

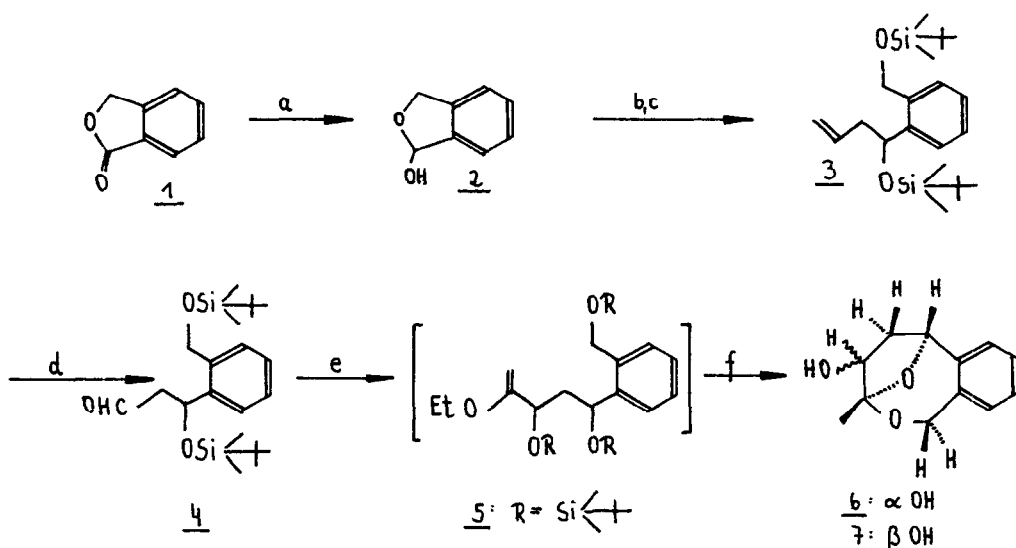
SYNTHESE DES RACEMATS EINES SECO-FUROEREMOPHILANS AUS
EURYOPS HEBECARPUS [1]

Ferdinand Bohlmann^{*} und Gerhard Fritz

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

Starting with 6-amino-5-cyano-3-methyl benzofuran the structure of a seco-furoeremophilane has been established by synthesis.

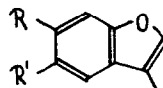
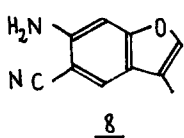
Durch Synthese wurde gezeigt [1], daß die für ein Seco-furoeremophilan aus einer Euryops-Art vorgeschlagene Struktur [2] revidiert werden muß, wobei als einzig denkbare Alternative 16 oder 17 in Betracht kam. Wir haben daher zunächst als Modell die isomeren Ketale 6 und 7 dargestellt. Ausgehend von Phthalid (1) erhält man durch Dibah-Reduktion 2, das nach Umsetzung mit Allylmagnesiumbromid und anschließender Silylierung 3 liefert. Nach Ozonspaltung erhält man 4, das nach Umsetzung mit der Lithium-Verbindung von Vinyl-ethylether 5 [3] ergibt, das direkt nach Hydrolyse zu 6 und 7 cyclisiert wird. Die Trennung der Isomeren gelingt durch Gaschromatographie (Chromosorb, G, AW, WMCS 80/100, Glassäule, 165 °C). Die ¹H-NMR Daten (400 MHz, CDCl₃) der analogen Protonen des Isomeren 6 stimmen mit denen des Naturstoffs gut überein. [6: H_A 5.45 t (J = 7), H_{B,C} 2.24 m, H_D 4.20 m, H_E 4.40 d (J = 14), H_F 5.12 d (J = 14); 7: H_A 5.22 dd (J = 9.5, 5) H_B 1.60 ddd (J = 13, 7.5, 5), H_C 2.88 ddd (J = 13, 9.5, 6), H_D 4.05 ddd (J = 12, 7.5, 8), H_E 4.51 d (J = 14.5), H_F 5.15 d (J = 14.5), OH 2.21 d (J = 12)].



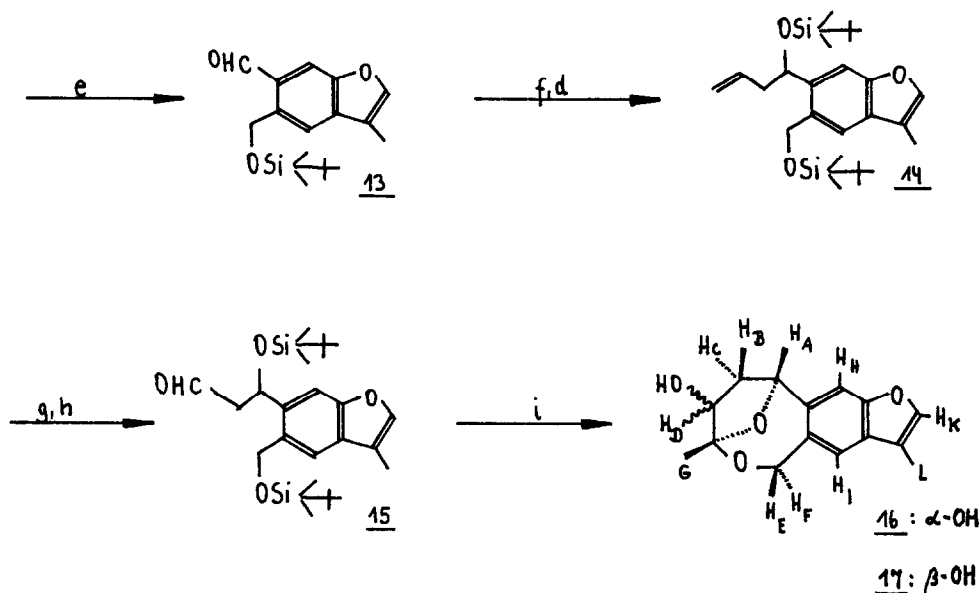
a) Dibah, 91 %; b) $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{MgBr}/\text{THF}$, 91 %; c) $\text{ClSiMe}_2\text{Bu}^t$, Imidazol, DMF, 69 %; d) O_3 , -70°C , dann $\text{P}(\text{OEt})_3$, 74 %; e) $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{OEt})\text{Li}$, Pentan, -30°C ; f) $n\text{Bu}_4\text{NF}/\text{THF}$; dann 10 proz. HCl , RT, 18 % (Verh. 1 : 1).

Für die Synthese des Naturstoffs haben wir 8 verseift und die erhaltene Säure (Schmp. 231°C) mit Alanat in 10 (Schmp. 144°C) übergeführt. Nach Diazotierung und Umsetzung mit $\text{K}_2(\text{Ni}(\text{CN})_4)$ erhält man das Nitril 11 (Schmp. 130°C), das nach Silylierung mit Dibah in den Aldehyd 13 übergeführt wird. Umsetzung mit Allylmagnesiumbromid und anschließende Silylierung ergibt 14, das nach Hydroxylierung mit Osmiumtetroxid und Bleitetraacetat-Spaltung den Aldehyd 15 liefert. Der Aldehyd 15 wird analog der Umsetzung bei 4 mit der Lithiumverbindung von Vinylethylether, anschließender Abspaltung der Schutzgruppen und Erwärmen mit verdünnter Salzsäure in Methanol in mäßiger Ausbeute im Verhältnis 1 : 1 in die isomeren Ketale 16 und 17 übergeführt. Die Trennung gelingt durch Dünnschichtchromatographie. Das stärker polare Isomere 16 stimmt in allen spektroskopischen Eigenschaften mit dem Naturstoff überein[(Schmp. 190°C), $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3)

H_A 5.52 dd ($J = 8.5, 5$), H_B 2.32 dt ($J = 14, 5$), H_C 2.38 ddb ($J = 14, 8.5$), H_D 4.20 ddb ($J = 7.5, 5$), H_E 5.20 dbr ($J = 14$), H_F 4.52 d ($J = 14$), H_G 1.59 s, H_H 7.15 s, H_I 7.21 s, H_K 7.36 q ($J = 1$), H_L 2.20 d ($J = 1$). Das weniger polare Isomere 17, Schmp. 200 °C, zeigt deutlich verschiedene $^1\text{H-NMR}$ Daten (400 MHz, CDCl_3) H_A 5.31 dd ($J = 9, 5$), H_B 1.60 ddd ($J = 13, 8, 5$), H_C 2.91 ddd ($J = 13, 9, 8$), H_D 4.05 ddd ($J = 12, 9, 8$), H_E 5.23 dbr ($J = 14$), H_F 4.63 d ($J = 14$), H_G 1.53 s, H_H 7.13 s, H_I 7.24 sbr, H_K 7.37 q ($J = 1$), H_L 2.21 d ($J = 1$), OH 2.21 d ($J = 12$). Für die Konfigurationszuordnung der Epimeren sind folgende Gesichtspunkte wesentlich. Bei 16 gelangt H_C und auch H_A in den Deshielding-Bereich der OH-Gruppe, während bei 17 H_B abgeschirmt wird. Gleichzeitig liegt bei 17 eine Wasserstoffbrücke zwischen der OH-Gruppe und dem Benzylether-Sauerstoff vor, was sich durch eine große Kopplung zwischen H_D und dem OH-Proton zu erkennen gibt. Dieses bewirkt wahrscheinlich auch die relativ leichte Trennbarkeit der Isomeren. Damit ist die Struktur und die Stereochemie des Naturstoffs gesichert. Biogenetisch entsteht 16 zweifellos über die bereits diskutierte Zwischenstufe [2]. Lediglich die Bildung des Ketals verläuft anders als angenommen. Für die isomere Struktur sprach vor allem die bevorzugte Abspaltung von Essigsäure, die bei 16 mehr Schritte erfordert und daher nicht als Hauptfragmentierungsweg zu vermuten war.



	<u>9</u>	<u>10</u>	<u>11</u>	<u>12</u>
R	NH ₂	NH ₂	CN	CN
R'	CO ₂ H	CH ₂ OH	CH ₂ OH	CH ₂ OSi ←†



a) EtOH, 10 n NaOH, 1 : 1, 26 hr, Rückfluß, 99 %; b) $\text{LiAlH}_4/\text{THF}$, 90 %; c) $\text{NaNO}_2/\text{H}_2\text{SO}_4$, 0 °C, dann $\text{K}_2[\text{Ni}(\text{CN})_4]/\text{NaHCO}_3$, 0 °C, 86 %; d) $\text{Bu}^t\text{SiMe}_2\text{Cl}$, Imidazol/DMF, 40 °C, 60 hr, 92 %; e) Dibah/Toluol, 97 %; f) $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{MgBr}/\text{THF}$, 0 °C, 92 %; g) $\text{OsO}_4/\text{Et}_2\text{O}$, 24 hr, dann H_2S ; h) $\text{Pb}(\text{OAc})_4/\text{Benzol}/\text{K}_2\text{CO}_3$, RT, 93 %; i) $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{OEt})\text{Li}$, Pentan, -30 °C, dann MeOH/3 n HCl, 2.5 hr, RT, 29 % (Verh. 1 : 1).

LITERATUR

1. 400. Mit. : "Natürlich vorkommende Terpen-Derivate";
399. Mit. : F. Bohlmann und G. Fritz (1982) Tetrahedron **38** (im Druck).
2. F. Bohlmann, C. Zdero und M. Grenz (1974) Chem. Ber. **107**, 2730.
3. U. Schöllkopf und P. Hänßle (1972) Liebigs Ann. Chem. **763**, 208.

(Received in Germany 10 July 1981)