

Über die chemische Konstitution des Lactucopikrins

Von

H. Mielh und G. Högenauer

Aus dem Analytischen und dem Organisch-chemischen Institut der Universität
Wien

(Eingegangen am 3. Mai 1960)

Es wird entschieden, welche der beiden OH-Gruppen des Lactucins im Lactucopikrin verestert ist und damit eine Strukturformel für diesen Bitterstoff vorgeschlagen.

Der Bitterstoff Lactucopikrin kommt neben Lactucin in zungenblütigen Korbblütlern (Fam. Compositae, Unterfam. Liguliflorae) vor. So konnten Zinke und Holzer^{1, 2} beide Bitterstoffe in großer Reinheit aus dem Milchsaft der Zichorie isolieren. Sie zeigten auch die enge Verwandtschaft des Lactucopikrins mit dem Lactucin. Lactucopikrin besitzt ebenso wie das Lactucin drei Doppelbindungen, zwei Hydroxylgruppen, einen Lactonring und eine Ketogruppe. Bei der Pyrolyse des Lactucopikrins entstand p-Hydroxyphenylelessigsäure, und die alkalische Verseifung des Hexahydrolactucopikrins lieferte als Bruchstück Hexahydrolactucinsäure. Damit wurde gezeigt, daß das Lactucopikrin ein mit p-Hydroxyphenylelessigsäure einfach verestertes Lactucin darstellt. Da damals die Konstitutionsformel des Lactucins noch nicht bekannt war, mußte es bei dieser Erkenntnis bleiben.

Inzwischen konnte auf verschiedenen Wegen die in Formel I wiedergegebene Konstitution des Lactucins ermittelt werden^{3, 4}. Da das Lactucin zwei Hydroxylgruppen besitzt, eine primäre und eine sekundäre, fragt es sich nun, welche von beiden im Lactucopikrin verestert ist.

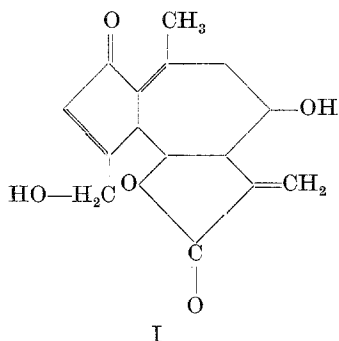
¹ A. Zinke und K. Holzer, Mh. Chem. **84**, 212 (1953).

² K. Holzer und A. Zinke, Mh. Chem. **84**, 901 (1953).

³ L. Dolejš, M. Soucek, M. Horák, V. Herout und F. Šorm, Chem. and Ind. [London] **1958**, 530.

⁴ D. H. R. Barton und C. R. Narayanan, J. Chem. Soc. [London] **1958**, 963.

Wegen der Unbeständigkeit des Lactucopikrins gegen Laugen oder bei Oxydationsreaktionen führten wir es in das Hexahydroderivat über. Wie erwartet, zeigte das IR-Spektrum dieser Verbindung eine Lactonbande (1780 cm^{-1}), eine von der Esterbindung herrührende Bande (1737 cm^{-1}) und eine OH-Bande bei 3600 cm^{-1} .



Ob nun die primäre OH-Gruppe im Lactucopikrin substituiert ist oder nicht, sollte man bei dem Versuch, sie zu einer Säure mit gleicher C-Anzahl zu oxydieren, erkennen. Dieser Weg ist aber nicht gangbar, denn schon das Hexahydro lactucin reagiert bei Oxydationsversuchen eher mit einer sekundären als mit der primären OH-Gruppe. Stärkere Oxydationsmittel zerschlagen das gesamte Molekül und führen zu Polycarbonsäuren.

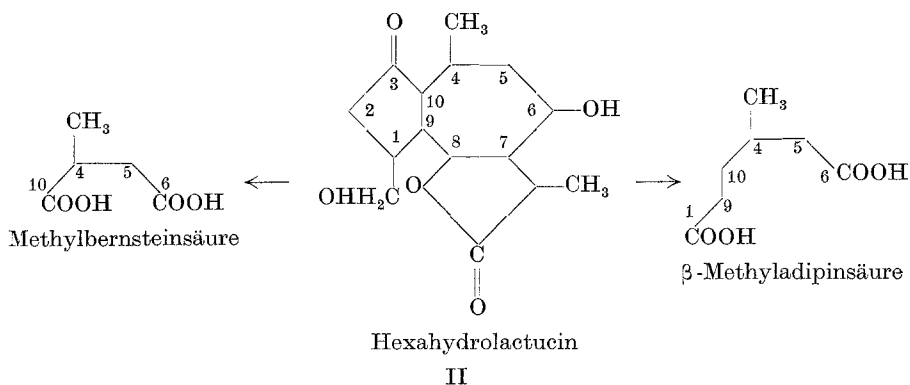
Die primäre OH-Gruppe des Hexahydro lactucins läßt sich aber durch Umsetzen des Tosylderivates mit Kaliumjodid (Methode nach *Oldham* und *Rutherford*⁵) gut erfassen. Das dabei entstehende Jodid liefert dann bei der Behandlung mit Silbernitrat Silberjodid, das zur Auswaage gelangt. Hexahydro lactucin gab bei diesem Test eine stark positive Reaktion, die von Hexahydro lactucopikrin fiel dagegen negativ aus. Danach ist also im Hexahydro lactucopikrin die primäre OH-Gruppe mit der p-Hydroxyphenylessigsäure verestert.

Dieser Befund wurde durch die Ergebnisse des oxydativen Abbaues mit Kaliumpermanganat bestätigt. Aus Hexahydro lactucin entsteht dabei unter anderem Methylbernsteinsäure⁶ und geringe Mengen von Methylmalonsäure und β -Methyladipinsäure. Wenn man die Formel I für das Lactucin akzeptiert, kann die Methylbernsteinsäure im Wesentlichen nur aus den C-Atomen 10 (Carboxylgruppe), 4 (Träger der Methylgruppe), 5 und 6 (Carboxylgruppe) entstehen. Die Methyladipinsäure

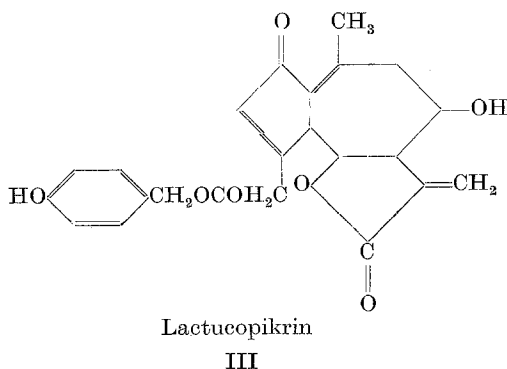
⁵ *J. W. H. Oldham* und *J. K. Rutherford*, *J. Amer. Chem. Soc.* **54**, 366 (1932). Siehe auch *R. S. Tipson*, *Adv. Carbohydrate Chem.* **8**, 181 (1953).

⁶ *F. Wessely*, *R. Lorenz* und *H. Kuhn*, *Mh. Chem.* **82**, 322 (1951).

wird sich aus den C-Atomen 1 (Carboxylgruppe), 9, 10, 4 (Träger der Methylgruppe), 5 und 6 (Carboxylgruppe) bilden. Eigentlich wäre ja eine β -Methylpimelinsäure zu erwarten; offenbar wird diese aber in Analogie zum oxydativen Abbau z. B. der α -Carboxy- β -methylglutarsäure zur Methylbernsteinsäure⁷ um ein C-Atom verkürzt.



Eine Blockierung beider OH-Gruppen müßte also sowohl die Bildung der Methylbernsteinsäure als auch der Methyladipinsäure verhindern. Das trifft zu; bei der Oxydation von Diacetyl-hexahydrolactucin oder Ditosyl-hexahydrolactucopikrin entsteht keine der beiden Säuren. Eine Substitution der sekundären OH-Gruppe allein würde ebenfalls die Bildung beider Säuren hemmen; die Veresterung der primären OH-Gruppe hätte dagegen keinen Einfluß auf die Entstehung der Methylbernsteinsäure. Hexahydrolactucopikrin gibt nun nach der Oxydation mit Kaliumpermanganat Methylbernsteinsäure, aber keine Methyladipinsäure. Danach kommt dem Lactucopikrin die Formel III zu.



⁷ M. Holub, N. Herout und F. Šorm, Coll. Czechoslov. Chem. Commun. **23**, 1307 (1958).

Experimenteller Teil

Hexahydrolactucopikrin (Schmp. 102—104°)^{1, 2}, Hexahydrolactucin (Schmp. 191°)⁶ und Diacetylhexahydrolactucin (Schmp. 165—166°) wurden auf die früher beschriebene Art hergestellt.

Oxydation von Hexahydrolactucin mit CrO₃ in Pyridin: 0,3 g Hexahydrolactucin wurden mit 3 ml absolutem Pyridin gelöst und in ein Gemisch aus 0,3 g CrO₃ in 3 ml Pyridin eingetragen. Nachdem die Mischung einen Tag bei Zimmertemp. reagierte, wurde sie mit 50 ml Wasser vermischt und danach mit einem Benzol-Äthergemisch 1:1 ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Abdampfen des Lösungsmittels wurde das Produkt aus Benzol-Cyclohexan umkristallisiert. Das so erhaltene Diketon zeigte im IR-Spektrum (Kaliumchlorid) Bande bei 1712 cm⁻¹ (7-Ringketon), 1736 cm⁻¹ (5-Ringketon), 1776 cm⁻¹ (γ-Lacton) und 3400 cm⁻¹ (OH-Gruppe) auf. Analysenwerte für das Diketon:

C₁₅H₂₆O₅. Ber. C 64,25, H 7,18. Gef. C 64,44, H 7,21.

Tosylierung von Hexahydrolactucin bzw. Hexahydrolactucopikrin und Umsetzen des Esters mit KJ: Etwa 0,2 mMole der hydrierten Bitterstoffe wurden in 1 ml absol. Pyridin gelöst, mit 0,5 mMolen p-Toluolsulfosäurechlorid in 3 ml Pyridin gemischt und 12 Stdn. stehen gelassen. Dann wurde mit 10 ml H₂O versetzt, 10 Min. auf 50° erwärmt und 5 Stdn. stehen gelassen. Die Tosylverbindung fiel in amorpher Form aus. Sie wurde nochmals in Pyridin gelöst und wieder mit H₂O behandelt. Den neuerlich ausgefallenen Tosylester trocknete man im Vak. Das so erhaltene Produkt wurde in 5 ml trockenem Aceton gelöst, mit 3 mMolen KJ versetzt und in einem Bombenrohr eingeschmolzen. Nun erhitzte man das Gemisch 2 Stdn. lang auf 100°. Nach dem Abfiltrieren wurde mit H₂O eine amorphe Substanz ausgefällt, diese mehrmals mit H₂O gewaschen, in Aceton gelöst und neuerlich gefällt. Das so erhaltene Produkt löste man in 5 ml Acetonitril, fügte 3 mMole AgNO₃ hinzu und erhitzte im Bombenrohr 12 Stdn. lang auf 100°. Danach wurde das ausgeschiedene AgJ abfiltriert, mit NH₃ und HNO₃ gewaschen und gewogen.

KMnO₄-Abbau von Hexahydrolactucin, Hexahydrolactucopikrin, Hexahydrolactucinindiacetat usw.: 2 mMole Substanz und 30 mMole KMnO₄ wurden in 50 ml Aceton gelöst und 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Überschüssiges KMnO₄ wurde mit Ameisensäure zerstört, der durch Filtration abgetrennte Braunstein in H₂O suspendiert, mit SO₂ reduziert und die Lösung mit Äther extrahiert. Nach Vereinigung der Aceton- und der Ätherlösung wurden die Lösungsmittel abgedampft und die Säuren über die Natriumsalze vorgereinigt. Die durch Ansäuern und Ätherextraktion wiedererhaltenen Säuren wurden dann direkt hochvoltektrophoretisch und papierchromatographisch untersucht. Das Verhalten bei der Elektrophorese wird dabei überwiegend durch den Abstand zwischen den beiden Carboxylgruppen⁷, das Verhalten bei der Papierchromatographie durch die Anzahl der Kohlenstoffatome, also auch durch die Verzweigungen, bestimmt.

Hochvoltektrophorese: Diese erfolgte in einem Essigsäure-Pyridinpuffer (5,5 ml Eisessig und 2,5 ml Pyridin in 200 ml dest. Wasser) bei einem Spannungsgefälle von 40—50 V/cm⁸.

⁸ H. Michl und G. Högenauer, J. Chromatogr. 2, 380 (1959).

Papierchromatographie: Es wurden mit geringen Abänderungen die von Kalbe⁹ für die Untersuchung von verzweigten Dicarbonsäuren empfohlenen Systeme verwendet. Zur Identifizierung der β -Methyladipinsäure eignete sich z. B. ein Gemisch von Xylol-Phenol-Ameisensäure 7:5:1 (v/v/v), das mit Wasser vorsichtig gesättigt wurde. Normalerweise wurde nach der ersten Entwicklung getrocknet und nochmals entwickelt. Nach einmaliger Entwicklung fand man folgende R_F -Werte:

Adipinsäure	0,43
Bernsteinsäure	0,22
α,α' -Dimethyladipinsäure	0,64
Glutarsäure	0,34
β -Methyladipinsäure	0,51
Methylbernsteinsäure	0,33
Pimelinsäure	0,54

Zur Trennung der Methylbernsteinsäure von den anderen bei der Oxydation gebildeten Säuren eignete sich n-Propanol oder Isopropanol — 3 n Ammoniak 3:1, die Entwicklung wurde 3- bis 4mal wiederholt.

Nachweis der Dicarbonsäuren auf dem Filtrierpapier:

1 g Glucose, 1 ml Anilin werden in 50 ml n-Butanol-Alkohol-Wasser (6:2:2) gelöst¹⁰ und nach Verwendung von basischen Verteilungsmitteln vor Gebrauch mit Essigsäure im Verhältnis 5:1 gemischt. Nach dem Besprühen trocknet man und erhitzt auf 110°.

Methylbernsteinsäure:

Durch oftmaliges Wiederholen der Papierelektrophorese auf breiteren Streifen und Eluieren der ausgeschnittenen Zonen konnten nach Hochvakuumdestillation mehrere mg Methylbernsteinsäure (Schmp. 109°) isoliert werden.

β -Methyladipinsäure:

Auf die gleiche Weise ließ sich aus oxydierter Hexahydrolactucinsäure eine sehr geringe Menge dieser Verbindung (Schmp. 80°) erhalten.

Die IR-Spektren wurden von Herrn Dr. J. Derkosch aufgenommen und gedeutet; die CH-Bestimmungen führte Herr Doz. Dr. G. Kainz durch.

Herr Prof. Dr. A. Zinke, Vorstand des Institutes für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Graz, ermöglichte uns diese Arbeit durch die großzügige Überlassung von Lactucopikrin.

Dem Vorstand des Organisch-chemischen Institutes der Universität Wien, Herrn Prof. Dr. F. Wessely, möchten wir an dieser Stelle herzlichst für seine vielen Anregungen und sein förderndes Interesse danken.

⁹ H. Kalbe, Z. physiol. Chem. **297**, 19 (1954).

¹⁰ H. Schwepppe, zitiert nach F. Cramer, Papierchromatographie, Weinheim 1958, S. 156.