

STRUKTURBESTIMMUNG VON DIOSPHENOLEN

A. NAGELL und F. W. HEFENDEHL

Institut für Pharmazeutische Biologie, D 78 Freiburg, Schänzlestr. 9, Germany

(Eingegangen 25. Mai 1972. Angenommen 15. Juni 1972)

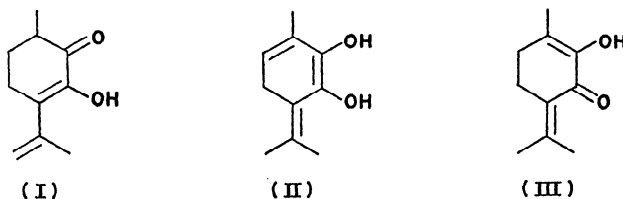
Key Word Index—*Mentha rotundifolia*; Labiatae; diosphenolene; structure determination; monoterpene.

Zusammenfassung—Die Struktur von Diosphenolen wird in der Literatur unterschiedlich angegeben. Nach unseren spektroskopischen Untersuchungen hat das durch saure Hydrolyse von Piperitenonepoxid hergestellte Diosphenolen die Struktur eines 1,4(8)-*p*-Menthadien-2ol-3on (III).

Abstract—There is some doubt in the literature about the correct structure for diosphenolene. Our spectroscopic investigations show, that this compound, produced by acid hydrolysis of piperitenone epoxid, is 1,4(8)-*p*-menthadiene-2ol-3one (III).

EINLEITUNG

DIOSPHEOLEN (syn: Lippiaphenol, *iso*-Rotundifolon) wurde von Reitsema¹ als Bestandteil des ätherischen Öls von *Mentha rotundifolia* L. identifiziert. Diese Substanz ist durch saure Hydrolyse des Piperitenonepoxids, das die Hauptkomponente des genannten ätherischen Öls darstellt, herstellbar. Die Struktur des Diosphenolens ist umstritten. Reitsema² schreibt dieser Verbindung aufgrund spektroskopischer Daten (IR, UV) die Struktur eines 3,8(9)-*p*-Menthadien-3ol-2on (I) zu, wobei er die Anwesenheit von Tautomeren in geringen Konzentrationen zuläßt. Fester *et al.*³ kommen dagegen durch spektroskopische Befunde (IR) und durch das Auftreten von Aceton nach Ozonolyse zur Folgerung, daß Diosphenolen ein 2,4(8)-6*p*-Menthatrien-2,3diol (II) darstellt. Diese Substanz ist aus biogenetischen Gründen interessant, da sie am C-2 und am C-3 oxygeniert ist und so möglicherweise ein Bindeglied zwischen den in verschiedenen *Mentha*-Species auftretenden C-2 oxygenierten Verbindungen (Carvon-Reihe) und C-3 oxygenierten Verbindungen (Menthol-Reihe) darstellt. Wir versuchten deshalb, die Strukturfrage zu lösen.



SCHEME 1

ERGEBNISSE UND DISKUSSION

Das durch saure Hydrolyse von Piperitenonepoxid hergestellte Diosphenolen erwies sich aufgrund seiner spektroskopischen Daten (UV, IR) und des Schmelzpunktes als

¹ R. H. REITSEMA, *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.* **47**, 267 (1958).

² R. H. REITSEMA, *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 4465 (1957).

³ G. A. FESTER, J. A. RETAMAR und A. I. A. RICCIARDI, *Anal. Assoc. Quim. Argentina* **47**, 8 (1959).

identisch mit der von Reitsema² und Fester *et al.*³ bearbeiteten Substanz. Unterschiedlich ist nur die sehr schwache Intensität der OH-Bande bei 3390 cm^{-1} in dem von Fester *et al.*⁴ veröffentlichten Spektrum, verglichen mit unserem Spektrum.

Neben dieser OH-Bande fällt, in Übereinstimmung mit Fester *et al.*³ das völlige Fehlen einer Ketobande bei 1675 cm^{-1} auf (α,β -ungesättigtes Keton), die nach der von Reitsema angegebenen Struktur zu erwarten wäre. Es erscheinen jedoch zwei Banden bei 1598 und 1635 cm^{-1} , die möglicherweise auf eine Chelatisierung zwischen einer α oder β ständigen OH- und CO-Gruppierung hinweisen, wodurch das Fehlen der Ketobande erklärlich wäre. Ähnliche Effekte zeigen sich z.B. bei β -Diketonen, Flavonen und Estern.⁵ Wir versuchten deshalb, die Substanz mit Essigsäure zu verestern. Die Auswertung des IR-Spektrums des Reaktionsproduktes ergibt: (1) Die OH-Bande bei 3390 cm^{-1} verschwindet; (2) die Banden bei 1598 und 1635 cm^{-1} treten ebenfalls nicht mehr auf, dafür eine neue Bande bei 1655 cm^{-1} ; (3) es zeigen sich zwei neue Banden bei 1758 und 1208 cm^{-1} . Die genannten Banden sprechen eindeutig gegen die Struktur von Fester *et al.*³ einer 2,3-Dihydroxyverbindung. Die Bande bei 1655 cm^{-1} weist auf ein $\alpha\beta,\alpha'\beta'$ -ungesättigtes Keton hin, dessen Bande im Diosphenolen durch Chelatisierung völlig abgeschirmt ist. Die Banden bei 1758 und 1208 cm^{-1} sind typisch für einen α -Ketoacetester.

Damit ist auch die Struktur von Reitsema,² der neben einer Ringdoppelbindung eine exocyclische Doppelbindung postuliert (I) nicht haltbar. In Übereinstimmung mit den Befunden von Fester *et al.*³ fehlen die typischen Banden für eine exocyclische Doppelbindung (3080 und 890 cm^{-1}). Die von Fester *et al.*³ diskutierte tetrasubstituierte Doppelbindung zeigt sich durch eine Bande bei 1387 cm^{-1} (geminale Dimethylgruppe, nicht aufgespalten, wie z.B. auch beim Pulegon) und eine schwache Bande bei 1670 cm^{-1} .⁶ Nach den Ergebnissen unserer Untersuchungen besitzt Diosphenolen die Struktur eines 1,4(8)-*p*-Menthadien-2ol-3on (III). Reitsema⁷ ordnete diese Struktur einem möglicherweise in Spuren vorkommenden Tautomeren zu.

Zur Absicherung dieser Struktur nahmen wir ein ^1H -NMR-Spektrum auf. Dies zeigt folgende Resultate: ^1H -NMR (CDCl_3) τ 8,05 (6H(s)) 2 mal CH_3 am C_8 ; τ 7,9 (3H(s)) 1 mal CH_3 am C_1 ; τ 7,5 (4H(m)) zentriert 2H am C_6 , 2H am C_5 ; τ 3,4 (1H(s)) austauschbar; OH am C_2 . Das NMR-Spektrum bestätigt damit unseren Strukturvorschlag. Man erkennt je ein Singulett bei τ 8,05 (6 Protonen) für die zwei Methylgruppen am C_8 , die einander gleichwertig sind und bei τ 7,9 (3 Protonen) für die Methylgruppe am C_1 , die von den beiden ersten verschieden ist. Ein weiteres Singulett bei τ 3,4 (1 Proton, austauschbar mit D_2O) findet man für die Hydroxylgruppe am C_2 . Dieses Singulett ist charakteristisch für Chelatprotonen, wobei aber Verschiebungen des τ -Wertes durch Temperatur und Lösungsmittel möglich sind. Daneben zeigt das Spektrum ein Multiplett, zentriert um τ 7,5, das 4 Protonen anzeigt, die nicht an einer Doppelbindung sitzen. Insgesamt ergibt sich in Übereinstimmung mit unserer Struktur ($\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2$) eine Protonenzahl von 14. Aufgrund von Literaturangaben⁸ wäre für unsere Struktur eine Aufspaltung des Signals für die beiden geminalen Methylgruppen zu erwarten gewesen. Diese Nichtaufspaltung ist auf die

⁴ G. A. FESTER, E. MARTINUZZI, J. RETAMAR und A. RICCIARDI *Rev. Fac. Ing. Quim. Santa Fe, Arg.* **29**, 17 (1960).

⁵ L. J. BELLAMY, *Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution*, S.113ff Verlag von Dr. Dietrich Steinkopff, Darmstadt (1955).

⁶ K. NAKANISHI, *Infrared Absorption Spectroscopy—Practical* 2.Auflage Holden-Day, San Francisco (1964).

⁷ R. H. RETISEMA, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 5022 (1955).

⁸ D. H. WILLIAMS und I. FLEMING, *Spektroskopische Methoden in der Org. Chemie* 2.Auflage S.87 Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1971).

totale Abschirmung der Ketogruppe durch die schon diskutierte Chelatbildung zurückzuführen.

EXPERIMENTELLES

Verwendete Geräte. Schmelzpunkte: Heitzschmikroskop 350 Leitz Wetzlar; unkorrigiert. IR: Perkin-Elmer 257, NaCl-Platten oder AgCl-Platten, jeweils als Film gemessen oder KBr-Pressling. UV: Zeiss Spektrophotometer PMQ II. NMR: Varian-T60, Standard TMS. MG: Hitachi-Perkin-Elmer Dampfdruckosmometer 115 (in Aceton).

Isolierung von Piperitenonepoxid. Das durch Wasserdampfdestillation von *Mentha rotundifolia* L. gewonnene ätherische Öl wird bei $+2^\circ$ zur Kristallisation gebracht. Das abgetrennte Kristallisat wird dreimal aus Petroläther ($60-70^\circ$) bei -25° umkristallisiert. Das Produkt erwies sich nach GLC als einheitlich (3 m \times 3 mm 10%PEG 20M auf Chromosorb W AW-DMCS 80/100 mesh).

Herstellung von Diosphenolen. 500 mg Piperitenonepoxid wurde nach der Methode von Reitsema⁷ mit 75 ml 10% H_2SO_4 versetzt und in einer modifizierten Rundlaufapparat⁹ wasserdampfdestilliert. Das isolierte Produkt wird aus 50% Äthanol umkristallisiert. Feine, sehr leichte, weiß-gelbliche Kristalle Fp: $73-75^\circ$ (Sublimation bei 66°) nach Reitsema⁷: Fp: $73,5-74,5^\circ$, nach Fester *et al.*⁴: Fp: $75,5^\circ$. $FeCl_3$ Reaktion: grün-schwarz Färbung (s. Reitsema⁷) Fehlingsche Lösung wird reduziert (s. Reitsema⁷) UV: λ_{max}^{EtOH} 307 nm (ϵ 8460), Schulter: 273 nm. Diese Werte stimmen mit denen von Reitsema⁷ und Fester *et al.*⁴ überein. MG: 165,1 (Theoret. Wert) 166,2 IR: KBr-Pressling.

Veresterung. 15 mg Diosphenolen, 30 mg Ac_2O und 6 mg NaOAc werden in einer geschlossenen Ampulle eine Stunde bei 100° erhitzt.

¹H-NMR -Spektroskopie. Lösungsmittel $CDCl_3$; Austauschreaktion mit D_2O .

⁹ F. W. HEFENDEHL, *Planta Med.* **10**, 241 (1962).