

127. Die Konstitution des Loroglossins

163. Mitt. über organische Naturstoffe¹⁾

von Robert W. Gray, Armin Guggisberg, Klaus Peter Segebarth²⁾, Manfred Hesse und Hans Schmid†

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich, Rämistrasse 76, CH-8001 Zürich

(23. III. 77)

The Constitution of Loroglossine

Summary

Loroglossine, a characteristic constituent of orchids, is shown to be bis[4-(β -D-glucopyranosyloxy)-benzyl]-(2*R*,3*S*)-2-isobutyl-tartrate (**1**). Base catalysed hydrolysis and esterification with diazomethane gave 1 mol-equiv. of dimethyl (+)-2-isobutyl-erythro-tartrate ((+)-**3**) and 2 mol-equiv. of a glucoside which after acetylation formed **4** identical with a synthetic sample. The structure of (+)-**3** follows from the synthesis of (\pm)-**3** by osmium tetroxide oxidation of isobutyl-maleic acid anhydride and subsequent esterification. The absolute configuration of (+)-**3** was based on *Horeau* experiments and NMR. data of the diastereomeric mixture of its esters **15** and **16** and pure **15** with (*S*)-(+)- and (*R*)-(–)- α -phenyl-butyric acid, respectively.

In einer vorläufigen Mitteilung [2] haben wir über die Konstitution und die absolute Konfiguration von Loroglossin (**1**), einem charakteristischen Inhaltsstoff zahlreicher Orchideen-Arten, berichtet.

Bisher wurde Loroglossin (**1**) in folgenden Pflanzen (alle *Orchidaceae*) nachgewiesen: *Anacamptis pyramidalis* (L.) L.C. RICH. (= *Orchis pyramidalis* L.) [3], *Cephalanthera damasonium* (MILL.) DRUCE (= *C. grandiflora* (SCOP.) S.F. GRAY) [4], *Epipactis atrorubens* (HOFFM.) SCHULTES [3], *E. helleborine* (L.) Crantz (= *E. latifolia* (L.) ALL.) [3], *E. palustris* (L.) Crantz [5] [6], *Goodyera repens* (L.) R. BR. [7], *Gymnadenia conopsea* (L.) R. BR. (= *Orchis conopsea* L.) [2] [3], *Limodorum abortivum* Sw. [7], *Listera ovata* (L.) R. BR. [5] [6], *Loroglossum hircinum* (L.) L.C. RICH. (= *Himantoglossum hircinum* (L.) SPRENGEL) [8], *Ophrys apifera* Huds. [4], *O. insectifera* L. (= *O. muscifera* HUDS.) [3], *O. sphegodes* MILL. (= *O. aranifera* HUDS.) [4] [9], *Orchis incarnata* L. [2], *O. latifolia* L. [2] [3] [10], *O. maculata* L. [2] [3] [10], *O. mascula* L. [3] [10], *O. militaris* HUDS. [3] [12], *O. morio* L. [3], *O. purpurea* HUDS. (= *O. fusca* JACQ.) [3], *O. simia* LAMK. [4] [9], *O. ustulata* L. [7], *Platanthera bifolia* (L.) L.C. RICH. (= *Orchis bifolia* L.) [4], *Spiranthes spiralis* (L.) CHEVALL. (= *S. autumnalis* L.C. RICH.) [7].

Frühere Versuche zur Abklärung der Struktur von Loroglossin (**1**) führten nicht zum Erfolg [10] [11]. Unabhängig von unseren Untersuchungen wurde kürzlich die Struktur von **1** bestimmt [12] und später durch die Ableitung der absoluten Konfi-

¹⁾ 162. Mitt. über Alkaloide s. [1].

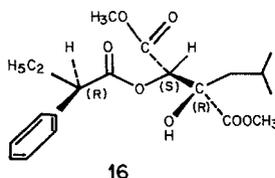
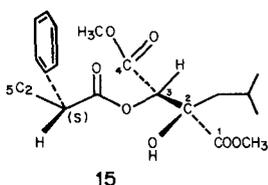
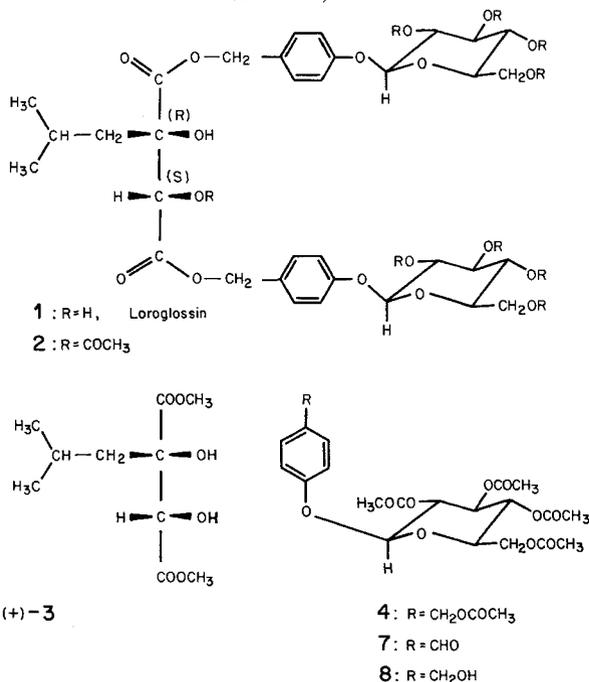
²⁾ Gegenwärtige Adresse: Eidgenössische Materialprüfungs- und Versuchsanstalt (EMPA), 8600 Dübendorf; Teil der geplanten Dissertation.

guration ergänzt [13]. Die durch verschiedene Methoden erhaltenen Resultate [2] [13] stimmen überein.

Im folgenden geben wir unsere experimentellen Befunde der Strukturableitung inklusive der Bestimmung der absoluten Konfiguration sowie der Synthese von Abbauprodukten an.

Loroglossin (**1**) zeigt als Li^+ -Cluster-Ion bei der massenspektrometrischen Feld-desorption ein $[M + \text{Li}^+]$ bei m/e 749 [14], es besitzt also das Mol.-Gew. 742. Mit Essigsäureanhydrid/Pyridin wurde das Nonaacetyl-Derivat **2** gebildet. Bei der basenkatalysierten Hydrolyse von **1** mit KHCO_3 gefolgt von Diazomethan-Behandlung entstand 1 Mol.-Äquiv. (+)-Isobutyl-erythro-weinsäure-dimethylester ((+)-**3**) sowie nach Acetylierung der wasserlöslichen Komponente 2 Mol.-Äquiv. (-)-O-Pentaacetyl-(4-hydroxymethyl-phenyl)- β -D-glucopyranosid (**4**). Daraus folgt, dass Loroglossin (**1**) ein Diglucosid ist (Schema 1). **4** liess sich mit abs. methanolischer

Schema 1³⁾



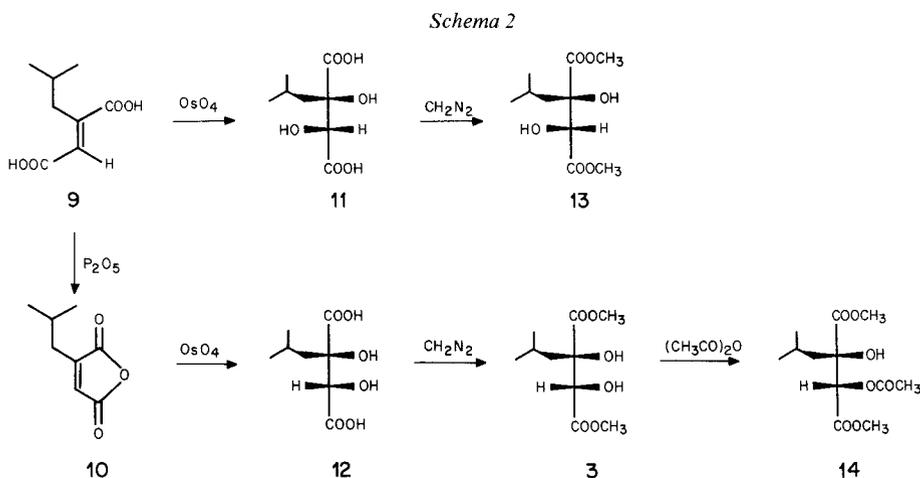
³⁾ Die Darstellung der Strukturen **15** und **16** erfolgte gemäss den Erfordernissen der ¹H-NMR.-Spektralanalyse nach Helmchen [15].

Salzsäure zum 4-Hydroxybenzyl-methyläther (**5**) und (+)-Methyl- α -D-glucopyranosid (**6**) spalten.

Durch Umsetzung von 4-Hydroxybenzylalkohol mit verdünnter abs. methanolischer Salzsäure erhielt man **5**, das mit dem aus **1** gewonnenen Produkt identifiziert wurde.

Die Synthese des Abbauproduktes **4** gelang durch Umsetzung der käuflichen (+)- α -Acetobromglucose mit 4-Hydroxybenzaldehyd unter Bildung von *O*-Tetraacetyl-(4-formylphenyl)- β -D-glucopyranosid (**7**) [16] und anschliessender Reduktion mit NaBH₄ (Bildung von **8**) gefolgt von Acetylierung. Die synthetische Verbindung **4** und das aus **1** gewonnene Produkt erwiesen sich als identisch (DC-, IR-, NMR-, MS.-Evidenz sowie Smp., Mischprobe und $[\alpha]_D$ -Wert).

Gemäss *Schema 2* wurde ausgehend von Isobutylfumarsäure (**9**) [17] bzw. Isobutylmaleinsäureanhydrid (**10**) [17] durch Hydroxylierung mit OsO₄ unter Bildung



von (\pm)-**11** bzw. (\pm)-**12** gefolgt von Veresterung mit Diazomethan (\pm)-Isobutyl-*threo*-weinsäure-dimethylester ((\pm)-**13**) bzw. (\pm)-Isobutyl-*erythro*-weinsäure-dimethylester ((\pm)-**3**) synthetisiert. Letzterer wurde noch in sein Monoacetyl-Derivat (\pm)-**4** übergeführt. Während sich (\pm)-**13** als verschieden vom Abbauprodukt **3** des Loriglossins (**1**) erwies, zeigte das synthetische (\pm)-**3** abgesehen von der spezifischen Drehung und dem Smp. völlige Übereinstimmung in den IR-, NMR- und Massen-Spektren sowie dem DC.-Verhalten.

Bezüglich der Analyse der IR- und NMR-Spektren der vorangehend beschriebenen Verbindungen siehe [2] und exper. Teil.

Die für (+)-**3** angegebene Konfiguration ist absolut. Sie wurde aufgrund von *Horeau*-Experimenten [18] ($R_L = (\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{OH})\text{COOCH}_3$, $R_M = \text{COOCH}_3$) im Vergleich zu entsprechenden Experimenten mit (*S*)-(+)-Milchsäure-, (*S*)-(-)-Äpfelsäure- und (*S*)-(+)-Mandelsäuremethylester abgeleitet, vgl. *Tabelle*. Ferner wurde das durch die *Horeau*-Experimente erhaltene diastereoisomere Ester-gemisch aus (+)- und (-)- α -Phenylbuttersäure und (+)-**3** nach *Helmchen* [15]

$^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch analysiert, was zur Bestätigung der durch die *Horeau*-Experimente abgeleiteten absoluten Konfiguration von (+)-**3** führte. Bezüglich der Interpretation und Diskussion der Resultate siehe [2]. Es sei noch erwähnt, dass das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von dem in der Zwischenzeit synthetisierten Ester **15**, hergestellt durch Veresterung von (+)-**3** mit (*S,S*)-(+)-*a*-Phenylbuttersäureanhydrid [18], die für das Estergemisch **15** + **16** getroffenen Zuordnungen voll bestätigt (siehe exper. Teil).

Es ist bemerkenswert, dass sich die Methode zur Bestimmung der absoluten Konfiguration nach *Horeau* auch auf Molekeln anwenden lässt, die neben der zu bestimmenden sekundären noch eine tertiäre Alkoholfunktion enthalten. Dabei ist jedoch darauf zu achten, dass die Reaktionsbedingungen so gewählt werden, dass die tert. OH-Gruppe nicht acyliert wird.

Dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung sei für die gewährte Unterstützung bestens gedankt. Herrn Dr. H.-J. Veith, Technische Hochschule Darmstadt, danken wir für Felddesorptionsmessungen.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. - Falls nicht anders angegeben gelten: Smp. auf Mettler-FP2-Gerät. - IR-Spektren in CCl_4 , Angaben in cm^{-1} . - $^1\text{H-NMR}$ -Spektren in CDCl_3 bei 100 MHz, chemische Verschiebungen in ppm relativ zu internem Tetramethylsilan; *s* = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *m* = Multiplett; *J* in Hz. - Massenspektren (MS.) auf CEC 21-110 B bei 70 eV, Direkteinlass, Angabe der Signalschwerpunkte in *m/e* (rel. %); die MS. von **1** und **2** sind nicht erfassbar. - Lösungsmittel wurden über Na_2SO_4 getrocknet. - Dünnschichtchromatogramme (DC.) an Kieselgel HF_{254} Merck nach Stahl. Die Sichtbarmachung der Flecken erfolgte durch Besprühen mit alkalischer Kaliumpermanganatlösung. - Abkürzungen: br. = breit, DMSO = Dimethylsulfoxid, i. V. = im Vakuum, HV. = Hochvakuum, A = Lösungsmittelgemisch A: Essigsäureäthylester/2-Propanol/ H_2O 65/24/12, RV. = Rotationsverdampfer, THF = Tetrahydrofuran.

1. Extraktion von Pflanzenmaterial. - Die oberirdischen Teile von *Gymnadenia conopsea* (L.) R. Br., *Orchis maculata* L., *O. incarnata* L., *O. latifolia* L. (alle *Orchidaceae*) wurden anfangs Juli 1967 oberhalb von Siebren (Kanton Schwyz) gesammelt. 10,87 kg (Frischgewicht) eines Gemenges dieser Pflanzen wurden unter Zusatz von 85proz. $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ im Turmix zu einem Brei zerkleinert, mit ca. 100 g CaCO_3 1 Std. unter Rückfluss erhitzt und anschliessend heiss durch ein Koliertuch gefiltert. Der Rückstand wurde noch einmal diesem Verfahren unterworfen. Die vereinigten Filtrate (73 l) wurden erneut filtriert (Filterpapier) und im RV. eingengt. Diese wenig Alkohol enthaltende Lösung wurde erschöpfend mit Äther/Hexan 1:1 ausgeschüttelt, die wässrige Phase auf ca. 1,8 l eingengt, über 1,5 kg Alox (*Woelm*, neutral; Wasser) filtriert und erneut eingengt (ca. 1 l). Die verbliebene Lösung wurde in 6 gleichen Ansätzen chromatographiert: je 400 g Kieselgel (*Merck*, 0,05-0,20, A). Die im DC. einheitlichen Fraktionen wurden zusammengefasst, das Lösungsmittel im RV. entfernt, der Rückstand in wenig A aufgenommen und bei 0° auskristallisiert, 10,32 g (= 0,095% bezogen auf das Frischgewicht der Droge).

2. Loroglossin (1). - 2malige Umkristallisation aus A und anschliessend aus Wasser, Smp. 151,5-153° (Zers.) (feine farblose Nadeln). Zur Analyse wurde **1** in wässriger Lösung i. HV. lyophilisiert. - $[\alpha]_D^{25} = -38,4 \pm 2^\circ$ ($c = 2,985$; H_2O). - UV. (95,5proz. $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$): λ_{max} 222 nm ($\log \epsilon = 4,33$), 270 (3,29), 275 (3,22); λ_{min} ca. 245 (2,82), ca. 273 (3,12); in ca. 0,01N äthanolischer Kalilauge erfolgt bei sofortiger Messung keine Veränderung des Spektrums. - IR. (KBr): 3378 (OH), 2933, 2890, 1742 (Ester), 1616 + 1513 (Aromat), 822 (br., *p*-subst. Aromat). - NMR. (100 MHz, D_2O): 7,8-7,4 (*m*, 8 aromat. H); 5,38 (br. *s*, 2 benzyl. CH_2); 5,16 (HOD); 5,10 (teilweise verdecktes Signal, 2H an 2 acetal. C); 4,88 (*s*, H-C(3), in d_6 -DMSO + D_2O erscheint dieses Signal als scharfes *s* bei 4,29); 4,5-3,7 (*m*, 12H der Glucopyranosyl-Reste); 2,5-1,6 (*m*, CH_2 - $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,27 und 1,12 (2 *d*, $J = 6$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). - Entkopplung: ca. 2,0 \rightarrow 1,20 (*s*) + 1,06 (*s*). - MS.: Li^+ -Anlagerungsspektrum: 749 ($M + ^7\text{Li}^+$). Zur Analyse wurde bei 80°/0,001 Torr bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

$\text{C}_{34}\text{H}_{46}\text{O}_{18}$ (742,71)	Ber. C 54,98	H 6,24	OCH_3 0,00	(C)- CH_3 2,02%
	Gef. " 54,78	" 6,42	" 0,25	" " 2,14%

3. Nonaacetyl-loroglossin (2). - 237 mg **1** wurden mit 2 ml Essigsäureanhydrid/Pyridin 1:1 versetzt und 5 Std. bei 20° stehengelassen. Anschliessend wurde i.V. eingedampft und mehrmals mit CH₃OH/Benzol eingedampft. Rohausbeute: 356 mg. Zur Reinigung wurde das Produkt an Kieselgel mit CHCl₃/CH₃OH 9:1 chromatographiert. Die einheitlichen Fraktionen ergaben 317 mg eines farblosen Lackes, der, in wenig Benzol gelöst, lyophilisiert wurde (farbloses amorphes Pulver). - IR. (CHCl₃): 3509 (OH), 1751 (br., Ester); 1613 + 1511 (Aromat). - NMR.: 7,4-6,9 (2 sich überlagernde A,A'-B,B'-Systeme von 2 *p*-subst. Aromaten); 5,5-4,8 (*m*, 6CH-OCOCH₃, 2 benzyl. CH₂, 2H an 2 acetal. C); 5,39 (*s*, H-C(3)); 4,5-4,1 (*m*, 2CH₂-OCOCH₃); 4,1-3,7 (*m*, 2O-CH-CH₂OCOCH₃); 3,59 (*s*, HO-C(2), verschwindet auf D₂O-Zugabe); 2,18; 2,08; 2,06 (3 *s*, 9OCOCH₃); 2,0-1,35 (*m*, CH₂-CH(CH₃)₂); 0,93 + 0,76 (2 *d*, J=6, CH(CH₃)₂). - Osmometrische Mol.-Gew.-Bestimmung: Ber. 1120, Gef. 1079 (Benzol). - MS. (Felddesorptions-MS.): 1120 (M⁺).

C₅₂H₆₄O₂₇ (1121,07) Ber. C 55,71 H 5,75% Gef. C 55,83 H 5,61%

4. Alkalische Hydrolyse von Loroglossin (1). - 200 mg (0,269 mmol) **1** gelöst in 5 ml H₂O wurden mit 50 mg KHCO₃ versetzt und die Mischung 1 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Ansäuern mit verd. Salzsäure auf pH 3-4 wurde die Lösung i.V. vom H₂O befreit, der Rückstand in 3 ml trockenem THF suspendiert und bei 0° mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Nach 7 Std. wurde das Lösungsmittel abgedampft, der Rückstand, in wenig Wasser gelöst, in einem Kutscher-Steudel-Apparat 16 Std. mit Äther extrahiert.

4.1. (+)-*Isobutyl-erythro-weinsäure-dimethylester* ((+)-**3**). - Der Ätherextrakt ergab nach dem Trocknen und Eindampfen 55 mg (= 87,4%) eines farblosen Öles, welches beim Stehen spontan kristallisierte. Zur weiteren Reinigung wurde das Produkt bei 55-65°/0,001 Torr destilliert. Das kristallisierte Destillat zeigte einen Smp. von 58-58,5°. - [α]_D²⁰ = +43° (c=3,37; CHCl₃). - IR.: 3521 (OH), 1752 + 1737 (COOCH₃). - NMR.: 4,34 (*d*, J=9, H-C(3)); 3,80 und 3,75 (2 *s*, 2COOCH₃); 3,42 (*s*, HO-C(2)); 3,27 (*d*, J=9, HO-C(3)); 2,3-1,5 (*m*, CH₂-CH(CH₃)₂); 0,97 und 0,86 (2 *d*, J=6, CH(CH₃)₂). - MS.: 234 (M⁺; 0,4), 200 (0,3), 175 (9), 157 (1), 145 (4), 115 (4), 103 (3), 101 (7), 90 (100), 85 (22), 73 (6), 57 (21).

C₁₀H₁₈O₆ (234,24) Ber. C 51,28 H 7,74 (C)-CH₃ 6,42% Gef. C 51,55 H 7,49 (C)-CH₃ 3,73%

4.2. *O-Pentaacetyl-(4-hydroxymethyl-phenyl)-β-D-glucopyranosid* (**4**). - Die Wasserphase wurde i.V. zur Trockne gebracht, der Rückstand wie üblich acetyliert und entsprechend Versuch 3 aufgearbeitet. Der farblose Rückstand kristallisierte spontan. Ausbeute: 244 mg (0,491 mmol) (= 91,5%). Farblose Kristalle aus Benzol/Hexan, Smp. 119-120°. - [α]_D²¹ = -24,1° (c=1,63, CH₃OH). - IR.: 1757 (Ester), 1613 + 1513 (Aromat). - NMR.: 7,4-6,8 (A,A',B,B'-System von *p*-subst. Aromat); 5,5-4,8 (*m*, 3 CH-OCOCH₃, 1H an acetal. C, darin bei 5,04 *s*, benzyl. CH₂); 4,5-4,0 (*m*, -CH-CH₂-OCOCH₃); 4,0-3,7 (*m*, O-CH-CH₂); 2,04 (br. *s*, 5 COCH₃). - MS.: 496 (M⁺; 0,01), 437 (0,3), 423 (0,1), 331 (59), 169 (100), 166 (12), 145 (11), 139 (13), 127 (32), 115 (13), 109 (98), 107 (30), 97 (15), 43 (220).

C₂₃H₂₈O₁₂ (496,47) Ber. C 55,65 H 5,68% Gef. C 55,97 H 5,84%

Dieses Abbauprodukt erwies sich als identisch mit der synthetischen Verbindung (vgl. Versuch 6.2).

5. Säurekatalysierte Methanolyse von 4. - Eine Lösung von 108 mg (0,21 mmol) **4** aus **1** in 20 ml abs. CH₃OH versetzte man mit einem Tropfen einer bei 0° gesättigten methanolischen Salzsäure. Unter Feuchtigkeitsausschluss wurde 1 Std. unter Rückfluss gekocht, nach dem Auskühlen mit festem Ag₂CO₃ neutralisiert, anschliessend filtriert und die Lösung eingedampft. Der Rückstand wurde zwischen Wasser und Äther verteilt.

5.1. *4-Hydroxybenzyl-methyläther* (**5**). - Die Ätherphase ergab nach dem Trocknen und Eindampfen einen Rückstand, der durch präp. DC. gereinigt wurde. Die UV.-aktive Bande wurde eluiert und lieferte 20 mg (0,15 mmol) **5** als **5**, welches spontan kristallisierte. Das Produkt erwies sich im Smp. (82-83°), DC. und im MS. als identisch mit synthetischem **5** (vgl. Versuch 6.1).

5.2. *Methyl-α-D-glucopyranosid* (**6**). - Die Wasserphase wurde i.V. zur Trockne gebracht und der Rückstand (44 mg=0,21 mmol) mehrmals aus CH₃OH/Äther umkristallisiert. Smp. 164-166°. - [α]_D²¹ = +157° (c=0,61; CH₃OH). - Das Produkt erwies sich als identisch mit käuflichem α-Methylglucosid (DC., Smp., Mischprobe, [α]_D).

6. Synthese der Abbauprodukte von Loroglossin (1). - 6.1. *4-Hydroxybenzyl-methyläther* (**5**). - 100 mg 4-Hydroxybenzylalkohol, gelöst in 3 ml abs. CH₃OH, versetzte man mit wenig verdünnter abs. methano-

lischer Salzsäure. Nach 3 Std. Kochen unter Rückfluss wurde die Lösung mit NaHCO_3 neutralisiert und i.V. von CH_3OH befreit. Der Rückstand wurde mit H_2O versetzt und wiederholt mit Äther ausgeschüttelt. Die getrocknete Ätherphase ergab nach dem Eindampfen 100 mg eines kristallinen Rückstands, der nach Destillation bei $135^\circ/0,01$ Torr, gefolgt von Umkristallisation aus Äther/Pentan farblose Kristalle von **5** (Smp. 83°) ergab. - IR. (KBr): 3279 (br., OH), 1613, 1595, 1515, 1445 (Aromat), 833 (*p*-subst. Aromat). - NMR. (60 MHz): 7,40 (*s*, OH), 7,2-6,4 (*A, A'-B, B'*-System von *p*-subst. Aromat); 4,32 (*s*, benzyl. CH_2); 3,29 (*s*, OCH_3). - MS.: 138 (M^+ , 44), 137 (32), 121 (11), 107 (100), 77 (19).

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2$ (138,17) Ber. C 69,54 H 7,30% Gef. C 69,44 H 7,39%

6.2. O-Pentaacetyl-(4-hydroxymethyl-phenyl)- β -D-glucopyranosid (**4**). - 6.2.1. O-Tetraacetyl-(4-formyl-phenyl)- β -D-glucopyranosid (**7**), vgl. [16]. - 100 g (0,243 mol) α -Acetobromglucose, gelöst in 534 ml Aceton, wurden mit 26,6 g (0,218 mol) 4-Hydroxybenzaldehyd versetzt. Nach Zugabe von 134 ml 7proz. Natronlauge wurde die Mischung kurze Zeit kräftig gerührt, für 24 Std./ 20° im Dunkeln gelassen und hierauf in 4 l dest. Wasser eingerührt, wobei das entstandene Glucosid ausfiel. Nach weiterem 1stdg. Rühren und anschließendem 3stdg. Stehenlassen wurde das Glucosid abgenutscht, mit wenig kaltem Wasser gewaschen und über Nacht im Exsikkator über KOH getrocknet. Rohausbeute: 29 g. Nach 2maligem Umkristallisieren aus $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ 1:1 erhielt man 19,1 g **7**, Smp. 143 - 145° . Aus den Mutterlauge konnten noch weitere 7,7 g **7** vom selben Smp. gewonnen werden. - $[\alpha]_D^{24} = -38,3^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,92$; CH_3OH). - IR. (CHCl_3): 1756 (Ester), 1692 ($\text{C}=\text{O}$), 1600, 1586 (Aromat).

$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_{11}$ (452,42) Ber. C 55,75 H 5,35% Gef. C 55,68 H 5,21%

6.2.2. O-Tetraacetyl-(4-hydroxymethyl-phenyl)- β -D-glucopyranosid (**8**), vgl. [19]. 100 mg **7** gelöst in 2 ml abs. THF versetzte man mit 10 mg NaBH_4 . Nach 1 Std. Stehen bei 20° war die Reaktion beendet. Die Lösung wurde vorsichtig mit 1N Salzsäure auf pH 7 gebracht und i.V. vom THF befreit; der Rückstand wurde mit H_2O und CHCl_3 aufgearbeitet und der CHCl_3 -Auszug getrocknet und eingedampft. Der spontan kristallisierende Rückstand (105 mg **8**) wurde zur weiteren Reinigung aus Äther/Pentan umkristallisiert. Smp. 107 - 108° ([19]: 107 - 110°). - IR.: 1764 (Ester), 1610, 1508 (Aromat). - NMR.: 7,4-6,8 (*A, A', B, B'*-System von *p*-subst. Aromat); 5,4-5,0 (*m*, $3\text{CH}-\text{OCOCH}_3 + 1\text{H}$ an acetal. C); 4,62 (br. *s*, benzyl. CH_2); 4,4-4,0 (*m*, $\text{CH}_2-\text{OCOCH}_3$); 4,0-3,7 (*m*, $\text{O}-\text{CH}-\text{CH}_2$); 2,03 (4 *s*, 4OCOCH_3).

$\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_{11}$ (454,43) Ber. C 55,49 H 5,77% Gef. C 55,11 H 5,88%

6.2.3. O-Pentaacetyl-(4-hydroxymethyl-phenyl)- β -D-glucopyranosid (**4**). 100 mg **8** wurden in üblicher Weise mit Essigsäureanhydrid/Pyridin 1:1 über Nacht acetyliert. Nach dem Eindampfen der Mischung wurde der Rückstand mit Wasser und NaHCO_3 versetzt, wiederholt mit CHCl_3 extrahiert, der CHCl_3 -Extrakt getrocknet und eingedampft. Der Rückstand stellte **4** dar (quant. Ausbeute). Umkristallisation aus Benzol/Hexan lieferte farblose Kristalle, Smp. 119 - 120° ; $[\alpha]_D^{25} = -25,6^\circ$ ($c = 2,26$; CH_3OH). Das synthetische Produkt erwies sich als identisch mit dem aus Loriglossin (**1**) erhaltenen Abbauprodukt **4** (Smp., Mischprobe, $[\alpha]_D$, DC., IR., NMR., MS.).

6.3. (\pm)-Isobutyl-threo-weinsäure-dimethylester ((\pm)-**13**). 1 g 2-Isobutylfumar säure (**9**) [17] wurde in 10 ml H_2O gelöst und nacheinander mit 300 mg NaClO_4 und mit 250 mg OsO_4 versetzt. Nach Stehen über Nacht bei 20° wurde die Lösung von überschüssigem OsO_4 durch mehrmaliges Extrahieren mit CHCl_3 befreit, die wässrige Phase 3 Tage mit Äther im Kutscher-Stuedel-Apparat extrahiert, getrocknet, die Ätherphase eingedampft und der kristalline Rückstand (1 g (\pm)-Isobutyl-threo-weinsäure ((\pm)-**11**)) aus Äther/Hexan umkristallisiert. Smp. 157 - 158° . - IR. (Nujol): 3600 (OH, frei), 3436 (OH, chel.), 1735 (br., schlecht aufgelöst, COOH).

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_6$ (206,19) Ber. C 46,60 H 6,84% Gef. C 46,85 H 6,95%

100 mg (\pm)-**11** wurden in 2 ml Äther suspendiert und mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung versetzt. Nach 5 Min. dampfte man das Lösungsmittel ab, worauf der Rückstand spontan kristallisierte. Nach dem Umkristallisieren aus Petroläther (30 - 60°) erhielt man 77 mg farblose Nadeln von (\pm)-**13**, Smp. 54 - 55° . Zur Analyse destillierte man die Probe im Kugelrohr bei $100^\circ/0,001$ Torr. - IR.: 3518 (OH, chel.), 1742 (COOCH_3). - NMR.: 4,30 (br. *s*, $\text{H}-\text{C}(3)$, scharfes *s* nach D_2O -Zugabe); 3,86 (*s*, 2OCH_3); 3,75-3,3 (2 br. *s*, 2OH, verschwinden nach D_2O -Zugabe); 2,0-1,4 (*m*, $\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$);

0,97 + 0,86 (2 *d*, *J* = 6, 2CH(CH₃)₂). - MS.: 234 (*M*⁺; 0,3), 201 (0,2), 175 (10), 145 (3), 115 (4), 101 (7), 90 (100), 85 (20), 73 (7).

C₁₀H₁₈O₆ (234,24) Ber. C 51,28 H 7,74% Gef. C 51,55 H 7,72%

6.4. (±)-O(3)-Acetyl-2-isobutyl-erythro-weinsäure-dimethylester ((±)-14). - 6.4.1. (±)-Isobutyl-erythro-weinsäure ((±)-12). - 500 mg Isobutylmaleinsäure-anhydrid (10), aus 9 nach [17], gelöst in 1 ml H₂O, wurden 30 Min. auf dem Wasserbad erhitzt, der Rückstand in 10 ml H₂O gelöst und mit 150 mg NaClO₄ gefolgt von 250 mg OsO₄ versetzt, nach Schütteln über Nacht bei 20° das überschüssige OsO₄ durch mehrmaliges Extrahieren mit CHCl₃ entfernt und die wässrige Phase während 3 Tagen in einem Kutscher-Stuedel-Apparat mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen und Eindampfen des Ätherextraktes erhielt man 500 mg eines kristallinen Rückstandes, (±)-12. Zur Analyse wurde aus Äther/Hexan umkristallisiert. Smp. 135-138°. - IR. (Nujol): 3333 (br., OH, COOH), 1715 (br., COOH).

6.4.2. (±)-Isobutyl-erythro-weinsäure-dimethylester ((±)-3). - 200 mg (±)-Isobutyl-erythro-weinsäure ((±)-12) wurden analog Versuch 6.3 verestert. Umkristallisation aus Äther/Petroläther lieferte 100 mg farblose Prismen, Smp. 83°. Zur Analyse wurde eine Probe bei 80°/0,001 Torr im Kugelrohr destilliert. - IR.: 3521 (OH, chel.), 1752, 1737 (2COOCH₃). - NMR.: 4,34 (*d*, *J* = 9, H-C(3)); 3,80 + 3,75 (2 *s*, 2OCH₃); 3,42 (*s*, HO-C(2)); 3,27 (*d*, *J* = 9, HO-C(3)); 2,2-1,5 (*m*, CH₂-CH(CH₃)₂); 0,97 + 0,86 (2 *d*, CH(CH₃)₂); bei Zugabe von D₂O verschwinden die Signale bei 3,27 und 3,42, das *d* bei 4,34 wird ein *s*. - MS.: 235 (*M*⁺ + 1; 0,2), 201 (0,3), 175 (9), 157 (1), 145 (3), 115 (4), 103 (3), 101 (8), 90 (100), 85 (20), 73 (6), 57 (20).

C₁₀H₁₈O₆ (234,24) Ber. C 51,28 H 7,74% Gef. C 51,51 H 7,69%

Abgesehen vom [α]_D-Wert und dem Smp. erwies sich dieses Produkt als identisch mit dem aus 1 erhaltenen Abbauprodukt (+)-3, vgl. Versuch 4.1.

6.4.3. (±)-O(3)-Acetyl-2-isobutyl-erythro-weinsäure-dimethylester ((±)-14). - 26,6 mg (±)-3 wurden mit 1 ml Essigsäureanhydrid/Pyridin 1:1 4 Std./20° unter DC-Kontrolle acetyliert. Nach dieser Zeitspanne war die Ausbeute an monoacetyliertem, schneller wanderndem Hauptprodukt am grössten. Es wurde i. HV. bei 20° eingedampft und der Rückstand über eine kurze Kieselgelsäule mit CHCl₃ filtriert; 22 mg farbloses Öl. - IR.: 3510 (OH), 1745 (br., Ester). - NMR.: 5,44 (*s*, H-C(3)); 3,86 + 3,72 (2 *s*, 2OCH₃); 3,55 (*s*, HO-C(2)); 2,22 (*s*, COCH₃); 2,0-1,4 (*m*, CH₂-CH(CH₃)₂); 0,90 + 0,81 (2 *d*, CH(CH₃)₂). - MS.: 276 (*M*⁺, < 0,1), 245 (1), 231 (6), 217 (24), 199 (6), 185 (14), 175 (18), 159 (15), 157 (12), 132 (84), 115 (9), 104 (51), 101 (35), 90 (100), 85 (37), 69 (13), 57 (34).

Tabelle. Horeau-Experimente

Verbindung	Eingesetzte Menge des Alkohols	Eingesetzte Menge an <i>a</i> -Phenylbuttersäureanhydrid	Reaktionsdauer	Veresterungsgrad	[α] _D der isolierten <i>a</i> -Phenylbuttersäure, in Benzol (°C)	Opt. Ausbeute	Konfiguration des C mit der sekundären Alkoholgruppe
	mmol	mmol	Std.	%		%	
(+)-Milchsäuremethylester	0,883	1,24	15	95	- 21,1 (2,84)	43	<i>S</i>
(-)-Äpfelsäuredimethylester	0,533	0,715	14	98	- 11,2 (7,65)	21	<i>S</i>
(+)-Mandelsäuremethylester	0,204	0,277	14	97	- 3,2 (1,74)	6	<i>S</i>
(+)-Isobutyl-erythro-weinsäure-dimethylester ((+)-3) aus 1	0,154 0,158	0,241 0,221	5 ^{a)} 5 ^{a)}	90 88	+ 7,1 (1,59) + 6,5 (1,46)	18 14	<i>S</i> <i>S</i>

^{a)} Die geringe Reaktionsdauer bei den Experimenten mit (+)-3 ist bedingt durch die tert. Hydroxylgruppe, die bei längerer Reaktionsdauer acyliert werden kann; vgl. Versuch 6.4.3.

7. Experimente zur Bestimmung der absoluten Konfiguration von (+)-Isobutyl-erythro-weinsäuredimethylester ((+)-3) aus Loroglossin (1) mit der Horeau-Methode [18]. - 7.1. Bezüglich der allgemeinen Arbeitsweise für die Bildung der in der Tabelle beschriebenen α -Phenylbuttersäureester und für die Isolierung der bei der Veresterung entstandenen α -Phenylbuttersäure siehe [20], darin Versuch 6. 1.

7.2. Isolierung und Charakterisierung des Gemisches der diastereomeren α -Phenylbuttersäureester 15 und 16 (aus Versuch 7.1). - Die bei beiden Umsetzungen von (+)-Isobutyl-erythro-weinsäuredimethylester ((+)-3) mit α -Phenylbuttersäureanhydrid erhaltenen (vgl. [20]) Esterfraktionen wurden vereinigt und durch präp. DC. (Kieselgel; $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 50:1) gereinigt. Farbloses Öl, Gemisch aus 15 und 16. - IR.: 3515 (tert. OH), 1742 (br., Ester). - NMR.: 7,6-6,9 (m , 5 arom. H); 5,44 (s , H-C(3), 15); 5,40 (s , H-C(3), 16); Integrationsverhältnis dieser beiden s : 43 \pm 3:57 \pm 3; 4,0-3,0 (2 überlagerte t , H-C(C_2H_5)(C_6H_5)(CO) 15+16); 3,78 (s , C(1)OOCH₃, 15+16); 3,68 (s , C(4)OOCH₃, 16); 3,54 (s , C(4)OOCH₃, 15); Integrationsverhältnis der beiden s : 3,68/3,54 59 \pm 4:41 \pm 4; 3,49 (s , OH, 15); 3,43 (s , OH, 16); bei D_2O -Zugabe verschwinden die beiden zuletzt genannten s ; 2,5-0,4 (m , CH_2CH_3 , $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$).

7.3. α -Phenylbuttersäure durch Hydrolyse des Estergemisches 15+16. - 34 mg des Estergemisches 15 und 16 aus Versuch 7.2 wurden mit 9 ml 6N Salzsäure 3 Std. unter Rückfluss hydrolysiert und anschliessend mit Benzol extrahiert. Der Benzolauszug lieferte 14 mg eines farblosen Öles, das nach präp. DC. (Kieselgel, Essigsäureäthylester/2-Propanol/ H_2O 70:24:7) und Destillation (80°/0,001 Torr) eine α -Phenylbuttersäure (DC.-Evidenz) mit $[\alpha]_D^{25} = -11,0^\circ$ ($c = 2,58$; opt. Ausbeute 11,4%) ergab.

7.4. Darstellung von 15 mit (S,S)(+)- α -Phenylbuttersäureanhydrid. - 25 mg (0,107 mmol) (+)-3 wurden mit 169,6 mg (0,546 mmol) (S,S)(+)- α -Phenylbuttersäureanhydrid [18] versetzt und mit 0,5 ml abs. Pyridin gelöst. Nach 5 Std. Stehen bei 20° erfolgte Zugabe von 2 ml H_2O , worauf 1 Std. bei 20° geschüttelt wurde. Die Aufarbeitung erfolgte gemäss [20]. Nach präp. DC. (Kieselgel, 1proz. methanol. CHCl_3) erhielt man 31,4 mg farbloses Öl, 15. - NMR.: 7,6-7,0 (m , 5 arom. H); 5,41 (s , H-C(3)); 3,79 (s , C(1)OOCH₃); 3,64 (t , H-C(C_2H_5)(C_6H_5)(COOR)); 3,55 (s , C(4)OOCH₃); 3,48 (s , OH; verschwindet auf Zugabe von D_2O); 2,5-1,2 (m , $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,15-0,6 (m , 3 CH_3).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Y. Morita, M. Hesse, H. Schmid, A. Banerji, J. Banerji, A. Chatterjee & W. E. Oberhänsli, *Helv.* 60, 1419 (1977).
- [2] R. W. Gray, A. Guggisberg, K. P. Segebarth, M. Hesse & H. Schmid, *Helv.* 59, 645 (1976).
- [3] P. Delauney, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. 176, 598 (1923); *Bull. soc. chim. biol.* 5, 398 (1923).
- [4] P. Delauney, *J. pharm. chim.* 23, 265 (1921); C. r. hebd. Séances Acad. Sci. 172, 471 (1921); *Bull. soc. chim. biol.* 3, 238 (1921).
- [5] C. Charaux & P. Delauney, *Bull. soc. chim. biol.* 7, 1148 (1925); *J. pharm. chim.* 3, 108 (1926).
- [6] C. Charaux & P. Delauney, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. 180, 1770 (1925).
- [7] P. Delauney, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. 180, 224 (1925); *Bull. soc. chim. biol.* 7, 1144 (1925).
- [8] E. Bourquelot & M. Bridel, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. 168, 701 (1919); *J. pharm. chim.* 20, 81 (1919).
- [9] P. Delauney, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. 171, 435 (1920).
- [10] P. Karrer & E. Matter, *Helv.* 30, 2096 (1947).
- [11] P. Delauney, Dissertation Universität Paris 1924.
- [12] A. Aasen, D. Behr & K. Leander, *Acta chem. scand.* B 29, 1002 (1975).
- [13] D. Behr, J. Dahmén & K. Leander, *Acta chem. scand.* B 30, 309 (1976).
- [14] H. J. Veith, *Angew. Chem.* 88, 762 (1976).
- [15] G. Helmchen, *Tetrahedron Letters* 1974, 1527.
- [16] L. Reichel & R. Schickle, *Liebigs Ann. Chem.* 553, 98 (1942).
- [17] W. R. Vaughan & K. S. Andersen, *J. Amer. chem. Soc.* 77, 6702 (1955).
- [18] R. Weidmann & A. Horeau, *Bull. Soc. chim. France* 1967, 117.
- [19] B. Helferich, E. Günther & S. Winkler, *Liebigs Ann. Chem.* 508, 192 (1934).
- [20] M. G. Peter, G. Snatzke, F. Snatzke, K. N. Nagarajan & H. Schmid, *Helv.* 57, 32 (1974).