

SYNTHESE DER (1Z,3E) UND (1Z,3Z)-ISOMEREN DES WISANINS

H.-D. SCHARF* und J. JANUS

Institut für Organische Chemie der RWTH Aachen, Prof.-Pirlet-Strasse 1, D-5100 Aachen, Deutschland

(Received in Germany 28 June 1978)

Zusammenfassung—Die zum Naturstoff Wisania isomeren (1Z,3E)- und (1Z,3Z) Verbindungen wurden synthetisiert und mit Hilfe ihrer spektroskopischen Daten charakterisiert.

Abstract—The (1Z,3E)- and (1Z,3Z)-isomers of wisanine were synthesized and characterized by their spectroscopic data.

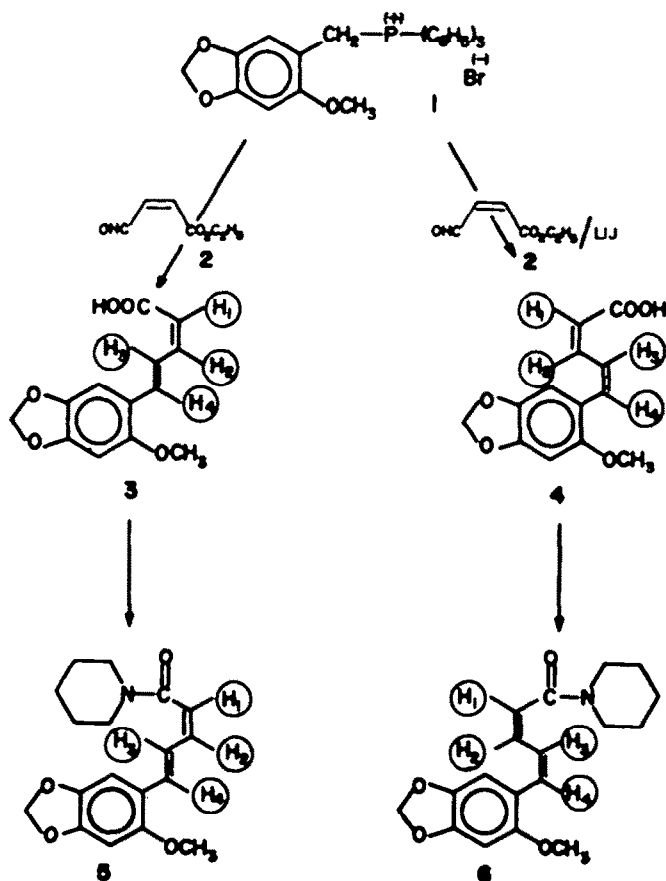
Der aus guinesischem Pfeffer neu isolierte Inhaltsstoff Wisania¹⁻⁴ ist kürzlich auf mehreren voneinander unabhängigen Wegen synthetisiert worden.⁵⁻⁸ Obwohl als Naturstoffe bisher nicht bekannt, war es dennoch interessant, die drei anderen Isomeren 7 (1E,3Z), 5 (1Z,3E) und 6 (1Z,3Z) zu synthetisieren und ihre Eigenschaften zu studieren. 7 ist bereits von S. Linke⁷ als Nebenprodukt beschrieben worden.

Die in Lit.⁸ angegebene Synthese (Weg A) ermöglicht es, durch Wittigische Olefinierung von Maleinaldehydsäureethylester (2)^{9,10} mit 1⁸ gezielt 3 und damit analog Lit.⁷ 5 zu erhalten. Durch geeignete Modifizierung der

Wittig-Reaktion^{11,12} kann auch 4 und daraus 6 dargestellt werden (siehe Schema 1). Zur Strukturicherung in 3 bis 6 diente die ¹H-NMR-Spektren, insbesondere die Signale der olefinischen Protonen.

Die gefundenen Daten korrelieren mit den in Lit.¹³ für die entsprechenden isomeren Piperine angegebenen. 6 ist sehr lichtempfindlich und lagert sich in 5 und in all-trans-Wisanin um. Die freie Säure 4 reagiert analog.

Die in Schema 1 angegebenen Synthesewege sollen die Brauchbarkeit des Maleinaldehydsäureesters (2) als Synthesebaustein zur gezielten Einführung von cis-Doppelbindungen in Polyenkettendemonstrieren.

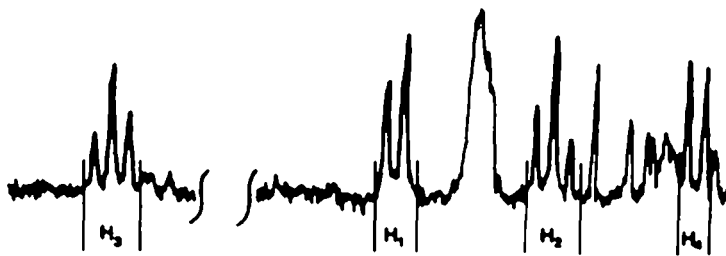


Schema 1.

Tabelle 1. ¹H-NMR-Signale der olefinischen Protonen "H₁" bis "H₄" (vgl. Schema 1) in 3 bis 6

| | H ₁ | H ₂ | H ₃ | H ₄ |
|---|---------------------------------------|---|---|--|
| 3 | 5,6 (d) J ₁₂ = 10,8 Hz | 6,75 (t) J ₂₁ = 10,8 Hz J ₂₃ = 10,8 Hz | 7,85 (dd) J ₃₂ = 10,8 Hz J ₃₄ = 15 Hz | 7,0 (d) J ₄₃ = 15 Hz |
| 4 | 5,7 (d) J ₁₂ = 10,8 Hz | 7,3 (t) J ₂₁ = 10,8 Hz J ₂₃ = 10,8 Hz | 6,9 (t) J ₃₂ = 10,8 Hz J ₃₄ = 10,8 Hz | 6,95 (d) J ₄₃ = 10,8 Hz |
| 5 | 5,85 (d) J ₁₂ = 10,8 Hz | 6,3 (t) J ₂₁ = 10,8 Hz J ₂₃ = 10,8 Hz | 7,2 (dd) J ₃₂ = 10,8 Hz J ₃₄ = 15 Hz | 6,7 (d) J ₄₃ = 15 Hz |
| 6 | 6,15 (d) J ₁₂ = 11 Hz | ~6,8 (t) ^x J ₂₁ = 11 Hz J ₂₃ = 11 Hz | ~6,8 (t) ^x J ₃₂ = 11 Hz J ₃₄ = 11 Hz | ~6,8 (d) ^x J ₄₃ = 11 Hz |

^xDie Signale der Protonen H₂, H₃ und H₄ sind auch im gespreizten 90 MHz Spektrum wegen ihrer gegenseitigen Überlagerung nicht eindeutig zuzuordnen. Bei Zusatz von En-Shift-Reagenz En(POD)-d₇₇ in CDCl₃ werden die einzelnen Signale unterschiedlich verschoben, so dass eine Zuordnung möglich wird (vgl. Abb. 1). Die besonders starke Verschiebung von H₁ ist aus der räumlichen Nähe zum an der Carbonylgruppe angreifenden Komplexierungsreagenz erklärbar.

Abb. 1. ¹H-NMR-Signale von H₁ bis H₄ in 6, verschifft durch En(POD)-d₇₇.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Die ¹H-NMR-Spektren wurden mit den Geräten T-60 und EM-390 von Varian gemessen. Zur Aufnahme der IR-Spektren diente das Gerät Perkin-Elmer 377. Die UV-Spektren wurden auf dem Spektrometer Varian Cary 14 gemessen. Die Massenspektren wurden mit dem CH7 der Firma Varian aufgenommen (Ionenquelle 70 eV, 300 μ A, 180°C). Registrierung mit Rochner Mincal 621 der Firma Dietz, D433 Mülheim-Ruhr, Solinger Str. 9.

4 - (2 - Methoxy - 4,5 - methylen-dioryphenyl) - (1,2,3E) - butadien - 1 carbon-säure (cis, trans - Wismaninsäure) (3)

0,1 mol (50,7 g) 1^a werden in 1 abs. THF bei 0°C unter N₂ vorgelegt. 0,1 mol n-Butyl-lithium in Pentan- oder Hexanlösung werden unter Rühren zugegeben. Nach besonderer Zugabe lässt man auf Raumtemp. kommen und rührt 2 h. Anschließend werden zu der intensiv roten Lösung 12,7 g Maleinaldehyd-äthylester (2^b) in 100 ml abs. THF zugegeben. Man rührt noch 2 h, senkt die ausgefallene Triphenylphosphinoxid ab, destilliert das Lösungsmittel möglichst schonend ab und rührt den Rückstand 2 bis 3 Tage mit einer Lösung von 7 g NaOH in 700 ml H₂O/1 l Äthanol. Man verdünnt mit 3 l Wasser, säuert mit HCl an und senkt die ausgefallene cis,trans-Wismaninsäure (3) ab. Man kristallisiert aus Ethanol um. 10,2 g = 41% d. Th., gelbe

Kristalle. Schmp. = 203-205°C. IR (KBr): ν = 3600-3000 (O-H); 3010 Ar-H; 2970, 2935, 2900 (C-H); 1687, 1660 (C=O); 1595 (C=C); 1500 cm⁻¹ (Ar-H). ¹H-NMR (DMSO): δ = 3,8 (s, 3H, -OCH₃), 6,0 (s, 2H, -O-CH₂-O-), 6,8 und 7,0 (beide s, 1H, Ar-H), 6,6-8,1 (m, 4H, Ar-CH=CH-C=CH-CH₂-), \uparrow 12,0 (s, 1H, COOH, tauscht aus). MS (70 eV) m/e = 249 (14%, M⁺ + 1), 248 (100%, M⁺), 203 (41%), 202 (25%), 173 (87%), 145 (73%), 115 (32%). UV (Methanol) λ_{max} (1 gr) = 220 (4,15), 250 (4,05), 260 (4,06), 300 (4,01), 362 nm (4,17). C₁₅H₁₇O₃ (248,2) Ber.: C, 62,90; H, 4,87. Gef.: C, 62,81; H, 5,05%.

4 - (2 - Methoxy - 4,5 - methylen-dioryphenyl) - (1,2,3Z) - butadien - 1 - carbon-säure (all - cis - Wismaninsäure) (4)

1 wird zusammen mit 12,4 g (0,1 mol) absolut wasserfreiem LiJ vorgelegt.^{11,12} ansonsten wird wie für 3 beschrieben gearbeitet. Beim Umkristallisieren aus Ethanol fallen zuerst 10 g (40% d.Th.) 3 aus. Nach Einengen der Mutterlauge und Sublimieren über Nacht bei 0°C erhält man 5,6 g 4 = 22,6% d.Th., gelbe feine Kristalle. 4 wird durch Abtrennung von restlichem 3 in Eisigester/Petroläther (40-60°C/CH₂Cl₂ 4:1:1 über eine 2 m Säule mit Kieselgel (100-200 μ m, 70-150 mesh) chromatographiert. Schmp.: 161-7°C. IR (KBr): ν = 3400-3000 (OH); 3020 (Ar-H); 2960, 2940, 2900, 2840 (C-H); 1690, 1670 (C=O); 1600 (C=C); 1500 cm⁻¹ (Ar-H). ¹H-NMR (DMSO): δ = 3,55 (s, 3H, -OCH₃), 5,7 (s, 2H, O-CH₂-O), 6,2-7,4 (m, 6H, 2Ar-H und Ar-CH=CH-C=CH-CH₂-), \uparrow 11,5 (s, 1H, COOH, tauscht aus). MS (70 eV) m/e = 249 (16%, M⁺ + 1), 248 (100%, M⁺), 203 (33%), 202 (23%), 173 (60%), 145

¹vgl. Tabelle 1.

(66%), 115 (22%). UV (Methanol): λ_{\max} (1 ge) = 220 (4.23), 345 (4.07), 260 (4.67), 300 (4.85), 362 nm (4.13). $C_{15}H_{17}O_2$ (248.2) Ber.: C, 62.96; H, 4.87. Gef.: C, 63.58; H, 4.80%.

cis-trans Wisnin (5) und *all-cis*-Wisnin (6)

2.5 (0.01 mol) 3 bzw. 4 und 1 g abs. Triethylamin werden in 150 ml abs. THF bei -10°C unter N_2 vorgelegt. 1 g Chlorameisensäureethylester in 10 ml abs. THF werden unter Rühren zugegeben. Nach 1 h gibt man 0.94 g abs. Piperidin in 20 ml abs. THF zu und lässt über Nacht langsam auf Raumtemp. kommen. Man gibt in Wasser, extrahiert mit $CHCl_3$, engt nach dem Trocknen ein und kristallisiert aus Acetonitril um. Es fällt zunächst eine geringe Menge nicht umgesetzter 3 bzw. 4 aus. Um die Kristallisation des Piperidinids 5 zu beschleunigen, friert man die Mutterlauge bei -78°C über Nacht ein und lässt im Kühlschrank langsam auftauen. Diese Prozedur wird nötigenfalls mehrfach wiederholt. 6 wird in Essigester-Petrolether- CH_2Cl_2 4:1:1 über eine 20 cm Säule mit Kieselsigel (100–200 μm , 70–150 mesh) filtriert.

5: Ausbeute: 1.6 g = 51% d.Th., gelbe derbe Kristalle. Schmp.: $98\text{--}102^\circ\text{C}$. IR (KBr): $\nu = 3060, 3000$ (Ar-H); 2935, 2920, 2850 (C-H); 1615 (C=O); 1500 cm^{-1} (Ar-H). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): $\delta = 1.5$ (m, 6H, $-\text{N}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}_2-$), 3.5 (m, 4H, $(-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-)$), 3.75 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 6.0 (s, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$), 6.8 und 7.0 (beide s, 1H, Ar-H), 6.0–7.5 (m, 4H, Ar-CH=CH-CH=CH-). \dagger MS (70 eV) $m/e = 316$ (22%, $M^+ + 1$), 315 (99%, M^+), 231 (100%), 203 (12%), 202 (19%), 173 (39%), 172 (25%), 145 (21%), 115 (13%), 84 (18%). UV (Methanol): λ_{\max} (1 ge) = 217 (4.23), 245 (4.10), 295 (4.12), 353 nm (4.17). $C_{16}H_{21}NO_4$ (315.4) Ber.: C, 68.55; H, 6.71; N, 4.44. Gef.: C, 68.28; H, 6.67; N, 4.59%.

6: Ausbeute: 0.7 g = 22% d.Th., hellgelbes, zähes Öl. IR ($CHCl_3$): $\nu = 3000$ (Ar-H), 2935, 2900, 2855 (C-H), 1615 (C=O), 1500 cm^{-1} (Ar-H). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): $\delta = 1.5$ (m, 6H, $-\text{N}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_7-\text{CH}_2-$), 3.48 (m, 4H, $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-$), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 6.0 (s, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$), 7.78 und 7.8 (beide s, 1H, Ar-H), 6.0–7.0 (m, 4H, Ar-CH=CH-CH=CH-). \dagger MS (70 eV) $m/e = 316$ (12%, $M^+ +$

1), 315 (54%, M^+), 231 (100%), 203 (13%), 202 (17%), 173 (30%), 172 (29%), 145 (26%), 115 (20%), 84 (26%). UV (Methanol): λ_{\max} (1 ge) = 220 (4.21), 244 (4.06), 295 (4.06), 350 nm (4.09). $C_{16}H_{21}NO_4$ (315.4) Ber.: C, 68.55; H, 6.71; N, 4.44. Gef.: C, 68.24; H, 6.35; N, 4.42%.

Danksagungen—Herrn J. Ruzsák danken wir für die Unterstützung bei der Interpretation der NMR-Spektren und Frau S. Zambó für die Mitarbeit bei der präparativen Durchführung der Arbeit. Außerdem wird der Haarmann & Reimer GmbH für eine Chemikalienspende gedankt. Der Stiftung Volkswagenwerk scheiden wir Dank für die Bereitstellung des UV-Spektrometers.

LITERATUR

- ¹I. Addae-Mensah, F. G. Torto und I. Baxter, *Tetrahedron Letters* 3049 (1976).
- ²B. L. Sondangan, S. F. Kimbu, T. Njimi, J. J. Okogun und D. E. U. Ekong, *Ibid.* 367 (1977).
- ³B. L. Sondangan und S. F. Kimbu, *Ibid.* 69 (1977).
- ⁴I. Addae-Mensah, F. G. Torto, C. I. Dimaoyeka, I. Baxter und J. K. M. Sanders, *Physicochemistry* 16, 757–9 (1977).
- ⁵L. Crombie, G. Pattenden und G. Stamp, *Ibid.* 16, 1437–1438 (1977).
- ⁶O. P. Vig, M. Lal, I. R. Trehan und S. Singh, *Ind. J. Chem. Sect. B* 15(10), 945–946 (1977).
- ⁷S. Linke, J. Kurz und H. J. Zeiler, *Tetrahedron* 34, 1979–1983 (1978).
- ⁸H.-D. Scharf, J. Janus, F. Dallacker und R. Morcinek, *Liebigs Ann. Chem.* 572 (1978).
- ⁹H.-D. Scharf und J. Janus, *Chem. Ber.* 111, 2741 (1978).
- ¹⁰F. Farina, U. J. Gomez und M. V. Martin, *An. Quim.* 70, 900–904 (1974); (*Chem. Abstr.* 83, 13 10 92 t (1975)).
- ¹¹U. Schlosser und K. F. Christmann, *Liebigs Ann. Chem.* 700, 1–25 (1967).
- ¹²L. D. Bergelson, L. I. Barsukov und M. M. Shemyakin, *Tetrahedron* 23, 2709–2720 (1967).
- ¹³R. Grewe, W. Freist, H. Neumann und S. Korsten, *Chem. Ber.* 103, 3752–3770 (1970).

\dagger vgl. Tabelle 1.