

SYNTHESE DES SESQUITERPENS (±)-CHILOSCYPHON

Klaus-Günther Gerling und Herbert Wolf*

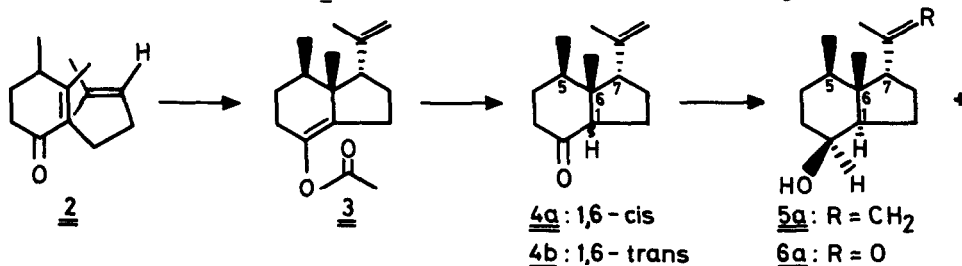
Institut für Organische Chemie der Technischen Universität, D-3300 Braunschweig

Summary: The revised structure of chiloscyphone (1) is confirmed by total synthesis: 4a, 4b, obtained by stereoselective cyclization of 2, were transformed to 8. Ketone 8 was converted to (±)-1 by direct α -methylenation.

Die für das Sesquiterpen Chiloscyphon (1) ursprünglich ermittelte Struktur A (la-c) wurde durch Synthese ²⁾ von A widerlegt und kürzlich aufgrund ¹H- und ¹³C-NMR-spektroskopischer Untersuchungen ³⁾ des Naturstoffs zu 1 (relative Konfiguration) revidiert.

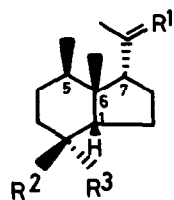


Schlüsselreaktion der Synthese ist die diastereoselektive "kationische π -Cyclisierung" ^{4,5)} ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Ac}_2\text{O}/\text{HClO}_4$ (kat.)/ 20°C) des Enons 2 ⁶⁾ ($\delta = 1.16, \text{D}, 7\text{Hz}$, 3H; 1.58 und 1.66, 2"S", 6H; 1.91, S, 3H; 5.11, M, 1H. - $\nu = 1660/1620 \text{ cm}^{-1}$) zum Tetrahydroindan-Derivat 3 (70%; $\delta = 2.10, \text{S}, 3\text{H}$; 0.88, D, 6.5Hz, 3H; 0.96, S, 3H; 1.61, "S", 3H; 4.66, M, 2H) mit der für 1 erforderlichen relativen Konfiguration.



Verseifung von 3 (2% KOH/ $\text{CH}_3\text{OH}/-10^\circ\text{C}$) ergab die 1,6-cis/trans-Ketone 4a:4b = 3:1 (83%), unter thermodynamischen Bedingungen (10% $\text{KO}^t\text{Bu}/\text{EtOH}/\text{Rückfluß}$) nur das 1,6-cis-Keton 4a ($\delta = 0.90, \text{D}, 6\text{Hz}$, 5- CH_3 ; 1.08, S, 6- CH_3 ; 1.81, "S"; 4.84, M). Nach chromatographischer Trennung von 4a/4b wurde aus 4b ($\delta = 0.97, \text{D}, 6\text{Hz}$, 5- CH_3 ; 0.64, S, 6- CH_3) bei Reduktion mit $\text{LiAlH}_4/\text{Ether}/0^\circ\text{C}$ der axiale Alkohol 5a ($\delta = 4.11, \text{M}$, 2-H; 0.89, D, 6Hz, 5- CH_3 ; 0.92, S, 6- CH_3) erhalten; aus 4a entstanden die epimeren Alkohole 5b:5c = 1:1.4 (90%; 5b: $\delta = 3.82, \text{M}, 2\text{-H}$; 0.69, D, 6Hz, 5- CH_3 ; 0.97, S, 6- CH_3 ; 5c: $\delta = 3.91, \text{M}, 2\text{-H}$; 0.79, D, 6Hz, 5- CH_3 ; 1.16, S, 6- CH_3). Reduktion von 4a mit $\text{LiAlH}[\text{OC}(\text{CH}_3)_3]_3$ ergab jedoch 5b:5c = 1:3 (PSC-Trennung der epimeren Alkohole). Ozonolyse ⁷⁾ von 5a-5c lieferte die Ketoalkohole 6a-6c (jeweils ca. 80%; 6a: $\delta =$

0.97, D, 6Hz, 5-CH₃; 0.97, S, 6-CH₃, 2.19, S, COCH₃; 6b: δ=0.62, D, 6Hz, 5-CH₃; 1.20, S, 6-CH₃; 2.24, S, COCH₃; 6c: δ=0.66, D, 6Hz, 5-CH₃; 1.33, S, 6-CH₃; 2.24, S, COCH₃). - Bei der Dehydratisierung (POCl₃/Pyridin/20°C) wurde aus 6a wie 6b das Δ¹-Olefin 7 (70%; δ=5.44, M, 2-H; 0.95, D, 6Hz, 5-CH₃; 0.94, S, 6-CH₃, 2.05, S, COCH₃) gebildet, aus 6c das für die weitere Synthese nicht geeignete Δ²-Olefin.

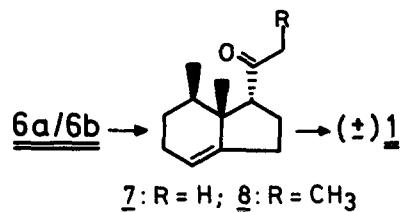


5b: R¹ = CH₂; R² = H; R³ = OH;

6b: R¹ = O; R² = H; R³ = OH;

5c: R¹ = CH₂; R² = OH; R³ = H;

6c: R¹ = O; R² = OH; R³ = H;



Über kinetisch-kontrollierte Enolatbildung wurde 7 mit LiN[CH(CH₃)₂]₂/CH₃J/THF⁸⁾ zu 8 (87%; δ=0.93, D, 6Hz, 5-CH₃; 0.92, S, 6-CH₃; 0.97, T und 2.39, Q, CH₃-CH₂-) methyliert. Aus 8 konnte mit Paraformaldehyd und dem Trifluoracetat des N-Methylanilins in siedendem Dioxan durch direkte α-Methylierung⁹⁾ (ohne Isolierung der Mannich-Base) rac. Chiloscyphton (±)-1 (50%, nicht optimiert) erhalten werden. Eine Epimerisierung an C-7 wird dabei nicht beobachtet. Das Syntheseprodukt (δ=5.40, M, 2-H; 0.84, D, 6Hz, 5-CH₃; 0.97, S, 6-CH₃; 1.83, "S", 5.93 u. 5.72, 2M, CH₃-C=CH₂; 3.56, DD, 1.5 und 8Hz, 7-H) entspricht nach ¹H-NMR-Spektrum⁴⁾, IR-Spektrum^{1c)} sowie massenspektrometrischem Fragmentierungsmuster^{1c)} dem Naturstoff. - Für alle dargestellten Verbindungen liegen zutreffende C, H-Analysen und Massenspektren vor.

Diese Arbeit wurde durch Forschungsmittel des Landes Niedersachsen gefördert. Für die Aufnahmen der Spektren danken wir den Herren Dr. H.-M. Schiebel (MS), Dr. L. Ernst und J. Bergert (NMR).

Literatur, Anmerkungen:

- 1a). S. Hayashi, A. Matsuo und T. Matsuura, *Tetrahedron Lett.* 1969, 1599;
- b). A. Matsuo und S. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* 1970, 1289;
- c). A. Matsuo, *Tetrahedron* 28, 1203 (1972).
- 2). J.-L. Gras, *J. Org. Chem.* 46, 3738 (1981).
- 3). J.D. Connolly, L.J. Harrison und D.S. Rycroft, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 1982, 1236.
- 4). J.L. Cooper und K.E. Harding, *Tetrahedron Lett.* 1977, 3321.
- 5). F.-H. Köster und H. Wolf, *Tetrahedron Lett.* 1981, 3937; L.R. Rodriguez-Avial Franke, H. Wolf und V. Wray, *Tetrahedron* 40, 3491 (1984).
- 6). 2 wurde nach dem gleichen Syntheseverfahren dargestellt wie die analogen Edukte früherer Sesquiterpen-Synthesen⁵⁾.
- 7). T. Veysoglu, L.A. Mitscher und J.K. Swayze, *Synthesis* 1980, 807.
- 8). H.O. House, M. Gall und H.D. Olmstead, *J. Org. Chem.* 36, 2361 (1971).
- 9). J.-L. Gras, *Tetrahedron Lett.* 1978, 2111 und 2955.

(Received in Germany 17 December 1984)