

Synthese von (–)-Spathulenol¹⁾

Horst Surburg²⁾ und Albert Mondon *

Institut für Organische Chemie der Universität Kiel,
Olshausenstr. 40 – 60, D-2300 Kiel

Eingegangen am 18. April 1980

In Anlehnung an die berühmte Synthese des (–)-Aromadendrens wird die Synthese von (–)-Spathulenol (**31**) und (–)-7-epi-Spathulenol (**32**) aus (–)- β -Pinen über (–)-Perillaaldehyd und die Zwischenstufen **7**, **19** und **25** durchgeführt.

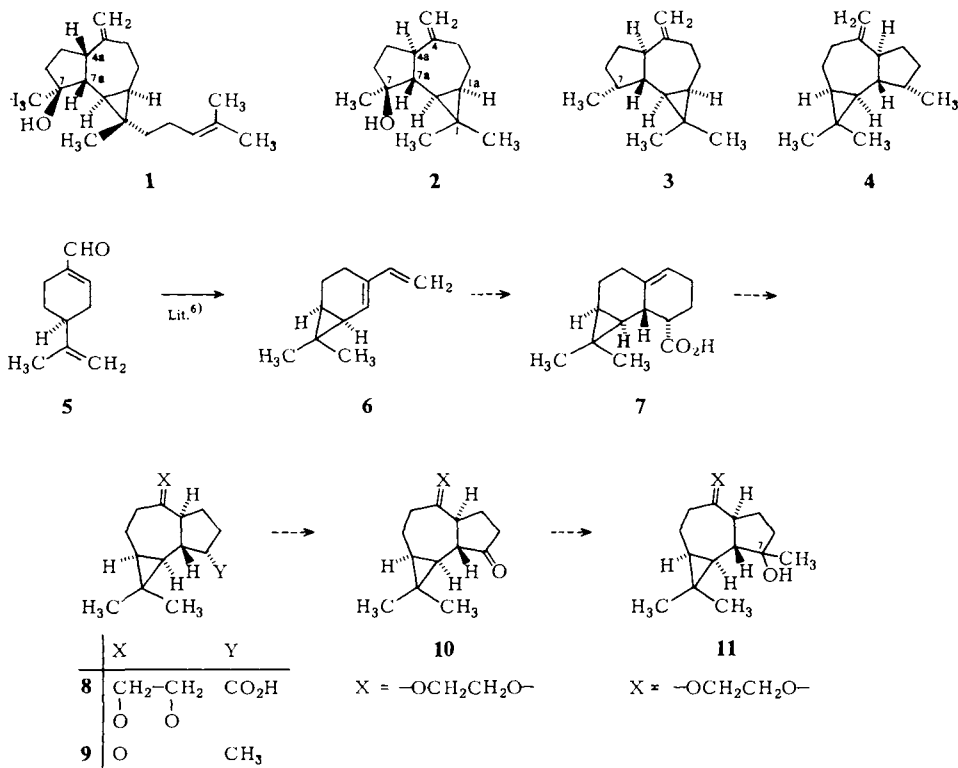
Synthesis of (–)-Spathulenol¹⁾

In reference to the famous synthesis of (–)-aromadendrene, the synthesis of (–)-spathulenol (**31**) and (–)-7-epi-spathulenol (**32**) from (–)- β -pinene via (–)-perillaaldehyde and the intermediates **7**, **19** and **25** is described.

Wir berichteten kürzlich über (–)-Cneorubin-X (**1**)³⁾, einen Inhaltsstoff aus den Sekretzellen der Blätter von *Cneorum tricoccon* und *Neochamaelea pulverulenta* (Familie *Cneoraceae*). Der Diterpenalkohol ähnelt dem (+)-Spathulenol (**2**) aus *Eucalyptus spathulata* var. *grandiflora* (Familie *Myrtaceae*)⁴⁾ und unterscheidet sich in der Konstitution durch die Anknüpfung eines Isoprenrestes an die *exo*-ständige Methylgruppe des Cyclopropanringes. In der Konfiguration sind beide Naturstoffe an C-4a verschieden und haben für **1** die *cis*- und für **2** die *trans*-Verknüpfung von Fünf- und Siebenring. Unsere Planungen zur Darstellung von **1** haben vorerst zu dem einfacher gebauten Modell **2** geführt, von dem ebenfalls keine Synthese bekannt ist.

Planung einer Spathulenol-Synthese

(+)-Spathulenol ist das 7 β -Hydroxy-Derivat von natürlichem (+)-Aromadendren (**3**), dessen Antipode (**4**) im Arbeitskreis von Büchi⁶⁾ ausgehend vom (–)-Perillaaldehyd (**5**) synthetisiert wurde. Das elegante Syntheseprinzip wird für die vorliegende Planung mit folgenden Änderungen übernommen: In das Zwischenprodukt **9** der Büchi-Synthese soll anstelle der 7 α -Methylgruppe eine Carboxylgruppe eingeführt werden. Ein oxidativer Abbau unter Schutz der Carbonylfunktion entsprechend Formel **8** würde das Schlüsselprodukt **10** der Spathulenol-Synthese liefern, von dem aus der tertiäre Alkohol **11** und die danach folgende Einführung der Exomethylengruppe an C-4 leicht erreichbar erscheint. Die Vorstufe für **8** ist die aus dem bekannten Dien **6** darzustellende Carbonsäure **7**, die weiter zur Gerüstumlagerung in das entsprechende *cis*-Diol-tosylat abgewandelt werden muß. Als Endprodukt der Synthese entsteht der Antipode von **2**.



Darstellung der Vorstufen

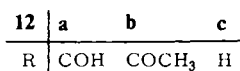
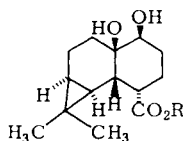
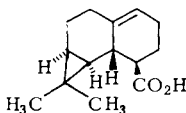
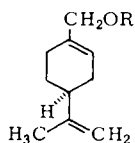
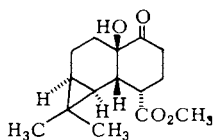
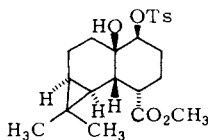
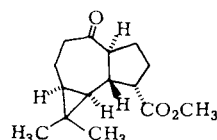
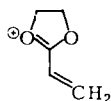
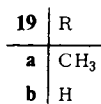
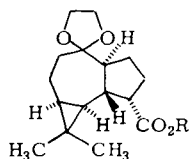
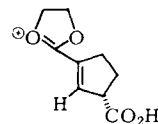
Bei einer modifizierten Darstellung von (–)-Perillaaldehyd (5) nach *Kergomard*⁷⁾ aus (–)-β-Pinen wird das Rohprodukt der β-Pinenoxid-Aufspaltung mit 80proz. Ameisensäure direkt mit Acetanhydrid unter Rückfluß erhitzt. Durch fraktionierende Destillation erhält man das von *Kergomard* beschriebene Formiat **12a** des Perillaalkohols und das nicht erwähnte Acetat **12b** mit höherem Siedepunkt; nur der Destillationsrückstand wird der Pyrolyse unterworfen und liefert noch restliche Mengen der Ester. Der nach Verseifung von **12a** und **b** gewonnene Alkohol **12c** gibt bei der Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat nach *Corey*⁸⁾ die besten Ausbeuten an **5** und das reinste Produkt.

Das aus **5** dargestellte bicyclische Dien **6**⁶⁾ liefert bei der Umsetzung mit Acrylsäure in Benzol bei 100°C eine kristallisierte Carbonsäure C₁₄H₂₀O₂, deren Konstitution **7** durch die Spektren belegt wird. Im ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃, δ_{TMS} = 0) erscheinen Signale für das Olefinproton bei 5.4 m (1H), für die Cyclopropanprotonen bei 0.35 dd (1H) und 0.65 m (1H) und Singulets der geminalen Methylgruppen bei 0.97 und 1.00 ppm mit je 3H. Das Massenspektrum hat den Molekül- und Basispeak bei *m/e* 220 und zeigt den für geminale Methylgruppen am Cyclopropanring charakteristischen Zerfall unter Abspaltung des C₃H₇-Radikals⁹⁾. Die Konfiguration von **7** wird nach den Regeln

der Dien-Synthese¹⁰⁾ und in Analogie zu Lit.⁶⁾ festgelegt. Als Nebenprodukt entsteht die isomere Carbonsäure **13**, deren Spektren denen des Hauptprodukts ähnlich sind. Die Ausbeute an **7** erreicht wegen der Säureempfindlichkeit des Diens nur 56%, doch hat das Verfahren den Vorteil der bequemen Isomerentrennung.

Gerüstumlagerung zum Hydrazulenonester

Zur Umlagerung der Carbonsäure **7** in eine Hydrazulenoncarbonsäure wird die Verbindung mit Osmiumtetroxid/Natriumchlorat¹¹⁾ oxidiert. Als Hauptprodukt erhält man die schwerlösliche und hochschmelzende *cis*-Diolcarbonsäure **14**, in deren ¹H-NMR-Spektrum in [D₆]DMSO das Signal des Vinylprotons fehlt; neu erscheint ein Singulett bei 3.75 für die tertiäre und ein Dublett bei 4.0 ppm für die sekundäre OH-Gruppe, beide Signale austauschbar mit D₂O. Ein Multiplett zentriert bei 3.5 ppm ist dem Methinproton der sekundären OH-Gruppe zuzuordnen, nach den scharfen Signalen für die Methylgruppen scheint die Verbindung sterisch einheitlich zu sein. Da die α -ständige Carboxylgruppe den Angriff des Oxidationsmittels von der Rückseite behindert, sind die OH-Gruppen in **14** β -ständig. Das Massenspektrum hat den Molekülpeak *m/e* 254 entsprechend der Summenformel C₁₄H₂₂O₄; ein typischer Zerfall ist die aufeinanderfolgende zweimalige Abspaltung von Wasser, belegt durch metastabile Übergänge. Der einfachen oder doppelten Wasserabspaltung folgt der erwähnte Verlust des C₃H₇-Radikals und die Abspaltung von Acrylsäure zum Fragment-Ion *m/e* 146.

**13****14**: R = H**15**: R = CH₃**16****17****18***m/e* = 99**20***m/e* = 86**21***m/e* = 183**22**

Die Tosylierung von **14** verläuft nicht einheitlich, gelingt aber glatt mit dem Methylester **15**, der aus dem Rohprodukt der Hydroxylierung mit Diazomethan bereitet wird. Bei der Aufarbeitung des Esters fällt ein Nebenprodukt $C_{15}H_{22}O_4$ an, in dessen IR-Spektrum außer der Estercarbonylbande bei 1735 eine zweite Carbonylbande bei 1710 cm^{-1} erscheint. Da im ^1H -NMR-Spektrum das zu tiefem Feld verschobene Signal des Methinprotons der sekundären OH-Gruppe fehlt, handelt es sich um den Ketolester **16**, der durch Weiteroxidation des Diols entstanden ist¹²⁾. In dem in üblicher Weise dargestellten Tosylat **17** mit dem Molekülpeak m/e 422 entsprechend der Summenformel $C_{22}H_{30}O_6S$ verschiebt sich das Signal des Methinprotons der sekundären Tosylatgruppe bis 4.8 ppm nach tiefem Feld.

Die Gerüstumlagerung von **17** mit Kalium-*tert*-butylat in *tert*-Amylalkohol nach der Vorschrift von Büchi⁶⁾ liefert eine kristallisierte Verbindung $C_{15}H_{22}O_3$, in deren Spektren die Signale der OH- und Tosylatgruppe fehlen; im IR-Spektrum tritt außer der Estercarbonylbande bei 1725 eine weitere Carbonylbande bei 1695 cm^{-1} mit der für Siebenringketone charakteristischen Verschiebung auf. Die Konfiguration des umgelagerten Hydrazulenonesters **18** wird durch die sterischen Verhältnisse des Tosylats bestimmt und führt zur *trans*-Verknüpfung von Fünf- und Siebenring⁶⁾. Eine Isomerisierung zur *cis*-Verbindung ist unwahrscheinlich, da *trans*-verknüpfte Hydrazulenone vom Typ **18** thermodynamisch stabiler sind^{13,14)}. Das Massenspektrum hat den Molekülpeak bei m/e 250 und zeigt hervortretende Fragmente durch Verlust des C_3H_7 -Radikals und nachfolgende Methanol- und CO-Abspaltung.

Oxidative Decarboxylierung

Vor dem Abbau wird die C-4-Carbonylgruppe von **18** durch Acetalisierung mit Ethylenglycol geschützt und der rohe Acetalester **19a** mit methanolischer Kalilauge unter Rückfluß verseift. Die Spaltung ist erst nach mehrtägigem Kochen beendet und liefert die kristallisierte Carbonsäure **19b** der Summenformel $C_{16}H_{24}O_4$ mit δ_H 3.94 s (4H) für die Protonen der Ethylenacetalgruppe. Das Massenspektrum mit dem Molekülpeak m/e 280 und der Abspaltung von C_3H_7 -Radikal und Ethylenglycol aus M^+ hat die Ionen **20** und **21**, die allgemein bei Ethylenacetalen auftreten^{15,16)}; der Basispeak m/e 183 für ein Ion der Formel **22** entsteht aus M^+ durch Aufspaltung des Siebenringes, H-Verschiebung und Abspaltung des 1,1-Dimethyl-2-ethylcyclopropyl-Radikals C_7H_{13} .

Nach *Trost* und *Tamaru*¹⁷⁾ lassen sich α -(Methylthio)carbonsäuren, die durch Umsetzung von Carbonsäuren mit Lithiumdiisopropylamid und Dimethyldisulfid zugänglich sind, unter Decarboxylierung zu Aldehyden oder Ketonen abbauen. Die Carbonsäure **19b** reagiert jedoch unter den angegebenen Bedingungen nicht, ein Verhalten das schon bei einigen anderen Carbonsäuren beobachtet wurde, aber durch Verwendung der Methylester leicht zu umgehen ist¹⁷⁾. Auch im vorliegenden Fall reagiert der Acetalester **19a** bei der Sulfonylierungsreaktion glatt. Aus dem Rohprodukt wird nach Verseifung mit Kaliumhydroxid in siedendem Ethylenglycol die kristallisierte α -(Methylthio)carbonsäure **23** der Summenformel $C_{17}H_{26}O_4S$ gewonnen mit dem im ^1H -NMR-Spektrum charakteristischen Singulett für Methylthioether bei 2.06 ppm¹⁸⁾. Im Massenspektrum mit dem Molekülpeak m/e 326 treten wieder die Ionen **20** und **21** auf und dazu m/e 279 durch Abspaltung der Methylthiogruppe aus M^+ ; die Ringaufspaltung führt hier unter Austritt des C_7H_{13} -Radikals zum Ion m/e 229 der Formel **24**.

Zur oxidativen Decarboxylierung wird das Anion von **23** mit *N*-Chlorsuccinimid in Methanol umgesetzt und das Reaktionsgemisch nach Zugabe gesättigter Natriumsulfatlösung zur Spaltung des intermediär gebildeten Dimethylacetals auf den Umschlagspunkt von Methylorange angesäuert. Als Hauptprodukt entsteht eine kristallisierte Verbindung mit ν_{CO} 1735 cm^{-1} für ein Fünfringketon und δ_{H} 3.95 s (4H) für die Ethylenacetalprotonen, während das Signal der Methylthioethergruppe fehlt. Auch das Massenspektrum mit dem Molekülpeak m/e 250 und die Elementaranalyse $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$ stehen mit der Formulierung **25** für das Schlüsselprodukt der Spathulenolsynthese in Einklang.

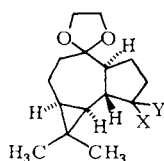
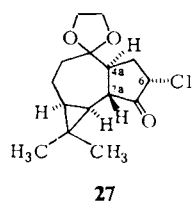
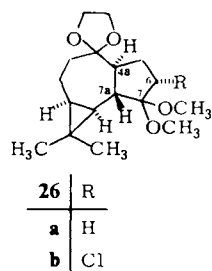
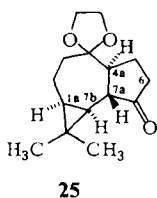
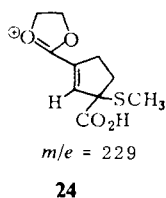
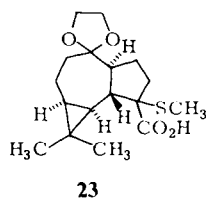
Die Konfiguration an den C-Atomen 4a und 7a läßt sich aus dem ^1H -NMR-Spektrum nach lanthanidinduzierter Verschiebung der Signale mit $\text{Eu}(\text{FOD})_3$ ablesen. Da das Verschiebungsreagenz mit dem Carbonylsauerstoff in Wechselwirkung tritt¹⁹⁾, wird das Triplett für 7a-H mit $J \approx 10\text{ Hz}$ am weitesten nach tiefem Feld verschoben und bei Einstrahlung auf der Absorptionsfrequenz des Triplets für 7b-H in ein Dublett mit $J \approx 10\text{ Hz}$ umgewandelt. Das Proton an C-7a steht daher *trans* zu den beiden Nachbarprotonen an C-4a und 7b. In der Verschiebung folgt dem Signal von 7a-H ein unaufgelöstes Multiplett der C-6-Methylenprotonen, danach das doppelte Triplett für 4a-H und das Triplett für 7b-H. Die Signale der geminalen Methylgruppen bilden scharfe Singulets mit unterschiedlicher Verschiebung nach tieferem Feld.

Aus dem Reaktionsgemisch der zweiten Abbaustufe wird eine weitere kristallisierte Verbindung geringerer Polarität isoliert, in deren IR-Spektrum keine Carbonylbande auftritt; das ^1H -NMR-Spektrum mit Singulets bei 3.20 und 3.33 ppm für je 3H weist auf das Vorliegen eines Dimethylacetals hin, das wie erwähnt als Zwischenprodukt des oxidativen Abbaus auftritt. Mit der zuerst angenommenen Formel **26a** ist jedoch ein Multiplett bei 4.2 ppm für ein Proton nicht vereinbar. Das Massenspektrum zeigt mit dem Molekülpeak m/e 330/332 im Intensitätsverhältnis 3:1 eine chlorhaltige Verbindung an, bestätigt durch die Elementaranalyse $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{ClO}_4$. Nach dem Multiplett bei 4.2 ppm ist das Chloratom sekundär gebunden und kann nur an den C-Atomen 3 oder 6 in α -Stellung zu den Acetalgruppen in das Molekül eingetreten sein.

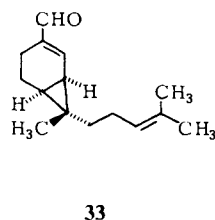
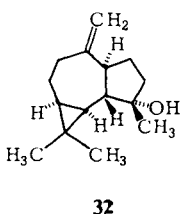
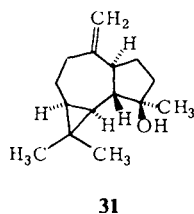
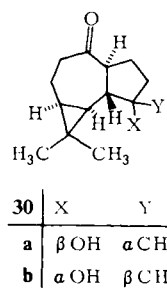
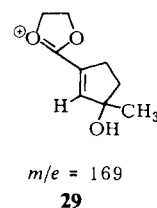
Eine zufällige Beobachtung führte zur Klärung der Frage, an welchem C-Atom des Kohlenstoffgerüsts das Chloratom steht. Während der Aufnahme eines ^{13}C -NMR-Spektrums in CDCl_3 veränderte sich die Substanzprobe unter Bildung einer stärker polaren Verbindung, ein Effekt, den man auch durch kurzes Erhitzen der chlorhaltigen Verbindung in Chloroform erzielt. Im Folgeprodukt erscheint jetzt eine ν_{CO} -Bande bei 1750 cm^{-1} , während die δ_{H} -Signale der Methylethergruppen fehlen. Das chlorhaltige Dimethylacetal wird durch Säurespuren des Chloroforms gespalten, dabei bleibt die Ethylenacetalgruppe mit dem Signal δ_{H} 3.95 intakt. Die Differenz von $+15\text{ cm}^{-1}$ zwischen der Carbonylabsorption des Chlorketons und des Ketons **25** beweist das Vorliegen eines α -Halogenketons²⁰⁾ mit dem Eintritt des Chloratoms an C-6.

Ein Hinweis zur Konfiguration ergibt sich aus der Tieffeldverschiebung des doppelten Triplets bei 2.75 ppm, bedingt durch 1,3-diaxiale Wechselwirkung eines Protons mit dem Chloratom²¹⁾. Nach der Aufspaltung des Signals handelt es sich um das α -ständige Proton an C-4a, so daß die Konstitution und Konfiguration **27** für das Chlorketon festgelegt ist; entsprechend erhält das Chlordimethylacetal die Formel **26b**.

Die Ausbeuten bei der oxidativen Decarboxylierung sind mäßig und erreichen für **23** noch 68%, für **25** nur 27% und für das Nebenprodukt **26b** 15% der Theorie; Versuche zur Optimierung wurden nicht durchgeführt.



28	X	Y
a	β OH	α CH ₃
b	α OH	β CH ₃



(–)-Spathulenol und (–)-7-epi-Spathulenol

Die Umsetzung von **25** mit Methylmagnesiumiodid in Ether liefert ein öliges Produkt mit ν_{OH} 3490 cm^{-1} , gleichzeitig tritt im ^1H -NMR-Spektrum ein neues Singulett bei 1.23 ppm für die an C-7 eingeführte tertiäre Methylgruppe auf. Die geminalen Methylgruppen am Cyclopropanring erscheinen in Singulett bei 1.00, 1.04 und 1.07 ppm, deren Integration insgesamt doppelt soviel Protonen anzeigt wie das Singulett bei 1.23 ppm. In dem Öl liegt daher ein Gemisch der stereoisomeren Alkohole vor, die für das Signal der C-7-Methylgruppe zufällig dieselbe Verschiebung haben. Das Gemisch, das sich chromatographisch nicht auftrennen ließ, liefert durch fraktionierende Kristallisation die reinen epimeren Alkohole mit den Schmp. 124 und 108 °C. Der zuerst auskristallisierende höherschmelzende Alkohol hat die Formel **28a** mit δ_{H} 1.04 und 1.07, der tieferschmelzende **28b** mit δ_{H} 1.00 und 1.04 ppm, die Konfigurationszuordnung

ergibt sich aus den Folgeprodukten. Die Massenspektren mit den Molekülpeaks bei m/e 266 entsprechend der Summenformel $C_{16}H_{26}O_3$ zeigen die gleiche Fragmentierung durch Abspaltung von Wasser und CH_3 - bzw. C_3H_7 -Radikal aus M^+ , ferner die Ionen **20** und **21** und das aus der Ringaufspaltung hervorgehende Ion m/e 169 der Formel **29**.

Schwierigkeiten bereitete zunächst die Hydrolyse der Ethylenacetalgruppen, die nach den üblichen Verfahren unter milden Bedingungen nicht angegriffen werden, mit stärkeren Säuren aber Nebenprodukte und schlechte Ausbeuten liefern. Vorzüglich bewährt hat sich das von Conia²²⁾ angegebene Verfahren, bei dem das Ethylenacetal in Methylenchlorid mit verdünnter Schwefelsäure gerührt wird, die vorher an Kieselgel absorbiert wurde. Die Spaltung ist quantitativ und liefert aus **28a** und **b** sofort die kristallisierten Ketoalkohole **30a** und **b**, deren IR-Spektren OH- und Carbonylbanden bei 3410/1676 und 3510/1688 cm^{-1} haben. Die bei **30a** beobachtete Verschiebung der Banden nach kleineren Wellenzahlen kann nach dem Modell nicht durch eine intramolekulare H-Brücke verursacht sein und beruht wohl auf der Bildung von Dimeren. Einen Unterschied zeigen auch die 1H -NMR-Spektren, da der aus **28b** erhaltene Ketoalkohol ein nach tieferem Feld verschobenes Multiplett zentriert bei 3.1 ppm für ein Proton aufweist, verursacht durch 1,3-diaxiale Wechselwirkung mit der OH-Gruppe²¹⁾. Da das verschobene Multiplett dem α -ständigen Proton an C-4a zuzuordnen ist, steht die OH-Gruppe α -ständig, so daß die Konfiguration der Epimerenpaare **28a/b** und **30a/b** festgelegt ist. In den Massenspektren von **30a** und **b** treten nur noch Fragment-Ionen durch Abspaltung von Wasser und CH_3 - bzw. C_3H_7 -Radikal aus M^+ auf.

Im letzten Schritt der Synthese wird die Exomethylengruppe an C-4 nach Wittig durch Umsetzung von **30a** und **b** mit Methylentriphenylphosphoran in Dimethylsulf-oxid eingeführt. Man erhält die entsprechenden ungesättigten Alkohole, die bei der DC-Analyse auf Kieselgelplatten nach Ansprühen mit Schwefelsäure violett anfärben.

Das IR-Spektrum (Film) des aus **30a** erhaltenen Alkohols stimmt mit dem unter gleichen Bedingungen aufgenommenen IR-Spektrum von natürlichem Spathulenol **2** überein⁵⁾. Im 1H -NMR-Spektrum erscheint das Multiplett der Exomethylengruppe bei 4.67, das Singulett der Methylgruppe an C-7 bei 1.27 und das verbreiterte Singulett der geminalen Methylgruppen bei 1.06 ppm, entsprechend den Angaben von Bowyer und Jefferies⁴⁾. Auch der Drehwert $[\alpha]_D^{20} = -7.5^\circ$ stimmt in der Größenordnung mit Angaben der Literatur⁵⁾ überein. Zum Vergleich besonders geeignet ist das 3,5-Dinitrobenzoat vom Schmp. $164^\circ C$ (Lit.⁵⁾ $164^\circ C$) und $[\alpha]_D^{20} = -53.5^\circ$ (Lit.⁴⁾ $+56^\circ$), dessen IR-Spektrum mit dem des 3,5-Dinitrobenzoats aus **2** übereinstimmt. Die synthetisch dargestellte Verbindung ist damit als (-)-Spathulenol **31** charakterisiert und die von Bowyer und Jefferies⁴⁾ angegebene Konstitution und Konfiguration **2** für (+)-Spathulenol durch die Synthese bestätigt.

Der aus **30b** erhaltene ungesättigte Alkohol **32** zeigt vom natürlichen Spathulenol abweichende IR- und 1H -NMR-Spektren und besitzt die Konfiguration des (-)-7-epi-Spathulenols. Sein 3,5-Dinitrobenzoat hat den Schmp. $109^\circ C$ und $[\alpha]_D^{20} = +50^\circ$.

Da nach Büchi⁶⁾ die *cis*-Hydrazulenonester aus der C-7 epimeren Carbonsäure **13** zugänglich sein sollten, kann der hier beschrittene Weg, vom Aldehyd **33** ausgehend²³⁾, bei selektivem Schutz der Doppelbindung in der Seitenkette prinzipiell auch zur Synthese von Cneorubin-X³⁾ dienen.

Besonderer Dank gilt dem *Verband der Chemischen Industrie – Fonds der Chemischen Industrie* – für die stete Förderung unserer Arbeit. Herrn Professor Jork, Universität Saarbrücken, danken wir für die Vergleichsspektren von Spathulenol und dessen 3,5-Dinitrobenzoat, Herrn Dr. Remberg, Universität Göttingen, für die Aufnahme der Massenspektren mit Hochauflösung.

Experimenteller Teil²⁴⁾

*Perillaaldehyd*⁷⁾ (5): Zu 217.0 g (1.43 mol) (–)- β -Pinenoxid²⁵⁾ läßt man unter Rühren und starker Außenkühlung 267 ml 80proz. Ameisensäure so zutropfen, daß die Temp. des Reaktionsgemisches 20°C nicht übersteigt; man rührt 18 h bei Raumtemp., dampft die Ameisensäure i. Vak. ab und erhitzt den Rückstand mit 110 ml Acetanhydrid 18 h unter Rückfluß. Nach Abdampfen von Essigsäure und Acetanhydrid wird durch eine 30-cm-Vigreux-Kolonne i. Vak. fraktioniert:

1. Fraktion: Sdp. 65–71°C/0.05 Torr, Ausb. 99.5 g **12a** (δ_{H} = 8.1 t, J = 1 Hz, 1 H für OCOH).
2. Fraktion: Sdp. 72–78°C/0.05 Torr, Ausb. 44.0 g **12b** (δ_{H} = 2.07 s, 3 H für OCOCH₃).

Der Destillationsrückstand wird 36 h auf 230°C erhitzt und anschließend destilliert:

3. Fraktion: Sdp. 60–80°C/0.05 Torr, Ausb. 26.0 g (**12a** + **12b**).

Nach Verseifung der Esterfraktionen mit ethanolischer Kalilauge wird der rohe Perillaalkohol **12c** zur Oxidation eingesetzt. Zu einer gerührten Suspension von 90.7 g (0.42 mol) Pyridiniumchlorochromat und 10.0 g Natriumacetat in 600 ml Methylenchlorid fügt man unter Außenkühlung die Lösung von 42.0 g (0.28 mol) **12c** in 50 ml Methylenchlorid auf einmal hinzu. Das Reaktionsgemisch siedet kurz auf und wird noch 2 h gerührt. Nach Zugabe von 600 ml Ether wird dekantiert und der zurückbleibende Teer mehrmals mit Ether gewaschen. Die vereinigten Lösungen werden filtriert und auf etwa 300 ml eingeeengt; anschließend wird mit 500 ml Ether nochmals ein Niederschlag ausgefällt, das Filtrat durch eine kurze Florisilsäule gegeben und nach Abdampfen des Lösungsmittels destilliert: Sdp. 56°C/0.05 Torr, Ausb. 22.7 g (55%) **5**, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = –100° (2.33proz. in CHCl₃) (Lit.⁶⁾ $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = –106° (3.55proz. in CHCl₃)).

[1aS-(1a α , 7 α , 7 β , 7b α)]-1,1-Dimethyl-1a,2,3,5,6,7,7a,7b-octahydro-1H-cyclopropa[a]naphthalin-7-carbonsäure (7): 11.7 g (79 mmol) (1*R*,6*S*)-7,7-Dimethyl-3-vinyl-2-norcaren⁶⁾ (**6**) werden in 50 ml Benzol mit 13.0 ml Acrylsäure in einer Glasbombe 24 h auf 100°C erhitzt. Man dekantiert von dem polymeren Material, wäscht mehrmals mit Ether nach und dampft ab. Der in Ether aufgenommene Rückstand wird durch Filtrieren erneut von polymerem Material befreit, die Lösung abgedampft und der Rückstand in Aceton gelöst. Die ausgefallenen Kristalle werden zweimal aus verd. Aceton umkristallisiert, Schmp. 144°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = –227° (1.82proz. in CHCl₃), Ausb. 7.71 g; nach Aufarbeiten der Mutterlauge durch SC (SiO₂, Petrolether 30–60°C/Aceton 9:1) werden noch 2.10 g Carbonsäure gewonnen (Ausb. insgesamt 56.4%), dazu ein Nebenprodukt (s. u.). – IR (CCl₄): 3400–2300 (Carbonsäure), 1710, 1458, 1420, 1380, 1310, 1240, 1210 cm^{–1}. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 11.3–10.5 (1 H für CO₂H, austauschbar mit D₂O), 5.4 (m, 1 H, 4-H), 2.4 (m, 1 H, 7 β -H), 1.00 und 0.97 (2 \times s, 2 \times CH₃), 0.65 (m, 1 H, 1a-H), 0.35 (dd, J = 9 und 5 Hz, 7b-H). – MS: m/e 220 (100%, M⁺), 205 (35, M – CH₃), 177 (44, M – C₃H₇), 175 (23), 164 (25), 159 (26), 148 (15), 133 (29), 131 (86, 205 – CH₂ = CHCO₂H), 119 (52), 105 (30), 91 (99).

C₁₄H₂₀O₂ (220.3) Ber. C 76.33 H 9.15 Gef. C 76.00 H 8.96

[1aS-(1a α , 7 β , 7a β , 7b α)]-1,1-Dimethyl-1a,2,3,5,6,7,7a,7b-octahydro-1H-cyclopropa[a]naphthalin-7-carbonsäure (13): Bei der vorstehenden chromatographischen Auftrennung der Mutterlauge wird als Nebenprodukt eine isomere Carbonsäure vom Schmp. 114°C (aus verd. Aceton) erhalten, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = –13° (3.05proz. in CHCl₃), Ausb. 2.01 g (11.6%). – IR (CCl₄): 3400–2300 (Carbonsäure), 1710, 1455, 1420, 1380, 1290, 1260, 1200 cm^{–1}. – ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 10.8–9.8 (1 H, CO₂H, austauschbar mit D₂O), 5.36, (m, 1 H, 4-H), 2.6 (m, 1 H, 7 α -H), 1.04 und 1.01 (2 \times s,

$2 \times \text{CH}_3$), 0.6 (m, 1 H, 1a-H), 0.31 (dd, $J = 9$ und 5 Hz, 1 H, 7b-H). – MS: m/e 220 (79%, M^+), 205 (47, $\text{M} - \text{CH}_3$), 177 (37, $\text{M} - \text{C}_3\text{H}_7$), 159 (30), 131 (100, $205 - \text{CH}_2 = \text{CHCO}_2\text{H}$), 119 (17), 105 (15), 91 (33).

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2$ (220.3) Ber. C 76.32 H 9.15 Gef. C 76.22 H 9.18

[1aS-(1a α , 3a β , 4 β , 7a, 7a β , 7b α)]-3a,4-Dihydroxy-1,1-dimethylperhydro-1H-cyclopropa[a]naphthalin-7-carbonsäure (14): Eine Suspension von 100.0 mg schwarzem Osmiumdioxid in 2 ml Wasser wird mit 150.0 mg Natriumchlorat 1 h bei Raumtemp. gerührt. Zu der violetten Lösung werden Lösungen von 6.42 g (29 mmol) 7 in 145 ml Tetrahydrofuran (THF) und 3.0 g Natriumchlorat (insgesamt 30 mmol) in 60 ml Wasser hinzugegeben. Man rührt bei Raumtemp. bis das Ausgangsmaterial nach DC verbraucht ist (ca. 2 h). Die nach Zugabe von 500 ml Wasser ausfallenden Kristalle werden abgesaugt und das Filtrat nach Abdampfen des THF 8 h kontinuierlich mit Essigester extrahiert; nach Trocknen und Abdampfen der organischen Phase werden weitere Mengen Kristalle erhalten, insgesamt 6.73 g (91%), nach Umkristallisieren Schmp. 267°C (aus Essigester). – IR (KBr): 3600–2300 (Carbonsäure), 3400–3300 (OH), 1700, 1450, 1315, 1220, 1182, 1085, 950 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 12.0 - 11.8$ (1 H, CO_2H), 4.0 (d, 1 H, $J = 7$ Hz), 3.75 (s, 1 H), alle genannten Signale austauschbar mit D_2O , 3.65–3.30 (m, 1 H, 4 α -H), 3.0–2.7 (m, 1 H, 7 β -H), 0.98 und 0.94 ($2 \times \text{s}$, $2 \times \text{CH}_3$), 0.3 (dd, $J = 9$ und 5 Hz, 1 H, 7b-H). – MS (18 eV): m/e 254 (35, M^+), 236 (100, $\text{M} - \text{H}_2\text{O}$, $m^* = 291.3$), 218 (26, $236 - \text{H}_2\text{O}$, $m^* = 201.4$), 193 (25, $236 - \text{C}_3\text{H}_7$), 178 (17), 175 (18, $218 - \text{C}_3\text{H}_7$), 173 (10), 164 (9), 146 (49, $218 - \text{CH}_2 = \text{CHCO}_2\text{H}$).

Methylester (15): 6.73 g Rohprodukt 14 werden in 200 ml Methanol/Ether (1:1) mit etherischer Diazomethanlösung methyliert: Schmp. 121.5°C (aus Ether), $[\alpha]_D^{20} = +38^\circ$ (1.99proz. in CHCl_3), Ausb. 5.68 g; aus der Mutterlauge werden durch präp. DC (Petrolether 30–60°C/Ether 1:1) noch 0.23 g Ester gewonnen (insgesamt 76%), ferner ein Nebenprodukt (s. u.). – IR (KBr): 3500 (OH), 3350–3300 (OH), 1730 (CO Ester). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.67$ (s, 3 H, CO_2CH_3). – MS: m/e 268 (38, M^+), 250 (38, $\text{M} - \text{H}_2\text{O}$, $m^* = 233.2$), 232 (12, $250 - \text{H}_2\text{O}$, $m^* = 215.3$), 207 (46, $250 - \text{C}_3\text{H}_7$), 173 (48), 172 (44), 147 (54), 146 (87, $232 - \text{CH}_2 = \text{CHCO}_2\text{CH}_3$), 55 (100).

$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_4$ (268.4) Ber. C 67.14 H 9.02 Gef. C 67.18 H 9.04

[1aS-(1a α , 3a β , 7a, 7a β , 7b α)]-3a-Hydroxy-1,1-dimethyl-4-oxoperhydro-1H-cyclopropa[a]naphthalin-7-carbonsäure-methylester (16): Bei vorstehendem Versuch wird aus der Mutterlauge durch präp. DC ein Nebenprodukt gewonnen: Schmp. 130°C (aus Ether/n-Pentan), $[\alpha]_D^{20} = +3.9^\circ$ (1.87proz. in CHCl_3); Ausb. 50.2 mg, mit einem größeren Überschuß an Natriumchlorat bei der Glycolisierung von 7 steigt die Ausb. an. – IR (KBr): 3420 (OH), 1735 (CO Ester), 1710 cm^{-1} (CO Keton). – MS: m/e 266 (89%, M^+), 248 (58, $\text{M} - \text{H}_2\text{O}$, $m^* = 231.2$), 205 (71, $248 - \text{C}_3\text{H}_7$), 189 (28), 177 (37), 162 (97, $248 - \text{CH}_2 = \text{CHCO}_2\text{CH}_3$), 138 (100, $\text{M} - \text{O} = \text{C} - [\text{CH}_2]_2 - \text{CH} - \text{CO}_2\text{CH}_3$), 55 (73).

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4$ (266.3) Ber. C 67.65 H 8.33 Gef. C 67.86 H 8.23

[1aS-(1a α , 3a β , 4 β , 7a, 7a β , 7b α)]-3a-Hydroxy-1,1-dimethyl-4-[(p-toluolsulfonyl)oxy]perhydro-1H-cyclopropa[a]naphthalin-7-carbonsäure-methylester (17): 5.68 g (21 mmol) 15 werden in 45 ml wasserfreiem Pyridin gelöst und bei 0°C mit 4.80 g (25 mmol) p-Toluolsulfonylchlorid versetzt. Nach 18 h wird das Pyridin i. Vak. abdestilliert und der in CH_2Cl_2 gelöste Rückstand durch SC (Al_2O_3 Akt. IV, Ether) gereinigt: Schmp. 152°C (aus Ether/n-Pentan), $[\alpha]_D^{20} = +1.6^\circ$ (1.58proz. in CHCl_3), Ausb. 8.47 g (95%). – IR (KBr): 3460 (OH), 1720, 1590, 1455, 1345, 1173, 1095, 970, 915, 870, 845, 820, 770, 710, 670 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.82$ und 7.34 ($2 \times \text{d}$, $J = 9$ Hz, $2 \times \text{H}$, Aromaten-H), 4.8 (mc, 1 H, 4 α -H), 2.46 (s, 3 H, $\text{Ar} - \text{CH}_3$). – MS: m/e 422 (17%, M^+), 267 (3, $\text{M} - \text{C}_7\text{H}_7\text{SO}_2$), 250 (48, $\text{M} - \text{C}_7\text{H}_7\text{SO}_3\text{H}$), 235 (21), 232 (74, $250 - \text{H}_2\text{O}$), 218 (22), 207 (31), 173 (59), 91 (100).

[1aS-(1a α ,4a α ,7 α ,7a β ,7b α)]-1,1-Dimethyl-4-oxoperhydro-1H-cycloprop[e]azulen-7-carbonsäure-methylester (**18**): Zu einer Lösung von 3.0 g (7.1 mmol) **17** in 90 ml wasserfreiem *tert*-Amylalkohol (über Natrium destilliert) wird eine Lösung von 821.0 mg (7.1 mmol) 97proz. Kalium-*tert*-butylat in 120 ml *tert*-Amylalkohol auf einmal hinzugegeben. Nach 5 min Rühren wird das dickflüssige Reaktionsgemisch mit Wasser versetzt und mit Ether ausgeschüttelt. Die vereinigten Extrakte werden mit NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und abgedampft. Der durch Kochen in 150 ml Petrolether (30–60 °C) gelöste Rückstand scheidet beim Erkalten 60.0 mg Ausgangsmaterial ab und liefert nach Abdampfen des Filtrats 1.72 g Rohprodukt (97%). Eine Probe wird durch präp. DC (Petrolether 30–60 °C/Ether 1:1) gereinigt: Schmp. 84 °C (aus verd. Methanol), $[\alpha]_D^{20} = +92^\circ$ (2.38proz. in CHCl_3). – IR (KBr): 1725 (CO Ester), 1695 (CO Keton), 1430, 1358, 1282, 1196, 1171, 1152, 1117, 770 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.70$ (s, 3H, CO_2CH_3), 3.15–2.7 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 1.02 und 1.00 (2 \times s, 2 \times CH_3), 1.0–0.5 (m, 2H). – MS: m/e 250 (60%, M^+), 219 (16, $\text{M} - \text{CH}_3\text{O}$), 218 (20, $\text{M} - \text{CH}_3\text{OH}$), 207 (32, $\text{M} - \text{C}_3\text{H}_7$), 194 (29), 175 (35, $\text{M} - (\text{CH}_3\text{OH} + \text{C}_3\text{H}_7)$), 147 (56, 175 – CO), 82 (66), 69 (89), 55 (100).

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (250.3) Ber. C 71.97 H 8.86 Gef. C 72.24 H 8.69

[1aS-(1a α ,4a α ,7 α ,7a β ,7b α)]-1,1-Dimethylperhydrospiro[cycloprop[e]azulen-4,2'-[1,3]dioxolan]-7-carbonsäure (**19b**): 1.92 g (7.7 mmol) **18** (Rohprodukt) werden in 50 ml Benzol mit 5 ml Ethylenglycol und 40 mg *p*-Toluolsulfonsäure 6 h am Wasserabscheider erhitzt. Das rohe Ethylenacetal wird zur Verseifung in einer Lösung von 650 mg (16.3 mmol) Natriumhydroxid in 50 ml 90proz. Methanol 60 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten verdünnt man mit Wasser, schüttelt mit Ether aus, säuert die wäßrige Lösung mit verd. Schwefelsäure an und schüttelt wieder mit Ether aus. Nach Reinigung durch SC (SiO_2 , Petrolether 30–60 °C/Aceton 3:1): Schmp. 117 °C (aus verd. Aceton), $[\alpha]_D^{20} = +27^\circ$ (2.72proz. in CHCl_3), Ausb. 1.62 g (75%). – IR (KBr): 3600–2300 (Carbonsäure), 1700, 1430, 1300, 1225, 1170, 1130, 1060, 940 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 11 - 9.5$ (1H, CO_2H , austauschbar mit D_2O), 3.94 (s, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.55 (mc, 1H), 0.98 und 0.95 (2 \times s, 2 \times CH_3), 0.8–0.3 (m, 2H). – MS: m/e 280 (7%, M^+), 237 (6, $\text{M} - \text{C}_3\text{H}_7$), 218 (11, $\text{M} - (\text{CH}_2\text{OH})_2$), 183 (100, **22**), 175 (8), 99 (82, **20**), 86 (26, **21**).

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_4$ (280.4) Ber. C 68.54 H 8.63 Gef. C 68.46 H 8.61

Umsetzung von **19b** mit Lithiumdiisopropylamid und Dimethyldisulfid¹⁷⁾: In eine auf 0 °C gekühlte Lösung von 0.55 ml (3.9 mmol) Diisopropylamin (über Kaliumhydroxid destilliert) in 6 ml wasserfreiem THF werden unter Stickstoff 3.9 mmol Butyllithium (15proz. in *n*-Hexan) in 10 min eingetropft. Nach 30 min tropft man eine Lösung von 0.455 g **19b** in 2 ml THF und 1 ml HMPT (über Calciumhydrid destilliert) hinzu, läßt 2 h unter Eiskühlung reagieren und gibt 0.26 ml (2.7 mmol) Dimethyldisulfid hinzu. Nach weiterer Reaktionsdauer von 3.5 h ergibt die Aufarbeitung nur das Ausgangsmaterial **19b** zurück.

[1aS-(1a α ,4a α ,7 α ,7a β ,7b α)]-1,1-Dimethyl-7-(methylthio)perhydrospiro[cycloprop[e]azulen-4,2'-[1,3]dioxolan]-7-carbonsäure (**23**): 4.90 g (19.6 mmol) **18** werden wie vorstehend beschrieben mit Ethylenglycol acetalisiert. Der rohe Ester **19a** wird in 20 ml THF aufgenommen und die Lösung unter Kühlung mit Eis/Kochsalz tropfenweise zu einer Lösung von 41 mmol Lithiumdiisopropylamid in 90 ml THF (s. o.) hinzugegeben. Nach 2 h werden 4.10 g (44 mmol) Dimethyldisulfid unter weiterer Kühlung mit Eis/Kochsalz zugefügt; man rührt 30 min bei dieser Temp. und danach noch 1 h bei 0 °C. Zur Aufarbeitung wird mit Wasser verdünnt, mit Ether ausgeschüttelt, die organische Phase mit NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und abgedampft. Das Rohprodukt wird in 180 ml Ethylenglycol mit 10.50 g (188 mmol) Kaliumhydroxid 6 h unter Rückfluß erhitzt, nach Erkalten mit Wasser verdünnt und einmal mit Ether ausgeschüttelt; man kühlt die wäßrige Phase mit Eis, überschichtet mit Ether, säuert mit 2 N H_2SO_4 an, schüttelt erschöpfend mit Ether aus und arbeitet wie üblich auf; Ausb. 4.34 g Rohpro-

dukt (68%). Nach Reinigung einer Probe durch präp. DC (Petrolether 30–60°C/Ether 1:1): Schmp. 91°C (aus Ether/n-Pentan), $[\alpha]_D^{20} = +31^\circ$ (1.79proz. in CHCl_3). – IR (KBr): 3500–2300 (Carbonsäure), 1688, 1430, 1280, 1160, 1145, 1085, 1040, 943 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 8.5-7.6$ (1 H, CO_2H , austauschbar mit D_2O), 3.93 (m, 4 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.06 (s, 3 H, SCH_3), 1.02 und 0.97 (2 \times s, 2 \times CH_3). – MS: m/e 328 (4%, M + 2), 326 (55, M^+), 311 (4, M – CH_3), 279 (20, M – SCH_3), 229 (26, 24), 217 (11), 208 (11), 182 (13), 179 (18), 155 (24), 99 (99, 20), 89 (100, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{S}^+ - \text{CH}_3$), 86 (48, 21).

$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{S}$ (326.5) Ber. C 62.54 H 8.03 S 9.82 Gef. C 62.38 H 7.85 S 9.29

Oxidative Decarboxylierung¹⁷⁾ von 23

a) [*1aS*-(*1a* α ,*4a* α ,*7a* β ,*7b* α)]-*1,1*-Dimethylperhydropiro[cycloprop[e]azulen-4(*1H*),2'-[1,3]dioxolan]-7-on (25): Eine Mischung aus 4.0 g (12.3 mmol) Rohprodukt 23 und 3.2 g (38 mmol) feingepulvertem Natriumhydrogencarbonat in 85 ml Methanol wird 10 min gerührt. Bei Zugabe von 3.70 g (26.9 mmol) *N*-Chlorsuccinimid in fünf Portionen tritt Gasentwicklung auf. Nach 2 h versetzt man mit 2.5 ml gesättigter wäßriger Natriumsulfitlösung und säuert die Mischung mit verd. Salzsäure auf pH 2–3 an; nach 1 h wird mit Wasser verdünnt, ausgeethert und wie üblich aufgearbeitet. Nach Reinigung durch SC (SiO_2 0.06–0.20 400 g, Ether/Petrolether 30–60°C 2:1): Schmp. 101°C (aus n-Pentan), $[\alpha]_D^{20} = -55^\circ$ (0.56proz. in CHCl_3), Ausb. 839 mg (27%). – UV (CH_3OH): λ_{max} 290 nm ($\epsilon = 60$). – IR (KBr): 1735 (CO Keton), 1460, 1155, 950 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.95$ (s, 4 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.07 und 1.03 (2 \times s, 2 \times CH_3). – MS: m/e 250 (29%, M^+), 207 (14, M – C_3H_7), 188 (19, M – $(\text{CH}_2\text{OH})_2$), 167 (69), 153 (24), 99 (95, 20), 86 (100, 21), 55 (86).

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (250.3) Ber. C 71.97 H 8.86 Gef. C 72.10 H 8.90

$^1\text{H-NMR}$ -Spektren bei Zugabe definierter Mengen $\text{Eu}(\text{FOD})_3$, Verschiebung in δ (ppm):

$\frac{[\text{Eu}(\text{FOD})_3]}{[\text{Keton}]}$	0.12	0.28	0.37	0.67	Signal
CH_3	1.2	1.4	1.6	1.8	(s)
CH_3	1.3	1.9	2.3	2.8	(s)
7a-H	(3.0)	4.4	5.9	7.6	(t, $J \approx 10$ Hz)
6-H ₂	(2.8)	4.3	5.3	6.6	(m)
4a-H	(2.7)	3.5	4.2	(5.0)	(dt, $J \approx 7$ Hz und 10 Hz)
4H (Acetal)	(4.2)	4.4	4.6	4.9	(mc)
7b-H	–	–	(3.2)	4.4	(t, $J \approx 10$ Hz)

b) [*1aS*-(*1a* α ,*4a* α ,*6a*,*7a* β ,*7b* α)]-6-Chlor-*1,1*-dimethylperhydropiro[cycloprop[e]azulen-4(*1H*),2'-[1,3]dioxolan]-7-on-dimethylacetal (26b): Aus vorstehender chromatographischer Auftrennung wird ein Nebenprodukt erhalten: Schmp. 65°C (aus verd. Methanol), $[\alpha]_D^{20} = +61.4^\circ$ (1.99proz. in CH_3OH), Ausb. 0.60 g (15%). – IR (KBr): 1455, 1305, 1245, 1170, 1135, 945, 903, 865, 735 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 4.2$ (m, 1 H, CH-Cl), 3.9 (mc, 4 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.33 und 3.20 (2 \times s, 2 \times OCH_3), 2.72 (q, $J = 9$ Hz, 1 H, 4a-H), 1.07 und 1.03 (2 \times s, 2 \times CH_3). – MS: m/e 332 (0.6%, M + 2), 330 (2, M^+), 299 (3), 295 (3), 284 (5), 262 (5), 248 (3), 222 (6), 199 (100, M – $\text{HCl} - \text{C}_7\text{H}_{11}$), 167 (36), 153 (6), 135 (8), 99 (19, 20), 86 (19, 21), 55 (22).

$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{ClO}_4$ (330.8) Ber. C 61.71 H 8.23 Cl 10.72 Gef. C 62.18 H 8.19 Cl 10.19

c) [*1aS*-(*1a* α ,*4a* α ,*6a*,*7a* β ,*7b* α)]-6-Chlor-*1,1*-dimethylperhydropiro[cycloprop[e]azulen-4(*1H*),2'-[1,3]dioxolan]-7-on (27): 400.0 mg (1.2 mmol) 26b werden in 20 ml Chloroform 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Reinigung durch präp. DC (Ether/Petrolether 30–60°C 2:1) Schmp. 115°C (aus Ethanol), $[\alpha]_D^{20} = +34.6^\circ$ (1.09proz. in CHCl_3), Ausb. 210.0 mg (61%). – UV (CH_3OH): λ_{max} 312 nm ($\epsilon = 131$). – IR (KBr): 1750 (CO Keton), 1460, 1130, 1036, 960, 950, 892 cm^{-1} . –

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 4.13$ (mc, 1 H, $\text{CH}-\text{Cl}$), 3.95 (mc, 4 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.75 (dt, $J = 10.5$ und 6 Hz, 1 H, 4a-H), 1.06 (s, 6 H, $2 \times \text{CH}_3$). – MS: m/e 286 (13%, $\text{M} + 2$), 284 (41, M^+), 248 (29, $\text{M} - \text{HCl}$), 222 (52), 187 (26), 167 (100, $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_3^+$), 153 (29), 99 (79, 20), 86 (85, 21), 55 (68).

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{ClO}_3$ (284.8) Ber. C 63.26 H 7.43 Cl 12.45 Gef. C 63.11 H 7.30 Cl 12.33

Umsetzung von 25 mit Methylmagnesiumiodid

a) [*1aS-(1 $\alpha\alpha$,4 $\alpha\alpha$,7 β ,7 $\alpha\beta$,7 $\beta\alpha$)]-1,1,7-Trimethylperhydrospiro[cycloprop[*e*]azulen-4,2'-[1,3]-dioxolan]-7-ol (28a): Zur Lösung von Methylmagnesiumiodid aus 610.0 mg (25 mmol) Magnesium und 2.3 ml (25 mmol) Methyljodid in 25 ml Ether wird eine Lösung von 637.0 mg (25 mmol) 25 in 5 ml Ether zugetropft. Nach 6 h Rühren bei Raumtemp. zersetzt man mit konz. Ammoniumchloridlösung und schüttelt mit Ether aus. Nach üblicher Aufarbeitung gewinnt man aus dem öligen Rohprodukt durch Anreiben und Kühlen Kristalle; man löst die öligen Anteile in wenig *n*-Pentan und läßt das Gemisch 72 h im Kühlschrank stehen. Nach Absaugen und Umkristallisieren Schmp. 124 °C (aus Ether/*n*-Pentan), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +22^\circ$ (2.45proz. in CHCl_3), Ausb. 197.0 mg (29%). – IR (KBr): 3490 (OH), 1460, 1380, 1360, 1285, 1143, 1085, 964, 952, 915 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.96$ (mc, 4 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.23 (s, 3 H, $\text{CH}_3-\text{C}-\text{O}$), 1.07 und 1.04 ($2 \times \text{s}$, $2 \times \text{CH}_3$). – MS: m/e 266 (18, M^+), 251 (4, $\text{M} - \text{CH}_3$), 248 (5, $\text{M} - \text{H}_2\text{O}$, $m^* = 231.2$), 223 (37, $\text{M} - \text{C}_3\text{H}_7$), 169 (100, 29), 167 (14), 99 (42, 20), 86 (29, 21), 55 (26).*

$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_3$ Ber. 266.1881 Gef. 266.1877 (MS)

b) [*1aS-(1 $\alpha\alpha$,4 $\alpha\alpha$,7 α ,7 $\alpha\beta$,7 $\beta\alpha$)]-1,1,7-Trimethylperhydrospiro[cycloprop[*e*]azulen-4,2'-[1,3]-dioxolan]-7-ol (28b): Die Mutterlauge von 28a liefert nach präp. DC (Petrolether 30 – 60 °C/Ether 2:1) Kristalle vom Schmp. 108 °C (aus *n*-Pentan), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +32^\circ$ (3.62proz. in CHCl_3), Ausb. 217 mg (32%). – IR (KBr): 3490 (OH), 1460, 1370, 1285, 1170, 1140, 1085, 1042, 960, 945, 890 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.97$ (s(br), 4 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.23 (s, 3 H, $\text{CH}_3-\text{C}-\text{O}$), 1.04 und 1.00 ($2 \times \text{s}$, $2 \times \text{CH}_3$). – MS: m/e 266 (18%, M^+), 251 (1, $\text{M} - \text{CH}_3$), 248 (3, $\text{M} - \text{H}_2\text{O}$), 223 (12, $\text{M} - \text{C}_3\text{H}_7$), 169 (57, 29), 167 (44), 99 (100, 20), 86 (40, 21), 55 (29).*

$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_3$ Ber. 266.1881 Gef. 266.1879 (MS)

[*1aS-(1 $\alpha\alpha$,4 $\alpha\alpha$,7 β ,7 $\alpha\beta$,7 $\beta\alpha$)]-7-Hydroxy-1,1,7-trimethylperhydrocycloprop[*e*]azulen-4-on (30a): Zu einem gerührten Gemisch aus 7 g Kieselgel (0.06 – 0.2 mm) und 16 ml Methylenchlorid werden 0.7 ml 15proz. Schwefelsäure tropfenweise hinzugegeben²²⁾. Man rührt noch 10 min und gibt dann eine Lösung von 60.0 mg (0.23 mmol) 28a in 2 ml Methylenchlorid hinzu. Nach 1.5 h Rühren wird abfiltriert und das in eine Säule eingefüllte Kieselgel mit 100 ml Ether gewaschen. Ether- und Methylenchloridlösung werden vereinigt, mit Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und wie üblich aufgearbeitet: Schmp. 101 °C (aus Ether/*n*-Pentan), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -16.8^\circ$ (1.17proz. in CHCl_3), Ausb. 45.0 mg (88%). – IR (KBr): 3410 (OH), 1676 (CO Keton), 1460, 1393, 1348, 1302, 1221, 1171, 1125 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.27$ (s, 3 H, $\text{CH}_3-\text{C}-\text{O}$), 1.10 und 1.02 ($2 \times \text{s}$, $2 \times \text{CH}_3$). – MS: m/e 222 (100%, M^+), 207 (8, $\text{M} - \text{CH}_3$), 204 (33, $\text{M} - \text{H}_2\text{O}$, $m^* = 187.5$), 189 (10), 179 (24, $\text{M} - \text{C}_3\text{H}_7$), 164 (39), 161 (40, 204 – C_3H_7), 146 (33), 81 (35), 55 (34).*

$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_2$ Ber. 222.1619 Gef. 222.1612 (MS)

[*1aS-(1 $\alpha\alpha$,4 $\alpha\alpha$,7 α ,7 $\alpha\beta$,7 $\beta\alpha$)]-7-Hydroxy-1,1,7-trimethylperhydrocycloprop[*e*]azulen-4-on (30b): 150.0 mg (0.56 mmol) 28b werden wie vorstehend beschrieben mit 1.8 ml 15proz. Schwefelsäure auf 18 g Kieselgel in 35 ml Methylenchlorid gespalten: Schmp. 102 °C (aus Ether/*n*-Pentan), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7.7^\circ$ (2.3proz. in CHCl_3), Ausb. 120.0 mg (96%). – IR (KBr): 3510 (OH), 1688 (CO Keton), 1460, 1375, 1350, 1272, 1245, 1190, 1160, 1130, 1028, 939 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.25 - 2.90$ (m, 1 H, 4a-H), 1.25 (s, 3 H, $\text{CH}_3-\text{C}-\text{O}$), 1.12 und 0.95 ($2 \times \text{s}$, $2 \times \text{CH}_3$). – MS: m/e 222 (100%, M^+), 207 (9, $\text{M} - \text{CH}_3$), 204 (68, $\text{M} - \text{H}_2\text{O}$, $m^* = 187.5$), 189 (20), 179 (41, $\text{M} - \text{C}_3\text{H}_7$), 164 (77), 161 (68, 204 – C_3H_7), 146 (69), 81 (83), 55 (81).*

$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_2$ Ber. 222.1619 Gef. 222.1620 (MS)

[1aS-(1aα,4aα,7β,7aβ,7bα)]-1,1,7-Trimethyl-4-methylenperhydro-1H-cycloprop[e]azulen-7-ol = (–)-Spathulenol (31): Eine Lösung von 40.0 mg (0.18 mmol) **30a** in 1.5 ml DMSO wird unter Rühren zu einer Lösung von Methylentriphenylphosphoran, bereitet aus 268.0 mg (0.75 mmol) Methyltriphenylphosphoniumbromid in 2.5 ml DMSO, bei Raumtemp. zugetropft. Nach 18 h wird das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen und mit n-Pentan extrahiert. Der Pentanextrakt wird mit NaCl-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in wenig Pentan aufgenommen und auf eine Kieselgelsäule (0.06–0.20 mm, 5 g) gegeben; man eluiert zuerst mit n-Pentan, danach mit n-Pentan/Ether und gewinnt nach Abdampfen des Lösungsmittels ein Öl, Ausb. 31.0 mg (78%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7.5^\circ$, $[\alpha]_{546}^{20} = -8.6^\circ$ (1.48proz. in CHCl_3), Lit.⁵⁾ $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +5.7^\circ$, $[\alpha]_{546}^{22} = +6.5^\circ$ (1.97proz. in CHCl_3) für (+)-Spathulenol. – IR (Film): 3390 (breit), 3075, 2980–2860, 1635, 1455, 1378, 1095, 915, 890 cm^{-1} (übereinstimmend mit dem IR-Spektrum von (+)-Spathulenol⁵⁾). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 4.67$ (m, 2H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 1.27 (s, 3H, $\text{CH}_3-\text{C}-\text{O}$), 1.06 (s(br), 6H, $2 \times \text{CH}_3$), übereinstimmend mit Lit.⁴⁾.

$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}$ Ber. 220.1827 Gef. 220.1822 (MS)

3,5-Dinitrobenzoat von 31: Schmp. 164°C (aus Ether), Lit.⁵⁾ Schmp. 164°C ; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -53.5^\circ$ (0.83proz. in CHCl_3), Lit.⁴⁾ $[\alpha]_{\text{D}} = +56^\circ$. – IR (KBr): 3110, 3080, 2995–2855, 1737, 1632, 1554, 1541, 1460, 1380, 1348, 1290, 1177, 1080, 925, 888, 733, 722 cm^{-1} , übereinstimmend mit dem IR-Spektrum von (+)-Spathulenol-3,5-dinitrobenzoat, Lit.^{4,5)}. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 9.25-9.05$ (m, 3H, Aromaten-H), 4.7 (m, 2H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 1.71 (s, 3H, $\text{CH}_3-\text{C}-\text{O}$), 1.17 (s, 3H, CH_3), 1.11 (s, 3H, CH_3).

[1aS-(1aα,4aα,7α,7aβ,7bα)]-1,1,7-Trimethyl-4-methylenperhydro-1H-cycloprop[e]azulen-7-ol = (–)-7-epi-Spathulenol (32): 110.0 mg (0.5 mmol) **30b** werden wie vorstehend beschrieben umgesetzt; Ausb. 75.0 mg Öl (69%), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -5^\circ$ (2.0proz. in Aceton). – IR (Film): 3400 (breit), 3075, 2980–2860, 1635, 1455, 1378, 1090, 915, 885 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 4.47$ (m, 2H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 1.22 (s, 3H, $\text{CH}_3-\text{C}-\text{O}$), 1.06 und 0.96 ($2 \times \text{s}$, $2 \times \text{CH}_3$).

$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}$ Ber. 220.1827 Gef. 220.1822 (MS)

3,5-Dinitrobenzoat von 32: Schmp. 109°C (aus verd. Aceton), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +50^\circ$ (0.9proz. in Aceton). – IR (KBr): 3105, 2995–2860, 1730, 1635, 1550, 1465, 1380, 1345, 1300, 1175, 1139, 1074, 920, 915, 900, 895, 742, 731 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 9.25-9.1$ (m, 3H, Aromaten-H), 4.72 (m, 2H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 1.67 (s, 3H, $\text{CH}_3-\text{C}-\text{O}$), 1.15 und 1.06 ($2 \times \text{s}$, $2 \times \text{CH}_3$). – MS: m/e 414 (5, M^+), 212 (16), 202 (100), 187 (40), 159 (65), 105 (40), 91 (26), 69 (27), 55 (21).

$\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$ Ber. 414.1791 Gef. 414.1783 (MS)

¹⁾ II. Mitteil. der Reihe: Diterpene aus Cneoraceen, vgl. Lit.³⁾.

²⁾ H. Surburg, Auszug aus der Dissertation, Univ. Kiel 1979.

³⁾ D. Trautmann, B. Epe, U. Oelbermann und A. Mondon, Chem. Ber. **113**, 3848 (1980).

⁴⁾ R. C. Bowyer und P. R. Jeffries, Chem. Ind. (London) **1963**, 1245; vgl. dazu Lit.⁵⁾.

⁵⁾ Isolierung von (+)-Spathulenol aus *Artemisia vulgaris* (Compositae): S. M. Juell, R. Hansen und H. Jork, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) **309**, 458 (1976).

⁶⁾ G. Büchi, W. Hofheinz und J. V. Paukstelis, J. Am. Chem. Soc. **91**, 6473 (1969).

⁷⁾ A. Kergomard und J. Philibert-Bigou, Bull. Soc. Chim. Fr. **1958**, 393; J. Philibert und A. Kergomard, ebenda **1958**, 1174, und A. Kergomard, J. Philibert-Bigou und M. T. Geneix, Franz. Pat. 1.183.849 (15. Juli 1959) [Chem. Abstr. **55**, P 27404a (1961)].

⁸⁾ E. J. Corey und J. W. Suggs, Tetrahedron Lett. **1975**, 2647.

⁹⁾ G. v. Büna, G. Schade und K. Gollnik, Z. Anal. Chem. **244**, 7 (1969).

¹⁰⁾ J. Sauer, Angew. Chem. **79**, 76 (1967); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **6**, 16 (1967).

¹¹⁾ J. Böseken und J. v. Giffen, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas **39**, 183 (1920).

¹²⁾ Vgl. V. VanRheenan, R. C. Kelly und D. Y. Cha, Tetrahedron Lett. **1976**, 1973.

¹³⁾ W. F. Huffman, J. Am. Chem. Soc. **92**, 6358 (1970).

- ¹⁴⁾ P. W. Concannon und J. Ciabattoni, J. Am. Chem. Soc. **95**, 3284 (1973).
¹⁵⁾ H. Budzikiewicz, C. Djerassi und D. H. Williams, Structure Elucidation of Natural Products by Mass Spectrometry 2, Steroids, Terpenoids, Sugars, S. 25 ff., Holden-Day, San Francisco 1964.
¹⁶⁾ E. Pretsch, Th. Clerc, J. Seibl und W. Simon, Strukturaufklärung organischer Verbindungen, M 30, Springer, Berlin-Heidelberg 1976.
¹⁷⁾ B. M. Trost und Y. Tamaru, J. Am. Chem. Soc. **99**, 3101 (1977).
¹⁸⁾ Vgl. Lit.¹⁶⁾, H 95.
¹⁹⁾ A. F. Cockerill, G. L. O. Davies, R. C. Harden und D. M. Rackham, Chem. Rev. **73**, 553 (1973).
²⁰⁾ Vgl. Lit.¹⁶⁾, I 130.
²¹⁾ Vgl. Lit.¹⁶⁾, H 195/200.
²²⁾ F. Huet, A. Lechevallier, M. Pellet und J. M. Conia, Synthesis **1978**, 63.
²³⁾ Zur Synthese vgl. P. A. Grieco, J. Am. Chem. Soc. **91**, 5660 (1969); K. Kitatani, T. Hiyama und H. Nozaki, ebenda **98**, 2362 (1976), und Bull. Chem. Soc. Jpn. **50**, 1600 (1977); K. Kitatani, H. Yamamoto, T. Hiyama und H. Nozaki, ebenda **50**, 2158 (1977).
²⁴⁾ Vgl. die allgemeinen Angaben zum experimentellen Teil in Lit.³⁾.
²⁵⁾ R. K. Hill, J. W. Morgan, R. V. Shetty und M. E. Synerholm, J. Am. Chem. Soc. **96**, 4201 (1974).

[124/80]