

Über die Monoterpenglucoside. VI.¹⁾ Zur Stereochemie des Monotropeins

HIROYUKI INOUE und TOSHIO ARAI

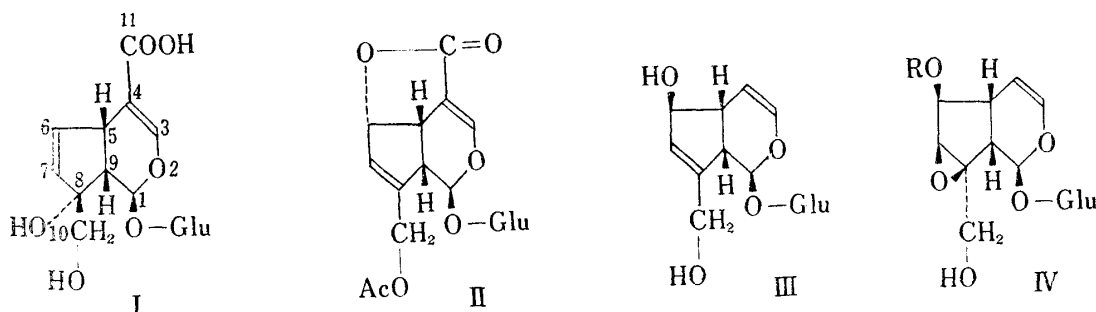
Pharmazeutische Fakultät der Universität Kyoto²⁾

(Eingegangen am 28. Juli 1967)

Das Aglucon des Tetrahydromonotropein-methylesters ergab bei der Säurebehandlung nicht ein Anhydrid, sondern eine Furan-Verbindung (VIII), wodurch die R-Konfiguration des asymmetrischen Zentrums 8 im (VII) und somit im Monotropein bewiesen wurde.

Vor kurzem haben wir durch röntgenographische Analyse klargelegt, daß dem Monotropein die absolute Struktur (I) zukommt.¹⁾ Dabei wurde außer der noch im Unklaren gebliebenen Konfiguration am C-Atom 8 auch dieselbe am C-Atom 1 eindeutig erwiesen, die bisher trotz der mit Hilfe der NMR-Spektren der verwandten Glucoside gezogenen Folgerung³⁾ noch nicht als vollständig gesichert angesehen wurde. Auf Grund dieses Resultates wurde ferner bestätigt, daß alle chemisch mit (I) in Beziehung gesetzten Glucoside,⁴⁾ wie Asperulosid (II), Aucubin (III), Catalposid (IV)⁵⁾ usw. tatsächlich die früher vorgeschlagenen absoluten Strukturen besitzen.

In dieser Mitteilung möchten wir über die chemischen Versuche berichten, die nebeneinander mit den kristallographischen Untersuchungen durchgeführt worden sind, und die auch zu derselben Schlußfolgerung geführt haben.



Glu = β -D-Glucose, Ac = $\text{CH}_3\text{CO}-$, R = HO --- $\text{---CO}-$

Der durch die katalytische Hydrierung vom Dihydromonotropeinmethylester (V),⁴⁾ Platinoxid als Katalysator, erhaltene Tetrahydromonotropein-methylester (VI) liefert bei der Hydrolyse mit β -Glucosidase das entsprechende Aglucon (VII). (VII) ergibt ferner bei der Behandlung mit verd. Mineralsäure weisse Nadelchen (VIII) $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_4$ vom Schmp. 85–87°. Diese Substanz zeigt im UV-Spektrum (ÄtOH) ein Absorptionsmaximum bei 220 m μ (log

1) V. Mitteil.: N. Masaki, M. Hirabayashi, K. Fuji, K. Osaki und H. Inouye, *Tetrahedron Letters*, **1967**, 2367.

2) Standort: *Yoshida-Shimoadachi-cho, Sakyo-ku, Kyoto*.

3) H. Inouye, S. Ueda, M. Hirabayashi und N. Shimokawa, *Yakugaku Zasshi*, **86**, 943 (1966).

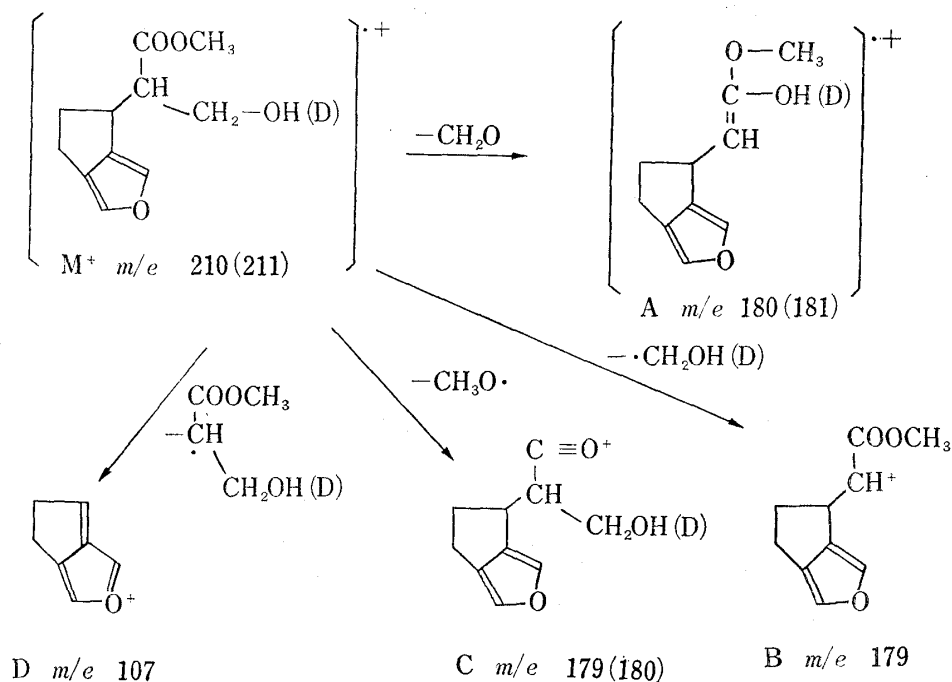
4) H. Inouye, T. Arai und Y. Miyoshi, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **12**, 888 (1964); H. Inouye und K. Fuji, *ibid.*, **12**, 901 (1964).

5) Für das asymmetrische Zentrum 6 des (IV), dessen Konfiguration bisher ungelöst geblieben war, wurde vor kurzem mit Hilfe der NMR-Spektren die S-Konfiguration gefolgert; Vgl. dazu, J.M. Bobbitt, D.E. Kiely, A.Y.-w. Lam und E.I. Snyder, *J. Org. Chem.*, **32**, 1459 (1967).

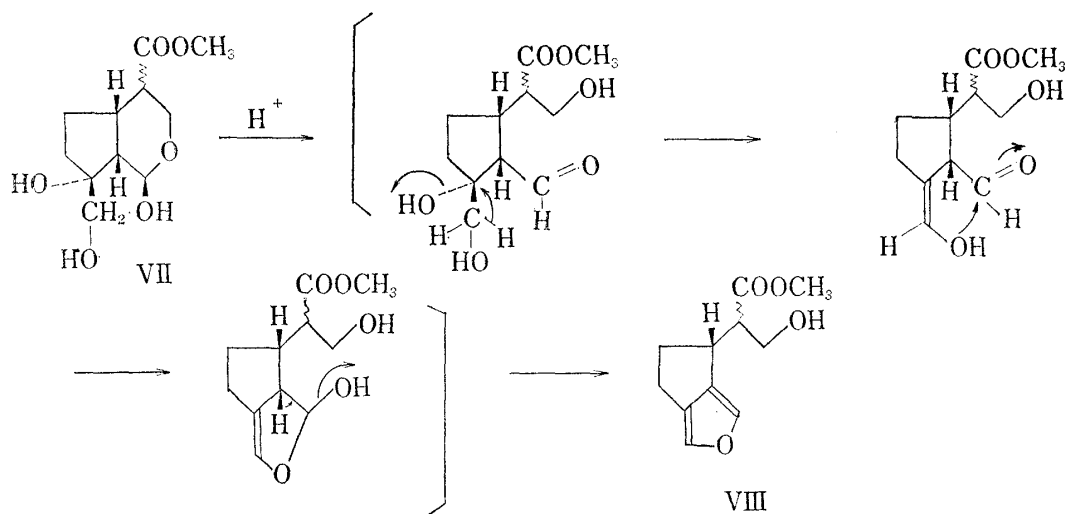
ϵ 3,68) und im IR-Spektrum (KBr) außer den Banden bei 3110 cm^{-1} , 1550 cm^{-1} und 860 cm^{-1} , die für einen Furanring charakteristisch sind, diejenigen bei 3400 cm^{-1} für die Hydroxylgruppe und bei 1730 cm^{-1} für einen Ester. In ihrem NMR-Spektrum treten die beiden Signale der aromatischen Protonen bei $2,87\tau$ und $2,94\tau$ auf, die auch auf das Vorhandensein eines Furanrings in dieser Verbindung hindeuten. Außerdem erscheinen in ihm das Dublett ($J=5\text{ Hz}$) der beiden Protonen am hydroxygruppentragenden C-Atom bei $6,12\tau$ und das Signal des Methins bei $7,45\tau$, indem dabei das erstere den A_2 -Teil und das letztere den X-Teil des A_2X -Systems bilden. Außerdem wird das Singal des Methylesters bei $6,25\tau$ aufgewiesen.

Unter Zugrundelegung der Struktur des Ausgangsmaterials (VII) und der oben erwähnten spektralen Daten können wir folgern, daß dieser Verbindung die Struktur (VIII) zukommt.

Dafür spricht auch das Massenspektrum der Verbindung (VIII), welches einige gut erklärbare Spaltstücke zeigt. So treten in ihm neben dem Molekül-Ion (m/e 210 bestätigt die aus den Analysenzahlen ermittelte Summenformel $C_{11}H_{14}O_4$) Ionen bei m/e 180, 179 und 107, wobei das letztere den Hauptpeak bildet. Die beste Zuordnung dieser Ionen ergibt sich, wenn man annimmt, daß das Molekül-Ion durch McLafferty-Umlagerung das Ion A bei m/e 180 liefert, und daß es weiter durch Ablösung des Radikals $-\dot{C}H_2OH$ bzw. $-CH_3O\cdot$ die Bruchstücke B und C bei m/e 179 und schließlich durch diejenige der Seitenkette als Radikal das Ion D bei m/e 107 ergibt. Mit dieser Zuordnung im Einklang stehend, zeigt das Massenspektrum der mit D_2O aufgearbeiteten Verbindung (VIII) außer dem Molekül-Ion bei m/e 211 das Bruchstück A bei m/e 181 und C bei m/e 180.



Für den Bildungsmechanismus des (VIII) dürfte man dabei wohl das folgende Schema aufstellen:

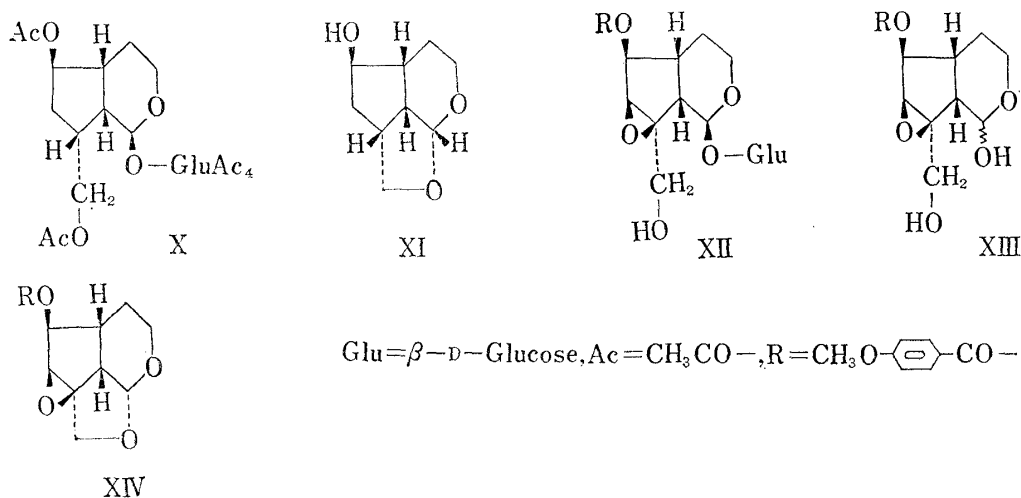


Nun lässt sich die S-Konfiguration am asymmetrischen Zentrum 8 des Hexaacetyl-tetrahydroaucubins A (IX) sowie die entgegengesetzte Konfiguration desselben beim Hexaacetyltetrahydroaucubin B (X) aus der Tatsache ableiten, daß das (X) durch saure Hydrolyse Tetrahydroanhydroaucubigenin (XI) liefert, aber das (IX) dagegen nicht.⁶⁾

So wurde auch für das Catalposid die S-Konfiguration am C-Atom 7 und 8 aufgestellt, da der Dihydrocatalposidmethyläther (XII) bei der Aufarbeitung mit Mineralsäure neben dem entsprechenden Genin (XIII) in kleiner Menge Anhydrokörper (XIV) ergibt.⁷⁾

Folglich ist leicht anzunehmen, daß das Genin (VII) des Tetrahydromonotropin-methylesters bei der gleichen Behandlung das entsprechende Anhydrid ergäbe, wenn dessen C-Atom 8 S-Konfiguration besitzen würde. Da das Genin (VII) aber in Wirklichkeit nur den Furankörper (VIII) liefert, ergibt sich die mit dem Resultat der röntgenographischen Analyse im Einklang stehende Folgerung, daß dieser Stoff—folglich das Monotropin—R-Konfiguration am C-Atom 8 besitzt.

Eine ähnliche, Furan bildende Reaktion wie die Ableitung des (VIII) aus (VII) findet man in der Literaturangabe, wobei sich das β -Methylfuran aus 3,4-Epoxy-3-methylbutanal-diäthylacetal durch Säurebehandlung in guter Ausbeute erhalten läßt.⁸⁾



6) Y. Iwanami, Y. Hotta, T. Kubota, S. Fujise, T. Ishikawa und H. Uda, *Nippon Kagaku Zasshi*, **76**, 77 (1955).

7) J.M. Bobbitt, D.W. Spiggle, S. Mahoob, H. Schmid und W. von Philipsborn, *J. Org. Chem.*, **31**, 500 (1966).

8) J.W. Cornforth, *J. Chem. Soc.*, **1958**, 1310.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Die NMR-Spektren wurden mit einem 60 MHz Varian-Spektrophotometer, Modell A-60, in CDCl_3 mit TMS als internem Standard erhalten. Die Massenspektren wurden durch Hitachi-Massenspektrometer, Modell RMU 6D, aufgenommen.

Katalytische Hydrierung des Dihydromonotropein-methylesters (V)—1,770 g (V) in 100 ccm AcOH nahm bei der katalytischen Hydrierung über 0,8 g PtO_2 im Laufe von 3 Stdn. 1,2 Mole H_2 auf. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. wurde der kristalline Rückstand in CHCl_3 gelöst, an der Silicagelsäule (Mallinckrodt, 100 g) eingeschickt, mit CHCl_3 und dann mit $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (5:1) eluiert. Der Rückstand des $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ -Eluats ergab bei der Umlösung aus einem Gemisch von MeOH und Äther 0,808 g farblose Nadeln (VI) vom Schmp. 140—142°. $[\alpha]_D^{25} -79,5^\circ$ ($c=0,96$, ÄtOH). *Analyse.* $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_{11}\cdot\text{H}_2\text{O}$: Ber. C, 47,88; H, 7,09. Gef. C, 47,91; H, 6,90.

Hydrolyse des Tetrahydromonotropein-methylesters (VI) durch β -Glucosidase (Emulsin aus Aprikosenkernen)—600 mg (VI) wurden in 10 ccm 0,1 N Acetatpufferlösung (pH 4,9) gelöst und mit 15 ccm 1% iger β -Glucosidase-Lösung versetzt. Nach zweitägigem Stehenlassen bei 37° wurde die Lösung mit Äther ausgezogen und das Lösungsmittel abgedampft. Das dabei erhaltene, schwach gelbe Öl wurde der Gegenstromverteilung durch 10 Scheidetrichter mit dem Lösungsmittelsystem $\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ unterworfen. Die Fraktionen, die bei der Papierchromatographie (Toyoroshi, No. 50, n -BuOH/ H_2O , Nachweis durch Besprühung mit verd. KMnO_4 -Lösung) einen einzigen Fleck von R_f 0,30 zeigten, wurden gesammelt und i. Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde mit wenig ÄtOAc warm digeriert und die Lösung wieder i. Vak. eingedampft. Aus dem Rückstand erhielt man dabei nach der Umlösung aus einem Gemisch von MeOH, Äther und n -Hexan 204 mg Aglucon (VII) als farblose Nadelchen vom Schmp. 143—145°. $[\alpha]_D^{25} +8,99^\circ$ ($c=0,93$, ÄtOH). *Analyse.* $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_6$: Ber. C, 53,65; H, 7,37. Gef. C, 53,78; H, 7,62.

Einwirkung von verd. Schwefelsäure auf Aglucon (VII)—220 mg (VII) wurde in 10 ccm 0,5 N H_2SO_4 gelöst, mit 10 ccm Benzol versetzt und bei 65° 2 Stdn. lang umgerührt. Nach dem Abtrennen der Benzolschicht wurde die Wasserschicht noch dreimal mit je 10 ccm Benzol ausgezogen. Die gesammelte Benzollösung wurde mit Glaubersalz getrocknet und i. Vak. eingedampft. Das zurückgebliebene, schwach gelbe Öl ergab bei der Umlösung aus Petroläther und dann aus n -Hexan 37 mg farblose Nadeln (VIII) vom Schmp. 83—85°. *Analyse.* $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_4$: Ber. C, 62,84; H, 6,71. Gef. C, 63,12; H, 6,65.

Anerkennung Der Stiftung zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung vom Japanischen Kulturministerium sind wir für die Unterstützung zu Dank verpflichtet. Wir danken ferner Herrn Dr. K. Hozumi und seinen Mitarbeiterinnen in unserer Fakultät für die Durchführung der Mikroanalysen und Herrn Dr. T. Shingu und Herrn A. Kato in unserer Fakultät für die Aufnahme der NMR- sowie der Massenspektren.