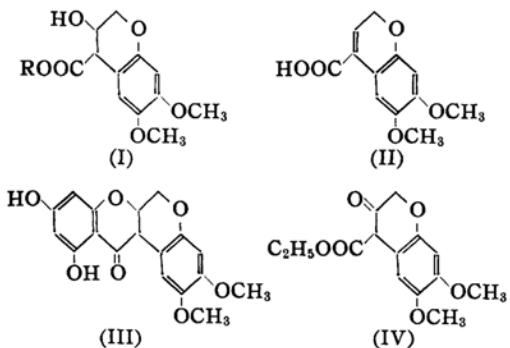


Synthesen und Konfigurationsermittlung in Rotenoid-Reihe.
II. Zur Synthese und Konfiguration der dl-cis- und dl-trans-Oxynetorsäure

Von Masateru MIYANO und Masanao MATSUI

(Eingegangen am 15. Oktober, 1957)

Eine Oxynetorsäure vom Schmp. 189°C neben Toxicarsäure (II) ist von Clark¹⁾ bei der Oxydation von *dl*-Apotoxicarol (III) mit alkalischem Perhydrol isoliert worden, dazu kommt die in der Formel (I, R=H) angegebene Struktur. Ein Oxynetorsäure-äthylester (I, R=C₂H₅) ist von Robertson²⁾ durch die katalytische Hydrierung des zugehörigen Ketoesters (IV) dargestellt worden, aber er hat weder über die freie Säure noch seine Konfiguration beschrieben.



Kürzlich haben wir³⁾ 3-Acetoxy-6,7-dimethoxy-chroman-4-carbonsäure-äthylester (3-Acetoxyacetoxysäure-äthylester) (VI) durch die katalytische Hydrierung von Enolacetat (V) dargestellt. Demjenigen Ester (VI) muss die *cis*(erythro)-Konfiguration zukommen, weil bei der katalytischen Hydrierung der einfachen Doppelbindung gewöhnlich das *cis*-Addukt erhalten wird.

Wie schon von uns berichtet³⁾, geht der Oxynetorsäure-äthylester beim Rückfluss mit alkoholischer Kalilauge in die Toxicarsäure über. Behandelt man mit alkoholischer Kalilauge bei Zimmertemperatur, ist der Ester dagegen zu einem Stereoisomerengemisch der entsprechenden Säuren verseift worden, welches zu rund 90% aus einer Oxynetorsäure vom Schmp.

161°C und zu rund 10% aus der alternativen Oxynetorsäure vom Schmp. 156~7°C besteht. Wir dürfen diese Oxynetorsäure als Schlüsselverbindung gebrauchen, um die Konfigurationen des C₁₂- und C₁₃-Atoms des Rotenons aufzuschliessen. Diese besondere Bedeutung hat uns veranlassen dies eingehend zu untersuchen. Aus der theoretischen Überlegung kann man die entstandene Konfiguration nicht folgern. Aus der von K. von Auwers⁴⁾ und Skita⁵⁾, neuerdings von Barton⁶⁾ angegebenen Regel dürfen wir die Entstehung der *trans*(threo)-Form (X) bei der katalytischen Hydrierung von cyclischem Keton in neutraler bzw. basischer Lösung mit Platinoxyd erwarten. Wird der Ketoester (IV) durch die Enolform reduziert, dagegen soll die *cis*-Form (VII) entstehen. Infrarot-bzw.-ultraviolet-Spektrum des Ketoesters bezeigten, dass derjenige Ester als Kristall oder *iso*-Propanol-lösung ganz die Enolform sei (s. Beschreibung d. Versuche). Aber in diesem Fall ist es uns unbegreiflich, dass das Enolacetat (V) ungefähr 60-malig schneller als die Enolform des Ketoesters (IV) hydriert wird, während die letztere sterisch weniger verhindert.

Um dies näher nachzuweisen, ist der Acetoxyester (VI) einerseits schonend verseift worden, damit wir *dl-cis*-Oxynetorsäure erwerben könnten. Aber, wie schon in der 1. Mitteilung erörtert, bei dieser Hydrolyse ist nur die Toxicarsäure als einziges Produkt isoliert worden. Auf der anderen Seite ist *dl*-Oxynetorsäure-äthylester (VII) mit Acetanhydrid und Pyridin versetzt worden und nach der chromatographischen Reinigung haben wir fast farbloses Öl erhalten, dessen IR-Spektrum mit demjenigen des chromatographisch gereinigten Acetoxyesters (VI) fast übereinstimmt.

Daher handelt es sich eine *dl*-Oxynetorsäure vom Schmp. 161°C um die *cis*-Form

1) E. P. Clark, *J. Am. Chem. Soc.*, **54**, 2537 (1932).
 2) A. Robertson und G. L. Rusby, *J. Chem. Soc.*, **1934**, 212.
 3) M. Miyano und M. Matsui, Dieses Bulletin, **31**, 267 (1958).

4) K. von Auwers, *Ann.*, **420**, 91 (1921).
 5) A. Skita und W. Faust, *Ber.*, **64**, 2878 (1931).
 6) D. H. R. Barton, *J. Chem. Soc.*, **1953**, 1027.

und die andere vom Schmp. 156~7°C um die *trans*-Form.

Die Oxynetorsäure vom Schmp. 161°C ist in einen Methylester vom Schmp. 74~5° und die andere Oxynetorsäure vom Schmp. 156~7°C in einen Methylester vom Schmp. 72~3°C übergegangen. Obgleich die beiden Methylester sehr ähnliche IR-Spektren aufweisen, zeigt der erste, wie der Äthylester (VII) eine starke Absorption bei 8.81 μ, während der letztere nicht.

Um die oben erwähnte Konfiguration ferner zu bestätigen, haben wir zunächst die höher schmelzende Säure mit Alkali zu isomerisieren untersucht. Wir haben die *dl-trans*-Oxynetorsäure vom Schmp. 156~7°C neben der Toxicarsäure erhalten, obwohl die Ausbeute schlecht war.

Endlich haben wir den Ketoester (IV)

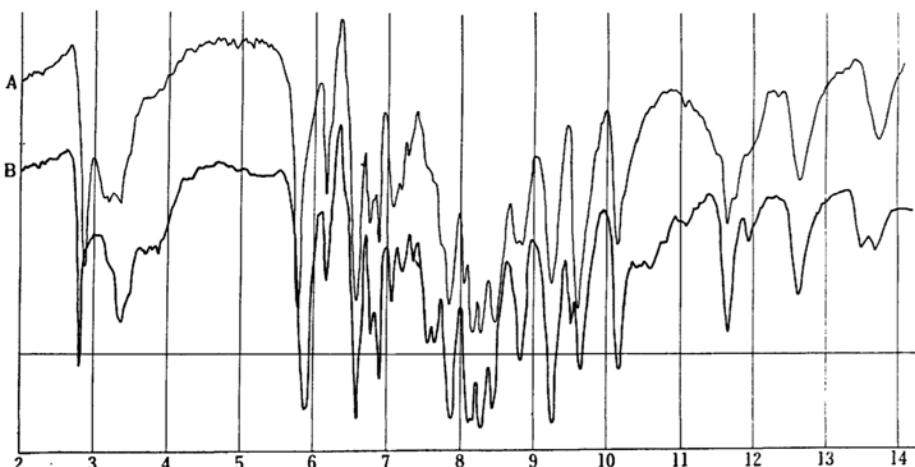
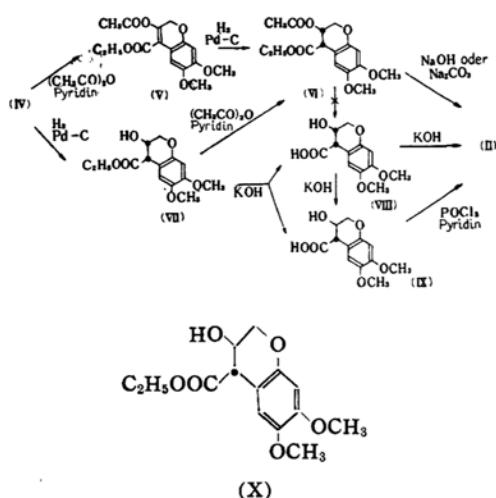


Abb. 1. IR-Spektrum der *dl-cis*-Oxynetorsäure (fest in KBr gepresst)(A)
2.88(OH), 5.79(C=O) μ.
IR-Spektrum der *dl-trans*-Oxynetorsäure (fest in KBr gepresst)(B)
2.80(OH), 5.87(C=O) μ.

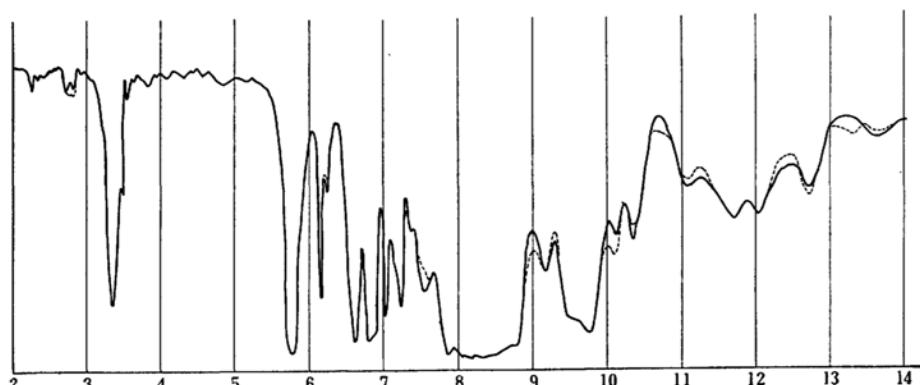


Abb. 2. IR-Spektrum des *dl-cis*-3-Acetoxy-6,7-dimethoxy-chroman-4-carbonsäure-äthylesters (flüssig).
— Hydrierung von Enolester
---- Acetylierung von *dl-cis*-Oxynetorsäure-äthylester

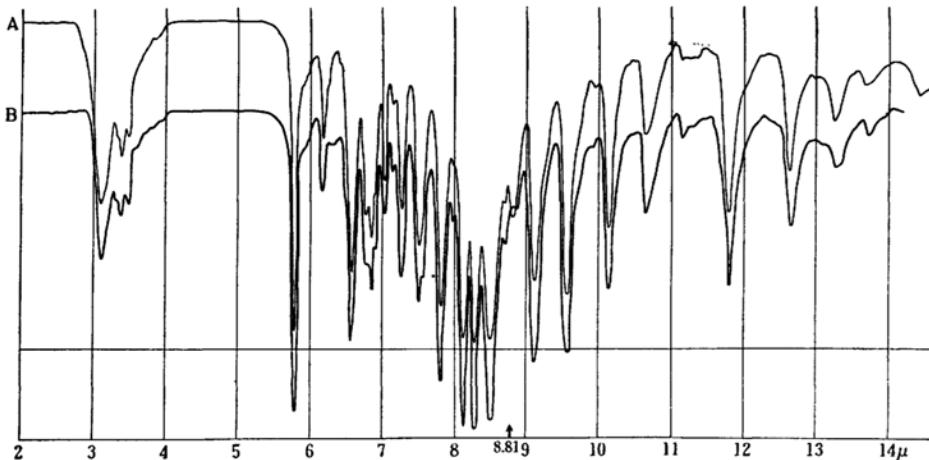


Abb. 3. IR-Spektrum des *dl-cis*-Oxynetorsäure-methylesters (A)
IR-Spektrum des *dl-trans*-Oxynetorsäure-methylesters (B)
(fest in KBr gepresst)

mit Natriumborohydrid reduziert, mit der Erwartung, den thermodynamisch stabilen *trans*-Ester (X) als Hauptprodukt zu erwerben. Obgleich keine reine Oxynetorsäure isoliert worden ist, wurde die Toxicarsäure nach der Dehydratisierung vom Rohprodukt mit Phosphoroxychlorid in Pyridin in geringer Ausbeute isoliert.

Unserer Erwartung zuwider, stimmt die von Clark isolierte Oxynetorsäure mit den in der vorliegenden Arbeit beschriebenen beiden Oxynetorsäuren nicht überein.

Beschreibung der Versuche

Allz Schmp. sind unkorrigiert.

dl-cis-3-Oxy-6,7-dimethoxy-chroman-4-carbonsäure (dl-cis-Oxynetorsäure) (VIII) und dl-trans-3-Oxy-6,7-dimethoxy-chroman-4-carbonsäure (dl-trans-Oxynetorsäure) (IX).—Zehn Gramme des Äthylesters (VII)³⁾ werden in 150 ccm 10proz. alkoholischer Kalilauge gelöst und die Lösung wird 24 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt, dann neutralisiert mit verd. Salzsäure (Congorot). Das Lösungsmittel wird abdestilliert und die zurückbleibende organische Säure in siedendem Aceton aufgenommen. Nach dem Eindampfen der Acetonlösung ist ein Rohprodukt geblieben, woraus bei der zweimaligen Umkrystallisation aus 50 ccm heissem Wasser unter Aktivkohlezusatz 7.0 g der *dl-cis*-Oxynetorsäure vom Schmp. 161°C isoliert werden.

Anal. Gef.: C, 56.4; H, 5.5. Ber. für C₁₂H₁₄O₆: C, 56.7; H, 5.55%. λ_{max} 2.88(OH), 5.79(C=O) μ .

Aus der Mutterlauge, nach Konzentration und Behandlung mit Kohle erhält man 0.6 g von *dl-trans*-Oxynetorsäure vom Schmp. 156~7°C.

Anal. Gef.: C, 56.4; H, 5.5. Ber. für C₁₂H₁₄O₆: C, 56.7; H, 5.55%. λ_{max} 2.80(OH), 5.87(C=O) μ .

3-Acetoxy-6,7-dimethoxy-chroman-4-carbonsäure-äthylester (3-Acetoxy-netorsäure-äthylester) (VI).—Ein Gramm des *dl-cis*-Oxynetorsäure-äthyl-

esters wird mit 3 ccm Acetanhydrid und 10 ccm Pyridin versetzt und 24 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt. Nach dem Eingießen in verd. Salzsäure und Eis, wird das Produkt mit Äther extrahiert, mit Wasser, Bicarbonat, dann mit Wasser gewaschen, und über Natriumsulfat getrocknet. Beim Eindampfen des Lösungsmittels erhält man gelbliches Öl, welches hauptsächlich aus dem Acetoxyester besteht, doch mit geringer Menge der Toxicarsäure begleitet ist. Durch chromatographische Reinigung (Alumina, Benzol) erhält man den reinen Acetoxyester, dessen IR-Spektrum mit dem des in 1. Mitteilung beschriebenen *dl-cis*-Esters fast übereinstimmt (s. Abb. 2).

Anal. Gef.: C, 59.3; H, 6.2. Ber. für C₁₆H₂₀O₇: C, 59.3; H, 6.2%. $n_D^{23.5}$ 1.5260.

Toxicarsäure (II).—a) 1.0 g der *dl-cis*-Oxynetorsäure wird 3 Stunden in 10 ccm 10proz. alkoholischer Kalilauge unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten werden 50 ccm Wasser und 2.5 ccm konz. Salzsäure versetzt. Man erhält 0.83 g der Toxicarsäure vom Schmp. 206°C (zersetzt.). Nach dem Umlösen aus wässrigem Aceton, Schmp. 209~210°C (zersetzt.).

Anal. Gef.: C, 60.8; H, 5.3. Ber. für C₁₂H₁₂O₅: C, 61.0; H, 5.1%.

b) *Natriumborohydrid Reduktion und anschließende Dehydratisierung.*—Mit einer auf 10° gekühlten Suspension von 1.4 g Ketoester in 100 ccm Methanol wird 1 g von Natriumborohydrid versetzt. Nach 2tägigem Stehen bei Zimmertemperatur wird das Reaktionsgemisch in verd. Salzsäure eingegossen, dann in Essigester aufgenommen, mit Wasser gewaschen, und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Eindampfen des Lösungsmittels versetzt man das bleibende Öl mit 30 ccm Kollidin und 1.5 ccm Phosphoroxychlorid und erhitzt die Mischung eine Stunde auf 100°C. Die so erhaltene fast farblose Lösung wird in verd. Salzsäure eingegossen, mit Essigester extrahiert. Nach dem Neutralwaschen und Eindampfen der Essigester-lösung kocht man das zurückbleibende Öl in 15 ccm alkoholischer

Kalilauge unter Rückfluss. Die bei der Wasserzugebung ausgeschiedenen Kristalle werden abfiltriert und das Filtrat wird konzentriert, und dann angesäuert mit verd. Salzsäure. Beim Stehen über Nacht scheiden die gelbbraune Kristallnadeln (ca. 6 mg) vom Schmp. 200° (zersetz.) aus.

Anal. Gef.: C, 60,2; H, 5,3. Ber. für $C_{12}H_{12}O_5$: C, 61,0; H, 5,1%.

IR-Spektrum stimmt mit dem der authentischen Probe überein.

dl-cis-3-Oxy-6,7-dimethoxy-chroman-4-carbonsäure-methylester (dl-cis-Oxynetorsäure-methyl-ester).—Zu 0,5 gr der fein gepulverten *dl-cis-Oxynetorsäure* in 50 ccm Essigester gibt man Diazomethan in Äther zu. Nach 1-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur zersetzt man überschüssiges Diazomethan mit Essigsäure, wäscht mit Bicarbonatlösung und Wasser, und trocknet über Natriumsulfat. Beim Eindampfen des Lösungsmittels und Umlösen aus Äther erhält man 0,45 gr des Methylesters vom Schmp. 74~5°.

Anal. Gef.: C, 58,2; H, 6,2. Ber. für $C_{13}H_{16}O_6$: C, 58,2; H, 6,0%.

Der Methylester (0,5 g) wird mit 10 proz. alcoholscher Kalilauge (20 ccm) versetzt und lässt sich 2 Tage beim Zimmertemperatur stehen. Nach dem Neutralisieren mit wässriger Salzsäure und Eindampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird die organische Substanz in heissem Aceton aufgenommen. Das Aceton wird dann abdestilliert und das zurückbleibende Produkt wird aus heissem Wasser (Aktivkohle) umkristallisiert. Schmp. und Mischschmp. 157~161°. λ_{max} 2,88(OH), 5,79(C=O) μ .

dl-trans-3-Oxy-6,7-dimethoxy-chroman-4-carbonsäure-methylester (dl-trans-Oxynetorsäure-methyl-ester).—Analogerweise ergibt sich die *dl-trans-Oxynetorsäure* den Methylester vom Schmp. 72~3° (Umkristallisation aus Äther), der bei der Verseifung die *dl-trans-Oxynetorsäure* liefert.

Anal. Gef.: C, 58,4; H, 6,0. Ber. für $C_{13}H_{16}O_6$: C, 58,2; H, 6,0%.

Isomerisierung von *dL-cis-Oxynetorsäure*.—Ein g der *dl-cis-Oxynetorsäure* wird mit 20 ccm 10 proz. alkoholischer Kalilauge und 20 ccm Wasser versetzt und während 10 Tagen bei Zimmertemperatur aufbewahrt, und des Gemisch wird mit verd. Salzsäure angesäuert (Congorot) und unter verminderter Druck eingedampft. Die organische Substanz wird mit siedendem Aceton extrahiert. Nach dem Vertreiben des Acetons wird der Rückstand aus 20 ccm heissem Wasser unter Aktivkohlezusatz umkristallisiert. Die sofort ausgeschiedenen gelben Kristalle der Toxi-carsäure (ca. 0,1 g) wird abgesaugt und die Mutterlauge liefert *dl-cis-Oxynetorsäure* (0,6 g) beim Stehen in Kühlschrank. Die letzte Mutterlauge wird zu etwa 5 ccm eingeengt und mit Aktivkohle behandelt. Die isomerisierte *dl-trans-Oxynetorsäure* wird isoliert, ca. 0,15 g.

Herren Professor Dr. R. Yamamoto und Professor Dr. Y. Sumiki danken wir an dieser Stelle für die Unterstützung und Förderung dieser und nachfolgender Arbeiten. Herren Dr. Y. Chen, Taipei (Formosa) und Dr. W. F. Barthel, Agricultural Research Service (U. S. A.) für ihr Interesse und Überlassung von einigen Proben sind wir zu bestem Dank verpflichtet. Die Mikroanalysen wurden im analytischen Laboratorium unseres Departements ausgeführt; IR-Spektren wurden mit IR-Spektrophotometer Ôyô-Kôken, Modell DS 301 aufgenommen, wofür wir insbesondere Herrn. K. Aizawa bestens danken.

*Organisch-Chemisches Laboratorium,
Agrikulturlich-Chemisches
Departement, Universität
zu Tokyo, Hongo, Tokyo*