

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

8. Mitteilung über die Wirkstoffe des Baldrians

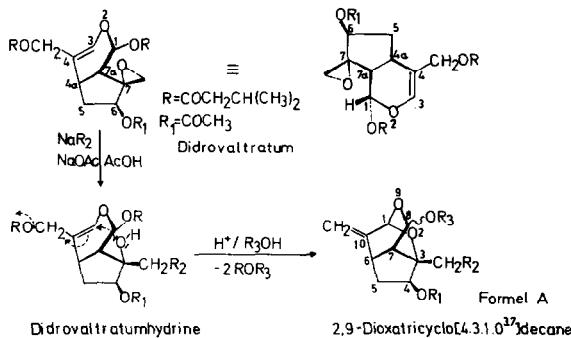
P.W.Thies

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

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

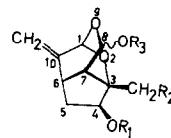
Die Struktur von Didrovaltratum konnte weitgehend durch spektroskopische und chemische Untersuchungen im Vergleich zu der gesicherten Struktur von Valtratum bestimmt werden¹⁾. Nicht geklärt war bisher jedoch die Konfiguration des Oxiranringes am C-7 des Didrovaltratum.

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 Thiocyanderivates(V).

Die an sich bekannte Synthese¹⁾ der Didrovaltratum-hydriene 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.

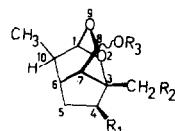
Die Herstellung der 2,9-Dioxatricyclodecane der allgemeinen Formel A aus den Didrovaltratum-hydrienen verläuft prinzipiell analog derjenigen aus dem Valerosidatum²⁾. Sie gelingt durch "Alkoholyse" in Gegenwart von HCl-Gas oder p-Toluolsulfosäure bei 40 - 50° C innerhalb von 1 - 2 Stunden. Nach Entfernung 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

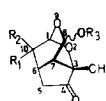


Allgemeine Formel B

Nr	R ₁	R ₂	R ₃	(α) _D ²⁰ MeOH	Fp.	Bruttoformel ⁷⁾
XV	B - 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	B - 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	B - OH	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	- 22°	Öl	C ₁₄ H ₂₄ O ₄
XX	B - OH	H	CH ₂ -C ₆ H ₅	- 57°	95 - 98°C	C ₁₇ H ₂₂ O ₄
XXI	B - 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) ²⁰ _D MeOH	Fp. °C	Bruttoformel ⁷⁾
XXII	H	CH ₃	CH ₃	- 56°	106 - 108	C ₁₁ H ₁₆ O ₄
XXIII	H	CH ₃	CH ₂ - CH ₃	- 50°	61 - 62	C ₁₂ H ₁₈ O ₄
XXIV	H	CH ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃	- 56°	42 - 43	C ₁₄ H ₂₂ O ₄
XXV	-	CH ₂ =	CH ₃	+ 23°	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 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. Lemkin
J. Chem. Soc. 1953, 2548
- 5.) P.W. Thies, in Vorbereitung
- 6.) [α]²⁰_D von (IV) beträgt + 81° in MeOH
- 7.) Von allen Substanzen wurden mit der Berechnung übereinstimmende elementaranalytische und NMR-spektroskopische Ergebnisse erzielt.