

ÜBER DIE STRUKTUR DES MONOTROPEINS

Hiroyuki Inouye, Toshio Arai, Yukiko Miyoshi und Yoshihito Yaoi

Pharmazeutische Fakultät der Universität Kyoto

Sakyo-ku, Kyoto, Japan

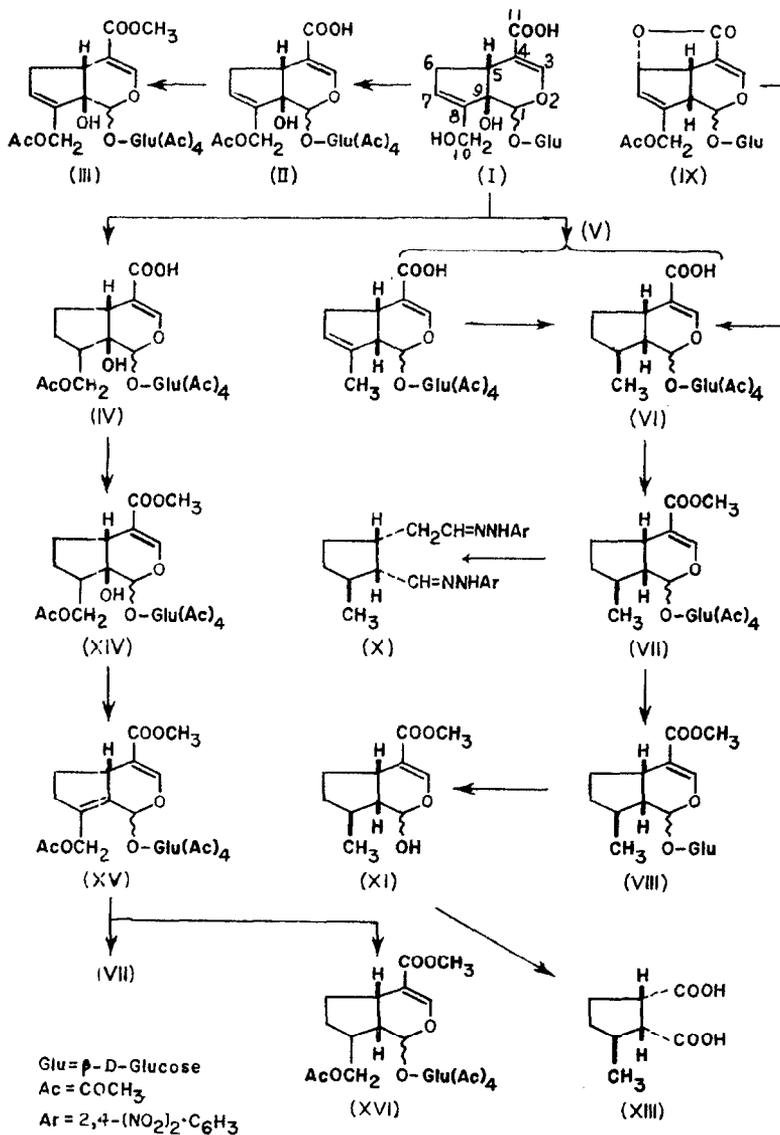
(Received 2 April 1963)

MONOTROPEIN wurde erstmals im Jahre 1923 von M. Bridel¹ aus Monotropa hypopithys L. europäischer Herkunft isoliert. Nach ihm handelt es sich um ein Glucosid vom Schmp. 175 (Zers.) und $[\alpha]_D^{20} -130,4^{\circ}$ (H₂O), das mit Mineralsäure oder Emulsin eine eigentümliche blaue Färbung gibt. Weitere wichtige Untersuchungen über Monotropein (I) scheinen seither nicht publiziert worden zu sein, ausser einigen etwa über sein papierchromatographisches Verhalten².

Dieses Glucosid haben wir nun auch aus allen untersuchten Arten der Pyrolaceae-Pflanzen, die in Japan heimisch sind, gewonnen, einschliesslich die Gattungen Pyrola, Chimaphila, Monotropastrum und Monotropa (darunter auch M. Hypopithys L.). Monotropein (I) bildet sich beim Umlösen aus Wasser in feinen Nadeln vom Schmp. 170-173^o (Zers.) mit einem $[\alpha]_D^{20} -127,7^{\circ}$ (H₂O). Für es trifft die Summenformel C₁₆H₂₂O₁₁·H₂O zu. Wie bereits Bridel mitgeteilt hat, zeigt (I) beim Erwärmen mit verd. Mineralsäure eine blaue Farbreaktion und bildet bei längerer Reaktionsdauer dunkel gefärbten Niederschlag. Auch bei der Einwirkung von Emulsin beobachtet man weiter eine violette Farbreaktion und darauffolgende Niederschlagbildung. Während sich das unveränderte Aglykon so noch nicht fassen lässt, wird die d-Glucose aus den beiden Hydrolysaten als Glucosazon sowie Glucosotriazol und papierchromatographisch nachgewiesen.

(I) hat einen sauren Charakter und zeigt im IR. Banden bei 2800-2500, 1700, 1675, 1645 und 1615 cm⁻¹. Die ersten drei Banden fehlen aber im IR. des

Formelschema



Natrium-Salzes von (I), woraus hervorgeht, dass diese einer Carboxylgruppe zuzuordnen sind. Die negative normale Rotationsdispersionskurve von (I) schliesst ferner die Annahme aus, dass (I) ausser der Carboxylgruppe noch eine Carbonylgruppe enthält. Die Absorption bei $235 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon 3,98$) im UV., die starke Bande bei 1645 cm^{-1} im IR., sowie der Befund, dass eine der beiden Doppelbindungen gegen die katalytische Hydrierung mit Pd-Kohle stark widersteht, lassen folgern, dass diese Carboxylgruppe mit der Enol-Doppelbindung in Konjugierung steht³. In (I) liegen weder Methoxyl- und Acetoxyl- noch $\text{CH}_3(\text{C})$ -Gruppen vor. Die Acetylierung von (I) führt zum Pentaacetat (II), $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_{16}$ vom Schmp. $173\text{--}174,5^\circ$ und $[\alpha]_{\text{D}}^{18} -82,5^\circ$ (EtOH) in quantitativer Ausbeute. Demnach enthält der Genenteil von (I) eine prim. oder sek. Hydroxylgruppe. Der Pentaacetatmethylester (III), $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{O}_{16}$ vom Schmp. $147\text{--}148^\circ$ $[\alpha]_{\text{D}}^{18} -76,2^\circ$ (EtOH), der sich durch Methylierung von (II) oder auch durch Methylierung von (I) und darauffolgende Acetylierung erhalten lässt, zeigt noch im IR. die Bande bei 3520 cm^{-1} , die die Anwesenheit einer tert. Hydroxylgruppe anzeigt. (I) nimmt bei der katalytischen Hydrierung mit Pd-Kohle in Ethanol oder Eisessig 2,5-3,0 Mole Wasserstoff auf. Das dabei erhaltene Hydrierungsproduktgemisch liefert bei der Acetylierung ein Acetat (IV) vom Schmp. $154\text{--}156^\circ$ und $[\alpha]_{\text{D}}^{18} -73,7^\circ$ (EtOH), sowie ein anderes (V) vom Schmp. $175\text{--}178^\circ$ und $[\alpha]_{\text{D}}^{15} -64,0^\circ$ (EtOH). (IV), $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_{16}$ hat 5 Acetylgruppen, dagegen keine $\text{CH}_3(\text{C})$ -Gruppe. Es zeigt weiter im UV. max. Absorption bei $232 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon 4,12$) und im IR. noch die Bande der tert. Hydroxylgruppe bei 3520 cm^{-1} . (IV) stellt so das Acetat des einfach hydrierten Produktes von (I) dar.

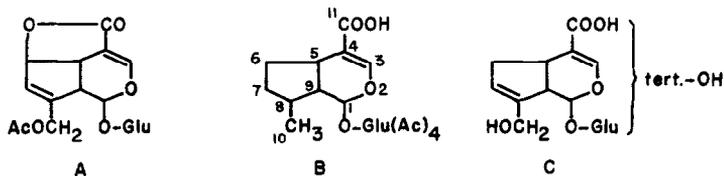
Im Kernresonanzspektrum⁴ des Methylesters von (V) findet man das Signal des Allylmethyl-Protons bei $\tau=8,20$ und das Dublett des $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-\text{CH}_3$ mit Zentrum bei $\tau=9,0$, deren Intensität im Verhältnis von etwa 3:1 steht. Daraus geht hervor, dass es sich bei (V) um ein Gemisch der beiden Substanzen handelt und dass die isolierte Doppelbindung von (I), die katalytische Hydrierung, selbst nachdem die Hydroxylgruppen die Hydrogenolyse erlitten haben, grösstenteils unangegriffen überlebt. Die nochmalige katalytische Hydrierung von (V) mit Pd-Kohle in Ethanol liefert

jedoch (VI), $C_{24}H_{32}O_{13}$ vom Schmp. 185-186° und $(\alpha)_D^{18} -86,6^\circ$ (EtOH), die sich ferner mit Diazomethan Methylester (VII), $C_{25}H_{34}O_{13}$ vom Schmp. 114-116° und $(\alpha)_D^{27} -75,6^\circ$ (EtOH) ergibt. Im NMR-Spektrum von (VII) erscheint das Signal von $\begin{array}{c} \text{---} \text{C} \text{---} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{H} \end{array}$ bei $\tau=8,95$, fehlt aber die Resonanz bei $\tau=8,20$. (VI) hat 4 Acetylgruppen und zeigt im UV. Absorption bei 232 μ (loge 4,05), dagegen keine Bande der tert. Hydroxylgruppe. Aus diesen Tatsachen ergibt sich, dass es sich bei (VI) um das Bisdesoxydihydrimonotropeintetraacetat handelt, indem es aus (I) durch die Hydrogenolyse der beiden Hydroxylgruppen und die Hydrierung der isolierten Doppelbindung entstand. Der Befund, dass diese Hydrierungsprodukte (IV) und (VI) im UV. Absorption bei 232 μ zeigen, stützt auch, wie oben erwähnt, die Anwesenheit der schwer reduzierbaren Doppelbindung in (I), die mit der Carboxylgruppe in Konjugierung steht. (VII) lässt sich durch Natriummethylat zu (VIII), $C_{17}H_{26}O_9$ vom Schmp. 151-153° und $(\alpha)_D^{22} -88,7^\circ$ (EtOH) deacetylieren.

Da das hier gewonnene (VI) mit einem von Briggs und Cain⁵, sowie von Grimshaw⁶ berichteten Hydrierungsprodukt des Acetats von Asperulosid (IX) in seinen Eigenschaften übereinzustimmen schien, haben wir von (IX) ausgehend, welches sich aus Daphniphyllum macropodum Miquel⁷ gewinnen liess, dieses Hydrierungsprodukt und dessen Methylester und Deacetylmethylester hergestellt, die sich je mit (VI), (VII), und (VIII) durch Mischprobe und IR. als identisch erwiesen. Aus diesen Befunden wurde es zum ersten Mal klargemacht, dass (I) dasselbe Skelett wie (IX) hat. Auf Grund der von Grimshaw⁶ für Asperulosid (IX) und die Verbindung (VI) vorgeschlagenen Formeln A bzw. B sollte so dem Monotropein (I) die Formel C zugeteilt werden, die mit keiner der oben erwähnten Tatsachen im Widerspruch steht.

Zur Bestätigung dieser Formel C des Monotropeins (I) ist es aber noch notwendig, die Verbindung (VI) näher zu studieren und der Formel B einen sicheren Grund zu geben, da diese Formel A und B noch eines endgültigen chemischen Beweises zu bedürfen scheinen, indem sie besonders in Analogie mit Aucubin⁸ vorgeschlagen

worden sind. So haben wir nach Briggs und Mitarb.⁵ aus dem Hydrolysat von (VI) Bis-2,4-dinitrophenylhydrazon (X), $C_{21}H_{22}N_8O_8$ vom Schmp. 216-218° und $^{17}_D-22,5^\circ$ ($CHCl_3$) hergestellt⁹. (X) zeigt im UV. die für das 2,4-



Dinitrophenylhydrazon des gesättigten Aldehyds charakteristische Absorption bei 355 $m\mu$ ($\log \epsilon$ 4,63) und scheint mit dem Bis-2,4-dinitrophenylhydrazon, welches Djerassi et al¹⁰ aus dem 10-Desoxy-7,8-dihydrogenipin, einem Hydrierungsprodukt von Genipin, hergestellt haben, fast identisch zu sein. Wenn das der Fall wäre, so müsste das Aglykon von (VIII) 10-Desoxy-7,8-dihydrogenipin (XII) sein. In Wirklichkeit liess sich aber das Aglykon (XI), welches durch die Einwirkung von Emulsin auf (VIII) gewonnen wurde, beim Impfen von (XII)¹¹ nicht kristallisieren. Ferner sind die IR.-Spektren ($CHCl_3$) der beiden auch verschiedenartig.

Wir studierten so den Ozonabbau von (XI), wobei eine Säure (XIII), $C_8H_{12}O_4$ vom Schmp. 126-128° und $[\alpha]_D^{16} + 66,0^\circ$ ($CHCl_3$) erhalten wurde. Durch die Tatsache, dass die IR.-Spektren des Dimethylesters und des Anhydrids dieser Säure mit denen der synthetisch hergestellten rac. cis-trans-3-Methylcyclopentan-1,2-dicarbonsäure¹² sich deckend übereinstimmen, wurde sie als cis-Nepetsäure identifiziert, die McElvain und Mitarb.¹³ aus Nepetalacton abgeleitet haben.

Die Tatsache, dass sich diese Säure als Abbauprodukt erhalten liess, hat zum ersten Mal das Vorliegen eines Cyclopentangerüsts in der Struktur von (I) und (IX) und darüberhinaus zusammen mit den oben erwähnten Daten die Richtigkeit

der Formeln A, B und C erwiesen¹⁴.

Für die Stellung der tert. OH-Gruppe bleiben auf Grund der Formel B nur zwei Möglichkeiten (am C-Atom 5 oder 9) übrig. Zur Beantwortung dieser Frage dient das (IV). Der Methylester (XIV), $C_{27}H_{36}O_{16}$ vom Schmp. 122-124° und $[\alpha]_D^{13} -69,7^\circ$ (EtOH), welcher sich durch Methylierung von (IV) mit Diazomethan ergibt, liefert bei der Wasserabspaltung mittels $KHSO_4$ in Eisessig eine Anhydroverbindung (XV), $C_{27}H_{34}O_{15}$ vom Schmp. 133-134,5° und $[\alpha]_D^{25} +21,8^\circ$ (EtOH). Im UV. besitzt diese Verbindung ein Maximum bei 234 $m\mu$, ($\log \epsilon 4,08$), woraus man sieht, dass die neu ausgebildete Doppelbindung mit einem anderen Chromophor nicht in Konjugierung steht. Dieser Anhydrokörper ergibt ferner bei der katalytischen Hydrierung mit Pd-Kohle in Ethanol (VII) und eine andere Substanz (XVI), $C_{27}H_{36}O_{15}$ vom Schmp. 132-134° und $[\alpha]_D^{25} -143,5^\circ$ (EtOH), die nach ihrer Zusammensetzung das einfach hydrierte Produkt von (XV) darstellen sollte. Die Entstehung von (VII) lässt annehmen, dass die Acetoxygruppe des Geninteils von (XV) zu der durch die Wasserabspaltung neu ausgebildeten Doppelbindung in Allylstellung steht. Auch unter Berücksichtigung der UV.-Spektren von (XV) führt diese Annahme zu der Folgerung, dass der Anhydrokörper die Struktur (XV) hat und dass somit die tert. OH-Gruppe von (I) 9-ständig ist.

Nun kommen wir auf die Stereochemie von Monotropein (I) zu sprechen. Der Genenteil des (I) hat 3 Asymmetrie-Zentren. Die cis-Verknüpfung des Cyclopentan- und des Pyran-Rings findet darin eine Bestätigung, dass sich die oben erwähnte cis-Nepetsäure (XIII) beim Ozonabbau von (XI) erhalten lässt, deren absolute Konfigurationsformel im Schema dargestellt wurde. Da es sehr unwahrscheinlich ist, dass sich die Konfiguration der Zentren 5 und 9 bei der katalytischen Hydrierung verändert, lässt sich somit für Monotropein die im Formelschema angeführte absolute Stereoformel (I) ableiten. Dementsprechend sollte dem Asperulosid die Stereoformel (IX) zugeschrieben werden, wobei die Konfiguration des asymmetrischen Zentrums 6 mit Hilfe von Dreiding-Stereomodellen als wahrscheinlich gegeben worden ist. Die Versuche über die Konfiguration am

asymmetrischen Zentrum 1 sind im Gange.

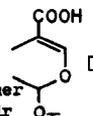
Die β -Konfiguration des anomeren Zentrums der d-Glucose liegt nahe aus der leichten Abspaltung der Glucosidbindung durch Emulsin.

Die entgegengesetzte Konfiguration der Methylgruppe von (VI) zu der von (XII) kommt wahrscheinlicherweise daraus, dass die Absättigung der isolierten Doppelbindung von (I) von einer anderen Seite her als bei Ganipin stattfindet, die etwa durch den Einfluss der vorhandenen Glucosylgruppe bedingt sein dürfte. Für die Umwandlung von (XV) zu (VII) müsste man eine trans-Addition annehmen, wofür sich aber verschiedene Beispiele in der Literatur¹⁵ finden lassen.

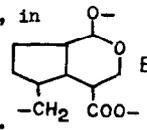
Ausführliches über diese Arbeit mit den NMR-Spektren-Diskussionen wird in kurzem in Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) veröffentlicht werden.

REFERENCES

- ¹M. Bridel, Compt. rend. 176, 1742 (1923); M. Bridel, Bull. Soc. Chim. Biol. 5, 722 (1923).
- ²A.R. Trim und R. Hill, Biochem. J. 50, 310 (1952).
- ³F.E. Bader, Helv. Chim. Acta 36, 215 (1953); O. Halpern und H. Schmid, Ibid., 41, 1109 (1958).
- ⁴Die Spektren wurden mit einem 60 MHz Varian-Spektrometer in CDCl₃ mit Tetramethylsilan als internem Standard aufgenommen. Für die Aufnahme der Spektren danken wir Herrn Dr. K. Tori vom Forschungslaboratorium der Shionogi & Co. bestens.
- ⁵L.H. Briggs und B.F. Cain, J. Chem. Soc. 4182 (1954).
- ⁶J. Grimshaw, Chem. & Ind. 403 (1961).
- ⁷A.R. Trim, Nature 167, 485 (1951).
- ⁸S. Fujise, H. Obara, H. Uda, Chem. & Ind. 289 (1960); H. Uda und H. Obara, J. Chem. Soc. Japan 81, 1865 (1960); A.J. Birch, J. Grimshaw und H.R. Junea, J. Chem. Soc. 5194 (1961); W. Haegeler, F. Kaplan und H. Schmid, Tetrahedron Letters No. 3, 110 (1961).
- ⁹Die Entstehung dieser Substanz (X), die wahrscheinlicherweise ein Stereoisomer von der Djerassischen Verbindung darstellt, dürfte doch ein Beweis dafür sein, dass der Enoläther des Genins in der folgenden Partialformel D vorliegt.



- ¹⁰C. Djerassi, T. Nakano, A.N. James, L.H. Zalkov, E.J. Eisenbraun und J.N. Shoolery, J. Org. Chem. **26**, 1192 (1961).
- ¹¹Für die Übersendung des 10-Desoxy-7,8-dihydrogenipins danken wir Herrn Prof. Djerassi von der Stanford Universität bestens.
- ¹²R.B. Bates, E.J. Eisenbraun und S.M. McElvain, J. Amer. Chem. Soc. **80**, 3413 (1958).
Für die Übersendung der zur Identifizierung nötigen Probe danken wir Herrn Prof. Bates von der Illinois Universität bestens.
- ¹³S.M. McElvain und E.J. Eisenbraun, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 1599 (1955).
- ¹⁴Unter Heranziehung des Auftretens von (XIII) als Abbauprodukt und des Vorliegens der Partialstruktur D könnte man diesen Substanzen auch das folgende Grundskelett E zuteilen, das aber Isopren-Regel widerlegt und das Vorhandensein von einem 5-gliedrigen Lactonring in (IX), sowie die Entstehung des Anhydrokörpers aus (XV), die sofort Erwähnung finden soll, nicht erklärt. Eine andere Möglichkeit der Lage der Doppelbindung, die Stellung 8,9, in den Formeln A und C ist durch die NMR-Spektren von (III) und dem Acetat des (IX) ausgeschlossen, in denen das dem Vinylproton (am C-Atom 7) zuzuschreibende Signal bei $\tau=3,77$ bzw. $\tau=4,28$ vorliegt. Die UV.-Absorption von (XV) spricht auch gegen diese Lage der Doppelbindung.



- ¹⁵Vgl. E.L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds S. 351 McGraw-Hill, New York (1962).