

# ÜBER DIE MONOTERPENGLUCOSIDE UND VERWANDTE NATURSTOFFE—XXII<sup>1</sup>

## ABSOLUTSTRUKTUREN DES OLEUROPEINS, KINGISIDS UND MORRONISIDS<sup>2</sup>

H. INOUE,\* T. YOSHIDA, S. TOBITA, K. TANAKA und T. NISHIOKA  
Pharmazeutische Fakultät der Universität Kyoto, Sakyo-ku, Kyoto, Japan

(Received in Germany 1 June 1973; Received in the UK for publication 7 August 1973)

**Zusammenfassung**—Durch die chemische Korrelation des Oleuropeins mit dem stereochemisch definierten Asperulosid ergab sich für das erstere die Absolute Struktur 1. Im Zusammenhang damit wurden die absoluten Konfigurationen von Kingisid und Morronisid je als 4 und 5 festgestellt.

**Abstract**—The absolute structure of oleuropein was proved to be 1 through the chemical correlation of the glucoside with asperuloside of known absolute configuration. In connection with this experiment the absolute configurations of kingside and morroniside were established as 4 and 5, respectively.

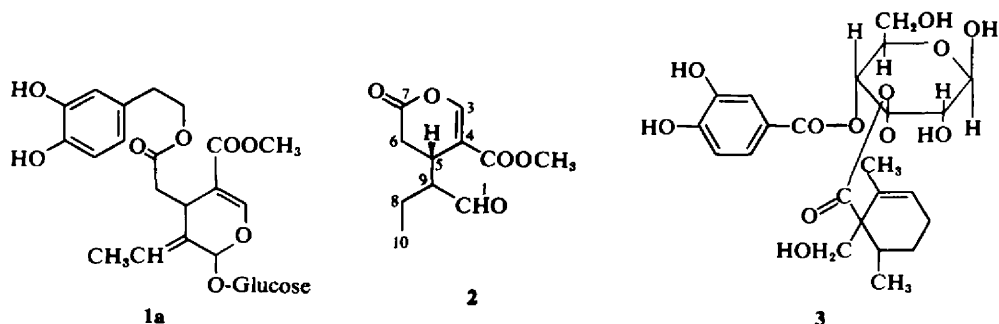
1908 isolierten Bourquelot und Vintilesco<sup>3</sup> aus den Früchten, Blättern und Rinden der Olive (*Olea europaea* L.) einen nicht kristallinen Bitterstoff, den sie Oleuropein nannten. In der Literatur sind seither noch einige Angaben<sup>4,5,6</sup> über den Bitterstoff dieser Pflanze zu finden, die wichtige Arbeit darüber erschien jedoch erst im Jahre 1960. Panizzi *et al.*<sup>7</sup> isolierten aus den Blättern der Pflanze ein bitter schmeckendes Glucosid, für das sie den Namen Oleuropein beibehielten und dem sie die Struktur 1a zuschrieben. Darauf haben Beyerman *et al.*<sup>8</sup> schon im nächsten Jahr die Struktur des Elenolids (2), eines Lactons aus der *Olea*-Pflanze, aufgeklärt, das im Hinblick auf dessen Isolierungsprozess ein aus Oleuropein entstandener

Artefakt sein könnte. Dabei haben sie mit Hilfe der Brewsterschen Regel<sup>9</sup> für das Zentrum 5 des Elenolids (2)—und ferner für dasselbe des Oleuropeins (1)—die S-Konfiguration abgeleitet.

Bei Beschreibung der Geschichte des Oleuropeins (1) muss man auch die Arbeit von Shasha und Leibowitz<sup>10</sup> erwähnen. 1961 berichteten sie über die Isolierung eines Bitterstoffs aus der Olive, dem sie auch den Namen Oleuropein gaben und dafür die Struktur 3 vorschlugen. Nach einigen Komplikationen<sup>11</sup> wurde aber von den italienischen Forschern um das Jahr 1965 der Schluss gezogen, dass es sich bei diesem Stoff wahrscheinlich um eine Mischung von Oleuropein (1) und 6-O-Oleuropeoylsaccharose† handelte.<sup>12,13</sup>

Während Olivenblätter schon um das Jahr 1950 als Droge mit blutdrucksenkender Wirkung bekannt worden waren<sup>14</sup>, erschien erst letztes Jahr die ausführliche pharmakologische Arbeit von Petkov und Manolov<sup>15</sup>, wonach Oleuropein (1) sowohl ei-

†Oleuropeinsäure, die Säurekomponente dieser Substanz, ist 4-(1-Hydroxyisopropyl)-1-cyclohexan-1-carbonsäure und hat keine direkte Beziehung mit 1.



SCHEMA 1

nen hypotensiven Effekt als auch eine dilatierende Wirkung auf die Koronargefäße hat.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der chemischen Korrelation des stereochemisch definierten Asperulosids mit einem Derivat des Oleuropeins. Die von Panizzi *et al.*<sup>7</sup> für dieses Glucosid vorgeschlagene Struktur **1a** konnte bestätigt und weiterhin zur Absolutstruktur **1** vervollständigt werden. Dabei wird auch die im Zusammenhang mit der obigen Arbeit vorgenommene Absolutstrukturermittlung des Kingisids (**4**) und folglich auch des Morronisids (**5**) beschrieben, die beide vor einigen Jahren von Souzu und Mitsuhashi<sup>16</sup> aus *Lonicera morrowii* A. Gray (jap. Name, Kinginboku) isoliert und deren Strukturen bis auf die Stereochemie aufgeklärt wurden.

Die Isolierung des für die Versuche gebrauchten Oleuropeins (**1**) erfolgte in der folgenden Weise. Der Methanolextrakt der Olivenblätter wurde im Vak. eingedampft und mit viel Wasser versetzt. Die wässrige Lösung wurde mit Chloroform und dann mit *n*-Butanol ausgezogen. Der Rückstand der *n*-Butanol-Schicht wurde durch Säulenchromatographie an Silicagel gereinigt, wobei sich rohes Oleuropein in 1·8%-Ausbeute erhalten liess. Man erhielt daraus durch Säulenchromatographie an Polyamid weisses Pulver von Oleuropein (**1**), C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>O<sub>13</sub>·H<sub>2</sub>O, dessen Eigenschaften mit den von Panizzi *et al.*<sup>7</sup> berichteten übereinstimmten.


Oleuropein ergab nach Verseifung mit 0·5 N wässriger Natronlauge, Methylierung mit Diazomethan und anschliessender Acetylierung die Verbindung **6**, C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>O<sub>15</sub>, vom Schmp. 114·5–116° und ( $\alpha$ )<sub>D</sub><sup>20</sup>–163·4° (CHCl<sub>3</sub>). Ihr NMR-Spektrum zeigt u. a. die folgenden Signale: Doppeldublett (*J* = 7 und 1·5 Hz) der 8-Methylgruppe bei  $\delta$  1·75, Singulette der vier Acetoxygruppen bei  $\delta$  2·02–2·29, je ein Singulett der beiden Carbomethoxygruppen bei  $\delta$  3·64 und 3·75, breites Singulett des Protons an C-1 bei  $\delta$  5·71, verbreitertes Quartett (*J* = 7 Hz) des Protons an C-8 bei  $\delta$  6·03 und das Singulett des Protons an C-3 bei  $\delta$  7·47.

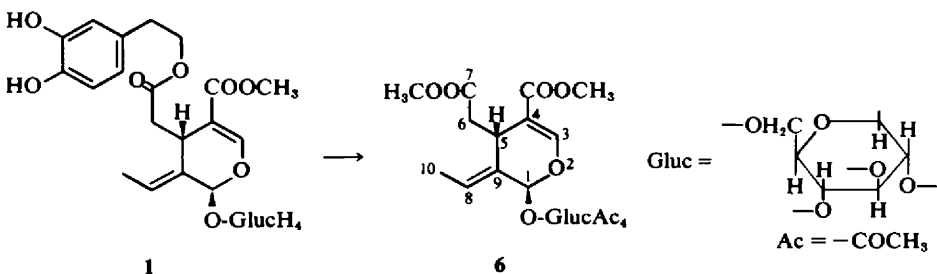
Die Überführung des Asperulosids in diese Verbindung **6** erfolgte dann in folgender Weise. Asperulosid-tetraacetat (**7**) wurde auf dem früher von uns vorgeschlagenen Weg<sup>7</sup> über 10-Desoxygeniposid-tetraacetat (**8**) in eine Mischung der

Epoxyde **9a** und **9b** übergeführt. Aus dieser Mischung entstand bei der Behandlung mit Perchlorsäure in Aceton ebenfalls das Gemisch der beiden Diole **10a** und **10b**. Daraus ergab sich durch Oxydation mit Bleitetraacetat in Eisessig oder Eisessig-Benzol in fast quantitativer Ausbeute die Ketoaldehyd-Verbindung **11**, C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>O<sub>15</sub>. Diese zeigt im IR-Spektrum Banden für die Aldehydgruppe bei 2825 und 2730 cm<sup>-1</sup> und im NMR-Spektrum das Signal des Methylketons bei  $\delta$  2·26 sowie das Signal des Aldehydprotons bei  $\delta$  9·60. Da im gleichen Spektrum das Signal des Protons am C-1 als Dublett von *J* = 8·5 Hz bei  $\delta$  5·47 zu beobachten ist, liegt die Vermutung nahe, dass sich die Protonen an C-1 und C-9 in einer *trans*-diaxialer Lage befinden und darüber hinaus, dass bei der oxydativen Ringspaltung keine Epimerisierung an C-9 der Diole **10a** bzw. **10b** erfolgt.

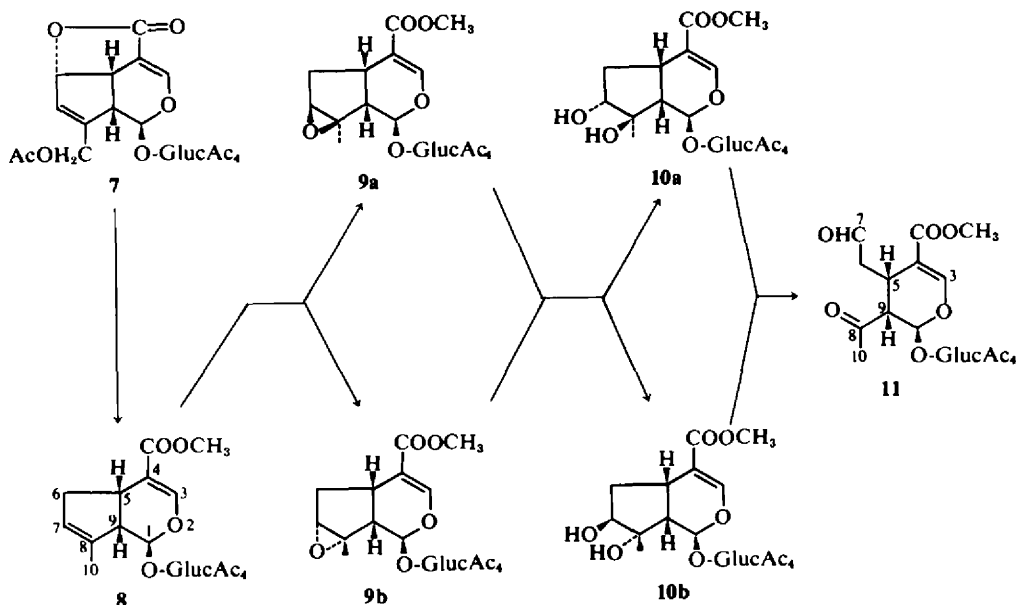
Die Reduktion des Ketoaldehydkörpers (**11**) mit Natriumborhydrid in wässr. Dioxan lieferte die folgenden fünf Reduktionsprodukte: Verbindung **12**, zwei Diole **13a** und **13b** sowie ein Gemisch von zwei Lactonen **14a** und **14b**. Da man im NMR-Spektrum der Verbindung **12** das Signal der Methylgruppe an C-8 als Singulett bei  $\delta$  1·49 beobachten kann, muss sie das Hemiketal sein, das aus **11** durch Hemiketalbildung zwischen der 8-Ketogruppe und dem durch Reduktion der 7-Aldehydgruppe entstandenen Alkoholgruppe gebildet wird. Die Tatsache, dass die weitere Reduktion von **12** mit Natriumborhydrid, wie bei der Reduktion von **11**, die Diole **13a** und **13b** sowie die Lactone **14a** und **14b** liefert, stützt auch die Struktur **12**. Die Diole **13a** und **13b** sind C-8-Epimere. **13a** zeigt im NMR-Spektrum ein Dublett (*J* = 7 Hz) der Methylgruppe an C-8 bei  $\delta$  1·34, ein Singulett der Carboxymethylgruppe bei  $\delta$  3·76, ein Dublett (*J* = 9·5 Hz) des Protons an C-1 bei  $\delta$  5·55 und ein Singulett des Protons an C-3 bei  $\delta$  7·48. Im Spektrum von **13b** sind Signale zu beobachten, die beinahe denen von **13a** entsprechen.

Das Gemisch der Verbindungen **14a** und **14b**, das sich durch Reduktion von **11** bzw. **12** erhalten liess und nicht in die Komponenten getrennt werden konnte, zeigte im IR-Spektrum die starken Banden bei 1700 und 1620 cm<sup>-1</sup>, die für die Gruppierung

 (S-*cis*-Typ) charakteristisch sind<sup>18</sup>, sowie



SCHEMA 2



SCHEMA 3

die Bande der  $\delta$ -Methylengruppe von 6-gliedrigen Lactonen<sup>19</sup> bei  $1406\text{ cm}^{-1}$ . Im NMR-Spektrum, das verriet, dass es sich um ein Gemisch von zwei Substanzen handelte, fand man aber kein Signal der Carboxymethylgruppe. Aus diesen spektralen Befunden ging hervor, dass **14a** und **14b** die Lactone sind, die bei der Reduktion von **11** bzw. **12** über Diolkörper gebildet werden. Wirklich konnte man durch Erwärmen mit 80% iger Essigsäure unter Rückfluss aus dem Diol **13a** das Lacton **14a** und aus dem Diol **13b** das Lacton **14b** erhalten.

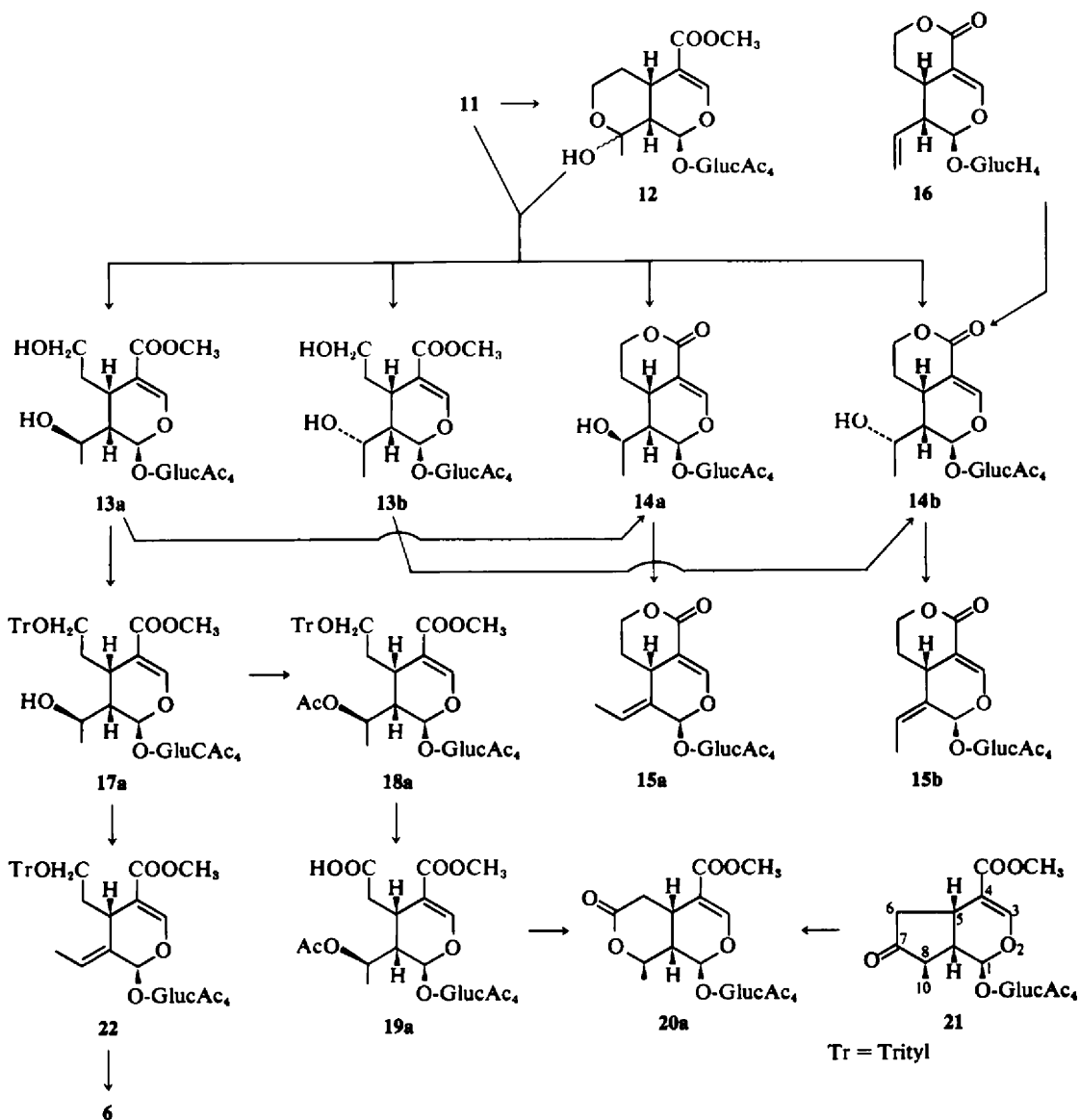
Das Lacton **14a** ergab bei Wasserabspaltung mit Phosphoroxchlorid und Pyridin den bekannten Anhydrokörper **15a**. Das Lacton **14b** wurde als derselbe Alkoholkörper<sup>20</sup> identifiziert, der auch aus Swerosid (**16**) über einige Stufen erhalten werden konnte. Andererseits wurde schon von uns gezeigt, dass auch dieser Alkoholkörper bei Wasserabspaltung unter den oben angegebenen Bedingungen einen Anhydrokörper **15b** liefert. Die Konfiguration der Doppelbindung 8-9 von **15a** bzw. **15b** war schon anhand der Befunde der NMR-Spektren definiert worden. Unter der Annahme, dass die Wasserabspaltung mit Phosphoroxchlorid-Pyridin unter *trans*-Eliminierung ablief, wurde dem Zentrum 8 von **14b** daher die S-Chirarität zugeordnet<sup>20</sup>. Auf Grund dieser Annahme sollte dasselbe Zentrum von **13b** auch S-, die entsprechenden Zentren von **13a** und **14a** dagegen R-Chirarität besitzen.

Für die Richtigkeit dieser Zuordnung wurden noch weitere Argumente beigebracht. Diol **13a** lieferte über den Trityläther **17a** sein Acetat **18a**. Es lieferte weiter durch Jones-Oxydation die Verbindung **19a**, die durch Verseifung mit methanol. Barit,

anschliessende Methylierung mit Diazomethan und schliesslich Acetylierung die Verbindung **20a**,  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_{15}$ , vom Schmp.  $114.5\text{--}115.5^\circ$  ergab. Im NMR-Spektrum von **20a** beobachtet man ein Dublett ( $J = 7\text{ Hz}$ ) der Methylgruppe an C-8 bei  $\delta\ 1.50$ , ein Singulett der Carboxymethylgruppe bei  $\delta\ 3.75$ , ein Dublett ( $J = 6\text{ Hz}$ ) des Protons an C-1 bei  $\delta\ 5.28$  und ein Dublett ( $J = 1\text{ Hz}$ ) des Protons an C-3 bei  $\delta\ 7.44$ . Diese Substanz wurde als das Produkt identifiziert, das sich aus 7-Ketologanin-tetraacetat (**21**) durch Baeyer-Villiger-Oxydation mittels Perbenzoesäure erhalten liess. Das Zentrum 8 von **20a**—und folglich von **17a** sowie **13a**—muss somit im Einklang mit der obigen Schlussfolgerung R-konfiguriert sein, da auch das genannte Zentrum von 7-Ketologanin-tetraacetat (**21**) eindeutig als R-konfiguriert definiert ist.<sup>17</sup>

Der Trityläther **17a** lieferte nun ohne weiteres bei Wasserabspaltung mit Phosphoroxchlorid-Pyridin die Äthyliden-Verbindung **22**, die ferner nach Jones-Oxydation und anschliessender Methylierung mit Diazomethan eine Substanz vom Schmp.  $114\text{--}116^\circ$  lieferte. Diese wurde als das aus Oleuropein (**1**) abgeleitete Produkt **6** identifiziert. Die Konfiguration der Doppelbindung 8-9 von **6**, die sich unter Zugrundelegung der oben definierten Chirarität des Zentrums 8 von **17a** ableiten liess, wurde auch durch NOE-Experimente bestätigt, da man bei Sättigung der Resonanz der Protonen an C-10 eine etwa 10%ige Erhöhung der Signalintensität der Protonen an C-5 beobachtete.

Somit wurde für Oleuropein die Absolutstruktur **1** bewiesen, indem die von Panizzi *et al.*<sup>7</sup> für dieses Glucosid vorgeschlagene Struktur **1a** bestätigt



SCHEMA 4

wurde, und weiter die Folgerung von Beyerman *et al.*,<sup>8</sup> der Wasserstoff an C-5 sei  $\beta$ -konfiguriert, verifiziert werden konnte.

Als verwandte Glucoside von 1 kommen in den Oleaceen die folgenden Stoffe\* vor: Jasminin<sup>21</sup> (23) aus *Jasminum primulinum* Hemsl. (jap. Name, Unnansokei), Ligstrosid<sup>22</sup> (24) aus *Ligustrum obtusifolium* Sieb. et Zucc. (jap. Name, Ibotanoki) und Nüzhenid<sup>23</sup> (25) aus *L. lucidum* Ait. (jap. Name,

Tonezumimotzi) sowie *L. japonicum* Thunb. (jap. Name, Nezumimotzi). Diese Glucoside haben die gemeinsame Dicarbonsäure-Teilstruktur der Secoiridoid-Typen. Da dieses Strukturelement 26 nur für die Glucoside der Oleaceen charakteristisch ist, geben wir ihm den Namen Oleosid. In chemotaxonomischer Hinsicht muss erwähnt werden, dass einige Glucoside des 10-Hydroxy- bzw. 10-Acetoxyoleosid-Typs, z. B. 10-Hydroxyligstrosid, 10-Acetoxyligstrosid und 10-Acetoxyoleuropein, im Laufe der letzten zwei Jahren von Kubota *et al.*<sup>22</sup> und von uns<sup>24</sup> auch aus einigen Oleaceen isoliert wurden.

Abschliessend sollen noch die Strukturen von

\*Das Resultat der vorliegenden Arbeit bildete die Grundlage für die Strukturaufklärung des Nüzhenids und einiger anderer Glucoside. Die Absolutstruktur des Jasminins wurde schliesslich röntgenographisch ermittelt.

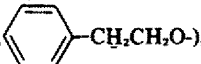


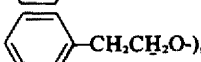
ronisids\* (5) abgeklärt, welches strukturell das dem Kingisid entsprechende 7-Hemiacetal darstellt.

#### EXPERIMENTAL TEIL

Die Schmelzpunkte wurden auf dem Heizapparat nach Dr. Hozumi (Yanagimoto Seisakusho, Kyoto) gemessen und sind nicht korrigiert. Die NMR-Spektren wurden, soweit nicht anders angegeben, in  $\text{CDCl}_3$  mit einem Varian-A-60-Spektrometer mit TMS als internem Standard gemessen. Zur Dünnschichtchromatographie (DC) wurde Silicagel G nach Stahl (E. Merck) verwendet. Die Sichtbarmachung der Flecken erfolgte durch Bedampfen der Platten mit Jod. Zur präparativen DC benutzte man Silicagel G F<sub>254</sub> nach Stahl (E. Merck). Die Flecken wurden durch Belichten mit UV-Licht (253.6 nm) sichtbar gemacht. Zur Säulenchromatographie diente Silicagel Mallinckrodt bzw. Polyamid C-200 (Wako). Bei Gebrauch von Lösungsmittelgemischen als Laufmittel für Chromatographie wurde das mengenverhältnis in v/v % angegeben.

**Isolierung des Oleuropeins (1)** 3-4 kg Olivenblätter, die im Juni gesammelt wurden, wurden mit Methanol ( $4 \times 6$  l) heiss extrahiert, im Vak. eingedampft und mit 3 l  $\text{H}_2\text{O}$  versetzt. Nach dem Abfiltrieren des unlöslichen Teils wurde das Filtrat im Vak. auf 1.5 l eingeeengt. Die wässrige Lösung wurde mit  $\text{CHCl}_3$  ( $2 \times 1$  l) und dann mit n-Butanol ( $4 \times 1$  l) ausgezogen. Die n-Butanol-Schicht lieferte beim Eindampfen im Vak. ca. 270 g eines orangefarbigen Sirupes. Etwa 90 g davon wurden an einer Silicagelsäule (900 g) mit Essigester chromatographiert, wobei man Fraktionen von je 400 ml auffing. Die vereinigten Fraktionen 13-30 ergaben nach nochmaliger, in gleicher Weise durchgeführter Chromatographie an 600 g Silicagel 20 g leuchtgelblich gefärbtes Pulver des rohen Oleuropeins (1). Dieses rohe Glucosid wurde an einer Polyamidsäule (250 g) mit  $\text{H}_2\text{O}$  chromatographiert. Es wurden Fraktionen von je 100 ml aufgefangen. Die gesammelten Fraktionen 5-9 ergaben nach Lyophilisierung 18 g Oleuropein (1) als weisses Pulver. Dieses zeigt mit  $\text{FeCl}_3$  eine blaugrüne Färbung und mit Gibbs'schem Reagenz eine blaue Färbung. Es weist weiter im DC einen einzigen Fleck ( $\text{CHCl}_3$ -MeOH 8:2, Rf 0.33) auf.  $(\alpha)_D^{25} = -168^\circ$  ( $c = 0.67$ , MeOH). ( $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_{13} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (558.53) Ber: C, 53.76; H, 6.14. Gef: C, 54.00; H, 6.27%; IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3600-3050, 1720, 1700, 1625, 1525; UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$  nm (log  $\epsilon$ ): 233.5 (4.20), 284 (3.48); NMR (MeOH)  $\delta$ : 1.66 (dd,  $J = 7$

und 1.5 Hz, 10-H<sub>3</sub>), 2.76 (t,  $J = 7$  Hz, )

3.70 (s,  $\text{COOCH}_3$ ), 4.17 (t,  $J = 7$  Hz, )

5.91 (breites s, 1-H), 6.07 (verbreitertes q,  $J = 7$  Hz, 8-H), 6.41-6.78 (m, arom. Protonen), 7.51 (s, H-3).

**Oleosid-dimethylester-tetraacetat (6)** Oleuropein (1) 2 g wurde in 0.5 N wässr. NaOH (100 ml) gelöst und für 1 Std. auf 93° erwärmt. Nach Abkühlen wurde die Lösung mit Amberlite IR-120 (H-Form) angesäuert, vom Harz abfiltriert und mit Essigester ( $4 \times 100$  ml) ausgezogen. Die wässrige Schicht lieferte bei Eindampfen im Vak. 1.1 g Rückstand, der in 30 ml Methanol gelöst und mit überschüssigem äther. Diazomethan bis zum Verschwinden der Carbonsäure (durch DC verfolgt) methyliert

wurde. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit je 5 ml Pyridin und Acetanhydrid bei Raumtemp. über Nacht stehen gelassen. Dann wurde die Lösung in Eiswasser getan und mit  $\text{CHCl}_3$  extrahiert. Die  $\text{CHCl}_3$ -Schicht wurde neutral gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und abgedampft. Der dabei erhaltene Rückstand ergab bei Umkristallisieren aus Äthanol 1.2 g farblose Nadeln des Oleosid-dimethylester-tetraacetats (6) vom Schmp. 114.5-116° ( $\alpha$ )<sub>D</sub><sup>25</sup> -163.4° ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). ( $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_{15}$  (586.54) Ber: C, 53.24; H, 5.84. Gef: C, 53.21; H, 5.77%; IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1755, 1700, 1635, 820; UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$  nm (log  $\epsilon$ ): 236.5 (4.09).

Die Essigester-Schicht, die den Dihydroxyphenyläthylalkohol enthalten soll, wurde nicht näher untersucht.

**Bleitetraacetat-Oxydation der trans-Diole 10a und 10b.** Eine Mischung (1.27 g) der trans-Diole 10a und 10b, die aus einem Gemisch von 9a und 9b in üblicher Weise<sup>17</sup> hergestellt worden war, wurde in Eisessig (30 ml) gelöst, mit  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  (1.27 g; 1.3 Äq.) versetzt und bei Raumtemp. über Nacht stehen gelassen. Nach Zusatz von 100 ml  $\text{H}_2\text{O}$  wurde die Lösung mit  $\text{CHCl}_3$  ( $4 \times 100$  ml) ausgezogen. Die  $\text{CHCl}_3$ -Schicht wurde mit 5% wässr.  $\text{NaHCO}_3$  und dann mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingedampft, wobei sich 1.16 g des Ketoaldehydkörpers 11 als weisses Pulver erhalten liessen.  $(\alpha)_D^{25} = -73.7^\circ$  ( $c = 1.15$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). ( $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_{15}$  (572.52) Ber: C, 52.44; H, 5.63. Gef: C, 52.10; H, 5.87%; IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$   $\text{cm}^{-1}$ : 2825, 2730, 1750, 1720 (Sch.), 1700 (Sch.), 1640; UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$  nm (log  $\epsilon$ ): 234 (4.03); NMR  $\delta$ : 2.00-2.11 (je s,  $4 \times \text{OCOCH}_3$ ), 2.26 (s, 10-H<sub>3</sub>), 3.73 (s,  $\text{COOCH}_3$ ), 5.47 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1-H), 7.47 (s, 3-H), 9.61 (breites s, CHO).

Auch bei Zusatz einer Eisessig-Lösung von  $\text{Pb}(\text{OAc})_2$  zu einer Benzol-Lösung der Diole lief die Reaktion glatt ab. Dabei erhielt man durch die anschliessende Aufarbeitung wie oben in fast quantitativer Ausbeute die Verbindung 11.

**NaBH<sub>4</sub>-Reduktion des Ketoaldehydkörpers (11)** Zu einer Lösung von 3.3 g der Verbindung 11 in Dioxan (100 ml) wurde unter Umrühren langsam eine Suspension von  $\text{NaBH}_4$  (1.3 g) in 52 ml Dioxan und 8 ml  $\text{H}_2\text{O}$  zugegeben. Nach weiterem 1-std. Umrühren bei Raumtemp. wurde die Lösung unter Eiskühlung tropfenweise mit Eisessig versetzt. Nach Zusatz von 300 ml  $\text{H}_2\text{O}$  wurde sie dann mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und durch Abdampfen vom Lösungsmittel befreit, wobei man 3 g Rückstand erhielt. Dieser wurde in  $\text{CHCl}_3$  gelöst, auf eine Silicagelsäule aufgetragen und mit Äther eluiert, wobei man Fraktionen von je 70 ml auffing. Der aus den gesammelten Fraktionen 6-8 durch Abdampfen erhaltene Rückstand ergab bei Umkristallisation aus Äthanol 244 mg Hemiketal 12 als farblose Nadeln vom Schmp. 148-150°. ( $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_{15}$  (574.53) Ber: C, 52.26; H, 5.97. Gef: C, 52.07; H, 6.04%; NMR  $\delta$ : 2.00-2.07 (je s,  $4 \times \text{OCOCH}_3$ ), 3.72 (s,  $\text{COOCH}_3$ ), 5.58 (d,  $J = 9$  Hz, 1-H), 7.44 (s, 3-H).

Die Fraktionen 17-28 ergaben beim Eindampfen 564 mg des Diols 13a, das nach Umkristallisation aus Äthanol farblose Nadelchen vom Schmp. 145.5-147° bildete.  $(\alpha)_D^{25} = 90.2^\circ$  ( $c = 1.08$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). ( $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_{15}$  (576.55) Ber: C, 52.08; H, 6.29. Gef: C, 51.94; H, 6.54%; IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3480, 1750, 1685, 1630; UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$  nm (log  $\epsilon$ ): 237 (4.10); NMR  $\delta$ : 1.85-2.08 (je s,  $4 \times \text{OCOCH}_3$ ). DC:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH (92:8) Rf 0.39.

Die Fraktionen 42-70 ergaben beim Eindampfen 871 mg des Diols 13b als weisses Pulver.  $(\alpha)_D^{25} = -105.8^\circ$  ( $c = 1.09$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). ( $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_{15} \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$  (585.56) Ber: C, 51.28; H,

\*Die Stereochemie des Morronisids (5) wurde auch in anderer Weise diskutiert, Vgl. dazu Fussnote 1

6-37. Gef: C, 50-91; H, 6-25%; IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3490, 1748, 1684, 1632; UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$  nm (log  $\epsilon$ ): 237 (4-10); NMR  $\delta$ : 1-34 (d, J = 7 Hz, 10-H<sub>3</sub>), 2-01-2-09 (je s, 4  $\times$  OCOCH<sub>3</sub>), 3-73 (s, COOCH<sub>3</sub>), 5-57 (d, J = 9 Hz, 1-H), 7-45 (s, 3-H). DC: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH (92:8) Rf 0-33.

Die Fraktionen 104-130 lieferten 510 mg einer Mischung der Lactone **14a** und **14b**. Diese zeigte im DC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 92:8) jedoch nur einen einzigen Fleck mit Rf 0-28. Näheres über die beiden Epimeren wird weiter unten erwähnt.

**NaBH<sub>4</sub>-Reduktion des Hemiketals (12)** 170 mg des Hemiketals **12** ergaben bei Reduktion mit NaBH<sub>4</sub>, die genauso wie bei **11** durchgeführt wurde, 31 mg Diol **13a**, 39 mg Diol **13b** und 25 mg einer Mischung der Lactone **14a** und **14b**.

**Lactonisierung von Diol 13a** Das Diol **13a** (328 mg) wurde in 80% iger Essigsäure (25 ml) gelöst und unter Rückfluss für 1/2 Std. erhitzt. Die Reaktionslösung wurde unter Eiskühlung mit 0-5 N wässr. NaOH neutralisiert und mit CHCl<sub>3</sub> (3  $\times$  80 ml) ausgezogen. Die CHCl<sub>3</sub>-Schicht wurde mit 5 %igem wässr. NaHCO<sub>3</sub> geschüttelt, mit H<sub>2</sub>O gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Der Rückstand ergab durch Umkristallisation aus Äthanol 290 mg Lacton **14a** als farblose Nadeln vom Schmp. 99-100° sowie ( $\alpha$ )<sub>D</sub><sup>20</sup> -140-8° (c = 0-68, CHCl<sub>3</sub>). (C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>O<sub>14</sub>) (544-51) Ber: C, 52-94; H, 5-92. Gef: C, 52-68; H, 6-06%; IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1748, 1700, 1620, 1406; UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$  nm (log  $\epsilon$ ): 244 (3-95); NMR  $\delta$ : 1-27 (d, J = 7 Hz, 10-H<sub>3</sub>), 1-95-2-10 (je s, 4  $\times$  OCOCH<sub>3</sub>), 5-50 (d, J = 2 Hz, 1-H), 7-53 (d, J = 2-5 Hz, 3-H).

**Lactonisierung von Diol 13b** Das Diol **13b** (276 mg) wurde in 80 %iger AcOH (25 ml) gelöst und genauso wie bei **13a** aufgearbeitet, wobei man 250 mg farblose Nadeln vom Lacton **14b** erhielt. Schmp. 138-139° und ( $\alpha$ )<sub>D</sub><sup>20</sup> -144-8° (c = 1-28, CHCl<sub>3</sub>). Das Lacton **14b** wurde durch Mischprobe und Vergleich der IR- und NMR-Spektren mit einer authentischen Probe<sup>20</sup> identifiziert. (C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>O<sub>14</sub>) (544-51) Ber: C, 52-94; H, 5-92. Gef: C, 53-14; H, 5-88%; IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1748, 1702, 1621, 1407; UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$  nm (log  $\epsilon$ ): 246 (3-98); NMR  $\delta$ : 1-33 (d, J = 6 Hz, 10-H<sub>3</sub>), 1-96-2-11 (je s, 4  $\times$  OCOCH<sub>3</sub>), 5-81 (d, J = 2 Hz, 1-H), 7-48 (d, J = 2-5 Hz, 3-H).

**Wasserabspaltung aus dem Lacton 14a** Das Lacton **14a** (72-3 mg) wurde in Pyridin (1-2 ml) gelöst, unter Eiskühlung mit POCl<sub>3</sub> (0-4 ml) versetzt und bei Raumtemp. über Nacht stehen gelassen. Die Reaktionslösung wurde in 300 ml Eiswasser gegossen und mit CHCl<sub>3</sub> (3  $\times$  40 ml) ausgezogen. Die CHCl<sub>3</sub>-Schicht wurde mit 5% HCl geschüttelt, mit H<sub>2</sub>O gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft, wobei man 38-5 mg Rückstand erhielt. Dieser wurde durch präparative Schichtchromatographie (0-5 mm dicke Platte, Äther, Rf 0-28) gereinigt und aus Äthanol umkristallisiert. Man erhielt dabei 22 mg der Verbindung **15a** als farblose Nadeln vom Schmp. 162-163° und ( $\alpha$ )<sub>D</sub><sup>20</sup> -129-7° (c = 0-08, CHCl<sub>3</sub>), die mit einer authentischen Probe<sup>20</sup> durch Mischprobe und durch Vergleich der IR- sowie NMR-Spektren identifiziert wurde. (C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>O<sub>13</sub>·3/2 H<sub>2</sub>O) (553-51) Ber: C, 52-08; H, 6-01. Gef: C, 52-00; H, 5-63%.

**Tritylierung von Diol 13a** Das Diol **13a** (236 mg) wurde in Pyridin (5 ml) gelöst, mit Tritylchlorid (240 mg) versetzt und bei Raumtemp. für 2 Tage stehen gelassen. Die Lösung wurde dann in 60 ml Eiswasser eingegossen, mit CHCl<sub>3</sub> (3  $\times$  60 ml) ausgezogen, mit H<sub>2</sub>O gewaschen und die CHCl<sub>3</sub>-Schicht über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der erhaltene Rückstand in Benzol gelöst, auf eine Silicagelsäule (20 g) aufgetragen und zuerst mit 300 ml Benzol eluiert, wobei

Triphenylcarbinol isoliert wurde. Die anschließende Eluierung mit 100 ml Äther ergab 255 mg des gewöhnlichen tritylierten Körpers **17a** als weisses Pulver. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> -67-0° (c = 1-00, CHCl<sub>3</sub>). (C<sub>44</sub>H<sub>50</sub>O<sub>15</sub>·H<sub>2</sub>O) (836-88) Ber: C, 63-15; H, 6-26. Gef: C, 62-88; H, 5-95%; IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$   $\text{cm}^{-1}$ : 3480, 1749, 1697, 1631, 1493; UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$  nm (log  $\epsilon$ ): 230 (Sch.) (4-30); NMR  $\delta$ : 1-26 (d, J = 6-5 Hz, 10-H<sub>3</sub>), 2-01-2-10 (je s, 4  $\times$  OCOCH<sub>3</sub>), 3-45 (s, COOCH<sub>3</sub>), 5-45 (d, J = 9-5 Hz, 1-H).

**Acetylierung des tritylierten Körpers 17a** Die tritylierte Verbindung **17a** (460 mg) wurde in Pyridin (2 ml) gelöst, mit Acetanhydrid (1 ml) versetzt und bei Raumtemp. über Nacht stehen gelassen. Bei Aufarbeitung der Reaktionslösung in üblicher Weise erhielt man 452 mg der Verbindung **18a** als farbloses Pulver. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> -70-7° (c = 0-61, CHCl<sub>3</sub>). (C<sub>46</sub>H<sub>52</sub>O<sub>16</sub>·H<sub>2</sub>O) (878-92) Ber: C, 62-86; H, 6-19. Gef: C, 62-99; H, 5-99%; IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1750, 1700, 1632, 1495; UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$  nm (log  $\epsilon$ ): 230 (Sch.) (4-31); NMR  $\delta$ : 1-27 (d, J = 6-5 Hz, 10-H<sub>3</sub>), 1-90-2-10 (5  $\times$  OCOCH<sub>3</sub>), 3-54 (s, COOCH<sub>3</sub>), 5-36 (d, J = 9 Hz, 1-H).

**Jones-Oxydation der Verbindung 18a** Die Verbindung **18a** (341 mg) wurde in Aceton (10 ml) gelöst, mit einem Überschuss von Jones-Reagenz versetzt und bei Raumtemp. während 1-Std. umgerührt. Die Lösung wurde mit wenig Methanol, darauf mit 50 ml H<sub>2</sub>O versetzt und mit CHCl<sub>3</sub> (3  $\times$  50 ml) ausgezogen. Die CHCl<sub>3</sub>-Lösung wurde mit H<sub>2</sub>O gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und abgedampft. Der Rückstand wurde in Benzol gelöst, auf eine Silicagelsäule (15 g) aufgetragen und mit 300 ml Benzol eluiert, wobei Triphenylcarbinol isoliert wurde. Die darauffolgende Eluierung mit 100 ml Benzol-Äther (1:1) lieferte 229 mg weisses Pulver von Verbindung **19a**. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> -99-9° (c = 1-25, CHCl<sub>3</sub>). (C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>O<sub>17</sub>·H<sub>2</sub>O) (650-58) Ber: C, 49-85; H, 5-89. Gef: C, 49-74; H, 5-63%; IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$   $\text{cm}^{-1}$ : 2800-2500, 1746, 1709, 1637; UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$  nm (log  $\epsilon$ ): 234 (Sch.) (4-10); NMR  $\delta$ : 1-35 (d, J = 7 Hz, 10-H<sub>3</sub>), 2-00-2-10 (je s, 5  $\times$  OCOCH<sub>3</sub>), 5-46 (d, J = 8 Hz, 1-H), 6-22 (verbreitertes Signal, COOH, verschwindet durch Zusatz von D<sub>2</sub>O), 7-45 (s, 3-H).

**8-Epikingsid-tetraacetat (20a)** Die Verbindung **19a** (212-8 mg) wurde in MeOH (15 ml) gelöst und durch Zusatz von gesättigtem methanol. Barit auf pH 13 eingestellt. Nach 30 Min. wurde die Lösung mit 20 ml Methanol versetzt, mit Amberlite IR-120 (H-Form) angesäuert und während 3 Std. umgerührt. Nach Abfiltrieren vom Harz wurde das Filtrat im Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde in 10 ml Methanol gelöst, durch Zusatz von überschüssigem Äther. Diazomethan methyliert und eingedampft. Der Rückstand ergab nach Acetylierung und Aufarbeitung in üblicher Weise 160 mg einer Masse, die nach Reinigung durch präparative Schichtchromatographie (Äther) u.a. 88 mg 8-Epikingsid-tetraacetat (**20a**) (Rf 0-16) lieferte. Dieses bildete nach Umkristallisation aus Äthanol farblose Nadeln vom Schmp. 114-5-115-5°. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> -55-0° (c = 0-89, CHCl<sub>3</sub>). (C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>15</sub>) (572-52) Ber: C, 52-45; H, 5-63. Gef: C, 52-43; H, 5-61%; IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1750, 1725 (Sch.), 1698, 1628; UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$  nm (log  $\epsilon$ ): 232 (4-13); NMR  $\delta$ : 1-97-2-09 (je s, 4  $\times$  OCOCH<sub>3</sub>).

**Baeyer-Villiger-Oxydation von 7-Ketolanin-tetraacetat (21)** 7-Ketolanin-tetraacetat (**21**) (80 mg) wurde in CHCl<sub>3</sub> (2 ml) gelöst, mit einer Lösung von Perbenzoesäure (108 mg) in CHCl<sub>3</sub> (4 ml) sowie 47 %igem Äther. BF<sub>3</sub> (0-01 ml) versetzt und bei 33° für 4 Tage stehen gelassen. Die Reaktionslösung wurde mit 2 N wässr. NaOH und H<sub>2</sub>O gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft. Der farblose zähe Rückstand wurde in einer kleinen Menge einer Mischung von CHCl<sub>3</sub> und Äther (1:2) gelöst, auf eine Silicagelsäule (5 g) aufgetragen und

mit Äther eluiert. Es wurden Fraktionen von je 2 ml aufgefangan. Die Fraktionen 11–15 lieferten 11 mg Ausgangsmaterial **21**. Die Fraktionen 17–30 ergaben beim Eindampfen einen farblosen Rückstand, der durch Umkristallisation aus Äthanol-n-Hexan und anschliessend Äthanol 9 mg farbloser Nadeln vom Schmp. 114–115° lieferte.  $[\alpha]_D^{25} - 51.5^\circ$  ( $c = 0.39$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). Diese Substanz wurde durch Mischprobe und Vergleich der IR- und NMR-Spektren als die oben erhaltene Verbindung **20a** identifiziert.

**Wasserabspaltung aus dem tritylierten Körper 17a.** Der tritylierte Körper **17a** (291 mg) wurde in Pyridin (3 ml) gelöst, mit 1 ml  $\text{POCl}_3$  versetzt und bei Raumtemp. über Nacht stehen gelassen. Die Reaktionslösung wurde in 60 ml Eiswasser gegossen und mit  $\text{CHCl}_3$  ( $4 \times 40$  ml) ausgezogen. Die  $\text{CHCl}_3$ -Schicht wurde mit 5 %iger HCl geschüttelt, mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand an einer Silicagelsäule (10 g) mit Äther chromatographiert, wobei 202 mg der Äthyliden-Verbindung **22** als weisses Pulver erhalten wurden. IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$ : 1749, 1699, 1629, 1492; NMR  $\delta$ : 1.38 (dd, J = 7 und 1 Hz, 10-H<sub>3</sub>), 1.99–2.01 (je s,  $4 \times \text{OCOCH}_3$ ), 3.74 (s,  $\text{COOCH}_3$ ), 5.59 (breites s, 1-H), 5.82 (diffuses q, J = 7 Hz, 8-H).

**Umwandlung von Verbindung 22 in Oleosid-dimethylester-tetraacetat (6).** Die Verbindung **22** (180 mg) wurde in Aceton (8 ml) gelöst, mit einem Überschuss an Jones-Reagenz versetzt und bei Raumtemp. während 30 Min. umgerührt. Die Reaktionslösung wurde darauf mit 40 ml  $\text{H}_2\text{O}$  versetzt und mit  $\text{CHCl}_3$  ( $4 \times 40$  ml) ausgezogen. Die  $\text{CHCl}_3$ -Schicht wurde mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingedampft. Der zurückgebliebene Rückstand wurde wiederum in wenig  $\text{CHCl}_3$  gelöst, auf eine Silicagelsäule (10 g) aufgetragen und mit Äther eluiert, wobei man Fraktionen von je 20 ml auffing. Die Fraktionen 4–8 hinterliessen beim Eindampfen 89.1 mg einer sauren Substanz. Diese wurde in 10 ml Methanol gelöst, mit überschüssigem Äther. Diazomethan versetzt und die Lösung nach einigen Min. eingedampft. Der Rückstand ergab durch wiederholte Umkristallisation aus Äthanol 52.5 mg farbloser Nadeln vom Schmp. 114–116°.  $[\alpha]_D^{25} - 163.9^\circ$  ( $c = 0.93$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). ( $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_{15}$  (586.54) Ber: C, 53.24; H, 5.84. Gef: C, 53.12; H, 5.80%). Diese Substanz wurde durch Mischprobe und Vergleich der IR- sowie NMR-Spektren als Oleosid-dimethylester-tetraacetat (**6**) identifiziert, das aus Oleuropein (**1**) abgeleitet wurde.

**Tritylierung von Diol 13b.** Das Diol **13b** (391 mg) wurde in Pyridin (5 ml) gelöst, mit Tritylchlorid (400 mg) versetzt und bei Raumtemp. über Nacht stehen gelassen. Danach wurde die Lösung genauso wie bei der Tritylierung von **13a** aufgearbeitet. Man erhielt 422 mg weisses Pulver von **17b**.  $[\alpha]_D^{25} - 81.7^\circ$  ( $c = 0.83$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). ( $\text{C}_{44}\text{H}_{56}\text{O}_{15} \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$  (827.88) Ber: C, 63.84; H, 6.21. Gef: C, 63.81; H, 6.36%). IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$ : 3480, 1748, 1700, 1632, 1490; UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$  nm ( $\log \epsilon$ ): 230 (Sch.) (4.30); NMR  $\delta$ : 1.27 (d, J = 6 Hz, 10-H<sub>3</sub>), 2.01–2.10 (je s,  $4 \times \text{OCOCH}_3$ ), 3.48 (s,  $\text{COOCH}_3$ ), 5.52 (d, J = 9 Hz, 1-H).

**Acetylierung des tritylierten Körpers 17b.** Die Verbindung **17b** (478 mg) wurde in Pyridin (2 ml) gelöst, mit Acetanhydrid (2 ml) versetzt und bei Raumtemp. über Nacht stehen gelassen. Durch Aufarbeitung in üblicher Weise erhielt man 482 mg weisses Pulver von **18b**.  $[\alpha]_D^{25} - 79.7^\circ$  ( $c = 1.33$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). ( $\text{C}_{46}\text{H}_{52}\text{O}_{16} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (878.92) Ber: C, 62.86; H, 6.19. Gef: C, 62.61; H, 5.99%). IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$ : 1748, 1701, 1635, 1492; UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$  nm ( $\log \epsilon$ ): 230 (Sch.) (4.31); NMR  $\delta$ : 1.25 (d, J = 6.5 Hz, 10-H<sub>3</sub>), 1.98–2.08 (je s,  $5 \times \text{OCOCH}_3$ ), 3.52 (s,  $\text{COOCH}_3$ ), 5.46 (d, J = 7.5 Hz, 1-H).

**Jones-Oxydation von Verbindung 18b.** Die Verbindung **18b** (390 mg) wurde in Aceton (10 ml) gelöst, mit einem Überschuss an Jones-Reagenz versetzt und bei Raumtemp. während 2 Std. umgerührt. Die Lösung wurde mit 50 ml  $\text{H}_2\text{O}$  versetzt und mit  $\text{CHCl}_3$  ( $2 \times 30$  ml) ausgezogen. Die  $\text{CHCl}_3$ -Schicht wurde mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde in Benzol gelöst, auf eine Silicagelsäule (15 g) aufgetragen und mit 200 ml Benzol, gefolgt von 100 ml Benzol-Äther (1:1), eluiert. Das Eluat des letzteren Lösungsmittelsystems ergab 258.8 mg weisses Pulver von Verbindung **19b**.  $[\alpha]_D^{25} - 103.6^\circ$  ( $c = 0.90$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). ( $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{O}_{17} \cdot \text{H}_2\text{O}$  (650.58) Ber: C, 49.85; H, 5.89. Gef: C, 49.73; H, 5.73%; IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$ : 2850–2500, 1743, 1709, 1637; UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$  nm ( $\log \epsilon$ ): 234.5 (4.12); NMR  $\delta$ : 1.35 (d, J = 7 Hz, 10-H<sub>3</sub>), 1.98–2.09 (je s,  $5 \times \text{OCOCH}_3$ ), 3.71 (s,  $\text{COOCH}_3$ ), 5.60 (d, J = 6 Hz, 1-H), 6.90 (verbreitertes Signal, COOH, verschwindet durch Zusatz von  $\text{D}_2\text{O}$ ).

**Hydrolyse von Verbindung 19b und anschliessende Methylierung und Acetylierung.** Die Verbindung **19b** (200 mg) wurde in Methanol (20 ml) gelöst und durch Zusatz von gesättigtem methanol. Barit auf pH 13 eingestellt. Nach 1 Std. stehen wurde die Lösung durch Zugabe von Amberlite IR-120 (H-Form) angesäuert. Sie wurde dann nach weiterem Zusatz eines grossen Überschusses vom Harz während 10 Std. umgerührt. Nach Abfiltrieren von Harz wurde das Filtrat mit Äther. Diazomethan versetzt und bis zum Verschwinden der Carbonsäure (durch DC verfolgt) stehen gelassen. Durch Abdampfen des Lösungsmittels erhielt man 107 mg Rückstand. Dieser wurde mit jeweils 1 ml Pyridin und Acetanhydrid in üblicher Weise acetyliert und aufgearbeitet. Der dabei erhaltene sirupöse Rückstand (133 mg) wurde in wenig  $\text{CHCl}_3$  gelöst, auf eine Silicagelsäule (10 g) aufgetragen und mit Äther eluiert, wobei Fraktionen von je 30 ml aufgefangen wurden. Die Fraktionen 19–26 ergaben 81 mg farblosen sirupösen Rückstand, der durch Umkristallisation aus Äthanol 67.3 mg farbloser Nadeln der Verbindung **20b** lieferte. Schmp. 164–165° und  $[\alpha]_D^{25} - 93.8^\circ$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). ( $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_{15}$  (581.52) Ber: C, 52.45; H, 5.63. Gef: C, 52.29; H, 5.40%; IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1750, 1705, 1645; UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$  nm ( $\log \epsilon$ ): 233 (4.03); NMR  $\delta$ : 1.51 (d, J = 7 Hz, 10-H<sub>3</sub>), 1.97–2.09 (je s,  $4 \times \text{OCOCH}_3$ ), 3.73 (s,  $\text{COOCH}_3$ ), 5.45 (d, J = 5.5 Hz, 1-H), 7.47 (s, 3-H). Diese Substanz wurde durch Mischprobe und Vergleich der IR- und NMR-Spektren mit einer authentischen Probe von Kingisid-tetraacetat identifiziert.

**Trichloräthoxycarbonylierung des tritylierten Körpers 17b.** Die Verbindung **17b** (255 mg) wurde in Pyridin (6 ml) gelöst, unter Eiskühlung mit Trichloräthoxycarbonylchlorid (1 ml) versetzt und bei Raumtemp. über Nacht stehen gelassen. Die Lösung wurde in 50 ml Eiswasser gegossen und mit  $\text{CHCl}_3$  ( $4 \times 50$  ml) ausgezogen. Die  $\text{CHCl}_3$ -Schicht wurde mit 3 %iger HCl geschüttelt, mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingedampft. Der Rückstand ergab durch Chromatographie an einer Silicagelsäule (30 g) mit  $\text{CHCl}_3$  als Elutionsmittel 233 mg weisses Pulver von Verbindung **27**.  $[\alpha]_D^{20} - 62.8^\circ$  ( $c = 1.52$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). ( $\text{C}_{47}\text{H}_{54}\text{O}_{17} \cdot \text{Cl}_3 \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$  (1003.28) Ber: C, 56.27; H, 5.22. Gef: C, 56.17; H, 5.16%; IR  $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} \text{ cm}^{-1}$ : 1750, 1700, 1635, 1492, 831; UV  $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$  nm ( $\log \epsilon$ ): 230 (Sch.) (4.28); NMR  $\delta$ : 1.36 (d, J = 7 Hz, 10-H<sub>3</sub>), 1.98–2.09 (je s,  $4 \times \text{OCOCH}_3$ ), 4.78 (s,  $\text{OCH}_2\text{CCl}_3$ ), 5.55 (d, J = 7 Hz, 1-H).

**Jones-Oxydation der Verbindung 27 und anschliessende Methylierung.** Die Verbindung **27** (207 mg) wurde in Aceton (5 ml) gelöst, mit einem Überschuss an Jones-Reagenz versetzt und bei Raumtemp. während 1/2 Std.



umgerührt. Die Lösung wurde nach Zusatz von 50 ml H<sub>2</sub>O mit CHCl<sub>3</sub> (3 × 50 ml) ausgezogen. Die CHCl<sub>3</sub>-Schicht wurde mit H<sub>2</sub>O gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und durch Abdestillieren vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand lieferte nach Chromatographie an einer Silica-gelsäule (20 g) mit Äther 147 mg einer sauren Substanz. Sie wurde in 10 ml Methanol gelöst, mit einem Überschuss an äther. Diazomethan versetzt und einige Min. stehen gelassen. Durch Abdestillieren des Lösungsmittels erhielt man daraus 149 mg weisses Pulver von **28**. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> -76.9° (c = 0.69, CHCl<sub>3</sub>). (C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>O<sub>10</sub>Cl<sub>3</sub> · 1/2 H<sub>2</sub>O (788.96) Ber: C, 44.15; H, 4.85. Gef: C, 44.20; H, 4.70%; IR  $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$  cm<sup>-1</sup>: 1750, 1701, 1636, 831; UV  $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$  nm (log  $\epsilon$ ): 233.5 (4.09); NMR  $\delta$ : 1.47 (d, J = 7 Hz, 10-H<sub>3</sub>), 1.97-2.09 (je s, 4 × OCOCH<sub>3</sub>), 3.68, 3.69 (je s, 2 × COOCH<sub>3</sub>), 4.77 (s, OCH<sub>2</sub>CCl<sub>3</sub>), 5.65 (d, J = 6 Hz, 1-H), 7.41 (d, J = 1 Hz, 3-H).

**Reduktion von Verbindung 28 mit Zink und Eisessig.** Die Verbindung **28** (70.1 mg) wurde in Eisessig (1 ml) gelöst, mit zuvor mit Eisessig behandeltem Zn-Pulver (150 mg) versetzt und bei Raumtemp. während 10 Std. umgerührt. Nach Abfiltrieren des Zn-Pulvers wurde die Lösung mit 20 ml H<sub>2</sub>O versetzt und mit CHCl<sub>3</sub> (4 × 20 ml) extrahiert. Die CHCl<sub>3</sub>-Schicht wurde mit 5 %igem wässr. NaHCO<sub>3</sub> geschüttelt, mit H<sub>2</sub>O gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und durch Abdestillieren vom Lösungsmittel befreit. Dabei erhielt man 40.1 mg Rückstand, der durch Umkristallisation aus Äthanol 22.9 mg farbloser Nadeln vom Schmp. 164–165° ergab. Diese Substanz wurde durch Mischprobe und Vergleich der IR- und NMR-Spektren als das oben erwähnte Kingisid-tetraacetat (**20b**) identifiziert.

**Anerkennung**—Wir danken Herrn Prof. Mitsuhashi (Univ. Hokkaido) für eine Probe des Kingisids und Herrn N. Kasai (Shozu Branch of Kagawa Agricultural Experiment Station) für die Überlassung der Olea-Pflanze. Für Aufnahme der NMR-Spektren und für NOE-Experimente danken wir Herrn Dr. T. Shingu (Kobegakuin Univ.), Herrn Dr. K. Kitamura und Frl. M. Ohkawa (Pharmaz. Fakultät der Univ. Kyoto). Ebenso danken wir Herrn Dr. K. Hozumi und seinen Mitarbeiterinnen (Mikroanalyzenzentrum der Univ. Kyoto) für die Durchführung der Mikroanalysen.

#### LITERATUR UND ANMERKUNGEN

<sup>1</sup>XXI. Mittel: H. Inouye, S. Tobita, Y. Akiyama, K. Ito

und T. Shingu, *Chem. & Pharm. Bull. Tokyo* **21**, 846 (1973)

<sup>2</sup>Ein Teil dieser Arbeit wurde als vorläufige Mitteilung in *Tetrahedron Letters*, 2459 (1970) veröffentlicht

<sup>3</sup>E. Bourquelot und J. Vintilesco, *C.R. Acad. Sci., Paris* **147**, 533 (1908); *J. Pharm. Chim.* **303** (1908)

<sup>4</sup>F. B. Power und F. Tutin, *Pharm. J.* **81**, 714 (1908); *J. Chem. Soc.* **93**, 891 (1908)

<sup>5</sup>B. L. Vanzetti, *Atti. Accad. Lincei* **2**, 189 (1908)

<sup>6</sup>W. V. Cruess und C. L. Alsberg, *J. Am. Chem. Soc.* **56**, 2115 (1934)

<sup>7</sup>L. Panizzi, M. L. Scarpati und G. Oriente, *Gazz. Chim. Ital.* **90**, 1449 (1960)

<sup>8</sup>H. C. Beyerman, L. A. van Dijck, J. Levisalles, A. Melera und W. L. C. Veer, *Bull. Soc. Chim. France* **1961**, 1812

<sup>9</sup>J. H. Brewster, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 5493 (1959)

<sup>10</sup>B. Shasha und J. Leibowitz, *J. Org. Chem.* **26**, 1948 (1961)

<sup>11</sup>R. Mechoulam, N. Danieli und Y. Mazur, *Tetrahedron Letters* **709** (1962)

<sup>12</sup>L. Panizzi, M. L. Scarpati und C. Trogolo, *Gazz. Chim. Ital.* **95**, 1279 (1965)

<sup>13</sup>M. L. Scarpati und C. Trogolo, *Tetrahedron Letters* **5673** (1966)

<sup>14</sup>D. Cavanna und M. Pirona, *Boll. Chim. Farm.* **89**, 3 (1950)

<sup>15</sup>V. Petkov und P. Manolov, *Arzneim.-Forsch.* **22**, 1476 (1972); vgl. dazu, *DAS* 1049053 und *DAS* 1066321

<sup>16</sup>I. Souzu und H. Mitsuhashi, *Tetrahedron Letters* **2725** (1969)

<sup>17</sup>H. Inouye, T. Yoshida, S. Tobita und M. Okigawa, *Tetrahedron* **26**, 3905 (1970)

<sup>18</sup>D. H. R. Barton und C. R. Narayanan, *J. Chem. Soc.* **963** (1958)

<sup>19</sup>R. N. Jones und B. S. Gallagher, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 5242 (1959)

<sup>20</sup>H. Inouye, T. Yoshida, Y. Nakamura und S. Tobita, *Chem. & Pharm. Bull. Tokyo* **18**, 1889 (1970)

<sup>21</sup>T. Kamikawa, K. Inoue, T. Kubota und M. C. Woods, *Tetrahedron* **26**, 4561 (1970)

<sup>22</sup>Y. Asaka, T. Kamikawa, T. Kubota und H. Sakamoto, *Chemistry Letters* **141** (1972)

<sup>23</sup>H. Inouye und T. Nishioka, *Tetrahedron* **28**, 4231 (1972)

<sup>24</sup>H. Inouye, T. Nishioka und M. Kaniwa, unveröffentlichte Ergebnisse