

Notes

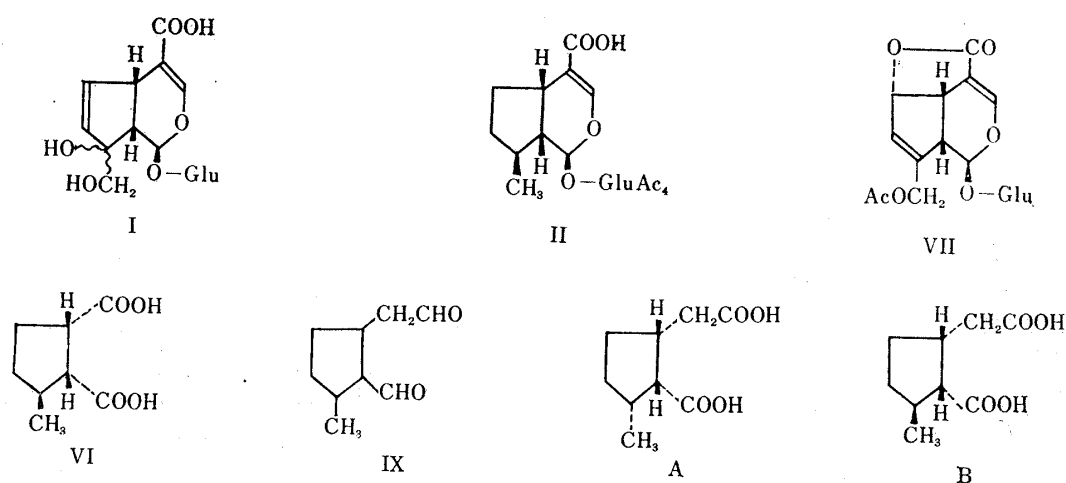
[Chem. Pharm. Bull.]
12 (8) 968 ~ 971

UDC 547.91 : 582.912.3

Hiroyuki Inouye und Toshio Arai : Über die Monoterpenglucoside. II.*¹
 Zur Stereochemie des Bisdesoxydihydromonotropeins, eines
 Hydrierungsproduktes des Monotropeins
 und des Asperulosids.

(Pharmazeutische Fakultät der Universität Kyoto*²)

In der letzten Mitteilung haben wir für Monotropein die Strukturformel (I) vorgeschlagen.*¹ Dabei wurde festgestellt, dass das Monotropein und das Asperulosid bei der katalytischen Hydrierung mit Palladium Kohle dasselbe Hydrierungsprodukt, Bisdesoxydihydromonotropein liefern, welches sich als Tetraacetat (II), Tetraacetatmethylester (III) und Methylester (IV) kristallin erhalten lässt. Weiter wurde dabei auch klargestellt, dass das Aglucon (V), welches durch die Hydrolyse von Methylester (IV) mit der β -Glucosidase gewonnen wurde, beim Ozonabbau eine als die *cis*-Nepetsäure identifizierte Dicarbonsäure (VI) liefert. Aus diesen überzeugenden Gründen und auch aus anderen Befunden haben wir für Bisdesoxydihydromonotropein-tetraacetat und Monotropein die Strukturen (II) und (I) und darüber hinaus für Asperulosid, im Einklang mit der von Grimshaw¹⁾ versuchsweise vorgeschlagenen Formel die Struktur (VII) angegeben.



Schema 1.

Glu = β -D-Glucose, Ac = COCH₃

Bald nach der Zusendung unseres Manuskripts mit der kurzen Darstellung der genannten Arbeit zur schnellen Veröffentlichung in "Tetrahedron Letters" gelangte eine neue Arbeit von Briggs, *et al.*²⁾ in unsere Hände. Danach behaupteten sie, dass die Dicarbonsäure (VIII), die sie aus Asperulosid (VII) über das Dialdehyd (IX) hergestellt haben,

*¹ Diese Arbeit wurde in dem 7. Symposium über die Chemie der organischen Naturstoffe Japans (Fukuoka, den 17. Oktober 1963) vorgetragen. Als I. Mitteil. über die Monoterpenglucoside zählt die XIV. Mitteil. über die Bestandteile der Pyrolazeen, die von H. Inouye, T. Arai und Y. Miyoshi verfasst wurde: Dieses Bulletin, 12, 888 (1964).

*² Yoshida-konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto (井上博之, 新井敏夫).

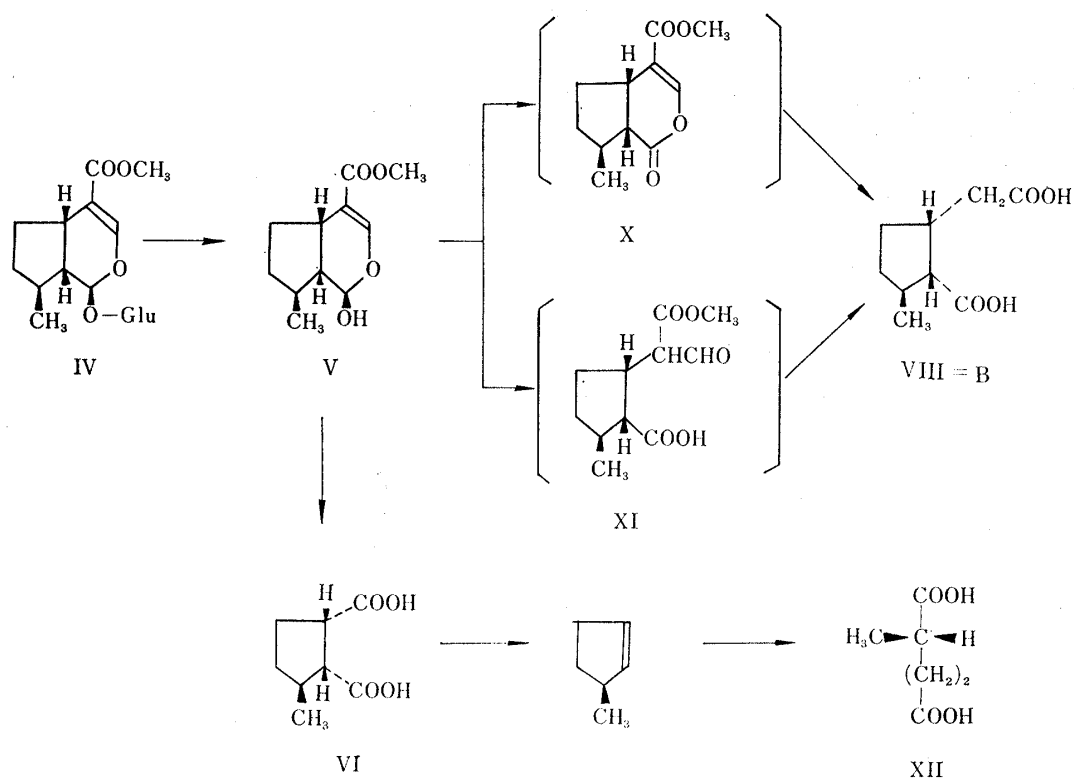
1) J. Grimshaw: Chem. & Ind. (London), 1961, 403.

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

mit dem von Djerassi, *et al.*³⁾ aus Genipin abgeleiteten 1-Methyl-2-carboxy-3-cyclopentan-essigsäure (A) identisch sei und darüber hinaus dem Asperulosid die Struktur (VII) zugeteilt werden soll.

Nach unserer Ansicht, die oben kurz dargelegt wurde, soll aber der Carbonsäure (VIII) nun die Struktur (B) zuzuschreiben sein, da die Umkehrung der Konfiguration von der Methylgruppe bei diesen Reaktionsschritten durchaus undenkbar ist. So erhebt sich der Widerspruch, weil die Konfiguration der Methylgruppe von VI und VIII, die beide aus demselben Hydrierungsprodukt (II) geliefert wurden, von uns und der neuseeländischen Gruppe umgekehrt aufgefasst werden ist, während dieselbe Struktur (VII) für Asperulosid von den beiden Seiten vorgeschlagen wurde.

Obwohl wir sicher waren, dass die Identifizierung des Ozonabbauproduktes (VI) des Aglucons (V) mit der *cis*-Nepetsäure richtig gemacht wurde, versuchten wir jedoch zur Nachprüfung der Befunde von Briggs, *et al.*, diese Säure (VIII) nochmals herzustellen.



Schema 2.

Glu = β -D-Glucose

Zu diesem Zweck haben wir das Aglucon (V) mit Chromtrioxyd oxydiert und darauf mit verd. Natronlauge bei Raumtemperatur behandelt. Die dabei erhaltene Säure von der Zusammensetzung $C_9H_{14}O_4$ zeigt einen Schmelzpunkt von $104\sim 106^\circ$ (aus Hexan-Äther umgelöst) und eine $[\alpha]_D^{25} +34.1^\circ$ (MeOH).^{*3} Diese Säure soll unserer Meinung nach nicht die Struktur (A) sondern (B) haben, während sie ihrerseits mit ihrer Herstellungsweise und ihrer Zusammensetzung nicht anders als die von Briggs, *et al.* als (A) angegebene Verbindung (VIII) sein kann. In Wirklichkeit ist der Unterschied zwischen den optischen

*3 Das Oxydationsprodukt wurde, wie im experimentellen Teil gezeigt, in einen neutralen und einen sauren Teil eingeteilt und jeweils abgetrennt mit Natronlauge behandelt. Der neutrale Teil oben sollte aus X bestehen und der saure aus XI. Vgl. dazu Fussnote 3).

3) C. Djerassi, T. Nakano, A. N. James, L. H. Zalkow, H. J. Eisenbraun, J. N. Shoolery : J. Org. Chem., 26, 1192 (1961).

Drehungen dieser Säure und der (A) nicht zu vernachlässigen, während die Schmelzpunkte der beiden sehr nahe beieinander liegen.*4

Da aber der direkte Vergleich der VIII mit der (A) unmöglich war, haben wir weiter versucht, die Richtigkeit unserer Folgerung dadurch nochmals—und endgültig—zu prüfen, durch Oxydation des aus V abgeleiteten Abbauprodukts (VI) eine optisch aktive 2-Methylglutarsäure zu gewinnen. So wurde das VI der Doering'schen Oxydation⁴⁾ mittels Bleitetraacetat unterworfen und das Reaktionsprodukt ohne weiteres mit Kaliumpermanganat oxydiert. Die dabei erhaltene Säure (XII), $C_6H_{10}O_4$, vom Schmp. $79\sim 81^\circ$ und $[\alpha]_D^{26} + 18.6^\circ$ (ÄtOH) erwies sich durch den Vergleich mit einer authentischen Probe⁵⁾ als (+)-2-Methylglutarsäure.

Diese Tatsache beweist nun unbestreitbar die Richtigkeit unserer Auffassung über die Konfiguration der Methylgruppe in VI und darüber hinaus in dem Bisdesoxydihydro-monotropin und seinen Derivaten einschliesslich (VIII).

Experimentelles*5

Herstellung der Dicarbonsäure (VIII) durch die Chromtrioxyd-Oxydation vom Aglucon (V)—Zu einer Lösung von 500 mg (V) in 5 ml Me_2CO wurde unter Eiskühlung 0.9 ml einer aus 1 g CrO_3 , 0.8 ml konz. H_2SO_4 und 5 ml H_2O bereiteten Lösung zugesetzt und die Reaktionsflüssigkeit weiter 20 Min. umgerührt. Nach dem Zusatz von viel H_2O wurde die Lösung ausgeäthert. Die $\dot{A}t_2O$ -Schicht wurde dann mit einer 5%igen Na_2CO_3 -Lösung geschüttelt, mit Glaubersalz getrocknet und eingedampft, wobei 353 mg farblores Öl (X) zurückblieb. Die Na_2CO_3 -Lösung wurde mit HCl angesäuert und nochmals mit $\dot{A}t_2O$ ausgezogen. Die $\dot{A}t_2O$ -Schicht dabei lieferte beim Trocknen mit Na_2SO_4 und darauffolgenden Eindampfen 123 mg farblores Öl (XI).

i) **Aufarbeitung des neutralen Teils (X)**—Der neutrale Rückstand (X) wurde in Benzol gelöst und durch die Silicagel-Säule (Mallinckrodt, 30 g) mit demselben Lösungsmittel chromatographiert, wobei das Eluat in 60 Fraktionen mit einem Volum von je 10 ml eingeteilt wurde. Die Fraktionen 23~46 hinterliessen beim Abdampfen des Lösungsmittels 90 mg farblores Öl. Zu diesem Öl wurden 4 ml 10% ige Natronlauge und 0.4 ml ÄtOH hinzusetzt und 20 Std. lang bei Raumtemperatur umgerührt. Nach Zugabe von H_2O wurde die Reaktionslösung mit HCl angesäuert und ausgeäthert. Die $\dot{A}t_2O$ -Schicht wurde mit einer 5%igen Na_2CO_3 -Lösung digeriert und die Na_2CO_3 -Schicht wiederum mit HCl angesäuert und ausgeäthert. Die $\dot{A}t_2O$ -Schicht dabei wurde über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand lieferte bei der Umlösung aus Hexan- $\dot{A}t_2O$ 20 mg farblose Prismen vom Schmp. $104\sim 106^\circ$ und $[\alpha]_D^{25} + 34.1^\circ$ ($c=0.20$, MeOH). $C_9H_{14}O_4$ —Ber.: C, 58.05; H, 7.58. Gef.: C, 58.30; H, 7.63.

ii) **Aufarbeitung des Sauren Teiles (XI)**—Der aus dem in Na_2CO_3 -Lösung übergegangenen Teil gewonnene Rückstand wurde ohne weiteres in 5 ml 10%iger NaOH gelöst und 24 Std. lang bei Raumtemperatur umgerührt. Die Reaktionslösung wurde dann mit HCl angesäuert und ausgeäthert. Die $\dot{A}t_2O$ -Schicht wurde wie oben bei i) mit einer 5%igen Na_2CO_3 -Lösung geschüttelt und die Na_2CO_3 -Schicht wiederum mit HCl angesäuert und mit $\dot{A}t_2O$ ausgezogen. Die $\dot{A}t_2O$ -Schicht wurde über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand erhielt man durch die Umlösung aus Hexan- $\dot{A}t_2O$ 30 mg farblose Prismen vom Schmp. $104\sim 106^\circ$, die bei der Mischprobe mit der bei i) erhaltenen Substanz keine Depression zeigten.

Herstellung von (+)-2-Methylglutarsäure aus cis-Nepetsäure durch die oxydative Decarboxylierung mittels $Pb(OAc)_4$ und darauffolgender $KMnO_4$ -Oxydation—Zu einer Lösung von 0.2 g (VI) in 100 ml absolutem Benzol wurde 0.2 ml wasserfreies Pyridin und 0.52 g $Pb(OAc)_4$ (96.7% Reinheit) zugesetzt und

*4 Die Verbindung (A) zeigt nach der Angabe von Djerassi, *et al.* einen Schmp. $99.5\sim 105^\circ$ ($104.5\sim 107.5^\circ$ nach dem Trocknen für 3 Tage im Vak. über Phosphorpentoxyd) und $[\alpha]_D + 20^\circ$ ($c=0.21$, MeOH). Briggs, *et al.* gaben in ihrer vorläufigen Mitteilung fast keine Schmelzpunkte der Verbindungen an. Betreffs der Konstanten von VIII wiesen sie nur darauf hin, dass VIII dasselbe Zeichen der optischen Drehung mit (A) zeigt.

*5 Alle Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

4) W. von E. Doering, M. Farber, A. Sayigh: J. Am. Chem. Soc., 74, 4370 (1952); C. A. Grob, M. Ohta, E. Renk, A. Weiss: Helv. Chim. Acta, 41, 1191 (1958); S. M. McElvain, E. J. Eisenbraun: J. Am. Chem. Soc., 77, 1599 (1958).

5) An dieser Stelle möchten wir Herrn Dr. Minato vom Forschungslaboratorium von der Shionogi & Co. für die Überlassung der genannten Probe unseren besten Dank aussprechen. Vgl. dazu, K. Takeda, H. Minato: Dieses Bulletin, 9, 619 (1961).

2 Std. lang unter N_2 -Atmosphäre und Rückfluss gekocht, wobei die Reaktionslösung erst bei einer Badtemperatur von 90° heftig anschaumte. Nach Vollendung der Reaktion wurde die Reaktionsflüssigkeit der Wasserdampfdestillation unterworfen. Das Destillat wurde mit 30 ml 1%iger $KMnO_4$ -Lösung und 5 ml verd. H_2SO_4 versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur umgerührt. Der $KMnO_4$ -Überschuss wurde dann mit MeOH zersetzt und das entstandene MnO_2 durch Absaugen abgetrennt. Das Filtrat wurde im Vak. eingedampft und der Rückstand dabei mehrere Male mit $\Delta tOAc$ in der Wärme ausgezogen. Die $\Delta tOAc$ -Schicht wurde über Na_2SO_4 getrocknet, eingedampft und der dabei zurückbleibende farblose Sirup wurde in wenig H_2O gelöst, mit einem Überschuss gesättigter $Cu(OAc)_2$ -Lösung versetzt und auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der entstandene blaue Niederschlag abgesaugt, in MeOH suspendiert und durch Durchleiten von H_2S zersetzt. Der durch Eindampfen des von CuS abgetrennten Filtrats erhaltene Rückstand ergab bei der zweimaligen Umlösung aus $CHCl_3$ -Petroläther 6.5 mg farblose Prismen vom Schmp. $79\sim 81^\circ$ und $[\alpha]_D^{25} + 18.6^\circ$ ($c=1.02$, ΔtOH). Diese Substanz wurde durch die Mischprobe und IR (KBr) mit einer authentischen Probe von (+)-2-Methylglutarsäure identifiziert. $C_6H_{10}O_4$ -Ber.: C, 49.31; H, 6.90. Gef.: C, 49.10; H, 6.64.

Zum Schluss sind wir Herrn Dr. K. Konobu und seinen Mitarbeiterinnen im Mikroanalysenlaboratorium unseres Instituts für die Durchführung der Mikroanalysen und Herrn Dr. J. Koizumi von der Nipponshinyaku & Co. für die Messung der optischen Drehungen von einigen Substanzen zum Dank verpflichtet.

Zusammenfassung

Die Konfiguration der Methylgruppe im Bisdesoxydihydromonotropein, einem Hydrierungsprodukt des Monotropeins bzw. Asperulosids wurde durch mehrere Abbaureaktionen untersucht, wobei die Richtigkeit der von uns vorgeschlagenen Struktur (II) für dessen Acetat bewiesen wurde.

(Eingegangen am 3. Februar 1964)

[Chem. Pharm. Bull.
21 (8) 971 ~ 974]

UDC 547.933.07

Tatsuhiko Nakano and Masahisa Hasegawa : The synthesis of Cholestane-1,7-dione.

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University*¹)

In connection with some other work, the need arose for synthesizing cholestane-1,7-dione (VIII) from cholesterol which has not so far been reported in the literature. The oxygenation at C-7 of cholesterol was achieved through a well known route. Cholesterol acetate¹⁾ was oxidized by the *tert*-butyl chromate method²⁾ to 3β -acetoxycholest-5-en-7-one,³⁾ which upon hydrogenation with 10% palladium charcoal in ether-ethyl acetate followed by sodium borohydride reduction in methanol-ether yielded cholestane- $3\beta,7\beta$ -diol 3-acetate (Ia).⁴⁾ The protection of the 7β -hydroxyl group was effected in anhydrous ether with 2,3-dihydropyran⁵⁾ in the presence of concentrated hydrochloric acid, whereby a

*¹ Yoshida-konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto (中野立彦, 長谷川昌久).

1) Org. Syntheses, Coll. Vol. II, 675.

2) K. Heusler, A. Wettstein: *Helv. Chim. Acta*, **35**, 284 (1952); C.W. Marshall, R.E. Roy, I. Laos, B. Priegel: *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 6308 (1957).

3) L.F. Fieser, M. Fieser, R.N. Chakravarti: *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 2229 (1948).

4) O. Wintersteiner, M. Moore: *Ibid.*, **65**, 1503 (1943).

5) A.C. Ott, M.F. Murray, R.L. Pederson: *Ibid.*, **74**, 1239 (1952).