

129. Hiroyuki Inouye, Toshio Arai, und Yoshihiro Takano: Über die Bestandteile der Pirolaceae-Pflanzen. IX.¹⁾ Über die Bestandteile von *Pirola incarnata* FISCH. (2). Synthese des Homoarbutins.

(Pharmazeutisches Institut, Mediz. Fakultät, Universität Kyoto*)

Einer von uns (H.I.) hat früher aus dem oberirdischen Teile von *Pirola incarnata* FISCH. ein neues Glukosid, Homoarbutin, isoliert und dessen Konstitution als 2-Oxy-5- β -*d*-glukosyl-oxytoluol klargestellt.²⁾

In der vorliegenden Mitteilung möchten wir über die Synthese dieses Glukosides Bericht erstatten.

Über die Synthese des Arbutins, eines Homologens des Homoarbutins, finden sich in der Literatur mehrfach Angaben.³⁻⁶⁾ Vor allem berichtete Shishido⁵⁾ über die Herstellungsmethode dieses Glukosides in guter Ausbeute gegenüber der bisherigen, indem er es durch Entacetylierung von Tetraacetylarbutin gewann, welches durch Erhitzen von Hydrochinon und Pentaacetylglukose in Gegenwart von Toluolsulfonsäure als Katalysator und besonders bei vermindertem Druck erhalten wurde. Kariyone und Takahashi⁶⁾ berichteten weiter, dass sich die Bildung der harzartigen Substanz bei der Kondensation durch die Anwendung von Ionenaustauscher als Katalysator stark unterdrücken lässt.

So wollten wir nach ihnen, durch Erhitzen von Toluhydrochinon (2-Methylhydrochinon) und Pentaacetyl- β -*d*-glukose in Gegenwart von Amberlite IR-120 oder Toluolsulfonsäure, das Tetraacetylhomoarbutin herstellen, welches durch anschliessende Entacetylierung das Homoarbutin liefern soll. Trotz aller Versuche konnte man jedoch die Tetraacetylverbindung dabei nicht in einer Kristallform erhalten, wie dies beim Arbutin der Fall war. Dies dürfte wahrscheinlich daran liegen, dass die Kondensation des Toluhydrochinons mit Pentaacetylglukose wegen des Vorhandenseins einer Methylgruppe in ersterem mehr Kondensationsprodukte als beim Hydrochinon liefern würde. Es glückte uns aber schliesslich auf dem im experimentellen Teil ausführlich beschriebenen Umweg die weissen Nadeln des Glukosides vom Schmp. 192~193°, $[\alpha]_D^{25} -64^\circ$ (H₂O) und der Zusammensetzung C₁₃H₁₈O₇ herzustellen.

Diese Substanz zeigt bei der Mischprobe mit dem authentischen Homoarbutin keine Depression und ihr Methyläther vom Schmp. 165~166° sowie ihr Acetat vom Schmp. 110~111° stimmen in ihren Eigenschaften mit den aus dem natürlichen Homoarbutin abgeleiteten entsprechenden Verbindungen völlig überein.

Somit ist eindeutig erwiesen, dass die hier synthetisch hergestellte Substanz nichts anderes ist als Homoarbutin.

Was das 2- β -*d*-Glukosyloxy-5-oxytoluol angeht, dessen Bildung nach obigem synthetischen Verfahren wohl zu erwarten war, so vermöchten wir es nicht zu erzielen, während eine Substanz, die diese Verbindung darzustellen scheint, papierchromatographisch nachgewiesen wurde.

Die Anwendung von Amberlite IR-120 und die von *p*-Toluolsulfonsäure als Katalysator bei der Kondensation führten zu kaum unterschiedlichen Resultaten.

Zum Schluss sei gesagt, dass wir Herrn Prof. M. Tomita und Herrn Prof. T. Suzuki für die Anregung zu dieser Arbeit zu grossem Dank verpflichtet sind.

* Yoshida-konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto (井上博之, 新井敏夫, 高野良宏).

1) VIII. Mitteil.: Yakugaku Zasshi, **78**, 301 (1958).

2) H. Inouye: Dieses Bulletin, **4**, 281 (1956).

3) C. Mannich: Arch. Pharm., **250**, 547 (1912).

4) A. Robertson, R.B. Waters: J. Chem. Soc., **1930**, 2729.

5) K. Shishido: J. Soc. Chem. Ind. Japan, **39**, 456 (1936).

6) T. Kariyone, M. Takahashi: Yakugaku Zasshi, **72**, 13 (1952); **73**, 404 (1953).

Experimenteller Teil⁷⁾

Darstellung des Homoarbutins—9.5 g des durch Sieb Nr. IV (Pharmacopoeia Japonica VI) geschlagenen getrockneten Amberlite IR-120 (SO₃H-Form) liess man durch Einweichen in Eisessig über Nacht quellen. Dann wurde es zu einer Mischung von 29 g Pentaacetyl- β -*D*-glukose und 20 g Toluhydrochinon, die vorher in einem Kolben auf 130~140° erhitzt worden war, getan und unter vermindertem Druck von 20~25 mm bei derselben Temperatur weiter erhitzt, wobei der Kolbeninhalt unter Abdestillieren der Essigsäure reagierte. Nach 40 Min. langem Erhitzen wurde die Reaktionsmischung mit 400 ccm Benzol warm extrahiert und das beim Erkalten ausgeschiedene Toluhydrochinon abfiltriert. Dann wurde die Benzol-Schicht der Reihe nach mit H₂O, 2% Na₂CO₃-Lösung und H₂O gewaschen, über wasserfreies Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde in wenig EtOH warm gelöst, die nach Erkalten ausgeschiedene nicht reagiert habende Pentaacetylglukose abfiltriert und das Lösungsmittel abgedampft. Die hierbei erhaltene ölige Substanz wurde in 40 ccm 0.1N EtONa gelöst, einige Std.-lang stehengelassen, dann mit 0.1N HCl neutralisiert, der EtOH abdestilliert und ferner mit Äther erschöpfend ausgezogen um das noch übriggebliebene Toluhydrochinon wegzunehmen. Die zurückbleibende Lösung wurde mit AcOEt kontinuierlich ausgezogen, der AcOEt-Auszug mit Na₂SO₄ getrocknet und bei möglichst niedriger Temperatur eingedampft. Der Rückstand wurde mit MeOH versetzt und die von dem in ihm enthaltenen unlöslichen Material abfiltrierte Lösung eingedampft, wobei 3.5 g gelbbraunes Pulver gewonnen wurde. Dies wurde in 20 ccm Pyridin gelöst, mit 20 ccm Ac₂O versetzt und über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach Zersetzen von Ac₂O durch Zugabe des H₂O wurde die Reaktionslösung mit Äther extrahiert, mit H₂O, 5% HCl, 5% Na₂CO₃ sowie H₂O der Reihe nach gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels blieb eine braune ölige Substanz zurück. Die letztere wurde in wenig Benzol gelöst, durch eine 20 × 400 mm Aluminasäule (nach Brockmann) geleitet und mit 400 ccm Benzol eluiert. Der Rückstand, gewonnen aus der 7 bis 20 Fraktion (20 ccm je eine Fraktion), lieferte beim Umlösen aus EtOH farblose Nadelchen vom Schmp. 101~102°, sowie $[\alpha]_D^{25} -16^\circ$ (CHCl₃) und zwar in einer Ausbeute von 1.2 g. Da man den Schmelzpunkt und den Drehungswert dieser Substanz durch Umkristallisation nicht mehr zu erhöhen vermochte, waren beide schliesslich ziemlich viel niedriger als die des natürlichen Homoarbutins, woraus sich auf eine Beimischung von anderen Substanzen schliessen lässt. 1 g dieser Substanz wurde deshalb in 40 ccm dehyd. EtOH gelöst, mit 10 ccm 0.1N EtONa versetzt, 2 Std. lang unter Rückfluss auf dem Wasserbade erhitzt, dann wurde mit HCl neutralisiert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der so gewonnene Rückstand wurde in mit H₂O gesättigtem BuOH gelöst und durch die Säule des Zellulosepulvers (Schleicher und Schull Nr. 123) geschickt. Die ausgeflossene Flüssigkeit wurde im Vakuum eingedampft. Der Rückstand lieferte dabei durch Umlösen aus MeOH 200 mg Nadelchen vom Schmp. 192~193°. Diese Substanz zeigt beim Mischen mit dem natürlichen Homoarbutin keine Depression. C₁₃H₁₅O₇—Ber.: C, 54.54; H, 6.34. Gef.: C, 54.71; H, 6.57.

Die Reinigung auf der letzten Stufe wurde auch durch wiederholtes Umlösen aus Wasser und dann aus Aceton eben so gut wie bei der Chromatographie an Zellulosepulver durchgeführt.

Übrigens führte die Anwendung von 0.5 g *p*-Toluolsulfonsäure als Katalysator bei der Kondensation zu einem fast gleichen Resultat wie die Anwendung von Amberlite IR-120, abgesehen davon, dass die Reaktionsflüssigkeit etwas schmutziger war.

Untersuchung der Beimischung im rohen Pentaacetat vom Schmp. 101~102°—Ein Teil des Rückstandes, der sich beim Eindampfen der Verseifungslösung vom obigen Pentaacetat erhalten liess, wurde mit wenig EtOH versetzt, durch Abfiltrieren vom Niederschlag befreit und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde in wenig H₂O gelöst und diese Probelösung auf papierchromatographischem Wege untersucht. Papier: Toyo Roshi Nr. 50. Lösungsmittel: das mit Wasser gesättigte BuOH. Es wurde bei 20°, 15 Std. lang aufsteigend chromatographiert. Zur Sichtbarmachung diente das Gibbs'sche Reagenz. Es liessen sich so zwei Flecken von R_f 0.45 sowie R_f 0.16 nachweisen. Der R_f-Wert der Probelösung oben wurde weiter mit etwas Emulsin (aus Pfirsich-Kernen) versetzt, zwei Tage lang stehengelassen und danach analoger Weise wie oben papierchromatographisch untersucht. Hierbei waren die beiden Flecken fast vollkommen verschwunden und statt ihrer erschien erneut der Glukose-Fleck. Daraus dürfte wohl mit Recht gefolgt werden, dass der Fleck mit dem R_f-Wert 0.16 auf ein anderes β -Glukosid, wahrscheinlich auf das 2- β -Glukosyloxy-5-oxytoluol, zurückzuführen sei und dieses letztere sich folglich als eine der Beimengungen im rohen Pentaacetat darstellt.

Homoarbutinpentaacetat—40 mg synthetisch hergestelltes Homoarbutin wurde üblicherweise acetyliert und aus 50-Proz. EtOH umgelöst, wobei sich 50 mg farblose Nadeln vom Schmp. 110~111° und vom $[\alpha]_D^{23} -22^\circ$ (CHCl₃) erhalten liessen. Diese Substanz zeigt mit dem authentischen Pentaacetyl-

7) Alle Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Für die Durchführung der Mikroanalyse sind wir Herrn Dr. K. Hozumi und seinen Mitarbeiterinnen im Mikroanalysezentrum unseres Institutes zu Dank verpflichtet.

homoarbutin zusammengeschmolzen keine Depression. $C_{23}H_{28}O_{12}$ —Ber.: C, 55.64; H, 5.68. Gef.: C, 55.86; H, 5.98.

Homoarbutinmethyläther—50 mg synthetisch hergestelltes Homoarbutin wurde in MeOH gelöst, mit überschüssiger ätherischer Diazomethan-Lösung versetzt und einige Tage aufbewahrt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand aus MeOH umkristallisiert, wobei sich 50 mg farblose Nadeln vom Schmp. 165~166° erhalten liessen. Die Mischprobe dieser Substanz mit dem authentischen Homoarbutinmethyläther zeigt keine Depression. $C_{14}H_{20}O_7$ —Ber.: C, 55.99; H, 6.71. Gef.: C, 55.97, H, 7.11.

Zusammenfassung

Toluhydrochinon und Pentaacetylglukose wurden in Gegenwart von Amberlite IR-120 oder *p*-Toluolsulfonsäure im Vakuum erhitzt. Aus dem Reaktionsprodukt liess sich über einige Stufen das Homoarbutin erhalten. Sein Methyläther sowie Pentaacetat wurden ebenfalls hergestellt.

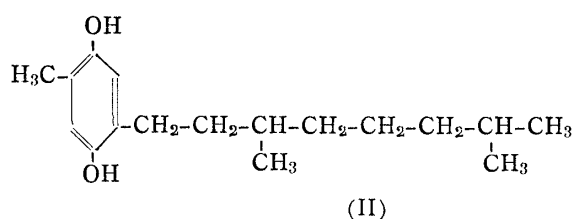
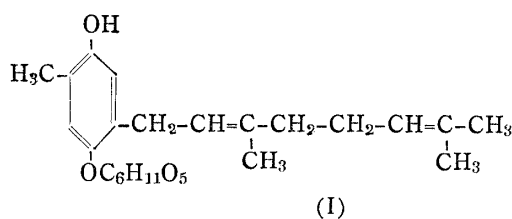
(Eingegangen am 17. Juni, 1958)

UDC 547.918 : 582.912.3

130. Hiroyuki Inouye und Yoshihiro Takano: Über die Bestandteile der Pirolaceae-Pflanzen. X.¹⁾ Die Konstitution des Pirolatins. (5). Synthese des Tetrahydropirolagenins.

(Pharmazeutisches Institut, Mediz. Fakultät, Universität Kyoto*)

Einer von uns (H. I.) hat früher für das Pirolatin die Konstitutionsformel (I) vorgeschlagen.²⁾ Es scheint aber die Totalsynthese eines solchen Glukosides, das in seiner Seitenkette ungesättigte Bindungen hat, sehr schwierig zu sein. So versuchten wir zuerst, das Tetrahydropirolagenin (II), das hydrierte Genin des Pirolatins, auf synthetischem Wege herzustellen und tatsächlich glückte es uns unseren Zweck zu erreichen.



Im folgenden möchten wir hierüber Bericht erstatten. Das Bezweckte (II) wollten wir durch Reduktion der 2-Methyl-4-acylhydrochinon-Verbindung erhalten, die durch die Kondensation des Toluhydrochinons (2-Methylhydrochinon) mit der Tetrahydrogeraniumsäure zu gewinnen ist. So wurde zunächst durch die katalytische Hydrierung des Geraniols³⁾ (gewonnen aus Citronellol) (III) vom Sdp₃₅ 135~136° sowie vom $[\alpha]_D^{26} + 3.2^\circ$ das Tetrahydrogeraniol (IV) hergestellt. Es ist dies eine farblose Flüssigkeit vom Sdp₄ 88~89.5° und $[\alpha]_D + 1.5^\circ$. Das Drehungsvermögen von (III) und (IV) dürfte wohl auf die Beimischung

* Yoshida-konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto (井上博之, 高野良宏).

1) IX. Mitteil.: Dieses Bulletin, **6**, 653(1958).

2) *Ibid.*, **2**, 359 (1954).

3) Herrn E. Togashi in Shiono-koryo A.G. möchten wir auch an dieser Stelle für die Überlassung des Geraniols bestens danken.