

ZUR CHEMIE UND STEREOCHEMIE DES NARCICLASINS

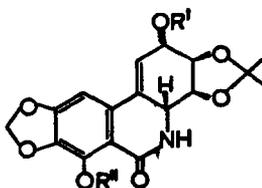
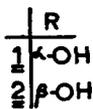
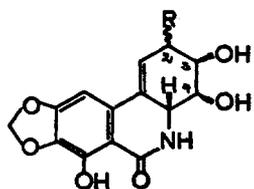
A. Mondon und K. Krohn

Institut für Organische Chemie der Universität Kiel

(Received in Germany 20 March 1972; received in UK for publication 17 April 1972)

Vor kurzem wurde die absolute Konfiguration des Narciclasins¹⁾ durch eine Röntgenstrukturanalyse des Tetraacetats entsprechend Formulierung 1 ermittelt²⁾. Wir haben unabhängig davon das gleiche Ergebnis für die relative Konfiguration aus chemischen und spektroskopischen Daten abgeleitet. Unsere Arbeiten zielten darauf hin, die noch wenig erforschten chemischen Eigenschaften des Naturstoffes^{1,3-5)} genauer kennen zu lernen und die Stereochemie an geeigneten Derivaten durch NMR- und CD-Messungen⁶⁾ zu klären. Auch sollten durch Abwandlung des Moleküls Struktur-Wirkungsbeziehungen für das Mitosegift festgelegt werden⁷⁾.

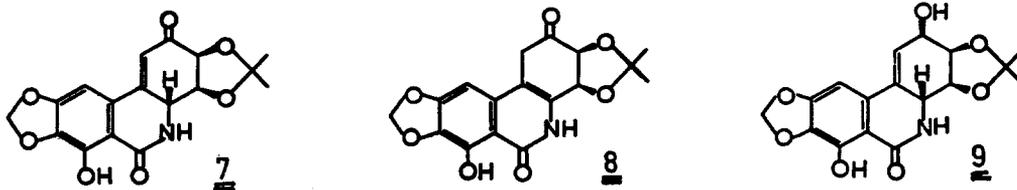
Die zur Diskussion stehende Formel 2⁸⁾ für Narciclasin war nicht bewiesen, da sich die sterische Zuordnung nur auf das NMR-Spektrum stützte. Modellbetrachtungen an den Stereoisomeren 1 und 2 zeigen, daß etwa gleich große Kopplungskonstanten für die Protonen an C-2 und C-3 zu erwarten sind. Bei der all-cis-Anordnung der OH-Gruppen wie in 2 ist die Bildung isomerer Acetonide möglich. Mit Kupfersulfat in Aceton erhält man aber nur das Acetonid 3 vom Schmp. 276^o, das durch ein Monoacetat 4 und dessen Methyläther 5 gekennzeichnet ist. Mit Ortho-ameisensäure-äthylester und p-Toluolsulfonsäure bildet sich zwar ein neues Acetonid vom Schmp. 271^o, doch handelt es sich um den Äthyläther 6, der im



	R'	R''
<u>3</u>	H	H
<u>4</u>	Ac	H
<u>5</u>	Ac	CH ₃
<u>6</u>	C ₂ H ₅	H

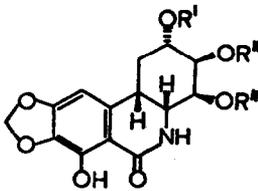
Gegensatz zu 3 gegenüber Mangandioxid inert ist. Das NMR-Spektrum von 3 bei 220 MHz bestätigt die relative Konfiguration an C-3, 4 und 4a, erlaubt aber keine Zuordnung an C-2; im Acetonid 3 nimmt der Ring C annähernd eine Bootform ein.

Aktives Mangandioxid greift die allyl-ständige OH-Gruppe des Narciclasins an, doch führt die Oxydation zu schwer trennbaren Gemischen. Aus 3 gewinnt man dagegen das einheitliche gelbe Enon 7 mit dem Z.P. 190°, dessen Ketogruppe durch die Bildung eines 2.4-Dinitro-phenylhydrazons bestätigt wird. Gegenüber Säure und Alkali ist 7 sehr empfindlich und verändert sich schon beim Chromatographieren unter Umwandlung in eine farblose Verbindung mit dem Z.P. 300°. Nach dem Massenspektrum mit M^+ 345 liegt ein Isomeres von 7 vor; das IR-Spektrum zeigt eine neue Carbonylbande bei 1740/cm und das UV-Spektrum einen Isocarbostyryl-Chromophor⁸⁾, der für die Struktur 8 beweisend ist - beide Isomere unterscheiden sich danach nur durch die Lage der Doppelbindung.

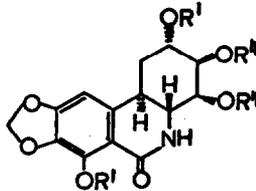


Aluminiumamalgam reduziert 7 ausschließlich zum Narciclasin-acetonid 3, während Natriumboranat außerdem noch die 2-Epi-Verbindung 9 vom Schmp. 232° zu 15 % liefert. Da 9 durch Mangandioxid wieder zum Enon 7 zurück oxydiert werden kann, ist die Strukturzuordnung gesichert. Wir wissen jetzt, daß der Angriff des Reduktionsmittels trotz β -ständiger Isopropylidengruppe ausschließlich oder ganz bevorzugt von der Oberseite des Moleküls her erfolgt. Ob für diesen sterischen Verlauf die am Modell erkennbare Winkelung des Moleküls oder eine größere Stabilität des Endproduktes verantwortlich ist, bleibt unentschieden.

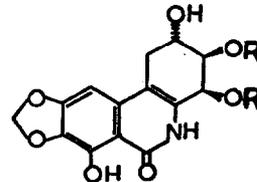
Zur Lösung des Stereoproblems hat vor allem das Studium der katalytischen Hydrierung beigetragen. Narciclasin liefert mit Palladium Dihydroverbindungen^{1,3)}, deren Trennung bisher nicht beschrieben wurde. Wir erhielten mit Palladium 63 % cis- und 12 % trans-Dihydro-narciclasin, entsprechend 10 (Schmp. 294°) und 13 (Schmp. 291°). Die Zuordnung zur cis- und trans-Reihe gelingt leicht durch die NMR-Spektren der Acetate 11 (Schmp. 247°) und 14 (Schmp. 189°).



	R'	R''
<u>10</u>	H	H
<u>11</u>	Ac	Ac
<u>12</u>	H	$\text{C}(\text{CH}_3)_2$



	R'	R''
<u>13</u>	H	H
<u>14</u>	Ac	Ac
<u>15</u>	H	$\text{C}(\text{CH}_3)_2$



	R
<u>16</u>	H
<u>17</u>	$\text{C}(\text{CH}_3)_2$

Hydrierungen mit Platin verlaufen selektiver unter Bildung von nur 4 % trans-Verbindung 13, jedoch insgesamt mit geringerer Ausbeute. Wie zu erwarten vermindert sich beim Acetonid 3 die Selektivität zugunsten der trans-Verbindung 15 um etwa den Faktor 5. Die Einführung des größeren Cyclohexyldenrestes in Narciclasin ändert am Ergebnis der Hydrierung nichts mehr.

Das aufgefundene Isomerenverhältnis 10/13 oder 12/15 steht im Widerspruch mit der Formulierung 2 für Narciclasin, bei der ein Angriff von der Rückseite des Moleküls her unter Bildung der trans-Dihydroverbindung überwiegen sollte.

Noch interessanter ist ein neues Folgeprodukt der katalytischen Hydrierung, das zu 15 bis 20 % entsteht; es ist sehr schwer löslich, zersetzt sich erst oberhalb 320° und ist mit Narciclasin isomer. Wie der Isocarbostyryl-Chromophor⁸⁾ beweist, liegt das lang gesuchte Isonarciclasin 16 vor; entsprechend entsteht aus 3 das Iso-acetonid 17. Die Strukturen von 12, 15 und 17 lassen sich leicht durch Acetonierung von 10, 13 und 16 beweisen.

Die eindeutige Lösung des Stereoproblems gelingt durch Vergleich des Isonarciclasin-tetraacetats 18 (Schmp. 170°) mit den synthetischen Verbindungen 19 und 20 von bekannter Stereochemie⁵⁾. Die NMR-Spektren von 18 und 19⁹⁾ in Abb. 1 zeigen für die Aufspaltungsschemata der Protonen übereinstimmende Bilder. Hervorzuheben ist der Unterschied in der chemischen Verschiebung der beiden Methylenprotonen, deren Multipletts bei ca. δ 2.8 und 3.2 ppm zentriert sind. Diese Protonen werden in unterschiedlicher Weise von der benachbarten Acetatgruppe abgeschirmt, was nur bei einer trans-diaxialen Konformation der Acetatgruppen an C-2 und C-3 in 18 möglich ist; zum Vergleich ist in Abb. 2 das NMR-Spektrum der all-cis-Verbindung 20¹⁰⁾ mit völlig abweichenden Signalen abgebildet. Das vorstehende

Ergebnis stimmt mit dem der Röntgenstrukturanalyse²⁾ überein.

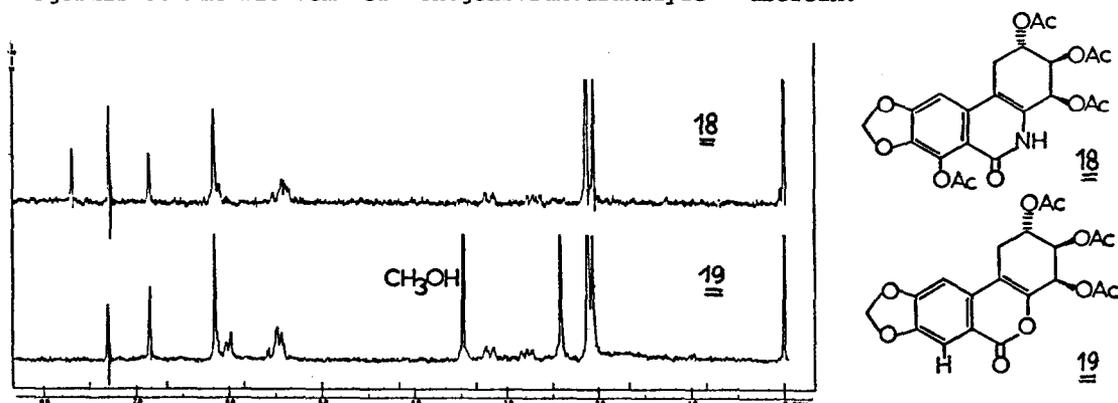


Abb. 1. NMR-Spektren von 18 u. 19 (60 MHz, CDCl₃, TMS=0 in δ ppm)

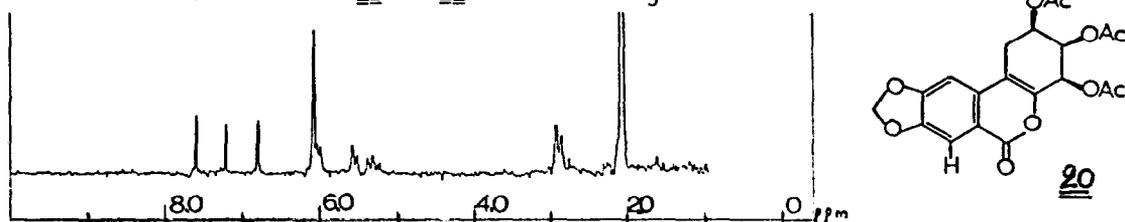


Abb. 2. NMR-Spektrum von 20 (100 MHz, CDCl₃, TMS=0 in δ ppm)

Die Arbeit wurde durch Mittel der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert.

Literatur

- 1) F.Piozzi, C.Fuganti, R.Mondelli und G.Ceriotti, Tetrahedron 24, 1119 (1968).
- 2) A.Immirzi und C.Fuganti, Chem.Commun. 1972, 240.
- 3) T.Okamoto, Y.Torii und Y.Isogai, Chem. pharmac. Bull. (Tokyo) 16, 1860 (1968).
- 4) Wir haben die Identität von Narciclasin¹⁾ und Lycoricidinol³⁾ durch direkten Vergleich bewiesen⁵⁾. Für die Überlassung der wertvollen Vergleichssubstanz sind wir Herrn Professor T.Okamoto zu besonderem Dank verpflichtet.
- 5) K.Krohn, Dissertation Univ. Kiel 1971.
- 6) Die CD-Messungen werden von Herrn Professor Snatzke ausgeführt; Veröffentlichung in Vorbereitung.
- 7) Die Untersuchungen werden im Institut für experimentelle Krebsforschung, Heidelberg, durchgeführt.
- 8) A.Mondon und K.Krohn, Chem.Ber. 103, 2729 (1970).
- 9) Für den hier durchgeführten Vergleich der NMR-Spektren ist der Austausch des Stickstoffs gegen Sauerstoff ohne Bedeutung.
- 10) (\pm)-2-Epi-7-deoxy-isonarciclasin-triacetat ist wegen zu geringer Löslichkeit in Deuteriochloroform zum Vergleich nicht geeignet.