

56. Anwendung der α -Alkinon-Cyclisierung: Totalsynthese von (\pm)-Alben

von Giuseppe G. G. Manzardo¹⁾, Martin Karpf und André S. Dreiding

Organisch-Chemisches Institut der Universität Zürich, Winterthurerstr. 190, CH-8057 Zürich

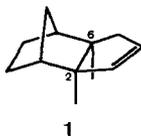
(11. I. 83)

Application of the α -Alkynone Cyclization: Total Synthesis of (\pm)-Albene

Summary

A synthesis of the racemic form of the natural tricyclic hydrocarbon albene (**1**) from the *Diels-Alder* adduct **2** of tiglyl chloride and cyclopentadiene is described (24% yield). The key step **5** \rightarrow **6** involves a thermal α -alkynone cyclization (*Scheme 3*), which is able to establish a new quarternary C-atom at an unactivated position with a high degree of regioselectivity.

1. Einleitung. – Der carbotricyclische Naturstoff (–)-Alben ((–)-**1**) wurde 1962 erstmals aus den Wurzelstöcken von *Petasites albus* (L.) GAERTN. isoliert [1] und später auch in weiteren *Petasites*-Arten [2] sowie in *Adenostyles alliariae* (GOUAN) KERN. [3] vorgefunden. Trotz der relativen Einfachheit konnte die Struktur dieses Trisnor-sesquiterpens **1** nur mühsam hergeleitet werden [4–7]: Die relative Konfiguration an C(2) und C(6) ergab sich erst 1978, als *Kreiser et al.* [6] [7] die synthetischen Arbeiten von *Lansbury & Boden* [5] richtig interpretierten. Betreffend die absolute Konfiguration bestehen allerdings noch Zweifel [8]. Neben den erwähnten synthetischen Arbeiten [5–7] sind Totalsynthesen von (\pm)-**1** von *Baldwin & Barden* [9] und von *Trost & Renaut* [10] bekannt.



1

Für den Aufbau des Kohlenstoffgerüsts von Alben (**1**) bot sich die α -Alkinon-Cyclisierung [11] an, eine thermische Umwandlung von α -acetylenischen Ketonen (**B**) zu 2-Cyclopentenonen (**C**). Da diese Cyclisierung zu einem nicht-aktivierten C-Atom (in β' -Stellung) hin stattfindet und da das Alkinon **B** aus der Carbonsäure **A** zugänglich ist, benötigt sie als Vorläuferfunktionalität nur eine Carboxyl-

¹⁾ Teil der geplanten Dissertation von G. G. G. M., Universität Zürich.

Experimenteller Teil

1. *Allgemeines.* Vgl. [12]. Zusätzlich oder abweichend davon gilt: Nach einer Thermolyse wurde das Thermolysat jeweils in Äther aufgenommen, über die 5fache Menge Kieselgel filtriert und das Filtrat zur Bestimmung der Rohausbeute i.R.V. bei 14 Torr eingedampft; Präparative HPLC.: *Zorbax SIL* (25 cm × 21,2 mm, Korngrösse 5–6 µm) und *870 Pump Module* der Firma *Du Pont Instruments*; *Waters Associates Differential-Refraktometer R 403*; Fluss: 20 ml/Min.; Angaben über getrennte Komponenten erfolgen in der Reihenfolge ihrer Eluierung; Analytische Gas-Chromatographie (anal. GC.): *Hewlett-Packard Modell 5880A* ausgerüstet mit *WCOT* 12 m × 0,3 mm, *OV-1* und *FI-Detektor*; Trägergas H_2 ; Angaben über Komponenten und deren Anteil am Gesamtintegral erfolgen in der Reihenfolge aufsteigender Retentionszeiten.

2. *Herstellung von* $(1R^*, 2S^*, 3S^*, 4S^*)$ -2,3-Dimethylbicyclo[2.2.1]heptan-2-carbonsäurechlorid (3). Ein Gemisch von 2,52 g (15,0 mmol) $(1R^*, 2S^*, 3S^*, 4S^*)$ -2,3-Dimethylbicyclo[2.2.1]carbonsäure (2) (hergestellt nach [16]) und 3,6 ml (ca. 50 mmol) $SOCl_2$ wurde 2 Std. unter Rückfluss erhitzt und der Überschuss an $SOCl_2$ bei Normaldruck abdestilliert. Kugelrohrdestillation des gelblichen Rückstandes lieferte bei 150°/14 Torr 2,71 g (97%) 3 als farbloses Öl. – IR. ($CHCl_3$): 2960s, 2880m, 1780s (C=O), 1710m, 1470m, 1110m, 920s, 900s. – 1H -NMR. (80 MHz, $CDCl_3$): 2,7–2,0 (m, 3 H); 1,8–1,3 (m, 6 H); 1,22 (s, 3 H, $H_3C-C(2)$); 0,96 (d, $J=7,2$, 3 H, $H_3C-C(3)$). – MS. (70 eV): 123 (13, $M^+ - COCl$), 122 (17), 107 (13), 94 (85), 79 (100), 67 (18), 53 (15), 39 (33).

$C_{10}H_{15}ClO$ (186,68) Ber. C 64,34 H 8,10 Cl 18,99% Gef. C 63,99 H 8,27 Cl 18,80%

3. *Herstellung von* $[(1R^*, 2S^*, 3S^*, 4S^*)$ -2,3-Dimethylbicyclo[2.2.1]-2-heptyl]-trimethylsilyläthinylketon (4). Behandlung von 1,67 g (8,9 mmol) 3 mit 1,53 g (9,0 mmol) Bis(trimethylsilyl)acetylen und 1,25 g (9,4 mmol) $AlCl_3$ nach [11] ergab nach Eindampfen und Kugelrohrdestillation des dunkelbraunen Rückstandes bei 170°/14 Torr 2,05 g (93%) 4 als gelbliches Öl. – IR. ($CHCl_3$): 2960s, 2880m, 2150w (C≡C), 1660s (C=O), 1470m, 1250s, 1085m, 1055s, 1035m, 1020s, 860s, 850s. – 1H -NMR. (80 MHz, $CDCl_3$): 2,6–1,9 (m, 3 H); 1,6–1,1 (m, 6 H); 1,08 (s, 3 H, $H_3C-C(2)$); 0,91 (d, $J=7,2$, 3 H, $H_3C-C(3)$); 0,24 (s, 9 H, $(H_3C)_3Si$). – MS. (70 eV): 123 (100, $M^+ - C_6H_9OSi$), 81 (39), 67 (30).

$C_{15}H_{24}OSi$ (248,44) Ber. C 72,52 H 9,74% Gef. C 72,25 H 9,91%

4. *Herstellung von Äthinyl-[(1R^*, 2S^*, 3S^*, 4S^*)-2,3-dimethylbicyclo[2.2.1]-2-heptyl]-keton (5). Behandlung von 3,10 g (12,5 mmol) 4 mit wässr. $Na_2B_4O_7$ -Lösung nach [12] ergab nach Eindampfen und Kugelrohrdestillation des gelblichen Rückstandes bei 150°/14 Torr 2,16 g (98%) 5 als leicht gelbliches Öl. – UV. (Äthanol): 211 (4600); 218 S (3500). – IR. ($CHCl_3$): 3300s (H–C≡), 2960s, 2880s, 2090s (C≡C), 1670s (C=O), 1465m, 1440m, 1380m, 1080m, 1045m, 1020s. – 1H -NMR. (80 MHz, $CDCl_3$): 3,17 (s, 1 H, H–C≡); 2,7–2,3 (m, 2 H); 2,2–2,0 (m, 1 H); 1,7–1,2 (m, 6 H); 1,10 (s, 3 H, $H_3C-C(2)$); 0,91 (d, $J=7,2$, 3 H, $H_3C-C(3)$). – MS. (70 eV): 123 (100, $M^+ - C_3HO$), 81 (51), 67 (42), 55 (14), 41 (21).*

$C_{12}H_{16}O$ (176,26) Ber. C 81,77 H 9,15% Gef. C 81,77 H 9,30%

5. *Thermolyse von 5.* Die Thermolyse von 1053 mg (6,0 mmol) 5 in der in [17] beschriebenen Apparat (N₂-Strom: 12 ml/Min.) bei 580°/14 Torr³⁾ lieferte innert 3 Std. 682 mg (65 Gew.-%) gelbliches Öl, das nach anal. GC. aus einem Gemisch von $(1R^*, 5R^*, 6S^*, 7S^*)$ -5,6-Dimethyltricyclo[5.2.1.0^{1,5}]-2-decen-4-on (8), $(1R^*, 2S^*, 6S^*, 7S^*)$ -2,6-Dimethyltricyclo[5.2.1.0^{2,6}]-4-decen-3-on (6⁴⁾) und $(1R^*, 2S^*, 3S^*, 4S^*)$ -3-Methyl-bicyclo[2.2.1]heptan-2-spiro-5'-cyclopent-2-en-1-on (7) im Verhältnis von 3:91:6 bestand. Die Trennung dieses Gemisches durch präp. HPLC. (Hexan/Essigester 19:1) ergab 5 mg (0,5%) 7 als farbloses Öl, 2 mg (0,2%) 8 (nach anal. GC. 10% 7 enthaltend) und 475 mg (45%) 6, die beiden letzteren als weisse Festkörper.

Daten von 6. Smp. (geschlossene Kapillare): 130–131,5° ([4]: 125–135°; [9]: Öl). – UV. (Äthanol): 224 (8100) ([4]: 227 (8100), ohne Lösungsmittelangabe). – ^{13}C -NMR. (20 MHz, $CDCl_3$): 214,3 (s, C(3)); 169,5 (d, C(5)); 132,8 (d, C(4)); 53,7 und 52,4 (2 s, C(2) und C(6)); 43,9 und 42,9 (2 d, C(1)

3) Tiefste Temperatur für volle Konversion bei dieser Flussgeschwindigkeit und diesem Druck.

4) Für die Berichtigung der in [4] angegebenen relativen Konfigurationen von 6 und 9 siehe [6] [7].

und C(7)); 32,8, 22,2 und 21,4 (3 t, C(8), C(9) und C(10)); 15,5 und 13,2 (2 *qa*, 2 CH₃). – Die IR-, ¹H-NMR.- und MS.-Daten stimmen mit den in [9] angegebenen überein.

Daten von 7. – UV. (Äthanol): 220 (8800). – IR. (CHCl₃): 2960s, 2880m, 1690s (C=O), 1595m (C=C), 1460m, 1345m, 1190m, 1135m, 970m. – ¹H-NMR. (80 MHz, CDCl₃): 7,60 (*d* × *t*, *J* = 5,8 und 2,9, 1H, H–C(3′)); 6,04 (*d* × *t*, *J* = 5,8 und 2,1, 1H, H–C(2′)); 2,7–2,0 (*m*, 6H); 1,6–1,0 (*m*, 5H); 0,83 (*d*, *J* = 6,9, 3H, H₃C–C(3)). – ¹³C-NMR. (20 MHz, CDCl₃): 216,0 (*s*, C(1′)); 163,4 (*d*, C(3′)); 134,1 (*d*, C(2′)); 56,1 (*s*, C(5′)); 47,7, 43,5 und 42,5 (3 *d*, C(1), C(3) und C(4)); 37,9, 36,6, 27,8 und 21,9 (4 *t*, C(4′), C(5), C(6) und C(7)); 14,3 (*qa*, CH₃–C(3)). – MS. (70 eV): 176 (2, *M*⁺), 109 (100), 91 (21), 80 (35), 67 (11), 53 (11), 39 (29).

C₁₂H₁₆O (176,26) Ber. C 81,77 H 9,15% Gef. C 81,68 H 9,06%

Daten von 8. Smp. 88–90°. – UV. (Äthanol): 234 (6100). – IR. (KBr): 2950s, 2880m, 1700s (C=O), 1570m (C=C), 1470m, 1460m, 1445m, 1380m, 1350m, 1305m, 1130m, 1100m, 1060m, 1050m, 830m, 820m. – ¹H-NMR. (80 MHz, CDCl₃): 7,49 (*d*, *J* = 5,9, 1H, H–C(2)); 5,85 (*d*, *J* = 5,9, 1H, H–C(3)); 2,3–2,1 (*m*, 2H); 1,9–1,5 (*m*, 6H); 0,99 (*d*, *J* = 6,9, 3H, H₃C–C(6)); 0,98 (*s*, 3H, H₃C–C(5)); sowie separat sichtbare Signale von geringerer Intensität von 7 bei 7,60, 6,04, 2,7–2,3, 1,5–1,3, 0,83. – ¹³C-NMR. (20 MHz, CDCl₃, nur wenig Substanz): 215,6 (C(4)); 162,1 (*d*, C(2)); 130,5 (*d*, C(3)); 63,4, 57,7, 51,9, 46,7 und 39,8 (2 *d*, C(6) und C(7)); 25,6, 22,3, 18,0 und 11,9 (2 *qa*, CH₃–C(5) und CH₃–C(6)); sowie die separat sichtbaren Signale von 7 (ausser dem von C=O). – MS. (70 eV): 176 (36, *M*⁺), 161 (13), 147 (100), 133 (16), 119 (27), 109 (35), 91 (36), 79 (22), 67 (13), 55 (21), 41 (28), 39 (27).

C₁₂H₁₆O (176,26) Ber. C 81,77 H 9,15% Gef. C 81,49 H 9,45%

Thermolyse von 6. Die Thermolyse von 15 mg 6 bei 580°/14 Torr ergab 13 mg (87%) nach anal. GC. und ¹H-NMR. unverändertes 6.

Thermolyse von 7. Die Thermolyse von 16 mg 7 bei 580°/14 Torr ergab 14 mg (87%) nach anal. GC. und ¹H-NMR. unverändertes 7.

Thermolyse von 8. Die Thermolyse von 7 mg 8 (10% 7 enthaltend) bei 580°/14 Torr ergab 5 mg (71%) nach anal. GC. und ¹H-NMR. unverändertes 8 (10% 7 enthaltend).

6. *Herstellung von (1R*,2S*,6R*,7S*)-2,6-Dimethyltricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-3-on (9⁴).* Eine Lösung von 400 mg (2,27 mmol) 6 in 20 ml Äthanol wurde in einer Niederdruck-Hydrierapparatur (System Roche-Kühner, Typ NDH) bei RT. über 100 mg 10proz. Pd/C bis zum Ende der H₂-Aufnahme (ca. 60 ml) gerührt. Filtration über *Celite* und Eindampfen lieferte 389 mg (96%) 9 als weissen Festkörper, Smp. (geschlossene Kapillare) 152–153° ([4]: 146–150°; [7]: Öl). – Die IR-, ¹H-NMR-, ¹³C-NMR.- und MS.-Daten stimmten mit den in [7] für optisch aktives (–)-9 angegebenen überein.

7. *Herstellung von (1R*,2S*,6R*,7S*)-2,6-Dimethyltricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-3-on-tosylhydrazon (10).* Ein Gemisch von 250 mg (1,40 mmol) 9 und 248 mg (1,33 mmol) Tosylhydrazid in 0,4 ml Äthanol wurde mit einem Tropfen konz. Salzsäure versetzt und 2 Std. unter Rühren und unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen, wobei rohes 10 teilweise ausfiel, wurde das Gemisch eingedampft und der Rückstand nach Waschen mit Wasser aus 2,5 ml siedendem Methanol umkristallisiert; Ausbeute 374 mg (77%) 10 als weisse Nadeln, Smp. 138,5–140°. – UV. (Äthanol): 226 (12000). – IR. (CHCl₃): 3280w, 3220w, 2960s, 2880m, 1600w, 1465m, 1380s, 1340s, 1170s, 1090m, 1010m. – ¹H-NMR. (80 MHz, CDCl₃): 7,9–7,7 und 7,4–7,1 (2 *m*, je 2H, 4 arom. H); 7,0 (br. *s*, 1H, austauschbar mit D₂O, HN); 2,41 (*s*, 3H, H₃C-Aromat); 2,3–2,0 (*m*, 3H); 1,9–0,9 (*m*, 9H); 0,88 und 0,84 (2 *s*, je 3H, H₃C–C(2) und H₃C–C(6)). – MS. (70 eV): 346 (3, *M*⁺), 191 (100), 133 (35), 105 (32), 91 (92), 79 (50), 67 (32), 41 (37).

C₁₉H₂₆N₂O₂S (346,50) Ber. C 65,86 H 7,56 N 8,08% Gef. C 65,97 H 7,77 N 8,20%

8. *Herstellung von (1R*,2R*,6R*,7S*)-2,6-Dimethyltricyclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-3-en ((±)-Alben (±)-1).* Zu einer Lösung von 60 mg (0,17 mmol) 10 in 2 ml Äther wurden bei RT. unter Argon und unter Rühren 0,3 ml (ca. 0,6 mmol) 2,1M CH₃Li in Äther getropft und 30 Min. gerührt. Nach Zugabe von 2 ml Wasser wurde die organische Phase abgetrennt, mit 2 ml Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und i.R.V. bei RT./350 Torr eingedampft. Sublimierung des Rückstandes im evakuierten und zugeschmolzenen Kugelrohr bei 140° ergab 23 mg (82%) (±)-1 als farblosen Festkörper, Smp. (geschlossene Kapillare) 110–111° ([7]: 113–115°). – Die IR-, ¹H-NMR-, ¹³C-NMR.- und MS.-Daten stimmten mit den in [9] und für optisch aktives (–)-1 in [7] angegebenen überein.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] J. Hochmannová, L. Novotný & V. Herout, Collect. Czech. Chem. Commun. 27, 2711 (1962).
[2] L. Novotný, J. Toman & V. Herout, Phytochem. 7, 1349 (1968) und dort zitierte Lit.
[3] J. Harmatha, Z. Samek, L. Novotný, V. Herout & F. Šorm, Collect. Czech. Chem. Commun. 34, 1739 (1969).
[4] K. Vokáč, Z. Samek, V. Herout & F. Šorm, Tetrahedron Lett. 1972, 1665.
[5] P. T. Lansbury & R. M. Boden, Tetrahedron Lett. 1973, 5017.
[6] W. Kreiser & L. Janitschke, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1977, 269; W. Kreiser, L. Janitschke & L. Ernst, Tetrahedron 34, 131 (1978); W. Kreiser & L. Janitschke, Tetrahedron Lett. 1978, 601; W. Kreiser, L. Janitschke, W. Voss, L. Ernst & W. S. Sheldrick, Chem. Ber. 112, 397 (1979); siehe auch L. Janitschke, Diss. TU Braunschweig, 1978.
[7] W. Kreiser & L. Janitschke, Chem. Ber. 112, 408 (1979).
[8] T. Money, in "Terpenoids and Steroids", Vol. 9, Specialist Periodical Report, The Chemical Society, London 1979, S. 94; J. S. Roberts, *ibid.*, Vol. 10, 1981, S. 20.
[9] J. E. Baldwin & T. C. Barden, J. Org. Chem. 46, 2442 (1981).
[10] B. M. Trost & P. Renaut, J. Am. Chem. Soc. 104, 6668 (1982).
[11] M. Karpf & A. S. Dreiding, Helv. Chim. Acta 62, 852 (1979).
[12] M. Karpf & A. S. Dreiding, Helv. Chim. Acta 64, 1123 (1981).
[13] J. Huguet, M. Karpf & A. S. Dreiding, Helv. Chim. Acta 65, 2413 (1982).
[14] M. Karpf, J. Huguet & A. S. Dreiding, Helv. Chim. Acta 65, 13 (1982).
[15] S. F. Martin, Tetrahedron 36, 419 (1980).
[16] K. Alder, R. Hartmann & W. Roth, Chem. Ber. 93, 2271 (1960); S. Beckmann & H. Geiger, Chem. Ber. 92, 2411 (1959).
[17] M. Karpf & A. S. Dreiding, Helv. Chim. Acta 60, 3045 (1977).
[18] R. H. Shapiro, Org. React. 23, 405 (1976).
[19] W. R. Bamford & T. S. Stevens, J. Chem. Soc. 1952, 4735.