

Gerhard Rücker

Zur Struktur des Nardosinons, I¹⁾

Funktionelle Gruppen und Ableitung einer Teilstruktur aus dem NMR-Spektrum

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Münster

(Eingegangen am 25. Februar 1969)

Für das Nardosinon wird durch Festlegung der funktionellen Gruppen und Auswertung des NMR-Spektrums die Teilstruktur **3** abgeleitet.

Die unterirdischen Teile der in der chinesischen Provinz *Szetschuan* beheimateten Valerianacee *Nardostachys chinensis Batalin* werden auch heute noch in China therapeutisch verwendet²⁾. Sie enthalten neben Sesquiterpen-Kohlenwasserstoffen³⁾ und -Ketonen vom Aristolan-Typ⁴⁾ das Nardosinon^{3,5)} (**1**).

1 (C₁₅H₂₂O₃) ist ein α,β -ungesättigtes Keton (2,4-Dinitro-phenylhydrazon; ν_{CO} 1692 s⁶⁾, $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ 1615/cm s; λ_{max} (ϵ) 315 (38), 249 nm (4700)). Aus der Lage, dem Abstand (77/cm) und dem Intensitätsverhältnis (1 : 1) von ν_{CO} und $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ kann eine *s-cis*-Konformation abgeleitet werden⁷⁾. Dieses Ergebnis wird durch die Extinktion der K-Bande des UV-Spektrums⁸⁾ und durch die Verschiebung des Signals des olefinischen Protons ($\Delta\delta$ -0.03 ppm) und der benachbarten CH₂-Gruppe ($\Delta\delta$ +0.38 ppm) im NMR-Spektrum⁹⁾ in Benzol gegenüber Deuteriochloroform¹⁰⁾ bestätigt. Keto-Gruppe und Doppelbindung sind daher heteroanular angeordnet¹¹⁾.

Die beiden weiteren Sauerstoff-Atome in **1** bilden keine Hydroxyl-, Ester- und Lacton-Gruppen. Es sind offenbar cyclische Äther-Brücken (Methoxyl-Bestimmung negativ). Oxiran-Ringe liegen nicht vor; diesbezügliche Spaltungs-Versuche verliefen

1) Auszug aus der Habilitationsschrift, Univ. Münster 1968. (Über diese Ergebnisse wurde in einer vorläufigen Mitteilung berichtet: G. Rücker, Tetrahedron Letters [London] **1968**, 3615.)

2) Literaturübersicht: G. Rücker und G. Glauch, Dtsch. Apotheker-Ztg. **107**, 921 (1967).

3) K. E. Schulte, G. Rücker und G. Glauch, Planta med. [Stuttgart] **15**, 274 (1967).

4) G. Rücker, Liebigs Ann. Chem. **717**, 221 (1968).

5) K. E. Schulte, G. Rücker und G. Glauch, Tetrahedron Letters [London] **1965**, 3083.

6) s = stark; m = mittelstark; w = schwach.

7) R. L. Erskine und E. S. Waight, J. chem. Soc. [London] **1960**, 3425.

8) R. B. Turner und D. M. Voitle, J. Amer. chem. Soc. **73**, 1403 (1951).

9) Tetramethylsilan als innerer Standard.

10) C. J. Timmons, Chem. Commun. **1965**, 576.

11) E. L. Eliel, Stereochemie der Kohlenstoff-Verbindungen, S. 399, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1966.

negativ. Banden im IR-Spektrum bei 887 m, 877 m und 843/cm m¹²⁾ und Reaktionen mit Titanylsulfat¹³⁾ bzw. Kaliumjodid in Eisessig (30–40°; 90 Min.; quantitativ^{13,14)}) sowie der negative Ausfall der Reaktion mit Bleitetraacetat¹⁵⁾ deuten auf eine Dialkylperoxid-Gruppierung.

Bei der Reduktion von **1** mit Kaliumjodid entsteht Nardosinondiol (**2**) (C₁₅H₂₄O₃) mit 2 Hydroxyl-Gruppen (aktiver Wasserstoff; Mol.-Gew. nach D₂O-Austausch), von denen eine sekundärer (NMR¹⁶⁾ (Hexadeuterodimethylsulfoxid): δ 6.07; d (1)) und die andere tertiärer (δ 5.68; s (1)) Natur ist¹⁷⁾. **2** entsteht aus **1** auch durch katalytische Hydrierung (1 H₂; Pd/CaCO₃). Dieses Ergebnis sichert die Annahme einer Dialkylperoxid-Gruppe, da nur aus einer solchen Gruppierung mit einem Mol Wasserstoff ein Diol entstehen kann. Die Peroxid-Gruppe ist an ein tertiäres und an ein sekundäres Kohlenstoff-Atom gebunden.

Durch Hydrierung von **2** an PtO₂ entsteht das gesättigte Keton **4** (Dihydronardosinondiol) (C₁₅H₂₆O₃; ν_{CO} 1712/cm s; λ_{max} (ϵ) 280 (32); 210 nm (226)), dessen Carbonyl-Gruppe wahrscheinlich in einem Sechs-Ring angeordnet ist. Für die Anwesenheit einer sekundären und einer tertiären Hydroxyl-Gruppe sprechen die gleichen Reaktionen wie bei **2**. Durch Chromtrioxid-Oxydation^{18,19)} (quantitativ: 1 OH) wurde dieses Ergebnis bestätigt. Die Dehydratisierung von **4** (Erwärmen auf 80–90° bzw. Kochen in verd. Schwefelsäure) führt zu Gemischen, aus welchen **5a** bzw. **5b** isoliert wurden. **5a** (C₁₅H₂₂O) zeigt im NMR-Spektrum¹⁶⁾ die Signale einer Isopropyliden-Gruppe (δ 1.95 ppm; s (3); δ 2.0 ppm; s (3)) und eines AB-Systems olefinischer Protonen (δ_{A} 7.20 ppm (1); δ_{B} 5.60 ppm (1); J_{AB} 11 Hz). Im NMR-Spektrum von **5b** (C₁₅H₂₂O) liegen die Signale einer Isopropenyl-Gruppe vor (δ 4.9 ppm, m (2), $\text{C}=\text{CH}_2$; δ 1.75 ppm, s (3), $\text{C}=\text{C}-\text{CH}_3$). Außerdem zeigt es ein ABX-System²⁰⁾, dessen AB-Teil (δ_{A} 5.82 ppm; δ_{B} 6.45 ppm (2), J_{AB} 9.8 Hz; δ_{X} 2.97 ppm; J_{AX} 0 Hz; J_{BX} 5.7 Hz) aus olefinischen Protonen gebildet wird, die wahrscheinlich in α,β -Stellung zur Keto-Gruppe (ν_{CO} 1688/cm s) angeordnet sind.

Bei der Hydrierung (PtO₂) bildet **5b** ein gesättigtes Keton (C₁₅H₂₆O; ν_{CO} 1715/cm s). Aus diesen Ergebnissen muß gefolgert werden, daß das tertiäre Kohlenstoff-Atom, an das die Peroxid-Gruppe gebunden ist, durch zwei Methylgruppen substituiert ist.

¹²⁾ R. Criegee und G. Paulig, Chem. Ber. **88**, 712 (1955).

¹³⁾ R. Criegee in Methoden der organ. Chemie (Houben-Weyl), Bd. 2, S. 568, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1953.

¹⁴⁾ C. D. Wagner, R. H. Smith und E. D. Peters in S. Siggia: Quantitative Organic Analysis via Functional Groups, S. 255, John Wiley u. Sons, Inc., New York und London 1963.

¹⁵⁾ R. Criegee in K. Wiberg: Oxidation in Organic Chemistry, S. 277, Academic Press, New York und London 1965.

¹⁶⁾ Tetramethylsilan als äußerer Standard. s = Singulett; d = Dublett; t = Triplett; qu = Quadruplett; m = Multipllett. Die elektronisch integrierten Protonenzahlen sind in Klammern angegeben.

¹⁷⁾ O. L. Chapman und R. W. King, J. Amer. chem. Soc. **86**, 1256 (1964).

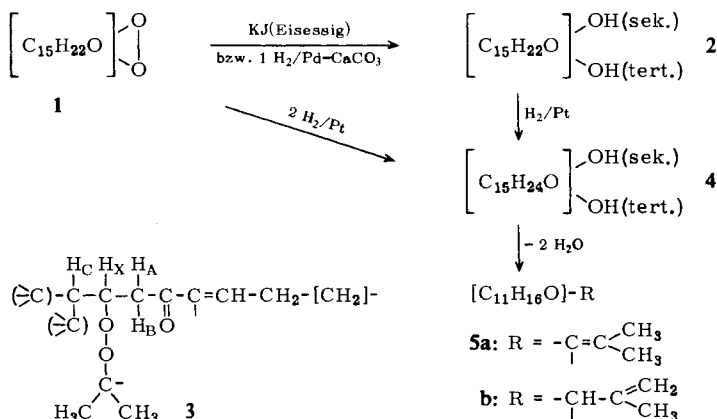
¹⁸⁾ G. J. Poos, G. E. Arth, R. E. Beyler und L. H. Sarett, J. Amer. chem. Soc. **75**, 422 (1953).

¹⁹⁾ S. Bergström und S. Lindstedt, Acta chem. scand. **5**, 157 (1951).

²⁰⁾ Berechnet nach A. A. Bothner-By und S. Castellano, Programm Laocoon II, Mellon Institute Pittsburgh 1963; (Datenverarbeitungsanlage IBM 360/50, Rechenzentrum der Univ. Münster). Die theoretischen Bandenlagen stimmen mit den gemessenen überein.

Im NMR-Spektrum^{9,21)} von **1** (Abbild. s. l. c.²¹⁾) bildet ein Proton (δ_X 4.90 ppm (1)), das an ein Kohlenstoff-Atom gebunden ist, welches gleichzeitig ein Sauerstoff-Atom trägt, mit zwei weiteren Protonen (δ_A 2.57 ppm; δ_B 2.92 ppm) ein ABX-System²⁰⁾ (J_{AX} 1.9 Hz; J_{BX} 7.4 Hz). H_X ist mit einem weiteren benachbarten Proton gekoppelt (δ_C 2.95 ppm; J_{CX} 9.4 Hz). Die Methin-Gruppe CH_C ist an zwei tertiäre Kohlenstoff-Atome gebunden. H_A und H_B bilden eine Methylen-Gruppe, die wahrscheinlich der Carbonyl-Gruppe benachbart ist ($J_{AB} - 18.1$ Hz)²²⁾. Bei δ 7.02 ppm (t (1), J 4.0 Hz), liegt das Signal eines olefinischen Protons, das einer Methylengruppe (δ 2.27 ppm; (2)) benachbart ist, deren Signale durch gesättigte Protonen (δ 1.50 ppm; m (2)) weiter aufgespalten sind. Außerdem ergibt sich aus dem NMR-Spektrum von **1** das Vorliegen einer sekundären (δ 1.02 ppm; d (3); J 6.0 Hz) und dreier tertiärer Methylgruppen (δ 1.13 ppm, s (6); δ 1.38 ppm, s (3)).

Diese Ergebnisse führen zu einem Strukturelement für **1**, das unter Einbeziehung der ermittelten funktionellen Gruppen die Teilstruktur **3** ergibt.



Beschreibung der Versuche

Die Spektren wurden mit dem UV-Spektralphotometer RPQ 20 A (Zeiss), dem IR-Spektrophotometer Modell 21 (Perkin-Elmer), dem NMR-Spektrometer A 60 mit Spin-Entkoppler V 6058 A (Varian), dem Massenspektrometer RMU-6D (Hitachi-Perkin-Elmer)²³⁾ und dem Polarimeter LEPA 1 (Zeiss) aufgenommen. Die Schmelzpunkte (unkorrigiert) wurden unter dem Kofler-Heizmikroskop bestimmt. Zur Dünnschichtchromatographie verwendete man Kieselgel PF₂₅₄.

Nardosinon (1): Der Petroläther-Extrakt (Sdp. bis 40°) aus 45 kg lufttrockenen, unterirdischen Teilen von *Nardostachys chinensis*²⁴⁾ wurde eingedampft, mit der gleichen Menge

21) NMR-Spektrometer HA 100 (Varian). Für die Durchführung der Entkopplungsexperimente danke ich Herrn Dr. U. Scheidegger, Varian AG, Zürich. Abbild. des Spektrums: G. Rücker, Zur Struktur des Nardosinons, III, Chem. Ber. **102**, 2707 (1969).

22) A. A. Bothner-By, Advances in Magnetic Resonance **1**, 195 (1965).

23) Die Elektronenenergie betrug 70 eV. Feste Stoffe wurden direkt in die Ionenquelle eingeführt.

24) Aus dem Drogenhandel bezogen. Nähere Einzelheiten siehe l. c.¹⁾.

Petroläther versetzt und im Eisschrank aufbewahrt. Farblose Kristalle. Schmp. 108–110° (Petroläther); Ausb. 75 g. $[\alpha]_D^{20}$: +99.4° ($c = 6.98$; CHCl_3).

UV (Äthanol): λ_{max} (ϵ) 315 (38); 249 nm (4700).

IR (KBr): 3015 w, 813 m (>C=CH-); 2820 m, 1269 s, 1235 m, 1140 m (-C-O-); 1692 s, 1615 s (-C=C-CO-cisoid); 1425 m, 1410 m ($\text{-CH}_2\text{CO-}$); 1375 m, 1361 m, 1210 m ($\text{>C(CH}_3)_2$); 1187 m, 887 m, 877 m, 843/cm m (C-O-O-C).

NMR (CDCl_3)^{9,21}): δ 1.02 (d; J 6.0 Hz; >CH-CH_3); 1.13 (s; -CH_3); 1.38 (s; -CH_3); 1.50 (m; $\text{-CH}_2\text{-}$); 1.90 (d; J 6 Hz; >CH-); 2.27 (m; $\text{=C-CH}_2\text{-}$); 7.02 ppm (t; J 4.0 Hz; >C=CH-) im Verhältnis 3 : 6 : 3 : 2 : 1 : 2 : 1. ABX-System²⁰): δ_A 2.57; δ_B 2.92; δ_X 4.90 (1) ($J_{AB} -18.1$ Hz; J_{AX} 1.9 Hz; J_{BX} 7.4 Hz); δ_C 2.93 (1) (J_{CX} 9.4 Hz).

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (250.3) Ber. C 71.97 H 8.86 Gef. C 71.95 H 8.88

Mol.-Gew. 251 (kryoskop. in Benzol); 250 (massenspektrometr.)

Folgende Reaktionen blieben mit **1** ohne Ergebnis: Bestimmung von aktivem Wasserstoff; CH_3O -Bestimmung; Lacton-Titration; Säurezahl (DAB 6); Hydroxylzahl (DAB 6); Verseifungszahl (DAB 6); Spaltungsversuche eines Oxiran-Ringes ($(\text{C}_2\text{H}_5)_4\text{NBr}$ /Eisessig); 10proz. Schwefelsäure; HBr /Dioxan; MgCl_2/HCl /Äthanol; Pyridin· HCl /Pyridin; BF_3 -Isomerisierung; Jodoform-Reaktion; Reaktion mit Bleitetraacetat.

Mol.-Gew. nach D_2O -Austausch-Versuch: 250 (massenspektrometr.): Zu 5 mg **1** in 1 ccm D_2O gab man bis zur Lösung Aceton und destillierte nach 30 Min. (Raumtemp.) i. Vak. ab.

1-2,4-Dinitro-phenylhydrazon: Schmp. 162–165° (Äthanol/Essigester/Wasser).

UV (Dioxan): λ_{max} (ϵ) 272 nm (24000).

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_6$ (430.4) Ber. C 58.59 H 6.09 N 13.02 Gef. C 58.57 H 5.97 N 13.23

Nardosinondiol (**2**)

a) 1.25 g (5 mMol) **1** wurden in 90proz. Methanol über Pd/CaCO_3 hydriert. Nach Abfiltrieren wurde eingeeignet und mit wenig Wasser versetzt. Farblose Kristalle, Ausb. 1.20 g (96%). Verbrauch: Ber. 121 ccm; gef. 121 ccm.

b) 98.5 mg (0.394 mMol) **1** wurde in wenig CHCl_3 nach Zugabe von 20 ccm Eisessig und 1 ccm gesätt. Kaliumjodid-Lösung 90 Min. auf 30–40° erwärmt und mit $n/10$ $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ titriert (Stärke). Verbrauch: Ber. 7.88 ccm; gef. 7.32 ccm. Die Lösung ätherte man aus, wusch mit Wasser und reinigte schichtchromatographisch (0.5 mm; Hexan/Essigester 1 : 1): R_F 0.28. Farblose Kristalle. Schmp. 141–143° (Methanol); Ausb. 50 mg (51%). $[\alpha]_D^{20}$: +5.8° (c 2.06; Äthanol).

UV (Äthanol): λ_{max} (ϵ) 320 (59); 250 nm (6400).

IR (KBr): 3430 s (-OH); 1045 s (>CH-OH); 1150 s (>C-OH); 1680 s, 1610 s (-C=C-CO-cisoid); 1416 m ($\text{-CH}_2\text{CO}$); 1385 m, 1377 m, 1210 w, 1175 w ($\text{>C(CH}_3)_2$); 1263 s, 1225 s, 1142/cm s (C-O-).

NMR (Hexadeuterodimethylsulfoxid): δ 5.68 (s; >COH); 6.07 ppm (d; J 7 Hz; >CH-OH) im Verhältnis 1 : 1.

Massenspektrum (140°) m/e (%): 252 (M^+ ; <2); 234 (2); 219 (3); 194 (5); 190 (4); 176 (19); 161 (31); 152 (12); 134 (49); 119 (31); 109 (17); 107 (25); 105 (19); 93 (23); 91 (37); 79 (23); 77 (23); 59 (100); 55 (24); 43 (86); 41 (50).

$\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_3$ (252.3) Ber. C 71.39 H 9.59

Gef. C 70.91 H 9.44 Mol.-Gew. 252 (massenspektrometr.)

2.3 aktive Wasserstoff-Atome. Mol.-Gew. nach D_2O -Austausch (s. **1**) 254.

Dihydrondardosinondiold (4)

a) 4.83 g (0.19 Mol) **1** wurden in 100 ccm 90proz. Methanol bis zur Sättigung mit PtO₂ hydriert. Nach Filtrieren wurde i. Vak. eingeeengt. Farblose Kristalle; Ausb. 4.00 g (83%). Verbrauch: Ber. 1006 ccm; gef. 1013 ccm.

b) 0.25 g (9.3 mMol) **2** wurden wie unter a) hydriert. Verbrauch: Ber. 25 ccm; gef. 24 ccm. Schmp. 128–129° (Aceton/Wasser); Ausb. 0.20 g (80%).

UV (Äthanol): λ_{\max} (ϵ) 290 nm (5710).

IR (KBr): 3350 s (–OH); 1712 s (CO); 1430 m, 1418 w (–CH₂–CO); 1150 s (\sphericalangle CHOH, \sphericalangle C–OH); 1385 m, 1367 m, 1198 w, 1183/cm w (\sphericalangle C(CH₃)₂).

NMR (Hexadeuterodimethylsulfoxid): δ 5.17 (s; \sphericalangle C–OH); 5.70 ppm (d; *J* 6 Hz; \sphericalangle CHOH) im Verhältnis 1 : 1.

Massenspektrum (100°) *m/e* (%): 254 (M⁺; <1); 236 (6); 221 (6); 193 (3); 192 (3); 178 (17); 163 (11); 150 (7); 149 (7); 137 (14); 136 (12); 135 (11); 122 (13); 120 (11); 109 (58); 95 (32); 81 (26); 59 (100); 55 (36); 43 (71); 41 (54).

C₁₅H₂₆O₃ (254.3) Ber. C 70.83 H 10.30

Gef. C 70.70 H 10.06 Mol.-Gew. 254 (massenspektrometr.)

2.2 aktive Wasserstoff-Atome. Mol.-Gew. nach D₂O-Austausch (s. **1**) 256.

*Oxydation von 4 mit Chromtrioxid*¹⁸⁾: 94.6 mg (0.372 mMol) **4** wurden in 1 ccm Pyridin mit 1 ccm einer Lösung von 1 g *Chromtrioxid* in 30 ccm Pyridin 2 Stdn. stengelassen. Nach Zugabe von 100 ccm halbkonz. Salzsäure und 10 ccm 10proz. Kaliumjodid-Lösung wurde mit *n*/10 Na₂S₂O₃ titriert (Stärke). Blindwert: 12.4 ccm; für 1 sek. OH ber. 7.4 ccm, gef. 9.0 ccm.

Dehydratisierung von 4

a) 3.0 g (118 mMol) **4** erwärmte man mehrere Tage im Sublimiergerät auf 130–140° und trennte das Kondensat schichtchromatographisch (1 mm; Hexan/Essigester 9 : 1; 7mal entwickelt).

b) 3.0 g (118 mMol) **4** wurden einer Wasserdampfdestillation unterworfen und nach a) getrennt. Die Fraktion mit *R_F* 0.67 enthielt **5a** als farbloses Öl. *n_D²⁰* 1.5170; [α]_D²⁰: +33° (*c* = 1.65; CHCl₃). Mol.-Gew. 218 (massenspektrometr.). UV (Äthanol): λ_{\max} 295 nm.

IR (CCl₄): 3050 w (–C=C–); 1675 s (–[C=C]₂–CO–); 1603 m, 1585 m (–[C=C]₂–); 1382 m, 1370 m, 1205 w, 1192/cm w (\sphericalangle C(CH₃)₂).

NMR (CCl₄): δ 0.83 (d; *J* 7 Hz; \sphericalangle CH–CH₃); 1.20 (s; –CH₃); 1.95 (s), 2.0 ppm (s; (CH₃)₂C=) im Verhältnis 3 : 3 : 3 : 3. AB-System (CO–CH_A=CH_B–): δ_A 7.20; δ_B 5.60 (*J_{AB}* 11 Hz).

Massenspektrum (120°) *m/e* (%): 218 (M⁺; 47); 203 (36); 192 (10); 190 (10); 175 (36); 161 (27); 148 (56); 147 (36); 136 (41); 135 (70); 133 (28); 121 (34); 119 (34); 109 (38); 108 (33); 105 (44); 96 (30); 95 (26); 93 (22); 91 (51); 81 (35); 80 (33); 79 (38); 77 (42); 69 (23); 67 (24); 65 (23); 55 (51); 53 (31); 43 (67); 41 (100); 39 (55).

c) 1.0 g (39.4 mMol) **4** wurden in 300 ccm *Wasser*, 0.5 ccm *konz. Schwefelsäure* und 5 ccm Methanol 40 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Dann ätherte man aus und trennte schichtchromatographisch (0.5 mm; Hexan/Essigester 9 : 1; 5mal entwickelt). Die Fraktion mit *R_F* 0.77 ergab **5b** als farblose Kristalle. Schmp. 43–44° (Äther); Ausb. 0.30 g (35%).

UV (Äthanol): λ_{\max} (ϵ) 323 (120); 228 nm (17000).

IR (Film): 3080 w, 1745 w, 1642 w, 900 m (\sphericalangle C=CH₂); 1688 s, 1626 w (–C=C–CO-*transoid*); 745/cm m (–CH=CH-*cis*).

NMR (Substanz): δ 0.75 (d; J 6 Hz; >CH-CH_3); 0.73 (s; $-\text{CH}_3$); 1.75 (s; $\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)-$); 4.92 ppm (m; $\text{>C}=\text{CH}_2$) im Verhältnis 3 : 3 : 3 : 2. ABX-System²⁰⁾ ($\text{>CH}_X-\text{CH}_B=\text{CH}_A-\text{CO}-$): δ_A 5.82; δ_B 6.45; δ_X 2.97 (J_{AB} 9.8 Hz; J_{AX} 0; J_{BX} 5.7 Hz).

Massenspektrum (50°) m/e (%): 218 (M^+ ; 14); 203 (8); 178 (12); 163 (8); 149 (8); 135 (11); 121 (11); 109 (62); 108 (94); 95 (22); 93 (20); 91 (22); 80 (100); 77 (24); 67 (22); 55 (22); 41 (42); 39 (24).

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}$ (218.3) Ber. C 82.51 H 10.16

Gef. C 82.10 H 10.35 Mol.-Gew. 218 (massenspektrometr.)

Hydrierung von 5b: 0.3 g (1.38 mMol) **5b** wurden wie **2** hydriert. Verbrauch: Ber. 69 ccm; gef. 72 ccm. Farblose Kristalle. Schmp. 36--38° (Äther); Ausb. 0.2 g (67%). Mol.-Gew. 222 (massenspektrometr.).

IR (KBr): 1715 s (CO); 1389 m, 1380 m, 1170 w, 1150/cm w ($\text{>CH}(\text{CH}_3)_2$).

2,4-Dinitro-phenylhydrazon: Gelb-orangefarbene Kristalle. Schmp. 139–140° (Methanol).

UV (Methanol): λ_{max} 368 nm.

[61/69]