

Gerhard Rücker

Zur Struktur des Nardosinons, III^{1,2)}

Ableitung einer Konstitutionsformel für das Nardosinon und Struktur der Hydrierungsprodukte

Aus dem Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Münster

(Eingegangen am 25. Februar 1969)

Für das Nardosinon wird die Struktur **3** eines 5-Oxo-1.1.9.9a-tetramethyl-3a.4.5.7.8.9.9a.9b-octahydro-1*H*-naphtho[2.1-*c*][1.2]dioxols vorgeschlagen. Die Anwesenheit eines 1.2-Dioxolan-Ringes ergibt sich aus der 1.3-Stellung der Hydroxyl-Gruppen im Dihydrnardosinondiol (**6**).

Aus der schon früher³⁾ abgeleiteten Teilstruktur **1** und der Konstitution **2** des thermischen (bzw. alkalischen) Spaltproduktes²⁾ ergibt sich für das Nardosinon die Struktur **3** eines 5-Oxo-1.1.9.9a-tetramethyl-3a.4.5.7.8.9.9a.9b-octahydro-1*H*-naphtho[2.1-*c*][1.2]dioxols. **3** kann den vom Aristolan abgeleiteten Sesquiterpenen⁴⁾ zugeordnet werden. Es besitzt einen 1.2-Dioxolan-Ring. 1.2-Dioxolane sind schon als stabile Verbindungen synthetisiert worden⁵⁾; sie wurden in der Natur noch nicht aufgefunden. Da **3** aus einer getrockneten Droge isoliert wurde, wird der Beweis für das Vorliegen in der frischen Pflanze noch erbracht werden müssen.

Die 1.2-Dioxolan-Struktur in **3** läßt sich durch den Beweis der 1.3-Stellung der Hydroxyl-Gruppen im Dihydrnardosinondiol (**6**)³⁾ nachweisen. Die 1.2-Stellung kann ausgeschlossen werden, weil **6** nicht mit Perjodsäure reagiert. Einen Hinweis

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⁾ II. Mittel.: G. Rücker, *Chem. Ber.* **102**, 2706 (1969), vorstehend.

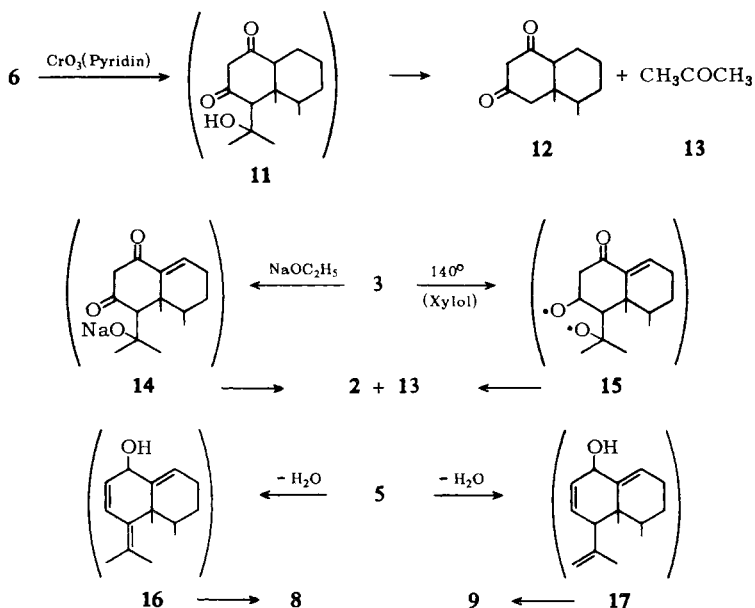
³⁾ G. Rücker, *Chem. Ber.* **102**, 2691 (1969).

⁴⁾ S. Furakawa und N. Soma, *J. pharmac. Soc. Japan* [Yakugakuzasshi] **81**, 559, 565 (1961); S. Furakawa, ebenda **81**, 570 (1961); G. Büchi, F. Greuter und T. Tokoroyama, *Tetrahedron Letters* [London] **1962**, 827; J. Streith, P. Pesnelle und G. Ourisson, *Bull. Soc. chim. France* **1963**, 518; J. Vrkoč, J. Krépínský, V. Herout und F. Šorm, *Collect. czechoslov. chem. Commun.* **29**, 795 (1964); S. Carboni, A. D. Settimo, V. Malaguzzi, A. Marsili und P. L. Pacini, *Tetrahedron Letters* [London] **1965**, 3017; S. D. Sastry, M. L. Maheswari, K. K. Chakravarti und S. Bhattacharyya, *Tetrahedron* [London] **23**, 1997 (1967); L. Bauer, C. L. Bell, J. G. Gearien und H. Takeda, *J. pharmac. Sci.* **56**, 336 (1967); K. E. Schulte, G. Rücker und G. Glauch, *Planta med.* [Stuttgart] **15**, 274 (1967).

⁵⁾ R. Criegee und G. Paulig, *Chem. Ber.* **88**, 712 (1955); G. B. Payne, *J. org. Chemistry* **23**, 310 (1958); A. Rieche, E. Schmitz und E. Gründemann, *Chem. Ber.* **93**, 2443 (1960); A. Rieche, *Angew. Chem.* **73**, 57 (1961); A. Rieche und C. Bischoff, *Chem. Ber.* **95**, 77 (1962).

cyclischen Carbonat **10b**, dessen Carbonyl-Bande im IR-Spektrum ($1773/\text{cm}^{-1}$) charakteristisch für einen sechs-gliedrigen cyclischen Kohlensäureester ist (Fünfringe: $1817/\text{cm}^{-1}$; Siebenringe: $1757/\text{cm}^{-1}$ (CCl_4)^{10,11}). Weitere Hinweise auf die 1,2-Dioxolan-Struktur erhält man auch aus der Struktur der Dehydratisierungsprodukte (**8**, **9**). Die für diesen Schluß wichtigen Strukturelemente von **8** und **9** wurden schon früher aus den NMR-Spektren abgeleitet³. Die 1,3-Stellung von Carbonyl-Gruppe und sekundärer Hydroxyl-Gruppe ergibt sich aus der Oxydation von **6** mit Chromtrioxid zu **12** und aus dem negativen Ausfall der Perjodsäure-Oxydation des Dihydronardosintriols (**7**). Die Chromsäure-Oxydation von **6** führt wahrscheinlich zunächst zum nicht isolierten β -Keto-Alkohol **11**, der eine Retroketolkondensation¹² unter Bildung von **12** und Aceton (**13**) eingehen kann.

Ähnlich kann auch die Bildung von **2** aus **3** mit Natriumäthylat² gedeutet werden. Der nach einem *De La Mare*-Mechanismus¹³ wahrscheinlich gebildete, nicht isolierte β -Keto-Alkohol **14** könnte ebenfalls eine Retroketolkondensation¹² eingehen. Dagegen scheint bei der Bildung von **2** durch Kochen von **3** in Xylol² ein radikalischer Mechanismus abzulaufen. Wie beim Zerfall von anderen Dialkylperoxiden¹⁴ könnte



¹⁰) Es wurden synthetisiert: Propandiol-(1,3)-carbonat, Pentandiol-(2,4)-carbonat, Butandiol-(1,4)-carbonat und die IR-Spektren unter den gleichen Bedingungen wie bei **10b** gemessen.

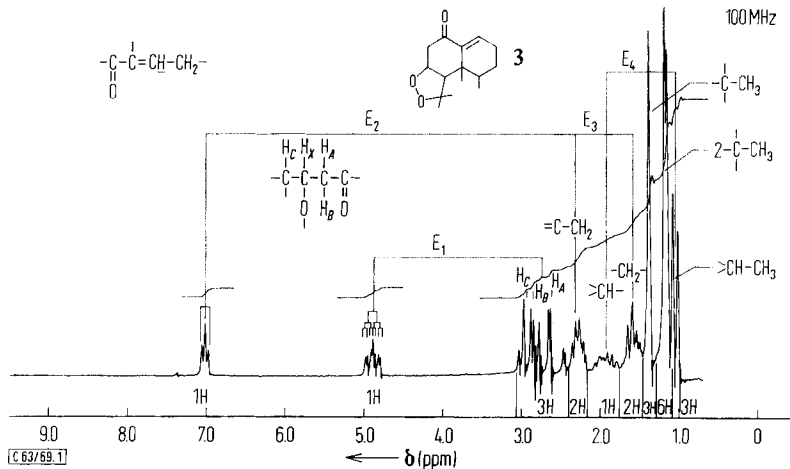
¹¹) J. L. Hales, J. I. Jones und W. Kynaston, J. chem. Soc. [London] **1957**, 618.

¹²) Weygand-Hilgetag, Organisch-Chemische Experimentierkunst, S. 948, J. A. Barth-Verlag, Leipzig 1964.

¹³) N. Kornblum und H. E. De La Mare, J. Amer. chem. Soc. **73**, 880 (1951).

¹⁴) F. F. Rust, F. H. Seubold und W. E. Vaughan, J. Amer. chem. Soc. **70**, 95 (1948); J. H. Raley, F. F. Rust und W. E. Vaughan, ebenda **70**, 88, 1336, 2767 (1948); E. R. Bell, F. F. Rust und W. Vaughan, ebenda **72**, 337 (1950).

das durch homolytische Spaltung der Peroxid-Bindung gebildete Biradikal **15** eine Stabilisierung durch Abspaltung von Aceton erfahren¹⁵⁾.



Das NMR-Spektrum (100 MHz) des Nardosinons (**3**)

Charakteristische Signale (in ppm) im NMR-Spektrum des Nardosinons (**3**) (Abbild.) und der Hydrierungsprodukte **4**, **5**, **6** und **7**^{a)}

	$\begin{array}{c} \\ -\text{C}-\text{C}=\text{CH}- \\ \\ \text{O} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H}_A \quad \text{H}_X \quad \text{H}_C^{b)} \\ \quad \quad \\ -\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C}- \\ \quad \quad \\ \text{O} \quad \text{H}_B \quad \text{O} \end{array}$	$\text{>CH-OH}^{c)}$	$\text{>C-OH}^{c)}$	$\text{H}_3\text{C-CH}$	$\text{H}_3\text{C-C}$
3 (Abbild.)	7.02 t (1; J 4.0 Hz)	δ_X 4.90; sep (1) δ_A 2.57; δ_B 2.92; δ_C 2.95 (3; J_{AB} -18.1; J_{AX} 1.9; J_{BX} 7.4; J_{CX} 9.4 Hz)	—	—	1.02 d (3; J 6.0 Hz)	1.38 (3) 1.13 (3) 1.13 (3)
4	6.90 t (1; J 4.0 Hz)	δ_X 4.61; sex (1) δ_A 2.94; δ_B 2.95; δ_C 2.50 (3; J_{AB} -18.4; J_{AX} 9; J_{BX} 9; J_{CX} 3.6 Hz)	6.07 d (1; J 7 Hz)	6.68 s (1)	1.00 d (3; J 6 Hz)	1.55 (3) 1.38 (3) 1.05 (3)
6	—	δ_X 4.50; quin (1) δ_A 2.72; δ_B 3.07; δ_C 2.49 (3; J_{AB} -17.6; J_{AX} 4.5; J_{BX} 13.4; J_{CX} 5.2 Hz)	5.70 d (1; J 6 Hz)	5.17 s (1)	0.94 d (3; J 5.6 Hz)	1.78 (3) 1.63 (3) 0.82 (3)
5 ^{c)}	4.66 ^{e)}	—	5.70 (2)	4.15 (1)	0.78 d (3; J 6 Hz)	1.25 (6) 0.88 (3)
7 ^{d)}	—	—	5.83 d (2)	4.30 (1)	0.78 d (3; J 6 Hz)	1.52 (3) 1.37 (3) 1.15 (3)

^{a)} Tetramethylsilan als äußerer Standard. s = Singulett; d = Dublett; t = Triplett; qu = Quadruplett; quin = Quintett; sex = Sextett; sep = Septett. In Klammern die elektronisch integrierten Protonenzahlen.
^{b)} 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.
^{c)} In Hexadeuterodimethylsulfoxid; vgl. O. L. Chapman und R. W. King, J. Amer. chem. Soc. **86**, 1256 (1964).
^{d)} Gemessen in CDCl₃ mit 20% Hexadeuterodimethylsulfoxid.
^{e)} -O-C-C=CH-

¹⁵⁾ F. F. Rust, F. H. Seubold und W. E. Vaughan, J. Amer. chem. Soc. **72**, 338 (1950).

Die Strukturen der Hydrierungsprodukte des Nardosinons (**6**, **7**, Nardosinondiold (**4**)³) und Nardosintriol (**5**) stehen mit ihren spektroskopischen Daten (Tab.) und mit ihren chemischen Eigenschaften in guter Übereinstimmung. Die Dehydratisierung von **5** führt ebenfalls zu **8** und **9**. Wahrscheinlich bilden sich zunächst die nicht isolierten Allyl-Alkohole **16** bzw. **17**, die sich zu den ungesättigten Ketonen **8** und **9** umlagern können.

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)¹⁶ und dem Polarimeter LEPA 1 (Zeiss) aufgenommen. Zur Dünnschichtchromatographie verwendete man Kieselgel PF₂₅₄ (Merck). Die Schmelzpunkte (unkorrigiert) wurden mit dem Kofler-Heizmikroskop bestimmt.

*Perjodsäure-Oxydation von Dihydrnardosinondiold (**6**)^{3,17}*: 0.25 g (1 mMol) **6** ließ man 1 Stde. mit 20 ccm einer Lösung von 5 g *Orthoperjodsäure* in 1 l 20proz. Essigsäure stehen. Nach Zugabe von 25 ccm 25proz. Kaliumjodid-Lösung wurde mit *n*/10 Na₂S₂O₃ titriert (Stärke). 36.1 ccm. Blindwert: 36.0 ccm.

*Benzaldehydacetal des Dihydrnardosinondiols (**10c**)*: 0.10 g (0.39 mMol) **6** ließ man 12 Stdn. unter Lichtausschluß in 2 ccm frisch dest. *Benzaldehyd* in Gegenwart von 0.25 g *Zinkchlorid* stehen. Dann setzte man 5 ccm Wasser zu und trennte die wäßr. Phase ab. Man versetzte mit 3 ccm Äther und schüttelte nacheinander mit 5proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung (2mal 10 Min.) und Wasser. Farblose Nadeln. Schmp. 173° (Äther). Ausb. 0.075 g (56%).

IR (KBr): 3050 s, 1504 w, 1478 w, 1038 m, 754 s, 708 s (C₆H₅-); 1710 (CO); 2970 s; 1455 m; 1388 m; 1292 m; 1282 m; 1265 w; 1225 m; 1153 m; 1114 m; 1095 m; 1045 m; 1008 w; 957 w; 948 w; 900/cm w.

NMR (CDCl₃): δ 7.4–7.8 (m; C₆H₅-); 6.08 (s; (—O—)₂CH—C₆H₅); 4.75 (quint; >CH—O—); 3.80–2.50 (m); 1.90 (s; >C—CH₃); 1.70 (s; >C—CH₃); 1.05 (d; *J* 6.0 Hz; >CH—CH₃); 0.88 (s; >C—CH₃); 1.1–2.5 ppm (m) im Verhältnis 5 : 1 : 1 : 5 : 3 : 3 : 3 : 3 : 6.

Massenspektrum (120°) *m/e* (%): 342 (M⁺; 17); 235 (7); 218 (27); 177 (80); 162 (23); 136 (17); 134 (20); 122 (33); 108 (100); 107 (40); 106 (37); 104 (67); 94 (50); 91 (70); 80 (60); 66 (44).

C₂₂H₃₀O₃ (342.5) Ber. C 77.15 H 8.83

Gef. C 77.05 H 8.70 Mol.-Gew. 342 (massenspektrometr.)

Mol.-Gew. nach D₂O-Austausch-Versuch³): 342 (keine aktiven Wasserstoff-Atome).

*3,6-Dioxo-1,1,10,10-tetramethyl-perhydronaphtho[2,1-d][1,3,2]dioxathiin (**10a**)*: 0.50 g (1.97 mMol) **6** in 4 ccm absol. Pyridin wurden bei 10° tropfenweise mit 0.3 ccm *Thionylchlorid* versetzt. Nach 1stdg. Stehenlassen bei Raumtemp. wurde Eiswasser zugegeben, ausgeäthert und die Äther-Phase zweimal mit Na₂CO₃-Lösung und mit Wasser gewaschen. Farblose Nadeln. Schmp. 158–160° (Äther). Ausb. 0.20 g (34%).

IR (CCl₄): 1198 s, 991 s (6-gliedriges Sulfit)^{8,9}; 3030 s; 3000 s; 2910 m; 1412 m; 1455 m; 1433 m; 1399 m; 1372 m; 1348 m; 1300 m; 1264 m; 1223 m; 1147 m; 1130 m; 1113 m; 1083 m; 1054 m; 968 m; 947 m; 937 m; 923 m; 900 m; 883 m; 850/cm m.

¹⁶) Die Elektronenenergie betrug, wenn nicht anders angegeben, 70 eV. Feste Stoffe wurden direkt in die Ionenquelle eingeführt.

¹⁷) Bezeichnung nach IUPAC-Nomenklatur: 3-Hydroxy-1-oxo-4a.5-dimethyl-4-[α-hydroxyisopropyl]-1.2.3.4.4a.5.6.7.8.8a-decahydro-naphthalin.

NMR (CDCl₃): δ_X 4.95 (m); δ_C 3.73 (d); $\delta_{A,B}$ 2.8–3.3 (J_{CX} 5.5 Hz); 3.0; 2.0 (s; –O–C(CH₃)₂; 1.2–1.9 (m); 1.03 (d; >CH--CH_3); 0.93 ppm (s; >C--CH_3) im Verhältnis 1:1:2:1:6:7:3:3.

Massenspektrum (115°) *m/e* (%): 300 (M⁺; 30 eV); 236 (4); 221 (7); 193 (4); 178 (28); 152 (36); 109 (100); 95 (53); 82 (46); 67 (44); 55 (56); 43 (79).

C₁₅H₂₄O₄S (300.4) Ber. C 60.00 H 8.06 S 10.66

Gef. C 59.10 H 8.40 S 10.55 Mol.-Gew. 300 (massenspektrometr.)

Mol.-Gew. nach D₂O-Austausch-Versuch³⁾: 300 (keine aktiven Wasserstoff-Atome).

Bei der Hydrierung von 0.15 g (0.5 mMol) **10a** in 90proz. Methanol (Pd-CaCO₃-Katalysator) keine Wasserstoff-Aufnahme.

4a.5-Dimethyl-4-isopropenyl- Δ^2 -octalon-(1) (**9**)

a) Nach l.c.³⁾

b) 0.1 g (0.33 mMol) **10a** wurden mit 1.5 ccm konz. Salzsäure und einigen Tropfen Aceton 24 Stdn. stehengelassen. Nach Verdünnen mit viel Wasser wurde ausgeäthert und schichtchromatographisch (0.5 mm) getrennt (Hexan/Essigester 75:25). Die Fraktion mit R_F 0.87 ergab farblose Kristalle. Schmp. 43–44° (Äther).

c) 0.8 g (3.2 mMol) **5** wurden mit 6 g umgeschmolzenem Kaliumhydrogensulfat 10 Min. auf 150–160° erhitzt, in Wasser aufgenommen, ausgeäthert und schichtchromatographisch (1 mm) getrennt (Hexan/Essigester 8:2). Die Fraktion mit R_F 0.46 wurde eingedampft. Die Substanzen nach a), b) und c) waren im UV-, IR-, NMR- und Massenspektrum identisch.

4a.5-Dimethyl-4-isopropyliden- Δ^2 -octalon-(1) (**8**): Die Fraktion mit R_F 0.30 der Darstellung von **9** (Methode c)) war im UV-, IR-, NMR- und Massenspektrum identisch mit der durch Dehydratisierung von **6** dargestellten Substanz³⁾.

3.6-Dioxo-1.1.10.10a-tetramethyl-perhydronaphtho[2.1-d]-m-dioxin (**10b**): 0.15 g (0.59 mMol) **6** und 0.3 g Antipyrin in 6 ccm CHCl₃ (Uvasol) wurden bei –10° unter Rühren tropfenweise mit 20 ccm einer Lösung von Phosgen in Toluol (20proz.) versetzt. Nach Stehenlassen über Nacht bei Raumtemp. wurde Eiswasser zugetropft, die organische Phase i. Vak. (1 Torr) eingedampft und schichtchromatographisch (1 mm; Hexan/Essigester 1:1) getrennt. Die Fraktion mit R_F 0.40 ergab farblose Nadeln vom Schmp. 155–160°.

IR (CCl₄): 1773/cm s (CO).

Mol.-Gew. 280 (massenspektrometr.).

4a.5-Dimethyl-decalindion-(1.3) (**12**)

a) Nach l.c.²⁾

b) Die bei der Chromtrioxid-Oxydation von **7**³⁾ erhaltene Lösung wurde nach der Titration (*n*/10 Na₂S₂O₃) ausgeäthert, die Äther-Phase mit 5proz. Natronlauge ausgeschüttelt und diese nach Ansäuern ausgeäthert. Farblose Kristalle. Schmp. 148–152° (Äther). Ausb. 0.05 g (70%). Mit der aus Äther umkristallisierten Substanz nach a) ergab sich im Mischschmp. keine Depression. Die Identität folgte außerdem aus dem UV-, IR und Massenspektrum²⁾.

Dihydronardosintriol (**7**)¹⁸⁾

a) 4.0 g (15.5 mMol) **6** wurden in 50 ccm absol. Tetrahydrofuran unter Rühren zu einer Suspension von 0.45 g LiAlH₄ in 50 ccm Tetrahydrofuran getropft. Nach Zugabe von Wasser ätherte man aus. Ausb. 2.2 g (55%).

¹⁸⁾ Bezeichnung nach IUPAC-Nomenklatur: 1.3-Dihydroxy-4a.5-dimethyl-4-[α -hydroxy-isopropyl]-1.2.3.4.4a.5.6.7.8.8a-decahydro-naphthalin.

b) Die Hydrierung wurde mit *Natriumborhydrid* in wäßr. Äthanol ausgeführt.

c) **5** wurde in 90proz. Methanol hydriert (PtO₂-Katalysator). Farblose Kristalle. Schmp. 145–147° (Tetrahydrofuran).

UV: keine Absorption.

IR (KBr): 3310 s, 1150 m, 1058 m, 1023 s (OH); 1385 m, 1365 m, 1180 w, 1157/cm w ((CH₃)₂C<).

NMR: Tab. S. 2710.

Massenspektrum (140–170°) *m/e* (%): 256 (M⁺; 3); 238 (4); 223 (3); 180 (6); 162 (23); 147 (14); 110 (77); 95 (48); 83 (57); 81 (46); 59 (68); 55 (56); 43 (100); 41 (98).

C₁₅H₂₈O₃ (256.4) Ber. C 70.27 H 11.01

Gef. C 69.93 H 10.84 Mol.-Gew. 256 (massenspektrometr.)

Aktiver Wasserstoff: 0.96% (ber. 2.5 aktive Wasserstoff-Atome). Mol.-Gew. nach D₂O-Austausch³⁾: 259 (3 aktive Wasserstoff-Atome).

Chromtrioxid-Oxydation (s. **12**, Methode b): Ber. 2 sek. OH: 6.3 ccm, gef. 6.8 ccm.

Perjodsäure-Oxydation: 0.072 g (28.1 mMol) **7** wurden wie **6** umgesetzt. Gef. 36.0 ccm. Blindwert 36.2 ccm *n*/10 Na₂S₂O₃.

Nardosintriol (**5**)¹⁹⁾: 0.25 g (1 mMol) **3** wurden in 20 ccm absol. Äther bei 10° innerhalb 25 Min. unter Rühren mit einer Suspension von 0.08 g *LiAlH₄* in 20 ccm Äther versetzt. Dann wurde 1 Stde. bei Raumtemp. gerührt und 1 Stde. gekocht (Rückflußkühlung). Nach Zugabe von Eis-Wasser wurde ausgeäthert und die Äther-Phase mit gesätt. Natriumchlorid-Lösung und Wasser gewaschen. Farblose Nadeln. Schmp. 187–189° (Äther). Ausb. 0.14 g (56%). [α]_D²⁰: +12.0° (*c* = 1.68; Äthanol).

UV (Äthanol): keine Absorption.

IR (KBr): 3300 s, 1350 m, 1330 m, 1272 s, 1257 m, 1227 s, 1145 s (OH); 1620 w, 857 m, 827 m (C=C); 1385 m, 1378 m, 1165 m ((CH₃)₂C<); 1435 m; 1194 s; 1155 s; 1103 m; 1090 m; 1068 m; 1055 m; 1042 m; 1027 m; 990 m; 965 m; 912 m; 763 w; 748 m; 668/cm m.

NMR: Tab. S. 2710.

Massenspektrum (140°) *m/e* (%): 254 (M⁺; 2); 236 (22); 221 (2); 218 (2); 203 (4); 193 (3); 185 (4); 178 (18); 163 (50); 160 (18); 145 (38); 136 (33); 121 (36); 118 (36); 109 (38); 107 (36); 93 (35); 91 (40); 82 (35); 81 (32); 77 (27); 67 (33); 59 (100).

C₁₅H₂₆O₃ (254.4) Ber. C 70.82 H 10.31

Gef. C 69.87 H 10.47 Mol.-Gew. 254 (massenspektrometr.)

Aktiver Wasserstoff: 0.74% (ber. 2.1 aktive Wasserstoff-Atome). Mol.-Gew. nach D₂O-Austausch³⁾: 257 (3 aktive Wasserstoff-Atome).

¹⁹⁾ Bezeichnung nach IUPAC-Nomenklatur: 1.3-Dihydroxy-4a.5-dimethyl-4-[α-hydroxyisopropyl]-1.2.3.4.4a.5.6.7-octahydro-naphthalin.