

**Weitere Inhaltsstoffe aus *Pteris inaequalis* BAKER
var. *aequata* (MIQ.) TAGAWA¹⁾**

TAKAO MURAKAMI, MINORU KUDO, SATOSHI TAGUCHI, NOBUTOSHI TANAKA,^{2a)}
YASUHISA SAIKI,^{2b)} und CHIU-MING CHEN^{2c)}

*Pharmazeutisches Institut, Naturwissenschaftliche Universität Tokyo,^{2a)} Department of
Pharmaceutical Sciences, Kobe Gakuin University^{2b)} und Department of
Chemistry, National Tsing Hua University^{2c)}*

(Eingegangen am 29. Juni, 1977)

Die erneute Untersuchung von *Pteris inaequalis* BAKER var. *aequata* (MIQ.) TAGAWA ergab zwei neue Verbindungen, Hydroxymaltol-3-O- β -D-glukosid (I) und 2-Deoxy-D-glukonsäuremethylester (II). I wurde ebenfalls aus *Pteris formosana* BAKER isoliert.

Keywords— γ -pyrone glycoside; sugar derivative; structures; *Pteris inaequalis*; *Pteris formosana*; chemotaxonomy

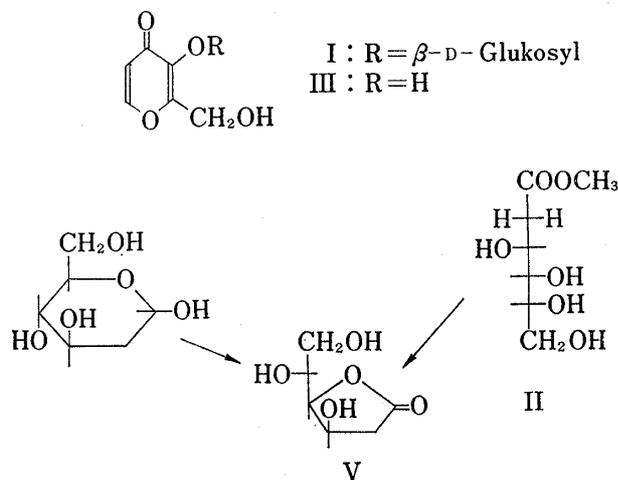
Im Zusammenhang mit der chemotaxonomischen Untersuchungen der Gattung *Pteris* und der verwandten Gattungen (Pteridaceae) haben wir vor kurzer Zeit aus den oberirdischen Teilen von *Pteris inaequalis* BAKER var. *aequata* (MIQ.) TAGAWA 2-Deoxy-D-glukose, 3,6-Anhydro-2-deoxy-D-glukose, 2-Deoxy-3-O-methyl-D-glukose und β -2-Deoxy-D-glukosi dvom β -Sito-sterin, sowie einige Indan-1-on-Derivate, nämlich Pterosin C und Acetylpterisin C isoliert.³⁾ Eine erneute Untersuchung lieferte daneben zwei neue Verbindungen, I und II, deren Strukturen durch spektroskopische und chemische Methoden aufgeklärt werden konnten.

Das Glykosid I wurde in farblosen Nadeln vom Schmp. 148° und $[\alpha]_D^{25} -39.3^\circ$ ($c=2.9$, MeOH) erhalten. Acetylierung von I lieferte das Pentaacetat (I') vom Schmp. 120°. Das kernmagnetische Resonanz (NMR)-Spektrum des Acetats in CDCl₃ zeigt die entsprechenden Signale für die Zuckerprotonen, d.h., δ 3.7 (1H, m), 4.15 (2H, m), 5.2—5.35 (3H, m) und das Massenspektrum (MS) die für peracetylierte Hexoside typischen Fragmentationen, d.h., m/e 331, 271, 211, 169, 109. Die enzymatische Hydrolyse ergab D-Glukose und ein Aglykon (III) vom Schmp. 155° mit der Summenformel C₆H₆O₄, dessen Ultraviolett (UV)-Spektrum in MeOH ein für das γ -Pyron-System charakteristisches Absorptionsmaximum bei 268 nm ($\log \epsilon$ 4.20) zeigt. Das NMR-Spektrum zeigt zwei Dublette (je 1H, $J=6$ Hz) bei δ 8.0 und 6.4 für die olefinischen Protonen und ein Singulett (2H) bei δ 4.6 für die hydroxylierten Methylprotonen. Diese Befunde lassen erkennen, dass es sich bei III um Hydroxymaltol handelt. Diese Struktur wurde durch Vergleich von III mit dem synthetischen Material⁴⁾ identifiziert. Die Verknüpfungsstelle des Zuckers ergibt sich aus der Verschiebung der hydroxylierten Methylprotonen von δ 5.4 bei I nach δ 5.1 im Acetat. Ferner gibt das Aglykon eine positive FeCl₃-Reaktion gegenüber dem negativen Ausfall beim Glykosid I. Das Glykosid I hat dann die Struktur eines Hydroxymaltol-3-O- β -D-glukosid.

Die Substanz II wurde in farblosen Nadeln vom Schmp. 145° und $[\alpha]_D^{25} +4.4^\circ$ ($c=0.7$, MeOH) erhalten. Auf Grund von Massenspektrum und Elementaranalyse wurde die Summenformel C₇H₁₄O₆ ermittelt. Acetylierung von II ergab Tetraacetat (II') vom Schmp. 62°.

- 1) Chemische und chemotaxonomische Untersuchungen der Gattung *Pteris* und der verwandten Gattungen (Pteridaceae) XVII. Mittel., XVI. Mittel.: K. Aoyama, N. Tanaka, N. Suzuki, T. Murakami, Y. Saiki, und C.-M. Chen, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **25**, 2461 (1977).
- 2) Adresse: a) *Funakawara-Machi, Shinjuku-Ku, Tokyo, 162, Japan*; b) *Arise, Igawatani-Machi, Tarumi-Ku, Kobe, 673, Japan*; c) *Kuang Fu Road, Hsinchu, Taiwan, China*.
- 3) T. Murakami, N. Tanaka, T. Tezuka, und C.-M. Chen, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **23**, 1634 (1975).
- 4) I. Ichimoto, K. Fujii, und C. Tatsumi, *J. Agr. Biol. Chem.*, **29**, 325 (1965).

Im NMR-Spektrum von II' finden sich ein Dublett (2H, $J=7$ Hz) bei δ 2.55 für die einem Ester benachbarten Methylenprotonen und ein Singulett (3H) bei δ 3.67 für die Methylesterprotonen. Im sonstigen Bereich ist das Spektrum mit demjenigen der peracetylierten 2-Deoxy-D-glukose (IV) identisch und das enthält zwei Multiplette, d.h., eins (2H) zwischen δ 4.1 und 4.3 für die Methylenprotonen am C-6 von IV sowie ein anderes (3H) zwischen δ 5.0 und 5.7 für die Methinprotonen am C-3, C-4 und C-5 von IV. Diese und Infrarot (IR)-Daten, u.a., eine Ester-carbonyl-Bande bei 1720 cm^{-1} deuten darauf hin, dass es sich bei II um 2-Deoxy-D-glukonsäure-methylester handelt. Durch Hydrolyse mit Alkali ergab II ein öliges γ -Lakton (V) von $[\alpha]_D^{25} +27.8^\circ (c=1.21, \text{MeOH})$, das durch Vergleich mit dem synthetischen Material⁵⁾ aus 2-Deoxy-D-glukose identifiziert wurde. Demnach kommt der Substanz II die Struktur eines 2-Deoxy-D-glukonsäuremethylester zu.



Die oberirdischen Teile von *Pteris formosana* BAKER, die im Dezember 1974 in Kukuan, Taiwan, China gesammelt wurden, enthielten ebenfalls das Glykosid I neben 2-Deoxy-D-glukose, 3,6-Anhydro-2-deoxy-D-glukose und Pterosin B⁶⁾ sowie Pterosin Z.⁷⁾

Experimenteller Teil

Die UV-Spektren wurden mit einem Hitachi-Spektrophotometer EPS-3A, die IR-Spektren mit einem Hitachi-Spektrophotometer Model 215, die NMR-Spektren mit einem Nihon-Denshi-Spektrometer JNM-4H-100 aufgenommen. Zur Aufnahme der Massenspektren diente ein Hitachi-Massenspektrometer RMU-7M mit Direkt-einlasssystem.

Isolierung der Inhaltsstoffe—Die lufttrockenen Pflanzenteile extrahierte man unter Rückfluss mit MeOH. Die erhaltenen Extrakte wurden im Vakuum eingedampft und der Rückstand in 50% MeOH suspendiert und mit Äther geschüttelt. Die MeOH-H₂O-Phase wurde eingedampft und den Rückstand trennte man zunächst durch Säulenchromatographie (Kieselgel) mit CHCl₃ bei zunehmendem MeOH-Zusatz. Die mit CHCl₃-MeOH (8:2) eluierten Fraktionen wurden durch präparative Dünnschichtchromatographie (DC) (Kieselgel GF-254, Laufmittel: CH₃COOC₂H₅, dreimaliges Lauflassen) getrennt. 2 kg oberirdische Teile von *P. inaequalis* BAKER var. *aequata* (MIQ.) TAGAWA, die im Juli 1974 in Satsuma-Oguchi/Kagoshima-Präfektur gesammelt wurden, ergaben 130 mg von I und 170 mg von II. 1 kg oberirdische Teile von *P. formosana* BAKER lieferten 85 mg von I.

Glykosid I—Farblose Nadeln vom Schmp. 148° (aus MeOH). C₁₂H₁₆O₉, Ber. C, 47.37; H, 5.30. Gef. C, 46.99; H, 5.37. UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ) 260 (3.86), IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ 3350, 1642, 1600, NMR (in CD₃OD): δ 6.60 (1H, d, $J=6$ Hz), 8.13 (1H, d, $J=6$ Hz). Pentaacetat (I'): Farblose Nadeln vom Schmp. 120° (aus MeOH). C₂₂H₂₆O₁₄, Ber. C, 51.36; H, 5.09. Gef. C, 51.05; H, 5.41. UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ) 260 (3.86), IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ 1740, 1645, NMR (in CDCl₃): δ 2.02–2.12 (15H), 3.7 (1H, m), 4.15 (2H, m), 5.10 (2H, s), 5.2–5.35 (3H, m), 6.38 (1H, d, $J=6$ Hz), 7.68 (1H, d, $J=6$ Hz), MS: m/e 184, 331, 271, 211, 169, 109.

Hydrolyse von I—Die Hydrolyse erfolgte mit β -Glukosidase in Acetat-Puffer-Lösung (pH 5.6) (40 Stdn, bei 37°). Das nach Abtrennen der β -Glukosidase und Eindampfen erhaltene Hydrolyseprodukt wurde durch präparative DC mit CHCl₃/MeOH (5:1) gereinigt. III (Hydroxymaltol): Farblose Nadeln vom Schmp. 155° (aus MeOH). C₆H₆O₄ (M⁺: 142.0266). UV: $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ) 268 (4.20). IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ 3300, 1645, 1610. NMR (in CD₃OD): δ 4.6 (2H, s), 6.4 (1H, d, $J=6$ Hz), 8.0 (1H, d, $J=6$ Hz).

Substanz II—Farblose Nadeln vom Schmp. 145° (aus MeOH). C₇H₁₄O₆ (M⁺+1: 195). Ber. C, 43.29; H, 7.27. Gef. C, 43.20; H, 7.10. IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹ 3300, 1720. NMR (in CD₃OD): δ 2.55 (2H, d, $J=7$ Hz), 3.67 (3H, s). MS m/e : 195, 163, 145, 127. Tetraacetat (II'): Farblose Nadeln vom Schmp. 62° (aus MeOH). C₁₅H₂₂O₁₀, Ber. C, 49.72; H, 6.12. Gef. C, 49.52; H, 6.00. NMR (in CDCl₃): δ 2.0–2.15

5) M. Bergmann, H. Schotte, und W. Leschinsky, *Chem. Ber.*, **56**, 1053 (1923).

6) M. Kuroyanagi, M. Fukuoka, K. Yoshihira, und S. Natori, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **22**, 2762 (1974).

7) K. Yoshihira, M. Fukuoka, M. Kuroyanagi, und S. Natori, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **19**, 1491 (1971).

(12H), 2.55 (2H, d, $J=7$ Hz), 3.67 (3H, s), 4.1—4.3 (2H, m), 5.0—5.7 (3H, m). MS m/e : 363 ($M^+ + 1$), 331, 289, 229.

Verseifung von II—Die Verseifung erfolgte mit 30% NaOH-Lösung (30 Minuten, unter Rückfluss) und die Reinigung durch präparative DC (Kieselgel, Laufmittel: $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 5: 1). γ -Lakton: Farbloses Öl. $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5$. Ber. C, 44.44; H, 6.22. Gef. C, 44.11; H, 5.97. IR: $\nu_{\text{max}}^{\text{neat}}$ cm^{-1} 3400, 1760. NMR (in CD_3OD): δ 2.4 (1H, d, $J=16$ Hz), 2.9 (1H, dd, $J=16$ Hz, 6 Hz), 3.75 (2H, m), 4.0—4.7 (3H, m). Die Identifizierung erfolgte durch Gaschromatographie (t_R : 18.5) und IR-Vergleich. Zur GC des γ -Laktone benutzte man ein Shimadzu-Gerät GC-1C mit Flammenionisationsdetektor (Trärgas: N_2). Eine Trennkolonne, beladen mit 1.5% SE-30 auf Gaschrom P 60/80. Anfängliche Kolonnentemperatur: 150°. Temperatur steigende Geschwindigkeit: 2°/Min. Trärgas-Geschwindigkeit: 50 ml/Min.

Danksagung Wir danken Herrn Professor W.-Ch. Shieh vom National Chung-Hsing University für die Hilfe beim Sammeln des Pflanzenmaterials.

[Chem. Pharm. Bull.
26(2) 645—649 (1978)]

UDC 547.822.3.04 : 547.466.1.04

Lactams. XII.¹⁾ Improvements in the Synthesis of Ethyl *trans*-5-Ethyl-2-oxo-4-piperidineacetate²⁾

TOZO FUJII, SHIGEYUKI YOSHIFUJI, and MASASHI OHBA

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kanazawa University³⁾

(Received July 4, 1977)

A highly stereoselective, efficient synthetic route to ethyl *trans*-5-ethyl-2-oxo-4-piperidineacetate (**11a**) from 1-benzyl-2,4-dioxo-5-ethylpiperidine (**2**) is described. The steps involved are conversion of **2** into 1-benzyl-5-ethyl-2-oxo-1,2,5,6-tetrahydropyridine (**6**) through the lactam alcohol (**5**), the Michael condensation of **6** with diethyl malonate followed by alkaline hydrolysis, decarboxylation of the resulting *trans*-lactam dicarboxylic acid (**8a**) to the *trans*-lactam acid (**9a**), and debenzoylation of **9a** followed by esterification.

Keywords—functionalized lactams; stereoselective synthesis; NaBH_4 reduction; dehydration; Michael addition; hydrolysis; decarboxylation; debenzoylation; esterification

The 3-ethyl-4-piperidineacetic acid skeleton may be one of the most efficient, common key synthons conceivable for syntheses of a number of structurally related benzoquinolizidine and indoloquinolizidine alkaloids. In our recent synthesis of *dl*-emetine,^{2,4)} *dl*-ankorine,⁴⁾ *dl*-alangicine,⁵⁾ *dl*-dihydrocorynantheol,⁶⁾ and *dl*-dihydrocorynantheine,⁶⁾ we featured the introduction of an adequate phenethyl carbon skeleton onto the nitrogen of the title compound (**11a**),⁷⁾ the appropriate form of this important synthon, with the "lactim ether method"⁸⁾ developed newly. During the course of these alkaloid syntheses, the necessity of securing a substantial amount of the common intermediate **11a** provided the occasion for modifying our previous synthetic route^{9,10)} (**1**→**2**→**3**→**4**→**9a,b**→**10a,b**→**11a,b**).

- 1) Paper XI in this series, T. Fujii, M. Ohba, and S. Yoshifuji, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **25**, 3042 (1977).
- 2) Presented in part at the 40th Meeting of Hokuriku Branch, Pharmaceutical Society of Japan, Kanazawa, June 21, 1975.
- 3) Location: 13-1 Takara-machi, Kanazawa 920, Japan.
- 4) T. Fujii, S. Yoshifuji, and K. Yamada, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 1527.
- 5) T. Fujii, K. Yamada, S. Yoshifuji, S. C. Pakrashi, and E. Ali, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 2553.
- 6) T. Fujii, S. Yoshifuji, and H. Ito, *Heterocycles*, **7**, 149 (1977).
- 7) T. Fujii, S. Yoshifuji, and M. Tai, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **23**, 2094 (1975), and references cited.
- 8) T. Fujii, S. Yoshifuji, and K. Yamada, *Chem. Ind.* (London), **1975**, 177.
- 9) S. Sugawara and T. Fujii, *Pharm. Bull.* (Tokyo), **3**, 47 (1955).
- 10) T. Fujii, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **6**, 591 (1958).