

Iridoide, IX¹⁾

Untersuchungen zur Synthese von Iridoidglucosiden

Lutz-F. Tietze* und Ulf Niemeyer

Abteilung Chemie der Universität Dortmund,
Postfach 500500, D-4600 Dortmund 50

Eingegangen am 20. Juli 1977

Kondensation des Modell-Iridoidaglycons **2a** mit 2,3,4,6-Tetraacetyl- α -D-glucosylbromid (**5a**) und Silberperchlorat sowie mit 2,3,4,6-Tetraacetyl- β -D-glucose (**5b**) und Bortrifluorid/Ether lieferte nach Solvolyse mit Bariumhydroxid in Methanol die Dimeren **18a–j** und die isomeren Glucoside **13b**, **13e** und **14b**. Bei der Reaktion mit **5a** erhielt man zusätzlich die an C-2' verknüpften Glucose-Derivate **15a/b**. Die Glucosidierung der Aglycon-silylether **6a/b** und -bromide **6c/d** wurde ebenfalls untersucht. Umsetzung von 6-O-Acetylloganinaglycon (**3**) mit **5a** und Silberperchlorat ergab nach Solvolyse zu 13% das β -Glucosid Loganin (**1**) und zu 5.4% das α -Glucosid **21b**. Dieses Verfahren weist gegenüber der Kondensation von **3** mit **5b** und Bortrifluorid/Ether eine höhere Stereoselektivität auf.

Iridoids, IX¹⁾

Investigation towards the Synthesis of Iridoidglucosides

Condensation of the model-iridoidaglycon **2a** with 2,3,4,6-tetraacetyl- α -D-glucosyl bromide (**5a**) and silver perchlorate as well as 2,3,4,6-tetraacetyl- β -D-glucose (**5b**) and boron trifluoride/ether yielded after solvolysis with barium hydroxide in methanol the dimers **18a–j** and the isomeric glucosides **13b**, **13e** and **14b**. In addition the C-2' connected glucose derivatives **15a/b** were formed in the reaction of **2a** with **5a**. Furthermore the glucosidation of the aglycon-silylethers **6a/b** and -bromides **6c/d** was investigated. — Treatment of the 6-O-acetylloganinaglycon **3** with **5a** and silver perchlorate led after solvolysis with 13% yield to the β -glucoside loganin (**1**) and with 5.4% yield to the α -glucoside **21b**. This method has a higher stereoselectivity than the condensation of **3** with **5b** and boron trifluoride/ether.

Die Iridoidglucoside gehören zur Naturstoffgruppe der cyclopentanoiden Monoterpene. Sie sind charakterisiert durch das Vorliegen eines partiell hydrierten Cyclopenta[*c*]pyran-Gerüsts und einer β -glycosidischen Bindung mit D-Glucose an C-1 (vgl. **1**)²⁾. Während bei der Isolierung, Strukturaufklärung³⁾ und Biogenese⁴⁾ der Iridoidglucoside in den letzten Jahren wesentliche Fortschritte erzielt werden konnten, ist auf dem Gebiet der Synthese bisher wenig gearbeitet worden. Dies ist vor allem darauf zurückzuführen, daß die Glucosidierung der entsprechenden Iridoidaglyca, z. B. **3**, sehr

¹⁾ VIII. Mitteil.: L.-F. Tietze, U. Niemeyer und P. Marx, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3441.

²⁾ J. M. Bobbitt und K.-P. Segebarth in *Cyclopentanoid Terpene Derivatives* von W. J. Taylor und A. R. Battersby, Ed., S. 1, Marcel Dekker, New York, N. Y. 1969.

³⁾ O. Sticher und U. Junod-Busch, *Pharm. Acta Helv.* **50**, 127 (1975).

⁴⁾ H. Inouye, S. Ueda und S. Uesato, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 709, und dort zit. Lit.

schwierig ist. So erhielten Büchi⁵⁾ und Mitarbeiter bei der Totalsynthese des Loganins (**1**), der ersten Synthese eines Iridoidglucosids, nur mit geringen Ausbeuten die benötigte β -glycosidische Verknüpfung mit Glucose. Das gleiche Problem findet man auch in anderen Arbeiten zur Darstellung von Iridoidglucosiden^{6, 7, 8)}.

Da die Iridoidglucoside weit verbreitet sind und auch als Vorstufen in der Biogenese der Indol-⁹⁾ und anderer Alkaloide große Bedeutung haben, wurde von uns das Problem der Glucosidierung eingehender untersucht. Als Substrate verwendeten wir hierbei das Modellglycon **2a/2b**, mit den wesentlichen Strukturmerkmalen der Iridoidglyca, und das 6-O-Acetylloganinaglycon **3**.

Methoden der Glucosidierung¹⁰⁾

Die Glucosidierung des Aglycons **2a** kann grundsätzlich nach zwei Verfahren erfolgen:

- I. Nucleophiler Angriff der C-1-Hydroxygruppe des Aglycons **2a** auf das C-1 eines Glucose-Derivates.
- II. Nucleophiler Angriff der C-1-Hydroxygruppe eines β -Glucose-Derivates auf das C-1 des Aglycons **2a**.

Zu I: Die Umsetzung von Iridoidglyca vom Typ **2a** mit 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-glucosylbromid (**5a**) und Schwermetallsalzen in heterogener Phase führte bisher nicht zum Erfolg⁵⁻⁸⁾. Dies ist vor allem auf die geringe Nucleophilie der halbacetalischen C-1-Hydroxygruppe in **2a** zurückzuführen. Daher wurde untersucht, ob eine Reaktivitätssteigerung durch Verwendung der stärker nucleophilen Trimethylsilylether **6a/b**¹¹⁾ und durch Ablauf in homogener Phase¹²⁾ möglich ist.

Reaktionen mit Orthoestern¹³⁾ haben wir bisher nicht durchgeführt, da hier im allgemeinen nur bei Umsetzungen mit Alkoholen hoher Nucleophilie mit guten Ausbeuten zu rechnen ist. Aus dem gleichen Grunde schien die Variante der *Koenigs-Knorr*-Reaktion von Wulff¹⁴⁾ wenig erfolgversprechend. Über die Verwendung von 1,2-Anhydrozuckern berichten wir in der nachstehenden Arbeit¹⁵⁾.

Zu II: Als Zwischenstufe muß hierbei das Carboxonium-Ion **4** angenommen werden, da ein S_N2-artiger Übergangszustand aus sterischen Gründen wenig wahrscheinlich ist. Das Ion **4** ist jedoch infolge des elektronenziehenden Effektes der α,β -ungesättigten Esterfunktion destabili-

⁵⁾ G. Büchi, J. A. Carlson, J. E. Powell jr. und L.-F. Tietze, J. Am. Chem. Soc. **92**, 2165 (1970); **95**, 540 (1973).

⁶⁾ J. J. Partridge, N. K. Chadha und M. R. Uskokovic, J. Am. Chem. Soc. **95**, 532 (1973).

⁷⁾ L.-F. Tietze, Angew. Chem. **85**, 763 (1973); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **12**, 757 (1973); Chem. Ber. **107**, 2499 (1974).

⁸⁾ K. W. Merz und H. Lehmann, Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges. **290**, 543 (1957).

⁹⁾ G. A. Cordell, Lloydia **37**, 219 (1974), und dort zit. Lit.

¹⁰⁾ Die folgenden Überlegungen gelten nur für Iridoidglyca mit einer Carbonylgruppe an C-4, da nur diese im Gegensatz zu den Verbindungen mit Wasserstoff oder Alkylresten an C-4 in einer verhältnismäßig stabilen cyclischen Halbacetalform vorliegen.

¹¹⁾ A. Klemmer, E. Buhe und R. Kutz, Liebigs Ann. Chem. **739**, 185 (1970).

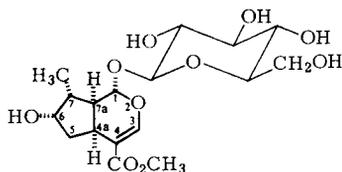
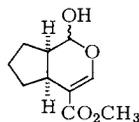
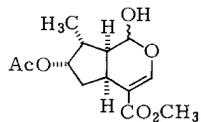
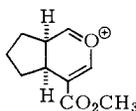
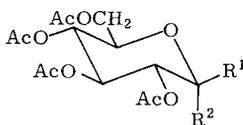
¹²⁾ G. Wulff und G. Röhle, Angew. Chem. **86**, 173 (1974); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **13**, 157 (1974), und dort zit. Lit.; J. E. Wallace und L. R. Schroeder, J. Chem. Soc., Perkin Trans 1 **1976**, 1938.

¹³⁾ N. K. Kochetkov und A. F. Bochkov in R. Bognár, V. Bruckner und Cs. Szantý: Recent Developments in the Chemistry of Natural Carbon Compounds, Vol. IV, S. 77, Akademiai Kiado, Budapest 1971.

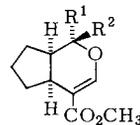
¹⁴⁾ G. Wulff, G. Röhle und W. Krüger, Chem. Ber. **105**, 1097 (1972).

¹⁵⁾ L.-F. Tietze und P. Marx, Chem. Ber. **111**, 2441 (1978), nachstehend.

siert¹⁶⁾. Aus diesem Grund führt auch die Umsetzung mit 2,3,4,6-Tetraacetyl- β -D-glucose **5b** in Gegenwart von Bortrifluorid/Ether – das bisher einzige Verfahren zur Synthese von Iridoid-glucosiden – nur mit geringen Ausbeuten zum erwarteten β -Glucosid, da für den eindeutigen Ablauf der Reaktion nach *Kuhn* und *Wartburg*¹⁷⁾ ein stabilisiertes Carbeniumion als Zwischenstufe auftreten muß.

**1****2a:** Racemat
b: (-)-Antipode**3****4**

	R ¹	R ²
5a	H	Br
b	OH	H



	R ¹	R ²
6a	OSi(CH ₃) ₃	H
b	H	OSi(CH ₃) ₃
c	Br	H
d	H	Br

Wir haben diese Glucosidierungs-Methode genauer untersucht und insbesondere auch die Konstitution der Nebenprodukte aufgeklärt. Außerdem wurde geprüft, ob eine Ausbeuteverbesserung durch Verwendung der Aglyconbromide **6c/d** anstatt von **2a** möglich ist.

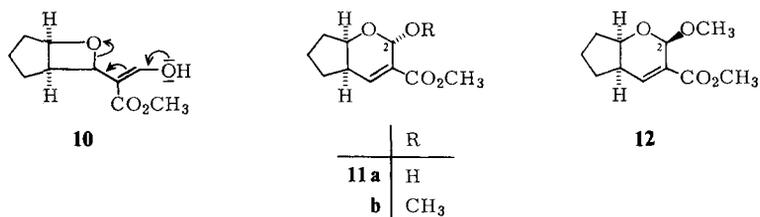
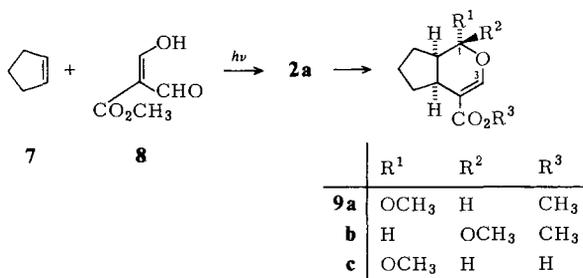
Synthese der zur Glucosidierung verwendeten Ausgangsverbindungen **2a**, **2b**, **3** und **6a–d**

Die Synthese des Modellaglycons **2a** gelang in einfacher Weise durch Photoanellierung von Cyclopenten **7** mit Diformyllessigsäure-methylester (**8**)⁵⁾. Zur Reinigung wurde das Rohaddukt mit Methanol in Gegenwart von Bortrifluorid in die Methylacetale **9a/b** übergeführt, die nach Chromatographie an Kieselgel mit wäßriger Essigsäure/Perchlorsäure in die Halbacetale rückgespalten wurden. Bei der Acetalisierung erhielt man neben 60% **9a** und 10% **9b** noch zu 6% das Cyclopenta[*b*]pyran **11b**, das wahrscheinlich durch Photoaddition von **7** mit einer Carbonylgruppe in **8** zu **10**¹⁸⁾ mit anschließender Ringöffnung, Recyclisierung zu **11a** sowie Acetalisierung entstanden ist; das C-2-Epimere **12** wurde nicht gefunden.

¹⁶⁾ O. Halpern und H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **41**, 1109 (1958).

¹⁷⁾ M. Kuhn und A. von Wartburg, *Helv. Chim. Acta* **51**, 1631 (1968); **52**, 948 (1969).

¹⁸⁾ G. Büchi, J. T. Kofrom, E. Koller und D. Rosenthal, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 876 (1956).



Da die Umsetzung des racemischen Aglycons **2a** mit Glucose zu einer großen Zahl von Diastereomeren führen sollte, versuchten wir **2a** in die optischen Antipoden zu spalten. Hierzu wurde **9a** zur Carbonsäure **9c** verseift; eine Enantiomeren-Trennung durch Salzbildung mit optisch aktiven Aminen gelang allerdings nicht. Der benötigte (1*S*,4*aS*,7*aR*)-Antipode **2b**, mit der „natürlichen“ absoluten Konfiguration, konnte jedoch durch Spaltung eines diastereomeren Glucosids erhalten werden, das bei der Glucosidierung des racemischen **2a** gebildet worden war. (Siehe unter Glucosidierung von **2a**, **2b** und **6a–d**.)

Die Trimethylsilylether **6a/b** wurden durch Umsetzung des Aglycons **2a** mit einem Gemisch von Hexamethyldisilazan und Trimethylchlorsilan in Pyridin bei 20°C mit 94% Ausbeute dargestellt¹⁹⁾. Bei alleiniger Verwendung von Trimethylchlorsilan trat auch bei erhöhter Temperatur keine Reaktion ein.

Zur Synthese der Bromide **6c/d** wurde das Aglycon **2a** mit Phosphortribromid in Gegenwart von Triethylamin umgesetzt und nach Abfiltrieren der Ammoniumsalze im Hochvakuum destilliert. Man erhielt mit 56% Ausbeute ein Gemisch von **6c** und **6d** im Verhältnis 5:1. Die Bromide **6c/d** sind sehr instabil und zersetzen sich innerhalb weniger Stunden bei 20°C. In verdünnter etherischer Lösung sind sie einige Tage bei 0°C haltbar. Zum Nachweis, daß tatsächlich die Bromide **6c/d** entstanden waren, wurde in Methanol in Gegenwart von Drierit und Silberoxid 12 h bei 20°C gerührt. Man erhielt mit quantitativer Ausbeute die Methylacetale **9a/b** im Verhältnis 1:5. Die Reaktion muß hier über einen S_N2-artigen Übergangszustand verlaufen sein, da bei Auftreten des Carboxonium-Ions **4** aus sterischen Gründen das Isomere **9a** mit zum Cyclopentanring *trans*-angeordneter Methoxygruppe bevorzugt gebildet werden sollte. Die Umsetzung der Bromide **6c/d** stellt somit eine gute Methode zur stereoselektiven Synthese des sonst nur in geringer Menge erhältlichen Acetals **9b** dar.

¹⁹⁾ C. C. Sweely, J. Am. Chem. Soc. **85**, 2497 (1963).

Diskussion der spektroskopischen Daten

Konstitution und Konfiguration der einzelnen Verbindungen sind spektroskopisch abgesichert. Die Massenspektren von **2a**, **6a–d** und **9a–c** zeigen Molekülpeaks und das für das Iridoidsystem typische Fragmentierungsverhalten²⁾. In den IR-Spektren erscheinen die Carbonylbanden des α,β -ungesättigten Esters bei 1705 cm^{-1} und die Bande der Doppelbindung bei 1630 cm^{-1} . Zusätzlich findet man für **2a** die Absorption der Hydroxygruppe bei 3400 cm^{-1} , für **6a/b** die Signale der Si–C-Valenzschwingung im Bereich von $755\text{--}870\text{ cm}^{-1}$ und für **6c/d** die C–Br-Valenzschwingung bei 690 cm^{-1} . In den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von **2a**, **6a–d** und **9a–c** erscheint für 3-H ein Dublett bei typisch²⁾ tiefem Feld im Bereich von $\delta = 7.20\text{--}7.57$ ($J_{3,4a} = 1.0\text{--}1.2\text{ Hz}$). In den Verbindungen **2a**, **6a**, **6c**, **9a** und **9c** mit *trans* zum Cyclopentanring angeordneten Substituenten an C-1 (α -Konfiguration) treten für 1-H Absorptionen bei $\delta = 4.80, 4.74, 6.26, 4.46$ und 4.48 mit Kopplungskonstanten von $J_{1,7a} = 7.0, 7.0, 2.3, 6.5$ und 6.5 Hz auf. In den entsprechenden Verbindungen mit *cis* zum Cyclopentanring angeordneten Substituenten an C-1 (β -Konfiguration) findet man das 1-H-Dublett mit Ausnahme von **6d** bei tieferem Feld und mit kleineren Kopplungskonstanten²⁰⁾.

Von den Iridoiden abweichende spektroskopische Eigenschaften zeigt **11b**. Anstatt des für die Iridoide vom Loganinaglycon-Typ **3** üblichen UV-Absorptionsmaximums bei $\lambda_{\text{max}} = 238\text{ nm}$ ($\lg \epsilon$ 4.0) findet man für **11b** ein Maximum bei $\lambda_{\text{max}} = 211\text{ nm}$. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erscheint das Signal für 4-H als Dublett bei $\delta = 7.12$ ($J_{4,4a} = 5.0\text{ Hz}$) und für 2-H als Singulett bei $\delta = 5.10$. Aus sterischen Gründen und wegen des anomeren Effektes²¹⁾ sollte die Methoxygruppe an C-2 in pseudoaxialer Lage vorliegen. Das würde auch das Fehlen der 2-H,4-H-Allylkopplung erklären²²⁾. Für 7a-H findet man bei $\delta = 4.31$ ein Multiplett mit einer Linienbreite von 10 Hz , die auf *cis*-Anordnung der beiden Ringsysteme deutet²³⁾.

Glucosidierung von **2a**, **2b** und **6a–d**

Die Umsetzung von **2a** mit Acetobromglucose **5a** in Gegenwart von Silbersalzen sowie Quecksilbercyanid/-bromid und Quecksilbersuccinat führte nicht zum Erfolg. Ebenso erhielt man bei Verwendung der Silylether **6a/b** unter diesen Bedingungen keine Glucoside. Dagegen ergab die Reaktion von **2a** mit **5a** und Silberperchlorat in Toluol zu 30% mit Glucose verknüpfte Produkte. Es erwies sich hierbei als günstig, Molekularsieb 3 Å als Trockenmittel zuzugeben. Unter diesen Bedingungen war die Reaktion bei 24°C innerhalb von 30 min beendet. Bei Verwendung von Silbertetrafluoroborat erhielt man ebenfalls Glucoside; die Ergebnisse waren jedoch schlechter. Eine Ausbeuteverbesserung durch Verwendung der Silylether **6a/b** anstatt **2a** konnte in keinem Fall festgestellt werden.

Die besten Ausbeuten an Glucosiden erhielt man bei Reaktion der Aglyconbromide **6c/d** mit 2,3,4,6-Tetraacetyl- β -D-glucose (**5b**) und Silberperchlorat. Da jedoch die Dar-

²⁰⁾ Eine genaue Diskussion der spektroskopischen Daten von isomeren Iridoid-Derivaten und Iridoidglucosiden erfolgt in einer späteren Arbeit.

²¹⁾ R. U. Lemieux, *Pure Appl. Chem.* **25**, 527 (1971); S. Wolfe, A. Rauk, L. M. Tel und J. G. Csizmadia, *J. Chem. Soc. B* **1971**, 136; G. A. Jeffrey, J. A. Polke und L. Radom, *Carbohydr. Res.* **25**, 117 (1972).

²²⁾ H. Günther, *NMR-Spektroskopie*, S. 124, Thieme-Verlag, Stuttgart 1973.

²³⁾ H. Baumann, N. C. Franklin und H. Möhrle, *Tetrahedron* **23**, 4331 (1967).

stellung der Bromide **6c/d** nur mit 56% Ausbeute gelingt und außerdem diese Verbindungen sehr empfindlich sind, bringt dieses Verfahren gegenüber der Umsetzung von **2a** mit Acetobromglucose (**5a**) und Silberperchlorat keine Vorteile.

Die Reaktion von **2a** mit 2,3,4,6-Tetraacetyl- β -D-glucose (**5b**) in Gegenwart von Bortrifluorid in Dichlorethan führte bei 24°C mit 30% Ausbeute zu Glucosiden. Anstelle von **2a** können auch die Bromide **6c/d** eingesetzt werden. Die Reaktion läßt sich in diesem Fall schon bei 0°C ausführen. Eine Verbesserung ergab sich jedoch nicht.

Neben der Bildung der Glucoside entstehen bei allen Umsetzungen die Dimeren des Aglycons **2a**. Zur leichteren Abtrennung dieser Verbindungen und da eine Auftrennung der isomeren Glucoside in ihrer acetylierten Form nicht möglich war, wurde das Produktgemisch mit Bariumhydroxid in Methanol solvolysiert. Die Dimeren konnten jetzt durch einfache Extraktion mit Chloroform von den nunmehr wasserlöslichen Glucosiden abgetrennt werden. Die Auftrennung der Glucoside gelang durch Säulenchromatographie an Kieselgel. Um hierbei eine genaue Aussage über das Produktverhältnis und somit einen Vergleich der verschiedenen Methoden zu ermöglichen, wurden die Produkte außerdem schichtchromatographisch getrennt und UV-spektroskopisch quantitativ bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tab. 1 wiedergegeben. Eine gaschromatographische Trennung des silylierten Glucosid-Gemisches gelang nicht.

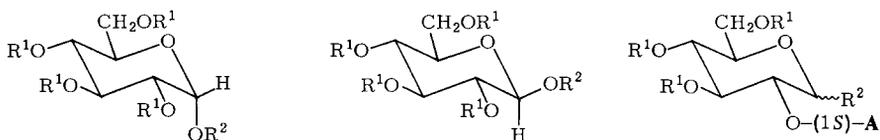
Tab. 1. Ausbeuten (%) bei der Glucosidierung des Aglycons **2a** nach mehreren Verfahren. A: 2,3,4,6-Tetraacetyl- α -D-glucosylbromid (**5a**) und AgClO₄. B: **5a** und AgBF₄. C: 2,3,4,6-Tetraacetyl- β -D-glucose (**5b**) und BF₃/Ether. D: Nach Überführung in die Bromide **6c/d** mit **5a** und AgClO₄. E: Nach Überführung in die Bromide **6c/d** mit **5b** und BF₃/Ether. Relativer Fehler: \pm 4%

Verfahren	Dimere 18a-j	Tetra- acetate	(1S)- α - Glucosid 13b	(1R)- α - Glucosid 13e	(1S)- β - Glucosid 14b	(1S)- Halbactal 15a/b
A bei 0°C	33.2	18.2	1.9	3.1	3.7	6.2
A bei 24°C	39.0	28.3	4.6	5.1	5.6	5.6
A bei 60°C	29.4	22.4	4.2	4.1	3.8	3.3
B bei 24°C	39.6	17.5	2.8	5.0	4.2	—
C bei 24°C	48.8	29.1	6.6	11.5	5.7	—
D bei 24°C	14.4	—	4.1	6.8	6.6	—
E bei 24°C	5.0	—	2.1	3.5	4.0	—

Bei der Glucosidierung des racemischen Aglycons **2a** war mit der Bildung von acht Diastereomeren und bei Verwendung des Enantiomeren **2b** mit vier Diastereomeren zu rechnen. Hierbei sollte man erwarten, daß die Verbindungen **13a**, **13d**, **14a** und **14d**, in denen die Glucosyloxy-Gruppe *cis*-ständig zum Cyclopentanring steht, infolge sterischer Hinderung nur in geringem Maße gebildet würden. So konnte denn dieser Verbindungstyp auch in keinem Fall nachgewiesen werden (vgl. Lit. ¹⁵). Als Hauptprodukte wurden jeweils die α - und β -Glucoside **13b**, **13e** und **14b** kristallisiert erhalten, die mit Acetanhydrid/Pyridin die Tetraacetate **13c**, **13f** und **14c** ergaben. Das ebenfalls erwartete β -Glucosid **14e** mit dem „unnatürlichen“ (1R,4aR,7aS)-Aglycon-Teil konnte nicht isoliert werden.

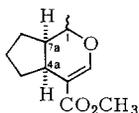
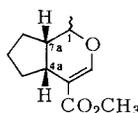
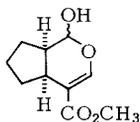
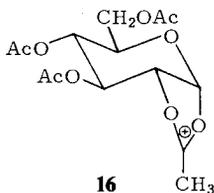
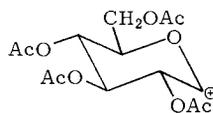
Überraschenderweise wurde bei der Reaktion von **2a** mit Acetobromglucose (**5a**) in Gegenwart von Silberperchlorat auch ein an C-2' verknüpftes Glucose-Derivat **15a/b**

gebildet, dessen α -Anomeres **15a** kristallisiert gewonnen werden konnte. Acetylierung von **15a/b** führte zu **15c**. Beweisend für das Vorliegen eines reduzierenden Zuckers in **15a/b** war die positive Reaktion mit Fehlingscher Lösung. Die Bildung eines an C-2 verknüpften Glucose-Derivates bei Glucosidierungs-Reaktionen ist unseres Wissens bisher noch nicht beschrieben worden.



	R ¹	R ²	
13a	H	(1 <i>R</i>)-A (<i>cis</i>)	14a
b	H	(1 <i>S</i>)-A (<i>trans</i>)	b
c	Ac	(1 <i>S</i>)-A (<i>trans</i>)	c
d	H	(1 <i>S</i>)-B (<i>cis</i>)	d
e	H	(1 <i>R</i>)-B (<i>trans</i>)	e
f	Ac	(1 <i>R</i>)-B (<i>trans</i>)	

	R ¹	R ²
15a	H	α -OH
b	H	β -OH
c	Ac	α, β -OAc

**A** (4*aS*, 7*aR*)**B** (4*aR*, 7*aS*)**2a**: Racemat
b: (-)-Antipode**16****17**

Die einfache chromatographische Trennung der beiden diastereomeren α -Glucoside **13b** und **13e**, in denen die Aglyconteile enantiomer zueinander sind, ermöglichte die Reindarstellung der Antipoden von **2a**. Hierzu wurde die glycosidische Bindung in **13b** und **13e** mit wäßriger Salzsäure gespalten. Die erneute Glucosidierung des Antipoden **2b** mit Acetobromglucose (**5a**) und Silberperchlorat führte dann mit 38% zu den Dimeren von **2b**, mit 6,2% zum α -Glucosid **13b**, mit 9,8% zum β -Glucosid **14b** und mit 4,0% zum an C-2 verknüpften Glucose-Derivat **15a/b**. Hiermit wurde auch der experimentelle Beweis erbracht, daß in **13b**, **14b** und **15a/b** der Aglyconteil mit der (4*aS*,7*aR*)-Konfiguration (**A**) und in **13e** mit der (4*aR*,7*aS*)-Konfiguration (**B**) vorliegt.

Von besonderer Bedeutung für die synthetische Anwendung der Glucosidierungs-Methoden ist das Verhältnis von erwünschtem β - zu unerwünschtem α -Glucosid (s. Tab. 1). Entgegen unserer Erwartung führte die Umsetzung von **2a** mit Acetobromglucose (**5a**) in Gegenwart von Silberperchlorat nicht zu reinen β -Glucosiden. Es muß daher angenommen werden, daß die Reaktion nicht oder nicht ausschließlich über das Acyloxonium-Ion **16** verläuft, sondern auch über das Glucosylkation **17**, von dem man weiß, daß es zu einem Gemisch von α - und β -Glucosiden führen kann. Für das Auftreten von **17** spricht auch, daß bei höheren Temperaturen der relative Anteil an α -Glucosiden zunimmt (s. Tab. 1). In Übereinstimmung hiermit steht, daß die Ausbeute an **15a/b**, deren Bildung über das Acyloxonium-Ion **16** formuliert werden muß, mit steigender Temperatur abnimmt.

Diskussion der spektroskopischen Daten

Konstitution und Konfiguration der Glucoside **13b**, **c**, **e**, **f** und **14b**, **c** sowie der Glucose-Derivate **15a**, **b** und **c** sind spektroskopisch abgesichert. Die Bestimmung der relativen und absoluten Konfiguration an C-1 und C-1' erfolgte mit Hilfe der $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie und chiroptischer Methoden. So findet man im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum aller Verbindungen für 1-H ein Dublett bei $\delta = 4.96\text{--}5.13$ mit einer Kopplungskonstante von $J_{1,7a} = 6.0\text{--}6.5$ Hz, die für die *trans*-Anordnung des Glucosyloxyrestes an C-1 zum Cyclopentanring charakteristisch ist. Für 1'-H im β -Glucosid **14b** tritt erwartungsgemäß ein Dublett bei $\delta = 4.68$ mit $J_{1',2'} = 7.5$ Hz und in den α -Glucosiden **13b** und **e** bei $\delta = 5.13$ bzw. 5.23 mit $J_{1',2'} = 3.5$ Hz auf.

Die Konstitutionsaufklärung von **15a/b** war verhältnismäßig schwierig, da die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren denen der Glucoside sehr ähnlich sind. Erhebliche Unterschiede zeigt jedoch das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Tetraacetate **15c**. Hier ist das 1'-H-Signal zu tiefem Feld verschoben (α -Anomer: $\delta = 6.39$, $J_{1',2'} = 3.5$ Hz; β -Anomer: $\delta = 5.66$, $J_{1',2'} = 8.0$ Hz). Die chemische Verschiebung und Kopplungskonstanten des 2'-H-Signals des α -Anomeren von **15c** bei $\delta = 3.92$ mit $J_{2'a,1'e} = 3.5$ Hz und $J_{2'a,3'a} = 9.7$ Hz zeigen eindeutig, daß der Aglyconteil mit C-2' verknüpft ist und die equatoriale Lage einnimmt. In Übereinstimmung hiermit findet man in den $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren von **15a** und **b** für die C-2'-Signale eine starke Tieffeld-Verschiebung von 8.0 bzw. 6.0 ppm und für die C-3'-Signale eine schwache Hochfeld-Verschiebung gegenüber den entsprechenden Signalen der D-Glucose²⁴⁾.

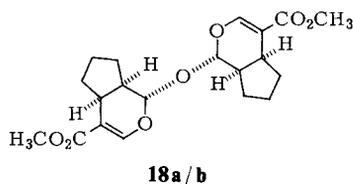
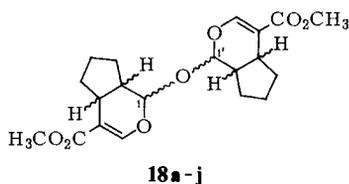
Die dimeren Aglyca **18a–j**

Die Dimerisierung des racemischen Aglycons **2a** kann grundsätzlich zu zehn Verbindungen führen, von denen acht als Antipodenpaare und zwei in der *meso*-Form vorliegen sollten. Überraschenderweise konnten alle Verbindungen nachgewiesen werden. Hierbei werden die Dimeren mit zum Cyclopentanring *trans* angeordneter Etherbrücke aus sterischen Gründen bevorzugt gebildet. An Dreiding-Modellen ließ sich weiterhin

²⁴⁾ Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum der 4-O- β -D-Galactopyranosyl-D-glucose findet man das C-4-Signal um 9.0 ppm bei höherem und das C-3-Signal um etwa 1 ppm bei tieferem Feld als bei D-Glucose. E. Breitmaier und W. Voelter, $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektroskopie, S. 224 und 239, Verlag Chemie, Weinheim 1974; W. Voelter, V. Bilik und E. Breitmaier, Collect. Czech. Chem. Commun. **38**, 2054 (1973).

zeigen, daß die Dimeren vom Typ II, in denen zwei Aglyca unterschiedlicher absoluter Konfiguration verknüpft sind, nur in geringer Menge entstehen sollten, da hier bei der Bildung unter Berücksichtigung des *exo*-anomeren Effektes²⁵⁾ ein konformativ ungünstiger Übergangszustand anzunehmen ist. Dies steht in Einklang mit den Befunden. So erhielten wir nach chromatographischer Trennung mit 24% Ausbeute ein Gemisch von **18a/b**, **18c/d** und **18e/f** (Typ I, Verhältnis 18 : 6 : 1) sowie mit 3% Ausbeute ein Gemisch von **18g**, **18h/i** und **18j** (Typ II, Verhältnis 18 : 6 : 1). Aus der ersten Fraktion konnte **18a/b** durch Kristallisation rein erhalten werden.

Bei der Dimerisierung des optisch aktiven Aglycons **2b** treten wie erwartet die Dimeren von Typ II nicht auf.



Tab. 2. Die zehn Dimeren des racemischen Aglycons **2a**. Einteilung nach absoluter und relativer Konfiguration

	Absolute Konfiguration an den C-Atomen 1,4a,7a		Relative Konfiguration der Etherbrücke an C-1 und C-1' zum Cyclopentanring		Typ der Dimeren: An 4a,7a und 4a',7a' gleiche absolute Konfiguration: I entgegengesetzte absolute Konfiguration: II
18a	S	S R	S S R	<i>trans-trans</i>	Antipodenpaar I
b	R	R S	R R S	<i>trans-cis</i>	Antipodenpaar I
c	S	S R	R S R	<i>cis-cis</i>	<i>meso</i> -Form II
d	R	R S	S R S	<i>trans-trans</i>	Antipodenpaar I
e	R	S R	R S R	<i>trans-cis</i>	Antipodenpaar I
f	S	S R	S R S	<i>cis-cis</i>	<i>meso</i> -Form II
g	S	S R	R R S	<i>trans-trans</i>	Antipodenpaar I
h	S	S R	S R S	<i>trans-cis</i>	Antipodenpaar I
i	R	R S	R S R	<i>cis-cis</i>	<i>meso</i> -Form II
j	R	S R	S R S	<i>cis-cis</i>	<i>meso</i> -Form II

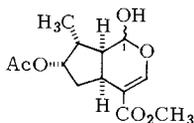
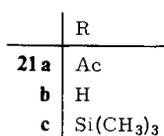
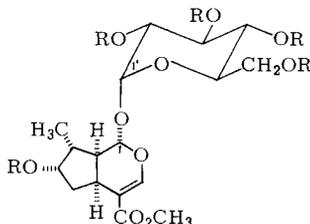
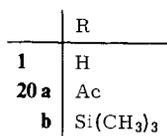
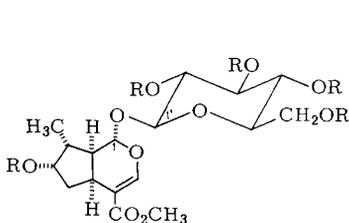
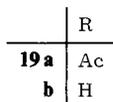
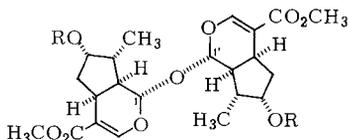
Die Zuordnung der einzelnen Verbindungen ergibt sich aufgrund der spektroskopischen Daten. In den Massenspektren von **18a/b** und den Gemischen **18a-f** sowie **18g-j** findet man die Molekülpeaks bei $m/e = 378$ und die Basispeaks, die durch Spaltung der Etherbrücke entstehen, bei $m/e = 181$. Die Bestimmung der Konfiguration an C-1 und C-1' der isomeren Verbindungen gelang mit Hilfe der ¹H-NMR-Spektroskopie. So erhält man für 1-H und 1'-H in **18a/b** ein Dublett bei $\delta = 4.94$ ($J_{1,7a;1',7a'} = 6.5$ Hz), in **18c/d** jeweils ein Dublett bei $\delta = 4.90$ ($J_{1,7a} = 6.5$ Hz) und 5.36 ($J_{1',7a'} = 3.5$ Hz) sowie für **18e/f** ein Dublett bei $\delta = 5.28$ ($J_{1,7a;1',7a'} = 3.5$ Hz).

²⁵⁾ R. U. Lemieux, A. A. Pavia, J. C. Martin und K. A. Watanabe, Can. J. Chem. **47**, 4427 (1969); H. Paulsen, Z. Györgydeak und M. Friedmann, Chem. Ber. **107**, 1568 (1974).

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Gemisches von **18g–j** ist dem Spektrum des Gemisches von **18a–f** sehr ähnlich. Die Dubletts für 1-H und 1'-H sind lediglich um ca. 0.15 ppm nach höherem Feld verschoben.

Glucosidierung von 6-O-Acetylloganinaglycon (**3**)

Die Untersuchungen am Modellaglycon **2a** haben gezeigt, daß zur Glucosidierung der Iridoidaglyca vom Typ **2a** die Umsetzung mit Acetobromglucose (**5a**) und Silberperchlorat (Methode A) sowie Tetraacetyl- β -D-glucose (**5b**) in Gegenwart von Bortrifluorid/Ether (Methode C) als gleichwertig anzusehen sind. Hierbei ist jedoch das erstere Verfahren vorzuziehen, da die relativen Ausbeuten an β -Glucosiden höher liegen und die Acetobromglucose **5a** einfacher darzustellen ist.

**3**

Um nun den Einfluß von Substituenten am Cyclopentanring des Aglycons auf die Stereoselektivität der Reaktion zu prüfen, haben wir das 6-O-Acetylloganinaglycon **3** nach beiden Methoden glucosidiert (s. Tab. 3). Als Hauptprodukte entstanden hierbei das Dimere **19a** und die Tetraacetate **20a** und **21a**, die nach Entacetylierung zu **19b** sowie **1** und **21b** durch Extraktion bzw. Schichtchromatographie getrennt werden konnten. Eine Trennung der anomeren Glucoside **1** und **21b** gelang auch nach Überführung in die silylierten Verbindungen **20b** und **21c** mit Hilfe der Gaschromatographie.

Die Ergebnisse (Tab. 3) zeigen, daß die Ausbeuten an gewünschtem β -Glucosid **1** bei der Umsetzung mit Acetobromglucose (**5a**) und Silberperchlorat etwas höher sind; besonders das Anomerenverhältnis ist hier sehr viel günstiger, so daß diese Methode zur Glucosidierung von Iridoidaglyca vorzuziehen ist.

Tab. 3. Ausbeuten der Glucosidierung des 6-O-Acetylloganinaglycons (**3**) mit 2,3,4,6-Tetraacetyl- α -D-glucosylbromid (**5a**) und AgClO_4 (A) sowie 2,3,4,6-Tetraacetyl- β -D-glucose (**5b**) und BF_3/Ether (C). DC an Kieselgel im System Aceton/Benzol = 3 : 1

Verfahren	Dimere 19a	Penta- acetate 20a/21a	α -Gluco- sid 21b $R_F = 0.20$	β -Gluco- sid 1 $R_F = 0.27$	Neben- produkte $R_F = 0.32$
A bei 24°C	44.6	25.5	5.4	13.0	3.2
C bei 24°C	43.2	32.3	11.0	9.1	3.0

Diskussion der spektroskopischen Daten

Die Zuordnung der Konfiguration an C-1 und C-1' in **19b** sowie **1** und **21a** gelang mit Hilfe der $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie. So findet man für 1-H und 1'-H im Dimeren **19b** nur ein Dublett bei $\delta = 5.06$ ($J = 4.5$ Hz), das für die *trans*-Anordnung der Etherbrücke zum Cyclopentanring spricht. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des α -Glucosids **21b** in $[\text{D}_4]$ Methanol fallen die Absorptionen für 1-H und 1'-H bei $\delta = 5.08$ zusammen; mißt man jedoch in $[\text{D}_5]$ Pyridin, so erhält man für 1-H und 1'-H jeweils ein Dublett bei $\delta = 5.30$ ($J_{1,7a} = 4.0$ Hz) und 5.52 ($J_{1',2'} = 3.5$ Hz). Im β -Glucosid **1** findet man in $[\text{D}_4]$ Methanol für 1-H und 1'-H jeweils ein Dublett bei $\delta = 5.26$ ($J_{1,7a} = 4.0$ Hz) und 4.68 ($J_{1',2'} = 7.5$ Hz) und in $[\text{D}_5]$ Pyridin bei $\delta = 5.63$ und 5.24 .

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Förderung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

IR: Perkin-Elmer, Modell 254 und 421. UV: Zeiss PMQ II. $^1\text{H-NMR}$: Varian HA 100 und Bruker WH 90. MS: Varian MAT SM 1 und CH 7. Optische Drehung: Polarimeter Perkin-Elmer 141. Circular-Dichroismus: Dichrograph Roussel-Jouan Modell III.

Analyt. DC: Kieselgel Polygram SIL G-25 UV₂₅₄ (Macherey-Nagel). Präp. DC: Fertigplatten Kieselgel F₂₅₄ (2 mm Schichtdicke, E. Merck). Säulenchromatographie (SC): Kieselgel 60 (70 bis 230 mesh, E. Merck). Laufmittelsysteme: 1. Benzol/Essigester (50:1), 2. Benzol/Essigester (10:1), 3. Aceton/Benzol (2:1), 4. Ether, 5. Benzol/Essigester (5:1), 6. Aceton/Benzol (3:1), 7. Benzol/Essigester/Eisessig (20:5:1).

(\pm)-1 α -Methoxy- und (\pm)-1 β -Methoxy-1,4 $\alpha\alpha$,5,6,7,7 $\alpha\alpha$ -hexahydrocyclopenta[c]pyran-4-carbonsäure-methylester (**9a** und **9b**): 18.4 g (140 mmol) 2,2-Diformyllessigsäure-methylester (**8**)⁵ in 185 g (2.70 mol) Cyclopenten (**7**) wurden mit einer Quecksilber-Hochdrucklampe (500 Watt, Hanau) bestrahlt. Den Umsetzungsgrad der Reaktion verfolgte man spektroskopisch: UV (wasserfreies Ethanol): $\lambda_{\text{max}} = 278 \rightarrow 240$ nm. Überschüssiges Cyclopenten (**7**) wurde abdestilliert und der Rückstand (31 g) in 300 ml wasserfreiem Dichlormethan mit 100 ml Methanol und 15 ml BF_3/Ether 2 h bei 20°C gerührt. Anschließend neutralisierte man mit konz. KHCO_3 -Lösung, dampfte ein, trennte durch Säulenchromatographie an Kieselgel (System 1) und destillierte im Kugelrohr bei 85°C (Ofentemp.)/3.5 Torr.

1 α -Methoxy-Verbindung **9a**: $R_F = 0.14$ (DC an Kieselgel im System 1). Ausb. 17.6 g (60%). – IR (Film): 2960 (CH), 1705 (CO), 1630 cm^{-1} (C=C). – UV (Methanol): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 238 nm (4.05). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.49$ (d, $J = 1$ Hz, 3-H), 4.46 (d, $J = 6.5$ Hz, 1-H), 3.70 (s, CH_3), 3.52 (s, CH_3), 2.76 (m, 4a-H), 2.55–0.80 (m, CH, 3 CH_2). – MS: $m/e = 212$ (15%, M^+), 194 (12,

$M^{\oplus} - H_2O$), 181 (17, $M^{\oplus} - CH_3O$), 180 (31, $M^{\oplus} - CH_3OH$), 148 (53, 180 - CH_3OH), 84 (100, $C_4H_4O_2$).

$C_{11}H_{16}O_4$ (212.2) Ber. C 62.25 H 7.60

9a: Gef. C 62.43 H 7.58

9b: Gef. C 62.17 H 7.76

11b: Gef. C 62.07 H 7.66

1 β -Methoxy-Verbindung 9b: $R_F = 0.19$ (DC an Kieselgel im System 1), Ausb. 2.7 g (9.3%). – IR (Film): 2960 (CH), 1705 (CO), 1630 cm^{-1} (C=C). – UV (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 238 nm (3.98). – 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 7.44$ (d, $J = 1$ Hz, 3-H), 4.83 (d, $J = 3.3$ Hz, 1-H), 3.70 (s, CH_3), 3.44 (s, CH_3), 2.76 (m, 4a-H), 2.55–0.80 (m, CH, 3 CH_2). – MS: $m/e = 212$ (10%, M^{\oplus}), 194 (12, $M^{\oplus} - H_2O$), 181 (14, $M^{\oplus} - CH_3O$), 180 (32, $M^{\oplus} - CH_3OH$), 148 (61, 180 - CH_3OH), 84 (100, $C_4H_4O_2$).

Zusätzlich wurden noch 1.90 g (6.2%) von (\pm)-2 α -Methoxy-2,4 $\alpha\alpha$,5,6,7,7 $\alpha\alpha$ -hexahydrocyclopenta[b]pyran-3-carbonsäure-methylester (**11b**) erhalten. $R_F = 0.05$ (DC an Kieselgel im System 1). – IR (Film): 2950 (CH), 1715 (CO), 1650 cm^{-1} (C=C). – UV (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 211 nm (3.85). – 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 7.12$ (d, $J = 5.0$ Hz, 4-H), 5.10 (s, 2-H), 4.31 („t“, $J = 5.0$ Hz, 7a-H), 3.71 (s, CH_3), 3.42 (s, CH_3), 2.32 (m, CH), 2.10–1.30 (m, 3 CH_2). – MS: $m/e = 212$ (9%, M^{\oplus}), 194 (7, $M^{\oplus} - H_2O$), 181 (100, $M^{\oplus} - CH_3O$).

(\pm)-1 α -Methoxy-1,4 $\alpha\alpha$,5,6,7,7 $\alpha\alpha$ -hexahydrocyclopenta[c]pyran-4-carbonsäure (**9c**): 5.10 g (24.0 mmol) **9a** in 20 ml Methanol und 200 ml Wasser wurden 2 h bei 80 °C mit 6 g Bariumhydroxid gerührt. Nach Abkühlen wurde mit 1 N HCl angesäuert, mit Natriumchlorid gesättigt und mit Chloroform extrahiert. Nach Eindampfen erhielt man 4.40 g (92%) der Carbonsäure, die aus Ether/Petrolether umkristallisiert wurde. Schmp. 102 °C.

IR (KBr): 3200–2600 (OH), 2960 (CH), 1705 (CO), 1630 cm^{-1} (C=C). – UV (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 236 nm (4.03). – 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 11.35$ (s, OH, austauschbar mit D_2O), 7.57 (d, $J = 1$ Hz, 3-H) 4.48 (d, $J = 6.5$ Hz, 1-H), 3.52 (s, CH_3), 2.74 („q“, $J = 8.0$ Hz, 4a-H), 2.50 bis 1.20 (m, CH, 3 CH_2). – MS: $m/e = 198$ (22%, M^{\oplus}) 180 (24, $M^{\oplus} - H_2O$), 166 (17, $M^{\oplus} - CH_3OH$), 148 (43, 180 - CH_3OH).

$C_{10}H_{14}O_4$ (198.2) Ber. C 60.59 H 7.12

9c: Gef. C 60.47 H 7.15

2a: Gef. C 60.49 H 7.10

(\pm)-1 α , β -Hydroxy-1,4 $\alpha\alpha$,5,6,7,7 $\alpha\alpha$ -hexahydrocyclopenta[c]pyran-4-carbonsäure-methylester (**2a**): 10.0 g (47.0 mmol) des Methylacetals **9a** wurden in 150 ml Eisessig, 20 ml Wasser und 6 ml 70 proz. Perchlorsäure 2 h auf 65 °C erhitzt. Nach Abkühlen gab man 2 g Natriumcarbonat zu, dampfte i. Vak. ein und extrahierte den Rückstand mit Chloroform. Einengen des Extraktes lieferte ein farbloses Öl, das bei 0 °C kristallin erstarrte. Ausb. 7.9 g (84%).

IR (Film): 3500 (OH), 2960 (CH), 1705 (CO), 1630 cm^{-1} (C=C). – UV (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 238 nm (4.05); 0.01 N NaOH: 275 nm. – 1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 7.45$ (d, $J = 1$ Hz, 0.85 3-H, α -Isomeres), 7.41 (d, $J = 1$ Hz, 0.15 3-H, β -Isomeres), 5.62 (s, OH, mit D_2O austauschbar), 5.31 (d, $J = 3.5$ Hz, 0.15 1-H, β -Isomeres), 4.80 (d, $J = 7.0$ Hz, 0.85 1-H, α -Isomeres), 3.70 (2 s, CH_3), 2.72 (m, 4a-H), 2.5–1.0 (m, CH, 3 CH_2). – MS: $m/e = 198$ (59%, M^{\oplus}), 180 (26, $M^{\oplus} - H_2O$), 167 (20, $M^{\oplus} - CH_3O$), 166 (17, $M^{\oplus} - CH_3OH$), 152 (17, 180 - CO), 148 (81, 181 - CH_3OH).

(\pm)-1 α , β -Trimethylsilyloxy-1,4 $\alpha\alpha$,5,6,7,7 $\alpha\alpha$ -hexahydrocyclopenta[c]pyran-4-carbonsäure-methylester (**6a/b**): Zu 587 mg (2.14 mmol) des Aglycons **2a** und 690 mg (4.28 mmol) 1,1,1,3,3,3-Hexamethylidisilazan in 8 ml wasserfreiem Pyridin tropfte man bei 20 °C unter N_2 -Atmosphäre und

Rühren 250 mg (2.30 mmol) Trimethylchlorsilan. Nach 6 h wurde filtriert, i. Vak. eingeengt und der Rückstand destilliert: 547 mg (94%) farbloses Öl, Sdp. $80^{\circ}\text{C}/10^{-2}$ Torr.

IR (Film): 2950 (CH), 1705 (CO), 1630 (C=C), 1255 (Si-CH₃), 870 (Si-C), 840 (Si-C), 755 cm⁻¹ (Si-C). - UV (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 238 nm (4.10). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.35 (d, *J* = 1 Hz, 3-H von **6a**, 0.9 CH), 7.30 (d, *J* = 1 Hz, 3-H von **6b**, 0.1 CH), 5.22 (d, *J* = 3 Hz, 1-H von **6b**, 0.1 CH), 4.74 (d, *J* = 7.0 Hz, 1-H von **6a**, 0.9 CH), 3.67 (s, CH₃), 3.0-1.0 (m, 2 CH, 3 CH₂), 0.19 (s, 3 CH₃). - MS: (*m/e*) = 270 (30%, M⁺), 255 (41, M⁺ - CH₃), 252 (26, M⁺ - H₂O), 180 (100, M⁺ - (CH₃)₃SiOH).

C₁₃H₂₂O₄Si (270.2) Ber. C 57.50 H 8.10 Gef. C 57.93 H 7.96

(±)-1 α , β -Brom-1,4 α ,5,6,7,7 α -hexahydrocyclopenta[*c*]pyran-4-carbonsäure-methylester (**6c/d**): Zu 1.05 g (3.85 mmol) des Aglycons **2a** in 40 ml wasserfreiem Benzol und 5 ml Triethylamin tropfte man bei 0°C unter N₂-Atmosphäre und Rühren 1.08 g (4.00 mmol) Phosphortribromid in 10 ml Benzol. Die tiefrot gefärbte Lösung wurde 15 min unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt, mit 50 ml Ether verdünnt und filtriert. Nach einmaligem Waschen mit eiskalter gesättigter Natriumchlorid-Lösung und Trocknen mit Natriumsulfat engte man ein und destillierte im Kugelrohr. Ausb. 569 mg (56%), Sdp. 75°C (Ofentemp.)/ 10^{-2} Torr. Die klare Flüssigkeit zersetzte sich schon während der Destillation und färbte sich nach 20 min schwarzrot. In verdünnter ether. Lösung ließen sich die Bromide einige Tage bei 0°C aufbewahren.

IR (Film): 2950 (CH), 1705 (C=O), 1630 (C=C), 690 cm⁻¹ (C-Br). - UV (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 238 nm (4.08). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.29 (d, *J* = 1.2, 3-H von **6d**, 0.18 CH), 7.20 (d, *J* = 1.2 Hz, 3-H von **6c**, 0.82 CH), 6.26 (d, *J* = 2.3 Hz, 1-H von **6c**, 0.82 CH), 6.15 (1-H von **6d**, 0.18 CH), 3.70 (s, CH₃), 3.3-1.2 (m, 2 CH, 3 CH₂). MS: *m/e* = 262 (5%, M⁺ mit ⁸¹Br), 260 (5, M⁺ mit ⁷⁹Br), 228 (4, M⁺ mit ⁸¹Br-CH₃OH), 226 (4, M⁺ mit ⁷⁹Br-CH₃OH), 181 (93, M⁺ - Br), 180 (44, M⁺ - HBr), 152 (100, 180 - CO).

Umsetzung von **6c/d** mit Silberoxid in Methanol: 52 mg (0.20 mmol) **6c/d** in 10 ml wasserfreiem Methanol wurden 12 h bei 20°C mit 500 mg Silberoxid und 500 mg Drierite gerührt. Nach Abzentrifugieren der Salze, Filtration über Aluminiumoxid (System 5) und Destillation im Kugelrohr bei 85°C (Ofentemp.)/3.5 Torr erhielt man ein Gemisch der Methylacetale **9a** und **9b** im Verhältnis 1:5. Ausb. 41 mg (98%).

Umsetzung von **2a** mit α -Acetobromglucose (**5a**) und Silberperchlorat

Zu einer Mischung von 5.40 g (27.3 mmol) des Aglycons **2a**, 12.3 g (30.0 mmol) α -Acetobromglucose (**5a**) und 10 g Molekularsieb 3 Å gab man bei 22°C unter N₂-Atmosphäre und Rühren 6.20 g (30.0 mmol) Silberperchlorat in 10 ml Toluol. Nach 30 min wurde mit 300 ml Ether verdünnt, filtriert und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen und Abdampfen des Lösungsmittels löste man den Rückstand in 100 ml wasserfreiem Methanol und rührte 12 h bei 20°C mit 10.0 g (60.0 mmol) Bariumhydroxid. Es wurde mit 0.5 N H₂SO₄ neutralisiert, nach Abzentrifugieren des ausgefallenen Bariumsulfats eingedampft und der Rückstand zwischen Chloroform und Wasser verteilt.

I. Die Chloroformphase wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel (System 2) in zwei Fraktionen aufgetrennt. Fraktion A: R_F = 0.26 (System 2): Dimere **18a-f**. Ausb. 1.23 g (24%). Sdp. 150°C (Ofentemp.)/ 10^{-2} Torr.

IR (Film): 3050, 2975, 2940 (CH), 1705 (C=O), 1630 cm⁻¹ (C=C). - UV (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 238 nm (4.34). - ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.40 (d, *J* = 1 Hz, 3-H, 3'-H), 5.36 (d, *J* = 3.5 Hz, 1'-H von **18c/d**, 0.24 CH), 5.28 (d, *J* = 3.5 Hz, 1-H und 1'-H von **18e/f**, 2 × 0.04 CH), 4.94 (d, *J* = 6.5 Hz, 1-H und 1'-H von **18a/b**, 2 × 0.72 CH), 4.90 (d, *J* = 6.5 Hz, 1-H von **18c/d**, 0.24 CH), 3.70

(s, 2 CH₃), 2.76 (m, 4a-H und 4a'-H), 2.50–1.20 (m, 6 CH₂, 2 CH). – MS: $m/e = 378$ (10%, M[⊕]), 347 (6, M[⊕] – CH₃O), 199 (36, C₁₀H₁₅O₄), 181 (100, C₁₀H₁₃O₃).

C₂₀H₂₆O₇ (378.4) Ber. C 63.48 H 6.93

18a–f: Gef. C 63.35 H 6.93

18a/b: Gef. C 63.56 H 7.03

18g–i: Gef. C 63.48 H 7.15

Aus dem Dimerengemisch der Fraktion A kristallisierte (\pm)-Bis[(1*S*,4*aS*,7*aR*)-4-methoxycarbonyl-1,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyran-1-yl]ether (**18a/b**) aus Petrolether/Ether. Ausb. 303 mg (5.9%), Schmp. 124°C.

¹H-NMR(CDCl₃): $\delta = 7.40$ (d, $J = 1$ Hz, 3-H, 3'-H), 4.94 (d, $J = 6.5$ Hz, 1-H, 1'-H), 3.70 (s, 2 CH₃), 2.77 (m, 4a-H, 4a'-H), 2.50–1.20 (m, 2 CH, 6 CH₂).

Fraktion B: $R_F = 0.22$ (System 2): Dimere **18g–j**: ¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 7.43$ und 7.39 (d, $J = 1$ Hz, 3-H, 3'-H), 5.20 (d, $J = 3.5$ Hz, 1'-H von **18h/i**, 0.24 CH), 5.14 (d, $J = 3.5$ Hz, 1-H, 1'-H von **18j**, 2 × 0.04 CH), 4.76 (d, $J = 6.5$ Hz, 1-H, 1'-H von **18g**, 2 × 0.72 CH), 4.73 (d, $J = 6.5$ Hz, 1-H von **18h/i**, 0.24 CH), 3.70 (s, 2 CH₃), 2.85–1.20 (m, 3 CH, 6 CH₂).

II. Die wäbr. Phase wurde i. Vak. eingengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel (System 3) in vier Zonen aufgetrennt.

Fraktion A: $R_F = 0.23$ (System 3): (–)-2-*O*-[(1*S*,4*aS*,7*aR*)-4-Methoxycarbonyl-1,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyran-1-yl]- α -*D*-glucopyranose (**15a**). Ausb. 344 mg (3.5%). Schmp. 171°C. – $[\alpha]_D^{22} = -24.4^\circ$ ($c = 0.5$ in Methanol), $[M]_D^{22} = -88^\circ$. – CD (Methanol): $\Delta\epsilon$ (222 nm) = –5.4.

IR (KBr): 3400 (OH), 2960 (CH), 1710 (C=O), 1630 cm⁻¹ (C=C). – UV (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 237 nm (4.02). – ¹H-NMR (CD₃OD, 50°C): $\delta = 7.41$ (d, $J = 1$ Hz, 3-H), 5.23 (d, $J = 3.5$ Hz, 1'-H), 4.90 (d, $J = 6.5$ Hz, 1-H), 3.68 (s, CH₃), 3.95–3.20 (m, 4 CH, CH₂), 2.76 („q“, $J = 8.0$ Hz, 4a-H), 2.40–1.30 (m, CH, 3 CH₂). Doppelresonanz-Experimente: Einstrahlung $\delta = 2.16$ (7a-H) → Signaländerung: $\delta = 4.90$ (s, 1-H); $\delta = 3.57$ (2'-H) → $\delta = 5.23$ (s, 1'-H). – ¹H-NMR ([D₂]Pyridin/1 Tr. D₂O, 70°C): $\delta = 7.54$ (d, $J = 1$ Hz, 3-H), 5.82 (d, $J = 3.3$ Hz, 1'-H), 5.25 (d, $J = 6.7$ Hz, 1-H), 4.79 (HOD), 4.7–4.0 (m, 4 CH, CH₂), 3.68 (s, CH₃), 2.84 (m, 4a-H), 2.0–1.2 (m, CH, 3 CH₂). – MS: $m/e = 360$ (2%, M[⊕]), 342 (1), 329 (2), 198 (17, Aglycon), 181 (100, Aglycon-OH).

C₁₆H₂₄O₉ (360.4) Ber. C 53.33 H 6.71 Gef. C 53.49 H 6.86

(–)-2-*O*-[(1*S*,4*aS*,7*aR*)-4-Methoxycarbonyl-1,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyran-1-yl]-1,3,4,6-tetraacetyl-*D*-glucopyranose (**15c**): 8 mg (0.02 mmol) des Glucosederivates **15a/b** wurden mit 1 ml Acetanhydrid und 1 ml Pyridin acetyliert. Ausb. 10 mg (85%). – $[\alpha]_D^{22} = +32^\circ$ ($c = 0.2$ in CHCl₃). – CD (Methanol): $\Delta\epsilon$ (220 nm) = –5.3.

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 7.34$ (d, $J = 1$ Hz, 3-H), 6.39 (d, $J = 3.5$ Hz, 1'-H des α -Anomeren, 0.8 CH), 5.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 1'-H des β -Anomeren, 0.2 CH), 5.46 (t, $J = 9.7$ Hz, 3'-H), 5.06 (t, $J = 9.7$ Hz, 4'-H), 4.72 (d, $J = 6.7$ Hz, 1-H des β -Anomeren, 0.2 CH) 4.58 (d, $J = 6.7$ Hz, 1-H des α -Anomeren, 0.8 CH), 4.14 (m, CH₂, 5'-H), 3.92 (dd, $J = 3.5$ Hz, $J = 9.7$ Hz, 2'-H), 3.70 (s, CH₃), 2.72 („q“, $J = 8.0$ Hz, 4a-H), 2.13 (s, CH₃), 2.07 (s, CH₃), 2.05 (s, CH₃), 2.03 (s, CH₃), 2.2–1.2 (m, CH, 3 CH₃). – MS: $m/e = 528$ (2%, M[⊕]), 497 (2), 469 (2), 331 (3), 229 (5), 213 (53, 331 – 2 C₂H₃O₂).

C₂₄H₃₂O₁₃ (528.5) Ber. C 54.55 H 6.10 Gef. C 54.32 H 5.99

Fraktion B: $R_F = 0.18$ (System 3): (–)-1-(1*S*,4*aS*,7*aR*)-1-(β -*D*-Glucopyranosyloxy)-1,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyran-4-carbonsäure-methylester (**14b**): Ausb. 305 mg (3.1%). Schmp. 155°C. – $[\alpha]_D^{22} = -103.0^\circ$ ($c = 0.5$ in Methanol), $[M]_D^{22} = -371^\circ$. – CD (Methanol): $\Delta\epsilon$ (222 nm) = –5.2.

IR (KBr): 3400 (OH), 2940 (CH), 1710 (C=O), 1630 cm^{-1} (C=C). – UV (Methanol): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 237 nm (4.10). – $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CD}_3\text{OD}/1 \text{ Tr. D}_2\text{O}$, 18°C): δ = 7.46 (d, J = 1 Hz, 3-H), 5.12 (d, J = 6.5 Hz, 1-H), 4.68 (d, J = 7.5 Hz, 1'-H), 4.58 (OH), 3.70 (s, CH_3), 3.95–3.10 (m, 4 CH, CH_2), 2.76 („q“, J = 8.0 Hz, 4a-H), 2.30–1.20 (m, CH, 3 CH_2). Doppelresonanz-Experimente: Einstrahlung δ = 2.20 (7a-H) \rightarrow Signaländerung 5.12 (s, 1-H); δ = 3.20 (2'-H) \rightarrow 4.68 (s, 1'-H). – MS: m/e = 360 (1%, M^\oplus), 342 (1, $\text{M}^\oplus - \text{H}_2\text{O}$), 329 (2, $\text{M}^\oplus - \text{CH}_3\text{OH}$), 240 (1, $\text{M}^\oplus - 2 \text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$), 223 (2, 240 – OH), 198 (100, Aglycon), 181 (70, 198 – OH).

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_9$ (360.4) Ber. C 53.33 H 6.71 Gef. C 53.31 H 6.81

(–)-(1*S*,4*aS*,7*aR*)-1-(2,3,4,6-Tetraacetyl- β -D-glucopyranosyloxy)-1,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyran-4-carbonsäure-methylester (**14c**): 11 mg (0.03 mmol) des Glucosids **14b** wurden mit Acetanhydrid/Pyridin acetyliert. Ausb. 14 mg (88%). – $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ = -94.0° (c = 0.4 in CHCl_3). – CD (Methanol): $\Delta\epsilon$ (221 nm) = -5.5 .

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.34 (d, J = 1 Hz, 3-H), 5.12 (d, J = 6.5 Hz, 1-H), 5.25–4.88 (m, 2'-H, 3'-H, 4'-H), 4.83 (d, J = 7.5 Hz, 1'-H), 4.20 (ABX, CH_2), 3.75 (m, 5'-H), 3.69 (s, CH_3), 2.75 (m, 4a-H), 2.06 (s, CH_3), 2.00 (s, 2 CH_3), 1.98 (s, CH_3), 2.30–1.30 (m, CH, 3 CH_2). – MS: m/e = 528 (0.5%, M^\oplus), 497 (1), 469 (0.4), 408 (0.2), 331 (100), 271 (31).

$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_{13}$ (528.5) Ber. C 54.55 H 6.10 Gef. C 54.48 H 6.07

Fraktion C: R_{F} = 0.16 (System 3): (+)-(1*R*,4*aR*,7*aS*)-1-(α -D-Glucopyranosyloxy)-1,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyran-4-carbonsäure-methylester (**13e**): Ausb. 502 mg (5.1%). Schmp. 125°C . – $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ = $+175.9^\circ$ (c = 0.4 in Methanol). $[\text{M}]_{\text{D}}^{22}$ = $+634^\circ$. – CD (Methanol): $\Delta\epsilon$ (228 nm) = $+5.4$.

IR (KBr): 3400 (OH), 2960 (CH), 1710 (C=O), 1630 cm^{-1} (C=C). – UV (Methanol): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 237 nm (4.06). – $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 60°C): δ = 7.44 (d, J = 1 Hz, 3-H), 5.23 (d, J = 3.5 Hz, 1'-H), 4.96 (d, J = 6.5 Hz, 1-H), 3.69 (s, CH_3), 3.85–3.20 (m, 4 CH, CH_2), 2.75 („q“, J = 8.0 Hz, 4a-H), 2.40–1.20 (m, CH, 3 CH_2). Doppelresonanz-Experimente: Einstrahlung δ = 2.24 (7a-H) \rightarrow Signaländerung 4.96 (s, 1-H); δ = 3.45 (2'-H) \rightarrow 5.23 (s, 1'-H). – MS: m/e = 360 (5%, M^\oplus), 329 (3), 311 (2, 329 – H_2O), 240 (2), 198 (100).

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_9$ (360.4) Ber. C 53.33 H 6.71 Gef. C 53.26 H 6.82

(+)-(1*R*,4*aR*,7*aS*)-1-(2,3,4,6-Tetraacetyl- α -D-glucopyranosyloxy)-1,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyran-4-carbonsäure-methylester (**13f**): 29 mg (0.08 mmol) des Glucosids **13e** wurden mit Acetanhydrid/Pyridin acetyliert. Ausb. 35 mg (82%). – $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ = $+161^\circ$ (c = 0.3 in CHCl_3). – CD (Methanol): $\Delta\epsilon$ (227 nm) = $+6.9$.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.33 (d, J = 1 Hz, 3-H), 5.49 (d, J = 3.5 Hz, 1'-H), 5.47 (d, J = 10 Hz, 3'-H), 5.03 (t, J = 10 Hz, 4'-H), 4.83 (dd, J = 10 Hz, J = 3.5, 2'-H), 4.80 (d, J = 6.5 Hz, 1-H), 4.20 (m, CH_2), 4.10 (m, 5'-H), 3.69 (s, CH_3), 2.84 (m, 4a-H), 2.06 (s, CH_3), 2.01 (s, 3 CH_3), 2.4–1.4 (m, CH, 3 CH_2). – MS: m/e = 528 (0.5%, M^\oplus), 497 (1), 469 (0.2), 408 (0.2), 331 (80), 271 (8), 240 (4), 181 (53), 169 (100).

$\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_{13}$ (528.5) Ber. C 54.55 H 6.10 Gef. C 54.42 H 6.21

Fraktion D: R_{F} = 0.12 (System 3): (+)-(1*S*,4*aS*,7*aR*)-1-(α -D-Glucopyranosyloxy)-1,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyran-4-carbonsäure-methylester (**13b**): Ausb. 472 mg (4.8%), Schmp. 80°C . – $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ = $+24^\circ$ (c = 0.5 in Methanol), $[\text{M}]_{\text{D}}^{22}$ = $+86^\circ$. – CD (Methanol): $\Delta\epsilon$ (222 nm) = -5.2 .

IR (KBr): 3400 (OH), 2960 (CH), 1710 (C=O), 1630 cm^{-1} (C=C). – UV (Methanol): λ_{max} ($\lg \epsilon$) = 237 nm (4.03). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]\text{Aceton}/\text{D}_2\text{O}$): δ = 7.40 (d, J = 1 Hz, 3-H), 5.13 (d, J = 3.5 Hz, 1'-H), 4.98 (d, J = 6.0 Hz, 1-H), 3.70 (s, CH_3), 3.9–3.2 (m, 4 CH, CH_2), 2.74 („q“, J = 8.0 Hz, 4a-H), 2.40–1.30 (m, CH, 3 CH_2). Doppelresonanz-Experimente: Einstrahlung δ = 2.28 (7a-H)

→ Signaländerung $\delta = 4.98$ (s, 1-H); $\delta = 3.50$ (2'-H) → 5.13 (s, 1'-H). – MS: $m/e = 360$ (2%, M^{\oplus}), 342 (0.3), 329 (1), 240 (1), 223 (2), 198 (100, Aglycon).

$C_{16}H_{24}O_9$ (360.4) Ber. C 53.33 H 6.71 Gef. C 53.48 H 6.72

(+)-(1*S*,4*aS*,7*aR*)-1-(2,3,4,6-Tetraacetyl- α -D-glucopyranosyloxy)-1,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyran-4-carbonsäure-methylester (**13c**): 41 mg (0.11 mmol) des Glucosids **13b** wurden mit Acetanhydrid/Pyridin acetyliert. Ausb. 49 mg (84%). – $[\alpha]_D^{22} = +58.2^{\circ}$ ($c = 0.3$ in $CHCl_3$). – CD (Methanol): $\Delta\epsilon$ (220 nm) = -4.4.

1H -NMR ($CDCl_3$): $\delta = 7.38$ (d, $J = 1$ Hz, 3-H), 5.49 (t, $J = 10$ Hz, 3'-H), 5.37 (d, $J = 3.5$ Hz, 1'-H), 5.07 (t, $J = 10$ Hz, 4'-H), 4.85 (dd, $J = 10$ Hz, $J = 3.5$ Hz, 2'-H), 4.65 (d, $J = 6.5$ Hz, 1-H), 4.20 (m, CH_2), 4.10 (m, 5'-H), 3.69 (s, CH_3), 2.84 (m, 4a-H), 2.06 (s, CH_3), 2.01 (s, 3 CH_3), 2.4 – 1.4 (m, CH, 3 CH_2). – MS: $m/e = 528$ (0.8%, M^{\oplus}), 497 (1), 469 (0.4), 408 (0.2), 331 (100), 271 (10), 240 (2), 229 (8), 211 (7), 187 (5), 181 (68).

$C_{24}H_{32}O_{13}$ (528.5) Ber. C 54.55 H 6.10 Gef. C 54.60 H 6.16

(-)-(1*R*,*S*,4*aS*,7*aR*)-1-Hydroxy-1,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyran-4-carbonsäure-methylester (**2b**): 118 mg (0.33 mmol) des Glucosids **13b** wurden mit 3 ml 2*N* HCl 2 h auf 90°C erhitzt. Man verdünnte mit Wasser und extrahierte mit Ether. Ausb. 51 mg (77%). – $[\alpha]_D^{22} = -28.3^{\circ}$ ($c = 0.8$ in $CHCl_3$). – CD (Methanol): $\Delta\epsilon$ (222 nm) = -3.6.

Umsetzung von **2b** mit α -Acetobromglucose (**5a**) und Silberperchlorat

41 mg (0.21 mmol) **2b** wurden in der bereits beschriebenen Weise glucosidiert, und das Produktgemisch nach Solvolyse durch präp. DC an Kieselgel aufgetrennt (System 3).

Fraktion A: $R_F = 0.26$: Gemisch der Dimeren **18a**, **18c**, **18e**. Ausb. 38%. – CD (Methanol): $\Delta\epsilon$ (238 nm) = 7.8.

Fraktion B: $R_F = 0.23$: Glucose-Derivat **15a/b**. Ausb. 4.0%. – CD (Methanol): $\Delta\epsilon$ (222 nm) = -5.4.

Fraktion C: $R_F = 0.18$: Glucosid **14b**. Ausb. 9.8%. – CD (Methanol): $\Delta\epsilon$ (222 nm) = -5.2.

Fraktion D: $R_F = 0.12$: Glucosid **13b**. Ausb. 6.1%. – CD (Methanol): $\Delta\epsilon$ (222 nm) = -5.2.

Quantitativer Vergleich verschiedener Glucosidierungs-Methoden

A. Silberperchlorat-Verfahren: Zu 224 mg (1.13 mmol) des Aglycons **2a**, 511 mg (1.24 mmol) α -Acetobromglucose (**5a**) und 1 g Molekularsieb 3 Å in 10 ml wasserfreiem Toluol gab man bei 0°, 24° und 60°C 256 mg (1.24 mmol) Silberperchlorat in 3 ml Toluol. Nach 20 min wurde filtriert, mit Ether verdünnt, gewaschen und nach Einengen i. Hochvak. getrocknet. Ein aliquoter Teil des Öls (5 – 10 mg) wurde auf einer Kieselgelplatte (0.25 mm Schichtdicke) im System 4 und 5 aufgetrennt. Die Zonen der Dimeren **18a–f** und **18g–j** sowie der peracetylierten Glucose-Verbindungen wurden mit Methanol eluiert und die Extinktionen der UV-Maxima bestimmt. Die Ausbeutebestimmung erfolgte mit Hilfe der bekannten Extinktionskoeffizienten und wurde mit standardisierten Lösungen geeicht. Relative Fehler $\pm 4\%$. Tab. 1. Der übrige Teil des Kondensationsgemisches wurde mit 340 mg (2.00 mmol) Bariumhydroxid 12 h bei 20°C gerührt und anschließend über eine Säule mit 3 g saurem Kationenaustauscher (IR 120, Merck) filtriert. Nach Einengen und Trocknen i. Hochvak. wurde ein aliquoter Teil durch multiplikative präp. DC an Kieselgel (System 3) aufgetrennt und UV-spektroskopisch bestimmt. Tab. 1.

B. Silbertetrafluoroborat-Verfahren: Zu 224 mg (1.13 mmol) des Aglycons **2a**, 511 mg (1.24 mmol) α -Acetobromglucose und 1 g Molekularsieb 3 Å in 10 ml wasserfreiem Toluol gab man bei 24°C 257 mg (1.24 mmol) Silbertetrafluoroborat in 3 ml Toluol. Nach 1 h wurde aufgearbeitet. Tab. 1.

C. *Bortrifluorid-Verfahren*: Zu 142 mg (0.72 mmol) des Aglycons **2a**, 274 mg (0.79 mmol) 2,3,4,6-Tetraacetyl- β -D-glucose und 1 g Molekularsieb 3 Å in 10 ml wasserfreiem Dichlormethan gab man 1 ml Bortrifluorid/Ether in 4 ml Dichlormethan. Nach 4 h wurde aufgearbeitet. Tab. 1.

D. *Modifiziertes Silberperchlorat-Verfahren*: Zu 86 mg (0.33 mmol) der Bromide **6c/d**, 123 mg (0.36 mmol) 2,3,4,6-Tetraacetyl- β -D-glucose (**5b**), 1 g Molekularsieb 3 Å in 10 ml wasserfreiem Toluol gab man bei 24°C 75 mg (0.36 mmol) Silberperchlorat. Nach 1 h wurde aufgearbeitet. Tab. 1. Ausbeute bezogen auf Aglycon **2a**.

E. *Modifiziertes Bortrifluorid-Verfahren*: Zu 84 mg (0.32 mmol) der Bromide **6c/d**, 122 mg (0.35 mmol) 2,3,4,6-Tetraacetyl- β -D-glucose (**5b**) und 500 mg Molekularsieb 3 Å in 5 ml wasserfreiem Dichlorethan gab man bei 5°C 1 ml Bortrifluorid/Ether in 5 ml Dichlorethan. Es wurden nochmals 122 mg (0.35 mmol) 2,3,4,6-Tetraacetylglucose (**5b**) zugefügt und nach 48 h aufgearbeitet. Tab. 1.

Glucosidierung von 6-O-Acetylloganinaglycon (3): Zu 1.38 g (5.11 mmol) **3**, 2.31 g (5.62 mmol) α -Acetobromglucose (**5a**) und 3 g Molekularsieb 3 Å in 50 ml wasserfreiem Toluol gab man bei 24°C 1.16 g (5.62 mmol) Silberperchlorat in 10 ml Toluol. Nach 30 min wurde der Ansatz in der üblichen Weise aufgearbeitet.

I. *Die Dimeren: (-)-Bis[(1S,4aS,6S,7R,7aR)-6-Hydroxy-4-methoxycarbonyl-7-methyl-1,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[c]pyran-1-yl]ether (19b)*: Ausb. 204 mg (18%), Schmp. 149°C (Ether/Petrolether). – $[\alpha]_D^{25} = -143^\circ$ ($c = 1$ in CHCl_3), $[M]_D^{25} = -627^\circ$. – CD (Methanol): $\Delta\epsilon$ (241 nm) = –23.3.

IR (KBr): 3440 (OH), 2960 (CH), 1710 (C=O), 1625 cm^{-1} (C=C). – UV (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 231 nm (4.32). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.36$ (d, $J = 1.5$ Hz, 3-H, 3'-H), 5.06 (d, $J = 4.5$ Hz, 1-H, 1'-H), 4.09 (m, 6-H, 6'-H), 3.70 (s, 2 CH_3), 3.16 (s, q", $J = 8.0$ Hz, 4a-H, 4a'-H), 2.5–1.4 (m, 4 CH, 2 CH_2), 1.07 (d, $J = 6.5$ Hz, 2 CH_3). – MS: $m/e = 438$ (1%, M^\oplus), 407 (2, $\text{M}^\oplus - \text{CH}_3\text{O}$), 406 (1, $\text{M}^\oplus - \text{CH}_3\text{OH}$), 229 (23, $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_3$), 211 (49, $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_4$), 179 (100, 211 – CH_3OH).

$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_9$ (438.5) Ber. C 60.26 H 6.90 Gef. C 60.26 H 6.89

(-)-*Bis[(1S,4aS,6S,7R,7aR)-6-Acetoxy-4-methoxycarbonyl-7-methyl-1,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[c]pyran-1-yl]ether (19a)*: 105 mg (0.24 mmol) des Dimeren **19b** wurden mit Acctianhydrid/Pyridin acetyliert. Ausb. 97 mg (78%). Schmp. 114°C (Ether/Petrolether). – $[\alpha]_D^{25} = -148.6^\circ$ ($c = 0.7$ in CHCl_3), $[M]_D^{25} = -777^\circ$. – CD (Methanol): $\Delta\epsilon$ (238 nm) = –25.7.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 7.38$ (d, $J = 1.5$ Hz, 3-H, 3'-H), 5.18 (m, 6-H, 6'-H), 5.08 (d, $J = 4.5$ Hz, 1-H, 1'-H), 3.70 (s, 2 CH_3), 3.10 (s, q", $J = 8.0$ Hz, 4a-H, 4a'-H), 2.04 (s, 2 CH_3), 2.5–1.4 (m, 4 CH, 2 CH_2), 1.00 (d, $J = 6.5$ Hz, 2 CH_3). – MS: $m/e = 522$ (24%, M^\oplus), 491 (29, $\text{M}^\oplus - \text{CH}_3\text{O}$), 490 (36, $\text{M}^\oplus - \text{CH}_3\text{OH}$), 462 (12, $\text{M}^\oplus - \text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$).

$\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_{11}$ (522.6) Ber. C 59.76 H 6.56 Gef. C 59.70 H 6.52

II. *Die Glucoside*: Das Glucosidgemisch wurde durch Säulenchromatographie und präp. DC an Kieselgel (System 6) in drei Fraktionen aufgetrennt.

Fraktion A: $R_F = 0.32$: Nebenprodukte. Ausb. 3.2%.

Fraktion B: $R_F = 0.27$: *Loganin (I)*. Ausb. 13%. Kristallisiert wurden 186 mg (9.3%) erhalten. Schmp. 223°C (Lit.⁸⁾ 223–224°C). – $[\alpha]_D^{25} = -79.6^\circ$ ($c = 1$ in Methanol), $[M]_D^{25} = -311^\circ$. – CD (Methanol): $\Delta\epsilon$ (221 nm) = –5.6.

(-)-*(1S,4aS,6S,7R,7aR)-7-Methyl-1-(2,3,4,6-tetrakis-O-trimethylsilyl- β -D-glucopyranosyloxy)-6-trimethylsilyloxy-1,4a,5,6,7,7a-hexahydrocyclopenta[c]pyran-4-carbonsäure-methylester (20b)*: Zu 52 mg (0.13 mmol) Loganin (**I**) in 2 ml wasserfreiem Pyridin tropfte man bei 20°C 48 mg (0.30 mmol) 1,1,1,3,3,3-Hexamethylsilazan und 16 mg (0.15 mmol) Trimethylchlorosilan. Nach 12 h wurde eingeeengt, in Benzol aufgenommen, filtriert und nach Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. destilliert. Ausb. 91 mg (93%). Sdp. 160°C (Ofentemp.)/ 10^{-2} Torr.

IR (KBr): 2960 (CH), 1710 (C=O), 1630 cm^{-1} (C=C). – UV (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 238 nm (3.98). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.40 (d, J = 1.5 Hz, 3-H), 5.00 (d, J = 5.6 Hz, 1-H), 4.58 (d, J = 7.5 Hz, 1'-H), 4.00 (m, 6-H), 3.70 (s, CH_3), 3.75–3.00 (m, 5 CH, CH_2), 2.4–1.5 (m, 2 CH, CH_2), 1.03 (d, J = 6.5 Hz, CH_3), 0.16 (s, 6 CH_3), 0.11 (s, 3 CH_3), 0.08 (s, 6 CH_3). – MS: m/e = 735 (1%, M^{\oplus} – CH_3), 645 (3, 735 – TMSiOH), 451 (11, Zuckerteil $\text{C}_{18}\text{H}_{43}\text{O}_5\text{Si}_4$).

$\text{C}_{32}\text{H}_{66}\text{O}_{10}\text{Si}_5$ (751.3) Ber. C 51.16 H 8.86 Gef. C 51.23 H 9.06

Fraktion C: R_F = 0.20: (+)-(1*S*,4*aS*,6*S*,7*R*,7*aR*)-1-(α -*D*-Glucopyranosyloxy)-6-hydroxy-7-methyl-1,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyran-4-carbonsäure-methylester (**21b**): Ausb. 5.4%. $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = +33.3° (c = 0.3 in Methanol), $[\text{M}]_{\text{D}}^{25}$ = +130°. – CD (Methanol): $\Delta\epsilon$ (222 nm) = –4.8.

IR (Film): 3500 (OH), 2960 (CH), 1710 (C=O), 1630 cm^{-1} (C=C). – UV (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 237 nm (3.98). – $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ = 7.34 (d, J = 1.5 Hz, 3-H), 5.08 (d, J = 3.5 Hz, 1-H, 1'-H), 4.76 (OH), 4.01 (m, 6-H), 3.66 (s, CH_3), 3.90–3.20 (m, 4 CH, CH_2), 3.07 („q“, J = 8.0 Hz, 4*a*-H), 2.4–1.4 (m, 2 CH, CH_2), 1.08 (d, J = 6.5 Hz, CH_3). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_5]\text{Pyridin}$): δ = 5.52 (d, J = 3.5 Hz, 1'-H), 5.30 (d, J = 4.0 Hz, 1-H).

$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_{10}$ (390.4) Ber. C 52.30 H 6.71 Gef. C 51.83 H 7.05

Mit Acetanhydrid/Pyridin erhält man aus **21b** das Pentaacetat **21a**. R_F = 0.16 (DC an Kieselgel im System 7) (vgl. mit Loganinpentaacetat (**20a**): R_F = 0.16). – CD (Methanol): $\Delta\epsilon$ (119 nm) = –5.5.

MS: m/e = 600 (0.2%, M^{\oplus}), 569 (0.4), 480 (0.1), 420 (0.1), 331 (67, Zuckerteil), 271 (7), 253 (4, Aglyconteil).

(–)-(1*S*,4*aS*,6*S*,7*R*,7*aR*)-7-Methyl-1-(2,3,4,6-tetrakis-*O*-trimethylsilyl- α -*D*-glucopyranosyloxy)-6-trimethylsilyloxy-1,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyran-4-carbonsäure-methylester (**21c**): 90 mg (0.023 mmol) des Glucosids **21b** wurden wie oben silyliert. Ausb. 15 mg (88%). – $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = +66.3° (c = 0.3 in CHCl_3), $[\text{M}]_{\text{D}}^{25}$ = +498.1°. – CD (Methanol): $\Delta\epsilon$ (222 nm) = –6.1.

IR (KBr): 2960 (CH), 1710 (C=O), 1630 cm^{-1} (C=C). – UV (Methanol): λ_{max} (lg ϵ) = 238 nm (4.04). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7.39 (d, J = 1.5 Hz, 3-H), 4.98 (d, J = 3.5 Hz, 1'-H), 4.77 (d, J = 5.3 Hz, 1-H), 4.04 (t, J = 4.0 Hz, 6-H), 3.72 (s, CH_3), 3.80–3.00 (m, 5 CH, CH_2), 2.40–1.60 (m, 2 CH, CH_2), 1.06 (d, J = 6.5 Hz, CH_3), 0.18–0.09 (s, 15 CH_3). – MS: m/e = 735 (2%, M^{\oplus} – CH_3), 645 (2), 555 (1), 487 (3), 451 (14, Zuckerteil), 361 (100, 451 – TMSiOH), 283 (41, Aglyconteil).

$\text{C}_{32}\text{H}_{66}\text{O}_{10}\text{Si}_5$ (751.3) Ber. C 51.16 H 8.86 Gef. C 51.36 H 8.84

Gaschromatographische Bestimmung des Anomeren-Verhältnisses bei der Glucosidierung von **3** mit **5a** und Silberperchlorat: **3** wurde in der beschriebenen Weise glucosidiert und in das Gemisch der Trimethylsilylether **20b** und **21c** übergeführt. AGC (222°C, Silicongummi SE 30 auf Chromosorb G): Verhältnis der Retentionszeiten $t_{21c} : t_{20b}$ = 1:1.29. Verhältnis der Isomeren: 30% **21c** und 70% **20b**.

Quantitativer Vergleich verschiedener Glucosidierungs-Methoden: 62 mg (0.23 mmol) des Aglycons **3** wurden nach dem Silberperchlorat-Verfahren A bei 22°C und nach dem Bortrifluorid-Verfahren C glucosidiert. Die Ausbeutebestimmung des Dimeren **19a** und des Pentaacetat-Gemisches **20a/21a** sowie der Glucoside **1** und **21b** erfolgte UV-spektroskopisch. Tab. 3.

[248/77]