

Natürlich vorkommende Terpen-Derivate, 212¹⁾

Synthese des Platyphyllids

*Ferdinand Bohlmann** und *Edgar Eickeler*

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

Eingegangen am 14. Dezember 1978

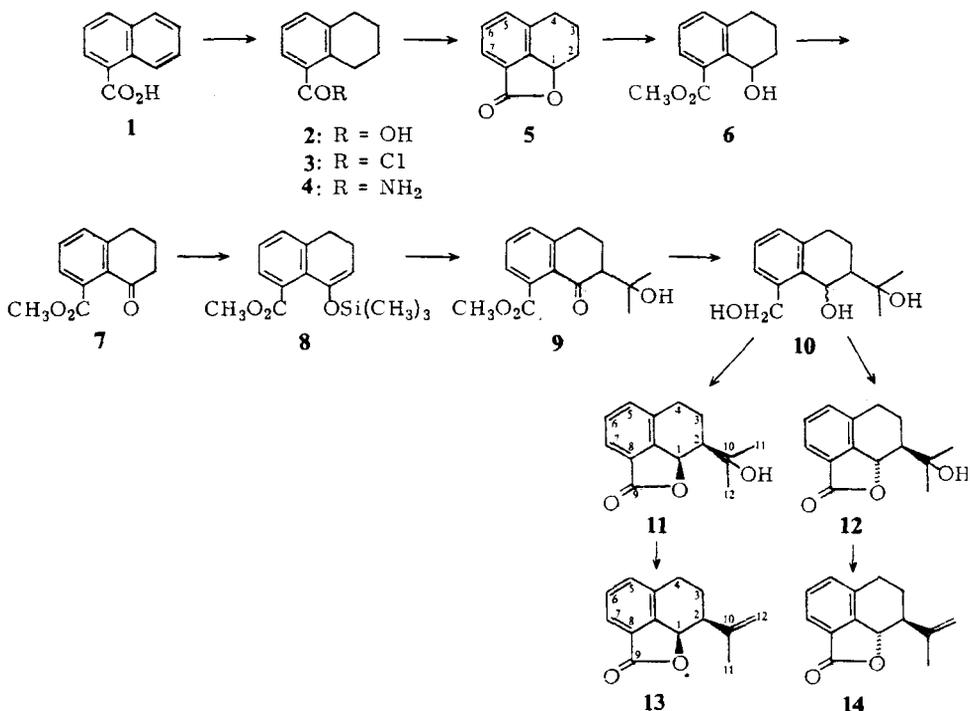
Das Norsesquiterpenlacton Platyphyllid (**14**) und das Isomere **13** werden ausgehend von α -Naphthoesäure synthetisch dargestellt. Die ¹H-NMR-Daten der Isomeren **13** und **14** bestätigen eindeutig die angenommene Konfiguration des natürlichen Lactons.

Naturally Occurring Terpene Derivatives, 212¹⁾

Synthesis of Platyphyllide

The norsesquiterpene lactone platyphyllide (**14**) and the isomer **13** have been synthesized starting with α -naphthoic acid. The ¹H NMR data of the isomers **13** and **14** clearly establish the proposed configuration of the natural lactone.

Aus verschiedenen Vertretern der Tribus *Senecioneae* (Fam. *Compositae*) haben wir das Norsesquiterpenlacton **14** isoliert²⁾. Zur Sicherung der angenommenen Konfiguration haben wir **14** sowie das Stereoisomere **13** synthetisch dargestellt. Nach mehreren erfolglosen Versuchen, ein geeignet substituiertes Tetralin-Derivat darzustellen, haben wir ausgehend von dem durch Hydrierung der α -Naphthoesäure (**1**) zugänglichen Tetralin-Derivat **2** die Funktionalisierung an C-1 nach der *Barton-Methode*³⁾ erreicht. Nach Überführung von **2** in das Säurechlorid **3** erhält man mit Ammoniak das Amid **4**, das mit Bleitetraacetat und Iod durch Bestrahlung in mäßiger Ausbeute das Lacton **5** liefert. Mit Natriummethylat läßt sich **5** in den Hydroxyester **6** überführen. **6** liefert mit Chromsäure das Keton **7**, das zur Einführung der Isopropyliden-Seitenkette in den Silylenolether **8** übergeführt wird. In Gegenwart von Titanetetrachlorid gibt **8** mit Aceton das Hydroxyketon **9** (vgl. Lit.⁴⁾). Mit Lithiumalanat erhält man aus **9** die isomeren Triole **10**, die mit Silbercarbonat auf Kieselgur (vgl. Lit.⁵⁾) die Lactone **11** und **12** ergeben. Das Gemisch wird ohne Auftrennung mit Thionylchlorid und Pyridin in die beiden isomeren Racemate **13** und **14** übergeführt. Durch präparative DC läßt sich das Gemisch trennen. Das stärker polare Lacton ist in allen spektroskopischen Daten identisch mit dem Naturstoff. Wie die ¹H-NMR-Daten zeigen, liegt bei **14** eindeutig eine *trans*-Stellung der Wasserstoffe an C-1 und C-2 vor, da, wie Modellbetrachtungen zeigen, die beobachteten Kopplungen für $J_{1,2}$ (6.5 bzw. 11.5 Hz) nur mit dieser Annahme vereinbar sind (s. Tabelle). Damit ist die angenommene Konfiguration für Platyphyllid bestätigt.


¹H-NMR-Signale von **11** – **14** (270 MHz, CDCl₃, TMS als innerer Standard, 8-Werte)

	11	12	13	14
1-H	d 5.59	d 5.27	d(br) 5.50	d(br) 5.23
2-H	m 2.2 ^{b)}		ddd 3.26	ddd 2.24
3-H	} m 1.7–2.05 ^{b)}	} m 2.76 ^{b)}	} m 2.23 ^{a, b)}	dddd 2.17
3'-H				m 1.97
4-H	} m 2.87 ^{b)}	} m 2.76 ^{b)}	ddd(br) 3.02	dd(br) 3.16
4'-H			ddd(br) 2.83	ddd(br) 2.85
5-H	dt 7.39		d(br) 7.37	dddt 7.40
6-H	dd 7.47	dd 7.44	dd 7.44	dd 7.45
7-H	d(br) 7.76	d(br) 7.68	d(br) 7.68	d(br) 7.68
11-H	s 0.82	s 1.36	s 1.57	dd 1.90
12-H	s 1.13	s 1.41	{ s(br) 4.19 dq 4.60	s(br) 4.99

a) A₂BC₂-System. – b) Nicht 1. Ordnung interpretierbar.

J(Hz) bei **11/12**: 1,2 = 8 (bei **12**: 10); 5,6 = 6,7 = 7.5; bei **13**: 1,2 = 6.5; 2,3 = 2,3' = 4; 4,5 = 1; 11,12 = 12,12 = 1; bei **14**: 1,2 = 11.5; 2,3 = 3.5; 2,3' = 13; 3,3' = 12; 3,4 = 8; 3',4 = 8; 3',4' = 7.5; 4,4' = 17.5; 5,6 = 6,7 = 8; 11,12 = 1.

Da bei Cyclohexan-Derivaten mit zwei nachbarständigen sp²-C-Atomen auf eine sichere Konfigurationszuordnung wegen der Flexibilität derartiger Ringe nicht immer sicher aus den ¹H-NMR-Daten geschlossen werden kann, war diese Bestätigung wünschenswert. Die entsprechenden

Kopplungen bei den beiden isomeren Lactonen **11** und **12** sind bereits weniger klar differenziert. Bei dem Isomeren **13** mit *cis*-ständigen Wasserstoffen liegt offenbar eine Konformation mit axialem Rest an C-2 vor. Dadurch gelangt die Methylgruppe ((br)s $\delta = 1.57$) sowie eines der Vinylprotonen in den Shielding-Bereich des Aromaten ((br)s $\delta = 4.19$). Auch die Kopplungen für 2-H bestätigen diese Konformation ($J_{2,3} = J_{2,3'} = 4$ Hz). Die bevorzugte Bildung des *cis*-Isomeren bei der Reduktion von **9** ist ebenfalls gut vereinbar mit Modell-Betrachtungen.

Dem *ERP-Sondervermögen* danken wir für die Förderung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

IR: Beckman IR 9, CCl₄. – ¹H-NMR: Varian XL 100 bzw. Bruker WH 270, CCl₄ bzw. CDCl₃, TMS als innerer Standard. – MS: Varian MAT 711, 70 eV, Direkteinlaß. – Destillationen wurden im Kugelrohr ausgeführt. Angegebene Sdp. beziehen sich auf die Luftbadtemperatur. – Für die SC benutzte man SiO₂ (Akt.-St. II) und für die DC SiO₂ GF 254.

Synthese von cis- und trans-6,7,8,8a-Tetrahydro-8-(1-methylethenyl)-2-H-naphtho[1,8-bc]furan-2-on („Platyphyllid“) (**13** und **14**): 15 g (87.2 mmol) 1-Naphthoesäure wurden durch Hydrierung in **2** übergeführt⁶. Nach Umsetzung mit Thionylchlorid erhielt man mit Ammoniak das Amid **4** (Ausb. 5.3 g, 25%, bezogen auf **1**).

1.0 g **4** (5.7 mmol) in 100 ml CHCl₃ versetzte man mit 4 g (9 mmol) Bleitetraacetat und 1 g lod (7.8 mmol) und bestrahlte bei 15 °C 5 h mit einer 125-Watt-Wolfram-Lampe. Nach Hydrolyse des Reaktionsgemisches mit 4 N NaOH trennte man durch SC (Ether/Petrolether 3:7) und erhielt neben 150 mg Ausgangsmaterial (**4**) 220 mg **5** (22%), farblose Kristalle, Schmp. 90 °C (Ether/Petrolether). – IR: Lacton 1770; Aromat 1630, 1610 cm⁻¹. – MS: M⁺ *m/e* = 174 (95%); – CO 146 (66); 146 – CO 118 (100). – ¹H-NMR: 1-H dd $\delta = 5.23$ ($J = 11.5, 5$ Hz); 2-H dddd 1.38 ($J = 16.5, 11, 11, 5$), 2-H, 3-H m 1.8–2.6; 4-H ddd(br) 3.06 ($J = 17, 8.5, 3$); 4-H dd(br) 2.78 ($J = 17, 10$); 5-, 6-H m 7.4; 7-H d(br) 7.68 ($J = 7$).

1.5 g (8.6 mmol) **5** in 10 ml Methanol versetzte man bei 20 °C mit 100 mg NaOCH₃ in 60 ml Methanol. Nach 30 min neutralisierte man mit verd. Salzsäure und erhielt nach SC (Ether/Petrolether 1:1) 400 mg **5** (28%) und 850 mg **6** (48%), farbloses Öl. – IR: OH 3500; CO₂R 1710 cm⁻¹. – MS: M⁺ *m/e* = 206 (37%); – CH₃OH, H₂ 173 (100). – ¹H-NMR: OCH₃ s $\delta = 3.85$; 1-H s(br) 4.82; 7-H dd 7.60 ($J = 7, 2$ Hz).

550 mg (2.7 mmol) **6** oxidierte man mit CrO₃/H₂SO₄. Man erhielt 523 mg **7** (95%), farbloses Öl. – IR: CO₂R 1740; PhCO 1695, 1595 cm⁻¹. – MS: M⁺ *m/e* = 204 (50%); – CO 176 (92); –OCH₃ 173 (25); 173 – C₃H₅O 118 (100). – ¹H-NMR: 2-H t $\delta = 2.70$ ($J = 7.5$ Hz); 3-H m 2.1–2.2; 4-H t 3.0 ($J = 7$); 5-H, 6-H m 7.3; 7-H d(br) 7.49 ($J = 7.5$); OCH₃ s 3.93.

470 mg (2.3 mmol) **7** wurden in Ether mit der äquivalenten Menge Lithium-diisopropylamid umgesetzt. Nach Zugabe von Trimethylchlorosilan/Triethylamin (vgl. Lit.⁷) erhielt man den Silyl-ether **8**, farbloses Öl, Sdp. 90 °C/0.1 Torr, Ausb. 380 mg (59%). – ¹H-NMR: s $\delta = 0.1$ (9); dd 5.00 (1, $J = 12, 4.5$ Hz), m 2.45–2.95 (4); m 7.1–7.3 (2); d 7.45 (1, $J = 7.5$); s 3.80 (3).

380 mg (1.37 mmol) **8** in 3 ml CH₂Cl₂ tropfte man in 15 min bei 0 °C unter Rühren zu einer Lösung von 0.136 ml (1.5 mmol) TiCl₄ und 0.11 ml absol. Aceton in 5 ml CH₂Cl₂. Nach 2 h Rühren bei Raumtemp. versetzte man mit Wasser. Der Eindampfrückstand der organischen Phase wurde durch SC (Ether/Petrolether 4:1) aufgetrennt. Man erhielt 176 mg **7** und 156 mg **9** (44%), farbloses Öl. – IR: OH 3450; CO₂R 1715; PhCO 1670, 1610 cm⁻¹. – ¹H-NMR (CDCl₃): s $\delta = 1.28$ (3), s 1.31 (3), dd 2.67 (1) ($J = 14, 5$ Hz); m 1.7–2.3 (2); dd 2.87 (2) ($J = 8, 3$), m 7.1–7.5 (3); s 3.80 (3).

194 mg (0.94 mmol) **9** reduzierte man in absol. Ether mit 40 mg LiAlH₄. Man erhielt nach üblicher Aufarbeitung 134 mg (76%) **10**, farbloses Öl. – IR: OH 3610; Aromat 1610 cm⁻¹. – ¹H-

NMR (CCl_4): d $\delta = 5.20$ (1) ($J = 4$ Hz); s 1.20 (3); s 1.40 (3); m 1.55 – 2.2 (3); m 2.45 – 3.0 (2); m 7.0 (3); d 4.80 (1) ($J = 12$), d 4.30 (1) ($J = 12$).

134 mg (0.57 mmol) **10** wurden mit 15 g Silbercarbonat auf Kieselgur⁵⁾ in 30 ml Benzol 24 h zum Sieden erhitzt. Der Eindampfdruckstand des Filtrats gab nach DC (Ether/Petrolether 4:1) 67 mg (51%) **11** und **12** (ca. 2:1), farbloses, nicht getrenntes Öl. – IR: OH 3590; Lacton 1780; Aromat 1630, 1610 cm^{-1} (¹H-NMR s. Tabelle).

67 mg (0.29 mmol) **11** und **12** in 8 ml Pyridin versetzte man bei 0°C mit 0.1 ml SOCl_2 . Nach 30 min Rühren bei 0°C wurde i. Vak. eingedampft. Man trennte die in Ether löslichen Anteile durch DC (Ether/Petrolether 1:1) und erhielt 22 mg (36%) **13**, farbloses Öl, IR: Lacton 1760; Aromat 1620, 1605 cm^{-1} (¹H-NMR s. Tabelle), und 9 mg (15%) **14**, farbloses Öl, MS, IR, UV und ¹H-NMR-Spektren übereinstimmend mit denen des Naturstoffs.

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2$ (244.1) Ber. C 78.47 H 6.58 Gef. C 78.19 H 6.55

Literatur

- 1) 211. Mittel.: F. Bohlmann und C. Zdero, *Phytochemistry* **18**, (1979).
- 2) F. Bohlmann, K. H. Knoll, C. Zdero, P. K. Mahanta, M. Grenz, A. Suwita, D. Ehlers, N. Le-Van, W. R. Abraham und A. A. Natu, *Phytochemistry* **16**, 965 (1977).
- 3) D. H. R. Barton, A. L. J. Beckwith und A. Goosen, *J. Chem. Soc.* **1965**, 181; D. H. R. Barton und A. L. J. Beckwith, *Proc. Chem. Soc., London* **1963**, 335.
- 4) T. Mukaiyama, K. Banno und K. Narasaka, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 7503 (1974).
- 5) M. Fetizon, M. Golfier und J. M. Louis, *Chem. Commun.* **1969**, 1118.
- 6) W. G. Dauben, C. F. Hiskey und A. H. Markhart jr., *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 1393 (1951).
- 7) H. O. House, L. J. Czuba, M. Gall und H. D. Olmsted, *J. Org. Chem.* **34**, 2324 (1969).

[466/78]