

Das nach der Oxydation des I gebildete Dimethon zeigte nach einmaliger Umlösung aus verd. MeOH einen Schmp. von 186~188°. Es wurde durch Mischprobe und IR-Spektrum mit dem Formaldimethon identifiziert. $C_{17}H_{24}O_4$ —Ber. : C, 69.83; H, 8.27. Gef. : C, 69.77; H, 8.06.

Verseifung von Asperulosid (XI) mit Barytwasser und Wiederherstellung des Tetraacetylasperulosids (XXI) aus dem Hydrolyseprodukt—Zu einer Lösung von 200 mg Asperulosid (XI) in 30 ml H_2O wurde 0.1N Barytwasser bis zu einem pH-Wert von 12.0 zugesetzt und die Lösung 16 Std. beim Raumtemperatur stehengelassen. Durch Behandlung mit dem Ionenaustauscher IR-120 (H-Form) wurde die Lösung vom überschüssigen Ba^{++} befreit und lyophilisiert, wobei man 178 mg hellgelbes Pulver vom Ba-Salz des deacetylierten Körpers erhielt. Im IR dieses Salzes fehlen die Banden im Carbonyl-Bereich und anstatt deren erscheint die für das Carboxylat charakteristische Bande bei 1540 cm^{-1} aufs neue. Es ergab bei der Acetylierung mit je 2 ml Pyridin und Ac_2O über Nacht bei Raumtemperatur das Tetraacetylasperulosid (XIX) vom Schmp. 154~156°, welches bei der Mischprobe mit einer authentischen Probe keine Depression zeigte. Ausbeute 122 mg.

Zum Schluss möchten wir Herrn Y. Hirata in unserem Laboratorium für die Isolierung des Asperulosids unseren Dank aussprechen. Wir danken Herrn Dr. K. Hozumi und seinen Mitarbeiterinnen in unserem Institut für die Durchführung der Mikroanalysen und Herrn Dr. J. Koizumi von der Nipponshinyaku & Co. für die Messung der optischen Drehung einiger Substanzen. Ebenso sind wir Herrn Dr. K. Tori vom Forschungslaboratorium der Shionogi & Co. und Herrn T. Shingu in unserem Institut für die Aufnahme der NMR-Spektren sehr verbunden.

Zusammenfassung

Die Struktur (I) des Monotropeins, eines für die Pyrolazeen eigentümlichen Monoterpenglucosids, wurde auf Grund der verschiedenen Abbaureaktionen und der spektroskopischen Daten aufgeklärt. Dabei wurde zugleich auch die Struktur (XI) des Asperulosids bestätigt.

(Eingegangen am 31. Januar 1964)

[Chem. Pharm. Bull.]
12 (8) 901 ~ 905

UDC 547.91 : 582.912.3

126. Hiroyuki Inouye und Kaoru Fuji : Über die Monoterpenglucoside. III.*1 Die Stereochemische Beziehung zwischen Monotropein, Asperulosid und Aucubin und die Absolute Konfiguration des Letzteren.

(Pharmazeutische Fakultät der Universität Kyoto*2)

In der ersten Mitteilung¹⁾ dieser Serie haben Inouye und seine Mitarbeiter die Struktur (I) für Monotropein vorgeschlagen und zugleich im Einklang mit Grimshaw²⁾ und Briggs, *et al.*³⁾ die Struktur (II) für Asperulosid zum ersten Mal eindeutig bewiesen. Darin haben sie auch angegeben, daß das Monotropein (I) bei der katalytischen Hydrierung und der darauffolgenden Acetylierung ein Hydrierungsprodukt (III) vom Schmp. 175~178° ergibt, wobei es sich dabei in Wirklichkeit um ein Gemisch von Bisdesoxydihydromonotropein-tetraacetat (IV) und Bisdesoxymonotropein-tetraacetat (V) handelt.

*1 II. Mitteil. : Dieses Bulletin, 12, 968 (1964). Diese Arbeit wurde im 7. Symposium über die Chemie der organischen Naturstoffe Japans (Fukuoka, den 17. Oktober 1963) vorgetragen.

*2 Yoshida-konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto (井上博之, 富士 薫).

1) H. Inouye, T. Arai, Y. Miyoshi : Dieses Bulletin, 12, 888 (1964).

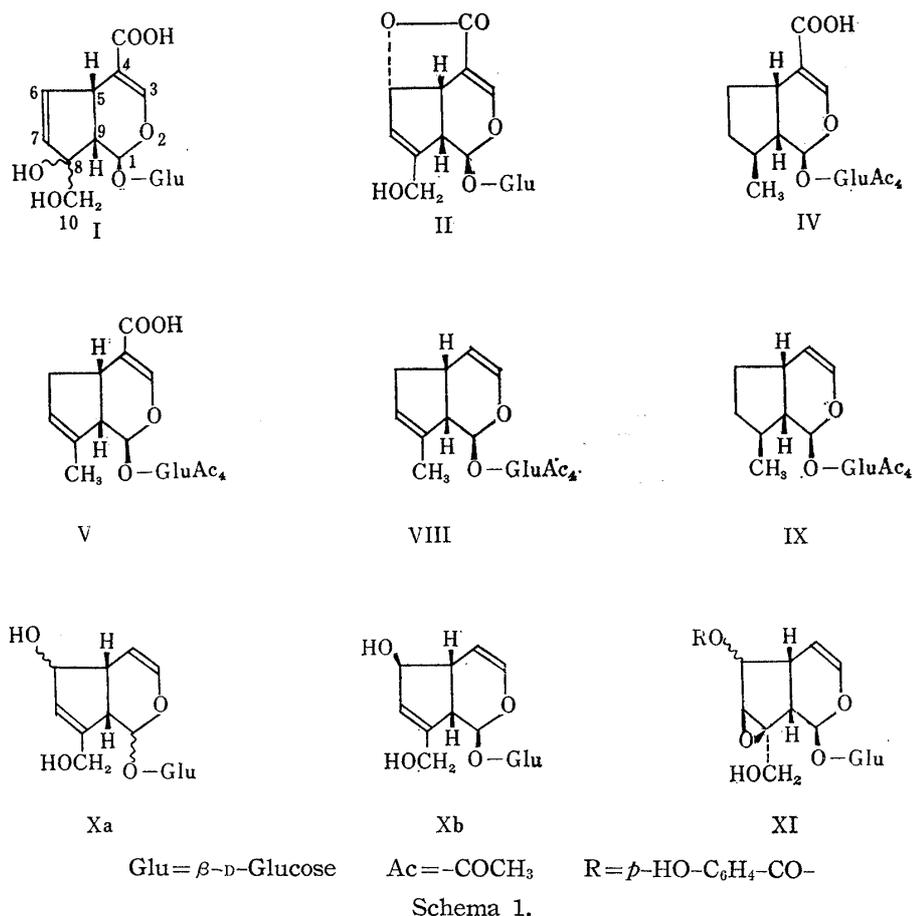
2) J. Grimshaw : Chem. & Ind. (London), 1961, 403.

3) L. H. Briggs, B. F. Cain, P. W. Le Quesne, J. N. Shoolery : Tetrahedron Letters, No. 2, 69 (1963).

Während das IV, welches mit einem Hydrierungsprodukt des Tetraacetylasperulosids identifiziert wurde, sich dabei durch die weitere Hydrierung von III rein erhalten ließ, blieb die Reindarstellung des V noch unerledigt.

Diesmal war es uns nun gelungen, durch milde Hydrierung von I über Palladium-Kohle-Katalysator außer ein wenig Dihydromonotropein-pentaacetat (VI) das Bisdesoxy-monotropein-tetraacetat (V), $C_{24}H_{30}O_{13}$ als farblose Nadeln vom Schmp. $173\sim 175^\circ$ und $[\alpha]_D^{25} -28.8^\circ$ (ÄtOH) zu gewinnen, welches weiter durch Diazomethan den Methylester (VII), $C_{25}H_{32}O_{13}$ vom Schmp. $114\sim 115^\circ$ lieferte. Die Stellung 7, 8 der isolierten Doppelbindung des V wird durch dessen NMR-Spektrum bestätigt. Darin erscheinen nämlich ein dem Proton am C-7 zuzuordnendes Multipllett um 5.45 ppm und ein Singlett der drei Protonen am C-10 bei 1.75 ppm. Bei dieser Hydrierung haben wir besonders darauf achtgegeben, daß das I nach der Hydrogenolyse der beiden Hydroxylgruppen nicht weiter Wasserstoff aufnimmt, so daß man die äußerst schwierige Abtrennung von IV und V vermeiden konnte.*³

Nun ergibt die Verbindung (V) bei der Decarboxylierung durch Erhitzen mit basischem Kupfercarbonat in Chinolin und den der Reihe nach aufeinander folgenden Behandlungen mit den Ionenaustauschern IR-120 und IRA-400, das Decarboxylierungsprodukt (VIII), $C_{23}H_{30}O_{11}$ vom Schmp. $134\sim 136^\circ$ und $[\alpha]_D^{25} -127.8^\circ$ ($CHCl_3$). Ebenso läßt sich die Verbindung (IV) trotz des kürzlich erschienenen Berichts von Briggs, *et al.*³⁾ auf derselben Weise zum Decarboxylierungsprodukt (IX), $C_{23}H_{32}O_{11}$ vom Schmp. $129\sim 131^\circ$ und



*³ Die Reinheit der Verbindung (V) kann man nur an dessen NMR-Spektrum erkennen—und zwar aus dem Fehlen des Dubletts bei 1.05 ppm—, da sie auch beim Beimischen von IV je nach dem Mengenverhältnis der beiden Komponenten einen ziemlich scharfen Schmelzpunkt im Bereich von $170\sim 178^\circ$ zeigt.

$[\alpha]_D^{24} -156.09^\circ$ (CHCl_3) weiter umwandeln. Das VIII erwies sich nun durch Mischprobe und IR-Spektren mit dem Bisdesoxyaucubin-tetraacetat als identisch, welches aus Aucubin (X) durch Birch'sche Reduktion mittels Lithium in flüssigem Ammoniak und darauffolgender Acetylierung erhalten wurde.⁴⁾ Im NMR-Spektrum des VIII beobachtet man auch ein von einem Proton am C-7 herrührendes Multiplett bei 5.45 ppm und ein Singlett der drei Protonen am C-10 bei 1.80 ppm. Die beiden Signale stehen mit der von Birch, *et al.* vorgeschlagenen Formel des Bisdesoxyaucubins im Einklang.

Aus diesen Befunden wurde die stereochemische Beziehung zwischen Monotropein (I) und Asperulosid (II) einerseits und Aucubin (X) andererseits nachgewiesen und auf Grund der Stereoformel (IV) des Bisdesoxydihydromonotropein-tetraacetats für Bisdesoxyaucubin-tetraacetat die Stereoformel (VIII) zugeteilt.

Über die Struktur des Aucubins (X) erschienen in den letzten Jahren mehrere Arbeiten von Fujise und seinen Mitarbeitern,⁵⁾ die Abhandlungen von Schmid und seiner Schule⁶⁾ und die Mitteilung von Birch, *et al.*,³⁾ die alle dieselbe Struktur für dieses

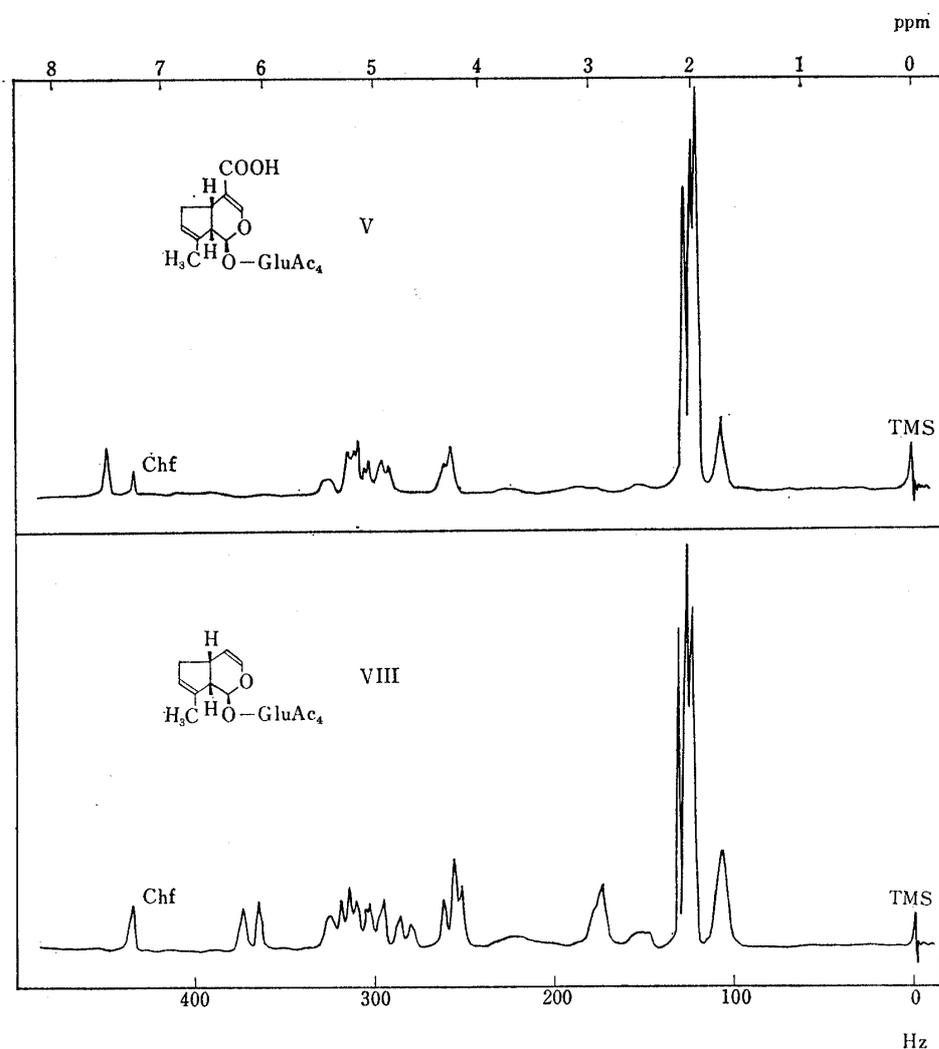


Abb. 1.

- 4) A. J. Birch, J. Grimshaw, H. R. Juneja : J. Chem. Soc., 1961, 5194.
- 5) S. Fujise, H. Obara, H. Uda : Chem & Ind. (London), 1960, 289; H. Uda, H. Obara : J. Chem. Soc. Japan, 81, 1865 (1960).
- 6) M. W. Wendt, W. Haegele, E. Simonitsch, H. Schmid : Helv. Chim. Acta, 43, 1440 (1960); W. Haegele, F. Kaplan, H. Schmid : Tetrahedron Letters, No. 3, 110 (1961).

Glucosid beschrieben. Darunter schlug besonders die schweizer Gruppe auch die Stereoformel (Xa) für diesen Stoff vor. Bei der Aufstellung dieser Formel (Xa) war aber, wie die Autoren selbst zugaben, die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, daß das Aglucon des Aucubins das Spiegelbild der Struktur (Xa, H anstatt Glu) darstellte.

Was die stereochemie des Aucubins angeht, folgerten Fujise, *et al.*⁷⁾ außerdem aus den Resultaten der Tschugaeff'schen Reaktion mit Tetrahydroanhydroaucubigenin, daß die Hydroxylgruppe am C-6 *cis*-ständig mit dem Wasserstoff am C-5 sein soll.

Unter Berücksichtigung der Entstehung des Bisdesoxyaucubin-tetraacetats (VIII) bei der Decarboxylierung des V und auch dieser Angabe von Fujise, *et al.* stellen wir nun für das Aucubin die absolute Struktur (Xb) auf.

Diese Versuche bestätigen auch die Stereoformel (XI) des Catalposids, die neulich von Bobbitt, *et al.* auf Grund der Struktur (Xa) des Aucubins abgeleitet wurde.⁸⁾ Dabei bleibt jedoch noch die Frage nach der Konfiguration am C-6 ungeklärt.

Experimentelles*4

Herstellung des Bisdesoxymonotropein-tetraacetats (V) und dessen Methylesters (VII)—3 g Monotropein (I) in 200 ml AcOH wurden mit Pd-C (aus 5 ml 5%iger PdCl₂-Lösung, 3 g Aktivkohle und AcOH bereitet) katalytisch hydriert. Nach der Aufnahme von etwas weniger als 2.0 Mol. H₂ wurde die Lösung durch Filtrieren von den Katalysatoren abgetrennt und im Vak. eingedampft. Beim Stehenlassen während einiger Tage verfärbte sich der sirupöse Rückstand dunkelblau, was durch die Hydrolyse des noch nicht hydrierten (I) durch AcOH verursacht sein kann. Dieser Rückstand wurde in H₂O gelöst, mit wenig Aktivkohle behandelt, filtriert und eingedampft. Der dabei zurückgebliebene Rückstand wurde der Craig-Verteilung unterworfen. (Apparatur, die aus 300 Stufenelementen mit einem Inhalt von 10 ml oberen und 10 ml unteren Schichten besteht. System BuOH-H₂O. Gehaltsbestimmung durch UV-Absorption bei 232 m μ .) Nach 310-maligen Verteilungen wurden jeweils die Fraktionen in den Elementen (Nr. 46~70) und die in den Zellen (Nr. 220~251) vereinigt. Aus der ersten Fraktion liess sich nach dem Eindampfen im Vak. und der darauffolgenden Acetylierung mit Ac₂O und Pyridin in der üblichen Weise 250 mg Dihydromonotropein-pentaacetat (VI) vom Schmp. 153~155° erhalten.

Der aus den letzten Fraktionen durch Eindampfen im Vak. erhaltene Rückstand ergab durch Acetylierung mit Ac₂O und Pyridin das Bisdesoxymonotropein-tetraacetat (V), welches sich bei der Umlösung aus MeOH-H₂O oder Petroläther-Ät₂O in farblosen Nadeln vom Schmp. 173~175° und $[\alpha]_D^{18} -28.8^\circ$ (c=0.59, ÄtOH) absetzte. Ausbeute 1.14 g. C₂₄H₃₀O₁₃—Ber. C, 54.76; H, 5.74. Gef.: C, 55.01; H, 5.90.

V lieferte durch CH₂N₂ den Methylester (VII) vom Schmp. 114~115° und $[\alpha]_D^{26} -17.8^\circ$ (c=0.43, ÄtOH). C₂₅H₃₂O₁₃—Ber.: C, 55.55; H, 5.97. Gef.: C, 55.90; H, 6.05.

Während das V beim Mischen mit IV vom Schmp. 183~185° je nach dem Mengenverhältnis der beiden einen scharfen Schmelzpunkt im Bereich von 173~178° zeigt, erfährt das VII beim Mischen mit den Methylester des letzteren vom Schmp. 114~115° eine merkliche Depression. Im NMR-Spektren von V und VII tritt das Singlett bei $\delta = 1.75$ für C=C-CH₃ auf, es fehlt aber das Dublett bei $\delta = 1.05$ für C-C-CH₃.

H

Decarboxylierung des Bisdesoxymonotropein-tetraacetats (V)—Zu einer Lösung von 160 mg (V) in 2 ml Chinolin wurde 10 mg basisches Kupfercarbonat gegeben und unter Rückfluß bei einer Badtemperatur von 190~197° 2 Stunden lang erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionsflüssigkeit mit 95%igem ÄtOH verdünnt, durch die Ionenaustauscher-Säule (zuerst IR-120, H-Form und anschliessend IRA-400, OH-Form) geschickt und mit viel 95%igem ÄtOH eluiert, wobei Chinolin und das nichtreagierte saure Material entnommen wurden. Das Eluat ergab durch die Behandlung mit wenig Aktivkohle und das anschliessende Abdampfen des Lösungsmittels 65 mg kristalline Masse vom Schmp. 128~131°. Durch Umlösen aus ÄtOH und dann aus Ät₂O-Hexan erhielt man farblose Nadeln vom Schmp. 134~136° und

*4 Alle Schmelzpunkte sind nicht korrigiert und wurden auf dem Mikroheizapparat nach Dr. Hozumi (Yanagimoto-Seisakusho, Kyoto) bestimmt. Die NMR-Spektren wurden mit einem 60 MHz Varian-Spektrometer in CDCl₃ mit Tetramethylsilan als internem Standard aufgenommen. Die Resonanzpositionen sind in δ -Einheiten (ppm), TMS=O angegeben.

7) S. Fujise, H. Uda, T. Ishikawa, H. Obara, A. Fujino: J. Chem. Soc. Japan, 81, 1716 (1960).

8) J.M. Bobbitt, D.W. Spiggle, S. Mahboob, W. Philipsborn, H. Schmid: Tetrahedron Letters, No. 8, 321 (1962). Sie gaben dabei auch noch keinen Hinweis auf die Konfiguration am C-1.

$[\alpha]_D^{26} -127.8^\circ$ ($c=0.53$, CHCl_3), die keine Absorption bei $232 \text{ m}\mu$ mehr zeigten. $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_{11}$ —Ber. : C, 57.25; H, 6.27. Gef. : C, 57.44; H, 6.47.

Diese Substanz erwies sich durch Mischprobe und IR-Spektren als identisch mit dem Bisdesoxyaucubin-tetraacetat vom Schmp. $134\sim 136^\circ$, welches aus Aucubin durch Reduktion mittels Li in flüssigem NH_3 und darauffolgender Acetylierung erhalten wurde.

Decarboxylierung des Bisdesoxydihydromonotropein-tetraacetats (IV)—Zu einer Lösung von 310 mg (IV) in 4 ml Chinolin wurden 20 mg basisches Kupfercarbonat gegeben und unter Rückfluß bei einer Badtemperatur von $190\sim 200^\circ$ 2 Stunden lang erhitzt. Nach der Aufarbeitung genauso wie oben erhielt man etwa 140 mg rohe Kristalle vom Schmp. $120\sim 126^\circ$, die durch mehrmalige Umlösungen aus $\text{ÄtOH-H}_2\text{O}$ farblose Nadeln vom Schmp. $129\sim 131^\circ$ und $[\alpha]_D^{24} -156.09^\circ$ ($c=0.40$, CHCl_3) ergaben. Im UV-Spektrum zeigt dieser Stoff keine Absorption bei $232 \text{ m}\mu$ mehr. $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_{11}$ —Ber. : C, 57.01; H, 6.66. Gef. : C, 57.04; H, 6.86.

Zum Schluß sind wir Herrn Dr. K. Konobu und seinen Mitarbeiterinnen im Mikroanalysenlaboratorium unseres Instituts für die Durchführung der Mikroanalysen zum Dank verpflichtet. Ebenso sprechen wir Herrn T. Shingu von unserem Institut für die Aufnahme der NMR-Spektren unseren Dank aus.

Zusammenfassung

Auf Grund der Befunde, daß das Decarboxylierungsprodukt des Bisdesoxymonotropein-tetraacetats mit dem Bisdesoxyaucubin-tetraacetat identisch ist, wurde die stereochemische Beziehung zwischen Monotropein, Asperulosid und Aucubin festgestellt. Darüber hinaus wurde auch die absolute Struktur des Aucubins vorgeschlagen.

(Eingegangen am 3. Februar 1964)

[Chem. Pharm. Bull.]
12 (8) 905 ~ 910

UDC 547.92/.93

127. Ken'ichi Takeda, Taichiro Komeno, Norio Tokutake, and Yoshiko Kanematsu: Bile Acids and Steroids. XXV. Thiosteroids. (10*¹). Synthesis of Some 16β -Acetylthio- and 16β -Alkylthio-estrones and their Derivatives.

(Shionogi Research Laboratory, Shionogi & Co., Ltd.*²)

As a part of the investigation of thiosteroids,*² the synthesis of steroids having a sulfur atom at C-16 was undertaken. There have been several reports on the preparation of such steroids; 16α -acetylthiosteroids¹⁾ were prepared by addition of thiolacetic acid to 16 -ene- 20 -ketosteroids, and 16β -mercaptosteroids²⁾ were obtained by the ring-opening reaction of $16,17$ -epoxides by thiocyanic acid. In this paper the synthesis of 16β -acetylthio- and 16β -alkylthio-estrone derivatives by substitution reaction of 16 -bromo- 17 -ketosteroids with sulfur nucleophiles is reported.

When 16α -bromoestrone methyl ether³⁾ (I) was treated with s -potassium thioacetate in acetone, a compound (II), m.p. $186\sim 187^\circ$, was obtained in 88% yield. This compound

*¹ Part XXIV. (9). C. Djerassi, K. Takeda, *et al.*: Tetrahedron, **19**, 1547 (1963).

*² Fukushima-ku, Osaka, Japan (武田健一, 米野太一郎, 徳竹伯夫, 兼松佳子).

1) H. Reimann, E. L. Shapiro: U. S. Pat., No. 2,988,557 (1961).

2) T. Komeno: This Bulletin, **8**, 680 (1960).

3) W. S. Johnson, W. F. Johns: J. Am. Chem. Soc., **79**, 2005 (1957).