

VERSUCHE ZUR TOTALSYNTHESE VON LYSOLIPIN I
AUFBAU DES ZENTRALEN
9.10-DIHYDRO-PHENANTHREN-4.5-DIOL-GERUESTES

ABHANDLUNG

zur Erlangung des Titels eines
Doktors der Naturwissenschaften der
EIDGENOESSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE ZUERICH

vorgelegt von

Veronica Scherrer
Dipl. Chem. Universität Zürich
geboren am 30. Juni 1951
von Mosnang (Kt. St. Gallen)

Angenommen auf Antrag von
Prof. Dr. O. Jeger, Referent
Prof. Dr. W. Keller-Schierlein, Korreferent

C. KURZFASSUNG

Im Rahmen der vorliegenden Promotionsarbeit wird die Synthese des (4aR*,10aS*)(1.2.3.4.4a.9.10.10a-Octahydro-8-acetoxy-5.7-dimethoxy-4.9-dioxo-phenanthren-2-yl)essigsäureäthylesters 164 beschrieben, welcher ein wichtiges Zwischenprodukt (zentraler 9.10-Dihydrophenanthrenteil, Ringe C,E und F) bei der Totalsynthese von Lysolipin I darstellt.

1.4-Addition von Cyclohexan-1.3-dionen bzw. Cyclohexanon-Enaminen an p-Benzochinone führt zu 1.2.3.4-Tetrahydro-8-hydroxydibenzofuran-1-onen bzw. 5a.6.7.8.9.9a-Hexahydro-2-hydroxy-5a-morpholino-dibenzofuranen. Die Hexahydrodibenzofurane lassen sich durch Acylierung in 2-(2'5'-Diacyloxy)-phenyl-cyclohexanone umwandeln, oder, durch milde Oxidation mit Eisen(III)-chlorid zu 5-(2-Cyclohexanoyl)-2-methoxy-p-benzochinon spalten. Alle Versuche, ausgehend von den Tetrahydrodibenzofuranen zu 2-Aryl-cyclohexan-1.3-dionen zu gelangen, schlugen fehl. Sie liessen sich in 1-Stellung alkylieren und durch katalytische Hydrierung in Hexahydrodibenzofurane reduzieren.

Für die Synthese des Octahydrophenanthrens 164 wurde das Enamin von 5-Oxo-r-1,t-3-cyclohexandiessigsäurediäthylester (128) an 2-Methoxy-p-benzochinon 19 angelagert und zu r-4-(2.5-Dibenzoyloxy-4-methoxyphenyl)-5-oxo-c-1,t-3-cyclohexan-diessigsäure-

diäthylester (138) benzyliert. Das Keton 128 wurde ausgehend von 4-Acetoxy-cyclohexanon 115 durch 2.6-Dialkylierung mit Bromessigester, Reduktion des Ketons via Thioketal und Umwandlung des Acetoxy-substituenten in eine Ketofunktion hergestellt. Bei der Thioketalisierung des 2.6-Dialkylcyclohexanons wurde eine Isomerisierung der Substituenten von cis- in trans-Lage beobachtet. Das Enamin des als Nebenprodukt isolierten cis-3.5-substituierten isomeren Ketons 129 reagierte nicht mit Methoxy-p-benzochinon.

Die Natriumborhydrid-Reduktion des 2-Arylcyclohexanons 138 war von der regioselektiven Monoreduktion des Benzoates an C(5') begleitet. Methylierung des Phenols und Jones-Oxidation der beiden epimeren Cyclohexanole lieferte r-4-(5-Benzoyloxy-2.4-dimethoxyphenyl)-5-oxo-c-1,t-3-cyclohexandiessigsäurediäthylester 155. Der Ringschluss zum Octahydrophenanthren gelang auf zwei Wegen: Nach Ketalisierung der Ketogruppe an C(5), Verseifung des Phenolbenzoates und der beiden Äthylester, anschließender Ketalsspaltung und intramolekularer Acylierung mit BF_3 -Gas erhielt man das Dihydrophenanthren 163. Viel besser erwies sich die direkte Cyclisierung von 155 in absoluter Methansulfonsäure. Nach Acetylierung isolierte man 164 in 60% Ausbeute.

D. A B S T R A C T

In this thesis, the synthesis of (4aR*,10aS*)(1.2.3.4.4a.9.-10.10a-octahydro-8-acetoxy-5.7-dimethoxy-4.9-dioxo-phenanthrene-2-yl)-acetic acid ethyl ester 164 is described. This compound 164 is an important intermediate (containing rings C, E and F) in the total synthesis of Lysolipin I.

Michael addition of cyclohexene-1.3-diones or cyclohexanone-enamines to p-benzoquinones gave 1.2.3.4-tetrahydro-8-hydroxy-dibenzofuran-1-ones or 5a.6.7.8.9.9a-hexahydro-2-hydroxy-5a-morpholino-dibenzofurans respectively. The hexahydrodibenzofurans could be converted into 2-(2'.5'-diacyloxyphenyl)-cyclohexanones by acylation or into 5-(2-cyclohexanoyl)-2-methoxy-p-benzoquinone by mild oxidation with FeCl₃. All attempts at cleaving the tetrahydrodibenzofurans to 2-aryl-cyclohexane-1.3-diones were unsuccessful, but they could be alkylated at position 1 or reduced to hexahydrodibenzofurans by catalytic hydrogenation.

In the synthesis of the octahydrophenanthrene 164 the enamine of 5-oxo-r-1,t-3-cyclohexane diacetic acid diethyl ester (128) was added to 2-methoxy-p-benzoquinone 19. Treatment of the resulting adduct 97 with benzoyl chloride and pyridine led to r-4-(2.5-dibenzoyloxy-4-methoxyphenyl)-5-oxo-c-1,t-3-cyclo-

hexane diacetic acid diethyl ester 138. The ketone 128 was synthesised from 4-acetoxy-cyclohexanone through 2.6-bisalkylation with ethyl bromoacetate, reduction of the ketone via the thioketal and conversion of the acetoxy-group into a ketone-function. During the thioketalisation an isomerisation of the 2.6-dialkylcyclohexanone from cis to trans was observed. In contrast to compound 128 the enamine of the cis 3.5-disubstituted isomer 129 did not react with methoxy-p-benzoquinone 19.

The sodium borohydride reduction of the keto-function in compound 138 was accompanied by regioselective monoreduction of the C(5')-benzoate-group. Methylation of the resulting phenol and Jones-oxidation of the epimeric cyclohexanols led to r-4-(5-benzoyloxy-2.4-dimethoxyphenyl)-5-oxo-c-1,t-3-cyclohexane-diacetic acid diethyl ester 155. The ring-closure to the octahydrophenanthrene could be accomplished by two methods: Hydrolysis of the phenolbenzoate and both ethyl esters after previous ketalisation of the ketone-group, followed by deprotection of the ketal allowed the resulting compound to be ring-closed by intramolecular acylation to the phenanthrene with gaseous BF_3 . However a better method was the direct cyclisation of 155 in absolute methanesulfonic acid, followed by acetylation which gave 164 in 60% yield.