

DIE STRUKTUR DES AUCUBINS

W. Haegele, F. Kaplan¹ und H. Schmid

Organisch-Chemisches Institut der Universität Zürich

(Received 6 February 1961)

In kürzlichen Veröffentlichungen wurden für das Glucosid Aucubin die alternativen Formeln Ia^{2,3,4,5} und Ib⁴ vorgeschlagen, die beide den bis anhin erhobenen chemischen Befunden zu entsprechen scheinen. 60 MHz-Kernresonanzspektren^{6,7} und ein weiterer Abbau erlauben nun, dem Aucubin eindeutig die Formel Ia zuzuweisen.

Das Kernresonanzspektrum des Hexaacetylderivates einer Struktur Ia sollte bei hoher Resonanzfeldstärke bei etwa

- 1 Gegenwärtige Adresse: California Institute of Technology, Pasadena, California, U.S.A.
- 2 S. Fujise, H. Obara & H. Uda, Chem. & Ind. 1960, 289.
- 3 J. Grimshaw & H.R. Juneja, Chem. & Ind. 1960, 656.
- 4 M.W. Wendt, W. Haegele, E. Simonitsch & H. Schmid, Helv. 43, 1440 (1960).
- 5 Die in der früheren Arbeit ⁴ gewählten Formelnummern werden in der vorliegenden Veröffentlichung beibehalten.
- 6 Die Spektren wurden mit einem Varian-Spektrometer in Deuterochloroform als Lösungsmittel und Tetramethylsilan als internem Standard aufgenommen.
- 7 Für die Aufnahme der Spektren und wertvolle Diskussionen danken wir Herrn Dr. A. Melera, Varian A.-G., Schweiz, bestens.

125 c /s.⁸ die Resonanzbanden der Acetylgruppen zeigen. Die chemische Verschiebung des zur Enoldoppelbindung allylischen Protons am C-5 sollte grösser als 152 c /s sein, da ähnliche Methylenprotonen ein Signal an dieser Stelle geben⁹. Die Resonanzsignale des tert. allylischen Protons am C-9 und der übrigen Protonen sollten bei noch kleineren Feldstärken auftreten. Auf der andern Seite würde man vom Hexaacetylderivat einer Verbindung Ib ein komplexes, von der Methylengruppe C-6 stammendes Signal bei ungefähr 85 c /s erwarten können¹⁰. Das Signal höchster Feldstärke, das in dem bei grosser Verstärkung aufgenommenen Spektrum von Hexaacetyl-aucubin erscheint, ist eine intensive Bande bei 119-123 c /s, die den Acetylgruppen zuzuordnen ist. Das Fehlen¹¹⁾ von Signalen bei höheren Resonanzfeldstärken macht die Formel Ib unwahrschein-

8 Chemische Verschiebungen relativ zu Tetramethylsilan = 0.

9 L.M. Jackman, Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry Seite 88. Pergamon Press, London (1959).

10 L.M. Jackman, op.cit., Seite 52.

11 Bei 69 c /s ($J = 7$ c /s) erscheint ein schwaches Triplett mit einer einem Bruchteil eines Protons entsprechenden Intensität; dieses Signal wird der Methylgruppe des Aethanols zugeschrieben, das in kleiner Menge dem deuterierten Chloroform als Stabilisator zugesetzt ist. Auch die Signale der Methylen- und Hydroxylgruppe mit den erwarteten chemischen Verschiebungen und Intensitäten werden beobachtet. Verd. Lösungen der Aucubinderivate machen die Aufnahme der Spektren mit grosser Verstärkung notwendig, so dass die Aethanol-signale beobachtbar werden.

lich. Bei kleinerer Verstärkung erscheint die Resonanz der Acetylprotonen als unsymmetrisches Dublett, das die Anwesenheit von mehr als nur einer Art Acetylgruppen anzeigt. Im mit grosser Verstärkung aufgenommenen Spektrum treten ferner drei breite, komplexe Signale zwischen 157 und 231 c /s auf, deren Intensität je einem Proton entspricht; sie können den zwei tert. allylischen Protonen am C-5 und C-9 und dem Proton am C-5' der Glucose zugeschrieben werden. Die komplexe Natur dieser Banden ist durch Spin-Spin-Kupplung mit benachbarten Protonen bedingt. Die Methylengruppe am C-6' erscheint bei 249 c /s in Uebereinstimmung mit der von Lemieux et al¹² beobachteten chemischen Verschiebung dieser Gruppe in einfachen acetylierten Kohlehydraten. Bei 348 c /s findet sich das Signal des Vinylprotons am C-7 (relative Intensität 1), das mit den Protonen der C-Atome 6, 9 und 10 gekuppelt ist. Ein Quartett mit Zentrum bei 371 c /s, das einem Proton äquivalent ist, rührt vom Enolätherproton am C-3 her, das mit den Protonen am C-4 und C-5 kuppelt. Die Resonanzsignale der noch verbleibenden Protonen liegen zwischen 281 und 318 c /s.

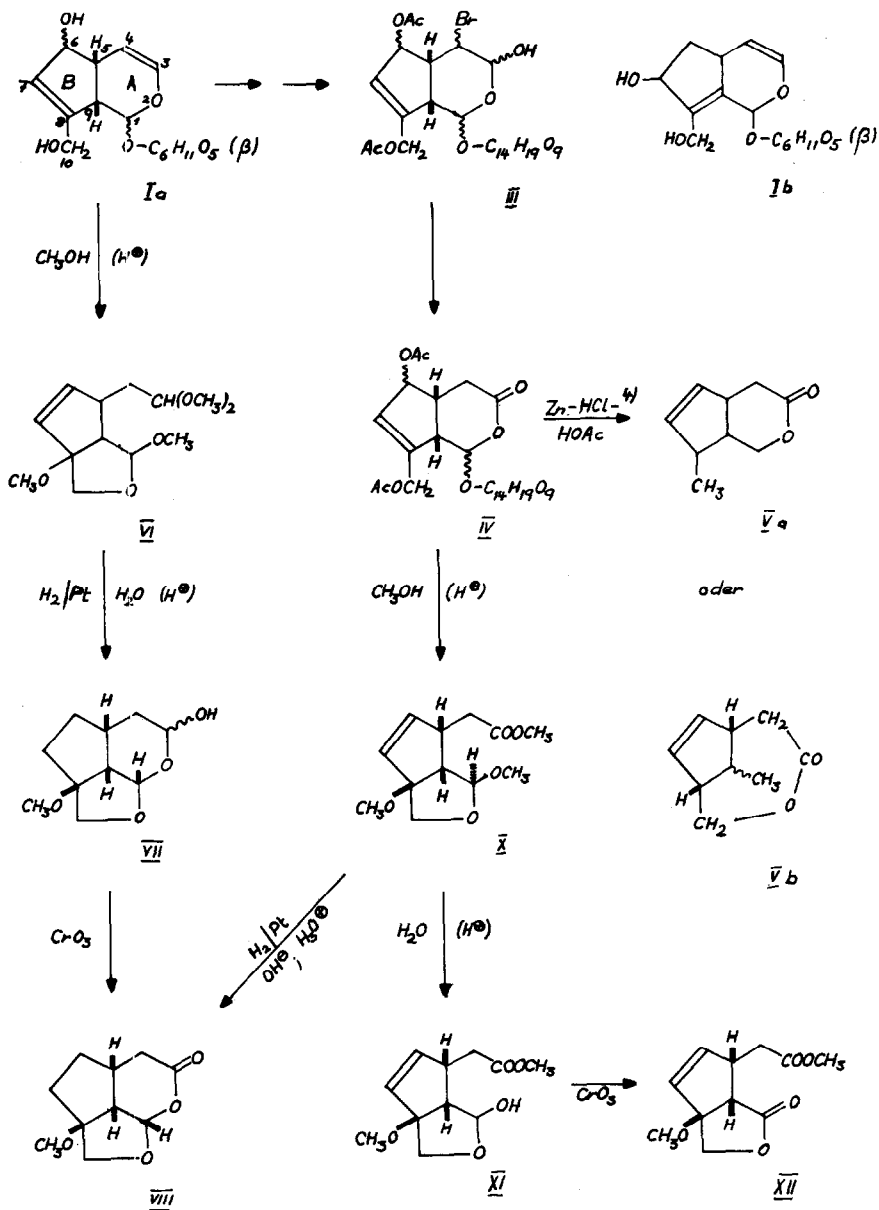
Im magnetischen Kernresonanzspektrum des aus Hexaacetyl-aucubin via III bereiten Laktons IV⁴ ($[\alpha]_D -76^\circ$ [CHCl₃]) fehlt die Bande des Enolätherprotons bei 371 c /s. Der Bereich von 281-316 c /s enthält zwei Protonen weniger als das Spektrum von Hexaacetyl-aucubin. Ein neues, einem Proton äquivalentes

12 R.U. Lemieux, R.K. Kullnig, H.J. Bernstein & W.G. Schneider, J. Amer. chem. Soc. 79, 1005 (1957).

Dublett erscheint hingegen bei 335,5 c /s ($J = 3 \text{ c /s}$). Dieses Signal ist dem Proton am C-1 zuzuschreiben. Die chemische Verschiebung dieses Protons ist im Lakton IV grösser als im Hexaacetyl-aucubin. Aehnliche Verschiebungen sind bei korrespondierenden chemischen Aenderungen schon beobachtet worden¹³. Die Dublett-Natur der C-1-Protonenresonanz erfordert die Anwesenheit eines benachbarten Protons, was wiederum mit der Aucubin-Formel Ib im Widerspruch steht. Die Intensität der Bande bei 156 c /s ist höher als diejenige der korrespondierenden Bande im Spektrum von Hexaacetyl-aucubin und entspricht drei Protonen. Das zusätzliche Signal stammt von der neuen Methylengruppe C-4.

Durch Behandeln von IV mit 0,06 m abs. methanolischer Salzsäure erhält man nach Chromatographie und Hochvakuumdestillation bei 70-90° (Luftbad) ein einheitliches Oel X (Kontrolle durch Dünnschichtchromatographie) der Zusammensetzung $C_9H_9O_2(OCH_3)_3$ mit infraroter Carbonylbande bei 1738 cm^{-1} (CCl_4 ; Ester oder δ -Lakton). Das Kernresonanzspektrum zeigt die Resonanz eines Estermethoxyls bei 222 c /s und zwei Signale für die zwei andern nicht äquivalenten Methoxylgruppen bei 200 und 190 c /s ; es enthält ferner die zwei charakteristischen Quartette der beiden Vinylprotonen eines Systems $R-CH=CH-CHR'R''$ und die Resonanz des C-1-Protons als Singlett bei 287 c /s. Die Flächen der letztgenannten Signale entsprechen zwei resp. einem Proton.

13 H. Conroy, Advances in Organic Chemistry Vol. II, Seite 288. Interscience Publishers, New York (1960).



Mit verdünnter Essigsäure resultierte aus X die ölige, durch Chromatographie und Hochvakuumdestillation gereinigte Dimethoxyverbindung XI $C_9H_{10}O_3(OCH_3)_2$ (IR $[CCl_4]$: OH 3356 cm^{-1} , Ester 1730 cm^{-1}). Chromsäureoxydation von XI oder direkt von X in wässriger Essigsäure gab den Laktonester XII $C_9H_8O_3(OCH_3)_2$, Smp. $55-56^\circ$, $[\alpha]_D +214^\circ$ ($CHCl_3$), der beim Erhitzen mit Methanol und nachfolgender Diazomethanbehandlung unverändert blieb (kein Anhydrid), im UV nur geringe Endabsorption und im IR (CCl_4) die Banden eines γ -Laktons bei 1792 cm^{-1} und der Estergruppe bei 1736 cm^{-1} zeigte. Bei der Laktontitration wurden 1,98 Äquivalente Lauge verbraucht. XII nahm mit Platinoxid und Essigester 0,98 Mole Wasserstoff unter Bildung eines öligen Hydrierungsproduktes $C_9H_{10}O_3(OCH_3)_2$ auf, das nach Kuhn-Roth kein $CH_2(C)$ enthielt. Im Kernresonanzspektrum von XII erkennt man die Resonanz der beiden Vinylprotonen, die Banden der drei Protonen der Methylestergruppierung (222 c/s , 3 Protonen) und der aliphatischen Methoxylgruppe (193 c/s , 3 Protonen). Ein Signal in der Gegend von 287 c/s fehlt.

X gab durch katalytische Hydrierung (Platinoxid in Essigester; Aufnahme 0,98 Mole Wasserstoff), Verseifung des Hydrierungsproduktes mit verdünnter Lauge und Hochvakuumdestillation der gebildeten Säure ein δ -Lakton vom Smp. $103-104^\circ$, das sich auf Grund der Mischprobe und IR-Spektren mit dem Lakton VIII, das früher aus Aucubin via VI und VII erhalten wurde, als identisch erwies. Im NMR-Spektrum von VIII wird die Resonanz des Protons am C-1 als Dublett mit Zentrum bei $345,5\text{ c/s}$ ($J = 5\text{ c/s}$)

und der aliphatischen Methoxylgruppe bei 195 c /s beobachtet. Die chemische Verschiebung des C-1-Protons in IV und VIII ist als Folge der etwas andersartigen Umgebung etwas verschieden. Aus den obigen Ausführungen geht hervor, dass die säurekatalysierte Methanolyse von IV mit einer Allylumlagerung verknüpft ist. Die sek. Acetoxygruppe im Geninteil musste somit ursprünglich am C-6 und nicht am C-7 des Aucubin-Gerüsts haften. Die Festlegung der Struktur von VIII erfordert eine Revision der früher⁴ für das Methanolyseprodukt aus Aucubin und dessen Derivate angegebenen Formeln im Sinne der Strukturen VI und VII, da auch hier die Abspaltung der Glucose von einer Allylumlagerung im Ring B begleitet ist¹⁴.

Aus der Existenz von VII in der cyclischen Halbacetalform und der glatten Relaktonisierung der aus VIII mit Alkali bereiteten Hydroxysäure darf auf das Vorliegen eines nur wenig gespannten Systems in VII bzw. VIII geschlossen werden. An Modellen¹⁵ von VII und VIII ist diese Forderung nur dann erfüllt, wenn sie die im Formelschema angeführte Konfiguration (oder ihr Spiegelbild) besitzen. Für die Kupplungskonstante des C-1-Protons lässt sich ein Wert von 5-6 c /s abschätzen¹⁶, in guter Uebereinstimmung mit dem gefundenen $J = 5$ c /s. Im NMR-Spektrum von

14 Von der Verbindung VI war für die Aufnahme eines Kernresonanzspektrums nicht mehr genügend Substanz vorhanden. Eine alternative Formulierung mit geschlossenem A- und offenem C-Ring halten wir für unwahrscheinlich.

15 Aufgebaut aus Dreiding-Stereomodellen.

16 H. Conroy, op.cit., Seite 311.

X erscheint die Resonanz des C-1-Protons als Singlett; das Zentrum C-1 muss daher die entgegengesetzte Konfiguration besitzen. Im NMR-Spektrum von XII erscheint diese Resonanz des C-9-Protons durch Kupplung mit dem Proton am C-5 als Dublett mit Zentrum bei 193 c /s ; der Wert von $J = 8,4$ c /s weist auf cis-Stellung¹⁶ der beiden an den erwähnten Ringkohlenstoffenden haftenden Substituenten hin. Ein Rückschluss von der Konfiguration von VIII oder X auf die Konfiguration der C-Atome 5 und 9 in Aucubin (Ia) ist nicht ohne weiteres zulässig, da bei der Umwandlung von Ia, bzw. IV in VIII, bzw. X eine Konfigurationsumkehr am C-9 nicht ausgeschlossen werden kann. An Modellen¹⁵ ist ersichtlich, dass trans-Verknüpfung der beiden Ringe in Ia, III und IV¹⁷ zu einer spannungsreichen Struktur führt im Gegensatz zur cis-Verknüpfung. Das Vorliegen von III als cyclisches Halbacetal⁴ spricht für cis-Verknüpfung¹⁸.

17 Bei der Umwandlung von Ia in IV ist eine Konfigurationsumkehr am C-9 ausgeschlossen.

18 Das Kernresonanzspektrum von IV scheint diese Annahme zu stützen. Am Modell mit trans verbundenen Ringen lassen sich für die Winkel zwischen den durch die Atome H-C-9-C-1 und C-9-C-1-H bestimmten Ebenen bei trans-Stellung der beiden H-Atome Werte von ca. 175°, bei cis-Stellung von ca. 60-65° abschätzen, die nach Conroy¹⁶ Kupplungskonstanten von 10 c /s , bzw. 1,5 c /s ergeben würden. Die Kupplung des am C-1 haftenden Protons beträgt 3 c /s. In der flexibleren cis-Struktur lassen sich für die eine Sesselkonformation J-Werte von ca. 2 c /s , für die andere mit cis-ständigen H-Atomen am C-1 und C-9, d.h. mit äquatorialem H und axialer Glucosidbindung, ein J-Wert von 3 c /s abschätzen (Die Konfiguration mit trans-ständigen H-Atomen würde eine wesentlich grössere Kupplung bewirken).

Dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung danken wir bestens für die gewährte Unterstützung.