

DIASTEREOSELEKTIVE SYNTHESE DES SESQUITERPENS (+)-OPLOPANON
 DURCH KATIONISCHE π -CYCLISIERUNG

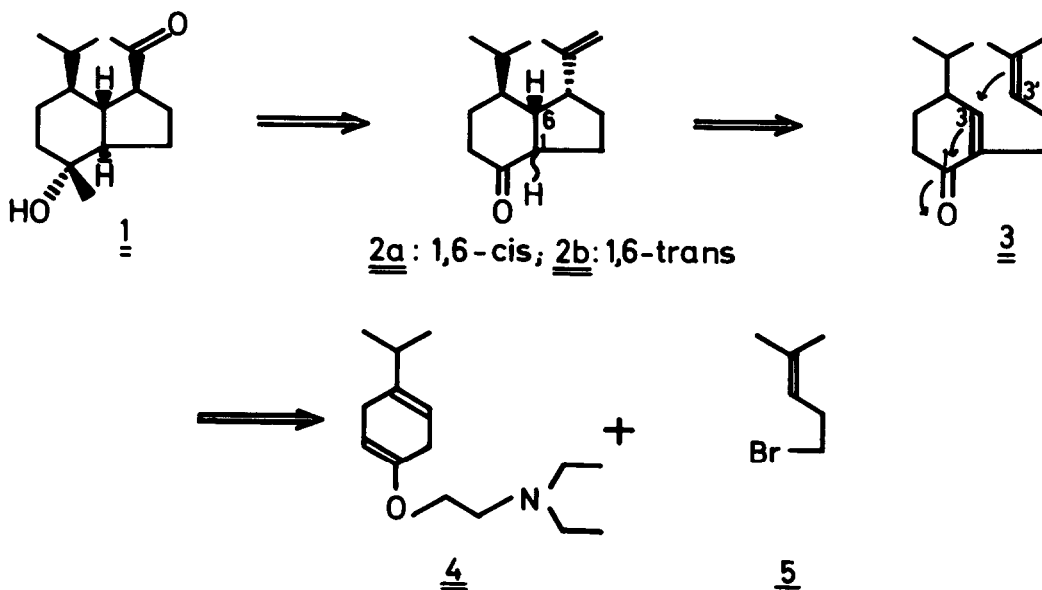
Frank-Hinrich Köster und Herbert Wolf*

Institut für Organische Chemie der Technischen Universität, D-3300 Braunschweig.

Summary: Enone 3, obtained by regioselective alkylation of 4 with 5, was cyclized stereoselectively to the enol acetate 2, subsequently transformed to (+)-oplopanone (1) by a short reaction sequence.

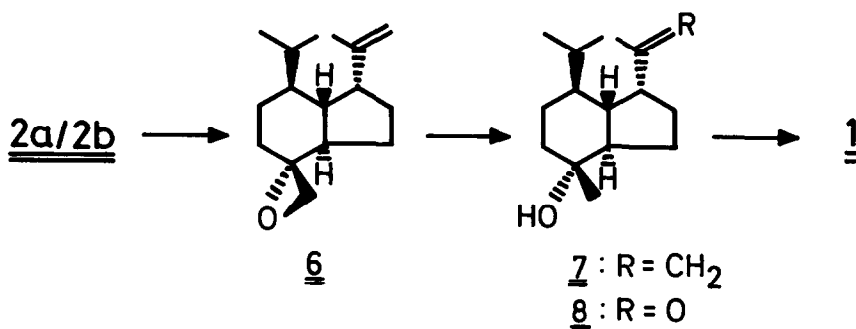
Im Rahmen von Untersuchungen zur ionischen Cyclisierung sterisch anspruchsvoller olefinischer Edukte haben wir das Sesquiterpen Oplopanon (1)¹⁾ (*Oplopanax japonicus*) synthetisiert. Wie das Retrosyntheschema erhellt, sollte 1 in wenigen Reaktionsschritten aus dem Enon 3 als Cyclisierungsedukt darstellbar sein.²⁾

Retrosyntheschema: Vorstufe von Oplopanon (1) können die epimeren Hydrindanon Derivate 2a,b sein. Mit Methylentransfer-Reagentien³⁾ sollte unter Equilibrierungsbedingungen das reaktivere trans-Keton 2b selektiv in das Spiro-oxiran mit axialer Methylengruppe⁴⁾ überführbar sein. Reduktive Öffnung des Oxirans sowie Ozonolyse der Isopropenylgruppe und Epimerisierung an C-7 führen zu 4. Die kationische π -Cyclisierung des Enons⁵⁾ 3 zum bicyclischen Enolacetat 2 sollte diastereoselektiv (Bindungsschließung trans zum 4-Isopropylsubstituenten) erfol-



gen; Hydrolyse ergibt 2a,b. Wie bereits früher ⁶⁾ bei Cyclisierung zu Tetrahydroindan-Derivaten beobachtet, erfolgt Bindungsschließung aus jener Konformation des Übergangszustandes, die 7 α -Konfiguration ergibt. Das Enon 3 kann durch regioselektive Alkylierung ⁷⁾ von 4, erhalten durch Birch-Reduktion, mit 5 dargestellt werden.

Synthese: Der aus 4-Isopropylphenol und 2-Chlorethyl-diethylamin erhaltene Phenoylether ⁸⁾ (96%) wurde mit Lithium in fl. Ammoniak/Ether/tert. Butanol zum Dienolether 4 (88%); $K_{p_{O_2}}$: 113-114 °C, ¹H-NMR: δ 1.01, D, 6 H; 1.03, T, 6 H; 2.59, Q, 4 H; 3.78, T, 2 H, J jeweils 7 Hz; 4.62, "S", 1 H und 5.37 ppm "S", 1H) reduziert. Regioselektive C-6-Metallierung ⁷⁾ von 4 (n-Butyllithium/THF/- 78 °C), Umsetzung des Chelats mit dem Isohexenylbromid 5 ⁶⁾ (THF/HMPA/- 78°C) und Ether-spaltung (HCl/Aceton/20 °C) lieferten unter Doppelbindungsisomerisierung das Enon 3 (71%, $K_{p_{O_2}}$: 89-91 °C; ¹H-NMR: δ 0.93 und 0.95, 2 D, 6 H, 7 Hz; 1.58 und 1.67, 2 "S", 6 H; 5.10 und 6.56 ppm, 3'-H bzw. 3-H. - IR: ν 1675 cm⁻¹), aufgrund des NMR-Spektrums nicht mehr als 5% des β,γ -ungesättigten Isomeren (5.40 ppm für 3-H; 1715 cm⁻¹) enthaltend. Das alternative C-3-Alkylierungsprodukt konnte nicht nachgewiesen werden.



Die unter 1,4-Addition verlaufende kationische π -Cyclisierung mit Enonen als Initiatorfunktion ⁵⁾ erfolgte bei 3 (Acetanhydrid/Eisessig/0.06 Equiv. HClO₄, bezogen auf 3/0 °C/3h) ⁹⁾ diastereoselektiv unter Deprotonierung des nach Bindungsschließung vorliegenden Carbeniumions und Bildung des Enolacetats 9 (76%); ¹H-NMR-Daten: siehe Tabelle). Für den Übergangszustand der Cyclisierung wird Präferenz der Konformation A gegenüber B postuliert, was 5,6-cis-Konfiguration im Produkt 9 bedingt. Die Konfiguration an C-7 von 9 ergibt sich aus den ¹H-NMR-Daten isomerer Referenzverbindungen ⁶⁾ und der Epimerisierbarkeit des Folgeprodukts 8. Enolesterspaltung unter kinetischer Kontrolle (NaHCO₃/MeOH/20 °C) ergab cis-Keton 2a (88%), unter Equilibrierungsbedingungen (2% KOH/MeOH/ Δ) ein Gemisch der cis-trans-Ketone 2a:2b = 2:3 (78%; eine analytische Probe wurde schichtchromatographisch (Cyclohexan/Essigester, 9:1) getrennt. Die Konfigurationszuordnung von 2a/2b ergibt sich aus den ¹H- ¹⁰⁾ und ¹³C- ¹¹⁾ NMR-Spektren.

Bei Umsetzung der epimeren Ketone 2a,b mit den Methylentransfer-Reagentien ³⁾ Dimethylsulfoniummethylid (I) bzw. Dimethyloxosulfoniummethylid (II) sind in Ab-

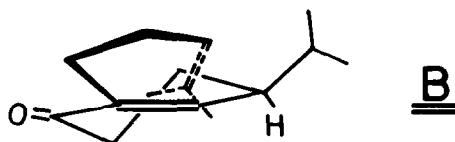
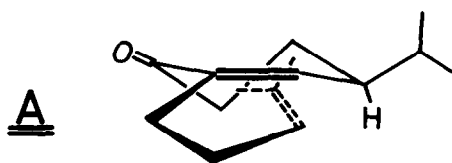
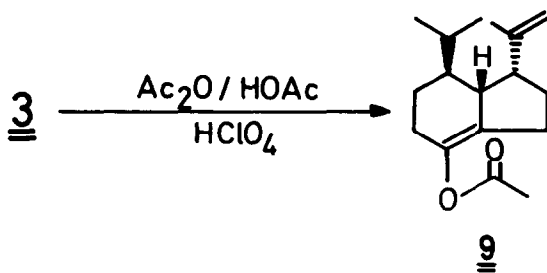


Tabelle: Daten der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (δ [ppm], CDCl_3 , TMS als interner Standard) der Syntheseprodukte $\underline{1}$, $\underline{2a,b}$ und $\underline{6} - \underline{9}$.

Vbdg.	Substituenten an		
	C-2	C-5	C-7
$\underline{9}$	2.11, S	0.79 und 0.89, 2D, 7Hz	1.64, "S"; 4.64, M
$\underline{2b}$	-	0.75 und 0.91, 2D, 7Hz	1.79, "S"; 4.70, M 4.72, M
$\underline{2a}$	-	0.85 und 0.92, 2D, 7Hz	1.63, "S"; 4.61, M 4.79, M
$\underline{6}$	2.59 und 2.68, 4.5 Hz (AB-Spektrum)	0.82 und 0.90, 2D, 7Hz	1.80, "S"; 4.71, M 4.78, M
$\underline{7}$	1.18, S	0.77 und 0.83, 2D, 7Hz	1.73, "S"; 4.66, M 4.72, M
$\underline{8}$	1.18, S	0.79 und 0.87, 2D, 7Hz	2.14, S
(+)- $\underline{1}$	1.19, S	0.69 und 0.87, 2D, 7Hz	2.18, S
(-)- $\underline{1}^1$	1.19, S	0.69 und 0.89, 2D	2.18, S

hängigkeit von den Reaktionsbedingungen alle vier stereoisomeren Spiro-oxirane erhältlich ¹⁰⁾; es wird aber jeweils $\underline{6}$ als Hauptprodukt gebildet ¹⁰⁾, da unter den basischen Reaktionsbedingungen der Oxiranbildung Epimerisierung von $\underline{2a} \rightarrow \underline{2b}$ eintritt (Verminderung der repulsiven Wechselwirkung des C-5- mit dem C-7-Substituenten!). Als optimal für die selektive Darstellung des Isomeren $\underline{6}$ erwies sich die Verwendung des bevorzugt unter axialem Angriff ⁴⁾ reagierenden I (Dimethylformamid/Kalium tert.-butylat/ $0^\circ\text{C}/2-3$ h). Hierbei wurde mit dem reaktiveren trans-Keton $\underline{2b}$ ausschließlich $\underline{6}$ (78%), mit dem cis-Keton $\underline{2a}$ 33% $\underline{6}$ (neben

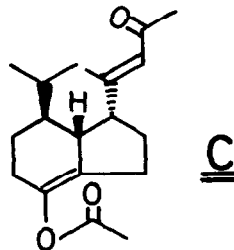
Edukt und zwei weiteren Stereoisomeren) und mit dem Ketongemisch 2a/2b (2:3) 73% 6 (neben 17% eines anderen Stereoisomeren) erhalten. Die isomeren Oxirane sind schichtchromatographisch (Cyclohexan/Essigester, 6:1) trennbar. Reduktive Öffnung ($\text{LiAlH}_4/\text{Ether}/\Delta$) des Oxirans 6 führte zum tert. Alkohol 7 (87%). Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 7 ist das Signal der axialen 2-Methylgruppe erwartungsgemäß diamagnetisch gegenüber dem des C-2-Epimeren ¹⁰⁾ verschoben.

Ozonolyse ($\text{CH}_3\text{OH}/(\text{CH}_3)_2\text{S}/-78^\circ\text{C}$) ergab das 7 α -Keton 8 (62%), dessen Fugleichgewicht (5% Kalium tert.-butylat/ $\text{CH}_3\text{OH}/\Delta$) die Epimeren 1 + 8 (93%) im Verhältnis 4:1 lieferte. Durch Schichtchromatographie (Cyclohexan/Essigester, 1:1) wurde daraus (+)-Oplopanon (1) (farblose Kristalle, Fp. 63-64 °C, Petrolether) isoliert. (+)-1 entspricht nach $^1\text{H-NMR}$ - und IR-Spektrum sowie massenspektrometrischem Fragmentierungsverhalten dem Naturstoff ^{1,12)}.

F.-H. K. dankt dem Verband der Chemischen Industrie für ein Chemiefonds-Stipendium. Die Arbeit wurde mit Hilfe von Forschungsmitteln des Landes Niedersachsen gefördert.

Literatur, Anmerkungen:

- 1) Ken'ichi Takeda, H. Minato und M. Ishikawa, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1965, 79 und Tetrahedron Suppl. 7, 219 (1966).
- 2) Für frühere Synthesen siehe: D. Caine und F.N. Tuller, J. Org. Chem. 38, 3663 (1973) sowie D.F. Taber und R.W. Kormeyer, *ibid.* 43, 4925 (1978).
- 3) E.J. Corey und M. Chaykowsky, J. Am. Chem. Soc. 84, 867 (1962), *ibid.* 87, 1353 (1965).
- 4) B.M. Trost und L.S. Melvin jr. in Sulfur Ylides, Academic Press, New York 1975, S. 40f.
- 5) J.L. Cooper und K.E. Harding, Tetrahedron Lett. 1977, 3321.
- 6) E.-J. Brunke, H. Bielstein, R. Kutschan, G. Rehme, H.-J. Schuetz und H. Wolf, Tetrahedron 35, 1607 (1979).
- 7) J. Amupitan und J.K. Sutherland, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1978, 852; E. Piers und J.R. Grierson, J. Org. Chem. 42, 3755 (1977).
- 8) a) H. Meerwein in Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie", Thieme Verlag Stuttgart 1965, Bd. VI/3, S. 56; b) W.B. Wheatley, L.C. Cheney, S.B. Binkley, J. Am. Chem. Soc. 71, 64 (1949).
- 9) Bei höherer HClO_4 -Konzentration reagiert 9 mit Acetanhydrid weiter zu C ¹⁰⁾.
- 10) Dissertation F.-H. Köster, Braunschweig.
- 11) $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , TMS): 40.9, 215.5 und 38.4 ppm (2a) bzw. 43.1, 213.1 und 41.1 ppm (2b), jeweils für C-1, C-2, C-3. Für Referenzverbindungen siehe: B. Lo Cicero, F. Weisbuch und G. Dana, J. Org. Chem. 46, 914 (1981).
- 12) Für alle dargestellten Verbindungen liegen zutreffende C,H-Analysen und Massenspektren vor.



Für die Aufnahme der Spektren danken wir den Herren Dr. R. Kutschan und J. Bergert (NMR) sowie Herrn Dr. H.M. Schiebel (MS).

(Received in Germany 22 June 1981)