

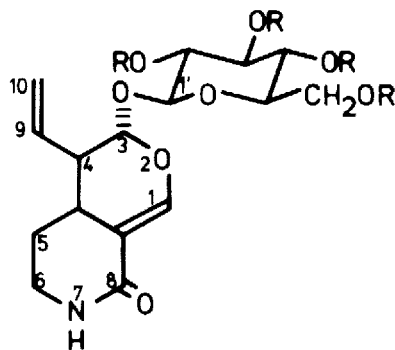
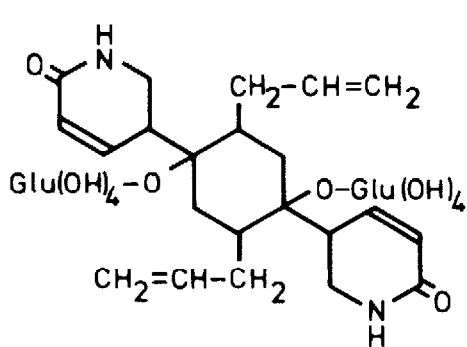
SYNTHESE UND STRUKTURBEWEIS VON BAKANKOSIN<sup>[1]</sup>

L.-F. Tietze

Organisch-Chemisches Institut der Universität Münster  
Orléans-Ring 23, D-4400 Münster, Germany

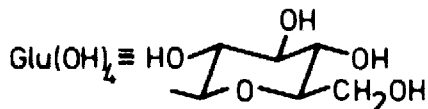
(Received in Germany 20 May 1976; received in UK for publication 8 June 1976)

Bakankosin ist ein Glykosid-Alkaloid, das von Bourquelot und Hérissé<sup>[2]</sup> aus *Strychnos Vacacoua* Baillon isoliert werden konnte. Als mögliche Struktur wurde 1952 Formel (1) vorgeschlagen<sup>[3]</sup>. Aufgrund der angegebenen spektroskopischen Daten und chemischen Eigenschaften von Bakankosin erscheint jedoch Formel (2a) wahrscheinlicher<sup>[4]</sup>. Ein eindeutiger Strukturbeweis ist allerdings bisher nicht erfolgt. In dieser Arbeit beschreiben wir nun die Synthese von (2a) und damit den endgültigen Beweis der Konstitution und Konfiguration von Bakankosin.

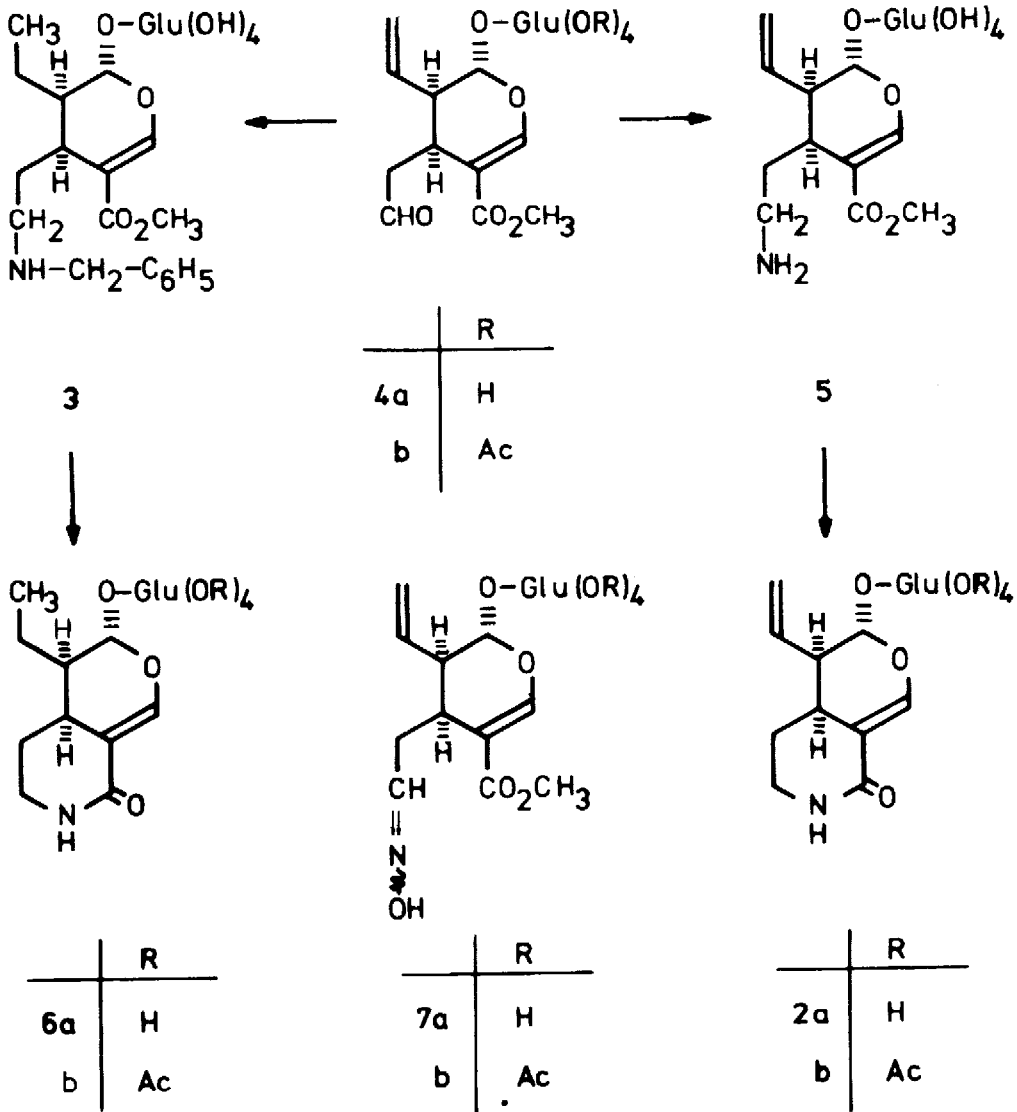


1

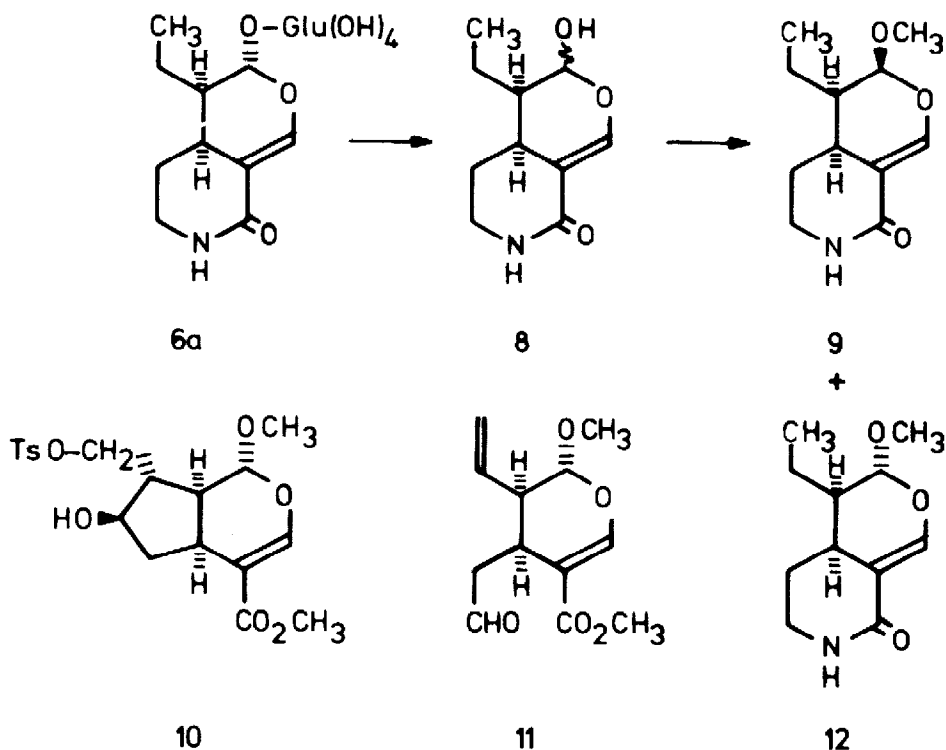
	R
2a	H
b	Ac



Die große strukturelle Ähnlichkeit von (2a) mit dem Secoiridoid Secologanin (4a) [5] macht wahrscheinlich, daß die Biogenese von (2a) über eine reduktive Aminierung von (4a) zu (5) mit anschließender Lactambildung erfolgt. In Analogie hierzu setzten wir Secologanin (4a) mit Ammoniumacetat in Gegenwart von Natriumcyanoborhydrid [6] in Methanol um und erhielten Bakankosin (2a) mit 19% Ausbeute (Schmp.  $162^{\circ}\text{C}/\text{H}_2\text{O}$ ,  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 7.35$  ppm (d,  $J = 3$  Hz, 1-H), 5.6 - 4.9 (m, 3 Vinyl-H), 5.46 (d,  $J = 2$  Hz, 3-H), 4.66 (d,  $J = 8$  Hz, 1'-H). Unter gleichen Bedingungen führte die Reaktion von Secologanintetraacetat (4b) zu Bakankosintetraacetat (2b), das sich auch durch direkte Acetylierung von (2a) mit Acetanhydrid/Pyridin herstellen ließ (Schmp.  $212^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]^{20} = -156^{\circ}$ ,  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.37$  ppm (d,  $J = 1.5$  Hz, 1-H), 5.91 (br. s, NH), 2.12 - 1.90 (4s, 4  $\text{CH}_3\text{CO}$ ).



Hydrierung von (2a) in Methanol in Gegenwart von Pd/C lieferte Dihydrobakankosin (6a) (Schmp. 227°C,  $[\alpha]_D^{20} = -181^\circ$ ,  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta = 7.30$  ppm (d,  $J = 2$  Hz, 1-H), 5.57 (d,  $J = 1.5$  Hz, 3-H), 4.64 (d,  $J = 8$  Hz, 1'-H), 0.99 (t,  $J = 5$  Hz, 10-H<sub>3</sub>), das mit Acetanhydrid/Pyridin das Tetraacetat (6b) ergab (Schmp. 182°C,  $[\alpha]_D^{20} = -138^\circ$ ) [7]. (6a) konnte auch mit 94% Ausbeute durch Umsetzung von (4a) mit Benzylamin in Methanol unter hydrierenden Bedingungen (Pd/C, 45°C) [8] erhalten werden. Hierbei bildet sich primär das sekundäre Amin (3), das nach Hydrogenolyse des Benzylrestes zu (6a) cyclisiert.



Überraschenderweise gelang es dagegen nicht, die Oxime (7a/b), die leicht zu 90% aus (4a/b) mit Hydroxylamin hergestellt werden konnten [9], in Bakankosin-Derivate zu überführen. So erhielt man bei der Reduktion von (7a/b) mit Zink in Eisessig oder  $\text{NaBH}_2\text{S}_3$  in Tetrahydrofuran [10] sowie bei der Hydrierung in Gegenwart von Pt und Pd/C in Methanol und Eisessig [11] weder (2a/b) noch (6a/b) mit nennenswerten Ausbeuten.

Spaltung der glykosidischen Bindung von (6a) mit  $\beta$ -Glucosidase (Emulsin) in einem Citratpuffer (pH 5.2, 35°C, 48 h) ergab mit 42% Ausbeute Dihydrobakankosin-aglycon (8) (Schmp. 172 - 175°C,  $[\alpha]_D^{20} = -99^\circ$ ,  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):

$\delta$  = 7.29 ppm (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1-H), 5.38 (d,  $J$  = 2 Hz, 3-H), 3.4 - 3.1 (m, 6-H<sub>2</sub>), 0.95 (t,  $J$  = 6 Hz, 10-H<sub>3</sub>). Behandelte man (8) mit Methanol in Gegenwart von Bortrifluorid/Äther (0°C, 10 h), so erhielt man quantitativ im Verhältnis 4:6 die isomeren O-Methylglycone (9) und (12), die sich durch Chromatographie an Kieselgel trennen ließen (Äther/MeOH = 10/1. (9):  $R_F$  = 0.31, <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.40 ppm (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1-H), 4.85 (d,  $J$  = 3 Hz, 3-H), 3.48 (s, O-CH<sub>3</sub>). (12):  $R_F$  = 0.45, <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.40 ppm (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1-H), 4.92 (d,  $J$  = 2 Hz, 3-H), 3.45 (s, O-CH<sub>3</sub>).

Zum eindeutigen Beweis der Konstitution und Konfiguration von (9) und (12) wurde der (+)-Secologanin-aglyconmethyläther (11), der leicht durch Fragmentierung aus (10) dargestellt werden kann<sup>[12]</sup>, mit Benzylamin unter hydrierenden Bedingungen umgesetzt. Man erhielt mit 72% Ausbeute den (+)-Dihydrobakankosin-aglyconmethyläther (12).

Diese Arbeit wurde vom Landesamt für Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen gefördert.

#### LITERATUR UND ANMERKUNGEN

- [1] Iridoide: VII. Mitteilung. VI. Mitteilung: G. Kinast und L.-F. Tietze, Chem. Ber., im Druck.
- [2] E. Bourquelot und H. Hérissey, J. Pharm. Chem. 28, 433 (1908).
- [3] K. Balenović, H.U. Däniker, R. Goutarel, M.M. Janot und V. Prelog, Helv. Chim. Acta 35, 2519 (1952).
- [4] G. Büchi und R.E. Manning, Tetrahedron Lett. 1960, 5. Vgl. auch W.C. Wildman, J. Le Men und K. Wiesner in Cyclopentanoid Terpene-Derivatives von W.I. Taylor und A.R. Battersby, Ed., S. 239, Marcel Dekker, New York, N.Y. 1969.
- [5] A.R. Battersby, A.R. Burnett und P.G. Parsons, J. Chem. Soc. C 1969, 1187.
- [6] C.F. Lane, Synthesis 1975, 135.
- [7] Die Schmelzpunkte und Drehwerte von (2a), (2b), (6a) und (6b) stimmen mit den in der Literatur [2] angegebenen Werten der entsprechenden Bakankosin-Derivaten vollständig überein. Die Summenformeln der einzelnen Verbindungen, ausgenommen (2a), sind durch hochaufgelöste Massenspektren abgesichert.
- [8] J. Schmitt, J.J. Panouse, A. Hallot, H. Pluckett, P. Comoy und P.-J. Cornu, Bull. Soc. Chim. 1962, 1846.
- [9] A.H. Jackson und S.F. MacDonald, Can. J. Chem. 35, 715 (1957).
- [10] J.M. Lalancette, J.R. Brindle, Can. J. Chem. 48, 735 (1970).
- [11] A.F. Ferris, G.S. Johnson, F.E. Gould und H.K. Latourette, J. Org. Chem. 25, 492 (1960).
- [12] L.-F. Tietze, J. Am. Chem. Soc. 96, 946 (1974).