

NATÜRLICH VORKOMMENDE TERPEN-DERIVATE—399¹

ZUR STRUKTUR EINES SECO-FUROEREMOPHILANS AUS *EURYOPS HEBECARPUS*

FERDINAND BOHLMANN* und GERHARD FRITZ

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

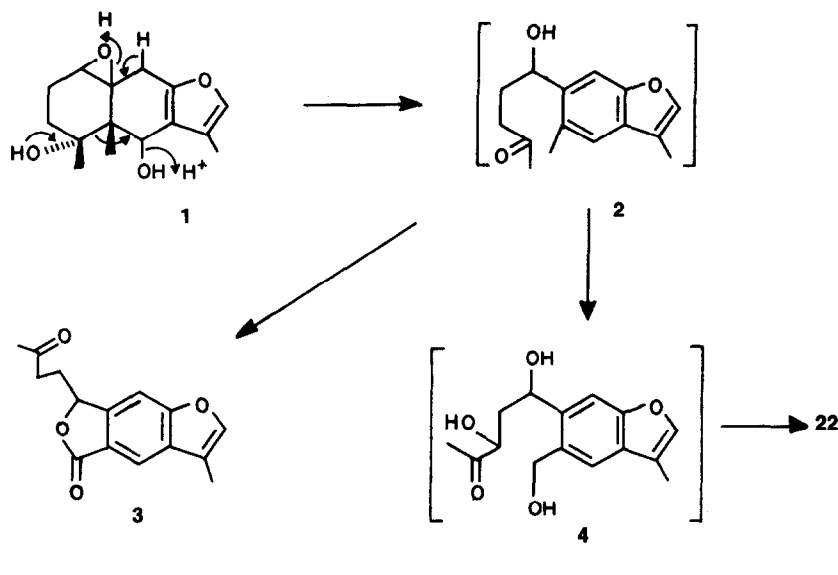
(Received in Germany 7 August 1981)

Zusammenfassung—Ausgehend von einem geeigneten Benzofuran wird ein Seco-furoeremophilan synthetisiert, dessen spektroskopische Daten zeigen, dass die für den Naturstoff vermutete Struktur revidiert werden muss.

Abstract—Starting with a suitable benzofuran a seco-furanoeremophilane has been synthesized. Spectral data showed that the proposed structure of the natural compound must be revised.

Vor einiger Zeit haben wir aus *Euryops hebecarpus* (DC) B. Nord. neben anderen Sesquiterpenen zwei offenbar durch Fragmentierung aus **1** gebildete Seco-furoeremophilane isoliert.² Während für **3** die Struktur durch Synthese bewiesen wurde,³ konnte die der zweiten Verbindung aus Substanzmangel nicht eindeutig geklärt werden. Wir haben daher versucht, die vermutete Struktur **22** ebenfalls durch Synthese zu sichern. Ausgehend

zunächst die notwendige OH-Gruppe an C-1 eingeführt. Nachdem die Addition mit Quecksilber (II)-acetat nicht gelingt, wird die freie Position am Furan durch Umsetzung mit N-Iodsuccinimid in DMSO in das Iodid **15** übergeführt. Addition von Hypobromid ergibt stereospezifisch das Bromhydrin **16**, Modell-Betrachtungen zeigen, dass die OH-Gruppe trans-ständig zur Ketalgruppierung angeordnet ist und somit für die Bildung des

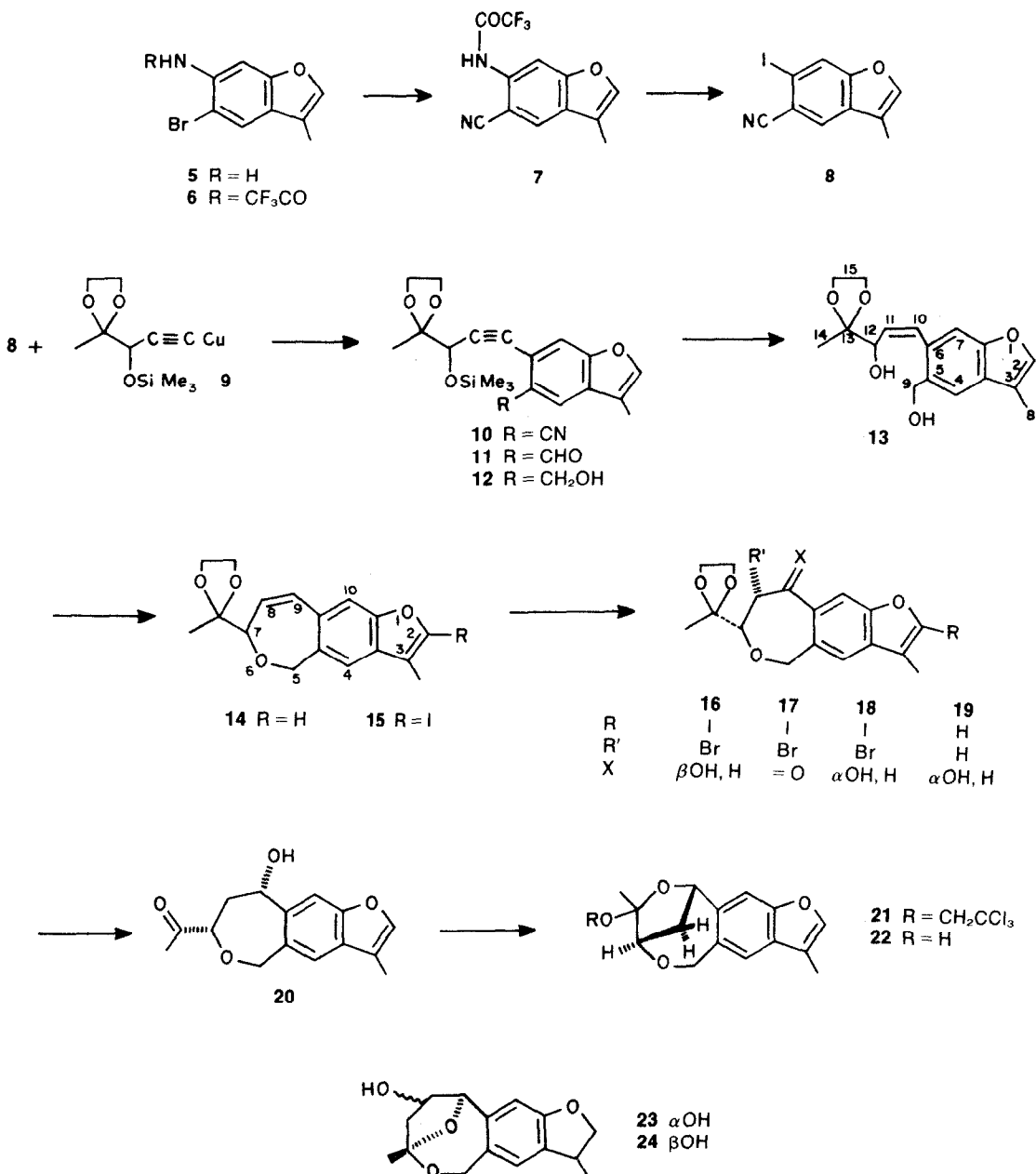


von dem 6-Amino-5-brom-3-methylbenzofuran (**5**)³ erhält man nach Schutz der Aminogruppe als Trifluoracetat das Bromid **6**, das mit Kupfercyanid das Nitril **7** liefert. Nach Verseifung und Diazotierung erhält man mit Iodid das Nitril **8**, das mit der *in situ* hergestellten Kupferverbindung **9** in siedendem Pyridin das Nitril **10** liefert. Reduktion mit Dibah führt zunächst zum Aldehyd **11**, der nach erneuter Reduktion den Alkohol **12** liefert. Nach Desilylierung mit Fluorid ergibt die partielle Hydrierung das Diol **13**, das mit überschüssigem Natriumhydrid mit *p*-Tosylchlorid das Benzoxepin-Derivat **14** liefert. Die selektive Hydrolyse des Ketals **14** führt weitgehend zum konjugierten Keton. Es wird daher

cyclischen Ketals nicht geeignet ist. Wir haben daher **16** mit Pyridinchlorochromat zum Keton **17** oxidiert, das mit Natriumborarat quantitativ das isomere Bromhydrin **18** liefert. Reduktion mit Tributylzinnhydrid liefert in guter Ausbeute **19**, das durch Umketalisierung mit Butanon in Gegenwart von Pyridiniumtosylat das Keton **20** ergibt. Obwohl die beobachteten Kopplungen eindeutig die *cis*-Stellung von OH- und Acetylgruppe erkennen lassen, bildet sich daraus nicht das Halbketal **22**. Mit Trichlorethanol in Gegenwart von Pyridiniumtosylat erhält man nur das cyclische Ketal **21**. Die ¹H-NMR Daten von **21** sind verschieden von denen des Naturstoffs, während im Massenspektrum analoge Fragmentierung zu beo-

bachten ist (M-H₃CCO₂R]. Obwohl nur eines der möglichen isomeren Ketalen erhalten wurde, ist es wenig wahrscheinlich, dass dem Naturstoff die Struktur **22** zukommt, zumal **20** nur in der offenen Form vorliegt. Alle Daten sprechen dafür, dass beim Naturstoff das Isomere **23** oder **24** vorliegt. Die Entscheidung soll durch Synthese gefällt werden.

und kristallisierte den Eindampfrückstand aus Ether. Man erhielt 540 mg **6** (94%), farblose Kristalle, Schmp 126°.—¹H-NMR: 7.44 q (*J* = 1, H-2), 7.73 s (H-4), 8.49 s (H-7), 2.20 d (*J* = 1, Me).—250 mg **6** (0.72 mmol) und 140 mg Cu₂(CN)₂ (1.55 mmol) in 1 ml absol. DMF erwärmte man unter N₂ 5 h auf 180°. Nach Erkalten goss man in 10 ml gesättigte NaCN-Lösung, nahm in Ether auf und kristallisierte den Eindampfrückstand aus Ether. Man erhielt 162 mg **7** (78%), farblose Kristalle, Schmp 204°.—¹H-NMR: 7.63



EXPERIMENTALER TEIL

¹H-NMR Spektren: CDCl₃, 270 MHz, TMS als innerer Standard, δ-Werte in ppm. Die Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

5 - Cyan - 6 - iodo - 3 - methylbenzo[b]furan (**8**). Unter Rühren gab man zu 0.4 g **5** (1.77 mmol) und 5 g K₂CO₃ in 5 ml absol. Ether bei 0° 2.5 ml Trifluoressigsäureanhydrid. Nach 30 min versetzte man mit Eiswasser, nahm in CH₂Cl₂ auf, wusch neutral

q (*J* = 1.5, H-2), 7.83 s (H-4), 8.46 s (H-7), 2.23 d (*J* = 1.5, Me).—1.02 g **7** (3.80 mmol) erwärmte man 1 h mit 20 ml 10% NaOH auf 80°. Anschliessend nahm man in Ether auf und kristallisierte den Eindampfrückstand aus Ether. Man erhielt 654 mg des Amins (100%), Schmp 158°.—¹H-NMR: 7.23 q (*J* = 1, H-2), 7.52 s (H-4), 6.74 s (H-7), 2.14 d (*J* = 1, Me). 200 mg (1.16 mmol) des erhaltenen Amins löste man in 1.05 ml H₂SO₄,

goss in 3 ml H₂O und versetzte bei 0° mit 80 mg NaNO₂. Nach 60 min. Rühren bei 0° gab man 0.6 g Iod und 0.6 g KI in 0.6 ml H₂O hinzu, rührte 15 min bei 0°, 2.5 h bei Raumtemp. und erwärmte kurz auf 60°C. Man nahm in CH₂Cl₂ auf, wusch mit gesättigter NaHSO₃-Lösung und kristallisierte den Eindampfrückstand aus Ether. Man erhielt 274 mg **8** (83%), farblose Kristalle, Schmp 142°. —¹H-NMR: 7.44 q (*J* = 1.5, H-2), 7.83 s (H-4), 7.99 s (H-7), 2.24 d (*J* = 1.5, Me).

6 - [4,4 - Ethylendioxy - 3 - hydroxy - pent - 1c - enyl] - 5 - hydroxymethyl - 3 - methylbenzo[b]furan (**13**). 2.37 g K₂CO₃, 1.95 g Kupfer-I-iodid, 2.399 g **8** (8.48 mmol) und 3.293 g 4,4 - Ethylendioxy - 3 - tert. - butyldimethyl - siloxy - pent - in (der Acetylenalkohol⁴ wurde mit tert. - Butyldimethylsilylchlorid in Gegenwart von Imidazol⁵ silyliert) in 160 ml absol. Pyridin rührte man unter N₂ 30 min bei Raumtemp. Anschliessend erwärmte man 89 h bei 130°. Nach Abdestillieren des Pyridins *i. Hochvak.* nahm man in Ether auf und reinigte den Rückstand durch SC (SiO₂). Man erhielt nach Umkristallisieren aus Ether 3.11 g **10** (89%), farblose Kristalle, Schmp 72°. ¹H-NMR: 7.52 q (*J* = 1, H-2), 7.81 s (H-4), 7.60 s (H-7), 2.23 d (*J* = 1, Me), 1.54 s (H-3), 4.09 m (H-4), 4.59 s (H-1), 0.17 s (H-3), 0.21 s (H-3), 0.95 s (H-9). Zu 2.07 g **10** (5.04 mmol) in 60 ml absol. Toluol wurden bei -35° unter Rühren innerhalb von 45 min 5.2 ml einer 20 proz. Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid (Dibah) getropft. Man liess langsam auf Raumtemp. kommen und zersetzte mit Natriumkalium tartrat-Lösung, nahm in Ether auf und reinigte durch SC (SiO₂) (Ether/Petrolether, 1 : 4). Man erhielt 1.74 g **11** (83%), farblose Kristalle aus Ether, Schmp 79°, [¹H-NMR: 10.60 s (CHO)].—1.82 g **11** wurden erneut mit 4.6 ml Dibah-Lösung reduziert (s.o.). Man erhielt 1.83 g **12** (100%), farbloses Öl, ¹H-NMR: 4.85 sbr (CH₂OH).—4.22 mg **12** (1.01 mmol) in 4 ml THF rührte man 2 h mit 0.575 g Bu₄NF in 14 ml THF. Nach Zugabe von Ether und Wasser, Neutralwaschen der organischen Phase wurde der Eindampfrückstand aus Ether kristallisiert, und erhielt 267 mg des Diols (87%), farblose Kristalle, Schmp 84.5°. 146 mg des Diols (0.48 mmol) hydrierte man in 14 ml Toluol unter Zusatz von 140 ml Lindlar-Katalysator bis zur Aufnahme von 1 mol H₂. Man erhielt 147 mg **13** (100%), farblose Kristalle, Schmp 134°. ¹H-NMR: 7.38 q (*J* = 1.5, H-2), 7.40 s (H-4), 7.44 s (H-7), 2.33 d (*J* = 1.5, H-8), 4.68 sbr (H-9), 6.99 dbr (*J* = 11, H-10), 5.93 dd (*J* = 11, 10, H-11), 4.22 dbr (*J* = 10, H-12), 1.31 s (H-14), 3.89 m (H-15).

7α - Acetyl - 9α - hydroxy - 3 - methyl - 5,7,8,9 - tetrahydrofuro(3,2 - e)[2]benzoxepin (**20**). 326 mg **13** (1.07 mmol) in 16 ml absol. THF versetzte man mit 2.83 mmol NaH und rührte 60 min bei Raumtemp. Anschliessend tropfte man bei 0° 215 mg *p*-Toluolsulfonsäurechlorid in 20 ml THF hinzu. Man liess auf Raumtemp. kommen und verdünnte mit Wasser. Nach Ansäuern mit verd. HCl nahm man in Ether auf und kristallisierte den Eindampfrückstand aus Ether. Man erhielt 214 mg **14** (70%), farblose Kristalle,

Schmp 117.5°. —M⁺ (*m/e*) 286, 199 (M-MeC<math>\begin{matrix} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \end{matrix}>

CO), 87 (MeC<math>\begin{matrix} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \end{matrix}>1H-NMR: 7.39 q (*J* = 1.5, H-2), 7.23 s (H-4),

4.90 d (*J* = 13, H-5), 4.73 (*J* = 13, H-5'), 4.54 tbr (*J* = 3, H-7), 5.97 dd (*J* = 13, 3, H-8), 6.67 dd (*J* = 13, 2, H-8'), 7.32 s (H-10), 2.23 d (*J* = 1.5, Me), 1.32 s (Me).—86 mg **14** (0.3 mmol) in 4.5 ml absol. DMSO rührte man 15 h bei Raumtemp. mit 78 mg N-Iodsuccinimid. Nach Zugabe von verd. NaHSO₄-Lösung nahm man in Ether auf und reinigte durch TLC (Ether). Man erhielt 84 mg **15** (69%), farblose Kristalle aus Ether, Schmp 142°. —85 mg **15** (0.206 mmol) in 2 ml absol. DMSO und 0.03 ml H₂O rührte man 4.5 h bei Raumtemp. mit 55 mg NBS. Nach Zugabe von verd. NaHSO₃-Lösung nahm man in Ether auf, reinigte durch TLC (Ether/Petrolether, 4 : 1). Man erhielt 68 mg **16** (65%) farblose Kristalle, Schmp 168.5°. ¹H-NMR: 4.44 sbr (H-7), 4.63 dd (*J* = 5.5, 1.5, H-8), 5.14 d (*J* = 5.5, H-9).—75 mg **16** (0.147 mmol) in 3 ml CH₂Cl₂ rührte man 2 h mit 61 mg Pyridinchlorochromat und 17 mg NaOAc. Nach TLC (Ether/Petrolether, 3 : 2) erhielt man 54 mg **17** (72%), farblose Kristalle, Schmp 117°. ¹H-NMR: 3.84 d (*J* = 1, H-7), 4.98 d (*J* = 1, H-8), 7.88 s (H-10).—63 mg **17** (0.124 mmol) in 20 ml Isopropanol rührte man 18 h bei Raumtemp. mit 39 mg NaBH₄. Nach üblichem Aufarbeiten erhielt man 63 mg **18** (100%), farblose Kristalle, Schmp 137°. 76 mg **18** (0.149 mmol) in 5 ml absol. Toluol rührte man unter N₂ 27 h bei 110° mit 5 ml Tributylzinnhydrid. Nach Eindampfen löste man in Acetonitril und extrahierte mehrfach mit Petrolether. Nach Eindampfen und Umkristallisieren aus Ether/Petrolether erhielt man 41 mg **19** (90%), farblose Kristalle, Schmp 164°. —17 mg **19** (0.056 mmol) erwärmte man 50 h mit 10 ml Butanon, 2 ml H₂O, 1.5 ml Aceton und 100 mg Pyridinium-tosylat auf 80°. Nach Eindampfen *i. Vak.* und Neutralisieren reinigte man durch TLC (Ether) und erhielt 7 mg **20** (48%), farblose Kristalle aus Ether, Schmp 80°. ¹H-NMR: 7.42 q (*J* = 1, H-2), 7.37 s (H-4), 4.97 d (*J* = 13, H-5), 4.73 d (*J* = 13, H-5'), 4.35 dd (*J* = 11, 3, H-7), 2.45 ddd (*J* = 14, 3, 2, H-8), 1.99 ddd (*J* = 14, 11, 9, H-8'), 5.25 dbr (*J* = 9, H-9), 7.42 d (*J* = 1, Me), 2.26 s (COMe); MS (*m/e*): M⁺ 260, 242 [M-H₂O], 217 [M-COMe]; UV_{λ_{max}}^{Et₂O}, nm: 212, 250, 256, 277, 286.

Ketal 21. 2 mg **20** (0.008 mmol) in 0.5 ml Trichlorethanol rührte man 14 h mit 10 mg Pyridiniumtosylat. Nach TLC (Ether/Petrolether, 1 : 1) erhielt man 1 mg 9-O-Trichlorethylether von **20** (33%) und 1 mg **21** (33%), farblose Kristalle aus Ether/Pentan, Schmp 140°. ¹H-NMR: 7.41 d (*J* = 1.5, H-2), 7.28 s (H-4), 5.03 d (*J* = 15, H-5), 4.93 d (*J* = 15, H-5'), 4.40 d (*J* = 3, H-7), 3.00 ddd (*J* = 14, 8.5, 3, H-8), 2.64 d (*J* = 14, H-8'), 5.27 d (*J* = 8.5, H-9), 7.38 s (H-10), 2.22 sbr (3-Me), 1.52 s (Me), 4.35 d und 4.07 d (*J* = 11, CH₂CCl₃), MS (*m/e*, %): 290 [M]⁺ (2), 200 [M-MeCO₂CH₂CCl₃]⁺ (100), 185 [200-Me]⁺ (52), 171 [200-CHO]⁺ (92).

LITERATUR

¹399. Mit: *Natürlich vorkommende Terpen-Derivate*; 398. Mit.: F. Bohlmann, M. Bapuji, R. M. King und H. Robinson, *Phytochemistry* **21**, in press.
²F. Bohlmann, C. Zdero und M. Grenz, *Chem. Ber.* **107**, 2730 (1974).
³F. Bohlmann und G. Fritz, *Tetrahedron Letters* **95** (1981).
⁴E. F. Hahn, *J. Org. Chem.* **38**, 2092 (1973).
⁵S. K. Chaudhary und O. Hernandez, *Tetrahedron Letters* **99** (1979).