

## Notiz über die Synthese des Cinalbicol<sup>1)</sup>

Ferdinand Bohlmann\* und Edgar Eickeler

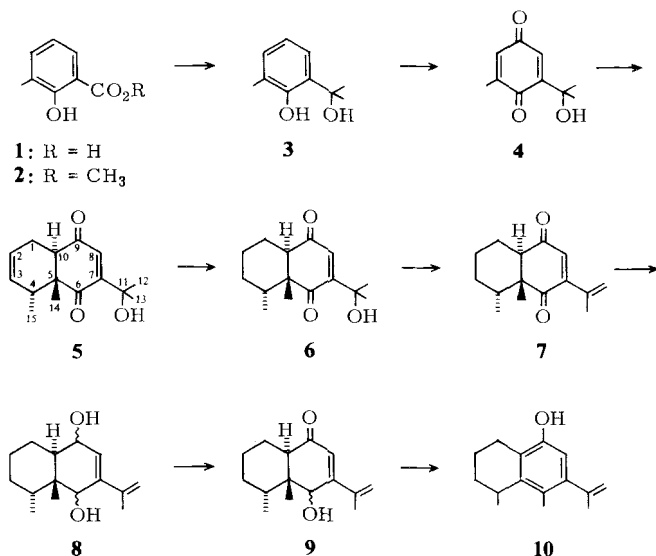
Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Berlin,  
Straße des 17. Juni 135, D-1000 Berlin 12

Eingegangen am 7. September 1979

### Note on the Synthesis of Cinalbicol<sup>1)</sup>

The rearranged sesquiterpene phenol (**10**) is synthesized starting from a suitable diene adduct in five steps.

Kürzlich haben wir aus *Cineraria albicans* N.E.Br. das umgelagerte Sesquiterpenphenol **10** isoliert<sup>2)</sup>. Da derartige Verbindungen z. T. stark antibiotisch wirksam waren<sup>3)</sup>, haben wir für **10** eine Synthese erarbeitet. Ausgehend von *o*-Cresol erhält man über den Ester **2** das Diol **3**, das durch Fremy-Oxidation<sup>4)</sup> in das Chinon **4** übergeführt wird. Mit 1,3-Pentadien gewinnt man in 70prozentiger Ausbeute das Diketon **5**<sup>5)</sup>, das nach partieller Hydrierung das Diketon **6** liefert. Mit Thionylchlorid/Pyridin erhält man daraus das Diendion **7**, das mit Dibutylaluminiumhydrid (Dibah) das Diol **8** ergibt. Mangandioxid führt unter regiospezifischer Oxidation zu **9**. Versuche, **9** säurekatalysiert in den racemischen Naturstoff **10** überzuführen, scheiterten. Jedoch führt die Umsetzung von **9** mit Thionylchlorid/Pyridin in 42prozentiger Ausbeute zum gewünschten Phenol **10**, dessen IR- und <sup>1</sup>H-NMR-Spektren mit denen des Naturstoffs übereinstimmen.



## Experimenteller Teil

IR: Beckman IR 9,  $\text{CCl}_4$ ;  $^1\text{H-NMR}$ : Varian XL 100 bzw. Bruker WH 270,  $\text{CDCl}_3$ , TMS als innerer Standard; MS: Varian MAT 711, 70 eV, Direkteinlaß; SC:  $\text{SiO}_2$ , Akt.-St. II; DC:  $\text{SiO}_2$ , GF 254.

*Synthese des Cinalbicolis (10)*: 20 g (0.12 mol) 2,3-Cresotinsäure-methylester (**2**) in 100 ml absol. THF wurden mit 0.72 mol Methylmagnesiumiodid umgesetzt. Nach Hydrolyse mit  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung erhielt man 11.95 g (62%) **3**, farblose Kristalle aus Petrolether, Schmp.  $75^\circ\text{C}$ . — IR: OH 3590; Aromat  $1600\text{ cm}^{-1}$ . — MS:  $\text{M}^+ m/e = 166$  (14%);  $-\text{H}_2\text{O}$  148 (95);  $148 - \text{CH}_3$  133 (100). —  $^1\text{H-NMR}$ : dd(br)  $\delta = 7.02(1)$  ( $J = 7.5, 1.5$  Hz); dd(br)  $6.93(1)$  ( $J = 7.5, 1.5$ ); dd  $6.74(1)$  ( $J = 7.5, 7.5$ ); s  $2.23(3)$ ; s  $1.64(6)$ .

7.5 g (0.045 mol) **3** in 250 ml Methanol goß man zu einer aus 33 g  $\text{NaNO}_2$  dargestellten Lösung von Fremyschen Radikal in 1.6 l Wasser (mit 10.6 g  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  gepuffert). Nach 2h Rühren bei  $35^\circ\text{C}$  nahm man in Ether auf und erhielt nach Eindampfen i. Vak. 7.6 g (94%) **4**, gelbliches Öl. — IR: OH 3550; Chinon  $1655, 1620\text{ cm}^{-1}$ . — MS:  $\text{M}^+ m/e -$ ;  $-\text{CH}_3$  165 (100);  $165 - \text{H}_2\text{O}$  147 (27). —  $^1\text{H-NMR}$ : m  $\delta = 6.51(1)$ ; d  $6.68(1)$  ( $J = 2$ ); d  $2.04(3)$  ( $J = 2$ ); s  $1.98(6)$ ; s(br)  $3.08(1)$  (OH).

1.63 g (0.05 mmol) **4** und 2 ml 1,3-Pentadien in 10 ml absol. Ethanol erwärmte man unter  $\text{N}_2$  70h auf  $80^\circ\text{C}$ . Nach SC (Ether/Petrolether 1:4) erhielt man 1.56 g (70%) **5**, zähes, gelbliches Öl. — IR: OH 3570;  $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$   $1675\text{ cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$ : s. Tab.

Tab.:  $^1\text{H-NMR}$ -Signale von **5–9** (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS als innerer Standard,  $\delta$ -Werte,  $J$  in Hz)

	5	6	7	8	9
1-H	m 2.34	m 1.76	m 1.81	m 1.66	m 1.90
2-H	} m 5.64	} m 1.61	} m 1.61	} m 1.48	} m 1.4–1.6
3-H					
4-H	dd(br) 2.51 ( $J = 7; 6$ )		dd 1.43 ( $J = 6.5; 2.5$ )	m 1.66	
6-H	—	—	—	s(br) 4.25	s(br) 4.51
8-H	s 6.73	d 6.50 ( $J = 1.5$ )	d 6.35 ( $J = 1.5$ )	d(br) 5.78 ( $J = 2$ )	s 6.00
9-H	—	—	—	d(br) 4.61 ( $J = 6.5$ )	
10-H	dd 3.10 ( $J = 11; 6.5$ )	dd(br) 2.50 ( $J = 10; 3$ )	d(br) 2.50 ( $J = 11; 2$ )		dd(br) 2.14 ( $J = 13; 4$ )
12-H	} s 1.48	} s 1.47	s(br) 5.41	s(br) 5.11	s(br) 5.35
12-H'			s(br) 5.50	s(br) 5.25	s(br) 5.55
13-H			s(br) 1.95	s(br) 1.94	s(br) 2.00
14-H	s 1.15	s 1.33	s 1.37	s 0.88	s 0.92
15-H	d 1.02 ( $J = 7$ )	d 1.19 ( $J = 7$ )	d 1.21 ( $J = 6.5$ )	d 1.16 ( $J = 6.5$ )	d 1.20 ( $J = 6.5$ )
OH	s(br) 3.85	s(br) 3.84			

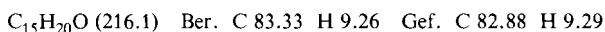
463 mg (1.87 mmol) **5** wurden bis zur Aufnahme von einem Äquivalent  $\text{H}_2$  in Ether unter Zusatz von  $\text{PtO}_2$  hydriert. Man erhielt 444 mg (94%) **6**, gelbliches Öl. — IR: OH 3570;  $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$   $1675\text{ cm}^{-1}$ ; MS:  $\text{M}^+ m/e = 250$  (6%);  $-\text{CH}_3$  235 (100);  $-\text{H}_2\text{O}$  232 (26).

45 mg (0.18 mmol) **6** in 3 ml Pyridin wurden bei  $0^\circ\text{C}$  mit 0.3 ml  $\text{SOCl}_2$  versetzt. Nach 15 min Rühren bei Raumtemp. zersetzte man mit Eis, nahm in Ether auf und wusch neutral. Nach DC (Ether/Petrolether 1:4) erhielt man 25 mg (60%) **7**, gelbliches Öl. — IR:  $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$   $1680\text{ cm}^{-1}$ ; MS:  $\text{M}^+ m/e = 232$  (50%);  $-\text{CH}_3$  217 (25);  $^1\text{H-NMR}$ : s. Tab.

25 mg (0.11 mmol) **7** in 5 ml absol. Toluol wurden bei 0°C mit 0.9 ml einer 20proz. Dibah-Lösung versetzt. Nach 2h zersetzte man mit Methanol, filtrierte und reinigte den Eindampfrückstand durch DC (Ether/Petrolether 1:1). Man erhielt 19 mg (76%) **8**, farblose Kristalle aus Petrolether, Schmp. 149°C. — IR: OH 3620 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H-NMR: s. Tab.

19 mg (0.08 mmol) **8** in 3 ml Ether rührte man 5 min mit 200 mg MnO<sub>2</sub>. Nach Abfiltrieren erhielt man 18 mg (96%) **9**, farbloses Öl. — IR: OH 3510; C=C—C=O 1680 cm<sup>-1</sup>; MS: M<sup>+</sup> *m/e* = 234 (50%); -CH<sub>3</sub> 219 (20); H<sub>3</sub>C(C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)(OH)<sub>2</sub><sup>+</sup> 124 (100).

18 mg (0.077 mmol) **9** in 3 ml Pyridin wurden wie oben mit SOCl<sub>2</sub> umgesetzt. Nach 45 min Rühren bei Raumtemp. wurde mit Eis zersetzt, in Ether aufgenommen und neutralgewaschen. Nach DC (Ether/Petrolether 1:4) ergab der Eindampfrückstand 7 mg (42%) **10**, farbloses Öl. — IR- und <sup>1</sup>H-NMR-Spektren stimmen mit denen des Naturstoffs überein.



## Literatur

- 1) 269. Mitteil. in der Serie Natürlich vorkommende Terpen-Derivate: 268. Mitteil.: *F. Bohlmann, C. Zdero, R.M. King und H. Robinson*, *Phytochemistry* **19**, (im Druck) (1980).
- 2) *F. Bohlmann und W.R. Abraham*, *Phytochemistry* **17**, 1629 (1978).
- 3) *T. Anke*, unveröffentlicht.
- 4) *H.J. Teuber und G. Jellinek*, *Chem. Ber.* **85**, 95 (1952).
- 5) Bei der Chromatographie zum *trans*-Decalin isomerisiert.