

ZUR KENNTRNIS DER BITTERSTOFFE AUS CNEORACEEN, VII¹⁾

A.Mondon⁺, D.Trautmann^{2,3)}, B.Epe³⁾ und U.Oelbermann

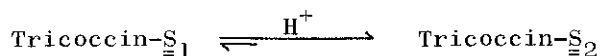
Institut für Organische Chemie der Universität Kiel

D-2300 Kiel, Olshausenstr. 40-60

(Received in Germany 13 July 1976; received in UK for publication 30 July 1976)

Cneorum tricocon L. enthält Bitterstoffe, die bei der DC-Analyse auf Kieselgelplatten nach Ansprühen mit Schwefelsäure und Erhitzen als schwarze Flecke erscheinen. Nach unserer Bezeichnung der Bitterstoffe als Tricoccine⁴⁾ fügen wir hier den Buchstaben "S" hinzu.

Der Hauptbitterstoff aus den Blättern von C.tricocon ist Tricoccin-S₂ der Summenformel C₂₅H₂₈O₈, isomer mit Tricoccin-S₁ und S₅ - und den in der vorstehenden Arbeit beschriebenen Alkoholen⁴⁾. Die IR-Spektren der 3 Isomeren in KBr haben relativ scharfe OH-Banden bei 3480, 3422 und 3425 cm⁻¹. S₂ vom Schmp. 201°C mit $[\alpha]_D^{20} - 52,2^\circ$ (Aceton) wird von dem in geringer Menge vorliegenden und schwer abtrennbaren S₁ vom Schmp.169-170°C mit $[\alpha]_D^{20} + 1,0^\circ$ (Aceton) begleitet. Beide Verbindungen sind Stereoisomere, die in schwach saurer Lösung ein sich schnell einstellendes Gleichgewicht bilden, das weitgehend auf seiten von S₂ liegt:



Tricoccin-S₂ hat eine tertiäre OH-Gruppe und besitzt nach den spektroskopischen Daten das Grundgerüst der Cneorine A-D⁵⁾. Im ¹³C-NMR-Spektrum tritt bei 108.5 ppm das Singulett für die Spiroacetalstruktur an C-7 auf und ein weiteres Singulett bei 103.5 ppm für eine O-C-O Gruppierung; danach muß die OH-Gruppe an C-9 stehen und S₂ als Halbacetal vorliegen. Mit Orthoameisensäure-äthylester und Ammoniumnitrat in Äthanol bildet sich auch leicht ein Äthylacetal C₂₇H₃₂O₈ vom Schmp.166°C und $[\alpha]_D^{20} - 158,6^\circ$ (Aceton). Da auch Ammoniumnitrat die Gleichgewichtseinstellung von S₁/S₂ katalysiert, bildet sich unter den vorstehenden Bedingungen auch aus S₁ das S₂-Äthylacetal.

Natürliches Tricoccin-S₁₀ vom Schmp.177°C mit $[\alpha]_D^{20} - 148,8^\circ$ (Aceton) und der Summenformel C₂₆H₃₀O₈ zeigt im ¹H-NMR-Spektrum ein Singulett bei 3.14 ppm

für eine OCH_3 -Gruppe und stimmt mit dem aus $\underline{\underline{S}}_2$ dargestellten Methylacetal in allen Eigenschaften überein.

Tricoccin- $\underline{\underline{S}}_5$ vom Schmp. 191–192°C ist ebenfalls ein Stereoisomeres von $\underline{\underline{S}}_2$, doch erhält man diese Verbindung aus $\underline{\underline{S}}_2$ erst nach tagelangem Rühren mit einem sauren Ionenaustauscher in Methylenchlorid oder mit Ammoniumnitrat in Methanol. In den so gewonnenen Lösungen liegen nach der DC-Analyse Gemische der Tricoccine $\underline{\underline{S}}_1$, $\underline{\underline{S}}_2$ und $\underline{\underline{S}}_5$ vor, die durch präparative Schichtchromatographie getrennt werden können. $\underline{\underline{S}}_5$ liefert nach dem oben beschriebenen Verfahren ein Äthylacetal $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{O}_8$ vom Schmp. 148°C mit $[\alpha]_D^{20} - 27,3^\circ$ (Aceton) das von dem aus $\underline{\underline{S}}_2$ verschieden ist.

Nach allen Befunden unterscheiden sich die drei Stereoisomeren $\underline{\underline{S}}_1$, $\underline{\underline{S}}_2$ und $\underline{\underline{S}}_5$ nur in der Konfiguration an den C-Atomen 7 und 9 – das vierte, theoretisch mögliche Stereoisomere ist bisher nicht bekannt.

Alle Bemühungen, $\underline{\underline{S}}_2$ durch Einwirkung stärkerer Säure in Cneorin- $\underline{\underline{B}}_{\text{III}}$ oder $\underline{\underline{C}}_{\text{III}}$ ⁵⁾ umzulagern, schlugen fehl, so blieb zur Bestätigung des Grundgerüsts und zur Ermittlung der komplizierten Stereochemie nur die Durchführung einer Röntgenstrukturanalyse. Das Ergebnis⁶⁾ zeigt die Stereoformel 1 mit Angabe der relativen Konfiguration für $\underline{\underline{S}}_2$. Nimmt man die α -Stellung des Cyclopropanringes als biogenetisch bedingt an, so gibt die Formel die absolute Konfiguration wieder: $\underline{\underline{S}}_2$ gehört dann sterisch der C-Reihe an⁵⁾ mit α -ständigem Proton an C-17. $\underline{\underline{S}}_{10}$ erhält jetzt Formel 2 und das $\underline{\underline{S}}_2$ -Äthylacetal Formel 3.

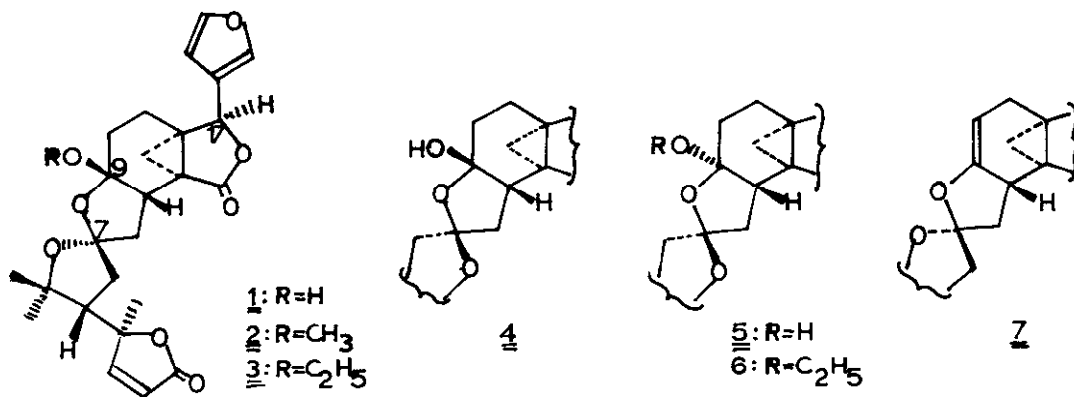
Angaben zur Konfiguration von $\underline{\underline{S}}_1$ und $\underline{\underline{S}}_5$ lassen sich aus den ^{13}C -NMR-Spektren der drei stereoisomeren Halbacetale ablesen⁷⁾.

Tabelle 1.

Spektroskopische Daten und Angaben zur Konfiguration der Halbacetale

| Tricoccine | ^{13}C -NMR-Signale | | | Konfiguration an | | |
|----------------------------------|------------------------------|-------|----------|------------------|-----|-----|
| | C-5 | C-7 | C-8 | C-7 | C-8 | C-9 |
| $\underline{\underline{S}}_2$ a) | 50.4 | 108.5 | 38.3 ppm | R | S | R |
| $\underline{\underline{S}}_1$ b) | 53.0 | 110.8 | 41.6 " | S | S | R |
| $\underline{\underline{S}}_5$ a) | 53.0 | 110.9 | 42.8 " | S | S | S |

a) in CDCl_3 b) in Aceton- d_6



Nach Tabelle 1. stimmen die Resonanzlagen der ¹³C-NMR-Spektren für die C-Atome 5, 7 und 8 von $\underline{\underline{S}}_1$ und $\underline{\underline{S}}_5$ überein und unterscheiden sich signifikant von denen von $\underline{\underline{S}}_2$. Da in $\underline{\underline{S}}_1$ nach der schnellen Gleichgewichtseinstellung mit $\underline{\underline{S}}_2$ - wie sie auch für die Stereoisomerenpaare Cneorin- $\underline{\underline{B}}/\underline{\underline{B}}_1$ und $\underline{\underline{C}}/\underline{\underline{C}}_1$ bekannt ist - das C-7 Epimere von $\underline{\underline{S}}_2$ vorliegt, muß $\underline{\underline{S}}_5$ nicht nur an C-9 sondern auch an C-7 die entgegengesetzte Konfiguration von $\underline{\underline{S}}_2$ haben. Die Zuordnung überrascht, da die (7S)-Konfiguration im allgemeinen instabil ist, doch wissen wir über die Stabilitätsverhältnisse der Spiroacetale und deren Beeinflussung durch benachbarte Gruppierungen noch wenig. Hierher gehört auch die Beobachtung, daß sich in bestimmten Fällen kein Gleichgewicht mit dem theoretisch möglichen C-7 Epimeren nachweisen läßt⁴⁾. Folgendes Experiment stützt die oben getroffene Zuordnung: durch Wasserabspaltung mit POCl₃/Py bei 0°C wird aus $\underline{\underline{S}}_2$ das Olefin C₂₅H₂₆O₇ vom Schmp. 212°C und $[\alpha]_D^{20} - 5.36^\circ$ (Aceton) gewonnen. Im ¹H-NMR-Spektrum erscheint das Enolätherproton als Multipllett bei 4.5 ppm im erwarteten Bereich⁸⁾. Schon beim Stehen in Chloroformlösung oder in Methylenchlorid mit einem sauren Ionenaustauscher lagert das Olefin Wasser an unter Rückbildung des bekannten Gemisches der Stereoisomeren $\underline{\underline{S}}_1$, $\underline{\underline{S}}_2$ und $\underline{\underline{S}}_5$.

Tricoccin- $\underline{\underline{S}}_1$ und $\underline{\underline{S}}_5$ erhalten jetzt die Partialformeln $\underline{\underline{4}}$ und $\underline{\underline{5}}$. Das $\underline{\underline{S}}_5$ -Äthylacetal hat dann Formel $\underline{\underline{6}}$ und das Olefin aus $\underline{\underline{S}}_2$ Formel $\underline{\underline{7}}$.

Eine Übersicht über weitere aus Cneorum tricoccon isolierte Tricoccine, die durch Summenformel, Schmelzpunkt, Drehwert oder UV-Spektrum gekennzeichnet sind, gibt Tabelle 2.

Tab. 2. Weitere Inhaltsstoffe aus *Cneorum tricoccon* L.

| Tricoccin | Summenformel | Schmp. °C | $[\alpha]_D^{20}$ | λ_{\max}^a nm | ϵ |
|-----------------------|--|-----------|-------------------------|-----------------------|------------|
| <u>S</u> ₃ | C ₂₆ H ₃₀ O ₇ | 225 | - 51,02 ^{a,b)} | 214 | 19980 |
| <u>S</u> ₄ | C ₂₅ H ₂₈ O ₆ | 191 | + 8,8 ^{c)} | 212 | 16500 |
| <u>S</u> ₆ | C ₂₅ H ₂₈ O ₇ | 205 | -- | 211 | 16300 |
| <u>S</u> ₇ | C ₂₇ H ₃₂ O ₆ | 202 | -- | 252 | 25900 |
| <u>S</u> ₈ | C ₂₇ H ₃₄ O ₇ | 250(Z) | -- | 256 | 26000 |

a) Methanol, b) Chloroform, c) Aceton.

Von den in Tab. 2. genannten Verbindungen ist Tricoccin-S₃ identisch mit Obacunon, der biogenetischen Vorstufe des bekannten Bitterstoffes Limonin aus Citrusfrüchten⁹⁾.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für die Förderung unserer Arbeit.

Literatur

- 1) Inhaltsstoffe der Cneoraceen, XII. Mitteilung.
- 2) D.Trautmann, Diplomarbeit Univ. Kiel 1974.
- 3) Auszug aus der geplanten Dissertation.
- 4) Vgl. die voranstehende Arbeit.
- 5) A.Mondon und B.Epe, Tetrahedron Letters 1976, 1273.
- 6) B.Epe und A.Mondon, unveröffentlicht.
- 7) Vgl. dazu A.G.González, C.G.Francisco, R.Friere, R.Hernández, J.A.Salazar und E.Suárez, Tetrahedron Letters 1976, 1897.
- 8) L.M.Jackman and S.Sternhell, Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry, S.184, Pergamon Press Oxford, 2nd.Ed., 1969.
- 9) D.H.R.Barton, S.H.Pradham, S.Sternhell und J.F.Templeton, J.Chem.Soc. 1961, 255, vgl. auch J.Kubota, T.Matsuura, T.Tokoroyama, T.Kamikawa und T.Matsumoto, Tetrahedron Letters 1961, 325.