

SYNTHESE EINER MODELLVERBINDUNG FÜR EINEN NEUEN GUAJANOLID-TYP

Ferdinand Bohlmann* und Axel H. K. Paul

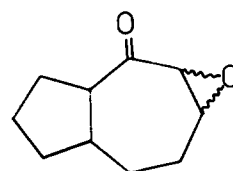
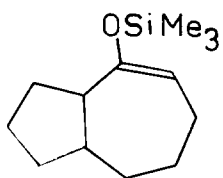
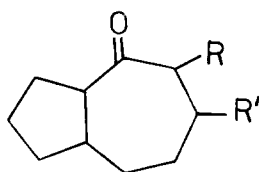
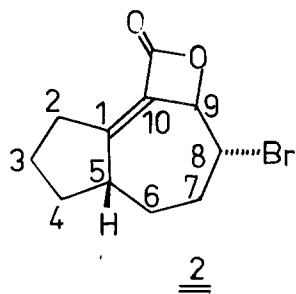
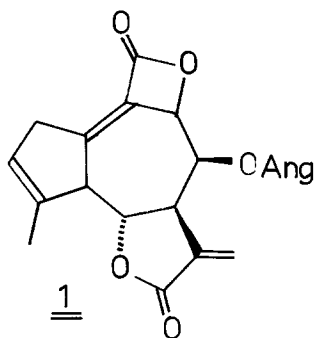
Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Berlin

Summary: A synthesis of a hydroazulene derivative with an unsaturated β -lactone moiety related to guaiagrazielolid is described.

Aus der Composite Grazielia intermedia haben wir Verbindungen mit einem β -Lacton-Ring isoliert¹⁾, der bisher bei Naturstoffen nicht vorkam. Ein Beispiel dafür ist Guajagrazielolid 1.

Die hier beschriebene Synthese der Modellverbindung 2 eröffnet einen Zugang zu diesem Verbindungstyp. Ausgehend von dem Hydroazulenon 3²⁾ (cis/trans Isomerengemisch) wird durch kinetisch kontrollierte Deprotonierung ($\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$, THF, -78°C) und anschließende Umsetzung mit Trimethylsilylchlorid (-78°C , RT, 16 h) der Silylenolether 4 dargestellt, der mit NBS in THF³⁾ (0°C , 15 min.) zum α -Bromoketon 5 gespalten wird. 5 liefert bei Behandlung mit 1.2 Äquivalenten $\text{LiBr}/\text{Li}_2\text{CO}_3$ in DMF (150°C , 90 min.) das Hexahydroazulenon 6 (cis und trans Ringverknüpfung, 46 % bezogen auf 3), das kürzlich von H. O. House⁴⁾ auf einem anderen Weg erstmals dargestellt wurde. Die beiden zu etwa gleichen Anteilen vorliegenden Stereoisomere können chromatographisch getrennt und anhand ihrer 400 MHz - NMR-Spektren identifiziert werden⁶⁾. Charakteristisch für das cis-Isomere ist die 0.5 Hz W-Kopplung zwischen dem 8-H und einem 6-H. Das bei der anschließenden Epoxydierung von 6 mit H_2O_2 in Methanol in Gegenwart von 6n NaOH mit 87 % Ausbeute erhaltene Gemisch der Epoxide 7 wird nicht getrennt, da die Stereochemie dieser Verbindung im Hinblick auf die angestrebte Zwischenstufe 12 keine Bedeutung hat. Auf dieser Stufe gelingt die Einführung des fehlenden oxidierten C-Atoms

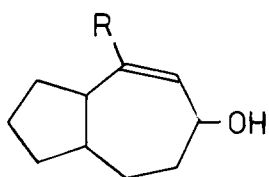
durch eine Wittig-Reaktion. Nach Umsetzung von 7 mit Methoxymethylen-triphenylphosphoran (THF, RT, 10 min.) und Aufarbeitung mit wässriger NH_4Cl -Lösung wird direkt der Aldehyd 8 isoliert (57 %). Die Reduktion von 8 (NaBH_4 , Isopropanol, RT, 2.5 h) führt zu dem Diol 9 (70 %), dessen sekundäre Hydroxygruppe mit Pyridinium-p-toluolsulfonat (0,01 Äquivalent, C_6H_6 , Δ , 12. min.) selektiv abgespalten werden kann. Dabei wird die Verbindung 10 mit dem höher substituierten Diensystem als Hauptprodukt (44 %) erhalten. Durch Oxidation mit Mangandioxid (20 Gewichtsteile MnO_2 auf 1 Teil 10, CH_2Cl_2 , RT, 80 min.) wird der Aldehyd 11 dargestellt. Dieser läßt sich mit NaClO_2 ⁵⁾ zur Säure 12 oxidieren (57 % bezogen auf 10). Eine direkte Lactonisierung von 12 mit NBS in DMF oder N-Phenylselenophthalimid in CH_2Cl_2 ⁶⁾ gelingt nicht. Mit 2 Äquivalenten NBS in feuchtem DMSO (40 min., RT) läßt sich 12 jedoch zum Bromhydrin 13 funktionalisieren (33 %), das dann mit 3,4-Äquivalenten Benzolsulfonylchlorid in Pyridin (20 h, RT)^{7,8)} zur Modellverbindung 2 cyclisiert werden kann (27 %). 2 hat einen Schmelzpunkt von 111 °C, was auf eine recht hohe thermische Stabilität des ungesättigten β -Lactons schließen läßt. Die relative Anordnung der Substituenten folgt aus den NMR-Daten: In Verbindung 13 koppeln die Wasserstoffe 8-H und 9-H nur mit 6 Hz miteinander, was eine diäquatoriale Anordnung der Wasserstoffe wahrscheinlich macht. Am Dreiding-Modell von 13 wird deutlich, daß für den Lactonringschluß eine Konformation erforderlich ist, in der die Hydroxygruppe äquatorial steht. Der Siebenring muß folglich umklappen, was offensichtlich auch geschieht, da in Verbindung 2 eine 11,5 Hz-Kopplung zwischen dem 8-H und dem 9-H beobachtet wird, was für eine transdiagonale Anordnung der Wasserstoffe spricht (der Ringschluß erfolgt unter Retention an C-9^{7a)}). Verbindung 2 liegt im Falle einer anti-Anordnung des 5-H und des 9-H wahrscheinlich in einer Konformation vor, in der das axiale 6-H und das 9-H räumlich benachbart sind. In der Tat gibt das 9-H im Nuclear-Overhauser-Differenzspektrum ein eindeutiges Signal, wenn auf das 6-H eingestrahlt wird. Aufbauend auf diesen Erkenntnissen wird derzeit die Synthese von 1 bearbeitet.



3 R = R' = H

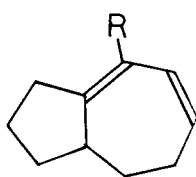
5 R = Br R' = H

6 R = R' bond



8 R = CHO

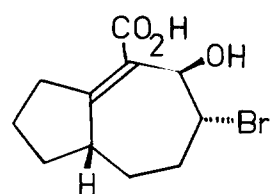
9 R = CH₂OH



10 R = CH₂OH

11 R = CHO

12 R = CO₂H



(9) Charakteristische 400 MHz- NMR-Daten (CDCl₃, TMS als innerer Standard, Kopplungen in Hz):

<u>2</u> :	6 _{ax} -H dddd	1.70, J = 14.5; 13; 11.5; 5.5
	8-H ddd	4.10, J = 11.5; 9.5; 8
	9-H dddd	5.05, J = 1; 1; 1.5; 11.5
	IR (CCl ₄):	1355 cm ⁻¹
<u>6 cis</u> :	1-H ddd	3.15, J = 10; 7.5; 5.5
	8-H dddd	6.54, J = 11.5; 6.5; 3; 0.5
	9-H ddd	6.00, J = 11.5; 3; 0.5
<u>6 trans</u> :	1-H ddd	2.59, J = 11; 9; 9
	8-H ddd	6.51, J = 12; 6; 6
	9-H ddd	6.01, J = 12; 1.5; 1.5
<u>10</u> :	8-H ddd	5.81, J = 12; 4; 3.5
	9-H d br	5.89, J = 12
	11-H d br	4.12 und 4.18, J = 11
<u>12</u> :	8-H ddd	5.91, J = 12; 5.5
	9-H d br	6.35, J = 12
<u>13</u> :	8-H m	4.52
	9-H d	5.19, J = 6

- 1) F. Bohlmann und C. Zdero, *Phytochemistry* 20, 1069 (1981).
- 2) W. Hüchel und L. Schnitzspahn, *Liebigs Ann. Chem.* 505, 274 (1933).
- 3) a) R.H. Reuss und A. Hassner, *J. Org. Chem.* 39, 1785 (1974); b) L. Blanco, P. Amice und J.M. Conia, *Synthesis*, 194 (1976).
- 4) H. O. House und J.H.C. Lee, *J. Org. Chem.* 48, 1661 (1983).
- 5) B.S. Bal, W.E. Childers Jr., und H.W. Pinnick, *Tetrahedron* 37, 2091 (1981).
- 6) K.C. Nicolaou, D.A. Claremon, W.E. Barnette und S.P. Seitz, *J. Am. Chem. Soc.* 101, 3704 (1979).
- 7) a) W. Adam, J. Baeza und J.-C. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 2000 (1972);
b) W. Adam, G. Martinez und J. Thompson, *J. Org. Chem.* 46, 3359 (1981).
- 8) J. Mulzer und A. Pointner, *J. Chem. Soc.* 52 (1979).

(Received in Germany 2 January 1984)