

(+)-EPI- $\beta$ -SANTALOL

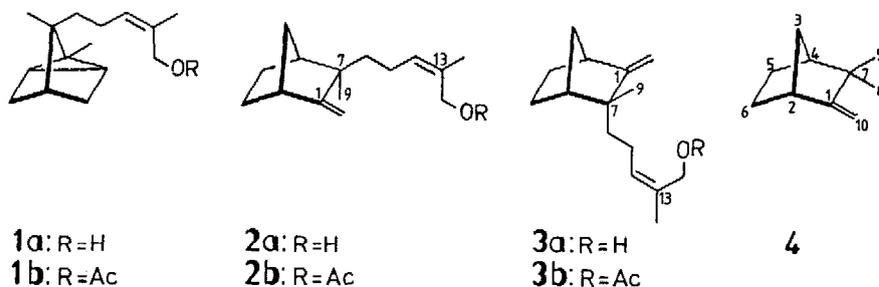
ISOLIERUNG AUS SANDELHOLZÖL UND PARTIALSYNTHESE AUS (+)- $\alpha$ -SANTALOL

Ernst-Joachim Brunke\*, Franz-Josef Hammerschmidt und Hartmut Struwe

DRAGOCO, Forschungsabteilung, D 3450 Holzminden, Deutschland

**Summary:** The (+)-epi- $\beta$ -santalol(3a) has been isolated for the first time from East Indian sandalwood oil. Structure elucidation was carried out by comparison with (-)- $\beta$ -santalol(2a), using  $^1\text{H}$ - and  $^{13}\text{C}$ -NMR-, GLC/MS- and ORD-spectroscopy. Treatment of (+)- $\alpha$ -santalyl-acetate(1b) with 1.  $\text{HCl}/\text{CHCl}_3$  ( $-40^\circ\text{C}$ ) and 2. basic alumina resulted in a mixture of 2b/3b.

Das aus dem Holz von Santalum album L. gewonnene aetherische Öl ist als ostindisches Sandelholzöl seit altersher eine wichtige Komponente für die Parfümerie. Seiner Bedeutung entsprechend war dieses Öl bereits im 19. Jahrhundert Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen<sup>1</sup>). Als Hauptinhaltsstoffe wurden  $\alpha$ -Santalol(1a)<sup>2</sup>) und  $\beta$ -Santalol(2a)<sup>3</sup>) erkannt, die ca. 90 % des Öls ausmachen sollen. Dieses Ergebnis wurde durch analytische und präparative Gaschromatographie zunächst bestätigt<sup>4</sup>). Bei einer erneuten gaschromatographischen Untersuchung des Sandelholzöls (50 m Glaskapillare, WG 11) fanden wir ne-

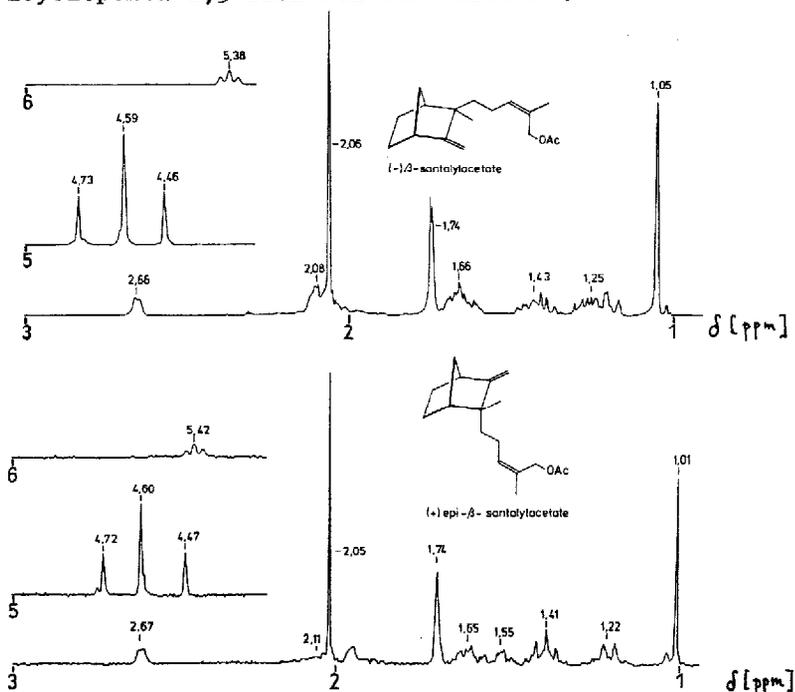


ben 52 %  $\alpha$ -Santalol(1a) und 23 %  $\beta$ -Santalol(2a) sechs weitere Sesquiterpenalkohole (a: 4,5 %, b: 4,5 %, c-f: jeweils 1.0-2.0 %). Das Vorliegen eines stereoisomeren  $\beta$ -Santalols war aufgrund eines GC-Vergleichs mit synthetisiertem Material vermutet worden<sup>5</sup>). In der vorliegenden Arbeit wird die erstmalige Isolierung der Verbindung b beschrieben, der die Struktur 3a zukommt.

Zur Gewinnung der verschiedenen Inhaltsstoffe<sup>6</sup>) wurde Sandelholzöl mit Natriumcarbonat-Lösung (5%ig) neutralgewaschen und destilliert. Fraktionen, die neben 1a und 2a unbekannte Sesquiterpenalkohole enthielten, wurden acetyliert und einer fraktionierten Destillation (1 m Drehbandkolonne) unterzogen. Eine

erneute, sehr langsame Destillation (Spaltrohrkolonne) der die Verbindung b enthaltenden Fraktionen ergab für b eine Anreicherung auf ca 70 %. Die Isolierung von 3b gelang durch präparative Schichtchromatographie ( $\text{SiO}_2/\text{AgNO}_3$ ; Cyclohexan-Toluol, 2:1, 2x).

Anhand der fast identischen Massenspektren kann für 3a eine dem  $\beta$ -Santalol (2a) sehr ähnliche Konstitution angenommen werden. Ein Fragmentation der Masse 94 ist jeweils Basispeak. Bei  $m/z$  122 findet sich ein weiteres charakteristisches Bruchstück, das in beiden Spektren etwa dieselbe Intensität aufweist. Das Massenspektrum von  $\alpha$ -Santalol zeigt zwar auch diese Fragmente, jedoch werden sie dort von Ionen gleicher Intensität der Massen 93 bzw. 121 begleitet. Da die Fragmente  $m/z$  122 und 94 auch in den Massenspektren der entsprechenden Sesquiterpenkohlenwasserstoffe auftreten, läßt sich schließen, daß sie nur Kohlenstoff- und Wasserstoffatome enthalten.  $m/z$  122 entsteht im Zuge einer McLafferty-Umlagerung, bei der ein Proton aus der Seitenkette auf das Norbornan-Ringsystem übertragen wird. Das entstehende Ion dürfte eine 2,3-Dimethylnorbornen-(2)-Struktur besitzen. Dieses Fragment bildet in einem Dienzerfall ein 2,3-Dimethylcyclopenta-1,3-dien-Ion der Masse 94.



**Abb. 1:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von  $\beta$ -Santalylacetat (2b) und epi- $\beta$ -Santalylacetat (3b).

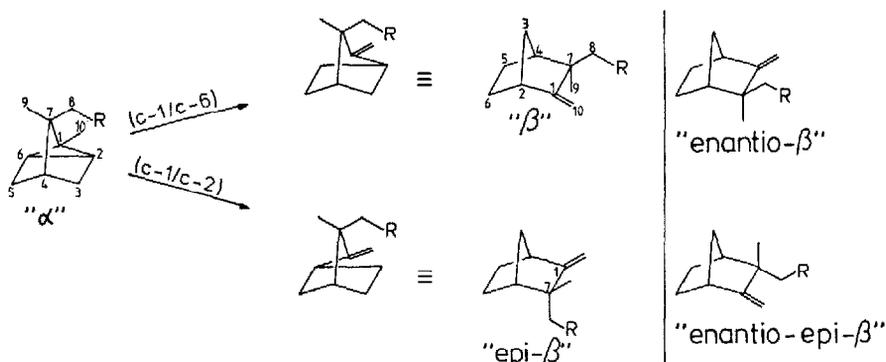
Die relative Konfiguration von 3a ergibt sich durch Vergleich mit  $\beta$ -Santalol (2a) anhand der NMR-Daten der Acetate 2b, 3b (Abb. 1, Tab. 1). In den  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren (Abb. 1) wird die Stereochemie der angulären Methylgruppe charakterisiert durch ein Singulett bei  $\delta = 1.05$  (endo-Konfiguration) für 2b, bzw. bei 1.01 ppm

(exo-Konfiguration) für 3b<sup>7)</sup>. Die für 2b/3b gleiche Konstitution der Seitenkette (Z-Konfiguration der Doppelbindung) resultiert aus den für 2b wie 3b auftretenden Signalen bei  $\delta = 1.74(\text{CH}_3-14)$ ,  $4.59/4.60(\text{CH}_2-15)$  und  $5.38/5.42 \text{ ppm}(\text{CH}-12)$ . Durch weitgehende Übereinstimmung der entsprechenden  $^{13}\text{C}$ -NMR-Werte von 2b und 3b mit 4 (Tab.1) wird die Konstitution der Seitenkette und das 2b und auch 3b zugrundeliegende Camphen-System nachgewiesen. Die Konfigurationsumkehr an C-7 wird durch die Werte für C-8/C-9 aufgezeigt, die für das jeweils zur Brücke cisoide C-Atom eine paramagnetische Verschiebung um  $\Delta\delta = 2 \text{ ppm}$  ergeben.

**Tabelle 1:**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Daten ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  [ppm]) von 4, 2b und 3b

	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	
<u>4</u>	166.1	47.1	37.5	48.4	23.9	29.0	41.3	
<u>2b</u>	165.8	46.9	37.1	44.9	23.8	29.8	44.9	
<u>3b</u>	166.5	46.9	37.2	45.4	23.9	29.2	45.0	
	C-8	C-9	C-10	C-11	C-12	C-13	C-14	C-15
<u>4</u>	29.5	25.9	99.3	-	-	-	-	-
<u>2b</u>	<u>41.3</u>	<u>22.6</u>	100.0	23.5	131.2	129.6	63.2	21.4
<u>3b</u>	<u>39.2</u>	<u>25.3</u>	99.6	23.8	131.3	131.3	62.2	21.5

Die absolute Konfiguration des (+)- $\alpha$ -Santalols (1a) ist durch stereospezifische Partialsynthesen<sup>8a-c)</sup>, ausgehend von (+)-Campher, bewiesen worden. Für  $\beta$ -Santalol (2a) sind bisher ausschließlich Synthesen des racemischen Produkts beschrieben worden<sup>9,10)</sup>, die die bereits frühzeitig gefundene Strukturbeziehung zum Camphen<sup>3)</sup> und die Stereochemie der Seitenkette<sup>9)</sup> gesichert haben. Der stereochemische Verlauf vorhergegangener Partialsynthesen von  $\beta$ -Santalol ist nicht eindeutig geklärt<sup>11,12)</sup>. So ist aus  $\alpha$ -Santalol (1a) bei der säureinitiierten Cyclopropanringöffnung  $\beta$ -Santalol (2a) erhalten worden, allerdings mit vom Naturstoff abweichenden Drehwerten<sup>12)</sup>.



Zur Definition der konfigurativen Zusammenhänge der Santalol-Reihe legen wir das folgende mechanistische Konzept zugrunde. Die Cyclopropanringöffnung von  $\alpha$ -Santalol kann unter C-1/C-2- oder C-1/C-6-Bindungsbruch erfolgen. Aus der C-1/C-6-Öffnung resultiert  $\beta$ -Santalol (2a) mit endo-konfigurierter angulärer Methylgruppe und aus der C-1/C-2-Öffnung epi- $\beta$ -Santalol (3a) mit exo-konfigu-

rierter angulärer Methylgruppe. Um diesen Strukturzusammenhang zu überprüfen, haben wir  $\alpha$ -Santalylacetat(1b) unter typischen Bedingungen (1.  $-40^{\circ}\text{C}$ ,  $\text{HCl}/\text{CHCl}_3$ ; 2. bas.  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) mit Chlorwasserstoff behandelt und ein 1 : 1 Gemisch aus 2b/3b erhalten. Demzufolge ist (+)- $\alpha$ -Santalol(1a) als Vorläufer der Sandelholzöl-Inhaltsstoffe (-)- $\beta$ -Santalol(2a) und (+)- $\epsilon$ - $\beta$ -Santalol(3a) anzusehen.

Tabelle 2: ORD-Werte ( $\lambda$ ,  $[\phi]$ , in Dioxan) von 1b, 2b und 3b

	$\lambda = 600$	550	500	450	400	350	300	280	250	nm
<u>1b</u>	+19	+26	+33	+46	+62	+85	+145	+189	+307	
<u>2b</u>	-90	-121	-156	-211	-304	-463	-864	-1220	-1900	
<u>3b</u>	+17	+22	+29	+37	+57	+86	+153	+197	+280	

Die ORD-Messungen (Tab. 2) ergeben für 1b, 2b und 3b Normalkurven, wobei 2b linksdrehend und 3b - wie aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit zur enantiomeren  $\beta$ -Serie zu erwarten - rechtsdrehend ist.

**Danksagung:** Wir danken Herrn Prof. Dr. F. Bohlmann (TU Berlin) für  $^1\text{H-NMR}$ - (270 MHz) und  $^{13}\text{C-NMR}$ -Messungen und Herrn Dr. E. Klein (Geschäftsleitung der DRAGOCO) für sein Interesse.

#### Experimenteller Teil

**GC von Sandelholzöl** (Hewlett-Packard 5711A1, 50 m Glaskapillare, WG 11,  $60-220^{\circ}\text{C}$ ,  $4^{\circ}\text{C}/\text{min}$ ):  $t_{\text{r}}$  [min] = 42.02 (1a), 42.17 (a), 44.0 (b=3a), 44.57 (2a), 46.02 (c), 46.82 (d), 4805 (e), 49.22 (f).

**MS** (Hewlett-Packard 5992, 50 m Glaskapillare, WG 11): 2a:  $m/z$  (%) = 189 (3,  $\text{M}^+$  -31), 122 (28), 94 (100), 93 (26), 91 (17), 79 (30), 77 (15), 43 (19), 41 (19). - 3a:  $m/z$  (%) = 202 (2,  $\text{M}^+$  -18), 122 (26), 94 (100), 93 (31), 91 (24), 79 (35), 77 (19), 43 (26), 41 (28).

#### Literatur, Anmerkungen

1. J. Simonsen und D.H.R. Barton, L.N. Owen, The Terpenes, Vol. III, University Press, Cambridge 1952, S. 99, 178. - E. Gildemeister und Fr. Hoffmann, Die Ätherischen Öle, Akademie Verlag Berlin 1956, Band IV, S. 556-582, Band IIIB, S. 329-335.
2. F.W. Semmler, Ber. Dt. Chem. Ges. 43, 1893 (1910).
3. L. Ruzicka und G. Thomann, Helv. Chim. Acta 18, 355 (1935).
4. I.C. Nigam und L. Levi, Canad. J. of Chemistry 40, 2083 (1962).
5. B.J. Willis, vorgetragen bei der Jahresversammlung der Amer. Chem. Soc., Washington, Sept. 1979.
6. Publikationen in Vorbereitung (Inhaltsstoffe der sauren und der neutralen Fraktion).
7. E.J. Corey, R. Hartmann und P.A. Vatakencherry, J. Am. Chem. Soc. 84, 2611 (1962).
8. a) P.C. Guha und S.C. Bhattacharyya, J. Indian Chem. Soc. 21, 271 (1944).  
ibid. 280. b) R.G. Lewis, D.H. Gustafson und W.F. Erman, Tetrahedron Lett. 1967, 401. c) E.J. Corey, H.A. Kirst und J.A. Katzenellenbogen, J. Am. Chem. Soc. 92, 6314 (1970).
9. H.C. Kretschmar und W.F. Erman, Tetrahedron Letters 1970, 41.
10. Ph.A. Christenson und B.J. Willis, J. Org. Chem. 44, 2012 (1979) [und dort zitierte frühere Literatur].
11. S.C. Bhattacharyya, Science and Culture 13, 209 (1944), ibid. 207.
12. C. Buchbauer, Chem. Ztg. 100, 225 (1976).

(Received in Germany 10 April 1980)