

DIE STEREOCHEMIE EINIGER SECOIRIDOIDGLUCOSIDE
UND DIE REVISION DER STRUKTUR DES GENTIOPIROSIDS

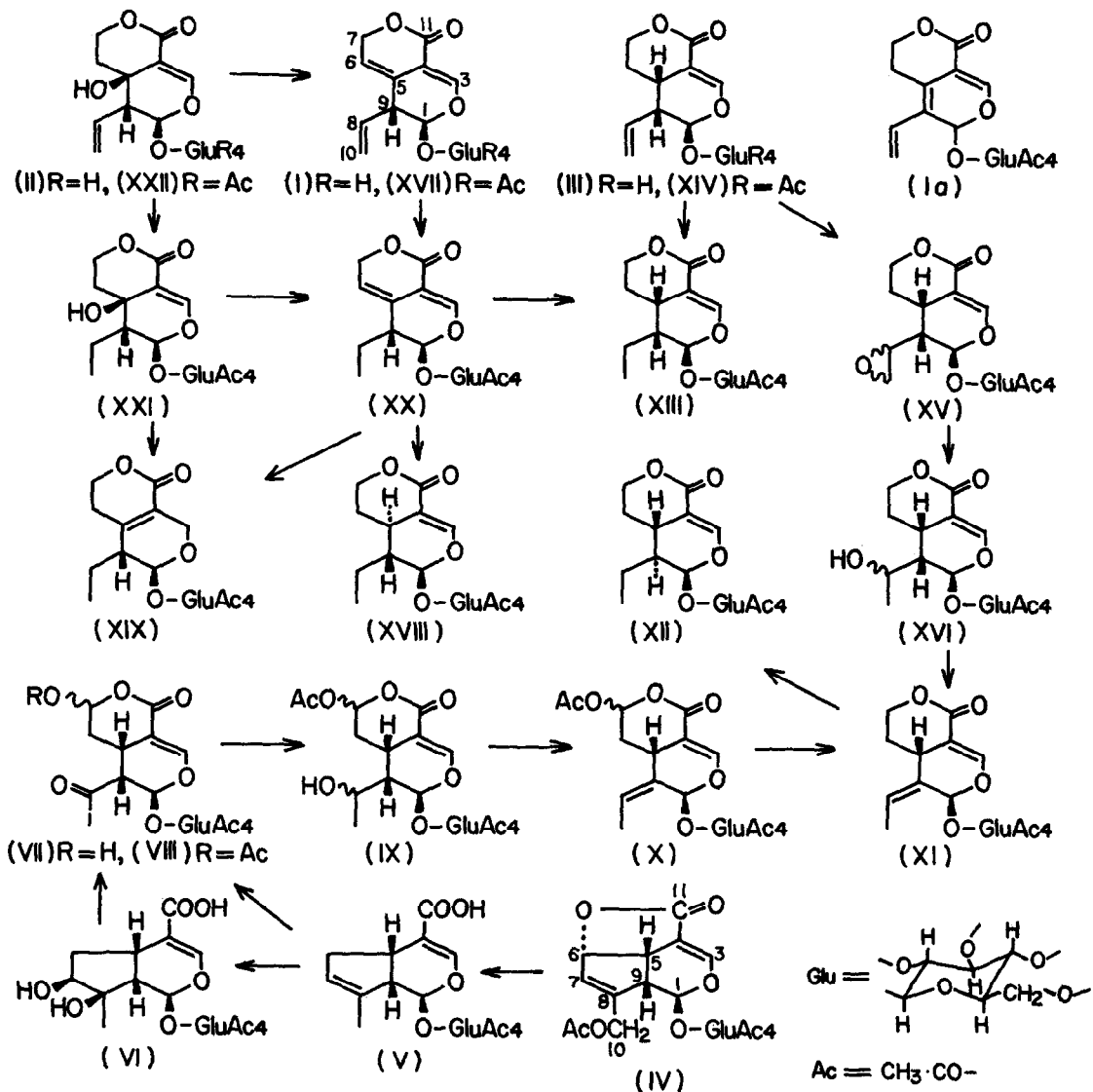
Hiroyuki Inouye, Takashi Yoshida, Yushin Nakamura und Shusaku Tobita
Pharmazeutische Fakultät der Universität Kyoto
Sakyo-ku, Kyoto, Japan

(Received in Germany 22 July 1968; received in UK for publication 24 July 1968)

In vorliegender Arbeit berichten wir über die chemische Korrelation des stereochemisch definierten Asperulosids¹ zu den Secoiridoidglucosiden wie Gentiopicrosid (I), Swertiamarin (II) und Swerosid (III)², die zum ersten Mal die eindeutige Aufklärung der absoluten Struktur dieser Glucosiden ermöglichte.

Asperulosid-tetraacetat (IV) liefert bei katalytischer Hydrierung das Bisdeseoxydeacetyl-asperulosidsäure-tetraacetat (V), welches weiter durch die Oxydation mit OsO₄ die 7,8-Diolverbindung (VI) (C₂₄H₃₂O₁₅; Schmp.: 236-237°) ergibt. (VI) liefert ferner bei Perjodatoxydation den Lactolkörper (VII), der sich auch durch Lemieux-Johnson-Oxydation von der Verbindung (V) erhalten lässt. Sein Acetat (VIII) (C₂₆H₃₂O₁₆·H₂O; farbloses Pulver) ergibt bei Reduktion mit NaBH₄ in Dioxan den 8-Alkoholkörper (IX), der sich mittels POCl₃-Pyridin in das Wasserabspaltungsprodukt (X) überführen lässt. Bei Reduktion dieser Verbindung (X) mit NaBH₄ in Äthanol, gefolgt von Acetylierung, erhält man die Verbindung (XI) (C₂₄H₃₀O₁₃; Schmp.: 176-179°; NMR (CDCl₃): τ 2,49 (d, J= 2 Hz, H-3), 3,88 (s, H-1), 7,90-8,00 (4 × OAc), 8,23 (dd, J_{10,8}= 7 Hz, J_{10,5}= 2 Hz, H₃-10))³ und sein cis-Isomeres (C₂₄H₃₀O₁₃; Schmp.: 163-164°; NMR (CDCl₃): τ 8,35 (d, J= 7 Hz, H₃-10)). Nun liefern diese Verbindungen durch katalytische Hydrierung über Pd-Kohle den Dihydrokörper (XII) (C₂₄H₃₂O₁₃; Schmp.: 182-183°), der offensichtlich ein Stereoisomeres des Dihydroswerosid-tetraacetats (XIII) darstellt.

Andererseits ergibt nun das Swerosid-tetraacetat (XIV) bei Oxydation mit m-Chlorbenzopersäure den 8,10-Epoxykörper (XV) (C₂₄H₃₀O₁₄; Schmp.: 200-205°; NMR (CDCl₃): τ 2,39 (d, J= 2,5 Hz, H-3), 4,35 (d, J= 1,5 Hz, H-1), 7,92-8,05 (4 × OAc)). Bei katalytischer Hydrierung dieser Verbindung, Pd-Kohle als Katalysator,



erhält man neben dem prim.-Alkoholkörper ($C_{24}H_{32}O_{14}$; Schmp.: 172-173°) die sek.-Alkoholverbindung (XVI) ($C_{24}H_{32}O_{14}$; Schmp.: 138-139°; NMR ($CDCl_3$): τ 2,40, (d, $J=2,5$ Hz, H-3), 4,19 (d, $J=2$ Hz, H-1), 8,67 (d, $J=6$ Hz, H_3 -10)}. Das Wasserabspaltungsprodukt, das aus dieser Verbindung mittels $POCl_3$ -Pyridin erhalten wird, erweist sich nun mit der Verbindung (XI) als völlig identisch, wodurch gesichert ist, dass das Swerosid (III) an den C-Atomen 1 und 5 dieselben Absolutkonfigurationen wie das Asperulosid besitzt.

Früher haben wir schon berichtet, dass das Gentiopicrosid-tetraacetat (XVII)

bei katalytischer Hydrierung neben den bekannten Hydrierungsprodukten, α - (XVIII), sowie β -Tetrahydrogentiopicrosid-tetraacetat (XIX), eine neue Tetrahydroverbindung (γ -Körper) lieferte, die sich mit Dihydroswerosid-tetraacetat (XIII) als identisch erwies². Unter Zugrundelegung der Formel (Ia) für das Gentiopicrosid versuchten wir daher zur Definition der Konfiguration an C-9 zu bestätigen, dass es sich bei der α - und der γ -Tetrahydroverbindung um die Stereoisomere handele, die durch die von den entgegengesetzten Seiten her erfolgte Hydrierung an die 5,9-Doppelbindung des Dihydrogentiopicrosid-tetraacetats -- eines möglichen Zwischenprodukts aus (XVII) zu Tetrahydroverbindungen -- entstanden sein müsste. Die vorsichtige katalytische Hydrierung des (XVII) über Pd-Kohle ergab tatsächlich das Dihydrogentiopicrosid-tetraacetat (XX) ($C_{24}H_{30}O_{13}$; Schmp.: 148-149°; NMR ($CDCl_3$): τ 2,65 (d, J= 1 Hz, H-3), 4,57 (d, J= 1,5 Hz, H-1), 4,50 (m, H-6), 7,35-7,70 (m, H-9), 9,05 (t, J= 6 Hz, H_3 -10)). Diese Verbindung, die auch durch Wasserabspaltung des Dihydrowertiamarin-tetraacetats (XXI) mittels BF_3 erhalten wird, liefert bei katalytischer Hydrierung erwartungsgemäss die α -, die β - und die γ -Verbindung. Merkwürdigerweise stimmt aber das UV-Spektrum dieser Verbindung (XX) (λ_{max}^{MeOH} 273 m μ (log ϵ 3,83)) mit demjenigen des Gentiopicrosids überein. Diese Befunde sind nicht mit der bisher bewährten Struktur (Ia), sondern nur mit der Struktur (I) für das Gentiopicrosid erklärbar. Im folgenden sehen wir weiterhin, dass die NMR-Spektren des Gentiopicrosids und seines Abkömmlings auch für diese neue Struktur sprechen: i) Die Doppelresonanzmessung (Pyridin- d_5) des Gentiopicrosids zeigt, dass das Proton an C-1 (4,13 τ , d, J= 3,5 Hz) mit dem Proton an C-9 (6,60-6,80 τ , m) koppelt. ii) Aus den Doppelresonanzversuchen ($CDCl_3$) des Gentiopicrosidtetraacetats (XVII) geht weiter hervor, dass das Proton an C-3 (2,62 τ , d, J= 1 Hz) mit dem Proton an C-6 (4,44 τ , m) koppelt und das letzte seinerseits mit den Protonen an C-7 (4,95 τ , m) gekoppelt erscheint.

Folglich wird dem Gentiopicrosid -- in diesem Zeitpunkt aber ohne Berücksichtigung der Stereochemie -- die Struktur (I) zugeteilt.

Auf Grund der oben erwähnten Tatsachen und auch im Hinblick auf die gegenseitige Beziehung zwischen den Glucosiden (I), (II), (III) und ihren Hydrierungsprodukten (XVIII), (XIX) und (XIII)² müssen diese Glucoside an C-9 dieselbe Konfiguration besitzen, während es sich bei der α - und der γ -Verbindung um die Epi-

mere an C-5 handeln muss. Die Konfiguration des Zentrums 9 dieser Glucoside, die früher nur durch die biosynthetische Erwägung über das Swerosid (III) gefolgert wurde², erfährt schliesslich durch Analyse der NMR-Spektren eine Bestätigung: So erscheint das Signal des Protons an C-1 des α -Tetrahydrokörpers (XVIII) als Dublett ($J = 8,0$ Hz) bei 4,82 τ . Dies lässt sich nur dann erklären, wenn das α -konfigurierte Proton an C-1 zu dem β -konfigurierten Proton an C-9 in trans-diaxialer Stellung steht und im „Shielding“-Bereich der 3,4-Doppelbindung liegt. Wenn das Proton an C-9 dabei α -konfiguriert sein sollte, müsste das Signal des ersten -- selbst wenn es einen so grossen J -Wert hätte -- in einem noch niedrigeren Feld erscheinen, da das betreffende Proton dann nicht unter dem „Shielding“-Effekt der 3,4-Doppelbindung stehen kann.

Im Gegensatz dazu weisen die Spektren (CDCl_3) der Verbindungen (XIII), (XIV), (XV) und (XVI) das Dublett ($J = 1,5-2,0$ Hz) für das Proton an C-1 bei 4,55-4,19 τ auf. Auch zeigen das Swertiamarin-tetraacetat (XXII) und dessen Dihydrokörper (XXI) das entsprechende Dublett ($J = 1,5$ Hz) bei 4,50 und 4,33 τ . Aus diesen Werten, die mit der äquatorialen Stellung des sich ausser dem „Shielding“-Bereich der 3,4-Doppelbindung befindlichen Protons an C-1 vereinbar sind, dürfte man wohl annehmen, dass die OH-Gruppe an C-5 in den letzteren beiden Verbindungen die β -Konfiguration besitzen sollte, da der Dihydropyranring dieser Verbindungen sonst in derselben Konformation wie bei (XVIII) vorliegen und das betreffende Proton die axiale Stellung einnehmen sollte.

So erteilen wir dem Gentiopicrosid, dem Swertiamarin und dem Swerosid die absoluten Strukturen (I), (II) und (III).

LITERATUR UND ANMERKUNG

- 1 N. Masaki, M. Hirabayashi, K. Fuji, K. Osaki und H. Inouye, *Tetrahedron Letters* 1967, 2367.
- 2 H. Inouye, S. Ueda und Y. Nakamura, *ibid.* 1966, 5229; *ibid.* 1967, 3221 und die darin zitierten Referenzen.
- 3 $J_{10,5}$ -Wert ermöglicht die Zuordnung der trans-Konfiguration der 8,10-Doppelbindung.