

Über die Monoterpenglucoside und verwandte Naturstoffe. XXI.¹⁾
Zur Stereochemie des Morronisids und seiner Derivate

HIROYUKI INOUE, SHUSAKU TOBITA, YOKO AKIYAMA,
KIYOHICO ITO, und TETSURO SHINGU

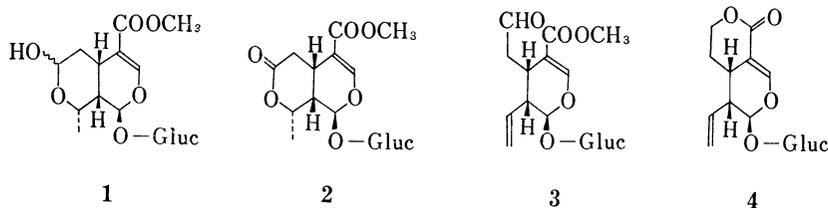
Pharmazeutische Fakultät der Universität Kyoto²⁾

(Eingegangen am 27, September 1972)

Durch Überführung des Asperulosids (5) in Morronisid (1) wurde die Struktur des letzteren Glucosids bewiesen. Dabei wurde auch die Stereochemie von 1 und seiner Abkömmlinge diskutiert.

Morronisid (1) wurde vor einigen Jahren von Souza und Mitsuhashi³⁾ aus der zur Familie der Caprifoliaceen gehörenden Pflanze *Lonicera morrowii* A. GRAY (jap. Name, Kinginboku) zusammen mit Kingisid (2), Secologanin (3) und Swerosid (4) isoliert. Die Gruppe von Mitsuhashi ordnete dem Morronisid die Struktur (1) zu, aber ohne Berücksichtigung der Stereochemie. Dabei wurde auch aufgeklärt, dass das Kingisid (2) ein Oxydationsprodukt des Morronisids (1) ist. Hernach ist es uns gelungen, durch Überführung des Asperulosids (5) in Kingisid (2) die absolute Konfiguration des letzteren und somit die des Morronisids (1) zu beweisen.⁴⁾ Andererseits wurde dieses Glucosid (1) von Endo und Taguchi⁵⁾ aus *Cornus officinalis* SIEB. et Zucc. (jap. Name, Sanshuyu) und fernerhin von unserer Gruppe⁶⁾ aus *Gentiana thunbergii* (G. Don) GRIESEB. (jap. Name, Harurindo) isoliert.

Battersby und seine Mitarbeiter⁷⁾ haben schon gezeigt, dass das Secologanin (3), ein nahe verwandter Stoff des Morronisids (1), in der Biosynthese der Indolalkaloide eine wichtige Rolle als Vorläufer spielt, indem es durch Kondensation mit Tryptamin Vincosid ergibt und das letzte sich seinerseits weiter in verschiedene Alkaloide umwandelt. Man könnte aber wohl mit dem Auftreten von Alkaloiden in der Natur rechnen, die durch eine auf andere Weise erfolgte Verknüpfung der Tryptamin- und Monoterpeneinheit entstanden sind. In diesem Sinne könnte sich z.B. die Biogenese des kürzlich in der Struktur aufgeklärten Roxburghins



Gluc = β -D-glucopyranose

Schema 1

- 1) XX. Mitt.: H. Inouye und T. Nishioka, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo) **21**, 497 (1973).
- 2) Anschrift: *Yoshida-Shimoadachi-cho, Sakyo-ku, Kyoto.*
- 3) I. Souza und H. Mitsuhashi, *Tetrahedron Letters*, **1969**, 2725; *idem.*, *ibid.*, **1970**, 191.
- 4) H. Inouye, T. Yoshida, S. Tobita, K. Tanaka, und T. Nishioka, *Tetrahedron Letters*, **1970**, 2459.
- 5) T. Endo und H. Taguchi, Vortrag in der 90. Jahresversammlung der Jap. Pharmaz. Ges. (Sapporo, den 8. Juli 1970).
- 6) H. Inouye und Y. Nakamura, *Yakugaku Zasshi*, **91**, 755 (1971).
- 7) A.R. Battersby, A.R. Burnett, und P.G. Parsons, *J. Chem. Soc. (C)*, **1969**, 1187.

D⁸⁾ durch den Weg über Kondensation von Tryptamin mit einem dem Glucosid (**1**) entsprechenden Aldehyd an Stelle von **3** erklären lassen.

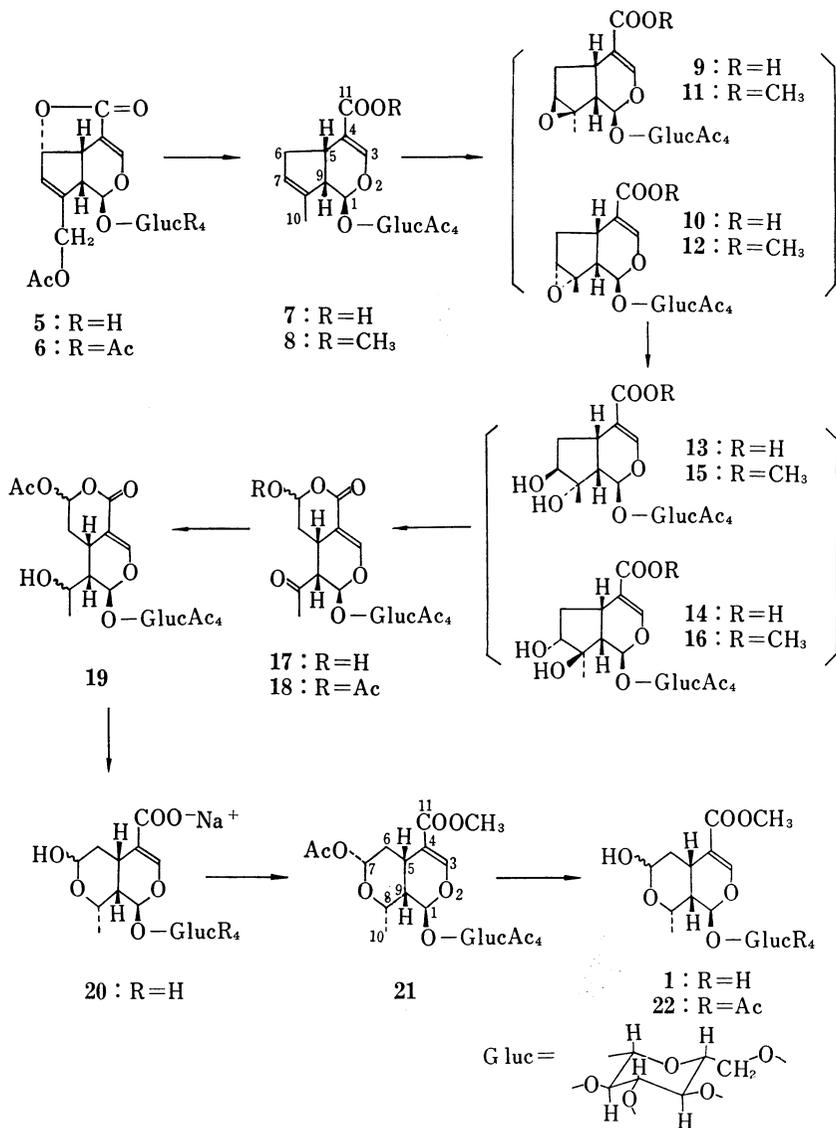
Wie oben erwähnt, haben wir bisher durch Korrelation des Asperulosids (**5**) mit verschiedenen Secoiridoidglucosiden ihre absoluten Konfigurationen bewiesen.^{4,9)} Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Überführung von **5** in **1** in der Absicht, weiter aus dem Glucosid (**1**) Indolalkaloide abzuleiten, und mit der Stereochemie dieses Glucosids (**1**) und seiner Abkömmlinge.

Der Ableitungsprozess von **5** zu **1** wurde im Schema 2 dargelegt. Die Schlüsselverbindung in diesem Prozess stellt die Verbindung **19** dar, die auch bei der Korrelation von **5** mit **4** eine wesentliche Rolle als wichtiges Zwischenprodukt spielte.⁹⁾ Um die Verbindung **19** zu gewinnen, schlugen wir diesmal an Stelle der in der früheren Arbeit mitgeteilten Reaktionsreihen⁹⁾ über Osmiumtetroxyd-Oxydation des 10-Desoxygeniposidsäure-tetraacetats (**7**) den Weg über Epoxydierung dieser Verbindung. Die Substanz (**7**), die sich durch katalytische Hydrierung des Asperulosid-tetraacetats (**6**) erhalten liess, ergab nämlich durch Oxydation mit Perbenzoesäure ein Gemisch der beiden Epoxykörper. Dass es sich bei diesen Körpern um die Epoxyde **9** und **10** handelt, wurde dadurch bewiesen, dass ein Methylierungsprodukt dieses Gemisches mittels Diazomethan im Dünnschichtchromatogramm zwei Flecke zeigte, die mit denen der beiden epoxydierten Produkte (**11**) und (**12**) des 10-Desoxygeniposid-tetraacetats (**8**) übereinstimmten. Das Gemisch von **9** und **10** lieferte bei der Behandlung ohne weiteres mit Perchlorsäure in Aceton ein Gemisch der beiden Diole **13** und **14**. Auch in diesem Fall wurden die Methylierungsprodukte der Diole dünnschichtchromatographisch als die Verbindungen **15** und **16** identifiziert, die sich aus den Epoxyden **11** bzw. **12** ableiten liessen. Das Gemisch der Diole **13** und **14** lieferte bei der Bleitetraacetat-Oxydation in einer guten Ausbeute den Lactolkörper **17**, der seinerseits durch Acetylierung und darauffolgende Borhydrid-Reduktion über das Acetat (**18**) in die Verbindung (**19**) übergeführt wurde. **19** wurde dann mit verd. Natronlauge verseift und das Na-Salz (**20**) der entstandenen Säure ohne weiteres mit Diazomethan methyliert. Bei Acetylierung des Methylierungsprodukts erhielt man farblose Nadeln, C₂₇H₃₆O₁₃, vom Schmp. 149°, die mit einem authentischen Morronisid-pentaacetat (**21**) identifiziert wurde. Dieses Acetat (**21**) lieferte bei alkalischer Hydrolyse ein weisses Pulver von **1**, das nach den Nuklear-Magnetischen Resonanz (NMR)-Befunden und der Gaschromatographie aus den beiden Epimeren an C-7 besteht. In seinem NMR-Spektrum (D₂O) erscheinen nämlich die Signale des Protons an C-1 bei 5.86 und 5.83 ppm und die der drei Protonen an C-10 bei 1.36 und 1.32 ppm jeweils als Dublettenpaar. Auch in seinem Spektrum, das in Pyridin-d₅ aufgenommen wird, treten die oben genannten Signale sowohl bei 6.23 und 6.22 als auch bei 1.62 und 1.55 ppm je als Dublettenpaare auf. Hier beobachtet man ausserdem die beiden scharfen Singulette, die von der Gruppierung -COOCH₃ herrühren, bei 3.67 und 3.65 ppm im Verhältnis von 1 zu 1.6. Ferner zeigt das trimethylsilylierte Morronisid im Gaschromatogramm zwei Peaks im Verhältnis von 1:2.8. Somit wurde bewiesen, dass das Glucosid (**1**) als ein Gemisch der beiden 7-Epimeren vorhanden ist, obwohl das Mengenverhältnis der beiden je nach der Nachweismethode etwas verschieden ausfiel.

Acetat (**21**) lieferte bei der Hydrolyse mit einem äquiv. KHCO₃ in Äthanol farblose Säulen des Tetraacetats (**22**), C₂₅H₃₄O₁₅ vom Schmp. 176—177°. In seinem NMR-Spektrum (CDCl₃) erscheint auch das Dublettenpaar des Protons an C-1 bei 5.68 und 5.67 ppm und das der 10-Methylprotonen bei 1.33 und 1.25 ppm. Diese spektralen Daten deuten auch darauf hin, dass es sich auch bei dieser Verbindung um ein Gemisch der beiden Epimeren handelt. Weder die Verbindung **1** noch **22** zeigt aber im Laufe von 5 Stunden Mutarotation. **1** ergibt durch Acetylierung und darauffolgende sorgfältige Trennung der Acetylierungspro-

8) L. Merlini, R. Mondelli, G. Nasini, und M. Hesse, *Tetrahedron*, **26**, 2259 (1970).

9) H. Inouye, T. Yoshida, Y. Nakamura, und S. Tobita, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **18**, 1889 (1970).



Schema 2

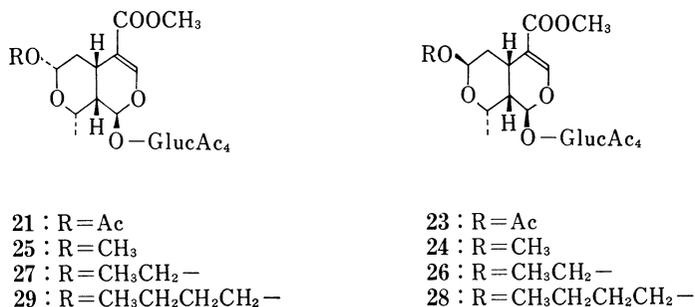
dukte anhand der präparativen Schichtchromatographie ausser dem oben genannten Acetat (**21**) in einer geringen Menge farblose Nadeln (**23**), C₂₇H₃₆O₁₃, vom Schmp. 127°. Nach ihrer Zusammensetzung und NMR-Spektrum handelt es sich bei der Verbindung (**23**) um das 7-Epimere von **21**. Das NMR-Spektrum des Acetats (**23**) ähnelt dem von **21**. Im Spektrum von **21** erscheint aber das Proton an C-7 bei 5.75 ppm als Doppeldublett, dagegen erfährt im Spektrum des ersteren das betreffende Proton eine Verschiebung um 0.4 ppm nach tieferem Feld und erscheint bei 6.14 ppm als Dublett. Im Spektrum des ersteren beobachtet man weiter die Signale von 5 Acetoxygruppen als drei Singulette bei 2.08, 2.05 und 2.00 ppm, in dem des letzteren aber als vier Singulette bei 2.11, 2.07, 2.03 und 2.00 ppm. Nach der Signalintensität der 10-Methylgruppe im Spektrum des rohen Acetats sind **21** und **23** darin im Verhältnis von 5:1 vorhanden.

Kochen einer methanol. Lösung von **1** in Gegenwart einer katalytischen Menge *o*-Phosphorsäure mit folgender Acetylierung ergab weiter 7-Methylmorrisonid-tetraacetat (**24**), $C_{26}H_{36}O_{15}$, vom Schmp. 114—115°. Ausserdem liess sich dabei, wenn auch in einer kleinen Menge, der entsprechende 7-Epikörper (**25**) erhalten. Die beiden Verbindungen (**24**) und (**25**) wurden auch durch Methylierung des Tetraacetats (**22**) erhalten. Die Substanz (**24**) erwies sich mit dem Tetraacetat des 7-Methylmorrisonids als identisch, das aus *Cornus officinalis* von Endo sowie Taguchi und aus *Fauria crista galli* (MENZIES) MAKINO (jap. Name, Iwaicho)¹⁰ von uns neben Morrisonid u.a.m. isoliert worden war.

Kochen von Morrisonid (**1**) mit einer katalytischen Menge *o*-Phosphorsäure in Äthanol bzw. Butanol und anschliessende Acetylierung resultierte weiter in der Bildung des 7-Äthylmorrisonid-tetraacetats (**26**) vom Schmp. 129—130° bzw. des 7-Butylmorrisonid-tetraacetats (**28**) vom Schmp. 132—133°. Dabei erhielt man auch als Nebenprodukte jeweils kleine Mengen der entsprechenden 7-Epimeren (**27**) bzw. (**29**)

Die Verbindung (**28**) stimmte mit dem Acetat eines Stoffes überein, der in unserem Laboratorium im Laufe der Isolierung des Morrisonids bei Aufarbeitung des Extrakts der oben genannten Pflanze mit Butanol erhalten wurde. Diese Tatsache deutet zusammen mit der oben erwähnten Isolierung des Methylmorrisonids darauf hin, dass die bislang aus den Pflanzen isolierten 7-Alkylmorrisonide Artefakte sein dürften.

Nun kommen wir auf die Stereochemie der beiden Acetate (**21**) und (**23**) zu sprechen. Die 100 MHz-Kernresonanzdaten der beiden Acetate sind zusammen mit denen der Verbindungen (**24**)—(**29**) in Tab. 1 niedergelegt, wobei die Zuordnung der Signale der ersten beiden Verbindungen durch Entkopplungsexperimente festgestellt worden sind.



Schema 3

Strahlt man z.B. die Frequenz des Protons am C-9 (1.70 ppm) der Verbindung (**21**) ein, so verwandelt sich das Dublett ($J=9$ Hz) des Protons an C-1 bei 5.70 ppm in ein Singulett und das Multiplett des Protons an C-5 bei 3.00—2.70 ppm in ein Doppeldublett von $J=12$ sowie 4 Hz. Durch Einstrahlung der Frequenz des Protons am C-8 bei 3.95 ppm wird das Multiplett des Protons an C-9 ferner zum Quartett von $J=9$ und 4 Hz vereinfacht. Daraus ist zu schliessen, dass die Protonen an C-9 und C-1 in *trans*-diaxialer Stellung vorliegen und der Dieder-Winkel zwischen den H-C-Bindungen an den Stellen 5 und 9 etwa 50° beträgt. Diese Folgerungen führen darüber hinaus zum Schluss, dass der Dihydropyranring mit der 3-4-Doppelbindung in der Verbindung **21** eine Halbsessel-Konformation einnimmt. Aus den obigen Entkopplungs-experimenten geht weiter hervor, dass das Proton an C-5 seinerseits mit den beiden Protonen an C-6 in einer *trans*-diaxialen bzw. axial-äquatorialen Stellung vorliegt. Das Doppeldublett ($J=10$ und 2.5 Hz) des Protons an C-7 bei 5.75 ppm wird durch Einstrahlung der Frequenz des axialen Protons an C-6 bei 1.33 ppm in ein breites Singulett umgewandelt, das mit dem Proton an C-1 in Überlagerung erscheint. Bei Einstrahlung der

10) H. Inouye, Y. Nakamura, und K. Hayano, unveröffentlichte Ergebnisse.

TABLE I. 100 MHz NMR-Signale der 7-Acetoxy- und 7-Alkoxy-morronisid-tetraacetate
7- α -Acetoxy- und 7- α -Alkoxyreihe

	H-1	H-3	H-5	H _{8,q} -6	H _{6,x} -6	H-7	H-8	H-9	10-CH ₃	11-OCH ₃	7-OR
21	5.70 d $J_{1,9}=9$	7.43 s	2.84 dt $J_{5,6ax}=12$ $J_{5,6sq}=4$ $J_{5,9}=4$	2.10 m $J_{6q,5}=4$ $J_{6q,7}=2.5$	1.33 m $J_{6ax,5}=12$ $J_{6ax,7}=10$	5.75 dd $J_{7,6ax}=10$ $J_{7,6sq}=2.5$	3.95 dq $J_{8,9}=3$ $J_{8,10-CH_1}=7$	1.70 m $J_{9,11}=9$ $J_{9,15}=4$ $J_{9,8}=3$	1.35 d $J_{10-CH_4,8}=7$	3.72 s	2.08 s R=Ac
25	5.67 d J=9	7.42 s	2.75 dt J=12,4 u. 4	—	—	4.39 dd J=10 u. 2.5	—	—	1.34 d J=7	3.71 s	3.48 s R=CH ₃
27	5.69 d J=9	7.42 s	2.77 dt J=12,4 u. 4	—	—	4.49 dd J=10 u. 2.5	—	—	1.33 d J=7	3.71 s	1.21 t, J=7 R=CH ₂ CH ₃
29	5.68 d J=9	7.42 s	2.75 dt J=12,4 u. 4	—	—	4.47 dd J=10 u. 2.5	—	—	1.33 d J=7	3.71 s	0.90 t, J=7 R=CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃
7- β -Acetoxy- und 7- β -Alkoxyreihe											
23	5.69 d $J_{1,9}=9$	7.43 s	3.09 dt $J_{5,6ax}=12$ $J_{5,6sq}=4$ $J_{5,9}=4$	2.00 m $J_{6q,5}=4$ $J_{6q,7}=0$	1.53 m $J_{6ax,7}=12$ $J_{6ax,7}=3$	6.14 d $J_{7,6ax}=3$ $J_{7,6sq}=7$	4.31 m $J_{8,9}=3$ $J_{8,10-CH_1}=7$	1.80 m $J_{9,11}=9$ $J_{9,15}=4$ $J_{9,8}=3$	1.28 d $J_{10-CH_4,8}=7$	3.72 s	2.11 s R=Ac
24	5.70 d J=9	7.42 s	3.05 dt J=12,4 u. 4	1.94 m	1.42 m	4.72 d J=3	4.20 m	1.72 m	1.28 d J=7	3.71 s	3.34 s R=CH ₃
26	5.69 d J=9	7.42 s	3.08 dt J=12,4 u. 4	—	—	4.83 d J=3	—	—	1.24 d J=7	3.71 s	1.21 t, J=7 R=CH ₂ CH ₃
28	5.69 d J=9	7.42 s	3.08 dt J=12,4 u. 4	—	—	4.80 d J=3	—	—	1.25 d J=7	3.71 s	0.91 t, J=7 R=CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃

Frequenz des äquatorialen Protons an C-6 vereinfacht sich weiter das Signal des Protons an C-7 zu einem Dublett mit $J=10$ Hz. Daraus ergibt sich, dass das Proton an C-7 β -ständig und axial angeordnet und somit die Acetoxygruppe an demselben Kohlenstoff α -ständig und äquatorial angeordnet ist.

Auf Grund der obigen Befunde kommen für das Acetat-I (**21**) die Konformation A oder B (Fig. 1) in Frage, je nachdem, ob dessen Tetrahydropyranring die Sessel- oder die Wannenkongformation einnimmt. Die Entscheidung zwischen den beiden Möglichkeiten wurde anhand von NOE-Experimenten getroffen. So beobachtet man bei Sättigung der Resonanz des Protons an C-8 von **21** eine 17% ige Erhöhung der Signalintensität des Protons an C-7. Dabei erhöhte sich auch die Signalintensität des Protons an C-5 einigermaßen. Aus diesen Befunden ergibt sich, dass die Protonen an den C-Atomen 8, 7 und 5 der Verbindung **21** zueinander in 1,3-diaxialer Stellung vorliegen, und darüber hinaus, dass ihr Tetrahydropyranring die Sesselform einnimmt.

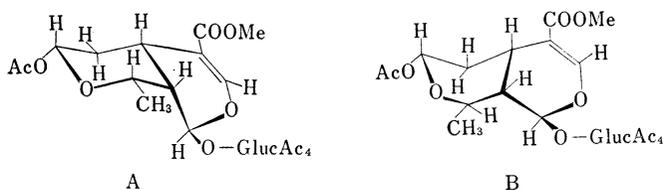


Fig. 1.

TABELLE II. Molekulare Drehungen der 7-Acetoxy- und 7-Alkoxy-morrisonid-tetraacetate

	7- α -Reihe	7- β -Reihe
Acetylverbindung	21 -475	23 -615
Methylverbindung	25 -235	24 -606
Äthylverbindung	27 -289	26 -566
Butylverbindung	29 -271	28 -549

Auch bei Acetat-II (**23**) wurde in gleicher Weise bewiesen, dass die Protonen an C-1, C-9, C-8, C-5 sowie C-6 sterisch fast gleich wie bei **21** angeordnet sind und fernerhin der Dihydropyranring die Halbsesselform einnimmt. Im Spektrum von **23** erscheint aber das Proton an C-7 abweichend von dem in **21** als ein Dublett von $J=3$ Hz. Die Entkopplungsexperimente zeigen dabei, dass der $J_{7,6ax}$ - und $J_{7,6äq}$ -Wert jeweils 3 und 0 Hz ausmacht. Auch aus diesen Befunden geht hervor, dass das Proton an C-7 der Verbindung **23** in α -Konfiguration vorliegt und darüber hinaus der ebene Winkel zwischen dem äquatorialen Proton an C-6 und demjenigen an C-7 etwa 90° beträgt. Auch im Hinblick auf die oben erwähnte Konformation des Dihydropyrananteils im Molekül **23** ist dieser Wert mit der Wannenkongformation des Tetrahydropyranrings am besten erklärbar, bei der die Methylgruppe an C-8 die axiale Stellung einnimmt.

Die Stereochemie der drei Alkylätherpaare (**24**)—(**29**) wurde auch durch Erwägung der NMR-Befunde bewiesen. Einerseits sind die NMR-Spektren der Verbindungen **24**, **26** und **28** sehr ähnlich, und andererseits ähneln sich diejenigen der Epimere **25**, **27** und **29**. In den Spektren der drei ersteren beobachtet man das Signal des Protons an C-7 genauso wie bei **23** als Dublett von $J=3.0$ Hz bei 4.83—4.72 ppm, bei den drei letzteren wird dieses Proton wie im Spektrum von **21** als ein Doppeldublett von $J=10$ und 2.5 Hz bei 4.49—4.39 ppm gefunden. Daraus ergibt sich, dass die Alkoxygruppe an C-7 der Verbindungen **24**, **26** und **28** in β -, die der Verbindungen **25**, **27** und **29** dagegen in α -Konfiguration vorliegen. Vergleicht

man die weiteren Signale der beiden Stoffgruppen, so ist fernerhin zu bemerken, dass die Signale des Protons an C-5 und der 10-Methylgruppe von **24**, **26** und **28** im Einklang mit **23** jeweils bei 3.08—3.05 ppm und 1.28—1.24 ppm erscheinen, wogegen diejenigen von **25**, **27** und **29** in Übereinstimmung mit **21** bei 2.77—2.75 und 1.34—1.33 ppm auftreten. Daraus darf man wohl annehmen, dass die Konformationen der Moleküle **24**, **26** und **28** der von **23** ähneln, und diejenigen von **25**, **27** und **29** der von **21** ähnlich sind.

Die obige Definition der Konfiguration an C-7 der 7-Acetoxy- sowie 7-Alkoxyverbindungen erfährt auch im Vergleich ihrer optischen Drehungen Bestätigung. Wie man in Tab. 2 ersehen kann, sind die Verbindungen der 7- β -Acetoxy- bzw. 7- β -Alkoxyreihe, **23**, **24**, **26** und **28**, im Einklang mit der Voraussage der Brewsterschen Regel¹¹⁾ jeweils linksdrehender als die entsprechenden 7-Epimeren **21**, **25**, **27** und **29**.

Experimenteller Teil

Die Schmelzpunkte sind auf dem Heizapparat nach Dr. Hozumi (Yanagimoto-Seisakusho, Kyoto) gemessen und nicht korrigiert. Die NMR-Spektren wurden durch den Varian A-60 oder Varian HA-100 D Spektrometer mit TMS als internem Standard aufgenommen. Die Dünnschichtchromatographien (DC) wurden auf Silicagel G nach Stahl (E. Merck) durchgeführt. Die Sichtbarmachung der Flecken erfolgte durch Bedampfen der Platte mit Jod oder durch Besprühen mit Anisaldehyd-Schwefelsäure-Reagenz und darauffolgendes Erhitzen. Zur Säulenchromatographie wurde Silicagel (Mallinckrodt) gebraucht. Bei Gebrauch von Lösungsmittelgemischen als Laufmittel für Chromatographie wurde das Mengenverhältnis in v/v % angegeben. Die Gaschromatographien wurden mit dem Shimadzu Gaschromatograph Modell GC-1 mit Flammenionisations-Detektor durchgeführt.

Epoxydierung des 10-Desoxygeniposid-tetraacetats (7)—2 g der durch katalytische Hydrierung des Asperulosid-tetraacetats (**6**) erhaltenen Verbindung (**7**), die etwa 20% 7,8-Dihydrokörper enthielt, wurden in 5 ml Benzol gelöst, mit einer Lösung von 430 mg Perbenzoesäure in 10 ml Benzol versetzt und bei Raumtemperatur über Nacht stengelassen. Nach weiterem Zusatz von 40 ml Benzol wurde die Lösung mit 20 ml einer gesättigten wässr. Lösung von FeSO₄ versetzt und bei Raumtemperatur bis zur negativen KJ-Stärke-Reaktion umgerührt. Die Benzolschicht wurde mit H₂O gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vak. eingedampft. Dabei erhielt man 1.8 g weisses Pulver, das hauptsächlich aus den Epoxyden **9** und **10** bestand. So zeigte es im DC (CHCl₃-MeOH, 7:3) zwei Flecke von R_f 0.70 und 0.73. Das Methylierungsprodukt einer kleinen Menge dieses Pulvers mit CH₂N₂ zeigte im DC (Ät₂O) auch zwei Flecke, die mit denen der beiden Epoxydmethylester **11** und **12** übereinstimmten.

Umsetzung der Epoxyde 9 und 10 zu den Diolen 13 und 14—1 g des oben erhaltenen Gemisches von **9** und **10** wurde in 50 ml Aceton gelöst, mit 1.3 ml 6% wässr. HClO₄ versetzt und bei 37° über Nacht stengelassen. Nach Neutralisierung durch Zusatz der äquiv. Menge von wasserfreiem K₂CO₃ wurde das Lösungsmittel im Vak. abdestilliert. Der dabei erhaltene sirupöse Rückstand wurde an einer Silicagelsäule (30 g) mit CH₂Cl₂-MeOH (98:2) chromatographiert. Es wurden Fraktionen von je 30 ml aufgefangen. Fr. 25—27 lieferten beim Abdampfen 190 mg eines Gemisches der Diole **13** und **14**, das im DC (CHCl₃-MeOH, 7:3) einen einzigen Fleck bei R_f 0.50 zeigte. Methylierungsprodukte einer kleinen Probe dieses Gemisches mit CH₂N₂ zeigte im DC (CHCl₃-MeOH, 95:5) zwei Flecke, die mit denen der beiden Diol-methylester **15** und **16** übereinstimmten.

Bleitetraacetat-Oxydation der Diole 13 und 14 zum Lactolkörper (17)—100 mg eines Gemisches von Diolen **13** und **14** wurden in einem Gemisch von 2 ml CHCl₃ und 2 ml AcOH gelöst, mit 300 mg Pb(OAc)₄ versetzt und bei Raumtemperatur über Nacht stengelassen. Nach Zusatz von 50 ml CHCl₃ wurde die Reaktionslösung mit H₂O gewaschen und die CHCl₃-Schicht über MgSO₄ getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels blieben 101 mg eines weissen Pulvers zurück. Diese Substanz zeigte im DC (CHCl₃-MeOH, 7:3) einen Fleck von R_f 0.45, der mit dem des in der früheren Mitteilung⁹⁾ erwähnten Lactolkörpers (**17**) übereinstimmte.

Überführung des Lactolkörpers (17) zur Alkoholverbindung (19)—Die Umwandlung von **17** in **19** erfolgte auf dieselbe Weise wie bei der früheren Arbeit. So ergab **17** bei Acetylierung mit Ac₂O und Pyridin in üblicher Weise das Lactol-acetate (**18**). C₂₆H₃₂O₁₆·H₂O: Ber. C, 50.49; H, 5.54. Gef. C, 50.72; H, 5.40.

18 wurde in Dioxan mit NaBH₄ reduziert und das Reaktionsprodukt an einer Silicagelsäule mit CHCl₃-MeOH (98:2) chromatographiert, wobei ein weisses Pulver des Alkoholkörpers (**19**) erhalten wurde. C₂₆H₃₁O₁₆·2H₂O: Ber. C, 48.90; H, 6.00. Gef. C, 48.79; H, 5.90.

11) J.H. Brewster, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 5475, 5483 (1959).

Überführung des Alkoholkörpers (19) zu Morronisid-pentaacetat (21)—1.7 g 19 wurden in 35 ml 66% MeOH gelöst, mit 40 ml 0.1N NaOH versetzt und unter zeitweisem Schütteln bei Raumtemp. 1 Std. stehengelassen. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit 30 ml Dioxan und darauf bis zum vollständigen Auflösen mit H₂O versetzt. Die Lösung wurde mit überschüssigem äther. CH₃N₂ versetzt, bei Raumtemp. 30 Min. stehengelassen und im Vak. eingedampft. Der zurückgebliebene Rückstand zeigte im DC (CHCl₃-MeOH, 7:3) einen Fleck von *R_f* 0.43, der mit dem des authentischen Morronisids (1) übereinstimmte. Dieser Rückstand wurde mit je 17 ml Pyridin und 17 ml Ac₂O bei Raumtemp. 3 Std. stehengelassen. Nach Abdampfen der Reaktionslösung im Vak. wurde der Rückstand in 100 ml CHCl₃ aufgenommen, der Reihe nach mit 5% HCl, H₂O, 5% NaHCO₃ und H₂O gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vak. blieben 1.5 g Rückstand zurück. Er wurde an einer Silicagelsäule (80 g) mit Ät₂O chromatographiert, wobei man Fraktionen von je 40 ml auffing. Der Rückstand aus Fr. 13—20 lieferte nach wiederholtem Umkristallisieren 19 mg farblose Nadeln vom Schmp. 149°, die durch Mischprobe und Vergleich der IR- und NMR-Spektren mit einer authentischen Probe von 21 identifiziert wurden. $[\alpha]_D^{20} -77^\circ$ (*c*=1.1, CHCl₃); UV $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ): 238 (4.09); IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 1755, 1720, 1645. C₂₇H₃₆O₁₆: Ber. C, 52.60; H, 5.89. Gef. C, 52.31; H, 5.89.

Deacetylierung des Morronisid-pentaacetats-I (21) zu Morronisid (1)—0.63 g 21 wurden in 8 ml 75% wässr. Dioxan gelöst, mit 2 ml einer wässr. Lösung der äquiv. Menge von KHCO₃ versetzt und unter zeitweisem Schütteln während 1 Std. auf 85° erwärmt. Nach Abdampfen der Reaktionslösung im Vak. wurde der zurückgebliebene Rückstand in 30 ml H₂O gelöst und mit 20 ml CHCl₃ zweimal geschüttelt. Die H₂O-Schicht hinterliess beim Abdampfen im Vak. schaumförmigen Rückstand. Er wurde in wenig MeOH gelöst, mit wenig Silicagel versetzt und im Vak. eingedampft. Das zurückgeliebene trockene Pulver wurde über eine Silicagelsäule (6 g) geschichtet, mit 200 ml CHCl₃-MeOH (95:5) und dann mit 120 ml CHCl₃-MeOH (90:10) eluiert. Das Eluat mit dem letzteren Laufmittel lieferte beim Abdampfen im Vak. 130 mg eines weissen Pulvers. Es wurde durch DC und Vergleich der IR- sowie der NMR-Spektren mit einer authentischen Probe von 1 identifiziert. $[\alpha]_D^{18} -98^\circ$ (*c*=1.0, H₂O). Es zeigte im Laufe von 5 Stdn. keine Mutarotation. UV $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ nm (log ϵ): 240 (4.07); IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 3350, 1690, 1640; NMR (D₂O) ppm: 7.57 (s, H-3), 6.86, 6.83, (je d, *J*=9 Hz, H-1), 3.73 (s, COOCH₃), 1.36, 1.32 (je d, *J*=7 Hz, H₃-10); (Pyridin-d₅) ppm: 7.63 (s, H-3), 6.33, 6.32 (je d, *J*=9 Hz, H-1), 3.67, 3.65 (je s, COOCH₃), 1.62, 1.55 (je d, *J*=7 Hz, H₃-10). C₁₇H₂₆O₁₁·½H₂O: Ber. C, 49.16; H, 6.55. Gef. C, 49.14; H, 6.73.

1 wurde weiter in der üblichen Weise trimethylsilyliert und gaschromatographisch untersucht, wobei die folgenden Resultate erhalten wurden: Säule, Glas 0.3 × 50 cm, gefüllt mit 1.5% SE 30 auf Shimalite W, 80—100 mesh. Trägergas, 35 ml Stickstoff/Min., Einspritzung, direkt auf die Säule, Säulentemp. 265°, Detektor 295°, Retentionszeit vom ersten Peak 11.8 Min. und vom zweiten Peak 17 Min, Intensitätsverhältnis der beiden 1:2.8.

Teilweise Verseifung des Morronisid-pentaacetats-I (21) zu Morronisid-tetraacetat (22)—1.76 g 21 wurden in 120 ml ÄtOH gelöst, mit 30 ml wässr. Lösung von 280 mg KHCO₃ versetzt und bei 37° 4 Tage stehengelassen. Nach Abdampfen des Reaktionsgemisches im Vak. wurde der hinterbliebene Rückstand in 100 ml CHCl₃ aufgenommen. Die CHCl₃-Schicht wurde mit H₂O gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vak. eingedampft. Der ölige Rückstand wurde in wenig Ät₂O aufgelöst und im Eisschrank über Nacht stehengelassen, wobei sich 330 mg farblose Säulen vom Schmp. 176—177° bildeten. $[\alpha]_D^{20} -67^\circ$ (*c*=0.54, CHCl₃). Es zeigte im Laufe von 5 Stdn. keine Mutarotation. IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 3350, 1750, 1720, 1640; NMR (CDCl₃) ppm: 7.42 (s, H-3), 5.68, 5.67 (je d, *J*=9 Hz, H-1), 3.71 (s, COOCH₃), 2.08—2.00 (4 × OCOCH₃), 1.33, 1.25 (je d, *J*=7 Hz, H₃-10). C₂₅H₃₄O₁₅: Ber. C, 52.26; H, 5.97. Gef. C, 52.30; H, 6.00.

Acetylierung des Morronisids (1) zu Morronisid-pentaacetat-I (21) und II (23)—0.5 g 1 wurden mit 5 ml Ac₂O und 5 ml Pyridin versetzt und bei Raumtemp. über Nacht stehengelassen. Die Reaktionslösung wurde in Eiswasser gegossen und das ausgeschiedene Öl in 50 ml CHCl₃ aufgenommen. Die CHCl₃-Schicht wurde der Reihe nach mit je 30 ml 5% HCl, H₂O, 5% NaHCO₃ und wieder mit H₂O gewaschen und mit MgSO₄ getrocknet. Nach Abdestillieren des CHCl₃ erhielt man einen öligen Rückstand, der durch Umkristallisation aus ÄtOH 0.35 g farblose Nadelchen (21) vom Schmp. 145—148° ergab. Der aus der Mutterlauge erhaltene Rückstand wurde durch präparative Schichtchromatographie (0.5 mm dicke Platte, CHCl₃-MeOH, 95:5, *R_f* von 21 0.53 und von 23 0.48) gereinigt. Das Eluat aus der zweiten Zone ergab nach wiederholtem Umkristallisieren aus ÄtOH 12 mg farblose Nadelchen (23) vom Schmp. 127°. $[\alpha]_D^{19} -100^\circ$ (*c*=1.0, CHCl₃); IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 1745, 1710, 1650. C₂₇H₃₆O₁₆: Ber. C, 52.60; H, 5.89. Gef. C, 52.38; H, 6.09.

Herstellung des 7-β- (24) und 7-α-Methylmorronisid-tetraacetats (25) aus Morronisid (1)—Eine Lösung von 500 mg 1 in 25 ml MeOH wurde nach Zusatz von 0.05 ml H₃PO₄ unter Rückfluss 10 Std. gekocht. Nach Abkühlen wurde die Lösung mit Amberlite IRA 410 (OH-Form) neutralisiert, vom Harz abfiltriert und im Vak. abgedampft. Der Rückstand wurde an einer Silicagelsäule mit CHCl₃-MeOH (95:5) chromatographiert. Die Fraktionen, die im DC (CHCl₃-MeOH (8:2)) einen einzigen Fleck von *R_f* 0.48 zeigten, wurden gesammelt und im Vak. abgedampft. Der farblose Rückstand wurde mit je 1.5 ml Ac₂O und Pyridin acetyliert und in der üblichen Weise aufgearbeitet. Das farblose Reaktionsprodukt ergab nach zweimaligem Umkristallisieren aus ÄtOH 106 mg farblose Nadeln vom Schmp. 114—115°. Sie wurden durch Mischprobe und durch Vergleich der IR- und NMR-Spektren mit einer Probe des Tetraacetats vom Methylmorronisid

identifiziert, das aus der Pflanze isoliert worden war. $[\alpha]_D^{18} - 103^\circ$ ($c=1.0$, CHCl_3); IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1760, 1710, 1640. $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_{15}$: Ber. C, 53.06; H, 6.16. Gef. C, 52.93; H, 6.16.

Die Mutterlauge aus der ersten Umkristallisation ergab bei der präparativen Schichtchromatographie (Benzol-AcOÄt (3:1), dreifache Entwicklung: R_f von **24** 0.35 und der von **25** 0.39) 10 mg farblosen Sirup von **25**. $[\alpha]_D^{24.5} - 40^\circ$ ($c=0.41$, CHCl_3); IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 1748, 1700, 1640. $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_{15}$: Ber. C, 53.06; H, 6.16. Gef. C, 53.36; H, 5.98.

Methylierung des Morronisid-tetraacetats (22) zu 7- β - (24) und 7- α -Methylmorronisid-tetraacetat (25)— Eine Lösung von 150 mg **22** in 10 ml MeOH wurde mit 0.02 ml H_3PO_4 unter Rückfluss 7 Std. gekocht. Nach Abkühlen wurde die Lösung mit Amberlite IRA 410 (OH-Form) neutralisiert und im Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde an Silicagel (12 g) mit CHCl_3 chromatographiert. Die Fraktionen, die im DC (Ät₂O) einen einzigen Fleck von R_f 0.50 zeigten, wurden gesammelt und abgedampft, wobei 65 mg farbloser Rückstand zurückblieb. Dieser zeigte im NMR die Signale der beiden Epimeren (**24**) und (**25**). Nach den Signalintensitäten der 7-Methoxygruppe sind sie im Verhältnis von 7:3 vorhanden. Bei dreifacher Entwicklung des DC (Benzol-AcOÄt (3:1)) wurden auch die beiden Flecken von **24** und **25** festgestellt. Durch weitere Verarbeitung dieses Rückstands, wie bei der Herstellung von **24** und **25** aus **1**, erhielt man farblose Nadelchen (**24**) vom Schmp. 114—115°.

Herstellung des 7- β - (26) und des 7- α -Äthylmorronisid-tetraacetats (27) aus Morronisid (1)—1 g **1** wurde durch 18-stündiges Kochen mit 80 ml ÄtOH und 0.12 ml H_3PO_4 äthyliert und darauf mit je 3 ml Ac_2O und Pyridin acetyliert. Durch Aufarbeitung in üblicher Weise erhielt man 820 mg farbloses Pulver. Im DC (Benzol-AcOÄt (3:1), dreifache Entwicklung) zeigte es zwei Flecken von R_f 0.50 (**26**) und 0.53 (**27**). Durch zweimalige Umkristallisation dieses Pulvers aus ÄtOH erhielt man 310 mg farblose Nadeln (**26**) vom Schmp. 129—130°, $[\alpha]_D^{20} - 94^\circ$ ($c=1.0$, CHCl_3); IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1750, 1710, 1650. $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_{15}$: Ber. C, 53.82; H, 6.36. Gef. C, 53.67; H, 6.44.

Aus der Mutterlauge der Umkristallisation erhielt man durch präparative Schichtchromatographie (Benzol-AcOÄt (3:1)) 71 mg farblosen Sirup von **27**. Trotz der weiteren Versuche zur Umkristallisation aus verschiedenen Lösungsmitteln wurde er nicht kristallin erhalten. $[\alpha]_D^{24.5} - 48^\circ$ ($c=0.54$, CHCl_3); IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 1750, 1700, 1640. $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_{15}$: Ber. C, 53.82; H, 6.36; Gef. C, 53.54; H, 6.11.

Herstellung des 7- β - (28) und des 7- α -Butylmorronisid-tetraacetats (29) aus Morronisid (1)—1 g **1** wurde genauso wie oben mit 50 ml *n*-BuOH und 0.2 ml H_3PO_4 butyliert und mit Ac_2O und Pyridin acetyliert. Durch Aufarbeitung in üblicher Weise erhielt man als Reaktionsprodukt 860 mg farbloses Pulver, das im DC (Benzol-AcOÄt (3:1), zwifache Entwicklung) die beiden Flecken von R_f 0.40 (**28**) und 0.45 (**29**) zeigte. Es lieferte bei zweimaliger Umkristallisation aus ÄtOH 323 mg farblose Nadeln (**28**) vom Schmp. 132—133°. $[\alpha]_D^{18} - 87^\circ$ ($c=1.1$, CHCl_3); IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1750, 1730, 1700, 1635. $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{O}_{15}$: Ber. C, 55.23; H, 6.71. Gef. C, 55.19; H, 6.76. Diese Substanz wurde mit dem Tetraacetat des Stoffes, der bei Aufarbeitung des Extrakts von *Cornus officinalis* mit BuOH erhalten wurde, durch Mischprobe und Vergleich der IR- sowie NMR-Spektren identifiziert.

Aus der Mutterlauge der obigen Umkristallisation erhielt man durch präparative Schichtchromatographie in üblicher Weise 70 mg Sirup von **29**, der trotz weiterer Versuche nicht kristallin erhalten wurde. $[\alpha]_D^{24.5} - 43^\circ$ ($c=0.51$, CHCl_3); IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 1750, 1698, 1640, $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{O}_{15}$: Ber. C, 55.23; H, 6.71. Gef. C, 55.42; H, 6.49.

Anerkennungen Für die Durchführung der Mikroanalysen sind wir Herrn Dr. K. Hozumi und seinen Mitarbeiterinnen des Mikroanalytischen Zentrums der Universität Kyoto dankbar. Unser Dank gilt auch Herrn Dr. K. Kuriyama vom Forschungslaboratorium der Shionogi & Co. für die Messungen der optischen Drehungen einiger Substanzen.