

- [3] J. G. Bieri & R. K. H. Poukka, Int. J. Vit. Res. 40, 344 (1970); J. G. Bieri & R. K. H. Poukka, J. Nutrition 100, 557 (1970).
- [4] R. Markstein, Diss. phil. II, Basel, 1971.
- [5] U. Schwietzer, R. Tamm, H. Weiser & O. Wiss, Helv. 49, 2297 (1967).
- [6] L. Friedman, W. Weiss, F. Wherry & O. L. Kline, J. Nutrition 65, 143 (1958).
- [7] J. P. Williams & P. A. Merrilees, Lipids 5, 367 (1970).
- [8] B. Borgström, Acta Physiol. Scand. 25, 101 (1952).
- [9] H. v. Bergmeyer, Z. Analyt. Chem. 212, 77 (1965).
- [10] W. Lamprecht & H. Rehberg, Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 301, 46 (1955).
- [11] E. J. Simon & D. Shemin, J. Amer. Chem. Soc. 75, 2520 (1953).
- [12] E. G. Trams & R. O. Brady, J. Amer. Chem. Soc. 82, 2972 (1960).
- [13] K. Bernhard, L. Abisch & H. Wagner, Helv. 41, 850 (1958).
- [14] E. Jantzen & H. Andreas, Chem. Ber. 94, 628 (1961).
- [15] O. S. Privett & E. C. Nickell, J. Amer. Oil Chem. Soc. 40, 189 (1963).
- [16] K. Bernhard, R. Markstein & W. Zimmerli, Helv. 54, 2568 (1971).

55. Intramolekulare Diels-Alder-Additionen in 6-Methyl-6-(penta-2,4-dienyl)-cyclohexa-2,4-dien-1-on-Systemen

Vorläufige Mitteilung¹⁾

von H. Greuter^{a)}, Gy. Fráter^{b)} und H. Schmid^{a)}

a) Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich

b) F. Hoffmann-La Roche & Co., Basel

Herrn Prof. Dr. A. Wettstein zum 65. Geburtstag gewidmet

(17. XI. 71)

Summary. Thermal rearrangement of *trans*-penta-2,4-dienyl mesityl ether (*trans*-**1**) gave, besides *trans*,*cis*-**2** and *trans*,*trans*-**2**, the homotwistanone derivative 1,3,10-trimethyl-tricyclo[5.4.0.0^{3,9}]undeca-5,10-dien-2-one (**3**) as well as its isomer 1,3,9-trimethyl-tricyclo[5.3.1.0^{3,8}]undeca-5,9-dien-2-one (**4**). The tricyclic ketones **3** and **4** were shown to be products of intramolecular *Diels-Alder* addition in the intermediate 2,4,6-trimethyl-6-(penta-2,4-dienyl)-cyclohexa-2,4-dien-1-one (**5**). Preparation of 2,6-methyl-6-(3-methyl-penta-2,4-dienyl)-cyclohexa-2,4-dien-1-one (**6**) and subsequent heating of **6** in benzene gave the homotwistanone derivative 1,3,6-trimethyl-tricyclo[5.4.0.0^{3,9}]undeca-5,10-dien-2-one (**7**) together with its isomer 1,3,6-trimethyl-tricyclo[5.3.1.0^{3,8}]undeca-5,9-dien-2-one (**8**) in good yield.

Im Zusammenhang mit Arbeiten über thermische [5s, 5s]-sigmatropische Umlagerungen von (Penta-2,4-dienyl)-phenyl-äthern [1] [2] wurde auch das thermische Verhalten von *trans*-(Penta-2,4-dienyl)-mesityl-äther (*trans*-**1**) untersucht. Erhitzen dieses Äthers in der hundertfachen Menge (g/ml) Nonan (Sdp. 145–148°) während 29 Std. unter Rückfluss gab 22,5% Mesityl²⁾, 24,4% *trans*-**1**, *cis*-3-(Penta-1,3-dienyl)-mesityl-äther (*trans*,*cis*-**2**)³⁾, 2,6% *trans*-**1**, *trans*-3-(Penta-1,3-dienyl)-mesityl-äther

¹⁾ Eine ausführliche Mitteilung soll in dieser Zeitschrift erscheinen.

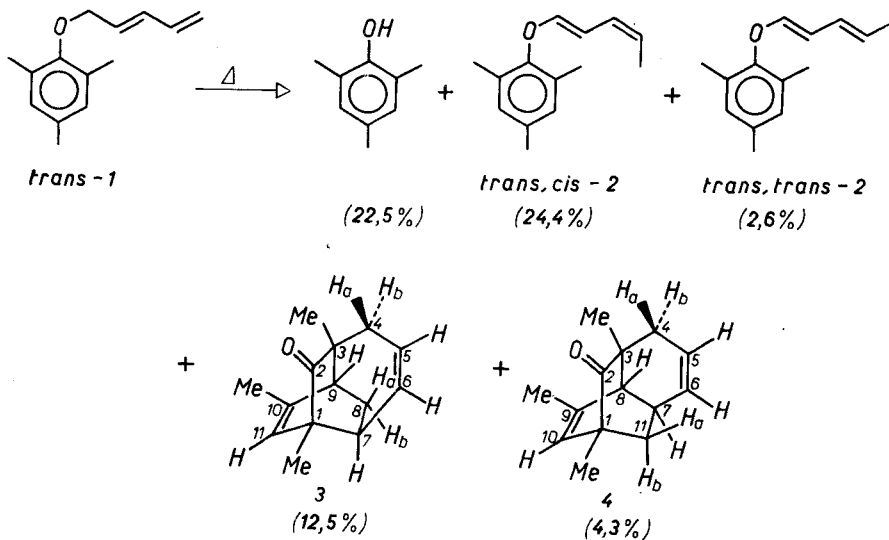
²⁾ Die Identifizierung der Produkte geschah durch Vergleich mit authentischen Verbindungen bzw. anhand der IR-, NMR- und Massen-Spektren.

³⁾ Entstanden durch [1, 5s]-H-Verschiebung im *cis*-Penta-2,4-dienyl-äther, der durch reversible [3s, 3s]- bzw. [5s, 5s]-Umlagerung aus *trans*-**1** gebildet worden ist (vgl. [2]).

(*trans,trans*-2)⁴⁾, 12,5% 1,3,10-Trimethyl-tricyclo[5.4.0.0^{3,9}]undeca-5,10-dien-2-on (3) und 4,3% 1,3,9-Trimethyl-tricyclo[5.3.1.0^{3,8}]undeca-5,9-dien-2-on (4).

Der Beweis der Struktur der beiden tricyclischen Ketone basiert auf den folgenden Befunden:

Für die *Verbindung 3*: Smp. 50°, Molekularformel C₁₄H₁₈O (C, H-Analyse, Massenspektrum); UV.-Spektrum (*n*-Hexan): 214 (5440), 286 (280), 294 (283), 304 (192) nm(ε). Die Substanz zeigt somit die für nicht planare, α,β-ungesättigte Ketone starke Ladungstransferbande in der 210–230-nm-Region, sowie die charakteristisch intensive *n* → π* Bandengruppe in der 300-nm-Region (vgl. [3] und die unter [4] ange-



gebene Literatur). IR.-Bande (CCl₄) bei 1720 cm⁻¹ (Sechsringketon). – Von besonderer Bedeutung für die Ableitung der Strukturformel sind die NMR.-Spektren. Eine vollständige Analyse und die Bestimmung der Kopplungskonstanten war nur durch zahlreiche Doppel- und Tripel-Resonanzexperimente möglich. Nachstehend ist das 100-MHz-Spektrum von 3 (CCl₄) aufgeführt⁵⁾: 6,28–6,03 ppm (*M*, *J*_{6,5} = 10 Hz, *J*_{6,7} = 8 Hz, *J*_{6,4b} = 2,5 Hz; H-6), 5,57–5,34 ppm (*M*, *J*_{5,6} = 10 Hz, *J*_{5,4a} = 6,7 Hz, *J*_{5,4b} = 1,5 Hz; H-5), 5,34–5,25 ppm (*M*, *J*_{11,CH₃-10} = 2 Hz, *J*_{11,9} = 2 Hz; H-11). Von den fünfzehn aliphatischen Protonen im Bereich von 2,48–1,03 ppm entfallen neun auf drei Methylgruppen, wobei CH₃-1 und CH₃-3 als *S* bei 1,15 ppm und 1,03 ppm erscheinen, während CH₃-10 ein *D* mit *J*_{CH₃-10,11} = 2 Hz bei 1,87 ppm gibt; 2,48–2,36 ppm (*M*, *J*_{9,8a} = 4 Hz, *J*_{9,11} = 2 Hz, und weitere zwei Kopplungen *J*_{9,8b}, *J*_{9,7} von je ca. 0,5 Hz; H-9), 2,25–1,90 ppm (*M*, *J*_{4a,4b} = 17,5 Hz, *J*_{4a,5} = 6,7 Hz, *J*_{4b,6} = 2,5 Hz; H_a-4, H_b-4, H-7, H_a-8 [auf Zusatz von Tris-(dipivaloylmethanato)-

⁴⁾ Da *trans,cis*-2 beim längeren Erhitzen auf 145° ohne Spaltung zu Mesityl zum Teil in *trans,trans*-2 übergeht, erscheint es möglich, dass letzteres das Folgeprodukt einer Reihe von pericyclischen Reaktionen darstellt.

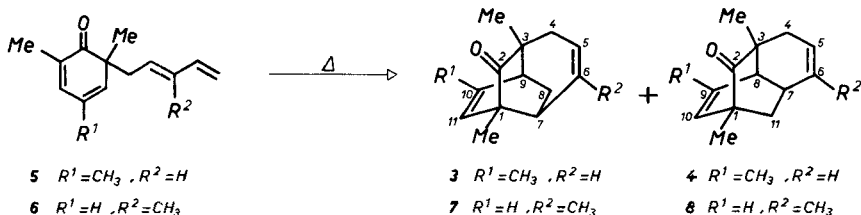
⁵⁾ Chemische Verschiebungen relativ zu internem Tetramethylsilan = 0. *S* = Singulett, *D* = Dublett, *M* = Multiplett.

europium ($\text{Eu}(\text{DPM})_3$) wird H_a -4 stark nach tieferem Feld verschoben und erscheint als ein $D \times D$ mit $J_{4a,4b} = 17,5$ Hz und $J_{4a,5} = 6,7$ Hz]; 1,67–1,38 ppm (M , $J_{8b,8a} = 12$ Hz, $J_{8b,7} = 11$ Hz; H_b -8). Mit $\text{Eu}(\text{DPM})_3$ können aus dem M bei 2,25–1,90 ppm die Signale von H_a -4, H_b -4 und H -7 nach tieferem Feld verschoben werden, wobei das weniger stark beeinflusste H_a -8 als ein $D \times D$ mit $J_{8a,8b} = 12$ Hz und $J_{8a,9} = 4$ Hz erkennbar wird.

Für die *Verbindung 4*: Öl, Molekularformel $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}$ (C, H-Analyse, Massenspektrum). UV.-Spektrum (n -Hexan): 214 (3780), 286 (117), 296 (122), 306 (126), 318 (86) nm(ϵ). IR.-Bande bei 1720 cm^{-1} (CCl_4). – NMR.-Spektrum (100 MHz, CCl_4): 5,96–5,73 ppm (M , $J_{6,5} = 9,5$ Hz, $J_{6,7} = 5,5$ Hz, $J_{6,4b} = 2,5$ Hz, $J_{6,4a} = 1,7$ Hz; H -6), 5,61–5,53 ppm (M , $J_{10,\text{CH}_3-9} = 2$ Hz, $J_{10,8} = 2$ Hz; H -10), 5,53–5,33 ppm (M , $J_{5,6} = 9,5$ Hz, $J_{5,4a} = 4,2$ Hz, $J_{5,4b} = 1,7$ Hz; H -5), 2,55–2,48 ppm ($D \times D \times D$, $J_{4a,4b} = 18,5$ Hz, $J_{4a,5} = 4,2$ Hz, $J_{4a,6} = 1,7$ Hz; H_a -4), 2,48–2,20 ppm (M ; H -7 und H -8). Die Methylgruppen absorbieren bei 1,87 ppm (D , $J_{\text{CH}_3-9,10} = 2$ Hz; CH_3 -9) und bei 1,08 ppm sowie 0,97 ppm (je ein S ; CH_3 -1 bzw. CH_3 -3). 1,88–1,77 ppm (M , dessen bei tieferem Feld liegender Teil z. T. durch das D von CH_3 -9 verdeckt wird, $J_{4b,4a} = 18,5$ Hz; $J_{4b,6} = 2,5$ Hz, $J_{4b,5} = 1,7$ Hz; H_b -4), 1,73–1,61 ppm ($D \times D$, $J_{11a,11b} = 12$ Hz, $J_{11a,7} = 11,5$ Hz; H_a -11), 1,30–1,21 ppm ($D \times D$, $J_{11b,11a} = 12$ Hz, $J_{11b,7} = 3$ Hz; H_b -11).

Die Struktur der beiden tricyclischen Ketone **3** und **4** zeigt, dass diese durch intramolekulare *Diels-Alder*-Addition im intermediär aus *trans*-**1** gebildeten 2,4,6-Trimethyl-6-(penta-2,4-dienyl)-cyclohexa-2,4-dien-1-on (**5**) entstanden sind. Tatsächlich wurde das in üblicher Weise⁶⁾ in 54-proz. Ausbeute hergestellte ölige Dienon (**5**)²⁾ durch 48-stdg. Erhitzen in siedendem Benzol in ein Gemisch aus 39,9% *trans*-**1**, 35,3% **3**, 5,2% **4** und ca. 4% Mesitol umgewandelt. Beim Erhitzen von **4** in Gegenwart der zweifachen Molmenge Mesitol in Pentan auf 80° betrugen die Ausbeuten 26% *trans*-**1**, 39% **3** und 5,4% **4**⁷⁾.

Durch Umsatz des Natriumsalzes von 2,6-Dimethylphenol mit 3-Methyl-penta-2,4-dienyl-bromid in Benzol erhielt man in 80–90-proz. Ausbeute das Dienon (**6**)²⁾, das beim 6-stdg. Erhitzen in Gegenwart der gleichen Gewichtsmenge 2,6-Dimethylphenol in siedendem Benzol in 70-proz. Ausbeute ein 3:1-Gemisch der tricyclischen Ketone **7** und **8** gab⁸⁾.



⁶⁾ Die Suspension des Natriumsalzes von Mesitol in Benzol wurde mit Pentadienylbromid zwei Tage bei 0° gerührt.

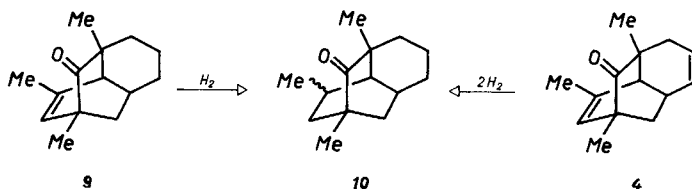
⁷⁾ Bei Verwendung von 3,5- d_2 -Mesitol waren *trans*-**1** und **3** z. T. deuteriert, entsprechend 25% bzw. 13% Austausch.

⁸⁾ Nebenprodukt der Reaktion war u. a. 2,6-Dimethyl-phenyl-(3-methyl-penta-2,4-dienyl)-äther.

1,3,6-Trimethyl-tricyclo[5.4.0.0^{3,9}]undeca-5,10-dien-2-on (7): Smp. 55°, Molekularformel $C_{14}H_{18}O$; UV.-Spektrum (n ; Hexan): 210 (3220), 277 (131, Sch.), 284 (173), 293 (188), 302 (119) nm(ϵ). IR.-Bande bei 1710 cm^{-1} ($CHCl_3$). - NMR. (100 MHz, $CDCl_3$): 6,67 ppm ($D \times D$, $J_{10,11} = 7,8$ Hz, $J_{10,9} = 6,2$ Hz; H-10), 5,68 ppm ($D \times D$, $J_{11,10} = 7,8$ Hz, $J_{11,9} = 2$ Hz; H-11), 5,25–5,10 ppm (M ; H-5), 2,80–2,60 ppm (M , $J_{9,10} = 6,2$ Hz, $J_{9,11} = 2$ Hz und weitere drei Kopplungen von je ca. 0,5 Hz; H-9). In der Region von 2,3–1,1 ppm erscheinen die restlichen 14 aliphatischen Protonen: die drei Methylgruppen absorbieren bei 1,83 ppm (breites D , $J_{CH_3-6,5} = 2$ Hz; CH_3-6) und bei 1,32 ppm sowie 1,1 ppm (je ein S ; CH_3-1 bzw. CH_3-3); 1,72–1,47 ppm (M , $J_{8b,8a} = 12$ Hz, $J_{8b,7} = 9$ Hz; H_b-8); die Protonen H_a-4 , H_b-4 , H-7 und H_a-8 erscheinen bei 2,30–1,80 ppm als kompliziertes M .

1,3,6-Trimethyl-tricyclo[5.3.1.0^{3,8}]undeca-5,9-dien-2-on (8): Öl; $C_{14}H_{18}O$; UV.-Spektrum (n -Hexan): 210 (3000), 296 (121), 304 (121), 314 (86 Sch.) nm(ϵ). IR.-Bande bei 1710 cm^{-1} ($CHCl_3$). - NMR. ($CDCl_3$): 6,57 ppm ($D \times D$, $J_{9,10} = 8$ Hz, $J_{9,8} = 6,5$ Hz; H-9), 5,99 ppm ($D \times D$ mit Feinaufspaltung, $J_{10,9} = 8$ Hz, $J_{10,8} = 2$ Hz; H-10), 5,26–5,03 ppm (M ; H-5), 2,73–2,50 ppm (M , $J_{8,9} = 6,5$ Hz, $J_{8,7} = 3,5$ Hz, $J_{8,10} = 2$ Hz; H-8). Die restlichen 14 aliphatischen Protonen erscheinen bei 2,40–1,00 ppm: die drei Methylgruppen ergeben Signale bei 1,68 ppm (D mit Feinstruktur, $J_{CH_3-6,5} = 2$ Hz; CH_3-6), bei 1,18 ppm sowie bei 1,02 ppm (je ein S ; CH_3-1 bzw. CH_3-3); zentriert bei 1,23 ppm ist H_b-11 als $D \times D$ sichtbar, mit $J_{11b,11a} = 12$ Hz und $J_{11b,7} = 3$ Hz, wobei das D bei höherem Feld teilweise vom Signal der CH_3-1 - oder CH_3-3 -Gruppe verdeckt wird. Zwischen 2,45 und 1,65 ppm erscheinen die Multiplette der Protonen H_a-4 , H_b-4 , H-7 und H_a-11 .

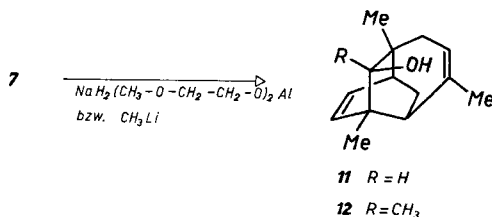
Die Homotwistanderivate **3** und **7** können nur durch Cycloaddition der 4',5'-Doppelbindung an das Diensystem der Dienone **5** und **6** entstanden sein. Für die Bildung der isomeren Ketone **4** und **8** stehen hingegen zwei Wege offen: a) Cycloaddition der 4',5'-Doppelbindung an das Diensystem der Dienone **5** und **6** in umgekehrter Richtung, b) Cycloaddition der 2,3-Doppelbindung an das Diensystem der Seitenkette der Dienone. Dass zumindest der Weg a) bei der Bildung der Ring-systeme vom Typus **4** und **8** beschritten werden kann, zeigt u. a. das folgende Experiment: Nach zweitägigem Kochen von Pent-4-enyl-bromid mit dem Natriumsalz von Mesitol in Benzol entstand in ca. 8-proz. Ausbeute⁹⁾ 1,3,9-Trimethyl-tricyclo[5.3.1.0^{3,8}]undec-9-en-2-on (**9**) vom Smp 47°²⁾. Durch Hydrierung mit Pd/C in Methanol entstand das gesättigte tricyclische Keton **10**, welches ebenso durch Hydrierung von **4** erhalten wurde.



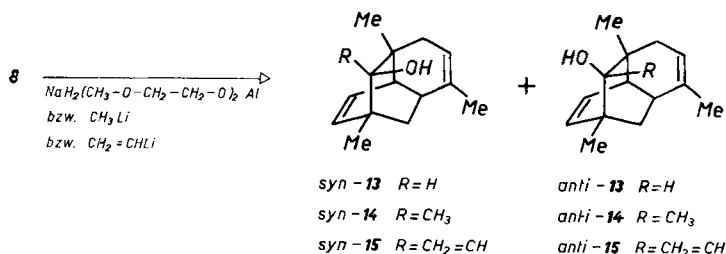
Die Ketone **7** und **8** unterscheiden sich in ihrem chemischen Verhalten deutlich voneinander. Die Ketogruppe von **7** reagiert mit Natrium-dihydrido-bis-(2-methoxy-

⁹⁾ Hauptprodukt der Reaktion war Mesityl-(pent-4-enyl)-äther²⁾.

äthoxo)-aluminat in Benzol, sowie mit Methyllithium in Äther, unter Bildung der einheitlichen Alkohole **11** bzw. **12**²⁾. Die *syn*-Stellung der Hydroxylgruppe in bezug auf die C(4-5-6)-Brücke folgt aus Modellbetrachtungen sowie den nachfolgend beschriebenen Versuchen mit dem isomeren Keton **8**: dieses gibt nämlich mit den oben angeführten Reagenzien, sowie mit Vinylithium in Tetrahydrofuran/Äther, Gemische

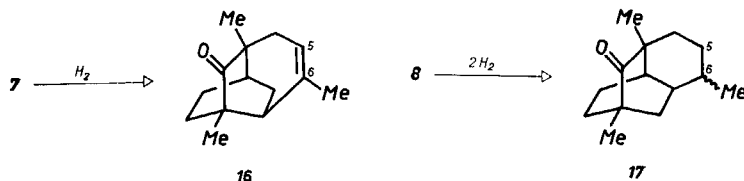


der epimeren Alkohole *syn*- und *anti*-**13**, **14**, **15**²⁾. Die Mengenverhältnisse *syn*/*anti*-Alkohol betragen für das komplexe Hydrid 60/40, für Vinylithium 85/15 und 95/5 für Methyllithium. Die Konfigurationszuteilung erfolgte auf Grund von NMR.-Spektren unter Zusatz von Eu (DPM)₃¹⁾. Modellbetrachtungen lassen erkennen, dass in **8** die *syn*-Seite der Carbonylgruppe nicht so sehr abgeschirmt ist wie in **7**.



Ein grosser Unterschied wird auch hinsichtlich der Reaktivität der 5,6-Doppelbindung in **7** und **8** beobachtet: mit 5-proz. Pd/C in Methanol liefert **7** sehr rasch das 10,11-Dihydroderivat **16**²⁾. Die zweite Molekel Wasserstoff wird nur sehr langsam aufgenommen. Die Hydrierung von **8** hingegen liefert ohne wahrnehmbare Zwischenstufe das Tetrahydroderivat **17**²⁾ in Form eines Gemisches der an C(6) epimeren Verbindungen. Die leichtere Hydrierbarkeit der 5,6-Doppelbindung in **8** steht mit Modellbetrachtungen in Einklang.

Die Herstellung der tricyclischen Ketone **3**, **4**, **7** und **8** stellt ein weiteres Beispiel für synthetisch wertvolle intramolekulare *Diels-Alder*-Additionen dar, vgl. z. B. [4] bis [9].



Wir danken den Herren Dr. W. Arnold, Dr. G. Englert (F. Hoffmann-La Roche & Co., Basel) und Dr. W. Regel (früher Universität Zürich) bestens für NMR.-Spektren und Herrn dipl. chem. P. Matzinger für experimentelle Mithilfe. Zu danken haben wir ferner dem Schweizerischen Nationalfonds.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Gy. Fráter & H. Schmid, *Helv.* **51**, 190 (1968).
- [2] Gy. Fráter & H. Schmid, *Helv.* **53**, 269 (1970).
- [3] H. Labhart & G. Wagnière, *Helv.* **42**, 2219 (1959).
- [4] J. Zsindely & H. Schmid, *Helv.* **51**, 1510 (1968).
- [5] C. A. Cupas, W. Schumann & W. E. Heyd, *J. Amer. chem. Soc.* **92**, 3237 (1970).
- [6] C. A. Cupas, W. E. Heyd & M. S. Kong, *J. Amer. chem. Soc.* **93**, 4623 (1971).
- [7] N. Fukamiya, M. Kato & A. Yoshikoshi, *Chem. Commun.* **1971**, 1120.
- [8] A. Krantz & C. Y. Lin, *Chem. Commun.* **1971**, 1287.
- [9] T. Imagawa, M. Kawanisi & K. Sisido, *Chem. Commun.* **1971**, 1292.

56. Massenspektrometrische Untersuchungen von Naturprodukten; Cardenolide

von Peter Brown¹⁾, Fred Brüscheiler²⁾ und Georg R. Pettit¹⁾

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. A. Wettstein zu seinem 65. Geburtstag gewidmet

(12. I. 72)

Summary. The mass spectrometry of cardenolides is briefly reviewed. Recent developments in the characterization of the cardiac glycosides by a combination of electron impact and field ionization methods are discussed, with emphasis on the information obtained regarding the sequence of monosaccharide residues in the case of oligosaccharide glycosides. Recent efforts to understand the detailed fragmentation behaviour of cardenolide aglycones in terms of their structure and substitution pattern are also discussed.

1. Einleitung. – Die Cardenolide [1] gehören zu einer Gruppe von Naturprodukten, die schon ausgiebig untersucht wurden. Die aus Pflanzen [2] und Insekten [3] isolierten Substanzen zeigen oft interessante physiologische Aktivitäten. Charakteristische Strukturmerkmale der Cardenolide sind das Steroidgerüst, welches durch eine 3-O-glykosidische Bindung mit dem Zuckerrest verbunden ist. Die bis jetzt bekannten Oligosaccharide sind linear angeordnet und enthalten 1 bis 5 Zuckereinheiten. Als Beispiel seien Neriifolin (1) und K-Strophantin- β (2) erwähnt. Als allgemeines Merkmal der Cardenolid-Aglykone gelten der Butenolidring in 17-Stellung und die 14 β -Hydroxylgruppe, wie Digitoxigenin (3) zeigt. Die zurzeit ca. 60 bekannten Cardenolid-Aglykone [2] unterscheiden sich vom Digitoxigenin, das als Prototyp angesehen werden kann, in Anzahl, Stellung und Stereochemie von weiteren, Sauerstoff enthaltenden funktionellen Gruppen, in der Anzahl von Doppelbindungen und in der Stereochemie des Steroidgerüsts.

¹⁾ Department of Chemistry, Arizona State University, Tempe, Arizona 85281, USA.

²⁾ Entwicklungslaboratorien der Division Pharmazeutika der CIBA-GEIGY AG, Basel.