

DIE ABSOLUTE STRUKTUR DES LOGANINS ¹

Hiroyuki Inouye, Takashi Yoshida und Shusaku Tobita

Pharmazeutische Fakultät der Universität Kyoto

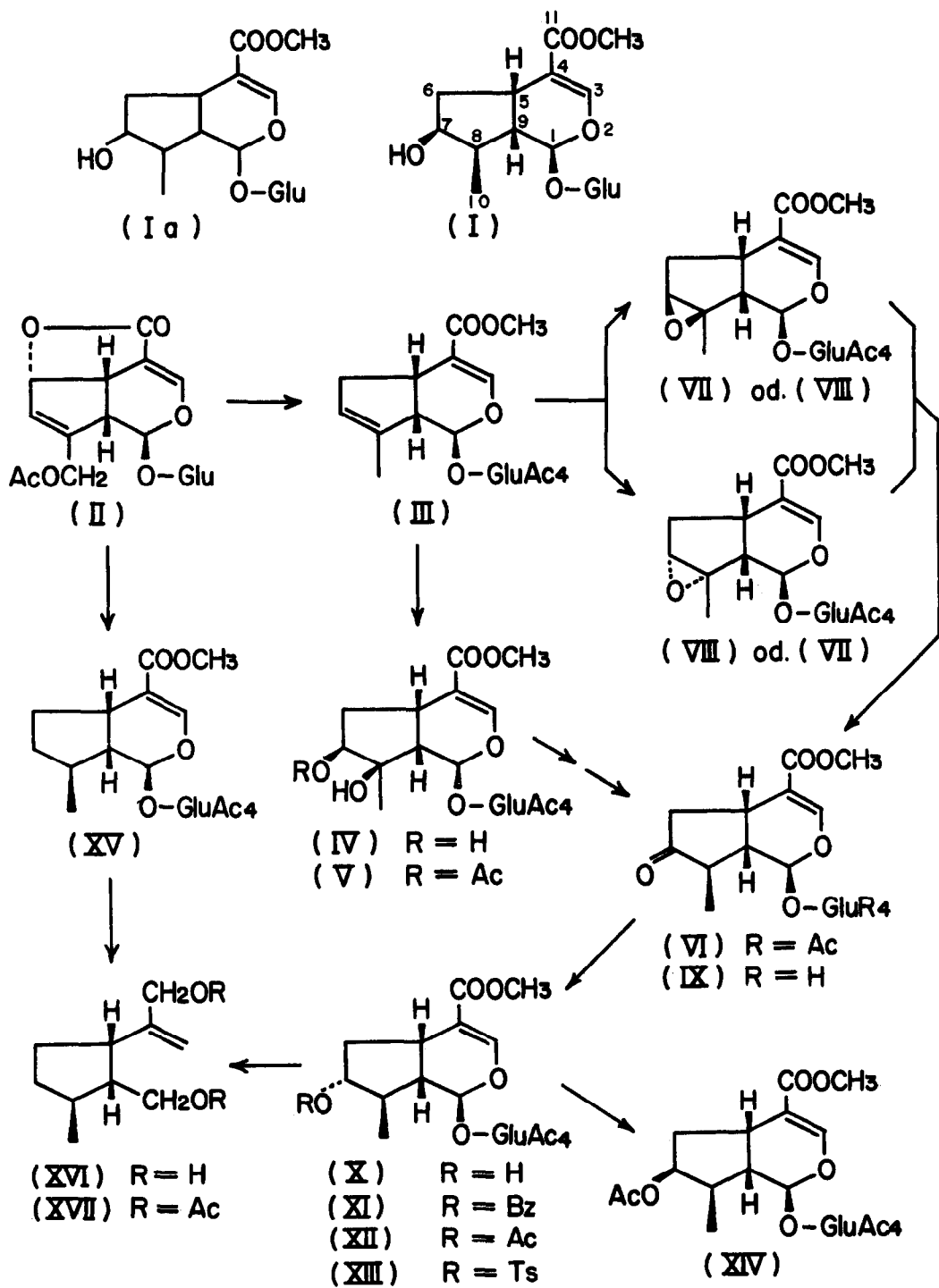
Sakyo-ku, Kyoto, Japan

(Received in Germany 11 March 1968; received in UK for publication 20 March 1968)

Loganin ist ein bitteres Glucosid, welches sowohl in den Pflanzen der Strychnos-Arten^{2,3} (Loganiaceae) als auch in Menyanthes trifoliata L.⁴ (Gentiana-ceae) vorkommt. Dafür wurde die Struktur (Ia) schon am Anfang der 60er Jahren hauptsächlich auf Grund der spektralen und der biogenetischen Überlegungen vorgeschlagen^{5,6,7}. Dieser Struktur fehlt aber noch ein eindeutiger chemischer Beweis, und seine Stereochemie bedarf noch der Erklärung. Da neulich auf die Möglichkeit hingewiesen wurde, dass dieses Glucosid bei der Biogenese der Indolalkaloide eine wichtige Rolle als eine Zwischenstufe spielt⁸, scheint es nun umso bedeutungsvoller zu sein, seine Struktur vollständig aufzuklären.

In vorliegender Arbeit berichten wir über die Umwandlung des Asperulosids mit der ermittelten absoluten Struktur (II)⁹ zu Loganin, wodurch die Struktur (Ia) des letzten eindeutig erwiesen und darüber hinaus dessen Stereoformel (I) zum ersten Mal vollkommen geklärt wurde.

Asperulosid (II) liefert bei der Acetylierung und der sich anschließenden katalytischen Hydrierung über Pd-Kohle sowie der Methylierung mit Diazomethan das Bisdesoxydeacetyl-asperulosidsäuremethylester-tetraacetat (= Bisdesoxy-monotropinmethylester-tetraacetat)¹⁰ (III) vom Schmp. 107 - 108°, welches weiter durch Einwirkung von OsO₄ den Diolkörper (IV), C₂₅H₃₄O₁₅, vom Schmp. 151 - 152° [α]_D -91°¹¹ ergibt. (IV) zeigt im UV Absorption bei 235 mμ (log ε 3,96) und im NMR-Spektrum¹² die Signale bei 2,72 τ (breites Singulett, -C=CH-O-) sowie bei 8,82 τ (Singulett, $\begin{array}{c} | \\ -\text{C}-\text{CH}_3 \\ | \\ \text{OH} \end{array}$). All diese spektralen Daten des Diolkörpers stehen im



Einklang mit der Struktur (IV). Die Konfiguration der OH-Gruppen an den C-Atomen 7 und 8 beruht dabei auf der Annahme, dass sich die Reagenz von der geringer gehinderten Seite her nähert. Diese Diolverbindung (IV), die wir auch für einen anderen Zweck benötigen, liefert nun bei der Acetylierung in üblicher Weise das Acetat (V), $C_{27}H_{36}O_{16}$, vom Schmp. 138 - 140° und $[\alpha]_D - 121^\circ$. Das Wasserabspaltungsprodukt, welches sich aus diesem Acetat (V) mittels $POCl_3$ -Pyridin erhalten lässt, wird ohne weitere Reinigung mit $NaOCH_3$ in Methanol entacetyliert und wieder in üblicher Weise acetyliert, wobei sich die Tetraacetylketoverbindung (VI), $C_{25}H_{32}O_{14}$, vom Schmp. 117° und $[\alpha]_D - 141^\circ$ erhalten lässt.

Auf einem anderen Weg kann man von (III) ausgehend auch diese Verbindung (VI) erhalten. Oxydiert man die Verbindung (III) mit m-Chlorbenzopersäure, so erhält man die folgenden beiden Epoxykörper: der eine (VII), $C_{25}H_{32}O_{14}$, vom Schmp. 132 - 134° und $[\alpha]_D - 85^\circ$ sowie der andere (VIII), $C_{25}H_{32}O_{14}$, vom Schmp. 154° und $[\alpha]_D - 151^\circ$. Während der erste im NMR-Spektrum Signale bei 2,62 τ (Dublett, $J = 1$ Hz, $-\overset{\overset{COO}{|}}{C}=CH-O-$), 6,72 τ (Dublett, $J = 1$ Hz, $H-\overset{\overset{|}{|}}{C}-\overset{\overset{|}{|}}{C}-$) und 8,49 τ (Singulett, $-\overset{\overset{|}{|}}{C}-\overset{\overset{|}{|}}{C}-CH_3$) zeigt, weist der letzte auch die entsprechenden Signale bei 2,75 τ , 6,75 τ und 8,49 τ auf. Diese spektralen Daten der beiden Verbindungen sprechen auch für die Strukturen (VII) und (VIII), während es sich bei beiden um Stereoisomeren mit entgegengesetzten Konfigurationen der Epoxy-Gruppe handelt. Behandelt man nun (VII) bzw. (VIII) mit BF_3 in Benzol, so erhält man bei beiden Fällen dasselbe Produkt, welches mit dem oben erwähnten Ketokörper (VI) als identisch erwiesen wird. (VI) zeigt im NMR-Spektrum Signale bei 2,62 τ (Dublett, $J = 1,5$ Hz, $-\overset{\overset{COO}{|}}{C}=CH-O-$), 6,30 τ (Singulett, $-COOCH_3$) und 8,85 τ (Dublett, $J = 6$ Hz, $O=\overset{\overset{|}{|}}{C}-\underset{\underset{H}{|}}{C}-CH_3$). (VI) liefert ferner bei der Behandlung mit $NaOCH_3$ in Methanol den entacetylierten Körper (IX), $C_{17}H_{24}O_{10}$, vom Schmp. 193 - 195°, welcher sich bei der Acetylierung das Acetat (VI) wiederherstellt.

Die Reduktion von (VI) mittels $NaBH_4$ ergibt nun den entsprechenden Alkoholkörper (X), $C_{25}H_{34}O_{14}$, vom Schmp. 150 - 151° und $[\alpha]_D - 103^\circ$. Die Konfiguration der aufs neue entstandenen OH-Gruppe lässt sich dabei mit Hilfe der Benzoat-Regel¹² bestätigen: (X) liefert bei der Benzoylierung in üblicher Weise das Monobenzoat (XI), $C_{32}H_{38}O_{15}$, vom Schmp. 109 - 110° und $[\alpha]_D - 127^\circ$. Die beobachtete Differenz in der Molkularrotation $[M]_{D(XI)} - [M]_{D(X)} = -265^\circ$ weist

darauf hin, dass das Asymmetrie-Zentrum 7 R-konfiguriert ist.

Da aber das Pentaacetat (XII), $C_{27}H_{36}O_{15}$, vom Schmp. 144° und $[\alpha]_D - 141^\circ$ welches sich aus der Verbindung (X) erhalten liess, mit Loganinpentaacetat nicht identisch war, versuchten wir dann das Zentrum 7 von (X) zu epimerisieren. So lieferte nun die Verbindung (X) bei der Tosylierung das Monotosylat (XIII), $C_{27}H_{40}O_{16}S$, vom Schmp. $113 - 115^\circ$ und $[\alpha]_D - 95^\circ$, welches weiter durch langes Kochen mit Tetraäthylammoniumacetat in Aceton die Verbindung (XIV), $C_{27}H_{36}O_{15}$, vom Schmp. $133 - 134^\circ$ und $[\alpha]_D - 80^\circ$ ergab. Das NMR-Spektrum dieser Substanz stimmt mit demjenigen des Loganinpentaacetats sich deckend überein, während darin die Signale bei $2,72 \tau$ (Dublett, $J = 1 \text{ Hz}$, $-\overset{\text{COO}}{\text{C}}=\text{CH}-\text{O}-$), $6,32 \tau$ (Singulett, $-\text{COOCH}_3$), $7,92 - 8,10 \tau$ (Singulette für 5 $\text{CH}_3\text{COO}-$) und $8,99 \tau$ (Dublett, $J = 6 \text{ Hz}$, $-\overset{\text{I}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-\text{CH}_3$) auftreten. Ausserdem bestätigen die Mischprobe und der Vergleich der IR-Spektren auch die Identität der Substanz (XIV) mit dem Loganinpentaacetat.

Die Konfiguration am C-8, das restliche Problem in der Struktur des Loganins (I), wurde in folgender Weise definiert: Das Bisdesoxydihydroasperulosidsäuremethylester-tetraacetat^{10,13} (XV), eines der Hydrierungsprodukte des Asperulosids (II), liefert bei der Reduktion mit LiAlH_4 das farblose Öl des Diolkörpers (XVI), $C_{10}H_{18}O_2$, der weiter bei der Acetylierung das farblose Öl des Diacetats (XVII) ergibt. (XVII) zeigt im NMR-Spektrum Signale bei $4,85 \tau$ sowie $5,02 \tau$ ($-\text{C}=\text{CH}_2$), bei $5,43 \tau$ und $6,10 \tau$ (jeweils für $-\text{CH}_2-\text{OAc}$), bei $7,90 \tau$ und $8,00 \tau$ (jeweils für eine $\text{CH}_3\text{CO}-$ Gruppe) und $8,95 \tau$ (Dublett, $J = 6 \text{ Hz}$, $-\overset{\text{I}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-\text{CH}_3$). Auch im Hinblick auf das Beispiel der Reduktion des 10-Desoxy-7,8-dihydrogenipin mit LiAlH_4 ¹⁴ und auf die absolute Struktur von (XV) lässt sich aus diesen spektralen Daten folgern, dass dem Diol und seinem Acetat jeweils die Struktur (XVI) und (XVII) zugeteilt werden sollen. Andererseits liefert das Tosylat (XIII) bei derselben Reduktion wie oben und der sich anschliessenden Acetylierung ein farbloses Öl. Diese Substanz erwies sich durch den Vergleich des IR-, des NMR- und des Massenspektrums sowie der Rotationsdispersionskurve, die einen positiven normalen Verlauf hat, mit dem Diolacetat (XVII) aus (XV) identisch. Folglich wurde die R-Konfiguration am C-8 des Tosylats (XIII) und darüber hinaus diejenige des Loganins (I) und seiner Abkömmlinge (VI), (IX) - (XIII) bestätigt.

Loganin besitzt am C-1, C-5 und C-9 auch dieselbe Konfiguration wie die anderen Iridoidglucoside.

Für die finanzielle Beihilfe sind wir der Stiftung zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung des Japanischen Kultusministeriums zu Dank verpflichtet. Für die Überlassung der Probe des Loganinpentaacetats sind wir Herrn Professor E. Ramstad von der Purdue-Universität sehr verbunden. Für die Aufnahme der NMR-Spektren sowie für die Durchführung der Mikroanalysen danken wir Herrn Dr. T. Shingu und Frl. M. Okawa sowie Herrn Dr. K. Hozumi und seinen Mitarbeiterinnen in unserer Fakultät.

LITERATUR UND ANMERKUNGEN

- 1 Diese Arbeit wurde im 11. Symposium über die Chemie der organischen Naturstoffe Japans (Kyoto, den 9. Oktober 1967) vorgetragen.
- 2 W. R. Dunstan und F. W. Short, *Pharm. J. Trans.* 14, 1025 (1883).
- 3 K. W. Merz und K. G. Krebs, *Arch. Pharm.* 275, 217 (1937).
- 4 M. Bridel, *Compt. rend.* 152, 1694 (1911).
- 5 K. Sheth, E. Ramstad und J. Wolinsky, *Tetrahedron Letters* 1961, 394.
- 6 A. J. Birch und J. Grimshaw, *J. Chem. Soc.* 1961, 1407.
- 7 G. Büchi und R. E. Manning, *Tetrahedron* 18, 1049 (1962).
- 8 A. R. Battersby, R. T. Brown, R. S. Kapil, J. A. Martin und A. O. Plunkett, *Chem. Comm.* 1966, 890.
- 9 N. Masaki, M. Hirabayashi, K. Fuji, K. Osaki und H. Inouye, *Tetrahedron Letters* 1967, 2367; H. Inouye, S. Ueda, M. Hirabayashi und N. Shimokawa, *Yakugakuzasshi* 86, 943 (1966).
- 10 H. Inouye, T. Arai und Y. Miyoshi, *Chem. & Pharm. Bull.* 12, 888 (1964).
- 11 Alle optischen Drehungen wurden in CHCl_3 und alle NMR-Spektren in CDCl_3 mit Tetramethylsilan als internem Standard gemessen.
- 12 J. H. Brewster, *Tetrahedron* 13, 106 (1961).
- 13 H. Inouye und T. Arai, *Chem. & Pharm. Bull.* 12, 968 (1964).
- 14 C. Djerassi, T. Nakano, A. N. James, L. H. Zalkow, E. J. Eisenbraun und J. N. Shoolery, *J. Org. Chem.* 26, 1192 (1961).

NACHSCHRIFT

Eben nach der Fertigstellung dieses Manuskripts gelangten die Arbeiten der Forschungsgruppen der Herren Prof. A. R. Battersby und Prof. D. Arigoni über die Struktur des Loganins in unsere Hände. Danach sind sie auch zu derselben Schlussfolgerung wie wir gekommen, obwohl es ihnen noch an einem schlagenden Beweis für die Konfiguration am C-1 fehlt. Vgl. dazu: A. R. Battersby, R. S. Kapil und R. Southgate, Chem. Comm. 1968, 131; S. Brechbühler-Bader, C. J. Coscia, P. Loew, Ch. von Szcepanski und D. Arigoni, Chem. Comm. 1968, 136.