

Arch. Pharm. (Weinheim) 313, 48–52 (1980)

Reaktionsprodukte des Nardosinons und Isonardosinons mit Phosphoroxidchlorid und Schwefelsäure

Gerhard Rücker* und Hans-W. Hembeck**

Institut für Pharmazeutische Chemie der Westfälischen Wilhelms-Universität, Hittorfstr. 58–62, 4400 Münster.

Eingegangen am 2. April 1979

Das Sesquiterpen-Peroxid Nardosinon (**8**) bildet mit POCl_3 /Pyridin das Chlor-Derivat **1** und unter Fragmentierung des Isopropylrestes die Enolchloride **7** und **10**. Mit H_2SO_4 kommt es ebenfalls zur Fragmentierung der Isopropyl-Gruppe unter Bildung von **9** und **11** bzw. zur Umlagerung des Nardosinon-Gerüsts zu **12**. Unter gleichen Reaktionsbedingungen werden aus dem Epoxi-Keton Isonardosinon (**2**) außer **12** nur Derivate mit dem unveränderten Nardosinon-Gerüst erhalten.

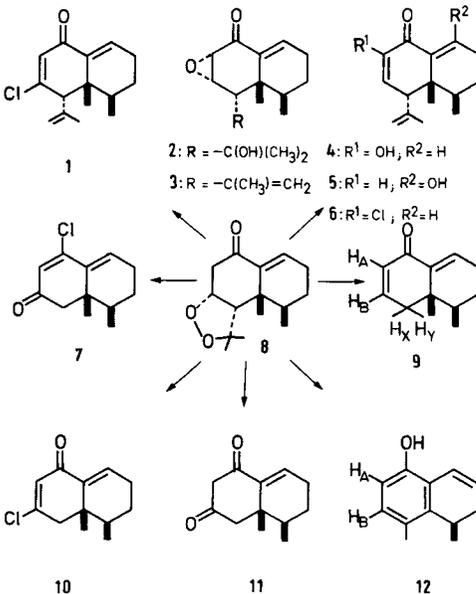
Reactions of Nardosinone and Isonardosinone with Acidic Reagents

The reaction of the sesquiterpene peroxide nardosinone (**8**) with POCl_3 /pyridine leads to the chloro derivative **1** and, by fragmentation of the isopropyl group, to the enol chlorides **7** and **10**. Treatment with H_2SO_4 causes fragmentation of the isopropyl group giving **9** and **11** or leads to a rearrangement of the nardosinone skeleton that yields **12**. Under the same conditions, the epoxy ketone isonardosinone (**2**) is converted to **12** and to derivatives which contain the unchanged nardosinone skeleton.

In Ermangelung biologischer Modelle werden mögliche biogenetische Umlagerungsreaktionen von Sesquiterpen-Ethern meist durch Umsetzung mit Säuren oder anderen Agentien vorgeklärt¹⁾. Kürzlich beschrieben wir die Umlagerung des Nardofurans in Hydrindane²⁾. Im Folgenden wird über die Reaktionsprodukte des Nardosinons (**8**)^{3,4)} und Isonardosinons (**2**)⁶⁾ mit POCl_3 bzw. H_2SO_4 berichtet. Nach Reaktion von (**8**)^{3,4)} mit POCl_3 in Pyridin wurden **1**, **7** und **10** isoliert, von welchen sich **7** und **10** als Enolchloride von **11** erwiesen³⁾. Die dritte Substanz enthält ebenfalls ein Cl-Atom ($M^+ = 250,252$). Weitere spektroskopische Daten, insbesondere das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum führen zur Struktur **1**. Läßt man **8** bei 100° in wäßriger Lösung mit H_2SO_4 reagieren, so entsteht ein Substanz-Gemisch, aus dem die Verbindungen **4**, **5**, **9**, **11** und **12** isoliert wurden. Von diesen besitzen **4** und **5** das unveränderte Kohlenstoff-Grundgerüst des Nardosinons (**8**). **9**, **11** und **12** wurden durch Fragmentierungen bzw. Umlagerungen gebildet.

Das für **9** ermittelte Mol.-Gew. von 176 zeigt ebenso wie Signale für eine tertiäre und sekundäre CH_3 -Gruppe im $^1\text{H-NMR}$ die Fragmentierung des Isopropoxy-Restes aus **8**. Das IR-Spektrum deutet auf ein α , β - α' , β' -ungesättigtes Keton; diese Anordnung der

Doppelbindung wird durch das $^1\text{H-NMR}$ bestätigt. Neben einem Triplett bei $\delta = 6.85$ ppm für ein neben einer Methylene-Gruppe gebundenes olefinisches H-Atom liegt zusätzlich ein ABXY-System vor***), dessen AB-Teil von zwei weiteren olefinischen Protonen gebildet wird. Für **12** ($\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}$, 6 Doppelbindungsäquivalente⁵⁾) zeigen die Wellenzahldifferenzen des UV⁵⁾ ($\Delta\tilde{\nu}$ 1200 cm^{-1}), das IR ($\tilde{\nu} = 1580, 1485 \text{ cm}^{-1}$) und das $^1\text{H-NMR}$ ein aromatisches System. IR (990, 790, 690 cm^{-1}) und $^1\text{H-NMR}$ zeigen eine 1,2,3,4-Tetrasubstitution des Aromaten. Danach liegen lediglich zwei benachbarte aromatische Protonen vor (AB-System: $\delta_{\text{A}} 6.5$; $\delta_{\text{B}} 6.85$ ppm; $J_{\text{AB}} = 8$ Hz). Weitere Signale in diesem Bereich bei $\delta = 6.75$ ppm und 5.95 ppm erfahren nach Pd/C-Hydrierung eine Verschiebung zum kleineren Feld und sind offenbar den olefinischen Wasserstoffen einer disubstituierten Doppelbindung zuzuordnen. Aus dem $^1\text{H-NMR}$ von **12** und der hydrierten **12** ergibt sich, daß der Aromat durch eine CH_3 -Gruppe substituiert ist; der zweite Substituent des aromatischen Ringes ist eine OH-Gruppe (IR; FeCl_3 : blaugrau; Methylierung). Sowohl das UV ($\lambda_{\text{max}} = 316, 309, 266 \text{ nm}$) als auch das $^1\text{H-NMR}$ zeigen, daß die disubstituierte Doppelbindung den dritten Substituenten des Aromaten darstellt. Den vierten bildet offenbar eine Methin-Gruppe, an die eine CH_3 -Gruppe gebunden ist ($^1\text{H-NMR}$). Daraus ergibt sich für **12** das Grundgerüst des 1.8-Dimethyl-1.2-dihydronaphthalins. Die Anordnung der OH-Gruppe und der aromatischen Methyl-Gruppe läßt sich aus der chemischen Verschiebung und aus Entkopplungsexperimenten im $^1\text{H-NMR}$ ableiten. Die peri-Stellung der Methyl-Gruppen konnte durch NOE-Messungen gestützt werden.



*** Nachgewiesen durch Entkopplungsversuche

Dehydrierungsversuche mit Pd/C, Chloranil, S und Se führten nicht zum entsprechenden Naphthalin-Derivat. Bei der Umsetzung von Isonardosinon (**2**)⁶ mit POCl₃ wurden **3** und **6** mit einem unveränderten Grundgerüst isoliert. **3** ist ein schon bekanntes Dehydratisierungsprodukt von **2**³, während **6** zusätzlich ein Cl-Atom enthält. Lässt man auf **2**⁶ bei 100° verd. H₂SO₄ einwirken, so erhält man ein kompliziertes Substanzgemisch, aus dem neben dem Dehydratisierungsprodukt **3** die auch bei der Umsetzung von **8** unter gleichen Bedingungen erhaltenen Verbindungen **4**, **5** und **12** isoliert wurden.

Experimenteller Teil

Geräte vgl.²⁾ Falls nichts anderes angegeben: DC: Kieselgel PF₂₅₄ (Merck), Petrolether 60–90°/Essigester 5 + 1. SC: Kieselgel 0.05–0.2 mm (Merck), Petrolether 60–90°/Essigester 5 + 1. Die Zahlen in Klammer geben Durchmesser und Länge der Säule (cm) an.

3-Chlor-4a,5-dimethyl-4-isopropenyl-1,4,4a,5,6,7-hexahydro-naphthalin-1-on (1)

1 g (4 mmol) **8** wurde in 5 ml absol. Pyridin bei 0° tropfenweise mit 1.5 ml POCl₃ versetzt, 48 h bei Raumtemp. stehengelassen, mit H₂O versetzt und 3 mal mit je 100 ml Ether extrahiert. Nach Waschen der Etherphase mit 10 proz. HCl, 5 proz. NaHCO₃-Lösung und H₂O wurde eingedampft. DC: Rf 0.80, 0.72, 0.68. Fraktion Rf 0.80 wurde sc (1/150) isoliert. Gelbe Kristalle. Ausb.: 70mg (7 % d. Th.); Schmp. 103–105° (CCl₄).

UV (Ethanol): λ max (ϵ) 294 nm (6000). – IR (CCl₄): 3080 w, 900 s (C=CH₂), 3040 w, 1670 ss, 1630 s, 870 cm⁻¹ m (C=CH-CO-CH=C). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 0.95 (d; J = 6.5 Hz, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.95 (m, 1H), 2.4 (m, 2H), 3.15 (s, 1H), 4.95 (m, 2H), 6.2 (s, 1H), 6.75 (t; J = 4 Hz, 1 H). – MS (70 eV): m/e = 252 (M⁺, ³⁷Cl, 16), 250 (M⁺, ³⁵Cl, 49), 237 (6), 235 (19), 215 (71), 199 (45), 181 (20), 159 (24), 145 (33), 119 (59), 115 (44), 107 (32), 91 (60), 83 (80), 77 (56), 55 (55), 43 (57), 41 (100), 39 (82). Fraktion Rf 0.68 erwies sich als ein 1 : 1 - Gemisch aus **7** und **10**³⁾.

8-Hydroxy-4a,5-dimethyl-4-isopropenyl-1,4,4a,5,6,7-hexahydro-naphthalin-1-on (5)

a) 1 g (4 mmol) **8** in 50 ml 10 proz. H₂SO₄ wurde 1 h mit Wasserdampf destilliert. Destillat und Rückstand wurden 3 mal mit je 100 ml Ether extrahiert. DC: Rf-Werte 0.90, 0.71, 0.63, 0.53–0.60, 0.50, 0.45, 0.30, 0.05.

b) 1 g (4 mmol) **2** wurde nach a) umgesetzt. DC: Rf 0.71, 0.63, 0.55, 0.50. Fraktion Rf 0.71 ergab nach SC (1/150) gelbe Kristalle. Ausb.: 10 mg (1 % d. Th.); Schmp. 73–74° (Petrolether 60–90°. [α]_D²² = – 627° (CHCl₃; c = 1,0).

UV (Ethanol): λ max (ϵ) 334 (5010), 230 nm (8440); nach Zugabe von KOH λ max: 348, 233 nm. – IR (KBr): 3080 w, 900 s, (C=CH₂), 3040 w, 1630 s, 1610 s, 1570 s (C=C-CO-C=C); 2600–2800 cm⁻¹ w (OH). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 0.9 (d; J = 6 Hz, 3H); 1.1 (s, 3H), 1.6 (s, 3H), 1.7 (m, 2H), 1.9 (m, 1H), 2.4 (m, 2H), 3.1 (d; J = 6 Hz, 1H), 4.95 (m, 2H), 6.15 (d; J = 10 Hz, 1H), 6.55 (dd; J = 10/6 Hz, 1H), 15.5 (s, 1H). – MS (70 eV): m/e = 232 (M⁺, 7), 217 (9), 214 (28), 199 (9), 186 (28), 185 (100), 169 (13), 159 (12), 151 (32), 115 (14), 93 (12), 91 (13), 77 (14), 54 (16), 41 (20).

2-Hydroxy-4a,5-dimethyl-4-isopropenyl-1,4,4a,5,6,7-hexahydro-naphthalin-1-on (4)

Wie **5** a) und b). Fraktion Rf 0.63 ergab farblose Kristalle. Ausb.: 6 mg (0.6 % d. Th.); Schmp. 74–75° (CCl₄). C₁₅H₂₀O₂ (232.3) Ber. C 77.5 H 8.69 Gef. C 77.2 H 8.69.

UV (Ethanol): λ max (ϵ) = 300 (5870), 278 nm (5760); nach Zugabe von KOH λ max: 346, 266, 233 nm. – IR (CCl₄): 3440 m, 1050 w (OH), 3080 w, 900 s (C=CH₂), 3020 w, 1662 s, 1640 m, 1618 cm⁻¹ s (C=C und C=O). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 0.95 (d; J = 6.5 Hz, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.6 (m, 2H), 1.8 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 3.2 (d; J = 7 Hz, 1H), 4.85 (m, 2H), 5.75 (d; J = 7 Hz, 1H), 6.1 (s, 1H), 6.95 (t; J = 4 Hz, 1H). – MS (70 eV): m/e = 232 (M⁺, 28), 217 (17), 204 (16), 189 (21), 175 (15), 161 (20), 147 (18), 121 (23), 109 (27), 105 (30), 93 (58), 91 (72), 77 (79), 67 (72), 41 (100).

4-Methylether: Mit Diazomethan und präp. DC (Petrolether 60–90°/Essigester 3 + 1; Rf 0.26) erhielt man eine gelbe Flüssigkeit, deren UV, IR, ¹H-NMR und MS mit der Struktur in Einklang stehen.

2-Hydroxy-4a,5-dimethyl-4-isopropyl-decahydro-naphthalin-1-on

Durch 2-stdg. PtO₂-Hydrierung von **4** in CH₃OH und SC (0.6/50; Petrolether 60–90°/Essigester 2 + 1). Die Fraktion Rf 0.70 ergab ein farbloses Öl, dessen UV, IR, ¹H-NMR und MS mit der Struktur in Einklang stehen.

4a,5-Dimethyl-1,4,4a,5,6,7-hexahydro-naphthalin-1-on (9)

Wie **5** a). Fraktion Rf 0.45 ergab eine farblose Flüssigkeit. Ausb.: 30 mg (3 % d.Th.).

UV (Ethanol): λ max (ϵ) = 318 (35), 266 (4080), 239 nm (6050). – IR (CCl₄): 3040 w, 1635 s, 1618 s (C=C) 1675 cm⁻¹ s (C=O). – ¹H-NMR (CCl₄/Benzol 1 + 1): δ (ppm) = 0.85 (d; J = 6 Hz, 3H), 0.9 (s, 3H), 1.3 (m, 3H), 2.0 (m, 4H), 6.05 (m, 1H), 6.4 (m, 1H), 6.85 (t; J = 4 Hz, 1H). – MS (70 eV): m/e = 176 (M⁺, 72), 161 (60), 147 (14), 134 (28), 119 (50), 108 (28), 91 (39), 77 (21), 44 (100), 43 (73).

1-Hydroxy-4,5-dimethyl-5,6-dihydro-naphthalin (12)

Wie **5** a) und b). Fraktion Rf 0.50 ergab farblose Kristalle. Ausb.: 70 mg (7 % d.Th.); Schmp. 104–106° (CCl₄). C₁₂H₁₄O (174.2) Ber. C 82.2 H 8.11 Gef. C 82.0 H 8.07.

UV (Ethanol): λ max (ϵ) = 316 (3600), 309 (3900), 276 (5390), 266 (7700), 259 nm (7130). – IR (CCl₄): 3618 s, 3450 w (OH), 3018 w, 1830 w, 1580 m, 1485 s, 990 m, 790 s, 690 s (Aromat), 3040 w, 1630 cm⁻¹ w (C=C). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 1.1 (d; J = 7 Hz, 3H), 2.3 (s, 3H), 2.4 (m, 2H), 3.0 (m, 1H), 5.2 (s, 1H), 5.95 (m, 1H), 6.5 (d; J = 8 Hz, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.85 (d; J = Hz, 1H). – MS (70 eV): m/e = 174 (M⁺, 100), 159 (95), 144 (85), 141 (48), 131 (42), 128 (35), 115 (45), 91 (29), 77 (26), 65 (18), 63 (18), 51 (24), 43 (20).

12-Methylether: Mit Diazomethan erhielt man eine gelbe Flüssigkeit, deren UV, IR, ¹H-NMR und MS mit der Struktur in Einklang stehen.

1-Hydroxy-4,5-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalin

Durch 3-stdg. PtO₂-Hydrierung von 30 mg (0,17 mmol) **12** in 10 ml CH₃OH. Verbrauch: Ber 4.31 ml Gef. 5.0 ml H₂. Präp. DC (Rf 0.55) ergab eine hellgelbe Flüssigkeit, deren UV, IR, ¹H-NMR und MS mit der Struktur in Einklang stehen.

2-Chlor-4a,5-dimethyl-4-isopropenyl-1,4,4a,5,6,7-hexahydro-naphthalin-1-on (6)

1 g (4 mmol) **2** wurde wie **8** mit POCl₃ in Pyridin umgesetzt. DC: Rf-Werte 0.70, 0.55. Nach präp. DC ergab Rf 0.70 ein farbloses Öl. Ausb.: 30 mg (3 % d.Th.).

UV (Ethanol) $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 263 \text{ nm} (6750)$. – IR (CCl₄): 3080 w, 900 s (C=CH₂), 3040 w, 1680 s, 1640 m, 1625 s, 840 m (C=CH–CO–CH=C), 700 m, 590 cm⁻¹ w (C–Cl). – ¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) = 0.95 (d; J = 6.5 Hz, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.5 (m, 2H), 1.6 (s, 3H), 1.8 (m, 1H), 2.3 (m, 2H), 3.3 (d; J = 6.5 Hz, 1H), 5.0 (m, 2H), 6.9 (d; J = 6.5 Hz, 1H), 7.05 (t; J = 4 Hz, 1H). – MS (70 eV): m/e = 252 (M⁺, ³⁷Cl, 25), 250 (M⁺, ³⁵Cl, 77), 237 (8), 235 (26), 215 (100), 199 (39), 195 (26), 159 (32), 145 (25), 135 (53), 115 (28), 107 (37), 93 (50), 91 (54), 79 (50), 77 (56), 41 (56), 39 (37). Substanz Rf 0.55 erwies sich als **3**³¹.

2-Chlor-4a,5-dimethyl-4-isopropenyl-1,4,4a,5,6,7-hexahydro-naphthalin-1,7-dion

50 mg (0.2 mmol) **6** wurden in 10 ml 0.5 N-methanol. KOH 24 h unter Luftzutritt bei Raumtemp. stehengelassen, mit H₂O verdünnt und 3 mal mit je 50 ml Ether extrahiert. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wurde eingedampft. Farblose Flüssigkeit (Rf = 0,25); Ausb.: 21 mg (42 % d.Th.).

UV (Ethanol): $\lambda_{\text{max}}(\epsilon) = 283 (9320)$, 266 nm (8070). – IR (CCl₄): 3080 w, 908 s (C=CH₂), 1640 m, 1608 m, 845 w (C=C), 1680 ss (CO), 700 m, 590 w, 562 cm⁻¹ w (C–Cl). – ¹H-NMR (CCl₄) δ (ppm) = 1.05 (d; J = 6.5 Hz, 3H), 1.3 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.6 (m, 1H), 2.3 (m, 2H), 3.35 (d; J = 6.5 Hz, 1H), 5.0 (m, 2H), 6.7 (s, 1H), 6.95 (d; J = 6.5 Hz, 1H). – MS (70 eV): m/e = 266 (M⁺, ³⁷Cl, 8), 264 (M⁺, ³⁵Cl, 22), 251 (8), 249 (24), 229 (35), 222 (22), 221 (21), 207 (30), 206 (35), 201 (31); 187 (30), 181 (25), 159 (32), 149 (34), 135 (24), 115 (39), 107 (32), 95 (100), 79 (80), 77 (82), 69 (54).

Literatur

** Aus der Dissertation *H.-W. Hemberck*, Münster 1975.

- 1 W. Parker, J.S. Roberts und R. Ramage, *Q. Rev. Chem. Soc.* 21, 331 (1967).
- 2 G. Rücker und H.-W. Hemberck, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 311, 511 (1978).
- 3 G. Rücker, *Chem. Ber.* 102, 2691, 2697, 2707 (1969).
- 4 G. Rücker, K.H. Kahrs und H.-W. Hemberck, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 308, 858 (1975).
- 5 G. Rücker, *Spektroskopische Methoden in der Pharmazie*, Bd. I und II, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft. Stuttgart 1976.
- 6 G. Rücker, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 733, 152 (1970).

[Ph 105]