

IRIDOIDE—XII¹

BESTIMMUNG DER RELATIVEN KONFIGURATION UND KONFORMATION ISOMERER IRIDOIDGLYCOSIDE MIT HILFE DER ¹H-, ¹³C-NMR- UND MASSENSPEKTROSKOPIE

L.-F. TIETZE*, U. NIEMEYER, P. MARX und K.-H. GLÜSENKAMP

Organisch-Chemisches Institut der Universität Göttingen, Tammannstrasse 2, D-3400 Göttingen, Germany

(Received in Germany 26 March 1979)

Abstract—Determination of the configuration at C-1 and C-1' of iridoid glycosides as well as at C-1 of other iridoid derivatives by ¹H-, ¹³C-NMR- and mass-spectroscopy. Discussion of the conformation of iridoids.

Die Iridoidglycoside sind durch ein partiell hydriertes Cyclopenta[c]pyran-Ringsystem charakterisiert, das an C-1 glycosidisch mit D-Glucose verknüpft ist. Die natürlichen Iridoidglycoside sind β -Glycoside und haben die S-Konfiguration an C-1.² Die Synthese aus den entsprechenden Aglyca (z.B. 2) führt jedoch im allgemeinen zu einem Gemisch der an C-1 und C-1' isomeren Verbindungen.^{1,3,4} Verwendet man bei der Glycosidierung racemische Aglyca, (z.B. 1) können acht diastereomere Glycoside gebildet werden. Die Bildungswahrscheinlichkeiten sind allerdings unterschiedlich. Zusätzlich können an C-2 verknüpfte Glucose-Derivate entstehen.

In dieser Arbeit beschreiben wir nun verschiedene spektroskopische Methoden zur Bestimmung der

meiden. Man erhält hierbei für 1-H und 1'-H zwei Dubletts im Bereich von $\delta = 4.5\text{--}5.5$ ppm, deren chemische Verschiebung und Kopplungskonstanten eindeutige Aussagen zulassen. Beim Zusammenfallen der Signale wie in 4 kann die Messung in [D₂]Pyridin/1 Tr.D₂O durchgeführt werden. Hierbei findet man für das 1'-H-Signal eine stärkere Tieffeldverschiebung als für das 1-H-Signal.

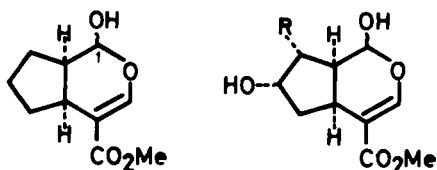
Die Zuordnung der Signale erfolgte bei den Verbindungen 4, 7, 8, 10, 12, 13, 16, und 17 durch Doppelresonanzexperimente. Zur Spinentkopplung des 1-H-Signals wurde im Bereich von $\delta = 2.0\text{--}2.5$ ppm (7a-H) und des 1'-H-Signals im Bereich von $\delta = 3.2\text{--}4.1$ ppm (2'-H) eingestrahlt (Tabelle 1).

Ähnlich gut wie die Glycoside lassen sich zur Bestimmung der Konfiguration an C-1 und C-1' auch die Trimethylsilyl ether (5, 14) verwenden, die durch Silylierung mit Hexamethyldisilazan und Trimethylchlorosilan aus den Glycosiden hergestellt werden können (Tabelle 1).³ Weniger gut geeignet sind die Acetate (9, 11, 15, 18), da hier die 1-H- und 1'-H-Signale durch die Absorption der R₂CH-O-Acetyl-Wasserstoffatome der Glucose maskiert sind. Aufgrund der chemischen Verschiebung des C-5'-Signals und des Signalsbereichs von 2'-H, 3'-H und 4'-H läßt sich jedoch auch hier eine Aussage über die Konfiguration an C-1' vornehmen.

Ergebnisse (Tabelle 1): 1. Die Kopplungskonstante des 1'-H Dubletts der β -Glycoside (13, 14, 16-18) beträgt 7.5 Hz, des der α -Glycoside (4-12) 3.5 Hz.

2. In den β -Glycosiden findet man das 1'-H-Signal infolge 1,3-diaxialer Wechselwirkung bei höherem Feld und das 1-H-Signal aufgrund des γ -Effektes durch den Ringsauerstoff des Glucosemoleküls bei niedrigerem Feld als in den entsprechenden α -Glycosiden. Die bevorzugte Stellung des Glucose-zum Aglyconteil ergibt sich hierbei aufgrund des exoanomeren Effektes.⁵

3. Die Kopplungskonstante des 1-H-Dubletts ist in Verbindungen (4, 7, 8, 13, 16, 17 bzw. 10) mit *trans* zum Cyclopentanring angeordneten Substituenten an C-1 charakteristisch grösser als in Verbindungen (12) mit *cis* angeordneten Substituenten an C-1. Sie nimmt bei den Verbindungen des ersten Typs nach Überführung in die voluminöseren Trimethylsilyl-Derivate (5, 14) zu. Es ist anzunehmen, dass hierbei eine Stellungsänderung des Substituenten an C-1 aus der stärker pseudoaxialen in die



1 (Racemat)

R
2 Me
3 CH ₂ OH

Formelschema 1.

Konfiguration an C-1 und C-1'. Die Untersuchungen wurden an Glycosiden durchgeführt, die sich von dem racemischen Aglycon 1 und den optisch reinen Aglyca 2 und 3 ableiten. Zusätzlich wurden die Konfiguration und Konformation von Iridoid-Derivaten untersucht, die an C-1 unterschiedliche Substituenten tragen.

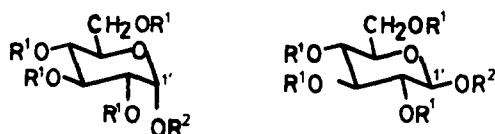
¹H-NMR-Spektroskopie

Die beste Methode zur Bestimmung der relativen Konfiguration an C-1 und C-1' ist die ¹H-NMR-Spektroskopie. Als Lösungsmittel können generell [D₄]Methanol und bei weniger polaren Verbindungen auch [D₆]Aceton benutzt werden. Bei Verwendung von [D₄]Methanol muss im allgemeinen bei höheren Temperaturen (ca. 60°C) gemessen werden, um eine Maskierung der 1-H-Signale durch den OH-Peak zu ver-

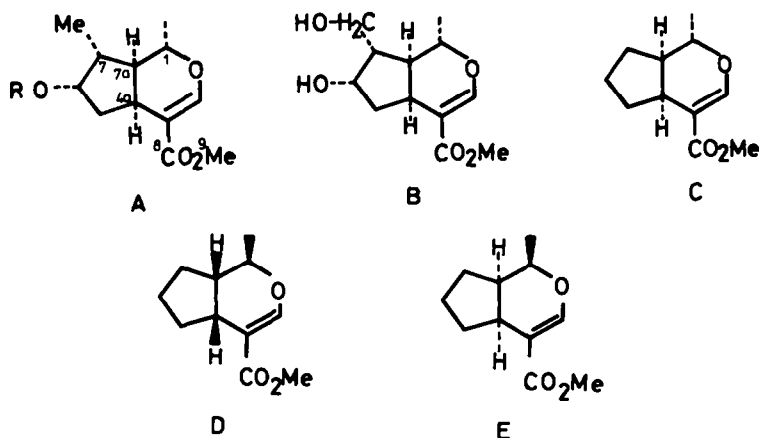
Tabelle 1. ¹H-NMR-Daten der isomeren Iridoidglycoside und ihrer Derivate 3, 4, 6-17. (TMS: δ = 0 ppm, J in Hz)

Verbindung	Konfiguration ^a an								Lsgm./Temp ^o C	
	C-1	C-4a	C-7a	C-1'	1-H (J _{1,7a})	7a-H	1'-H (J _{1',2'})	2'-H		5'-H
4	S	S	S	α	5.08 5.30 (4.0)	- 2.44	5.08 5.52 (3.5)	- 4.10	-	CD ₃ OD/30 ^o C C ₅ D ₅ N/D ₂ O/30 ^o C
5	S	S	S	α	4.77 (5.3)	-	4.98 (3.5)	-	-	CDCl ₃ /30 ^o C
7	S	S	S	α	4.96 (6.0)	2.14	5.13 (3.5)	3.48	-	CD ₃ OD/50 ^o C
8	S	S	R	α	4.98 (6.0)	2.28	5.13 (3.5)	3.50	-	CD ₃ COCD ₃ /D ₂ O/30 ^o C
9	S	S	R	α	4.65 (6.5)	-	5.37 (3.5)	4.85	4.10	CDCl ₃ /30 ^o C
10	R	R	S	α	4.96 (6.5)	2.24	5.23 (3.5)	3.45	-	CD ₃ OD/60 ^o C
11	R	R	S	α	4.80 (6.5)	-	5.49 (3.5)	4.83	4.10	CDCl ₃ /30 ^o C
12	R	S	R	α	5.41 (3.5)	2.28	5.11 (3.5)	3.62	-	CD ₃ COCD ₃ /30 ^o C
13	S	S	S	β	5.26 (4.0) 5.63	2.10 -	4.68 (7.5) 5.24 (7.5)	3.20 -	-	CD ₃ OD/60 ^o C C ₅ D ₅ N/30 ^o C
14	S	S	S	β	5.00 (5.6)	-	4.58 (7.5)	-	-	CDCl ₃ /30 ^o C
15	S	S	S	β	—	—	—	—	3.75	CDCl ₃ /30 ^o C
16	S	S	S	β	5.19 (5.0)	2.09	4.71 (7.5)	3.28	-	CD ₃ OD/50 ^o C
17	S	S	R	β	5.12 (6.5)	2.20	4.68 (7.5)	3.20	-	CD ₃ OD/18 ^o C
18	S	S	R	β	5.12 (6.5)	-	4.83 (7.5)	-	3.75	CDCl ₃ /30 ^o C

^aMan beachte, daß bei Änderung der Substituenten an C-1/7 ein Wechsel der Bezeichnung in der R,S-Nomenklatur unter Beibehalt der absoluten Konfiguration erfolgen kann.



	R ₁	R ₂	
4	H	A	13
5	SiMe ₃	A	14
6	Ac	A	15
7	H	B	16
8	H	C	17
9	Ac	C	18
10	H	D	—
11	Ac	D	—
12	H	E	—



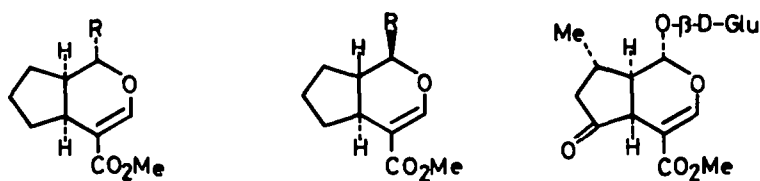
Formelschema 2.

stärker pseudoequatoriale Lage erfolgt. Ähnliche Befunde erhält man bei den Iridoid-Derivaten, die anstelle der Glucosyloxy-Gruppe einen anderen Substituenten tragen. So findet man in der Reihe 19–22 mit steigender Raumerfüllung der Substituenten an C-1 eine grössere Kopplungskonstante. Berücksichtigt werden muss hierbei allerdings auch die Elektronegativität bzw. Polarisierbarkeit der Substituenten. So nehmen Chlor und Brom in 23 bzw. 24 bevorzugt die pseudoaxiale Stellung ein. In der Reihe 25–28 mit entgegengesetzter Konfiguration an C-1 bei gleicher Konfiguration an C-4a und C-7a sind die Kopplungskonstanten kleiner und ändern sich bei Austausch des Substituenten an C-1 nahezu nicht.

4. In den Acetyl-Derivaten der β -Glycoside (15, 18) absorbiert 5'-H bei $\delta = 3.75$ ppm, und die Signale für 2'-H, 3'-H und 4'-H liegen in einem Bereich von 0.5 ppm. In den entsprechenden Acetyl-Derivaten der α -Glycoside (9, 11) findet man das 5'-Signal wegen synaxialer Stellung zum Aglyconteil um 0.35 ppm bei niedrigerem Feld und die 2'-H, 3'-H und 4'-H-Signale in einem Bereich von 1.0 ppm.

¹³C-NMR-Spektroskopie

Die ¹³C-NMR-Spektroskopie kann zur Bestimmung der Konfiguration an C-1 herangezogen werden. Zur Bestimmung der Konfiguration an C-1 ist sie nicht geeignet, da man hier für Verbindungen mit ent-



	R	
19	OH	25
20	OSiMe ₃	26
21	OMe	27
22	OAc	28
23	Cl	29
24	Br	30

31

Formelschema 3.

gegengesetzter Konfiguration an C-1 wie in **19** und **25** sowie **21** und **27** für C-1 nahezu identische Absorptionssignale und Kopplungskonstanten erhält. Dies ist darauf zurückzuführen, dass in **19** und **25** sowie **21** und **27** der Dihydropyran-Ring in einer Halbsessel-Konformation vorliegt.

Der von Weinges⁶ durchgeführte Vergleich des C-1-Signals im ¹³C-NMR-Spektrum von Iridoidglycosiden mit dem C-1-Signal von Trehalosen ohne Berücksichtigung der Konformation ist daher nicht zulässig. Einen erheblichen Unterschied in den chemischen Verschiebungen der an C-1 epimeren Verbindungen findet man allerdings für C-7. So absorbiert C-7 in den β -Epimeren **25** und **27** um 2-3 ppm bei höherem Feld als in den entsprechenden α -Epimeren. Da jedoch eine Vielzahl von Iridoiden an

C-7 Substituenten tragen, kann man aufgrund der Signallage von C-7 *a priori* keine Aussagen über die Konfiguration an C-1 machen. Von Bedeutung ist weiterhin, dass die Regel von Breitmeier,⁷ nach der das C-1-Signal (entspricht dem C-1'-Signal in den Iridoidglycosiden) in Glycosiden mit axialem Substituenten an C-1 (α -Glycoside) bei höherem Feld liegt als in den entsprechenden Glycosiden mit equatorialen Substituenten (β -Glycoside) für die Iridoidglycoside **8** und **17** nicht zutrifft.

Ergebnisse: 1. Die Kopplungskonstanten $^1J_{13CH(1)}$ von Iridoidglycosiden mit β -glycosidischen Bindungen betragen ca. 160 Hz, die mit α -glycosidischen Bindungen ca. 170 Hz. Dies steht in Übereinstimmung mit den Befunden von Pedersen.⁸ (Tabelle 3*).

2. In den β -Glycosiden absorbieren C-3' um 2.8-2.9 ppm und C-5' um 3.8-5.5 ppm bei niedrigerem Feld als in den entsprechenden α -Glycosiden. Diese Werte

*In der Tabelle 3 sind zusätzlich ¹³C-NMR-Daten des Verbenalins **31** angegeben.

Tabelle 2. ¹H-NMR-Daten der Iridoid-Derivate **19-24**. (TMS; $\delta = 0$ ppm, J in Hz, Lsgm.: CDCl₃)

Verb.	1-H	$J_{-1,7a}$	1-H	$J_{-1,7a}$	Verb.
19	4.80	7.0	5.31	3.0	25
20	4.74	6.6	5.22	3.1	26
21	4.46	6.0	4.83	3.3	27
22	5.80	5.5	6.17	3.3	28
23	5.89	3.5	6.05	-	29
24	6.29	2.3	6.15	-	30

Tabelle 3. ¹³C-NMR-Daten der Iridoidglycoside **8, 10, 13, 17** und **31** sowie der Iridoid-Derivate **19, 21, 25** und **27**

C-Atom (Multiplizität)	8	10	13	17	31	19	25	21	27
1 (d) ^{a)}	102.75 (167)	97.94 (166)	98.25 (170)	98.53 (170)	96.83 (170)	97.16 (166)	96.38 (166)	103.53 (166)	103.33 (168)
3 (d)	153.31 (191)	152.99	152.24 (192)	153.12	153.73 (193)	153.83 (195)	153.51	152.79 (191)	152.47 (191)
4 (a)	111.98	111.91	114.37	112.24	104.66	110.94	111.21	111.65	112.17
4a (d) ^{a)}	35.42 (133)	36.26	32.03 (132)	35.94	45.17	36.91 (138)	36.59	36.00 (129)	36.46
5 (t)	33.47 (134)	33.53	42.65 (130)	33.73	217.74 (a)	33.92	32.82	33.66 (129)	33.08
6	23.92 (135)	23.92	75.60 (149)	24.18	43.55 (t)	23.98 (135)	24.30	24.05 (133)	24.50
7	27.56 (132)	27.95	42.13 ^{a)} (125)	27.75	29.83	27.69 (136)	24.89	27.62 (133)	25.93
7a (d) ^{a)}	41.72 (138)	40.75	46.92	41.27	43.55	42.05 (139)	42.55	41.20 (137)	41.33
8 (a)	169.43	169.30	170.49	169.68	168.94	169.36	169.36	168.84	169.36
9 (q)	51.67 (147)	51.73	53.01 (148)	51.67	52.62	51.41 (149)	51.41	51.34 (147)	51.47 (147)
CH ₃ bzw. OCH ₃	-	-	13.91 (123)	-	20.37	-	-	56.93 (143)	57.06 (143)

stimmen mit denen der α -Glucose und β -Glucose überein.

3. Die Lage des C-1' und C-1-Signals erlaubt ohne Berücksichtigung der Konformation keine Bestimmung der Konfiguration an C-1' und C-1.

Massenspektroskopie

Die Elektronenstoss-Massenspektren der Glycoside erlauben keine Aussage über die Konfiguration an C-1 und C-1'. Man erhält schwache Molekülpeaks und als Basissignal den Peak des entsprechenden Aglycons. Die Tetraacetate der Glycoside zeigen erwartungsgemäss schwächere Molekülpeaks. Im Gegensatz zu den nicht acetylierten Verbindungen erfolgt hier die Primärspaltung neben dem C-1 unter Bildung des Tetraacetyl-glycosyloxy-ions $m/e = 331$. Der Zerfall dieses Ions unter Bildung der Fragmente $m/e = 271, 229, 211, 169, 127$ und 109 ist von Biemann¹⁰ als "A-Serie" beschrieben worden. Allerdings sind die Intensitäten dieser Peaks, wie z.B. bei den anomeren Pentaacetylglucosen und den Methyltetraacetyl-D-glucosiden, häufig sehr schwach. Bei den Tetraacetyliridoideglycosiden 6, 9, 11, 15, 18 konnte die A-Serie jedoch vollständig beobachtet werden. Die Ionen $m/e = 331, 169$ und 109 sind sogar Basispeaks.

Nach Biemann sind die Intensitäten der Peaks der "A-Serie" abhängig von der Konfiguration an C-1 (entspricht C-1' in den Iridoideglycosiden). In Übereinstimmung hiermit findet man, dass die Intensitäten der Fragmente $m/e = 271, 229, 211$ und 127 bei den β -Glycosiden dreimal so gross sind wie bei den α -Glycosiden.

Ergebnis: In den Massenspektren der acetylierten Iridoide- β -glycoside zeigen die Peaks der "A-Serie" eine grössere Intensität als bei entsprechenden α -Glycosiden.

EXPERIMENTELLER TEIL

¹H-NMR: Varian HA 100 und Brucker WH 90. ¹³C-NMR: Brucker WH 90. MS: Varian. MAT SM 1 und CH 7. Die Synthese aller Verbindungen ausser 23 und 29 wurde bereits in früheren Veröffentlichungen beschrieben.^{3,4}

(\pm)-1- α , β -Chlor-1, 4aa, 5, 6, 7, 7aa-hexahydrocyclopenta(c)pyran-4-carbonsäure-methylester (23/29): Zu 531 mg (1.94 mmol) des Aglycons 1 in 30 ml wasserfreiem Tetrachlorkohlenstoff und 5 ml Pyridin tropfte man bei 0°C unter N₂-Atmosphäre und Rühren 404 mg (2.00 mmol) Phosphorpen-tachlorid in 20 ml Tetrachlorkohlenstoff. Nach 5 min wurde einmal mit eiskalter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und im Kugelrohr destilliert. Ausb. 231 mg (55%) Sdp. 80°C (Ofentemp)/10⁻² Torr. Die klare Flüssigkeit zersetzt sich bei 20°C. In verdünnter ether. Lösung sind die Chloride einige Tage bei 0°C haltbar. IR (Film): 2950 (CH), 1700 (C=O), 1630 (C=C), 730 cm⁻¹ (C-Cl). -UV (Methanol: λ_{max} (lge) = 237 nm (4.06). ¹H-NMR (CDCl₃) von 23: $\delta = 7.33$ (d, $J = 1$ Hz, 3-H), 5.89 (d, $J = 3.5$ Hz, 1-H), 3.70 (s, CH₃), 3.20-1.00 (m, 2CH, 3CH₂). -¹H-NMR(CDCl₃) von 29: $\delta = 7.36$ (d, $J = 1$ Hz, 3-H), 6.05 (d, 1-H), 3.70 (s, CH₃), 3.20-1.00 (m, 2CH, 3CH₂). Verhältnis von 23 zu 29 = 2:1. MS: $m/e = 218$ (15%, M⁺ mit ³⁷Cl), 216 (45, M⁺ mit ³⁵Cl), 187 (8,218, 218-CH₃O), 185 (22, 216-CH₃O), 181 (80, M⁺-Cl), 180 (5, M⁺-HCl), 149 (100, 181-CH₃OH). C₁₀H₁₃O₃Cl (216.6 Ber. C, 55.44; H, 6.04; Gef. C, 55.24; H, 5.95.

Danksagungen—Herrn Prof. Dr. Rimpler, Universität Freiburg, danken wir für eine Probe des Verbenalins. Die Arbeit wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemischen Industrie gefördert.

LITERATUR

- ¹XI. Mitteil, L. F. Tietze und H. C. Uzar, *Angew. Chem.* 91, 574 (1979); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 18, 539 (1979).
²J. M. Bobbitt und K. P. Segebarth, in *Cyclopentanoid Terpene Derivatives* von W. J. Taylor und A. R. Battersby, Ed., S. 1,

Tabelle 3. (Cont'd)

1' (d) ^{a)}	101.38 (169)	96.84 (171)	100.32 (161)	100.34 (160)	99.93 (161)
2' (d)	74.22 (144)	74.35 (146)	74.75 (146)	74.69	93.85
3' (d)	74.61 (145)	74.35	78.19 (142)	78.12	77.47
4' (d)	71.03 (148)	71.10	71.65 (149)	71.49	70.81
5' (d)	73.18 (145)	72.33	77.86 (142)	77.86	77.02
6' (d)	62.00 (143)	62.26	62.84 (144)	62.72	61.94

Lösungsmittel: 8, 10, 17, 18, 21, 22, 25 und 27 in

CD₃OD, 13 in CD₃OD/H₂O (1:1),

31 in CH₃OH/D₂O (1:1)

Carbon-Shift: δ -Werte, relativ zu TMS = O.

Kopplungskonstanten: ¹J₁₃C, ¹H in Hz in Klammern

a) Zuordnung durch heteronukleare Entkopplung.

- Marcel Dekker, New York, N.Y. 1969.
- ¹L.-F. Tietze, U. Niemeyer und P. Marx, *Tetrahedron Letters* 3441 (1977).
- ⁴L.-F. Tietze und U. Niemeyer, *Chem. Ber.* 111, 2423 (1978).
- ³R. U. Lemieux, A. A. Paria, J. C. Martin und K. A. Watanabe, *Can. J. Chem.* 47, 4427 (1969); H. Paulsen, Z. Györgydeak und M. Friedmann, *Chem. Ber.* 107, 1568 (1974).
- ⁶G. Schilling, W. D. Henkels, K. Künstler und K. Weinges, *Liebigs Ann. Chem.* 230 (1975).
- ⁷E. Breitmaier, W. Voelter, G. Jung und C. Tänzer, *Chem. Ber.* 104, 1147 (1971), vgl. auch E. Breitmaier und W. Voelter, *¹³C-NMR-Spektroskopie*, Verlag Chemie, Weinheim 1974, Seite 223.
- ⁸K. Bock und C. Pedersen, *J. Chem. Soc. Perkin II* 293 (1974).
- ⁹K. Biemann, D. C. De Jongh und H. K. Schnoes, *J. Am. Chem. Soc.* 85, 1763 (1963); D. C. De Jongh und K. Biemann, *Ibid.* 85, 2289 (1963).