

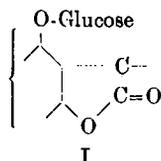
121. Friedhelm Korte: Über neue glykosidische Pflanzeninhaltsstoffe V. Mitteil.*): Zur Konstitution des Gentiopikrins und des Hexahydro-gentiogenin-methyläthers

[Aus der Biochemischen Abteilung des Chemischen Staatsinstitutes der Universität Hamburg]

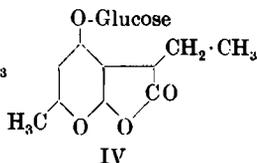
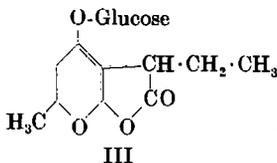
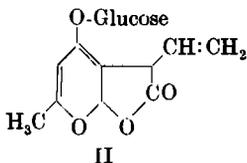
(Eingegangen am 20. März 1954)

Eine von Y. Sakurai vorgeschlagene Formel für das Gentiopikrin wird diskutiert und eine Konstitutionsformel für den Hexahydro-gentiogenin-methyläther aufgestellt.

Nach Abschluß der Konstitutionsaufklärung des Gentiopikrins erhielt ich Kenntnis von einer japanischen Arbeit¹⁾, die sich ebenfalls mit der Konstitutionsbestimmung dieses Bitterstoffes beschäftigt. Die Verfasser kommen dabei zu einer Teilformel (I), die auch die Halbacetalgruppierung enthält, die durch einen Lactonring stabilisiert ist.



In einer Privatmitteilung vom 30. 9. 53 war Herr Dr. Sakurai***) dann so liebenswürdig, mir seinen Vorschlag zur Konstitution des Gentiopikrins mitzuteilen und mich zu ermächtigen, diesen zu diskutieren. Danach nimmt er für das Gentiopikrin (II), das Tetra- (III) und Hexahydroderivat (IV) folgende Formeln an:



Nach Rücksprache und in Übereinstimmung mit Herrn Dr. Sakurai (Tokyo) seien die Formulierungen kurz betrachtet, wobei besonders darauf hingewiesen werden soll, daß die wichtigen Ergebnisse von Y. Asahina²⁾, Y. Sakurai¹⁾ und Mitarbb. die Grundlage für die Konstitutionsaufklärung des Gentiopikrins*) sind. Es besteht aber die Schwierigkeit, diese vorgeschlagenen Strukturen mit den Absorptionen im UV in Einklang zu bringen. Auf Grund der Gesetzmäßigkeiten der UV-Spektren³⁾ ist es nicht möglich, dem Formelbild des Tetrahydro-gentiopikrins (III) eine Absorption von 240 m μ zuzuordnen. Nach der Formel III dürfte keine Absorption oberhalb von 200 m μ außer der C=O-Frequenz nachweisbar sein. Die Unmöglichkeit der Zuordnung der UV-Spektren wäre allein ausreichend, um die obigen Konstitutionsformeln auszuschließen. Hinzu kommt, daß eine solche Formulierung weder

*) IV. Mitteil.: F. Korte, Chem. Ber. 87, 769 [1954]; voranstehend.

**) Herrn Dr. Sakurai möchte ich auch an dieser Stelle herzlich für seine Diskussion und die mir übersandten Vergleichssubstanzen danken.

1) Y. Sakurai u. K. Yoshina, J. pharmac. Soc. Japan 71, 55 [1951].

2) Y. Asahina u. Y. Sakurai, Ber. dtsch. chem. Ges. 72, 1534 [1939].

3) F. Korte, Angew. Chem. 63, 370 [1951].

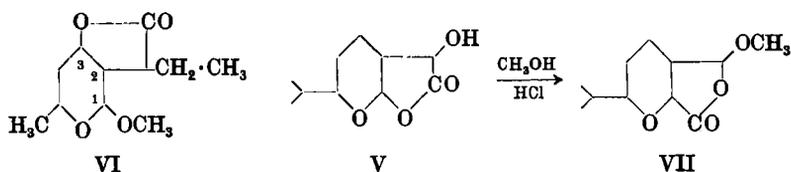
die Dimerisierung zum Gentiogenin, noch das Auftreten der Oxalsäure bei der Ozonisation des Tetrahydro-gentiogenins, noch die Enolreaktion der alkoholischen Tetrahydro-protogentiogenin-Lösung verständlich machen würde. Alle von Sakurai beschriebenen Reaktionen kann man jedoch durch die bereits früher vorgeschlagene Konstitutionsformel erklären*).

Darüber hinaus ist von ihm noch ein Versuch angegeben worden, der sich durch die neue Formulierung leichter deuten läßt. Destilliert man Hexahydro-gentiogenin nach Umsetzen mit Acetanhydrid i. Vak. bei 200°, so erhält man unter Wasserabspaltung ein ungesättigtes Lacton der Formel $C_{10}H_{14}O_3$ mit einer Absorption bei 230 μ . Das zeigt, daß die OH-Gruppe des Lactonringes unter Ausbildung des α,β -ungesättigten γ -Lactons abgespalten ist. Eine solche Reaktion stimmt mit der diskutierten Formel*) gut überein.

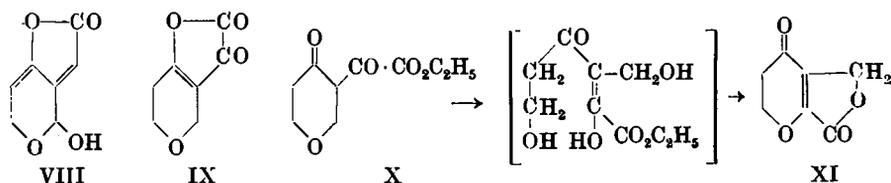
Setzt man Hexahydro-gentiogenin (V) mit 3-proz. methanolischer Salzsäure um, so erhält man eine neutrale Substanz, die beim Verseifen mit wäbr. Salzsäure das Ausgangsprodukt zurückgeben soll. Dieser Befund wird von Sakurai so gedeutet, daß ein Lactonacetal (VI) entsteht. Mit wäbr. Salzsäure soll der Lactonring an C³ des Pyranringes aufgehen, mit dem Halbacetal an C¹ wieder einen Lactonring schließen, und so das alte Molekül zurückbilden.

Es ist jedoch unwahrscheinlich, daß der Lactonring in wäbr. Salzsäure von C³ zum C¹ umklappt, zumal solche γ -Lactone an C³ durchaus beständig sind, wie das Beispiel des Patulins zeigt.

Dem Hexahydro-gentiogenin-methyläther wird daher die Formel VII gegeben. Durch die methanolische Salzsäure öffnet sich der Lactonring. Das dann im Gleichgewicht mit der offenen Form vorliegende Halbacetal schließt unter Wasseraustritt den Pyranring analog der Bildung des Tetrahydro-pyrans aus Pentamethylenglykol und cyclisiert sich zum Halbacetal-Lacton. Diese Formulierung entspricht allen experimentell gefundenen Eigenschaften der Substanz.



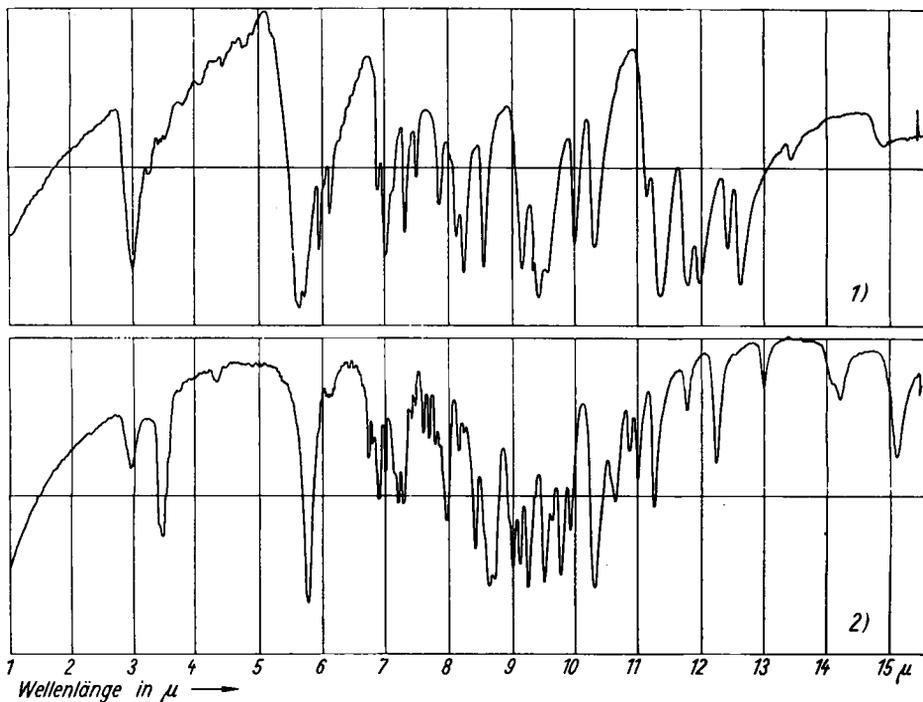
Der Ablauf dieser Reaktion wird belegt durch einen Vergleich mit der Synthese des Isoclavacins⁴⁾. Hier entsteht aus dem Ketoester X in saurem Milieu nicht das dem Patulin VIII entsprechende Ringsystem IX, sondern analog der obigen Formulierung die Verbindung XI.



Über ähnliche Umlagerungen an synthetischen Modellsubstanzen wird in Kürze berichtet werden.

Diese Formulierung wird weiter gestützt durch einen Vergleich des UR-Spektrums des Hexahydro-gentiogenin-methyläthers (VII) mit dem des Patulins und Gentiopikrins.

Herrn Prof. Dr. R. Mecke und Herrn Dr. W. Lüttke, Freiburg i. Br., möchte ich auch an dieser Stelle herzlich für die Aufnahme und Diskussion der UR-Spektren danken.



Abbild. 1. UR-Spektrum des Patulins, in KBr gepreßt

Abbild. 2. UR-Spektrum des Hexahydro-gentiogenin-methyläthers, in KBr gepreßt

Die CO-Frequenzen des Hexahydro-gentiogenin-methyläthers liegen bei 1730 cm^{-1} , die des Gentiopikrins bei 1727 cm^{-1} , die des Patulins dagegen bei 1770 cm^{-1} und 1785 cm^{-1} . Die Lacton-CO-Frequenzen der ersten beiden Verbindungen liegen abnorm tief, und deuten, da sie fast identisch sind, auf weitgehend ähnlichen Bindungscharakter in den betreffenden Gruppen. Der experimentelle Befund wird nun durch die obige Formulierung gut wiedergegeben, da in beiden Fällen Halbacetal-lactone vorliegen, die für die anomal tiefe Frequenzlage des Lacton-CO verantwortlich gemacht werden müssen. In keinem Fall läßt die Sakuraische Formel die Lage der CO-Bande verstehen. In dem Patulin*), das ja ein γ -Ringlacton am C³ des Pyranringes darstellt, liegt die CO-Frequenz bei 1770 cm^{-1} und 1785 cm^{-1} . Das japanische

*) Herrn Prof. Dr. A. Albert, Australian National University Canberra, danke ich sehr herzlich für die freundliche Überlassung einer Patulinprobe.

Formelbild des Methyläthers des Hexahydro-gentiogenins würde nun einem tetrahydrierten Patulin entsprechen. Die CO-Frequenz solcher gesättigter Lactone liegt bei 1780 cm^{-1} oder höher, so daß neben den chemischen Daten auch die UR-Untersuchung die angenommene Formulierung stützt⁴⁾. Dadurch ist gezeigt, daß die von Sakurai und Mitarbb. vorgeschlagene Formulierung zwar in wesentlichen Zügen den experimentellen Befunden entspricht, jedoch geringfügig zu ändern ist. Dies liegt sicher daran, daß es den japanischen Autoren zur Zeit der Bearbeitung dieses Problems nicht möglich war, optische Untersuchungen zur Konstitutionsermittlung heranzuziehen. Da Sakurai und Mitarbb. aber auf Grund ähnlicher chemischer Abbaureaktionen zu dem gleichen Grundskelett kommen, darf dieses bereits durch unabhängige Arbeiten als bestätigt angesehen werden.

Herrn Prof. Dr. R. Tschesche danke ich auch an dieser Stelle für sein Interesse, der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit.

Beschreibung der Versuche

Hexahydro-gentiogenin (V): 1 g Gentiopikrin werden mit Palladium-Tierkohle oder Platinoxyd in 20 ccm Wasser gelöst und hydriert. Dabei werden in 15 Min. etwa 110 ccm (entspr. 2 Moll. H_2) aufgenommen. Die Wasserstoffabsorption wird nun ganz langsam und steht nach etwa 20 Stdn. nach weiterer Aufnahme von etwa 65 ccm (entspr. 1 Mol. H_2) still. Extrahiert man nun die Lösung mit Chloroform und dampft das Lösungsmittel i. Vak. ab, so erhält man einen festen Rückstand. Dieser wird nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äther kristallin und schmilzt dann bei 140° . Ausb. 200 mg. Leicht löslich in Alkohol, Chloroform, schwerer in Äther. Mit *p*-Nitrophenylhydrazon bildet sich kein Kondensationsprodukt.

$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (200.2) Ber. C 59.97 H 8.06

Gef. C 59.81 H 7.97 Mol.-Gew. 220 (Rast), 195 (Titr.)

Hexahydro-gentiogenin-methyläther (VII): In eine Lösung von 1 g Hexahydro-gentiogenin in 50 ccm Methanol wird 1.5 g Chlorwasserstoff eingeleitet. Nach 24stdg. Aufbewahren bei Zimmertemperatur wird der Chlorwasserstoff durch Silbercarbonat ausgefällt und die Lösung i. Vak. zur Trockne gedampft. Nach Umkristallisation des Rückstandes aus Äthylacetat-Petroläther erhält man 200 mg einer farblosen krist. Substanz; Schmp. $110\text{--}113^\circ$. α_D in Chloroform: $+208^\circ$.

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_4$ (214.3) Ber. C 61.68 H 8.41 OCH_3 14.48

Gef. C 61.40 H 8.63 OCH_3 14.25 Mol.-Gew. 225 (Rast)

⁴⁾ Vergl. F. Grove, J. chem. Soc. [London] 1951, 883.