

STEREOSELEKTIVE SYNTHESE VON IRIDOIDGLYCOSIDEN^[1]

L.-F. Tietze, U. Niemeyer und P. Marx

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

(Received in Germany 30 June 1977; received in UK for publication 5 August 1977)

Die Iridoidglycoside sind eine weit verbreitete Naturstoffklasse, die durch das Vorliegen eines mit D-Glucose β -glycosidisch verknüpften Cyclopenta[c]pyranyl-Ringsystems gekennzeichnet ist^[2]. Der wichtigste Vertreter dieser Gruppe ist das Loganin (1a), das eine zentrale Stellung in der Biogenese zahlreicher Alkaloide einnimmt^[3] und das als erstes Iridoidglycosid von Büchi und Mitarbeitern^[4] synthetisiert wurde. Besondere Schwierigkeiten bereitete hierbei - wie auch bei der zweiten bisher durchgeführten Synthese eines Iridoidglycosids^[5] - die Bildung der β -glycosidischen Bindung mit D-Glucose.

In dieser Arbeit beschreiben wir nun neue Methoden zur Glycosidierung von Iridoidglyca. Außerdem wurde die Umsetzung mit 2,3,4,6-Tetraacetyl- β -D-glucose (5b) in Gegenwart von Bortrifluorid/Ether^[6], die bisher zur Glycosidierung verwendet wurde^{[4],[5]}, näher untersucht. Als Substrat für die Reaktionen benutzten wir das 6-O-Acetyl-loganinaglycon (2c), das sich aus (1a) durch enzymatische Spaltung der glycosidischen Bindung mit Emulsin zu (2a), anschließender Acetylierung zu (2b) und selektiver Hydrolyse der Acetoxygruppe an C-1 (Essigsäure/Wasser/70 proz. Perchlorsäure = 50:2:1, 2h, 60°C) erhalten ließ.

Während (2c) mit 2,3,4,6-Tetraacetyl- α -D-glucosylbromid (5a)^[7] in Gegenwart von Silberoxid, Silbercarbonat, Quecksilbercyanid, Quecksilbersuccinat und Quecksilberbromid nicht reagierte, führte die Umsetzung in Gegenwart von

Silberperchlorat (Toluol, 30 min, 24°C, Molekularsieb 3 Å) mit 26% Ausbeute zu einem Isomergemisch der acetylierten Glycoside (1b) und (4b). Daneben entstand zu 45% das Dimere (3a). Bei Verwendung von Silbertetrafluorborat erhielt man ebenfalls Glycoside; die Ausbeuten waren jedoch geringer.

Eine Trennung der acetylierten Glycoside (1b/4b) ist sehr schwierig. Es wurde daher das Reaktionsgemisch mit Bariumhydroxid in wasserfreiem Methanol solvolysiert (2 h, 20°C) und das entacetylierte Dimere (3b) durch einfache Extraktion mit Chloroform von den nunmehr wasserlöslichen Glycosiden abgetrennt. Anschließende Chromatographie des Glycosid-Gemisches an Kieselgel (Aceton/Benzol = 3:1) lieferte mit 13% Ausbeute das β -Glycosid (1a) (Loganin) und mit 5.4% das α -Glycosid (4a). Eine Trennung der anomeren Glycoside (1a) und (4a) gelang auch nach Überführung in die silylierten Verbindungen (1c) und (4c) (Hexamethyldisilazan/Trimethylchlorsilan in Pyridin, 12 h, 20°C) mit Hilfe der Gaschromatographie (SE 30, 1.8 m, 220°C).

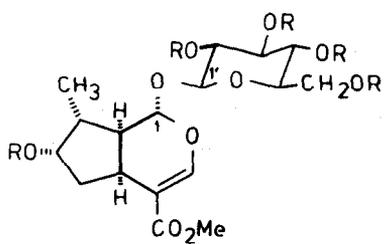
Dimeres (3b): Schmp. 149°. - $[\alpha]_D^{22} = -143.0^\circ$ in Chloroform. - CD (MeOH): $\Delta\epsilon$ (241 nm) = -23.3. - $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5.06$ ppm (d, $J = 4.5$ Hz, 1-H und 1'-H). - MS: $m/e = 438$ (1%, M^+). - Acetat (3a): Schmp. 114°C.

β -Glycosid (1a): $R_F = 0.27$. Schmp. 223°C (Lit. [2] 223 - 224°C). - $[\alpha]_D^{22} = 79.6^\circ$ in MeOH. - CD (MeOH). $\Delta\epsilon$ (221 nm) = -5.6. - $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 5.26$ ppm (d, $J = 4.0$ Hz, 1-H), 4.68 (d, $J = 7.5$ Hz, 1'-H).

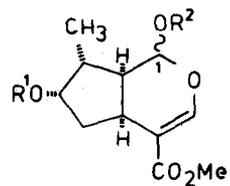
α -Glycosid (4a): $R_F = 0.20$. - $[\alpha]_D^{22} = +33.3^\circ$ in MeOH. - CD (MeOH): $\Delta\epsilon$ (222 nm) = -4.8. - $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 5.08$ ppm (d, $J = 3.5$ Hz, 1-H und 1'-H). - $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_5]\text{Pyridin}$): $\delta = 5.52$ ppm (d, $J = 3.5$ Hz, 1'-H), 5.30 (d, $J = 4.0$ Hz, 1-H).

Eine zusätzliche Zone bei $R_F = 0.32$ (3.2%) wurde nicht weiter aufgeklärt. Es handelt sich hierbei möglicherweise um Glycoside mit der β -Konfiguration an C-1 oder/ und um Glucose-Derivate, die an C-2' mit dem Aglycon verknüpft sind.

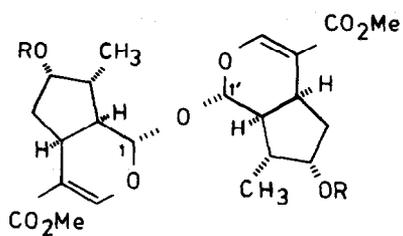
Die Umsetzung mit 2,3,4,6-Tetraacetyl- β -D-glucopyranose (5b) in Gegenwart von Bortrifluorid/Ether in Dichlorethan (8 h, 24°C, Molekularsieb 3 Å) verläuft weniger stereoselektiv. Hier erhielt man nach Solvolyse mit Bariumhydroxid in Methanol mit 9.1% Ausbeute das β -Glycosid (1a) und mit 11% Ausbeute das α -Glycosid (4a). Zusätzlich wurden bei der Reaktion 43% des Dimeren (3a) gebildet. Die geringe Stereoselektivität der Glycosidierung ist darauf zurückzuführen, daß unter den Reaktionsbedingungen eine Anomerisierung von (5b) erfolgt [6]. Bei tieferen Temperaturen, bei denen man die Anomerisierung von (5b)



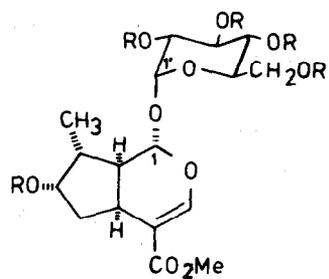
	R
1a	H
b	Ac
c	Si(Me) ₃



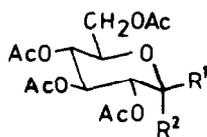
	R ¹	R ²
2a	H	H
b	Ac	Ac
c	Ac	H



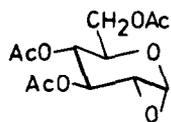
	R
3a	Ac
b	H



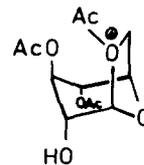
	R
4a	H
b	Ac
c	Si(Me) ₃



	R ¹	R ²
5a	H	Br
b	OH	H



6



7

nicht beobachtet, tritt jedoch keine Umsetzung ein.

Ausschließlich das α -Glycosid (4a) mit 24% Ausbeute lieferte nach Solvolyse die Glycosidierung des Aglycons (2c) mit 1,2-Anhydro- α -D-glucofuranose-triacetat (6)^[8] in Dichlorethan in Gegenwart geringer Mengen Bortrifluorid/Ether (20 μ l auf 10 ml Lsgm., 72 h, 84°C, Molekularsieb 3 Å). Unter diesen Bedingungen tritt die Bildung des Dimeren (3a) nur zu 5% ein. Ohne Zugabe von Bortrifluorid/Ether findet nur eine sehr langsame Reaktion statt (72 h, 10 % Umsatz). Bei Verwendung größerer Mengen an Bortrifluorid/Ether oder Aluminiumchlorid, Antimonpentachlorid, Silberperchlorat und Titanatetrachlorid erfolgt dagegen fast ausschließlich die Dimerisierung des Aglycons (2c).

Die stereospezifische Bildung des α -Glycosids (4a) ist wahrscheinlich auf das intermediäre Auftreten des Oxoniumions (7)^[9] zurückzuführen, dessen Entstehen durch die Lewisäure katalysiert wird.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danken wir für die Förderung dieser Arbeit.

LITERATUR

- [1] Iridoide: VIII. Mitteilung. VII. Mitteilung: L.-F. Tietze, Tetrahedron Lett. 1976, 2535.
- [2] J.M. Bobbitt und K.-P. Segebarth in Cyclopentanoid Terpene Derivatives von W.J. Taylor und A.R. Battersby, Ed., S. 1, Marcel Dekker, New York, N.Y. 1969. O. Sticher und U. Junod-Busch, Pharm. Acta Helv. 50, 127 (1975).
- [3] G.A. Cordell, Lloydia 37, 219 (1974) und dort zit. Lit.
- [4] G. Büchi, J.A. Carlson, J.E. Powell, Jr. und L.-F. Tietze, J. Am. Chem. Soc. 92, 2165 (1970); 95, 540 (1973).
- [5] L.-F. Tietze, Angew. Chem. 85, 763 (1973); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 12, 757 (1973); Chem. Ber. 107, 2499 (1974).
- [6] M. Kuhn und A. von Wartburg, Helv. Chim. Acta 51, 1631 (1968); 52, 948 (1969).
- [7] G. Wulff und G. Röhle, Angew. Chem. 86, 173 (1974); Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 13, 157 (1974) und dort zit. Lit.
- [8] P. Brigel, Z. physiol. Chem. 116, 1 (1921); R.U. Lemieux und J. Howard, Methods in Carbohydrate Chemistry 2, 400 (1963); D. Horten und J.H. Lauterbach, Carbohydr. Res. 43, 9 (1975).
- [9] R.U. Lemieux und G. Huber, J. Am. Chem. Soc. 78, 4117 (1956).