

ABSOLUTE STRUKTUR DES OLEUROPEINS UND EINIGER VERWANDTER GLUCOSIDE

H. Inouye, T. Yoshida, S. Tobita, K. Tanaka und T. Nishioka

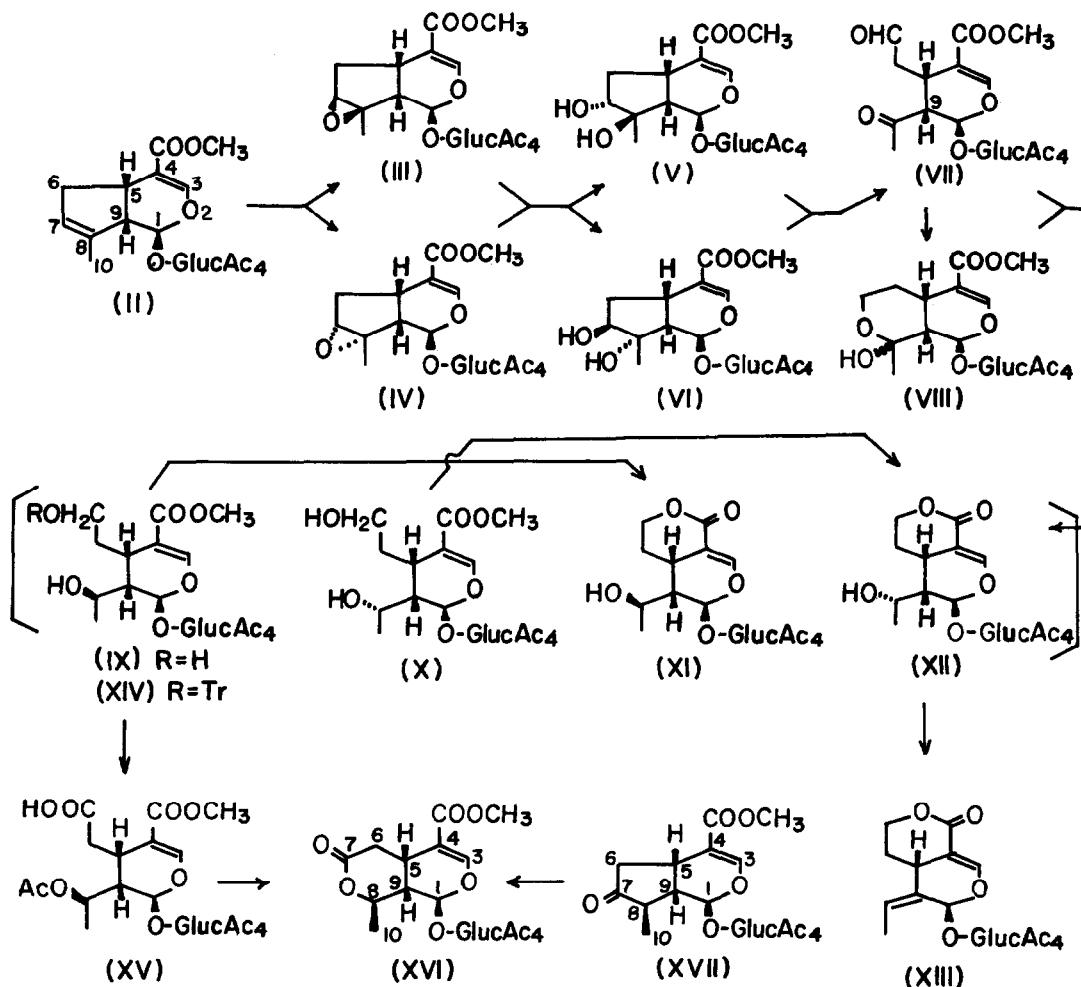
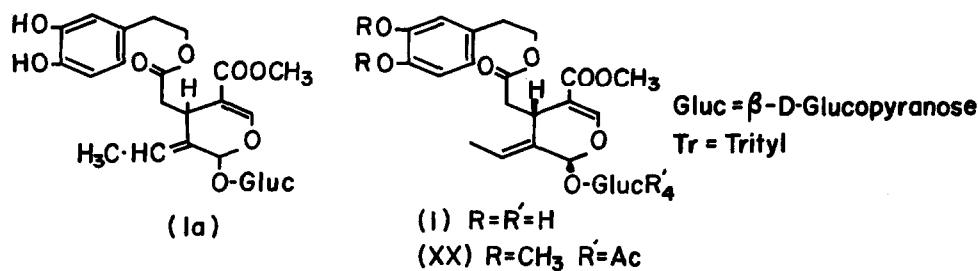
Pharmazeutische Fakultät der Universität Kyoto, Sakyo-ku, Kyoto, Japan

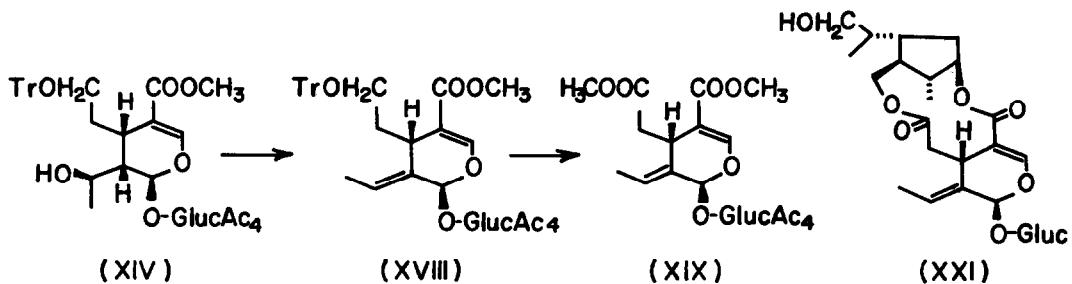
(Received in Germany 27 April 1970; received in UK for publication 18 May 1970)

Oleuropein ist ein bitterschmeckendes Glucosid des Ölbaums, *Olea europaea* L., mit hypotonischer Wirkung, dem Panizzi et al¹⁾ die Struktur (Ia) zuordneten. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der chemischen Korrelation des stereochemisch definierten Asperulosids²⁾ mit Oleuropein, die die Aufklärung der absoluten Struktur des letzteren ermöglichte. Dabei wird auch die absolute Struktur des Kingisids und des Morronisids diskutiert, die beide vor kurzem von Mitsuhashi und seiner Schule³⁾ aus *Lonicera morrowii* A. Gray (jap. Name Kinginboku) isoliert und in der Struktur bis auf die Stereochemie aufgeklärt wurden.

Bisdesoxydeacetylasperulosidsäure-methylester-tetraacetat (II), das leicht aus Asperulosid zugänglich ist, lieferte bei der Oxydation mit Perbenzoësäure die zwei Epoxy-Körper (III) und (IV). Sie lieferten weiter bei der Einwirkung von HClO_4 jeweils die zwei trans-Diol-Körper (V) und (VI)⁴⁾, die beide bei der Oxydation mit Bleitetraacetat die Ketoaldehyd-Verbindung (VII) ($\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_{15}$; weisses Pulver; IR (KBr): 2825, 2730, 1755, 1720, 1640 cm^{-1} ; NMR (CDCl_3): τ 0,40 (breites s, CHO), 2,53 (s, H-3), 4,53 (d, $J_{1,9} = 8,5$ Hz, H-1), 7,74 (s, H₃-10)) ergab. Der $J_{1,9}$ -Wert von 8,5 Hz zeigt dabei, dass H-1 und H-9 von VII eine trans-diaxiale Lage einnehmen, d. h. es findet keine Epimerisierung an C-9 bei der oxydativen Spaltung des Cyclopantanrings statt.

Die Reduktion von VII mit NaBH_4 , gefolgt von der chromatographischen Trennung, ergab weiter die folgenden fünf Verbindungen: die Hemiketal-Verbindung (VIII) ($\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_{15}$; Schmp. 148-150°; NMR (CDCl_3): τ 8,51 (s, H₃-10)), die Diol-Verbindung (IX) ($\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_{15}$; Schmp. 145,5-147°), die Diol-Verbindung (X) ($\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{O}_{15}$; weisses Pulver), die Lacton-Verbindung (XI) ($\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_{14}$; Schmp. 97-99°) und die Lacton-Verbindung (XII) ($\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_{14}$; Schmp. 140-141,5°).



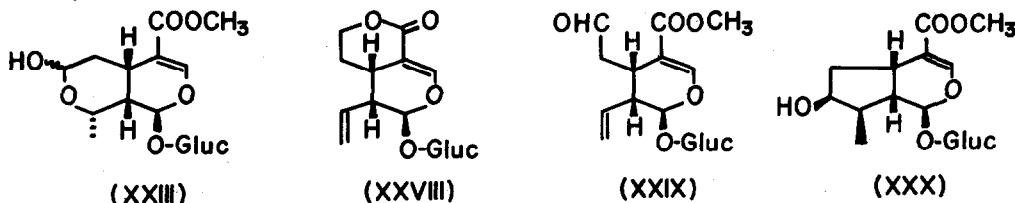
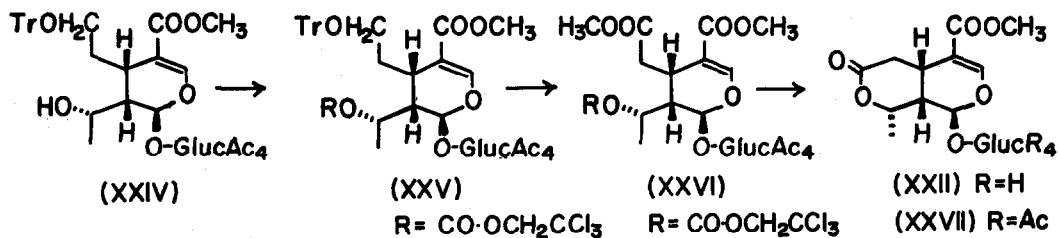


Das Singulett des H-10 der Substanz (VIII) deutet auf ihre Hemiketal-Struktur hin. VIII lieferte ihrerseits bei der Reduktion mit NaBH_4 die oben erwähnten zwei Diole (IX) und (X) sowie die zwei Lactone (XI) und (XII). Dabei entstand jedes Lacton über das entsprechende Diol. So ergab das Diol (IX) bei der Essigsäure-Behandlung die Lacton-Verbindung (XI) und das Diol (X) das Lacton (XII). XII ergab weiter durch Einwirkung von POCl_3 -Pyridin den Äthyliden-Körper (XIII) ($\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_{13}$; Schmp. 176-179°; NMR (CDCl_3): τ 2,49 (d, $J = 2$ Hz, H-3), 3,88 (s, H-1), 8,23 (dd, $J_{10,8} = 7$ Hz, $J_{10,5} = 2$ Hz, H₃-10)). Die Konfiguration der Doppelbindung 8-9 von XIII ist schon definiert⁵⁾. Unter Zugrundelegung der Tatsache, dass die Wasserabspaltung unter trans-Eliminierung abläuft, muss das Zentrum 8 von XII — und folglich auch von X — somit die S-Konfiguration einnehmen. Daher kommt dem genannten Zentrum von Lacton (XI) und Diol (IX) weiter die R-Chirarität zu. Für die Gehörigkeit dieser Zuordnung wurden noch anderweitig Argumente beigebracht. Der Trityläther (XIV) von IX lieferte bei der Acetylierung und der anschliessenden Jones-Oxydation die Verbindung (XV) ($\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}_{17}$; amorphes Pulver; IR (CHCl_3): 1750, 1715, 1640 cm^{-1} ; NMR (CDCl_3): τ 2,57 (s, H-3), 4,55 (d, $J = 7,5$ Hz, H-1), 6,29 (s, COOCH_3), 8,65 (d, $J = 6,5$)), die ihrerseits durch Verseifung mit methanol. Barit-Lösung und der darauf-folgenden Acetylierung das Produkt (XVI) ($\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_{15}$; Schmp. 112-113°; $(\alpha)_D = -51,5^\circ$ (CHCl_3); UV ($\text{A}t\text{OH}$): 233,5 μm ($\log \epsilon 4,05$); IR (KBr): 1755, 1710, 1640 cm^{-1} ; NMR (CDCl_3): τ 2,53 (d, $J = 1$ Hz), 4,69 (d, $J = 5,5$ Hz, H-1), 6,25 (s, COOCH_3), 8,50 (d, $J = 6,5$ Hz, H₃-10)) ergab. Diese Substanz stimmte mit dem Produkt überein, das aus 7-Ketologanin-tetraacetat (XVII) durch Baeyer-Villiger-Oxydation mittels Perbenzoësäure erhalten wurde. Das Zentrum 8 von XVII — und

folglich von XIV sowie IX — muss somit R-konfiguriert sein, da das Zentrum 8 von XVII als R-konfiguriert eindeutig definiert ist⁴⁾.

Der Trityläther (XIV) lieferte nun ohne weiteres bei Wasserabspaltung mit POCl_3 -Pyridin die Äthyliden-Verbindung (XVIII), die ferner bei der Jones-Oxydation und der anschliessenden Methylierung mit Diazomethan die Substanz (XIX) ($\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{O}_{15}$; Schmp. 114–116°; $(\alpha)_D = 163,4^\circ$ (CHCl_3); UV (MeOH): 236,5 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,09$); IR (KBr): 1760, 1710, 1645 cm^{-1} ; NMR (CDCl_3): τ 3,97 (q, $J = 6$ Hz, H-8), 4,29 (breites s, H-1), 6,25 und 6,36 (jeweils COOCH_3), 8,25 (dd, $J_{10,8} = 6,5$ Hz, $J_{10,5} = 1,5$ Hz, H₃-10)) ergab. Diese Substanz stimmte mit dem Methylester-tetraacetat überein, das sich durch Hydrolyse des aus Oleuropein hergestellten Dimethyloleuropein-tetraacetats (XX) mit methanol. Barit-Lösung und der folgenden Methylierung sowie Acetylierung erhalten liess. In der Voraussetzung, dass die Dehydratisierung von XIV wiederum unter trans-Eliminierung abläuft, wird somit dem Oleuropein die absolute Struktur (I) zugeteilt.

In chemotaxonomischer Hinsicht sei an dieser Stelle noch erwähnt, dass das Glucosid Jasminin (XXI), das vor kurzem von Kubota et al.⁶⁾ aus Jasminum primulium Hemsl. (jap. Name, Unnansoeki), einer Oleazee, isoliert und in der



absoluten Struktur hauptsächlich röntgenographisch aufgeklärt wurde, dieselbe Secoiridoid-Teilstruktur hat.

Nun kommen wir auf die Struktur des Kingisids (XXII) sowie des Morronisids (XXIII) zu sprechen. Der Trityläther (XXIV) der Verbindung (X) lieferte bei der Acylierung mit $\text{CCl}_3\text{CH}_2\text{OCOCl}$ -Pyridin die Acyl-Verbindung (XXV). Diese ergab bei der Jones-Oxydation, gefolgt von Methylierung, den Acylmethylester (XXVI). Die Reduktion dieser Verbindung (XXVI) mittels Zn-AcOH lieferte die Substanz (XXVII) ($\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{O}_{15}$; Schmp. 163-164°; $(\alpha)_D - 93,8^\circ$ (CHCl_3); UV ($\text{A}t\text{OH}$): 233 m μ ($\log \epsilon$ 4,03); IR (KBr): 1750, 1705, 1645 cm $^{-1}$; NMR (CDCl_3): τ 2,53 (s, H-3), 4,55 (d, $J = 5,5$ Hz, H-1), 6,27 (s, COOCH_3), 8,49 (d, $J = 7$ Hz, H₃-10)), die sich mit Kingisid-tetraacetat als identisch erwies. Daher soll dem Kingisid die absolute Struktur (XXII) und darüber hinaus dem Morronisid die Struktur (XXIII) zukommen.

Das Auftreten der Glucoside Morronisid (XXIII), Kingisid (XXII), Swerosid (XXVIII) und secologanin (XXIX) in *Lonicera morrowii*³⁾.⁷⁾ legt die Vermutung nahe, dass sie via Loganin (XXX) auf einem Biosyntheseweg gebildet werden. Dagegen könnte man sich wohl auf Grund der oben erwähnten chemischen Tatsachen für die Glucoside der Oleazeen, Oleuropein (I) und Jasminin (XXI), eine andere Route etwa via Loganin (evtl. 7-Ketologanin) und 8-Epikingisid (deacetyliertes Produkt von XVI) vorstellen.

Zum Schluss möchten wir Herrn Prof. H. Mitsuhashi von der Universität Hokkaido für eine Probe des Kingisids und Herrn N. Kasai vom Shozu Branch of Kagawa Agricultural Experiment Station für die Übersendung der Olea-Pflanze danken

LITERATUR

- 1) L. Panizzi, M. L. Scarpati und G. Oriente, *Gazz. Chim. Ital.* 90, 1449 (1960).
- 2) N. Masaki, M. Hirabayashi, K. Fuji, K. Osaki und H. Inouye, *Tetrahedron Letters* 1967, 2367.
- 3) I. Souzu und H. Mitsuhashi, *ibid.* 1969, 2725.
- 4) H. Inouye, T. Yoshida, S. Tobita und M. Okigawa, *Tetrahedron* 26, (1970) im Druck; H. Inouye, T. Yoshida und S. Tobita, *Tetrahedron Letters* 1968, 2945.

- 5) H. Inouye, T. Yoshida, Y. Nakamura und S. Tobita, Chem. & Pharm. Bull. (Tokyo) 18, (1970) im Druck.
- 6) Private Mitteilung von Herrn Prof. T. Kubota von der städtischen Universität Osaka. Vgl. dazu: T. Kubota, N. Ichikawa und T. Kamikawa, Nippon Kagaku Zasshi 89, 62 (1968).
- 7) I. Souzu und H. Mitsuhashi, Tetrahedron Letters 1970, 191.