

Natürlich vorkommende Terpen-Derivate, 306¹⁾

Synthese eines Furansequiterpens aus *Eumorphia prostata*

Ferdinand Bohlmann* und Lothar Fiedler

Institut für Organische Chemie, Technische Universität Berlin,
Straße des 17. Juni 135, D-1000 Berlin 12

Eingegangen am 5. Mai 1980

Ausgehend von 5-Methyl-2-cyclohexen-1-on (1) werden über das Zwischenprodukt 4 die Cyclopentancarbaldehyde 5 und 6 synthetisiert. Wittig-Reaktion führt zu den epimeren Nitrilen 7 und 8, die nach Überführung in die Aldehyde 9 und 10 durch Reaktion mit β -Furyllithium die Carbinole 11 und 12 liefern. Mangandioxid-Oxidation gibt die Ketone 13 und 14, deren spektroskopischen Daten mit denen der Naturstoffe übereinstimmen.

Naturally Occurring Terpene Derivatives, 306¹⁾

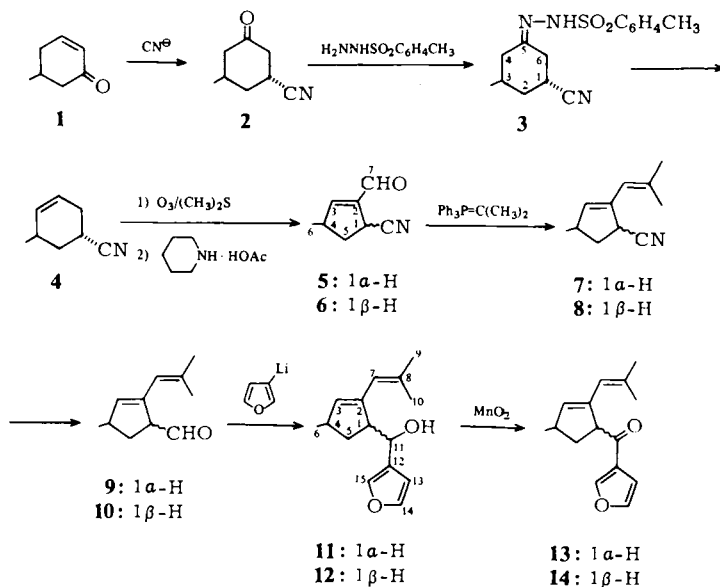
Synthesis of a Furan Sesquiterpene from *Eumorphia prostata*

Starting with 5-methyl-2-cyclohexen-1-one (1) through the intermediate 4 the cyclopentene carbaldehydes 5 and 6 were synthesized. Wittig reaction led to the epimeric nitriles 7 and 8, which after conversion to the aldehydes 9 and 10 on reaction with β -furyllithium afforded the carbinols 11 and 12. Manganese dioxide oxidation yielded the ketones 13 and 14, their spectral data being in agreement with those of the natural compounds.

Aus der in Südafrika heimischen *Eumorphia prostata* (Compositae) haben wir neben anderen Verbindungen Furansequiterpene mit anomalem C-Gerüst isoliert²⁾. Wegen der geringen Substanzmenge war jedoch eine eindeutige Klärung der Konstitutionen nicht möglich. Für eine dieser Verbindungen, die als Epimeren-Gemisch vorlag, haben wir die Formeln 13 bzw. 14 vorgeschlagen. Eine Klärung durch Synthese war jedoch wünschenswert.

Ausgehend von 5-Methyl-2-cyclohexen-1-on (1)³⁾ erhält man durch Addition von HCN in guter Ausbeute sterisch einheitlich das Nitril 2, wenn man 1 in Benzol in Gegenwart von Aliquat 366 (= Tricaprylmethylammoniumchlorid techn., C₁₀-Reste z. T. C₈ und C₉) als Phasen-Transfer-Katalysator mit Acetoncyanhydrin und katalytischen Mengen Kaliumcyanid umsetzt. Die weitgehend regiospezifische Überführung von 2 in das Cyclohexen-Derivat 4 gelingt am besten über das Tosylhydrazon 3 (vgl. Lit.⁴⁾). Durch Umsetzung von 5 und 6, die nach Ozonolyse und anschließender Aldolkondensation aus 4 erhalten werden, mit dem Ylen aus Isopropyltriphenylphosphoniumbromid erhält man die Nitrile 7 bzw. 8, deren Stereochemie ebenfalls aus den Kopplungen, insbesondere die für 5-H, abgeleitet werden kann (s. Tabelle). Die direkte Umsetzung von 7 bzw. 8 mit 3-Furyllithium zu 13 bzw. 14 gelingt jedoch nicht, wahrscheinlich ist die Nitrilgruppe nicht reaktiv genug, um bei der niedrigen Temperatur, die zur Vermeidung der Isomerisierung in 2-Furyllithium notwendig ist, zu reagieren.

Chem. Ber. 114 (1981)



Wir haben daher die Nitrile 7 und 8 mit Diisobutylaluminiumhydrid in die Aldehyde 9 und 10 übergeführt, wobei es gleichgültig ist, welches Stereoisomere man einsetzt. Offenbar erfolgt während der Reaktion eine Epimerisierung an C-1. Wegen der Instabilität der Aldehyde mußte auf eine Trennung verzichtet werden. Die direkte Umsetzung mit 3-Furyllithium liefert die trennbaren Carbinole 11 und 12. Hier ist mit Hilfe des ^1H -NMR-Spektrums die Stereochemie an C-1 nicht eindeutig zu klären. Erst nach Mangandioxid-Oxidation ist eine klare Zuordnung möglich. Da 12 nur 14 liefert, ist dadurch indirekt die Konfiguration von 12 und damit auch die von 11 geklärt, das bei der Oxidation neben 13 offenbar durch Epimerisierung auch 14 liefert. Die Konfiguration von 14 folgt aus den ^1H -NMR-Daten, wobei wiederum die Kopplungen für 5-H wichtig sind (s. Tabelle). Bei dem Naturstoff liegt ebenfalls ein Epimeren-Gemisch vor. Hauptprodukt ist 13. Die spektroskopischen Daten, insbesondere die ^1H -NMR-Daten, stimmen überein mit denen der synthetisch dargestellten Racemate.

Dem ERP-Sondervermögen danken wir für die Förderung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

^1H -NMR: Bruker WH 270, TMS als innerer Standard. – IR: Beckman IR 9, CCl_4 . – MS: Varian MAT 711. – Säulenchromatographie (SC): SiO_2 . – Dünnschichtchromatographie (DC): SiO_2 , GF 254. Als Laufmittel dienten Ether/Petrolether (Sdp. 30–60°C)-Gemische (= E/PE).

3-Methyl-5-oxocyclohexan-1-carbonitril-tosylhydrazon (3): 2.2 g (20 mmol) 5-Methyl-2-cyclohexen-1-on (1)³⁾ in 14 ml absol. Benzol erwärmte man 6 h mit 2.0 g Acetoncyanhydrid, 130 mg KCN und 30 mg Aliquat 366 (Fluka) zum Sieden. Nach Eindampfen i. Vak. destillierte man den Rückstand, Sdp. 100°C/1 Torr (Kugelrohr, Badtemp.), Ausb. 2.3 g (84%) 2. 9.5 g (69 mmol) 2 rührte man 1 h bei Raumtemp. in 200 ml Ethanol mit 12.9 g (69 mmol) Tosylhydrazid. Das ausge-

fallene Hydrazon **3** wurde mit Ether gewaschen und i. Vak. getrocknet; farblose Kristalle, Schmp. 190 °C, Ausb. 18.5 g (88%). – ¹H-NMR (CDCl₃): m δ = 3.06 (1-H); m 2.00 (2α-H); ddd 1.57 (2β-H, *J* = 14, 10, 4 Hz); m 2.00 (3-H); m 2.59 (4α-H); ddd 1.72 (4β-H, *J* = 14, 10, 1); m 2.59 (6α-H); m 2.43 (6β-H); d 0.98 (3-CH₃, *J* = 7); d 7.83, d 7.32 (*J* = 8); s 2.42 (Tolyl). – IR (CHCl₃): 3230 (NH); 2230 (CN); 1600 (C=C); 1340 (RSO₂N<) cm⁻¹. – MS: *m/e* (rel. Int. %) = 305 (4) (M⁺); 150 (9) (M – SO₂C₇H₇); 121 (7) (150 – [•]N₂H); 95 (100) (121 – [•]CN).

C₁₅H₁₉N₃O₂S (305.3) Ber. C 58.99 H 6.27 N 13.76 Gef. C 59.29 H 6.26 N 13.88

5-Methyl-3-cyclohexen-1-carbonitril (4): 47.8 g (0.157 mol) **3** in 250 ml absol. Diglyme rührte man mit 8.5 g Natriummethylat und erwärmte langsam auf 160 °C. Nach ca. 20 min. Erhitzen war die lebhaft Gasentwicklung beendet. Nach Erkalten verdünnte man mit Wasser und isolierte das gebildete Nitril durch Wasserdampfdestillation; farbloses Öl, Sdp. 82 °C/0.03 Torr, Ausb. 10 g (53%). – IR: 2240 (C≡N); C=C 1620 cm⁻¹. – MS: M⁺ *m/e* = 121 (65); 106 (88) (M – [•]CH₃); 94 (88) (M – HCN); 79 (100) (94 – [•]CH₃). – ¹H-NMR (CDCl₃): dddd δ = 2.93 (1-H, *J* = 3.5, 5.5, 5.5, 7 Hz); ddd 2.03 (2α-H, *J* = 5.5, 7, 13); ddd 1.55 (2β-H, *J* = 3.5, 7.5, 13); m 2.51 (3α-H); d (br) 5.66 (4-H, *J* = 11); dddd 5.59 (5-H, *J* = 1.5, 3.3, 11); m 2.32 (6α-H, 6β-H).

C₈H₁₁N (121.2) Ber. C 79.29 H 9.15 N 11.56 Gef. C 79.03 H 9.04 N 11.84

2-Formyl-4-methyl-2-cyclopenten-1-carbonitril (5 und 6): Die Lösung von 3.8 g **4** (31 mmol) in 30 ml absol. Methanol sättigte man bei – 78 °C mit Ozon. Anschließend tropfte man 3.4 ml Dimethylsulfid hinzu und rührte 1 h bei – 78 °C. Nach Eindampfen i. Vak. erhielt man 2.9 g **5** und **6** (62%), die ohne weitere Reinigung in 50 ml absol. Ether mit 300 mg Piperidinacetat und 1.0 g MgSO₄ 24 h unter Rühren zum Sieden erhitzt wurden. Anschließend filtrierte man über eine kurze Säule mit SiO₂ und erhielt 2.8 g rohes **5** und **6**. SC (E/PE 1:1) ergab 747 mg **5** (29%) und 860 mg **6** (33%). – IR: 2740, 1695 (C=CCHO) cm⁻¹. – MS: M⁺ *m/e* = 135 (2); 108 (10) (M – HCN); 106 (26) (M – [•]CHO); 79 (100) (106 – HCN).

C₈H₉NO (135.1) Ber. C 71.09 H 6.71 N 10.36 Gef. C 70.88 H 6.86 N 10.13

4β-Methyl-2-(2-methyl-1-propenyl)-2-cyclopenten-1β-carbonitril (7): 530 mg **5** (3.9 mmol) wurden bei – 15 °C in 10 ml absol. Ether mit 80 ml einer 0.1 M etherischen Ylen-Lösung (aus 4.8 g Isopropyltriphenylphosphoniumbromid in 95 ml Ether und 6 ml *n*-Butyllithium in Hexan) versetzt. Nach 1 h versetzte man mit Wasser und nahm in Ether auf. Der Eindampfdruckstand ergab nach DC (E/PE 1:10) 312 mg **7** (49%), farbloses Öl. – IR: 2390 (CN); 1600, 840 (C=CH) cm⁻¹. – MS: M⁺ *m/e* = 161 (32); 146 (92) (M – [•]CH₃); 134 (12) (M – HCN); 131 (100) (146 – [•]CH₃); 119 (46) (134 – [•]CH₃).

C₁₁H₁₅N (161.2) Ber. C 81.94 H 9.38 N 8.69 Gef. C 81.97 H 9.44 N 8.82

Analog erhielt man aus 270 mg **6** (2.0 mmol) 207 mg (64%) **8**, **4β-Methyl-2-(2-methyl-1-propenyl)-2-cyclopenten-1α-carbonitril**. ¹H-NMR s. Tabelle.

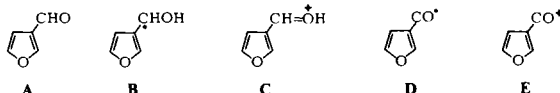
4-Methyl-2-(2-methyl-1-propenyl)-2-cyclopenten-1-carbaldehyd (9 und 10): 200 mg **8** (1.24 mmol) in 20 ml absol. Ether wurden bei – 78 °C unter N₂ mit 1.8 mmol Diisobutylaluminiumhydrid in 1.5 ml Toluol versetzt. Nach 1 h versetzte man mit 5 ml Wasser, neutralisierte mit verd. Schwefelsäure und rührte nach Zugabe von 50 ml Ether und 5 ml Petrolether 2 h bei Raumtemp. Nach Filtrieren der organischen Phase über SiO₂ trennte man den Eindampfdruckstand durch DC (E/PE 1:10). Man erhielt 160 mg (78%) eines 1:1-Gemisches von **9** und **10**. Analog lieferten 200 mg **7** 120 mg (59%) **9** und **10** (ca. 1:1). – IR: 2725, 1725 (CHO); 1660, 880 (C=CH) cm⁻¹. – MS: M⁺ *m/e* = 164 (21); 135 (19) (M – [•]CHO); 109 (9) (M – [•]C₄H₇); 91 (100) (C₇H₇⁺). – Da eine Trennung der Aldehyde sehr verlustreich war, wurde das erhaltene Gemisch direkt weiter umgesetzt.

Tabelle der ^1H -NMR-Daten von 5–14 (270 MHz, CDCl_3 , TMS als innerer Standard, δ -Werte)

	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1 α -H	dddd 3.70	—	dd 3.49	—	m 3.48	—	ddd 3.12	—	m 4.11	—
1 β -H	—	dddd 3.84	—	dddd 3.63	—	m 3.48	—	m 3.10	—	dddd 4.16
3-H	dd 6.93	dd 6.94	s (br) 5.63	s (br) 5.65	m 5.61	m 5.64	s (br) 5.58	s (br) 5.66	s (br) 5.52	s (br) 5.55
4 α -H	dddq 3.07	dddq 3.29	m 2.74	m 3.07	m 2.93	m 2.93	m 2.60	m 2.85	m 2.92	m 3.02
5 α -H	ddd 2.66	ddd 2.54	ddd 2.53	ddd 2.41	ddd 2.30	ddd 2.38	ddd 1.95	ddd 2.12	ddd 2.48	ddd 2.29
5 β -H	ddd 1.88	ddd 1.93	ddd 1.74	ddd 1.81	ddd 1.64	ddd 1.62	ddd 1.45	ddd 1.35	ddd 1.60	ddd 1.80
6-H	d 1.25	d 1.19	d 1.09	d 1.08	d 1.12	d 1.09	d 0.99	d 1.02	d 1.13	d 1.09
7-H	s 9.74	s 9.75	s (br) 5.70	s (br) 5.68	m 5.68	m 5.70	s (br) 5.73	s (br) 5.66	s (br) 5.69	s (br) 5.72
9-H	—	—	s (br) 1.85	s (br) 1.84	s (br) 1.81	s (br) 1.81	s (br) 1.82	s (br) 1.82	s (br) 1.73	s (br) 1.74
10-H	—	—	s (br) 1.89	s (br) 1.84	s (br) 1.81	s (br) 1.81	s (br) 1.85	s (br) 1.84	s (br) 1.78	s (br) 1.77
11-H	—	—	—	—	s 9.48	d 9.50	d 4.69	d 4.85	—	—
13-H	—	—	—	—	—	—	dd 6.36	dd 6.36	dd 6.80	dd 6.79
14-H	—	—	—	—	—	—	dd 7.34	dd 7.37	dd 7.44	dd 7.43
15-H	—	—	—	—	—	—	s (br) 7.32	s (br) 7.38	dd 8.06	dd 8.04

J (Hz): 5: 1 α ,3 = 2; 1 α ,4 = 1.5; 1 α ,5 α = 9.5; 1 α ,5 β = 4.5 β = 6; 3,4 = 2.5; 5 α ,5 β = 13.5; 6: 1 β ,3 = 1 β ,4 = 3.4 = 2; 1 β ,5 α = 3.5; 1 β ,5 β = 9.5; 4,5 α = 8; 4,5 β = 4.6 = 7; 5 α ,5 β = 13.5; 7: 1 α ,5 α = 8; 1 α ,5 β = 6; 4,5 α = 8.5; 4,5 β = 7; 4,6 = 6.5; 8: 1 β ,3 = 2.5; 1 β ,4 = 0.5; 1 β ,5 α = 4.5; 1 β ,5 β = 9; 1 β ,7 = 2; 4,5 α = 9; 4,5 β = 6; 4,6 = 7; 5 α ,5 β = 13; 9: 1 α ,5 α = 4.5 α = 8; 1 α ,5 β = 4.5 β = 4.6 = 5.5; 1 α 11 = 4; 5 α ,5 β = 13; 10: 1 β ,5 α = 3.5; 1 β ,5 β = 9; 1 β ,11 = 4; 4,5 α = 8; 4,5 β = 6.5; 4,6 = 7; 5 α ,5 β = 13; 11: 1 α ,5 α = 13; 11: 1 α ,5 β = 9; 1 α ,11 = 6; 4,5 α = 8; 4,5 β = 7.5; 4,6 = 7; 5 α ,5 β = 13.5; 13,14 = 14,15 = 1.5; 13,15 = 0.5; 12: 1 β ,5 α = 4; 1 β ,5 β = 9.5; 1 β ,11 = 2.5; 4,5 α = 8; 4,5 β = 6; 4,6 = 7; 5 α ,5 β = 13.5; 13,14 = 1.7; 13,15 = 0.7; 14,15 = 1.3; 13: 1 α ,5 α = 9; 1 α ,5 β = 7.5; 4,5 α = 8; 4,5 β = 4.6 = 7; 5 α ,5 β = 13; 13,14 = 2; 13,15 = 0.8; 14,15 = 1.5; 14: 1 β ,3 = 13,14 = 2; 1 β ,5 α = 4; 1 β ,5 β = 9.5; 1 β ,7 = 1.5; 4,5 α = 8; 4,5 β = 6; 4,6 = 7; 5 α ,5 β = 13; 13,15 = 0.8; 14,15 = 1.5.

3-Furyl[4-methyl-2-(2-methyl-1-propenyl)-2-cyclopenten-1-yl]methanon (**13** und **14**): 120 mg **9** und **10** (0.73 mmol) in 5 ml absol. Ether wurden unter N₂ bei -78°C mit 7 ml einer 3-Furyllithium-Lösung (aus 340 mg [2.3 mmol] 3-Bromfuran und 1.2 mmol n-Butyllithium) versetzt. Innerhalb von 14 h ließ man auf Raumtemp. kommen und erhielt nach Zersetzen, Ausethern und DC (E/PE 1:10) 35 mg **11** (20%) und 25 mg **12** (15%). - ¹H-NMR s. Tabelle. - IR: 3600 (OH); 1660, 1650 (C=C); 1510, 880 (Furan) cm⁻¹. - MS: M⁺ m/e = 232 (4); 177 (4) (M - [•]C₄H₇); 136 (100) (M - A); 135 (76) (M - B); 120 (27) (135 - [•]CH₃); 97 (45) (C).



30 mg **11** bzw. 20 mg **12** in 10 ml absol. Ether rührte man 2 h mit 300 mg bzw. 200 mg MnO₂. Man erhielt aus **11** 25 mg **13** und **14** (ca. 2:3) (84%) (trennbar durch DC [C₆H₆/CH₂Cl₂/PE 4.5:2:1]) und aus **12** 16 mg (80%) **14**. - IR: 1685 (C=O); 1660 (C=C); 1510, 890 (Furan) cm⁻¹. - MS: M⁺ m/e = 230 (8); 215 (6) (M - [•]CH₃); 135 (35) (M - D); 95 (100) (E). - ¹H-NMR: s. Tabelle.

C₁₅H₁₈O₂ (230.2) Ber. C 78.23 H 7.88 Gef. C 78.21 H 7.92

¹⁾ 305. Mitteil.: F. Bohlmann, J. Ziesche, H. Robinson und R. M. King, *Phytochemistry* **19** (1980), im Druck.

²⁾ F. Bohlmann und C. Zdero, *Phytochemistry* **17**, 1155 (1978).

³⁾ M. Mousseron, F. Winternitz und R. Jaquier, *C. R. Acad. Sci.* **224**, 1062 (1947).

⁴⁾ R. H. Shapiro, *Org. React.* **23**, 405 (1976).

[142/80]