

STEREOCHEMIE DES DIDROVALTRATUM UND SYNTHESE EINIGER
2,9-DIOXATRICYCLO(4,3,1,0^{3,7})DECANE

8. Mitteilung über die Wirkstoffe des Baldrians

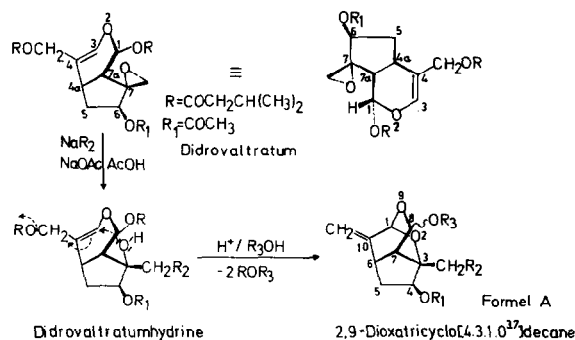
P.W.Thies

(Received in Germany 5 June 1970; received in UK for publication 25 June 1970)

Pharmazeutisch-wissenschaftliche Laboratorien der
Kali-Chemie Aktiengesellschaft Hannover/Deutschland

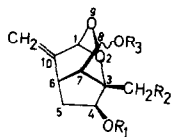
Die Struktur von Didrovaltratum konnte weitgehend durch spektroskopische und chemische Untersuchungen im Vergleich zu der gesicherten Struktur von Valtratum bestimmt werden¹⁾. Nicht geklärt war bisher jedoch die Konfiguration des Oxiranringes am C-7 des Didrovaltratum.

Die Synthese von 2,9-Dioxatricyclo(4,3,1,0^{3,7})decanen aus Valerosidatum²⁾ eröffnete nun die Möglichkeit auch die Konfiguration des Oxiranringes im Didrovaltratum durch die folgenden stereochemisch eindeutigen Reaktionen zu bestimmen:



Die bisher synthetisierten Verbindungen der allgemeinen Formel A sind in der Tabelle 1 zusammengefaßt.

TABELLE 1



Allgemeine Formel A

| Nr. | R ₁ | R ₂ | R ₃ | (α) _D ²⁰ MeOH | Fp. | Bruttoformel ⁷⁾ |
|------|-------------------|--------------------|---|-------------------------------------|-------------|---|
| I | COCH ₃ | J | CH ₃ | + 68° | 104 - 106°C | C ₁₃ H ₁₇ O ₅ J |
| II | H | J | CH ₃ | nicht bestimmt | Öl | C ₁₁ H ₁₅ O ₄ J |
| III | COCH ₃ | Br | CH ₃ | + 80° | 101 - 102°C | C ₁₃ H ₁₇ O ₅ Br |
| IV | COCH ₃ | Cl | CH ₃ | nicht bestimmt ⁶⁾ | 80 - 82° C | C ₁₃ H ₁₇ O ₅ Cl |
| V | COCH ₃ | SCN | CH ₃ | + 46° | 118 - 120°C | C ₁₄ H ₁₇ O ₅ NS |
| VI | COCH ₃ | OCOCH ₃ | CH ₃ | nicht bestimmt | Öl | C ₁₅ H ₂₀ O ₇ |
| VII | H | OH | CH ₃ | + 54° | Öl | C ₁₁ H ₁₆ O ₅ |
| VIII | H | S* | CH ₃ | - 24° | amorph | C ₂₂ H ₃₀ O ₈ S ₂ |
| IX | H | H | CH ₃ | + 42° | Öl | C ₁₁ H ₁₆ O ₄ |
| X | COCH ₃ | H | CH ₃ | nicht bestimmt | Öl | C ₁₃ H ₁₈ O ₅ |
| XI | H | H | CH ₂ -CH ₃ | + 55°(H ₂ O) | Öl | C ₁₂ H ₁₈ O ₄ |
| XII | H | H | (CH ₂) ₃ CH ₃ | + 39° | Öl | C ₁₄ H ₂₂ O ₄ |
| XIII | COCH ₃ | J | CH ₂ CH ₃ | + 76° | 63 - 65° C | C ₁₄ H ₁₉ O ₅ J |
| XIV | COCH ₃ | J | CH ₂ -C ₆ H ₅ | + 41° | 68 - 69° C | C ₁₉ H ₂₁ O ₅ J |

* Diese Disulfidverbindung entsteht bei der Hydrolyse des Thiocyaniderivates(V).

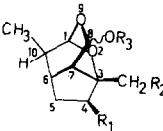
Die an sich bekannte Synthese¹⁾ der Didrovaltratum-hydrine gelingt fast quantitativ in Eisessig/Na-Acetat in Gegenwart von 5 Äquivalenten Natriumhalogenid- bzw. rhodanid bei 40°C innerhalb 2 Stunden. Die Acetolyse zum Acetoxyhydrin bedarf eines größeren Überschusses an Natriumacetat, einer Temperatur von über 60°C und einer Reaktionszeit von mehreren Stunden.

Die Herstellung der 2,9-Dioxatricyclodecane der allgemeinen Formel A aus den Didrovaltratum-hydrinen verläuft prinzipiell analog derjenigen aus dem Valerosidatum²⁾. Sie gelingt durch "Alkoholyse" in Gegenwart von HCl-Gas oder p-Toluolsulfosäure bei 40 - 50°C innerhalb von 1 - 2 Stunden. Nach Entfernung der Säuren, des überschüssigen Alkohols und der durch Umesterung entstandenen Isovaleriansäureester, können die Endprodukte entweder durch Kristallisation aus MeOH/CCl₄ oder durch Chromatographie an handelsüblichem Kieselgel in Ausbeuten bis zu 60% d.Th. rein dargestellt werden.

Die Verbindungen (I) - (IV) lassen sich in Gegenwart von Raney-Nickel und NaOH mit Wasserstoff quantitativ bei Zimmertemperatur und Atmosphärendruck zum 4-Hydroxy-8-methoxy-3,10-dimethyl-2,9-dioxatricyclo(4,3,1,0^{3,7})decan(XV) und in Gegenwart von Raney-Nickel und Diäthylamin³⁾ zum 4-Acetoxy-8-methoxy-3-methyl-10-methylen-2,9-dioxatricyclo(4,3,1,0^{3,7})decan(X) hydrieren, welches sich mit verdünnter NaOH zu (IX) verseifen läßt.

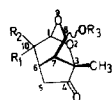
(IX) und (XV) sind nach allen bisher bestimmten physikalischen Daten (IR, NMR-Spektren; optische Drehung, Brechungsindices) mit den entsprechenden aus Valerosidatum synthetisierten Verbindungen, das sind die Substanzen (II) und (III) der vorangegangenen Mitteilung²⁾, identisch.

Einige der durch Reduktion hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel B aus den in der Tabelle 1 aufgeführten Substanzen sind in der Tabelle 2 angegeben:

| TABELLE 2 | | |  | | | |
|-----------|----------------|----------------|---|-------------------------------------|-----------|--|
| Nr | R ₁ | R ₂ | R ₃ | (α) _D ²⁰ MeOH | Fp. | Bruttoformel ⁷⁾ |
| XV | β - OH | H | CH ₃ | - 12° | Öl | C ₁₁ H ₁₈ O ₄ |
| XVI | α - OH | H | CH ₃ | - 61° | Öl | C ₁₁ H ₁₈ O ₄ |
| XVII | β - OH | H | CH ₂ -CH ₃ | - 26° | Öl | C ₁₂ H ₂₀ O ₄ |
| XVIII | α - OH | H | CH ₂ -CH ₃ | - 63° | Öl | C ₁₂ H ₂₀ O ₄ |
| XIX | β - OH | H | (CH ₂) ₃ CH ₃ | - 22° | Öl | C ₁₄ H ₂₄ O ₄ |
| XX | β - OH | H | CH ₂ -C ₆ H ₅ | - 57° | 95 - 98°C | C ₁₇ H ₂₂ O ₄ |
| XXI | β - OH | OH | CH ₃ | - 32° | 89 - 91°C | C ₁₁ H ₁₈ O ₅ |

Durch Oxidation mit dem Jones-Reagenz⁴⁾ konnten aus den Alkoholen (XV), (XVII), (XIX), und (IX) die gut kristallisierenden Ketone XXII - XXV in 80-90%iger Ausbeute hergestellt werden (siehe Tabelle 3)

TABELLE 3



Allgemeine Formel C

| Nr. | R ₁ | R ₂ | R ₃ | (α) _D ²⁰ MeOH | Fp. °C | Bruttoformel ⁷⁾ |
|-------|----------------|-------------------|---|-------------------------------------|-----------|--|
| XXII | H | CH ₃ | CH ₃ | - 56 ⁰ | 106 - 108 | C ₁₁ H ₁₆ O ₄ |
| XXIII | H | CH ₃ | CH ₂ - CH ₃ | - 50 ⁰ | 61 - 62 | C ₁₂ H ₁₈ O ₄ |
| XXIV | H | CH ₃ | (CH ₂) ₃ CH ₃ | - 56 ⁰ | 42 - 43 | C ₁₄ H ₂₂ O ₄ |
| XXV | - | CH ₂ = | CH ₃ | + 23 ⁰ | 87 - 88 | C ₁₁ H ₁₄ O ₄ |

Die Reduktion der Ketone XXII und XXIII mit LiAlH₄ in Äther lieferte mit über 90 % Ausbeute die zu XV und XVII epimeren Alkohole XVI und XVIII. Aufgrund an anderer Stelle ⁵⁾ zu publizierender Untersuchungen ergab sich eindeutig für das "Naturprodukt" die β-Konfiguration der OH-Gruppe am C-4 und damit auch der Acetoxygruppe am C-6 von Didrovaltratum und der Hydroxygruppe am C-6 von Valerosidatum.

Eine ausführliche Diskussion der hier vorgelegten Ergebnisse erfolgt an anderer Stelle ⁵⁾.

Frau H. Klepka de Cordero, Fräulein E. Riebe und Herrn W. Kucaba danke ich für ihre fleißige technische Mitarbeit und für die exakte Durchführung der Versuche.

Literatur und Anmerkungen:

- 1.) P.W. Thies, Tetrahedron 24, 313 (1968)
- 2.) P.W. Thies, Tetrahedron Letters 1970, im Druck
- 3.) W.T. Haskins, R.M. Hann und C.S. Hudson
J. Amer. Chem. Soc. 68, 628 (1946)
- 4.) A. Bowers, T.G. Halsall, E.R.H. Jones und A. J. Lemin
J. Chem. Soc. 1953, 2548
- 5.) P.W. Thies, in Vorbereitung
- 6.) [α]_D²⁰ von (IV) beträgt + 81⁰ in MeOH
- 7.) Von allen Substanzen wurden mit der Berechnung übereinstimmende elementaranalytische und NMR-spektroskopische Ergebnisse erzielt.