

VII. [2-(5-Methyl-1,3-benzdithiylum)]-[1-(4-dimethylaminophenyl)]-tetramethincyanin-perchlorat. 280 mg 5-Methyl-2-methyl-1,3-benzdithiylum-perchlorat und 200 mg Dimethylaminozimtaldehyd werden in 5 ml Essigsäureanhydrid erhitzt, bis die Lösungsfarbe sich von blaugrün nach grünstichig blau verändert hat. Das Farbsalz scheidet sich mikrokristallin ab. Umkristallisieren durch Lösen in warmem Nitromethan und versetzen mit dem vierfachen Volumen Eisessig. – Metallischgrünlänzende Kriställchen. Über 190° Zersetzung. Lösung in Eisessig blaugrün, λ_{\max} 735 m μ .

$C_{20}H_{20}O_4NCIS_2$ (437,9) Ber. C 54,84 H 4,60 S 14,64% Gef. C 54,73 H 4,72 S 14,62%

Zusammenfassung

Die Synthese einiger 2-Aryl-benzdithiylumfarbsalze sowie einiger Benzdithiylumhemicyanine wird beschrieben. Es ergibt sich, dass in zwei Fällen die Mittelwertsregel scheinbar durchbrochen wird. Dieses Problem wird diskutiert.

Institut für Farbenchemie der Universität Basel

194. Die absolute Konfiguration des Sesquiterpenoids Petasin¹⁾²⁾

von Albert Aebi³⁾ und Carl Djerassi

(4. VII. 59)

Petasin⁴⁾⁵⁾, dessen Struktur Ia ohne Berücksichtigung der stereochemischen Verhältnisse kürzlich vorgeschlagen wurde⁴⁾, stellt wohl einen der interessantesten Inhaltsstoffe von *Petasites hybridus* (L.) FL. WETT. dar. Petasin wäre demnach ein Angelikasäureester des Sesquiterpens Petasol (Ib) und würde zu der seltenen Klasse der *Eremophilon*-Sesquiterpene gehören, die nicht der Isopren-Regel folgen. Diese letztere Klasse⁶⁾ besteht aus den natürlich vorkommenden *Eremophilon* (VII), Hydroxy-dihydro-*eremophilon* (VIII) und Hydroxyeremophilon (IX), deren relative⁷⁾ und absolute⁸⁾ Konfigurationen kürzlich festgelegt worden sind.

Die absolute Konfiguration dieser Sesquiterpene ist von einiger Bedeutung. Wie schon früher vorgeschlagen wurde⁹⁾, entstehen sie biogenetisch wohl durch Methylwanderung eines eudalenoiden Vorläufers wie z. B. X. Da die absolute Konfiguration vieler Verbindungen der eudalenoiden Körperklasse eindeutig festgelegt ist (vgl.

¹⁾ 4. Mitt. Über die Inhaltsstoffe von *Petasites hybridus* (L.) FL. WETT. Für frühere Publikationen vgl. Fussnote 4.

²⁾ Part XXVIII, «Optical Rotatory Dispersion Studies». Für frühere Publikationen vgl. N. L. ALLINGER, J. ALLINGER, L. E. GELLER & C. DJERASSI, J. org. Chemistry, im Druck.

³⁾ Gegenwärtige Adresse: ED. GEISTLICH SÖHNE AG., Wolhusen (LU).

⁴⁾ A. AEBI & T. WAALER, Über die Inhaltsstoffe von *Petasites hybridus* (L.) FL. WETT., Verlag Helbing und Lichtenhahn, Basel 1958. Vgl. auch A. AEBI, T. WAALER & J. BÜCHI, Pharm. Weekblad **93**, 397 (1958).

⁵⁾ A. STOLL, R. MORF, A. RHEINER & J. RENZ, *Experientia* **12**, 360 (1956).

⁶⁾ Für wichtige Literaturdaten vgl. J. SIMONSEN & D. H. R. BARTON, *The Terpenes*, Cambridge University Press, 1952, Vol. III, p. 212–224.

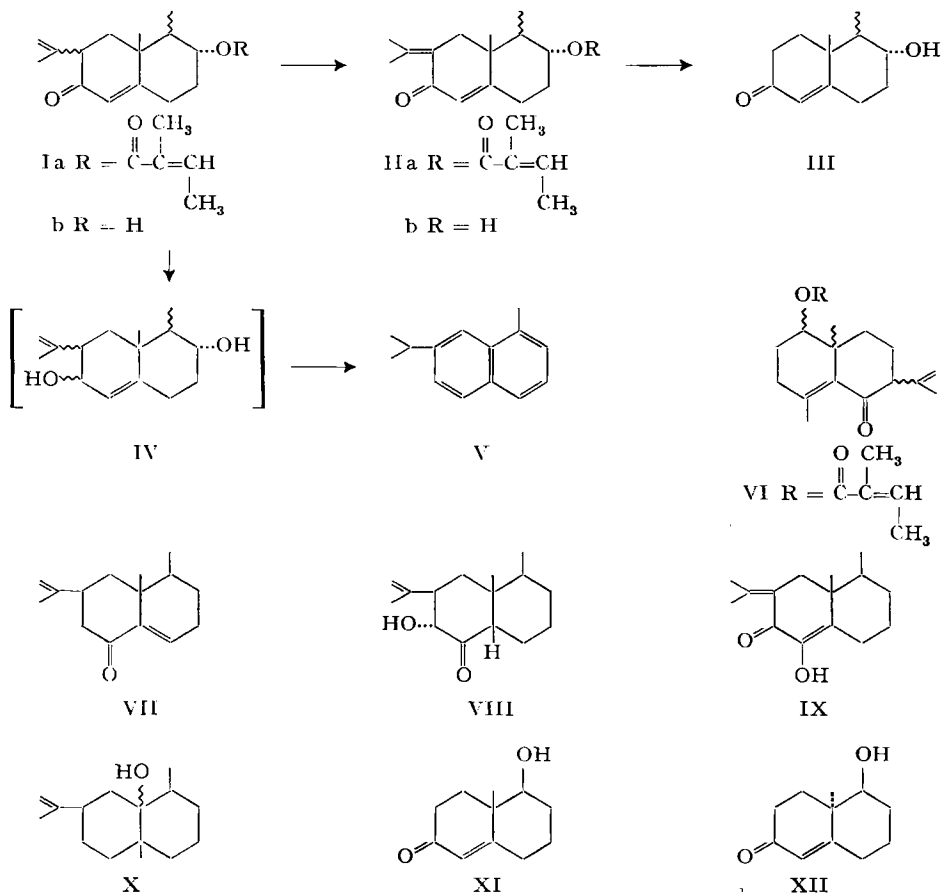
⁷⁾ C. DJERASSI, R. MAULI & L. H. ZALKOW, J. Amer. chem. Soc. **81**, 3424 (1959); D. F. GRANT, *Acta crystall.* **10**, 498 (1957); D. F. GRANT & D. ROGERS, *Chemistry & Ind.* **1956**, 278.

⁸⁾ L. H. ZALKOW, F. X. MARKLEY & C. DJERASSI, J. Amer. chem. Soc. **81**, 2914 (1959).

⁹⁾ R. ROBINSON, *The Structural Relations of Natural Products*, Oxford University Press, 1955, p. 12.

z. B. Eudesmol)¹⁰⁾, würde eine stereospezifische Methyl-Wanderung von X eher zu den absoluten Konfigurationen VII–IX als zu deren Antipoden führen. Die experimentelle Verwirklichung⁸⁾ unterstützt deshalb ROBINSON's biogenetischen Vorschlag⁹⁾.

Es wäre nun äusserst interessant, diesen wichtigen Punkt auch für Petasin (Ia) abzuklären, und die vorliegende Abhandlung berichtet über den ersten erfolgreichen Versuch zur Lösung dieses Problems mit Hilfe der optischen Rotationsdispersion¹¹⁾. Bevor diese Resultate jedoch näher erläutert werden, ist es nötig, die wichtigsten Argumente⁴⁾, auf welchen Struktur Ia für Petasin fusst, zu rekapitulieren.



Der ursprüngliche Alkohol Petasol (Ib) kann nicht isoliert werden, weil die Hydrolyse der Angelikasäureester-Gruppierung von einer Wanderung der Isopropenyl-doppelbindung zur konjugierten Isopropylidenstellung unter Bildung von Isopetasol (IIb) begleitet ist. Diese Wanderung kann auch unter sehr milden Bedingungen wie

¹⁰⁾ R. RINIKER, J. KALVODA, D. ARIGONI, A. FÜRST, O. JEGER, A. M. GOLD & R. B. WOODWARD, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 312 (1954).

¹¹⁾ Für Beschreibung und Zusammenfassung dieser Technik, vgl. C. DJERASSI, *Bull. Soc. chim. France* **1957**, 741; *Record chem. Progress* **20**, Nr. 3 (1959).

z. B. durch Behandlung mit Al_2O_3 ausgeführt werden, so dass die Estergruppe unverändert bleibt und somit Isopetasin (IIa) entsteht. Die Stellungen der Doppelbindungen in Petasin (Ia), Isopetasin (IIa) und Isopetasol (IIb) konnten durch Ozonisierungsexperimente sowie mit einer zusammenhängenden Folge von spektroskopischen Daten bestätigt werden. Stärkere Alkalibehandlung von Isopetasol (IIb) gibt unter Retroaldolkondensation Bildung von Aceton und Des-isopropylidenpetasol (III). Diese Substanz stellt das wichtige Verbindungsglied für unsere nachfolgende Diskussion dar, und ihre Struktur⁴⁾ ergibt sich aus folgenden Beobachtungen:

i) Hydrierungsversuche verschiedener Petasinderivate zeigen, dass die Substanz bicyclisch ist. Nach Reduktion von Petasin mit $LiAlH_4$ und nachfolgender Selendehydrierung des rohen Reduktionsproduktes IV entstand Eudalin (V), was die Art des Ringsystems eindeutig festlegt.

ii) Obige Resultate könnten auch mit Struktur VI für Petasin übereinstimmen. Jedoch entsprechen die α, β -ungesättigte Ketogruppe und ihr 2,4-Dinitrophenylhydrazonderivat, besonders im Falle von Des-isopropylidenpetasol (III), hinsichtlich Wellenlänge und Extinktion des Ultraviolettabsorptionsmaximums dem Typus eines Δ^4 -3-Ketosteroids. Ein cisoides Enon der alternierenden Struktur VI hätte andere Absorptionseigenschaften, besonders einen viel niedrigeren Extinktionswert. Die cisoid-transoide Struktur der Enonen-Gruppierung IIb (nach Isomerisierung) verhält sich ebenfalls im UV. wie analoge bekannte Systeme und unterstützt als Ausgangsmaterial eher Struktur III und weniger eine isomerisierte Form von VI.

iii) Die Gegenwart einer äquatorialen Hydroxylgruppe wurde durch die Leichtigkeit der Veresterung im allgemeinen sowie auch der Verseifung des ursprünglichen Angelikasäureesters bestätigt. Ganz besonders aber war die Reaktionsgeschwindigkeit der Oxydation von Isopetasol (IIb) mit Chromtrioxyd¹²⁾ ähnlich derjenigen eines äquatorialen Alkohols wie z. B. Cholestan-3 β -ol.

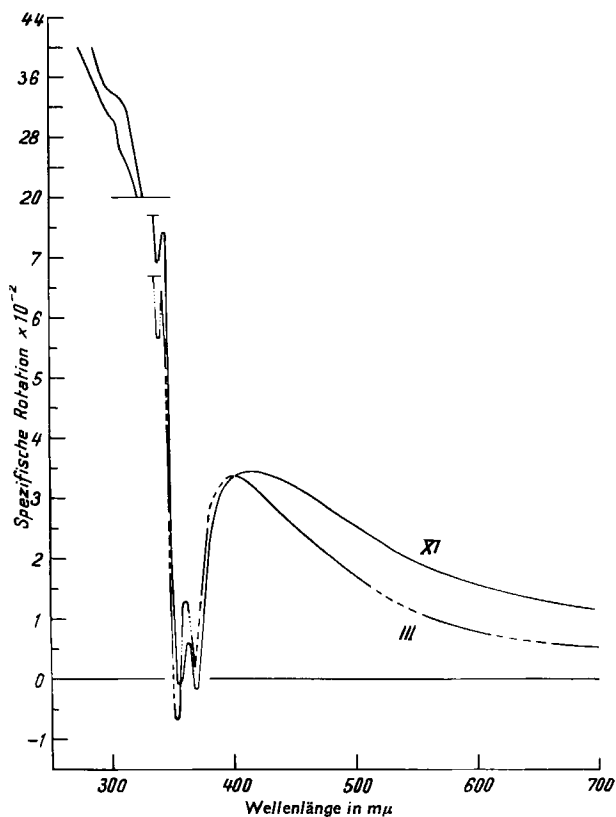
iv) Diese äquatoriale Hydroxylgruppe von Des-isopropylidenpetasol (III) wurde auch bei ziemlich starker Alkalibehandlung nicht eliminiert, was darauf hinweist, dass sie sich nicht in einer vinylogenen β -Stellung zur Carbonylgruppe befindet. Die Oxydation von III führte zu einem Diketon, Des-isopropylidenpetason, dessen Ultraviolettabsorptionsspektrum mit dem des ursprünglichen Ketoalkohols III praktisch identisch war. Ferner zeigt das Infrarotspektrum dieser Substanz sowohl eine gesättigte Ketogruppe eines sechsgliedrigen Ringsystems als auch das ursprüngliche α, β -ungesättigte Ketochromophor.

Die obigen Resultate stimmen ohne Ausnahme mit einem Eudalin-Skelett wie Struktur III für Des-isopropylidenpetasol überein, und es wird offenbar, dass diese Substanz zur Bestimmung der absoluten Konfiguration mit Hilfe der Rotationsdispersion ein nahezu ideales Fundament darstellt. Sollte ihre absolute Konfiguration der räumlichen Struktur III und nicht deren Spiegelbild entsprechen, so müsste ihre Rotationsdispersionskurve eher vom sehr charakteristischen Typus der Δ^4 -3-Ketosteroiden (z. B. Testosteron)¹³⁾ sein. Bei verschiedenen Sesquiterpenen, wie z. B. Carisson und α -Cyperon, wurde gezeigt¹³⁾, dass die Vergleiche der Rotationsdispersion

¹²⁾ Diese Oxydation wurde von den Herren Drs. A. ESCHENMOSER und J. SCHREIBER (ETH, Zürich) gemäss der Abhandlung von J. SCHREIBER & A. ESCHENMOSER, *Helv.* **38**, 1529 (1955), ausgeführt, wofür wir auch an dieser Stelle bestens danken.

¹³⁾ C. DJERASSI, R. RINIKER & B. RINIKER, *J. Amer. chem. Soc.* **78**, 6362 (1956).

sionskurven zwischen bicyclischen $\Delta^{1(9)}$ -10-Methyl-2-octalonen und Δ^4 -3-Ketosteroiden berechtigt sind, wenn keine ausgesprochene Verdrehung der Konformation vorhanden ist. Als den einzigen Ort einer solchen Verdrehung im Falle von Des-isopropyliden-petasol (III) könnte man sich eine Wechselwirkung der angulären Methylgruppe mit der Hydroxylgruppe vorstellen, *vorausgesetzt*, dass die letztere axiale Konfiguration besitzt. Da aber der unter iii angeführte Beweisverlauf mit grösster Wahrscheinlichkeit auf eine äquatoriale Konfiguration hindeutet, wären alle Bedingungen für eine gültige Rotationsdispersionsanalyse getroffen. Die Orientierung der



Rotationdispersionskurven von $\Delta^{1(9)}$ -5-Hydroxy-10-methyl-2-octalon (XI) und Des-isopropyliden-petasol (III)

zur Hydroxylfunktion anliegenden Methylgruppe sollte keinen Einfluss ausüben, denn in der Tat wurde ein diesbezügliches Beispiel im Falle der beiden Hydroxy-octalone¹⁴⁾ XI und XII schon einmal angetroffen. Diese beiden Verbindungen besaßen Rotationsdispersionskurven¹⁵⁾ vom Bild- und Spiegelbildtypus, obwohl die Hydroxylgruppe von XII axiale Orientierung besitzt. Es liegt deshalb auf der Hand, dass für ein solches Paar wie XI und XII die absolute Konfiguration des angulären

¹⁴⁾ V. PRELOG & W. ACKLIN, *Helv.* **39**, 748 (1956).

¹⁵⁾ C. DJERASSI, J. OSIECKI & W. HERZ, *J. org. Chemistry* **22**, 1361 (1957).

Substituenten die dominierende Rolle spielt und sich diese Erkenntnis auch auf Des-isopropyliden-petasol (III) anwenden lässt. Die absolute Konfiguration von XI ergibt sich sowohl aus der Übereinstimmung seiner Rotationsdispersionskurve¹⁶⁾ mit derjenigen von Δ^4 -3-Ketosteroiden als auch aus chemischen Umwandlungen¹⁶⁾.

Die Rotationsdispersionskurve von Verbindung XI kann somit auch für Referenzzwecke gebraucht werden, und wie die Figur zeigt, sind die multiplen «COTTON-effect»¹⁷⁾-Kurven von Des-isopropyliden-petasol (III) und (+)- $\Delta^{1(9)}$ -5-Hydroxy-10-methyl-2-octalol (XI)¹⁴⁾ praktisch identisch.

Auf Grund dieser Rotationsdispersionsresultate scheint kein Zweifel mehr darüber zu herrschen, dass die absolute Konfiguration von Des-isopropyliden-petasol durch die räumliche Struktur III korrekt wiedergegeben ist und sich dieses Resultat auch auf die räumliche Darstellung von Petasin (Ia) anwenden lässt. Als noch un- aufgeklärt verbleiben die Stereochemie der sekundären Methylgruppe sowie der eindeutige Beweis der Stellung der Hydroxylgruppe am Ringsystem. Zu diesem Zweck werden gegenwärtig in unserem Laboratorium Versuche ausgeführt, die durch Synthese eines Zwischenproduktes⁸⁾ von bekannter Struktur und bekannter absoluter Konfiguration die gegenseitige Verwandtschaft zwischen Petasin (Ia) und Eremophilon (VII) beweisen sollten. Die hier beschriebenen Rotationsdispersionsresultate zeigen jedoch schon die nahe stereochemische Verwandtschaft zwischen Petasin (Ia) und Eremophilon (VII) und deuten deshalb auf einen verwandten biogenetischen Prozess hin.

Experimentelles. – Die Rotationsdispersionsmessungen wurden in der früher beschriebenen Art¹³⁾¹⁵⁾ auf einem RUDOLPH photoelektrischen Spektropolarimeter, versehen mit mechanisch oszillierendem Polarisator, aufgenommen. Die in der Fig. aufgeführten Dispersionskurven wurden in Dioxanlösung bestimmt ($c = 0,05$ für III, $c = 0,15$ für XI).

SUMMARY

The absolute configuration of the angular methyl group of petasin (Ia) was established by the coincidence of the rotatory dispersion curve of des-isopropylidene-petasol (III) with the curves of structurally related octalones and steroids. Petasin is a new member of the eremophilone series of sesquiterpenes and its absolute configuration was found to correspond to that of eremophilone (VII) and its relatives VIII, IX.

Forschungsinstitut DR. A. WANDER AG, Bern,
und
Department of Chemistry, Stanford University,
Stanford, California

¹⁶⁾ W. ACKLIN, V. PRELOG & D. ZACH, *Helv.* **41**, 1428 (1958).

¹⁷⁾ Für Nomenklatur und Aufnahme von Rotationsdispersionsdaten vgl. C. DJERASSI & W. KLYNE, *Proc. chem. Soc.* **1957**, 55.