

Peter Willibrord Thies und Akiji Asai

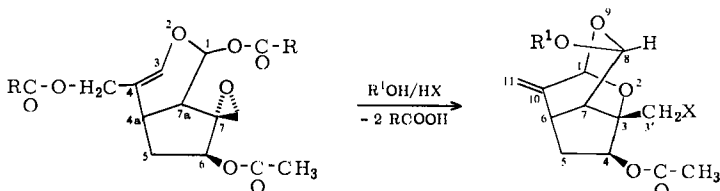
Über die Wirkstoffe des Baldrians, 9¹⁾

Notiz über eine vereinfachte Synthese von 2.9-Dioxa-tricyclo[4.3.1.0^{3,7}]decanen aus Didrovaltratum

Aus den Phytochemischen Laboratorien der Kali-Chemie Aktiengesellschaft
Hannover/Deutschland

(Eingegangen am 18. Mai 1972)

Während wir früher¹⁾ die Synthese von 3-Halogenmethyl-2.9-dioxa-tricyclo[4.3.1.0^{3,7}]decanen so durchführten, daß wir aus Didrovaltratum (**1**)²⁾ zuerst die entsprechenden Halogenhydrine herstellten, gelang es nun, unter Umgehung der Hydrinstufe durch direkte Alkohololyse von **1** oder **1** enthaltenden Extrakten in Gegenwart von mindestens einem Äquivalent HJ, HBr oder HCl die 8-Alkoxy-4-acetoxy-3-halogenmethyl-10-methylen-2.9-dioxa-tricyclo[4.3.1.0^{3,7}]decane **2–5** in guten Ausbeuten zu erhalten.



1. Didrovaltratum;

R = CH₂CH(CH₃)₂

2-5

Die physikalischen Charakteristika der erhaltenen Substanzen sind aus den Tabellen 1–3 und dem Versuchsteil zu entnehmen.

Tab. 1. Elementaranalysen

Formel-Nr.	R ¹	X	Summenformel (Mol.-Gew.)	Analysen			
				C	H	X	
2	CH ₃	Cl	C ₁₃ H ₁₇ ClO ₅ (288.7)	Ber.	54.08	5.93	12.28
				Gef.	53.97	5.89	12.27
3	CH ₃	Br	C ₁₃ H ₁₇ BrO ₅ (333.2)	Ber.	46.86	5.14	23.96
				Gef.	46.95	5.10	23.73
4	CH ₃	J	C ₁₃ H ₁₇ JO ₅ (380.2)	Ber.	41.07	4.51	33.38
				Gef.	41.06	4.46	32.16
5	CH ₂ CH ₃	J	C ₁₄ H ₁₉ JO ₅ (395.2)	Ber.	42.55	4.86	32.11
				Gef.	42.55	4.79	32.37

¹⁾ 8. Mitteil.: P. W. Thies, Tetrahedron Letters [London] 1970, 3087.

²⁾ P. W. Thies, Tetrahedron [London] 24, 313 (1968).

Tab. 2. Wichtigste IR-Banden

Formel-Nr.	cm ⁻¹ -Bereich von 1800—1200 (KBr)							
			1422 m					
2	1740 S	1675 w	1435 m	1375 S	1290 m	1245 S	1227 S	1205 w
3	1730 S	1667 w	1420 m	1372 m	1286 m	1250 S	1232 S	1194 w
					1290 w			
4	1732 S	1670 w	1420 m	1375 S	1287 w	1250 S	1232 S	1200 m
					1287 w			
5	1735 S	1670 w	1420 m	1375 S	1277 w	1250 S	1232 S	1197 w
			cm ⁻¹ -Bereich von 1200—1000 (KBr)					
2	1190 m	1155 w	1125 S	1080 S	1065 S	1055 m	1025 S	1000 w
3	1175 m	1145 w	1124 S	1075 S	1062 S	1046 m	1020 S	1000 w
4	1177 m	1145 m	1125 S	1080 S	1062 S	1050 m	1026 S	1002 w
5	1177 m	1142 m	1123 S	1077 S	1062 S	1050 S	1030 m	1020 m
			cm ⁻¹ -Bereich von 1000—700 (KBr)					
2	985 m	970 m	947 S	905 S	870 S	847 m	795 m	740 S
3	980 m	967 m	947 S	912 m	867 S	846 w	780 m	752 w
4	987 m	970 S	945 S	910 S	867 S	850 w	782 m	755 w
5	987 m	965 S	945 S	915 S	867 S	845 w	780 m	755 w

Beschreibung der Versuche

8-Methoxy-4-acetoxy-3-chlormethyl-10-methylen-2,9-dioxa-tricyclo[4.3.1.0^{3,7}]decan (2): 2150 g eines Essigester-Extraktes, gewonnen aus getrockneten Wurzeln von *Valeriana wallichii* DC und ca. 20% **1** enthaltend, wurden bei 40° in 500 ccm Methanol aufgenommen. Die Mischung wurde auf Raumtemp. abgekühlt und mit einer Lösung von 63 ccm rauchender Salzsäure (37proz.) in 500 ccm Methanol unter Eis-Außenkühlung versetzt. Der Ansatz wurde 2 Stdn. bei 60° auf dem Wasserbad stengelassen, sodann auf Raumtemp. abgekühlt, mit 5 l Wasser verdünnt, mit 2.15 l 2n NaOH auf pH 7 eingestellt und zweimal mit je 5 l Äther extrahiert. Die wäbr. Phase wurde verworfen.

Die vereinigten Ätherextrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, mit Kohle geklärt und filtriert. Nach Einengen bei 60° wurden 650 g Rohprodukt erhalten, das säulenchromatographisch an 2 kg Kieselgel der Korngröße 0.2—0.5 mm mit Leichtbenzin (60—80°) als Elutionsmittel gereinigt wurde. Es resultierten 320 g hellgelb gefärbtes Öl, aus welchem nach Verreiben mit Methanol reines **2** erhalten wurde. Schmp. 89—91°, $[\alpha]_D^{20}$: +81° ($c = 1.00$ g/100 ccm in CH₃OH).

8-Methoxy-4-acetoxy-3-brommethyl-10-methylen-2,9-dioxa-tricyclo[4.3.1.0^{3,7}]decan (3): 425 g eines Gemisches von Valepotriaten, zu 70% aus **1** bestehend, wurden in 500 ccm Methanol mit einer Mischung von 85 ccm Bromwasserstoffsäure (48proz.) in 500 ccm Methanol versetzt. Nun wurde der Ansatz 40 Min. bei 60° gerührt, anschließend wurde auf Raumtemp. abgekühlt, mit 2 l Eiswasser verdünnt und mit Äther erschöpfend extrahiert. Die vereinigten Ätherphasen wurden mit Natriumhydrogencarbonat neutral gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingengt. Der Rückstand, der neben dem Zielprodukt noch geringe Mengen Isovaleriansäure-methylester und Reaktionsprodukte aus den Begleitsubstanzen des Didrovaltratum enthält, wurde an 1 kg Kieselgel der Korngröße 0.2—0.5 mm mit Leichtbenzin als Elutionsmittel gereinigt. Es resultierten 180 g eines gelblich gefärbten Öles, aus dem durch Kristallisation aus Äther/Petroläther 120 g reines **3** erhalten wurden, das sind 51% der theoretisch möglichen Menge. Schmp. 101—102°, $[\alpha]_D^{20}$: +80° ($c = 1.00$ g/100 ccm in CH₃OH).

Tab. 3. 60 MHz-NMR-Daten *); δ -Werte, bez. auf TMS = 0; Signaltyp und J -Werte (in Hz) in Klammern

Formel-Nr.	1-H	4-H	COCH ₃	5 _{exo} -H	5 _{endo} -H	6-H	7-H	8-H	O-R ¹	11-H ₂	3'-H ₂
2	5.08 (s)	5.29 (dd) (3), (7)	1.72 (s)	~1.60 (m) (14), (7), (3)	~2.11 (m) (14), (7), (1)	3.07 (m)	2.24 (dd) (5), (3)	4.75 (d) (3)	3.20 (s)	4.52 (d), 4.61 (d) (1.5), (1.5)	3.59 (AB) (11)
3	5.06 (s)	5.24 (dd) (3), (7)	1.78 (s)	~1.60 (m) (14), (7), (3)	~2.10 (m) (14), (7), (1)	3.10 (m)	2.22 (dd) (5), (3)	4.72 (d) (3.2)	3.27 (s)	4.54 (d), 4.64 (d) (1.5), (1.5)	3.42 (AB) (11)
4	5.04 (s)	5.16 (dd) (2.9), (6.8)	1.72 (s)	~1.56 (m) (14), (6.8), (2.9)	~2.09 (m) (14), (6.8), (1.1)	3.11 (m)	2.13 (dd) (4.8), (3.3)	4.68 (d) (3.3)	3.19 (s)	4.49 (d), 4.58 (d) (1.4), (1.4)	3.17 (AB) (10)
5	5.01 (s)	5.02 (dd) (3.1), (6.8)	1.82 (s)	~1.63 (m) (14), (6.8), (3.1)	~2.10 (m) (14), (6.8), (1)	3.15 (m)	2.24 (dd) (5), (3)	4.87 (d) (3)	1.10 (t) 3.33 (m) 3.77 (m)	4.57 (d), 4.67 (d) (1.5), (1.5)	3.23 (s)

*) Lösungsmittel C₆D₆.Die δ -Werte sind nicht durch Extrapolation auf unendliche Verdünnung korrigiert.

8-Methoxy- (4) und 8-Äthoxy-4-acetoxy-3-jodmethyl-10-methylen-2.9-dioxa-tricyclo-[4.3.1.0^{3.7}]decan (5): 850 g eines Gemisches von Valepotriaten, zu 70% aus 1 bestehend, wurden in 1 l Methanol gelöst. Die homogene Lösung wurde anschließend langsam mit 220 ccm 57proz. Jodwasserstoffsäure, gelöst in 1 l Methanol, bei 20° versetzt. Anschließend wurde 2 Stdn. bei 60° unter Rühren stehengelassen.

Nach Aufarbeitung wie vorstehend resultierten aus diesem Ansatz 316.9 g kristallines 4, das sind, bezogen auf eingesetztes 1, 59.5%. Schmp. 104–106°, $[\alpha]_D^{20}$: +68° ($c = 1.00$ g/100 ccm in CH₃OH).

Bei Einsatz von Äthanol wurde bei analogem Arbeiten die Äthoxyverbindung 5 in ebenfalls guter Ausb. erhalten. Schmp. 63–65°, $[\alpha]_D^{20}$: +76° ($c = 1.00$ g/100 ccm in CH₃OH).

[170/72]