

DITERPENE—IV¹

ÜBER EINE EPIMERISIERUNG DER 6-HYDROXYGRUPPE AM TRISNOR-LABDANGERÜST IM VERLAUF DES SAUER KATALYSIERTEN RINGSCHLUSS ZU TRICYCLISCHEN ÄTHERN

K. BRUNS und W. SANDERMANN

Institut für Holzchemie und chemische Technologie des Holzes der Bundesforschungsanstalt für Forst- und Holzwirtschaft, 205 Hamburg 80

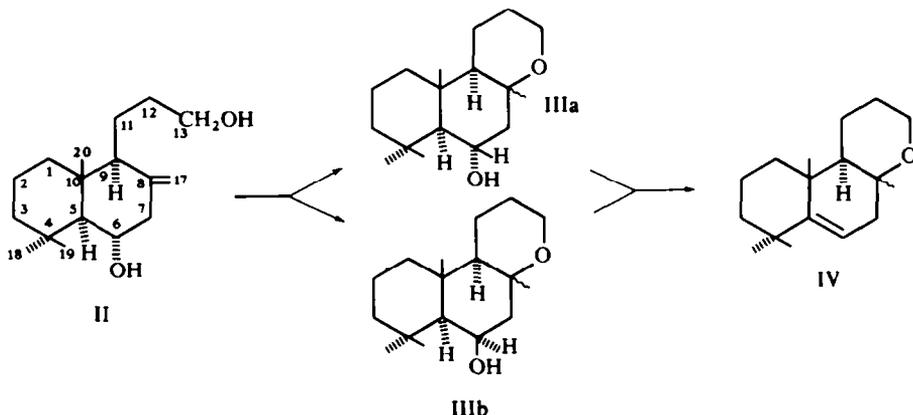
(Received in Germany 21 June 1967; accepted for publication 14 July 1967)

Zusammenfassung—Die Cyclisierung von 14,15,16-trisnor-Labd-8(17)-en-6 α ,13-diol (II) liefert 6 α - und 6 β -Hydroxy-8,13-oxido-14,15,16-trisnorlabdan (IIIa/IIIb). Durch Dehydratisierung von IIIa und IIIb wird 8,13-Oxido-14,15,16-trisnorlabden-5(6) (IV) erhalten.

Abstract—Cyclization of 14,15,16-trisnor-labd-8(17)-ene-6 α ,13-diol yield 6 α - and 6 β -hydroxy-8,13-oxido-14,15,16-trisnorlabdane (IIIa/IIIb). By dehydration of IIIa and IIIb, 8,13-oxido-14,15,16-trisnorlabdene-5(6) (IV) was obtained.

IN EINER vorausgegangenen Publikation beschrieben wir den Seitenkettenabbau von 13-Epilabd-8(17), 14-dien-6 α ,13-diol (Larixol) und erhielten 6 α -Hydroxy-14,15,16-trisnor-labd-8(17)-en-säure-13, deren Methylester (I) nach Reduktion mit LiAlH₄ das entsprechende Diol (II) lieferte.²

Für die nachfolgenden Untersuchungen (vgl. Formelschema) diente II als Ausgangsprodukt.



Die Cyclisierung von II in Benzol in Gegenwart von *p*-Toluolsulfonsäure ergab ein Reaktionsprodukt, dessen IR-Spektrum frei von Doppelbindungsbanden war und das sich durch Chromatographie an Al₂O₃ in IIIa und IIIb trennen liess. Die physikalischen Daten beider Substanzen sind in der folgenden Übersicht zusammengestellt.

TABELLE 1.

	MG	Fp	$[\alpha]_D^{20}$	DC-R _f -Werte
IIIa	266	141–143°	–27.69°	0.68
IIIb	266	151–153°	+25.34°	0.87

Der Vergleich der entsprechenden IR-Spektren zeigte bei 1083/cm bzw. 1080/cm jeweils eine Bande für die $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}-$ Gruppierung sowie bei 3420/cm bzw. 3400/cm die Hydroxylgruppe an. Für die Lage der OH-Absorption im Deformationsbereich wurden 1060/cm bzw. 1040/cm gefunden. Ähnliche Verschiebungen hinsichtlich der Lage der OH-Absorption konnten wir auch in den IR-Spektren von Labdan-6 α , 13S-diol (V) und Labdan-6 β , 13S-diol (VI) beobachten. Für V und VI wurden 1044/cm bzw. 1028/cm gemessen. Diese Werte stehen im Einklang mit den von Barton für Triterpenalkohole mit axialer bzw. äquatorialer OH-Gruppe referierten Werten.³

Die Ergebnisse der NMR-Spektren* von IIIa und IIIb im Vergleich mit V und VI sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

TABELLE 2. CHEMISCHE VERSCHIEBUNGEN DER PROTONEN VON IIIa/IIIb/V/VI (δ -WERTE IN CDCl_3)

Verbindung	C-10 Methyl	C-4 Methyl	C-8 t-Methyl	C-13 Methyl	C-13 2H	C-6 H
IIIa	0.83 (s)	1.05 (s) 1.21 (s)	1.34 (s)	—	3.59 (m)	3.86 (st)
V	0.90 (s)	1.03 (s) 1.13/1.16 (d)	—	1.28 (s)	—	3.99 (st)
IIIb	0.99 (s)	1.12 (s) 1.21 (s)	1.53 (s)	—	3.63 (m)	4.56 (m)
VI	0.96 (s)	1.16 (s) 1.22/1.25 (d)	—	1.38 (s)	—	4.43 (m)

s = Singulett; d = Dublett; m = nicht aufgelöstes Multipllett; st = Sextett.

Nach der Karplus-Beziehung⁴ sind für die winkelabhängigen Kopplungskonstanten in Cyclohexan- und Dekalinderivaten für die Kopplung von zwei axialen Protonen Werte von 8–15 Hz und für die Kopplung von einem axialen und einem äquatorialen Proton Werte von 2.5–4.5 Hz gefunden worden.^{5,6}

Da für das C₆-H-Sextett in IIIa und V die gleichen Kopplungskonstanten von jeweils 4.5 Hz und 11 Hz gefunden wurden, kann dieses Signal nur aus der Kopplung eines axialen Protons am C₆ mit je einem äquatorialen Proton am C₃ und C₇ und einem axialen Proton am C₇ in beiden Verbindungen resultieren.

Demgegenüber wiesen die NMR-Spektren von IIIb und VI für das C₆-Proton ein nicht aufgelöstes Multipllett mit einer Bandenbreite von jeweils 15 Hz auf.

* Die NMR-Spektren wurden mit einem Varian A-60 Kernresonanzspektrometer aufgenommen; als Standard diente Tetramethylsilan.

Die Massenspektren* von IIIa und IIIb (vgl. Abb. 1) waren bis auf unterschiedliche Intensitäten der einzelnen Bruchmassen identisch, wobei die höhere Intensität der Masse 251 ($M-CH_3$) in IIIb gegenüber IIIa besonders auffällt. Gleiche Beobachtungen ergaben sich bei der Betrachtung der Massenspektren von V und VI hinsichtlich

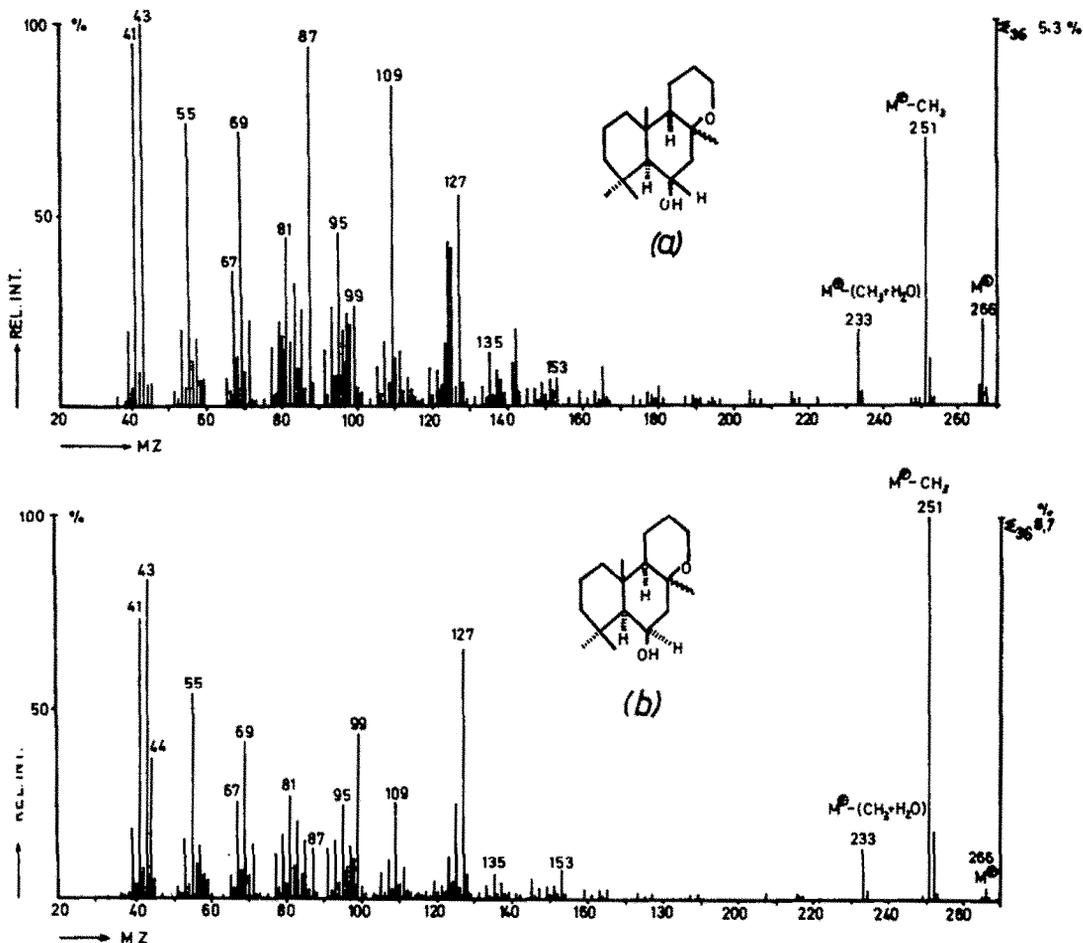


Abb. 1. Massenspektren von (a) 6 α -Hydroxy-8,13-oxido-14,15,16-trisnorlabdan (IIIa),
(b) 6 β -Hydroxy-8,13-oxido-14,15,16-trisnorlabdan (IIIb).

der Intensität der Masse 277 $M-(H_2O + CH_3)$. Auch hier besass die Masse 277 in VI (6 β -OH) gegenüber V (6 α -OH) die höhere Intensität.

Dieser Effekt wird möglich durch eine 1,3-diaxiale Wechselwirkung $C_{10}-6\beta-OH$, die bei äquatorialer Orientierung der OH-Gruppe entfällt, wodurch eine bevorzugte Abspaltung der angularen Methylgruppe am C_{10} in IIIb und VI begünstigt wird.

* Die Aufnahme der Massenspektren erfolgte mit einem Atlas CH_4 -Massenspektrometer.

Modellversuche mit Dreiding-Stereomodellen zeigten für diese Wechselwirkung folgende Abstände an:



Auf Grund der diskutierten Ergebnisse der IR-, NMR- und Massenspektren war damit erwiesen, dass die 6-Hydroxygruppe in IIIa äquatorial und in IIIb axial orientiert ist.

Dies bedeutet gleichzeitig, dass im Verlauf der Cyclisierung II \rightarrow IIIa/b eine Epimerisierung der OH-Gruppe am C₆ stattgefunden haben muss, die wahrscheinlich durch die intermediäre Bildung des 6-Tosylats und anschließender Hydrolyse (S_N1-Reaktion) bewirkt wurde.

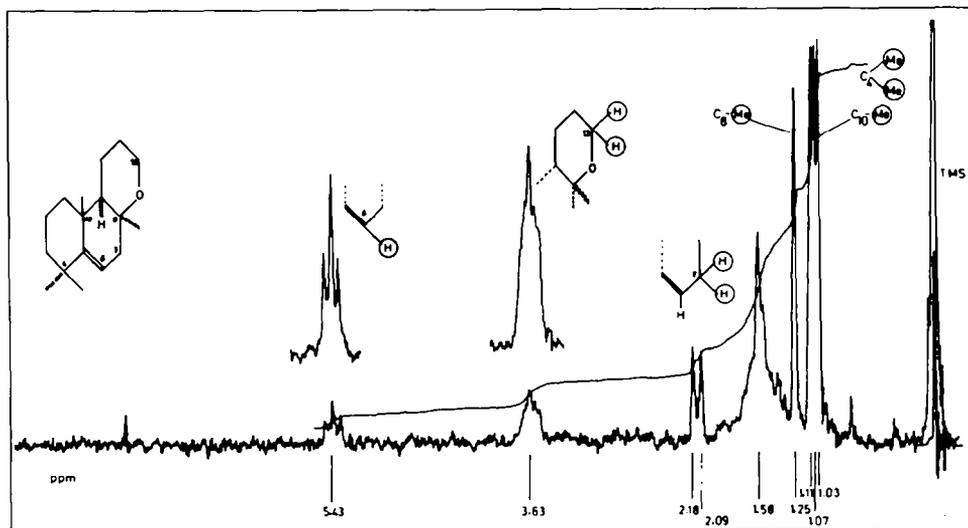
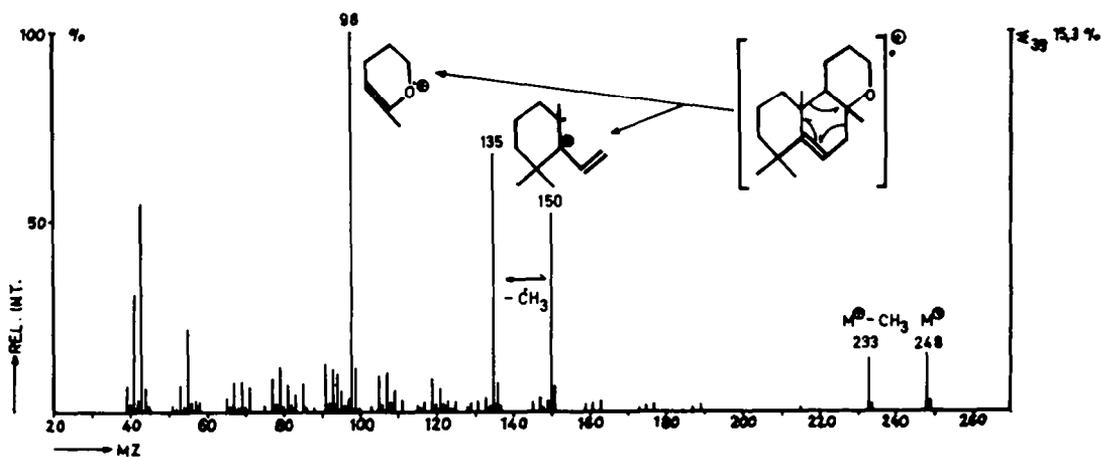


Abb. 2. NMR- und Massenspektrum von 8,13-oxido-14,15,16-trisnorlabden-5(6).

Die Annahme, dass der Ringschluss II \rightarrow IIIa/b stereospezifisch verläuft, erbrachte die Dehydratisierung von IIIa und IIIb. Während die Wasserabspaltung mit *p*-Tosylchlorid/Pyridin bei 100° sowie POCl₃/Pyridin bei Normaltemperatur auch nach extremer Verlängerung der Reaktionszeiten erfolglos blieb, wurden mit letzterem Reagens bei 80–90°C die entsprechenden Δ^{5-6} -ungesättigten Verbindungen IV (vgl. auch Abb. 2) erhalten, die im Schmelzpunkt und Misch-Schmelzpunkt sowie in den IR- und Massenspektren identisch waren.

EXPERIMENTELLER TEIL

Sämtliche Schmelzpunkte wurden nach Kofler bestimmt. Die IR-Spektren wurden, wenn nicht anders angegeben, in KBr mit einem Leitz-IR-Spektrograph (NaCl-Prisma) aufgenommen.

Die spezif. Drehungen wurden mit dem lichtelektrischen Zeiss-Polarimeter LEP A2 in Chloroform gemessen.

6 α -Hydroxy-14,15,16-trisnorlabd-8(17)-en-säure-13-methylester (I)

Die freie Säure² (1.05 g) wurde in Äther mit einer ätherischen Diazomethanlösung (1.5 Äquivalente) verestert und wie gewöhnlich aufgearbeitet. Nach Entfernen des Lösungsmittels hinterblieben 1.087 g eines öligen Rückstandes, der zweifach im Kugelrohr destilliert wurde. $K_{p_{0.01}}$ 150–155° (Bad), farbl., zähes Öl: $[\alpha]_D^{20} -40.81^\circ$ (c, 1.96); n_D^{24} 1.5133; MG 294 (Massenspektrum); IR: 3500, 1055/cm (OH); 3080, 1640, 895/cm (>C=CH_2); 1720, 1163/cm (COOMe); 1382, 1362/cm (*gem*-di-Me). (Gefunden: C, 73.86; H, 10.45. C₁₈H₃₀O₂: C, 73.43; H, 10.27%)

Cyclisierung von 14,15,16-trisnorlabd-8(17)-en-6 α ,13-diol (II)²

Diol II (965 mg), gelöst in 100 ml abs. Benzol, wurden mit 100 mg *p*-Toluolsulfonsäure 4 Stunden am Rückfluss zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde danach zweimal mit 2*n*-Sodalösung extrahiert und mit Wasser neutral gewaschen. Nach Entfernen des Lösungsmittels hinterblieben 827 mg eines zähen Harzes, das an Al₂O₃ gereinigt wurde.

Chromatographische Trennung von 6 α - und 6 β -Hydroxy-8,13-oxido-14,15,16-trisnorlabdan (IIIa/IIIb)

Das cyclisierungsprodukt (1.22 g) wurde in 20 ml Petroläther (40–80°) gelöst und an 40 g Al₂O₃ (Woelm; Akt. II neutral; Säulen- ϕ : 1.9 cm; Füllhöhe 13.5 cm) getrennt. Nach Elution mit Petroläther (40–80°), Petroläther (40–80°)/Benzol (4:1) enthielten die Eluate mit Petroläther (40–80°)/Benzol (1:1) und Benzol das Gemisch IIIa/IIIb, das unter gleichen Bedingungen getrennt werden konnte, wobei IIIa vor IIIb eluiert wurde. Beide Komponenten wurden anschliessend aus Petroläther (40–80°) bis zum konstanten Schmelzpunkt umkristallisiert.

Verbindung IIIb, Schmp. 151–153°, farbl. Prismen; $[\alpha]_D^{20} +25.34$ (c, 4.23); MG 266 (Massenspektrum); DC: ein Fleck; R_f 0.87 (Essigester), Aluminiumoxid PF₂₅₄₊₃₆₆ (Merck). IR Spektrum: 3400, 1040/cm (OH); 1080/cm (—CH₂—O—C—). (Gefunden: C, 76.77; H, 11.55. C₁₇H₃₀O₂: C, 76.64; H, 11.35%).

Verbindung IIIa, Schmp. 141–143°, farbl. Nadeln; $[\alpha]_D^{20} -27.69^\circ$ (c, 4.43); MG 266 (Massenspektrum); DC: ein Fleck; R_f 0.68 (Essigester) Aluminiumoxid PF₂₅₄₊₃₆₆ (Merck). IR Spektrum: 3420, 1060/cm (OH); 1083/cm (—CH₂—O—C—). (Gefunden: C, 76.55; H, 11.50. C₁₇H₃₀O₂: C, 76.64; H, 11.35%).

Dehydratisierung von IIIa und IIIb

(a) Verbindung IIIb (96 mg) wurde mit 300 mg POCl₃ in 4 ml trockenem Pyridin p.A. 3 Stunden auf dem Wasserbad bei 80–90° erhitzt. Nach Erkalten wurde das Reaktionsgemisch in 100 ml Wasser eingegossen und 6× mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wurde mit 2*n*-H₂SO₄ pyridinfrei gewaschen und anschliessend 4× mit gesätt. NaHCO₃-Lösung extrahiert, danach mit Wasser neutral gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Es hinterblieben 80 mg eines teilweise kristallinen Rückstandes, der in 2 ml Petroläther (40–80°) gelöst, an 15 g Al₂O₃ (Woelm, Akt. II neutral; Säulen- ϕ : 1.5 cm; Füllhöhe 8.5 cm) chromatographiert wurde. Nach Elution mit Petroläther (40–80°) (200 ml) wurden 34 mg kristallisierter Substanz erhalten, die aus wässrigem Methanol (80%ig) umkristallisiert wurden. 8,13-Oxido-

14,15,16-trisnorlabden-5(6) (IV). Schmp. 92·5–94°, farbl. Nadeln; MG 248 (Massenspektrum). IR: 3080, 853/cm (>C=CH-); 1095/cm ($\text{—CH}_2\text{—O—C—}$) (Gefunden: C, 82·00; H, 11·32. $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}$: C, 82·20; H, 11·36%.)

(b) Verbindung IIIa (270 mg) wurde unter den gleichen Bedingungen wie unter (a) mit 800 mg POCl_3 in 8 ml trockenem Pyridin p.A. behandelt. Weitere Aufarbeitung wie unter (a). Ausbeute: 201 mg kristallisierte Substanz, nach Chromatographie 148 mg, farbl. Nadeln (wässr. Methanol 80%ig). Schmp. 93–94°; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ $-44\cdot07^\circ$ (c, 4,49); MG 248 (Massenspektrum). IR: 3070, 852/cm (>C=CH-); 1094/cm ($\text{—CH}_2\text{—O—C—}$). (Gefunden: C, 82·37; H, 11·40%). Misch-Schmp. mit VI: 81·5–93°.

Herrn Priv. Doz. Dr. H. Fr. Grützmacher, Institut für Organische Chemie der Universität Hamburg, danken wir für die Aufnahme und Auswertung der NMR- und Massenspektren.

Frl. Monika von Rotteck sei an dieser Stelle für die technische Durchführung der Versuche gedankt.

LITERATUR

- ¹ III: K. Bruns und G. Weissmann, *Tetrahedron Letters* Nr. 17, 1901–1903 (1966).
- ² II: W. Sandermann und K. Bruns, *Chem. Ber.* **99**, 2835–2841 (1966);
I: G. Weissmann, K. Bruns und H. Fr. Grützmacher, *Tetrahedron Letters* Nr. 51, 4623–4626 (1965).
- ³ D. H. R. Barton, *J. Chem. Soc.* 1027–1040 (1953).
- ⁴ M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 2870 (1963).
- ⁵ A. C. Huitric, J. B. Carr, W. F. Trager und B. J. Nuist, *Tetrahedron* **19**, 2145 (1963).
- ⁶ H. Feltkamp, N. C. Franklin, W. Kraus und W. Brügel, *Liebigs Ann.* **683**, 75 (1965).