

97. Stereochemie und Konformation des Swerosids

von Horst H. A. Linde und Mohamed S. Ragab

(23. III. 67)

Eine vor kurzem erschienene Arbeit über die Struktur des Swerosids [1] veranlasst uns, schon jetzt Ergebnisse bekanntzugeben, die die Stereochemie und Konformation des Glucosids klären.

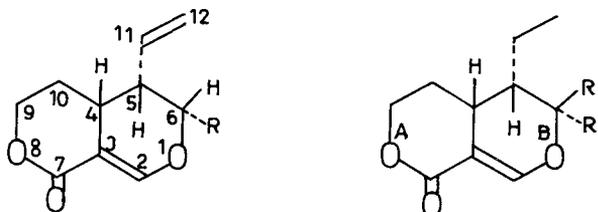
Swerosid (**1**) – wir möchten den Namen, den die japanischen Autoren der Substanz gaben, beibehalten – wurde 1957 von ABU-SHADY aus dem in Ägypten wild wachsenden *Centaurium spicatum* (*Gentianaceae*) isoliert [2] [3]. Wir gewannen das Glucosid aus der gleichen Pflanze nach der Methode von MNAJED [3]. Da die veröffentlichte Struktur des Swerosids (**1**) [1] mit der von uns abgeleiteten übereinstimmt, verzichten wir auf eine Wiederholung dieser Ableitung.

Durch enzymatische Spaltung¹⁾ von **1** erhielten wir das von den japanischen Forschern nicht isolierte Aglykon **3** kristallin. Seine Dihydroverbindung **6** ist nach Smp., Drehung und IR.-Spektrum der Antipode des Tetrahydroprotogentiogenins [4]. Da darin die Asymmetriezentren an C(4) und C(5) durch Hydrierung erzeugt wurden [4], müssen diese beiden H-Atome *cis*-ständig zueinander sein. Im PR.-Spektrum²⁾ des Dihydro-O-acetylglucosids **5** erscheint das C(6)-H als Dublett bei etwa 5,37 ppm ($J = 2$ Hz; durch Einstrahlen bei 1,8 ppm, entspricht C(5)-H sowie C(10)-H₂ Absorption, vereinfacht es sich zum Singulett). Der Winkel zwischen C(6)-H und C(5)-H sollte daher etwa 65° bzw. 110° betragen [5]. Die aus dem Dihydroaglykon **6** bereitete Mono-O-acetylverbindung ist nach Dünnschichtchromatogramm ein Gemisch zweier Substanzen, und zwar, nach dem PR.-Spektrum, der an C(6) isomeren Acetylverbindungen **9** und **7** (C(6)-H erscheint zweimal als Dublett bei 6,03 ppm und 6,37 ppm mit J etwa 9 Hz bzw. 2 Hz im ungefähren Verhältnis 3:1). Das in CDCl₃ + D₂O aufgenommene PR.-Spektrum des Dihydroaglykons **6** zeigt die gleichen Dublette für C(6)-H im Verhältnis 1:4 (5,2 ppm und 5,58 ppm, J etwa 9 Hz bzw. 2 Hz). In diesen beiden Gemischen ordnen wir die bei höherem Feld liegenden Dublette (6,03 ppm in **9** und 5,2 ppm in **8**) (pseudo-) axialen, die bei niederem Feld liegenden (6,37 ppm in **7** und 5,58 ppm in **6**) (pseudo-) äquatorialen Protonen zu [6]. Der Übergang der Substanzklassen Glucosid-Aglykon-Acetylglukon verläuft also z. T. mit Konfigurationsumkehr an C(6), dem einzigen Asymmetriezentrum, das für eine Isomerisierung unter den angewandten Reaktionsbedingungen in Frage kommt. Stabile Konformere als Ursache der PR.-Spektren, speziell der verschiedenen C(6)-H Dublette, halten wir für ausgeschlossen.

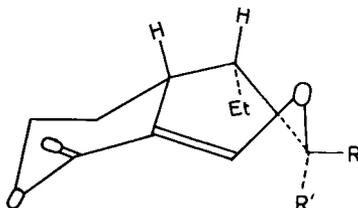
¹⁾ Der Firma RÖHM & HAAS GMBH, Darmstadt, danken wir auch an dieser Stelle bestens für die Überlassung des Enzympräparates E. L. 33-63.

²⁾ Die PR.-Spektren wurden auf einem VARIAN HA-100 bzw. A-60 in CDCl₃ mit Tetramethylsilan als internem Standard aufgenommen. Für die Hilfe bei der Interpretation der Spektren und für die Entkoppelungen danken wir ganz besonders Herrn Dr. F. STUBER, CIBA AKTIENGESELLSCHAFT, Basel.

Die beiden Ringe der Molekel besitzen pseudo-*trans*-Verknüpfung (vergleichbar etwa der Verknüpfung von A- und B-Ring im Cholesterin) mit pseudo-axialem C(4)-H. Ein dazu *cis*-ständiges C(5)-H mit Ring B in der pseudo-Sesselform besitzt pseudo-äquatoriale Lage. Die grosse, 9 Hz betragende Kopplung zwischen den H-Atomen an C(6) und C(5) ist dann nicht erklärlich, sie erfordert *trans*-diaxiale oder aber ekliptische Stellung. Beide sind in einem sesselförmigen B-Ring unmöglich. Der Dihydropyranring der Molekel muss daher Twist- wenn nicht sogar Wannenform (Flagpole: C(6)) besitzen. Für Glucosid und Aglykon ist die folgende Stereoformel am besten mit den spektroskopischen Befunden vereinbar.



- | | | | |
|---|-------------------------------------|---|-----------------------------------|
| 1 | R = Glucose | 5 | R = H; R' = Tetra-O-acetylglucose |
| 2 | R = Tetra-O-acetylglucose | 6 | R = H; R' = OH |
| 3 | R = OH | 7 | R = H; R' = OAc |
| 4 | R = OAc (β); H (α) | 8 | R = OH; R' = H |
| | | 9 | R = OAc; R' = H |



Herrn Prof. Dr. KUNO MEYER danken wir für die wohlwollende Förderung dieser Untersuchungen. Die Arbeit wurde von der F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG, Basel, und der STIPENDIENKOMMISSION FÜR NACHWUCHSKRÄFTE AUS ENTWICKLUNGSLÄNDERN, Basel, unterstützt.

Experimentelles. – Alle Smp. wurden auf dem KOFLER-Block bestimmt und sind korrigiert. Fehlergrenze etwa $\pm 3^\circ$.

Abkürzungen: Ac = CH_3CO , Ae = Diäthyläther, An = Aceton, Chl = Chloroform, Me = Methanol, Pe = Petroläther (Sdp. 50–60°), W = Wasser. Kieselgel = Kieselgel «MERCK», Teilchengrösse 0,05–0,2 mm. Alle Summenformeln wurden massenspektroskopisch mit einem MS-9 der Firma A.E.I. bei 70 eV mit Direktinlass bestimmt³⁾. Alle UV.-Spektren wurden in Me aufgenommen und sind in nm (ϵ), alle IR.-Banden in cm^{-1} angegeben. Die PR.-Spektren stimmen nach Lage, Aufspaltung und Intensität der Signale mit den angegebenen Formeln überein.

Extraktion und Spaltung von Swerosid: Aglykon 3: 240 g gepulvertes Kraut von *Centaureum spicatum* wurden je zwei Tage in einem «SOXHLET» mit Pe und Ae und darauf erschöpfend mit Chl extrahiert. Der Chl-Extrakt (23 g) wurde in 60 ml W gelöst, die Lösung 6mal mit je 30 ml Chl extrahiert (1,5 g Chl-Extrakt; nicht weiter untersucht), mit W auf 1200 ml verdünnt und mit 1000 mg Enzym¹⁾ gelöst in 200 ml W sowie 1 ml Toluol versetzt. Nach 5 Tagen bei 37° 6mal mit 250 ml Chl extrahiert: 9,08 g Chl-Extrakt, der direkt kristallisierte. Aus An-Ae 6,0 g **3**, Smp. 117–

³⁾ Den Herren Dr. W. VETTER und B. MEIER, F. HOFFMANN-LA ROCHE & Co. AG, Basel, sind wir für diese Bestimmungen sehr dankbar.

120°. Zweimaliges Umkristallisieren aus An-Ae erhöhte den Smp. auf 120–123°. $C_{10}H_{12}O_4$ (196). $[\alpha]_D^{23} = -140^\circ$ ($c = 0,90$ in Chl). UV.: 248 (12170). IR. (CH_2Cl_2): 3570, 3380, 1710, 1625.

11,12-Dihydroaglykon 6: 360 mg **3** in 20 ml Me mit 60 mg $PtO_2 \cdot H_2O$ und H_2 20 Min. (bei leichtem Überdruck) hydriert, anschliessend filtriert. Filtrat eingedampft, in viel Ae aufgenommen, erneut filtriert und kristallisiert: 300 mg dicke Prismen **6**, Smp. 97–100°. Aus An-Ae-Pe umkristallisiert: Smp. 98–100°. $C_{10}H_{14}O_4$ (198). $[\alpha]_D^{23} = -208^\circ$ ($c = 0,982$ in Äthanol). UV.: 248 (14320). IR.: (KBr): 3300, 1680, 1610, 1600, 885 [4].

Tetra-O-acetyl-swerosid (2): Wie in [3] beschrieben bereitet. Smp. 167–168°, Prismen aus An; $C_{24}H_{30}O_{13}$ (526); $[\alpha]_D^{22} = -173^\circ$ ($c = 1,137$ in Chl); UV.: 240 (9710). IR. (CH_2Cl_2): 1760, 1715, 1630, 990, 905.

11,12-Dihydro-tetra-O-acetyl-swerosid (5): Wie in [3] beschrieben bereitet. Dicke Prismen, Smp. 177–178°. $C_{24}H_{32}O_{13}$ (528). $[\alpha]_D^{22} = -151^\circ$ ($c = 1,02$ in Chl). UV.: 242 (11060). IR.: (CH_2Cl_2): 1755, 1715, 1625.

6-O-Acetyl-aglykon 4: 400 mg **3** in 1,5 ml Pyridin mit 1,5 ml Ac_2O 17 Std. bei 37° acetyliert. Aufarbeitung gab 420 mg rohes Acetylierungsprodukt, das an 90 g Kieselgel mit $Pe \cdot AcOC_3H_5$ 1:1 chromatographiert wurde (Fraktionen zu 30 ml). Die Fraktionen 17–23 enthielten total 250 mg einheitliches **4**. Aus An-Ae-Pe Nadeln vom Smp. 135–137°. $C_{12}H_{14}O_6$ (238). $[\alpha]_D^{21} = +34^\circ$ ($c = 0,965$ in Chl). UV.: 244 (12200). IR.: (CH_2Cl_2): 1760, 1715, 1625.

6-O-Acetyl-11,12-dihydro-aglykon 7. – a) 150 mg **6** in 1,5 ml Pyridin mit 1,5 ml Ac_2O 21 Std. bei 37° acetyliert ergaben nach üblicher Aufarbeitung 170 mg amorphes Material, das nach dem im theoretischen Teil erwähnten PR.-Spektrum ein Gemisch von **7** und **9** ist. – b) 115 mg **4** wurden in 10 ml Me mit 20 mg $PtO_2 \cdot H_2O$ und H_2 20 Min. hydriert, darauf wurde filtriert und eingedampft: 114 mg amorphe Substanz **7**, nach Dünnschichtchromatogramm (Kieselgel mit etwa 18% $AgNO_3$ imprägniert, Fließmittel: Ae) und PR.-Spektrum einheitlich.

ZUSAMMENFASSUNG

Stereochemie und Konformation des Swerosids und seiner Abkömmlinge werden abgeklärt.

Pharmazeutisches Institut der Universität Basel

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] H. INOUE, S. UEDA & Y. NAKAMURA, *Tetrahedron Letters* 1966, 5229.
- [2] H. ABU-SHADY, *Egyptian pharmaceut. Rep. sci. Ed.* 1957, 127.
- [3] H. MNAJED, *Diss. Universität Alexandrien (VAR)* 1966.
- [4] F. KORTE, *Chem. Ber.* 87, 769 (1954); L. CANONICA, F. PELIZZONI, P. MANITTO & G. JOMMI, *Tetrahedron* 16, 192 (1961).
- [5] N. S. BHACCA & D. H. WILLIAMS, «Applications of NMR. Spectroscopy in Organic Chemistry», S. 49ff, Holden-Day, Inc., San Francisco 1964.
- [6] Siehe [5], S. 47.