

DIE ABSOLUTE KONFIGURATION VON VALEROSIDATUM UND VON DIDROVALTRATUM¹

H. INOUE,* S. UEDA, S. UESATO und T. SHINGU†
Pharmazeutische Fakultät der Universität Kyoto, Sakyo-ku, Kyoto, Japan

und

P. W. THIES

Unter technischer Mitarbeit von W. Kucaba und H. Cordero Pharmazeutisch-Chemische Forschung
der Kali-Chemie Pharma GmbH., Hannover, Deutschland

(Received in Germany 20 December 1973; Received in the UK for publication 4 March 1974)

Zusammenfassung—Es wird die absolute Konfiguration von Valerosidatum (1), einem Iridoid-Glucosid aus *Valeriana wallichii* D. C. und *V. officinalis* L. und von Didrovaltratum (5), einem Valeportriatriat aus den gleichen Pflanzen, durch chemische Korrelation mit Asperulosid bewiesen.

Abstract—The absolute configuration of valerosidate (1), a glucoside of the iridoid group of *Valeriana wallichii* D. C. and *V. officinalis* L., and of didrovaltrate (5), a valepotriatriate occurring in the same plants, is proved by chemical correlation with asperuloside.

EINLEITUNG

Einer von uns (Thies) hat vor einigen Jahren aus *Valeriana wallichii* D. C. bzw. *V. officinalis* L. das Esterglucosid Valerosidatum isoliert und ihm die Struktur **1a** zugeteilt.² Dabei hat er auch gefunden, dass es durch Methanolyse unter Abspaltung von Glucose und Isovaleriansäure in einen Ätheralkohol überführbar ist, der mit einer aus Didrovaltratum herstellbaren Substanz identisch ist.³

In der vorangehenden X. Mitteilung haben Thies *et al.*^{1b} die relative Konfiguration von Didrovaltratum und von Valerosidatum durch stereochemisch eindeutige Korrelationen mit Valtratum bewiesen.

HAUPTTEIL

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Ermittlung der absoluten Konfiguration von Valerosidatum und von dem mit ihm strukturverwandten Didrovaltratum, wobei gleichzeitig bewiesen wird, dass dem Valerosidatum nicht die Konstitution **1a**, sondern **1** zukommt.

Die relative Konfiguration von Valerosidatum

Valerosidatum (1) ist ein farbloses Kristallisat $C_{21}H_{34}O_{11}$, mit einem Schmelzpunkt von 152°C und einer optischen Drehung von $[\alpha]_D^{20} -93^\circ$ (MeOH). Es zeigt im IR unter anderen Banden bei 3350–3400 (OH-Gruppen), 1748 (Ester) und 1670 cm^{-1} (Enoläther) und im NMR-Spektrum die in Tabelle 1 wiedergegebenen Signale. Durch Acetylierung von **1** erhält man das Valerosidatumpentaacetat (**2**). Behandelt man **2** in absolutem Tetrahydrofuran mit

BF_3 , so erhält man unter Eliminierung von Glucosetetraacetat zwei Produkte: **3**, $C_{17}H_{24}O_6$ und **4**, $C_{24}H_{30}O_6$.

Die NMR-Spektren von **3** und **4** unterscheiden sich durch die von einer Isovaleroxy-Gruppe herrührenden Signale, welche im Spektrum von **3** vorhanden sind, in demjenigen von **4** jedoch fehlen. Die übrigen Signale zeigen zwar Abweichungen bezüglich ihrer chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten, das Aufspaltmuster ist jedoch völlig analog (vgl. Tabelle 1). Aus der Differenz der δ -Werte ergibt sich, dass die grösste diamagnetische Verschiebung das C–8–H in **4** erlitten hat, was mit einer Transformation der C–8–Isovaleroxyfunktion in eine Ätherfunktion im Einklang steht.

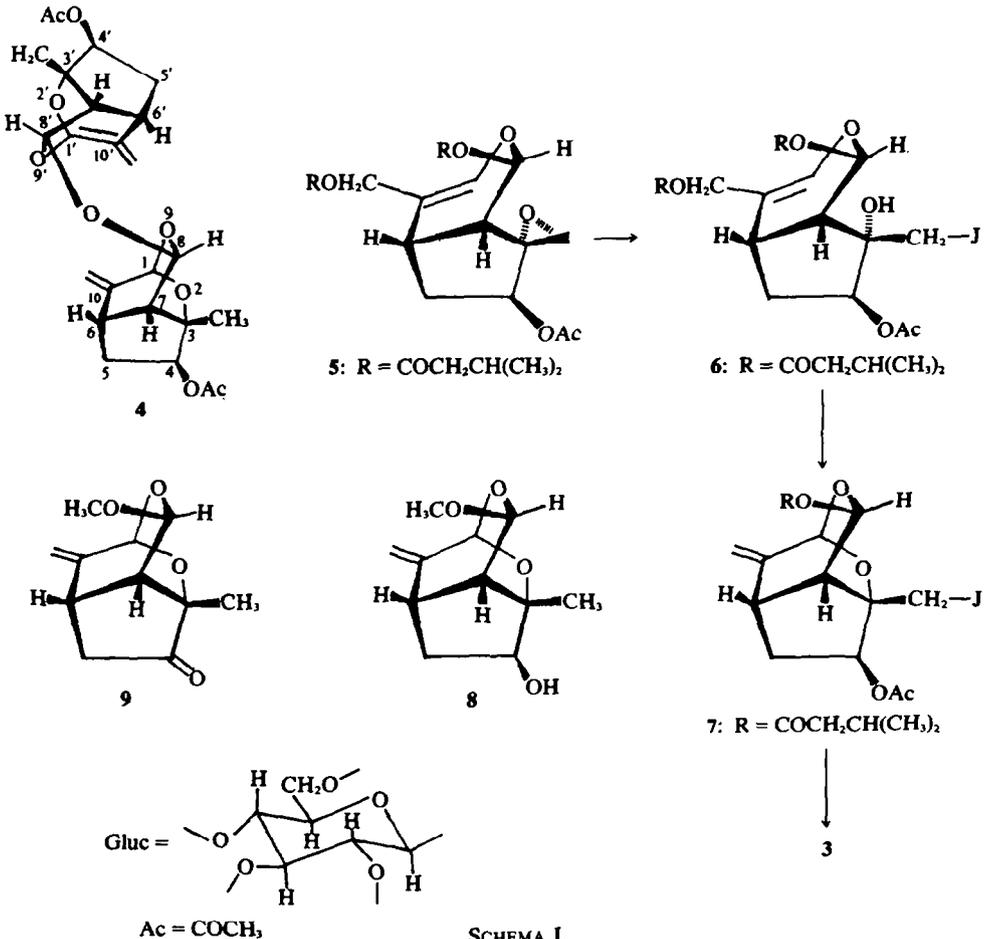
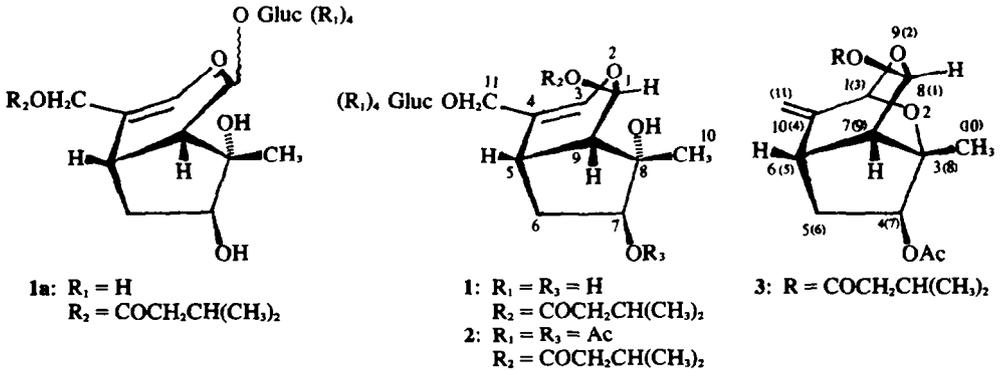
Ein Spektrenvergleich von **3** und **4** mit den entsprechenden Angaben früherer Mitteilungen^{1,2,3} ergibt eindeutig, dass die Produkte **3** und **4** Derivate des 3 - Methyl - 10 - methylen - 2,9 - dioxatricyclo[4.3.1.0^{3,7}]decan sind, die aus **2** durch einen nukleophilen Angriff der C–8–OH-Gruppe am C-3 unter gleichzeitiger Allylumlagerung und Eliminierung des C-11-Glucosylrestes entstanden sind. Aus diesen Befunden lässt sich ableiten, dass es sich bei **3** um 4 - Acetoxy - 8 - isovaleroxy - 3 - methyl - 10 - methylen - 2,9 - dioxatricyclo[4.3.1.0^{3,7}]decan handelt. Aus der Bildungsweise von **4** und dem Befund, dass in seinem Massenspektrum ein Molekülion von m/e 462 nachweisbar ist, und aus dem Fehlen einer ν -OH-Bande im IR-Spektrum lässt sich folgern, dass **4** durch Kondensation aus dem korrespondierenden **4\beta** - Acetoxy - 8 β - hydroxy - 3 - methyl - 10 - methylen - 2,9 - dioxatricyclo[4.3.1.0^{3,7}]decan unter Wasserabspal-

†Gegenwärtige Adresse: Pharmazeutische Fakultät der Kobegakuin Universität, Kobe, Japan.

tung entstanden ist. Über die Synthese von 4 aus Didrovaltratum werden wir später berichten.⁷

Mit der Strukturaufklärung von 3 ist nunmehr bewiesen, dass dem Valerosidatum nicht die Konstitution 1a, sondern 1 zukommt, was auch mit den von Thies *et al.*^{1b} ermittelten Befunden übereinstimmt.

Gegen eine mögliche Acylwanderung bei der Herstellung von 3 aus Valerosidatumpentaacetat (2) sprechen die NMR-Daten von 1 und 2, und zwar besonders die Signallage der C-1- und C-1'-Protonen. Während nämlich in gewöhnlichen Iridoiden, die am C-1 eine Glucosidogruppe tragen, die C-1-Protonen-Signale zwischen δ 5.3–6.2 und



SCHEMA I.

Tabelle 1. NMR-Signale von Valerosidatum (1), seinem Acetat (2) und den Dioxatricyclodecan-Verbindungen*

Substanzen	Protonen an† C ₁ (C ₃)	C ₄ (C ₅)	C ₅ (C ₆)	C ₆ (C ₇)	C ₇ (C ₈)	C ₈ (C ₉)	C ₃ -CH ₃ (C ₁₀)	C ₁₀ =CH ₂ (C ₁₁)	-CH(CH ₃) ₂
1	6.40 d (1.0)			3.11 bt (10.5)	2.41 dd (10.0, 2.5)	6.25 d (2.5)	1.38 s	4.25 s	0.93 d (6.0)
2	6.30 bs			2.82 m	2.30 dd (7.5, 3.0)	6.27 d (3.0)	1.33 s	4.18 bs	0.98 d (6.2)
3	5.12 s			3.15 bt (6.0)	2.40 dd (6.0, 3.3)	6.33 d (3.3)	1.40 s	4.88, 4.95 je d (1.5)	0.93, 0.95 je d (4.3)
4‡	5.05 s			3.10 bt (6.0)	2.28 dd (5.1, 3.1)	5.47 d (3.1)	1.33 s	4.81, 4.88 je d (1.5)	
8	5.03 s	3.91 dd (7.2, 3.5)	1.69-2.29 m	3.11 bt (6.0)	2.30 dd (5.5, 3.5)	4.99 d (3.5)	1.39 s	4.78, 4.85 je d (1.5)	
9	5.15 s		2.25-2.47 m	3.45 m	2.25-2.47 m	5.11 d (3.7)	1.36 s	4.95, 5.06 je d (1.5)	
15	5.06 s		1.71-2.30 m	3.09 bt (6.0)	2.37 dd (5.0, 3.0)	5.48 d (3.0)	1.35 s		
19	5.13 s			3.00 bt (6.0)		5.44 d (3.2)	1.38 s	4.78, 4.88 je d (1.5)	
22	5.13 s	3.88 dd (10.0, 3.5)		3.02 bt (5.0)		4.98 d (3.4)	1.41 s	4.87, 4.93 je d (1.5)	

*Die Spektren (60 MHz) sind mit Ausnahme von Substanz 1 in CDCl₃ mit TMS, die von 1 dagegen in D₂O mit DSS als internem Standard aufgenommen. Die Werte sind δ -Werte. Die Zahlen in Klammern sind die J-Werte in Hz.

†Die Nummerierung ist für Dioxatricyclodecan, die eingeklammerte dagegen für normales Iridoid.

‡Bei dieser Substanz bedeutet die Nummerierung C-1 ~ C-10 gleichzeitig auch die C-1' ~ C-10'.

diejenigen von C-1' bei einer niedrigeren Feldstärke als δ 4.80 liegen, findet man die entsprechenden Resonanzen von 1 und 2 für C-1-H bei δ 6.25 bzw. 6.27 (J = 2.5 bzw. 3.0) und für C-1'-H bei δ 4.48 (J = 7.0 Hz) bzw. bei δ 4.56 (J = 8.0 Hz).

Zur restlichen Klarstellung dieser Phänomene haben wir eine chemische Korrelation des Didrovaltratrum (5) mit der Substanz 3 vorgenommen. Das aus 5 gut zugängliche Didrovaltratrumjodhydrin (6) wurde durch schonende Säurebehandlung in bekannter Weise^{1b} in β - Acetoxy - δ - isovaleroxy - 3 - jodmethyl - 10 - methylen - 2,9 - dioxatricyclo[4.3.1.0^{3,7}]decan (7) übergeführt. Durch eine selektive Hydrogenolyse der C-3-CH₂-J-Gruppe mit H₂ in Methanol/Diäthylamin an Raney-Nickel wurde eine Verbindung erhalten, die in allen Eigenschaften, einschliesslich der spezifischen Drehung, mit 3 übereinstimmte. Somit wurde zum ersten Mal klargelegt, dass die Chiralität des iridoiden Teils des Valerosidatum (1) mit denen von Didrovaltratrum (5) und Didrovaltratrumhydrin (6) identisch ist.

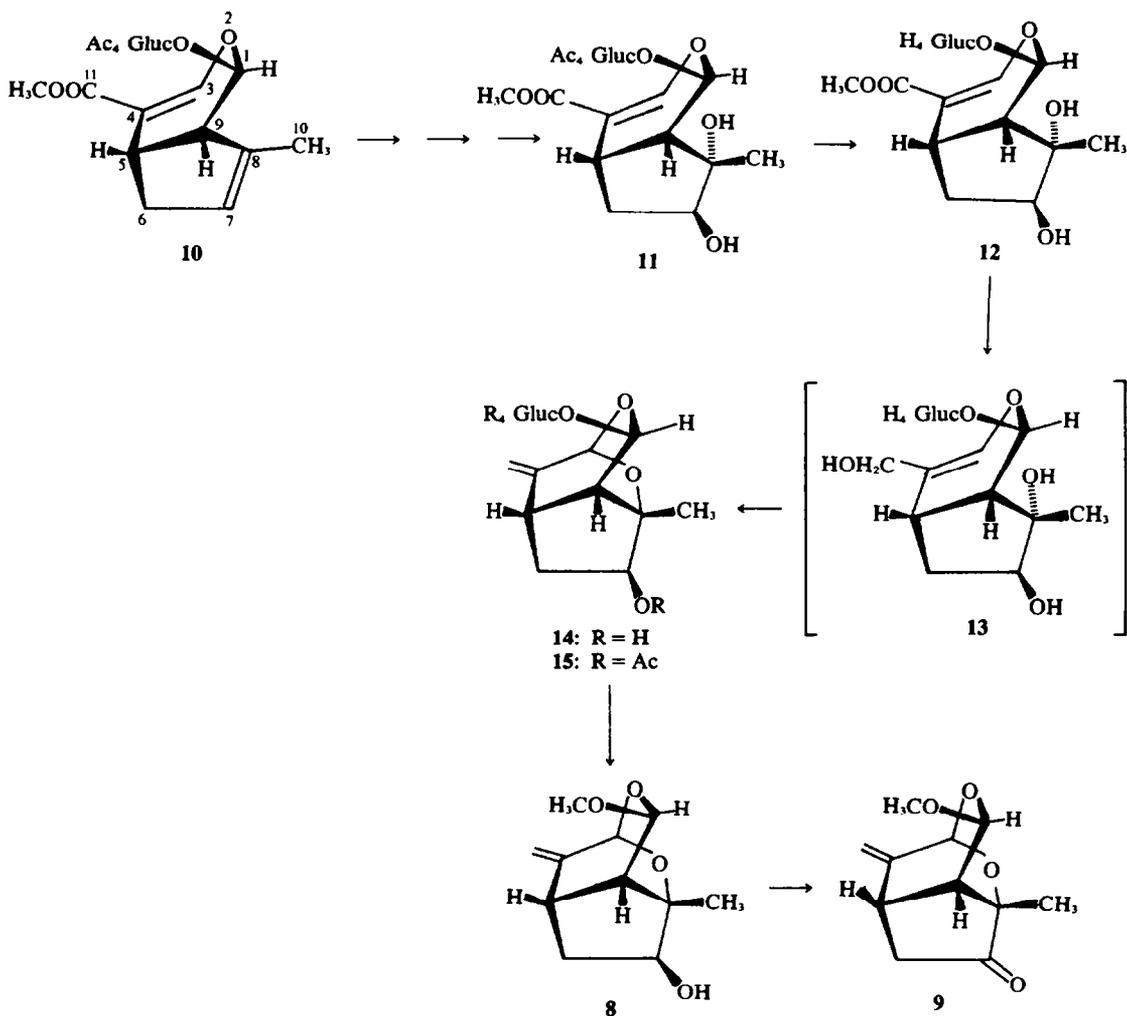
Die diaxiale Stellung der C-1 und C-9 Protonen in 1, welche einer β -Orientierung der Isovaleroxy-Gruppe in 1, 5, 6 und 7 entspräche, wurde bereits durch einen NMR-Daten-Vergleich von 7 mit anderen 2,9 - Dioxatricyclo[4.3.1.0^{3,7}]decanen indirekt postuliert.^{1b} Dieser indirekte Beweis konnte durch NOE-Experimente an der Substanz 3 bestätigt werden. Hierbei wurde gefunden, dass sich die Signalintensität des C-8 (= 1) Protons durch die Sättigung der C-3- (= 8) Methylresonanz um 18% erhöhte.

Die β -glucosidische Verknüpfung des Valerosidatum ergibt sich aus dem enzymatischen Abbau mit β -Glucosidase und aus den oben erwähnten Kopplungskonstanten der Protonen am C-1' von 1 bzw. 2.

Die absolute Konfiguration des Valerosidatum (1) und des Didrovaltratrum (5)

Wie schon in der vorläufigen Mitteilung² berichtet, ergibt das Valerosidatum (1) durch säurekatalysierte Methanolyse 3 - Methyl - 4 - hydroxy - 8 - methoxy - 10 - methylen - 2,9 - dioxatricyclo[4.3.1.0^{3,7}]decan (8). 8 ist auch aus 5 über 6 erhältlich³ und lieferte durch Jones-Oxydation die entsprechende 4-Ketoverbindung (9). Wie sich aus dem beobachteten NOE zwischen den C-3 (= 8) Methylprotonen und dem C-8-Proton in der Verbindung 8 schliessen lässt, hat sie die gleiche Konfiguration an C-7 und C-8 (= 9, 1), wie die obigen Verbindungen 1, 3 und 4. Damit im Einklang steht auch die Kopplungskonstante $J_{8,7} = 3.3$ Hz.

Aufschlüsse über die absolute Konfiguration von 1 und 5 liessen sich endlich durch eine stereochemisch eindeutige Überführung von Asperulosid bzw. Geniposid einerseits und von Valerosidatum andererseits in 8 und 9 erhalten. Dabei wurde das aus Asperulosid bzw. Geniposid leicht herzustellende 10 - Desoxygeniposid - tetraacetat (10) als Ausgangsmaterial verwendet. 10 liefert bei der Oxydation mit *m*-Chlorbenzopersäure und der anschliessenden Behandlung mit Perchlorsäure in Aceton zwei diastereomere 7,8-*trans*-Diole. Das



SCHEMA II.

7 β -8 α -Diastereomere (11) dieser Diole mit dem Schmelzpunkt 167–170°C⁴ ergab durch Zemplén-Reaktion das freie Glucosid 12. Dieses konnte mit LiAlH₄ in Tetrahydrofuran in der Kälte zu dem Polyalkohol (13) reduziert werden.⁵ Aus diesem Alkohol, der nicht weiter gereinigt wurde, erhielt man durch Einwirkung von Essigsäure/Methanol zwei Produkte. Das eine war mit 8 identisch. Das andere, (14), welches als Acetat (15) gereinigt wurde, entspricht nach Analysendaten und NMR-Befunden des letzteren dem 3 - Methyl - 4 - hydroxy - 8 - D - glucosyloxy - 10 - methylen - 2,9 - dioxatricyclo - [4.3.1.0^{3,7}]decan.

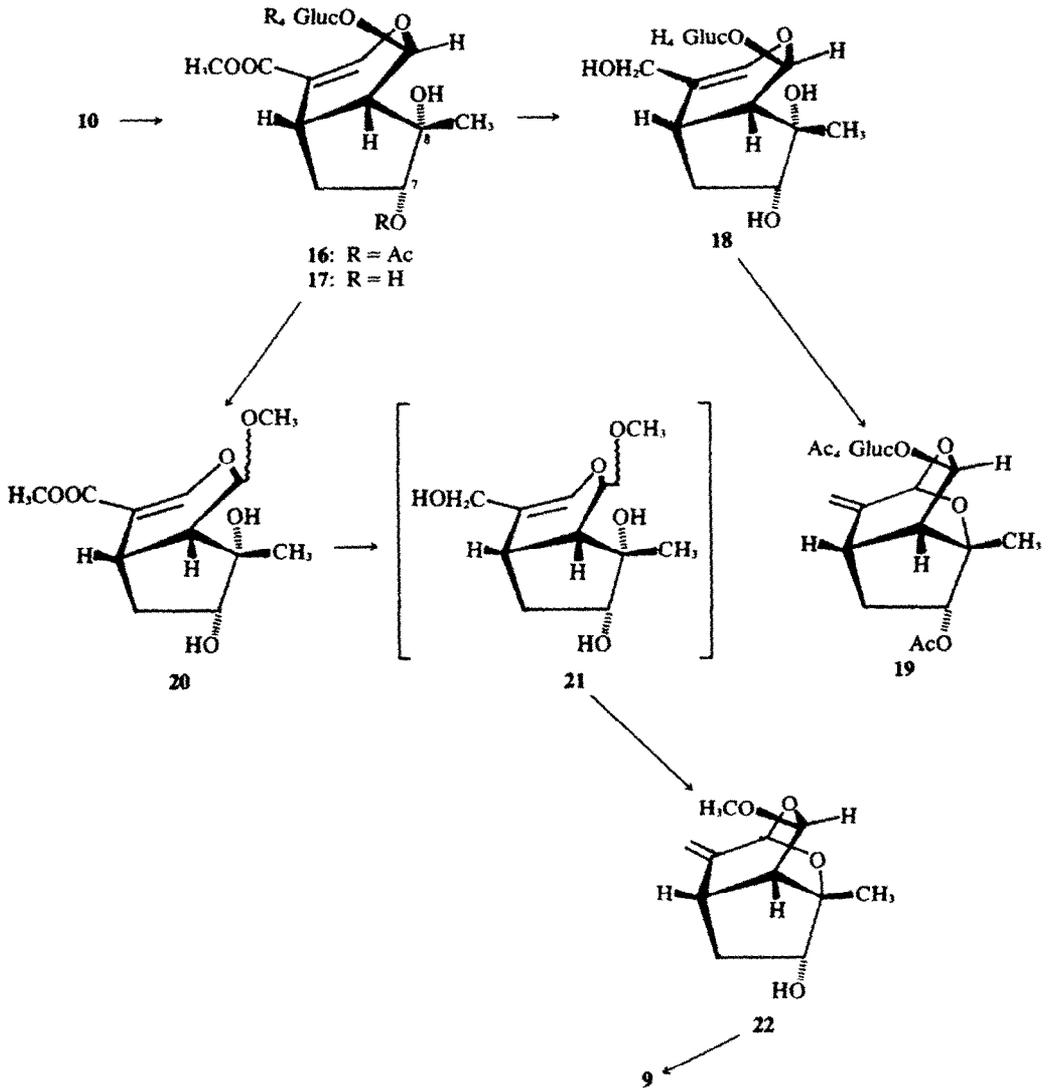
Die Entstehung der Substanz 8 durch Methanolyse von 13 dürfte über das intermediär gebildete Glucosid (14) erfolgen, zumal dessen Acetat (15) nach Desacetylierung, gefolgt von einer säurekatalysierten Methanolyse mittels Methansulfonsäure, ebenfalls den Methyläther (8) ergab, der sich,

wie oben erwähnt, leicht zur Ketoverbindung (9) oxydieren liess.

Ausser dieser Reaktionsfolge konnte eine noch einfachere Synthese von 9 aus 10 verifiziert werden.

10 lieferte nämlich durch eine modifizierte Prevost-Reaktion⁶ in Gegenwart von wenig Wasser ein Derivat, dem aufgrund des Bildungsmechanismus die Formel des 7,8- α -cis-Diolderivats (16) zugebillt wurde.

16 ergab durch Zemplén-Reaktion das Deacetylierungsprodukt 17, dessen Carbo-methoxy-Gruppe man mit LiAlH₄ in der Kälte zur 4-Hydroxymethyl-Gruppe reduzieren konnte, wobei 18 entstand. Durch Behandlung mit Essigsäure/Methanol, gefolgt von einer Acetylierung, erhielt man daraus (19), C₂₆H₃₄O₁₄, als farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 203–204.5°C. Nach ihrem NMR- (Tabelle 1) und IR-Spektrum stellt diese



SCHEMA III.

Substanz das C-4-Epimere von 15 dar. Hieraus ergibt sich, dass auch bei den entsprechenden Vorstufen 16 und 17 die 7,8- α -cis-Diol-Gruppierung vorliegen muss.* 16 wurde dann auf folgende Weise in 9 übergeführt. Das Desacetylierungsprodukt 17 der Substanz 16 ergab durch salzsäurekatalysierte Methanolyse den Aglucon-

methyläther (20), der nach Reduktion mit LiAlH₄ in der Kälte zum Triol (21) und durch Behandlung des letzteren mit Essigsäure in Methanol das 4 α -Hydroxy-2,9-dioxatricyclodecan (22) lieferte, welches durch Jones-Oxydation ebenfalls das Keton 9 ergab.

SCHLUSSBETRACHTUNG

*Von den 4 möglichen, aus 10 darstellbaren 7,8-Diastereomeren der Substanz 16 sind bereits drei Verbindungen stereochemisch identifiziert worden. Die Substanz 16 stellt das noch unbekannteste vierte Isomere dar. Ein Beweis für den Konfigurationsunterschied von 11 und 16 an nur einem Chiralitätszentrum lieferte die Jones-Oxydation der entsprechenden Alkohole 8 und 22, wobei beide Substanzen das Keton 9 lieferten.

Die somit durchgeführte topologische Analyse führt zu dem Schluss, dass dem Valerosidatum die absolute Konfiguration entsprechend der Formel 1 und dem Didrovaltratrum die absolute Konfiguration entsprechend der Formel 5 zukommt und ferner, dass den von ihnen abgeleiteten Verbindungen 3, 4, 6, 7 und 8 jeweils die in den Schemata I und II

wiedergegebenen absoluten Strukturen zuzuordnen sind.

Nach der Cahn-Ingold-Prelog-Nomenklatur besitzt Valerosidatum daher (1S), (5S), (7S), (8S), (9S)-Konfiguration, Didrovaltratum weist dagegen (1S), (5S), (7S), (8R), (9S)-Konfiguration auf.

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Schmelzpunkte wurden auf einem Heizapparat nach Dr. Hozumi (Yanagimoto-Seisakusho, Kyoto) bzw. auf dem Kofler-Block bestimmt und sind nicht korrigiert. Die IR-Spektren wurden mit einem Hitachi EPI-S Spektrophotometer bzw. einem Infracan von Hilger u. Watts, die UV-Spektren mit einem Hitachi EPS-3 Spektrophotometer und die NMR-Spektren mit den Varian Spektrometern A-60 bzw. A-60-A sowie HA-100 D aufgenommen. Für die Dünnschichtchromatographie (DC) wurde Kieselgel G nach Stahl (Merck) verwendet. Die Detektion erfolgte durch Bedampfen der Platten mit Jod oder durch Besprühen mit Anisaldehyd - H_2SO_4 - AcOH - Reagenz und darauffolgendes Erhitzen auf 105° . Zur Säulenchromatographie wurde Kieselgel (Mallinckrodt), und Aktivkohle für Chromatographie (Wako Pure Chemical) verwendet. Bei Gebrauch von Lösungsmittelgemischen als Fließmittel zur Chromatographie wurde das Mengenverhältnis in V/V% angegeben. Die Drehwerte wurden mit einem Rex-Polarimeter bzw. einem Kreispolarimeter 0-001° von Zeiss gemessen.

Isolierung und Reindarstellung des Valerosidatum aus Rhizomen von *Valeriana wallichii*. Frisch gemahlene, getrocknete Rhizome der in Hannover kultivierten Pflanzen (1.650 kg) wurden in üblicher Weise mit Essigester perkoliert. 31 Gesamtperkolat wurden erhalten, die bei 45° im Vak. eingeengt, 81.0 g Extrakt ergaben. Dieser wurde in 1.7 l Äther eingerührt und die amorphe Fällung durch Filtration abgetrennt. Es resultierten 1.2 g, das sind 0.08% der Droge. Während bei Verwendung älterer Wildpflanzen an dieser Stelle meistens mehr als 2% erhalten werden, die jedoch vornehmlich aus Flavonglucosiden bestehen, war die hier erzielte Fällung fast ausschliesslich Valerosidatum (1).

Die Reindarstellung wurde in der folgenden Weise durchgeführt: Auf 8 Dickschichtplatten, 20×20 cm, Merck, Schichtdicke 2 mm, wurde die gesamte Rohausbeute, gelöst in Essigester, bandförmig aufgetragen und mit $CHCl_3$ und MeOH (7:3) entwickelt. Nach Abheben der mit Hilfe von Vergleichsmaterial markierten Bänder wurden diese mit MeOH-Essigester (1:2) eluiert. Nach Einengen des Gesamteluates wurde der Rückstand, der nach DC-Kontrolle im gleichen Fließmittelsystem noch Verunreinigungen enthielt, analog wie oben—diesmal aber auf Dünnschichtplatten—aufgearbeitet. Da auch die hierbei gewonnene Glucosidmenge, die 240 mg betrug, immer noch eine kleinere Verunreinigung enthielt, erfolgte eine erneute Auftrennung, diesmal auf 12 Dünnschichtplatten. Nach Aufarbeitung wurden hierbei 0.15 g amorphes, aber ganz reines Valerosidatum (1) erhalten. Dieses konnte nach Aufnahme in wenig Essigester und Zugabe von Äther und $CHCl_3$ kristallisiert werden. Es wurden erhalten 0.11 g weisses Kristallisiert vom Schmp. 152° und $[\alpha]_D^{25} - 93^\circ$ ($c = 1$, MeOH). ($C_{21}H_{32}O_{11}$ (462.49) Ber: C, 54.54; H, 7.41. Gef: C, 54.43; H, 7.35%; IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3350-3400, 1748, 1670, 1455, 1375, 1255, 1100; NMR: vgl. Tabelle 1.

Acetylierung von Valerosidatum (1). 1 (620 mg) wurde in je 6 ml Ac_2O und Pyridin gelöst und im Eisschrank über

Nacht stehen gelassen. Die Reaktionslösung wurde in Eiswasser gegossen und mit $CHCl_3$ extrahiert. Die $CHCl_3$ -Schicht wurde der Reihe nach mit 5% HCl, H_2O , 5% wässr. $NaHCO_3$ sowie H_2O gewaschen und im Vak. eingeengt. Der Rückstand (650 mg) wurde an einer Kieselgelsäule (60 g) mit Äther chromatographiert und Fraktionen von je 20 ml aufgefangen. Die gesammelten Fraktionen 25-43 wurden mit H_2O gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und im Vak. eingeengt. Man erhielt dabei 401 mg weisses Pulver von 2. IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3400, 2900, 1745, 1440, 1380, 1040; NMR: vgl. Tabelle 1.

Behandlung von Valerosidatumpentaacetat (2) mit BF₃. 2 (340 mg) wurde in 6 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und unter Eiskühlung mit 4 Tropfen äther. BF_3 versetzt. Nach 3 Std. Stehen wurde die Reaktionslösung bei 50° für 10 Min. erwärmt, in Eiswasser gegossen und mit $CHCl_3$ extrahiert. Der $CHCl_3$ -Extrakt wurde mit H_2O gewaschen, mit $MgSO_4$ getrocknet und im Vak. eingeengt. 346 mg des so erhaltenen Rückstandes wurden an einer Kieselgelsäule (75 g) mit Äther chromatographiert und Fraktionen von je 1.5 ml aufgefangen. Nach dünnschichtchromatographischer Kontrolle wurden die Fr. 2-7 (A), Fr. 24-33 (B) und Fr. 34-50 (C) getrennt gesammelt und eingeengt.

Der Rückstand aus Teil A wurde an einer Kieselgelsäule (10 g) mit $CHCl_3$ als Elutionsmittel chromatographiert. Aus den ersten Fraktionen des Eluates resultierten nach Abdestillieren des Lösungsmittels 18 mg einer leicht eluierbaren Substanz als farbloses Öl (D). Die Nachfraktionen enthielten eine schwer eluierbare Substanz. Nach Abdampfen des Lösungsmittels und durch Kristallisation aus Äther-Petroläther konnten 16 mg farblose Nadeln (E) erhalten werden.

Das obige Öl (D) wurde nochmals an Kieselgel (6 g) mit $CHCl_3$ chromatographiert, die Eluate, die im DC ($CHCl_3$ -MeOH, 98:2) einen Fleck von R_f 0.69 zeigten, wurden gesammelt, mit H_2O gewaschen und eingeengt, wobei 13 mg farbloses Öl 3 erhalten wurden. $[\alpha]_D^{25} + 70.7^\circ$ ($c = 0.93$, MeOH). ($C_{17}H_{24}O_6$ (324.37) Ber: C, 62.95; H, 7.46. Gef: C, 63.01; H, 7.42%; IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 1730, 1670, 1380, 895; MS m/e : 324 (M^+), 223, 180; NMR: vgl. Tabelle 1.

Die obigen Nadeln (E) wurden nochmals durch Chromatographie an Kieselgel (4 g) mit $CHCl_3$ und anschließende Umkristallisation aus Äther-Petroläther gereinigt. Es resultierten 6.0 mg farblose Nadeln 4 vom Schmp. 212° und $[\alpha]_D^{25} + 83.0^\circ$ ($c = 1.05$, MeOH). DC: $CHCl_3$ -MeOH (98:2), R_f 0.60; ($C_{24}H_{36}O_9$ (462.50) Ber: C, 62.33; H, 6.54. Gef: C, 62.42; H, 6.59%; IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 1730, 1670, 1380, 1000, 885; MS m/e : 462 (M^+), 402, 239, 223, 163; NMR: vgl. Tabelle 1.

Teil B aus der ersten Chromatographie wurde wegen der kleinen vorhandenen Menge nicht weiter untersucht.

Teil C (70 mg) aus der ersten Chromatographie wurde durch präparative DC mittels 2 Kieselgel-Platten mit $CHCl_3$ -MeOH (95:5) gereinigt. Die Bänder um R_f 0.55 wurden abgehoben, mit MeOH extrahiert und eingeengt. Der Rückstand wurde mit $CHCl_3$ extrahiert, die $CHCl_3$ -Phase mit H_2O gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und eingeengt. 24.2 mg zurückgebliebenes Öl wurden in üblicher Weise mit Ac_2O -Pyridin acetyliert und das Reaktionsprodukt aus verd. MeOH umkristallisiert. Man erhielt 14.0 mg farblose Nadeln vom Schmp. $107-110^\circ$. Sie wurden mit α -D-Glucosepentaacetat durch Mischprobe, DC und Vergleich der IR-Spektren identifiziert.

Überführung von 4 - β - Acetoxy - 8 - β - isovaleryl oxy - 3 - jodmethyl - 10 - methylen - 2,9 -

dioxatricyclo[4.3.1.0^{3,7}]decan (7) in 4- β -Acetoxy-8- β -isovaleryloxy-3-methyl-10-methylen-2,9-dioxatricyclo[4.3.1.0^{3,7}]decan (3). 7 (0.21 g) wurde in 50 ml MeOH gelöst und nach Zugabe einer Spatelspitze Raneynickel und 0.5 ml Diäthylamin bei 22° und Normaldruck mit H₂ hydriert. Nach Aufnahme von 11.2 ml H₂ wurde filtriert und das Filtrat im Vak. eingeeengt. Der Rückstand wurde nach Zugabe von Eiswasser mit Äther extrahiert, die Ätherphase gut mit H₂O gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vak. bis zur Gewichtskonstanz konzentriert. Es resultierten 0.13 g farbloses Öl. $[\alpha]_D^{25} + 60^\circ$ (c = 1, MeOH). (C₁₇H₂₄O₆ (324.37) Ber: C, 62.95; H, 7.46. Gef: C, 62.98; H, 7.60%). Diese Substanz stimmt in allen Eigenschaften mit der aus Valerosidatum (1) hergestellten Substanz 3 überein.

Enzymatische Hydrolyse von Valerosidatum (1). Eine Lösung von Valerosidatum (1) (2.0 mg) in 0.7 ml Acetatpufferlösung (0.1 M, pH 4.8) wurde mit β -Glucosidase (0.7 mg) (Emulsin aus Aprikosenkernen) versetzt und mit 2.0 ml Äther überschichtet. Nach Aufbewahren bei 37° für 16 Std. wurde Äther im Vak. abgedampft und die zurückgebliebene wässr. Lösung lyophilisiert. Der Rückstand zeigte in DC (CHCl₃-MeOH, 60:40) den Fleck der D-Glucose bei R_f 0.26.

Desacetylierung von 11. Zu einer Lösung des Diols 11 (1.272 g) in abs. MeOH (15 ml) wurde 0.1 N methanol. CH₃ONa-Lösung (2.5 ml) zugeetzt und 10 Min. unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurde die Lösung durch Zugabe von Amberlite IRC 50 (H⁺-Form) auf pH 7 eingestellt und von harzigen Anteilen abfiltriert. Der durch Eindampfen des Filtrates im Vak. erhaltene Rückstand ergab durch Umkristallisation aus MeOH/Äther 205 mg farblose Nadeln 12 vom Schmp. 131–132°. Der Rückstand aus der Mutterlauge ergab weiter nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (50 g) mit dem Elutionsmittelsystem CHCl₃-MeOH unter steigender Konzentration von MeOH und darauffolgender Umkristallisation aus MeOH/Äther 430 mg farblose Nadeln mit demselben Schmp. wie die obigen. $[\alpha]_D^{25} - 111.7^\circ$ (c = 0.06, MeOH); (C₁₇H₂₆O₁₁ · 2 H₂O (442.41) Ber: C, 46.15; H, 6.84. Gef: C, 46.56; H, 6.68%); IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 3250, 2850, 1680, 1625, 1435, 1350; NMR (D₂O) δ : 1.17 (s, 8-CH₃), 3.75 (s, COOCH₃), 5.67 (d, J = 1.5 Hz, 1-H), 7.47 (d, J = 1.0 Hz, 3-H).

Überführung von 12 in 4- β -Acetoxy-8- β -tetraacetyl- β -D-glucosyloxy-10-methylen-2,9-dioxatricyclo[4.3.1.0^{3,7}]decan (15) und 4- β -Hydroxy-8- β -methoxy-10-methylen-2,9-dioxatricyclo[4.3.1.0^{3,7}]decan (8). Zu einer auf -7° abgekühlten Suspension von LiAlH₄ (300 mg) in abs. Tetrahydrofuran (20 ml) wurde die Lösung von 12 (350 mg) in demselben Lösungsmittel (40 ml) bei -2 bis 0° im Laufe von 40 Min. getropft. Der Ansatz wurde darauf bei -2° für 2 Std. und bei 3–5° für weitere 14 Std. gerührt. Nach Zersetzen von überschüssigem LiAlH₄ durch Zugabe von Essigester wurde der Ansatz mit gesätt. wässr. Na₂SO₄-Lösung ausgesalzen. Der Niederschlag wurde über eine Celite-Schicht abfiltriert und mit Äthanol gewaschen. Das Filtrat und die Waschlösung wurden vereinigt, durch Amberlite IR-120 (H⁺-Form) auf pH 7 eingestellt, vom Harz abfiltriert und im Vak. eingeeengt. Der Rückstand, welcher aus anorg. Salzen und dem Glucosid (13) bestand, wurde ohne weitere Reinigung in einem Lösungsmittelgemisch aus MeOH (60 ml) und Essigsäure (40 ml) gelöst, bei 60–65° während 80 Min. erwärmt und dann im Vak. eingeeengt. Der Rückstand wurde in wenig Wasser erneut gelöst und über eine

Aktivkohlsäule (20 g) mit H₂O (1:5 l), gefolgt von MeOH (0:8 l), filtriert. Das eingeeengte Filtrat wurde dann an einer Kieselgelsäule (30 g) mit dem Lösungsmittelsystem CHCl₃-MeOH chromatographiert. Es wurde zunächst mit 0.31 CHCl₃, dann mit 0.51 CHCl₃-MeOH (96:4), 0.31 (95:5), 10:41 (93:7) und schliesslich mit 0.61 (92:8) eluiert, wobei Fraktionen von je 50 ml aufgefangen wurden. Unter DC-Kontrolle wurden die Fraktionen 1–7 (A) und die Fraktionen 12–31 (B) gesammelt und jeweils eingeeengt.

Der Rückstand des Teils A wurde mit Äther extrahiert und die Ätherphase eingeeengt. Dabei erhielt man 64 mg Rückstand. Dieser wurde an Kieselgel (15 g) mit Äther chromatographiert und das Eluat mit H₂O gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Es resultierten 14 mg farbloser Sirup. DC: Äther, R_f 0.53; $[\alpha]_D^{25} + 49.2^\circ$ (c = 0.53, MeOH); IR $\nu_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3500, 1660, 1440, 1380, 1125, 1075; MS m/e: 212 (M⁺), 194, 180; NMR: vgl. Tabelle 1.

Diese Substanz stimmt in allen Eigenschaften mit der aus Valerosidatum (1) hergestellten Substanz 8 überein.

Der Rückstand des Teils B, der aus der Verbindung 14 bestand, ergab nach Acetylierung mittels Ac₂O-Pyridine 154 mg eines Rohproduktes, aus dem man durch Umkristallisation aus Äther-Petroläther 50 mg farblose Nadeln 15 vom Schmp. 131–133° und $[\alpha]_D^{25} + 22.0^\circ$ (c = 0.64, CHCl₃) erhielt. DC: CHCl₃-MeOH (97:3), R_f 0.60; (C₂₂H₃₄O₆ (570.54) Ber: C, 54.73; H, 6.01. Gef: C, 54.99; H, 6.05%); IR ν_{\max}^{NaCl} cm⁻¹: 1740, 1645, 1230, 950; NMR: vgl. Tabelle 1.

Umsetzung der Verbindung 15 zur 7-Ketoverbindung (9) über 8. Die Verbindung 15 (200 mg) wurde mit 0.5 N Natronlauge (6 ml) versetzt, bei Raumtemperatur 1 Std. stark gerührt und mittels Amberlite IR-120 (H⁺-Form) auf pH 7 eingestellt. Nach Abfiltrieren von harzigen Anteilen wurde das Filtrat im Vak. eingeeengt. 136 mg farbloser Rückstand 14 wurden in MeOH (4 ml) gelöst, mit 4 ml einer Mischung von 1 Teil MeSO₃H und 9 Teilen MeOH versetzt und 7 Min. stehen gelassen. Danach wurde die Lösung mit MeOH (2 ml) versetzt und durch Zugabe von BaCO₃ neutralisiert. Die Lösung wurde dann von unlöslichen Substanzen abgesaugt und im Vak. eingeeengt. Der zurückgebliebene Rückstand wurde in CHCl₃ aufgenommen, mit H₂O gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vak. eingeeengt. Man erhielt 60 mg Rückstand. Dieser wurde an Kieselgel mit CHCl₃ chromatographiert, wobei 22.5 mg 8 als Sirup anfielen, der nach DC neben anderen Flecken mit niedrigeren R_f-Werten einen Hauptfleck bei R_f 0.61 zeigte. Eine Lösung des obigen Produktes 8 (22.0 mg) in 0.5 ml Aceton wurde unter Eiskühlung und Umrühren mit Jones-Reagenz portionsweise versetzt, bis eine Verfärbung der Lösung von grün zu hellbraun eintrat. Man liess den Ansatz noch weitere 20 Min. rühren, goss in Eiswasser und extrahierte mit CHCl₃. Die CHCl₃-Schicht wurde mit 5% wässr. NaHCO₃ und H₂O gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand (15.4 mg) ergab nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (10 g) mittels Äther und darauffolgender Umkristallisation aus MeOH-H₂O 3.1 mg farblose Nadeln vom Schmp. 88.5–90.0° $[\alpha]_D^{25} + 22.3^\circ$ (c = 0.65, MeOH); MS m/e: 210 (M⁺), 179. Sie warten nach Mischschmelzpunkt und DC mit der aus dem Glucosid (1) bzw. Didrovaltratrum (5) hergestellten Substanz 9 identisch.

Überführung des Desoxygeniposid-tetraacetates (10) in das 7,8- α -Diol (16). Zu einer Lösung von 10 (1.500 g) und Silberacetat (1.042 g) in Essigsäure (30 ml) wurde unter starkem Rühren fein pulverisiertes Jod (0.742 g) portions-

weise zugesetzt. Nach weiterem Umrühren (30 Min. bei Raumtemp.) wurde die Reaktionslösung mit 1.25 ml einer 96% igen Essigsäurelösung versetzt (2.0 ml H₂O wurde mit Essigsäure auf 50 ml aufgefüllt). Dann wurde die Lösung bei 95–100° noch 3.5 Std. lang gerührt und nach Abkühlen mit einem Überschuss von NaCl versetzt. Der entstandene Niederschlag wurde über eine Celite-Schicht abgesaugt und mit heissem Benzol ausgewaschen. Das Filtrat und die Waschlösung wurden vereinigt, im Vak. auf 10 ml konzentriert und mit MeOH (ca. 20 ml) versetzt. Nach Einstellen des pH durch Zugabe von 5% methanol. KOH auf 5, wurde die Lösung im Vak. eingeeengt. Der Rückstand wurde mit CHCl₃ extrahiert, die CHCl₃-Phase mit H₂O gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und im Vak. eingedampft. Der Rückstand ergab nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel (40 g) mit CHCl₃-Aceton (98:2) und anschließender Umkristallisation aus Aceton-Äther 500 mg 16 als farblose Nadeln mit einem Schmp. von 227–228° und $[\alpha]_D^{25} = 87.0^\circ$ (c = 0.92, CHCl₃). (C₂₇H₃₆O₁₆ (616.57) Ber: C, 52.59; H, 5.89. Gef: C, 52.35; H, 5.84%); UV λ_{max}^{MeOH} nm (log ϵ): 236 (3.95); IR ν_{max}^{Nujol} cm⁻¹: 3450, 1740, 1710, 1640, 1220; NMR (CDCl₃) δ : 1.35 (s, 8-CH₃), 1.93–2.09 (je s, 5 × OCOCH₃), 3.71 (s, COOCH₃), 5.53 (d, J = 3.0 Hz, 1-H), 7.37 (breites s, 3-H).

Desacetylierung des Glucosid-pentaacetats 16 zum Glucosid 17. Zu einer Lösung von 16 (6–14 g) in abs. MeOH (80 ml) wurde 0.1 N methanol. CH₃ONa-Lösung (12 ml) zugesetzt und 10 Min. unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurde die Lösung mit Amberlite IRC 50 (H⁺-Form) auf pH 7 eingestellt und filtriert. Das Filtrat ergab bei Einengen im Vak. 3.40 g 17 als hellgelbes Pulver. Dieses wurde in wenig Wasser gelöst, auf eine Aktivkohlsäule (20 g) gegeben und zunächst mit H₂O (1.5 l) und dann mit MeOH (1.5 l) eluiert. Das MeOH-Eluat ergab bei Einengen im Vak. 2.87 g 17 als Pulver. $[\alpha]_D^{25} = 121.2^\circ$ (c = 0.94, MeOH); (C₁₇H₂₆O₁₁·H₂O (424.40) Ber: C, 48.11; H, 6.65. Gef: C, 48.09; H, 7.10%); IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 3350, 2900, 1685, 1440, 1380; NMR (D₂O) δ : 1.35 (s, 8-CH₃), 3.75 (s, COOCH₃), 5.69 (d, J = 2.0 Hz, 1-H), 7.45 (s, 3-H).

Umsetzung von 17 zu 4- α -Acetoxy-8- β -tetraacetyl- β -D-glucosyloxy-10-methylen-2,9-dioxatricyclo[4.3.1.0^{3,7}]decan (19). Zu einer auf -7° abgekühlten Suspension von LiAlH₄ (160 mg) in abs. Tetrahydrofuran (20 ml) wurde die Lösung von 17 (200 mg) in demselben Lösungsmittel (30 ml) bei -2 bis 0° im Laufe von 20 Min. zugetropft. Der Ansatz wurde dann bei -2° für 2 Std. und bei 3–5° für weitere 14 Std. gerührt. Nach der Zersetzung des Überschusses an LiAlH₄ durch Zusatz von Essigester wurde das Reaktionsgemisch mit gesätt. wässr. Na₂SO₄ ausgesalzen und über eine Celite-Schicht abgesaugt und mit Äthanol gewaschen. Das Filtrat und die Waschlösung wurden vereinigt, mit Amberlite IR 120 (H⁺-Form) auf pH 7 neutralisiert, nach Filtration eingeeengt, wobei man das Glucosid (18), mit anorganischen Salzen vermischt, erhielt. Dieses wurde ohne weitere Reinigung in eine Lösung von MeOH (60 ml) und Essigsäure (40 ml) aufgenommen, bei einer Badtemperatur von 65–70° 1 Std. erwärmt und das Lösungsmittel im Vak. abgedampft. Der Rückstand wurde in wenig Wasser gelöst, auf eine Aktivkohlsäule (12 g) gegeben, zuerst mit H₂O (0.5 l) und dann mit MeOH (0.6 l) eluiert. Der 140 mg wiegende Rückstand aus dem MeOH-Eluat wurde an einer Kieselgelsäule (20 g) mit dem Lösungsmittelsystem CHCl₃-MeOH chromatographiert. Man fing Fraktionen von je 70 ml auf. Zur Elution dienten 0.31 CHCl₃, 0.31 CHCl₃-MeOH (95:5), 1.01 (93:7), 1.11 (92:8) und 0.21 (90:10). Die vereinigten Fraktionen 6–26

ergaben nach Eindampfen des Lösungsmittels 53.5 mg Rückstand. Dieser ergab durch Acetylierung in üblicher Weise mittels Ac₂O und Pyridin 85.0 mg rohes Acetat, das nach Chromatographie an Kieselgel (20 g) mit Äther und anschließender Umkristallisation aus Äther-Petroläther 30.0 mg farblose Nadeln 19 vom Schmp. 203–204.5° und $[\alpha]_D^{25} = 19.4^\circ$ (c = 1.08, CHCl₃) lieferte. (C₂₆H₃₄O₁₄ (570.54) Ber: C, 54.73; H, 6.01. Gef: C, 54.49; H, 6.05%); IR ν_{max}^{Nujol} cm⁻¹: 1735, 1665, 1230, 1065, 1040, 960, 910; NMR: vgl. Tabelle 1.

Überführung von 17 in den Agluconmethyläther (20). Eine Lösung von 17 (800 mg) in abs. MeOH (15 ml) wurde unter Eiskühlung mit konz. HCl (1.0 ml) versetzt und unter Rückfluss 1 Std. erhitzt. Nach Abkühlen wurde die Lösung mit 10 ml MeOH versetzt und durch Zugabe von Ag₂CO₃ auf pH 7 eingestellt. Nun wurde vom Silbersalz abgesaugt und im Vak. eingeeengt. Der Rückstand wurde mit CHCl₃ extrahiert und die CHCl₃-Phase mit H₂O ausgeschüttelt. Die beiden Phasen wurden jeweils im Vak. eingeeengt. Die CHCl₃-Phase ergab 265 mg Rückstand, die H₂O-Phase dagegen 730 mg nicht umgesetztes Ausgangsmaterial, das nach erneuter Methanolyse 207 mg der in CHCl₃ löslichen Substanz lieferte. Der gesamte Rückstand aus den CHCl₃-Phasen wurde an einer Kieselgelsäule (40 g) mit Äther chromatographiert. Man fing dabei Fraktionen von je 2 ml auf. Die vereinigten Fraktionen 66–95 wurden mit H₂O gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt, wobei 291 mg farbloser Sirup 20 erhalten wurden. Nach der im NMR-Spektrum durchgeführten Integration der paarweise auftretenden NMR-Signale besteht dieser aus den α, β -C-1-Methoxyepimeren im Verhältnis 1:3. Sein Dünnschichtchromatogramm [CHCl₃-MeOH (97:3)] zeigt damit übereinstimmend zwei Flecke vom R_f 0.33 (β -Verbindung) und 0.23 (α -Verbindung). IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm⁻¹: 3400, 1695, 1635, 1380, 1100; NMR (CDCl₃) δ : 1.35 (β) und 1.47 (α) (je s, 8-CH₃), 3.58 und 3.75 (je s, 1-OCH₃), 3.73 (s, COOCH₃), 5.08 (β) (d, J = 7.0 Hz, 1-H), (Die kleineren Signale des entsprechenden Protons vom α -Epimeren, die teilweise mit diesen Signalen überlagern, konnte man nicht identifizieren.) 7.45 (diffuses s, 3-H).

Umsetzung von 20 zu 4- α -Hydroxy-10-methylen-2,9-dioxatricyclo-[4.3.1.0^{3,7}]decan (22). Zu einer mit Trockeneis und MeOH abgekühlten Suspension von LiAlH₄ (270 mg) in abs. Tetrahydrofuran (6 ml) wurde unter Rühren eine Lösung des Agluconmethyläthers 20 (238 mg) in abs. Tetrahydrofuran (5 ml) zugesetzt und bei -3° 2 Std. gerührt. Nach Zersetzung des Überschusses an LiAlH₄ durch Zugabe von Essigester wurde der Ansatz mit gesätt. wässr. Na₂SO₄ versetzt. Der entstandene Niederschlag wurde über eine Celite-Schicht abgesaugt und mit Äthanol gewaschen. Das Filtrat und die Waschlösung wurden gesammelt, mit Amberlite IR 120 (H⁺-Form) auf pH 7 eingestellt und filtriert. Das Filtrat ergab nach Eindampfen des Lösungsmittels 591 mg des Triols (25), das noch mit einer gewissen Menge anorg. Substanzen vermischt war. Dieses wurde in einer Lösung von MeOH (24 ml) und Essigsäure (16 ml) aufgenommen, bei 60–65° während 2.5 Std. erwärmt und das Lösungsmittel eingedampft. Nach Aufnahme des Rückstandes in CHCl₃ wurde die CHCl₃-Phase mit 5% wässr. Na₂CO₃ sowie H₂O gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Der 110 mg wiegende Rückstand wurde an Kieselgel (20 g) mit Äther chromatographiert und Fraktionen von je 1.5 ml wurden aufgefangen. Die vereinigten Fraktionen 38–48 wurden mit H₂O gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Dabei erhielt man 45 mg 22 als farblosen Sirup.

Die nach den IR- und NMR-Spektren mit **22** identische, aber aus Didrovaltratrum hergestellte Substanz hat den Schmp. 63° und $[\alpha]_D^{20} = +30^\circ$ ($c = 1$, MeOH).⁸

Oxydation von 22 zur Ketoverbindung 9. Zu einer Lösung von **22** (45 mg) in Aceton (4 ml) wurde unter Umrühren und Eiskühlung das Jones-Reagenz portionsweise zutropft. Bei Verfärbung der Lösung von grün nach hellbraun wurde die Zugabe des Reagenzes abgebrochen. Die Reaktionslösung wurde nach weiterem Rühren (20 Min.) in Eiswasser gegossen und mit CHCl_3 extrahiert. Die CHCl_3 -Phase wurde mit 5% wässr. NaHCO_3 sowie H_2O gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand lieferte nach Chromatographie an Kieselgel (10 g) mit Äther und anschließender Umkristallisation aus $\text{MeOH-H}_2\text{O}$ 21·4 mg farblose Nadeln vom Schmp. 90–91·5° und $[\alpha]_D^{20} +21\cdot6^\circ$ ($c = 0\cdot74$, MeOH). ($\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (210·23) Ber: C, 62·85; H, 6·71. Gef: C, 63·13; H, 6·85%); IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 2900, 1740, 1690 (Sch.), 1670, 1440, 1380; NMR: vgl. Tabelle 1. Diese Substanz erwies sich nach Mischschmelzpunkt, DC, Drehwert, Vergleich der IR- und NMR-Spektren mit der aus **8** sowie aus **5** hergestellten Verbindung **9** als identisch.

Danksagung—Wir danken Herrn Dr. K. Kitamura (Pharmaz. Fak. der Univ. Kyoto) und Herrn E. Finner (Kali-Chemie A. G.) für die Aufnahme und Diskussion der NMR-Spektren, den Mitgliedern des Analytischen Zentrums der Univ. Kyoto und Herrn E. Horak (K. C.) für die Durchführung von Verbrennungsanalysen und Herrn A.

Asai (Kali-Chemie Pharma GmbH.) für die Korrespondenz. Ebenso danken wir Herrn Dr. W. Werner und Herrn H. Wienschierz (K. C.) für die Anzucht und Bereitstellung des Pflanzenmaterials. Die japanischen Autoren sind weiter der Stiftung des Japanischen Kultusministeriums zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung für eine finanzielle Beihilfe zu Dank verpflichtet.

REFERENZEN

- ¹Diese Arbeit zählt ^aals XXVI. Mitteilung über die Monoterpenglucoside und verwandte Naturstoffe von H. Inouye (XXV. Mitteilung H. Inouye, Y. Takeda, S. Saito, H. Nishimura und R. Sakuragi, *Yakugaku Zasshi*, **94**, 577 (1974) und zugleich; ^bals XI. Mitteilung über die Wirkstoffe des Baldrians von P. W. Thies (X. Mitteilung P. W. Thies, E. Finner und F. Roskopf, *Tetrahedron* **29**, 3213 (1973))
²P. W. Thies, *Tetrahedron Letters* 2471 (1970)
³P. W. Thies, *Ibid.* 3087 (1970)
⁴H. Inouye, T. Yoshida, S. Tobita und M. Okigawa, *Tetrahedron* **26**, 3905 (1970)
⁵H. C. Beyermann, L. A. van Dijk, J. Levisalles, A. Melera und W. L. C. Veer, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1812 (1961)
⁶R. B. Woodward und F. V. Butcher, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **80**, 209 (1958); C. B. Anderson, E. C. Friedrick und S. Winstein, *Tetrahedron Letters* 2037 (1963)
⁷P. W. Thies und A. Asai, in Vorbereitung
⁸P. W. Thies, unveröffentlichte Ergebnisse