

- [9] *Hiroyuki Nohira, Yoshihiro Nishikawa, Yoshiaki Furuya & Teruaki Mukaiyama*, Bull. chem. Soc. Japan 38, 897 (1965); Chem. Abstr. 63, 7012b (1965).
- [10] *B. Holmberg*, J. prakt. Chcm. [2] 84, 634 (1911).
- [11] *J. Wangel*, Arkiv Kemi 7, 431 (1950); Chem. Abstr. 44, 6818d (1950).
- [12] *R. F. Meyer*, J. heterocyclic Chemistry 2, 305 (1965).
- [13] *A. Michaelis & E. Hadanck*, Ber. deutsch. chem. Ges. 41, 3285 (1908).
- [14] *K. Rüfenacht*, Helv. 51, 518 (1968).
- [15] *K. Rüfenacht*, Helv. 55, 1178 (1972).
- [16] *M. Busch & M. Starke*, J. prakt. Chem. [2] 93, 59, 60 (1916).

5. Über die absolute Konfiguration der Cantharsäure und des Palasonins¹⁾

von **Martin G. Peter, Günther Snatzke*, Feliksa Snatzke*,
K.N. Nagarajan** und Hans Schmid**

Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich

*Abteilung für Chemie der Universität Bochum

**CIBA Research Centre, Bombay

(9. X. 73)

Summary. The absolute configurations of (+)-cantharic acid, a chiral derivative of the achiral insect defensive substance cantharidin (**1**), and of palasonin, a lower homologue of **1** occurring in the plant *Butea frondosa*, were shown to be represented by formulas **2** and **3**, respectively (*scheme 1*). These results were obtained by application of the *Horeau* method (*table 1*) on the (+)-cantharic acid derivatives (+)-**5**, (-)-**7**, and (-)-**11** (*scheme 2*), and the palasonin derivatives (+)-**29** and (+)-**30** (*scheme 4*), as well as by comparison of the chiroptical properties (*tables 2* and *3*) of a number of derivatives, prepared from either cantharic acid or palasonin. – Attempts to incorporate various radioactively labelled precursors into palasonin (**3**), using young and adult plants, have been so far unsuccessful.

1. Einleitung. – Im Zusammenhang mit Studien zur Biosynthese des Cantharidins (**1**) [1], des blasenziehenden Prinzips aus Käfern der Familie der Meloiden, das zuerst von *Robiquet* im Jahre 1810 aus *Lytta vesicatoria* L. (spanische Fliege) isoliert worden war [2], erwies es sich als notwendig, die absolute Konfiguration der aus dem achiralen Cantharidin sich ableitenden rechts- und linksdrehenden Cantharsäuren (**2**) zu ermitteln (*Schema 1*).

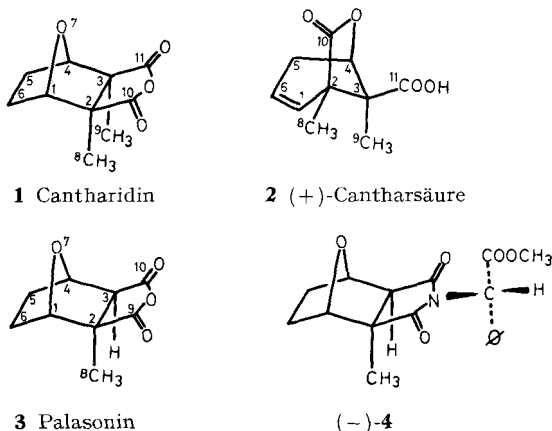
Cantharsäure (1,8-Dimethyl-7-oxo-6-oxabicyclo[3.2.1]oct-2-en-8-carbonsäure) (**2**)²⁾, erstmals von *Piccard* [3] beschrieben, entsteht aus **1** durch Behandlung mit Halogenwasserstoffsäuren [3] [4] oder besser mit Chlorsulfonsäure [5]. Ihre Konstitution geht auf die Arbeiten von *Rudolph* [6] und *Gadamer* [7] zurück; sie stützt sich ferner auf die etablierte Formel **1** [8] des Cantharidins.

¹⁾ II. Mitt. zur Biosynthese des Cantharidins; I. Mitt. siehe [1a].

²⁾ Der Übersichtlichkeit halber werden wir im folgenden für Cantharsäure und deren Derivate, statt der nach den IUPAC-Nomenklaturregeln für den vorstehenden wissenschaftlichen Namen angegebenen Bezifferung diejenige des Cantharidins gemäss Formel **1** verwenden (vgl. Formel **2**, *Schema 1* und ihre Numerierung). Aus demselben Grund werden wir die Abkömmlinge des Palasonins gemäss Formel **3** numerieren.

Danckwortl [5c] konnte unter Verwendung des Brucinsalzes die Cantharsäure in die Enantiomeren aufspalten. Das schwerlösliche Brucinsalz ergab nach Zerlegung schliesslich die reine rechtsdrehende Cantharsäure (**2**), $[\alpha]_D = +89,6^\circ$ ($c = 1,6$; Äthanol); das linksdrehende Enantiomere wurde nicht rein erhalten ($[\alpha]_D = -73^\circ$; Äthanol).

Schema 1



Durch Anwendung der Methode von *Horeau* [9a] auf geeignete Derivate der rechtsdrehenden Cantharsäure sowie aus chiroptischen Messungen ergibt sich, dass dieser die in Formel **2** wiedergegebene absolute Konfiguration zukommt (*Schema 1*).

Mit dem Cantharidin (**1**) strukturell nahe verwandt ist das anthelmintische Prinzip *Palasonin* (**3**) aus den Samen von *Butea frondosa* (syn. *B. monosperma*) (*Leguminosae*) [10]. Dieses chirale Anhydrid zeigt $[\alpha]_D = -2,1^\circ$ (CHCl_3). Aus derselben Droge wurde kürzlich in Form des Methylesters noch das Palasoninimid der Formel **4** gewonnen [11] (*Schema 1*). Dieses Imid zeigt $[\alpha]_D = -121^\circ$ (CHCl_3), woraus geschlossen wurde, dass es sich vom (-)-(*S*)-*L*-Phenylalanin-methylester ableitet [11].

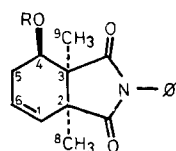
Wie nachfolgend gezeigt, lässt sich nach *Horeau* [9] sowie aufgrund von chiroptischen Messungen für *Palasonin* (**3**) und sein Imid **4** die in den Formeln **3** und **4** wiedergegebene absolute Konfiguration ableiten.

2. Chemische Umwandlungen. – 2.1. *Cantharsäure.* Nach Versuchen mit rac. Material, von dem jeweils auch die spektroskopischen Daten stammen (siehe exp. Teil), wurde (+)-Cantharsäure (**2**) ($[\alpha]_D = +88,6^\circ$; Äthanol) durch sukzessive Behandlung mit Acetylchlorid und Anilin (vgl. [5a] [12]) in das (+)-Phenylimid **5** ($[\alpha]_D^{22} = +111,2^\circ$; CHCl_3) bzw. sein (-)-*O*-Acetylderivat **6** ($[\alpha]_D^{22} = -23,9^\circ$; CHCl_3) umgewandelt (*Schema 2*). Beide kristallisierten Verbindungen zeigen im IR.-Spektrum (CH_2Cl_2) Fünfringimid-Absorption bei 1778 und 1700, bzw. ca. 1780 und 1710 cm^{-1} . Im NMR.-Spektrum (CDCl_3)³) absorbiert H an C(4) von **6** bei 5,14 ppm, von **5** bei 3,82 ppm. Schon aufgrund dieser Daten ist eine alternative Formulierung für **5** und **6**

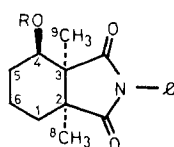
³) NMR.-Spektren bei 60 oder 100 MHz; chemische Verschiebungen in ppm relativ zu Tetramethylsilan (TMS) als internem Standard = 0; *s* = Singulett, *d* = Dublett, *t* = Triplett, *q* = Quartett; *qi* = Quintett und *m* = Multiplett.

als Cantharsäureanilide ausgeschlossen. Durch katalytische Hydrierung von **5** und **6** erhielt man die kristallisierten Dihydroderivate **7** ($[\alpha]_D^{22} = -9^\circ$; CHCl_3) bzw. **8** ($[\alpha]_D^{22} = -77,8^\circ$; CHCl_3).

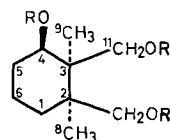
Schema 2



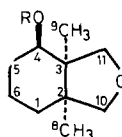
5 R = H
6 R = COCH_3



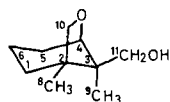
7 R = H
8 R = COCH_3



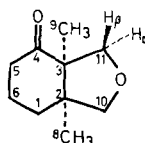
9 R = H
10 R = COCH_3



11 R = H
12 R = *p*-Nitrobenzoyl
13 R = COCH_3
14 R = COC_6H_5



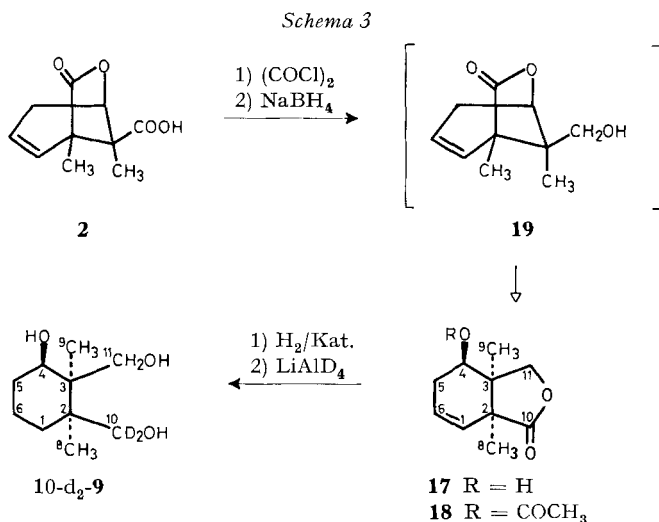
15



16

Ausgehend von 1,6-Dihydrocantharsäure [7], ($[\alpha]_D^{22} = -51,1^\circ$; Äthanol) erhielt man durch DIBAH-Reduktion das Triol **9** (Schema 2), das das erwartete NMR.-Spektrum zeigte (vgl. exp. Teil); die rac. Substanz wurde noch durch das Triacetylderivat **10** charakterisiert. Behandlung von **9** mit *p*-Toluolsulfonsäure in siedendem Benzol führte zum kristallisierten Tetrahydrofuranderivat **11** mit kaum feststellbarer Drehung. **11** wurde über das *p*-Nitrobenzoat **12** ($[\alpha]_D^{22} = -64,5^\circ$; CCl_4) gereinigt und noch in sein Acetat und Benzoat (**13** bzw. **14**) übergeführt. Die alternative Formel **15** (Schema 2) lässt sich aufgrund der NMR.-Spektren ausschliessen: In den Spektren (CDCl_3) der Verbindungen **11**, **12** bzw. **13** erkennt man ein *d* ($J = 8,0\text{--}8,5$ Hz), das vom *A*-Teil des *AB*-Systems der Methylengruppe H_2 -(11) stammt, bei 4,20 bzw. 4,39 bzw. 4,17 ppm. Der *B*-Teil des Methylensignals H_2 -(11) und die Methylengruppe H_2 -(10) ($J_{A,B} = 8$ Hz) absorbieren in den Spektren aller drei Verbindungen in der Region von 3,8–3,4 ppm. In dieser Region liegt im Spektrum von **11** auch der *X*-Teil des *ABX*-Systems von H-(4) und H_2 -(5); im Spektrum von **12** wird diese Absorption nach 5,15 ppm ($d \times d$; $J = 10$ Hz und 5 Hz; $\Delta\delta \approx 1,5$ ppm) und im Spektrum von **13** nach 4,83 ppm ($\Delta\delta \approx 1,2$ ppm) verschoben (Integral: je ein H). Formel **15** fällt somit weg. Oxydation von **11** mit CrO_3 in Schwefelsäure/Eisessig/Wasser gab das kristalli-

sierte Keton **16** (IR.-Absorption (CH_2Cl_2): 1707 cm^{-1}) (Schema 2). Die Methylenprotonen H_2 -(10) und H_2 -(11) von **16** erscheinen im NMR.-Spektrum (CCl_4) als zwei *AB*-q. Das erste, zwei *d* bei 4,35 und 3,39 ppm, ist durch $J = 8,5\text{ Hz}$ charakterisiert; das zweite, zwei *d* bei 3,60 und 3,48 ppm, durch $J = 8\text{ Hz}$. Mit Lithiumaluminiumhydrid wurde aus **16** zur Hauptsache der Alkohol **11** zurückgebildet.



Durch Behandlung von *rac*-Cantharsäure in Benzol mit Oxalylchlorid in Gegenwart von wenig Dimethylformamid (DMF), gefolgt von Eindampfen und Reduktion des in Dioxan gelösten Rückstandes mit NaBH_4 , resultierte in 70proz. Ausbeute der Lactonalkohol **17** (Schema 3). Im IR.-Spektrum (CH_2Cl_2) von **17** wurde freies (3610 cm^{-1}) und gebundenes (3515 cm^{-1}) Hydroxyl gefunden. Bei Verdünnung der Lösung verschwindet die Bande bei 3515 cm^{-1} . Die OH-Gruppe bildet somit keine intramolekulare H-Brücke⁴⁾. Das Fünfringlacton absorbiert bei 1768 cm^{-1} . Das NMR.-Spektrum (CDCl_3) zeigt zwei Vinylprotonen als *d* \times *m* bei 5,77 und 5,58 ppm an. Die zwei Methylenprotonen H_2 -(11) absorbieren als zwei *d* ($J = 9\text{ Hz}$) bei 4,38 bzw. 4,04 ppm, und H-(4) als *d* \times *d* bei 3,89 ppm. In der Acetylverbindung **18** wird das Signal dieses Protons nach $\delta = 4,94\text{ ppm}$ verschoben. H_2 -(5) von **17** absorbiert als *m* bei 2,7–2,0 ppm und die beiden Methylgruppen als ein *s* bei 1,24 ppm. Das Acetylderivat **18** zeigt im übrigen die erwarteten spektralen Daten. Die Umwandlung **2** \rightarrow **17** erfolgt offensichtlich *via* das Zwischenprodukt **19** durch Umlactonisierung. Durch katalytische Hydrierung von **17** und nachfolgende Reduktion mit LiAlD_4 erhielt man $10\text{-d}_2\text{-9}$ (Schema 3), das durch Einwirkung von *p*-Toluolsulfonsäure in Benzol zum $10\text{-d}_2\text{-11}$ cyclisiert wurde (Schema 2). Das NMR.-Spektrum (CDCl_3) dieser Verbindung zeigt H_2 -(11) als *AB*-q mit *d* bei 4,19 und 3,60 ppm ($J = 8,5\text{ Hz}$).

Das durch CrO_3 -Oxydation von $10\text{-d}_2\text{-11}$ erhaltene $10\text{-d}_2\text{-16}$ weist im NMR.-Spektrum (CCl_4) ein *AB*-q ($J = 8,5\text{ Hz}$) mit *d* bei 4,33 und 3,37 ppm auf, das von

⁴⁾ Beim Verdünnen der Lösung von **5** bleibt die IR.-Bande (CH_2Cl_2) bei 3520 cm^{-1} (gebundenes Hydroxyl) erhalten.

H₂-(11) herrührt. Der grosse Unterschied in der chemischen Verschiebung der beiden Methylenprotonen H₂-(11) erscheint nur möglich, wenn das Keton **16** – bei Annahme einer Sesselanordnung für den Sechsring – die abgebildete Konformation **16A** (Fig. 1) mit pseudoaxialer Stellung der Methylgruppe 9 einnimmt. Das H_β-(11) kommt dann in den stark entschirmenden Bereich der Ketogruppe zu liegen.

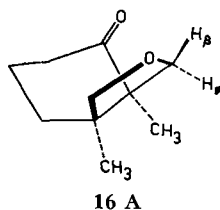


Fig. 1. *Wahrscheinlichste Konformation des Ketons 16*

2.2. **Palasonin**²⁾. Die in Formel **3** angegebene relative Konfiguration (*exo*-Anhydrid-Struktur) stützt sich auf die Beobachtung [10b], wonach H-(3) im NMR.-Spektrum als *s*⁵⁾ erscheint und die Methylgruppe H₃-(8) beim Übergang von CDCl₃ zu Benzol um 88 Hz nach höherem Feld [10b], ähnlich wie beim Cantharidin ($\Delta\delta = 78$ Hz [13]), verschoben wird.

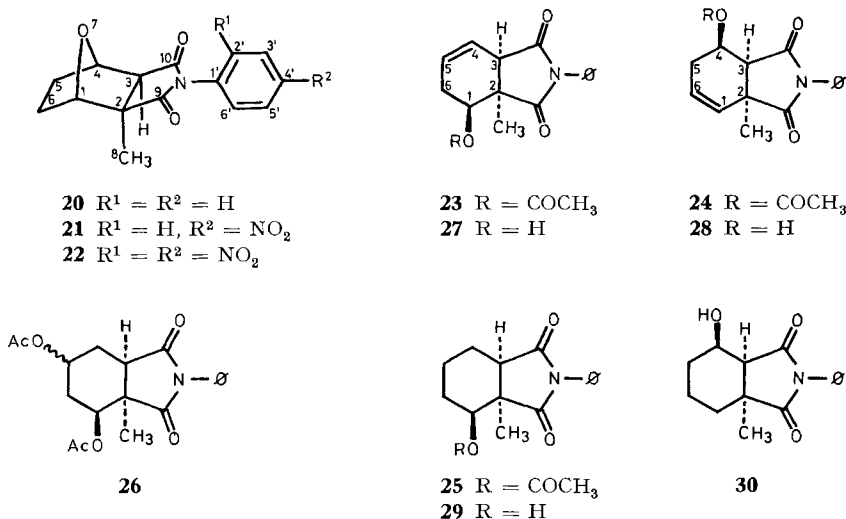
Das durch Umsetzung von Palasonin (**3**) mit Chlorsulfonsäure erhaltene Rohprodukt zeigte IR.-Absorption (CHCl₃) bei 1788 cm⁻¹ (Fünfringlacton) (Cantharsäure (**2**): 1789 cm⁻¹) neben Carboxylbanden bei 1710 cm⁻¹ (Cantharsäure: 1710 cm⁻¹) und 1700 cm⁻¹ (2-Methylbenzoesäure: 1695 cm⁻¹) sowie Aromatenbanden bei 1609 und 1580 cm⁻¹. Die 2-Methylbenzoesäure wurde aus dem Reaktionsprodukt durch Sublimation abgetrennt und spektroskopisch sowie mittels GC. des Methylesters identifiziert. Das oben erwähnte Reaktionsgemisch aus Palasonin enthielt somit neben der 2-Methylbenzoesäure das der Cantharsäure entsprechende Lacton. Dieses Resultat stellt einen weiteren Konstitutions- und Konfigurationsbeweis für Palasonin dar.

Durch Erhitzen von Palasonin (**3**) oder des Rohextraktes aus der Droge mit Anilin und nachfolgender Aufarbeitung erhielt man das N-Phenylimid **20** (Schema 4) vom Smp. 205–206° [10b] (IR.-Banden bei 1779 und 1709 cm⁻¹ (CH₂Cl₂)). Das N-Phenylimid **20** liess sich mit Säure oder Lauge nur sehr schlecht zum Palasonin verseifen. Durch Behandlung von **20** mit HNO₃/H₂SO₄ während 2 Std. bei 20° erhielt man in 58proz. Ausbeute das 4'-Nitrophenylderivat **21**, das durch Erwärmen mit Lauge in 60–80proz. Ausbeute Palasonin zurücklieferte. Unter energischeren Nitrierungsbedingungen (60–70°) erhielt man in 56proz. Ausbeute das Dinitroderivat **22**, das ebenfalls glatt zu Palasonin verseift werden kann.

Beim Erwärmen der benzolischen Lösung des N-Phenylimides **20** mit Bortrifluorid-Ätherat/Acetanhydrid (vgl. [15]) entstand in 32proz. Ausbeute die kristallisierte Verbindung **23** mit $[\alpha]_{D}^{22} = +55,6^\circ$ (CHCl₃). Die Konstitution von **23** folgt aus den

⁵⁾ In den NMR.-Spektrern von *Diels-Alder*-Addukten aus Furan und Maleinsäureanhydrid [14a] sowie Cyclopentadien und Maleinsäureanhydrid [14b] bzw. Methacrylsäure [14c] zeigen *exo*-konfigurierte Protonen an C(2) bzw. C(3) (Bezifferung gemäss Cantharidinformel **1**) ein *d* × *d* (*J*_{vic.} = 3,8–4,9 Hz; *w*-Kopplung mit *J* ≈ 1,0 Hz), und *endo*-konfigurierte Protonen ein *s* oder ein *d* mit einer Kopplungskonstante *J*_{vic.} ≤ 1,3 Hz.

Schema 4



nachstehenden spektroskopischen Daten: Breite UV.-Absorption (Äthanol) bei 217 nm ($\log \epsilon = 3,98$) und Schulter bei 257 nm ($\log \epsilon = 2,79$). Vergleichsweise sei erwähnt, dass das N-Phenylimid der Itaconsäure bei 238 nm ($\log \epsilon = 3,98$) und 327 nm ($\log \epsilon = 3,78$) und das der Bernsteinsäure bei 217 nm ($\log \epsilon = 4,00$) (Cyclohexan) absorbiert [16]. Die Doppelbindung liegt daher nicht in konjugierter Lage zur Imidgruppierung vor. Das IR.-Spektrum von **23** lässt die Fünfringimid-Banden bei denselben Frequenzen (1780 und 1710 cm^{-1} ; CH_2Cl_2) wie in **6** und **20** erkennen. Die Acetoxygruppe absorbiert bei 1739 cm^{-1} . Im NMR.-Spektrum ($CDCl_3$) erkennt man folgende Signale: $7,6-7,2$ (m ; 5 arom. H), $6,14$ ($d \times qi$; $J_{4,5} = 11\text{ Hz}$, $J_{3,4} = 4\text{ Hz}$, $J_{4,6\alpha} = J_{4,6\beta} = 2\text{ Hz}$; H-(4)⁶), $5,84$ ($d \times m$; $J_{4,5} = 11\text{ Hz}$; H-(5)), $5,16$ (t ; $\Sigma J = 6\text{ Hz}$; H-(1)), $3,20$ (m ; H-(3)), $2,44$ (m ; H_2 -(6)), $1,91$ (s ; CH_3CO), $1,44$ ppm (s ; H_3 -(8)). Diese Zuordnungen wurden durch Entkopplungsexperimente bestätigt (s. exp. Teil). Die alternative Formulierung **24** für das beschriebene Abbauprodukt **23**, in der die Methylgruppe an C(2) und das H-Atom an C(3) vertauscht sind, fällt aufgrund dieser Daten weg. Die Mutterlaugen von **23** enthielten aber, wie später gezeigt wird, die isomere Verbindung **24**, die in ca. 6proz. Ausbeute (GC.-Evidenz) gebildet wurde. – Katalytische Hydrierung von **23** führte zum Dihydroderivat **25**, $[\alpha]_D^{22} = +101^\circ$ ($CHCl_3$).

Neben **23** und anderen Nebenprodukten entstand in kleiner Menge (ca. 8%) noch eine Diacetoxyverbindung (Molekularionen-Pik: 359) vom Smp. $154,2-155,1^\circ$ mit folgendem NMR.-Spektrum ($CDCl_3$): Aromaten- m von $7,6-7,2$ ppm, t ($J \approx 4\text{ Hz}$) für ein $H-\overset{|}{\underset{|}{C}}-OOCCH_3$ bei $5,24$ ppm, m für ein $H-\overset{|}{\underset{|}{C}}-OOCCH_3$ zwischen $5,3$ und $4,9$ ppm, $d \times d$ bei $2,95$ ppm ($J_1 = 8\text{ Hz}$ und $J_2 = 6\text{ Hz}$; 1H; H-(3)). Die Region von $2,8-1,4$ ppm enthält die Signale der restlichen Protonen als m mit drei s bei $2,05$ und $1,96$ ppm (2 CH_3CO) und $1,54$ ppm (H_3 -(8)). Da H-(3) als $d \times d$ erscheint, besitzt das Nebenprodukt vermutlich die Formel **26**.

⁶) Auflösung nach 1. Ordnung.

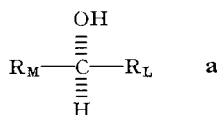
Verseifung von **23** mit Natriummethylat in Methanol gab den Alkohol **27** (Smp. 196,7–197,4°; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -34^\circ$ (CHCl₃)). Durch säurekatalysierte Methanolyse der Mutterlauge von **23**, gefolgt von dickschichtchromatographischer Auftrennung, erhielt man neben dem Alkohol **27** die isomere Verbindung **28** (Smp. 154,8–155,8°; $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +192,5^\circ$ (CHCl₃)).

Der Alkohol **27** zeigt im IR.-Spektrum die erwarteten Banden und im NMR.-Spektrum (CDCl₃) folgende wichtige Signale: 6,05 ($d \times m$; $J_{4,5} = 10$ Hz; H-(4)), 5,85 ($d \times m$; $J_{4,5} = 10$ Hz; H-(5)), 4,02 (m ; H-(1)), 3,19 ppm (m ; H-(3)). H-(3) von **23** und **27** zeigt in den NMR.-Spektren dieselbe chemische Verschiebung und Multiplizität.

Das NMR.-Spektrum der isomeren Verbindung **28** unterscheidet sich deutlich von dem der Verbindung **27**. Das Signal von H-(6) erscheint als $d \times d \times d$ ($J_{1,6} = 10$ Hz; $J_{5\alpha,6} = 5$ Hz, $J_{5\beta,6} = 2$ Hz)⁶) bei 5,82 ppm und H-(1) als $d \times d$ ($J_{1,6} = 10$ Hz, $J_{1,5\beta} \approx 2$ Hz) bei 5,66 ppm. Das Signal von H-(4) ist ein m (4,12 ppm). Nach Zugabe von D₂O wird es in ein qi mit $J_{4,5\beta} = 10$ Hz und $J_{4,5\alpha} = J_{3,4} = 5$ Hz umgewandelt. Das Signal von H-(3) ($\delta = 3,16$ ppm) erscheint jetzt als d ($J_{3,4} = 5$ Hz) mit geringer Feinaufspaltung. Die Absorption von H _{α} -(5) ($d \times t$ -artiges m) ist bei 2,50, diejenige von H _{β} -(5) ($d \times d \times t$) bei 2,20 ppm lokalisiert. Die geminale Kopplung dieser beiden Protonen beträgt 18 Hz. Auch hier wurden die Zuordnungen durch Entkopplungsexperimente bestätigt.

Katalytische Hydrierung von **27** gab den kristallinen Alkohol **29** ($[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +113^\circ$; CHCl₃); dieselbe Reaktion führte **28** in den kristallisierten Alkohol **30** ($[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +41^\circ$; CHCl₃) über.

3. Die absolute Konfiguration der (+)-Cantharsäure ((+)-2) und des (-)-Palasonins ((-)-3). – 3.1. **Horeau-Experimente.** Nach Horeau [9a] entsteht bei der Behandlung eines sekundären Alkohols des Typs **a** mit der angegebenen Chiralität, wobei im allgemeinen sterischen Sinne $R_{\text{L}} > R_{\text{M}} \gg \text{H}$ ist, mit α -Phenylbutter-



säureanhydrid bevorzugt (+)-(*S*)- α -Phenylbuttersäure. Diese empirische Methode zur Bestimmung der absoluten Konfiguration von sekundären Alkoholen hat sich sehr gut bewährt [9].

In Tabelle 1 sind die Resultate der Horeau-Experimente mit den Derivaten **5**, **7** und **11** von (+)-Cantharsäure ((+)-2) angegeben. Man erhält stets rechtsdrehende α -Phenylbuttersäure⁷⁾.

Die erhaltenen Werte sind untereinander konsistent und zeigen eindeutig, dass das sekundäre alkoholische Zentrum in den Verbindungen **5**, **7** und **11** *R*-Chiralität besitzt, da zweifelsfrei C(3) mit seinen Liganden $\equiv R_{\text{L}}$ und C(5) $\equiv R_{\text{M}}$ zu setzen ist. Es gibt in den untersuchten Molekeln keine anderen Zentren, die diese Reihenfolge beeinflussen könnten (vgl. [17]). Der (+)-Cantharsäure kommt somit die in Formel **2** wiedergegebene absolute Konfiguration zu.

⁷⁾ Die optische Ausbeute scheint grösser zu sein bei unvollständiger Veresterung. Die Frage wird von uns noch untersucht.

Tabelle 1. Horeau-Experimente mit Derivaten von (+)-Cantharsäure ((+)-**2**) und (-)-Palasonin ((-)-**3**)⁸⁾

Verbindung	Reaktionsdauer (Std.)	Veresterungsgrad (%)	Drehsinn der freigesetzten α -Phenylbuttersäure	Optische Ausbeute (%)	Konfiguration des sek.-alkoholischen Zentrums
5	14	54 \pm 12	+	50 \pm 9	R
5	135	96 \pm 2	+	20 \pm 2	R
7	14	34 \pm 9	+	33 \pm 10	R
7	118	90 \pm 2	+	22 \pm 2	R
11	15	89 \pm 2	+	57 \pm 2	R
29	14	19	-	55	S
29	132	100	-	17	S
30	132	59	+	10	R

Dem Palasonin kommt, wie früher erwähnt, die in der Formel **3** wiedergegebene relative Konfiguration zu. Das Horeau-Experiment mit dem Palasonin-Abkömmling **29** ist wiederum eindeutig: Das Zentrum 1 besitzt S-Chiralität, da jetzt linksdrehende α -Phenylbuttersäure erhalten wird. Der isomere Alkohol **30** muss demnach R-Chiralität des Zentrums 4 besitzen; tatsächlich gab dieser Alkohol rechtsdrehende α -Phenylbuttersäure. (-)-Palasonin besitzt demnach die in Formel **3** angegebene absolute Konfiguration.

3.2. Chiroptische Messungen. Ausser von der (+)-Cantharsäure ((+)-**2**) wurden die chiroptischen Daten des Ketons **16** sowie der Phenylimide (+)-**5**, (-)-**6**, (-)-**7**, (-)-**8**, (+)-**23**, (+)-**25**, (+)-**29** und (+)-**30** (vgl. Tab. 2; S. 45) vermessen. Der CD. von (+)-**2** beweist eindeutig deren absolute Konfiguration, die der übrigen erwähnten optisch aktiven Verbindungen ist ebenfalls nur mit der hier gegebenen Formel **3** für (-)-Palasonin vereinbar.

(+)-Cantharsäure ((+)-**2**) enthält drei Chromophore (Olefin, Lacton und Säure), die zur Absorption im Kurzwelligen beitragen können. Die C=C-Gruppe ist jedoch «homokonjugiert» zur Lactongruppierung, und die Geometrie ist günstig für eine solche Wechselwirkung der π -Orbitale, so dass ein sehr starker Cotton-Effekt erwartet werden kann. Tatsächlich fand man $\Delta\varepsilon = +21,60$, was beweist, dass der $n \rightarrow \pi^*$ -Übergang Intensität vom $\pi \rightarrow \pi^*$ -Übergang «borgt» (vgl. Fig. 2). Aufgrund der bekannten Verknüpfung des Vorzeichens des Cotton-Effekts für ein solches β, γ -ungesättigtes Lacton mit seiner absoluten Konfiguration [18] [19] ist letztere damit eindeutig so festgelegt, wie aufgrund der Methode von Horeau [9a] abgeleitet worden war (vgl. Abschnitt 3.1). Der Beitrag der isolierten Carboxylgruppe zum Cotton-Effekt um 219 nm ist dagegen vernachlässigbar. Es sei hier besonders auf das β, γ -ungesättigte Keton Parasantonid (**31**) hingewiesen, das ein zu **2** völlig analoges Bicyclo[3.2.1]octen-System enthält, in dem die Ketogruppe die gleiche Stelle einnimmt wie die C=O-

⁸⁾ Bei den Derivaten der (+)-Cantharsäure ((+)-**2**) sind Mittelwerte aus verschiedenen Experimenten angegeben (vgl. Tab. 5, exp. Teil).

Gruppe des Lactons von **2**. Der CD. von **31** ist ebenfalls positiv und ungewöhnlich gross ($\Delta\epsilon = +36,5$) [20].

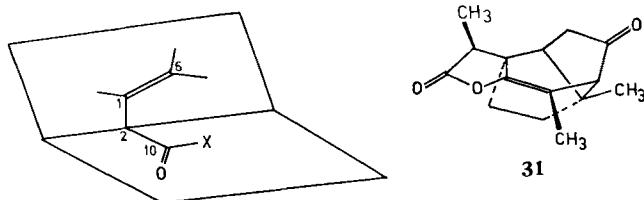


Fig. 2. Teilkonformation von (+)-Cantharsäure (**2**) und Keton **31**

Die Amplitude der anomalen ORD.-Kurve des Ketons **16** ist ebenfalls nur mit der angegebenen absoluten Konfiguration für (+)-Cantharsäure ((+)-**2**) vereinbar. Wie im Vorstehenden (vgl. Abschnitt 2.1) gezeigt, geht aus dem NMR.-Spektrum die Konformation von **16** eindeutig hervor (Fig. 1), man kann darauf also die Oktantenregel [21] anwenden. Der Cyclohexanonring ist wegen der Kondensation mit dem Tetrahydrofuranring etwas verzerrt, seine Chiralität («Chiralität der zweiten Sphäre» [18]) gibt Anlass zu einem schwach negativen Cotton-Effekt. Das äquatoriale Methyl C(8) gibt einen schwach positiven, das axiale Methyl C(9) einen stärker negativen Beitrag zum Cotton-Effekt des $n \rightarrow \pi^*$ -Übergangs, CH_2 -(11) liegt fast in einer Knotenebene und kann daher vernachlässigt werden, während der Äthersauerstoff wieder einen schwach positiven Beitrag geben wird. Das Methylen CH_2 -(10) entspricht einem β -axialständigen Methyl am Cyclohexanon und gibt daher ebenfalls keinen Beitrag zum Cotton-Effekt [22] (**16A**, Fig. 3). Insgesamt sollte daher ein schwach negativer Cotton-Effekt auftreten, während nach einer ähnlichen Abschätzung für die zweite mögliche Konformation von **16** (**16B**, Fig. 3) ein schwach positiver Cotton-Effekt erwartet wird. Die gemessene Amplitude der anomalen ORD.-Kurve $a = -25,4$ ist demnach, da die absolute Konfiguration aus dem CD. von (+)-**2** bekannt ist, ein unabhängiger Beweis für die vorliegende Konformation.

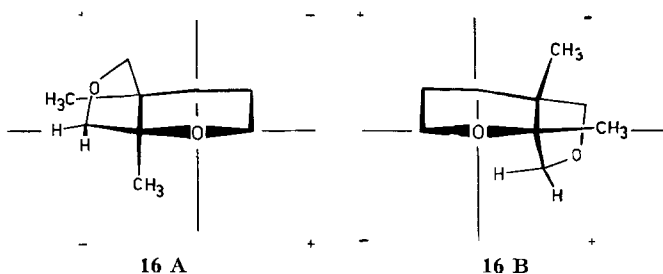


Fig. 3. Oktantendiagramme der zwei möglichen Sechsring-Sessel-Konformationen des Ketons **16**

Die absolute Konfiguration der N-Phenylimide (+)-**5** und (–)-**8** ist durch ihre Verknüpfung mit (+)-**2** gesichert. Um den CD. dieser Verbindungen mit dem der entsprechenden Derivate aus (–)-Palasonin vergleichen zu können, müsste man zunächst untersuchen, ob das näher zum Chromophor liegende Chiralitätszentrum C(3)

oder das weiter entfernte C(4) von grösserem Einfluss auf die chiroptischen Eigenschaften ist. Wie im folgenden gezeigt wird, ist es aber ausschliesslich die bevorzugte Konformation des Hexahydrophthalimid-Systems, die zur Auswertung der CD-Spektren benötigt wird, so dass zunächst eine vergleichende Konformationsanalyse der Imide (–)-**7**, (+)-**29** und (+)-**30** vorgenommen werden soll (vgl. Fig. 4).

Unter Annahme einer Sesselkonformation für den Sechsring lassen sich zwei Konformationen mit Modellen aufbauen, von denen die eine (**A**) einen negativen Torsionswinkel innerhalb des Fünfrings entlang der Bindung 2–3 aufweist, die andere (**B**) einen positiven. Vergleicht man die 1:3-diaxialen Wechselwirkungen von **7A** mit denen von **7B** und lässt diejenigen unberücksichtigt, die in beiden Konformationen vorkommen, dann verbleibt für **7A** eine des Typs (CO:H), für **7B** je eine des Typs (OH:H) und (CO:OH). Letztere sind zusammen bestimmt energiereicher als die von **7A**, insbesondere, wenn man berücksichtigt, dass die beiden polaren Gruppen OH und CO(NR) auch noch solvatisiert sein werden. Eine H-Brücke in **7B** vom OH zum O der CO-Gruppe, die zur Stabilisierung von **7B** beitragen könnte, ist unwahrscheinlich, da sie nur zum π -System des Carbonyls hin gerichtet sein könnte, welches ein sehr schwacher Akzeptor ist. Das Gleichgewicht zwischen diesen beiden Konformeren muss daher weitgehend auf der Seite von **7A** liegen.

30, das sich von **7** nur durch das Fehlen der Methylgruppe C(9) unterscheidet, weist in Konformation **A** genau so viele 1:3-diaxiale Wechselwirkungen auf wie **7A**; Konformation **30B** hingegen hat zwei (1:3-Me:H)-Wechselwirkungen weniger als **7B**. Der Energieunterschied zwischen beiden Konformeren **30A** und **30B** ist demnach also kleiner als bei **7**, erstere Konformation ist aber auch hier die stabilere.

Für das Isomere **29** hat das Konformere **A** dieselbe Energie wie **7B**, beim Konformeren **29B** hingegen treten nur zwei (1:3-CO:H)-Wechselwirkungen auf, so dass es um den gleichen Betrag gegenüber **7A** stabiler sein muss wie **30B** gegenüber **7B**. **29** muss demnach weitgehend in Konformation **B** vorliegen. Der früher erwähnte Torsionswinkel für die bevorzugte Konformation ist demnach negativ für **7** und **30**, dagegen positiv für **29**.

Im UV.-Spektrum dieser N-Phenylimide erwarten wir die ${}^1B_{2u}$ -Bande des Benzolringes um etwa 260–270 nm, die ${}^1B_{1u}$ -Bande um 200–220 nm, sowie eine «Konjugationsbande» («CT-Bande»). *Awad et al.* [16] geben für N-Phenyl-succinimid (in Cyclohexan) einen Wert von etwa 217 nm an ($\log \epsilon = 4,00$); wir fanden in Methanollösung dasselbe⁹⁾. Zusätzlich sind zwei $n \rightarrow \pi^*$ -Banden des Imid-Systems zwischen 220 und 250 nm zu erwarten, da die n -Orbitale der beiden Carbonyle nach neueren Anschauungen (vgl. z. B. [23]) beträchtlich delokalisiert sind, so dass es zu einer Energieniveau-Aufspaltung für das n -Orbital kommen muss, woraus zwei $n \rightarrow \pi^*$ -Übergänge resultieren. In Übereinstimmung damit findet man für Succinimid je eine Bande bei 244 und 221 nm (mit Feinstruktur in Acetonitril-Lösung), die sich durch ihr kleines $\log \epsilon$ (1,88 bzw. 2,09) als solche $n \rightarrow \pi^*$ -Banden ausweisen [24]. Die entsprechenden Cotton-Effekte müssen entgegengesetztes Vorzeichen haben, es entsteht also das Bild eines «Couplets» [25], das hier allerdings nicht auf Kopplung zwischen zwei starken elektrischen Übergangsmomenten zurückgeht.

⁹⁾ Substanz und Messung verdanken wir Herrn *Badruddin* (Universität Bochum).

Für (*R*)-Tartrimid wurden zwar zwei sehr schwache CD.-Banden ($\Delta\epsilon_{\max} = +0,04$ bei 257 nm und $-0,08$ bei 234 nm) in Äthanol-Lösung angegeben [26]; in Wasser findet man aber nur einen einzigen, negativen CD. bei 230 nm, so dass es sich hier eher um den Cotton-Effekt von nicht-solvatisierter und solvatisierter Form handeln dürfte.

Vergleichbare Couplets wurden für Anhydride beschrieben [27] [28]. Für (*S*)-*trans*-Hexahydrophthalsäure-anhydrid (**32**) fanden wir z.B. die Werte $\Delta\epsilon = +0,73$ (bei

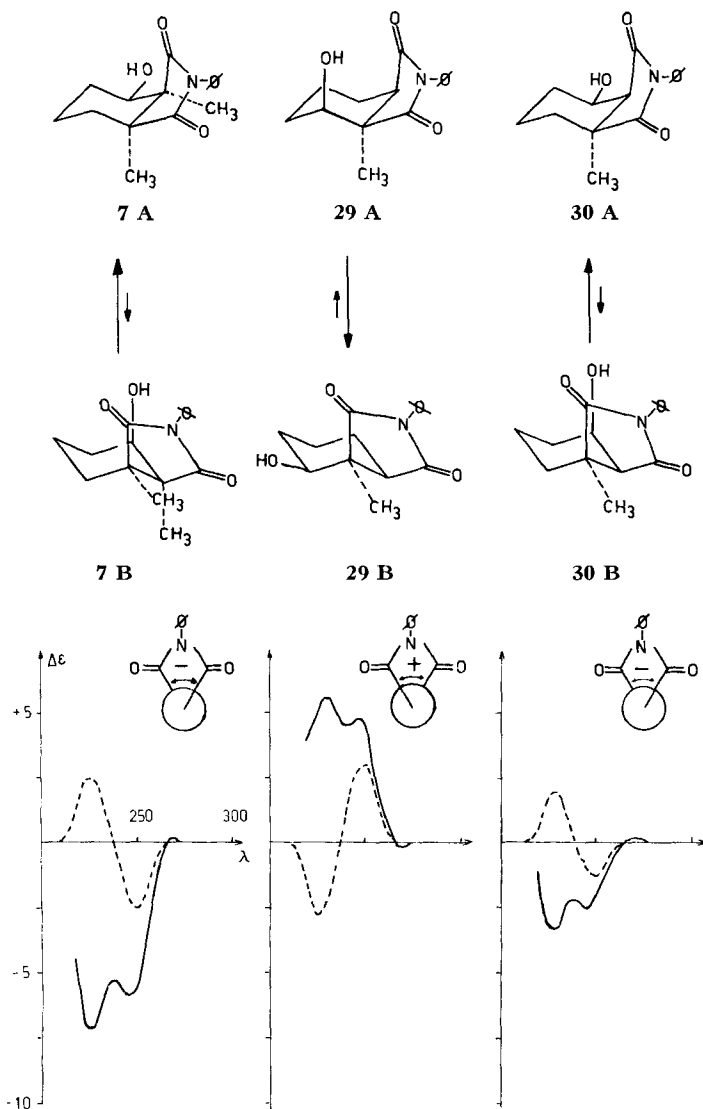
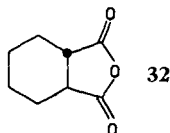


Fig. 4. Konformationsgleichgewichte (oben), Torsionswinkel entlang der C(2), C(3)-Bindung innerhalb des Fünfringes für die jeweils bevorzugte Konformation (mitte), und CD.-Spektren von (-)-**7**, (+)-**29** und (+)-**30** (unten).

—: gemessene Kurve; - - - - : ungefähre Lage und Grösse des CD.-Couplets

241 nm) und $\Delta\epsilon = -0,59$ (bei 214 nm) [28]. Der Typ dieses Couplets spiegelt dabei die Chiralität des Anhydridringes wieder: Ein positiver Torsionswinkel innerhalb des Fünfrings entlang der beiden Ringen gemeinsamen Bindung, wie er in (*S*)-**32** vorliegt, führt zu einem «positiven» Couplet (zur Nomenklatur vgl. [29]).



Da am Zustandekommen dieses Couplets der «Äthersauerstoff» des Anhydrids nicht direkt beteiligt ist, kann sein Austausch gegen $\text{>N-C}_6\text{H}_5$ nur die Lage und eventuell Grösse des CD. beeinflussen, aber nicht sein Vorzeichen. Man muss dementsprechend für (*-*)-**7** und (*+*)-**30** ein negatives, für (*+*)-**29** ein positives Couplet erwarten, wobei die Rotationsstärken für die beiden Zweige infolge der oben diskutierten Lage der Konformationsgleichgewichte bei **29** am grössten und bei **30** am kleinsten sein müssen. Der CD. dieser drei N-Phenylimide (Methanol, vgl. Tab. 2) weist eine sehr kleine Bande bei 271 nm auf, die eindeutig dem ${}^1\text{B}_{2u}$ -Übergang des Phenylringes zugeschrieben werden kann; daneben findet man zwei wesentlich stärkere Cotton-Effekte bei 246–247 und bei 227–229 nm. Fasst man die erstere dieser beiden Banden als im wesentlichen zu einem Couplet vom Imid-Chromophor gehörend auf, dann sollte dessen zweiter Zweig um 220 nm zu finden sein. Eine eindeutige Kurvenzerlegung ist allerdings nicht möglich, weil in diesem Bereich noch mehrere andere Banden auftreten. Jedenfalls muss aber die CD.-Bande um 228 nm im wesentlichen der Konjugationsbande entsprechen, die natürlich im UV.-Spektrum wegen der Bandenüberlappung nicht an gleicher Stelle zu liegen braucht. Auf sie sowie die ${}^1\text{B}_{2u}$ -CD.-Bande lassen sich die für den einfachen Benzol-Chromophor geltenden Regeln [30] mangels geeigneter Vergleichssubstanzen nicht anwenden. Es ist aber plausibel, dass die Rotationsstärke der Konjugationsbande wesentlich stärker ist als die der ${}^1\text{B}_{2u}$ -Bande.

Das Vorzeichen des Cotton-Effekts um 246 nm (negativ für (*-*)-**7** und (*+*)-**30**, positiv für (*+*)-**29**) entspricht genau dem, was aufgrund der obigen Konformationsanalyse und der Übertragung der Regel bei Anhydriden für den langwelligen Zweig des Couplets zu erwarten ist, wenn die Imide (*-*)-**7** aus (*+*)-Cantharsäure ((*+*)-**2**) und (*+*)-**30** aus (*-*)-Palasonin ((*-*)-**3**), die sich nur durch die Anwesenheit einer Methylgruppe voneinander unterscheiden, an C(2) und C(4) gleich konfiguriert sind. Diese Verknüpfung der beiden Reihen, die mit Hilfe eines genau beschreibbaren Elektronenübergangs vorgenommen wurde, ist wesentlich sicherer als die aufgrund des *Freudenberg*'schen Verschiebungssatzes (siehe nachfolgend), bei dem sich die Einflüsse bestimmter gleichsinniger Veränderungen auf alle Cotton-Effekte zu einem Beitrag zur Drehung bei der Na-D-Linie summieren.

Zu den gleichen Schlüssen kommt man bei der Auswertung der CD.-Spektren der Acetylderivate (*-*)-**8** und (*+*)-**25** der Alkohole (*-*)-**7** bzw. (*+*)-**29** (vgl. Tab. 2), für die eine analoge Konformationsanalyse gelten muss. Die langwelligen Zweige der Couplets von (*+*)-**8** und (*+*)-**25** sind gegenüber denen der freien Alkohole unwesentlich bathochrom verschoben und etwas kleiner, die Bande bei 228 nm ist hingegen nur mehr als Schulter erkennbar. Der Grund dafür ist das Auftreten einer neuen Bande um 217–

218 nm (positiv für (–)-**8**, negativ für (+)-**25**), die dem Acetat-Chromophor zugeschrieben werden kann [31]. Auf die bevorzugte Konformation dieser Acetate lässt sich unsere modifizierte Sektorregel anwenden [32]. Die Projektion von (–)-**8** ist in Figur 5 wiedergegeben. Obwohl der Cyclohexanring nicht völlig symmetrisch ist, werden sich die Beiträge seiner Atome weitgehend kompensieren. Alle anderen Atome liegen unterhalb der Projektionsebene in einem positiven Sektor; der positive Cotton-Effekt für den Acetat-Chromophor von (–)-**8** lässt sich damit erklären. Für (+)-**25** ergibt sich (bis auf das Fehlen einer Methylgruppe) eine dazu genau enantiomorphe Projektion, woraus ein negativer Cotton-Effekt abzulesen ist.

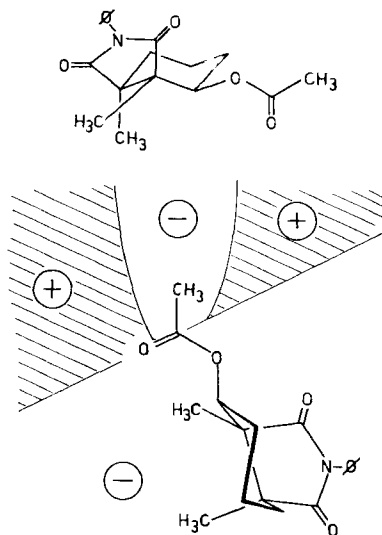
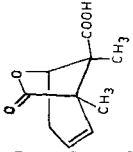
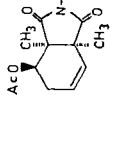
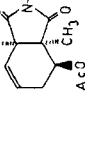
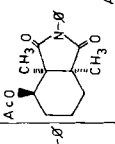
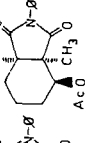
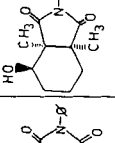
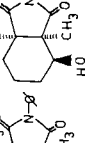
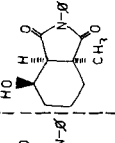
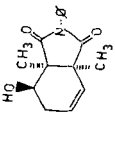


Fig. 5. *Bevorzugte Konformation und modifizierte Sektorprojektion* [32] von (–)-**8**. Die eingezeichneten Vorzeichen beziehen sich auf Beiträge zum CD. der $n \rightarrow \pi^*$ Banden des Acetat-Chromophors in Sektoren oberhalb der Papierebene

Der CD. von (+)-**5** weist zwar die gleichen Vorzeichen innerhalb der drei erkennbaren Banden wie bei seinem gesättigten Analogen (–)-**7** auf. Die beiden kürzerwelligeren sind aber deutlich kleiner als in dem Spektrum des Vergleichsproduktes. Auffällig ist der starke CD. innerhalb der ¹B_{2u}-Bande von (+)-**5**, was den Schluss zulässt, dass die geringere gemessene Rotationsstärke bei den gesättigten Verbindungen zumindest zum Teil durch eine teilweise Kompensation durch die starke CD.-Bande um 247 nm entgegengesetzten Vorzeichens bedingt ist. Die Acetylierung von (+)-**5** zu (–)-**6** bringt eine Vorzeichenumkehr der CD.-Bande um 225 nm, was möglicherweise wieder auf einen positiven Cotton-Effekt des Acetat-Chromophors zurückgeht. Wegen der Anwesenheit eines weiteren Chromophors (Olefin) und der weniger sicheren Konformationsanalyse dieser ungesättigten Verbindungen möchten wir aber von einer detaillierten Analyse der CD.-Spektren von (+)-**5**, (–)-**6** und (+)-**23** absehen.

Zum selben Resultat kommt man beim optischen Vergleich von Derivaten des Palasonin-N-phenylimids (**20**) mit entsprechend konstituierten Derivaten des N-Phe-

Tabelle 2. CD. von (+)-Cantharsäure- und Palasonin-Derivaten

Verbindung									
	(+)-2	(-)-6	(+)-23	(-)-8	(+)-25	(-)-7	(+)-29	(+)-30	(+)-5
Lsg.smittel	Acetonitril	Acetonitril	Methanol	Methanol	Methanol	Methanol	Methanol	Methanol	Methanol
Konzentration (g/l)	0,273	0,253	0,498	0,789	0,430	0,708	1,026	0,374	1,452
Extrema (S = Schulter) (nm (Δε))	219 (max) (+21,60)	223 (max) (+1,34)	220 (max) (+1,1)	217 (max) (+1,51)	219 (max) (-1,08)	227 (max) (-7,40)	229 (max) (+5,86)	228 (max) (-3,71)	226 (max) (-2,65)
			234 (max) (+2,16)	239 (S) (-3,24)	219 (max) (-0,33)	240 (min) (-5,78)	241 (min) (+4,75)	239 (min) (-2,49)	240 (min) (-1,47)
		251 (max) (-0,84)	248 (max) (+2,10)	251 (max) (-3,99)	249 (max) (+3,86)	247 (max) (-6,09)	246 (max) (+5,00)	246 (max) (-2,53)	247 (max) (-1,89)
		255 (S) (-0,59)	241 (min) (+1,83)	224 (S) (-0,04)	242 (S) (+3,41)	240 (min) (-5,78)	246 (max) (+5,00)	246 (max) (-2,53)	245 (max) (-1,51)
		265 (max) (+0,535)	262 (max) (+0,56)	275 (max) (+0,06)	274 (max) (-0,07)	271 (max) (+0,13)	271 (max) (-0,087)	271 (max) (+0,062)	264 (max) (+0,54)
		267 (max) (+0,36)	266 (S) (+0,073)	277 (max) (-0,096)	274 (max) (-0,07)	271 (max) (+0,13)	271 (max) (-0,087)	271 (max) (+0,062)	261 (max) (+1,02)
		272 (max) (+0,24)	271 (max) (-0,096)						

nylimids von (+)-Cantharsäure unter Verwendung der *Freudenberg*'schen Verschiebungsregel [33]. Die Resultate sind in Tabelle 3 wiedergegeben.

Tabelle 3. *Differenzen der $[M]_D^{22}$ -Werte in der (+)-Cantharsäure- und (-)-Palasonin-Reihe*

(+)-Cantharsäure-Reihe		(-)-Palasonin-Reihe	
Verbindungen	$\Delta[M]_D^{22}$ -Werte (°)	Verbindungen	$\Delta[M]_D^{22}$ -Werte (°)
6-5	- 377	23-27	+ 258
8-7	- 221	25-29	+ 36
5-7	+ 326	27-29	- 361
		28-30	+ 416

Man erkennt, dass dieselben chemischen Veränderungen in den beiden Reihen jeweils zu entgegengesetzten, aber in der Grösse ähnlichen $\Delta[M]_D^{22}$ -Werten führen (mit Ausnahme der Differenzen von **8** und **7** bzw. **25** und **29**; die erstere ist viel grösser).

In diesem Zusammenhang sei noch erwähnt, dass das gefundene $\Delta[M]_D^{22}$ von **12-11** = -205° nach *Brewster* [34] ebenfalls für die (*R*)-Chiralität des Zentrums 4 der (+)-Cantharsäure ((+)-**2**) spricht.

4. Anhang: Zur Biosynthese von Palasonin ((-)-3**) [1f].** – Zunächst wurde in verschiedenen Pflanzenteilen der Palasonin-Gehalt bestimmt. Das Palasonin wurde dabei stets in das Palasonin-N-phenylimid (**20**) umgewandelt. Die Analyse erfolgte bei kleinen Gehalten gas-chromatographisch, bei grossen durch direkte Isolierung.

Die gas-chromatographische Gehaltsbestimmung wurde unter Verwendung von Cantharidin-N-phenylimid und Cantharidin-N-*p*-tolylimid als interne Standardsubstanzen ausgeführt. Die Pflanzenteile (Samen oder Blätter) wurden vor dem Extrahieren (siehe exp. Teil) mit einer ersten Standard-Substanz versetzt. Handelte es sich dabei um Cantharidin, so wurde vor der Umsetzung mit Anilin zuerst eine Säure-Base-Trennung durchgeführt; handelte es sich um Cantharidin-N-phenylimid, so hat man die aus dem sauren, eingeeengten Rohextrakt mit Methylchlorid extrahierbaren Anteile direkt der Umsetzung mit Anilin unterworfen. Zur Bestimmung der Ausbeute an Cantharidin-N-phenylimid wurde vor der Ausführung der Gas-Chromatographie Cantharidin-N-*p*-tolylimid als zweite interne Standard-Substanz zugegeben.

Bei der Berechnung des Palasonin-Gehaltes ging man von der Annahme aus, dass die Umsetzung von Palasonin mit dem Anilin mit gleicher Ausbeute verläuft wie diejenige von Cantharidin.

Wie diese Untersuchungen zeigte (Tab. 4), beträgt der Palasonin-Gehalt in Samen von *Butea frondosa* 3,8 g/kg. In Blättern von ausgewachsenen Freilandpflanzen und in jungen Pflänzchen ist praktisch kein Palasonin vorhanden. Hingegen findet man einen hohen Palasonin-Gehalt in den Blüten und in reifenden Früchten.

Die mit verschiedenen Fütterungstechniken an keimenden Samen, Wurzeln und grünen Teilen von Jungpflänzchen (Zürich) sowie an Blüten und Früchten ausgewachsener Bäume (Bombay) ausgeführten Einbauversuche waren leider erfolglos. Weder $[1-^{14}\text{C}]$ -Natriumacetat, $[2-^{14}\text{C}]$ -Natriummevalonat, $[^{14}\text{C}]$ -Natriumhydrogencarbonat, $[^{14}\text{C}]$ -Kohlendioxid noch $[7',8-^3\text{H};2,7',8-^{14}\text{C}]$ -Geraniol wurden bei Fütterungsdauer von $1/2$ -27 Tagen in signifikantem Masse in Palasonin eingebaut (s. exp. Teil).

Tabelle 4. *Palasoningehalt von verschiedenen Pflanzenteilen*

Pflanzenteil	Gehalt in g Palasonin/ 100 g Pflanzenmaterial	rel. Gehalt, bezogen auf <i>einen</i> Samen, in %
Samen	0,38	100
Blätter einer ausgewachsenen Freilandpflanze (Dezember)	0,0080–0,0096	–
Ein Blatt von einer 9 Monate alten Treibhauspflanze (November)	0	–
Eine ganze 9 Monate alte Treibhauspflanze (November)	–	2,6
Ein Blütenstand von einer ausgewachsenen Freilandpflanze (Februar)	–	245–550
Eine Frucht von einer ausgewachsenen Freilandpflanze (Februar)	–	45–180

Die vorliegende Arbeit wurde in dankenswerter Weise vom *Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung* unterstützt. Ferner danken wir den Herren Prof. *K. Grob* (Universität Zürich) für seine Hilfe bei gas-chromatographischen Problemen, Prof. *W. v. Philipsborn* und seinen Mitarbeitern sowie Dr. *Y. Morita* und Dipl. chem. *M. Karpf* (Universität Zürich) für NMR.-Untersuchungen, Prof. *M. Hesse* und seinen Mitarbeitern (Universität Zürich) für Massenspektren, *H. Frohofer* (mikroanalytische Abteilung der Universität Zürich) für $[\alpha]_D$ -Messungen, IR.-Spektren, Analysen und Radioaktivitätsmessungen, sowie Dr. *K. Noack* (*Hoffmann-La Roche AG.*, Basel) und Dr. *H. O. Bernhard* (Universität Zürich) für chiroptische Messungen. Frau *A. Dürsteler-Meier* danken wir für die experimentelle Mitarbeit. G. S. dankt der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Verband der Chemischen Industrie e.V.* für finanzielle Unterstützung.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen. – Vgl. [35]. *Abweichungen* sind nachstehend vermerkt: Smp. auf dem *Mettler FP-2* Gerät; in geschlossenen Kapillaren auf dem *Culatti-Block*. Destillationen und Sublimationen kleiner Mengen im Kugelrohr (Luftbad). NMR.-Spektren siehe Fussnote ³⁾. ORD. in Methanol, Angaben in nm ($[\varnothing]$). CD. mit *Roussel-Jouan-Dichrograph-II*-Geräten in Acetonitril oder Methanol, Angaben in nm ($\Delta\epsilon$). $[\alpha]_D$ der α -Phenylbuttersäuren aus den *Horeau*-Versuchen in benzolischer Lösung.

Für analytische und präp. DC. wurden als Laufmittel verwendet: PA: Äther/Hexan 1:9; PB: Chloroform/0–10% Methanol; PC: Benzol/0–20% Äther; PD: Benzol/0–20% Methanol; PE: Essigsäure-äthylester/2-Propanol/Wasser 70:24:7; PF: Essigsäure-äthylester/2-Propanol/Wasser 65:24:12; PG: Äthanol/Ammoniak/Wasser 6:1:3. Sprühreagenzen: 1proz. Na_2CO_3 -alkalische Kaliumpermanganat-Lösung, unter Erwärmen mit dem Föhn; Palasonin und die Carbonsäuren wurden durch Ansprühen mit einer 0,03proz. Lösung von Methylrot in Boratpuffer pH 8,5 oder mit einer 0,05proz. äthanolischen Bronthymolblau-Lösung sichtbar gemacht; die Phenylimide wurden durch Fluoreszenzlöschung erkannt.

Für die Gas-Chromatogramme (GC.) von Phenylimiden verwendete man eine Glaskapillarkolonne der Grösse 28 m \times 0,25 mm, beladen mit DC 550 + E; für alle anderen Substanzproben Glaskapillarkolonnen der Grösse 31 m \times 0,38 mm oder 24 m \times 0,33 mm, beladen mit XE 60 [36]. Die quantitative Auswertung erfolgte durch Ausmessen der Pik-Flächen mit dem Integrator des Schreibers W + W, Modell 2201.

Die Radioaktivitätsmessungen erfolgten mit einem Flüssigkeitsscintillationszähler TRI-Carb 3320 (*Packard Instruments Co.*). Die Scintillations-Lösung bestand aus 4,0 g PPO (2,5-Diphenyl-oxazol) und 100 mg POPOP (1,4-Bis-(4-methyl-5-phenyl-oxazol-2-yl)-benzol) in 1000 ml reinem

Toluol. Zählbeanspruchung: 75%. Die Proben wurden auf einen Standardfehler von 0,5% ausgezählt (Vertrauensgrenze: 95%). Doppelt markierte Proben (^3H und ^{14}C) wurden nach [37] bestimmt.

1. Cantharsäure und Derivate.

1.1. **(±)-Cantharsäure ((±)-2)²** (vgl. [5c]). – 6,53 g Cantharidin (1) wurden portionsweise unter Rühren in 120 ml Chlorsulfonsäure bei 20° eingetragen. Nach 4 Std. bei 20° goss man auf 1 kg Eis und extrahierte 6mal mit Chloroform. Die wässrige Phase wurde danach noch über Nacht mit Äther extrahiert. Nach dem Eindampfen der vereinigten Chloroform- und Äther-Extrakte kristallisierte man den Rückstand (6,3 g) aus Wasser (Aktivkohle) um. Ausbeute: 3,34 g (51%) (±)-2. Smp. 260° (Zers.). – IR. (KBr): 3145 (Hydroxyl, geb.), 1760 (Fünfringlacton), 1730 (Carboxyl); (CHCl_3): 3030, 1788, 1710. – MS.: 196 (M^+ , nil), 152 ($M-\text{CO}_2$, 16), 137 (5), 109 (9), 108 (11), 107 ($M-\text{CO}_2-\text{COOH}$, 100), 106 (11), 105 (11), 95 (5), 93 (34), 92 (8), 91 (60), 79 (13), 78 (6), 77 (23), 67 (5), 65 (10), 55 (6), 53 (10), 52 (5), 51 (11), 45 (10), 44 (41), 43 (7).

Aus der Mutterlauge liessen sich weitere 1,51 g (23%) reine (±)-Cantharsäure isolieren. Gesamtausbeute: 74%.

1.2. **(±)-Cantharsäure-methylester und sein Dihydroderivat²**. – 526 mg (±)-Cantharsäure ((±)-2) wurden in 50 ml Methanol in üblicher Weise mit Diazomethan in Äther zum *Methylester* umgesetzt, der aus Äther/Pentan umkristallisiert und bei 95–100°/0,01 Torr destilliert wurde. Smp. 82,2–83,5°. – UV.: λ_{max} 220 (3,22). – IR. (CH_2Cl_2): 1796 (Fünfringlacton), 1740 (Ester). – NMR. (60 MHz; CDCl_3): 5,77 ($d \times m$; $J_{1,6} = 10$ Hz; H-(6)), 5,41 ($d \times t$; $J_{1,6} = 10$ Hz, $J_{1,5\alpha} = J_{1,5\beta} = 2$ Hz; H-(1)), 4,59 (m ; H-(4)), 3,72 (s ; CH_3O), 3,39 (m ; H_2 -(5)), 1,31 und 1,28 (zwei s ; H_3 -(8) und H_3 -(9)). – MS.: 210 (M^+ , nil), 166 (10), 151 (11), 108 (11), 107 (100), 106 (15), 105 (14), 95 (10), 92 (9), 91 (53), 79 (12), 77 (10), 67 (5), 65 (9), 59 (12), 55 (5), 53 (6), 41 (12).

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (210,23) Ber. C 62,85 H 6,71% Gef. C 63,04 H 6,83%

834 mg (3,97 mmol) (±)-Cantharsäure-methylester wurden in Gegenwart von 100 mg Palladium auf Aktivkohle (10%) in 100 ml Methanol hydriert. Aufnahme: 3,84 mmol H_2 . Den erhaltenen (±)-*Dihydrocantharsäure-methylester* kristallisierte man aus Äther/Pentan um: Smp. 66,0–66,6°.

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (212,25) Ber. C 62,25 H 7,60% Gef. C 62,28 H 7,34%

1.3. **Spaltung von (±)-Cantharsäure ((±)-2) in (+)-Cantharsäure ((+)-2)²** (vgl. [5c]). – 1,96 g (10,0 mmol) (±)-Cantharsäure und 3,95 g (10,0 mmol) Brucin löste man in heissem Wasser, fügte eine Spatelspitze Aktivkohle zu und kristallisierte nach dem Filtrieren 6mal aus Wasser um. Nach der dritten und den nachfolgenden Kristallisationen (vereinigte Mutterlaugen M-1) entnahm man eine Probe von etwa 50 mg, versetzte diese mit 30 ml 2N Natronlauge, extrahierte 3mal mit Chloroform, stellte die wässrige Phase mit 6N Salzsäure auf $\text{pH} \approx 2$ und extrahierte die optisch aktive Cantharsäure durch 6maliges Ausschütteln mit Chloroform. Der Eindampfrückstand der vereinigten und über Natriumsulfat getrockneten Chloroformauszüge wurde bei 170–180°/0,01 Torr sublimiert. Anschliessend bestimmte man den Drehwert der Cantharsäure. Die Drehung erfuhr nach der dritten Kristallisation keine signifikante Änderung mehr.

Die Aufarbeitung des nach der sechsten Kristallisation erhaltenen Brucinsalzes ergab (+)-Cantharsäure, die einmal aus Wasser (Aktivkohle) umkristallisiert und anschliessend bei 0,01 Torr über Phosphorpentoxid getrocknet wurde. Ausbeute: 420 mg. Smp. 265° (Zers.). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +89,4 \pm 2,0^\circ$ ($c = 2,814$; Äthanol) (Literaturwert: $[\alpha]_{\text{D}} = +89,6^\circ$ ($c = 1,6$; Äthanol [5c])). – CD.: siehe Tab. 2. – IR. (KBr): 3150 (Hydroxyl, geb.), 1765 (Fünfringlacton), 1730 (Carboxyl). – NMR. (100 MHz; Aceton- d_6): 10,3 (br. s ; COOH), 5,86 ($d \times d \times t$; $J_{1,6} = 9$ Hz, $J_{6,5\alpha} \approx J_{6,5\beta} \approx 3$ Hz, $J_{6,4\alpha} = 2$ Hz; H-(6)), 5,52 ($d \times t$; $J_{1,6} = 9$ Hz, $J_{1,5\alpha} = J_{1,5\beta} = 2$ Hz; H-(1))⁶), 4,71 (m ; H-(4)), 2,54–2,40 (m ; H_2 -(5)), 1,32 und 1,30 (zwei s ; H_3 -(8) und H_3 -(9)).

Die vereinigten Mutterlaugen M-1 wurden eingeeengt. Die aus dem auskristallisierten Brucinsalz (Mutterlauge M-2) freigesetzte Cantharsäure (581 mg) zeigte $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -42,4 \pm 2,0^\circ$ ($c = 2,845$; Äthanol). – Die aus der Mutterlauge M-2 erhaltene (–)-Cantharsäure (446 mg) zeigte $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -79,1 \pm 2,0^\circ$ ($c = 2,992$; Äthanol). Optische Reinheit: 88,5%.

1.4. **(–)-Dihydrocantharsäure**. – 1,074 g (5,47 mmol) reine (+)-Cantharsäure ((+)-2) wurden in 150 ml Wasser/Methanol 1:2 in Gegenwart von 150 mg Pd/C (10%) hydriert. Auf-

nahme: 5,62 mmol H_2 . Nach dem Filtrieren und Eindampfen sublimierte man die (-)-Dihydrocantharsäure bei $160-170^\circ/0,01$ Torr. Die Reinheit des Produktes prüfte man durch GC.-Analyse anhand einer mit Diazomethan methylierten Probe. $[\alpha]_D^{22} = -51,1^\circ \pm 2,3^\circ$ ($c = 0,888$; Äthanol) (Literaturwert: $[\alpha]_D^{22} = -52,5^\circ$ ($c = 2$; Äthanol) [7]). – IR. (KBr): 3160 (Hydroxyl), 1768 (Fünfringlacton), 1735 (Carboxyl).

$C_{10}H_{14}O_4$ (198,22) Ber. C 60,59 H 7,12% Gef. C 60,57 H 7,14%

2. N-Phenylimide von Cantharidinderivaten

2.1. Racemische Verbindungen: – (\pm)-2 α ,3 α -Dimethyl-4 β -hydroxy-cyclohex-1(6)-en-2,3-dicarbon säure-N-phenylimid ((\pm)-5) und (\pm)-2 α ,3 α -Dimethyl-4 β -acetoxy-cyclohex-1(6)-en-2,3-dicarbon säure-N-phenylimid ((\pm)-6) (vgl. [5a] [12].)¹⁰. 308 mg (1,57 mmol) (\pm)-Cantharsäure ((\pm)-2) wurden mit 3 ml frisch destilliertem Acetylchlorid im Bombenrohr 3 Std. auf 135° erhitzt. Anschließend wurde das überschüssige Acetylchlorid mit trockenem Stickstoff abgelassen und der Rückstand 15 Min. bei 0,01 Torr auf 50° erwärmt. Hierauf wurden 3 ml Anilin zugegeben und im Hochvakuum 2 Std. auf 130° erhitzt. Man nahm den Bombeninhalte in Methylenchlorid auf, schüttelte 3mal mit 2N Schwefelsäure aus, wusch mit 3proz. wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und chromatographierte den Eindampfrückstand der Methylenchloridphase (571 mg) an 20 g Kieselgel mit Chloroform/Methanol 98:2. Aus Fraktion 1 erhielt man 347 mg rohes (\pm)-6, aus Fraktion 2 190 mg rohes (\pm)-5.

Das Produkt (\pm)-6 wurde bei $160-175^\circ/0,01$ Torr destilliert und aus Methanol umkristallisiert: Smp. $150,0-151,1^\circ$. – IR. (CH_2Cl_2): 1785 und 1710 (Fünfringimid), 1738 (O-Acetyl), 1600 und 1495 (Aromat). – NMR. (100 MHz; $CDCl_3$): 7,6–7,2 (m ; 5 arom. H), 6,0–5,6 (m ; H-(1) und H-(6)), 5,14 (t ; $\Sigma J = 8$ Hz; H-(4)), 2,5–2,3 (m ; H_2 -(5)), 1,97 (s ; CH_3CO), 1,42 und 1,35 (zwei s ; H_3 -(8) und H_3 -(9)). – MS.: 313 (M^+ , 5), 253 (4, $M^+ - CH_3CO_2H$), 107 (15), 106 (100, C_8H_{10}), 91 (24, C_8H_5N), 77 (7), 43 (27), 41 (6).

$C_{18}H_{19}NO_4$ (313,35) Ber. C 69,00 H 6,11 N 4,47% Gef. C 69,27 H 6,36 N 4,54%

Das Produkt (\pm)-5 wurde bei $150-160^\circ/0,01$ Torr sublimiert und aus Aceton/Pentan umkristallisiert: Smp. $158,8-159,3^\circ$. – IR. (CH_2Cl_2): 3585 und 3520 (Hydroxyl), 1778 und 1700 (Fünfringimid), 1600 und 1485 (Aromat); bei Verdünnung der Lösung bleibt die Bande bei 3520 erhalten. – NMR. (100 MHz; $CDCl_3$): 7,6–7,2 (m ; 5 arom. H), 5,9–5,6 (m ; H-(1) und H-(6)), 3,82 ($d \times d$; $J_{4,5\beta} = 8$ Hz, $J_{4,5\alpha} = 5$ Hz; H-(4)), 2,84 (breites s ; OH; verschwindet beim Versetzen mit CF_3COOH), 2,49 ($d \times t$; $J_{5\alpha, 5\beta} = 18$ Hz, $J_{4, 5\alpha} = J_{5\alpha, 6} = 5$ Hz; H_{α} -(5))⁶), 2,19 ($d \times d \times t$ -artiges m ; $J_{5\alpha, 5\beta} = 18$ Hz, $J_{4, 5\beta} = 8$ Hz, $J_{5\beta, 6} \approx J_{5\beta, 1} \approx 2,5$ Hz; H β -(5))⁶), 1,45 und 1,37 (zwei s ; H_3 -(8) und H_3 -(9)); Entkopplungen ($CDCl_3 + CF_3COOH$): $5,71 \rightarrow 2,49$ ($d \times d$; $J_{5\alpha, 5\beta} = 18$ Hz, $J_{4, 5\alpha} = 5$ Hz), 2,19 ($d \times d$, $J_{5\alpha, 5\beta} = 18$ Hz, $J_{4, 5\beta} = 8$ Hz); $3,82 \rightarrow 2,49$ ($d \times d$; $J_{5\alpha, 5\beta} = 18$ Hz, $J_{5\alpha, 6} = 5$ Hz), 2,19 ($d \times t$; $J_{5\alpha, 5\beta} = 18$ Hz, $J_{5\beta, 6} \approx J_{5\beta, 1} \approx 2,5$ Hz). – MS.: 271 (M^+ , 28), 135 (6), 124 (68), 110 (8), 109 (100), 107 (10), 106 (7), 95 (19), 93 (5), 91 (14), 81 (15), 80 (5), 79 (8), 77 (15), 67 (10), 65 (7), 55 (6), 53 (8), 51 (7), 43 (7), 41 (15).

$C_{16}H_{17}NO_3$ (271,32) Ber. C 70,83 H 6,32 N 5,16% Gef. C 70,98 H 6,22 N 5,23%

20,9 mg des Acetylderivates (\pm)-6 wurden 1 Std. in einer Mischung aus 3 ml Methanol, 3 ml Methylenchlorid und 0,5 ml ges. methanolischer Salzsäure auf 50° erwärmt. Nach DC. (PD) war ein 70–80proz. Umsatz zu (\pm)-5 eingetreten.

2.2. Optisch aktive Verbindungen. – 2.2.1. (+)-(2S,3S,4R)-2,3-Dimethyl-4-hydroxy-cyclohex-1(6)-en-2,3-dicarbon säure-N-phenylimid ((+)-5) und (-)-(2S,3S,4R)-2,3-Dimethyl-4-acetoxy-cyclohex-1(6)-en-2,3-dicarbon säure-N-phenylimid ((-)-6). 305 mg (1,56 mmol) (+)-Cantharsäure ((+)-2) aus 1.1 wurden wie unter 2.1 beschrieben umgesetzt und das Rohprodukt an 20 g Kieselgel mit Chloroform chromatographiert. Aus Fraktion 1 erhielt man 160 mg (32,7%) Acetylderivat (-)-6, aus Fraktion 2 216 mg (51,8%) Alkohol (+)-5.

Das Produkt (-)-6 wurde bei $160-170^\circ/0,01$ Torr destilliert und aus Methanol umkristallisiert: Smp. $162,0-162,3^\circ$. $[\alpha]_D^{22} = -23,9^\circ \pm 1,3^\circ$ ($c = 4,068$; Chloroform). CD.: siehe Tab. 2. – Das

¹⁰) Alle Verbindungen werden der Übersichtlichkeit wegen gemäss der für Cantharidin gebräuchlichen Bezifferung numeriert. Die Numerierung der C-Atome stimmt daher nicht mit den IUPAC-Regeln überein; vgl. 2).

Produkt (+)-**5** wurde bei 150–160° sublimiert und aus Aceton/Pentan umkristallisiert: Smp. 179,0–179,5°. $[\alpha]_D^{25} = +111,2^\circ \pm 1,0^\circ$ ($c = 2,883$; Chloroform). CD.: siehe Tab. 2. – IR. (CH_2Cl_2): identisch mit dem von (\pm)-**5**.

48,9 mg des vorstehend beschriebenen Cyclohexanols (+)-**5** wurden in einer Mischung aus 1 ml Pyridin und 1 ml Essigsäureanhydrid während 18 Std. bei 20° stengelassen. Nach dem Eindampfen destillierte man den Rückstand bei 160–170°/0,01 Torr und kristallisierte das Destillat (50,6 mg; 90%) aus Methanol um. Smp. 161,7–162,2°; Misch-Smp. mit dem vorstehend beschriebenen (–)-**6**: 162,0–162,2°. $[\alpha]_D^{25} = -18,9^\circ \pm 1,7^\circ$ ($c = 2,988$; Chloroform). – IR. (CH_2Cl_2): identisch mit dem von (\pm)-**6**. – MS.: identisch mit dem von (\pm)-**6**.

2.2.2. (–)-(2*S*,3*S*,4*R*)-2,3-Dimethyl-4-acetoxy-cyclohexan-2,3-dicarbonsäure-N-phenylimid ((–)-**8**). 30,9 mg (0,098 mmol) (–)-(2*S*,3*S*,4*R*)-2,3-Dimethyl-4-acetoxy-cyclohex-1(6)-en-2,3-dicarbonsäure-N-phenylimid ((–)-**6**) wurden mit *ca.* 10 mg Pd-Schwarz in 20 ml Äthanol hydriert; Aufnahme: 0,096 mmol H_2 . Nach der Destillation des Produktes bei 140–150°/0,01 Torr kristallisierte man aus Methanol um: Smp. 138,0–138,5°. $[\alpha]_D^{25} = -77,8^\circ \pm 1,2^\circ$ ($c = 4,445$; Chloroform). – CD.: siehe Tab. 2. – IR. (CH_2Cl_2): 1780 und 1704 (Fünfringimid), 1735 (O-Acetyl), 1600 und 1492 (Aromat). – NMR. (60 MHz; CDCl_3): 7,33 (*s*-artiges *m*; 5 arom. H), 5,00 (*m*; H-(4)), 2,5–1,0 (*m*; H_2 -(1), H_2 -(5) und H_2 -(6)), 1,93 (*s*; CH_3CO), 1,35 und 1,28 (zwei *s*; H_3 -(8) und H_3 -(9)). – MS.: 315 (M^+ , 56), 273 (7), 245 (26), 203 (38), 202 (100), 125 (7), 120 (5), 119 (11), 109 (14), 108 (26), 107 (7), 93 (23), 91 (17), 81 (7), 79 (9), 77 (17), 67 (11), 65 (7), 64 (6), 55 (17), 54 (8), 53 (13), 51 (6), 44 (5), 43 (81), 42 (5), 41 (24).

2.3.3. (–)-(2*S*,3*S*,4*R*)-2,3-Dimethyl-4-hydroxy-cyclohexan-2,3-dicarbonsäure-N-phenylimid ((–)-**7**). 149,5 mg (0,552 mmol) (+)-(2*S*,3*S*,4*R*)-2,3-Dimethyl-4-hydroxy-cyclohex-1(6)-en-2,3-dicarbonsäure-N-phenylimid ((+)-**5**) wurden in Gegenwart von *ca.* 20 mg Pd-Schwarz in 30 ml Methanol hydriert; Aufnahme: 0,562 mmol H_2 . Das gas-chromatographisch einheitliche Produkt wurde bei 150–160°/0,01 Torr sublimiert und aus Aceton/Pentan umkristallisiert: Smp. 158,6–159,0°. $[\alpha]_D^{25} = -9^\circ \pm 2,5^\circ$ ($c = 0,9-5,5$; Chloroform). – CD.: siehe Tab. 2. – IR. (CH_2Cl_2): 3598 und 3510 (Hydroxy), 1775 und 1700 (Fünfringimid), 1600 und 1495 (Aromat). – NMR. (100 MHz; CDCl_3): 7,5–7,2 (*m*; 5 arom. H), 3,67 (*m*; H-(4)), 3,00 (*m*; OH, verschwindet mit D_2O), 2,1–1,4 (*m*; H_2 -(1), H_2 -(5) und H_2 -(6)), 1,33 und 1,21 (zwei *s*; H_3 -(8) und H_3 -(9)); $\text{CDCl}_3 + \text{D}_2\text{O}$: 3,67 (*d* × *d*; $J_{4,5\beta} = 7,5$ Hz, $J_{4,5\alpha} = 4$ Hz). – MS.: 273 (M^+ , 18), 245 (6), 202 (100), 111 (13), 109 (5), 93 (7), 91 (8), 77 (16), 67 (8), 65 (5), 55 (17), 54 (8), 53 (12), 51 (6), 44 (5), 43 (16).

3. (–)-2 α ,3 α -Dimethyl-perhydroisobenzofuran-4 β -ol ((–)-**11**)¹¹⁾

3.1. **Racemische Verbindungen.** – 3.1.1. (\pm)-2,3-Dihydroxymethyl-2,3-dimethyl-cyclohexan-4-ol ((\pm)-**9**)¹⁰⁾. Aus 1,32 g (6,75 mmol) (\pm)-Cantharsäure ((\pm)-**2**) bereitete man wie unter 1.4 beschriebene die (\pm)-Dihydrocantharsäure; Aufnahme: 6,55 mmol H_2 . Man suspendierte die Substanz in 200 ml Benzol und versetzte die kräftig gerührte Mischung bei 20° mit 10 ml Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH). Nach 4 Std. Kochen unter Rückfluss zersetzte man das überschüssige DIBAH unter Eiskühlung mit 20 ml Essigsäure-äthylester und gab 120 ml 2*N* Schwefelsäure zu. Nach dem Abtrennen der Benzolschicht extrahierte man 12mal mit Äther. Der Eindampfrückstand der vereinigten Benzol- und Äther-Phasen (1,17 g) lieferte durch Chromatographie an 30 g Kieselgel mit Chloroform/2–10% Methanol nach Abtrennung einer rasch wandernden Fraktion 702 mg (55,4%) (\pm)-**9**, das aus Äther umkristallisiert wurde: Smp. 234–239° (geschl. Kapillare). – NMR. (60 MHz; CDCl_3): 5,0–3,0 (*m*; H_2 -(10), H_2 -(11), H-(4) und OH), 2,0–1,1 (*m*; H_2 -(1), H_2 -(5) und H_2 -(6)), 0,87 und 0,84 (zwei *s*; H_3 -(8) und H_3 -(9)); bei Versetzen mit D_2O ist eine Vereinfachung des Signales bei 5,0–3,0 zu erkennen.

$\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_3$ (188,27) Ber. C 63,80 H 10,71% Gef. C 64,12 H 10,90%

In etwas geringerer Ausbeute erhielt man (\pm)-**9** aus (\pm)-Dihydrocantharsäure-methylester: 1,5 g (7,2 mmol) Dihydrocantharsäure-methylester wurden in 200 ml Benzol gelöst und bei 20° mit 10 ml DIBAH versetzt. Nach der wie oben beschrieben vorgenommenen Aufarbeitung erhielt

¹¹⁾ Die angegebene Numerierung ist von derjenigen des Cantharidins abgeleitet, vgl. ²⁾. Nach den IUPAC-Regeln wäre Verbindung **11** korrekterweise als 3 β ,7 $\alpha\beta$ -Dimethyl-perhydroisobenzofuran-4 α -ol zu bezeichnen. – Analog wären auch die Verbindungen **12–14**, **16** und die entsprechenden Dideuterio-Verbindungen umzunummerieren.

man 990 mg Rohprodukt, das an 21 g Kieselgel mit Chloroform/10:0 bis 9:1 Methanol chromatographiert wurde. Das (\pm)-2,3-Dihydroxymethyl-2,3-dimethyl-cyclohexan-4-ol ((\pm)-9) (548 mg; 40,5%) war dünn-schichtchromatographisch (PB) identisch mit dem oben beschriebenen (\pm)-9. Man kristallisierte aus Äther um: Smp. 230–240° (leichte Braunfärbung; geschlossene Kapillare).

3.1.2. (\pm)-2,3-Diacetoxymethyl-2,3-dimethyl-4-acetoxy-cyclohexan ((\pm)-10). 36,9 mg (0,196 mmol) (\pm)-9 wurden in 4 ml Pyridin und 1,6 ml Essigsäureanhydrid über Nacht bei 20° stehen gelassen. Nach dem Eindampfen und Filtrieren über Kieselgel (Äther) destillierte man das (\pm)-10 bei 100–110°/0,01 Torr. – NMR. (60 MHz; CDCl₃): 4,90 (*m*; H-(4)), 4,15 (*m*; H₂-(10) und H₂-(11)), 2,03 und 2,00 (zwei *s*; Intensitätsverhältnis *ca.* 2:1; drei CH₃CO), 1,8–1,2 (*m*; H₂-(1), H₂-(5) und H₂-(6)), 1,02 und 1,00 (zwei *s*; H₃-(8) und H₃-(9)). – MS.: 314 (*M*⁺, nil), 152 (12), 139 (15), 134 (12), 123 (7), 122 (10), 121 (20), 109 (14), 108 (6), 107 (7), 97 (5), 95 (11), 94 (5), 93 (9), 83 (5), 82 (12), 81 (10), 79 (5), 69 (8), 67 (7), 55 (11), 43 (100), 41 (11).

C₁₆H₂₆O₆ (314,38) Ber. C 61,13 H 8,34% Gef. C 61,43 H 8,57%

3.1.3. (\pm)-2 α ,3 α -Dimethyl-perhydroisobenzofuran-4 β -ol ((\pm)-11). 319 mg (1,69 mmol) (\pm)-9 wurden in 50 ml Benzol, dem man 60 mg *p*-Toluolsulfonsäure zugefügt hatte, 16 Std. unter Verwendung eines Wasserabscheiders unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen gab man 0,5 ml Wasser und 100 mg Natriumhydrogencarbonat zu, schüttelte während 10 Min. kräftig und filtrierte über Kaliumcarbonat. Der Eindampfrückstand wurde bei 90–105°/0,01 Torr sublimiert. – IR. (CH₂Cl₂): 3615 und 3440 (Hydroxyl), 1058 (Äther). Umkristallisieren aus Pentan gab Kristalle von (\pm)-11 vom Smp. 168–170° (geschlossene Kapillare). – MS.: 170 (*M*⁺, 20), 152 (24), 140 (12), 137 (15), 125 (5), 123 (23), 122 (21), 121 (10), 111 (12), 110 (20), 109 (100), 108 (15), 107 (21), 98 (9), 97 (32), 96 (30), 95 (31), 94 (13), 93 (18), 91 (9), 85 (5), 84 (20), 83 (19), 82 (25), 81 (42), 80 (5), 79 (15), 77 (10), 71 (13), 70 (27), 69 (31), 68 (11), 67 (35), 65 (7), 57 (23), 56 (8), 55 (50), 54 (7), 53 (25), 51 (8), 45 (5), 44 (16), 43 (58), 42 (11), 41 (84).

32,4 mg (\pm)-11 wurden in einer Mischung aus 2 ml Pyridin und 1 ml Essigsäureanhydrid über Nacht bei 20° stehen gelassen. Nach dem Eindampfen und Filtrieren über Kieselgel (Äther) destillierte man das (\pm)-2 α ,3 α -Dimethyl-4 β -acetoxy-perhydroisobenzofuran ((\pm)-13)¹¹ bei 65–70°/0,01 Torr. – NMR. (60 MHz; CDCl₃): 4,83 (*m*; H-(4)), 4,17 (*d*; *J* = 8 Hz; *A*-Teil von H₂-(11)), 3,61 und 3,52 (zwei *d*; *J* = 8 Hz; H₂-(10)), 3,46 (*d*; *J* = 8 Hz; *B*-Teil von H₂-(11)), 1,99 (*s*; CH₃CO), 1,9–1,1 (*m*; H₂-(1), H₂-(5) und H₂-(6)), 0,99 und 0,96 (zwei *s*; H₃-(8) und H₃-(9)).

3.1.4. (\pm)-2 α ,3 α -Dimethyl-4 β -(*p*-nitrobenzoyloxy)-perhydroisobenzofuran ((\pm)-12)¹¹. 37,8 mg (0,22 mmol) (\pm)-11 in 3 ml Pyridin wurden nach Zugabe von 120 mg (0,646 mmol) *p*-Nitrobenzoylchlorid über Nacht bei 20° stehen gelassen. Man dampfte ein, nahm den Rückstand in 30 ml 0,5*N* Schwefelsäure und 30 ml Chloroform auf und extrahierte die wässrige Phase 3mal mit Chloroform. Die vereinigten Chloroformphasen wurden mit 20 ml 0,5*N* Schwefelsäure und anschliessend mit 100 ml 1proz. wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (101 mg) lieferte bei der präp. DC. (PB) 64 mg (91%) (\pm)-12, das bei 145–155°/0,01 Torr destilliert wurde. Umkristallisation aus Methanol gab Kristalle vom Smp. 117,7–118,8°. – IR. (CH₂Cl₂): 1725 (Carbonyl), 1616 (Aromat) 1535 und 1355 (C-Nitro), 1060 (Äther).

In einem weiteren Versuch wurden die Mutterlaugen aus der Kristallisation des (\pm)-2,3-Dihydroxymethyl-2,3-dimethyl-cyclohexan-4-ols ((\pm)-9) aus 3.1.1 vereinigt (967 mg) und analog 3.1.3 in den cyclischen Äther (\pm)-11 umgewandelt, der ohne weitere Reinigung in das *p*-Nitrobenzozat (\pm)-12 übergeführt wurde. Chromatographie an 100 g Kieselgel mit Hexan/Äther 95:5 bis 60:40 lieferte 775 mg (48%, bezogen auf das eingesetzte rohe (\pm)-9) (\pm)-2 α ,3 α -Dimethyl-4 β -(*p*-nitrobenzoyloxy)-perhydroisobenzofuran ((\pm)-12). Man kristallisierte aus Methanol und Äther um: Smp. 123,1–123,9°. – IR. (CH₂Cl₂): 1727, 1615, 1532, 1355, 1060. – NMR. (100 MHz; CDCl₃): 8,4–8,1 (*m*; 4 arom. H), 5,15 (*d* \times *d*; *J*_{4,5 β} = 10 Hz, *J*_{4,5 α} = 5 Hz; H-(4)), 4,39 (*d*; *J* = 8,5 Hz; *A*-Teil von H₂-(11)), 3,75 (*d*; *J* = 8 Hz; *A*-Teil von H₂-(10)), 3,72 (*d*; *J* = 8,5 Hz; *B*-Teil von H₂-(11)), 3,65 (*d*; *J* = 8 Hz; *B*-Teil von H₂-(10)), 2,2–1,3 (*m*; H₂-(1), H₂-(5) und H₂-(6)), 1,11 und 1,05 (zwei *s*; H₃-(8) und H₃-(9)). – MS.: 319 (*M*⁺, nil), 153 (12), 152 (100), 151 (17), 150 (65), 139 (5), 138 (5), 137 (41), 135 (11), 124 (7), 123 (22), 122 (33), 121 (27), 120 (21), 111 (12), 110 (38), 109 (75), 108 (22), 107 (50), 106 (13), 105 (11), 104 (52), 97 (21), 96 (10), 95 (37), 94 (26), 93 (37), 92 (24), 91 (15), 84 (30), 83 (11), 82 (18), 81 (33), 80 (8), 79 (22), 77 (18), 76 (45), 75 (16), 74 (7),

71 (5), 70 (8), 69 (23), 68 (8), 67 (30), 65 (17), 64 (6), 63 (5), 57 (10), 55 (46), 53 (20), 51 (9), 50 (24), 45 (6), 44 (12), 43 (40), 42 (6), 41 (65).

$C_{17}H_{21}NO_5$ (319,36) Ber. C 63,94 H 6,63 N 4,39% Gef. C 64,20 H 6,83 N 4,45%

446 mg (1,40 mmol) des *p*-Nitrobenzoesäureesters (\pm)-**12** wurden in 20 ml Methanol suspendiert und mit 0,5 ml einer 2M Lösung von Natriummethylat in Methanol versetzt. Nach 1 Std. Rühren bei 20° war alles gelöst. Nach einer weiteren Std. dampfte man ein und filtrierte den Rückstand über 30 g Kieselgel. Dabei eluierte man den *p*-Nitrobenzoesäure-methylester mit Äther/Hexan 1:1 und anschliessend das (\pm)-2 α ,3 α -Dimethyl-perhydroisobenzofuran-4 β -ol ((\pm)-**11**) mit Chloroform/Methanol 4:1. Nach der Sublimation bei 95–100°/0,01 Torr betrug die Ausbeute 235 mg (99%). GC.: > 99% Reinheit. Umkristallisieren aus Pentan ergab Kristalle vom Smp. 169–171° (geschlossene Kapillare). – NMR. (100 MHz; $CDCl_3$): 4,20 (*d*; *J* = 8,5 Hz; A-Teil von H_2 (-11)), 3,70 (*d*; *J* = 8 Hz; A-Teil von H_2 (-10)) 3,61 (*d*; *J* = 8,5 Hz; B-Teil von H_2 (-11)), 3,57 (*d*; *J* = 8 Hz; B-Teil von H_2 (-10)); 3,60 (*m*; H(-4)); 1,96 (*s*; OH), 2,0–1,2 (*m*; H_2 (-1), H_2 (-5) und H_2 (-6)), 1,16 und 0,96 (zwei *s*; H_3 (-8) und H_3 (-9)).

3.1.5. (\pm)-2 α ,3 α -Dimethyl-perhydroisobenzofuran-4-on ((\pm)-**16**¹¹). 84,6 mg (0,403 mmol) (\pm)-**11** wurden in 12 ml Eisessig und 4 ml Wasser gelöst. Nach Zugabe von 0,965 ml einer Lösung von 200 mg Chromtrioxid in einer Mischung aus 3,0 ml Wasser und 0,87 ml konz. Schwefelsäure erwärmte man 25 Min. auf 40°. Nach dem Abkühlen leitete man in die grüngelb gefärbte Lösung Schwefeldioxid bis zum Farbumschlag nach blau ein (einige Sek.), goss in 50 ml Wasser, stellte mit festem Kaliumcarbonat auf pH \approx 8 und extrahierte 6mal mit je 30 ml Äther. Nach Chromatographie des Eindampfrückstandes der vereinigten Ätherphasen (DC.: ca. 10% Beimengung einer rasch wandernden, mit dem Kaliumpermanganat-Sprühreagenz spontan anfärbenden und fluoreszenzlöschenden Substanz) an 10 g Kieselgel mit Chloroform/30% Hexan und Destillation bei 110–120°/11 Torr erhielt man 75,7 mg (91%) (\pm)-**16**, das aus Pentan bei –20° im abgeschmolzenen Röhrchen umkristallisiert wurde. Die Kristalle wurden 7 Tag bei 720 Torr über Calciumchlorid und Paraffinschnitzeln getrocknet. GC.: > 99% Reinheit. Smp. 103–105° (geschl. Kapillare). – IR. (CH_2Cl_2): 1707 (Sechsringketon), 1050 (Äther). – NMR. (100 MHz; CCl_4): 4,35 (*d*; *J* = 8,5 Hz; A-Teil (H_β) von H_2 (-11)), 3,60 (*d*; *J* = 8 Hz; A-Teil von H_2 (-10)), 3,48 (*d*; *J* = 8 Hz; B-Teil von H_2 (-10)), 3,39 (*d*; *J* = 8,5 Hz; B-Teil (H_α) von H_2 (-11)), 2,5–2,3 (*m*; H_2 (-5)), 2,1–1,5 (*m*; H_2 (-1) und H_2 (-6)), 1,09 und 1,05 (zwei *s*; H_3 (-8) und H_3 (-9)); Entkopplung: 4,35 \rightarrow 3,38 (*s*; H_α (-11)). – MS.: 168 (M^+ , 62), 154 (5), 153 (53), 151 (6), 145 (10), 139 (7), 138 (26), 135 (8), 126 (23), 125 (34), 123 (30), 122 (6), 113 (11), 112 (19), 111 (24), 110 (38), 109 (25), 108 (15), 107 (11), 101 (5), 100 (53), 98 (13), 97 (55), 96 (20), 95 (34), 94 (7), 93 (12), 91 (7), 85 (39), 84 (9), 83 (31), 82 (35), 81 (33), 80 (5), 79 (14), 77 (9), 71 (8), 70 (9), 69 (63), 68 (21), 67 (46), 65 (8), 57 (8), 56 (10), 55 (50), 54 (11), 53 (26), 52 (7), 51 (11), 50 (6), 44 (13), 43 (41), 42 (24), 41 (100).

$C_{10}H_{16}O_2$ (168,24) Ber. C 71,39 H 9,59% Gef. C 71,21 H 9,44%

5,8 mg (\pm)-2 α ,3 α -Dimethyl-perhydroisobenzofuran-4-on ((\pm)-**16**) in 5 ml Äther wurden bei –78° mit 63 mg Lithiumaluminiumhydrid versetzt. Nach 2 Std. arbeitete man wie üblich auf. GC.: 84% (\pm)-**11** und ca. 16% der vermutlich epimeren Verbindung.

3.2. **Optisch aktive Verbindungen.** – 1,012 g (5,12 mmol) (–)-Dihydrocantharsäure aus 1.4 wurden wie unter 3.1.1 beschrieben in 250 ml Benzol mit 9 ml DIBAH reduziert. Das Rohprodukt (1,026 g) wurde an 50 g Kieselgel mit Chloroform chromatographiert. Nach Abtrennen einer rasch wandernden Fraktion 1 (367 mg) erhielt man aus Fraktion 2 443 mg (47%) rohes optisch aktives **9**¹², das ohne weitere Reinigung in 50 ml Benzol mit 39 mg *p*-Toluolsulfonsäure 18 Std. unter Verwendung eines Wasserabscheiders unter Rückfluss gekocht wurde. Nach der Aufarbeitung (siehe 3.1.3) wurde der erhaltene Äther (–)-**11** in 25 ml Pyridin mit 1,2 g *p*-Nitrobenzoylchlorid in das *p*-Nitrobenzoat (–)-**12** umgewandelt, das an 70 g Kieselgel mit Äther/Hexan 1:1 und nochmals an 60 g Kieselgel mit Benzol/Äther 97:3 chromatographiert wurde. Das (–)-(2S,3R,4R)-2,3-Dimethyl-4-(*p*-nitrobenzoyloxy)-perhydroisobenzofuran ((–)-**12**¹¹) (350 mg) wurde einmal aus Äther/Hexan umkristallisiert. Die Mutterlauge wurde durch präp. DC. (PC) gereinigt und das hieraus isolierte *p*-Nitrobenzoat (–)-**12** mit den bei der Kristallisation zuvor erhaltenen Kristallen vereinigt. Nach Destillation bei 140–150°/0,01 Torr erhielt man 336 mg

¹²) Die Drehung wurde nicht gemessen.

p-Nitrobenzoat (-)-**12**, das aus Äther/Hexan umkristallisiert wurde: Smp. 105,1–106,0°; $[\alpha]_D^{22} = -64,5^\circ \pm 1,0^\circ$ ($c = 2,626$; Tetrachlorkohlenstoff). - IR.- und MS.-Spektrum waren identisch mit den Spektren von (\pm)-**12**.

190 mg (-)-**12** wurden wie in 3.1.4 beschrieben in 15 ml Methanol und 0,25 ml 2M Natrium-methylat-Lösung in Methanol umgesetzt und aufgearbeitet. Bei der Chromatographie an 20 g Kieselgel wurde der *p*-Nitrobenzoesäure-methylester mit Äther/Hexan 1:1, und das (-)-(2S,3R)-2,3-Dimethyl-perhydroisobenzofuran-4-ol ((-)-**11**)¹¹ mit Äther eluiert. Der Alkohol (-)-**11** zeigte nach der Sublimation bei 95–100°/0,01 Torr einen Smp. von 160–162° (geschlossene Kapillare). $[\alpha]_D^{22} = 0^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,886$; Tetrachlorkohlenstoff). - IR.- und MS.-Spektrum waren identisch mit den Spektren von (\pm)-**11**.

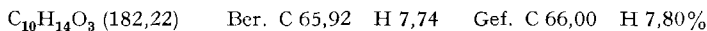
16,7 mg (0,0985 mmol) (-)-**11** im 1,5 ml Pyridin wurden mit 0,05 ml (61 mg; 0,434 mmol) Benzoylchlorid versetzt und über Nacht bei 20° stehengelassen. Anschliessend dampfte man ein, filtrierte über Kieselgel und reinigte das Benzoat (-)-**14** durch präp. DC. (PA), Destillation bei 90–100°/0,01 Torr und Umkristallisieren aus Methanol: Smp. 57,0–57,9°. - CD. ($c = 0,249$; Acetonitril): etwa 241 (+1,2), breit.

17,0 mg (0,10 mmol) (-)-**11** wurden in 3,0 ml Eisessig und 1,0 ml Wasser gelöst und mit 0,20 ml der unter 3.1.5 beschriebenen Chromtrioxid-Lösung oxydiert. Man destillierte das erhaltene (-)-(2S,3R)-2,3-Dimethyl-perhydroisobenzofuran-4-on ((-)-**16**)¹¹ bei 110–120°/11 Torr. Smp. des Destillates: 89–91° (geschl. Kapillare). $[\alpha]_D^{22} = -21^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,309$; Methanol; aus ORD). - ORD. ($c = 0,309$): Extrema: 272 ($[\Phi] = +1290^\circ$, G), 310 ($[\Phi] = -1249^\circ$, T), 313 ($[\Phi] = -1226^\circ$, G), 315 ($[\Phi] = -1251^\circ$, T); 0° bei 294. - Die Verbindung zeigte dasselbe GC.-Verhalten (Reinheit > 99%) und MS.-Spektrum wie (\pm)-**16**.

4. (\pm)-2 α ,3 α -Dimethyl-10-dideuterio-perhydroisobenzofuran-4 β -ol ((\pm)-10-d₂-**11**)¹¹

4.1. (\pm)-2 α ,3 α -Dimethyl-4 β -hydroxy-(Δ^1 (⁶))-tetrahydrophthalid ((\pm)-**17**)¹³. - 1,99 g (10,1 mmol) (\pm)-Cantharsäure wurden in 75 ml trockenem Benzol suspendiert und unter Stickstoff mit 3,0 ml (4,46 g; 35,5 mmol) Oxalylchlorid und zwei Tropfen DMF versetzt. Nach 45 Min. Rühren bei 20° wurde die klare Lösung bei 0,01 Torr eingedampft. Zum Rückstand gab man 25 ml Dioxan und dampfte nochmals ein. Das IR.-Spektrum des Rückstandes (KBr) zeigte Banden bei 1775 (Säurechlorid) und 1760 (Fünfringlacton).

Man löste das rohe Säurechlorid in 50 ml Dioxan, fügte 1,5 g Natriumborhydrid zu und rührte 3 Std. bei 60°. Nach dem Abkühlen goss man auf eine Mischung aus 200 g Eis und 35 ml konz. Salzsäure. Die resultierende wässrige Lösung wurde 6 Std. kontinuierlich mit Äther extrahiert. Nach dem Einengen des ätherischen Auszuges versetzte man mit einem Überschuss von Diazomethan und dampfte ein. Chromatographie an 45 g Kieselgel mit Chloroform/Methanol 11:1 ergab neben zuerst eluiertem Cantharsäure-methylester (584 mg) (siehe 1.2) 1,284 g (70%) (\pm)-2 α ,3 α -Dimethyl-4 β -hydroxy-(Δ^1 (⁶))-tetrahydrophthalid ((\pm)-**17**). Nach Umkristallisation aus Äther/Pentan betrug der Smp. 150–152° (geschlossene Kapillare). Für die Analysen wurde eine Probe bei 110–120°/0,01 Torr sublimiert. - IR. (CH₂Cl₂): 3610 (Hydroxyl, frei), 3515 (Hydroxyl, geb.), 1768 (Fünfringlacton); bei Verdünnung der Lösung verschwindet die Bande bei 3515 cm⁻¹. - NMR. (100 MHz; CDCl₃): 5,77 und 5,55 (zwei $d \times m$; $J_{1,6} = 10$ Hz; H-(1) und H-(6)), 4,38 und 4,04 (zwei d ; $J = 9$ Hz; H₂-(11)), 3,89 ($d \times d$; $J_{4,5\beta} = 8$ Hz, $J_{4,5\alpha} = 5,5$ Hz; H-(4)), 2,7–2,0 (m ; H₂-(5)), 2,13 (s ; OH); 1,24 (s ; H₃-(8) und H₃-(9)); CDCl₃ + D₂O: 2,51 ($d \times m$; $J_{5\alpha,5\beta} = 18$ Hz; H α -(5)), 2,21 ($d \times d \times m$; $J_{5\alpha,5\beta} = 18$ Hz; $J_{5\beta,4} = 8$ Hz; H β -(5))⁶). - MS.: 182 (M^+ , nil), 123 (12), 110 (23), 109 (100), 107 (18), 105 (12), 96 (5), 95 (17), 94 (7), 93 (11), 92 (5), 91 (21), 82 (5), 81 (12), 79 (14), 77 (14), 67 (11), 65 (7), 55 (11), 53 (13), 51 (8), 44 (5), 43 (12), 41 (25).



50,5 mg (\pm)-**17** wurden in 3 ml Pyridin und 1,5 ml Essigsäureanhydrid über Nacht bei 20° stehengelassen. Man dampfte ein, filtrierte über Kieselgel (Äther) und destillierte das (\pm)-2 α ,3 α -Dimethyl-4 β -acetoxy-(Δ^1 (⁶))-tetrahydrophthalid ((\pm)-**18**) bei 95–100°/0,01 Torr. Smp. des Destillates:

¹³) Vgl. Fussnote 7). Nach den IUPAC-Regeln wäre Verbindung **17** korrekterweise als 3 $\alpha\beta$,7 $\alpha\beta$ -Dimethyl-4 α -hydroxy- Δ^6 -tetrahydrophthalid zu bezeichnen, **18** als die entsprechende 4 α -Acetoxy-Verbindung.

93,0–93,6°. – IR. (CH_2Cl_2): 1777 (Fünfringlacton), 1740 (O-Acetyl). – NMR. (60 MHz; CDCl_3): 5,83–5,27 (*m*; H-(1) und H-(6)), 4,94 ($d \times d$; $J_{4,5\beta} = 8$ Hz, $J_{4,5\alpha} = 6$ Hz; H-(4)), 4,21 (d ; $J = 9$ Hz; *A*-Teil von H_2 -(11)), 3,91 (d ; $J = 9$ Hz; *B*-Teil von H_2 -(11)), 2,8–1,7 (*m*; H_2 -(5)), 2,03 (*s*; CH_3CO), 1,20 und 1,10 (zwei *s*; H_3 -(8) und H_3 -(9)). – MS.: 224 (M^+ , nil), 164 (8, $M^+ - \text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$), 121 (7), 120 (44), 113 (13), 111 (9), 110 (10), 109 (100), 95 (5), 93 (18), 92 (5), 91 (21), 79 (10), 77 (14), 67 (8), 65 (6), 55 (5), 53 (8), 43 (59), 41 (16).

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (224,26) Ber. C 64,27 H 7,19% Gef. C 64,52 H 7,06%

4.2. (\pm)-**2 α ,3 α -Dimethyl-4 β -hydroxy-hexahydrophthalid**. – 198 mg (1,077 mmol) (\pm)-**17** wurden in Gegenwart von 57 mg Pd/C (10%) in 10 ml Äthanol hydriert; Aufnahme: 1,07 mmol H_2 . Nach dem Filtrieren und Eindampfen sublimierte man das (\pm)-**2 α ,3 α -Dimethyl-4 β -hydroxy-hexahydrophthalid** bei 120–135°/0,01 Torr. Smp. des Sublimates: 181–183° (geschl. Kapillare). – NMR. (60 MHz; CDCl_3): 4,40 (d ; $J = 9$ Hz; *A*-Teil von H_2 -(11)), 3,87 (d ; $J = 9$ Hz; *B*-Teil von H_2 -(11)), 3,60 (*m*; H-(4)), 2,1 (*s*-artiges *m*; OH; verschwindet beim Versetzen mit D_2O), 2,0–1,2 (*m*; H_2 -(1), H_2 -(5) und H_2 -(6)), 1,14 und 1,12 (zwei *s*; H_3 -(8) und H_3 -(9)).

4.3. (\pm)-**2 α ,3 α -Dimethyl-10-dideuterio-perhydroisobenzofuran-4 β -ol ((\pm)-**10-d₂-11**)¹¹⁾. – 171 mg (0,928 mmol) (\pm)-**2 α ,3 α -Dimethyl-4 β -hydroxy-hexahydrophthalid** in 30 ml Äther wurden mit 506 mg Lithiumaluminiumdeuterid versetzt. Nach 1,5stdg. Kochen unter Rückfluss versetzte man bei 0° mit gesättigter wässr. *Seignette*-Salz-Lösung und arbeitete mit Äther auf. Das gemäss DC. (PB) reine (\pm)-**2,3-Dihydroxymethyl-2,3-dimethyl-10-dideuterio-cyclohexan-4-ol ((\pm)-10-d₂-9)** (155 mg; 88%) wurde bei 140–150°/0,01 Torr sublimiert. Smp. des Sublimates: 240–245° (geschl. Kapillare). Gef. 1,84 Atome D.**

136 mg (\pm)-**10-d₂-9** wurden in 25 ml Benzol mit 30 mg *p*-Toluolsulfonsäure versetzt und wie in 3.1.3 beschrieben in das (\pm)-**10-d₂-11** umgewandelt. Das Präparat wurde bei 105–110°/0,01 Torr sublimiert. Smp. des Sublimates: 155–160° (geschlossene Kapillare). Gemäss GC. war die Verbindung zu 95% rein. – NMR. (100 MHz; CDCl_3): 4,19 (d ; $J = 8,5$ Hz; *A*-Teil von H_2 -(11)), 3,60 (d ; $J = 8,5$ Hz; *B*-Teil von H_2 -(11)), 3,60 (*m*; H-(4)); übrige Signale bei 2,31 (*s*), 1,9–1,2 (*m*), 1,15 (*s*) und 0,94 (*s*) (siehe das NMR.-Spektrum von (\pm)-**11**, Abschnitt 3.1.3). – MS.: 172 (M^+ , 24), 154 (24), 153 (12), 141 (8), 140 (12), 139 (16), 125 (11), 124 (14), 123 (23), 122 (20), 121 (10), 112 (13), 111 (20), 110 (26), 109 (100), 108 (15), 107 (18), 99 (20), 98 (16), 97 (26), 96 (39), 95 (22), 94 (11), 93 (14), 85 (12), 84 (25), 83 (21), 82 (25), 81 (30), 80 (7), 79 (8), 72 (10), 71 (29), 70 (15), 69 (21), 68 (9), 67 (17), 58 (6), 57 (15), 56 (11), 55 (24), 54 (5), 53 (9), 45 (5), 44 (10), 43 (35).

4.4. (\pm)-**2 α ,3 α -Dimethyl-10-dideuterio-perhydroisobenzofuran-4-on ((\pm)-**10-d₂-16**)**. – 60,5 mg (0,351 mmol) (\pm)-**10-d₂-11** wurden wie in 3.1.5 mit Chromtrioxid/Schwefelsäure/Eisessig/Wasser zum Keton oxydiert. Nach üblicher Aufarbeitung sublimierte man das (\pm)-**10-d₂-16** bei 60–70°/0,01 Torr. Smp. des Sublimates: 93–97° (geschlossene Kapillare). Gemäss GC. war die Verbindung zu 93% rein. – NMR. (100 MHz; CCl_4): 4,33 (d ; $J = 8,5$ Hz; *A*-Teil ($\text{H}\beta$) von H_2 -(11)), 3,73 (d ; $J = 8,5$ Hz; *B*-Teil ($\text{H}\alpha$) von H_2 -(11)); übrige Signale bei 2,5–2,3 (*m*), 2,1–1,5 (*m*), 1,08 (*s*) und 1,04 (*s*) (siehe das NMR.-Spektrum von (\pm)-**16**, Abschnitt 3.1.5). – NMR. (100 MHz; CD_3OD): 4,48 (d ; $J = 8$ Hz), 3,43 (d ; $J = 8$ Hz), 2,6–2,3 (*m*), 2,0–1,6 (*m*), 1,12 und 1,08 (zwei *s*).

5. Derivate des (–)-Palasonins ((–)-3)

5.1. **Isolierung von (–)-Palasonin ((–)-3)** (vgl. [1f] [10a]). – 300 g trockene Samen von *Butea frondosa* (syn. *B. monosperma*) (erhalten am 13.8.1969 von Herrn H. B. Singh, New Delhi), wurden in der Schlagkreuzmühle gemahlen¹⁴⁾. Das Pulver schlammte man in 500 ml Methanol, dem 1% konz. Salzsäure zugesetzt war, auf und eluierte während 2 Tagen in einer Kolonne (75 × 4 cm) mit 5 l des gleichen Lösungsmittels. Das danach vorliegende Pflanzenmaterial wurde noch 2mal mit je 1 l Methanol/konz. Salzsäure 99:1 während je 24. Std. auf der Rollmaschine extrahiert. Die vereinigten Extrakte und das Kolonneneluat wurden auf ca. 200 ml eingengt, mit 100 ml gesättigter wässr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt¹⁵⁾, mit

¹⁴⁾ Bei der Gehaltsbestimmung von Palasonin setzte man an dieser Stelle des Isolierungsganges die Standard-Substanz 1 zu: Methode 1 in Abschnitt 7.1.

¹⁵⁾ Zugabe von Standard-Substanz 1 an dieser Stelle: Methode 2 in Abschnitt 7.1.

Kaliumchlorid gesättigt und mit gesättigter wässr. Kaliumchlorid-Lösung und Äther in einen 2-l-Flüssig-flüssig-Extraktor übergeführt. Nach dem Extrahieren mit Äther während 20 Std. filtrierte man die wässrige Phase durch ein Faltenfilter, säuerte das Filtrat mit 1N Salzsäure an (pH = 2–3) und sättigte nach 2stdg. Stehenlassen bei 20° erneut mit Kaliumchlorid. Die klare, rotbraun gefärbte Lösung wurde hierauf 10mal mit je 500 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherauszüge trocknete man über Natriumsulfat und dampfte ein. Die extrahierten organischen Säuren löste man in 150 ml 0,5M Natriumhydrogencarbonat-Lösung und schüttelte diese mit zwei Spatelspitzen Norit kräftig durch. Nach dem Filtrieren dampfte man ein und trocknete den Rückstand während 2 Tagen im Exsiccator (Wasserstrahlvakuum) über Phosphorpentoxid. Anschliessend gab man 250 ml Äthanol zu und rührte während 5 Std. bei 35–40°. Nach dem Filtrieren sättigte man das Filtrat bei 0° mit Ammoniak und versetzte mit 500 ml Äther. Die Mischung wurde durch eine G4-Fritte gesaugt, das Filtrat eingedampft und der Rückstand in 10 ml 10proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung aufgenommen. Nach dem Ansäuern mit 2N Salzsäure extrahierte man 10mal mit dem gleichen Volumen Methylenchlorid. Der Eindampfrückstand (gelbliches Öl, 650 mg) wurde an 27 g Kieselgel mit Äthanol/Ammoniak/Wasser 6:1:3 chromatographiert (Nachweis durch Tüpfeln auf Filterpapier, Trocknen, Verdampfen mit Salzsäure-Gas, Erwärmen mit dem Föhn und Ansprühen mit Methylrot/Borax). Die (–)-Palasonin ((–)-3) enthaltenden Fraktionen wurden eingedampft, mit 1N Salzsäure angesäuert und 10mal mit Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Eindampfen der vereinigten Methylenchlorid-Extrakte kristallisierte der Rückstand (149 mg) im Eisschrank vollständig. Umkristallisation aus Benzol/Hexan und Methylenchlorid/Pentan gab Kristalle vom Smp. 108,2–109,1°, (Literaturwerte: 106–108° [10a], 109–111° [10b]). $[\alpha]_D^{25} = -4^\circ \pm 5^\circ$ ($c = 0,104$; Methanol; aus ORD.). – CD. ($c = 1,040$): Extrema: 212 (–0,76), 244 (+0,01); nach 1 Std.: 212 (–0,87); nach 24 Std. 211 (–1,35). – ORD. ($c = 0,104$): Plankurve: 235 ($[\Phi] = -651^\circ$), 365 ($[\Phi] = -21^\circ$), 405 ($[\Phi] = -16^\circ$), 436 ($[\Phi] = -12^\circ$), 546 ($[\Phi] = -3^\circ$). – IR.: 1846, 1777 (Säureanhydrid). – NMR. (100 MHz; CDCl_3): 4,92 (d ; $J_{4,5\beta} = 5$ Hz mit Feinaufspaltung $J < 1$ Hz; H-(4)), 4,79 (d ; $J_{1,6\beta} = 4$ Hz mit Feinaufspaltung $J < 1$ Hz; H-(1)), 2,68 (s ; H-(3)), 2,2–1,5 (m ; H_2 -(5) und H_2 -(6)), 1,44 (s ; H_3 -(8)).

$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_4$ (182,18) Ber. C 59,33 H 5,53% Gef. C 59,56 H 5,81%

5.2. **Isolierung von (–)-Palasonin-N-phenylimid ((–)-20)**. – 500 g der schon im vorstehenden Versuch 5.1 erwähnten Samen wurden wie beschrieben aufgeschlossen und bis zur Extraktion der salzsauren wässrigen Lösung aufgearbeitet. Die erhaltenen organischen Säuren (8 g) wurden mit dem doppelten Volumen Anilin 2 Std. im Bombenrohr auf 140° erhitzt. Nach Aufnehmen des Bombeninhaltes in Methylenchlorid, Ausschütteln mit 2N Schwefelsäure, Extrahieren der vereinigten wässrigen Phasen mit Methylenchlorid und Waschen der vereinigten Methylenchlorid-Extrakte mit 1proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung dampfte man ein¹⁶⁾ und chromatographierte den Rückstand an 100 g Kieselgel mit Benzol/3–15% Äthcr. Das rohe (–)-Palasonin-N-phenylimid ((–)-20) (2,31 g) wurde durch Umkristallisieren aus Methanol und Sublimieren bei 135–140°/0,01 Torr gereinigt: Smp. 205–206° (Literaturwert: 204–205° [10b]). $[\alpha]_D^{25} = -44,3^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 1,881$; Chloroform). – CD. ($c = 1,020$): Extrema: 212 (–0,22), 232 (–0,76), 236 (–0,70), 251 (–1,05); Schulter bei 218 (–0,54); nach 1 Std.: 225 (–0,69), 230 (–0,66), 233 (–0,72), 237 (–0,64), 249 (–0,89). – ORD. ($c = 0,102$): Extrema: 248 ($[\Phi] = -1405^\circ$; G), 256 ($[\Phi] = -2428^\circ$; T); bei 233 ($[\Phi] = -3603^\circ$). – IR. (CH_2Cl_2): 1779, 1706 (Fünfringimid), 1600, 1502 (Aromat). – NMR. (100 MHz; CDCl_3): 7,6–7,2 (m ; 5 arom. H), 4,84 (d ; $J_{4,5\beta} = 4$ Hz mit Feinaufspaltung $J < 1$ Hz; H-(4)), 4,77 (d ; $J_{1,6\beta} = 4$ Hz mit Feinaufspaltung $J < 1$ Hz; H-(1)), 2,54 (s ; H-(3)), 3,1–1,5 (m ; H_2 -(5) und H_2 -(6)), 1,44 (s ; H_3 -(8)). MS.: 257 (M^+ , 56), 201 (5), 190 (13), 189 (100), 188 (64), 187 (19), 119 (15), 110 (10), 109 (8), 95 (21), 93 (5), 91 (19), 82 (63), 81 (20), 80 (5), 79 (10), 78 (5), 77 (20), 70 (30), 69 (12), 68 (11), 67 (24), 66 (11), 65 (13), 64 (14), 63 (11), 55 (8), 54 (12), 53 (25), 52 (8), 51 (17), 50 (7), 43 (5), 42 (12), 41 (45).

5.3. **Behandlung von (–)-Palasonin ((–)-3) mit Chlorsulfonsäure** (vgl. 1.1). – 30,0 mg (0,165 mmol) (–)-Palasonin wurden bei 0° in 2 ml Chlorsulfonsäure eingetragen und 3 Std. bei 20° stengelassen. Nach der unter 1.1 beschriebenen Aufarbeitung erhielt man 24 mg eines Gemisches, das das folgende IR.-Spektrum (CHCl_3) zeigte: 3030 (Carbonsäure), 1789

¹⁶⁾ Bei der Gehaltsbestimmung von Palasonin setzte man an dieser Stelle des Isolierungsganges die Standardsubstanz 2 zu; siehe Abschnitt 7.1.

(Fünfringlacton), 1710 und 1700 (Carboxyl), 1609, 1581 und 1495 (Aromat). Mittels DC. (PG) war kein Palasonin nachzuweisen. Durch Sublimation des Gemisches bei 70–75°/0,01 Torr erhielt man 11 mg 2-Methylbenzoesäure vom Smp. 102–103° und Misch-Smp. 102–103°. Auch die spektralen Daten (UV-, IR.- und Massen-Spektren) sowie GC. der Methylester stimmten überein.

5.4. Nitrierung von (–)-Palasonin-N-phenylimid ((–)-20). – 5.4.1. 60 mg (0,233 mmol) (–)-**20** wurden in 5 ml einer Mischung aus 10 ml konz. Schwefelsäure und 12 ml konz. Salpetersäure bei 70–80° während 2 Std. gerührt. Anschliessend goss man die gelb gefärbte Lösung auf Eis, neutralisierte mit festem Natriumcarbonat und extrahierte 4mal mit Methylchlorid. Der Eindampfrückstand (85,2 mg) ergab bei der präp. DC. (PC) 45 mg (56%) *Palasonin-N-(2',4'-dinitrophenyl)-imid (22)*. Man kristallisierte aus Methanol um: Smp. 155,8–157,1°. – NMR. (60 MHz; CDCl₃): 8,96 (*d*; *J_m* = 2,5 Hz; H-(3')), 8,56 (*d* × *d*; *J_o* = 9 Hz, *J_m* = 2,5 Hz; H-(5')), 7,70 (*d*; *J_o* = 9 Hz; H-(6')), 4,90 (*d*; *J_{4,5β}* = 3 Hz; H-(4)), 4,78 (*d*; *J_{1,6β}* = 4 Hz; H-(1)), 2,65 (*s*; H-(3)), 2,2–1,6 (*m*; H₂-(5) und H₂-(6)), 1,47 (*s*; H₃-(8)). – MS.: 347 (*M*⁺, 35), 317 (3), 279 (20), 261 (58), 231 (62), 184 (6), 157 (5), 113 (15), 110 (11), 109 (18), 108 (8), 107 (7), 96 (7), 95 (36), 93 (6), 91 (11), 89 (7), 83 (8), 82 (84), 81 (48), 80 (9), 79 (27), 78 (25), 77 (23), 76 (5), 75 (6), 71 (6), 70 (80), 69 (100), 68 (22), 67 (46), 66 (21), 65 (18), 64 (8), 63 (15), 62 (10), 55 (25), 54 (21), 53 (53), 52 (20), 51 (17), 50 (9), 44 (20), 43 (22), 42 (31), 41 (98).

C₁₅H₁₃N₃O₇ (347,28) Ber. C 51,88 H 3,77 N 12,10% Gef. C 52,13 H 3,54 N 11,94%

5.4.2. 298 mg (–)-Palasonin-N-phenylimid ((–)-**20**) wurden 2 Std. in 15 ml der in 5.4.1 beschriebenen Nitriersäuremischung bei 20° gerührt. Anschliessend goss man auf Eis und extrahierte die saure Lösung mit Methylchlorid. Der Methylchlorid-Extrakt wurde mit 10proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und eingedampft. Nach 3maligem Umkristallisieren aus Methanol erhielt man 203 mg (58%) *Palasonin-N-(4'-nitrophenyl)-imid (21)*: Smp. 160,5–161,7°. – NMR. (100 MHz; CDCl₃): 8,32 (*d* × *d*; *J_o* = 9 Hz, *J_m* = 2 Hz; H₂-(3'+5')), 7,58 (*d* × *d*; *J_o* = 9 Hz, *J_m* = 2 Hz; H₂-(2'+6')), 4,89 (*d*; *J_{4,5β}* = 4,5 Hz mit Feinaufspaltung < 1 Hz; H-(4)), 4,78 (*d*; *J_{1,6β}* = 4 Hz mit Feinaufspaltung < 1 Hz; H-(1)), 2,60 (*s*; H-(3)), 2,2–1,6 (*m*; H₂-(5) und H₂-(6)), 1,46 (*s*; H₃-(8)).

Die Mutterlauge, welche in geringer Menge (DC. – PC) das Palasonin-N-phenylimid (**20**) und das Palasonin-N-(2',4'-dinitrophenyl)-imid (**22**) enthielten, wurden nicht weiter aufgearbeitet.

5.4.3. Durch Stehenlassen von (–)-**20** (105 mg) in 5 ml der in 5.4.1 beschriebenen Nitriersäure-Mischung während 2,5 Std. bei 20° und anschliessend 0,5 Std. bei 60° erhielt man nach der Aufarbeitung (5.4.2) die Verbindungen **21** in 27% und **22** in 43% Ausbeute.

5.5. Versuche zur Hydrolyse von (–)-Palasonin-N-phenylimid ((–)-20). – 5.5.1. Die Hydrolyse von (–)-**20** wurde unter den nachfolgend beschriebenen Bedingungen a) – d) mit jeweils 18–30 mg Substanz versucht: a) 1 Std. in siedender 20proz. wässr. Kaliumhydroxid-Lösung. b) 4 Std. in siedender 40proz. wässr. Kaliumhydroxid-Lösung. c) 2 Std. in siedender 35proz. alkoholischer Kaliumhydroxid-Lösung. d) 23 Std. im Bombenrohr bei 155° ± 5° in 2N Salzsäure. Die höchste Ausbeute an (–)-*Palasonin* ((–)-**3**) (9%, isoliert, Smp.: 108,5–109,5°) wurde bei den Bedingungen b) erreicht. In allen Fällen waren mehrere, mittels DC. (PC, PF) nachweisbare Verbindungen entstanden; bei Bedingungen a), b) und c) war noch unverändertes Palasonin-N-phenylimid ((–)-**20**) vorhanden.

5.5.2. 120 mg (0,398 mmol) *Palasonin-N-(4'-nitrophenyl)-imid (21)* wurden in 15 ml 2N Natronlauge 2 Std. auf 65° erwärmt. Man extrahierte das 4-Nitroanilin sowie Spuren von Ausgangsmaterial (DC. – PC) während 6 Std. kontinuierlich mit Benzol, säuerte die wässrige Phase mit 6N Salzsäure an und extrahierte während 12 Std. kontinuierlich mit Benzol. Die Destillation des Eindampfrückstandes der durch Extraktion der sauren wässrigen Phase erhaltenen Benzolphase bei 100–120°/0,01 Torr ergab 40,5 mg rohes *Palasonin* (**3**) (Roh-Ausbeute 56%).

5.5.3. In einem weiteren Versuch wurden 20 mg der 4'-Nitroverbindung **21** 2 Std. bei 20° in 1N Natronlauge stengelassen. Nach der Aufarbeitung (5.5.2) erhielt man 9,1 mg *Palasonin* (**3**), das gemäss GC. zu etwa 90% rein war. Ausbeute: 76%.

5.6. (+)-(1S,2R,3R)-1-Acetoxy-2-methyl-cyclohex-4-en-2,3-dicarbonsäure-N-phenylimid (23) (vgl. [15])²⁾¹⁰⁾. – 548 mg (2,13 mmol) *Palasonin-N-phenylimid (20)* wurden in einer Mischung aus 25 ml Benzol, 0,85 ml Essigsäureanhydrid und 25 Tropfen einer Lösung von

Bortrifluorid in Äther ($\sim 48\%$) während 24 Std. bei $50\text{--}60^\circ$ gerührt¹⁷). Anschliessend versetzte man mit je 50 ml Äther und Wasser, extrahierte nach dem Abtrennen der Benzol/Äther-Schicht 4mal mit Äther, wusch die vereinigten Benzol- und Äther-Phasen 2mal mit je 30 ml ges. wässr. Natriumhydrogencarbonat-Lösung und anschliessend mit Wasser. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen chromatographierte man den Rückstand an 10 g Kieselgel mit Benzol/Äther 95:5. Fraktion 1 (94,3 mg) enthielt die Acetylverbindungen **23** und **24**, Fraktion 2 (215 mg) bestand aus einem Gemisch aus den Acetylverbindungen **23** und **24** und dem Ausgangsmaterial **20**, Fraktion 3 (96,1 mg) enthielt ein Gemisch aus dem Ausgangsmaterial **20** und der Diacetylverbindung **26**, und Fraktion 4 (81,0 mg) setzte sich aus dem Ausgangsmaterial **20** sowie anderen, nicht weiter untersuchten Produkten zusammen.

Präp. DC. (PC) von Fraktion 2 ergab 108 mg der Acetylderivate **23** und **24**, die mit Fraktion 1 vereinigt wurden. Gemäss GC. bestand dieses Gemisch (202 mg; 32%, bezogen auf eingesetztes **20**) zu etwa 82% aus **23** und 18% **24** neben Spuren von Ausgangsmaterial **20**. Durch Umkristallisieren aus Methanol erhielt man eine der Verbindungen, nämlich das (+)-(1S,2R,3R)-1-Acetoxy-2-methyl-cyclohex-4-en-2,3-dicarbonsäure-N-phenylimid (**23**) rein. Smp. $208,0\text{--}208,6^\circ$. $[\alpha]_D^{25} = +55,6^\circ \pm 2,0^\circ$ ($c = 3,107$; Chloroform). – CD.: siehe Tab. 2. – UV.: λ_{\max} 217 (3,98); Schultern bei 208 (3,95), 257 (2,79). – IR. (CH_2Cl_2): 1780 und 1710 (Fünfringimid), 1739 (O-Acetyl), 1596 und 1495 (Aromat). – NMR. (100 MHz; CDCl_3): 7,6–7,2 (m ; 5 arom. H), 6,14 ($d \times qi$; $J_{4,5} = 11$ Hz, $J_{3,4} = 4$ Hz, $J_{4,6\alpha} = J_{4,6\beta} = 2$ Hz; H-(4))⁶, 5,84 ($d \times m$; $J_{4,5} = 11$ Hz; H-(5)), 5,16 (t ; $\Sigma J = 6$ Hz; H-(1)), 3,20 (m ; H-(3)), 2,44 (m ; H_2 -(6)), 1,91 (s ; CH_3CO), 1,44 (s ; H_3 -(8)); Entkopplungen: 2,44 \rightarrow 6,14 ($d \times d$; $J_{4,5} = 11$ Hz; $J_{3,4} = 4$ Hz), 5,84 ($d \times d$ -artiges m ; $J_{4,5} = 11$ Hz, $J_{3,5} \approx 2,5$ Hz), 5,16 (s); 3,20 \rightarrow 6,14 ($d \times d$ -artiges m ; $J_{4,5} = 11$ Hz, $J_{4,6\alpha} = J_{4,6\beta} = 2$ Hz), 5,84 ($d \times t$ -artiges m ; $J_{4,5} = 11$ Hz, $J_{5,6\alpha} \approx J_{5,6\beta} \approx 4$ Hz), 5,16 (unverändert); 5,16 \rightarrow 2,44 ($d \times d$; $J_{5,6\alpha} = J_{5,6\beta} = 4$ Hz; $J_{4,6\alpha} = J_{4,6\beta} = 2$ Hz); (2,44 + 3,20) \rightarrow 6,14 (d ; $J_{4,5} = 11$ Hz), 5,84 (d ; $J_{4,5} = 11$ Hz). – MS.: 299 (M^+ , 10), 239 (5), 119 (18), 93 (14), 92 (100), 91 (16), 81 (6), 77 (10), 53 (5), 43 (30).

$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ (299,33) Ber. C 68,22 H 5,73 N 4,68% Gef. C 68,21 H 5,97 N 4,63%

Das Diacetylderivat **26** erhielt man durch präp. DC. (PC) von Fraktion 3 und Umkristallisieren aus Äther. Ausbeute: 66 mg (8,5%); Smp. $154,2\text{--}155,1^\circ$. – NMR. (100 MHz; CDCl_3): 7,6–7,2 (m ; 5 arom. H), 5,24 (t ; $J_{1,6} \sim 4$ Hz; H-(1)), 5,3–4,9 (m ; H-(5)), 2,95 ($d \times d$; $J_{3,4\beta} = 8$ Hz, $J_{3,4\alpha} = 6$ Hz; H-(3)), 2,8–1,6 (m ; H_2 -(4) und H_2 -(6)), 2,05 und 1,96 (zwei s ; zwei CH_3CO), 1,54 (s ; H_3 -(8)). – MS.: 359 (M^+ , 26), 257 (20), 229 (6), 202 (5), 201 (14), 189 (6), 188 (22), 130 (6), 129 (10), 120 (8), 119 (10), 93 (16), 92 (24), 91 (10), 81 (12), 77 (10), 55 (6), 53 (5), 43 (100).

25 mg (0,084 mmol) **23** wurden in 5 ml 0,005M methanolischer Natriummethylat-Lösung 18 Std. bei 20° gerührt. Anschliessend neutralisierte man mit 0,1N Salzsäure, dampfte zur Trockne ein und unterwarf den Rückstand der präp. DC. (PD). Ausser der rasch wandernden Ausgangsverbindung **23** erhielt man 15 mg (70%) (–)-(1S,2R,3R)-1-Hydroxy-2-methyl-cyclohex-4-en-2,3-dicarbonsäure-N-phenylimid (**27**), das bei $160\text{--}170^\circ/0,01$ Torr sublimiert und aus Aceton/Pentan umkristallisiert wurde: Smp. $196,7\text{--}197,4^\circ$. $[\alpha]_D^{25} = -33,8^\circ \pm 2,6^\circ$ ($c = 1,820$; Chloroform). – IR. (CH_2Cl_2): 3598 und 3500 (Hydroxyl), 1780 und 1707 (Fünfringimid), 1600 und 1498 (Aromat). – NMR. (100 MHz; CDCl_3): 7,6–7,2 (m ; 5 arom. H), 6,05 ($d \times m$; $J_{4,5} = 10$ Hz; H-(4)), 5,85 ($d \times m$; $J_{4,5} = 10$ Hz; H-(5)), 4,02 (m ; H-(1)), 3,19 (m ; H-(3)), 2,7–2,1 (m ; H_2 -(6) und OH), 1,44 (s ; H_3 -(8)). – MS.: 257 (M^+ , 50), 119 (7), 111 (8), 110 (100), 109 (10), 95 (54), 93 (12), 92 (9), 91 (14), 81 (29), 79 (9), 77 (21), 67 (17), 66 (10), 65 (10), 64 (6), 55 (6), 53 (16), 51 (11), 43 (10).

5.7. **27 und 28 durch säurekatalysierte Methanolyse der acetylierten Formen.** – Die Mutterlaugen aus der Kristallisation des Acetylderivates **23** (76,0 mg) wurden in einer Mischung aus 5 ml Methanol und 1 ml Chloroform gelöst. Man versetzte mit 1,0 ml ges. methanolischer Salzsäure und rührte 4 Std. bei $60\text{--}65^\circ$. Nach dem Eindampfen und 30 Min. Trocknen bei $60^\circ/0,01$ Torr unterwarf man den Rückstand der präp. DC. (PD). Als raschest wandernde Verbindung erhielt man 32,5 mg des Ausgangsmaterials **23** + **24**, dann 15,6 mg **28** und schliesslich 23,6 mg **27**, die sich in allen Eigenschaften als identisch mit dem oben beschriebenen (–)-(1S,2R,3R)-1-Hydroxy-2-methyl-cyclohex-4-en-2,3-dicarbonsäure-N-phenylimid (**27**) erwiesen.

Das (+)-(2S,3S,4R)-2-Methyl-4-hydroxy-cyclohex-1(6)-en-2,3-dicarbonsäure-N-phenylimid (**28**) wurde bei $140\text{--}150^\circ/0,01$ Torr sublimiert und aus Aceton/Pentan umkristallisiert: Smp. $154,8\text{--}155,8^\circ$.

¹⁷) Cantharidin-N-phenylimid gab unter ähnlichen Bedingungen keine Reaktion.

$[\alpha]_D^{22} = +192,5^\circ \pm 4,0^\circ$ ($c = 1,258$; Chloroform). - IR. (CH_2Cl_2): 3590 und 3510 (Hydroxyl), 1775 und 1700 (Fünfringimid), 1598 und 1500 (Aromat). - NMR. (100 MHz; CDCl_3): 7,6-7,2 (m ; 5 arom. H), 5,82 ($d \times d \times d$; $J_{1,6} = 10$ Hz, $J_{5\alpha,6} = 5$ Hz, $J_{5\beta,6} = 2$ Hz; H-(6))⁶, 5,66 ($d \times d$ -artiges m ; $J_{1,6} = 10$ Hz, $J_{1,5\beta} = 2$ Hz; H-(1))⁶, 4,12 (m ; H-(4)), 3,56 (m ; OH; verschwindet beim Versetzen mit D_2O , gleichzeitig beobachtet man 4,12 (qi ; $J_{4,5\beta} = 10$ Hz, $J_{4,5\alpha} = J_{3,4} = 5$ Hz)), 3,16 (d ; $J = 5$ Hz; H-(3)), 2,50 ($d \times t$ -artiges m ; $J_{5\alpha,5\beta} = 18$ Hz, $J_{4,5\alpha} = J_{5\alpha,6} = 5$ Hz; H α -(5)), 2,20 ($d \times d \times t$; $J_{5\alpha,5\beta} = 18$ Hz, $J_{4,5\beta} = 10$ Hz, $J_{5\beta,6} = J_{5\beta,1} = 2$ Hz; H β -(5)), 1,51 (s ; H β -(8)); Entkopplungen: 4,12 \rightarrow 3,16 (s); 3,16 \rightarrow 4,12 ($d \times d$); $J_{4,5\beta} = 10$ Hz, $J_{4,5\alpha} = 5$ Hz). - MS.: 257 (M^+ , 24), 121 (7), 119 (6), 111 (12), 110 (77), 109 (10), 96 (15), 95 (100), 94 (7), 93 (13), 92 (7), 91 (13), 81 (11), 79 (7), 77 (18), 67 (12), 66 (5), 65 (10), 64 (6), 53 (8), 51 (11), 43 (7).

5.8. (+)-(1S, 2R, 3R)-1-Acetoxy-2-methyl-cyclohexan-2,3-dicarbonsäure-N-phenylimid (25). - 47,5 mg (0,159 mmol) **23** wurden in Gegenwart von 30 mg Pd-Schwarz in 15 ml Eisessig hydriert; Aufnahme: 0,15 mmol H_2 . Das Produkt wurde nach dem Destillieren in 140-150°/0,01 Torr aus Methanol umkristallisiert: Smp. 144,5-144,8°. $[\alpha]_D^{22} = +101,3^\circ \pm 2,5^\circ$ ($c = 2,836$; Chloroform). - CD.: siehe Tab. 2. - IR. (CH_2Cl_2): 1778 und 1710 (Fünfringimid), 1734 (O-Acetyl), 1600 und 1500 (Aromat). - MS.: 301 (M^+ , 56), 259 (19), 231 (28), 202 (17), 189 (24), 188 (40), 119 (14), 111 (8), 95 (15), 94 (28), 93 (17), 91 (15), 79 (21), 77 (21), 67 (10), 65 (5), 64 (5), 53 (15), 51 (10), 49 (10), 47 (5), 43 (100).

5.9. (+)-(1S, 2R, 3R)-1-Hydroxy-2-methyl-cyclohexan-2,3-dicarbonsäure-N-phenylimid (29). - 19,6 mg (0,077 mmol) (-)-(1S, 2R, 3R)-1-Hydroxy-2-methyl-cyclohex-4-en-2,3-dicarbonsäure-N-phenylimid (27) wurden in Gegenwart von 20 mg Pd-Schwarz in 10 ml Methanol hydriert; Aufnahme: 0,08 mmol H_2 . Nach dem Sublimieren bei 165-175°/0,01 Torr kristallisierte man das Cyclohexanderivat **29** aus Aceton/Pentan um: Smp. 185,8-186,3°. $[\alpha]_D^{22} = +112,8^\circ \pm 2,3^\circ$ ($c = 2,023$; Chloroform). - CD.: siehe Tab. 2. - IR. (CH_2Cl_2): 3495 (Hydroxyl), 1778 und 1710 (Fünfringimid), 1601 und 1502 (Aromat). - MS.: 259 (M^+ , 48), 231 (15), 202 (35), 189 (44), 188 (100), 120 (9), 119 (11), 111 (10), 97 (13), 95 (10), 94 (13), 93 (24), 91 (14), 84 (9), 83 (11), 81 (5), 79 (7), 77 (31), 69 (11), 68 (8), 67 (14), 66 (5), 65 (10), 64 (9), 63 (5), 57 (5), 56 (5), 55 (26), 53 (15), 51 (13), 44 (8), 43 (20).

5.10. (+)-(2S, 3S, 4R)-2-Methyl-4-hydroxy-cyclohexan-2,3-dicarbonsäure-N-phenylimid (30). - 7,7 mg (0,03 mmol) (+)-(2S, 3S, 4R)-2-Methyl-4-hydroxy-cyclohex-1(6)-en-2,3-dicarbonsäure-N-phenylimid (28) wurden in Gegenwart von 10 mg Pd-Schwarz in 10 ml Methanol hydriert; Aufnahme: 0,04 mmol H_2 . Nach dem Destillieren bei 150-160°/0,01 Torr kristallisierte man das Cyclohexanderivat **30** aus Aceton/Pentan um: Smp. 142,6-143,4°. $[\alpha]_D^{22} = +40,7^\circ \pm 2,5^\circ$ ($c = 0,221$; Chloroform). - CD.: siehe Tab. 2. - IR. (CH_2Cl_2): 3595 und 3508 (Hydroxyl), 1775 und 1702 (Fünfringimid), 1600 und 1500 (Aromat). - MS.: 259 (M^+ , 70), 190 (15), 189 (80), 188 (76), 110 (6), 104 (5), 98 (8), 97 (57), 96 (10), 95 (31), 94 (27), 93 (100), 92 (5), 91 (20), 84 (22), 83 (19), 82 (7), 81 (11), 79 (14), 78 (5), 77 (41), 70 (70), 69 (20), 68 (10), 67 (21), 66 (7), 65 (15), 64 (12), 63 (5), 57 (9), 56 (8), 55 (31), 53 (16), 51 (15), 44 (8), 43 (29).

6. Experimente zur Bestimmung der absoluten Konfiguration von Cantharsäure und von Palasonin mit der Horeau-Methode [9]

6.1. Allgemeine Arbeitsweise bei der Ausführung der Experimente. - Man löste den optisch aktiven sekundären Alkohol (0,017-0,342 mmol) in 0,3-1,0 ml Pyridin, gab 0,121-0,995 mmol α -Phenylbuttersäureanhydrid [9] hinzu und liess 14-135 Std. bei 20° stehen (genaue Angaben siehe Tab. 5). Anschliessend gab man zur Reaktionsmischung 0,5-1,0 ml Wasser und liess nach dem Mischen 2 Std. bei 20° stehen. Nach Zugabe von 10 ml Wasser und 10 ml Benzol trierte man unter Stickstoff und gutem Rühren mit 0,1N Natronlauge gegen Phenolphthalein. Nach dem Erreichen des Äquivalenzpunktes versetzte man mit einigen Tropfen 0,1N Natronlauge, trennte die Benzolschicht im Scheidetrichter ab und wusch sie 3mal mit je 10 ml Wasser. Die vereinigten Wasserphasen wurden 1mal mit 10 ml Benzol extrahiert, mit 2N Salzsäure angesäuert und anschliessend 4mal mit je 10 ml Benzol extrahiert. Die vereinigten Benzolphasen aus der Extraktion der sauren Wasserphase trocknete man über Natriumsulfat, dampfte ein, destillierte die im Rückstand befindliche α -Phenylbuttersäure bei 75-80°/0,01 Torr und bestimmte die optische Drehung in Benzol. Die Resultate sind in Tab. 5 zusammengefasst.

6.3. **Hydrolyse des α -Phenylbuttersäureesters von (+)-5.** – Die bei der Aufarbeitung der Experimente 6.2.4 und 6.2.5 erhaltenen Benzolphasen aus der Extraktion der titrierten basischen Wasserphase wurden vereinigt und der präp. DC. (PB) unterworfen. Man isolierte 0,068 mmol vom eingesetzten Alkohol **5** (Ber. 0,10 mmol) und 0,125 mmol des α -Phenylbuttersäureesters von **5** (Ber. 0,12 mmol). – MS. des α -Phenylbuttersäureesters von **5**: 417 (M^+ , 20), 253 (16), 149 (8), 146 (14), 120 (5), 119 (32), 118 (6), 107 (47), 106 (100), 105 (8), 104 (5), 92 (10), 91 (87), 79 (7), 78 (6), 77 (11), 65 (7), 51 (6), 41 (12).

Der α -Phenylbuttersäureester von **5** wurde 33 Std. in 6 ml 6N Salzsäure unter Rückfluss gekocht. Anschliessend extrahierte man die saure Mischung 4mal mit Methylenchlorid, dampfte die vereinigten Extrakte ein und unterwarf den Rückstand der präp. DC. (PB). Die α -Phenylbuttersäure zeigte nach Destillation bei 75–80°/0,01 Torr $[\alpha]_D^{25} = -62,3^\circ \pm 1,8^\circ$ ($c = 1,470$) (Optische Ausbeute: Ber. $52 \pm 10\%$ Gef. $64 \pm 2\%$). Der noch nicht hydrolysierte α -Phenylbuttersäureester von **5** wurde erneut während 38,5 Std. in 6N Salzsäure unter Rückfluss gekocht. Die danach auf die gleiche Weise isolierte α -Phenylbuttersäure zeigte $[\alpha]_D^{25} = -69,9^\circ \pm 3,9^\circ$ ($c = 0,623$) (Optische Ausbeute: $72 \pm 4\%$).

6.4. **Hydrolyse des α -Phenylbuttersäureesters von (–)-7.** – Die Benzolphase aus der Aufarbeitung des Reaktionsansatzes 6.2.8 (Tab. 5) wurde eingedampft und der präp. DC. (PB) unterworfen. Man isolierte 0,0538 mmol vom eingesetzten Alkohol **7** (Ber. 0,068 mmol) (Smp. nach Sublimation bei 150–160°/0,01 Torr: 156,0–157,9°; $[\alpha]_D^{25} = -14,8^\circ \pm 2,2^\circ$ ($c = 1,120$; Chloroform)) und 0,0594 mmol des α -Phenylbuttersäureesters von **7** (Ber. 0,052 mmol). – MS. des α -Phenylbuttersäureesters von **7**: 419 (M^+ , 9), 256 (7), 242 (7), 147 (10), 146 (100), 144 (29), 119 (5), 118 (50), 117 (14), 109 (51), 108 (7), 107 (10), 106 (11), 105 (10), 104 (15), 93 (12), 92 (10), 91 (92), 90 (5), 81 (7), 79 (10), 78 (6), 77 (18), 76 (12), 67 (13), 65 (12), 63 (5), 57 (15), 56 (10), 55 (15), 53 (7), 51 (11), 50 (8), 43 (19).

Der α -Phenylbuttersäureester von **7** wurde in 4 ml 6N Salzsäure 43 Std. unter Rückfluss gekocht. Anschliessend extrahierte man 4mal mit Methylenchlorid, dampfte die vereinigten Methylenchlorid-Extrakte ein, versetzte den Rückstand mit 5 ml Wasser, stellte mit 0,1N Natronlauge auf pH 8 und isolierte die α -Phenylbuttersäure wie in 6.1 beschrieben. $[\alpha]_D^{25} = -42,9^\circ \pm 4,5^\circ$ ($c = 0,512$); nach präp. DC. (PE) fand man $[\alpha]_D^{25} = -43,8^\circ \pm 4,0^\circ$ ($c = 0,650$) (Optische Ausbeute: Ber. $23 \pm 12\%$ Gef. $44 \pm 5\%$).

7. Zur Biosynthese von Palasonin [1f]

7.1. Gehaltsbestimmung von Palasonin in verschiedenen Pflanzenteilen. – 7.1.1.

Die zur gas-chromatographischen Gehaltsbestimmung als interne Standards benutzten Substanzen *Cantharidin-N-phenylimid* und *Cantharidin-N-p-tolyimid* stellte man durch Erhitzen von Cantharidin mit Anilin (5,5 Std. auf 210°) bzw. mit *p*-Toluidin (3 Std. auf 180°) im Bombenrohr (vgl. [5a]) und nachfolgende Aufarbeitung mit 2N Schwefelsäure und Methylenchlorid dar.

Das *Cantharidin-N-phenylimid* wurde bei 120–140°/0,01 Torr destilliert und aus Methylenchlorid/Pentan umkristallisiert: Smp. 117,2–117,7°. – MS.: 271 (M^+ , 38), 228 (8), 215 (9), 204 (12), 203 (88), 202 (100), 201 (44), 142 (5), 124 (11), 123 (6), 120 (6), 119 (18), 109 (23), 104 (5), 97 (5), 96 (86), 95 (20), 93 (9), 91 (29), 82 (5), 81 (25), 80 (8), 79 (20), 78 (8), 77 (35), 70 (26), 69 (6), 68 (12), 67 (42), 66 (9), 65 (18), 64 (18), 63 (12), 55 (24), 54 (21), 53 (47), 52 (12), 51 (27), 50 (7), 43 (12), 42 (25), 41 (74). $C_{16}H_{17}NO_3$ (271,37) Ber. N 5,17% Gef. N 5,35%

Das *Cantharidin-N-p-tolyimid* wurde bei 140–160°/0,01 Torr sublimiert und aus Methanol umkristallisiert: Smp. 176,0–176,5°. – NMR. (60 MHz; $CDCl_3$): 7,23 (*s*-artiges *m*; 4 arom. H), 4,70 (*m*; H-(1) und H-(4)), 2,39 (*s*; CH_3 an Aromat), 1,81 (*m*; H_2 -(5) und H_2 -(6)), 1,23 (*s*; H_3 -(8) und H_3 -(9)). – MS.: 285 (M^+ , 50), 242 (8), 229 (7), 217 (56), 216 (100), 215 (38), 133 (10), 132 (16), 124 (11), 109 (22), 107 (6), 104 (6), 96 (64), 95 (13), 92 (5), 90 (20), 81 (6), 79 (16), 78 (10), 77 (20), 70 (16), 69 (5), 68 (7), 67 (28), 66 (7), 65 (17), 63 (7), 57 (18), 56 (17), 55 (30), 54 (12), 53 (18), 45 (10), 44 (19), 43 (50), 42 (9), 41 (40).

7.1.2. **Bestimmung des Palasonin-Gehaltes in Samen.** – 7.1.2.1. 5 Stück der in Versuch 5.1 erwähnten Samen (5,014 g) von *Butea frondosa* wurden nach Zuwaage von 14,1 mg Cantharidin mit

Tabelle 5. Horeau-Experimente

Experiment	Formel-Nr. und eingesetzte Menge (mmol) des Alkohols	Eingesetzte Menge an α -Phenylbuttersäureanhydrid (mmol)	Reaktionsdauer Std.	Verestigungsgrad %	$[\alpha]_D^{22}$ der isolierten α -Phenylbuttersäure ($c = 1,5-10$; Benzol)	Optische Ausbeute %	Konfiguration des sekundären alkoholischen Zentrums
6.2.1	(-)-Äpfelsäure-dimethylester (0,194) [9a]	0,236	14	96	-14,0° \pm 0,6°	26 \pm 5	S
6.2.2	(+)-Mandelsäure-methylester (0,1205)	0,2245	14	\sim 100	-1,1° \pm 0,7°	4 \pm 3	S
6.2.3	(-)-Menthol (0,119) [9a]	0,360	15	88	+6,2° \pm 0,4°	38 \pm 4	R
6.2.4	5 (0,1118)	0,251	14	65	+9,6° \pm 0,6° ^a)	58 \pm 7	R
6.2.5	5 (0,110)	0,207	14	42	+4,9° \pm 0,6° ^b)	41 \pm 10	R
6.2.6	5 (0,342)	0,914	135	97	+4,27° \pm 0,08° ^c)	21 \pm 1	R
6.2.7	5 (0,200)	0,995	135	94	+1,81° \pm 0,08°	18 \pm 2	R
6.2.8	7 (0,1205)	0,2347	14	43	+2,8° \pm 0,4° ^d)	23 \pm 12	R
6.2.9	7 (0,0734)	0,124	14	25	+3,3° \pm 0,5° ^e)	42 \pm 13	R
6.2.10	7 (0,150)	0,505	118	88	+3,36° \pm 0,05°	23 \pm 1	R
6.2.11	7 (0,0922)	0,344	118	92	+2,77° \pm 0,06° ^f)	20 \pm 2	R
6.2.12	11 (0,112)	0,268	15	87	+11,7° \pm 0,4°	58 \pm 4	R
6.2.13	11 (0,146)	0,225	15	90	+18,3° \pm 0,5°	55 \pm 3	R
6.2.14	29 (0,0522)	0,121	14	19	-2,3° \pm 0,6° ^g)	55 \pm 20	S
6.2.15	29 (0,0390)	0,1902	132	\sim 100	-1,9° \pm 0,4°	17 \pm 6	S
6.2.16	30 (0,0170)	0,1942	132	59	+0,45° \pm 0,3°	10 \pm 5	R

Bemerkungen zu Tabelle 5. – a) Nach präp. DC. (PE) der α -Phenylbuttersäure fand man $[\alpha]_D^{22} = +10,5^\circ \pm 0,6^\circ$ ($c = 4,286$). Danach wurde die α -Phenylbuttersäure in 0,1N Natronlauge gelöst. Man extrahierte mit Benzol, säuerte mit 2N Salzsäure an und extrahierte wiederum mit Benzol. Nach der Destillation fand man $[\alpha]_D^{22} = +9,5^\circ \pm 0,6^\circ$ ($c = 4,232$). b) Nach präp. DC. (PE) der α -Phenylbuttersäure fand man $[\alpha]_D^{22} = +5,8^\circ \pm 0,9^\circ$ ($c = 2,747$). c) Zur Abklärung der Frage, ob unter den verlängerten Reaktionszeiten (118–135 Std.) eine Racemisierung der α -Phenylbuttersäure bzw. ihres Anions zu beobachten ist, wurde die in diesem Experiment isolierte α -Phenylbuttersäure mit 2 ml Pyridin vermischt und 25 Tage bei 20° stehengelassen. Anschließend isolierte man die α -Phenylbuttersäure wie üblich zurück. Gef. $[\alpha]_D^{22} = +3,9^\circ \pm 0,2^\circ$ ($c = 16,57$). Demnach trat keine Racemisierung ein; d) Nach präp. DC. (PE) der α -Phenylbuttersäure fand man $[\alpha]_D^{22} = +1,7^\circ \pm 1,0^\circ$ ($c = 2,586$); e) Nach präp. DC. (PE) der α -Phenylbuttersäure fand man $[\alpha]_D^{22} = +2,2^\circ \pm 0,9^\circ$ ($c = 2,930$); f) Nach erneutem Destillieren der α -Phenylbuttersäure fand man $[\alpha]_D^{22} = +2,1^\circ \pm 0,2^\circ$ ($c = 4,756$); g) Nach präp. DC. (PE) der α -Phenylbuttersäure fand man $[\alpha]_D^{22} = -2,0^\circ \pm 0,8^\circ$ ($c = 3,180$).

50 ml Methanol/1% konz. Salzsäure im Mixer zerkleinert (Methode 1; siehe ¹⁴). Nach der Aufarbeitung 5.2 gab man 7,6 mg Cantharidin-N-*p*-tolylimid zu (siehe ¹⁶). Aus den GC. errechnete man: Ausbeute an Cantharidin-N-phenylimid: 90%; Palasoningehalt in Samen: 3,8 g/kg.

7.1.2.2. 3 Stück der gleichen Samen (3,46 g) wurden nach Zuwaage von 2,1 mg Cantharidin-N-phenylimid (Methode 1; siehe ¹⁴) wie in 7.1.2.1 aufgeschlossen. Zu den rohen Phenylimiden gab man 6,4 mg Cantharidin-N-*p*-tolylimid (siehe ¹⁶). Aus den GC. errechnete man: Ausbeute an Cantharidin-N-phenylimid: 40%; Palasoningehalt in Samen: 3,7 g/kg.

7.1.3. *Bestimmung des Palasonin-Gehaltes in Blättern.* – 7.1.3.1. 4,68 g trockene Blätter einer ausgewachsenen Freilandpflanze (erhalten am 12.2.1970 von Herrn H. B. Singh, New Delhi) wurden nach Zugabe von 5,0 mg Cantharidin-N-phenylimid (Methode 1; siehe ¹⁴) aufgearbeitet. Zu den rohen Phenylimiden gab man 8,7 mg Cantharidin-N-*p*-tolylimid (siehe ¹⁶). Aus den GC. errechnete man: Ausbeute an Cantharidin-N-phenylimid: 73%; Palasonin-Gehalt in Blättern: 0,096 g/kg.

7.1.3.2. 2 g der gleichen Blätter wurden wie in 5.1 mit Methanol/konz. Salzsäure 99:1 extrahiert. Nach Zuwaage von 3,8 mg Cantharidin (Methode 2; siehe ¹⁵) und später 2,9 mg Cantharidin-N-*p*-tolylimid (siehe ¹⁶) errechnete man aus den GC.: Ausbeute an Cantharidin-N-phenylimid: 82%; Palasonin-Gehalt in Blättern: 0,080 g/kg.

7.1.3.3. Zu einem Blatt (0,42 g; getrocknet im Exsiccator über Phosphorpentoxid) einer neun Monate alten Treibhauspflanze (Herkunft des Samens siehe 5.1) gab man 2,3 mg Cantharidin (Methode 2; siehe ¹⁵) und nachfolgend 2,3 mg Cantharidin-N-*p*-tolylimid (siehe ¹⁶). Mittels GC. war kein Palasonin-N-phenylimid nachzuweisen.

7.1.4. *Bestimmung des Palasonin-Gehaltes in einer jungen Ganzpflanze.* Eine neun Monate alte Ganzpflanze (siehe 7.1.3.1; Frischgewicht: 35 g) wurde wie in 5.1 und 5.2 aufgearbeitet. Zu den rohen Phenylimiden gab man 2,3 mg Cantharidin-N-*p*-tolylimid (siehe ¹⁶). Aus den GC. errechnete man einen Palasonin-Gehalt von 0,1 mg (2,6% des Gehaltes eines Samens) in der ganzen Pflanze.

7.1.5. *Bestimmung des Palasonin-Gehaltes in Blüten.* Zwei Blütenstände von ausgewachsenen Freilandpflanzen (Gewicht unbekannt) wurden wie in 5.1 extrahiert (Bombay; Datum: Februar 1971). Der Eindampfrückstand (21 g) wurde wie in 5.2 mit Anilin umgesetzt. Mittels präp. DC. (PC) wurden 53,4 mg Palasonin-N-phenylimid (**20**) (entsprechend 37,8 mg Palasonin) isoliert. Smp. nach Umkristallisieren aus Methanol: 205,3–205,8°. IR. (CH₂Cl₂): identisch mit dem IR.-Spektrum von **20** (siehe 5.2). Bei weiteren Versuchen betrug die pro Blütenstand isolierte Menge 13,2–29,3 mg **20**.

7.1.6. *Bestimmung des Palasonin-Gehaltes in Früchten.* Zwei Früchte von ausgewachsenen Freilandpflanzen (Bombay; Februar 1971) wurden wie in 5.1 und 5.2 aufgearbeitet. Mittels präp. DC. (PC) wurden 19,2 mg Palasonin-N-phenylimid (**20**) (entsprechend 13,6 mg Palasonin) isoliert. Bei weiteren Versuchen betrug die pro Frucht isolierte Menge 2,4–4,5 mg **20**.

7.2. *Einbauversuche.* – *Allgemeine Angaben.* – *Pflanzenmaterial:* A: Samen von *Butea frondosa*, erhalten am 23.6.1969 von Herrn S. N. Mitra, Calcutta. Vor der Applikation der radioaktiv markierten Vorstufen liess man die Samen 5–10 Tage in Leitungswasser keimen. B: Aus den vorstehend erwähnten Samen A im botanischen Institut der Universität Zürich bei 24–26° und 90–95% rel. Luftfeuchtigkeit gezogene Pflänzchen; Alter: 2–10 Wochen. C: Samen von *Butea frondosa*, erhalten am 13.8.1969 von Herrn H. B. Singh, New Delhi (siehe auch A). D: Blüten einer ausgewachsenen Freilandpflanze (Bombay). E: Früchte einer ausgewachsenen Freilandpflanze (Bombay). F: Aus den vorstehend erwähnten Samen C im entomologischen Institut der ETH bei 26° und 90–95% rel. Luftfeuchtigkeit gezogene Pflänzchen; Alter: 9 Monate.

Fütterungstechniken: A: Man stellte die Keimspitzen von Samen oder die unter Wasser abgeschnittenen grünen Pflanzenteile bzw. Blütenstände oder die Wurzeln von ausgegrabenen Ganzpflanzen in die wässrige «Tracer»-Lösung. B: Die konzentrierte «Tracer»-Lösung bzw. im Falle der Geraniol-Fütterung die Emulsion in «Tween» 20 wurde mit einer Spritze injiziert. C: Die unter Wasser zerkleinerten Wurzeln hat man in die «Tracer»-Lösung eingelegt. D: Radioaktives Kohlendioxid wurde in einem geschlossenen Glasgefäss, in dem sich die Pflanze befand, aus ¹⁴C-Natriumhydrogencarbonat durch Einwirkung von Perchlorsäure freigesetzt. E: Ein ent-

Tabelle 6. Übersicht über die Einbauversuche zur Biosynthese von Palasonin

Experiment Nr.	Datum	Pflanzenmaterial	Fütterungstechnik	Dauer Std.	radioaktive Vorstufe	Konzentration der «Tracer»-Lösung (mCi/ml)	Applizierte Aktivität dpm	Aktivität des Rohextraktes dpm	Isolierungsgang für Palasonin-N-phenylimid
7.2.1.	4. 8. 69	A	A	78	[1- ¹⁴ C]-Acetat ^f)	0,2	8,8 × 10 ⁷	1,7 × 10 ⁷	A
7.2.2.	4. 8. 69	B ^{a)}	A	120	„	0,2	4,4 × 10 ⁸	5,0 × 10 ⁷	A
7.2.3.	4. 8. 69	B ^{b)}	C	48	„	0,2	2,2 × 10 ⁸	1,0 × 10 ⁷	A
7.2.4.	8. 9. 69	C	B	236	„	100	1,0 × 10 ⁹	1,1 × 10 ⁸	B
7.2.5.	8. 9. 69	B	E	236	„	0,2	2,2 × 10 ⁸	6,0 × 10 ⁷	B
7.2.6.	8. 9. 69	B	B	236	„	100	6,3 × 10 ⁸	6,5 × 10 ⁷	B
7.2.7.	Februar 71	D ^{e)}	E	48	„	1,0	2,2 × 10 ⁸	7,4 × 10 ⁷	D
7.2.8.	Februar 71	D ^{e)}	A	48	„	1,0	—	2,5 × 10 ⁷	C
7.2.9.	Februar 71	D ^{e)}	E	168	„	1,0	8,8 × 10 ⁸	4,4 × 10 ⁷	D
7.2.10.	Februar 71	E ^{e)}	B	168	„	1,0	8,8 × 10 ⁸	1,8 × 10 ⁸	D, C
7.2.11.	Februar 71	E ^{e)}	B	48	„	1,0	8,8 × 10 ⁸	7,6 × 10 ⁷	D
7.2.12.	16. 8. 69	C	A	96	[2- ¹⁴ C]-Mevalonat ^{g)}	0,72	3,2 × 10 ⁸	1,4 × 10 ⁸	B
7.2.13.	27. 8. 69	B ^{a)}	A	60	„	0,72	6,3 × 10 ⁸	1,8 × 10 ⁸	A
7.2.14.	6. 9. 69	C	B	348	„	13,5	6,4 × 10 ⁸	2,1 × 10 ⁸	B
7.2.15.	4. 11. 70	F	F	114	„	13,5	6,5 × 10 ⁸	4,1 × 10 ⁸	C
7.2.16.	12. 9. 69	B ^{c)}	A	240	[¹⁴ C]-Hydrogencarbonat ^{h)}	2,78	2,8 × 10 ⁹	1,1 × 10 ⁷	B
7.2.17.	12. 9. 69	B ^{d)}	A	14	„	2,78	2,8 × 10 ⁹	8,9 × 10 ⁸	B
7.2.18.	12. 9. 69	B ^{d)}	A	240	„	2,78	2,8 × 10 ⁹	2,4 × 10 ⁹	B, C
7.2.19.	12. 9. 69	B ^{d)}	A	648	„	2,78	5,6 × 10 ⁹	2,3 × 10 ⁹	B, C
7.2.20.	Februar 71	D ^{e)}	G	192	„	10	4,4 × 10 ⁹	2,7 × 10 ⁷	D
7.2.21.	Februar 71	E ^{e)}	B	60	„	10	4,4 × 10 ⁹	2,2 × 10 ⁸	D
7.2.22.	4. 11. 70	F	D	144	[¹⁴ C]-Kohlendioxid ^{h)}	—	6,2 × 10 ⁹	2,2 × 10 ⁹	C
7.2.23.	März 72	E ^{e)}	B	90	[7,8- ³ H]- [2,7,8- ¹⁴ C]- Geraniol (in Tween 20) [1f]	³ H: 3,28 ¹⁴ C: 0,075	³ H: 1,46 × 10 ⁹ ¹⁴ C: 3,3 × 10 ⁷	4,9 × 10 ⁸ 1,4 × 10 ⁷	D, C

a) Man verwendete nur die grünen Pflanzenteile; b) Man verwendete nur die Wurzeln; c) Alter der Pflanze: 2 Wochen; d) Alter der Pflanze: 6 Wochen; e) Die Applikationen der Vorläufer wurden an Freilandpflanzen in Bombay ausgeführt; f) Spezifische Aktivität: 40 mCi/mmol; g) Spezifische Aktivität: 4,55 mCi/mmol; h) Spezifische Aktivität: 44,4 mCi/mmol.

fetteter Baumwolldocht wurde durch den Stiel der Pflanze oder des Blütenstandes gezogen und dessen eines Ende in die «Tracer»-Lösung getaucht. *F*: Mit einem Korkbohrer hat man ein Loch in die Wurzelknolle der Pflanze gebohrt und die «Tracer»-Lösung in dieses eingebracht. *G*: Die «Tracer»-Lösung befand sich in einem engen Glasröhrchen, dessen eines Ende in den Stiel des Blütenstandes eingesteckt wurde.

Aufarbeitung der Fütterungen. – *Aufarbeitungsgang A*: Die gefütterten Pflanzenteile wurden zusammen mit 20–25 g inaktiven Samen in 100 ml Methanol/konz. wässr. Salzsäure 99:1 im Mixer zerkleinert und nach dem Isolierungsgang für Palasonin-phenylimid (Abschnitt 5.2) aufgearbeitet. Das Palasonin-phenylimid (30–50 mg) wurde durch Umkristallisieren aus Methanol und Sublimieren bei 135–140°/0,01 Torr gereinigt. – *Aufarbeitungsgang B*: Die gefütterten Pflanzenteile wurden ohne Zusatz von unbehandelten Samen im Mixer zerkleinert und extrahiert. Der Rohextrakt wurde mit einem vorgereinigten Extrakt, welchen man aus 30 g Samen nach der unter 5.1 beschriebenen Weise durch Ausschütteln der sauren wässrigen Lösung nach vorheriger Abtrennung der Basen gewonnen hatte, versetzt und der Umsetzung mit Anilin unterworfen. Das Palasonin-phenylimid wurde wie üblich isoliert und umkristallisiert. – *Aufarbeitungsgang C*: Die gefütterten Pflanzenteile wurden ohne Zusatz von inaktiven Samen wie unter 5.2 beschrieben aufgearbeitet. Zu den rohen Produkten der Umsetzung mit Anilin gab man reines Palasonin-phenylimid und reinigte wie üblich. – *Aufarbeitungsgang D*: Bei diesem Aufarbeitungsgang unterblieb der Zusatz von inaktivem Pflanzenextrakt bzw. Palasonin-phenylimid zu den gefütterten Pflanzenteilen. Das Palasonin-phenylimid wurde direkt durch präp. DC. (PC) angereichert und wie üblich gereinigt.

In der nachfolgenden Tabelle 6 sind die einzelnen Fütterungen aufgeführt. Ein Einbau der radioaktiv markierten Vorstufen in Palasonin wurde in keinem Fall beobachtet.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] a) *Ch. Schlatter, E. E. Waldner & H. Schmid*, *Experientia* 24, 994 (1968); b) *D. Meyer, Ch. Schlatter, I. Schlatter-Lanz, H. Schmid & P. Bovey*, *ibid.* 24, 995 (1968); c) *Ch. Schlatter, A. Dürsteler-Meier & H. Schmid*, *Chimia* 22, 498 (1968); d) *Ch. Schlatter & A. Dürsteler-Meier*, *ibid.* 24, 33 (1970); e) *M. G. Peter, W. D. Woggon & Ch. Schlatter*, *ibid.* 25, 411 (1971); f) *M. G. Peter*, Dissertation, Universität Zürich 1973; g) *H. Günther, E. Ramstad & H. C. Floss*, *J. pharmac. Sci.* 58, 1274 (1969).
- [2] *M. Robiquet*, *Ann. Chim.* 76, 302 (1810).
- [3] *J. Piccard*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 10, 1504 (1877).
- [4] a) *B. Homolka*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 19, 1082 (1886); b) *J. Gadamer*, *Arch. Pharmaz.* 252, 636 (1914).
- [5] a) *F. Anderlini*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* 24, 1993 (1891); b) *H. Meyer*, *Mh. Chem.* 19, 707 (1898); c) *P. W. Danckwortt*, *Arch. Pharmaz.* 252, 663 (1914).
- [6] *W. Rudolph*, *Arch. Pharmaz.* 254, 423 (1916).
- [7] *J. Gadamer*, *Arch. Pharmaz.* 255, 290 (1917).
- [8] *F. von Bruchhausen & H. W. Bersch*, *Arch. Pharmaz.* 266, 697 (1928); *R. B. Woodward & R. D. Loftfield*, *J. Amer. chem. Soc.* 63, 3167 (1941); *K. Ziegler, G. Schenck, E. W. Krockow, A. Siebert, A. Wenz & H. Weber*, *Liebigs Ann. Chem.* 551, 1 (1942); *G. Stork, E. E. van Tamelen, L. J. Friedmann & A. W. Burgstahler*, *J. Amer. chem. Soc.* 75, 384 (1953); *G. O. Schenk & R. Wirtz*, *Naturwissenschaften* 40, 581 (1953).
- [9] a) *A. Horeau*, *Tetrahedron Letters* 1961, 506; b) *idem*, *ibid.* 1962, 965; c) *M. Harispe, D. Méa, A. Horeau & J. Jacques*, *Bull. Soc. chim. France* 1963, 472; d) *A. Horeau*, *ibid.* 1964, 2673; e) *idem*, *J. Amer. chem. Soc.* 86, 3171 (1964); f) *J. C. Danilewicz, D. C. F. Garbutt, A. Horeau & W. Klyne*, *J. chem. Soc.* 1964, 2254; g) *A. Horeau & H. B. Kagan*, *Tetrahedron* 20, 2431 (1964); h) *J. P. Guetté & A. Horeau*, *Tetrahedron Letters* 1965, 3049; i) *A. Horeau, J. P. Guetté & R. Weidmann*, *Bull. Soc. chim. France* 1966, 3513; k) *A. Horeau & A. Nouaille*, *Tetrahedron Letters* 1966, 3953; l) *R. Weidmann & A. Horeau*, *Bull. Soc. chim. France* 1967, 117; m) *A. Horeau & A. Nouaille*, *Tetrahedron Letters* 1971, 1939; n) *C. J. W. Brooks & J. D. Gilbert*, *Chem. Commun.* 1973, 194; o) *R. Weidmann & A. Horeau*, *Tetrahedron Letters* 1973, 2979.

- [10] a) *R. K. Raj & P. A. Kurup*, Indian J. Chemistry 5, 86 (1967); b) *R. J. Bochis & M. H. Fisher*, Tetrahedron Letters 1968, 1971.
- [11] *A. K. Barua, P. Chakrabarti, K. G. Das & M. S. B. Nair*, Chemistry & Ind. 1970, 1376.
- [12] *J. Gadamer*, Arch. Pharmaz. 260, 199 (1922).
- [13] *J. D. Connolly & R. McCrindle*, Chemistry & Ind. 1965, 2066.
- [14] a) *F. A. L. Anet*, Tetrahedron Letters 1962, 1219; b) *M. Green & E. A. C. Lucken*, Helv. 45, 1870 (1962); c) *R. R. Fraser*, Canad. J. Chemistry 40, 78 (1962).
- [15] *Y. Kitahara, T. Kato, N. Ototani, A. Inoue & H. Izumi*, J. chem. Soc. C, 1968, 2508.
- [16] *W. I. Awad, S. M. Abdel, R. Omran & M. Sobhy*, J. org. Chemistry 26, 4126 (1961).
- [17] *G. Saucy, H. Els, F. Miksch & A. Fürst*, Helv. 49, 1529 (1966); *A. Marquet & A. Horeau*, Bull. Soc. chim. France 1967, 124.
- [18] Vgl. die Übersicht von *G. Snatzke & F. Snatzke* in [19], S. 109.
- [19] *F. Ciardelli & P. Salvadori* (Herausg.), «Fundamental Aspects and Recent Developments in Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism», Heyden & Son, London 1973.
- [20] *R. E. Ballard, S. F. Mason & G. W. Vane*, Trans. Faraday Soc. 59, 775 (1963).
- [21] Vgl. die Übersicht von *W. Klyne & D. N. Kirk* in [19], S. 89.
- [22] *G. Snatzke, B. Ehrig & H. Klein*, Tetrahedron 25, 5601 (1969).
- [23] Vgl. z.B. *W. L. Jorgensen & L. Salem*, «The Organic Chemist's Book of Orbitals», Academic Press, New York 1973.
- [24] *H. H. Perkampus, I. Sandermann & C. J. Timmons* (Herausg.), «DMS UV-Atlas organischer Verbindungen», Butterworth und Verlag Chemie, London, Weinheim 1966–1971, Spektrum B 11/11.
- [25] *J. A. Schellman*, Accounts chem. Res. 1, 144 (1968).
- [26] *H. R. Dave & M. K. Hargreaves*, Chem. Commun. 1967, 743.
- [27] *P. Crabbé*, «Applications de la Dispersion Rotatoire Optique et du Dichroïsme Circulaire Optique en Chimie Organique» Gauthier-Villard, Paris 1968, S. 558.
- [28] *G. Snatzke & P. C. Ho*, Tetrahedron 27, 3645 (1971).
- [29] *G. Haas, P. B. Hulbert, W. Klyne, V. Prelog & G. Snatzke*, Helv. 54, 491 (1971).
- [30] Vgl. die Übersicht von *G. Snatzke, M. Kajtár & F. Snatzke* in [19], S. 148.
- [31] Vgl. die Übersicht von *W. Klyne & P. M. Scopes* in [19], S. 126.
- [32] *M. Keller & G. Snatzke*, Tetrahedron, im Druck.
- [33] *K. Freudenberg*, Ber. deutsch. chem. Ges. 66, 177 (1933); *W. Klyne* in *E. A. Braude & F. C. Nachod* (Eds.), «Determination of Organic Structures by Physical Methods», Academic Press, New York 1955, p. 73; *J. A. Mills & W. Klyne*, in *W. Klyne* (Ed.), «Progress in Stereochemistry», Vol. 1, p. 177, Butterworths, London 1954.
- [34] *J. H. Brewster*, Tetrahedron 13, 106 (1961).
- [35] *S. Savaschan, I. Kompiš, M. Hesse & H. Schmid*, Helv. 55, 2861 (1972).
- [36] *K. Grob*, Helv. 48, 1362 (1965); *idem, ibid.* 51, 718 (1968).
- [37] *H. Frohofer*, Z. analyt. Chem. 253, 97 (1971).