

## Über eine neue Synthese von Desmethylambraoxid<sup>a, b</sup>

Gerhard Buchbauer\*, Vera M. Heneis<sup>1</sup>, Viktoria Krejci<sup>2</sup>, Claudia Talsky<sup>3</sup>  
und Hanneliese Wunderer<sup>4</sup>

Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Wien, A-1090 Wien, Österreich

(Eingegangen 11. März 1985. Angenommen 10. April 1985)

### *A New Synthesis of Desmethylambraoxide*

A new synthesis of the title compound starting from abietic acid is described. Regioselective osmylation of the  $\Delta^{13,14}$ -double bond of abietic acid methyl ester (**6**) and subsequent hydrogenation furnishes dihydrodihydroxyabietic acid methyl ester (**12**) with an *all-trans*-connection of the three rings. Periodate cleavage of **12** leads to **13** which can be transformed into the triester **14** by *Baeyer-Villiger* oxidation. The configuration of the aldehyde group in **13** as well of the formyloxy group in **14** has been ensured to be equatorial. *LAH*-reduction of **14** leads to the triol **16** which after cyclisation and reductive dehydroxylation furnishes the fragrance compound **4**.

(*Keywords: Abietic acid; Ambergris fragrance compound; Baeyer-Villiger oxidation; Decahydro-1-naphthalene-carboxylic acid derivatives; Dodecahydro-1H-naphtho[2,1—b]pyrane derivatives; Periodate cleavage; Reductive dehydroxylation; Regioselective osmylation*)

### Einleitung

Ambra, ein Ausscheidungsprodukt des Pottwals, zählt neben Zibet, Moschus and Castoreum zu den bedeutendsten Parfümrohstoffen animalischen Ursprungs und zeichnet sich durch einen unvergleichlichen Duft aus, der an ein harmonisches Miteinander von Erde-Meer-Tang-Wald-Tabak und Moschus erinnert<sup>5</sup>. Da die natürlichen Rohstoffquellen zu versiegen drohen und gute Ambraqualität am Weltmarkt immer seltener zu finden ist, besteht die Notwendigkeit, einen gleichwertigen, synthetischen Ersatz zu suchen, weshalb schon früh pflanzliche Diterpene, wie

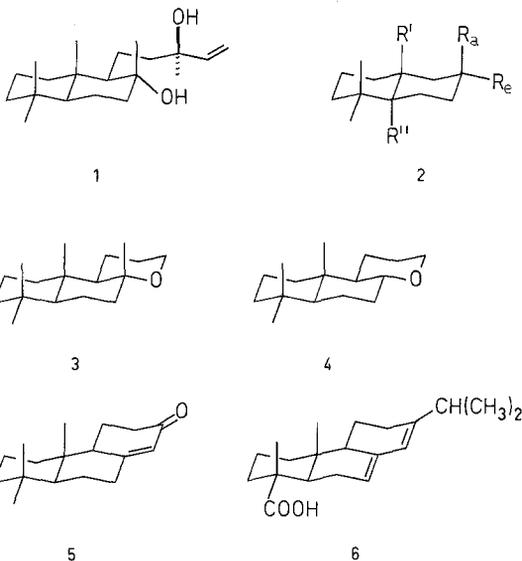
<sup>a</sup> Herrn Prof. Dr. M. Wichtl mit den besten Wünschen zum 60. Geburtstag gewidmet.

<sup>b</sup> Auszugsweise vorgetragen auf der 5. wissenschaftlichen Tagung der Österreichischen Pharmazeutischen Gesellschaft am 16. April 1985 in Graz.

z. B. Sclareol (**1**), als Rohstoffe für die Synthese von tricyclischen Ambrarichstoffen herangezogen wurden<sup>6-12</sup>.

Nach *Ohloff*<sup>13</sup> weisen Riechstoffe dann ambraartigen Geruch auf, wenn sie ein *trans*-Dekalinsystem enthalten, bei dem in  $\beta$ -Stellung zu einem der Brückenkopfs substituenten  $R'$  und  $R''$  ein dritter Substituent axiale Stellung einnimmt und somit eine triaxiale Anordnung vorliegt („Triaxialregel“) (siehe Formel 2). Beispiele für Riechstoffe dieses Typs sind u. a. Ambraoxid (**3**) und Desmethylambraoxid (**4**), das 1980 erstmal aus (+)-Podocarp-8-(14)en-13-on hergestellt und als „holz-ambraartig-moschusartig-balsamisch“ duftend beschrieben wurde<sup>14</sup>.

Auch Abietinsäure (**6**) — ebenfalls ein pflanzliches Diterpenderivat, das bei der Aufarbeitung des Kolophoniums und des Tallöls in großen Mengen anfällt — erfüllt diese Triaxialregel in einem Teil des Moleküls hinreichend; sie stellt somit ein billiges Ausgangsprodukt für die Synthese von Ambrarichstoffen dar.



### Ergebnisse und Diskussion

Um von der Abietinsäure (**6**), die bereits ein *trans*-Dekalinsystem mit einer Methylgruppe als Brückenkopfs substituenten besitzt, zu Verbindungen zu gelangen, die der triaxialen Regel entsprechen, muß zunächst eine Sauerstofffunktion in Ring C eingefügt werden. Eine Umwandlung der Carboxyl- zur Methylgruppe liefert dann die geminale Dimethylgruppe, die ein weiteres Merkmal vieler Ambrarichstoffe darstellt. Da die Konfiguration des Zielmoleküls weitgehend durch die Abietinsäure vorgegeben ist, entfällt bei diesem Syntheseweg die oft aufwendige

Enantiomerentrennung von Racematen, die bei manchen Totalsynthesen unvermeidbar wäre.

Da **6** vermöge seiner sehr reaktiven, für die Isomerisierung und für zahlreiche Nebenreaktionen verantwortlichen 1,3-Diengruppierung kaum längere Zeit unzersetzt oder unverändert aufbewahrt werden kann, wurde **6** aus einer acetonischen Lösung von Tallharz\* mit Dipentylamin als Dipentylaminsalz gefällt und dieses durch Umkristallisieren aus Aceton soweit gereinigt, daß die Reinheit der freien Säure den Angaben der Lit.<sup>15</sup> entsprach (Schmp. 177 °C,  $[\alpha]_D^{20} = -104^\circ$ ). **6** wurde aus seinem Salz mittels 2 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> freigesetzt und entweder als freie Abietinsäure sogleich zur Spaltung des Ringes C weiterverarbeitet oder zunächst mit Diazomethan zu **7** verestert. Der Methylester **7** ist dann zumindest für kurze Zeit unzersetzt haltbar.

Die Spaltung des Ringes C in **6** zu **9** via Dihydroxyabietinsäure (**8**) wurde vor kurzem beschrieben<sup>16</sup>. Schwierigkeiten beim Nachvollziehen der in Lit.<sup>16</sup> angegebenen Reaktionsschritte bewogen uns, verschiedene Methoden zur Darstellung von **8** zu versuchen.

Regioselektive Osmylierung der  $\Delta^{13,14}$ -Doppelbindung\*\* in **6** nach einer bei der Dihydroxylierung von  $\alpha$ -Pinenderivaten bereits erprobten Vorschrift von *Matteson*<sup>18</sup> lieferte **8** zunächst nur in 25%iger Ausbeute. Durch Modifikation der Aufarbeitung des dunkelbraunen Reaktionsgemisches (Chromatographie über Kieselgel mit Ethylacetat : Petrolether 50—70° = 2 : 3<sup>19</sup>) konnte das Ergebnis auf 49% beinahe verdoppelt, die Literaturangabe<sup>16</sup> von 86% jedoch nicht erreicht werden. Allerdings erhielten *Okawara* et al.<sup>16</sup> eine 11 : 1-Mischung der beiden Glycole  $\beta$  und  $\alpha$ , wogegen wir das reine  $\beta$ -Glycol **8** isolieren konnten. Seine Identität ist durch Vergleich der spektroskopischen Daten (siehe Lit.<sup>19,20</sup>) und des Schmelzpunktes (siehe Lit.<sup>19,21</sup>) gesichert.

Andere Methoden zur Dihydroxylierung der  $\Delta^{13,14}$ -Doppelbindung in **6**, wie die schon 1923 zur Darstellung von **8** von *Ruzicka* et al.<sup>22</sup> beschriebene Oxidation mit der weit billigeren alkalischen KMnO<sub>4</sub>-Lösung, oder durch PTC mit KMnO<sub>4</sub>/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Methyltrioctylammoniumchlorid, bzw. KMnO<sub>4</sub>/Benzol/Krone-6<sup>23</sup>, oder mittels Silberacetat/I<sub>2</sub> in feuchtem Eisessig<sup>24</sup>, oder durch die von uns<sup>25</sup> an einem anderen System bereits erfolgreich erprobte *trans*-Hydroxylierung mittels H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/SeO<sub>2</sub>/*t*-BuOH<sup>26</sup> oder schließlich auch durch CrO<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>COOH<sup>27</sup>, erbrachten stets nur dunkelbraune, harzige Vielkomponentengemische, in welchen ein Glycol nicht nachgewiesen werden konnte.

Da für die Synthese von Desmethylambraoxid (**4**) die Spaltung des Ringes C ohnedies geplant war, versuchten wir auch im Rahmen dieser Oxidationsstudien gleich durch einstufige Ringöffnung zu einem entsprechend substituierten Dekalinsystem zu gelangen.

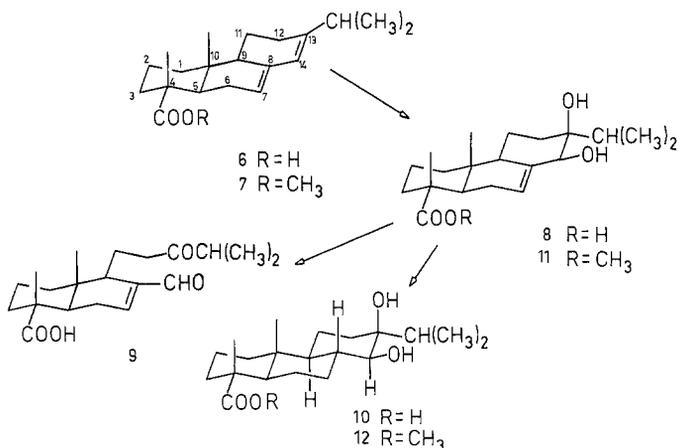
\* Produkt der Firma *Luwa-Krems-Chemie*.

\*\* Anmerkung: Nach der Abietanbezeichnung<sup>17</sup>. **6** wird in den *Chem. Abstracts* als [1R-(1 $\alpha$ , 4 $\beta$ , 4 $\beta$ , 10 $\alpha$ )]-1,2,3,4,4a,4b,5,6,10,10a-Dekahydro-1,4a-dimethyl-7-(1-methylethyl)-1-phenanthrencarbonsäure bezeichnet; die Ring-C-Doppelbindung wäre demnach  $\Delta^{7,8}$ .

Die beim Neoabietinsäuremethylester und Lävopimarsäuremethylester erfolgreich verlaufene oxidative Spaltung mit  $\text{NaIO}_4/\text{KMnO}_4/\text{Na}_2\text{CO}_3$ <sup>28</sup> oder nach *Lemieux-Johnson*<sup>29</sup> scheiterte hier jedoch ebenso, wie auch verschiedene Versuche, den Ring C durch Ozonisierung zu öffnen.

Die zweistufige Ring-C-Spaltung, ausgehend von **6** via **8** zur ungesättigten Ketoaldehydsäure **9**, gelang dagegen mittels  $\text{NaIO}_4$  nach einer Arbeitsvorschrift von *King*<sup>30</sup> mit 55%iger Ausbeute. Versuche zur Ringöffnung mit  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  führten zu schwer trennbaren Gemischen vieler Produkte, ebenso wie die Glycolspaltung mit *PCC* nach einer Vorschrift von *Cisneros*<sup>31</sup>, so daß der *Malaprade*-Reaktion der Vorzug gegeben wurde.

Da bei der Hydrierung von **9** zur gesättigten Ketoaldehydsäure Schwierigkeiten auftraten, die chromatographische Reinigung des Mehrkomponentengemisches vor allem wegen der polaren Carboxylgruppe sich als sehr mühsam erwies und obendrein die Stereochemie an  $\text{C}_8$  nicht eindeutig geklärt werden konnte, wurden die Versuche mit der freien Abietinsäure abgebrochen und dem beständigeren und leichter zu handhabenden Abietinsäuremethylester (**7**) der Vorzug gegeben. Da zu einem späteren Zeitpunkt der Synthesesequenz ohnedies die Carboxylgruppe via Esterfunktion in eine Methylgruppe umgewandelt werden mußte, erwies sich diese Modifikation als sehr vorteilhaft.

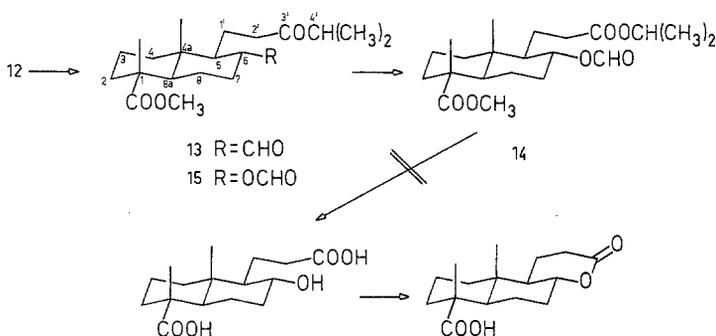


**7** wurde nach der vorhin angeführten Vorschrift<sup>18</sup> mit  $\text{OsO}_4$ /Trimethylamin-N-oxid/Pyridin/*t*-BuOH zum Glycolester **11** osmyliert und dieser gleich mit  $\text{H}_2/\text{Pd}-\text{C}$  in *EtOH* zu **12** hydriert. Auch hier entstanden zahlreiche Nebenprodukte, wodurch die Ausbeute an Dihydrodihydroxyabietinsäuremethylester (**12**) nur mäßig war. Doch

konnte **12** nach chromatographischer Reinigung durch Kristallisation aus Petrolether rein erhalten und seine Identität durch Vergleich mit den Literaturwerten<sup>19,32</sup> gesichert werden. Die Verknüpfung der Ringe B und C ist hier *trans*, was vor allem durch die Kopplungskonstante ( $^3J = 10$  Hz) der beiden Wasserstoffe  $H_8$  und  $H_{14}$  im  $^1H$ -NMR-Spektrum gezeigt werden konnte.

Die anschließende Periodatspaltung von **12** zum Ketoaldehydester **13** verlief quantitativ.

Das  $^1H$ -NMR-Spektrum von **13** zeigt als charakteristische Signale ein Singulett der Estermethylgruppe bei 3.65 ppm, zwei Multipletts bei 2.6 ppm von den Protonen an  $C_6$  des Dekalingerüsts und an  $C_4$ , der Seitenkette (durch den Anisotropieeffekt der neuen Carbonylgruppe nach tieferem Feld verschoben) und bei 2.4 ppm von den beiden Nachbarprotonen der Seitenkettencarbonylgruppe. Im Vergleich zum Glycolester **12** ist das Dublett ( $^2J = 7$  Hz) der beiden Isopropylmethylgruppen in **13** durch Bildung der Alkylisopropylketongruppierung in der Seitenkette um etwa 0.1 ppm nach tieferem Feld auf 1.05 ppm verschoben<sup>32</sup>. Die Lage des Aldehydprotons (Dublett bei 9.6 ppm,  $^3J = 4$  Hz) ist übrigens nach Lit.<sup>32</sup> charakteristisch für seine equatoriale Stellung und somit ein Beweis, daß bei der Glycolspaltung keine Epimerisierung an  $C_6$  eingetreten ist. Das Massenspektrum zeigt den Molekülionenpeak bei  $m/e$  350, weiters erkennt man die Abspaltung der Isopropylgruppe, das entsprechende Fragment findet man bei  $m/e$  307. Nach Abbruch der Isopropyl- und der Carbonylgruppe bleibt ein Fragment mit der Masse  $m/e$  279 zurück; ein Peak bei  $m/e$  247 läßt auf die Abspaltung der gesamten Seitenkette schließen. Der Peak bei  $m/e$  332 deutet auf Verlust eines Wassermoleküls hin, jener bei  $m/e$  322 entsteht durch Abspaltung von  $C=O$ . Durch Verlust der Estergruppe entsteht das Fragment mit der Masse  $m/e$  291.



Da bei dieser Glycolspaltung fast keine Nebenprodukte entstanden waren, wurde **13** ohne weitere Reinigung in die nachfolgende *Baeyer-Villiger*-Reaktion eingesetzt und mit *m*-Cl-*PBA* und  $\text{KHCO}_3$  in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  oxidiert<sup>33</sup>. Präparative DC (Petrolether 50—70°: Essigsäureethylester = 10: 5) lieferte als Reinsubstanz den Triester **14**, eine hellgelbe, zähviskose Flüssigkeit.

Die Struktur von **14** konnte mit Hilfe eines 250-MHz-<sup>1</sup>H-NMR-Spektrums bestätigt werden:

Bei 8.08 ppm wurde ein Singulett gefunden, das auf Grund der Lage bei höherem Feld und der Multiplizität vom Proton einer Formyloxygruppe stammen mußte. Weiters waren zwei neue Signale bei 5.00 und 4.87 ppm zu erkennen. Das Septett bei 5.00 ppm konnte mit Hilfe der Kopplungskonstante ( $^3J = 6$  Hz) dem Proton der Isopropylgruppe zugeordnet werden. Auf Grund der Lage mußte ein Sauerstoffatom benachbart sein, was für das Vorliegen der Isopropoxy-carbonylgruppe sprach. Die umgekehrte Anordnung der Oxy- und der Carbonylgruppe (Isobuttersäureester) hätte eine Verschiebung nach höherem Feld bewirkt (2.5—3.5 ppm) und wurde somit ausgeschlossen. Das Multipllett bei 4.87 ppm stammte vom Proton an C<sub>6</sub>, dem, von dieser Seite her gesehen, ebenfalls eine Oxycarbonylgruppe benachbart ist. Außerdem war das Fehlen des Protonensignals einer Carboxylgruppe ein weiteres Indiz dafür, daß die *Baeyer-Villiger*-Oxidation nicht zu einer Carboxyl-, sondern zur Formyloxygruppierung an C<sub>6</sub> geführt hatte (vgl. auch Lit.<sup>34,35</sup>).

Da die *Baeyer-Villiger*-Reaktion unter vollständiger Retention der Konfiguration abläuft<sup>36,37</sup>, ändert sich auch nichts an den Verknüpfungsstellen der Ringe B und C, d. h. man findet im Triester **14** an C<sub>5</sub> einen  $\beta$ -ständigen und an C<sub>6</sub> einen  $\alpha$ -ständigen Substituenten.

Im Massenspektrum erkennt man den Basispeak bei  $m/e$  382. Weiters sind die Massen der Fragmente nach Abspaltung von COOCH<sub>3</sub>, OCHO und COOCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> bei  $m/e$  337,  $m/e$  323 und  $m/e$  295 zu finden. Verlust der Seitenkette führt zum Bruchstück  $m/e$  267, das wieder in die Bruchstücke  $m/e$  222 und  $m/e$  208 weiter zerfallen kann. Zu all diesen Fragmenten lassen sich auch „ $m/e$ -15-peaks“ zuordnen (Verlust von CH<sub>3</sub>).

Da sich **14** ebenso wie **13** als sehr instabil erwies, mußte für die weiteren Versuche die jeweilige Menge an **14** ad hoc aus dem gesättigten Glycolester **12** hergestellt werden.

Auf dem bisher beschriebenen Syntheseweg konnten aus 60 g Abietinsäuresalz, das folglich 39.5 g **6** enthielt, nur ca. 3 g an **14** erhalten werden, was einer Gesamtausbeute von 6% in der Reaktionsfolge von **6** → **14** entsprach. Es wurde daher versucht, die einzelnen Schritte zu optimieren.

Schon bei der ersten Reaktion zeigte sich, daß bei der Hydroxylierung nach *Matteson*<sup>18</sup> die Ausbeute umso höher war, je weniger an **7** eingesetzt wurde. Möglicherweise lag das daran, daß OsO<sub>4</sub> in großen Ansätzen die katalytischen Eigenschaften verlor, bevor sich der gesamte Abietinsäuremethylester (**7**) umsetzen konnte. Bei allen Versuchen wurden 100 mg OsO<sub>4</sub> verwendet. Die Menge des eingesetzten Trimethylamin-N-Oxids betrug jeweils 1.36 Äquivalente von **7**. Nicht umgesetzter Ester **7** konnte säulenchromatographisch von **11** getrennt werden und wurde wieder der *Matteson*-Reaktion unterworfen. Der Einfluß der Ansatzverhältnisse auf die umgesetzte Menge Ester bei der Hydroxylierung mit OsO<sub>4</sub> ist aus Tabelle 1 ersichtlich.

Da die anschließende Hydrierung von **11** zu **12** relativ schlechte Ausbeuten erbrachte (40—60%), wurde nach anderen Hydrierungsbedingungen gesucht, die jedoch allesamt die Ausbeuten an **12** nicht verbesserten.

Tabelle 1. Einfluß der Ansatzverhältnisse auf die umgesetzte Menge **7** bei der Hydroxylierung mit OsO<sub>4</sub>

Eingesetzter Ester <b>7</b> in mmol	Nicht umgesetzt <b>7</b> in mmol	Ausbeute an <b>11</b> in %
170	120	15
125	50	32
110	3	46
90	—	68

Da **12** aus Petrolether in sehr kleinen Kristallen auskristallisierte, die beim Absaugen zu einem großen Teil wieder im Filtrat erschienen, wurde vermutet, daß in der Mutterlauge noch ein weiterer Anteil an **12** verblieben war, der durch bloße Kristallisation nicht erhalten werden konnte. Deshalb wurde versucht, durch Säulenchromatographie die Ausbeute an **12** zu erhöhen. Damit ließen sich wohl die Nebenprodukte der Hydrierung gut abtrennen, es zeigte sich aber auch, daß nur geringe Mengen an **12** in der Mutterlauge vorhanden waren, die zu keiner wesentlichen Erhöhung der Ausbeute beitrugen.

Die *Baeyer-Villiger*-Reaktion von **13** erbrachte bei dieser Synthesequenz die geringste Ausbeute (20—30% an **14**). Es wurde daher auch hier nach Alternativen gesucht.

Die Umsetzung mit Trifluorperessigsäure sollte nach *Fung* und *Siddall*<sup>38</sup> in vielen Fällen rascher ablaufen und höhere Ausbeuten ergeben, als mit *m*-Cl-*PBA*. Ein Versuch nach dieser Vorschrift erbrachte zwar eine etwas höhere Ausbeute, wie sich aber später herausstellte, handelte es sich dabei um ein Gemisch der Verbindungen **13**, **14** und **15**, das sich auf Grund der ähnlichen Polarität chromatographisch kaum trennen ließ.

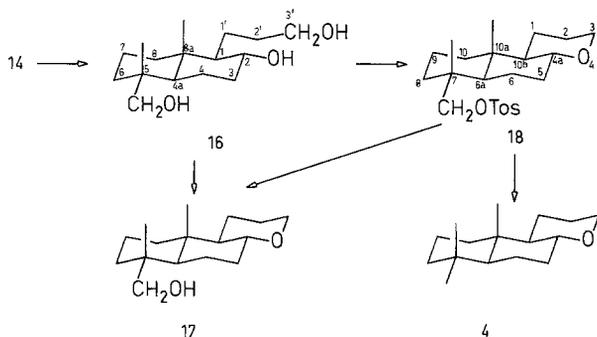
*Wetter*<sup>39</sup> beschrieb, daß bei der *Baeyer-Villiger*-Oxidation bei Verwendung von nur einem Mol-Äquivalent Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> pro Trifluorperessigsäureanhydrid die Reaktion erheblich schneller und mit höheren Ausbeuten abließ, als bei Verwendung von 2 und mehr Mol-Äquivalenten Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>. Auch wir konnten so die Ausbeute an Reaktionsprodukt auf 60% steigern, doch war wieder ein Gemisch von **13**, **14** und **15** entstanden. Aus dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum und aus GC-Analysen konnte das Verhältnis von **13**:**14**:**15** mit 1:3:6 errechnet werden, was gegenüber der zuerst angewandten Methode mit *m*-Cl-*PBA* und KHCO<sub>3</sub> keine Verbesserung bedeutete.

Im nächsten Schritt zur Synthese von Desmethylambraoxid (**4**) sollte nun der Triester **14** hydrolysiert werden. Nachdem aber mehrere Versuche zur Esterhydrolyse von **14** scheiterten\* — man muß allerdings berücksich-

\* Mit *t*-BuOK in *DMSO* nach Lit.<sup>40</sup> ließ sich Dehydroabietinsäuremethyl-ester sogar mit 94%iger Ausbeute verseifen, **14** jedoch nicht.

tigen, daß die Estergruppe an C<sub>1</sub> sterisch gehindert ist und eine übliche Verseifung im alkalischen Milieu nicht zum Ziel führt und auch Isopropylester im allgemeinen unter den üblichen Hydrolysebedingungen relativ beständig sind — sollte durch Reduktion von **14** zum Triol **16** mit nachfolgendem Ringschluß das Grundgerüst der Ambrarierchstoffe geschaffen werden. **14** wurde so mit einem Überschuß an LiAlH<sub>4</sub> in Ether mit 50%iger Ausbeute zu **16** reduziert. Der Reaktionsverlauf wurde mittels DC-Kontrolle beobachtet, nach einigen Stunden war kein Ausgangsprodukt mehr vorhanden. Es bildeten sich geringe Mengen an Nebenprodukten, die durch präp. DC (CHCl<sub>3</sub>: MeOH = 9:1) abgetrennt werden konnten.

Im IR-Spektrum zeigte sich u. a. eine breite, starke OH-Bande, Esterbanden schienen keine mehr auf. Das Fehlen von Protonensignalen aus der Isopropyl-, der Formyloxy- und der Methylestergruppe im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum war ein weiterer Beweis dafür, daß alle drei Estergruppen reduziert worden waren (für Details s. Exp. Teil). Im MS-Spektrum fehlte zwar der Molekülionenpeak (*m/e* 270), der Peak bei *m/e* 221 konnte aber nach Verlust von Wasser und CH<sub>2</sub>OH als typisches Fragment erklärt werden. Alle anderen Peaks stellten wenig charakteristische Bruchstücke aus dem Dekalingerüst dar.



Der Ringschluß von 1,5-Diolen zu den entsprechenden cyclischen Ethern wurde bereits von *Hinder* und *Stoll*<sup>6</sup> (3½-tägiges Erhitzen in MeOH und konzentrierter Schwefelsäure), *Vlad* und *Ungur*<sup>41</sup> (mit DMSO und TMS-Cl in Benzol bei 60°) und von *Ohloff* et al.<sup>14</sup> (mit Tosylchlorid in Pyridin) beschrieben. Die Ausbeuten lagen jedoch in jedem dieser Fälle unter 30%.

Nach Lit.<sup>6</sup> wurde so ein Gemisch mehrerer Substanzen erhalten, das zum Teil noch nicht umgesetzte Ausgangsverbindung enthielt. Durch SC (CHCl<sub>3</sub>: MeOH = 9:1) konnte **17** als gelbe, zähe Flüssigkeit mit 30%iger Ausbeute erhalten werden. Weder kürzeres noch längeres Erhitzen führte bei dieser Cyclisierungsmethode zu einer Ausbeutesteigerung.

Versuche zur Cyclisierung nach der Vorschrift von *Vlad* und *Ungur* scheiterten, doch gelang schließlich der Ringschluß nach der Methode von

Ohloff et al.<sup>14</sup> Zusatz von 3.7 Äquivalenten Tosylchlorid und mehrstündiges Rühren in der Siedehitze lieferte das Perhydronaphtho[2,1—b]pyran-derivat **18** mit 30%iger Ausbeute; für die spektroskopischen Daten s. Exp. Teil.

Im letzten Schritt zur Synthese von Desmethylambraoxid (**4**) mußte nun noch die Tosylgruppe abgespalten werden. In der Literatur wurde Triethylborhydrid in *THF* auch bei sterisch gehinderten Tosylaten als Mittel der Wahl zur Reduktion von *p*-Toluolsulfonaten zu den entsprechenden Alkanen beschrieben<sup>42</sup>, doch ließ sich **18** so nicht reduzieren. Die Detosylierung mit  $\text{LiAlH}_4$  in Ether dagegen führte zu einem Substanzgemisch, das sich durch DC (Ether : Hexan = 1 : 2) trennen ließ. Von der Reaktionsmischung wurden GC- und  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren aufgenommen, aus denen die Zusammensetzung des Gemisches mit 58% **17** (S—O-Spaltung) und mit 25% **4** (C—O-Spaltung) ermittelt werden konnte;  $^1\text{H-NMR}$  und MS von **4** stimmten mit den Literaturdaten<sup>14</sup> überein.

Die Konfiguration von Desmethylambraoxid wird großteils von der Ausgangsverbindung, der (—)-Abietinsäure (**6**) bestimmt, bei der die Ringe A und B *trans* verknüpft sind und auch die Stereochemie an  $\text{C}_9$  eindeutig fixiert ist. Nach der Hydroxylierung von **6** an  $\text{C}_{13}$  und  $\text{C}_{14}$  und der anschließenden Hydrierung an  $\text{C}_7$  und  $\text{C}_8$  bleibt die *Trans*verknüpfung der Ringe B und C bestehen. Auch nach der Öffnung des Ringes C mit Periodat und bei der *Baeyer-Villiger*-Oxidation, die bekanntlich unter vollständiger Retention der Konfiguration abläuft<sup>36,37</sup>, findet man an  $\text{C}_5$  einen  $\beta$ -ständigen und an  $\text{C}_6$  einen  $\alpha$ -ständigen Substituenten. Die Reduktion zum Triol **16**, dessen Cyclisierung zu **18** und die reduktive Detosylierung im letzten Schritt der Synthese führen schließlich zum Ambrarichstoff **4** in der angegebenen Konfiguration.

### Dank

Für die Aufnahmen der MS- und GC/MS-Spektren danken wir Herrn Dr. A. Nikiforov (Institut für Organische Chemie der Universität Wien) und für das GC/MS-Spektrum von **4** Frau Dr. R. Eberhardt (Forschungsinstitut für Ernährungswissenschaften, 1190 Wien, Vorstand: Prof. Dr. H. Woidich). Die GC-Aufnahmen verdanken wir Herrn G. Zinsberger. Für die Aufnahmen der 250-MHz- $^1\text{H-NMR}$ -Spektren mit dem vom Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung bereitgestellten Gerät (Projekt-Nr. 4009) danken wir den Herren Univ.-Doz. Dr. E. Haslinger und Dr. W. Silhan (Institut für Organische Chemie der Universität Wien). Herrn Dr. E. Prantz von der *Luwa-Krems-Chemie* sind wir für die Bereitstellung einer größeren Menge Tallöl verpflichtet. Der Firma *Dragoco*, Wien-Liesing, danken wir für die freundliche Unterstützung.

### Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte wurden mit dem *Kofler*-Heiztischmikroskop bestimmt und sind nicht korrigiert. Die Messung der Drehwerte erfolgte mit einem Carl

Zeiss-Polarimeter mit Ethanol als Lösungsmittel. Die IR-Spektren wurden mit dem Perkin-Elmer-237-Spektrometer (Bandenlage in  $\text{cm}^{-1}$ ), die 90 MHz- $^1\text{H}$ -NMR-Spektren mit dem Varian-EM-390-Spektrometer und die 250 MHz- $^1\text{H}$ -NMR-Spektren mit dem Bruker WM 250-NMR-Spektrometer aufgenommen ( $\delta$ -Werte in ppm, TMS als innerer Standard). Die Aufnahme der Massenspektren erfolgte mit einem Varian-MAT-CH-7-Spektrometer (70 eV). Analytische DC: DC-Alufolien, Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merck, Artikel-Nr. 5554), präparative DC: PSC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F<sub>254</sub> (Merck, Artikel-Nr. 5717), Säulenchromatographie: Kieselgel 60, Korngröße 0.063–0.200 mm (Merck, Artikel-Nr. 7734). Detektion mit Anisaldehyd-Schwefelsäure. Als Petrolether wurde die Fraktion 50–70° verwendet.

#### Isolierung der Abietinsäure (6) über das N,N-Dipentylaminsalz aus Tallharz

Nach Lit.<sup>15</sup> wurden eingesetzt und verarbeitet: 307 g Tallharz in 1800 ml Aceton, 80 g (0.51 mol) N,N-Dipentylamin in 75 ml Aceton. Umkristallisieren: 5 × aus Aceton. Ausbeute: 150 g N,N-Dipentylaminabietat.

Freisetzung mit 2 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> im Überschuß.  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -103^\circ$  (Lit.<sup>15</sup>:  $= -104^\circ$ ); Schmp. 175–177°C (Lit.<sup>15</sup>: 177°C).

#### Abietinsäuremethylester (7)

Die nach der Freisetzung von 6 aus dem N,N-Dipentylaminsalz erhaltene etherische Lösung wurde auf ca. 300 ml eingeeengt, bei Raumtemperatur mit etherischer Diazomethanlösung im Überschuß verestert und wie üblich aufgearbeitet. Hellgelbe, zähe Flüssigkeit. Sdp.<sub>0,25</sub> 165–170°C.

$^1\text{H}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>): C<sub>4</sub>-CH<sub>2</sub> und C<sub>10</sub>-CH<sub>3</sub> 0.83 und 1.25 (2 s, je 3 H); (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH 1.01 und 1.02 (2 d,  $J = 6$  Hz, je 3 H); (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH 2.23 (m,  $J = 6$  Hz, 1 H); COOCH<sub>3</sub> 3.64 (s, 3 H); C<sub>7</sub>-H 5.38 (d, 1 H); C<sub>14</sub>-H 5.79 (s, 1 H).

#### Dihydroxyabietinsäure (8)

In einem Dreihalskolben mit Rückflußkühler und Gaseinleitungsrohr wurde zu einer Mischung von 7.55 g (22 mmol) Abietinsäure, 3.75 g (50 mmol) Trimethylamin-N-oxid, 2 ml Pyridin, 15 ml Wasser und 50 ml *t*-BuOH (Spuren von Butylen wurden durch einige h langes Durchleiten von trockenem Argon bei 40–50° entfernt, anschließend wurde destilliert) eine Lösung von 20 mg OsO<sub>4</sub> in 1 ml *t*-BuOH zugefügt. In inerter Atmosphäre mit Argon als Schutzgas wurde anschließend 24 h unter Rückfluß erhitzt, dann auf 25° abgekühlt und 20 ml einer 20%igen Lösung von Natriumbisulfit zugesetzt. Hierauf wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand mit NaCl gesättigt und wiederholt mit Ether ausgeschüttelt. Nach Verjagen des Ethers wurde das braungefärbte Produkt über Kieselgel mit Ethylacetat-Petrolether 50–70° = 2:3 chromatographiert. Schon bei der Aufnahme des braungefärbten Produktes in Ethylacetat-Petrolether fielen 2 g Dihydroxyabietinsäure (8) aus. Die Fraktionen wurde eingeeengt und 8 auskristallisieren gelassen. Ausb. 4.12 g (49%); Schmp.: 154–155°C (Lit.<sup>19,21</sup>, 154°C).

IR (KBr): 3500 (OH), 1720 (C=O).

$^1\text{H}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>): C<sub>10</sub>-CH<sub>3</sub> 0.85 (s, 3 H); CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 0.90 und 0.98 (2 d, 6 H); C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub> 1.20 (s, 3 H); —CH—OH 3.8 (s, 1 H); =CH 5.7 (d, 1 H).

MS ( $m/e$ ; r. I.): 336 ( $M^+$ , 13), 293 (11), 275 (29), 205 (5), 159 (13), 133 (10), 43 (100).

*Dihydrodihydroxyabietinsäure (10)*

1.50 g (4.4 mmol) **8** wurden unter Rühren in *EtOH* gelöst und mit Palladiumkohle als Katalysator hydriert. Nach dem Abfiltrieren der Pd/C und dem Entfernen des Lösungsmittels wurde aus Aceton umkristallisiert. Ausb. 766 mg (51%); Schmp.: 183 °C (Lit.<sup>19</sup> 186—188 °C).

IR (KBr): 3 500 (OH), 1 720 (C=O).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): C<sub>10</sub>-CH<sub>3</sub> 0.85 (s, 3 H); C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub> 1.2 (s, 3 H); CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 0.9 und 1.0 (2 d, 6 H); —CH—OH 3.9 (d, 1 H).

MS (*m/e*; r. I.): 338 (*M*<sup>+</sup>, 7), 321 (3), 295 (64), 249 (19), 231 (42), 203 (6).

*Spaltung der Dihydroxyabietinsäure (8) mit NaIO<sub>4</sub> zur ungesättigten Ketoaldehydsäure 9*

Eine Lösung von 1.5 g (7 mmol) NaIO<sub>4</sub> in 75 ml 1 *N* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wurde rasch unter starkem Rühren zu einer 40 °C warmen Lösung von 2 g **8** in 100 ml *EtOH* zugefügt, nach 10 min auf 15 °C abgekühlt und mit genügend Wasser verdünnt, so daß sich der Niederschlag von Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wieder auflöste. Dann wurde mit Ether extrahiert, die etherische Phase mit Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-Lösung gewaschen, um Spuren von ausgeschiedenem Iod zu beseitigen und zuletzt die etherische Phase eingedampft. Als Rückstand hinterblieben 1.19 g (55%) **9** als orangefarbenes, zähflüssiges Öl.

C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub> (334.46).

IR (KBr, Sandwich): 1 680 (CHO), 1 720 (C=O), 1 740 (COOH).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 0.9 und 1.0 (2 d, 6 H); =CH 6.7 (d, 1 H); CHO 9.3 (d, 1 H).

MS (*m/e*; r. I.): 334 (*M*<sup>+</sup>, 5), 291 (14), 273 (10), 203 (13), 131 (10).

*Dihydroxyabietinsäuremethylester (11)*

Die Osmylierung erfolgte wie bei **8** angegeben. Einsatz: 28 g (89 mmol) **7**, 13 g Trimethylamin-N-oxid-dihydrat, 10 ml Pyridin, 75 ml Wasser, 250 ml *t*-BuOH und 100 mg OsO<sub>4</sub>. Chromatographie über Kieselgel mit Petrolether: Ethylacetat = 11 : 5. Aus Petrolether kristallisierte **12** in weißen Nadeln aus. Ausb. 21 g (68%). Schmp. 110 °C (Lit.<sup>19</sup> 110—113 °C).

IR (KBr): 3 450 (OH), 1 730 (C=O).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub> und C<sub>10</sub>-CH<sub>3</sub> 1.2 und 0.8 (2 s, je 3 H); (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH 0.9 und 1.0 (2 d, je 3 H); COOCH<sub>3</sub> 3.6 (s, 3 H); C<sub>14</sub>-H 4.0 (s, 1 H); C<sub>7</sub>-H 5.9 (m, 1 H).

*Dihydrodihydroxyabietinsäuremethylester (12)*

Die Hydrierung von 21 g (60 mmol) **11** erfolgte in *EtOH* mit Pd/C bei Raumtemperatur und Normaldruck. Nach Aufarbeitung blieb ein durchsichtiges, gallertiges Rohprodukt zurück, aus dem **12** durch Kristallisation aus Petrolether erhalten wurde. Ausb.: 12.7 g (60%); Schmp. 101—104 °C.

C<sub>21</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub> (352.56).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): C<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub> und C<sub>10</sub>-CH<sub>3</sub> 0.8 und 1.1 (2 s, je 3 H); (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH 0.9 und 0.8 (2 d, je 3 H); C<sub>14</sub>-H 3.1 (d, 1 H); COOCH<sub>3</sub> 3.6 (s, 3 H).

*Decahydro-1,4-a-dimethyl-6-formyl-5-(4-methyl-3-oxopentyl)-naphthalin-1-carbonsäuremethylester (13)*

Wie bei **9** angegeben wurden eingesetzt und verarbeitet: 1.5 g (7 mmol) NaIO<sub>4</sub>, 75 ml 1 *N* H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 2.00 g (5.67 mmol) **12** in 100 ml *EtOH*. Als Rückstand verblieb **13**

als hellgelbe, zähe Flüssigkeit, die ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktion eingesetzt wurde. Ausbeute: quantitativ.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\text{C}_1\text{-CH}_3$ ,  $\text{C}_{4a}\text{-CH}_3$  und  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$  0.7—1.0 (2 s und 2 d, je 3 H);  $\text{C}_2$ ,  $-\text{H}_2$ ,  $\text{C}_4$ ,  $-\text{H}$  und  $\text{C}_6\text{-H}$  2.4 (m, 4 H);  $\text{COOCH}_3$  3.62 (s, 3 H);  $\text{CHO}$  9.6 (d, 1 H).

*Decahydro-1,4a-dimethyl-6-formyloxy-5-(2-isopropylloxycarbonyl-ethyl)-naphthalin-1-carbonsäuremethylester (14)*

Zu einer Lösung von 1.75 g (5 mmol) **13** in 30 ml wasserfreiem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurden 1.72 g (10 mmol) *m*-Chlorperbenzoesäure und 1.0 g (10 mmol)  $\text{KHCO}_3$  gegeben. Es wurde 24 h unter Rückfluß erhitzt, anschließend nochmals 1.73 g (10 mmol) *m*-Cl-PBA sowie 1.0 g (10 mmol)  $\text{KHCO}_3$  zugefügt und erneut 24 h unter Rückfluß erhitzt. Zur Zerstörung überschüssiger Persäure wurden nach Abkühlen 50 ml einer wäßrigen  $\text{NaHSO}_3$ -Lösung zugesetzt, sodann die organische Phase zweimal mit je 50 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert und diese mit gesättigter  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -, sowie  $\text{NaCl}$ -Lösung gewaschen und mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels und der Reinigung des Rückstandes durch Säulenchromatographie (Petrolether: Ethylacetat = 10:3) verblieb **14** als hellgelbe, zähe Flüssigkeit. Ausb. 0.6 g (30%).

$\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_6$  (382.50).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\text{C}_1\text{-CH}_3$  und  $\text{C}_{4a}\text{-CH}_3$  0.89 und 1.16 (2 s, je 3 H);  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$  1.23 und 1.24 (2 d,  $J = 6$  Hz, je 3 H);  $\text{C}_2$ ,  $-\text{H}_2$  2.27 und 2.43 (2 m, 2 H);  $\text{COOCH}_3$  3.66 (s, 3 H);  $\text{C}_6\text{-H}$  4.87 (m, 1 H);  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$  5.00 (m,  $J = 6$  Hz, 1 H);  $\text{OCHO}$  8.08 (s, 1 H).

*Decahydro-5,8a-dimethyl-5-hydroxymethyl-1-(3-hydroxypropyl)-2-naphthol (16)*

424 mg (1.11 mmol) **14** in trockenem Diethylether wurden bei 0 °C langsam mit einem Überschuß an 1 M etherischer  $\text{LiAlH}_4$ -Lösung (Produkt: Fa. Aldrich) versetzt, über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann mit Wasser hydrolysiert. Die ausgefallenen Hydroxyde wurden scharf abgesaugt und gründlich mit Ether nachgewaschen. Nach dem Verdampfen des Ethers im Vakuum blieb ein Substanzgemisch zurück, das über präparative DC bzw. SC ( $\text{CHCl}_3$ : *MeOH* = 9:1) getrennt wurde. Ausb. 150 mg (50%) **16**; weiße Kristalle (aus Ether); Schmp. 43—46 °C.

$\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_3$  (270.42).

IR (KBr): 3 380 (OH).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\text{C}_5\text{-CH}_3$  und  $\text{C}_{8a}\text{-CH}_3$  0.74 und 0.83 (2 s, je 3 H);  $\text{C}_5\text{-CH}_2$  3.10 und 3.42 (2 d,  $J = 11$  Hz, 2 H);  $\text{C}_3$ ,  $-\text{H}_2$  3.47 und 3.63 (m, 2 H);  $\text{C}_2\text{-H}$  3.68 (m, 1 H).

MS (*m/e*; r. l.): 221 (9), 203 (3), 109 (36), 95 (63), 93 (47), 81 (62), 71 (54), 67 (42), 55 (71), 41 (100).

*7,10a-Dimethyl-dodecahydro-1H-naphtho[2,1-b]pyran-7-yl-methanol (17)*

150 mg (0.55 mmol) **16** in 6 ml *MeOH* wurden mit 0.55 ml  $\text{H}_2\text{SO}_4$  conc. versetzt und 3.5 d gekocht. Nach dem Abkühlen der Lösung wurde mit  $\text{KOH}$  neutralisiert, mit 25 ml Wasser versetzt und mit Ether ausgeschüttelt. Der Ether wurde abdestilliert und der Rückstand durch SC ( $\text{CHCl}_3$ : *MeOH* = 9:1) gereinigt. Ausb. 42 mg (30%) **17**; gelbe, zähe Flüssigkeit.

$\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_2$  (252.42).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\text{C}_7\text{-CH}_3$  und  $\text{C}_{10a}\text{-CH}_3$  0.78 und 0.88 (2 s, je 3 H);  $\text{C}_7\text{-CH}_2$  3.13 und 3.41 (2 d,  $J = 11$  Hz, 2 H);  $\text{C}_3\text{-H}_2$  3.24 und 3.31 (2 m, 2 H);  $\text{C}_{4a}\text{-H}$  3.89 (m, 1 H).

MS ( $m/e$ ; r. I.): 252 ( $M^+$ , 6), 221 (12), 207 (6), 123 (21), 111 (23), 83 (50), 55 (70), 41 (100).

*p*-Toluolsulfonsäure-7,10a-dimethyl-dodecahydro-1H-naphtho[2,1-b]pyran-7-yl-methylester (**18**)

Zu 100 mg (0.37 mmol) **16** in 5 ml absol. Pyridin wurden bei  $0^\circ\text{C}$  270 mg (1.4 mmol) Tosylchlorid gegeben, die Mischung über Nacht unter Rückfluß erhitzt, nach dem Erkalten in Eis-Wasser gegossen und mit Ether ausgeschüttelt. Die Etherphase wurde abgetrennt, zuerst mit 2 N HCl, dann mit Wasser gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingengt, wobei bereits ein Teil des Tosylates auskristallisierte. Zur Reinigung wurde über Kieselgel mit  $\text{CHCl}_3$ :MeOH = 9:1 chromatographiert. Ausb. 45 mg (30%); weiße Kristalle (aus Ether); Schmp.  $171\text{--}175^\circ\text{C}$ .

$\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{S}$  (406.59).

IR (KBr): 1355, 1175 ( $\text{—SO}_2\text{O—}$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\text{C}_7\text{-CH}_3$  und  $\text{C}_{10a}\text{-CH}_3$  0.76 und 0.82 (2 s, je 3 H); *Ph*- $\text{CH}_3$  2.45 (s, 3 H);  $\text{C}_3\text{-H}_2$  3.17 und 3.31 (2 m, 2 H);  $\text{C}_7\text{-CH}_2$  3.54 und 3.67 (2 d,  $J = 9$  Hz, 2 H);  $\text{C}_{4a}\text{-H}$  3.88 (m, 1 H); arom. H 7.36 und 7.79 (m, 4 H).

MS ( $m/e$ ; r. I.): 406 ( $M^+$ , 1), 234 (17), 221 (79), 207 (9), 123 (19), 91 (53), 67 (45), 55 (79), 41 (100).

Dodecahydro-7,7,10a-trimethyl-1H-naphtho[2,1-b]pyran (Desmethylambraoxid) (**4**)

25 mg (0.06 mmol) **18** in absol. Ether wurden mit einem Überschuß an 1 M etherischer  $\text{LiAlH}_4$ -Lösung (Produkt der Fa. Aldrich) versetzt, 3 h im leichten Sieden gehalten und dann mit Wasser hydrolysiert. Der Niederschlag der Hydroxide wurde scharf abgesaugt und mit Ether gründlich gewaschen. Nach dem Abdestillieren des Ethers verblieben 5 mg eines Produktgemisches, das sich dünnschichtchromatographisch auf Kieselgel 60  $\text{F}_{254}$  (Merck, Artikel-Nr. 5715) mit Ether:Hexan = 1:2 trennen ließ. Ergebnis: 3 mg (58%) **17** und 1.3 mg (25%) **4**. Weißes, wachsartiges Produkt. Schmp.  $30\text{--}35^\circ\text{C}$  (Lit.<sup>14</sup>  $34\text{--}35^\circ\text{C}$ ).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\text{C}_7\text{-CH}_3$  und  $\text{C}_{10}\text{-CH}_3$  0.82, 0.84 und 0.87 (3 s, je 3 H);  $\text{C}_3\text{-H}$  3.20 (m, 2 H);  $\text{C}_{4a}\text{-H}$  3.86 (m, 1 H).

MS ( $m/e$ ; r. I.): 236 ( $M^+$ , 50), 221 (50), 207 (10), 195 (15), 177 (5), 163 (9), 137 (20), 123 (15), 98 (82), 55 (83).

## Literatur

- Teil der Diplomarbeit von Heneis V. M., Universität Wien, 1983.
- Teil der Diplomarbeit von Krejci V., Universität Wien, 1984.
- Teil der Diplomarbeit von Talsky Cl., Universität Wien, 1985.
- Teil der Diplomarbeit von Wunderer H., Universität Wien, 1985.
- Ohloff G., in: Fragrance Chemistry. The Science of the Sense of Smell (Theimer E. T., Hrsg.), S. 535 ff. New York-London: Academic Press. 1982.
- Hinder M., Stoll M., Helv. Chim. Acta **33**, 1308 (1950).
- Schenk R., Gutman H., Jeger O., Ruzicka L., Helv. Chim. Acta **35**, 817 (1952).
- Cambie R. C., Joblin K. N., Preston A. F., Austr. J. Chem. **25**, 1767 (1972).

- <sup>9</sup> *Dietrich P., Lederer E.*, C.R. hebd. Seances Acad. Sci. Paris **234**, 637 (1952).
- <sup>10</sup> *Haeusser J.*, Franz. Patent 1 303 863 (1961).
- <sup>11</sup> *Cambie R. C., Palmer B. D.*, Austr. J. Chem. **35**, 601 (1982).
- <sup>12</sup> *Dey A. K., Wolf H. R.*, Helv. Chim. Acta **61**, 1004 (1978).
- <sup>13</sup> *Ohloff G.*, in: Gustation and Olfaction (*Ohloff G., Thomas A. F.*, Hrsg.), S. 178 ff. London-New York: Academic Press. 1971.
- <sup>14</sup> *Ohloff G., Vial Ch., Wolf H. R., Job K., Jegou E., Polonsky J., Lederer E.*, Helv. Chim. Acta **63**, 1932 (1980).
- <sup>15</sup> *Palkin S., Harris T. H.*, J. Amer. Chem. Soc. **56**, 1935 (1934).
- <sup>16</sup> *Okawara H., Nakai H., Ohno M.*, Tetrahedron Lett. **23**, 1087 (1982).
- <sup>17</sup> Regeln für die Nomenklatur der organischen Chemie. Abschnitt F, Naturstoffe und verwandte Verbindungen 1976. S. 18. Weinheim: Verlag Chemie. 1978.
- <sup>18</sup> *Ray R., Matteson D. S.*, Tetrahedron Lett. **21**, 449 (1980).
- <sup>19</sup> *Cross B. E., Myers P. L.*, J. Chem. Soc. **1969**, 711.
- <sup>20</sup> *Cross B. E., Myers P. L.*, J. Chem. Soc. (C) **1968**, 471.
- <sup>21</sup> *Ruzicka L., Sternbach L.*, Helv. Chim. Acta **21**, 565 (1938); **23**, 341 (1940).
- <sup>22</sup> *Ruzicka L., Mayer F.*, Helv. Chim. Acta **6**, 1097 (1923).
- <sup>23</sup> *Brandström A., Gustavii K.*, Acta Chem. Scand. **23**, 1215 (1969).
- <sup>24</sup> *Ellington P. S., Hey D. C., Meakins G. D.*, J. Chem. Soc. (C) **1966**, 1327.
- <sup>25</sup> *Buchbauer G., Vittek R., Hirsch M. C., Kurz Ch., Cech B., Vas E. M.*, Monatsh. Chem. **113**, 1433 (1982).
- <sup>26</sup> *Stoll A., Lindemann A., Juckers E.*, Helv. Chim. Acta **36**, 268 (1953).
- <sup>27</sup> *Hückel W., Naab A.*, Liebigs Ann. Chem. **592**, 137 (1933).
- <sup>28</sup> *Pelletier S. W., Iyer K. N., Chang C. W.*, J. Org. Chem. **35**, 3535 (1970).
- <sup>29</sup> *Pappo R., Allen D. S., Lemieux R. U., Johnson W. S.*, J. Org. Chem. **21**, 47 (1962).
- <sup>30</sup> *King E.*, J. Chem. Soc. **1938**, 1826.
- <sup>31</sup> *Cisneros A., Fernandez S., Hernandez J. E.*, Synth. Commun. **12**, 833 (1982).
- <sup>32</sup> *Burgstahler A. W., Marx J. N., Zinkel D. F.*, J. Org. Chem. **34**, 1550 (1969).
- <sup>33</sup> *Tietze L. F., Eicher Th.*, Reaktionen und Synthesen im Organisch-Chemischen Praktikum, S. 427. Stuttgart-New York: G. Thieme. 1981.
- <sup>34</sup> *House H. O.*, Modern Synthetic Reactions, 2. Aufl., S. 327. Menlo Park, California: Benjamin. 1972.
- <sup>35</sup> *Lee J. B., Uff B. C.*, Quart. Rev. Chem. Soc. **21**, 429 (1967).
- <sup>36</sup> *Thiem J.*, in: *Houben-Weyl-Müller*, Methoden der Organischen Chemie, Band 6/1 a, Teil 2, 4. Aufl., S. 873. Stuttgart-New York: G. Thieme. 1980.
- <sup>37</sup> *Mislow K., Brenner J.*, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 2318 (1953).
- <sup>38</sup> *Fung S., Siddall J. B.*, J. Amer. Chem. Soc. **102**, 6580 (1980).
- <sup>39</sup> *Wetter H.*, Helv. Chim. Acta **64**, 761 (1981).
- <sup>40</sup> *Chang F. C., Wood N. F.*, Tetrahedron Lett. **1964**, 2969.
- <sup>41</sup> *Vlad P. F., Ungur N. D.*, Synthesis **1983**, 216.
- <sup>42</sup> *Krishnamurthy S.*, J. Organometall. Chem. **156**, 171 (1978).