



Doctoral Thesis

**Präparative und mechanische Aspekte der reduktiven O-Phosphorylierung von unsymmetrischen p-Chinonen
Anwendung in Versuchen zur Totalsynthese des Antibiotikums
Lysolipin I.**

Author(s):

Heuberger, Christoph

Publication Date:

1984

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-000336758> →

Rights / License:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

Diss. ETH Nr. 7565

**Präparative und mechanistische
Aspekte der reduktiven O-Phosphorylierung
von unsymmetrischen p-Chinonen.
Anwendung in Versuchen zur Totalsynthese
des Antibiotikums Lysolipin I.**

ABHANDLUNG

zur Erlangung des Titels eines
DOKTORS DER TECHNISCHEN WISSENSCHAFTEN
der
EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE
ZÜRICH

vorgelegt von
Christoph Heuberger
Dipl. Chem. ETH Zürich
geboren am 20. Februar 1956
von Elfingen, Aargau

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

Zürich 1984

C . K U R Z F A S S U N G

In der vorliegenden Promotionsarbeit wird die Synthese von ((3aS*, 4R*, 4aS*, 6S*, 8aR*)-3a, 4, 4a, 5, 6, 7, 8, 8a-Octahydro-9, 11-dimethoxy-4-hydroxy-8-oxo-(phenanthro[9, 8-d, e]1, 3-dioxin)-6-yl)-essigsäuremethylester (124) beschrieben, einem wichtigen Zwischenprodukt (Ringe C, D, E und F) einer geplanten Totalsynthese von Lysolipin I (1).

Ausgangspunkt für die tetracyclische Verbindung 124 ist das bekannte [10] 1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a-Octahydrophenanthren-4, 9-dion 105, dessen Synthese aber Dank dem Einsatz der reduktiven Phosphorylierung von p-Chinonen mit Phosphit entscheidend verbessert werden konnte.

Im Hinblick auf dieses Ziel wurde zuerst diese Phosphorylierungsreaktion untersucht. Sie wurde auf 11 monosubstituierte p-Chinone angewendet (S c h e m a 16 , T a b e l l e n 1 und 2). Die Regioselektivität der O-Phosphorylierung wird durch sterisch anspruchsvolle Substituenten (t-Butyl- und Trimethylsilyl-) und, elektronisch, durch die Methoxy-Gruppe (S c h e m a 26) gesteuert. Das synthetische Potential dieser Transformation konnte entscheidend vergrößert werden einerseits durch Anwendung milderer Methoden für die Phosphathydrolyse, und andererseits durch den Einsatz des Reagenzienpaares $P(OR)_3/TMSCl$, welches einen einfachen Zugang zu p-Hydroxyphenyl-phosphaten eröffnet. Die Chinone 29 und 30 mit starken π -Akzeptor-Substituenten reagieren auf andere Weise, C-Phosphorylierung gibt ausschliesslich Phosphonate. Diese Resultate werden mit Hilfe von verschiedenen plausiblen Mechanismen diskutiert. Die elektronisch induzierte Regioselektivität der O- und C-Phosphorylierung entspricht der Präferenz, welche für ein nukleophiles Phosphorylierungsmittel zu erwarten wäre.

Die Synthese der Schlüsselverbindung 105 gelang in 12 Schritten ausgehend von 4-Acetoxy-cyclohexanon 14. Das von 14 abgeleitete Pyrrolidin-Enamin 94 wurde mit Bromessigsäure-methylester/Diisopropyläthylamin alkyliert. Nach Methanolyse der C(5)-epimeren Acetate 95/96 isolierte man ein Gemisch der Alkohole 97/98 (68%). Das Hauptprodukt der Thioacetalisierung, Lacton 99, wurde in 70%-iger Ausbeute durch Kristallisation

und Flash-Chromatographie erhalten. Entschwefelung mit R a n e y - Nickel und saure Lactonöffnung in siedendem Methanol gaben 70% des Alkohols 103, welcher durch J o n e s - Oxidation in das Cyclohexanon 88 übergeführt wurde (97%). M i c h a e l - Addition des von 88 abgeleiteten Enamins 106 (1,8-facher Ueberschuss) an Methoxy-chinon 7 und FeCl₃-Oxidation des Adduktes 107 führten zum Chinon 108, welches durch reduktive Phosphorylierung mit Trimethylphosphit Phosphat 109 in 77% Ausbeute (bezüglich umgesetztem 88) gab. Phosphatspaltung von 109 mit TMSBr, gefolgt von Hydrolyse des Di-trimethylsilyl-Derivates 114 bei pH = 4, und Acetylierung des Phenols 110 gaben nach Flash-Chromatographie und Kristallisation 70% Acetat 113. Die intramolekulare Acylierung zum Octahydrophenanthren 105 (78%) verlief in Methansulfonsäure (55°, 2 h) ohne Hydrolyse des Methylesters.

Die Strukturanalyse mittels Röntgendiffraktion der Verbindung 105 zeigte die *cis*-Verknüpfung der nicht-aromatischen Ringe B und C. Durch Vergleich der ¹H-NMR-Daten von 105 mit denjenigen der ebenfalls C(5)-substituierten Octahydro-4,9-dioxo-phenanthrene 118, 119 und 120, welche zuvor von B i e n et al. [12] beschrieben worden waren, konnte die *cis*-Verknüpfung der Ringe B und C der Verbindung 120 bewiesen werden, was der Zuordnung der relativen Konfiguration an C(4a) und C(10a) durch B i e n widerspricht.

Die Kenntnis der relativen Konfiguration von C(4a) und C(10a) der Verbindung 105 war entscheidend für Prognose und Verifikation des stereochemischen Verlaufes der Sequenz, welche zur tetracyclischen Verbindung 124 führte. Selektive Acetalisierung der C(4)-Carbonylfunktion von 105, NaBH₄-Reduktion der C(9)-Ketofunktion des Mono-acetals 125 und Wasserabspaltung des resultierenden Alkohols 126 gaben in 66% Ausbeute das Hexahydrophenanthren 127, welches durch Methoxymethylierung (96%) in die Verbindung 130 übergeführt wurde. OsO₄-Oxidation von 130 gab das Diol 131 in 83% Ausbeute. Die saure Cyclisierung von 131 zum Phenanthrodioxin 124 schliesslich verlief zu nur 39%. Die niedrige Ausbeute ist möglicherweise auf den Spannungsaufbau von 131 zu 124 sowie auf die Säure- und Oxidationsempfindlichkeit des C(9)-Zentrums von 131 zurückzuführen.

Die Resultate lassen eine Weiterführung der Totalsynthese von Lysolipin I (1) als aussichtsreich erscheinen.

D . A B S T R A C T

The topic of this thesis is the synthesis of ((3aS*,4R*,4aS*,6S*,8aR*)-3a,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-9,11-dimethoxy-4-hydroxy-8-oxo-(phenanthro[9,8-d,e]1,3-dioxin)-6-yl)-acetic acid methyl ester (124), an important intermediate (containing rings C,D,E and F) in a projected total synthesis of the antibiotic Lysolipin I (1).

The starting point for the tetracyclic compound 124 is the known [10] 1,2,3,4,4a,9,10,10a-octahydro-4,9-dioxo-phenanthrene 105, the synthesis of which could be decisively improved by applying the reductive phosphorylation of quinones by phosphites.

In view of this target the phosphorylation reaction was investigated at first. It was applied to 11 monosubstituted p-quinones (S c h e m e 16, T a b l e s 1 and 2). The regioselectivity of the O-phosphorylation is determined by bulky substituents (t-butyl and trimethylsilyl) and, electronically, by the methoxy group (S c h e m e 26). The synthetic potential of this transformation could be decisively enhanced by the application of milder methods for phosphate hydrolysis, and by using the reagent couple $P(OR)_3/TMSCl$ respectively, which gives a simple access to p-hydroxy-phenyl phosphates. The quinones 29 and 30 with strong π -acceptor substituents react differently, giving exclusively phosphonates by C-phosphorylation. These results are discussed with the aid of several plausible mechanisms. The electronically induced regioselectivity of O- and C-phosphorylation corresponds to the preference expected for a nucleophilic phosphorylating agent.

Starting from 4-acetoxy-cyclohexanone 14, the key compound 105 was successfully synthesized in 12 steps. The pyrrolidine-enamine derived from 14 was alkylated with methyl bromo-acetate/diisopropyl-ethyl-amine. After methanolysis of the C(5)-epimeric acetates 95/96, a mixture of the alcohols 97/98 (68%) was isolated. The main product of thioacetalization, lactone 99, was obtained in 70% yield by crystallisation and flash-chromatography. Desulfurization with R a n e y - nickel and acidic opening of lactones 101/102 in boiling methanol gave 70% of

alcohol 103, which was converted by J o n e s - oxidation to cyclohexanone 88 (97%). M i c h a e l - addition of Enamine 106 (1.8-fold excess), derived from 88, to methoxy-quinone 7, and FeCl_3 -oxidation of adduct 107 yielded quinone 108, which gave phosphate 109 upon reductive phosphorylation with trimethyl phosphite (77% yield based on converted 88). Demethylation of phosphate 109 with TMSBr, followed by hydrolysis of the resulting di-trimethyl-silyl derivative 114 at pH 4, and acetylation of phenol 110 gave 70% of acetate 113, purified by flash-chromatography and crystallisation. The intramolecular acylation to the octahydro-phenanthrene 105 (78%) was successful in methanesulfonic acid (55°, 2 h) without hydrolysis of the methyl ester.

The structure analysis of compound 105 by X-ray diffraction showed the *cis*-connection of the non-aromatic rings B and C. By comparison of the $^1\text{H-NMR}$ -data of compound 105 with the corresponding spectra of the related C(5)-substituted octahydro-4,9-dioxo-phenanthrenes 118, 119 and 120 [12], the *cis*-relation of the rings B and C of compound 120 was proven. This corrects the relative configuration at C(4a) and C(10a) assigned to 120 by B i e n e t al. [12].

The knowledge of the relative configuration at C(4a) and C(10a) of compound 105 was essential for the prediction and verification of the stereochemical outcome of the following sequence, leading to the tetracyclic structure 124. Selective acetalization of the carbonyl group at C(4) of 105, reduction by NaBH_4 of mono-acetal 125 and elimination of the resulting alcohol 126 yielded the hexahydrophenanthrene 127 (66%), which was transformed by methoxy-methylation and osmium tetroxide oxidation of the derivative 131 to diol 131 (83%). Finally, the cyclisation of 131 to the phenanthrodioxin 124 was effected by acid treatment in 39% yield. The low yield is in part due to an increase of strain, and to the sensitivity of the C(9)-centre of 131 to acids and oxidation.

According to these results, a success of the planned total synthesis of Lysolipin I (1) can be expected.