

# Secologanin, eine biogenetische Schlüsselverbindung – Synthese und Biogenese der Iridoid- und Secoiridoidglykoside

Von Lutz-F. Tietze\*

Professor Hans Brockmann zum 80. Geburtstag gewidmet

Das Monoterpenglykosid Secologanin ist ein Schlüsselbaustein in der Biosynthese der meisten Indol-Alkaloide, der Cinchona-, Ipecacuanha- und Pyrrolochinolin-Alkaloide sowie einfacher Monoterpene-Alkaloide. So werden *in vivo* aus Secologanin über tausend Alkaloide gebildet – dies ist nahezu ein Viertel dieser großen Naturstoffgruppe. Außerdem ist es Stammverbindung der Secoiridoide. Viele der aus Secologanin aufgebauten Verbindungen sind biologisch hochaktiv und als Pharmaka geeignet, z. B. das dimere Indol-Alkaloid Leurocristin (Vincristin), das mit großem Erfolg bei der Behandlung der akuten Leukämie verwendet wird. Die Kenntnisse über Bildung und biologische Umwandlung von Secologanin ermöglichen eine sinnvolle biosyntheseorientierte Klassifizierung zahlreicher Naturstoffe und ebenso die Taxonomie vieler Pflanzen. Secologanin und verwandte Stoffe lassen sich in wenigen Schritten durch stereokontrollierte photochemische und thermische Cycloadditionen synthetisieren. Seine biomimetische Umsetzung mit Aminen und Aminosäuren führt zu weiteren Naturstoffen und pharmakologisch interessanten Verbindungen.

## 1. Einleitung

Die Biosynthese von Naturstoffen vollzieht sich nach einfachen und generellen Prinzipien aus wenigen Bausteinen. Besondere Bedeutung kommt dabei den biogenetischen Schlüsselverbindungen zu. Dies sind im allgemeinen polyfunktionelle Moleküle, die eine zentrale Stelle im Biosyntheseverlauf einnehmen und als Edukte für eine Vielzahl weiterer Naturstoffe dienen.

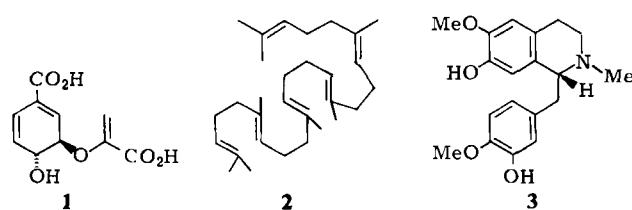
Zu den biogenetischen Schlüsselverbindungen zählt unter anderem Chorismsäure **1**, aus der *in vivo* *o*- und *p*-Hydroxybenzoësäure sowie *o*- und *p*-Aminobenzoësäure entstehen. Aus *p*-Hydroxybenzoësäure werden in weiteren Biosyntheseschritten die Ubichinone, aus *o*-Aminobenzoësäure die Aminosäure Tryptophan und aus *p*-Aminobenzoësäure die Folsäure gebildet. Außerdem ist Chorismsäure die Vorstufe der Prephensäure, die in die Aminosäuren Tyrosin und Phenylalanin umgewandelt wird. Als weitere Schlüsselverbindungen sollen Squalen **2** genannt werden, aus dem die Triterpene und Steroide entstehen, sowie das aus der Aminosäure Tyrosin gebildete Benzyltetrahydroisoquinolin Reticulin **3**<sup>[1]</sup>, das in der Natur unter anderem als Vorstufe der Aporphin-, Morphin- und Erythrina-Alkaloide fungiert. Die Kenntnis von gemeinsamen Schlüsselverbindungen in der Biosynthese verschiedener

Naturstoffe ermöglicht eine einfache und biologisch plausible Klassifizierung dieser Verbindungen sowie eine sinnvolle, chemisch orientierte Taxonomie der Pflanzen<sup>[2]</sup>. Darüber hinaus kann der Vergleich von biogenetischen Schlüsselverbindungen mit neuen Naturstoffen bei deren Strukturaufklärung helfen, und schließlich können derartige Schlüsselverbindungen als Edukte bei der biomimetischen Synthese von Naturstoffen verwendet werden<sup>[3]</sup>.

Die wichtigste Schlüsselverbindung in der Alkaloid-Biosynthese, die sich nicht von einer Aminosäure ableitet, ist das Monoterpenglykosid Secologanin **8**. Aus Secologanin entstehen die meisten Indol-Alkaloide<sup>[4,5]</sup>, die Ipecacuanha<sup>[6]</sup>, die Cinchona<sup>[7]</sup> und die Pyrrolochinolin-Alkaloide<sup>[8]</sup> sowie einfachere Monoterpene-Alkaloide<sup>[9]</sup>.

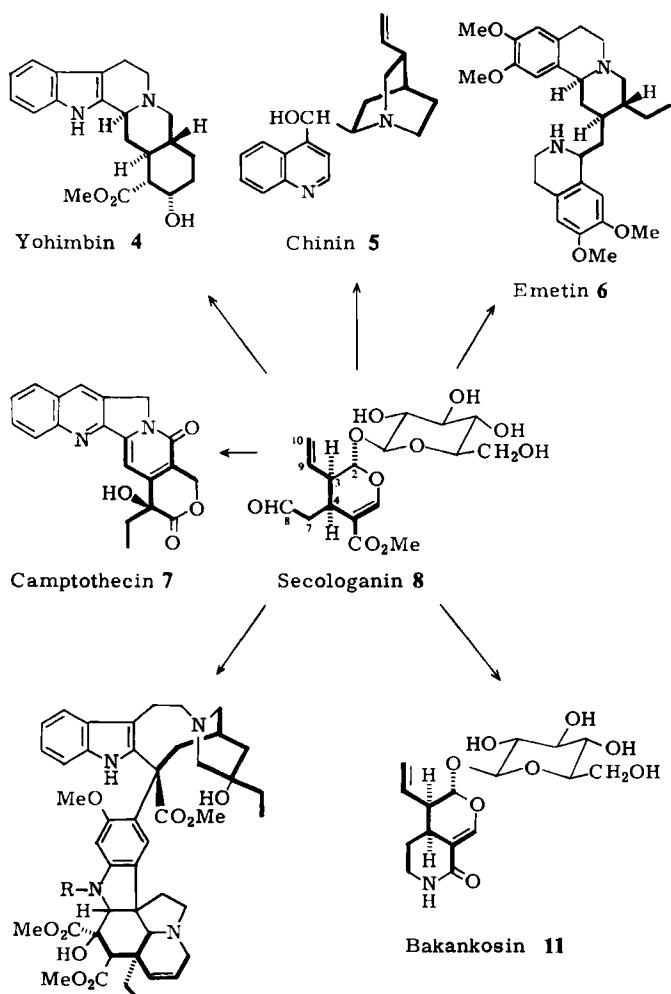
Beispiele sind das Indol-Alkaloid Yohimbin **4**, das aus *Rauwolfia*- und *Vinca*-Arten isoliert wurde und als Aphrodisiacum in der Veterinärmedizin verwendet wird<sup>[10]</sup>, sowie das Cinchona-Alkaloid Chinin **5**; als ältestes Malariamittel gewinnt es heute wieder an Bedeutung bei Erregern, die gegenüber den synthetischen Pharmaka resistent geworden sind<sup>[12a]</sup>. Weiterhin gehören zu den Alkaloiden, die aus Secologanin **8** gebildet werden, das gegen Amöbenruhr<sup>[12b]</sup> wirksame Ipecacuanha-Alkaloid Emetin **6**, das Pyrrolochinolin-Alkaloid Camptothecin **7**<sup>[13]</sup>, das große Hoffnung als Cytostaticum erweckt hat<sup>[14]</sup>, und das Monoterpene-Alkaloid Bakankosin **11**<sup>[15]</sup>. Schließlich werden *in vivo* aus Secologanin **8** auch die dimeren Indol-Alkaloide Leurocristin (Vincristin) **10** und Vincaleukoblastin **9** gebildet, die mit großem Erfolg zur Behandlung der akuten Leukämie und der Hodgkinischen Krankheit verwendet werden<sup>[16]</sup> (Schema 1).

Darüber hinaus ist Secologanin **8** die Stammverbindung der Secoiridoide<sup>[17]</sup>. Als Beispiel sei Sarracenin **13**<sup>[18]</sup> genannt, das aus *Sarracenia flava* isoliert wurde. Extrakte dieser Pflanze wirken stark cytostatisch<sup>[19]</sup>. Diese kurze Übersicht zeigt die Bedeutung von Secologanin **8** als bio-



\* Prof. Dr. L.-F. Tietze

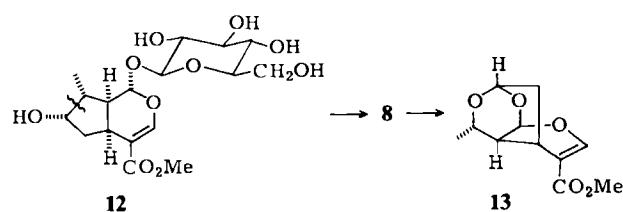
Institut für Organische Chemie der Universität  
Tammannstraße 2, D-3400 Göttingen



R = Me: Vincaleukoblastin 9  
R = CHO: Leurocristin 10

**Schema 1.** Secologanin 8 als biogenetische Schlüsselverbindung in der Biosynthese von Alkaloiden und Secoiridoiden. Der Secologanin-Teil ist durch Fettdruck hervorgehoben.

genetische Schlüsselverbindung. Es ist die Vorstufe von über tausend Alkaloiden und anderen Naturstoffen. In einem biologischen Zusammenhang mit Secologanin 8 steht das Iridoideglykosid Loganic acid 12, aus dem es sich durch Spaltung des Cyclopentanrings bildet.

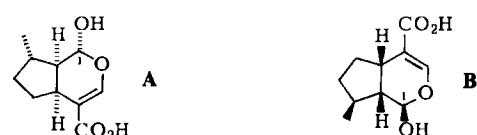


## 2. Struktur und Herkunft der Iridoide und Secoiridoide

Die Iridoide und Secoiridoide, zwei weit verbreitete Naturstoffklassen, sind fast ausschließlich pflanzlichen Ursprungs<sup>[20]</sup>. Die Stammverbindung Iridodial 14 und verwandte Verbindungen wie die Iridolactone, z. B. 15, kommen jedoch im Abwehrsekret einiger Ameisenarten vor<sup>[21]</sup>.

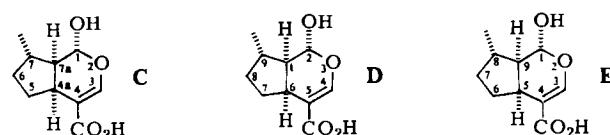
Die Iridoide sind durch ein *cis*-verknüpftes, partiell hydriertes Cyclopenta[c]pyran-Gerüst (Iriden) gekennzeichnet.

net. Bildliche Darstellung, Nomenklatur und die Bezeichnung des Iridoide-Gerüstes sind in der Literatur uneinheitlich. Von den hauptsächlich verwendeten Formeln A und B ziehen wir Formel A vor, da sie mit der üblichen Schreibweise der Methylgruppe in den biosynthetischen Vorstufen (z. B. Geraniol) und mit der Darstellung der Chiralitätszentren in den biosynthetischen Folgeprodukten (monoterpenoide Indol-Alkaloide) kongruent ist.



Das Iridoide-Gerüst kann als anellierte Heterocyclen C oder als Bicyclus D benannt werden. Eine wesentliche Vereinfachung ergibt sich durch Einführung des Namens „Iriden“ (gesättigtes System: Iriden = *cis*-2-Oxabicyclo[4.3.0]nonan) für das Grundgerüst der Iridoide (siehe E). Allerdings handelt es sich um einen nichtsystematischen Namen<sup>[28]</sup>. Im vorliegenden Beitrag wird die Bezeichnung nach E verwendet.

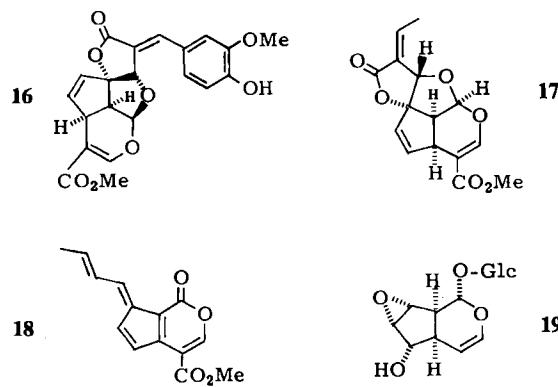
Man achte darauf, daß sich die Bezeichnung der absoluten Konfiguration an C-1 (Formel A) bei Austausch der Substituenten an C-1 ändern kann. In den Glykosiden ist C-1 (*S*)- und in den Aglykonen (*R*)-konfiguriert. – Für Secologanin 8 wird die traditionelle Bezeichnung beibehalten (siehe Schema 1).



- C: (1*R*,4*aS*,7*S*,7*aR*)-1-Hydroxy-7-methyl-1,4*a*,5,6,7,7*a*-hexahydrocyclopenta[c]pyran-4-carbonsäure  
D: (1*R*,2*R*,6*S*,9*S*)-2-Hydroxy-9-methyl-3-oxabicyclo[4.3.0]non-4-en-5-carbonsäure  
E: (1*R*,5*S*,8*S*,9*R*)-1-Hydroxy-8-methyl-3-iriden-4-carbonsäure

Die meisten Iridoide sind an C-1  $\beta$ -glykosidisch mit D-Glucose verknüpft. Daneben findet man auch Iridoide, die an anderen Positionen glykosidisch mit Glucose verbunden sind<sup>[22]</sup>, die andere Zuckerreste enthalten<sup>[23]</sup> oder die nur als Aglycone vorkommen<sup>[20a]</sup>.

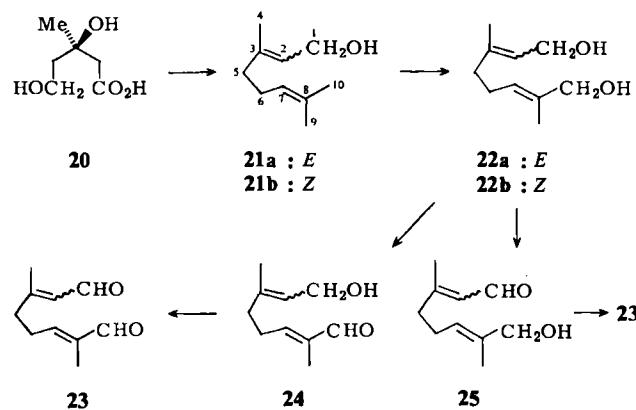
Das Kohlenstoffgerüst der Iridoide besteht im allgemeinen aus zehn oder neun C-Atomen. Man kennt jedoch auch Verbindungen dieser Naturstoffklasse mit neunzehn (z. B. Oruwacin 16<sup>[24]</sup>), vierzehn (z. B. Plumericin 17<sup>[25]</sup>), dreizehn (Fulvoplumierin 18<sup>[26]</sup>) und acht Kohlenstoffatomen (z. B. Unedosid 19<sup>[27,28]</sup>). Konstitution und absolute Konfiguration einiger Iridoideglykoside wurden durch Röntgen-Strukturanalyse bestimmt<sup>[29]</sup>.



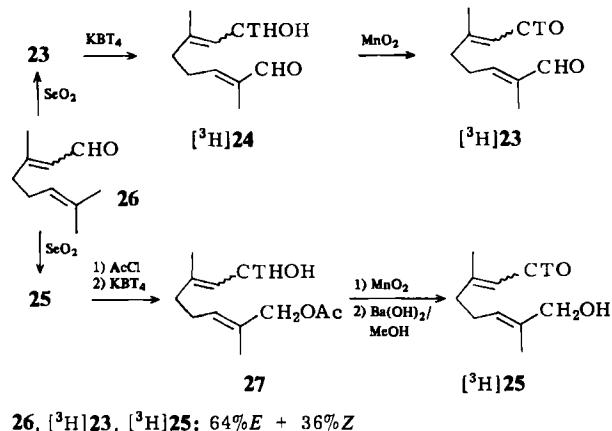
Alle Secoiridoide leiten sich von Secologanin **8** ab; hier findet man bis auf wenige Ausnahmen<sup>[30]</sup> nur Verbindungen mit zehn C-Atomen. Secoiridoide können glykosidisch oder nicht glykosidisch gebunden sein.

### 3. Biosynthese von Loganin und Secologanin

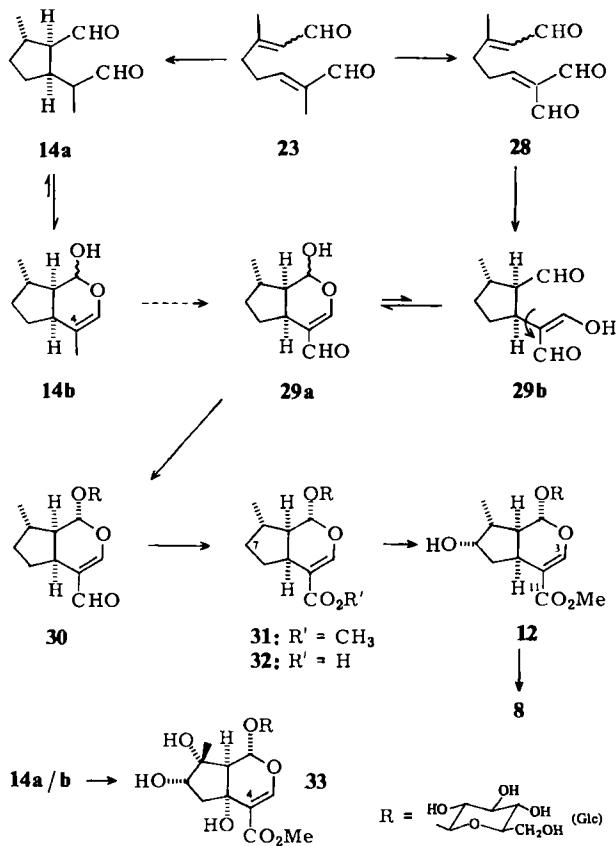
Die Herkunft der – wie wir heute wissen – aus Secologanin **8** gebildeten C<sub>9</sub>- oder C<sub>10</sub>-Teilstruktur der in Schema 1 aufgeführten Alkaloide war lange Zeit unklar und ein weites Feld für Spekulationen. Als Edukte der Biosynthese wurden Dihydroxyphenylalanin<sup>[31]</sup> und Shikimisäure<sup>[32]</sup> sowie Acetyl-CoA<sup>[33]</sup> diskutiert. Wenkert<sup>[34]</sup> und Thomas<sup>[35]</sup> schlugen erstmals ein cyclopentanoides Monoterpren als Vorstufe vor. Battersby et al.<sup>[36]</sup> und Arigoni et al.<sup>[37]</sup> konnten dann als Zwischenstufe der Indolalkaloid-Biosynthese das Iridoidglykosid Loganin **12** nachweisen; anschließend erkannten Battersby et al.<sup>[38]</sup> als unmittelbare, nicht stickstoffhaltige Vorstufe das Secoiridoid Secologanin **8**. Loganin **12** und Secologanin **8** entstehen im pflanzlichen Organismus aus Geraniol **21a** oder Nerol **21b**, die wiederum aus zwei Molekülen Mevalonsäure **20** aufgebaut werden<sup>[39]</sup>. Zur Bildung des Cyclopentanrings ist es erforderlich, daß C-7 in **21a** oder **21b** in ein elektrophiles Zentrum umgewandelt wird. Spezifische Oxidation mit einer Sauerstoff-, NADPH- und Cytochrom-P<sub>450</sub>-abhängigen Monooxygenase ergibt 10-Hydroxygeraniol **22a** bzw. 10-Hydroxynerol **22b**<sup>[40, 41]</sup>, anschließend findet die Umwandlung in die Hydroxyaldehyde **24** und danach in die Dialdehyde **23** statt<sup>[42]</sup>. Ein alternativer Weg könnte über die Aldehyde **25** führen. Verfütterungsversuche mit den markierten Verbindungen [<sup>1</sup>H]23 und [<sup>1</sup>H]25 an *Catharanthus roseus* G Don ergaben jedoch ähnliche Einbauquoten in Loganin **12** und Secologanin **8**, so daß eine Entscheidung nicht möglich ist<sup>[42]</sup>.



Zur Synthese<sup>[42]</sup> der markierten Verbindungen kann Central **26** (Gemisch aus 64% Geranal und 36% Neral) mit Selendioxid im Überschuß zu den Dialdehyden **23** und mit Selendioxid im Unterschuß zu den Hydroxyaldehyden **25** oxidiert werden. Selektive Reduktion von **23** mit [<sup>3</sup>H]Kaliumtetrhydridoborat ergibt die markierten Hydroxyaldehyde [<sup>3</sup>H]**24**, die sich zu [<sup>3</sup>H]**23** oxidieren lassen. Zur Synthese der markierten Hydroxyaldehyde [<sup>3</sup>H]**25** werden die Hydroxyaldehyde **25** acetyliert und mit [<sup>3</sup>H]Kaliumtetrhydridoborat zu **27** reduziert. Oxidation und nachfolgende Solvolyse ergeben [<sup>3</sup>H]**25**.



Die Dialdehyde **23** können zum Iridodial **14a/b** cyclisieren (Schema 2). Diese Verbindung ist durch die sorgfältigen Arbeiten von Inouye<sup>[39c]</sup> als Vorstufe zahlreicher Iridoide mit einer Methylgruppe an C-4 erkannt worden. Die Biosynthese von Loganin **12** und Secologanin **8** in *Catharanthus roseus* G Don ergaben jedoch ähnliche Einbauquoten in Loganin **12** und Secologanin **8**, so daß eine Entscheidung nicht möglich ist<sup>[42]</sup>.

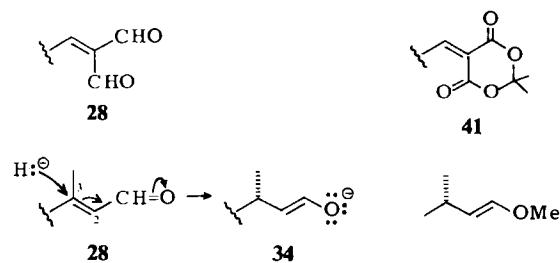


Schema 2. Bildung des Cyclopenta[c]pyran-Systems (Iriden-Gerüst) bei der Biosynthese der Iridoide.

*ranthus roseus* G Don verläuft jedoch nicht über **14a/b**<sup>[43]</sup>, sondern vermutlich über den acyclischen Trialdehyd **28**<sup>[40a]</sup>, das Iridotrial **29a/b**, dessen Glykosid **30** sowie Desoxyloganin **31**<sup>[44]</sup>. Möglicherweise ist Desoxyloganinsäure **32** die eigentliche Vorstufe, die zuerst an C-7 hydroxyliert und dann durch Bildung des Methylesters in Loganin **12** umgewandelt wird<sup>[44b]</sup>. Die Bildung der Ester auf der Stufe von Loganin **12** und Secologanin **8** (dies gilt nicht für **32**) scheint reversibel zu sein, da die **12** und **8** entsprechenden Säuren ebenfalls als Pflanzeninhaltsstoffe vorkommen. Im Gegensatz zur Synthese von **12** und **8** können andere Verbindungen mit einer Methoxycarbonylgruppe an C-4, z. B. Lamiid **33**, in Pflanzen wie der Taubnessel über einen oxidativen Prozeß aus dem Iridodial **14a/b** gebildet werden<sup>[39a]</sup>.

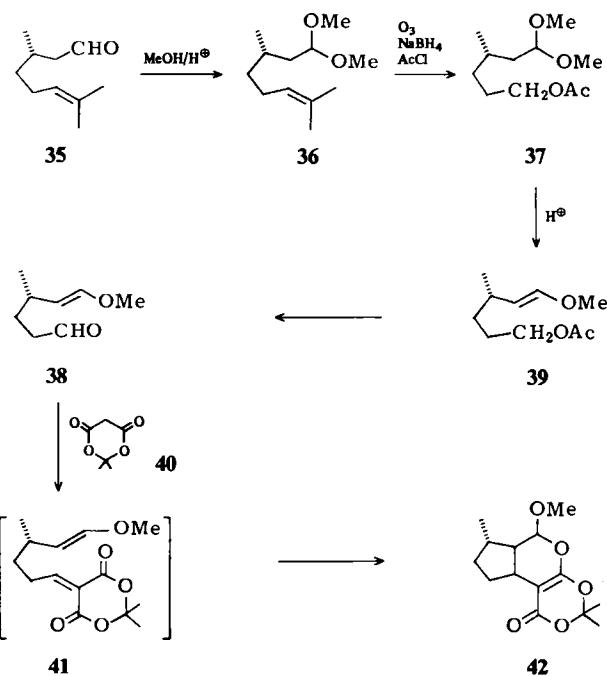
Die Notwendigkeit, das Iridotrial **29a/b** als Zwischenstufe der Biosynthese von Loganin **12** und Secologanin **8** anzunehmen, ergibt sich aus dem Befund, daß C-3 und C-11 von **12** während der in-vivo-Umwandlung äquivalent gewesen sein müssen. So findet man nach Verfütterung eines spezifisch an C-9 markierten Geraniols **21a** die Markierung jeweils zur Hälfte in den Positionen C-3 und C-11 in Loganin **12**<sup>[39,44b]</sup>.

Bei der Cyclisierung des (zur Verfütterung bisher nicht verwendeten) Trialdehyds **28** wird eine reduktive Michael-Addition formuliert. Wir haben versucht, eine derartige Cyclisierung an der Verbindung **41** in vitro nachzu vollziehen<sup>[45]</sup>. Hierbei wurde anstelle von **28** mit der sehr instabilen Alkylenmalondialdehyd-Teilstruktur eine Alkylen-meldrumsäure verwendet. Als Äquivalent für das Enolat **34**, das bei der Hydridaddition an die Doppelbindung zwischen C-2 und C-3 erwartet wurde, diente eine Enoletherfunktion.



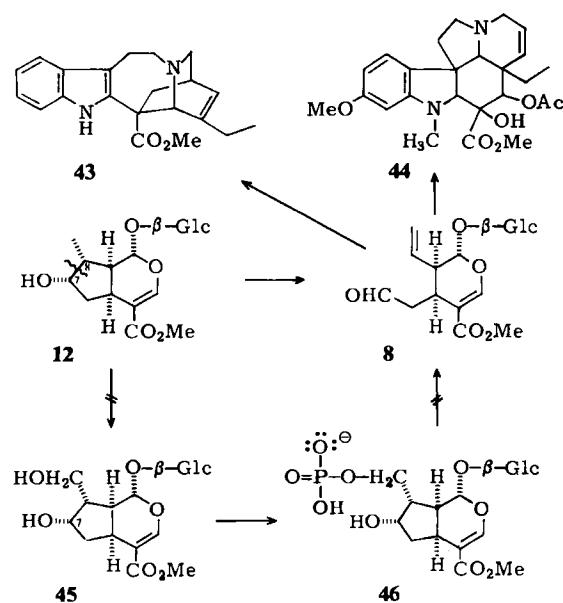
Zur Synthese von **41** wird der Aldehyd **38** benötigt<sup>[45b]</sup>. Dieser kann in wenigen Stufen aus enantiomerenreinem (*S*)-Citronellal **35** hergestellt werden. Acetalisierung von **35** zu **36** mit nachfolgender Ozonolyse, reduktiver Aufarbeitung und Acetylierung ergibt **37**. Die säurekatalysierte Eliminierung zum Enolether **39** (hierbei wird ein ca. 1 : 1-Gemisch der *E/Z*-Isomere erhalten, das durch Destillation getrennt werden kann) mit anschließender Solvolyse der Esterfunktion und Oxidation der primären Hydroxygruppe ergibt den Aldehyd **38**. Bei der Kondensation von **38** mit Meldrumsäure **40** erhält man in wenigen Minuten die 5-Alkylen-4,6-dicarbonyl-Verbindung **41**. Diese läßt sich jedoch nicht isolieren, da sie sofort nach Art einer intramolekularen Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf<sup>[46]</sup> zum Iridoid-Derivat **42** cyclisiert.

Die beschriebene Reaktionsfolge eröffnet einen neuartigen synthetischen Zugang zu den Iridoiden und zeigt au-



Berdem, daß die von Arigoni et al.<sup>[40a]</sup> postulierte Cyclisierung einer Tricarbonylverbindung zum Cyclopenta[c]pyran-Gerüst in vitro nachvollziehbar ist.

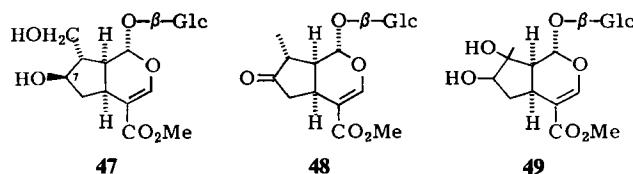
Bei der Bildung von Secologanin **8** aus Loganin **12** wird der Methylcyclopentanring unter Bildung eines  $\delta,\epsilon$ -unge-sättigten Aldehyds gespalten. Der genaue Mechanismus dieser Reaktion sowie die beteiligten Enzyme sind bisher nicht bekannt. Battersby<sup>[47]</sup> hatte Hydroxyloganin **45** als Zwischenstufe vorgeschlagen, dessen Monophosphat **46** heterolytisch zu Secologanin **8** fragmentieren könnte. Wir haben Hydroxyloganin **45** und 7-Epihydroxyloganin **47** erstmalig totalsynthetisch hergestellt<sup>[48]</sup>. Die Applikation von  $[CO_2^{14}CH_3, 7\text{-}^3H]45$  und  $[CO_2^{14}CH_3]47$  an *Catharanthus roseus* G Don führte jedoch nur zu einer sehr geringen absoluten Einbauquote in die in vivo aus Secologanin **8** gebildeten Indol-Alkaloide Catharanthin **43** (<0.02%) und Vindolin **44** (<0.01%), während  $[CO_2^{14}CH_3]Loganin\ 12$



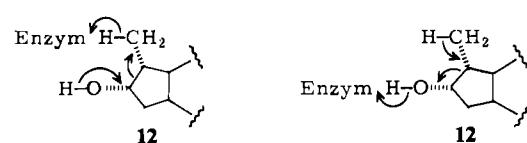
unter gleichen Bedingungen zu einer mehr als zehnfach höheren Einbauquote führt<sup>[49]</sup>. Man kann daher annehmen, daß Hydroxyloganin 45 und Epihydroxyloganin 47 keine Zwischenstufen der Umwandlung von Loganin 12 in Secologanin 8 sind. Der Einwand, daß Hydroxyloganin 45 nicht an den Ort der Secologanin-Biosynthese transportiert wird, erscheint abwegig, da das chemisch ähnliche Loganin 12 vom pflanzlichen Organismus verwertet werden kann. Ebenfalls wenig wahrscheinlich ist es, daß Bildung und Spaltung von Hydroxyloganin 45 an einem Multienzymkomplex stattfinden und freies 45 demnach von den Pflanzen nicht in Secologanin 8 umgewandelt werden kann. Hydroxyloganin 45 ist vermutlich auch kein natürliches Iridoid. Isolierungsversuche aus *Menyanthes trifoliata* – einer Pflanze, die zahlreiche Iridoide und Secoiridoide enthält – ergeben einen Gehalt an 45, der unter 0.0001% (Nachweisgrenze) liegt<sup>[49]</sup>.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch *Inouye et al.*<sup>[50]</sup>, die kürzlich Hydroxyloganin 45 und Epihydroxyloganin 47 durch Umwandlung aus dem Iridoid Geniposid hergestellt und diese Verbindungen nach Markierung an *Lonicera morrowii* und *Adina pululifera* appliziert haben.

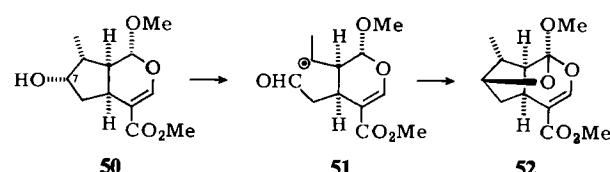
Wie Verfütterungs-Experimente mit an C-7 und C-8 [<sup>3</sup>H]-markiertem Loganin 12 ergaben – die Markierungen bleiben bei der Umwandlung in Secologanin 8 erhalten – können auch mögliche Zwischenstufen wie Dehydrologanin 48, das Diol-Derivat 49 und andere an C-7 oder/und C-8 sp<sup>2</sup>-hybridisierte oder disubstituierte Loganin-Derivate ausgeschlossen werden<sup>[39c]</sup>.



Man muß daher annehmen, daß die Spaltung des Cyclopentanringes in Loganin 12 direkt über einen oxidativen radikalischen oder ionischen Prozeß verläuft.



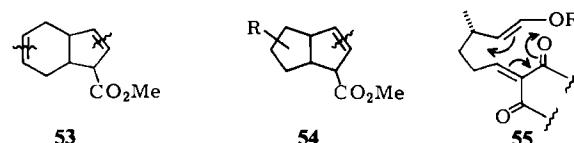
Als mögliche Modellreaktion ist die Umsetzung des Loganinaglucon-1-O-methylethers 50 mit Bleitetraacetat anzusehen, bei der der Tricyclus 52 entsteht. Als Zwischenstufe wird das offenkettige Radikal 51 formuliert, da bei der Oxidation eine Umkehr der Konfiguration an C-7 stattfindet<sup>[51]</sup>.



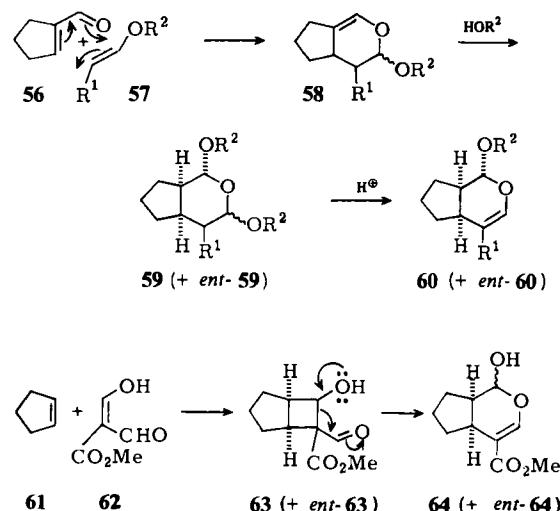
#### 4. Synthese von Iridoiden; Herstellung von Hydroxyloganin und 7-Epihydroxyloganin

Zum Aufbau des Cyclopenta[c]pyran-Gerüstes (Iridan-Gerüstes) der Iridoide gibt es mehrere Methoden<sup>[52]</sup>. Die wichtigsten sind:

- 1) die erstmals von Büchi et al. bei der Synthese von Genipin angewendete zweifache Spaltung und Cyclisierung von Bicyclononadien-Derivaten 53<sup>[53]</sup>,
- 2) die Spaltung und Cyclisierung von Bicycloocten-Derivaten 54<sup>[54]</sup>,
- 3) die intramolekulare Diels-Alder-Reaktion von Verbindungen des Typs 55<sup>[45]</sup>,



- 4) die intermolekulare Diels-Alder-Reaktion von Cyclopentencarbaldehyden 56 und Enolthern 57 zu 58 und nachfolgende Verschiebung der Doppelbindung durch eine Additions-Eliminierungs-Sequenz (58 → 59 → 60)<sup>[55]</sup>,
- 5) die photochemische Cycloaddition<sup>[56]</sup> von Cyclopenten 61 an eine Tricarbonylverbindung 62. Als Zwischenstufe kann ein Cyclobutan-Derivat 63 formuliert werden, das in einer Retroaldol-Reaktion gespalten wird und dann zum Dihydropyran-System 64 recycelt wird<sup>[57, 48]</sup>.

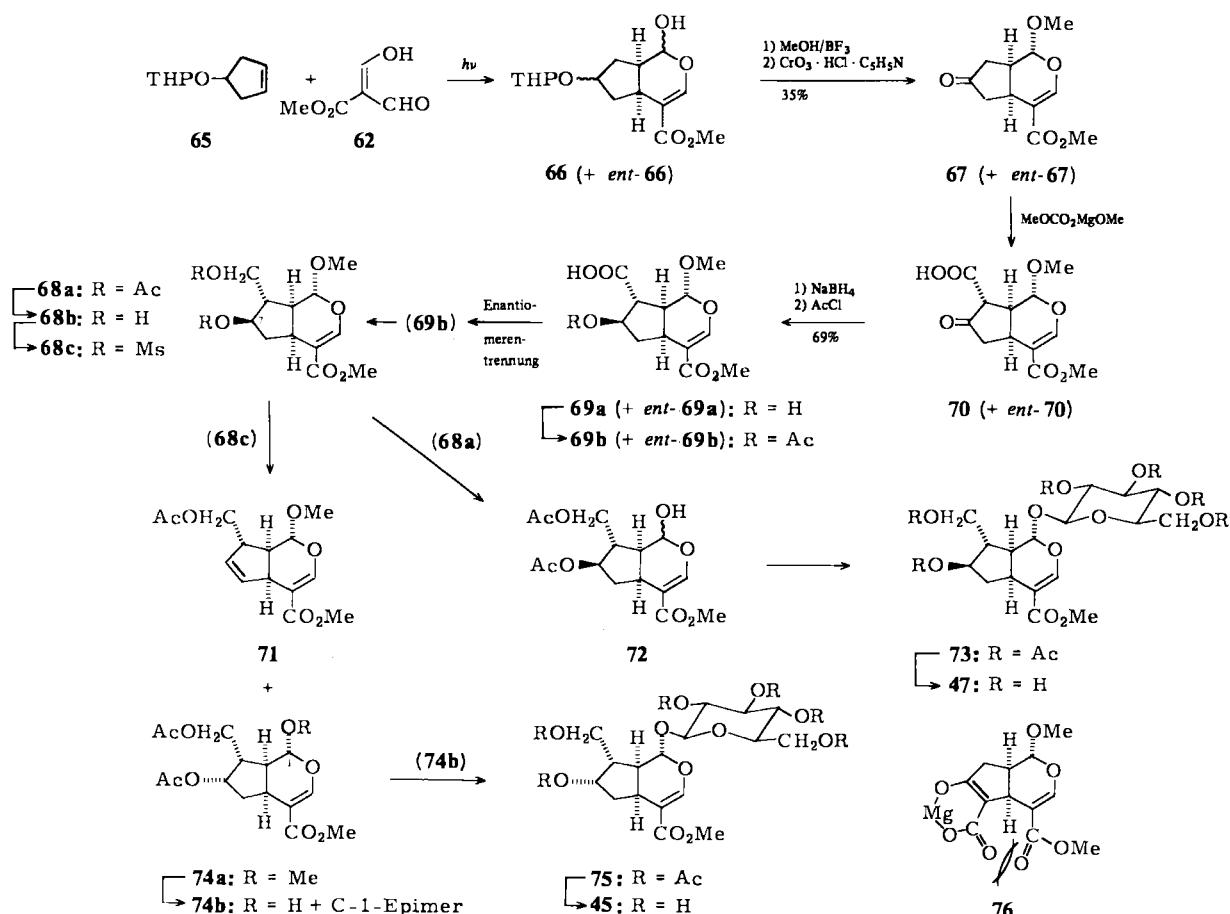


Für die Synthese von Hydroxyloganin 45<sup>[48]</sup> und 7-Epihydroxyloganin 47<sup>[49]</sup> wurde das Verfahren der photochemischen Cyclisierung angewendet (Schema 3). Bestrahlung von 3-Cyclopentenyl-tetrahydropyranylether 65 mit Diformyllessigsäuremethylester 62 ergibt 66 mit Iridoidgerüst. Bei der Umsetzung mit Methanol in Gegenwart von Bor trifluorid bildet sich eine Methoxygruppe an C-1, und die sekundäre Hydroxyfunktion wird freigesetzt. Nachfolgende Oxidation ergibt das Keton 67, das auch als Zwischenstufe bei der Synthese von Loganin 12<sup>[57a]</sup> verwendet wird.

worden ist. Die fehlende C<sub>1</sub>-Einheit wird mit Methylmagnesiumcarbonat<sup>[58]</sup> als Carboxygruppe anstelle einer Hydroxymethylgruppe eingeführt, damit im weiteren Verlauf der Synthese eine Enantiomerentrennung möglich wird. Dadurch lässt sich die Bildung von Diastereomeren bei der Glykosidierung vermeiden. Die Reaktion liefert regioselektiv ausschließlich die sehr empfindliche Ketosäure 70, die ohne Isolierung mit Natriumtetrahydridoborat stereoselektiv zur Hydroxsäure 69a reduziert wird. Acetylierung ergibt mit 69% Ausbeute (bezogen auf 67) die Acetoxykarbonsäure 69b als einziges Produkt, die mit den enantiomerenreinen 1-Phenylethylaminen einfach und na-

zulässt. Eine Nachbargruppenbeteiligung der Carboxygruppe hätte den gleichen Effekt.

Reduktion der Carboxygruppe im (enantiomerenreinen) 69b mit Diboran führt nach Acetylierung zum Diacetat 68a, das durch säurekatalysierte Umsetzung mit Essigsäure/Perchlorsäure/Wasser das Halbacetal 72 bildet. Glykosidierung von 72 mit 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-β-D-glucosid in Gegenwart von Bortrifluorid-Ether führt mit schlechten Ausbeuten zum 7-Epihydroxyloganin-hexaacetat 73, das sich mit Bariumhydroxid in Methanol zu 7-Epihydroxyloganin 47 solvolyseren lässt (zum Problem der Glykosidierung von Iridoidaglykonen siehe Abschnitt 9).



Schema 3. Synthese von Hydroxyloganin 45 und 7-Epihydroxyloganin 47. THP = Tetrahydropyran-yl. Entsteht außer der abgebildeten Verbindung noch deren Enantiomer, so ist dies durch den Zusatz „+ ent-“ vor der Formelnummer kenntlich gemacht.

hezu quantitativ in die Enantiomere gespalten werden kann.

Die hohe Selektivität bei der vermutlich thermodynamisch kontrollierten Carboxylierung 67 → 70 beruht wahrscheinlich darauf, daß im regiosomeren Magnesiumsalz 76 eine Destabilisierung durch sterische Wechselwirkung auftritt<sup>[59]</sup>. Eine „nichtklassische“ elektronische Wechselwirkung, die 76 oder das aus 67 primär gebildete 6-En-7-olat destabilisiert, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Die Selektivität bei der Reduktion ist auf die gewinkelte Form des Moleküls zurückzuführen, die einen Angriff des Hydrierungsmittels nur von der konvexen Seite

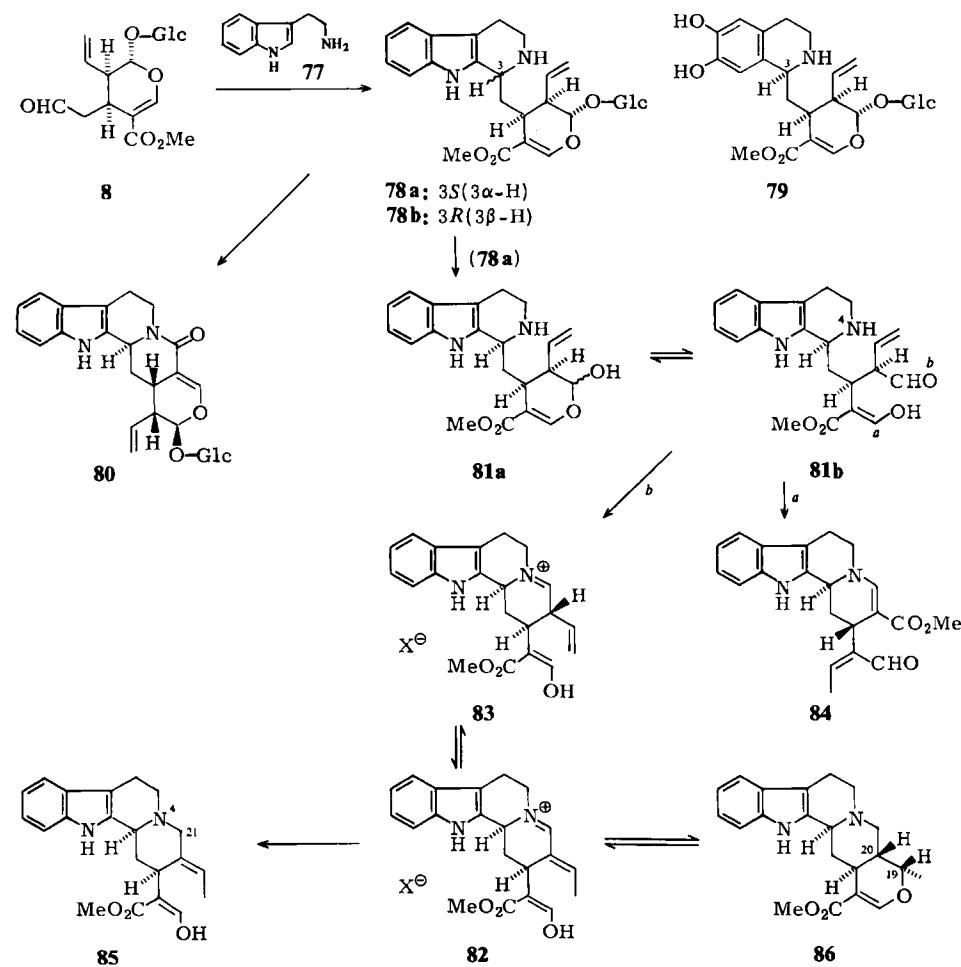
Zur Synthese von Hydroxyloganin 45 aus 68a war es erforderlich, an C-7 eine Epimerisierung durchzuführen. Dies gelingt durch nucleophile Substitution des aus dem Diol 68b erhältlichen Bismethansulfonats 68c mit Tetraethylammoniumacetat nach einem S<sub>N</sub>2-Mechanismus. Das Diacetat 74a hat an allen Chiralitätszentren die gleiche Konfiguration wie Loganin 12. Als Nebenprodukt erhält man bei der Reaktion das Olefin 71. Die Spaltung des Acetals 74a zu 74b, die Glykosidierung zu 75 und die Solvolyse zu 45 gelingen wie bei der Synthese von Epihydroxyloganin 47.

Zur Markierung von 45 und 47 mit Tritium bzw. Koh-

lenstoff-14 kann die Ketosäure **70** mit [<sup>3</sup>H]Natriumtetrahydridoborat reduziert bzw. können die aus **45** und **47** durch Hydrolyse erhältlichen Carbonsäuren mit [<sup>14</sup>C]Diazomethan verestert werden.

## 5. Biosynthese der monoterpenoiden Indol-Alkaloide

In der Biosynthese der monoterpenoiden Indol-Alkaloide<sup>[4, 60]</sup> kondensiert Secologanin **8** mit Tryptamin **77** zu Strictosidin **78a**, der ersten stickstoffhaltigen Vorstufe dieser Verbindungsklasse. Strictosidin **78a** ist auch Zwischenstufe bei der Biosynthese der Cinchona- (z. B. Chinin **5**) und Pyrrolochinolin-Alkaloide (z. B. Camptothecin **7**). Die Ipecacuanha-Alkaloide (z. B. Emetin **6**) werden dagegen über das Desacetylisoipicosid **79** aufgebaut, das aus Secologanin **8** und Dopamin [4-(2-Aminoethyl)brenzcatechin] entsteht<sup>[61]</sup> (Schema 4).



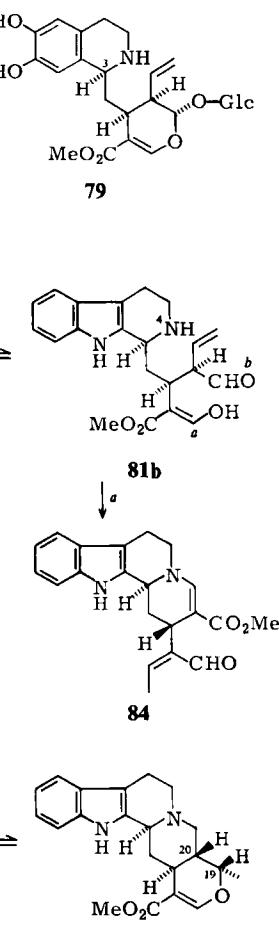
Schema 4. Biosynthese monoterpenoider Indol-Alkaloide aus Secologanin **8**.

Als spezifisches Enzym für die Reaktion von Secologanin **8** mit Tryptamin **77** zu **78a** konnte Strictosidin-Synthase aus Zellkulturen von *Catharanthus roseus* G Don isoliert werden. (Tryptophan wird von diesem Enzym nicht umgesetzt)<sup>[62]</sup>. Bei nichtenzymatischer Umsetzung von **8** und **77** erhält man ein ca. 1 : 1-Gemisch von Strictosidin **78a** und dem Epimer Vincosid **78b**, das keine Vorstufe der monoterpenoiden Indol-Alkaloide ist.

Im weiteren Verlauf der Biosynthese kann die glykosidische Bindung von **78a** enzymatisch gespalten werden<sup>[63]</sup>.

Dabei wird das Aglykon **81a** freigesetzt, das mit dem Dialdehyd **81b** im Gleichgewicht steht. Beide Verbindungen konnten bisher als Zwischenstufen nicht nachgewiesen werden, da sie sofort weiterreagieren<sup>[64]</sup>. Prinzipiell kann sich hierbei die enolierte Formylgruppe *a* mit N-4 umsetzen, so daß sich unter Verschiebung der Doppelbindung Vallesiachotamin **84** bildet, oder die Formylgruppe *b* reagiert mit N-4, so daß über einen  $\alpha$ -Aminoalkohol das Ammoniumsalz **83** erhalten wird. Dessen Isomerisierung führt zum 4,21-Dehydrogeissoschizin **82**, aus dem durch Hydrierung der CN-Doppelbindung Geissoschizin **85** entsteht. **82** kann aber auch durch intramolekulare nucleophile 1,4-Addition der Enolfunktion an das  $\alpha, \beta$ -ungesättigte Heterodien-System mit nachfolgender Hydrierung in Ajmalicin **86** oder dessen C-19/20-Konfigurationsisomere umgewandelt werden.

Strictosidin **78a** hat jedoch noch weitere Reaktionsmöglichkeiten. So kann es vor Spaltung der glykosidischen



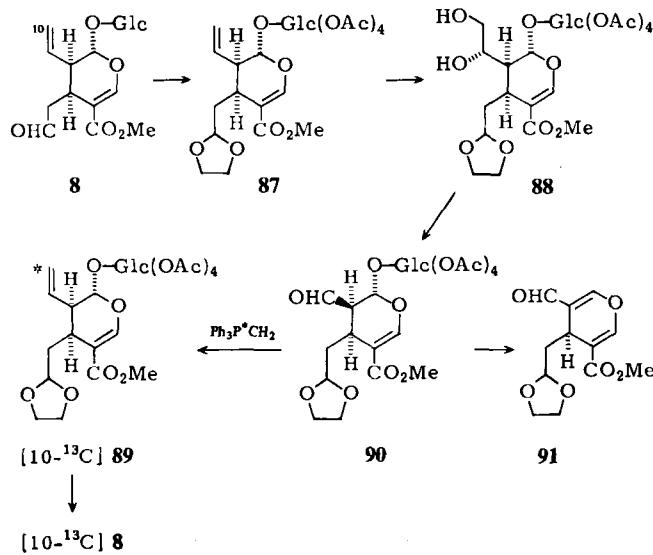
Bindung zuerst Strictosidinlactam **80** bilden, das als Vorstufe der Pyrrolochinolin-Alkaloide, z. B. des Camptothecins **7**, dient<sup>[18]</sup>. Diese Vielfalt der Umwandlungsmöglichkeiten erklärt die große Zahl der so unterschiedlichen monoterpenoiden Indol-Alkaloide. Durch Verwendung von Zellkulturen, zellsfreien Enzymsystemen sowie isolierten Enzymen konnten wesentliche Reaktionsschritte der Biogenese aufgeklärt werden<sup>[65, 60]</sup>. Es fehlt jedoch der direkte Nachweis der aufgrund ihrer Reaktivität nicht isolierbaren Zwischenverbindungen. Ebenso herrscht Unklarheit dar-

über, ob einige bei den enzymatischen Umsetzungen isolierte Substanzen direkte Zwischenstufen sind oder nur in einem nebengeordneten Gleichgewicht gebildet werden.

## 6. Synthese von [ $10^{-13}\text{C}$ ]Secologanin aus natürlichem Secologanin

Für die Biosynthese-Untersuchungen wurden bisher fast ausschließlich radioaktiv markierte Vorstufen verwendet. Bei diesem Verfahren ist es grundsätzlich nicht möglich, die Umwandlungsschritte direkt zu verfolgen. Bei Verwendung von  $^{13}\text{C}$ -markierten Vorstufen kann dagegen der sukzessive Ablauf der Reaktionsschritte NMR-spektroskopisch beobachtet und kinetisch ausgewertet werden. Wir haben deshalb ein  $^{13}\text{C}$ -markiertes Secologanin **8**<sup>[66a]</sup> synthetisiert, das entweder direkt oder nach Umwandlung in  $^{13}\text{C}$ -markiertes Strictosidin **78a** für die Biogenese-Untersuchungen verwendet werden kann. Als Markierungsposition wurde C-10 gewählt, da sich die Hybridisierung und die chemische Umgebung dieses C-Atoms bei der enzymatischen Umwandlung ändern, so daß eine Identifizierung der Zwischenstufen möglich sein sollte.

C-10 ließ sich durch Spaltung der endständigen Doppelbindung und nachfolgende Wittig-Reaktion markieren (Schema 5). Hierzu wird aus *Symporicarpus rivularis* isoliertes Secologanin **8**<sup>[66b]</sup> acetalisiert und danach zum peracetylierten Acetal **87** umgesetzt. Oxidation von **87** mit äquimolaren Mengen Osmiumtetraoxid liefert stereoselektiv das Diol **88**. Zusätzlich werden 30% Tetraacetylglucose isoliert. Dies deutet darauf hin, daß auch ein oxidativer Abbau des Dihydropyranringes stattfindet<sup>[67]</sup>.



Schema 5. Synthese von [ $10^{-13}\text{C}$ ]Secologanin [ $10^{-13}\text{C}$ ]8.

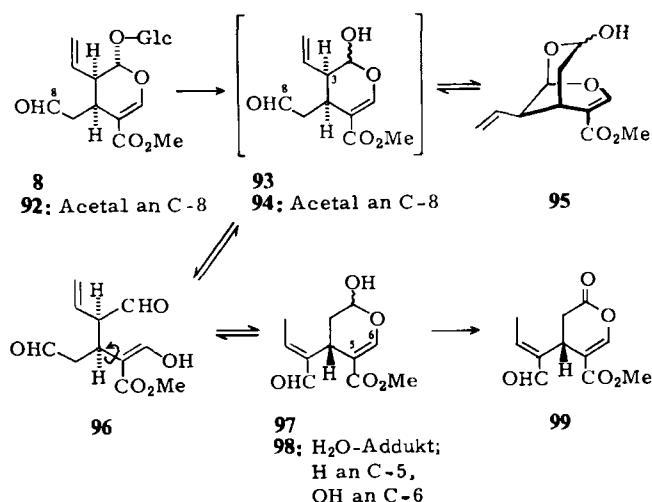
Oxidative Spaltung von **88** mit Bleitetraacetat ergibt mit sehr guter Ausbeute den Aldehyd **90**, der sehr leicht Tetraacetylglucose abspaltet und das Pyran **91** bildet. Diese Eliminierung ist auch der Grund dafür, daß bei der Wittig-Reaktion mit einem  $^{13}\text{C}$ -Methanid das  $^{13}\text{C}$ -markierte Secologanin-Derivat [ $10^{-13}\text{C}$ ]**89** nur zu 25% erhalten werden kann. Aus **89** läßt sich durch Solvolyse und Acetalspaltung das markierte Secologanin [ $10^{-13}\text{C}$ ]**8** gewinnen. Zur Zeit wird die enzymatische Glykosidspaltung von [ $^{13}\text{C}$ ]Secolo-

ganin und [ $^{13}\text{C}$ ]Strictosidin NMR-spektroskopisch untersucht.

## 7. Enzymatische Glykosidspaltung von Secologanin und biomimetische Synthese von Elenolid

Die Produkte der enzymatischen Glykolyse von Secologanin **8** wurden bereits aufgeklärt<sup>[68]</sup>. **8** reagiert bei pH 5.2 mit  $\beta$ -Glucosidase (aus Mandeln, 1 Gewichtsäquivalent) in wenigen Minuten zum [3.3.1]Bicyclus **95**. Das primär erwartete Aglykon **93** konnte hierbei nicht nachgewiesen werden. Bei der Glykosidspaltung des Secologanin-Derivats **92** erhält man dagegen mit guten Ausbeuten das Aglykon **94**<sup>[69a]</sup>. Verbindungen dieses Typs können sehr leicht an C-3 isomerisieren<sup>[69]</sup>; dies ist bei vielen biomimetischen Umsetzungen von Secologanin und Dihydrosecologanin nicht ausreichend berücksichtigt worden.

Der aus **8** gebildete Bicyclus **95** wandelt sich unter den Bedingungen der Glykosidspaltung langsam in die epimeren Halbacetale **97** um, die vermutlich über das Aglykon **93** und den offenkettigen Dialdehyd **96** entstehen.



**95** läßt sich mit Silberperchlorat in guten Ausbeuten zu **97** umsetzen. Man erhält hierbei zusätzlich das Bis-Halbacetal **98**, das nahezu quantitativ zu **97** dehydratisiert werden kann<sup>[69a]</sup>.

Es ist anzunehmen, daß auch im biologischen System derartige Umwandlungen stattfinden. So hat Elenolid **99**, das aus *Olea europaea* L. isoliert wurde, eine vergleichbare Struktur<sup>[70]</sup>.

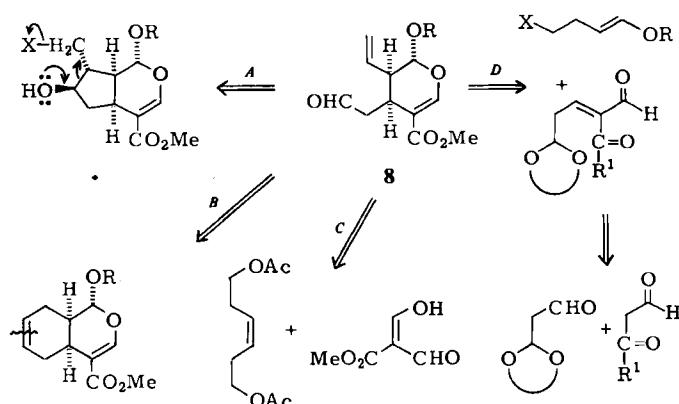
Diese Befunde zeichneten eine einfache, stereoselektiv verlaufende biomimetische Synthese von Elenolid **99** vor, durch die gleichzeitig die relative und absolute Konfiguration dieser Verbindung bewiesen werden konnte. Oxidation von **97** mit Pyridiniumchlorochromat in Gegenwart von Natriumacetat führt mit 80% zu **99**<sup>[71]</sup>.

## 8. Totalsynthesen von Secoiridoiden: Secologanin und Sarracenin; biomimetische Synthese von Bakankosin

Secologanin **8** ist neben seiner Bedeutung für die Biosynthese von Alkaloiden auch als Edukt für die Synthese

pharmakologisch interessanter Verbindungen von großem Wert. Es kann aus Blättern und jungen Trieben von *Lonicera tatarica* und *Lonicera morrowii* mit ungefähr 1.5% Ausbeute (bezogen auf das Frischgewicht) isoliert werden. Als gut zugängliche Quelle haben sich auch die Beeren von *Symporicarpus rivularis* erwiesen, da deren Extraktion einfacher ist und zu einem reineren Produkt führt<sup>[66b]</sup>. Die Konzentration an Secologanin 8 in den stark wasserhaltigen Beeren beträgt allerdings nur ca. 0.3% (bezogen auf das Frischgewicht).

Die Isolierung von 8 aus Pflanzenmaterialien ist jedoch generell langwierig und arbeitsaufwendig und für die Bereitstellung größerer Mengen nicht geeignet. Daher ist eine Totalsynthese von Secologanin 8 und insbesondere seinen Derivaten wünschenswert. Diese können dann in biomimetischen Synthesen mit Aminen und Aminosäuren zu pharmakologisch interessanten Verbindungen umgesetzt werden<sup>[72]</sup>. Mögliche Retrosynthesen von Secologanin sind in Schema 6 wiedergegeben.



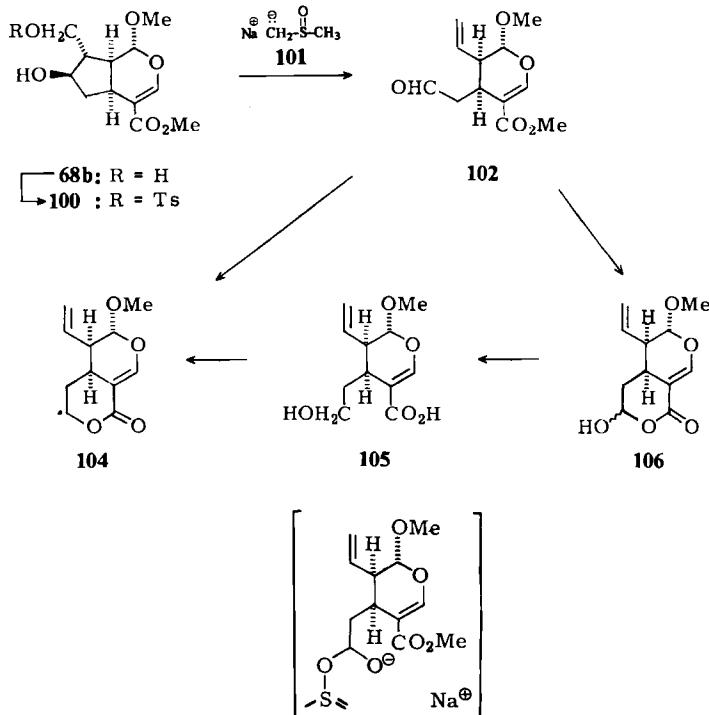
Schema 6. Mögliche Retrosynthesen von Secologanin 8. A–D siehe Text.

Secologanin 8 ist ein hochfunktionalisiertes Molekül mit einer freien Aldehydgruppe und zwei weiteren Aldehydgruppen, die als glykosidisches Acetal und als Enol-ether blockiert sind. Zusätzlich enthält es eine Esterfunktion und eine Vinylgruppe. Neben der Polyfunktionalität des Moleküls ist für die Synthese auch die thermodynamisch instabilere *cis*-Anordnung der Alkylseitenketten am Dihydropyranring problematisch.

Bei der ersten Synthese des Secologanin-Systems<sup>[73]</sup> ging man daher in Anlehnung an die Biosynthese von einem *cis*-verknüpften Cyclopenta[*c*]pyran-System aus (Schema 6: A). Die Bildung der empfindlichen  $\delta,\epsilon$ -ungesättigten Aldehydgruppe in 8 gelang im letzten Schritt durch heterolytische Fragmentierung<sup>[74]</sup>.

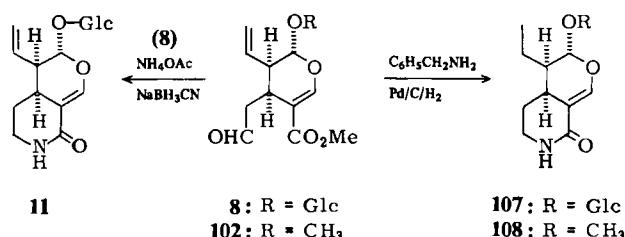
Hierzu wurde das Diol 68b (siehe Abschnitt 4) in das Monotosylat 100 umgewandelt, das von der starken Base Natrium-methylsulfinylmethanid 101 in wenigen Sekunden mit 67% Ausbeute zum Secologanin-Derivat 102 gespalten wird. Bei längerer Reaktion und einem Überschuss an Base 101 entsteht zusätzlich das Lactol 106, dessen Bildung über eine Esterspaltung durch nucleophile Substitution erklärt werden kann. Möglicherweise bildet sich 106 auch über eine Zwischenstufe vom Typ 103.

Die Umsetzung von 102 mit Natriumtetrahydridoborat führt zum Swerosidaglykon-*O*-methylether 104. Bei der Reduktion des Lactols 106 entsteht primär die Hydroxy-



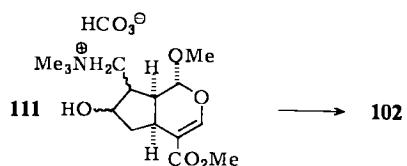
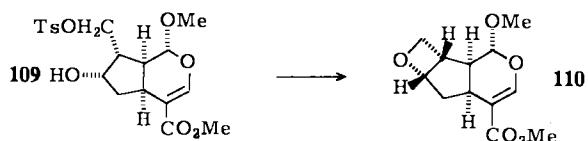
carbonsäure 105, die beim Erhitzen unter Wasserabspaltung zu 104 cyclisiert.

Wird 102 mit Benzylamin reduktiv aminiert (Palladium/Kohlenstoff, Wasserstoff), so erhält man in einer Stufe das Bakankosin-Derivat 108. In gleicher Weise kann Secologanin 8 nahezu quantitativ in das Dihydrobakankosin 107 umgewandelt werden. Unter Erhaltung der vinylichen Doppelbindung lässt sich aus 8 mit Natriumcyano-trihydridoborat in Gegenwart von Ammoniumacetat – allerdings mit schlechten Ausbeuten – das Alkaloid Bakankosin 11 herstellen<sup>[75]</sup>. Hierdurch konnte die relative und absolute Konfiguration von 11 bewiesen werden.



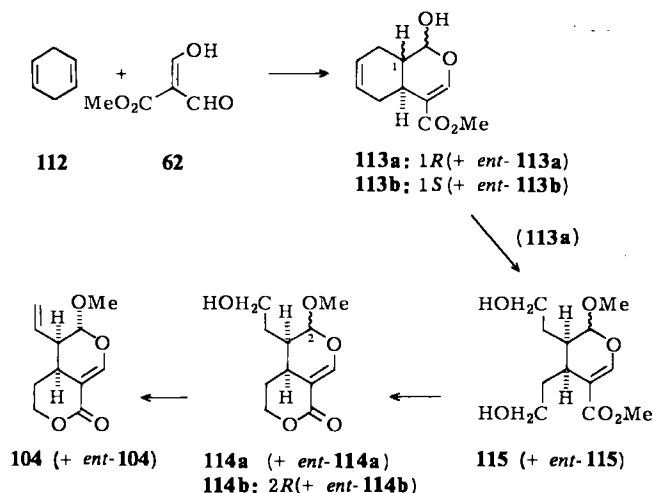
Die Secologanin-, Swerosid- und Bakankosin-Derivate können enantiomerenrein in beiden enantiomeren Formen synthetisiert werden, da außer dem Edukt 68b auch dessen Enantiomer *ent*-68b zugänglich ist.

Im Gegensatz zu 100 reagiert das Monotosylat 109, das an allen Chiralitätszentren die relative Konfiguration von Loganin 12 hat, mit starken Basen nicht zu einem Fragmentierungsprodukt, sondern quantitativ durch intramolekulare nucleophile Substitution zum Oxetan 110<sup>[73]</sup>. Das Verhalten von 109 kann als zusätzlicher Hinweis gegen das Auftreten von Hydroxyloganin 45 als Zwischenstufe bei der Bildung von Secologanin 8 aus Loganin 12 gewertet werden. Eine Erklärung für die unterschiedliche Reaktivität von 100 und 109 ergibt sich aus den Arbeiten von Hoffmann, Gleiter und Stohrer<sup>[76]</sup>.



Eine neuartige Fragmentierung des Cyclopenta[c]pyran-Gerüstes wird bei der Kurzzeit-Pyrolyse der  $\gamma$ -Hydroxyammoniumverbindung 111 bei 350°C zu 102 beobachtet<sup>[77]</sup>. 111 lässt sich aus dem Keton 67 über eine Mannich-Reaktion<sup>[78]</sup> herstellen.

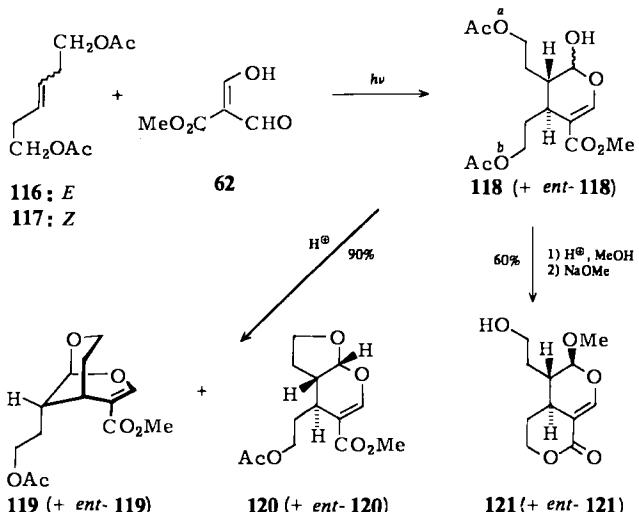
Ein der Synthese von 102 aus 68b vergleichbares Konzept liegt der Herstellung von 102 aus dem Oxabicyclodecadien-System 113a zugrunde<sup>[79]</sup>, nur ist 113a leichter erhältlich als 68b (Schema 6: B). 113a lässt sich in einfacher Weise durch photochemische Cycloaddition von 1,4-Cyclohexadien 112 mit Diformylsuccinylmethylester 62 gewinnen. Während jedoch beim Aufbau des Cyclopenta[c]pyran-Gerüstes in 68b aus Cyclopenten-Derivaten und 62 ausschließlich die *cis*-verknüpften Produkte gebildet werden, entstehen bei dieser Reaktion auch die *trans*-Isomere 113b, die abgetrennt werden können. Nach Acetalisierung von 113a an C-2 wird die Cyclohexen-Doppelbindung selektiv mit 72% Ausbeute durch Ozonolyse bei -70°C zum instabilen Dialdehyd gespalten, der sich mit Natriumtetrahydridoborat zum Diol 115 reduziert. Die hohe Selektivität dieser Reaktion ist bemerkenswert, da eine gezielte Ozonolyse der Vinylgruppe in Secologanin 8 ohne Zerstörung des Dihydropyranringes nicht oder nur mit geringen Ausbeuten möglich ist. Eine Spaltung des Cyclohexen-Systems in 113a zu 115 gelingt auch – allerdings mit schlechteren Ausbeuten – durch *cis*-Hydroxylierung mit Osmiumtetroxid und nachfolgende Spaltung mit Periodat. Hydrolyse von 115 zur Hydroxysäure und Cyclisierung durch Wasserabspaltung ergeben die Hydroxylactone



114a. Das durch Chromatographie rein erhältliche racemische (2R)-Lacton 114b kann über ein Alkylselenid und

nachfolgende oxidative Eliminierung in den racemischen Swerosidaglykon-O-methylether 104 umgewandelt werden. Aus 104 lässt sich in wenigen Stufen das Secologanin-Derivat 102 herstellen.

Eine weitere Synthese von Verbindungen des Secologanin-Typs, die auch in größerem Maßstab durchgeführt werden kann, ist die mit 70% Ausbeute verlaufende photochemische Cycloaddition der leicht zugänglichen (*E*)- oder (*Z*)-Alkene 116 bzw. 117 mit 62<sup>[80]</sup> (Schema 6: C).



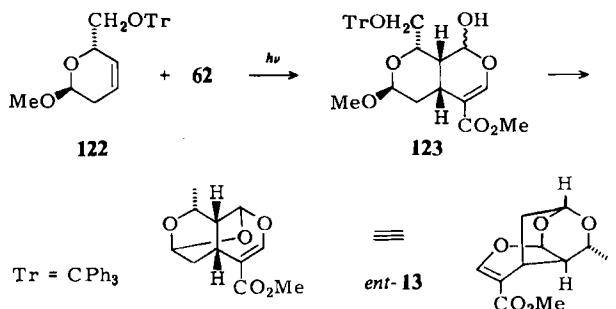
Hierbei erhält man jedoch fast ausschließlich die *trans*-substituierten Dihydropyran-Derivate 118. Der Verlust der stereochemischen Information von 117 ist ein Hinweis auf diradikalische Zwischenstufen, wie sie für derartige photochemische Cycloadditionen angenommen werden<sup>[56]</sup>. Eine Isomerisierung eines aus 117 möglicherweise primär gebildeten *cis*-substituierten Cycloadduktes würde jedoch ebenfalls zum thermodynamisch stabileren *trans*-substituierten Dihydropyran 118 führen<sup>[69]</sup>.

Die beiden Acetoxygruppen in 118 können auf zwei Wegen differenziert werden: Säurekatalysierte Umsetzung von 118 führt quantitativ zu einem 3:1-Gemisch des [3.3.1]-Systems 119 und des [4.3.0]-Systems 120, die unter den Reaktionsbedingungen im Gleichgewicht miteinander stehen. So ergeben reines 119 und reines 120 bei säurekatalysierter Umsetzung jeweils ein 3:1-Gemisch der beiden Konstitutionsisomere. In 119 ist die acetylierte primäre Hydroxygruppe *b* des Cycloaddukts 118 und in 120 die Gruppe *a* als Acetal geschützt; die zweite acetylierte Hydroxygruppe kann jeweils selektiv umgesetzt werden. Beide Verbindungen sind wertvolle Edukte für die biomimetische Synthese pharmakologisch interessanter Verbindungen vom Typ der monoterpenoiden Indol-Alkaloide.

Die zweite Möglichkeit der Differenzierung der Acetoxygruppen im Cycloaddukt 118 besteht in der säurekatalysierten Umsetzung mit Methanol und nachfolgender Zemplén-Verseifung zum *trans*-Swerosid-Derivat 121. Dieses kann ebenfalls für weitere Umwandlungen verwendet werden.

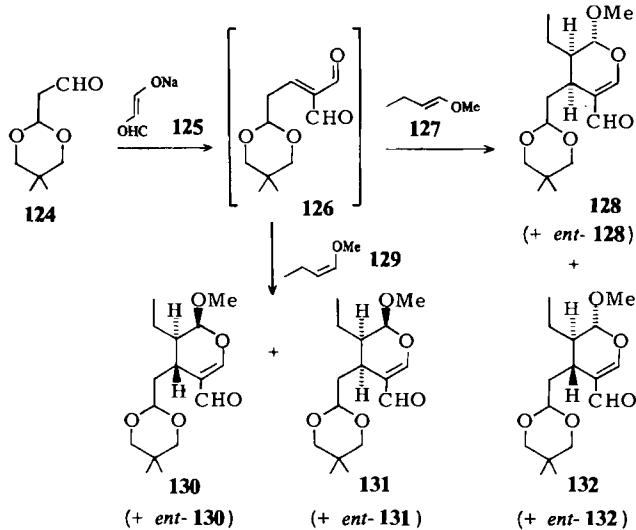
Die photochemische Cyclisierung eignet sich auch zum Aufbau von enantiomerenreinen Secoiridoiden. So konnten wir erstmalig das aus der fleischfressenden Pflanze *Sarracenia flava* isolierte Sarracenin 13<sup>[18]</sup> und dessen unnatürliches Enantiomer *ent*-13 in wenigen Stufen aus dem

Galactose-Derivat<sup>[81]</sup> **ent-122** bzw. **122** und Diformylessigsäuremethylester **62** enantiomerenrein synthetisieren. Bei der photochemischen Cycloaddition von **122** und **62** entsteht als Hauptprodukt der Bicyclus **123**<sup>[82, 83]</sup>.



Ein völlig neues und überraschend einfaches und variables Konzept zur Synthese von Verbindungen des Secolo-ganin-Typs wurde kürzlich in meinem Arbeitskreis entwickelt<sup>[84]</sup>. Hierbei wird das C<sub>10</sub>-Gerüst von **8** in einer Ein-topf-Reaktion aus einer C<sub>4</sub>- und zwei C<sub>3</sub>-Einheiten aufgebaut (Schema 6: D). Als Schlüsselschritt dient eine Diels-Alder-Reaktion mit inversem Elektronenbedarf, und zwar zwischen einem C<sub>4</sub>-Enoletter **127** und einer 2-Alkyldien-1,3-dicarbonyl-Verbindung **126**, die in situ durch Kondensation des Natriumsalzes **125** von Malondialdehyd mit dem Monoacetal **124** von Malondialdehyd erhalten werden kann.

Die Cycloaddition führt mit 48% Ausbeute zum Secologanin-Derivat **128**, das an allen Chiralitätszentren die gleiche relative Konfiguration wie Secologanin **8** aufweist. Zusätzlich wird das Stereoisomer **132** gebildet (16%), das sich jedoch chromatographisch abtrennen lässt. Bei Verwendung des (*Z*)-Enolethers **129** erhält man mit 64% Ausbeute ein ca. 1:1-Gemisch der Stereoisomere **130** und **131**.



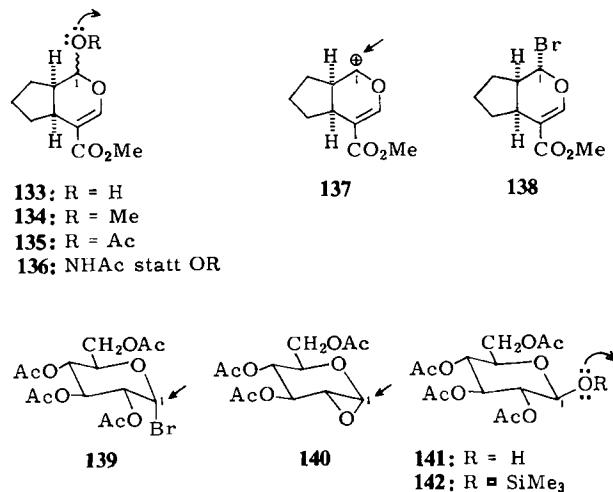
Die Diels-Alder-Reaktion der nicht isolierbaren Spezies **126** läuft bereits bei 20°C in wenigen Minuten quantitativ ab. Daß **126** sehr viel reaktiver als einfache  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Aldehyde ist, beruht auf einer Erniedrigung der LUMO-Energie des Heterodiens durch die Elektronenacceptorfunktion in  $\alpha$ -Stellung<sup>[46]</sup>.

## **9. Synthese von Iridoidglykosiden**

Während bei der Isolierung<sup>[20]</sup>, Strukturaufklärung<sup>[85]</sup> und Biogenese der Iridoid- und Secoiridoidglykoside sowie der Synthese nichtglykosidischer Verbindungen dieser Naturstoffklassen wesentliche Fortschritte erzielt werden konnten, gibt es bisher nur sehr wenige Arbeiten über Totalsynthesen der glykosidisch gebundenen Iridoide. Dies ist vor allem darauf zurückzuführen, daß die Glykosidierung der Iridoidaglykone sehr schwierig ist. So betrug die Ausbeute der Glykosidierung bei der Synthese des Loganins 12, der ersten und bisher einzigen Totalsynthese eines natürlichen Iridoidglykosids, nur 1.4%<sup>[57a]</sup>. Zuvor hatten Schmid et al.<sup>[85b]</sup> gezeigt, daß sich das Koenigs-Knorr-Verfahren nicht zur Synthese von Iridoidglykosiden eignet.

Prinzipiell bestehen für die Glykosidierung der Iridoidglykone vom Typ 133 zwei Möglichkeiten:

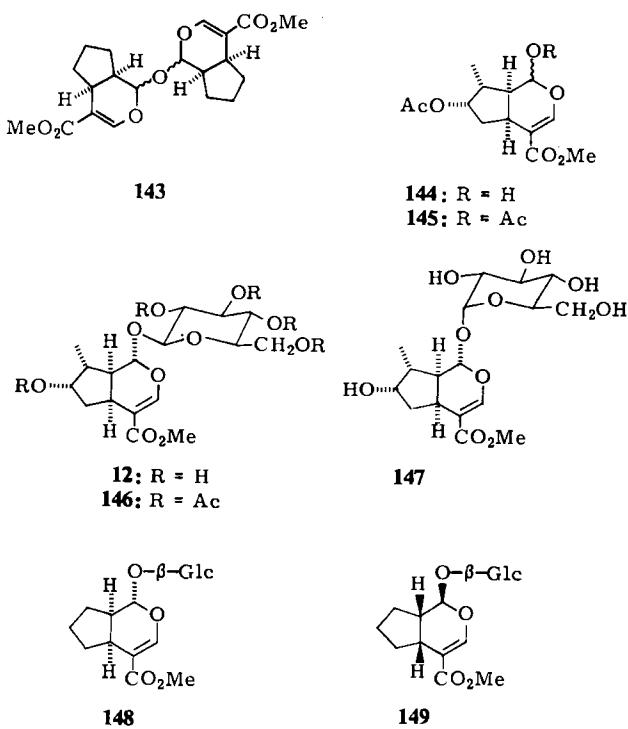
- 1) Nucleophiler Angriff der halbacetalischen Hydroxygruppe in 133 an C-1 eines reaktiven Glucose-Derivates wie Acetobromglucose 139, 3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-anhydroglucose 140 oder eines Orthoesters.
  - 2) Nucleophiler Angriff der halbacetalischen Hydroxygruppe in Tetraacetyl- $\beta$ -D-glucose 141 oder der Trimethylsiloxygruppe in 142 an C-1 des Aglykons 133. Hierbei muß als Zwischenstufe das Carbeniumion 137 angenommen werden, da ein  $S_N2$ -ähnlicher Übergangszustand aus sterischen Gründen wenig wahrscheinlich ist und zum falschen Stereoisomeren führen würde.



Die Umsetzung von 133 mit 139 in Gegenwart von Silbercarbonat, Quecksilbercyanid/bromid und Quecksilbersuccinat nach Koenigs-Knorr und verwandten Verfahren<sup>[86]</sup>, die mit Alkoholen und Monosacchariden mit guten Ausbeuten zu den  $\beta$ -Glucosiden fñhrt, versagt vollständig. Dies ist vermutlich auf die geringe Nucleophilie der halbacetalischen Hydroxygruppe in 133 zurückzuführen. Bei Verwendung von Silberperchlorat oder Silbertrifluormethansulfonat als Schwermetallsalz erhält man dagegen aus 133 mit 28% Ausbeute ein Gemisch isomerer Glykoside, das sich nach solvolytischer Abspaltung der Acetylgruppen trennen lässt<sup>[87]</sup>. Zusätzlich entstehen die dimeren Aglykone 143.

Aus dem 7-O-Acetyl-loganinaglykon 144 können nach aufwendiger Trennung 13% Loganin 12 mit  $\beta$ -glykosidi-

scher Bindung und 5% der  $\alpha$ -glykosidischen Verbindung 147 erhalten werden. Ausschließlich  $\alpha$ -Glykoside, wenn auch mit mäßigen Ausbeuten, ergibt die Umsetzung von 133 mit 140 in Gegenwart katalytischer Mengen Bortrifluorid-Ether<sup>[88]</sup>. Hierbei konnten auch geringe Anteile eines Glykosids identifiziert werden, in welchem die Glucosyl-oxygruppe die ungünstige *cis*-Stellung zum Cyclopentanring einnimmt.



Bei der Glykosidierung nach dem zweiten Verfahren muß das Aglykon 133 oder 144 in ein Carbeniumion umgewandelt werden, das dann mit 141 oder 142 unter Erhaltung der Konfiguration an C-1 des Glucose-Derivates reagieren kann. Das Kation 137 läßt sich aus 133 entweder direkt mit Bortrifluorid-Ether oder nach Umwandlung in das Bromid 138 mit Silberperchlorat erzeugen. Die Glykosidierung verläuft jedoch nicht stereoselektiv, da die Zuckerkomponente isomerisiert. Außerdem entstehen wiederum bevorzugt die dimeren Aglykone 143, so daß die Ausbeute am gewünschten  $\beta$ -Glykosid 148 nur 10% beträgt.

Die beschriebenen Verfahren sind bezüglich Ausbeute und Selektivität völlig unbefriedigend. Sie haben jedoch zu neuen Kenntnissen über den Mechanismus der Glykosidierung sowie zu einer Fülle NMR-spektroskopischer<sup>[89]</sup> und chiroptischer Daten<sup>[90]</sup> geführt, welche die Bestimmung der relativen und absoluten Konfiguration isomerer Iridoidglykoside erheblich vereinfachen.

Vor kurzem wurde nun ein neues Verfahren beschrieben, das endlich eine Lösung des Problems verspricht und somit einen Zugang zu synthetischen Iridoidglykosiden eröffnet<sup>[91]</sup>.

Dimethylacetale von Aldehyden können mit dem  $\beta$ -Trimethylsilylglykosid 142 in Gegenwart von katalytischen Mengen Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (TMS-Triflat) selektiv zu den bisher kaum zugänglichen Glykosiden mit 1,1'-Diacetalstruktur umgesetzt werden. Bei  $-70^{\circ}\text{C}$

werden hierbei ausschließlich unter Erhaltung der Konfiguration an C-1 in 142 die  $\beta$ -Glykoside gebildet<sup>[92]</sup>, bei  $20^{\circ}\text{C}$  ausschließlich die  $\alpha$ -Glykoside<sup>[93]</sup>, da 142 intermediiär anomeralisiert<sup>[94]</sup>.

Das Methylacetal 134 reagiert jedoch sehr langsam, so daß 142 partiell anomeralisiert und ein Gemisch der  $\alpha$ - und  $\beta$ -Glykoside entsteht. Die Umsetzung mit dem acetylierten Halbacetal *rac*-135 führt dagegen in Acetonitril als Lösungsmittel mit 70% Ausbeute in 10 h bei  $-30^{\circ}\text{C}$  nach Verseifung zu den  $\beta$ -Glykosiden 148 und 149.  $\alpha$ -Glykoside und an C-1 des Aglykonteils epimere Verbindungen wurden nicht nachgewiesen (< 5%). Ein kleiner Schönheitsfehler bei dieser Reaktion ist die Bildung des Amids *rac*-136 (9%), das durch Addition des Kations *rac*-137 an das Lösungsmittel entsteht. Bei Verwendung von flüssigem Schwefeldioxid, das als Lösungsmittel in der Organischen Chemie weniger üblich ist, sich aber einfach und sauber handhaben läßt, erhält man dagegen bei  $-50^{\circ}\text{C}$  die beiden  $\beta$ -Glykoside 148 und 149 mit 91% Ausbeute. Das enantiomerenreine acetylierte Aglykon 135, das aus 148 durch Glykosidspaltung mit Emulsin und nachfolgende Acetylierung erhalten werden kann, gibt bei der Glykosidierung nach Solvolyse mit 87% Ausbeute (!) das gewünschte  $\beta$ -Glykosid 148, das an allen Chiralitätszentren die korrekte absolute Konfiguration der Iridoidglykoside hat.

Ähnlich läßt sich aus Di-*O*-acetyl-loganol 145 mit 142 und katalytischen Mengen TMS-Triflat in flüssigem Schwefeldioxid bei  $-40^{\circ}\text{C}$  mit 75% Penta-*O*-acetyl-loganin 146 herstellen. Der Anteil an  $\alpha$ -Glykosid (147, peracetyliert) liegt unterhalb von 10%. Weitere Produkte entstehen nicht. 146 kann leicht durch Solvolyse in den Naturstoff Loganin 12 umgewandelt werden.

## 10. Ausblick

Die gezielte Synthese von Pharmaka nach dem Modell des „Rational Drug Design“ ist bisher nur bedingt möglich<sup>[95]</sup>. Dies ist darauf zurückzuführen, daß die Kenntnisse über die Struktur der Rezeptoren in den Regelkreisen des menschlichen und tierischen Organismus bisher noch immer sehr spärlich sind. Es ist daher zur Zeit noch sinnvoll, bei der Entwicklung neuer Pharmaka von Leitstrukturen auszugehen, deren biologische Aktivität und deren Angriffsstelle im Organismus bekannt sind. Von großem Interesse in diesem Zusammenhang sind Stoffe, die sich von Secologanin ableiten. Durch die in jüngster Zeit entwickelten eleganten und einfachen Synthesen von Secologanin-Derivaten stehen potente Edukte für biomimetische Umsetzungen zur Verfügung. Man kann erwarten, daß diese Stoffe mit Aminen und Aminosäuren zu einer Vielzahl biologisch aktiver Verbindungen reagieren.

Die Synthese glykosidisch gebundener Iridoide und Secoiridoide war bisher nicht möglich. Die Entwicklung eines neuen stereoselektiv und mit hohen Ausbeuten verlaufenden Verfahrens zur Glykosidierung eröffnet nun endlich einen Weg zur Totalsynthese dieser weit verbreiteten Naturstoffe. Es ergibt sich damit auch die Möglichkeit, spezifisch [ $^{13}\text{C}$ ]markierte Verbindungen dieses Typs herzustellen. Um die Biosynthese dieser Naturstoffe sowie der Ipecacuanha- und monoterpenoiden Indol-Alkalioide vollständig aufzuklären, dürfte die Umsetzung derart markier-

ter Verbindungen in Zellkulturen, zellfreien Enzymsystemen oder mit isolierten Enzymen von großem Nutzen sein. So wird ein Arbeitsschwerpunkt in diesem Bereich die Charakterisierung der Enzyme sein, die an den einzelnen Biosyntheseschritten beteiligt sind. Die Verwendung geeigneter Substrate sollte Aussagen über die Selektivität und gegebenenfalls über die Struktur der aktiven Zentren in den Enzymen ermöglichen. Eine Zusammenarbeit von Chemikern und Biologen dürfte hierbei zu den besten Ergebnissen führen.

*Meinen Mitarbeitern danke ich für ihren Enthusiasmus und Einsatz bei der Durchführung der beschriebenen Arbeiten. Für wertvolle Diskussionen und fruchtbare Zusammenarbeit bin ich den Professoren G. Büchi, Cambridge (USA), A. R. Battersby, Cambridge (England), C. R. Hutchinson, Madison (USA) und G. Sheldrick, Göttingen, zu Dank verpflichtet. Großzügige finanzielle Unterstützung gaben die Deutsche Forschungsgemeinschaft, der Minister für Wissenschaft und Forschung des Landes Nordrhein-Westfalen und der Fonds der Chemischen Industrie.*

Eingegangen am 23. August 1983 [A 473]

- [1] B. Franck, *Angew. Chem.* 91 (1979) 453; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 18 (1979) 429.
- [2] P. M. Smith: *The Chemotaxonomy of Plants*, Edward Arnold, London 1976; D. Rast, *Chem. Unserer Zeit* 5 (1971) 43.
- [3] Beispieleweise W. S. Johnson, *Angew. Chem.* 88 (1976) 33; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 15 (1976) 9.
- [4] J. D. Phillipson, M. H. Zenk: *Indole and Biogenetically Related Alkaloids*, Academic Press, London 1980; Atta-ur-Rahman, A. Basha: *Biosynthesis of Indole Alkaloids*, Clarendon Press, Oxford 1983; G. A. Cordell, *Lloydia* 37 (1974) 219.
- [5] Die Ergot-Alkalioide sowie z.B. die Verbindungen vom Typ des Harmans und Physostigmins gehören ebenfalls zu den Indol-Alkaloiden. Sie werden jedoch nicht aus Secologanin gebildet, daher fehlt ihnen das monoterpenoide C<sub>9</sub>- oder C<sub>10</sub>-Fragment.
- [6] A. R. Battersby, R. J. Parry, *Chem. Commun.* 1971, 901; A. R. Battersby, B. Gregory, *ibid.* 1968, 134.
- [7] A. R. Battersby, R. J. Parry, *Chem. Commun.* 1971, 30, 31; A. R. Battersby, E. S. Hall, *ibid.* 1970, 194.
- [8] C. R. Hutchinson, A. H. Heckendorf, P. E. Daddona, E. Hagaman, E. Wenkert, *J. Am. Chem. Soc.* 96 (1974) 5609; E. Winterfeldt, T. Korth, D. Pike, M. Boch, *Angew. Chem.* 84 (1972) 265; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 11 (1972) 289; M. Boch, T. Korth, J. M. Nelke, D. Pike, H. Radunz, E. Winterfeldt, *Chem. Ber.* 105 (1972) 2126.
- [9] D. Gross, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* 28 (1970) 140; W. C. Wildman, J. Le Men, K. Wiesner in W. I. Taylor, A. R. Battersby: *Cyclopentanoid Terpene Derivatives*, Marcel Dekker, New York 1969.
- [10] M. Hesse: *Alkaloidchemie*, Thieme, Stuttgart 1978.
- [11] E. Mutschler: *Arzneimittelwirkungen*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1981.
- [12] a) Siehe [11], S. 576; b) siehe [11], S. 573.
- [13] C. R. Hutchinson, *Tetrahedron* 37 (1981) 1047.
- [14] M. E. Wall, M. C. Wani, C. E. Cook, K. H. Palmer, A. T. McPhail, G. A. Sim, *J. Am. Chem. Soc.* 88 (1966) 3888.
- [15] E. Bourquelot, H. Heressey, *J. Pharm. Chem.* 28 (1908) 433; E. W. Warnhoff in P. de Mayo: *Molecular Rearrangements, Part II*, Wiley, New York 1964, S. 947; G. Büchi, persönliche Mitteilung.
- [16] D. Gröger, D. Erge, H. G. Floss, *Z. Naturforsch.* B21 (1966) 827; T. Fehr, W. Acklin, D. Arigoni, *Chem. Commun.* 1966, 801; G. H. Svoboda, *Lloydia* 24 (1961) 173.
- [17] H. Inouye, S. Ueda, Y. Takeda, *Heterocycles* 4 (1976) 527.
- [18] D. H. Miles, U. Kokpol, J. Bhattacharyya, J. L. Atwood, K. E. Stone, T. A. Bryson, C. Wilson, *J. Am. Chem. Soc.* 98 (1976) 1569.
- [19] D. H. Miles, U. Kokpol, L. H. Zalkow, S. J. Steindel, J. B. Narbors, *J. Pharm. Sci.* 63 (1974) 613; Sarracenin hat keine cytostatische Wirkung; C. R. Hutchinson, persönliche Mitteilung.
- [20] a) L. J. El-Naggar, J. L. Beal, *J. Nat. Prod.* 43 (1980) 649; b) J. M. Bobbitt, K.-P. Segebarth in W. I. Taylor, A. R. Battersby: *Cyclopentanoid Terpene Derivatives*, Marcel Dekker, New York 1969, S. I; V. Plouvier, J. Favre-Bonvin, *Phytochemistry* 10 (1971) 1697; O. Sticher, U. Junod-
- [21] G. W. K. Cavill, D. L. Ford, *Aust. J. Chem.* 13 (1960) 296; G. W. K. Cavill, D. L. Ford, H. D. Locksley, *ibid.* 9 (1956) 288.
- [22] Beispieleweise M. L. Scarpati, P. Esposito, *Gazz. Chim. Ital.* 97 (1967) 1209.
- [23] Beispieleweise H. Achenbach, R. Waibel, I. Addae-Mensah, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 3677.
- [24] E. K. Adesogan, *Phytochemistry* 18 (1979) 175.
- [25] G. Albers-Schönberg, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* 44 (1961) 1447.
- [26] G. Albers-Schönberg, W. von Philipsborn, L. M. Jackman, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* 45 (1962) 1406; G. Büchi, J. A. Carlson, *J. Am. Chem. Soc.* 90 (1968) 5336; 91 (1969) 6470.
- [27] T. A. Geissman, W. F. Knaack, Jr., J. O. Knight, *Tetrahedron Lett.* 1966, 1245; H. Rimpler, H. Pistor, *Z. Naturforsch. C* 29 (1974) 368.
- [28] K. Weinges, H. von der Eltz, G. Hartz, *Liebigs Ann. Chem.* 1982, 872.
- [29] P. G. Jones, G. M. Sheldrick, K.-H. Glüsenkamp, L.-F. Tietze, *Acta Crystallogr. B* 36 (1980) 481; P. J. Lentz, Jun., M. G. Rossmann, *Chem. Commun.* 1969, 1269; N. Masaki, M. Hirabayashi, K. Fuji, K. Osaki, H. Inouye, *Tetrahedron Lett.* 1967, 2367.
- [30] H. Inouye, Y. Takeda, S. Uesato, K. Uobe, T. Hashimoto, *Tetrahedron Lett.* 21 (1980) 1059.
- [31] R. B. Woodward, *Angew. Chem.* 68 (1956) 13.
- [32] E. Wenkert, *Experientia* 15 (1959) 165.
- [33] E. Leete, S. Ghosal, *Tetrahedron Lett.* 1962, 1179.
- [34] E. Wenkert, *J. Am. Chem. Soc.* 84 (1962) 98.
- [35] R. Thomas, *Tetrahedron Lett.* 1961, 544.
- [36] A. R. Battersby, R. S. Kapil, J. A. Martin, L. Mo, *Chem. Commun.* 1968, 133.
- [37] P. Loew, D. Arigoni, *Chem. Commun.* 1968, 137.
- [38] A. R. Battersby, A. R. Burnett, P. G. Parsons, *Chem. Commun.* 1968, 1280.
- [39] a) F. McCapra, T. Money, A. I. Scott, I. G. Wright, *Chem. Commun.* 1965, 537; b) H. Goeggel, D. Arigoni, *ibid.* 1965, 538; c) H. Inouye, *Planta Med.* 33 (1978) 193.
- [40] a) F. Escher, P. Loew, D. Arigoni, *Chem. Commun.* 1970, 823; b) A. R. Battersby, S. H. Brown, T. G. Payne, *ibid.* 1970, 827; c) K. M. Madyastha, T. D. Meehan, C. J. Coscia, *Biochemistry* 15 (1976) 1097.
- [41] Arigoni et al. [40a] fanden für 22b eine höhere Einbauquote als für 22a. Dagegen wird Geraniol 21a durch die entsprechende Monooxygenase etwas schneller in Allylstellung oxidiert als Nerol 21b [40c]. Neryl- sowie Geranylpyrophosphat, das als Vorstufe der Iridoide nachgewiesen werden konnte, werden durch die Monooxygenase nicht hydroxyliert.
- [42] A. R. Battersby, M. Thompson, K.-H. Glüsenkamp, L.-F. Tietze, *Chem. Ber.* 114 (1981) 3430.
- [43] R. M. Bowman, E. Leete, *Phytochemistry* 8 (1969) 1003.
- [44] a) H. Inouye, S. Ueda, Y. Aoki, Y. Takeda, *Tetrahedron Lett.* 1969, 2351; *Chem. Pharm. Bull.* 20 (1972) 1287; A. R. Battersby, A. R. Burnett, P. G. Parsons, *Chem. Commun.* 1970, 826; b) vgl. aber auch K. M. Madyastha, C. J. Coscia, *Recent Adv. Phytochem.* 13 (1979) 85.
- [45] a) L.-F. Tietze, H. Denzer, unveröffentlicht; b) L.-F. Tietze, T. Eicher: *Reaktionen und Synthesen im organisch-chemischen Praktikum*, Thieme, Stuttgart 1981, S. 364.
- [46] L.-F. Tietze, G. von Kiedrowski, K. Harms, W. Clegg, G. Sheldrick, *Angew. Chem.* 92 (1980) 130; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 19 (1980) 134; L.-F. Tietze, G. von Kiedrowski, B. Berger, *ibid.* 94 (1982) 222 bzw. 21 (1982) 221.
- [47] A. R. Battersby, *Pure Appl. Chem.* 14 (1967) 117.
- [48] L.-F. Tietze, *Angew. Chem.* 85 (1973) 763; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 12 (1973) 757; *Chem. Ber.* 107 (1974) 2499.
- [49] A. R. Battersby, N. D. Westcott, K.-H. Glüsenkamp, L.-F. Tietze, *Chem. Ber.* 114 (1981) 3439.
- [50] K. Inouye, Y. Takeda, T. Tanahashi, H. Inouye, *Chem. Pharm. Bull.* 29 (1981) 981.
- [51] J. J. Partridge, N. K. Chadha, S. Faber, M. R. Uskoković, *Synth. Commun.* 1 (1971) 233.
- [52] O. P. Verma, S. Kumar, B. C. Jashi, *Herba Pol.* 26 (1980) 195; K. Hisoi, *Annu. Rep. Tohoku College Pharm.* 28 (1981) 27.
- [53] a) G. Büchi, B. Gubler, R. S. Schneider, J. Wild, *J. Am. Chem. Soc.* 89 (1967) 2776; b) vgl. auch M. Nakane, C. R. Hutchinson, *J. Org. Chem.* 45 (1980) 4233.
- [54] Boon-Wai Au-Yeung, I. Fleming, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1977, 81; K. Hiroi, H. Miura, K. Kotsuji, S. Sato, *Chem. Lett.* 1981, 559; M. Demuth, K. Schaffner, *Angew. Chem.* 94 (1982) 809; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 21 (1982) 820; K. Kon, S. Isobe, *Helv. Chim. Acta* 66 (1983) 755; P. Callant, R. Onghena, M. Vandewalle, *Tetrahedron* 37 (1981) 2085; P. Callant, H. D. Wilde, M. Vandewalle, *ibid.* 37 (1981) 2079; K. Furuchi, T. Miwa, *Tetrahedron Lett.* 1974, 3689; T. Sakan, K. Abe, *ibid.* 1968, 2471; B. Trost, T. Nanninga, J. Balkovic, unveröffentlicht.
- [55] L.-F. Tietze, *Chem. Ber.* 107 (1974) 2491.
- [56] P. de Mayo, *Acc. Chem. Res.* 4 (1971) 41.
- [57] a) G. Büchi, J. A. Carlson, J. E. Powell, Jr., L.-F. Tietze, *J. Am. Chem. Soc.* 92 (1970) 2165; 95 (1973) 540; b) J. J. Partridge, N. K. Chadha, M. R. Uskoković, *ibid.* 95 (1973) 532.

- [58] M. Stiles, *J. Am. Chem. Soc.* **81** (1959) 2598.
- [59] S. W. Pelletier, R. L. Chappell, P. C. Parthasarathy, N. Lewin, *J. Org. Chem.* **31** (1966) 1747.
- [60] a) N. Nagakura, M. H. Zenk, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1979, 2308; b) A. I. Scott, S.-L. Lee, M. G. Culver, W. Wan, T. Hirata, F. Guérine, R. L. Baxter, H. Nordløv, C. A. Dorschel, H. Mizukami, N. E. Mackenzie, *Heterocycles* **15** (1981) 1257; c) J. Stöckigt in J. D. Phillipson, M. H. Zenk: *Indole and Biogenetically Related Alkaloids*, Academic Press, London 1980, S. 113; d) J. P. Kutney, L. S. L. Choi, T. Honda, N. Lewis, T. Sato, K. L. Stuart, B. R. Worth, *Helv. Chim. Acta* **65** (1982) 2088.
- [61] Desacetylisopecosid **79** ist biologische Vorstufe der Ipecacuanha-Alkalioide, z. B. von Emetin **6** mit  $8\alpha$ -H-Konfiguration, während Desacetylisopecosid (**79**,  $3\beta$ -H statt  $3\alpha$ -H) Vorstufe der entsprechenden Verbindungen mit  $8\beta$ -H-Konfiguration ist, z. B. Alangisid. Derart getrennte Biosynthesewege gibt es bei den Indol-Alkaloiden nicht. Hier dient Strictosidin **78a** ( $3\alpha$ -H) für beide stereochemischen Reihen als Vorstufe: A. R. Battersby, N. G. Lewis, J. M. Tippett, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4849; N. Nagakura, G. Höfle, D. Coggiola, M. H. Zenk, *Planta Med.* **34** (1978) 381.
- [62] U. Pfitzner, M. H. Zenk, *Planta Med.* **46** (1982) 10.
- [63] T. Hemscheidt, M. H. Zenk, *FEBS Lett.* **110** (1980) 187.
- [64] J. Stöckigt, M. Ruegger, M. H. Zenk, G.-A. Hoyer, *Planta Med.* **33** (1978) 188.
- [65] A. I. Scott, S.-L. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **97** (1975) 6906; J. Stöckigt, J. Treimer, M. H. Zenk, *FEBS Lett.* **70** (1976) 267.
- [66] a) L.-F. Tietze, S. Henke, *Angew. Chem.* **93** (1981) 1005; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **20** (1981) 970; b) L.-F. Tietze, S. Henke, S. Brand, H. C. Uzar, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [67] Vgl. auch G. N. Saunders, J. R. Purdy, S. McLean, *Can. J. Chem.* **61** (1983) 276.
- [68] G. Kinast, L.-F. Tietze, *Chem. Ber.* **109** (1976) 3640; R. T. Brown, C. L. Chapple, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 787.
- [69] a) H. C. Uzar, Dissertation, Universität Göttingen 1981; b) H. Meier, Diplomarbeit, Universität Göttingen 1982.
- [70] L. Panizzi, M. L. Scarpati, G. Oriente, *Gazz. Chim. Ital.* **90** (1960) 1449; H. C. Beyerman, L. A. van Dijck, J. Levisalles, A. Melera, W. L. C. Veer, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1961**, 1812.
- [71] L.-F. Tietze, H. C. Uzar, *Angew. Chem.* **91** (1979) 574; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **18** (1979) 539.
- [72] a) R. T. Brown in J. D. Phillipson, M. H. Zenk: *Indole and Biogenetically Related Alkaloids*, Academic Press, London 1980; b) L.-F. Tietze, W. Schul, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [73] L.-F. Tietze, *J. Am. Chem. Soc.* **96** (1974) 946; G. Kinast, L.-F. Tietze, *Chem. Ber.* **109** (1976) 3626.
- [74] C. A. Grob, P. W. Schiess, *Angew. Chem.* **79** (1967) 1; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **6** (1967) 1; C. A. Grob, *ibid.* **81** (1969) 543 bzw. **8** (1969) 535.
- [75] a) L.-F. Tietze, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 2535; b) H. Inouye, S. Tobita, M. Moriguchi, *Chem. Pharm. Bull.* **24** (1976) 1406.
- [76] R. Gleiter, *Angew. Chem.* **86** (1974) 770; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **13** (1974) 696; R. Gleiter, W.-D. Stohrer, R. Hoffmann, *Helv. Chim. Acta* **55** (1972) 893.
- [77] L.-F. Tietze, G. Kinast, H. C. Uzar, *Angew. Chem.* **91** (1979) 576; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **18** (1979) 541.
- [78] G. Kinast, L.-F. Tietze, *Angew. Chem.* **88** (1976) 261; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **15** (1976) 239.
- [79] C. R. Hutchinson, K. C. Mattes, M. Nakane, J. J. Patridge, M. R. Uskoković, *Helv. Chim. Acta* **61** (1978) 1221.
- [80] P. Marx, Dissertation, Universität Göttingen 1981.
- [81] Aus L-Galactose wird das natürliche  $(-)$ -**13** und aus D-Galactose das unnatürliche  $(+)$ -Sarracenin **ent**-**13** erhalten.
- [82] L.-F. Tietze, K.-H. Glüsenkamp, M. Nakane, C. R. Hutchinson, *Angew. Chem.* **94** (1982) 81; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **21** (1982) 70.
- [83] Weitere Synthesen von Sarracenin: a) racemisch: J. K. Whitesell, R. S. Matthews, A. M. Helbling, *J. Org. Chem.* **43** (1978) 785; J. K. Whitesell, R. S. Matthews, M. A. Minton, A. M. Helbling, *J. Am. Chem. Soc.* **103** (1981) 3468; b) enantiomerenrein: S. W. Baldwin, M. T. Grinnins, *ibid.* **104** (1982) 1132; S. Takano, K. Morikawa, S. Hatakeyama, *Tetrahedron Lett.* **24** (1983) 401.
- [84] L.-F. Tietze, K.-H. Glüsenkamp, W. Holla, *Angew. Chem.* **94** (1982) 793; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **21** (1982) 787.
- [85] Kristalline Iridoide waren bereits im 19. Jahrhundert bekannt. Loganin **12** wurde z. B. erstmalig 1884 von Dunstan und Short aus Früchten von *Strychnos nux vomica* L. isoliert: a) W. R. Dunstan, F. W. Short, *Pharm. J. Trans.* **14** (1884) 1025; b) die erste korrekte Strukturbestimmung eines Iridooids gelang Halpern und Schmid: O. Halpern, H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* **41** (1958) 1109; c) neuere Arbeiten über Strukturbestimmungen: L. Jahodar, *Farm. Obz.* **47** (1978) 353; H. Rimpler, *Planta Med.* **33** (1978) 313; R. K. Chaudhuri, F. Ü. Afifi-Yazar, O. Sticher, T. Winkler, *Tetrahedron* **36** (1980) 2317; A. Bianco, P. Passacantilli, *Gazz. Chim. Ital.* **110** (1980) 547; S. Damtoft, S. R. Jensen, B. J. Nielsen, *Phytochemistry* **20** (1981) 2717; F. Bellesia, U. M. Pagnoni, R. Trave, G. D. Andreotti, G. Bocelli, P. Sgarabotto, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1979**, 1341.
- [86] H. Paulsen, *Angew. Chem.* **94** (1982) 184; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **21** (1982) 155; G. Wulff, G. Röhle, *ibid.* **86** (1974) 173 bzw. **13** (1974) 157.
- [87] L.-F. Tietze, U. Niemeyer, P. Marx, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3441; L.-F. Tietze, U. Niemeyer, *Chem. Ber.* **111** (1978) 2423.
- [88] L.-F. Tietze, P. Marx, *Chem. Ber.* **111** (1978) 2442.
- [89] L.-F. Tietze, U. Niemeyer, P. Marx, K.-H. Glüsenkamp, *Tetrahedron* **36** (1980) 1231.
- [90] L.-F. Tietze, U. Niemeyer, P. Marx, K.-H. Glüsenkamp, L. Schwenen, *Tetrahedron* **36** (1980) 735.
- [91] L.-F. Tietze, R. Fischer, *Angew. Chem.* **95** (1983) 902; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **22** (1983) Nr. 11.
- [92] L.-F. Tietze, R. Fischer, *Angew. Chem.* **93** (1981) 1002; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **20** (1981) 969.
- [93] L.-F. Tietze, R. Fischer, *Tetrahedron Lett.* **22** (1981) 3239.
- [94] L.-F. Tietze, R. Fischer, H.-J. Guder, *Synthesis* **1982**, 946.
- [95] K. H. Büchel, *Naturwissenschaften* **66** (1979) 173; H. König, *Angew. Chem.* **92** (1980) 802; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **19** (1980) 749; G. Adam, *Z. Chem.* **21** (1981) 273.