

Biomimetische Cyclisierungen von Polyenen

Von William S. Johnson^[*]

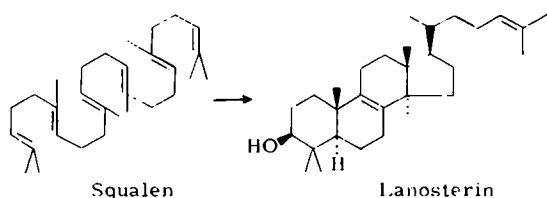
Gewisse Polyene mit *trans*-ständigen Doppelbindungen in 1,5-Stellung zueinander können zu stereospezifischen, nichtenzymatischen, kationischen Cyclisierungen veranlaßt werden, bei denen polycyclische Produkte mit der „natürlichen“ all-*trans*-Konfiguration entstehen. Diese Umwandlungen ahmen offenbar im Prinzip die biochemische Überführung von Squalen in polycyclische Triterpenoide nach. Acetal- und Allylalkohol-Funktionen sind gute Initiatoren für diese Cyclisierungen, und Methylacetylen-Endgruppen sind besonders nützliche Terminatoren, da sie zu fünfgliedrigen Ringen führen. So war es z. B. möglich, in einem einzigen Schritt ein Tetraencarbaldehydacetal ohne ein einziges chirales Zentrum in ein tetracyclisches Produkt mit sieben chiralen Zentren überzuführen. Diese sterisch hochspezifische Reaktion ergibt nur zwei von 64 möglichen Racematen. Es wurden auch Systeme zur Totalsynthese des Steroidgerüsts aus Substraten mit nur einem Ring entwickelt. Der Mechanismus sowohl dieser biomimetischen als auch der enzymatischen Cyclisierungen ist noch unbekannt; die Argumente für einen Synchronprozeß sind etwas gewichtiger als diejenigen für eine stufenweise Reaktion.

1. Einleitung

Die Strategie zur Totalsynthese polycyclischer Naturprodukte, besonders von Steroiden und polycyclischen Triterpenoiden, bestand früher meist in aufeinanderfolgenden Anellierungen, d. h. es wurde ein neuer Ring nach dem andern geschlossen^[1]. Das biomimetische Konzept weicht davon insofern ab, als es die stereospezifische Bildung mehrerer Ringe in einem einzigen Schritt ins Auge faßt, und zwar durch Ringschluß einer Kette, die *trans*-Doppelbindungen an geeigneten Stellen enthält – ein Vorgang, der der bekannten Biogenese

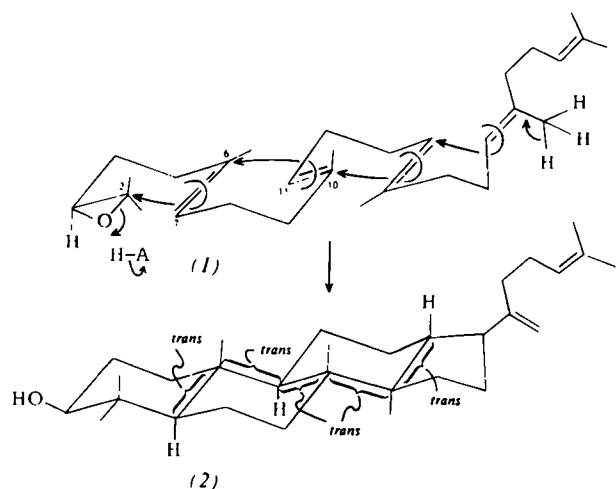
polycyclischer Triterpenoide, z. B. Lanosterin, aus Squalen entspricht^[2]. Lanosterin kann anschließend in Cholesterin überführt werden.

1955 wiesen Stork et al.^[3] sowie Eschenmoser et al.^[4] darauf hin, daß der stereochemische Verlauf der biologischen Cyclisierungen von Squalen mit stereochemischen Vorstellungen erklärt werden kann. Diese wichtige Hypothese, die unmittelbarer Anlaß zu systematischen biomimetischen Versuchen war, läßt sich veranschaulichen, wenn man die Umwandlung von Squalenoxid (1), einem bekannten biogenetischen Zwischenprodukt^[5], in das pflanzliche Triterpenoid Dammaradienol (2) betrachtet. Diesen Prozeß kann man als Sequenz *trans-anti-paralleler* elektrophiler Additionen an die olefinischen Doppelbindungen auffassen, der stereochemisch im gleichen Sinn wie die stereospezifische Addition von Brom an Alkene verläuft. Durch Protonierung des Sauerstoffatoms von Squalenoxid (1) entsteht zunächst ein kationisches Zentrum an C-2, das die 6,7-ständige Doppelbindung angreift, wobei sich die σ -Bindung zwischen C-2 und C-7 bildet. Gleichzeitig greift das kationische Zentrum, das an C-6 entsteht, die 10,11-Doppelbindung elektrophil an und bildet die σ -Bindung zwischen C-6 und C-11, usw. Die Atome C-2 und C-11 addieren sich



[*] Prof. Dr. W. S. Johnson
Department of Chemistry, Stanford University
Stanford, California 94305 (USA)

an die 6,7-Doppelbindung in *trans*-Stellung und ergeben das *trans*-verknüpfte Ringsystem des Produkts (2). Die all-*trans*-Geometrie der olefinischen Bindungen in Squalen bedingt also eine *trans,trans,trans,trans,trans*-Verknüpfung der vier Ringe im Produkt (2). Aus der Hypothese folgt aber auch, daß eine *cis*-Doppelbindung ein *cis*-verknüpftes System ergibt^[6].



Bei den ersten Versuchen, die man in Richtung auf eine nichtenzymatische, aber biogeneseähnliche Polyencyclisierung unternahm, sollte der Ringschluß durch Protonierung der terminalen Doppelbindung einer Polyenkette ausgelöst werden^[3, 7, 8]. Die Ergebnisse waren jedoch entmutigend^[6]. Anscheinend hängen viele der Schwierigkeiten, mit denen man bei säurekatalysierten Cyclisierungen solcher Systeme, auch von Squalen, zu kämpfen hatte, damit zusammen, daß die Protonierung des Substrats recht unspezifisch erfolgt und dadurch Anlaß zu einer Vielzahl zusätzlicher, unerwünschter Cyclisierungen gibt. Wie man weiß, begünstigen die üblichen stark sauren Bedingungen außerdem Deprotonierungen (und infolgedessen auch die Bildung partiell cyclisierter Produkte) sowie Additionen und Isomerisierungen an den Doppelbindungen.

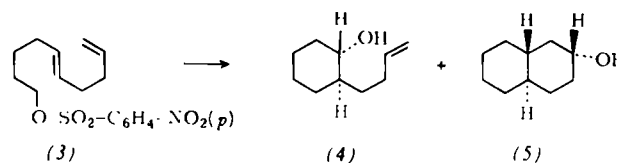
In der Hoffnung, diese Schwierigkeiten umgehen zu können, begannen wir 1960 mit der Suche nach polyolefinischen Substraten. Diese sollten in geeigneter Stellung eine funktionelle Gruppe enthalten, mit der sich ein cyclisierbares kationisches Kohlenstoff-Zentrum erzeugen ließ, und zwar unter Bedingungen, die die Doppelbindungen sonst nicht beeinflussen. Diese Forderungen scheinen, zumindest zum Teil, bei gewissen polyolefinischen Epoxiden erfüllt zu sein, die *van Tamelen*^[9] eingehend untersucht hat. Aus Platzmangel können diese höchst interessanten Arbeiten hier nicht ausführlich besprochen werden. Andere wichtige Untersuchungen betreffen Cyclisierungen, die *M. Julia*^[10] durch Radikale oder Quecksilber(II)-salze und *Semenovsky*^[11] durch Protonen oder Quecksilber(II)-salze auslösten.

Unsere ersten Versuche zur Solvolyse von Polyenylsulfonateestern (siehe Abschnitt 2) erbrachten nützliche mechanistische Erkenntnisse, doch lagen die Ausbeuten an Cyclisierungsprodukten äußerst niedrig. Eine ausgedehnte Suche nach Gruppen, die sich besser als Sulfonatester zur Initiation der kationischen Polyencyclisierung eigneten, ergab nur zwei gute Initiatoren: die Acetal- und die Allylalkohol-Funktion. Im folgenden besprechen wir unsere Versuche mit diesen Initiatoren.

2. Cyclisierende Solvolyse von Polyenylsulfonateestern

Als Ausgangsmaterial für mono-^[12], bi-^[13] und tricyclische Systeme^[14] hatten wir offenkettige olefinische Sulfonatester synthetisiert. Die Gemische, die durch deren Solvolyse erhalten worden waren, unterwarfen wir einer sorgfältigen Produktanalyse. So wurden elf Produkte der Formolyse des 5,9-Decadienyl-*p*-nitrobenzolsulfonats (3) identifiziert. Nach Verseifung der Formiatester lag der monocyclische *trans*-Alkohol (4) als Hauptprodukt (35% Ausbeute) vor.

Bei den bicyclischen Komponenten war die Ausbeute an *trans,syn*-2-Dekalol (5) mit der „natürlichen“ Konfiguration am größten. Übrigens bestand das gesamte bicyclische Material (d. h. sowohl Kohlenwasserstoffe als auch Alkohole; insgesamt etwa 12% Ausbeute) nur aus *trans*-Dekalin-Derivaten^[13a]. Die Formolyse des geometrischen Isomers von (3) mit der inneren Doppelbindung in *cis*- statt in *trans*-Konfiguration gab ein ähnliches Muster von Produkten, doch gehörten alle der entgegengesetzten stereochemischen Reihe an. Insbesondere waren alle bicyclischen Komponenten (16% Ausbeute) Derivate des *cis*-Dekalins^[13b]. Wenn auch die Ausbeuten an bicyclischen Produkten niedrig lagen, so war die Stereochemie ihrer Bildung doch das erste Beispiel für die Richtigkeit der theoretischen Voraussagen von *Stork*^[3] und *Eschenmoser*^[4] (siehe Abschnitt 1).



Das Produkt der Acetolyse des Trienylsulfonatesters (6), $R = SO_2-C_6H_4-NO_2(p)$, bestand aus etwa 20% acyclischen [(6), $R = CH_3CO$], 40% monocyclischen, 8–12% bicyclischen und 2.8% tricyclischen Verbindungen^[14]. Nach der

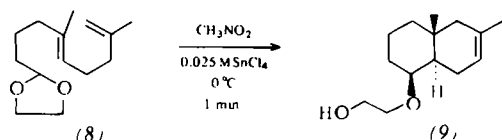


Verseifung zeigte sich, daß das tricyclische Produkt ausschließlich ein Gemisch der C-2-Epimeren des *trans,trans,trans*-Alkohols (7) war. Obwohl uns die Stereospezifität der Reaktion ermutigte, konnten wir uns mit der schlechten Ausbeute nicht zufriedengeben.

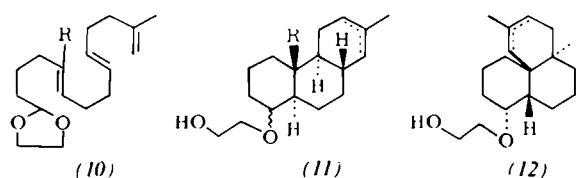
3. Cyclisierung von Polyencarbaldehydacetalen

Nach intensiven Untersuchungen über die Cyclisierung des *trans*-Dienacetals (8)^[15, 6] fanden wir Bedingungen für eine praktisch vollständige Umwandlung in *trans*-bicyclische Verbindungen; Hauptprodukt war (9). Es zeigte sich auch, daß das Isomer von (8) mit *cis*-Konfiguration der inneren Doppelbindung in Übereinstimmung mit den theoretischen Voraussagen (siehe Abschnitt 1) nur *cis*-Dekalin-Derivate ergab.

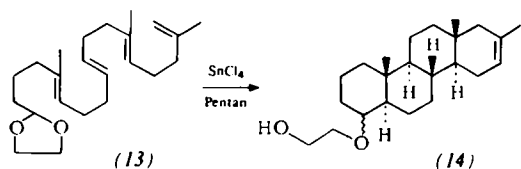
Als nächstes prüften wir die Möglichkeit, aus Trienacetalen tricyclische Systeme aufzubauen. So wurde das *trans,trans*-Acetal (10), $R = H$, durch Behandlung mit Zinntetrachlorid in



Benzol in ein Gemisch der tricyclischen Produkte (11), $R = H$, übergeführt, die stereochemisch alle zur *trans,trans,trans*-Reihe („natürliche“ Reihe) gehören^[14]. In ähnlicher Weise ergab das Acetal (10), $R = CH_3$, mit 63 % Ausbeute ein Gemisch der tricyclischen all-*trans*-Produkte (11), $R = CH_3$ ^[16]. Zu unserer Überraschung nahm die Cyclisierung des Acetals (10), $R = CH_3$, mit Zinntetrachlorid in Nitromethan-Bedingungen, die beim Dienacetal (8) so erfolgreich waren – einen völlig anomalen Verlauf. Unter Umlagerung entstand als Hauptprodukt (44 % Ausbeute) die tricyclische Verbindung (12), deren Konstitution durch Röntgen-Strukturanalyse an Einkristallen eines Derivats ermittelt wurde^[16].

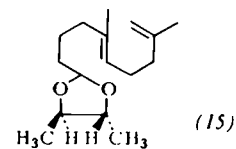


Um zu prüfen, ob sich auch vier Ringe in einem einzigen Schritt bilden können, wurde das Tetraenacetal (13) cyclisiert^[17]. Diese Substanz lieferte bei Behandlung mit Zinntetrachlorid in Pentan ein Gemisch von zwei kristallinen tetracyclischen D-Homosteroid-Epimeren (14), die stereochemisch ausschließlich zur all-*trans*-Reihe gehörten. Diese Cyclisierung, bei der sich nicht weniger als sieben Asymmetriezentren bilden und die man in dieser Hinsicht mit der Umwandlung von Squalen in Lanosterin vergleichen kann, verläuft bemerkenswert stereoselektiv: es entstehen nur zwei von 64 möglichen Racematen. Die Konstitution von (14) wurde durch Abbau der Hydroxyäthyl-Seitenkette zur 4-Ketoverbindung bewiesen – wobei beide Epimere das gleiche Produkt ergaben – und Vergleich des Produkts der Wolff-Kishner-Reduktion dieser 4-Ketoverbindung mit einer Verbindung aus einem D-Homosteroid natürlichen Ursprungs.



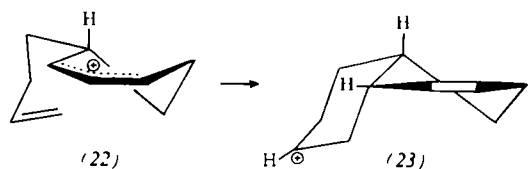
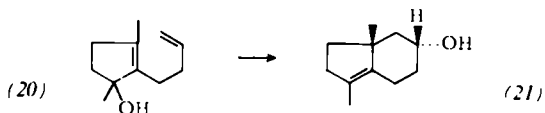
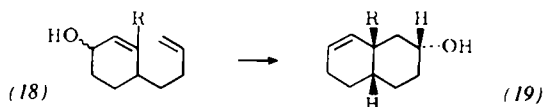
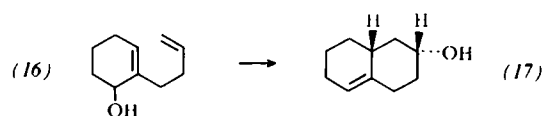
Es sei ausdrücklich darauf hingewiesen, daß alle oben beschriebenen biomimetischen Cyclisierungen racemische Produkte liefern. Das durch Formel (14) wiedergegebene Produkt enthält also die gleiche Menge der spiegelbildlichen Verbindungen. Die enzymatische Cyclisierung von Squalen läuft dagegen unter vollständiger asymmetrischer Induktion ab und ergibt nur eine enantiomere Form der polycyclischen Produkte. Wir versuchten, dieses Ergebnis in einer nichtenzymatischen Reaktion nachzuahmen, indem wir vom optisch aktiven Dienacetal (15) ausgingen, das aus (–)-Butandiol (*R,R*-Konfiguration) zugänglich ist^[18]. Behandlung von (15) mit Zinntetrachlorid in Benzol gab Bicyclen im Enantiomerenverhältnis

92:8. Auf diese Weise war also eine sehr wirkungsvolle asymmetrische Induktion erreicht worden. Es wird interessant sein zu sehen, ob sich diese starke Induktion auch in der tetracyclischen Reihe findet.



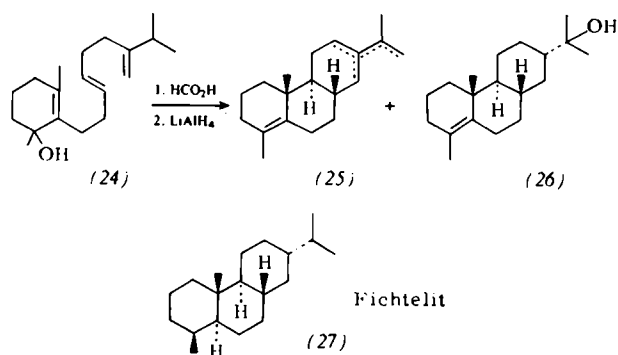
4. Durch Allyl-Kationen geförderte Cyclisierungen

Beispiele für diesen Cyclisierungstyp sind folgende, von Ameisensäure katalysierte Reaktionen^[6]: (16) → (17)^[19], (18) → (19)^[19, 20] und (20) → (21)^[24a]. Die stereospezifische Bildung des *cis*-verknüpften Ringsystems (19) aus (18) war zu erwarten, weil Cyclohexenyl-Kationen mit Nucleophilen vorzugsweise so reagieren, daß eine pseudo-axiale Bindung geschlossen wird [siehe (22) → (23)].

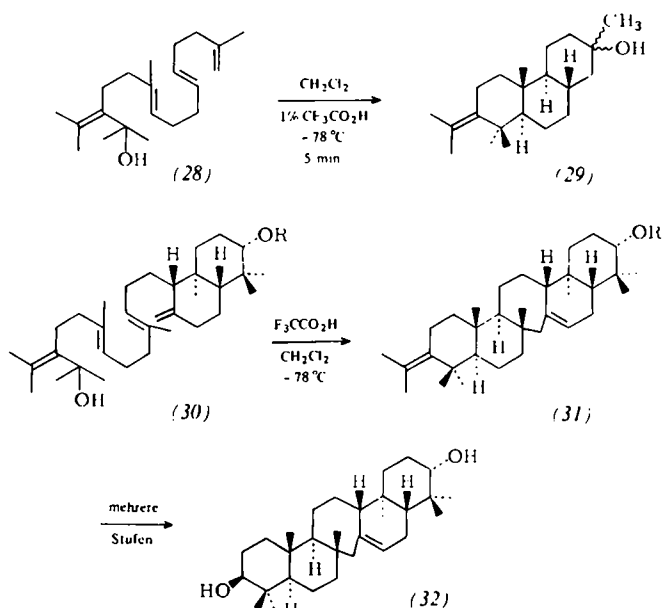


Die durch Allyl-Kationen geförderte Bildung von zwei neuen Ringen ist ein wirkungsvoller Prozeß. So wird das Trienol (24) in kalter Ameisensäure vollständig in ein Gemisch der tricyclischen Produkte (25) und (26) übergeführt. In bezug auf die *trans,trans*-Ringverknüpfung war die Reaktion stereospezifisch, wie sich durch Trennung und säurekatalysierte Umwandlung der Produkte sowie durch Reduktion zum Naturprodukt (±)-Fichtelit (27) zeigen ließ^[21, 6].

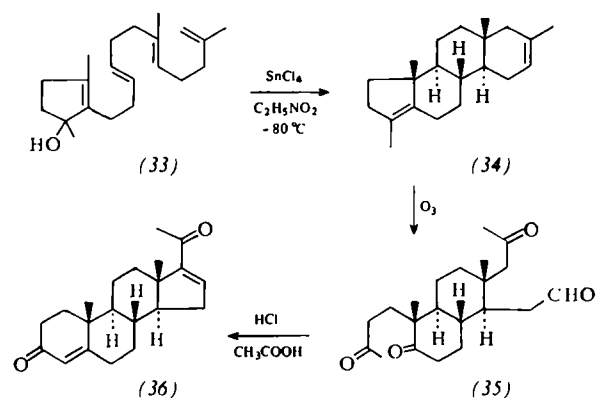
Es folgen Beispiele für die Bildung von drei neuen Ringen. Die Tetramethylallylalkohol-Funktion im Substrat (28) ist ein guter Cyclisierungsinitiator^[22], so daß sich das tricyclische Material (29) schnell und unter äußerst schonenden Bedingungen bildet (52 % Ausbeute). Ein Beispiel dafür, wie mit diesem Initiator die Totalsynthese eines Naturstoffs bewerkstelligt werden kann, ist die Cyclisierung des Tetraenols (30), $R = Si(CH_3)_2-C_4H_9$, bei der sich drei neue Ringe, darunter ein siebengliedriger Kohlenstoffring, bilden. Das Hauptprodukt (31), $R = Si(CH_3)_2-C_4H_9$, konnte durch selektive Oxi-



tion der Isopropylidengruppe mit anschließender Reduktion und Abspaltung der Schutzgruppe in (\pm)-Serratendiol (32), ein pentacyclisches Triterpenoid mit neun Asymmetriezentren, d. h. 256 möglichen Racematen, übergeführt werden^[23].



Die Totalsynthese eines Steroids gelang durch Cyclisierung des Tetraenols (33); dabei betrug die Ausbeute am kristallinen tetracyclischen Kohlenwasserstoff (34) 70%^[24]. Die Ozonolyse von (34) lieferte mit 65% Ausbeute den Triketoaldehyd

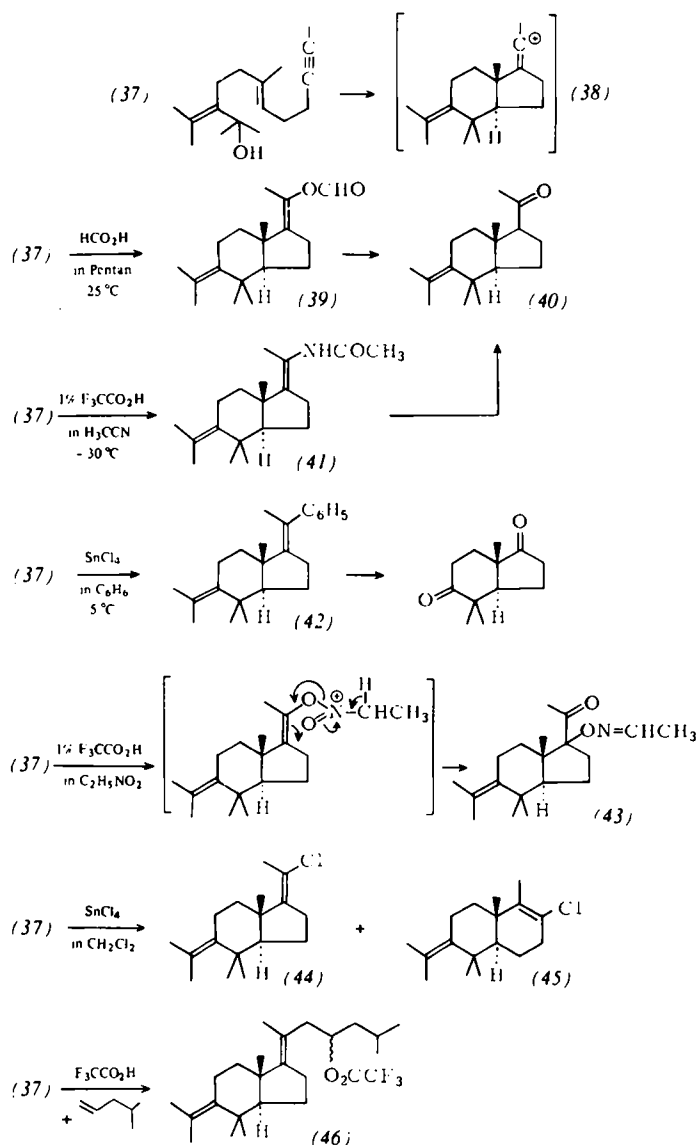


(35), der immer noch die fünf neuen Asymmetriezentren enthält, die sich bei der Cyclisierung gebildet hatten. Verbindung (35) wurde schließlich durch doppelte intramolekulare Aldolcyclodehydratation in (\pm)-16,17-Didehydroprogesteron (36) übergeführt.

5. Cyclisierungen unter Teilnahme von Dreifachbindungen; Bildung fünfgliedriger Ringe

Da fünfgliedrige Ringe in Naturstoffen, besonders in Steroiden (Ring D), häufig vorkommen, bestand ein besonderes Interesse an Systemen, die in biomimetischen Reaktionen zu fünfgliedrigen Ringen cyclisieren. Da CC-Dreifachbindungen in 5,6-Stellung relativ zu einem sich bildenden kationischen Zentrum dazu neigen, fünfgliedrige Ringe zu schließen^[25], prüften wir das Verhalten dieser Bindungen bei Polyen-Cyclisierungsreaktionen. Das Dieninol (37) wurde als Modellsystem gewählt; es cyclisierte tatsächlich leicht unter Säurekatalyse und lieferte in hoher Ausbeute ausschließlich das 6/5-*trans*-verknüpfte Ringsystem^[26]. So bildete sich bei Behandlung von (37) mit Ameisensäure das Enolformiat (39)^[*] in über 90% Ausbeute. Durch Hydrolyse entstand daraus das Keton (40) mit allen strukturellen Merkmalen des C/D-Ringsystems von Progesteron.

Bei der Cyclisierung von (37) muß entweder eine Zwischenstufe oder ein Übergangszustand mit den Eigenschaften des Vinyl-Kations (38) auftreten. Interessanterweise lassen sich

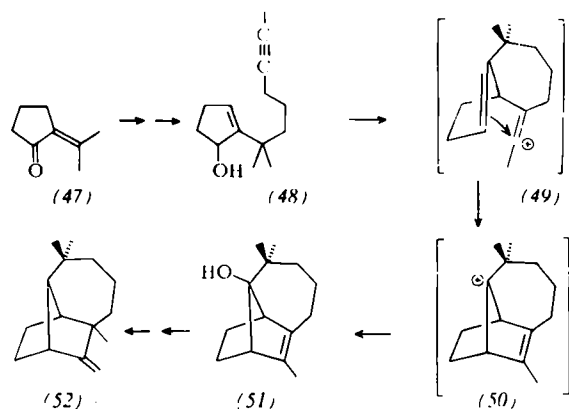


[*] Die Stellung der Substituenten an der Doppelbindung am fünfgliedrigen Ring ist nicht bekannt.

solche Kationen leicht unter äußerst milden Bedingungen (z. B. mit 1 % Trifluoressigsäure in einem Lösungsmittel bei -78°C) aus einem relativ stabilen ditertiären Allyl-Kation erzeugen. Die Energie für diese Umwandlung stammt wahrscheinlich aus der Überführung von π - in σ -Bindungen.

Das Vinyl-Kation (38) erwies sich als ausgesprochen reaktiv. Wenn (38) in Acetonitril als Lösungsmittel hergestellt wurde, reagierte das Nitril als Nucleophil; nach Aufarbeiten des Ansatzes in wässriger Phase konnte das Enamid (41)^[*] isoliert werden^[26]. Wenn wir Zinntetrachlorid in Benzol – ein System, das wir zur Cyclisierung olefinischer Acetale eingesetzt hatten (siehe Abschnitt 3) – zur Cyclisierung verwendeten, wurde Benzol vom Vinyl-Kation abgefangen, und wir erhielten Verbindung (42)^[*]^[27]. Trifluoressigsäure in Nitroäthan – das System der Wahl zur Cyclisierung des Substrats (33) (siehe Abschnitt 4) – bewirkte eine Cyclisierung unter Einbau von Nitroäthan und Bildung der Oxyiminoverbindung (43)^[28]. Ein weiteres Beispiel dieses Cyclisierungstyps wird weiter unten gebracht: (53) \rightarrow (68). Die Cyclisierung mit Zinntetrachlorid in Dichlormethan lieferte ein Gemisch von Vinylchloriden mit fünf- (44)^[*] und sechsgliedrigen Ringen (45)^[29]. Mit Trifluoressigsäure in Dichlormethan bei -78°C bildete sich nur der sechsgliedrige Ring (45), wobei das „umgelagerte“ Vinyl-Kation offensichtlich ein Chlorid-Ion aus dem Lösungsmittel abstrahiert hatte^[30]. Schließlich kann das Vinyl-Kation (38) von einem Alken, z. B. Isohexen, zum Produkt (46)^[*] alkyliert werden, das bereits die Seitenkette des Cholesterins trägt. Vinyl-Kationen können auch intramolekular mit olefinischen Doppelbindungen reagieren^[26]. Ein besonders interessanter Fall wird im folgenden beschrieben.

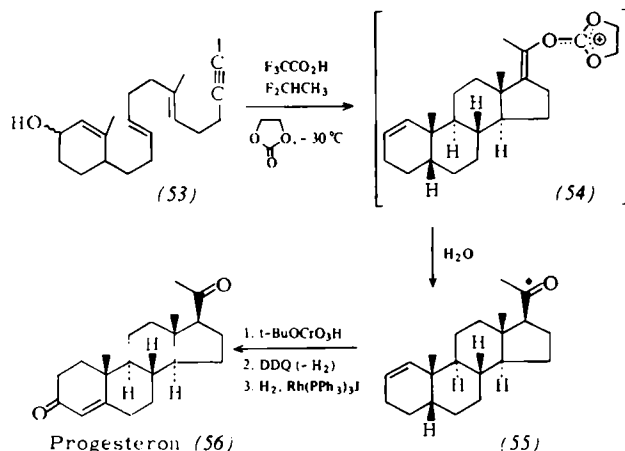
Die Cyclisierung des Cyclopentenols (48), das sich über mehrere Stufen durch konjugierte Addition des Seitenkettenfragments an das ungesättigte Keton (47) herstellen läßt, läuft vermutlich über das Kation (49), das seinerseits mit der Doppelbindung im fünfgliedrigen Ring zum 7-*anti*-norbornenyl-artigen Kation (50) reagiert. Dieses tricyclische Kation wiederum wird durch Zugabe von Wasser während der Aufarbeitung in den kristallinen Alkohol (51) übergeführt. Unter optimalen Bedingungen (CF_3COOH , 0°C , 3 min) beträgt die Ausbeute der Reaktion (48) \rightarrow (51) 75%. Die Struktur des Alkohols (51) wurde durch seine mehrstufige Umwandlung in



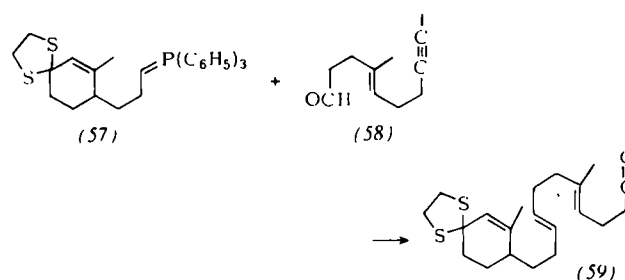
das Naturprodukt Longifolen (52) bewiesen, das auf diese Weise mit 21% Gesamtausbeute aus 2-Isopropylidencyclopentanone (47) hergestellt wurde^[31].

[*] Die Stellung der Substituenten an der Doppelbindung am fünfgliedrigen Ring ist nicht bekannt.

Wir wenden unsere Aufmerksamkeit nun der Totalsynthese von Steroiden durch biomimetische Cyclisierungen von Polyenen mit einer Dreifachbindung zu. Das Trieninol (53) schien ein erfolgversprechendes Substrat für Cyclisierungen zu sein, die direkt das Steroidgerüst ergeben sollten. Tatsächlich wurde diese Verbindung unter den angegebenen Bedingungen in 65 % Ausbeute in das Pregnenon (55) übergeführt, das sich wiederum leicht in Progesteron (56) umwandeln ließ^[32]. Dem Cyclisierungsgemisch wurde Äthylencarbonat zugesetzt, das als Nucleophil zum Abfangen des Vinyl-Kations, möglicherweise in Form des stabilisierten Kations (54), dienen sollte.



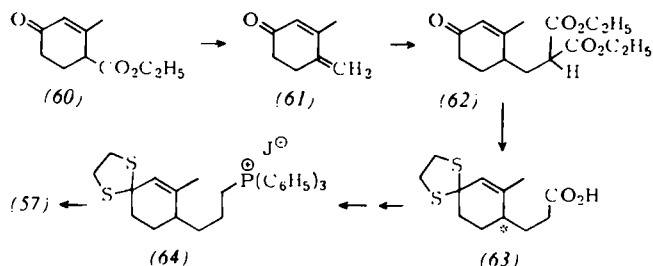
Bis hierher haben wir die Synthese der Substrate für die Cyclisierungsreaktionen außer Acht gelassen. Wir befassen uns nun mit der Herstellung des Trieninols (53)^[33]. Hierzu wurden Synthesen für das Phosphoran (57) und den Aldehyd (58) entwickelt, die in der Schlüsselreaktion, einer Wittig-Kondensation, miteinander umgesetzt wurden. Wir benutzten die Modifikation der Wittig-Reaktion nach Schlosser, um eine *trans*-Doppelbindung im Produkt (59) zu erzeugen. Die Überführung der Verbindung (59) in das Substrat (53) bestand in der Hydrolyse des Thioketals zum ungesättigten Keton, das mit Lithiumtetrahydridoaluminat reduziert wurde.



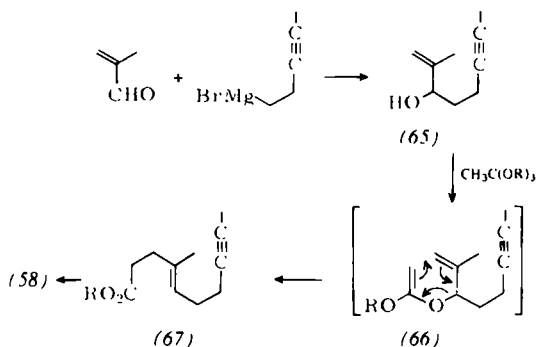
Das Phosphoniumsalz (64), das wir zur Herstellung des Phosphorans (57) brauchten, wurde aus dem handelsüblichen Hagemann-Ester (60) hergestellt. Die Überführung in das Äthylenketal, die anschließende Reduktion mit Lithiumtetrahydridoaluminat und die Säurehydrolyse, die auch die Dehydratation bewirkte, ergaben das Dienon (61). Diese Verbindung reagierte mit Malonester in einer 1,6-Michael-Addition zum Ketodiester (62), der durch hydrolytische Decarboxylierung und Reaktion mit Äthandithiol in die Thioketalsäure (63) überging. Diese Säure besitzt ein Asymmetriezentrum (durch das Sternchen angedeutet) und konnte mit optisch aktivem α -Methylbenzylamin in die (+)- und die (-)-Form

zerlegt werden. Die Verwendung von (+)-(63) führte zu (+)-(56), das mit natürlichem Progesteron identisch war.

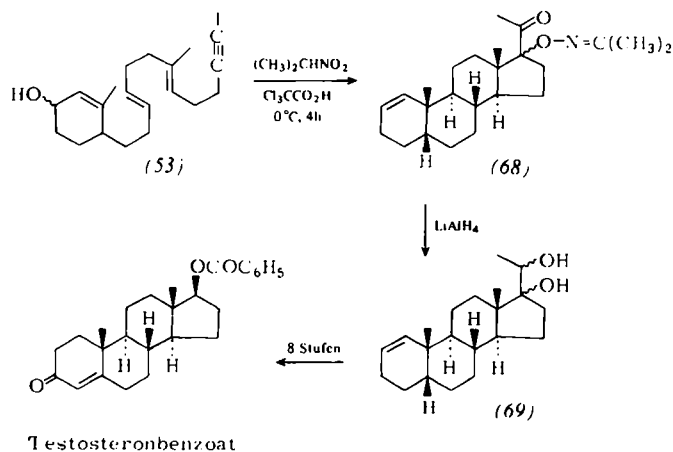
Der Aldehyd (58) wurde auf mehreren Wegen synthetisiert, von denen einer mit der Addition von 3-Pentynyl-magnesiumbromid an Methacrolein begann. Der entstehende substituierte



Allylalkohol (65) wurde mit Äthyl- (oder Methyl-)orthoacetat erwärmt, das 5 % Propionsäure enthält, wobei eine stereospezifische Orthoacetat-Claisen-Reaktion unter intermediärer Bildung des Ketenacetals (66) stattfand^[34]. Der resultierende Eninsäureester (67) wurde in über 90 % Ausbeute erhalten, die Doppelbindung lag zu mehr als 98 % in der *trans*-(*E*-)Form vor.

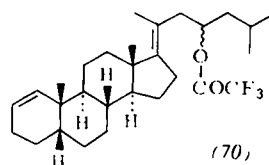


Bei anderen Cyclisierungsversuchen wurde das Trieninol (53) mit Trichloressigsäure in 2-Nitropropan behandelt und lieferte, analog zur Bildung von (43) (s. o.), die Oxyiminoverbindung (68)^[28]. Dieses Produkt wurde durch Hydrogenolyse mit Lithiumtetrahydridoaluminat in das Diol (69) übergeführt, das dann mit Perjodat in die 17-Ketoverbindung und schließlich in Testosteronbenzoat umgewandelt wurde^[35].

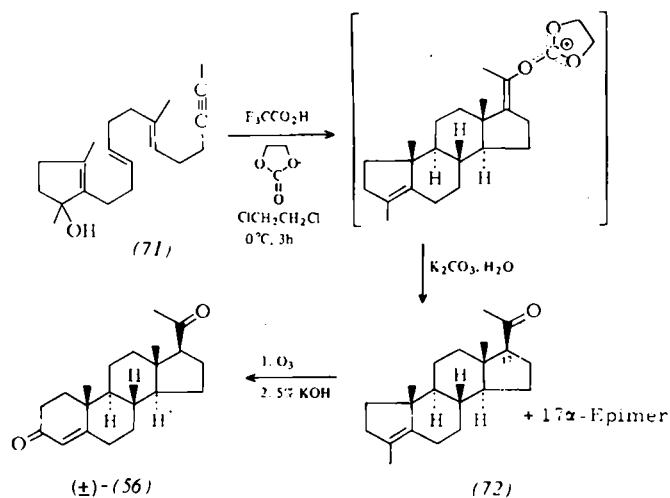


Bei Behandlung des Trieninols (53) mit Trifluoressigsäure in 1,1-Difluoräthan und Isohexen bei -60°C reagierte das entstehende Vinyl-Kation mit dem Olefin (s. o.) zum Addukt

(70) (30 % Ausbeute)^[36]. Die Konstitution dieses Produkts ließ sich durch Umwandlung in eine Substanz beweisen, die aus einem natürlichen Steroid gewonnen worden war.

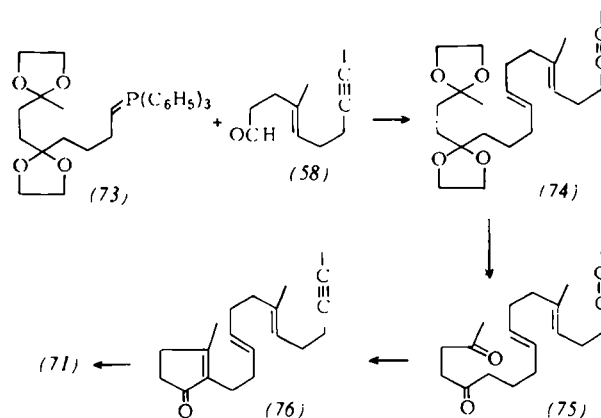


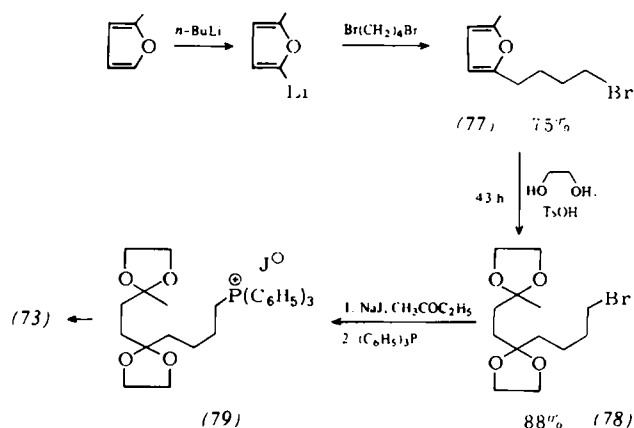
Eine weitere Verbindung, die sich bei der Synthese von Steroiden bewährt hat, ist das Cyclopentenol (71), das mit 71 % Ausbeute zum kristallinen Keton (72) cyclisiert^[26b]. Durch Umwandlung dieses Produkts durch Ozonolyse mit anschließender intramolekularer Aldolkondensation (s. o.) erhielten wir (\pm)-Progesteron (56) mit über 80 % Ausbeute.



Die Synthese des Cyclopentenols (71) gelang durch Wittig-Schlosser-Kondensation des Aldehyds (58) (Synthese s. o.) mit dem Phosphoran (73) nach dem angegebenen Reaktionsschema. Das Produkt (74) wurde zum Diketon (75) hydrolysiert, das seinerseits durch Basekatalyse zu einer Cyclodehydratation veranlaßt wurde und dabei das ungesättigte Keton (76) ergab. (76) reagierte mit Methylolithium zum Substrat (71).

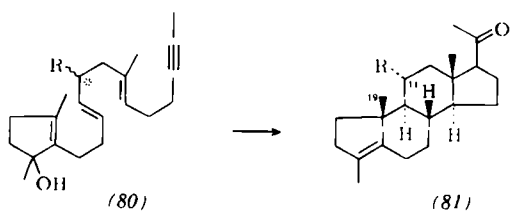
Das Phosphoniumsalz (79), das zur Herstellung des Phosphorans (73) gebraucht wurde, synthetisierten wir wie angegeben. Besonders interessant ist die Spaltung des Furanringes





im Alkylierungsprodukt (77) unter den Bedingungen der Ketalisierung; dabei entsteht das Diketalbromid (78).

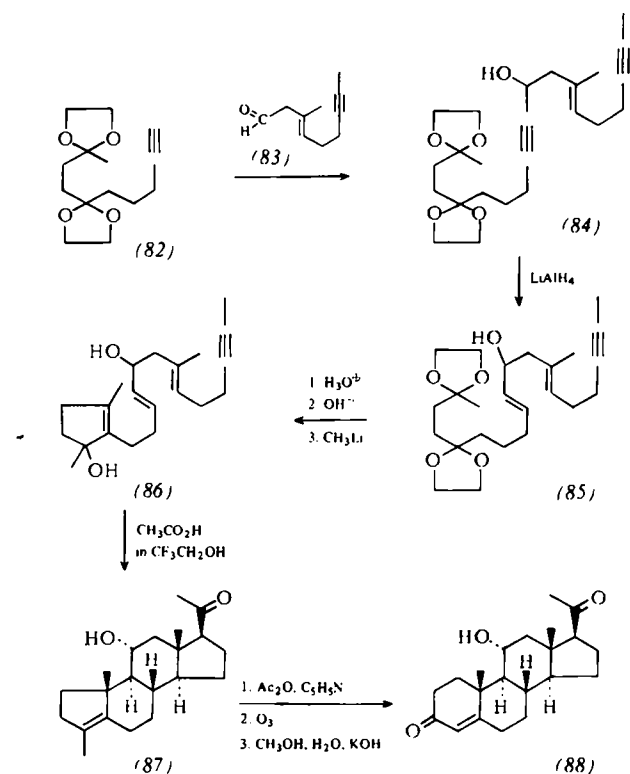
Die Cyclisierung von Substraten des Typs (80) ergab nur die 11 α -substituierten^[1] Produkte (81), wahrscheinlich weil im Übergangszustand, der zu 11 β -Epimeren führen würde, starke nichtbindende Wechselwirkungen vom 1,3-diaxialen Typ auftreten, z. B. zwischen dem in 11 β -Stellung einschwenkenden Substituenten R und der C-19-Methylgruppe. Bei den Verbindungen (80), R = CH₃^[137], CH₂-CCl=CH₂^[137] oder CH₂-CH=CH₂^[137], lief die Reaktion (80) \rightarrow (81) langsamer ab und erforderte schärfere Bedingungen als bei (80), R = H, ergab aber nur *eine* stereoisomere Form der Produkte (87) in 50–60% Ausbeute. Die ausschließliche Bildung des 11 α -Epimers bei der Cyclisierung zeigte, daß die Reaktion unter vollständiger asymmetrischer Induktion stand. So sollte, wenn das Substrat (80) nur in einer enantiomeren Form in bezug auf das asymmetrische Kohlenstoffatom mit der Gruppe R vorliegt, optisch reines Produkt (81) erhalten werden. Vorläufige Versuche mit teilweise in Enantiomere zerlegtem Substrat (80), R = CH₂-CH=CH₂, ergaben bei der Cyclisierung tatsächlich optisch aktive tetracyclische Produkte, deren enantiomere Reinheit allerdings noch unbekannt ist^[38].



Die Cyclisierung (86) \rightarrow (87)^[139] läuft offenbar noch langsamer ab als die oben erwähnten Reaktionen und benötigt noch schärfere Bedingungen, vielleicht weil die Nucleophilie der disubstituierten olefinischen Doppelbindung durch den negativen induktiven Effekt der allylischen Hydroxylgruppe abgeschwächt ist. Die bisher höchste Ausbeute an einem 11 α -hydroxylierten tetracyclischen Produkt beträgt 40%^[140]. Selbst auf diese Weise ergab sich ein recht brauchbarer Weg zur Totalsynthese von Cortison aus (82)^[139].

Der Aldehyd (83) wurde durch Umsetzung des substituierten Allylalkohols (65) mit Thionylchlorid hergestellt, wobei unter Allylverschiebung ein Chlorid entstand, das seinerseits mit dem Anion von Dithian kondensiert wurde. Die Hydrolyse des Produkts lieferte den Aldehyd (83). Das Diketalacetylen

(82) entstand durch Reaktion von Lithiumacetylid mit dem niedrigeren Homologen des Diketallbromids (78). Die Umwandlung des tetracyclischen Produkts (87) in 11 α -Hydroxyprogesteron (88) lief über die Oxidations-Cyclodehydrations-Sequenz ab, die oben beschrieben ist [(71) \rightarrow (56)]. Die



Substanz (88) ist ein bekanntes Zwischenprodukt der kommerziellen Synthese (ca. 50% Gesamtausbeute) von Hydrocortisonacetat. Obwohl wir die Ausbeuten einiger Schritte noch nicht optimiert haben, beträgt die Gesamtausbeute an (88), wenn man von Methacrolein und 2-Methylfuran ausgeht und die Synthese über 16 Stufen führt, zur Zeit 9.6%. Derzeit untersuchen wir die Herstellung und Cyclisierung der optisch reinen Form des Substrates (86).

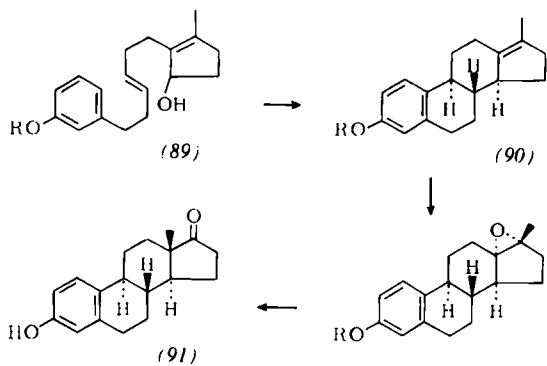
6. Bemerkungen zum Mechanismus der Polyencyclisierungen

Die Frage nach dem Mechanismus der stereospezifischen kationischen Cyclisierungen, seien sie enzymatisch oder biomimetisch, ist noch unbeantwortet. Einerseits wurde gezeigt, daß das intermediäre Auftreten von partiell cyclisierten (klassischen oder überbrückten) Kationen mit dem beobachteten stereochemischen Verlauf solcher Cyclisierungen im Einklang steht^[141]. Andererseits bietet ein konzertierter Prozeß, bei dem sich alle neuen CC-Bindungen gleichzeitig bilden, eine ebenso befriedigende Erklärung für die experimentellen Befunde. Es gibt kaum direkte Hinweise, um zwischen dem „stufenweisen“ und dem „synchronen“ Mechanismus zu unterscheiden; die Argumente für den zweiten Mechanismus sind allerdings etwas gewichtiger.

Man hat durch Inkorporationsversuche mit Deuterium experimentell gezeigt, daß manche enzymatischen^[142] und biomimetischen^[143] Polyencyclisierungen nicht über partiell cyclisierte olefinische Zwischenstufen ablaufen, die erneut proto-

[*] Steroid-Numerierung.

Kinetische Versuche zur Solvolyse einer Reihe substituierter Dienyl-*p*-nitrobenzolsulfonate vom Typ (3) sowohl in Essigsäure^[44] als auch in Trifluoräthanol^[45] ergaben, daß die Solvolysengeschwindigkeit etwas steigt, wenn die Vinyl-Wasserstoffatome der endständigen olefinischen Doppelbindung durch Methylgruppen ersetzt sind. Diese Effekte sind eine notwendige, aber keine hinreichende Bedingung für den Synchronmechanismus. Weitere Befunde, die für den Synchronmechanismus sprechen, werden im folgenden angeführt.



Im Zusammenhang mit der Totalsynthese von Östron (91) aus (89)^[46] unternahmen wir eingehende Versuche zum entscheidenden Schritt, der durch Lewis-Säuren katalysierten biomimetischen Cyclisierung (89) → (90), die mit hoher Ausbeute abläuft. Neben dem Produkt (90) bildete sich in geringer Menge ein Isomer, das durch *ortho*- statt durch *para*-Cyclisierung relativ zur Gruppe OR entsteht. Das *para/ortho*-Verhältnis variierte in Abhängigkeit von der Art der allylischen Abgangsgruppe im Substrat^[47]. Bei (89) mit freier Hydroxylgruppe betrug das Verhältnis 8,4:1, wenn Trimethylsilyloxy die Abgangsgruppe war, nur 2,6:1. Der Einfluß der Abgangsgruppe wird also bei der Bindungsbildung zwischen Benzolring und innerer olefinischer Doppelbindung „erfüht“, was für einen Synchronprozeß spricht. Außerdem nahm die Cyclisierungsgeschwindigkeit des Substrats (89), das Gruppen wie CH₃, H und CF₃ statt OR am Benzolring trug, mit zunehmender Elektronegativität dieser Gruppen ab^[47]. Auch diese Befunde stehen im Einklang mit einem Synchronprozeß. Obwohl die Hinweise für einen Synchronprozeß im Fall der Cyclisierung (89) → (90) stark sind, ist damit keineswegs bewiesen, daß alle kationischen Polyencyclisierungen synchron ablaufen.

Die säurekatalysierte biomimetische Cyclisierung offenkettiger Polyene ist eine erfolgversprechende synthetische Methode zur stereospezifischen Bildung polycyclischer Systeme. Sowohl Acetal- als auch Allylalkohol-Funktionen sind gute Initiatoren für solche Cyclisierungen, während endständige Methylacetylengruppen besonders nützliche Terminatoren sind, die ausschließlich zu fünfgliedrigen Ringen führen. Auf diese Weise gelingt die Totalsynthese des Steroidgerüsts in einem einzigen Schritt aus einem Substrat, das nur einen Ring enthält.

Mein besonderer Dank gilt meinen zahlreichen Mitarbeitern, die viele wesentliche Beiträge zur Planung dieser Forschungsvorhaben geleistet und sie in eigener Verantwortung in die Praxis übertragen haben. Ich möchte auch den National Institutes of Health und der National Science Foundation danken, die den größten Teil der Finanzierung unseres Programms übernommen haben.

- [1] Siehe u. a. a) N. Anand, J. S. Bindra u. S. Ranganathan: Art in Organic Synthesis. Holden-Day, San Francisco 1970; b) A. A. Akhrem u. Y. A. Titov: Total Steroid Synthesis. Plenum Press, New York 1970; c) S. E. Danishefsky u. S. Danishefsky: Progress in Total Synthesis. Appleton-Century-Crofts Div. of Meredith Corp., New York 1971, Bd. 1; d) J. ApSimon: The Total Synthesis of Natural Products. Wiley, New York 1973, Bd. 2; e) K. Nakanishi, T. Goto, S. Ito, S. Notore u. S. Nozoe: Natural Products Chemistry. Academic Press, New York 1974, Bd. 1.
- [2] R. B. Clayton, Quart. Rev. Chem. Soc. 19, 168 (1965).
- [3] a) G. Stork u. A. W. Burgstahler, J. Am. Chem. Soc. 77, 5068 (1955); b) P. A. Stadler, A. Eschenmoser, H. Schinz u. G. Stork, Helv. Chim. Acta 40, 2191 (1957).
- [4] A. Eschenmoser, L. Ruzicka, O. Jeger u. D. Arigoni, Helv. Chim. Acta 38, 1890 (1955).
- [5] a) E. E. van Tamelen, J. D. Willet, R. B. Clayton u. K. E. Lord, J. Am. Chem. Soc. 88, 4752 (1966); b) E. J. Corey, W. E. Russey u. P. R. Ortiz de Montellano, *ibid.* 88, 4750 (1966).
- [6] Detailliertere Übersicht siehe W. S. Johnson, Acc. Chem. Res. 1, 1 (1968).
- [7] P. A. Stadler, A. Nechvtal, A. J. Frey u. A. Eschenmoser, Helv. Chim. Acta 40, 1373 (1957).
- [8] A. Eschenmoser, D. Felix, M. Gut, J. Meier u. P. Stadler in G. E. W. Wolstenholme u. M. O'Connor: Ciba Foundation Symposium on the Biosynthesis of Terpenes and Sterols. Churchill, London 1959.
- [9] a) E. E. van Tamelen, Acc. Chem. Res. 3, 361 (1970); b) 8, 152 (1975).
- [10] M. Julia, Acc. Chem. Res. 4, 386 (1971), und spätere Arbeiten.
- [11] W. A. Smit, A. V. Semenovskiy u. V. F. Kucherov, Tetrahedron Lett. 1964, 2299, und spätere Arbeiten.
- [12] W. S. Johnson u. R. Owyang, J. Am. Chem. Soc. 86, 5593 (1964).
- [13] a) W. S. Johnson, D. M. Bailey, R. Owyang, R. A. Bell, B. Jacques u. J. K. Crandall, J. Am. Chem. Soc. 86, 1959 (1964); b) W. S. Johnson u. J. K. Crandall, J. Org. Chem. 30, 1785 (1965).
- [14] W. S. Johnson u. R. B. Kinnel, J. Am. Chem. Soc. 88, 3861 (1966).
- [15] a) W. S. Johnson, A. van der Gen u. J. J. Swoboda, J. Am. Chem. Soc. 89, 170 (1967); b) A. van der Gen, K. Wiedhaup, J. J. Swoboda, H. C. Dunathan u. W. S. Johnson, *ibid.* 95, 2656 (1973).
- [16] G. D. Abrams, W. R. Bartlett, V. A. Fung u. W. S. Johnson, Bioorg. Chem. 1, 243 (1971).
- [17] a) W. S. Johnson, K. Wiedhaup, S. F. Brady u. G. L. Olson, J. Am. Chem. Soc. 90, 5277 (1968); b) 96, 3979 (1974).
- [18] W. S. Johnson, C. A. Harbert u. R. D. Stipanovic, J. Am. Chem. Soc. 90, 5279 (1968).
- [19] W. S. Johnson, W. H. Lunn u. K. Fuzzi, J. Am. Chem. Soc. 86, 1972 (1964).
- [20] W. S. Johnson u. K. E. Harding, J. Org. Chem. 32, 478 (1967).
- [21] a) W. S. Johnson, N. P. Jensen u. J. Hooz, J. Am. Chem. Soc. 88, 3859 (1966); b) W. S. Johnson, N. P. Jensen, J. Hooz u. E. J. Leopold, *ibid.* 90, 5872 (1968).
- [22] W. S. Johnson u. T. K. Schaaf, Chem. Commun. 1969, 611.
- [23] G. D. Prestwich u. J. N. Labovitz, J. Am. Chem. Soc. 96, 7103 (1974).
- [24] a) W. S. Johnson, M. F. Semmelhuch, M. U. S. Sultanbawa and L. A. Dolak, J. Am. Chem. Soc. 90, 2994 (1968); b) W. J. Johnson, T.-I. Li, C. A. Harbert, W. R. Bartlett, T. R. Herrin, B. Staskun u. D. H. Rich, *ibid.* 92, 4461 (1970).
- [25] W. D. Clossen u. S. A. Roman, Tetrahedron Lett. 1966, 6015; P. E. Peterson u. R. J. Kunt, J. Am. Chem. Soc. 91, 4521 (1969); siehe auch P. T. Lansbury u. G. E. DuBois, Chem. Commun. 1971, 1107, und spätere Arbeiten.

- [26] a) W. S. Johnson, M. B. Gravestock, R. J. Parry, R. F. Myers, T. A. Bryson u. D. H. Miles, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 4330 (1971); b) W. S. Johnson, M. B. Gravestock u. B. E. McCurry, *ibid.* 93, 4332 (1971).
- [27] M. B. Gravestock u. W. S. Johnson, unveröffentlichte Beobachtungen.
- [28] D. R. Morton, M. B. Gravestock, R. J. Parry u. W. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 4417 (1973).
- [29] W. S. Johnson, M. B. Gravestock u. W. G. Haag, III, unveröffentlichte Beobachtungen.
- [30] W. S. Johnson, M. B. Gravestock, R. J. Parry u. D. A. Okorie, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 8604 (1972).
- [31] R. A. Volkmann, G. C. Andrews u. W. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 4777 (1975).
- [32] B. E. McCurry, R. L. Markezich u. W. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 4416 (1973).
- [33] R. L. Markezich, W. E. Willy, B. E. McCurry u. W. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 4414 (1973).
- [34] W. S. Johnson, T. J. Brocksom, P. Loew, D. H. Rich, L. Werthemann, R. A. Arnold, T.-t. Li u. D. J. Faulkner, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 4463 (1970).
- [35] D. R. Morton u. W. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 4419 (1973).
- [36] W. S. Johnson u. C. Pietruszewski, unveröffentlichte Beobachtungen.
- [37] W. S. Johnson u. G. DuBois, unveröffentlichte Beobachtungen.
- [38] W. S. Johnson, B. Gunem u. R. K. Muller, unveröffentlichte Beobachtungen.
- [39] W. S. Johnson, S. Escher u. B. W. Metcalf, unveröffentlichte Beobachtungen.
- [40] J. G. Calzada u. W. S. Johnson, unveröffentlichte Beobachtungen.
- [41] Siehe u.a. W. S. Johnson, *Trans. N. Y. Acad. Sci.* 29, 1001 (1972); K. E. Harding, *Bioorg. Chem.* 2, 248 (1973).
- [42] T. T. Chen u. K. Block, *J. Am. Chem. Soc.* 78, 1516 (1956); *J. Biol. Chem.* 226, 931 (1957).
- [43] K. E. Harding, E. J. Leopold, A. M. Hudrik u. W. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* 96, 2540 (1974).
- [44] W. S. Johnson u. H. D. Doshan, unveröffentlichte Beobachtungen. Siehe H. D. Doshan, Ph. D.-Dissertation, Stanford University 1967.
- [45] C. D. Sargent, G. D. Prestwich u. W. S. Johnson, unveröffentlichte Beobachtungen. Siehe G. D. Prestwich, Ph. D.-Dissertation, Stanford University 1974.
- [46] P. A. Bartlett u. W. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 7501 (1973).
- [47] P. A. Bartlett, J. I. Brauman, W. S. Johnson u. R. A. Volkmann, *J. Am. Chem. Soc.* 95, 7502 (1973).

Anwendungen sechsgliedriger heteroaromatischer Betaine in der Synthese^[1]

Von Nicholas Dennis, Alan R. Katritzky und Yoshito Takeuchi^[*]

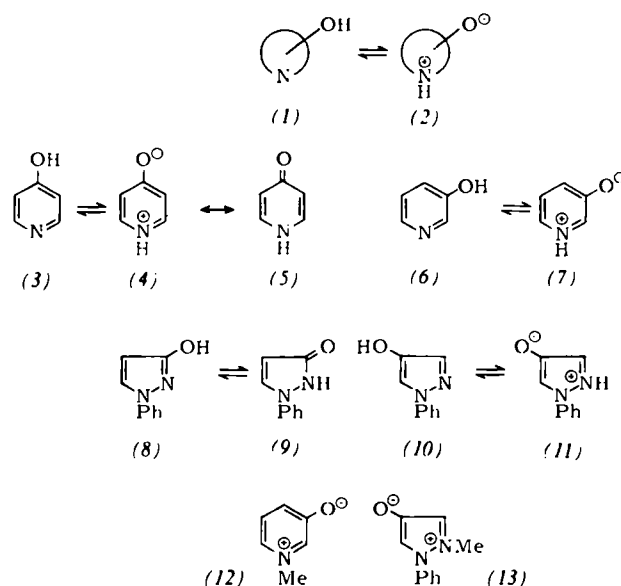
Neue synthetische Methoden (14)

Die Cycloadditionen von 3-Hydroxy-1-methylpyridiniumbetainen an elektronenarme Olefine wurden auf Verbindungen ausgedehnt, die anstelle der Methylgruppe andere Substituenten in 1-Stellung tragen. Resonanztheoretische und quantenchemische Betrachtungen führten zum besseren Verständnis bekannter Befunde und zur Voraussage neuer Reaktionen. Beschrieben werden u.a. thermische Additionen von 2 π - und 6 π -Elektronensystemen an die 2,6-Position und von 4 π -Elektronensystemen an die 2,4-Position. Die Cycloaddukte sind als Synthesebausteine hochinteressant.

1. Einleitung^[***]

Unser Interesse an heteroaromatischen Betainen wurde durch die Beschäftigung mit der Tautomerie von Heterocyclen geweckt^[2]. Stickstoffhaltige Heterocyclen mit einer Hydroxylgruppe (1) stehen im tautomeren Gleichgewicht mit der Form (2) mit protoniertem Stickstoff. (2) ist als Zwitterion formuliert; solche Zwitterionen (4) sind gelegentlich, zum Beispiel bei 4-Pyridinol (3), Resonanzstrukturen von Carbonylverbindungen, hier 4-Pyridon (5). Befindet sich die Hydroxylgruppe in β -Position zum Stickstoff, wie im 3-Pyridinol (6), so muß die tautomere Form (7) als Betain geschrieben werden. Bei fünfgliedrigen Ringen ist es ähnlich; 3-Hydroxypyrazole (8) sind den 3-Pyrazolonen (9) tautomer, während 4-Hydroxypyrazole (10) zwitterionische Tautomere (11) besitzen. Werden nun die Stickstoff-Protonen der Tautomere (7) und (11) durch Methyl ersetzt, so erhalten wir echte heteroaromatische Betaine (12) bzw. (13).

Heteroaromatische Betaine mit fünfgliedrigen Ringen sind als mesoionische Verbindungen bekannt und wurden intensiv erforscht^[3]. Zu ihren interessantesten Reaktionen gehört, daß sie als 1,3-Dipole mit einer Vielzahl von Dipolarophilen 1,3-dipolare Additionen eingehen^[4]. Sehr viel weniger ist über die



[*] Prof. Dr. A. R. Katritzky, Dr. N. Dennis und Dr. Y. Takeuchi [**]
School of Chemical Sciences, University of East Anglia
Norwich, NR4 7TJ (England)

[**] Gegenwärtige Adresse: Department of Chemistry, College of General Education, University of Tokyo (Japan)

[***] An Abkürzungen werden verwendet: Me = Methyl, Et = Äthyl, Ph = Phenyl