

SYNTHESE VON ISO-*epi*-CUBENOL¹

FERDINAND BOHLMANN* und WOLFGANG GIENCKE

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

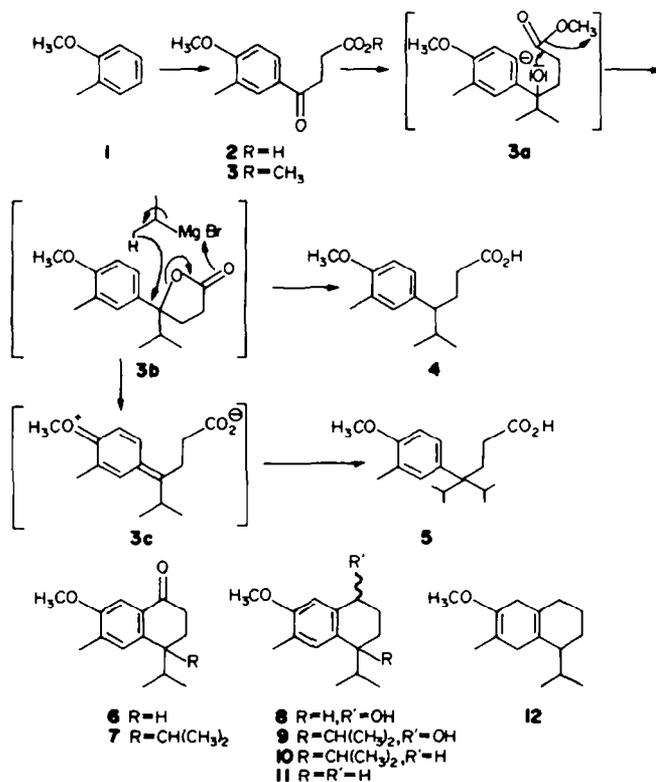
(Received in Germany 18 January 1982)

Abstract—Starting with *o*-cresyl methyl ether an isomer of *epi*-cubenol was synthesized in a stereocontrolled way. The structure of a corresponding alcohol isolated from *Heterotheca* species has to be corrected.

Zusammenfassung—Ausgehend von *o*-Kresylmethylether wird ein Isomeres von *epi*-Cubenol stereokontrolliert synthetisiert. Die Struktur eines entsprechenden Alkohols aus einer *Heterotheca*-Art muss korrigiert werden.

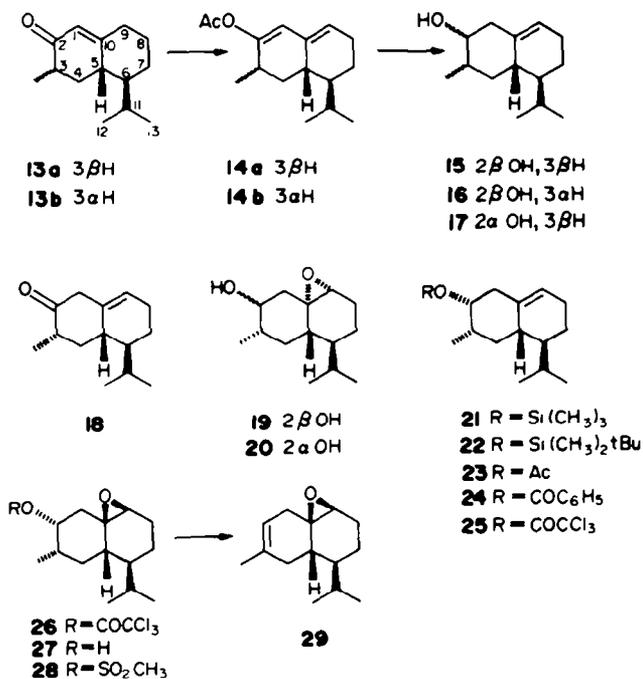
Aus einer *Heterotheca*-Art (Fam. Compositae) haben wir vor einiger Zeit in sehr kleiner Menge einen Sesquiterpenalkohol isoliert, dessen Struktur aus Substanzmangel nicht sicher ermittelt werden konnte.² Das ¹H-NMR-Spektrum sprach für das Vorliegen des Cadinen-Derivates **34** bzw. des Antipoden. Jedoch war ein Carbinol mit 3,4-Doppelbindung nicht auszuschließen. Durch eine gezielte Synthese von **34** sollte diese Frage geklärt werden. Da **34** vier Asymmetriezentren besitzt, war ein Synthesekonzept notwendig, das den Aufbau dieser Zentren stereokontrolliert gestattet. Eine geeignete Schlüsselsubstanz sollte das Epoxid **29** sein, für dessen Darstellung das Carbinol **17** eine brauchbare Vorstufe wäre, da zu hoffen war, dass es gelingen würde, durch ein geeignetes Derivat von **17** eine bevorzugte β -Epoxidierung zu erreichen. Für die Darstellung von **17** haben wir zunächst das auch als Naturstoff isolierte Tetralon **6**³ ausgehend von *o*-Kresolmethylether (**1**) dargestellt. Die beschriebene Friedel-Crafts-Reaktion von **1**² mit Bernsteinsäureanhydrid gibt in Dichlorethan in besserer Ausbeute die Ketosäure **2** und nach Veresterung erhält man mit Isopropylmagnesiumiodid überraschenderweise direkt **4** neben ca. 25% der Diisopropylverbindung **5**, während der entsprechende Ethylester den Δ^3 -ungesättigten Ester gibt.³ Die Bildung von **4** und **5** lässt sich wie folgt deuten: Nach primärer Bildung von **3a** wird über das Lacton **3b** durch reduktive Öffnung mit Isopropylmagnesiumiodid (s. Schema) **4** erhalten, während durch Eliminierung **3b** in **3c** übergeht, das durch Addition der Grignard-Verbindung **5** liefert. Die Ester der Säuren sind zwar durch aufwendige Chromatographie trennbar, sie wurden jedoch als Gemische weiter umgesetzt, da die Trennung nach Birch-Reduktion der Alkohole **8** und **9** unproblematisch ist. Mit Polyphosphorsäure erhält man aus **4** und **5** nur die Ketone **6** und **7**, eine Cyclisierung zu den isomeren Tetralonen wird nicht beobachtet. **6** ist in allen spektroskopischen Eigenschaften identisch mit denen des Naturstoffs.² Wolff-Kishner-Reduktion von **6** liefert 2-Methoxy-9-desmethylcalamenon (**11**), das mit dem Naturstoff identisch ist. Mit Lithiumalanat werden **6** und **7** in die an C-9 epimeren Alkohole **8** und **9** übergeführt. Die Birch-Reduktion dieses Gemisches mit Lithium in flüssigem Ammoniak liefert den Enolether **12** und das Tetralon-Derivat **10**, bei dem der Benzolring unter den angewandten Bedingungen nicht angegriffen wird. **10** und **12** sind chromatographisch leicht trennbar. Bei der sauren Hydrolyse von **12** erhält

man, wie aus dem ¹H-NMR-Spektrum zu ersehen ist, ein Gemisch der epimeren Ketone **13a** und **13b**. Für die geplante Überführung in das dekonjugierte Keton **18** haben wir die Epimeren in die Dienolacetate **14a** und **b** umgewandelt, was mit Kalium-*tert.*-butylat und Acetanhydrid gelingt, während mit Acetylchlorid und Pyridin sowie mit Isopropenylacetat oder mit Natriumhydrid und Acetanhydrid stets Gemische stellungs-isomerer Diene erhalten wurden. Vorsichtige alkalische Verseifung von **14a** und **14b** führt wieder zu den konjugierten Ketonen **13a** und **13b**, während die Natriumboratan-Reduktion zu den isomeren Alkoholen **15–17** führt, wie aus den ¹H-NMR-Spektren zu ersehen ist. Die nachfolgende Reoxidation mit Pyridiniumdichromat führt in hoher Ausbeute überraschenderweise nur zu **18**. Offenbar erfolgt bei der Oxidation Isomerisierung zum stabileren Epimeren mit equatorialer Methylgruppe. Um die Epoxidierung von der β -Seite zu erreichen, war es zweifellos notwendig, **18** in den Alkohol **19** mit axialer OH-Gruppe zu überführen, da sonst sicher nur das thermodynamisch günstigere α -Epoxid entstehen würde. Während man mit Lithiumalanat die Alkohole **15** und **17** im Verhältnis 8:1 erhält, liefert die Reduktion mit L-Selektid isomerenfrei nur den axialen Alkohol **17**. Sowohl **15** als auch **17** geben mit *m*-Chlorperbenzoesäure nur die α -Epoxide **19** bzw. **20**. Der Trimethylsilylether **21** liefert jedoch bereits zu 25% das gewünschte β -Epoxid. Die Einführung des sperrigen *tert.*-Butyldimethylsilyl-Restes erhöht diesen Anteil auf 90%, jedoch war die Hydrolyse der Schutzgruppe nicht ohne Angriff des Epoxids möglich. Während das Acetat **23** zu 45% und das Benzoat **24** zu 35% das β -Epoxid liefert, erhält man aus dem Trichloracetat **25** nur das β -Epoxid **26**, dessen alkalische Verseifung in hoher Ausbeute das sterisch einheitliche β -Epoxid **27**, ausgehend von **6** in 11 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 25% ergibt. Die regio-spezifische Überführung von **27** in das 2,3-ungesättigte Epoxid **29** gelingt glatt über das Mesylat **28** mit Diazabicycloundecen. Leider waren jedoch alle Versuche, **29** direkt mit einer metallorganischen Verbindung wie Methylithium, Methylmagnesiumbromid oder Lithiumdimethylcuprat in **34** zu überführen, erfolglos. Entweder erfolgte keine Reaktion oder man erhielt Folgeprodukte primär umgelagerter Verbindungen. Es musste daher versucht werden, **34** auf einem Umweg darzustellen. Da es möglich sein sollte, eine Nitrilgruppe über das entsprechende Amin in eine Methylgruppe zu verwandeln,



haben wir die Reaktion von **29** mit Cyaniden näher untersucht. Mit Kaliumcyanid in Ethylenglykol erhält man ebenso wie mit dem sehr reaktiven Diethylaluminiumcyanid ausschliesslich das Nitril **31**. Setzt man dagegen **29** in N-Methylpyrrolidon bei 150° mit Methyltriocylammoniumchlorid als Phasentransfer-Katalysator um, so erhält man in hoher Ausbeute **30** und **31** im Verhältnis 5:4. Nach Acetylierung von **31** zum Acetat **32** lässt sich **30** leicht rein isolieren, das mit Aluminium-

hydrid glatt das Amin **33** liefert. Zur Überführung in **34** eignet sich die reduktive Desaminierung mit Hydroxylamin - o - sulfonsäure.⁴ Man erhält so in mässiger Ausbeute isomerenfrei das Cubenol - isomere **34**, das jedoch in seinen spektroskopischen Eigenschaften nicht mit dem Naturstoff übereinstimmt. Damit war es wahrscheinlich, dass der natürliche Alkohol mit *epi*-Cubenol (**35**)⁵ übereinstimmt, was durch direkten Vergleich mit authentischem Material gesichert werden konnte.



gab man unter Rühren bei 0° 5.0 g **13a** und **13b** (24 mmol) in 50 ml absol. Benzol. Nach 30 min. Rühren bei Raumtemp. erwärmte man 15 min. zum Sieden und versetzte nach dem Abkühlen auf Raumtemp. mit 10 ml Acetanhydrid in 50 ml Benzol. Nach 2 stdg. Rühren bei Raumtemp. versetzte man mit Wasser. Nach Eindampfen der Benzolphase *i. Vak.* reinigte man den Rückstand durch SC (Ether-Petrolether, 1:9). Man erhielt 4.8 g **14a** und **b** (ca. 3.5:1) (79%), farbloses Öl. MS: *m/e* = 248 [M]⁺ (12), 206 [M - Keten]⁺ (85), 163 [206 - C₃H₇]⁺ (48), 124 (100). 4.8 g **14a** und **b** (19 mmol) in 100 ml Ethanol und 25 ml Dioxan versetzte man mit 5.7 g NaBH₄ in 90 ml Ethanol und 20 ml Wasser. Nach 3 stdg. Rühren bei Raumtemp. erwärmte man 15 min. auf 50°. Bei 0° wurde mit verd. HCl angesäuert, in Ether aufgenommen und der Eindampfrückstand durch SC (Ether-Petrolether, 1:3) getrennt. Man erhielt 3.28 g **15** und **16** (83%) und 0.44 g **17** (11%). Die Isomeren **15** und **16** waren nicht durch DC trennbar. 1.9 g **15** und **16** (ca. 3:1) in 60 ml absol. DMF rührte man 12 h bei 0° mit 24 g (60 mmol) Pyridiniumdichromat. Nach Zugabe von Wasser nahm man in Ether auf, wusch mehrfach mit Wasser und reinigte den Eindampfrückstand durch SC (Ether-Petrolether, 1:10). Man erhielt 1.48 g **18** (78%), das frei von Isomeren war. MS: *m/e* = 206 [M]⁺ (53) (C₁₁H₂₂O). 191 [M - CH₃]⁺ (9), 163 [M - C₃H₇]⁺ (100); ¹H-NMR: 3.08 dbr (J = 16, H-1α), 2.96 d (J = 16, H-1β), 2.48 ddq (J = 10, 7, 4, H-3α), 2.25 m (H-4, 5), 5.47 sbr (H-9), 1.89 daq (J = 3, 7, 7, H-11), 1.00 d und 0.87 d (J = 7, H-12, 13), 1.04 d (J = 7, H-15); IR (cm⁻¹): 1715 (C=O).

3α-Methyl-5β-H-6β-isopropyl-9-octalin-2α-ol (**17**). Zu 1.51 g **18** (7.5 mmol) in 100 ml absol. THF gab man bei -78° 2.35 g (10 mmol) Lithium-tri-*sek*-butylborhydrid in 10 ml THF. Man belies 10 h bei dieser Temperatur, 24 h bei -20° und versetzte dann mit 5 ml 3 N NaOH-Lösung und 5 ml 30proz. H₂O₂. Nach 10 stdg. Rühren bei Raumtemp. gab man Wasser hinzu und nahm in Ether auf.

Der Rückstand gab nach SC (Ether-Petrolether, 1:3) 1.49 g (96%) **17**, farbloses Öl. MS: *m/e* = 190 [M - H₂O]⁺ (12), 175 [190 - CH₃]⁺ (25), 105 (100); ¹H-NMR: 3.75 ddd (J = 3, 3, 3, H-2α), 5.56 sbr (H-9), 1.87 daq (J = 3, 7, 7, H-11), 0.96 d und 0.81 d (J = 7, H-12, 13), 0.97 d (J = 7, H-15); MS: *m/e* = 208 [M]⁺ (12), 190 [M - H₂O]⁺ (19), 147 [190 - C₃H₇]⁺ (100).

Umsetzungen von 15 und 17 sowie 21-25 mit *m*-Chlorperbenzoesäure. (a) 104 mg **15** (0.5 mmol) in 10 ml CH₂Cl₂ gaben mit 100 mg (0.7 mmol) *m*-Chlorperbenzoesäure nach 2 h Raumtemp. 102 mg **19** (90%), farbloses Öl. ¹H-NMR: 2.49 dd (J = 12, 5, H-1β), 3.45 ddd (J = 10, 10, 5, H-2β), 2.97 d (J = 5, H-9α), 0.89 d und 0.69 d (J = 7, H-12, 13), 1.08 d (J = 7, H-15); MS: *m/e* = 206 [M - H₂O]⁺ (3), 181 [M - C₃H₇]⁺ (70), 163 [181 - H₂O]⁺ (22), 96 [C₆H₈O]⁺ (100).

(b) Analog gaben 50 mg (0.25 mmol) **17** 51 mg **20** (92%), farbloses Öl. ¹H-NMR: 1.51 dd (J = 14, 3, H-1α), 2.10 dd (J = 14, 3, H-1β), 3.86 m (H-2α), 2.94 d (J = 5, H-9α), 1.92 m (H-11), 0.88 d und 0.70 d (J = 7, H-12, 13), 1.05 d (J = 7, H-15).

(c) Analog gaben 136 mg **21** (aus **17** mit Triethylamin und Trimethylchlorosilan in CH₂Cl₂ unter Zusatz von 60 mg 4-Dimethylaminopyridin (DMAP)^b bei einer Ausbeute von 97%) 25% des α- und 75% des β-Epoxides.

(d) Analog gaben 125 mg **22** (aus **17** mit *tert*-Butyldimethylchlorosilan in DMF und Imidazol in 78proz. Ausbeute) 90% des α- und 10% des β-Epoxides.

(e) Analog gaben 230 mg **23** (aus **17** mit Acetanhydrid, Triethylamin und DMAP in CH₂Cl₂ bei einer Ausbeute von 93%) 45% des α- und 55% des β-Epoxides.

(f) Analog gaben 45 mg **24** (aus **17** mit Benzoylchlorid und DMAP bei 89% Ausbeute) 35% des α- und 65% des β-Epoxides.

(g) 832 mg (4 mmol) **17** in 100 ml CH₂Cl₂ und 600 mg Triethylamin versetzte man mit 10 mg DMAP und 1.53 g (5 mmol) Trichloracetanhydrid. Nach 1 stdg. Rühren bei Raumtemp. reinigte man das Reaktionsprodukt durch SC (Ether-Petrolether, 15:85) und erhielt 1.35 g **25** (95%), farbloses Öl. MS: *m/e* = 190 [M - RCO₂H]⁺ (41), 175 [190 - CH₃]⁺ (7), 147 [190 - C₃H₇]⁺ (100); ¹H-NMR: 2.28 dbr (J = 15, H-1α), 2.61 dd (J = 15, 3, H-1β), 4.99 q (J = 3, H-2α), 5.45 sbr (H-9), 0.98 d und 0.81 d (J = 7, H-12, 13), 1.00 d (J = 7, H-15).—353 mg (1 mmol) **25** gaben mit 200 mg (1.4 mmol) *m*-Chlorperbenzoesäure 350 mg **26** (93%); MS: *m/e* = 206 [M - RCO₂H]⁺ (4), 163 [206 - C₃H₇]⁺ (31), 96 [C₆H₈O]⁺ (100);

¹H-NMR: 1.66 dd (J = 16, 3, H-1α), 2.18 dd (J = 16, 3, H-1β), 5.17 q (J = 3, H-2α), 2.99 tbr (J = 2, H-9), 0.89 d und 0.82 d (J = 7, H-12, 13), 1.02 d (J = 7, H-15); IR (cm⁻¹): 1765 (CO₂R).

3-Methyl-5β-H-6β-isopropyl-9(10)β-epoxy-2-octalin (**29**). 740 mg **26** (2 mmol) in 5 ml Methanol und 2 ml Wasser rührte man 30 min. mit 1 g KOH bei Raumtemp. Nach Zugabe von Wasser nahm man in Ether auf. Nach Eindampfen erhielt man 440 mg **27** (98%), farbloses Öl. MS: *m/e* = 224 [M]⁺ (0.3), 206 [M - H₂O]⁺ (0.5), 163 [206 - C₃H₇]⁺ (5), 96 [C₆H₈O]⁺ (100); ¹H-NMR: 1.44 dd (J = 14, 3, H-1α), 2.05 dd (J = 14, 4, H-1β), 3.88 qbr (J = 3, H-2α), 3.06 tbr (J = 2, H-9β), 0.88 d und 0.79 d (J = 7, H-12, 13), 0.97 d (J = 7, H-15).

224 mg **27** (1 mmol) in 50 ml CH₂Cl₂ versetzte man mit 110 mg Triethylamin (1.1 mmol), 122 mg (1.1 mmol) DMAP und 126 mg (1.1 mmol) Mesylchlorid. Nach 3stdg. Rühren wurde wie üblich aufgearbeitet und durch SC (Ether-Petrolether, 1:1) gereinigt. Man erhielt 296 mg **28** (97%); ¹H-NMR: 2.17 dd (J = 15, 3, H-1β), 4.88 sbr (J = 3, H-2α), 3.13 tbr (J = 2, H-9β), 0.92 d und 0.83 d (J = 7, H-12, 13), 1.06 d (J = 7, H-15), 3.02 s (SO₂CH₃).

302 mg **28** (1 mmol) und 760 mg (5 mmol) 1.8-Diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-en in 15 ml Toluol erwärmte man 12 h zum Sieden. Nach Einengen *i. Vak.* reinigte man durch SC (Ether-Petrolether, 1:8) und erhielt 161 mg **29** (76%), farbloses Öl. MS: *m/e* = 206 [M]⁺ (2) (C₁₁H₂₂O), 188 [M - H₂O]⁺ (1), 163 [M - C₃H₇]⁺ (20), 145 [163 - H₂O]⁺ (20), 96 [C₆H₈O]⁺ (100); ¹H-NMR: 2.36 dbr und 2.04 dbr (J = 17, H-1), 5.40 sbr (H-2), 1.33 dd (J = 8, 5, H-5α), 3.01 tbr (J = 2, H-9β), 0.93 d und 0.82 d (J = 7, H-12, 13), 1.70 sbr (H-15).

3.9α-Dimethyl-5β-H-6β-isopropyl-2-octalin-10β-ol (**34**). 103 mg (0.5 mmol) **29** in 40 ml absol. *N*-Methylpyrrolidon wurden mit 200 mg NaCN und 5 mg Methyltriocetylammoniumchlorid 12 h auf 150° erwärmt. Nach Zugabe von Wasser nahm man in Ether auf, löste den Eindampfrückstand in 10 ml CH₂Cl₂ und rührte mit 250 mg (2.5 mmol) Triethylamin, 150 mg (1.5 mmol) Acetanhydrid und 10 mg DMAP 30 min. bei Raumtemp. Nach Waschen mit Wasser wurde *i. Vak.* eingedampft und der Rückstand durch SC (Ether-Petrolether, 1:1) getrennt. Man erhielt 60 mg **30** (51%) und 59 mg **32** (40%).—**30**: Farbloses Öl. MS: *m/e* = 233 [M]⁺ (0.5) (C₁₅H₂₃NO), 215 [M - H₂O]⁺ (7), 190 [M - C₃H₇]⁺ (3), 172 [190 - H₂O]⁺ (21), 122 (100); ¹H-NMR: 2.50 dbr (J = 18, H-1α), 5.27 sbr (H-2), 2.33 dbr (J = 19, H-4α), 2.04 d (J = 19, H-4β), 1.45 dd (J = 12, 6, H-5α), 1.15 dddd (J = 10, 10, 4, 3, H-6β), 2.62 dd (J = 13, 5, H-9α), 1.88 daq (J = 3, 7, 7, H-11), 0.88 d und 0.70 d (J = 7, H-12, 13), 1.70 sbr (J-15).

32: Farbloses Öl. MS: *m/e* = 248 [M - HCN]⁺ (3), 215 [M - HOAc]⁺ (14), 188 [215 - HCN]⁺ (31), 172 [215 - C₃H₇]⁺ (76), 131 (100); ¹H-NMR: 5.33 sbr (H-2), 1.81 ddd (J = 10, 10, 5, H-5α), 5.08 tbr (J = 2.5, H-9β), 0.92 d und 0.77 d (J = 7, H-12, 13), 1.68 sbr (H-15), 2.07 s (OAc).

Zu 150 mg (5 mmol) AlH₃ in 7.5 ml absol. THF gab man 60 mg (0.25 mmol) **30** in 4 ml absol. THF. Nach 1 h versetzte man mit Wasser und 10 ml 10proz. NaOH. Die THF-Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase mit CH₂Cl₂ extrahiert. Nach Eindampfen der vereinigten organischen Phasen wurde als Rückstand 50 mg **33** (97%) erhalten, das praktisch einheitlich war. Farbloses Öl. ¹H-NMR: 5.27 sbr (H-2), 1.44 dd (J = 10, H-5α), 0.87 d und 0.72 d (J = 7, H-12, 13), 2.78 dbr (J = 7, H-14), 1.69 sbr (H-15).

Zu 46 mg **33** (0.2 mmol), 0.4 g NaOH in 5 ml Methanol und 5 ml Wasser gab man bei 0° unter Rühren 315 mg (3 mmol) Hydroxylamin-O-sulfonsäure. Nach 1 h gab man nochmals 0.2 g NaOH in 5 ml Methanol-Wasser im Verhältnis 1:1 und 150 mg Hydroxylamin-O-sulfonsäure hinzu und rührte weitere 2 h bei 0°. Nach Ansäuern mit verd. H₂SO₄ nahm man in Ether auf und reinigte den Eindampfrückstand durch DC (Ether-Petrolether, 1:1). Man erhielt 12 mg **34**, (28%) farbloses Öl. MS: *m/e* = 222 [M]⁺ (0.5) (C₁₁H₂₀O), 204 [M - H₂O]⁺ (6), 179 [M - C₃H₇]⁺ (1), 161 [179 - H₂O]⁺ (9), 154 [RDA]⁺ (7), 111 [C₆H₈O]⁺ (100); ¹H-NMR: 2.22 dbr (J = 18, H-1α), 1.98 dbr (J = 18, H-1β), 2.34 dbr (J = 18, H-4α), 2.04 ddb (J = 18, 7, H-4β), 5.25 sbr (H-2), 1.10 dddd (J = 3.5, 10, 10, 10, H-6α), 1.50 daq (J = 12, 4, 7, H-9α), 1.82 daq (J = 3, 7, 7, H-11), 0.86 d und 0.71 d (J = 7, H-12, 13), 0.92 d (J = 7, H-14), 1.69 sbr (H-15).

3-Methyl-5β-H-6β-isopropyl-10α-cyano-2-octalin -

9 β -ol (31). (a) 41 mg 29 (0.2 mmol) in 10 ml absol. Benzol versetzte man mit 3 ml einer 0.2 molaren Diethylaluminiumcyanid-Lösung in Toluol. Nach 2stdg. Rühren bei Raumtemp. zersetzte man mit verd. NaOH und nahm in CHCl_3 auf. Den Eindampfrückstand reinigte man durch DC (Ether-Petrolether, 1:1) und erhielt 29 mg 31 (61%) farbloses Öl, $^1\text{H-NMR}$: 5.39 sbr (H-2), 3.95 m (H-9 β), 0.95 d und 0.71 d ($J = 7$, H-12, 13), 1.71 sbr (H-5).

(b) 41 mg 29 (0.2 mmol) rührte man in 3 ml Ethylenglykol 5 h bei 100° mit 100 mg KCN. Nach Zugabe von Wasser nahm in Ether auf und reinigte den Eindampfrückstand durch DC. Man erhielt 31 mg 31 (69%).

Anerkennung—Wir danken dem ERP-Sondervermögen für För-

derung dieser Arbeit und Dr. A. Talvitie, University of Jyväskylä, Finnland, für eine Probe von *epi*-cubenol.

LITERATUR

- ¹456. Mitteil. "Natürlich vorkommende Terpen-Derivate"; 455. Mitteil. s. F. Bohlmann und C. Zdero, *Phytochemistry* 21, im Druck (1982).
²F. Bohlmann, C. Zdero, H. Robinson und R. M. King, *Ibid.* 18, 1675 (1979).
³W. Cocker und D. M. Sainsburg, *J. Chem. Soc.* 1965, 3319.
⁴G. A. Doldouras und J. Kollonitsch, *J. Amer. Chem. Soc.* 100, 341 (1978).
⁵A. Talvitie und A. K. Borg-Karlson, *Finn. Chem. Lett.* 1979, 93.
⁶G. Höfle und W. Steglich, *Synthesis* 1972, 619.