

Natürlich vorkommende Terpen-Derivate, XXXVI¹⁾

Synthese von 8-Hydroxybrickellol und Dehydronerol-isovalerat

Ferdinand Bohlmann* und Hans-Jörg Bax

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Berlin,
D-1000 Berlin 12, Straße des 17. Juni 135

Eingegangen am 25. Januar 1974

Das 8-Hydroxybrickellol benannte Sesquiterpen **7** sowie der Isovaleriansäureester des Dehydronerols (**14**) werden synthetisch dargestellt.

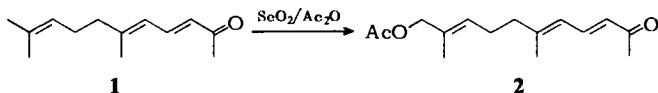
Naturally Occuring Terpene Derivatives, XXXVI¹⁾

Synthesis of 8-Hydroxybrickellol and Dehydronerol isovalerate

The sesquiterpene **7** named 8-hydroxybrickellol as well as the isovalerate of dehydronerol (**14**) have been synthesized.

Aus verschiedenen Vertretern der Tribus *Eupatorieae* (Fam. *Compositae*) haben wir Abkömmlinge des Brickellols isoliert²⁾. Da dieser Sesquiterpen-Typ noch nicht synthetisch dargestellt wurde, haben wir das 8-Hydroxybrickellol (**7**), das als Angelicat aus *Brickellia guatemaliensis* isoliert wurde²⁾, synthetisiert. Es war naheliegend, ausgehend vom Pseudojonon (**1**) das Diol **7** aufzubauen. Jedoch scheiterten alle Versuche, eine gezielte Substitution in 7-Stellung zu erreichen. Weder mit NBS, Bleitetraacetat noch mit Selendioxid wird dieses Ziel erreicht.

In allen Fällen wird als Hauptreaktion die Substitution der endständigen Methylgruppen beobachtet:

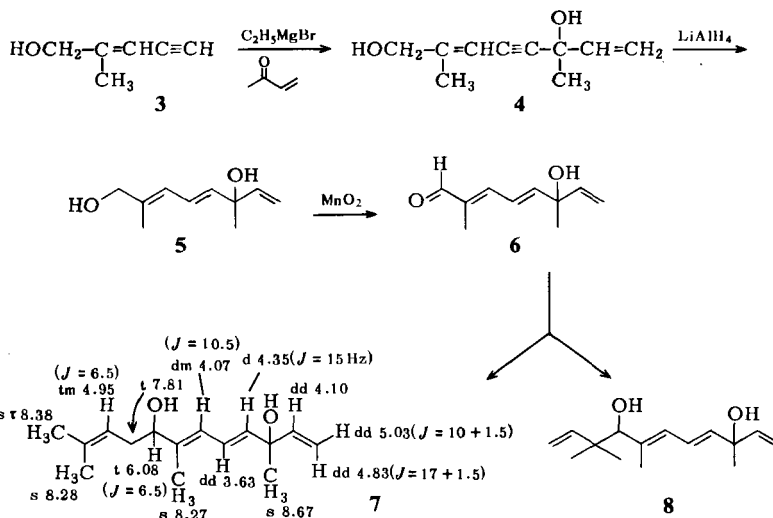


Aus diesem Grunde mußte **7** aus mehreren Komponenten aufgebaut werden. Ausgehend von dem Acetylcaminol **3** erhält man nach Überführung in die Grignard-Verbindung mit Methylvinylketon das Diol **4**, das mit Lithiumalanat zum *trans*-Diol **5** reduziert wird. Anschließend dehydriert man mit Mangandioxid zum Aldehyd **6**.

Da **6** mit der Grignard-Verbindung des Dimethylallylbromids nur unter Allylumlagerung reagiert, haben wir durch Spaltung des (3,3-Dimethylallyl)phenyläthers mit Lithium die lithium-organische Verbindung für diese Reaktion eingesetzt. Die Umsetzung mit **6** liefert im Verhältnis 1:3 die beiden Isomeren **7** und **8**:

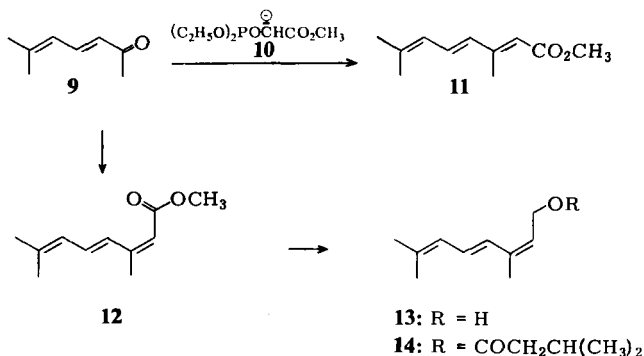
¹⁾ XXXV. Mitteil.: F. Bohlmann und G. Weickgenannt, Chem. Ber. 107, 1769 (1974), vorstehend.

²⁾ F. Bohlmann und C. Zdero, Tetrahedron Lett. 1969, 5109.



7 stimmt in allen spektroskopischen Daten mit dem aus natürlichem Ester erhaltenen Diol überein.

Aus *Anthemis montana* L. haben wir kürzlich den Ester 14 isoliert³⁾. Da die Konfigurationszuordnung gewisse Schwierigkeiten bereitete, haben wir 14 synthetisch dargestellt. Ausgehend von 6-Methyl-3,5-heptadien-2-on (9) erhält man mit 10 ein *trans,cis*-Isomerengemisch 11/12 im Verhältnis 2:1. Setzt man 9 mit dem Wittig-Reagenz um, so ist das Verhältnis 1:2. Die Isomeren sind im NMR-Spektrum leicht zu identifizieren, da bei 11 die 3-CH₃-Gruppe und bei 12 das 4-H in den Deshielding-Bereich der Carbonylgruppe gelangt und somit zu tieferem Feld verschoben wird. Nach Alanat-Reduktion des *cis*-Isomeren 12 zu 13 und Veresterung mit Isovalerylchlorid erhält man den Ester 14, der in allen Eigenschaften mit dem Naturstoff übereinstimmt.



Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem ERP-Sondervermögen danken wir für die Förderung dieser Arbeit.

³⁾ F. Bohlmann und H. Kapteyn, Tetrahedron Lett. 1973, 2065.

Experimenteller Teil

Die UV-Spektren in Äther wurden mit dem Beckman DK 1, die IR-Spektren in CCl_4 mit dem Beckman IR 9 und die NMR-Spektren in CCl_4 mit dem Varian HA 100 (TMS als innerer Standard, τ -Werte) aufgenommen. Die NMR-Daten sind im folgenden von links nach rechts zugeordnet, den Formeln im allgemeinen Teil entsprechend, angegeben. Für die Säulenchromatographie (SC) benutzte man Al_2O_3 (Akt.-St. II) und für die Dünnschichtchromatographie (DC) SiO_2 PF 254. Als Laufmittel dienten Äther/Petroläther (30–60°C) (= Ä/PÄ)-Gemische. Die Analysen, die im Hewlett-Packard-C,H,N-Analyzer ausgeführt wurden, verdanken wir unserer mikroanalytischen Abteilung unter Leitung von Frau Dr. U. Faass.

11-Acetoxy-6,10-dimethyl-3,5,9-undecatrien-2-on (2): 3.36 g Pseudojonon (1) in 8 ml Acetanhydrid erwärmte man mit 0.9 g Selendioxyd 17 h zum Sieden. Nach Eindampfen i. Vak. reinigte man durch SC. Mit Ä/PÄ (1:3) eluierte man 870 mg 2 (22%).

IR: OAc 1750, 1240; CO 1695; C=C 1640, 990 cm^{-1} . — NMR: $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$ s τ 8.02 (3), s (br) 5.63 (2), s (br) 8.34 (3), m 4.60 (1), m 7.6–7.8 (4); $\text{CH}_3-\text{C}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CHCOCH}_3$ s (br) 8.09 (3), m 4.30 (2), m 2.72 (1), s 7.84 (3).

3,7,11-Trimethyl-1,4,6,10-dodecatetraen-3,8-diol (7): Zu einer Grignard-Lösung aus 2.5 g Magnesium und 8.2 ml Äthylbromid in 50 ml absol. THF gab man 3.8 g 2-Methyl-2-penten-4-in-1-ol (3) in 12 ml absol. THF. Anschließend erwärmte man 1 h zum Sieden und tropfte nach dem Erkalten 3.5 ml Methylvinylketon in 13 ml THF zu. Nach 18 h Rühren unter N_2 bei Raumtemp. zersetzte man mit NH_4Cl -Lösung, nahm in Äther auf und chromatographierte den Eindampfrückstand. Mit Ä/PÄ (1:1) erhielt man in 23proz. Ausb. 4. — IR: OH 3600; C=C 2200; $\text{CH}=\text{CH}_2$ 985, 915 cm^{-1} . — NMR: s (br) 7.75 (2) (OH), d 5.91 (2) ($J = 1$ Hz), d 8.12 (3) ($J = 1$), m 4.39 (1), s 8.41 (3), dd 3.99 (1) ($J = 17 + 10$), dd 4.51 (1) ($J = 17 + 1$), dd 4.89 (1) ($J = 10 + 1$).

1.87 g 4 in 10 ml absol. THF versetzte man bei 0°C unter Rühren mit einer Suspension von 900 mg LiAlH_4 in 40 ml absol. THF. Nach 2 h Rühren bei Raumtemp. zersetzte man mit gesätt. Na_2SO_4 -Lösung und reinigte das Reaktionsprodukt durch SC. Mit Ä/PÄ (1:1) eluierte man in 81proz. Ausb. 5. — NMR: s (br) 7.30 (2) (OH), s 5.94 (2), d 8.21 (3) ($J = 1$ Hz), dq 3.94 (1) ($J = 10.5 + 1$), dd 3.49 (1) ($J = 15 + 10.5$), d 4.22 (1) ($J = 15$), s 8.60 (3), dd 4.00 (1) ($J = 17 + 10.5$), dd 4.76 (1) ($J = 17 + 1$), dd 4.93 (1) ($J = 10.5 + 1$).

1.55 g 5 in 80 ml Äther rührte man 6 h mit 8 g MnO_2 . Nach Abfiltrieren des MnO_2 wurde eingedampft. Der erhaltene rohe Aldehyd 6 war genügend rein für die nächste Stufe. — UV: $\lambda_{\text{max}} = 270$ nm. — IR: OH 3600; CHO 2710, 1690; C=C 1640, 1605; $\text{CH}=\text{CH}_2$ 925 cm^{-1} . — NMR: s 0.71 (1), s (br) 8.19 (3), d 3.30 (1) ($J = 10$ Hz), dd 3.37 (1) ($J = 15 + 10$), d 3.88 (1) ($J = 15$), s 8.60 (3), s 6.75 (1) (OH), dd 4.10 (1) ($J = 17 + 10$), dd 4.83 (1) ($J = 17 + 1$), dd 5.02 (1) ($J = 10 + 1$).

Zu 4.2 g Lithiumstückchen in 70 ml absol. THF tropfte man unter Eiskühlung und N_2 7.95 g (3,3-Dimethylallyl)phenyläther in 35 ml absol. Äther und fügte 0.1 g Biphenyl hinzu⁴⁾. Man rührte bei Raumtemp., bis die Reaktion ansprang, wobei erneut gekühlt wurde. Die Titration ergab einen Gehalt von 19 mmol Lithiumverbindung. Zur dekantierten Lösung tropfte man 1.55 g 6 in 35 ml absol. Äther und rührte 12 h bei Raumtemp. Das gebildete Phenol wurde mit verd. Kalilauge ausgeschüttelt und die Ätherphase eingedampft. Die SC des Eindampfrückstandes (Ä/PÄ 1:1) ergab 320 mg 7 (15%), farbloses Öl. — UV: $\lambda_{\text{max}} = 240$ nm. — IR: OH 3620; $\text{CH}=\text{CH}_2$ 980, 920 cm^{-1} .

$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_2$ (236.4) Ber. C 76.27 H 10.17 Gef. C 76.11 H 10.22

⁴⁾ J. Eisch und A. M. Jacobs, J. Org. Chem. **28**, 2145 (1963).

Die unpolare Fraktion enthielt 960 mg **8** (44%), farbloses Öl. — UV: $\lambda_{\max} = 240$ nm. — IR: OH 3620, CH=CH₂ 980, 920 cm⁻¹. — NMR: dd 5.05 (1) ($J = 10 + 1.5$ Hz), dd 5.06 (1) ($J = 17.5 + 1.5$), dd 4.13 (1) ($J = 17.5 + 10$), s 8.99 (3), s 9.02 (3), s (br) 8.05 (1) (OH), s 6.29 (1), d 8.27 (3) ($J = 1$), dm 4.14 (1) ($J = 10.5$), dd 3.65 (1) ($J = 15 + 10.5$), d 4.38 (1) ($J = 15$), s (br) 8.05 (1) (OH), s 8.67 (3), dd 4.12 (1) ($J = 17 + 10$), dd 4.84 (1) ($J = 17 + 1.5$), dd 5.03 (1) ($J = 10 + 1.5$).

Dehydroneerol-isovalerat (**14**): a) 3 g **10** in 15 ml absol. Benzol versetzte man unter Rühren bei 0°C mit 500 mg 80proz. Natriumhydrid und fügte anschließend 1.54 g 6-Methyl-3,5-heptadien-2-on (**9**) in 15 ml absol. Benzol hinzu. Man erwärmte 21 h zum Sieden und reinigte durch SC. Mit Ä/PÄ (1:10) erhielt man ein Gemisch von **11** und **12** (Ausb. 61%) im Verhältnis 5:2 (nach NMR).

b) 2 g (Methoxycarbonylmethylen)triphenylphosphin, 650 mg **9** und 100 mg Benzoesäure erhitzte man in 30 ml absol. Benzol 50 h zum Sieden. Die SC ergab in 40proz. Ausb. ein Gemisch von **11** und **12** im Verhältnis 1:2. Die Trennung von **11** und **12** gelingt durch DC (Ä/PÄ 1:25).

12: Farbloses Öl. — UV: $\lambda_{\max} = 305$ nm. — IR: CO₂R 1720; C=C 1610, 980 cm⁻¹. — NMR: s (br) 8.18 (6), dm 3.88 (1) ($J = 11$ Hz), dd 3.34 (1) ($J = 15 + 11$), d 2.38 (1) ($J = 15$), d 8.00 (3) ($J = 1$), s (br) 4.49 (1), s 6.40 (3).

11: Farbloses Öl. — NMR: s (br) 8.18 (6), dm 4.14 (1) ($J = 11$ Hz), dd 3.39 (1) ($J = 15 + 11$), d 3.94 (1) ($J = 15$), d 7.72 (3) ($J = 1$), s (br) 4.36 (1), 6.40 (3).

Zu 237 mg LiAlH₄ in 8 ml absol. THF tropfte man bei 0°C 105 mg **12** in 7 ml absol. THF. Nach 10 min Rühren bei Raumtemp. versetzte man mit gesätt. Na₂SO₄-Lösung und reinigte durch SC. Mit Ä/PÄ (1:3) erhielt man in 82proz. Ausb. **13**, farbloses Öl. — UV: $\lambda_{\max} = 276$ nm. — IR: OH 3620; C=C 995, 960 cm⁻¹. — NMR: s 8.22 (3), s 8.20 (3), m 3.5 bis 4.5 (4), s 8.16 (3), d 5.83 (2) ($J = 7$ Hz), s (br) 6.35 (1) (OH).

Zu 122 mg Isovalerylchlorid in 0.5 ml absol. Benzol tropfte man 75 mg **13** in 0.11 ml absol. Pyridin und 5 ml absol. Benzol. Nach 2 h Rühren bei Raumtemp. versetzte man mit Wasser und dampfte die organische Phase i. Vak. ein. Den Rückstand reinigte man durch SC. Mit Ä/PÄ (1:10) erhielt man in 80proz. Ausb. **14**, farbloses Öl.

UV: $\lambda_{\max} = 278$ nm. — IR: CO₂R 1745; C=C 995, 960 cm⁻¹. — NMR: s (br) 8.20 (6), m 3.5–4.2 (3), d 8.11 (3) ($J = 1$ Hz), tm 4.64 (1) ($J = 7$), d 5.37 (2) ($J = 7$), m 7.90 (2), m 8.2 (1), d 9.05 (6) ($J = 6.5$).

C₁₅H₂₄O₂ (236.4) Ber. C 76.27 H 10.17 Gef. C 76.53 H 10.15

[23/74]