

ÜBER DIE WIRKSTOFFE DES BALDRIANS—X^a DIE KONFIGURATION DES VALTRATUM UND ANDERER VALEPOTRIATE

P. W. THIES*

Kali-Chemie Pharma G.m.b.H., D-3 Hannover, Germany

und

E. FINNER und F. ROSSKOPF

Kali-Chemie A.G., D-3 Hannover, Germany

(Received in Germany 19 March 1973; Received in the UK for publication 16 May 1973)

Zusammenfassung— Die Revision der für die Valepotriate Valtratum 1, Isovaltratum 2, Didrovaltratum 8 und Valerosidatum 16 vorgeschlagenen Konfiguration hat ergeben, dass diesen eine 1- β , 7- β -Diacyloxy-8- β -methylen- bzw. -methyl-9- β -H-Konfiguration zukommt. Die Konfigurationsbeweise werden an stereospezifisch synthetisierten Derivaten von 1, 2, 8 und 16 NMR- und IR-spektroskopisch geführt. Es werden intramolekulare H-Brücken, "long range" — Kopplungen — unter anderem vom Typ $^4J_{H-O-C-C-H}$, Lösungsmittelleffekte (LME) und andere NMR-Parameter konfiguratativ korreliert.

Abstract— By a revision of the configuration proposed for the valepotriates Valtratum 1, Isovaltratum 2, Didrovaltratum 8 and Valerosidatum 16 it has been found that they have a 1- β , 7- β -diacyloxy-8- β -methylen- or resp.-methyl-9- β -H configuration. The configuration is proved by NMR and IR spectroscopy on stereospecifically synthesized derivatives of 1, 2, 8 and 16. Intramolecular H-bonds, long range couplings (among others of the $^4J_{H-O-C-C-H}$ type), solvent effects (ASIS) and other NMR parameters are configuratively correlated.

EINLEITUNG

Während die Konstitution mehrerer Valepotriate sichergestellt ist,¹ wurden zu ihrer relativen Konfiguration nur Vorschläge unterbreitet.

Die früher in Analogie zu Valtratum 1 angenommene gleiche räumliche Orientierung des C8-Oxiraninges in Didrovaltratum 8 wurde inzwischen, basierend auf der stereochemisch eindeutigen Ringschlussreaktion zu 2,9-Dioxatricyclo-[4,3,1.0^{3,7}]decanen, berichtigt.^{2,7} Dieser Befund war für die Revision der Stereochemie der Valepotriate ausschlaggebend, zumal aus ihm eine unterschiedliche Konfiguration aller Chiralitätszentren der beiden in einer Pflanze vorkommenden Substanzen resultierte und diese Möglichkeit aus biochemischer Sicht unwahrscheinlich ist.

Da sich weder eine Ringschlussreaktion aus Valtratum-Hydrinen zu 2,9-Dioxatricyclo[4,3,1.0^{3,7}]decanen noch eine selektive Reduktion der 5- Δ -Bindung in 1 zu 8 durchführen lässt, ist eine Konfigurationszuordnung für 1 und Isovaltratum 2 auf diesem Wege nicht möglich.

Es mussten daher neue Kriterien zur Bestimmung der relativen Konfiguration anhand erweiterter NMR-spektroskopischer und ergänzender IR-spektroskopischer Untersuchungen an bereits

bekannten sowie an zusätzlich synthetisierten Derivaten von 1, 2 und 8 erarbeitet werden.

HAUPTTEIL

Die Konfiguration des Valtratum 1

Zuordnung der H-C6- und H-C7-Resonanz. In Fig 1a ist ein 1H -NMR-Teilspektrum von 1 wiedergegeben. In Pyridin als Lösungsmittel sind alle Signale der Gerüstprotonen separiert und können nach den Regeln für Spektren 1. Ordnung analysiert werden.

Nach Entkopplung von Vinylätherproton H-C3 (vgl. Fig 1b) ist eine Folge miteinander koppelnder Protonen zu erkennen, die zwanglos mit der früher vorgeschlagenen Konstitution¹ von 1 vereinbar ist. Aufgrund der Spin-Spin-Kopplungen und unter Berücksichtigung der chemischen Verschiebung lassen sich die Signale für H-C3, H-C1, H-C9 sowie die der diastereotopen Methylenprotonen an C11 und C10 eindeutig zuordnen.

Ein Problem ist die Zuordnung der Resonanzfolge der Protonen an C6 und C7. Der Unterschied in den chemischen Verschiebungen von H-C6 und H-C7 in Chloroform beträgt nur 0.5 ppm. Die Entscheidung, welches dieser beiden Protonen im höheren Feld absorbiert, ist daher auf der Basis empirischer Chemical-Shift-Beziehungen nicht eindeutig möglich.

*Mitteilung IX, P. W. Thies und A. Asai, *Chem. Ber.* 105, 3491–3493 (1972)

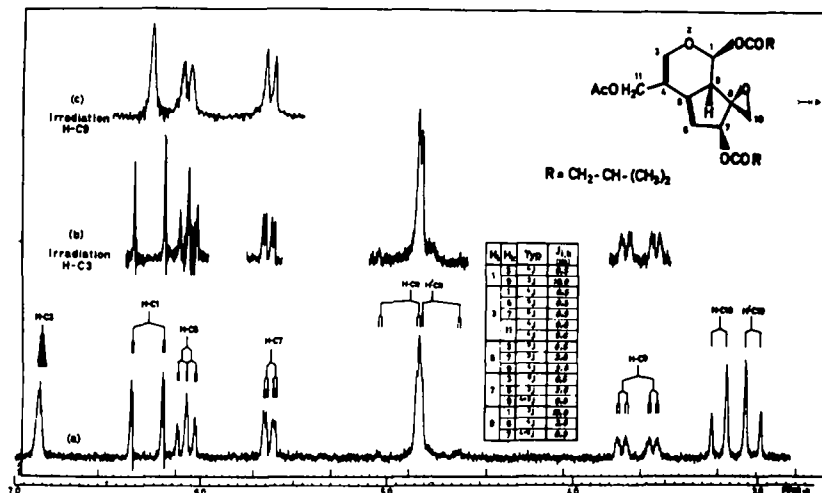
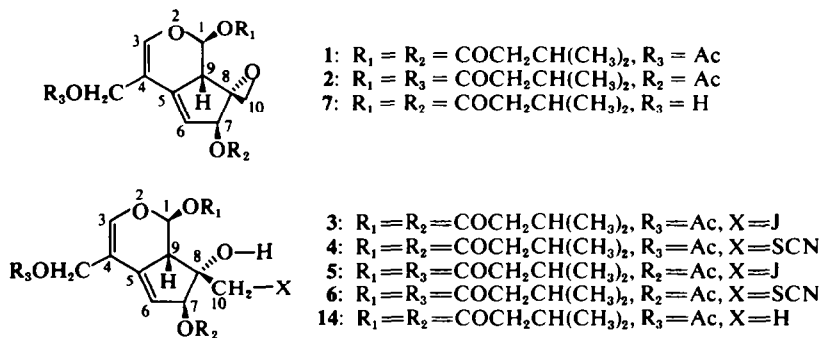


Fig 1. 60 MHz— ^1H -NMR-Teilspektrum von Valtratum 1 in $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$. (a) Einfachresonanz, (b) und (c) Doppelresonanz.



FORMELSCHEMA 1

Einen Hinweis, welches der beiden Signale dem tertiären Proton an C7 zuzuordnen ist, gibt der Lösungsmittelleffekt (LME) in Benzol relativ zu Chloroform. In konstitutiv vergleichbaren Systemen fanden wir,³ dass der LME ($\Delta = \delta_{\text{CDCl}_3} - \delta_{\text{C}_6\text{D}_6}$) für tertiäre Protonen an einem C-Atom, das eine Acyloxygruppe trägt, stets negativ ist. So zeigt das im tieferen Feld absorbierende Signal mit Triplett-Feinstruktur einen positiven LME von $\Delta = +0.7$ ppm, das im höheren Feld absorbierende Signal dagegen einen negativen LME von $\Delta = -0.17$ ppm. Zum Beweis dieser noch nicht hinreichenden Zuordnung wurden Lanthaniden-Shift-Abhängigkeiten untersucht. Da für eine eindeutige Analyse der Lanthaniden-Shift-Abhängigkeit der Polyester 1 nicht geeignet war, wurde eine selektive Entacetylierung von 1 und 2 in Analogie zur schon bekannten Herstellung von Desacetyldidrovaltratum¹ durch eine basenkatalysierte Solvolyse vorgenommen. Während das entacetyliert 2 nicht rein dargestellt werden konnte, gelang die Reindarstellung von Desacetylvaltratum 7 nach Methanolysen

von 1 in Gegenwart von Natriummethylat, gefolgt von einer Säulenchromatographie an mit Eisessig teilweise desaktiviertem Aluminiumoxid.

Über die zusätzlich durch das Lanthaniden-Shift-Reagenz induzierten chemischen Verschiebungen der Ringprotonen von 7 ist nunmehr eine eindeutige Zuordnung der Resonanzen der Protonen, insbesondere an C6 und C7, möglich. (Vgl. Fig 2 und Fig 3).

Aus der Steigung der Geraden für das Hydroxyproton und der Methylenprotonen an C11 folgt eindeutig, dass die Koordination mit dem Lanthaniden-Shift-Reagenz bevorzugt mit der C11-Hydroxylgruppe stattfindet. Die Kenntnis des Koordinationszentrums gestattet die zweifelsfreie Zuordnung der Resonanzsignale für die zur Diskussion stehenden Wasserstoffatome an C7 und C6. Das bei $\delta = 5.87$ ppm absorbierende Proton zeigt gegenüber dem bei $\delta = 5.29$ ppm absorbierenden eine stärkere Shift-Abhängigkeit. Da das C6-Proton einen geringeren intramolekularen Abstand zur Hydroxylgruppe gegenüber dem H-C7

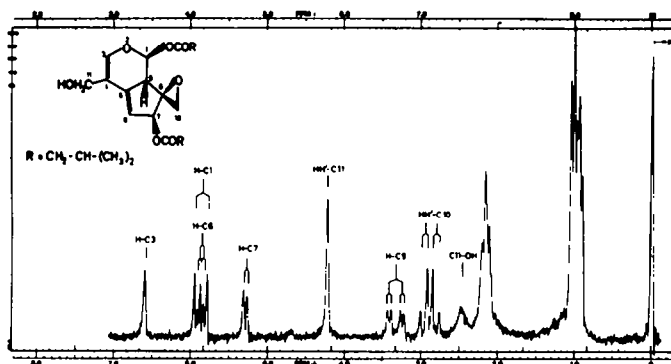


Fig 2. 60 MHz ^1H -NMR-Spektrum von Desacetylvaltratum 7 in CCl_4 ($c = 0.1 \cdot 10^{-3} \text{ Mol/0.5 ml}$).

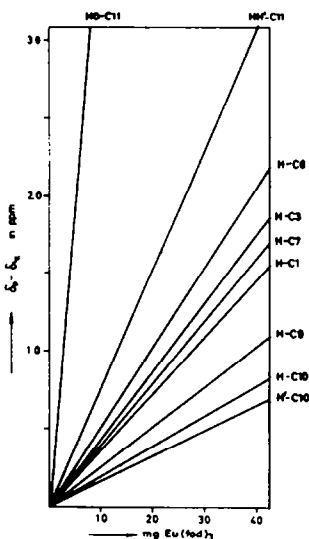


Fig 3. Lanthaniden-Shift-Abhängigkeit von 7.

aufweist, folgt aus dem Lanthaniden-Shift-Verhalten eindeutig, dass das Signal mit Triplett-Feinstruktur dem olefinischen Proton an C6 und das Signal mit Dublett-Feinstruktur dem tertiären Proton an C7 zuzuordnen ist.

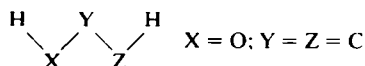
Mit diesem Befund muss die früher¹ getroffene Zuordnung revidiert werden. Gleichzeitig ist damit klargestellt, dass die durch Doppelresonanzexperimente bewiesene (Fig 1c) 2.8 Hz – “long range” – Kopplung zum H-C9 allylischer Natur ist, während $J_{7,9}$ nur 0.9 Hz beträgt.

Ursprünglich¹ wurde diese Kopplung von 2.8 Hz des im tieferen Feld absorbierenden Protons folgendermassen interpretiert: Da die stereochemischen Voraussetzungen sowohl für eine allylische als auch für eine homoallylische Kopplung gegeben sind und das im höheren Feld absorbierende Signal nur eine “long range” – Kopplung von 0.9 Hz zum C9-Proton zeigte, wurde einer starken Beteiligung einer möglichen Kopplung über 4σ -Bindungen zwischen H-C9 und H-C7 der Vorzug gegeben und das Signal mit

der Triplett-Feinstruktur als Resonanz des Protons an C7 gedeutet. Über den W-Mechanismus musste zwangsläufig eine *cisoid* Konfiguration von C9-H und C7-H gefolgert werden.

Wasserstoffbrücken. Die relative Konfiguration an den Chiralitätszentren C7, C8 und C9 ist unter Kenntnis der Wasserstoffbrückenbindungsverhältnisse aus dem ^1H -NMR-Spektrum des Valtratumjodhydrin 3 ableitbar, da wir eine Epimerisierung an C8 bei der Herstellung von 3 aus 1 ausschliessen können.

Das in Fig 4 wiedergegebene Spektrum zeigt ein scharfes OH-Signal, das in ein Dublett aufspaltet. Wie aus dem Doppelresonanzexperiment – OH beobachtet, H-C9 bestrahlt – hervorgeht, rührt diese Aufspaltung von einer Spin-Spin-Wechselwirkung der Art⁴



her. Die Grösse der Wechselwirkung über vier σ -Bindungen ($J = 1.2 \text{ Hz}$) impliziert die günstige W-Konfiguration des OH-Protons und des C9-Protons.

Das scharfe Hydroxyl-Signal und die Beobachtung der ^1J -Kopplung deuten auf eine verminderte Austauschrate des OH-Protons hin. Diese hat ihre Ursache in dem Vorhandensein intramolekularer Wasserstoffbrücken, wie aus dem in Fig 5 abgebildeten IR-Teilspektrum des Hydroxylvalenzschwingungsbereichs von 3 zu ersehen ist. Das Molekül liegt in drei intramolekular assoziierten Formen vor. Die Intensität der OH-Bande bei $\nu = 3550 \text{ cm}^{-1}$ im Vergleich zu den OH-Banden bei 3466 cm^{-1} und 3570 cm^{-1} deutet darauf hin, dass der überwiegende Teil der Moleküle diese diskrete H-Brücke bevorzugt.

Um den möglichen H-Acceptor, welcher sowohl das Jodatom der CH_2 -J-Gruppe als auch die Sauerstoffatome einer zur C8-OH-Gruppe *cisoid* stehenden C7-Acyloxygruppe sein könnte, zu bestimmen,

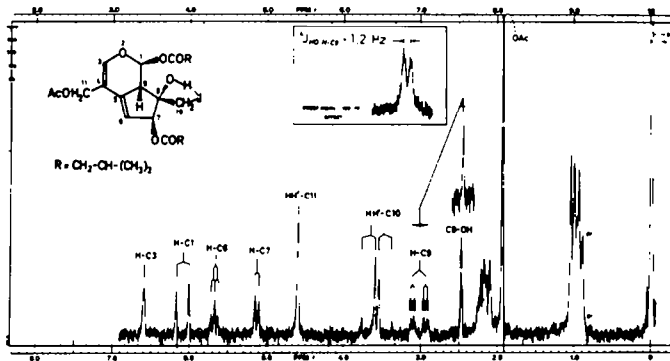


Fig 4. 60 MHz – ^1H -NMR-Spektrum von Valtratumjodhydrin 3 in CS_2 ($c < 0.1 \cdot 10^{-3}$ Mol/0.5 ml).

wurde eine selektive Hydrogenolyse der Jodmethylengruppe in 3 vorgenommen. Aus dem Fehlen der intensiven OH-Bande bei 3550 cm^{-1} einerseits und der ^1J -Kopplung im NMR des hierbei erhaltenen "Valtratum-hydrohydrin" 14 (vgl. Figs 6 und 7) andererseits, ordnen wir die OH-Bande

bei 3550 cm^{-1} in 3 einer "spiroiden" H-Brücke zu. (Vgl. allgem. Formel A u. B).

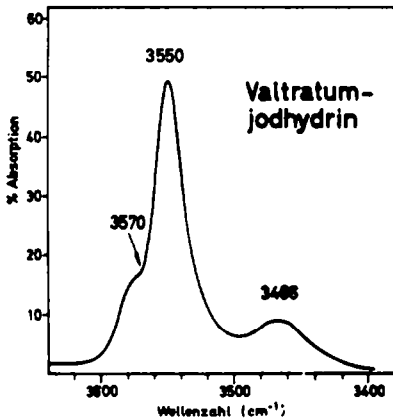
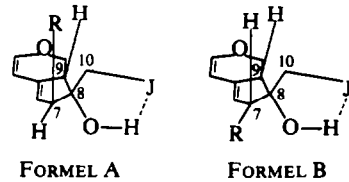


Fig 5. IR-Teilspektrum von 3 in CCl_4 ($c = 10^{-3}$ Mol/l).

Der für die Grösse der beobachteten Kopplungskonstanten zu fordernde W-Mechanismus ist nur erfüllt für eine *transoid* Konfiguration der C8-Hydroxylgruppe und des C9-Protons (Formel A u. Formel B). Da die Hydroxylgruppe in der Spiro-Anordnung fixiert ist, und zwischen H-C7 und der C8-OH-Gruppe *keine* signifikante Kopplung auftritt, muss das H-C7 *cisoid* zur C8-OH-Gruppe stehen (Formel A), da bei einer *transoiden* Anordnung (Formel B) eine der dem Proton an C9 analogen Kopplung zu erwarten wäre.

Durch diese experimentellen Befunde ist die relative Konfiguration an C7, C8, C9 von 3 aufgeklärt und entspricht Formel A.

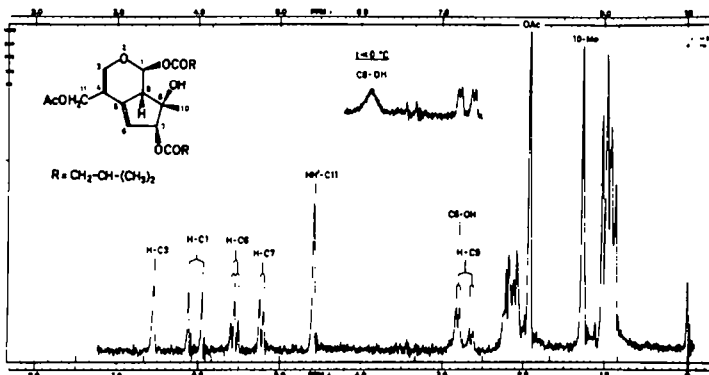


Fig 6. 60 MHz – ^1H -NMR-Spektrum von Valtratumhydrin 14 in CS_2 ($c = 0.1 \cdot 10^{-3}$ Mol/0.5 ml).

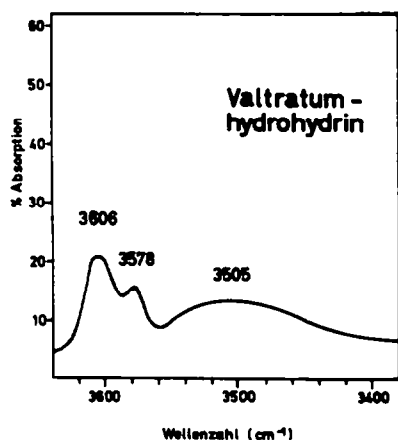


Fig 7. IR-Teilspektrum von 14 in CCl_4 ($c \approx 10^{-3}$ Mol/l).

Pyridin-induzierte Lösungsmittelverschiebungen. Die stereochemische Natur der Substrat-Solvens-Assoziation bei Hydroxylverbindungen wurde von Demarco *et al.*⁵ eingehend beschrieben und diskutiert. Sie fanden für Protonen in gesättigten cyclischen Verbindungen, wenn sie eine 1,3-diaxiale, vicinale oder geminale Position zur Hydroxylfunktion einnehmen, eine "Entschirmung", d.h., einen Shift ins tiefere Feld beim Übergang von CDCl_3 zu $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ als Lösungsmittel. Der 1,3-diaxiale "de-shielding"-Effekt liegt zwischen -0.2 und -0.4 ppm. In vicinaler Anordnung ist der Effekt von Diederwinkel abhängig. Er beträgt bei *cisoider* Konfiguration -0.2 bis -0.3 ppm, bei *transoider* dagegen um 0 ppm.

In der Tabelle 1 sind die in Pyridin relativ zu Chloroform gemessenen LME für die Protonen an C1, C7, C9 zusammengestellt.

Die in der zweiten Spalte für jedes Proton angegebenen Δ' -Werte sind die aus dem LME der Verbindungen 3 und 14 gegenüber 1 resultierenden Unterschiede. Diese sind, entsprechend der Arbeit von Demarco *et al.*, als Pyridin-induzierte Verschiebungen – hervorgerufen durch die C8-Hydroxylgruppe – zu deuten.

Entsprechend den gefundenen Werten für H-C7 in 3 und 14 muss dieses Proton *cisoid* zur C8-OH-Gruppe konfiguriert sein. Dagegen kann H-C9,

dessen Δ' -Werte sehr klein sind, nur *transoid* angeordnet sein.

Dieser Befund bestätigt die Richtigkeit der bereits aus dem Studium der H-Brückenbindungsverhältnisse abgeleiteten Konfiguration an den Chiralitätszentren C7, C8 und C9. Weiterhin gestattet die Lösungsmittelverschiebung von H-C1 die Aussage, dass zwischen der C8-OH-Gruppe und diesem Proton eine quasi 1,3-diaxiale Anordnung besteht. Berücksichtigt man die vicinale Kopplungskonstante zwischen H-C1 und H-C9 in 1, 3 und 14 mit 10 Hz, so folgt für diese beiden Protonen die *trans* diaxiale Konfiguration.

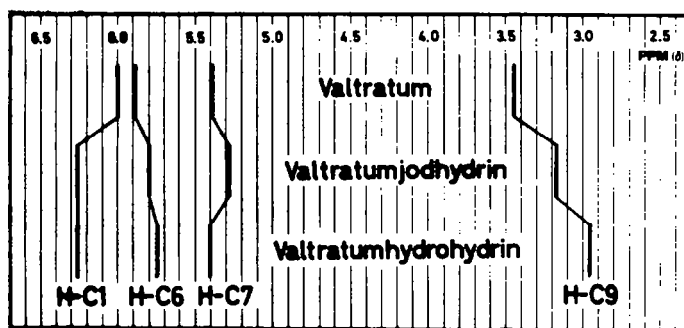
Eine aufgrund der Kopplungskonstanten ebenfalls mögliche *cis*-coplanare Orientierung dieser beiden Protonen wird durch die beobachteten Δ' -Werte der Hydrine ausgeschlossen. $J_{1,9}$ und die Δ' -Werte für H-C1 bestätigen ausserdem die Sesselkonformation des Pyranringes, in der die beiden Doppelbindungsebenen weitgehend planar angeordnet sind. Mit dieser Konformation ist auch der kleine Wert von $J_{1,3} = 0.5$ Hz in 1 und seinen Derivaten in Übereinstimmung. Er lässt sich so interpretieren, dass H-C1 und H-C3 keine planare "W-Anordnung" bilden.

Stereospezifische Substituenteneffekte. Der Einfluss der C8-Substituenten auf die chemische Verschiebung benachbarter Wasserstoffe in den Spektren von 1, 3 und 14 ist in Fig 8 veranschaulicht. Der Abbildung ist zu entnehmen, dass beim Öffnen des C8-Oxiranringes in 1 zu dem entsprechenden Jodhydrin 3 die Protonen an C6, C7 und C9 einen diamagnetischen Shift zeigen. Die Tatsache, dass beim Übergang von 3 zu 14 die chemische Verschiebung des H-C1 unbeeinflusst bleibt, beweist, dass die beim Öffnen des Oxiranringes beobachtete paramagnetische Verschiebung von H-C1 nicht auf repulsive Wechselwirkungen mit der Jodmethylgruppe zurückzuführen ist. Vielmehr folgt hieraus, dass die C8-Hydroxylgruppe mit dem axial-ständigen H-C1 synkonfiguriert ist.

Aufgrund eigener Untersuchungen³ in vergleichbaren Systemen wissen wir, dass der *trans*-de-shielding-Effekt der OH-Gruppe in 14 durch einen *cis*-shielding-Effekt der C8-Methylgruppe kompensiert wird. Der Ersatz eines Protons der Methylgruppe durch Jod beeinflusst die chemische Verschiebung vicinaler Wasserstoffe derart, dass

Tabelle 1. Lösungsmittelleffekt von 1, 3 und 14 ($\Delta = \delta_{\text{CDCl}_3} - \delta_{\text{C}_5\text{D}_5\text{N}}$ in ppm)

	H-C1		H-C7		H-C9	
	Δ	Δ'	Δ	Δ'	Δ	Δ'
Valtratum 1	-0.30		-0.25		-0.21	
Valtratum-jodhydrin 3	-0.51	-0.21	-0.62	-0.37	-0.29	-0.08
Valtratum-hydrohydrin 14	-0.58	-0.28	-0.54	-0.29	-0.26	-0.05

Fig 8. Chemische Verschiebungen von 1, 3 und 14 in CDCl_3 .

bei *cisoider* Anordnung zur Jodmethylgruppe ein bemerkenswerter paramagnetischer Shift zu beobachten ist, bei *transoider* Anordnung dagegen kaum ein Einfluss festzustellen ist.

Hieraus folgt ebenfalls, dass H-C9 *cisoid* und H-C7 *transoid* zum C-8-Alkylsubstituenten stehen. (Vgl. Fig 8).

Die Konfiguration des Isovaltratum 2

Durch einen säurekatalysierten Abbau des 2 zum Homobaldinal⁶ wurde bereits früher bewiesen, dass 2 und 1 C7/C11-konstitutionsisomer sind.

Das IR-Spektrum (siehe Fig 9) und das NMR-Spektrum in CDCl_3 von 2 zeigen gegenüber den entsprechenden Spektren von 1 praktisch keine

Unterschiede. Auch in anisotropen Lösungsmitteln treten nur geringfügige Abweichungen zwischen den NMR-Spektren dieser Verbindung auf (Vgl. Fig 10). Desgleichen treten bei den isomeren Rhodanohydrinen 4 und 6 (Siehe Fig 11) hinsichtlich der Kopplungskonstanten keine Unterschiede auf und in bezug auf die chemischen Verschiebungen nur sehr geringe. Aus der ν (OH)-Absorption (Siehe Fig 12) in verdünnten CCl_4 -Lösungen geht hervor, dass bei beiden Isomeren die gleichen Wasserstoffbrückenbindungsverhältnisse vorliegen. Dasselbe gilt auch für die Jodhydrine 3 und 5, bei denen die Wasserstoffbrücke zwischen der C8-OH-Gruppe und dem Jod-Atom charakteristisch ist (Siehe Fig 14 und Fig 5). Hieraus resultiert

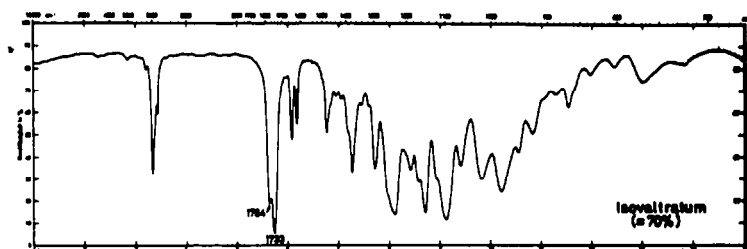
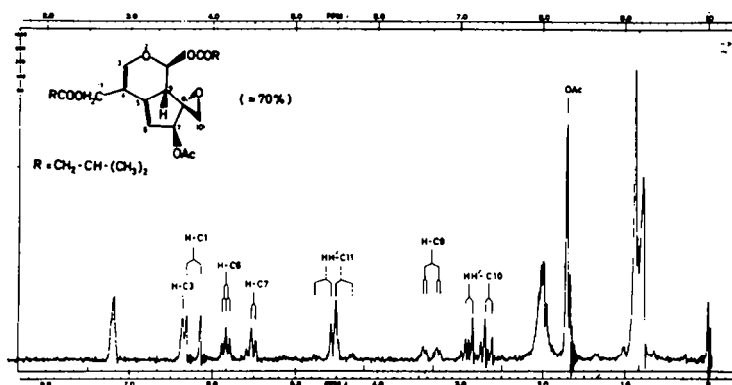


Fig 9. IR-Spektrum von 2, das noch ca. 30% 1 enthält.

Fig 10. 60 MHz - ^1H -NMR Spektrum in C_6D_6 von Isovaltratum 2, das ca. 30% Valtratum 1 enthält.

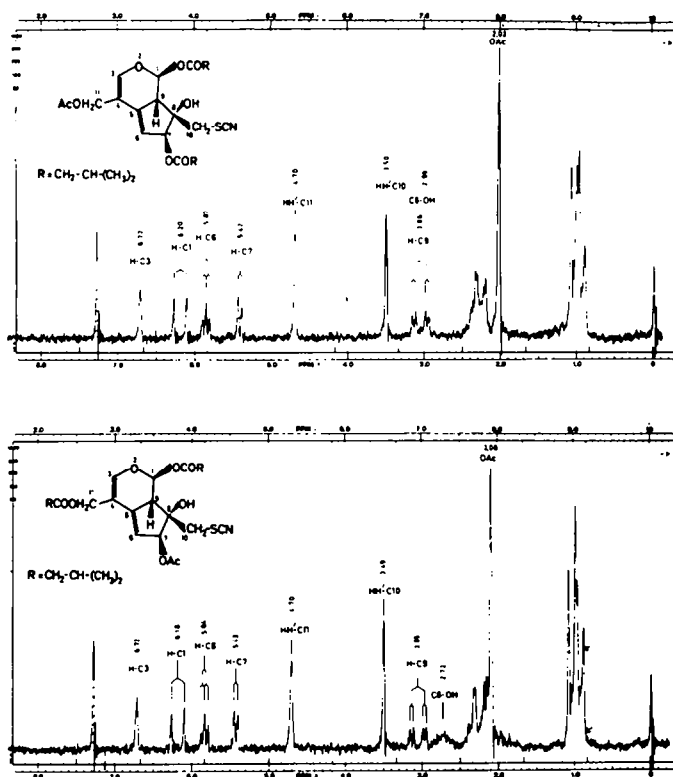


Fig 11. Gegenüberstellung der 60 MHz- ^1H -NMR-Spektren von Valtratumrhodanohydrin 4 und Isovaltratumrhodanohydrin 6 in CDCl_3 ($c = 0.1 \cdot 10^{-3}$ Mol/0.5 ml).

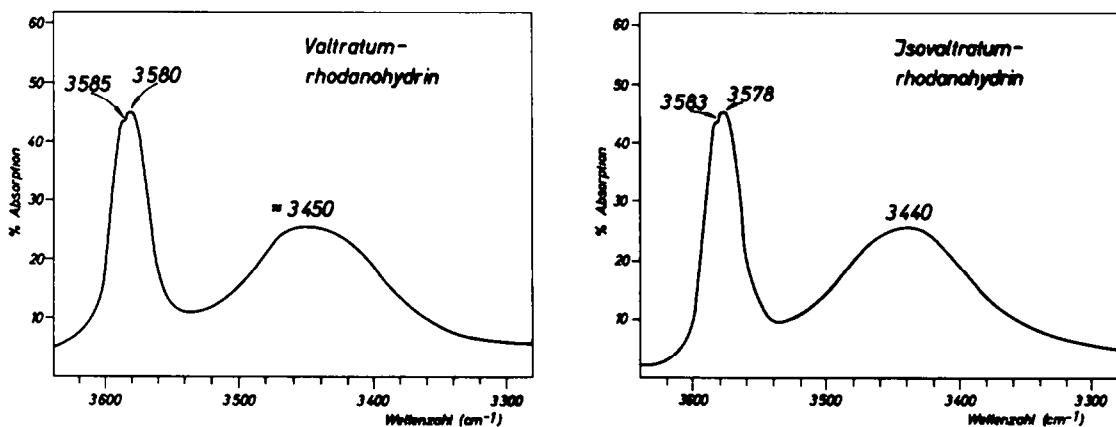


Fig 12. Gegenüberstellung der IR-Teilspektren von 4 und 6 in CCl_4 ($c = 10^{-3}$ Mol/l).

weiterhin die Aufspaltung des OH-Signals von 5, die – wie in Fig 13 gezeigt wird – ebenfalls von einer Spin-Spin-Wechselwirkung mit H-C9 herührt. In Tabelle 2 sind die Pyridin-induzierten Lösungsmittelverschiebungen, bezogen auf Chloroform, für 2 und 5 zusammengestellt.

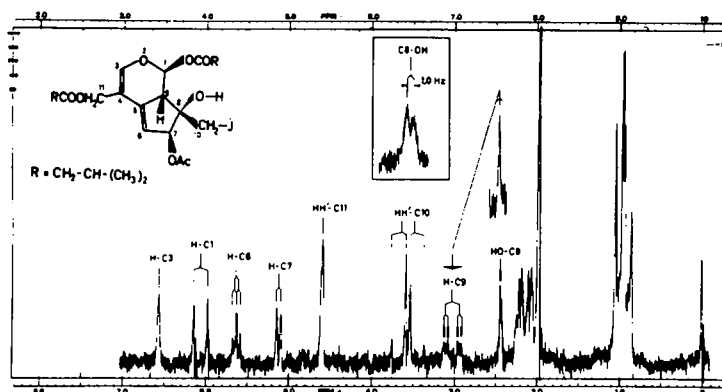
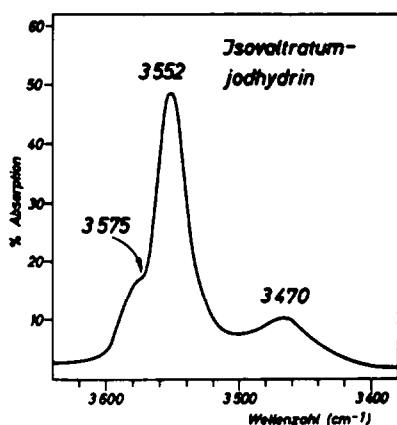
Der Vergleich der aufgeführten Lösungsmittelverschiebungen mit denen der Valtratum-Reihe

(Tabelle 1) zeigt, dass sie in derselben Größenordnung und mit demselben Vorzeichen versehen sind.

Aus all diesen Daten geht eindeutig hervor, dass 2 und seinen Derivaten die gleiche Konfiguration an allen Chiralitätszentren zukommt wie der Valtratum-Serie. Eine Unterscheidung der Valtratum-hydrine kann durch deren IR-Spektren erfolgen, die charakteristische Unterschiede zeigen. Dies ist

Tabelle 2. Lösungsmittelleffekt von **2** und **5**. $\Delta = \delta_{\text{CDCl}_3} - \delta_{\text{C}_5\text{D}_5\text{N}}$ in ppm

Substanz	H-Cl		H-C7		H-C9	
	Δ	Δ'	Δ	Δ'	Δ	Δ'
Isovaltratum 2	-0.29		-0.21		-0.18	
Isovaltratum-jodhydrin 5	-0.47	-0.18	-0.58	-0.37	-0.21	-0.03

Fig 13. 60 MHz- ^1H -NMR-Spektrum von Isovaltratumjodhydrin **5** in CS_2 ($c < 0.1 \cdot 10^{-3}$ Mol/0.5 ml).Fig 14. IR-Teilspektrum von **5** in CCl_4 ($c = 10^{-3}$ m).

anschaulich aus der Gegenüberstellung der Spektren von **4** und **6** zu ersehen (Fig 15).

In KBr sind die $\nu(\text{C}=\text{O})$ -Absorptionen infolge von Kristall-Gitter-Kräften, und besonders ausgeprägt bei den Isovaltratumhydrinen, durch Wasserstoffbrücken niederfrequent verschoben. Die intermolekulare Natur der Wasserstoffbrücken im festen Aggregatzustand geht aus den in Fig 16 und Fig 17 abgebildeten IR-Spektren von **5** in KBr und CCl_4 sowie der in Tabelle 3 zusammengestellten Carbonylbanden der Jod- und Rhodanohydrine von **1** und **2** hervor.

Tabelle 3.

Substanz	$\nu(\text{C}=\text{O})$ in KBr (cm^{-1})	$\nu(\text{C}=\text{O})$ in CCl_4 (cm^{-1})
Valtratum-jodhydrin 3	1748	1767
	1724	1736
	(1718)†	
Isovaltratum-jodhydrin 5	1754	1769
	1727	1735
	1706	
Valtratum-rhodanohydrin 4	1748	1772
	1727	1742
	1754	1766
Isovaltratum-rhodanohydrin 6	1727	1739
	1709	

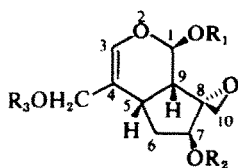
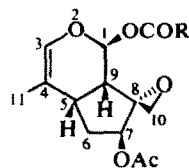
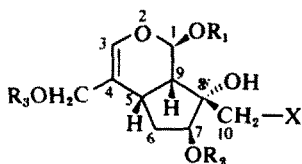
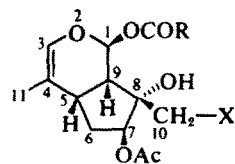
†Schulter.

Die Konfiguration des Didrovaltratum **8**

Die Synthese von 2,9-Dioxatricyclo[4,3,1,0^{3,7}]-decanen aus **8** eröffnete die Möglichkeit, die Stereochemie an C5, C7, C8 und C9 zu beweisen.⁷ Ungeklärt blieb die Frage nach der C1-Konfiguration in **8**.

Durch schonende Eliminierung von Isovaleriansäure aus **10** bei gleichzeitigem Ringschluss und unter Allylumlagerung konnte das 4- β -Acetoxy-8- β -isovaleryloxy-3-jodmethyl-10-methylen-2,9-dioxatricyclo[4,3,1,0^{3,7}]decan **11** dargestellt werden.¹⁰

Bei dieser Reaktion ist eine Epimerisierung an C8 und C4 unwahrscheinlich, da keine diastereo-

8: $R_1=R_3=\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $R_2=\text{Ac}$ 9: $R=\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 10: $R_1=R_3=\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $R_2=\text{Ac}$, $X=\text{J}$ 15: $R_1=R_3=\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $R_2=\text{Ac}$, $X=\text{H}$ 16: $R_1=\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $R_2=X=\text{H}$, $R_3=\beta\text{-D-glu}$ 17: $R_1=\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $R_2=\text{Ac}$, $X=\text{H}$, $R_3=\beta\text{-D-glu-Ac}_4$ 12: $R=\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $X=\text{J}$ 13: $R=\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $X=\text{SCN}$

FORMELSCHEMA 2

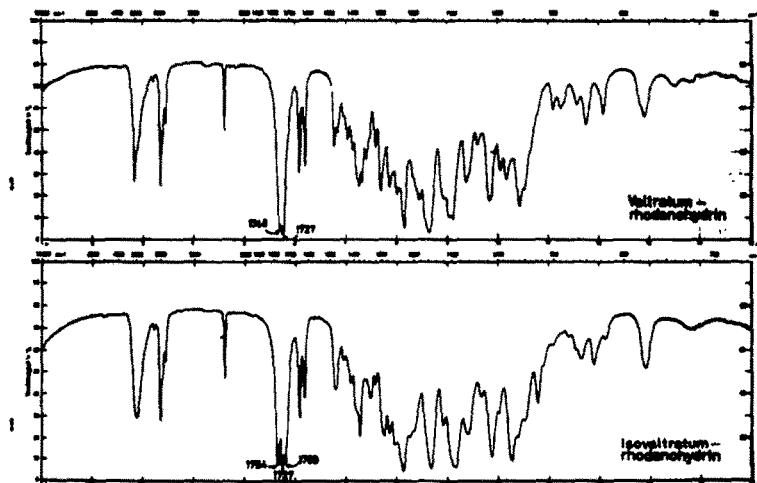
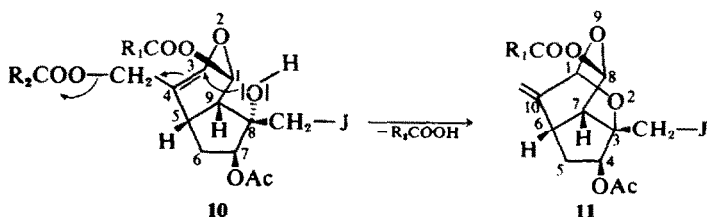


Fig 15. Gegenüberstellung der IR-Spektren von 4 und 6 in KBr (3/1000).

meren Formen entstanden und eine "100%ige Umwandlung" unter den schonenden Reaktionsbedingungen ausgeschlossen werden kann. Das NMR-Spektrum von 11 ist in Fig 18 abgebildet.

Aufgrund an anderer Stelle ausführlich zu diskutierender Konfigurationskriterien⁸ entspricht die Konfiguration an C8 und C4 der Stereoformel 11.

Aus dem stereospezifischen Substituenteneffekt der C4-Acetoxygruppe auf die chemische Verschiebung von H5 α und H5 β sowie der Summe der vicinalen Kopplungskonstanten $J_{5\alpha,4} + J_{5\beta,4}$ ergibt sich eindeutig die β -Konfiguration dieser Gruppe in 11 und damit die gleiche Konfiguration für das dem C4 entsprechende C7 in 10.

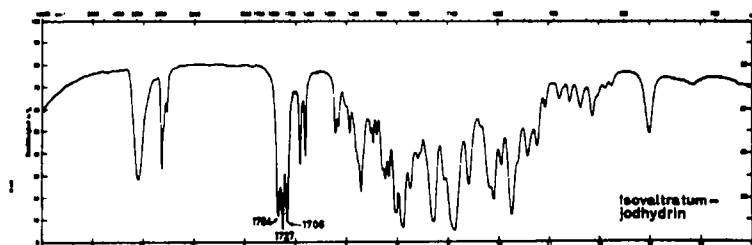


Fig 16. IR-Spektrum von 5 in KBr (3/1000).

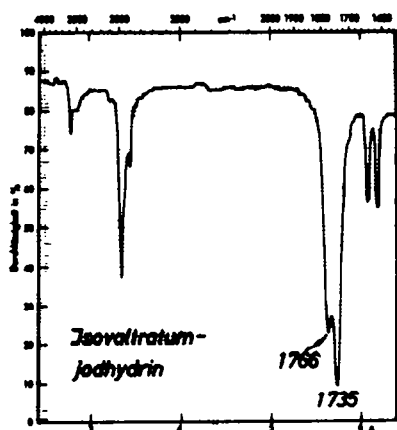


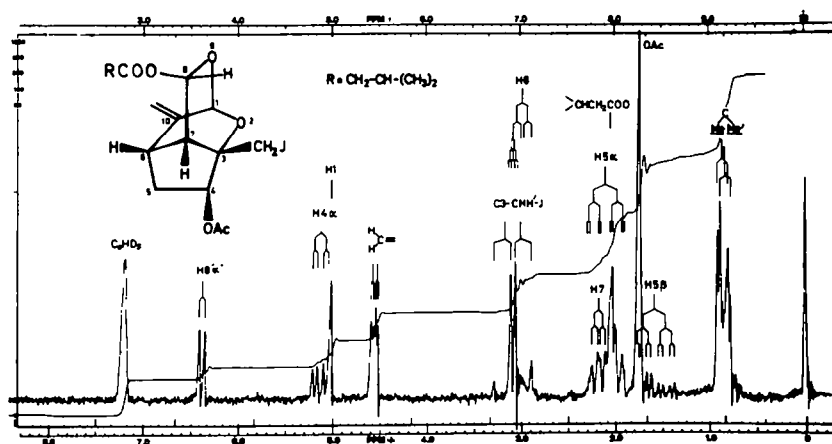
Fig 17. IR-Teilspektrum von 5 in CCl₄.

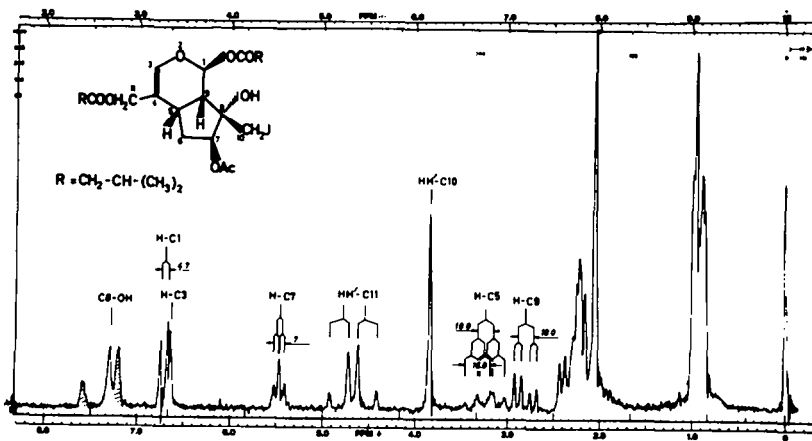
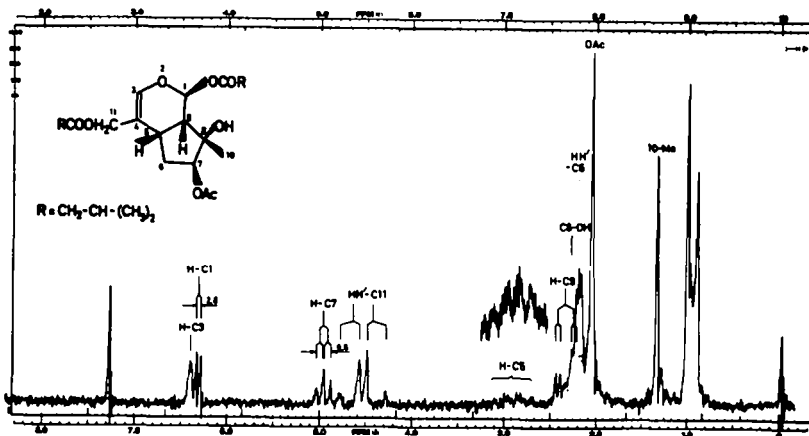
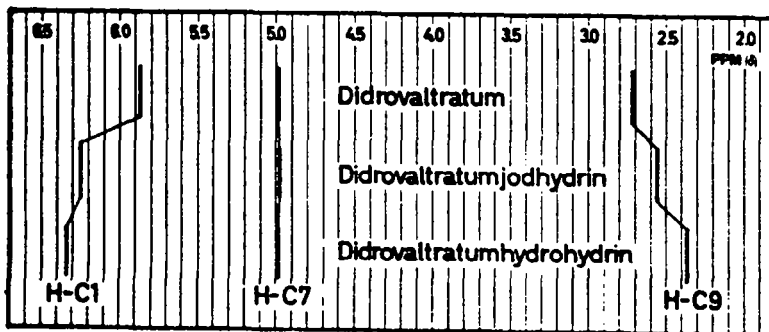
Die β -Orientierung der C8-Isovaleryloxygruppe in 11 folgt aus der Kopplungskonstanten $J_{8,7}$ von 3.7 Hz und der geringen Anisochronie (0.17 ppm) der diastereotopen C3-CH₂J-Protonen. (In 8- α -Alkoxy-2,9-dioxatricyclo[4.3.1.0^{3,7}]decanen beträgt $J_{8,7} = 1$ Hz und der Unterschied in der chemischen Verschiebung zwischen den C3-Methylenprotonen ca. 0.5 bis 0.8 ppm!) Da C8 in 11 dem Chiralitätszentrum C1 in 10 entspricht, folgt hieraus, dass die

Isovaleryloxygruppe an C1 in der Didrovaltratum-Reihe ebenfalls β -ständig ist.

Um eine Korrelation der stereospezifischen Chemical-Shift-Änderung zwischen der nunmehr bewiesenen Konfiguration der Valtratum-Serie und den analogen Verbindungen der Didrovaltratum-Reihe durchführen zu können, wurden neben dem schon bekannten Jodhydrin 10 auch die entsprechenden Hydrine 12 und 13 von Desisovaleroxydidrovaltratum 9 sowie das Hydrohydrin 15 von 8 hergestellt. Infolge der grösseren Beweglichkeit des Ringsystems in den 5,6-Dihydrovalepotriaten steht die beobachtete Kopplungskonstante $J_{1,9}$ von 5 Hz in 8 gegenüber 10 Hz in 1 und 2 nicht im Widerspruch zu einem α -ständigen C1-Proton. Hiermit im Einklang ist die Tatsache, dass im Gegensatz zu der Dienreihe die Kopplungskonstanten $J_{1,9}$ und $J_{7,6\alpha} + J_{7,6\beta}$ eine merkliche Lösungsmittel- und Temperaturabhängigkeit zeigen, während $J_{9,5}$ unverändert bleibt (Vgl. Tabelle 4 sowie Figs 19 und 20.) Der Betrag von 10 Hz für $J_{9,5}$ bzw. 8.3 Hz in 8 entspricht einer *cis*-Verknüpfung beider Ringe.

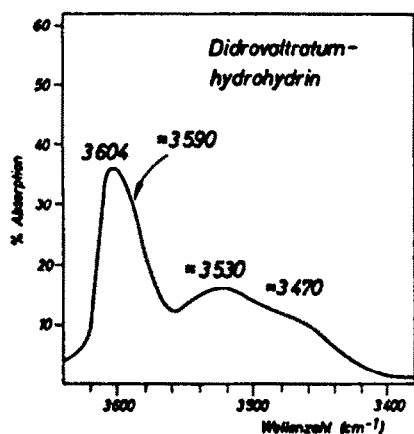
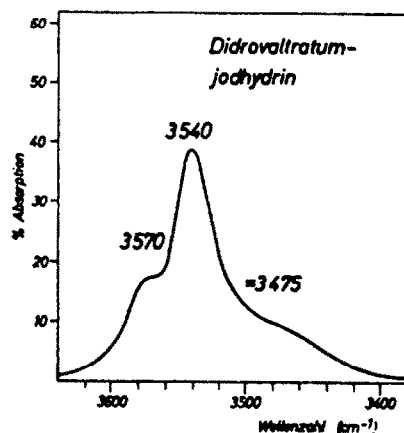
Vergleichen wir jetzt noch Fig 21 mit Fig 8, dann folgt aus dem analogen Shift-Verhalten, dass in 8 und seinen Derivaten an C7, C8, C9 und an C1 dieselbe Konfiguration wie in den Dienen 1 und 2 vorliegt.

Fig 18. 60 MHz ¹H-NMR-Spektrum von 11 in C₆D₆

Fig 19. 60 MHz – ^1H -NMR-Spektrum von **10** in $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$.Fig 20. 60 MHz – ^1H -NMR-Spektrum von **15** in CDCl_3 .Fig 21. Chemische Verschiebung von **8**, **10** und **15** in CDCl_3 .

Da die chemische Verschiebung des C1-Protons in **3** und **14** konstant bleibt und wir nun beim Übergang von **10** zu **15** eine paramagnetische Verschiebung von 0.1 ppm beobachten, kann man eine intramolekulare Wasserstoffbrücke zum O2 in **15** postulieren (Vgl. Fig 22 und Fig 23).

Da ausserdem die Kopplungskonstante $J_{1,9}$ in **15** und **13** gegenüber **8** und **9** in CDCl_3 um ca. 2 Hz kleiner ist, ist es naheliegend, für diese Hydrine mit Ausnahme von **10** und **12** (Wasserstoffbrücke zum Jod!), eine bevorzugte H-Brücke zum O2 anzunehmen (Vgl. Fig 22 und Fig 23). Die

Fig 22. IR-Teilspektrum von **15** in CCl_4 ($c = 10^{-3} \text{ Mol/l}$).Fig 23. IR-Teilspektrum von **10** in CCl_4 ($c = 10^{-3} \text{ Mol/l}$).

Ausbildung dieser Brücke erhöht den Anteil der Moleküle, die eine "Wannen"-Konformation einnehmen. Gestützt wird diese Überlegung dadurch, dass in **15** die Kopplungskonstante $J_{1,9}$ in CDCl_3 2,8 Hz, im starken H-Acceptor Pyridin dagegen 4,5 Hz beträgt. Diese Änderung lässt sich durch die Aufhebung der intramolekularen Wasserstoffbrücken erklären.

Die Konfiguration des Valerosidatum

Das durch Hydrogenolyse des Didrovaltratum-jodhydrin **10** an Raney-Nickel in Gegenwart von Diäthylamin hergestellte Didrovaltratumhydrohydrin **15** entspricht an C1, C7 und C8 dem in Valeriana

genuin vorkommenden Esterglucosid Valerosidatum **16** bzw. seinem Pentacetat **17**.

Die NMR-spektroskopischen Daten von **15** sind in der Tabelle 5 denen von **16** und **17** gegenübergestellt.

Aus dem Vergleich der NMR-Parameter ergibt sich für **16** und **17** die gleiche Konfiguration der Chiralitätszentren C1, C5, C7, C8 und C9 wie bei **15**. Ferner folgt aus der chemischen Verschiebung des C1-Protons in **16** und **17** im Vergleich zu **15**, dass die Isovaleryl oxygruppe an C1 stehen muss und nicht, wie früher angenommen,⁹ an C11. Dies wird bestätigt über den LME in C_6D_6 relativ zu CDCl_3 , der für H-C1 negativ ist. Zum gleichen

Tabelle 4. Kopplungskonstanten (Hz) in verschiedenen Lösungsmitteln bei 40°C
Mess Temperatur der Didrovaltratum-Reihe

Substanz	CS_2	C_6D_6	CDCl_3	$\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$	DMSO-d_6	CCl_4
Didrovaltratum 8	(a) 5.3	5.3	5.0	4.3	3.4	5.5
	(b) 10.8	11.8	11.5	12.6	13.5	10.5
	(c) 8.2	n.d.	8.3	n.d.	n.d.	8.2
Didrovaltratum-jodhydrin 10	(a) 5.0	4.9	4.5	4.7	4.8	4.7
	(b) 7.4	8.0	7.6	7.0	7.3	6.8
	(c) 10.0	10.0	10.0	10.0	n.d.	10.0
Didrovaltratum-hydrohydrin 15	(a) 3.3	3.4	2.8	4.5	—	—
	(b) 8.8	8.8	9.5	7.5	—	—
	(c) n.d.	10.0	10.0	10.0	—	—
Desisovaleroxy-didrovaltratum 9	(a) 5.1	4.7	4.2	4.3	3.2	4.8
	(b) 10.9	11.8	12.2	12.5	13.0	10.8
	(c) 8.5	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Desisovaleroxy-didrovaltratum-jodhydrin 12	(a) 4.0	3.9	3.5	4.1	—	—
	(b) 7.0	7.1	7.6	6.8	—	—
	(c) 10.0	n.d.	10.0	n.d.	—	—
Desisovaleroxy-didrovaltratum-rhodanhydrin 13	(a) 3.0	2.8	2.4	4.4	—	—
	(b) 7.7	7.8	8.9	7.3	—	—
	(c) 10.0	n.d.	10.0	n.d.	—	—

(a) $J_{1,9}$; (b) $J_{7,6a} + J_{7,6\beta}$; (c) $J_{9,5}$.

n.d. = nicht detektierbar.

Tabelle 5. NMR-Signale in **16**, **17** und **15** (δ in ppm und J in Hz)

	Valerosidatum 16 in Polysol*	Valerosidatum- pentaacetat 17 in CDCl_3	Didrovaltratum- hydrohydrin 15 in CDCl_3
H-C1	6.19 ($J_{1,9} = 4.0$)	6.33 ($J_{1,9} = 3.1$)	6.32 ($J_{1,9} = 2.8$)
H-C3	6.37	6.37	6.42
H-C5	3.0	2.91	2.90
H-C7	n.d.	4.94 ($J_{7,8a} + J_{7,8b} = 9.4$)	4.98 ($J_{7,8a} + J_{7,8b} = 9.5$)
H-C9	2.22 ($J_{9,5} = 10$)	2.32 ($J_{9,5} = 10$)	2.34 ($J_{9,5} = 10$)
10-Me	1.35	1.37	1.35

*Polysol $\text{DMSO}-d_6:\text{CDCl}_3 = 1:1$.

Ergebnis kam auch – unabhängig von uns – die Arbeitsgruppe H. Inouye *et al.*¹⁰ bei der Arbeit zur Aufklärung der absoluten Konfiguration von Valerosidatum.

SCHLUßBETRACHTUNG

Aus der vorliegenden Arbeit ergibt sich, dass in den bisher isolierten Valepotriaten vom konjugierten Dientyp und vom Monoentyp eine 1β , 7β -Diacyloxy- 8β -methylen- bzw. -methyl- 9β -H-Konfiguration vorliegt.

Es ist naheliegend, für alle bisher aus Valerianaceen isolierten Valepotriate, die sich von diesen Grundtypen ableiten lassen – nichtkonjugiertes Dien¹¹ und IVHD-Valtrat¹² – die gleiche Konfiguration zuzuordnen.

VERSUCHSTEIL

Die NMR-Spektren wurden mit dem Varian-Spektrometer A60A (Spin-Entkoppler V-6058 A/field sweep bzw. "Pseudofrequency-sweep"), die IR-Spektren mit einem Leitz-Spektrographen, Modell III bzw. im NIR mit dem Unicam SP 700-Gerät aufgenommen.

Als Ausgangsmaterial zur Isolierung von Isovaltratum **2** wurde *Valeriana edulis* ssp. *procera* Mey.¹³ eingesetzt. Diese, besonders in Mexiko weit verbreitete, Valerianaceae ist die "Valeriana comercial", welche unter der falschen Bezeichnung "Valeriana mexicana D.C." in Europa als Ersatz für *Valeriana officinalis* gehandelt wird.*)

Rhizome von *Valeriana edulis* enthalten bis zu 6.5% eines Gemisches, bestehend aus Valtratum, Isovaltratum und Didrovaltratum im Verhältnis von etwa 2:5:3.

Anmerkung zur Reindarstellung von Valtratum **1** und Isovaltratum **2**. Während eine quantitative chromatographische Trennung der beiden Diene **1** und **2** nicht gelingt,¹¹ können ihre Jodhydrine sowohl durch fraktionierte Kristallisation aus Äther/Hexan-Gemischen als auch chromatographisch nach¹ getrennt werden.

Herstellung von Isovaltratumjodhydrin **5** aus Isovaltra-

tum **2**. 10 g **2** wurden zusammen mit 20 g Natriumacetat in 100 ml Essigsäure gelöst. Zu dieser Lösung gab man 4 g NaI, gelöst in 10 ml H_2O . Der Ansatz wurde 30 Minuten bei 40°C stehengelassen und anschließend nach Zugabe von 200 ml H_2O mehrmals mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte wurden mit Natriumbicarbonatlösung neutral gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet, mit Kohle geklärt und nach Filtration im Vakuum eingeeengt. Hierbei kristallisierten 10.97 g **5** sofort aus, das sind 85% d.Th. Zur Analyse wurde aus Äther/n-Hexan umkristallisiert. Weisse Nadeln, F.P. = 116–118°C (Kofler, unkorrigiert), $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{O}_8\text{J}$. $M = 550.40$, $[\alpha]_D^{25} + 197.5^\circ$ (MeOH), IR-Spektren vgl. Figs 14, 16, 17. NMR vgl. Fig 13.

Herstellung von Isovaltratumrhodanohydrin **6**. 10 g **2** wurden analog der Herstellung von **5** mit 4 g KSCN umgesetzt. Es resultierten 10.37 g kristallines **6**, das sind 91% d.Th. Zur Analyse wurde aus Äther/n-Hexan umkristallisiert. Weisse Nadeln, F.P. = 125–128°C (Kofler, unkorrigiert), $[\alpha]_D^{25} + 184^\circ$ (MeOH) ($\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{O}_8\text{NS}$, $M = 481.56$); IR-Spektrum: Vgl. Fig 15; NMR: Vgl. Fig 11.

Herstellung von Desacetylvaltratum **7**. 5.75 g Valtratum **1** wurden in 100 ml absolutem MeOH gelöst. Nach Zugabe von 0.74 g NaOCH_3 wurde bei 20°C so lange stehengelassen, bis nach DSC-Kontrolle kein **1** mehr nachweisbar war. Dann wurde im Vakuum bei 30°C eingeeengt, der Rückstand mit wässriger Natriumacetatlösung aufgenommen und mit einem Gemisch von Äther/n-Hexan (1:1) extrahiert. Aus dem Äther/n-Hexan-Extrakt wurde nach Trocknen über Na_2SO_4 und Konzentrieren im Vakuum nur 0.5 g rohes öliges **7** erhalten. Diese wurden an einer aus 10 g Aluminiumoxid nach¹ bereiteten Säule chromatographisch gereinigt, wobei 0.1 g DSC- und spektroskopisch reines **7** erhalten wurden. Farbloses Öl. ($\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_7$, $M = 380.44$); NMR-Daten: vgl. Fig 2 und Fig 3.

Herstellung von Desisovaleroxydidrovaltratumjodhydrin **12**. 0.1 g Desisovaleroxydidrovaltratum **9** wurden analog der Herstellung von **5** aus **2** mit 0.17 g NaI und 0.23 g NaOCOCH_3 in 3 ml AcOH und 0.8 ml H_2O umgesetzt. Aus dem Ätherextrakt konnten 0.0867 g DSC- und spektroskopisch reines **12** gewonnen werden, das als farbloses Öl vorlag und nicht kristallisierte.† ($\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{JO}_8$, $M = 425.30$); $[\alpha]_D^{25} - 20^\circ$ (MeOH); IR: $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ 1675 cm^{-1} , $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ 1740 cm^{-1} , ν_{OH} 3460 cm^{-1} . NMR-Daten (CDCl_3): $\delta = 6.2$ ppm (H-C1, d, $J_{1,9} = 3.5$ Hz); $\delta = 6.06$ ppm (H-C3, p, $J_{3,11} = J_{3,5} = 1.6$ Hz); $\delta = 4.94$ ppm (H-C7, X-Teil vom degenerierten ABX, $J_{7,8a} + J_{7,8b} = 7.6$ Hz); $\delta = 3.53$ ppm

*Die botanische Untersuchung der *Valeriana comercial* verdanken wir Herrn Dr. Arturo Gomez-Pompa, Instituto de Biología, Ciudad Universitaria México, D.F., México.

†**12** kristallisierte inzwischen; F.P. = 90–91°C.

(HH'-C10, AB \rightarrow A₂); δ = 2.78 ppm (H-C5, m); $\delta \approx$ 2.54 ppm (H-C9, dd, $J_{9,5}$ = 10 Hz, $J_{9,1}$ = 3.5 Hz); $1.8 \leq \delta \leq$ 2.3 ppm (H-6 α , H-6 β , CH-CH₂-COO, ABC-Teil vom ABC X₆ \rightarrow A₃X₆); δ = 2.08 ppm (OAc); δ = 1.58 ppm (11-Me, dd, $J_{11,3}$ = 1.6 Hz, $J_{11,5}$ = 0.8 Hz); δ = 0.98 ppm (Me₂-C, X₆-Teil von ABCX₆ \rightarrow A₃X₆, "virtual coupling", $J_{Me,CH}$ = 6.5 Hz).

Herstellung von Desisovaleroxydidrovaltratumrhodanohydrin 13. Aus 0.1 g 9, 0.11 g KSCN, 0.23 g NaOAc, umgesetzt in 3.0 ml AcOH und 0.8 ml H₂O entsprechend der Herstellung von 6 wurden 0.095 g öliges 13 erhalten. (C₁₈H₂₅NO₄S; M = 383.46); $[\alpha]_D^{18} = -48^\circ$ (MeOH); IR: ν_{CO} 1713 cm⁻¹, $\nu_{C=O}$ 1670 cm⁻¹, $\nu_{C=N}$ 2100 cm⁻¹, ν_{OH} 3420 cm⁻¹. NMR-Daten (CDCl₃): δ = 6.28 ppm (H-C1, d, $J_{1,9}$ = 2.4 Hz); δ = 6.05 ppm (H-C3, p, $J_{3,11} \approx J_{3,5} = 1.4$ Hz); δ = 5.07 ppm (H-C7, X-Teil vom degenerierten ABX, $J_{7,6\alpha} = 8.9$ Hz); δ = 3.41 ppm (HH'-C10, AB \rightarrow A₂); δ = 3.09 ppm (OH); $\delta \approx$ 2.8 ppm (H-C5, m); $\delta \approx$ 2.54 ppm (H-C9, dd); δ = 2.11 (OAc); $1.85 \leq \delta \leq$ 2.40 (H-6 α , H-6 β , CH-CH₂-COO); δ = 1.61 (11-Me, dd, $J_{11,3} \approx 1.4$ Hz, $J_{11,5} < 1$ Hz); $\delta_3 = 0.98$ & 0.96 ppm (Me-C-Me', X₃Y₃-Teil von ABC X₃Y₃ \rightarrow A₃X₃Y₄).

Herstellung von Valtratumhydrohydrin 14. 2.75 g nach¹ hergestelltes Valtratumjodhydrin 3 wurden in 50 ml MeOH gelöst und nach Zugabe von 1 ml (Et)₂NH und ca. 1 g Raney-Nickel bei 22°C und 760 mm Hg mit H₂ hydriert. Nach 15 Minuten war die H₂-Aufnahme beendet. Nach Filtration und Einengen im Vakuum wurde der Rückstand in H₂O aufgenommen und mit Äther extrahiert. Aus der Ätherphase konnten 1.4 g öliges Rohprodukt nach üblicher Aufarbeitung gewonnen werden. Dieses wurde zunächst an Kieselgel säulenchromatographisch und anschliessend auf mehreren Dünnschichtplatten im Fließmittelsystem n-Hexan/Äthylmethylketon 80:20 (v/v) gereinigt. 0.42 g farbloses Öl wurden erhalten.

(C₂₂H₃₂O₈, M = 424.5); $[\alpha]_D^{22} + 135^\circ$ (MeOH); IR-Teilspektrum: vgl. Fig. 7; NMR-DATEN: \rightarrow vgl. Fig. 8 und Tabelle 1.

Herstellung von Didrovaltratumhydrohydrin 15. 2.75 g 12 wurden analog der Herstellung von 14 hydriert. Es resultierten 2.1 g öliges 15, welches an Kieselgel mit n-Hexan/Äther chromatographisch gereinigt wurde. 1.0 g DSC-reines, farbloses, öliges 15 wurde erhalten. (C₂₂H₃₄O₈, M = 426.51); $[\alpha]_D^{22} - 55.5^\circ$ (MeOH); NMR-Daten: Vgl. Figs 20, 21 und Tabelle 5; IR-Teilspektrum: Vgl. Fig. 22.

Danksagung—Wir danken Frau H. Klepka de Cordero und Herrn W. Kucaba für die ausgezeichnete technische Mitarbeit bei der Isolierung und Synthese der Substanzen, den Herren H. Müller und R. Hilscher für die Aufnahme und wertvolle Assistenz bei der Auswertung der Spektren.

LITERATUR

- ¹P. W. Thies, *Tetrahedron* **24**, 313 (1968)
- ²P. W. Thies, *Tetrahedron Letters* 3087 (1970)
- ³F. Roskopf und E. Finner: Unveröffentlichte Ergebnisse
- ⁴S. Sternhell, *Quarterly Reviews* **23**, 236 (1969)
- ⁵P. V. Demarco, E. Farkas, D. Doddrell, B. L. Mylari und E. Wenkert, *J. Amer. Chem. Soc.* **90**, 5480 (1968)
- ⁶P. W. Thies, *D.A.Z.* **107**, 1411 (1967)
- ⁷P. W. Thies in: Wagner und L. Hörhammer, *Pharmacognosy and Phytochemistry*, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1971
- ⁸E. Finner, F. Roskopf, P. W. Thies: In Vorbereitung
- ⁹P. W. Thies, *Tetrahedron Letters* 2471 (1970)
- ¹⁰H. Inouye und P. W. Thies, *et al.*: In Vorbereitung
- ¹¹P. W. Thies, *Arzneim. Forsch.* **19**, 319 (1969)
- ¹²W. Schild, Dissertation Saarbrücken, 1969
- ¹³F. G. Meyer, *Annals of the Missouri Botanical Garden*, Vol. **38**, Nr. 4, S. 377–507 (1951)