

Notizen

Iridoide, X¹⁾

Stereospezifische Synthese von Iridoid- α -glucosiden

Lutz-F. Tietze* und Peter Marx

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

Eingegangen am 20. Juli 1977

Iridoids, X¹⁾

Stereospecific Synthesis of Iridoid- α -glucosides

Treatment of the iridoidaglycone **3** with 1,2-anhydro- α -D-glucopyranose triacetate (*Brigl's* anhydride, **4**) in the presence of a trace of boron trifluoride/ether led stereospecifically to the α -glucosides **7**, **8**, and **9** with 38% yield. In an analogous reaction **10** was formed from **2**.

Untersuchungen zur Synthese der weit verbreiteten Naturstoffklasse der Iridoidglucoside²⁾, z. B. **1**, finden sich bisher nur in geringem Maße beschrieben³⁾. Dies liegt vor allem an den Schwierigkeiten bei der Bildung der β -glycosidischen Bindung mit D-Glucose. Wir konnten zeigen¹⁾, daß die Synthese von Iridoidglucosiden durch Umsetzung von Iridoidaglyca mit 2,3,4,6-Tetraacetyl- α -D-glucosylbromid und Silberperchlorat möglich ist. Hierbei wird überwiegend das gewünschte β -Glucosid gebildet. Hier beschreiben wir nun die Glucosidierung von Iridoidaglyca mit 1,2-Anhydro- α -D-glucopyranose-triacetat (*Brigl's* Anhydrid, **4**)⁴⁾. Als Aglyca verwendeten wir hierbei das 6-Acetylloganinaglycon (**2**) und das Modellaglycon **3**¹⁾.

Das von *Brigl*⁴⁾ 1922 erstmals dargestellte 1,2-Anhydroglucopyranose-triacetat **4** wurde bisher nur wenig zur Glucosidierung eingesetzt, obwohl es fast immer zu eindeutig definierten Produkten führte. Mit einfachen Alkoholen erhält man ausschließlich β -Glucoside⁵⁾, während die Reaktion mit komplexeren Alkoholen bei höheren Temperaturen bevorzugt zu α -Glucosiden führt. So konnten auf diese Weise eine Reihe von α -verknüpften Disacchariden⁶⁾ und α -Phenylglucoside⁷⁾ hergestellt werden.

¹⁾ IX. Mittel.: L.-F. Tietze und U. Niemeyer, Chem. Ber. **111**, 2423 (1978), vorstehend.

²⁾ O. Sticher und U. Junod-Busch, Pharm. Acta Helv. **50**, 127 (1975).

³⁾ ^{3a)} G. Büchi, J. A. Carlson, J. E. Powell und L.-F. Tietze, J. Am. Chem. Soc. **92**, 2165 (1970); **95**, 540 (1973). — ^{3b)} J. J. Partridge, N. K. Chadha und M. R. Uskoković, J. Am. Chem. Soc. **95**, 532 (1973). — ^{3c)} L.-F. Tietze, Angew. Chem. **85**, 763 (1973); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. **12**, 853 (1973); Chem. Ber. **107**, 2499 (1974).

⁴⁾ P. *Brigl*, Z. Physiol. Chem. **116**, 1 (1921); s. auch D. Horten und J. H. Lauterbach, Carbohydr. Res. **43**, 9 (1975), sowie R. U. Lemieux und J. Howard, Methods Carbohydr. Chem. **2**, 400 (1963).

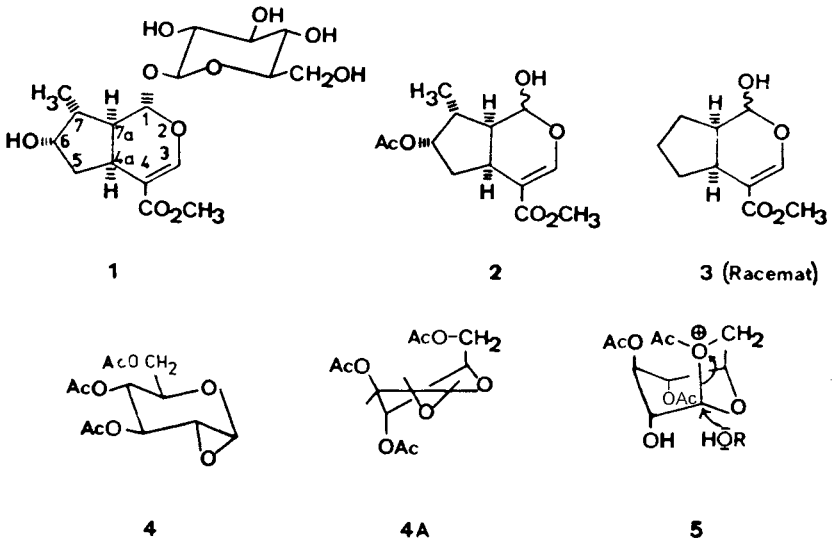
⁵⁾ W. J. Hickinbottom, J. Chem. Soc. **1928**, 3140. E. Hardegger und J. de Pascual, Helv. Chim. Acta **31**, 281 (1948).

⁶⁾ P. C. Wyss, J. Kiss und W. Arnold, Helv. Chim. Acta **58**, 1847 (1975), und dort zit. Lit.

⁷⁾ J. Kiss, K. Noack und R. D'Souza, Helv. Chim. Acta **58**, 301 (1975).

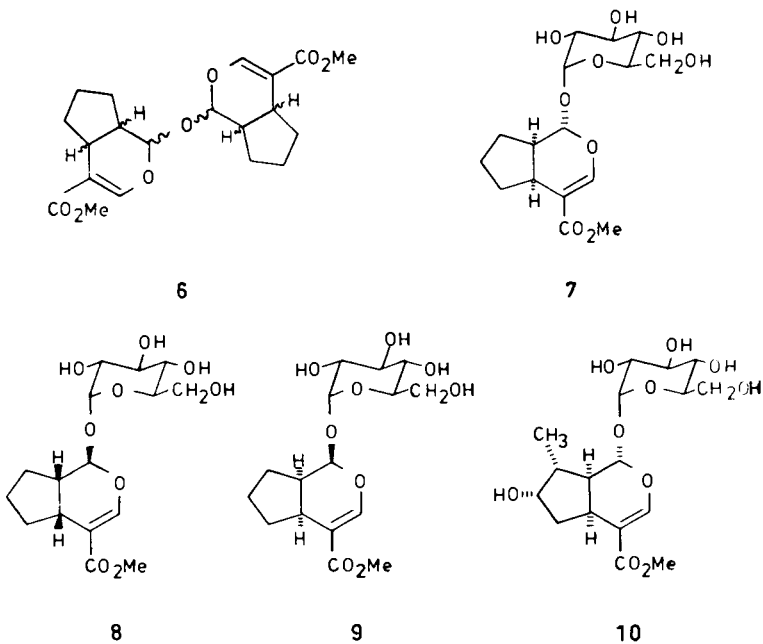
Chem. Ber. **111**, 2441 – 2444 (1978)

© Verlag Chemie, GmbH, D-6940 Weinheim, 1978



Umsetzung der Aglyca 2 und 3 mit 1,2-Anhydroglucopyranose-triacetat (4)

Das Aglycon **3** wurde mit einem zweifachen Überschuß an **4** in Dichlorthan in Gegenwart von Molekularsieb 3 Å umgesetzt. Bei 20°C trat keine Reaktion ein. Auch 72stdg. Erhitzen auf 84°C ergab nur einen 10proz. Umsatz. Die Katalyse mit Lewisäuren wie Silberperchlorat und Antimon-



pentachlorid führte bei verschiedenen Temperaturen und in unterschiedlicher Konzentration hauptsächlich zur Polymerisation des Anhydrozuckers **4**⁸⁾ sowie zur Bildung der Dimeren **6**¹⁾.

Dagegen ergab die Reaktion von **3** und **4** in Gegenwart geringer Mengen Bortrifluorid/Ether bei 84°C fast ausschließlich die α -Glucoside **7**¹⁾, **8**¹⁾ und **9**. Nach sorgfältiger chromatographischer Trennung konnten **7** zu 24%, **8** zu 15% und **9** zu 0.5% rein erhalten werden. Die entsprechenden β -Glucoside wurden nicht gefunden. Die Bildung der Dimeren **6** erfolgte unter diesen Reaktionsbedingungen nur zu etwa 5%.

Bei **7** und **8** handelt es sich um diastereomere Glucoside, in denen die Glucosyloxygruppe an C-1 jeweils *trans* zum Cyclopentanring steht. In dem in geringer Menge gebildeten α -Glucosid **9** liegt dagegen die ungünstige *cis*-Anordnung der Glucosyloxygruppe an C-1 zum Cyclopentanring vor. Diese Art der Verknüpfung hatten wir bei den anderen Glucosidierungs-Reaktionen bisher nicht nachweisen können¹⁾.

Die Konfiguration von C-1 und C-1' in **9** ergab sich aufgrund der chiroptischen Daten und des ¹H-NMR-Spektrums⁹⁾. So zeigt das CD-Spektrum von **9** einen positiven Cotton-Effekt. Im ¹H-NMR-Spektrum findet man für 1-H ein Dublett bei $\delta = 5.41$ mit $J = 3.5$ Hz und für 1'-H ein Dublett bei $\delta = 5.11$ mit $J = 3.5$ Hz. Die Zuordnung wurde durch Doppelresonanz-Versuche abgesichert.

Analog zu **3** wurde 6-O-Acetylloganinaglycon (**2**) mit **4** umgesetzt. Man erhielt nach chromatographischer Reinigung das α -Glucosid **10**¹⁾ mit 24% Ausbeute. Das entsprechende β -Glucosid konnte auch hier nicht nachgewiesen werden.

Die stereospezifische Bildung der α -Glucoside macht es wahrscheinlich, daß durch Einwirkung von Bortrifluorid/Ether aus **4** über die Konformation **4A** – entsprechend den Vorstellungen von Lemieux¹⁰⁾ – das Oxonium-Ion **5** entsteht, das dann mit den Aglyca **2** und **3** nur unter Bildung von α -Glucosiden abreagieren kann.

Wir danken der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* für die Förderung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Verwendete Geräte s. Lit.¹⁾

Analyt. DC: Kieselgel Polygram U 1 G/UV₂₅₄ (Macherey-Nagel). Präp. DC: Fertigplatten Kieselgel F₂₅₄ (2 mm Schichtdicke, E. Merck). Laufmittelsystem: Aceton/Benzol (2:1).

Voruntersuchungen zur Glucosidierung von 3 mit 1,2-Anhydro- α -D-glucopyranose-triacetat (4): Jeweils 29.7 mg (0.15 mmol) des Aglycons **3**¹⁾ in 5 ml wasserfreiem Dichlorethan wurden in Gegenwart von 300 mg Molekularsieb 3 Å mit 86.7 mg (0.30 mmol) **4** bei verschiedenen Temperaturen (–25 → 84°C) und mit unterschiedlichen Mengen von AgClO₄, BF₃/Ether und SbCl₅ umgesetzt. In einer weiteren Versuchsreihe arbeitete man ohne Zusatz von Lewisäuren. Der Verlauf der Reaktion wurde durch analyt. DC an Kieselgel verfolgt. Nur bei Verwendung geringer Mengen BF₃/Ether (0.01–0.02 ml) bei 84°C waren Glucoside mit guten Ausbeuten erhältlich. In allen anderen Versuchen bildeten sich bevorzugt Polymere von **4** und die Dimeren **6**¹⁾.

Synthese der α -Glucoside 7, 8 und 9: 950 mg (4.80 mmol) des Aglycons **3**, 2 g Molekularsieb 3 Å und 1.44 g (5.00 mmol) **4** in 20 ml wasserfreiem Dichlorethan wurden nach Zugabe von 0.02 ml Bortrifluorid/Ether 72 h unter Rückfluß erhitzt. Nach 20 h und 50 h fügte man noch jeweils 288 mg (1.00 mmol) **4** in 2 ml Dichlorethan zu. Nach Abkühlen wurde mit 50 ml Dichlorethan verdünnt, mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen und nach Trocknen über Natriumsulfat eingedampft.

⁸⁾ J. Zchoval und C. Schuerch, J. Polym. Sci., Part C **1969**, (28), 187.

⁹⁾ Eine genaue Diskussion der spektroskopischen Daten der isomeren Iridoidglucoside und anderer Iridoidderivate erfolgt in einer späteren Veröffentlichung.

¹⁰⁾ R. U. Lemieux und G. Huber, J. Am. Chem. Soc. **78**, 4117 (1956).

Nach Lösen des Rückstandes in 10 ml wasserfreiem Methanol rührte man 6 h mit 1.7 g Bariumhydroxid bei 20°C, filtrierte über stark sauren Ionenaustauscher (E. Merck) und trennte durch dreifache präp. DC an Kieselgel auf.

Fraktion A: $R_F = 0.18$: (+)-(1*R*,4*aS*,7*aR*)-1-(α -*D*-Glucopyranosyloxy)-1,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahydrocyclopenta[*c*]pyran-4-carbonsäure-methylester (**9**). Ausb. 9 mg (0.5%). – CD (Methanol): $\Delta\epsilon$ (222 nm) = +4.5. – UV (Methanol): λ_{\max} (lg ϵ) = 238 nm (4.01). – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ Aceton): δ = 7.36 (d, J = 1 Hz, 3-H), 5.41 (d, J = 3.5 Hz, 1-H), 5.11 (d, J = 3.5 Hz, 1'-H), 3.63 (s, OCH₃), 3.85–3.25 (m, 4 CH, CH₂), 2.7 (m, 4*a*-H), 2.4–1.2 (m, CH, 3 CH₂). Doppelresonanz-Experimente: Einstrahlung δ = 2.28 (7*a*-H) → Signaländerung 5.41 (s, 1-H); δ = 3.62 (2'-H) → 5.11 (s, 1'-H). – MS: m/e = 198 (45%, Aglycon), 181 (38, 198 – OH); 180 (38, 198 – H₂O), 167 (21, 198 – CH₃O), 149 (43, 181 – CH₃OH), 148 (27, 180 – CH₃OH).

Brauchbare Analysendaten konnten aufgrund der Empfindlichkeit der Verbindung und der zu geringen Substanzmengen, die zur Verfügung standen, nicht erhalten werden. Eine exakte Molmassenbestimmung von **9** und der silylierten Verbindung gelang ebenfalls nicht.

Fraktion B: $R_F = 0.16$: α -Glucosid **8**. Ausb. 395 mg (24%). Schmp. 125°C (Lit.¹⁾ 125°C). – $[\alpha]_D^{20} = 175.9^\circ$ ($c = 0.5$ in Methanol). – CD (Methanol): $\Delta\epsilon$ (228 nm) = +8.1.

Fraktion C: $R_F = 0.12$: α -Glucosid **7**. Ausb. 263 mg (15%). Schmp. 80°C (Lit.¹⁾ 80°C). – $[\alpha]_D^{20} = 24^\circ$ ($c = 0.5$ in Methanol). – CD (Methanol): $\Delta\epsilon$ (222 nm) = –5.2.

Synthese des α -Glucosids **10**: 170 mg (0.63 mmol) 6-*O*-Acetylloganinaglycon (**2**) und 200 mg (0.69 mmol) **4** wurden in 10 ml wasserfreiem Dichlorethan nach Zugabe von 0.01 ml Bortrifluorid/Ether 72 h unter Rückfluß erhitzt. Nach 22 h wurden nochmals 100 mg (0.35 mmol) **4** zugegeben und nach Beendigung der Umsetzung in der beschriebenen Weise aufgearbeitet. Nach sorgfältiger Reinigung durch präp. DC an Kieselgel erhielt man 60 mg (24%) des α -Glucosids **10**¹⁾ als farblores Öl. $[\alpha]_D^{20} = +33.3^\circ$ ($c = 0.3$ in Methanol). – CD (Methanol): $\Delta\epsilon$ (222 nm) = –4.8.

[249/77]