

0040-4039(94)E0044-X

EIN EINFACHER ZUGANG ZU 4,9-EPOXY-OCTAHYDROAZULENLACTONEN

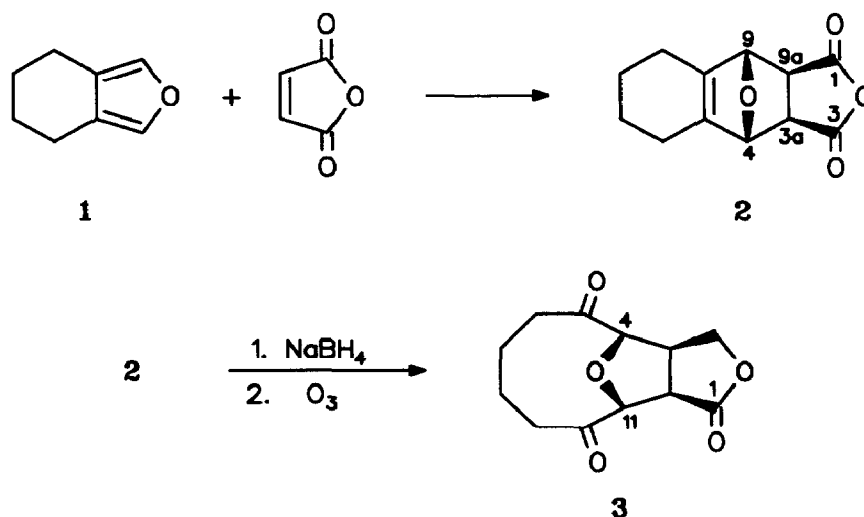
Werner Tochtermann*, Stefan Bruhn und Christian Wolff

Institut für Organische Chemie der Universität, Olshausenstr. 40, D-24098 Kiel, FRG

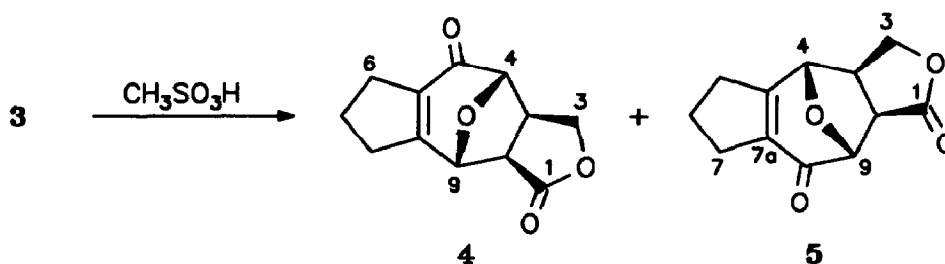
Key Words: Diels-Alder reaction; Ozonolysis; Intramolecular aldol reaction

Abstract: The title compounds **4** and **5** have been synthesized from 3,4-tetramethylene furan (**1**) and maleic anhydride. The Diels-Alder adduct **2** is converted to **4** and **5** by subsequent reactions with sodium borohydride, ozone and methane sulfonic acid.

Neue Wege zu funktionalisierten Hydroazulenen sind wegen des Vorkommens vielfältiger Substitutionsmuster in terpenoiden Naturstoffen unverändert von Interesse¹. In vorangegangenen Mitteilungen²) haben wir mehrere Hydroazulensynthesen ausgehend von 3,6-Hexanooxepinen vorgestellt. Wir berichten hier über ein neues Verfahren zur Erschließung der Titelverbindungen **4** und **5**. Die Diels-Alder-Reaktion des aus Cyclohexanon zugänglichen 3,4-Tetramethylenfurans (**1**)³ mit Maleinsäureanhydrid (7 Std. in Ether bei Raumtemp.) führt zunächst zu einem endo/exo-Gemisch, das nach 24-stdg. Rühren in Dichlormethan bei Raumtemp. in 54proz. Reinausbeute das reine exo-Addukt **2** liefert⁴).



Die Natriumborhydrid-Reduktion von **2** (3 Stdn. in Ethanol bei 0°C - 20°C) ergibt in 93proz. Ausbeute ein Lacton, dessen Ozonolyse (Dichlormethan/Methanol (1:1) bei -70°C) das überbrückte Tetrahydrofuran **3** liefert (Ausb. 69%). Die intramolekulare Aldolkondensation gelingt mit katalytischen Mengen Methansulfonsäure (12 Stdn. in siedendem Dichlormethan). Das dabei anfallende ca. 3:1-Gemisch der regioisomeren Lactone **4** und **5** läßt sich leicht durch Chromatographie an Kieselgel mit Ether/Ethylacetat (3:1) trennen. Die isolierten Reinausbeuten betragen 67% **4** ($R_f = 0.37$) und 21% **5** ($R_f = 0.26$).



Die Lage der Sauerstoffbrücken von **4** und **5** folgt aus den NMR-Spektren⁵⁾. In den ¹H-NMR-Spektren sind die jeweiligen Spinsysteme von 3-H_A und 3-H_B⁶⁾ über ihre Kopplungskonstanten leicht zu identifizieren. Davon ausgehend gelingt mit Hilfe der COSY-Spektren die komplette Zuordnung der anderen Signale und demzufolge mit einer invers-detektierten 2D-shift-Korrelation über die ¹J_{C-H}-Kopplung (HMOC⁷⁾) die Festlegung der zugehörigen C-Atome. Bei **4** beobachtet man die charakteristische Tieffeldverschiebung von C-Atomen in α-Stellung zu einer Carbonylgruppe bei C-4 (δ = 88.62). Das analoge Argument gilt für C-9 von **5** (δ = 84.90). Außerdem zeigt eine Weitbereichskorrelation über eine ³J_{C-H}-Kopplung von ca. 8 Hz (HMBC⁸⁾) nur bei **5** im Unterschied zu **4** ein starkes Kreuzsignal von 4-H zu C-7a. Schließlich treten bei **4** Homoallylkopplungen von 9-H zu 6-H_A und 6-H_B, bei **5** dagegen von 4-H zu 7-H_A und 7-H_B auf. Die Reaktionsfolge 1 → **4** und **5** eröffnet somit einen präparativen Zugang⁹⁾ zu diesen Hydroazulenlactonen aus leicht zugänglichen Edukten. Die in **4** und **5** vorliegenden Funktionalitäten bieten sich für die Synthese von Lactaran-Sesquiterpenen¹⁰⁾ an. Entsprechende Versuche sind im Gang¹¹⁾.

Danksagung: St. Bruhn dankt dem Land Schleswig-Holstein für die Gewährung eines Promotionsstipendiums. Der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Projekt TO 28/15-2) und dem Fonds der Chemischen Industrie schulden wir Dank für finanzielle Unterstützung.

Literatur und Anmerkungen

- 1) Neueste Beispiele mit anderen Verfahren zur Synthese von Epoxy-hydroazulenen: Wartenberg, F.-H.; Hellendahl, B.; Blechert, S. *Synlett* **1993**, 539-540. Wartenberg, F.-H.; Junga, H.; Blechert, S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5251-5252. Harmata, M.; Herron, B.F. *ebenda* **1993**, *34*, 5381-5384. Molander, G.A.; Cameron, K.O. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5931-5943.
- 2) Tochtermann, W.; Luttmann, K.; Wolff, Ch.; Peters, K.; Peters, E.-M.; von Schnering, H.G. *Chem. Ber.* **1989**, *122*, 1653-1660. Tochtermann, W.; Schlösser, U.; Ott, F.; Popp, B.; Sdunnus, N.; Snatzke, G.; Peters, E.-M.; Peters, K.; von Schnering, H.G. *ebenda* **1993**, *126*, 1733-1742. Popp, B.; Sönnichsen, F.; Tochtermann, W. *Tetrahedron:Asymmetry* **1993**, *4*, 281-284. Tochtermann, W.; Habeck, Th.; Wolff, Ch.; Peters, E.-M.; Peters, K.; von Schnering, H.G. *Chem. Ber.* **1993**, *126*, 2691-2696 und die in diesen Arbeiten zitierte Literatur.
- 3) 1 wurde erstmals von A. Pahl, *Diplomarbeit*, Universität Kiel, **1984** hergestellt. Zum Verfahren siehe: Garst, M.E.; Spencer, T.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 250-252. Jessen, J.L.; Schröder, G.; Tochtermann, W. *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 3287-3298. Hunger, J.; Wolff, Ch.; Tochtermann, W.; Peters, E.-M.; Peters, K.; von Schnering, H.G. *ebenda* **1986**, *119*, 2698-2722.
- 4) Siehe dazu auch: Konusch, J., *Dissertation*, Universität Kiel, **1987**.
- 5) Ausgewählte physikalische und spektroskopische Daten der Verbindungen 1 - 5:
 - 1: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0.80 - 1.80$ (m, 4 H, 2 CH_2), 2.40 - 2.80 (m, 4 H, Allyl-H), 7.10 (s, 2 H, Furan-H).
 - 2: Schmp. 146°C (aus Aceton/Pentan); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 3.13$ (s, 2 H, 3a-H und 9a-H), 5.16 (s, 2 H, 4-H und 9-H).
 - 3: Schmp. 125°C (aus Dichlormethan/Ether/Pentan).
 - 4: Schmp. 151°C (aus Dichlormethan/Ether/Pentan); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.05$ (dddd, $^3J_{3a,9a} = 8.6$ Hz, $^3J_{3a,3} = 3.3$ und 8.6 Hz, $^3J_{3a,4} = 0.7$ Hz, $^4J_{3a,9} = 0.7$ Hz, 1 H, 3a-H), 3.24 (ddd, $^3J_{9a,3a} = 8.6$ Hz, $^3J_{9a,9} = 0.7$ Hz, $^4J_{9a,4} = 0.7$ Hz, 1 H, 9a-H), 4.35 (ddd, $^2J_{3,3} = 9.9$ Hz, $^3J_{3,3a} = 3.3$ Hz, $^4J_{3,4} = 0.6$ Hz, 1 H, 3-H_A), 4.55 (ddd, $^3J_{4,3a} = 0.7$ Hz, $^4J_{4,9a} = 0.7$ Hz, $^4J_{4,3} = 0.6$ Hz, 1 H, 4-H), 4.66 (dd, $^2J_{3,3} = 9.9$ Hz, $^3J_{3,3a} = 8.6$ Hz, 1 H, 3-H_B), 5.15 (dddd, $^3J_{9,9a} = 0.7$ Hz, $^4J_{9,3a} = 0.7$ Hz, $^4J_{9,8} = 0.9$ Hz, $^5J_{9,6} = 0.9$ Hz, 1 H, 9-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.93$ (t, C-7), 27.97 (t, C-8), 33.71 (t, C-6), 41.48 (d, C-3a), 50.36 (d, C-9a), 72.27 (t, C-3), 79.02 (d, C-9), 88.62 (d, C-4), 136.63 (s, C-5a), 166.67 (s, C-8a), 175.01 (s, C-1), 192.55 (s, C-5).
 - 5: Schmp. 141°C (aus Dichlormethan/Ether/Pentan); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.13$ (ddd, $^3J_{9a,3a} = 8.7$ Hz, $^3J_{9a,9} = 0.7$ Hz, $^4J_{9a,3} = 0.7$ Hz, 1 H, 9a-H), 3.18 (dddd, $^3J_{3a,9a} = 8.7$ Hz, $^3J_{3a,3} = 4.2$ und 8.7 Hz, $^3J_{3a,4} = 0.5$ Hz, $^4J_{3a,9} = 0.7$ Hz, 1 H, 3a-H), 4.23 (ddd, $^2J_{3,3} = 9.7$ Hz, $^3J_{3,3a} = 4.2$ Hz, $^4J_{3,4} = 0.8$ Hz, 1 H, 3-H_A), 4.61 (ddd, $^2J_{3,3} = 9.7$ Hz, $^3J_{3,3a} = 8.7$ Hz, $^4J_{3,9a} = 0.7$ Hz, 1 H, 3-H_B), 4.80 (dd, $^3J_{4,3a} = 0.5$

Hz, $^4J_{4,3} = 0.8$ Hz, 1 H, 4-H), 4.83 (dd, $^3J_{9,9a} = 0.7$ Hz, $^4J_{9,3a} = 0.7$ Hz, 1 H, 9-H); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, C_6D_6): $\delta = 2.36$ (m, darin $^5J_{7,4} = 0.7$ Hz, 2 H, 7-H), 3.91 (ddd, darin $^5J_{4,7} = 0.7$ Hz, 1 H, 4-H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.83$ (t, C-6), 27.96 (t, C-7), 33.67 (t, C-5), 44.39 (d, C-3a), 47.51 (d, C-9a), 71.64 (t, C-3), 81.79 (d, C-4), 84.90 (d, C-9), 135.81 (s, C-7a), 166.43 (s, C-4a), 175.19 (s, C-1), 191.49 (s, C-8).

- 6) **4** und **5** wurden als Azuleno[5,6-c]furan beziffert. Alle chiralen Verbindungen sind racemisch, wobei willkürlich nur ein Enantiomer gezeichnet ist.
- 7) Bax, A.; Subramanian, S. *J. Magn. Reson.* **1986**, *67*, 565-569.
- 8) Bax, A.; Marion, D. *J. Magn. Reson.* **1988**, *78*, 186-191.
- 9) Vorschrift zur Herstellung von **4** und **5**: 2.38 g (10 mmol) Diketon **3** in 150 ml trockenem Dichlormethan versetzte man mit 0.2 ml Methansulfonsäure und erhitze 12 Stdn. unter Rückfluß. Zwischen Reaktionsgefäß und Kühler war ein mit aktiviertem Molekularsieb (4 Å) gefüllter Tropftrichter mit Druckausgleich angebracht. Die abgekühlte Reaktionslösung wurde mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser ausgeschüttelt. Das nach Einengen i.Vak. resultierende Rohprodukt chromatographierte man an Kieselgel mit Ether/Ethylacetat (3:1). Die erste Fraktion ($R_f = 0.37$) enthielt 1.47 g (67%) **4**, die zweite ($R_f = 0.26$) 460 mg (21%) **5**.
- 10) Siehe dazu: Sterner, O.; Wik, O.; Carter, R.E. *Acta Chem. Scand.* **1988**, *42*, 43-47. Sterner, O. *ebenda* **1989**, *43*, 694-697. Daniewski, W.M.; Gumułka, M.; Pankowska, E.; Ptaszyńska, K.; Błotzyk, E.; Jacobsson, U.; Norin, T. *Phytochemistry* **1993**, *32*, 1499-1502. Fraga, B.M. *Natural Product Reports* **1993**, 397-419 und die in diesen Arbeiten zitierte Literatur.
- 11) Bruhn, St., *geplante Dissertation*, Universität Kiel, **1994**.

(Received in Germany 14 December 1993; accepted 21 December 1993)