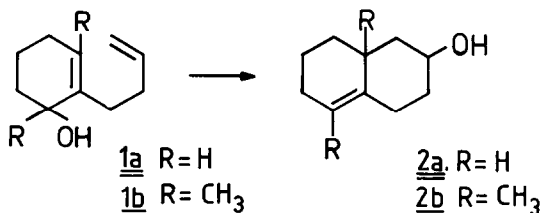


KATIONISCHE CYCLISIERUNGEN VON 2-BUT-3'-ENYL-3-METHYL-CYCLOHEX-2-EN-1-OLEN
 UNTERSCHIEDLICHER C-1-SUBSTITUTION

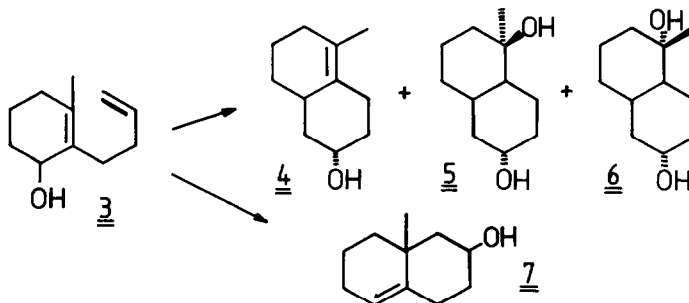
Ernst-Joachim Brunke*, Hartmut Struwe und Erich Klein

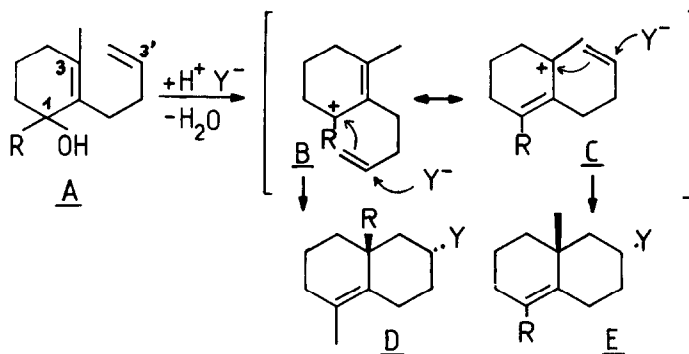
DRAGOCO GmbH, Forschungsabteilung, D-3450 Holzminden

Die Methode der kationischen Cyclisierung von Polyolefinen ist vor allem auf die stereoselektive Totalsynthese von Steroiden angewandt worden¹⁾. Ausgegangen wurde hierbei meistens von offenkettigen, terminal funktionalisierten Polyolefinen, die eine stereoselektive Ringschließung in Abhängigkeit von der Konfiguration der Doppelbindungen erfahren. Erste Versuche, partiell cyclisierte Systeme (z.B. 2-Alkenyl-3-methyl-cyclohexenole wie 3) als A/B- oder C/D-Partialstrukturen für die Steroid-Totalsynthese zu verwenden, sind fehlgeschlagen²⁾. Während aus den Carbinolen 1a³⁾ bzw. 1b⁴⁾ über ein symmetri-



sches Allylkation die Decalin-Derivate 2a³⁾ bzw. 2b⁴⁾ entstanden, wurden aus 3 ausschließlich das 1-Methyl-octalol 4 (30%) und die 1-Methyl-decalin-diole 5 (35%), 6 (22%) erhalten²⁾. Da ein für die Steroid-Synthese erforderliches bicyclisches Produkt mit angularer Methylgruppe (7) nicht nachgewiesen werden konnte, wurden diese Versuche nicht weitergeführt¹⁾. Im Rahmen unserer Arbeiten zur Synthese von Riechstoffen des Ambra-Typs⁵⁾ berichten wir hier über Cyclisierungen der 1-Alkyl-cyclohexenole 9a-c.





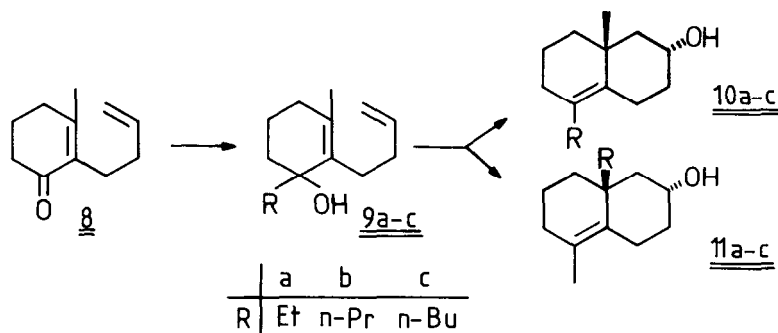
Bei der saureinitiierten Cyclisierung von Carbinolen A können Protonierung der Hydroxylgruppe und Dehydratisierung unter Ausbildung der Allylkationen B/C erfolgen, die unter Angriff der $\Delta^{3'}$ -Doppelbindung (als internem Nucleophil) an C-1 oder C-3, sowie anschließendem Angriff eines externen Nucleophils an C-3' die konstitutionsisomeren Bicyclen D und E ergeben. Derartige Bindungsschließungen können auch als Synchron-Reaktion formuliert werden¹⁾.

Tabelle 1: Produktverteilung und Retentionszeiten (t_r) der durch Cyclisierung von 3 erhaltenen Bicyclen 4-7⁷⁾.

Cyclisierungs-Bedingungen	Ausbeute %	<u>7</u> ($t_r=14.9$)	<u>4</u> ($t_r=17.4$)	<u>5</u> ($t_r=20.1$)	<u>6</u> ($t_r=20.8$)
1. HCOOH					
5 min Raumtemp.	85	5.1 %	53.6 %	23.3 %	8.4 %
2. HCOOH/Cyclohexan	90	3.6 %	81.2 %	3.2 %	4.6 %
30 min Raumtemp.					
3. CF ₃ COOH/CH ₂ Cl ₂	80	18.6 %	81.4 %	-	-
1 Stde., -75°C					

Zunächst wurde das aus 8⁶⁾ durch LiAlH₄-Reduktion erhaltene Carbinol 3 unter verschiedenen Bedingungen cyclisiert (Tabelle 1). Bei Verwendung von wasserfreier Ameisensäure (Bedgn. 1) lag nach Verseifung (5 % ethanol. KOH, 50°C) neben dem bekannten Bicyclus 4 und den hieraus über eine Anlagerung von Ameisensäure entstandenen Diolen 5, 6 das bisher nicht gefundene Isomere 7 in geringer Menge vor. In dem Zweiphasen-System (Bedgn. 2) entsteht 7 ebenfalls in kleiner Menge, die Bildung von 5, 6 ist hier wesentlich geringer. Bei Verwendung von Trifluoressigsäure/Methylenchlorid entstehen bei 0°C und -30°C ähnliche Produktgemische wie unter Bedgn. 2, bei -75°C wurde hingegen ein

erheblich größerer Anteil an 7 gefunden (Bedgn. 3). Aus dem nach Bedgn. 3 erhaltenen Produktgemisch wurde 7 durch präparative Schichtchromatographie angereichert. Für die angegebene Konstitution sprechen NMR-Daten ($\delta = 1.02$, s, 6-CH₃; 5.4 ppm, m, 2-H) und das Massenspektrum⁸⁾. Hier beweist vor allem ein intensiver (M⁺ -15)-Peak das Vorliegen der angularen Methylgruppe.



Die Cyclisierungsprodukte 9a-c⁹⁾ wurden durch Umsetzung von 8⁶⁾ mit Ethyl-, n-Propyl- und n-Butyl-lithium in Ausbeuten von 90-95 % dargestellt. Da die Cyclohexenole 9a-c leicht dehydratisieren, wurden sie umgehend in die Cyclisierungsreaktionen eingesetzt. Verwendet wurden die Reaktionsbedingungen 2 und 3 (Tab. 1), durch die eine Bildung von Diolen wie 5, 6 vermieden wird. Aus 9a entstanden Cyclisierungs-Gemische, die die Konstitutionsisomeren mit den Partialstrukturen D bzw. E (10a bzw. 11a) in nahezu gleichem Anteil enthielten (Tab. 2). Strukturbeweisend sind für 10a die ¹H-NMR-Signale der angularen Methylgruppe (1.06 ppm, s) sowie des 2-Ethylrestes (0.92 ppm, t, J = 7 Hz) und für 11a Signale der 2-Methyl- (1.63 ppm, s) sowie der angularen Ethylgruppe (0.77 ppm, t, J = 7 Hz). Ebenfalls signifikant ist die massenspektrometrische Fragmentierung^{8,10)}, die bei 10a intensive Peaks für Methyl- (179 m/e) sowie Wasser- und Methylabspaltung (161 m/e), hingegen bei 11a bevorzugte Ethyl- (165 m/e) sowie Wasser- und Ethylabspaltung (147 m/e) ergibt.

Aus den 1-Propyl- bzw. 1-Butyl-cyclohexenolen 9b,c entstanden bei der Cyclisierung wesentlich bevorzugt die Produkte mit der Partialstruktur E (10b,c), deren spektroskopische Charakterisierung analog 10a erfolgte¹⁰⁾. Hierdurch ist gezeigt worden, daß aus 3-Methyl-2(Δ^3 -alkenyl)-cyclohexenolen mit längeren Resten an C-1 vor allem Cyclisierungsprodukte mit angularer Methylgruppe entstehen. Derartige Systeme sind daher auch als C/D-Ring-Baustein für Steroid-Totalsynthesen¹¹⁾ geeignet.

Tabelle 2. Produktverteilung und Retentionszeiten (t_r) der durch Cyclisierung von 9a-c erhaltenen Bicyclon 10a-c/11a-c⁷⁾.

Edukte	Cyclisierungsbedingungen	% Ausbeute	Produkte (Verteilung)	Retentionszeiten
<u>9a</u>	HCOOH/Cyclohexan, 30 min, +20°C	89	<u>10a/11a</u> (59.5/40.5)	
<u>9a</u>	CF ₃ COOH/CH ₂ Cl ₂ , 1 Stde., -70°C	83	<u>10a/11a</u> (53.8/46.2)	$t_r=21.7/22.5$
<u>9b</u>	HCOOH/Cyclohexan, 30 min, +20°C	90	<u>10b/11b</u> (85.6/14.4)	
<u>9b</u>	CF ₃ COOH/CH ₂ Cl ₂ , 1 Stde., -70°C	82	<u>10b/11b</u> (85.7/14.3)	$t_r=23.9/24.7$
<u>9c</u>	HCOOH/Cyclohexan, 30 min, +20°C	87	<u>10c/11c</u> (87.6/12.4)	
<u>9c</u>	CF ₃ COOH/CH ₂ Cl ₂ , 1 Stde., -70°C	79	<u>10c/11c</u> (87.9/12.1)	$t_r=25.7/26.4$

Literatur, Anmerkungen

- 1) W.S. Johnson, *Angew. Chemie* 88, 33 (1976)
- 2) W.S. Johnson, P.J. Neustaedter und K.K. Schmiegel, *J. Amer. Chem. Soc.* 87, 5148 (1965)
- 3) W.S. Johnson, W.H. Lunn und K. Fitzl, *J. Amer. Chem. Soc.* 86, 1972 (1964)
- 4) J.A. Marshall, N. Cohen und A.R. Hochstetler, *J. Amer. Chem. Soc.* 88, 3408 (1966)
- 5) H. Wolf, U. Matzel, E. Klein und E.-J. Brunke, *Tetrahedron Lett.* (im Druck)
- 6) Die Darstellung von 8 erfolgte durch Alkylierung von 4-Carboethoxy-3-methyl-cyclohex-2-en-1-on (Hagemann-Ester) mit 1-Brom-buten-3 sowie anschließende Verseifung und Decarboxylierung (Bedgn. Lit.2).
- 7) Produktverteilung bestimmt durch Gaschromatographie. Hewlett-Packard HP-4, 2 m OV-101, 10%, 100-280°C, 4°C/min, Retentionszeiten, t_r (min) relativ zu Methan.
- 8) Massenspektren (Hewlett-Packard 5992, 50 m Glaskapillare WG 11, 70 eV).
4: m/e(%) = 166(40, M⁺), 151(3), 148(94), 133(100), 119(37), 107(50), 106(44), 105(64), 93(69), 92(58), 91(95).
7: m/e(%) = 166(8, M⁺), 151(27), 148(18), 133(12), 125(15), 124(14), 123(34), 112(20), 107(45), 91(53), 84(100).
5: m/e(%) = 184(5, M⁺), 169(28), 166(11), 151(47), 148(55), 141(15), 133(24), 123(24), 119(16), 108(100).
6: m/e(%) = 184(3, M⁺), 169(8), 166(10), 151(23), 148(40), 141(11), 133(20), 123(25), 119(17), 108(68), 43(100).
10a: m/e(%) = 194(29, M⁺), 179(31), 176(43), 165(21), 161(100), 147(77), 135(18), 133(19), 119(38).
11a: m/e(%) = 194(14, M⁺), 176(4), 165(69), 161(3), 147(100).
- 9) Von den neuen Verbindungen 7, 9a-c - 11a-c liegen zutreffende IR-, ¹H-NMR- und Massenspektren vor.
- 10) E.-J. Brunke, F.J. Hammerschmidt, H. Struwe und E. Klein (Publikation in Vorbereitung).
- 11) E.-J. Brunke, H. Bielstein, R. Kutschan, G. Rehme, H.-J. Schuetz und H. Wolf, *Tetrahedron* (im Druck).

(Received in Germany 13 February 1979)