu einem Doppeldublett (*J*₁=10, *J*₂=4 Hz). – MS.: 156 (*M*⁺, 10), 114 (29), 99 (3), 87 (33), 81 (13), 71 (15), 68 (11), 67 (6), 58 (15), 55 (7), 54 (6), 43 (100).

C₉H₁₆O₂ (156,23) Ber. C 69,19 H 10,32% Gef. C 69,08 H 10,62%

Das Acetal mit Rf 0,40 entsteht analog aus dem *threo*-Diol V und ist deshalb das *exo*-1,3-Dimethyl-2,9-dioxa-bicyclo[3.3.1]nonan (XII). – IR. (CCl₄): u. a. 1475 (flagpole interaction), 1445. – NMR. (CDCl₃): 1,17 (*d*, *J*=6, 3H), 1,31 (*s*, 3H), 1,44–2,35 (br., 8H), 4,21 (*m*, 1H), 4,58 (*m*, 1H). Das Signal des H an C(3) bei $\delta=4,58$ vereinfacht sich durch Einstrahlen der Frequenz des Methylsignals bei $\delta=1,17$ zu einem Doppeldublett (*J*₁=10, *J*₂=4 Hz). – MS.: 156 (*M*⁺, 7), 114 (32), 99 (7), 87 (30), 81 (15), 71 (19), 68 (12), 67 (7), 58 (18), 55 (8), 54 (7), 43 (100).

C₉H₁₆O₂ (156,23) Ber. C 69,19 H 10,32% Gef. C 69,23 H 10,43%

1-Brom-3-butanon-äthylenacetal (XIII). Ein Äqu. gasförmiges HBr wird bei –78° in Methylvinylketon eingeleitet und das rohe 1-Brom-3-butanon bei 0° mit 2 Äqu. Äthylenglykol und 1 Mol % *p*-Toluolsulfonsäurehydrat versetzt. Dann wird die Mischung in der 5fachen Menge Acetonitril gelöst, i. V. eingedampft und dieser Prozess 2mal wiederholt. Anschliessend wird zwischen Hexan und 2N KOH verteilt, die Hexanschicht i. V. eingeengt und das rohe Acetal XIII i. V. destilliert; Sdp. 64–68°/9 Torr (Lit. [6], Sdp. 76°/11 Torr). – NMR. (CCl₄): 1,30 (*s*, 3H); 2,20 (*m*, 2H); 3,36 (*m*, 2H); 3,95 (4H).

endo- und *exo*-1,3-Dimethyl-2,9-dioxa-bicyclo[3.3.1]nonan (X und XII) aus *1-Brom-3-butanon-äthylenacetal* (XIII). 2,5 g (25 mmol) Acetylaceton und 2 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid wurden bei 0° zu 0,68 g (28 mmol) NaH in 60 ml trockenem Tetrahydrofuran gegeben und nach 15 Min. Rühren 11,5 ml (26,5 mmol) 2,3M Butyllithium in Hexan zugetropft. Nach weitem 15 Min. bei 0° wurden tropfenweise 5,45 g (28 mmol) 1-Brom-3-butanon-äthylenacetal zugegeben und 1 Std. weiter gerührt. Dann wurde i. V. eingeengt, 15 ml 2N H₂SO₄ zugegeben, zwischen Benzol und Wasser verteilt, und der Rückstand der Benzolphasen (4 g) bei 20° in eine Lösung von 0,8 g (20 mmol) NaBH₄ in 20 ml 0,05N KOH und 20 ml CH₃OH getropft. Nach 30 Min. bei 50° wurden 8 ml Glycerin zugegeben, 30 Min. auf 80° erhitzt, dann 80 ml 2N H₂SO₄ und 40 ml Hexan zugegeben und 1 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten wurde die Hexanschicht abgetrennt und das Lösungsmittel i. V. entfernt. Rückstand 1,2 g (30%) (4:1)-Gemisch der Acetale X und XII. – Kapillar-GC. 70°, Retentionszeit 3 Min. (*endo*-Acetal X) und 4,2 Min. (*exo*-Acetal XII).

Die Elementaranalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der ETH (Leitung *W. Manser*) ausgeführt. Die NMR.-Spektren wurden unter Leitung von Herrn Prof. Dr. *J. F. M. Oth* aufgenommen. Für die massenspektroskopischen Analysen danken wir Herrn Prof. Dr. *J. Seibl*.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *V. Heemann & W. Francke*, Naturwiss. 63, 344 (1976).
- [2] *J. P. Vité & W. Francke*, Naturwiss. 63, 550 (1976).
- [3] *S. Huckin & L. Weiler*, J. Amer. chem. Soc. 96, 1082 (1974).
- [4] *H. Gerlach & H. Wetter*, Helv. 57, 2306 (1974).
- [5] *O. S. Bhanot & C. Phanindra*, J. chem. Soc. C 1968, 2583.
- [6] *L. Willimann & H. Schinz*, Helv. 32, 2151 (1949); vgl. auch *E. Brown & R. Dhal*, Bull. Soc. chim. France 1972, 4292.