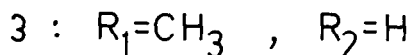
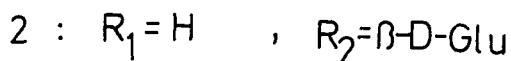
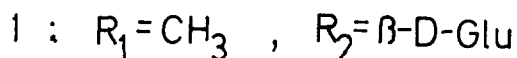
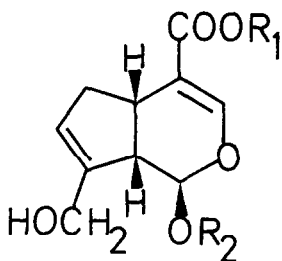


EINE NEUE STEREOSPEZIFISCHE SYNTHESE VON GENIPIN^[1]

G. Büyük

Laboratorium für Organische Chemie der Eidgenössischen
Technischen Hochschule, Universitätsstrasse 16, CH-8092 Zürich

Die Iridoidglucoside Geniposid 1^{[2][3]}, Geniposidsäure 2^[4] wurden aus der Pflanze *Gardinia jasminoides* isoliert und strukturell aufgeklärt.

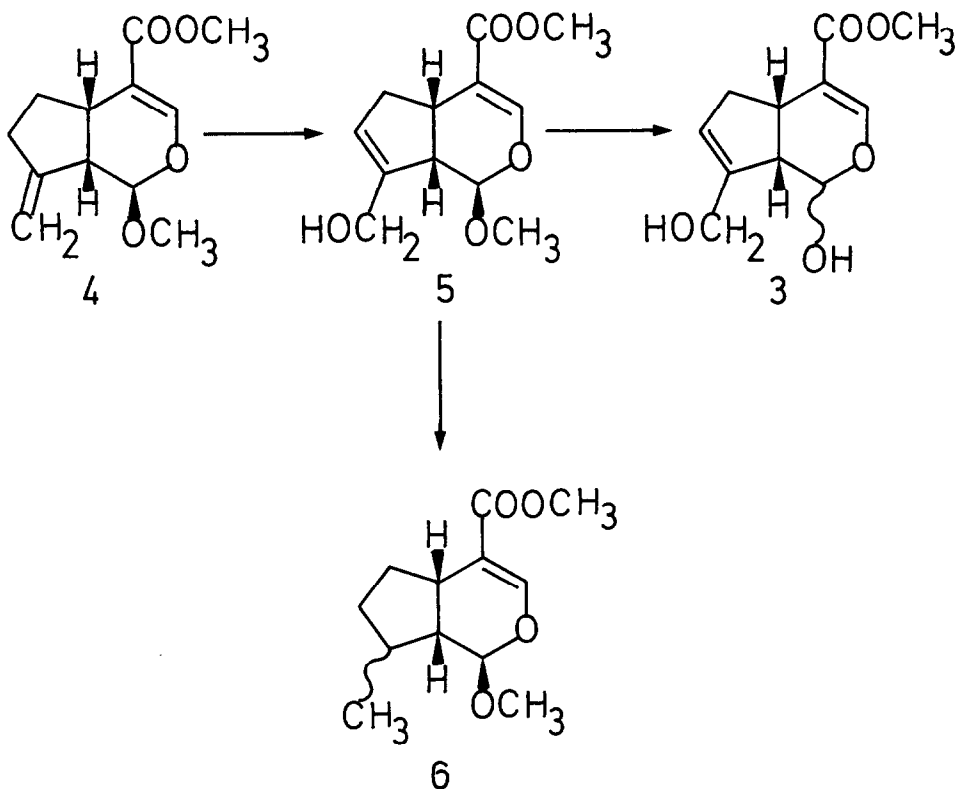


Genipin gehört zu einer sehr interessanten Gruppe von Monoterpenen und ist biogenetisch mit Nepetalaceton^{[5][6]}, Plumerid^[7] und Aucubin^[8] verwandt. Im Zusammenhang mit Arbeiten über die Biosynthese von Iridoidglykosiden und Indolalkaloiden konnte gezeigt werden, dass biogenetisch der Weg zu Genipin 3 in *Genipia americana*, intermediär über Geniposidsäure 2^[9] und anschliessender Deglucosidierung^[4] verläuft.

In jüngster Zeit konnte von japanischen Autoren gezeigt werden, dass Geniposid 1 nach oraler Eingabe bei Mäusen einen purgativen Effekt ausübte [10].

Genipin 3 wurde erstmalig von Büchi und Mitarbeitern synthetisch hergestellt [11]. In dieser Mitteilung soll eine kurze und einfache stereospezifische Synthese von Genipin 3 und Genipinmethylacetal 5 über eine photochemische Reaktion beschrieben werden.

Als geeignetes Ausgangsmaterial wählten wir die in den Mitteilungen [1][12] beschriebene Zwischenverbindung 1- β -Methoxy-7-methylen-1,4 α ,5,6,7,7 α β -hexahydrocyclopenta[c]pyran-4-carbonsäuremethylester 4. Die Verbindung 5 wurde in Anlehnung an die Arbeiten über die Totalsynthese des Terpens, (\pm)-Hibaene [13], durch photosensibilisierte Sauerstoffoxydation des Olefins 4 und anschließende Reduktion mit Kaliumjodid erhalten.



Die Spaltung der Acetalgruppierung in 5 zum Gemisch der anomeren Halbacetale 3, Genipin, konnte mit 80-proz. Ausbeute durch Erhitzen mit Perchlorsäure in wässriger Essigsäure auf 60° C erfolgen.

Die Struktur des Genipins 3 wurde folgendermassen gesichert:

1. Die $^1\text{H-NMR}$ Daten der Verbindung 5 stimmten mit denen ähnlicher natürlicher Verbindungen^[14] überein.
2. Der Schmelzpunkt (114-117° C) sowie die $^1\text{H-NMR}$ -Daten des synthetischen Genipins 3 sind in Uebereinstimmung mit natürlichem Genipin^[11] (116-117° C).
3. Ueberführung einer synthetischen Verbindung in ein aus der Literatur bekanntes ähnliches Produkt. Die durch Hydrierung von 5 mit Platinoxid erhaltene Verbindung 6 stimmte mit einem Vergleichspräparat^[14] überein ($^1\text{H-NMR}$ -Spektrum).

Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Genipinmethylacetal 5 zeigt für die olefinischen Protonen am C-3 und C-6 je ein Singulett bei $\delta = 7,42$ und 5,90 ppm, für die Methylenprotonen am C-8 ein Singulett bei 4,30 ppm und zwei Singulette für die Methoxy- und Carbomethoxyprotonen bei 3,68 und 3,40 ppm. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Genipin 3 findet man die zwei olefinischen Protonen bei $\delta = 7,42$ und 5,90 ppm, die Methylenprotonen bei 4,30 ppm und nur drei Carbomethoxyprotonen bei 3,70 ppm. Im Spektrum der Verbindung 6 erscheinen das olefinische Proton am C-6 und die Methylenprotonen am C-8 nicht mehr. Dagegen bildet die Methylgruppe bei $\delta = 1,16$ ppm ein doppeltes Dublett, was darauf hinweist, dass bei der Hydrierung der Wasserstoff auf beiden Seiten des Moleküls im Verhältnis 3:1 ($^1\text{H-NMR}$ -Spektrum) angreift.

Ich danke Herrn Prof. Dr. O. Sticher (Vorstand des Pharmazeutischen Institutes der ETH Zürich) für sein Interesse und die Unterstützung dieser Arbeit, Herrn Prof. Dr. E. Hardegger (Laboratorium für organische Chemie der ETH Zürich) für die Möglichkeit, vorliegende Arbeit in seiner Abteilung ausführen zu können.

LITERATUR

- [1] Iridoide: V. Mitteilung. IV. Mitteilung: G. Büyük, *Helv. Chim. Acta*, 1978 (im Druck)
- [2] H. Inouye, S. Saito, H. Taguchi und T. Endo, *Tetrahedron Letters* 2347 (1969)
- [3] T. Endo und T. Taguchi, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* 18, 1066 (1970)
- [4] R. Guarnaccia, K.M. Madyastha, E. Tegtmeier und C.J. Coscia, *Tetrahedron Letters* 5125 (1972)
- [5] R.B. Bates, E.J. Eisenbraun und S.M. McElvain, *J. Amer. chem. Soc.* 80, 3420 (1958); E.J. Eisenbraun und S.M. McElvain, *J. Amer. chem. Soc.* 77, 3383 (1955); S.M. McElvain und E.J. Eisenbraun, *J. Amer. chem. Soc.* 77, 1599 (1955)
- [6] J. Meinwald, *J. Amer. chem. Soc.* 76, 4571 (1954)
- [7] O. Halpern und H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* 41, 1109 (1959)
- [8] W. Haegele, F. Kaplan und H. Schmid, *Tetrahedron Letters* 3, 110 (1961); M.W. Wendt, W. Haegele, E. Simonitsch und H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* 43, 1440 (1960)
- [9] H. Inouye, S. Ueda und Y. Takeda, *Tetrahedron Letters* 3351 (1970)
- [10] K. Yamanchi, N. Fujimoto, S. Kuwano, H. Inouye, K. Inoue, *Planta Med.* 30(1), 39 (1976)
- [11] G. Büchi, B. Gubler, R.S. Schneider und J. Wild, *J. Amer. chem. Soc.* 89, 2776 (1967)
- [12] II. Mitteilung: G. Büyük, *Helv. Chim. Acta*, 1978 (im Druck)
- [13] R.A. Bell, R.E. Ireland and L.N. Mander, *J. org. Chemistry* 31, 2536 (1966)
- [14] C. Djerassi, T. Nakano, A.N. James, L.H. Zalkow, E.J. Eisenbraun und J.N. Shoolery, *J. org. Chemistry* 26, 1192 (1961)

(Received in Germany 26 May 1978; received in UK for publication 8 August 1978)