

STEREOSELEKTIVE SYNTHESE VON

(±)-4α-DESMETHYL-AMBROX UND (±)-4α,8-DIDESMETHYL-AMBROX

H. Wolf* und U. Mätzel†)

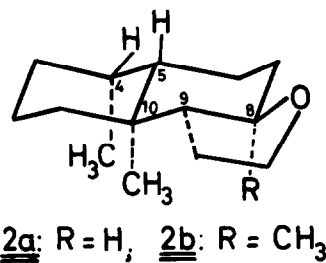
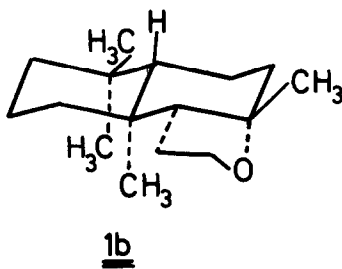
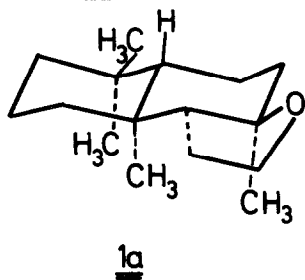
Institut für Organische Chemie der Technischen Universität, D-3300 Braunschweig
†) Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH, D3300 Braunschweig-Stöckheim

E.-J. Brunke* und E. Klein

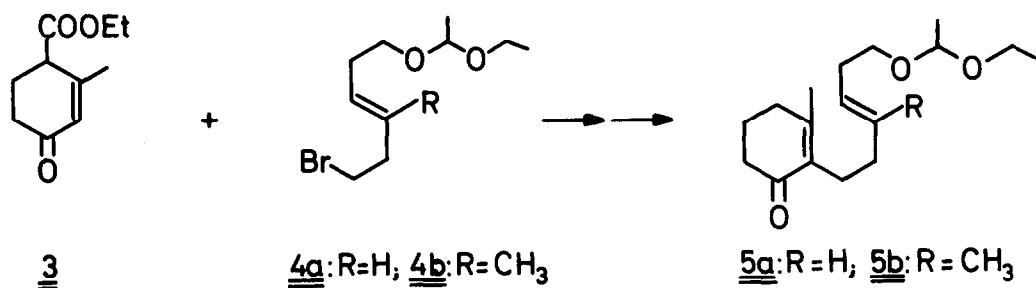
DRAGOCO GmbH, Forschungsabteilung, D-3450 Holzminden

Zusammenfassung: Die aus 3 + 4a/4b über 5a/5b dargestellten Dien-ole 11a/11b mit terminaler Etherfunktion als internem Nucleophil wurden im Zweiphasensystem stereoselektiv zu 12a/12b cyclisiert. Hydrierung ergab die Titelverbindungen 2a/2b.

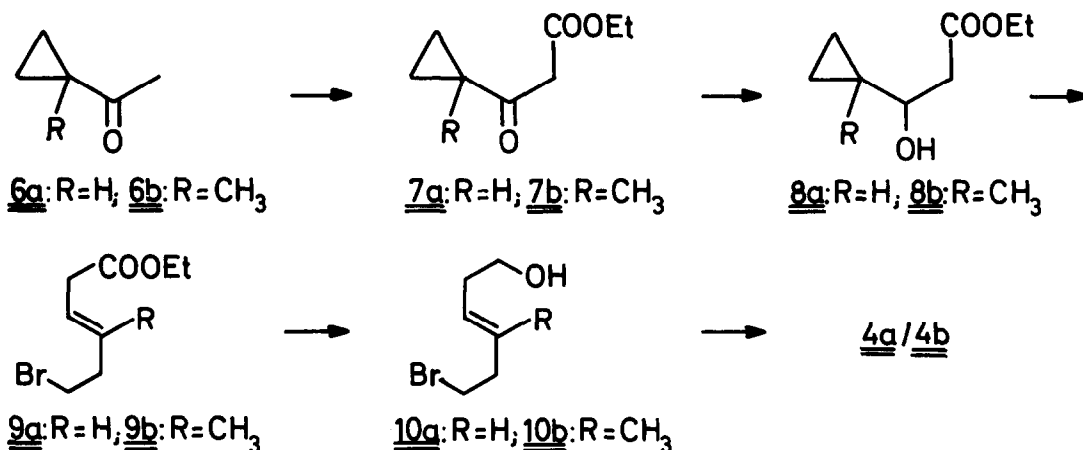
Die tricyclischen Ether Ambrox (1a) und Isoambrox (1b)¹⁾ weisen den charakteristischen Geruch der grauen Ambra auf^{2a,b)}. 1a findet als Riechstoff vom Ambra-Typus seit langem Verwendung und wurde als Komponente ethanolischer Ambra-Infusionen nachgewiesen, in denen es durch Autoxidation des Triterpens Ambrein, des geruchlosen Hauptbestandteils der Ambra, entsteht³⁾. Partialsynthetisch wird 1a durch oxidativen Abbau der Diterpene Sclareol und Manool gewonnen^{2a,4)}. Nach Ohloff^{2a,b,5)} weisen Ambra-Riechstoffe und solche vom Ambra-Typus^{2a)} eine enge Strukturbeziehung zu dem in β-Position zur Ringverknüpfung axial-substituierten trans-Dekalin-Ringsystem auf ("1,2,4-Triaxial-Regel der Geruchsauslösung"). Dieses stereochemische Postulat erfüllt auch das Isoambrox (1b) mit axialer Etherfunktion^{2b)}.



Als Beitrag zum Problem der Beziehung zwischen Molekülstruktur und olfaktorischen Eigenschaften berichten wir nachstehend über die Synthese von 4α-Desmethyl-ambrox (2a) und 4α,8-Didesmethyl-ambrox (2b), die beide über einen intensiven und typischen Ambrageruch verfügen. Nach dem Prinzip der kationischen Cyclisierung von Polyolefinen⁶⁾ werden aus den monocyclischen Edukten 11a/11b stereoselektiv die tricyclischen Ether 12a/12b gebildet, die zu 2a/2b hydriert werden. Das Synthesekonzept ermöglicht durch Variation der Edukte auch die Einführung anderer Substituenten an C-4 und C-8.

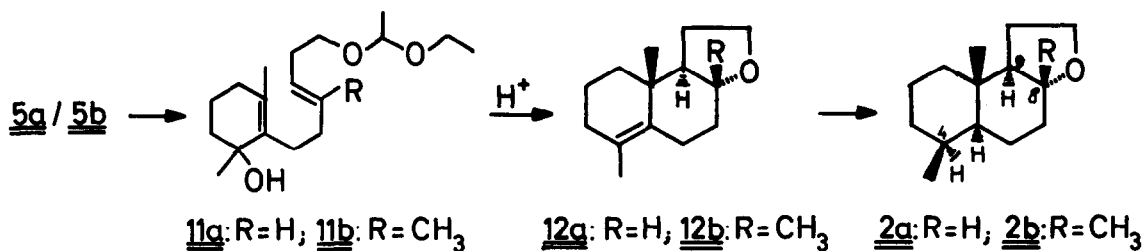


Zur Darstellung der Cyclisierungsprodukte wurde Hagemannester (3) mit den Homoallylbromiden 4a/4b alkyliert. (NaH/Toluol/kat. Zusatz von KJ). Verseifung und Decarboxylierung (ethanol. NaOH) der Rohprodukte lieferten nach chromatographischer Reinigung die Cyclohexenon-Derivate 5a/5b in Ausbeuten von jeweils 60 %.



Für die Synthese der Homoallylbromide 4a/4b wurden die Cyclopropylketone 6a⁷⁾ und 6b⁸⁾ zu den β -Ketocarbonsäureestern 7a (83 %) und 7b⁹⁾ (76 %) carbethoxyliert (Diethylcarbonat/NaH/ Δ). Hieraus wurden durch Reduktion (NaBH₄/Ethanol/0°C) die Cyclopropylcarbinole 8a/8b (95 %) erhalten. Cyclopropanringöffnung nach dem Julia-Verfahren lieferte als Hauptprodukte die E-konfigurierten Olefine. Bei 8a erfolgte die Umlagerung (ZnBr₂/48 % HBr/- 20 bis 0°C)⁹⁾ weitgehend stereoselektiv und ergab das Homoallylbromid 9a (73 %, Reinheit nach GC^{10a)} 95 %. - NMR, CDCl₃: δ = 2.65, m, 3.08, "d", 7 Hz, 3.45, t, 7 Hz, 5.70 ppm, m). Unter den gleichen Reaktionsbedingungen wurde aus 8b das trisubstituierte Olefin 9b nur zu 25 % gebildet. Nach einem modifizierten Verfahren (Ether-Acetonitril, ZnBr₂/Kollidin, PBr₃, - 70°C)¹¹⁾ konnte nach chromatographischer Reinigung 9b mit einer Ausbeute von 65 % erhalten werden (Reinheit nach GC^{10a)} 90 %. - NMR, CDCl₃: δ = 5.50, m, 1.66 ppm, "s" für trans- $\text{H} \setminus \text{C} = \text{C} \setminus \text{CH}_3$). Reduktion von 9a/9b (LiAlH₄/Ether/0°C) zu 10a/10b (85 %) und Einführung der Schutzgruppe durch Umsetzung mit Ethylvinylether (kat. H₂SO₄, 20°C) ergaben quanti-

tativ 4a bzw. 4b, die zur Alkylierung von 3 verwendet wurden.



Die aus 5a/5b mit Methylolithium in Ether erhaltenen unbeständigen Cyclohexenole 11a/11b wurden als Rohprodukte im Zweiphasensystem (absol. HCOOH/Cyclohexan/30 min Rühren bei 20°C) zu den tricyclischen Ethern 12a/12b cyclisiert. Hierbei reagiert mit hoher Selektivität die Etherfunktion als internes Nucleophil, da die bicyclischen C-8-Formiate als alternative Cyclisierungsprodukte nur in Spuren (GC-MS^{10b}) nachgewiesen werden konnten. Die tricyclischen Ether wurden aus der Cyclohexan-Phase als farblose Öle in Ausbeuten (bezogen auf 5a/5b) von 86 % 12a (Reinheit nach GC^{10a}) 91 %) und 79 % 12b (Reinheit nach GC^{10a}) 84 %) erhalten. 12a und 12b enthielten zu 4 % bzw. 9 % je ein Stereoisomeres (analoges MS-Fragmentierungsmuster), bei dem es sich um das Cyclisierungsprodukt des bei der Cyclopropanringöffnung als Nebenprodukt gebildeten Z-konfigurierten Olefins handeln dürfte. Hydrierung (PtO₂/AcOH) von 12a/12b lieferte nach Reinigung durch Chromatographie an SiO₂/AgNO₃¹²) (Cyclohexan/Benzol, 1:1) 4α-Desmethyl-ambrox (2a, 76 %, Reinheit nach GC^{10a}) 98 %) bzw. 4α,8-Didesmethyl-ambrox (2b, 72 %, Reinheit nach GC^{10a}) 99 %) als farblose Öle.

Tabelle: ¹H- und ¹³C-NMR-Werte (δ [ppm], CDCl₃, TMS (und C₆F₆) als innerer Standard) von 1a, 2a,b und 12a,b

	¹ H (90 MHz)					¹³ C (22.6 MHz)	
	<u>1a</u>	<u>2a</u>	<u>2b</u>	<u>12a</u>	<u>12b</u>	<u>1a</u>	<u>2b</u>
4-CH ₃	0.84, s 0.88, s	0.91, s J = 7 Hz	0.90, d J = 7 Hz	1.63, s	1.63, s	33.8 (4α) 21.2 (4β)	14.8
8-CH ₃	1.09, s		1.10, s		1.19, s	21.2	21.1
8-H	-	3.31, "t"d J = 4 Hz J = 10.5 Hz	-	3.49, "t"d J = 4.5 Hz J = 10 Hz	-	-	-
10-CH ₃	0.84, s	0.85, s	0.84, s	0.97, s	0.94, s	15.2	15.3
CH ₂ -12	3.75- 3.98, m	3.87, "dd" J = 6 Hz J = 8.5 Hz	3.74- 3.96, m	3.89, "dd" J = 6 Hz	3.66- 4.00, m	64.9	64.9

Bindungsschließung bei der Cyclisierung zu 12a/12b sollte konzertiert unter trans-Addition an der E-konfigurierten Doppelbindung und Bildung der kinetisch-kontrollierten Produkte erfolgen. Die sich daraus ergebende relative Konfiguration (8R, 9R, 10R) der tricyclischen Ether wird durch die NMR-Spektren (Tab.) bestätigt: Bei 12a und 2a treten für das jeweils axiale 8-H_a "t"d-Multipletts bei δ=3.49(3.31)ppm auf mit J = 10(10.5) Hz (9-H_a, 7-H_a) und J = 4.5

(4)Hz(7-H_e); diese Kopplungskonstanten sind nicht vereinbar mit den thermodynamisch stabileren¹¹⁾ 8,9-cis-Isomeren (rel. 8(S)-Konfiguration). Im ¹³C-NMR-Spektrum des Hydrierungsprodukts 2b entsprechen die δ -Werte für 8-CH₃ und 10-CH₃ denen in Ambrox(1a) bekannter Konfiguration¹³⁾, womit auch die aus sterischen Gründen zu erwartende Hydrierung von der α -Seite bestätigt wird.

Aufgrund der olfaktorischen Beurteilung¹⁴⁾ besitzt 4 α -Desmethyl-ambrox (2a) eine Ambranote ähnlicher Geruchsqualität und -Intensität wie 1a, jedoch mit animalischer Nebennote (Tonkin-Moschus), während 4 α ,8-Didesmethyl-ambrox (2b), das nicht der Triaxial-Regel^{2a,b,5)} entspricht, eine trocken-staubige Ambranote etwas geringerer Intensität aufweist. Es ist zu berücksichtigen, daß bei racem. Riechstoffen wie 2a und 2b das überlagerte Geruchsbild der Enantiomeren auftreten sollte¹⁵⁾.

Literatur, Anmerkungen

1. S. Torii, K. Uneyama und H. Ichimura, J. Org. Chem. 43, 4680 (1978) und dort zitierte Literatur.
- 2.a) G. Ohloff in Fortschr. Chem. Forsch. Bd. 12/2, S. 185, Springer-Verlag Berlin 1969. 2b) G. Ohloff in Gustation and Olfaction (G. Ohloff und A.F. Thomas), S. 178, Academic Press, London 1971.
3. B.D. Mookherjee und R.R. Patel, Abstracts of the VII Internat. Congress of Essential Oils, Kyoto 1977.
4. R.C. Cambie, K.N. Joblin und A.F. Preston, Aust. J. Chem. 24, 2365 (1971).
5. G. Ohloff, W. Giersch, K.H. Schulte-Elte und Ch. Vial, Helv. Chim. Acta 59, 1140 (1976).
6. W.S. Johnson, Angew. Chem. 88, 33 (1976); Angew. Chem. Internat. Edit. 88, 9 (1976).
7. W. Cannon, R.C. Ellis und J.R. Leal, Org. Synth. 31, 74 (1951).
8. M. Julia, S. Julia und Y. Noel, Bull. Soc. Chim. France, 1708 (1960).
9. S.F. Brady, M.A. Ilton und W.S. Johnson, J. Amer. Chem. Soc. 90, 2882 (1968).
- 10a. Hewlett-Packard HP 5711 A3, 25 m Glaskapillare WG 11, Temperaturprogramm 60-220°C (4°C/min). b) Hewlett-Packard HP 5992 50 m Glaskapillare WG 11, Temperaturprogramm 60-220°C (4°C/min), 70 eV.
11. M.B. Gravestock, W.S. Johnson, B.E. McCarry, R.J. Parry und B.E. Ratcliffe, J. Amer. Chem. Soc. 100, 4274 (1978).
12. E.-J. Brunke und H. Wolf, Tetrahedron 34, 707 (1978).
13. M. Hinder und M. Stoll, Helv. Chim. Acta 36, 1995 (1953). W. Klyne und J. Buckingham, Atlas of Stereochemistry, Bd. I, S. 108, Chapman and Hall, London 1978.
14. Wir danken Herrn R. Knollmann (Fa. DRAGOCO) für die olfaktorischen Bestimmungen.
15. A.K. Dey und H.R. Wolf, Helv. Chim. Acta 61, 1004 (1978).

Wir danken den Herren Drs. Kutschan und L. Ernst für die Messung der NMR-Spektren.