

Studien zur Synthese von Vernolepin*

R. Scheffold**, L. Révész, J. Aebersold und A. Schaltegger
 Institut für Organische Chemie der Universität Bern

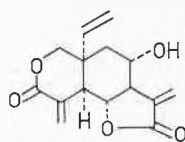
Summary

1-Hydroxymethyl-1-vinyl-3,5-dioxo-cyclohexane **3** is considered as the key intermediate in a synthesis of vernolepin **1**. Starting from 3,5-dimethoxybenzoic acid, this ring **B** precursor **3** was synthesized in a sequence of seven steps with an over-all yield of 35%. Annellation of the α -methylene- γ -lacton ring **C** is easily achieved by condensation of **3** with pyruvic acid, followed by dehydration.

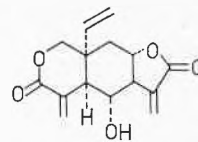
* Eingegangen am 28. November 1975

** Prof. R. Scheffold, Institut für Organische Chemie der Universität Bern, Erlachstrasse 9a, CH-3012 Bern

Auf der Suche nach neuen Tumoringhibitoren pflanzlichen Ursprungs isolierten Kupchan und Mitarbeiter [1, 2] 1968 zwei Sesquiterpendilactone, Vernolepin **1** und Vernomenin **2** aus den Blättern der abessinischen Pflanze *Vernonia hymenolepis*.



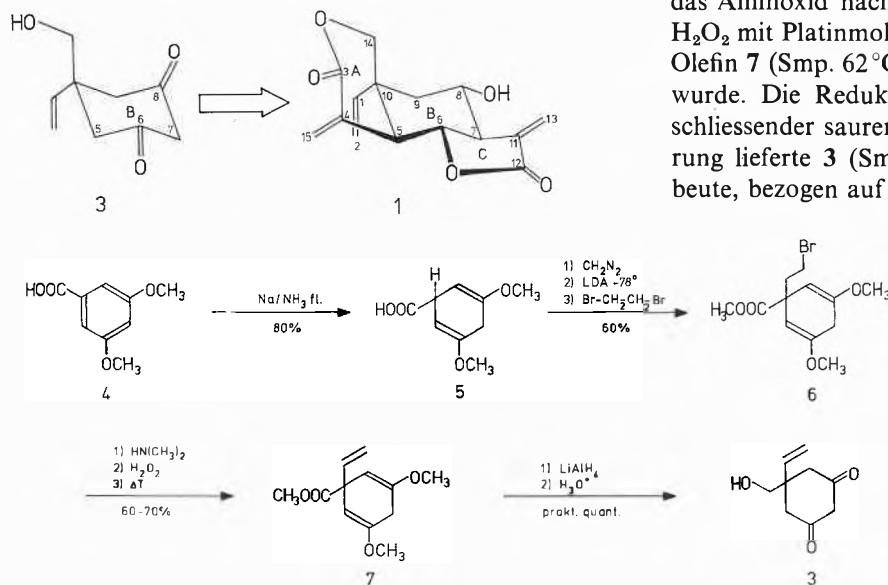
1



2

Das durch Röntgenstrukturanalyse in seiner relativen Konfiguration aufgeklärte [1, 3] Vernolepin **1** besitzt interessante biologische Aktivitäten [4–7], bemerkenswert ist besonders seine In-vivo-Antitumorwirkung [8]. Diese Eigenschaften wie auch die faszinierende Stereochemie und Häufung verschiedenster funktioneller Gruppen in der Molekel liessen Vernolepin **1** zum verlockenden Synthesziel mehrerer Forschungsgruppen werden. Modellstudien zum Aufbau geeigneter Vorläufer der bizyklischen Partialstruktur der Ringe A und B veröffentlichten Grieco [9], Marshall [10], Heathcock [11] und Danishefsky [12]¹. Parallel wurden durch Arbeiten von Grieco und Mitarbeitern [15] die an sich schon beträchtlichen Kenntnisse über die Synthese von α -Methylen-lactonen [16] wesentlich erweitert¹.

Auf der Suche nach einer möglichst leistungsfähigen Synthese des natürlichen (+)-Vernolepin verfolgen wir eine Strategie, die soweit wie immer möglich bilateral symmetrische Zwischenprodukte vorsieht. Einer der einfachsten noch achiralen Vorläufer von Ring B ist das Cyclohexanderivat **3** mit den beiden Sauerstofffunktionen an C (6) und C (8) sowie der Hydroxymethyl- und Vinylgruppe an C (10).



Schema 1: Synthese von 1-Hydroxymethyl-1-vinyl-3,5-dioxocyclohexan

Ausgehend von **3** sind folgende, im Prinzip lösbar scheinende Probleme zu bewältigen:

- Einführung der Dreikohlenstoff-Kette in C (7), formal durch Kondensation von **3** mit Brenztraubensäure.
- Asymmetrisch induzierte Lactonisierung unter Bildung des am C (13) geschützten Lactonrings C.
- Stereospezifische Reduktion der verbleibenden Carbonylgruppe an Ring B, wobei das einzuführende H

und die Hydroxymethylgruppe an C (10) cis zu stehen haben.

- Einführung der Dreikohlenstoff-Kette in C (5), vorgesehen als intramolekulare Kondensation eines Esters der OH-Gruppe an C (14) mit einer geeignet funktionalisierten Propionsäure.

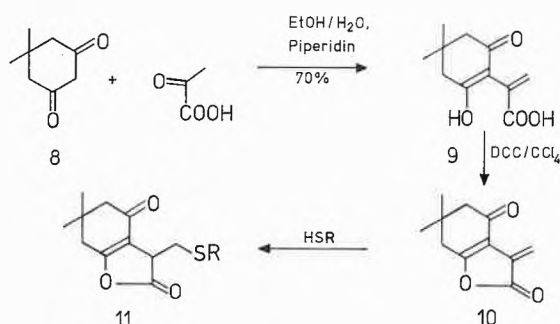
Die Synthese des strategischen Zwischenprodukts, 1-Hydroxymethyl-1-vinyl-3,5-dioxocyclohexan **3** geht aus von der billig käuflichen 3,5-Dimethoxybenzoesäure **4** (vgl. Schema 1). In Analogie zu bestehenden Vorschriften [17] wurde **4** nach Birch zur 1,4-Dihydro-Säure **5** (Smp. 103°C) reduziert (80%). Zur Einführung der Vinylgruppe am C (1) wurde der aus **5** mit Diazomethan hergestellte Methylester (Smp. 36°C) bei –78°C mit Lithium-diisopropylamid in THF-HMPA deprotoniert [18] und mit 1,2-Dibromäthan in das β -Bromäthyl-Derivat **6** (Smp. 58°C) übergeführt (60%). Da die Elimination von HBr nach mehreren bekannten Verfahren Schwierigkeiten bereitete, wurde der Weg über die Cope-Elimination des Aminoxids beschritten. Dazu wurde **6** vorerst mit Dimethylamin in Methanol während 6 Tagen bei Raumtemperatur stehen gelassen, das so gewonnene tertiäre Amin mit H₂O₂ oxydiert und das Aminoxid nach Zersetzung des Überschusses von H₂O₂ mit Platinmohr im Vakuum destilliert, wobei das Olefin **7** (Smp. 62°C) in 70% (bezogen auf **6**) erhalten wurde. Die Reduktion mit LiAlH₄ in THF mit anschließender saurer Hydrolyse der Vinyläthergruppierung lieferte **3** (Smp. 180°C d.) in 35% Gesamtausbeute, bezogen auf **4**.

¹ Kürzlich wurde in zwei Vorträgen von Grieco [13] die Synthese von 8-Desoxy-vernolepin behandelt. In einem weiteren Referat wurde von Danishefsky [14] der «Diels-Alder-Approach» zur Synthese von Vernolepin-Vorläufern vorgestellt.

Orientierende Studien zur Einführung der Dreikohlenstoff-Kette in ein 1,3-Diketon wurden an Dimedon **8** durchgeführt (siehe Schema 2). Obwohl Kondensationen von Dimedon **8** mit Aldehyden gut untersucht wurden [19], ist über entsprechende Reaktionen mit Ketonen sehr wenig bekannt. Wir fanden, dass weder nach Umsetzung von **8** mit Brenztraubensäure unter üblichen Bedingungen der Knoevenagel-Kondensation [19] noch in 80%iger Phosphorsäure [20] die erwünschte α -Methylencarbonsäure **9** isoliert werden konnte. Wurde die Kondensation jedoch in Wasser-Äthanol bei 80°C und allenfalls in Gegenwart von sehr wenig Piperidin durchgeführt, so bildete sich in über 70% das angestrebte Acrylsäure-Derivat (Smp. 140°C

d.) der Konstitution **9**. Diese Säure lactonisiert mit DCC rasch und quantitativ zum thermisch instabilen α -Methylen- γ -lacton **10**.

Thiole lassen sich basenkatalysiert glatt an **10** addieren. Dies steht im Einklang mit entsprechenden Erfahrungen an Vernolepin [21]. Da die Thiolgruppierung nach mehreren Verfahren leicht eliminierbar ist und zudem Träger chiraler Information sein kann, stellt sie eine ideale Schutzgruppe dar. Die durch Triäthylamin katalysierte Addition von Thiophenol an die Säure **9** liefert in hoher Ausbeute erst die entsprechende Mercapto-säure (Smp. 199°C), welche anschliessend mit DCC quantitativ das Mercaptolacton **11** (R = C₆H₅) vom Smp. 69 bis 71°C liefert.



Schema 2: Einführung der Dreikohlenstoff-Kette in Dimedon **8**

Das an der Modells substanz **8** studierte Verfahren lässt sich, wie wir kürzlich berichteten [22], mit Erfolg auf die Einführung der Dreikohlenstoff-Kette in den Vernolepin-Vorläufer **3** übertragen.

Diese Arbeit wurde durch den Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung, Projekt 2.0410.73, unterstützt.

Literaturverzeichnis

- 1 S. M. Kupchan, R. J. Hemingway, D. Werner, A. Karim, A. T. Mc-Phail und G. A. Sim: J. Amer. Chem. Soc. 90 (1968) 3596.
- 2 S. M. Kupchan, R. J. Hemingway, D. Werner und A. Karim: J. Org. Chem. 34 (1969) 3903.
- 3 A. T. Mc-Phail und G. A. Sim: J. Chem. Soc. (B) 198 (1971).
- 4 L. Sequeira, R. Hemingway und S. M. Kupchan: Science 161 (1968) 789.
- 5 S. M. Kupchan, D. C. Fessler, M. A. Eakin und T. J. Giacobbe: Science 168 (1970) 376.
- 6 R. L. Hanson, H. A. Lardy und S. M. Kupchan: Science 168 (1970) 378.
- 7 C. H. Smith, J. Larner, A. M. Thomas und S. M. Kupchan: Biochim. Biophys. Acta 276 (1972) 94.
- 8 S. M. Kupchan, M. E. Eakin und A. M. Thomas: J. Med. Chem. 14 (1971) 1147.
- 9 P. A. Grieco und K. Hiroi: Tetrahedron Letters 1973, 1831; P. A. Grieco, J. J. Reap und J. A. Noquez: Synthetic Comm. 5 (1975) 155.
- 10 J. A. Marshall, C. T. Buse und D. E. Seitz: Synthetic Comm. 3 (1973) 85; J. A. Marshall und D. E. Seitz: ibid. 4 (1974) 395; J. A. Marshall und D. E. Seitz: J. Org. Chem. 40 (1975) 534.
- 11 R. D. Clark und C. H. Heathcock: Tetrahedron Letters 1974, 1713; C. G. Chavdarian und C. H. Heathcock: J. Org. Chem. 40 (1975) 2970.
- 12 S. Danishefsky: Vortrag am 9th International Symposium on the Chemistry of Natural Products, Ottawa, Canada, June 24-28 (1974).
- 13 P. A. Grieco: Vortrag an der Herbstversammlung der Amer. Chem. Soc. Chicago (1975); P. A. Grieco, J. A. Noquez und Y. Masaki: Total Synthesis of Deoxyvernolepin, Vortrag am Chemical Congress of North American Continent, 30. 11. bis 5. 12. 1975.
- 14 S. Danishefsky, S. Etheredge, T. Kitahara und P. Schuda: A Diels Alder Approach to Vernolepin, Vortrag am Chemical Congress of the North American Continent, 30. 11. bis 5. 12. 1975.
- 15 P. A. Grieco und I. Hiroi: J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1972, 1317; P. A. Grieco und M. Miyashita, J. Org. Chem. 39 (1974) 120; P. A. Grieco, C. S. Pogonowski und S. Burke: ibid. 40 (1975) 543.
- 16 M. Petrzilka, D. Felix und A. Eschenmoser: Helv. Chim. Acta 56 (1973) 2950; B. M. Trost und N. Salzmann: J. Amer. Chem. Soc. 95 (1973) 6840; P. F. Hudrlik, L. R. Rudnick und S. H. Korzeniowski: ibid. 95 (1973) 6848. Vgl. auch die in diesen Arbeiten zitierte umfangreiche Literatur.
- 17 M. E. Kuehne und B. F. Lambert: J. Amer. Chem. Soc. 81 (1958) 4278.
- 18 O. L. Chapman und P. Fitton: J. Amer. Chem. Soc. 85 (1963) 41; R. J. Cregge, J. L. Herrmann, C. S. Lee, J. E. Richmann und R. H. Schlessinger: Tetrahedron Letters 1973, 2425.
- 19 G. Jones: Org. Reactions 15 (1967) 204.
- 20 R. Scheffold und P. Dubs: Helv. Chim. Acta 50 (1967) 798.
- 21 S. M. Kupchan, T. J. Giacobbe und J. S. Krull: Tetrahedron Letters 1970, 2859.
- 22 J. Aebersold, L. Révész und R. Scheffold: Vortrag an der Herbstversammlung der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft, Aarau, 4. Oktober 1975.