

189. Isolierung, Konstitution und Synthese der (R)-(-)-Eucominsäure

von Werner Heller und Christoph Tamm

Institut für Organische Chemie der Universität Basel

Herrn Prof. Dr. Kuno Meyer zu seinem 60. Geburtstag gewidmet

(15. V. 74)

Summary. From the bulbs of *Eucomis punctata* L'Hérit. (*Liliaceae*) and of a hitherto undefined species of *Eucomis* a new optically active phenolic carboxylic acid, eucomic acid, was isolated. Structure **1** was assigned on the basis of chemical and spectral evidence. The absolute configuration of eucomic acid was determined by its correlation with piscidic acid ((2*R*, 3*S*)-2-(4'-hydroxybenzyl)-tartaric acid) (**8**). Consequently, eucomic acid is (*R*)-(-)-2-(4'-hydroxybenzyl)-malic acid (**1**). For the stereospecific synthesis, methyl *cis-p*-methoxybenzylidene-succinic acid (**22**) was transformed into the γ -lactone **24** which, by catalytic hydrogenolysis, yielded ($\pm$)-2-(4'-hydroxybenzyl)-malic acid 1-methyl ester (**27**). Resolution with (-)-quinine led to the enantiomeric acids **29** and **30**. The methyl ester of the levorotatory enantiomer **30** was identical with the dimethyl ester **3** of 4'-O-methyl-eucomic acid.

1. Einleitung. – Aus den Zwiebeln der Pflanzengattung *Eucomis* L'Hérit. (*Liliaceae*) sind in den letzten Jahren zahlreiche Stoffe isoliert worden, die neutral sind oder phenolischen Charakter besitzen [1–8]. So wurden β -Sitosterol- β -D-glucosid aus *Eucomis autumnalis* (Mill.) Chitt.¹⁾ [7], die Dibenzo- α -pyrone Autumnarinol und Autumnariniol ebenfalls aus *Eucomis autumnalis* (Mill.) Chitt. [5] aber auch aus *Eucomis punctata* L'Hérit. [6], sowie Derivate des 3-Benzyl- und 3-Benzylidenchroman-4-ons, die auch Homoisoflavanone²⁾ genannt wurden, aus den beiden erwähnten Arten und aus *Eucomis bicolor* Bak. [1–6] [8] erhalten. Aus den ätherlöslichen Anteilen der Zwiebelrohextrakte haben wir nun in den mit KHCO₃-Lösung erhaltenen Auszügen einen neuen krist. Stoff gewonnen, den wir als Eucominsäure bezeichnen [8]. Im folgenden beschreiben wir die Isolierung, die Ermittlung der Strukturformel **1** und die Synthese dieser Säure.

2. Isolierung. – Die Verarbeitung der Pflanzenzwiebeln erfolgte nach früher beschriebenen Verfahren [8] [9]. Zerkleinern im Mixer, vollständiges Extrahieren mit Äthanol/Wasser-Gemischen verschiedener Zusammensetzung, Filtrieren über Celit oder Hyflo-Supercel, Einengen und Ausrühren mit verschiedenen Lösungsmitteln in steigender Polarität, lieferte schliesslich einen Ätherextrakt, aus dem die Carbonsäuren mit 10proz. KHCO₃-Lösung von den neutralen und phenolischen Komponenten abgetrennt und nach Ansäuern mit konz. HCl mit Äther wieder zurückgewonnen werden konnten. Wegen der guten Löslichkeit der Eucominsäure (**1**) in Wasser erwies es sich als vorteilhaft, die Ätherextraktionen mit einer *Kultscher-*

¹⁾ Der in den Publikationen [2] [3] [5] und [8] für *Eucomis autumnalis* angegebene Autor Graeb. ist unrichtig [10].

²⁾ Die Bezeichnung Homoisoflavanon anstelle des ursprünglich verwendeten Namens Homoisoflavan ist korrekter.

Steudel-Apparatur durchzuführen. Auf diese Weise wurde ein Gemisch von Rohsäuren erhalten, aus dem sich **1** durch Lösen in wenig Methanol und anschliessende Zugabe einer mehrfachen Menge Chloroform leicht abtrennen liess. Aus Methanol kristallisierte die Verbindung in farblosen länglichen Prismen vom Smp. 172–174° (Zers.); $[\alpha]_D^{24} = -13^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,08$, Wasser).

3. Struktur. – Aufgrund der Elementaranalyse wurde für die Eucominsäure die Summenformel $C_{12}H_{16}O_7$ (MG. 272) ermittelt. Das Erscheinen des Molekel-Ions im Massenspektrum bei m/e 240 wies auf eine Solvatmolekel Methanol in den Kristallen hin. Die Methoxylbestimmung bestätigte diese Vermutung.

Das UV.-Spektrum von **1** zeigte Maxima bei 222 und 274 nm, die sich in 0,1N Natriumhydroxid-Lösung um etwa 15 nm bathochrom verschoben. Dieses Verhalten ist für Monophenole charakteristisch [11]. Im IR.-Spektrum in KBr (vgl. Fig. 1) traten starke Banden einer grösseren Zahl assoziierter Hydroxylgruppen zwischen 3500 und 3200 cm^{-1} , sowie die für die Carbonsäuren charakteristische breite Bande zwischen 3200 und 2500 cm^{-1} auf. Die entsprechenden Carbonyl-Streckschwingungen erschienen bei 1750 und 1720 cm^{-1} . Die Banden bei 1620, 1600 und 1515 cm^{-1} sind dem aromatischen Ring zuzuordnen. Die Bande bei 840 cm^{-1} spricht für einen Substituenten in *p*-Stellung.

Diese Befunde wurden durch das NMR.-Spektrum von **1** in Aceton- d_6 bestätigt. Bei $\delta = 7,21$ und 6,74 ppm traten die Signale der aromatischen Protonen als $AA'XX'$ -System ($J \approx 9$ Hz) auf. In einem breiten Signal zwischen $\delta = 9,5$ und 4,5 ppm erschienen alle die mit D_2O austauschbaren Protonen. Diese Art von Signalen lässt sich immer dann beobachten, wenn die betreffenden Protonen ausgeprägte Austauschigenschaften besitzen, was bei Carbonsäuren üblicherweise zutrifft. Ein Singulett bei $\delta = 3,36$ ppm (3H) entspricht der Solvatmolekel Methanol, die Signalgruppe zwischen $\delta = 3,1$ und 2,5 ppm den Methylenprotonen an C(3) und C(α). Wie gezeigt werden konnte, gehört das Singulett bei $\delta = 2,95$ ppm zur benzyli-

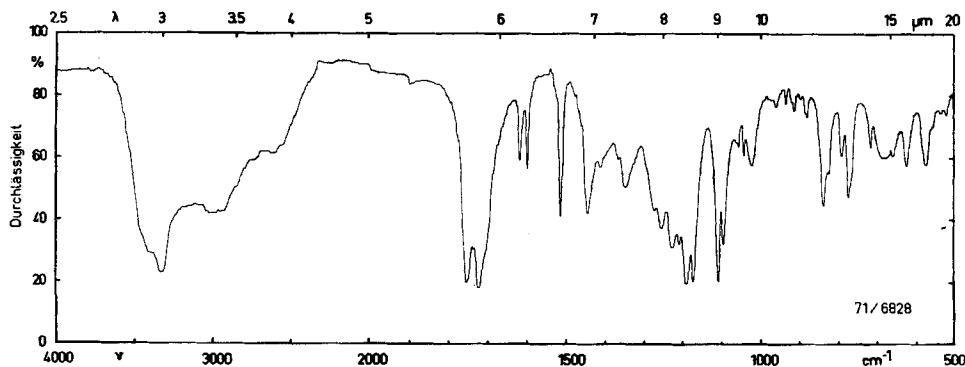


Fig. 1. IR.-Spektrum von Eucominsäure (**1**) in KBr

Methylengruppe, das AB -System bei $\delta = 3,00$ und 2,64 ppm ($J_{gem} = -16$ Hz) zu derjenigen in α -Stellung zur 4-Carboxylgruppe.

Aus dem Basissignal im Massenspektrum von **1** ging hervor, dass die eine der Methylengruppen Substituent des aus den bisherigen Daten abgeleiteten Aromaten

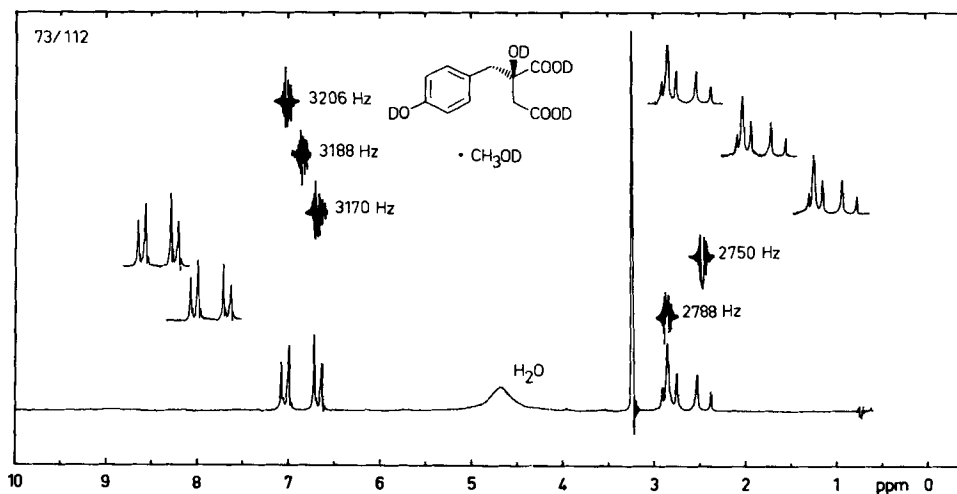


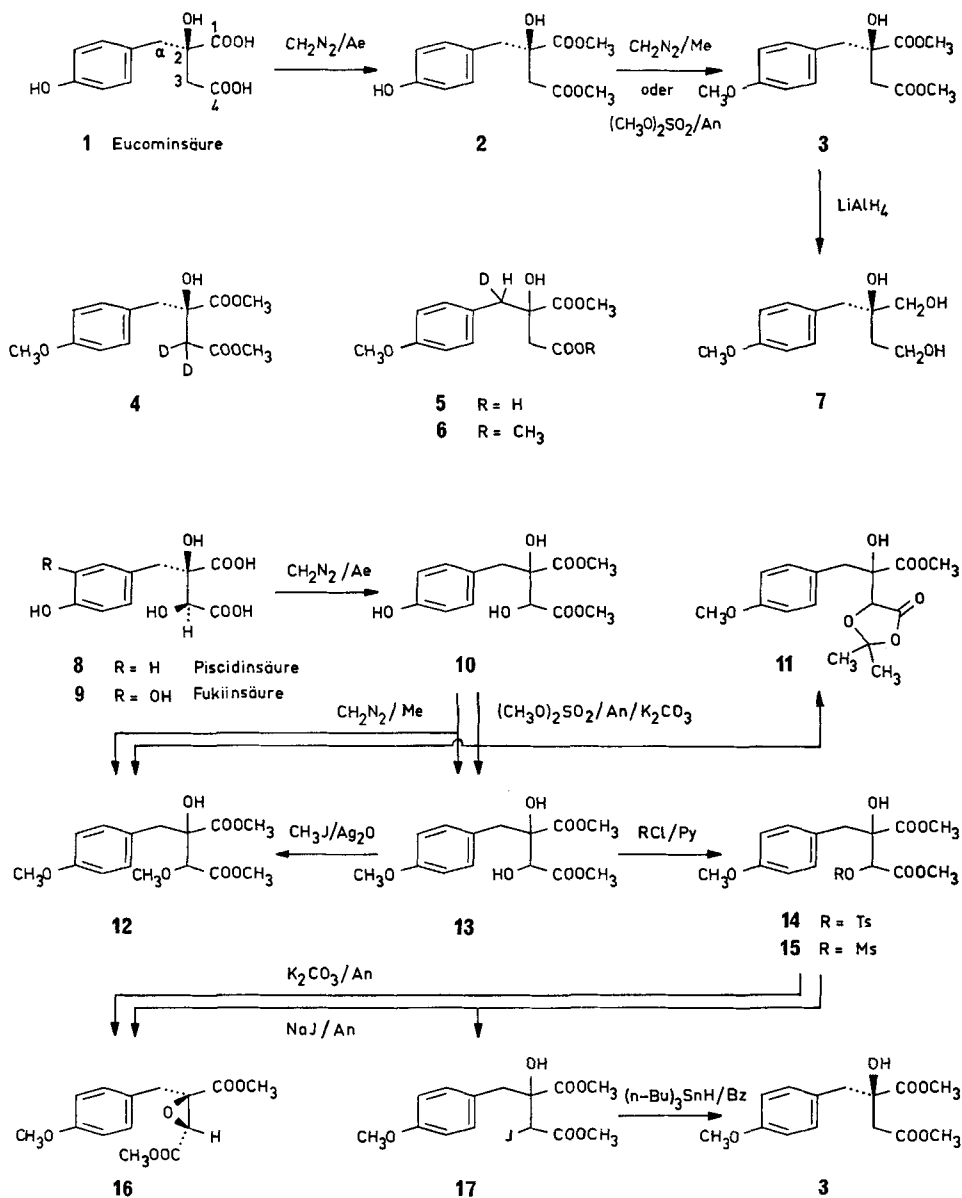
Fig. 2. 100-MHz-NMR.-Spektrum von Eucominsäure (1) in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}/\text{D}_2\text{O}$ mit Spin-Spin-Entkopplungen

sein muss. Die Masse von m/e 107 war nur mit einem Hydroxytropylium-Fragment vereinbar.

Behandlung der Eucominsäure (1) mit CH_2N_2 in Äther ergab den Dimethylester 2, dessen IR.-Spektrum (CHCl_3) keine Banden für Säureprotonen mehr aufwies. Im NMR.-Spektrum (CDCl_3) erschienen zwei Methoxyl-Signale bei $\delta = 3,72$ und $3,67$ ppm. Durch überschüssiges CH_2N_2 in Methanol, wie auch durch Umsetzung mit Dimethylsulfat und K_2CO_3 in Aceton, wurde auch die phenolische Hydroxylgruppe unter Bildung des 4'-O-Methyl-eucominsäure-dimethylesters (3) methyliert. Im IR.-Spektrum (CCl_4) war im Vergleich zu 2 die Hydroxylbande bei 3500 cm^{-1} stark abgeschwächt. Dafür war bei 2840 cm^{-1} eine für Methyläther charakteristische starke Schwingung sichtbar. Die Reduktion von 3 mit LiAlH_4 in Äther lieferte krist. 2-(4'-methoxybenzyl)-butan-1,2,4-triol (7), dessen Struktur aus dem NMR.-Spektrum in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ eindeutig abzuleiten war. Die Protonen der beiden primären, aus den Methoxycarbonylgruppen hervorgegangenen Hydroxylgruppen erschienen als Triplette bei $\delta = 4,58$ ppm ($J = 6$ Hz) für die Hydroxylgruppe an C(1) und $\delta = 4,40$ ppm ($J = 5$ Hz) für die Hydroxylgruppe an C(4). Die tertiäre 2-Hydroxylgruppe trat als Singulett bei $4,12$ ppm auf. Die beiden Protonen an C(1) zeigten ein Dublett bei $\delta = 3,17$ ppm ($J = 6$ Hz), das nach Austausch des benachbarten Protons mit D_2O in ein Singulett überging, diejenigen an C(4) ein doppeltes Triplet bei $\delta = 3,58$ ppm ($J_1 = 5$ Hz, $J_2 = 7$ Hz), aus dem nach Austausch mit D_2O ein Triplet entstand. Die verbleibende Kopplung wurde durch die beiden Protonen an C(3) verursacht, die ihrerseits als Triplet mit $J = 7$ Hz bei $\delta = 1,52$ ppm zu beobachten waren.

Eine erste Zuordnung der NMR.-Signale für die Methylenprotonen an C(3) und C(α) von Eucominsäure (1) und ihren Derivaten gelang mit Hilfe der Spin-Spin-Entkopplung in ähnlicher Weise, wie sie zur Ermittlung eines analogen Strukturelements von 5,7-Di-O-methyl-eucomol angewendet worden war [1]. Im NMR.-Spektrum von 1 in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ und etwas D_2O (zum Austauschen von Hydroxyl- und

Formelschema 1



Carboxyl-Protonen) (vgl. Fig. 2) erschien das *AB*-System bei $\delta = 2,70$ und $2,38$ ppm ($J_{gem} = -16$ Hz), und das nun etwas verbreiterte Singulett bei $\delta = 2,80$ ppm, wodurch dieses recht genau zwischen die beiden Signale des *A*-Teils zu liegen kam. Das Einstrahlen mit 2788 Hz ($\delta = 2,80$ ppm) (vgl. Fig. 2) wie auch mit 2783 Hz (-5 Hz) und 2793 Hz ($+5$ Hz) führte zu einer deutlichen und reproduzierbaren Ver-

änderung der Intensitätsverhältnisse im $AA'XX'$ -System der aromatischen Protonen bei $\delta = 7,00$ und $6,67$ ppm ($J \approx 9$ Hz). Derselbe Versuch mit 2750 Hz im Bereich des B -Teils ergab keine Veränderung dieser Art, was zur Annahme berechtigt, dass das Singulett den Protonen an C(α), das AB -System denjenigen an C(3) entspricht. Umgekehrt konnte leider durch Einstrahlen im Bereich der aromatischen Protonen mit 3170, 3188 oder 3206 Hz keinerlei Beeinflussung der Methylensignale beobachtet werden.

Mit Hilfe der 100-MHz-NMR.-Spektren spezifisch deuterierter Eucominsäure-Derivate in $(CD_3)_2SO$ gelang schliesslich eine eindeutige Zuordnung. Der undeuterte 4'-O-Methyl-eucominsäure-dimethylester (**3**) (vgl. Fig. 3) zeigte zwei deutlich unterschiedliche AB -Signale, das eine, bisher als Singulett aufgetreten, bei $\delta = 2,94$ und $2,85$ ppm ($J_{gem} = -13,5$ Hz), das zweite bei $\delta = 2,84$ und $2,52$ ppm ($J_{gem} = -15,5$ Hz). Durch Behandeln von **3** mit einer katalytischen Menge Natriummethoxid in Methanol- d_1 liess sich in einer quantitativen Reaktion der $[3-^2H_2]$ -4'-O-Methyl-eucominsäure-dimethylester (**4**) gewinnen [12]. Nach dem Massenspektrum waren bei dieser Reaktion nur die Protonen an C(3) durch Deuterium ersetzt worden, da das Methoxy-

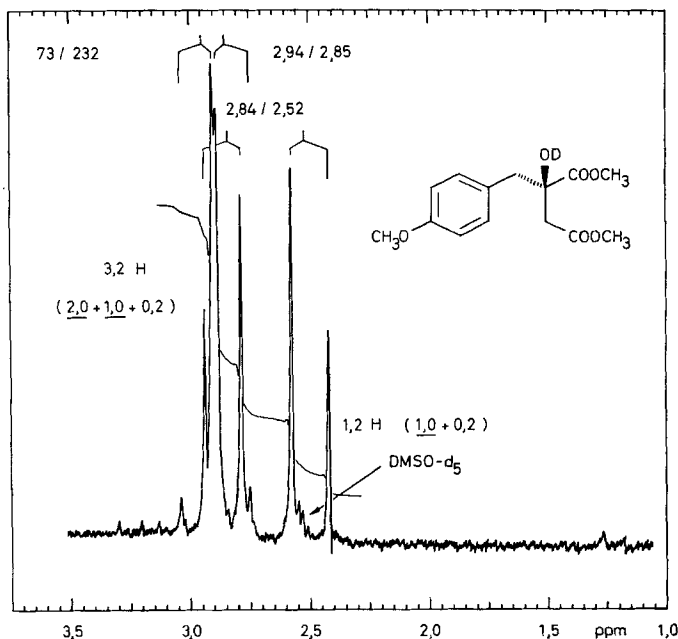


Fig. 3. 100-MHz-NMR.-Spektrum von 4'-O-Methyl-eucominsäure-dimethylester (**3**) in $(CD_3)_2SO/D_2O$ (Ausschnitt)

tropylum-Fragment (Basisspitze) die Masse m/e 121 aufwies, während das Molekel-Ion bei m/e 284 einer zweifachen Deuterierung entsprach. Im NMR.-Spektrum von **4** (vgl. Fig. 4) fehlte demnach wie erwartet das eine AB -Signal bei $\delta = 2,84$ und $2,52$ ppm.

Über das auf synthetischem Weg erhaltene ($\pm$)-3-Hydroxy-3-methoxycarbonyl-4-(4'-methoxyphenyl)-4-butanolid (**24**) (s. unten) konnte auch an C(α) Deuterium eingeführt werden. Die katalytische Deuteriogenolyse von **24** mit 10proz. Pd/C in

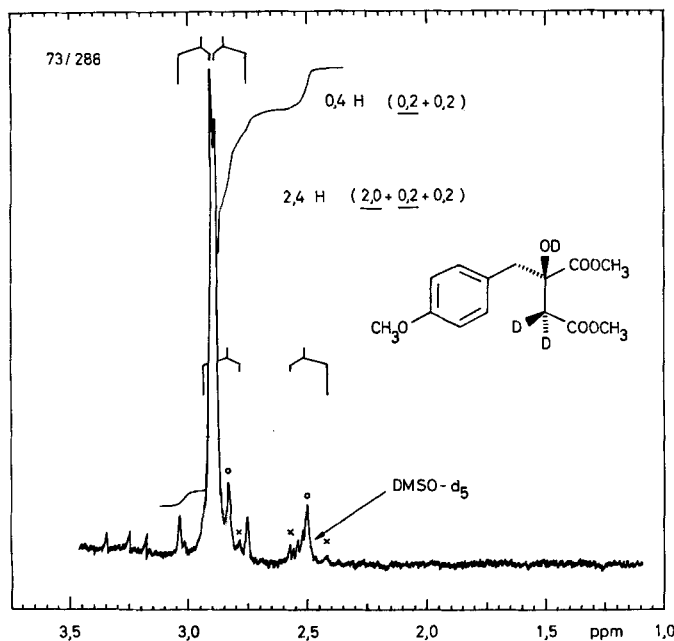
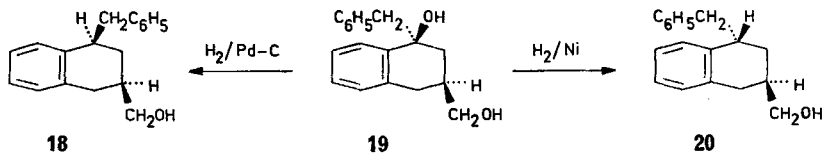


Fig. 4. 100-MHz-NMR.-Spektrum von $[3\text{-}^2\text{H}_2]\text{-4'-O-Methyl-eucominsäure-dimethylester (4)}$ in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}/\text{D}_2\text{O}$ (Ausschnitt)

Methanol- d_1 lieferte in glatter Reaktion $(\pm)\text{-}[\alpha\text{-}^2\text{H}_1]\text{-2-(4'-Methoxybenzyl)-äpfelsäure-1-methylester (5)}$ [12], die mit CH_2N_2 in Äther den *rac.*-Dimethylester **6** ergab. Der massenspektrometrisch ermittelte Deuterierungsgrad der Verbindungen **5** und **6** betrug bloss 50%, da das durch Elektrolyse aus D_2O erhaltene Deuterium-Gas nicht isotopenrein war. Dementsprechend waren zwei Spitzen von ungefähr gleicher Intensität sowohl bei m/e 282 und 283, wie auch bei m/e 121 und 122 zu beobachten. Ebenso trat im NMR.-Spektrum (vgl. Fig. 5) noch ein bedeutendes *AB*-Signal bei $\delta = 2,89$ und $2,84$ ppm mit einem Integral für 1 Proton auf, und ein zusätzliches breites Singulett bei $\delta = 2,84$ ppm, etwa 0,5 Proton entsprechend. Offensichtlich verlief die Hydrogenolyse stereoselektiv, wobei nur das im NMR.-Spektrum bei tieferem Feld erscheinende Proton durch Deuterium ersetzt wurde. *R. M. Roberts et al.* [13] hatten bei verwandten Verbindungen ein ähnliches Verhalten beobachtet. Ausgehend von **19** war bei Verwendung von Pd/C unter vollständiger Inversion **18** entstanden, während sich mit *Raney*-Nickel ausschliesslich unter Retention **20** gebildet hatte.



4. Absolute Konfiguration. – Nachdem kürzlich *Yoshihara et al.* [14] die absolute Konfiguration der Piscidinsäure (**8**) und der Fukiinsäure (**9**) bestimmt

hatten – sie weisen beide (2*R*,3*S*)-Konfiguration auf – lag es nahe, die Eucominsäure (**1**) mit der Piscidinsäure (**8**) zu verknüpfen. Es zeigte sich schliesslich, dass die Eucominsäure an C(2) dieselbe Chiralität besitzt.

Piscidinsäure (**8**) ((2*R*,3*S*)-2-(4'-Hydroxybenzyl)-weinsäure) ist schon aus mehreren Pflanzenfamilien isoliert worden [9] [15] [16]. Am ergiebigsten hatte sich die Wurzelrinde von *Piscidia Erythrina* L. (*Papilionaceae*) erwiesen [16c], aus der sie auch erstmals von Freer & Clover [15] gewonnen worden war. Mit Hilfe der üblichen Extraktionsverfahren konnten wir aus 1 kg der trockenen Droge «*Cortex Piscidiae Erythrinae*» etwa 50 g der rohen Säure isolieren. Mehrmaliges Umkristallisieren aus Äthanol/Chloroform lieferte farblose Kristalle vom Smp. 182–184° (Lit. [14b]: 183–184°); $[\alpha]_D^{24} = +44^\circ \pm 2^\circ$ (Wasser). Die Elementaranalyse entsprach, analog zur Beobachtung bei der Eucominsäure (**1**), nicht der erwarteten Summenformel $C_{11}H_{12}O_7$.

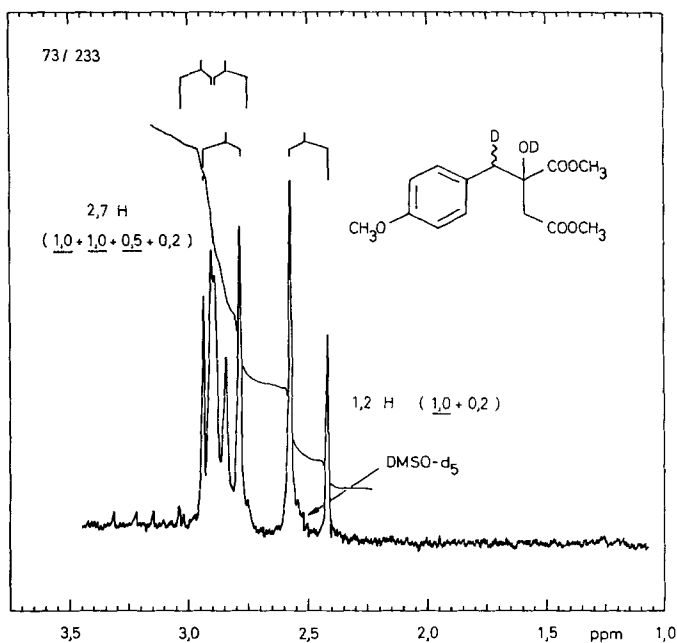


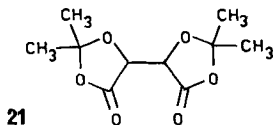
Fig. 5. 100-MHz-NMR.-Spektrum von $[3\text{-}^2\text{H}_2]$ -4'-O-Methyl-eucominsäure-dimethylester (**4**) in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}/\text{D}_2\text{O}$ (Ausschnitt)

Das NMR.-Spektrum in $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ zeigte dann, dass die kristalline Verbindung eine halbe Solvatmolekel Äthanol enthält, indem bei $\delta = 3,48$ ppm ein Quartett für 1 Proton und bei $\delta = 1,06$ ppm ein Triplet für 1,5 Protonen erschienen. Eine Äthoxyl-Bestimmung bestätigte diesen Befund.

Für die beabsichtigte Verknüpfung schien es am einfachsten, die 3-Hydroxygruppe der Piscidinsäure (**8**) durch Wasserstoff zu ersetzen, in einer Weise, welche das Chiralitätszentrum C(2) nicht tangiert. Zu diesem Zwecke wurde **8** mit CH_2N_2 in Äther zunächst in den Dimethylester **10** übergeführt [15b]. In Gegenwart von Methanol liess sich wie bei der Eucominsäure (**1**) die phenolische HO-Gruppe unter

Bildung von **13** methylieren, wobei in geringer Menge auch 3,4'-Di-O-methyl-piscidin-säure-dimethylester (**12**) entstand. Bei Verwendung von Dimethylsulfat und Kaliumcarbonat in siedendem Aceton entstanden neben **13** je nach Reaktionsdauer in unterschiedlicher Menge 3,4'-Di-O-methyl-piscidinsäure-dimethylester (**12**) und 2-(2',2'-Dimethyl-5'-oxo-1',3'-dioxolan-4'-yl)-2-hydroxy-3-(4"-methoxyphenyl)-propionsäure-methylester (**11**). Die Methylätherbildung von α -Hydroxycarbonsäuren ist allgemein bekannt. *Bridge et al.* [15b] hatten den Dimethyläther **12** mit CH_3J und Natriumäthoxid in Äthanol hergestellt. Dies gelang uns auch unter milderen Bedingungen mit CH_3J und Silberoxid.

Die Bildung des Dioxolons **11** ist leicht verständlich. Man kann annehmen, dass die Hydroxylgruppe an C(3) von **10** resp. **13** mit Aceton zunächst ein Halbacetal bildet, das sich mit der 4-Methoxycarbonylgruppe unter Freisetzung von 1 Mol Methanol zu einem Ring schliesst. Der Versuch, die Reaktion in Abwesenheit eines Alkylierungsmittels durchzuführen, verlief vorerst erfolglos und ergab ausschliesslich sehr polare Folgeprodukte. Vermutlich waren noch Spuren von Wasser vorhanden, was unter den basischen Reaktionsbedingungen zu einer Hydrolyse der Methylester führte. Offenbar besitzt das Alkylierungsmittel auch die Aufgabe, restliche Feuchtigkeit aus der Reaktion zu entfernen. Dies konnte durch Verwendung von Benzylbromid gezeigt werden. Neben geringen Mengen an Benzylierungsprodukten entstanden aus 4'-O-Methyl-piscidinsäure-dimethylester (**13**) in beträchtlicher Menge das Dioxolon **11** sowie Benzylalkohol. Die besten Resultate, ohne die Bildung von Nebenprodukten, wurden schliesslich mit Molekularsieb von 3 Å Porenweite erreicht, wie es zum Trocknen von Aceton verwendet wird. Derartige Dioxolone lassen sich nach *Dermer & George* [17] auch aus den freien Säuren mit Aceton und Aceton-dimethylacetal in Gegenwart von BF_3 herstellen. Ausgehend von Weinsäure erhielten sie in guter Ausbeute das 2,2,2',2'-Tetramethyl-5,5'-bis-1,3-dioxolan-4-on (**21**).



Mit Toluolsulfonyl- beziehungsweise Methansulfonyl-chlorid in Pyridin entstanden aus 4'-O-Methyl-piscidinsäure-dimethylester (**13**) in quantitativer Ausbeute die Derivate **14** resp. **15**. Ihre IR.-Spektren (KBr) zeigten bei 1385 cm^{-1} die charakteristische Bande für Sulfonsäureester. In den NMR.-Spektren (CDCl_3) erschienen die Signale der Methinprotonen an C(3) bei $\delta = 5,44$ resp. $\delta = 5,25$ ppm; sie sind gegenüber dem Edukt **13** um etwa 1,7 ppm nach tieferem Feld verschoben. Nach Behandlung der Sulfonsäureester **14** resp. **15** mit 10proz. Natriumjodid-Lösung in Aceton im Bombenrohr [18], gelang es nicht, das gewünschte Jodid **17** aus dem komplexen Reaktionsgemisch rein zu isolieren, obwohl es dünnschichtchromatographisch eindeutig nachweisbar war. Es wies auf Kieselgel mit Benzol/Essigsäure-äthylester 8:2 als Fließmittel einen im Vergleich zu den beiden Edukten **14** resp. **15** um etwa 0,2 grösseren R_f -Wert auf. Ausserdem löschte es die Fluoreszenz des Schichtindikators intensiv und färbte mit J_2 -Dämpfen stark an, zuerst deutlich nur am Rand des Flecks. Diese beiden Eigenschaften sind bei Jodverbindungen oft zu beobachten. Beim Besprühen der entwickelten Platten mit einer ammoniakalischen Silbernitrat-

Lösung bildete sich am Ort der erwähnten Substanz ein gelber Fleck von Silberjodid, der beim Stehenlassen am Tageslicht seine Farbe behielt, während sich der übrige Teil der Platte schwärzte.

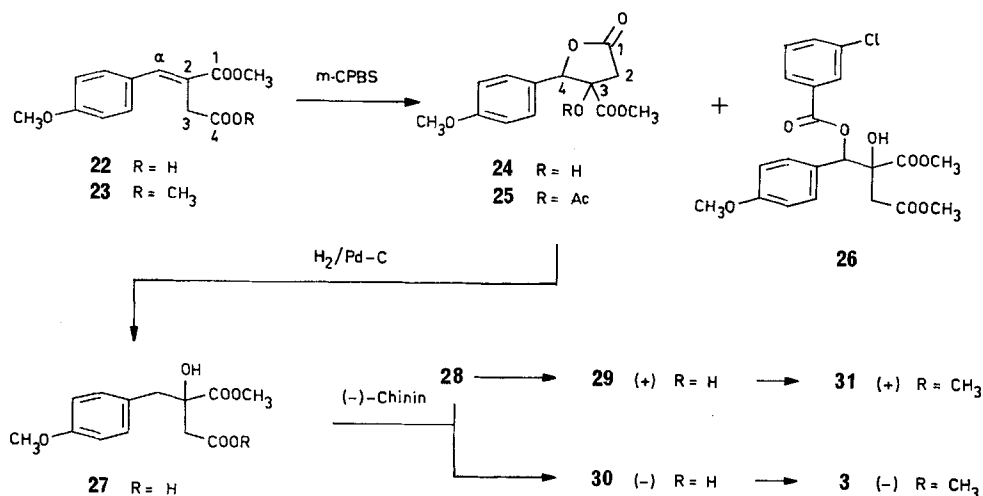
Das unser gesuchte Jodid **17** enthaltende Reaktionsgemisch wurde direkt mit $(n\text{-Bu})_3\text{SnH}$ in Benzol behandelt. Durch reduktiven Austausch des Jods gegen Wasserstoff entstand ein Jod-freies, wesentlich polareres Produkt, das aus Benzol/Hexan in reinen farblosen Kristallen vom Smp. $54\text{--}55^\circ$ und $[\alpha]_D^{24} = -29^\circ \pm 2^\circ$ (Chloroform) gewonnen werden konnte. Nach Misch-Schmelzpunkt, opt. Drehwert, den IR., UV., NMR.- und Massen-Spektren, war es mit 4'-O-Methyl-eucominsäure-dimethylester (**3**) identisch. Daraus folgt für die Eucominsäure (**1**) die schon bei der Piscidinsäure (**8**) und der Fukiinsäure (**9**) an C(2) beobachtete (*R*)-Konfiguration.

Bei den Versuchen, das Jodid **17** chromatographisch zu reinigen, konnte in geringer Ausbeute der Glycidester **16** als blassgelbes Öl erhalten werden. In seinem IR.-Spektrum (CCl_4) fehlte insbesondere eine Bande im Bereich der Hydroxyl-Schwingungen. Das NMR.-Spektrum (CDCl_3) zeigte ein *AB*-System bei $\delta = 3,33$ und $3,16$ ppm ($J_{\text{gem}} = -15$ Hz) für die benzyliischen Protonen an C(α), sowie nahe bei den Signalen der drei Methoxygruppen bei $\delta = 3,88$ ppm ein Singulett für das Methinproton an C(3). Ausserdem erschien das Molekel-Ion im Massenspektrum bei m/e 280. Die Stereochemie dieser Verbindung an C(3) stand vorerst nicht eindeutig fest, da der Ringschluss sowohl ausgehend von den jeweils verwendeten Sulfonsäureestern **14** resp. **15** wie auch aus dem intermediär gebildeten Jodid **17** entstanden sein konnte. Dasselbe Produkt konnte schliesslich aus **14** mit Kaliumcarbonat in Aceton allein in quantitativer Ausbeute erhalten werden. Damit war gezeigt, dass **16** an C(3) die (*R*)-Konfiguration aufweist.

5. Synthese von *S*-(+)- und *R*-(-)-2-(4'-Methoxybenzyl)-äpfelsäure-dimethylester (31**) resp. (**3**).** – Die einfachste Methode zum Aufbau des Kohlenstoffgerüsts von Eucominsäure (**1**) stellte die Verknüpfung zwischen C(2) und C(α) mittels einer *Stobbe*-Kondensation von Anisaldehyd und Bernsteinsäure-dimethylester dar. *El-Abbady* & *El-Assal* [19] hatten gezeigt, dass dabei hauptsächlich der *cis-p*-Methoxybenzyliden-bernsteinsäure-methylester (**22**) entsteht. Für die Einführung von Sauerstoff an die Doppelbindung wurde erst der Dimethylester **23** verwendet. Die Umsetzung mit *m*-Chlor-peroxybenzoesäure in Benzol [20] lieferte ein Gemisch der beiden Produkte **24** und **26**. Nach chromatographischer Reinigung wurde **26** aus CCl_4 /Hexan in farblosen Nadeln erhalten. Merkwürdigerweise ergab die Elementaranalyse von **26** keine befriedigenden Werte, obwohl alle spektralen Daten eindeutig für die hier vorgeschlagene Struktur sprechen. Das IR.-Spektrum (CCl_4) zeigte bei 3500 cm^{-1} eine Bande für die tertiäre Hydroxylgruppe an C(2) und eine breite Carbonylbande (für mehrere Esterfunktionen) bei 1740 cm^{-1} . Die Banden der aromatischen Gerüstschwingungen zwischen 1600 und 1500 cm^{-1} traten ebenfalls verbreitert oder auch verdoppelt auf und können nur von einem weiteren aromatischen System in der Molekel herrühren. Im NMR.-Spektrum (CDCl_3) erschienen zwischen $\delta = 7,0$ und $8,0$ ppm (8H) die übereinandergelagerten Signalgruppen der beiden Aromaten, bei $\delta = 5,79$ ppm das Singulett für das Methinproton an C(α). Ausserdem traten im Massenspektrum (15 eV Ionisierungsenergie) die für chlorhaltige Verbindungen charakteristischen Doppelspitzen auf, für das Molekel-Ion bei m/e 436/438 sowie

insbesondere die Basisspitze bei m/e 275/277, deren Fragment durch einen für aromatische Verbindungen charakteristischen Typ- A_4 -Zerfall des Molekül-Ions zustande kommt.

Formelschema 2



Das Lacton **24** wurde ausgehend von **23** jeweils erst nach längeren Reaktionszeiten in nennenswerter Menge beobachtet. Es liess sich jedoch auf demselben Weg direkt aus dem Halbester **22** in guter Ausbeute herstellen, wobei es sich ohne besondere Vorreinigung aus dem Neutralteil des Reaktionsgemisches in krist. Form abtrennen liess. Das IR.-Spektrum von **24** (KBr) zeigte die für Fünfringlactone charakteristische Carbonylbande bei 1780 cm^{-1} , wie auch eine scharfe Hydroxylbande für die tertiäre Hydroxylgruppe an C(3) bei 3740 cm^{-1} . Im NMR.-Spektrum (CD_3)₂SO erschienen zwei Methoxysignale bei $\delta = 3,81$ und $3,79$ ppm, sowie bei $\delta = 5,75$ ppm ein Singulett für das Methinproton an C(4). Mit Acetanhydrid in Pyridin liess sich unter milden Bedingungen das 3-O-Acetyl-Derivat **25** herstellen, welches im IR.-Spektrum (KBr) keine Hydroxylbande mehr aufwies, jedoch bei 1240 cm^{-1} eine solche für die Acetatgruppe. Das entsprechende Signal im NMR.-Spektrum der Verbindung (CDCl_3) erschien bei $\delta = 1,88$ ppm als Singulett (3H).

Bisher noch nicht geklärt ist die relative Konfiguration von C(2) und C(α) in den Verbindungen **24** und **26**. Es muss zwar angenommen werden, dass die Peroxysäure in einem ersten Schritt aus **22** bzw. **23** einen Glycidester bildet, dessen Oxiranring darauf durch nucleophilen Angriff von *m*-Chlorbenzoesäure oder intramolekular durch die 4-Carboxylgruppe zu den entsprechenden *threo*-Produkten geöffnet wird. House & Larson [21] hatten aber zeigen können, dass Verbindungen der Struktur **22** und **23** unter dem Einfluss von Säure einer *cis-trans*-Isomerisierung unterworfen sind. Dadurch ist die Stereochemie der Produkte ungewiss, doch ist dies für die weitere Synthese nicht von Bedeutung.

Die katalytische Hydrogenolyse des Lactons **24** mit 10% Pd/Kohle in Äthanol lieferte quantitativ ($\pm$)-2-(4'-Methoxybenzyl)-äpfelsäure-1-methylester (**27**) [22]. Diese konnte mit Hilfe von natürlichem (–)-Chinin in die beiden Antipoden **29** und

30 gespalten werden. Eine erste Kristallisation äquimolarer Mengen an Säure und Base aus Aceton ergab ein Produkt von etwa 50proz. optischer Reinheit. Die fraktionierte Kristallisation der freigesetzten Säure aus Benzol/Hexan ermöglichte eine weitere Anreicherung der Enantiomeren bis zu etwa 85%. Es gelang auf diese Weise jedoch nicht, Präparate mit grösserer optischer Reinheit herzustellen, da sich Enantiomere und Racemat bei diesem Anteilverhältnis offensichtlich als eutektische Gemische verhielten. Durch wiederholtes Umkristallisieren aus Aceton des Salzes der (+)-Säure **29** mit (–)-Chinin war eine vollständige Reinigung dieses einen Enantiomeren möglich. Seine physikalischen Daten unterscheiden sich von denen der angereicherten Präparate jedoch nur im optischen Drehwert ($[\alpha]_D^{24} = +32^\circ \pm 2^\circ$, Chloroform). Die Verschiedenheit im Kristallisationsverhalten von Racemat und Enantiomeren machte sich in den Festkörper-IR.-Spektren in KBr deutlich bemerkbar. Die optischen Antipoden **29** und **30** zeigten identische Spektren mit je zwei Carbonylschwingungen bei 1730 und 1710 cm^{-1} , das Racemat **27** hingegen nur eine einzige bei 1735 cm^{-1} . Methylierung der optisch angereicherten Halbester **29** resp. **30** mit CH_3N_2 in Äther führte schliesslich zu den entsprechenden Dimethylestern **31** resp. **3**. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Benzol/Hexan waren sie optisch rein und besaßen wie erwartet einen Schmelzpunkt von 54–55°. Die negativ drehende Verbindung war mit natürlichem 4'-O-Methyl-eucominsäure-dimethylester (**3**) in allen physikalischen und chemischen Eigenschaften identisch. Damit ist die stereospezifische Synthese eines leicht zugänglichen Derivats der Eucominsäure (**1**) gelungen.

Dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (Projekte Nr. 2.460.71 und 2.675.72) danken wir für die finanzielle Unterstützung. Ebenso danken wir der Sandoz A.G., Basel, für die Überlassung eines Deuterium-Generators, sowie Herrn Dr. T. Yoshihara, Universität Sapporo, Japan, für Proben von Piscidinsäure-dimethylester und 4'-O-Methylpiscidinsäure-dimethylester aus *Narcissus poeticus* L. Herrn Prof. Dr. G. Smatzke, Ruhr-Universität Bochum, danken wir für die Aufnahme und Interpretation der CD.-Spektren.

Anmerkung bei der Korrektur. – Inzwischen ist es uns gelungen, die Eucominsäure auch mit natürlicher 2-Benzyl-äpfelsäure zu verknüpfen, für die kürzlich durch asymmetrische Synthese ebenfalls die (*R*)-Konfiguration festgelegt werden konnte [23]. Der Eucominsäure-dimethylester wurde dazu in das 4'-O-Toluolsulfonyl-Derivat übergeführt, aus dem durch hydrogenolytische Spaltung mit H_2/Ni der (–)-2-Benzyl-äpfelsäure-dimethylester erhalten wurde. Damit ist Eucominsäure und mit ihr eine ganze Reihe von Verbindungen, deren absolute Konfiguration bisher erst aufgrund physikalischer Eigenschaften ermittelt worden war, auf chemischem Weg mit Citramalsäure verknüpft.

Ausserdem berichten Harris & al. [24] soeben über die Isolierung und Struktur der 2-(4-Hydroxybenzyl)-äpfelsäure aus *Petalostemon gattingeri* (Heller) Heller (*Leguminosae*). Sie stellten ebenfalls den 2-(4-Methoxybenzyl)-äpfelsäure-dimethylester synthetisch her, beschreiben aber nur *rac.* Präparate.

Experimenteller Teil

1. *Allgemeines.* Die Schmelzpunkte wurden auf dem Kofler-Block bestimmt und sind korrigiert. – Substanzproben für Mikroanalysen, optische Drehungen und Spektren wurden mindestens 2 Std. bei 0,02 Torr und 25° getrocknet. – Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Labor des Instituts für Organische Chemie (Herr E. Thommen) ausgeführt.

Die IR-, UV- und 60-MHz-NMR.-Spektren wurden im Spektrollabor desselben Instituts (Herren K. Aegerter, P. Radimerski und E. Sendi) aufgenommen, die IR.-Spektren mit einem Perkin-Elmer-Gitterspektrometer, Modell 125, die UV.-Spektren auf einem Beckman-D. K. 2-Spektrophotometer, und die 60-MHz-NMR.-Spektren mit einem Varian-A60-Spektrometer. Die 100-MHz-NMR.-Spektren wurden mit einem Varian-HA-100D-Spektrometer im Spektrollabor des Instituts für Physikalische Chemie (Herren Dr. H. P. Huber, W. Bär, E. Wullschlegler und R. Wiessler) aufgenommen. Die Messungen der Massenspektren wurden im Spektrollabor des Instituts für Physikalische Chemie (Herr A. Raas) mit Geräten vom Typ Hitachi-Perkin-Elmer, Modell RMU 7, sowie AEI-MS 30 aufgenommen. – Zur Bestimmung der optischen Drehungen wurde ein Perkin-Elmer-Polarimeter, Modell 141, verwendet.

Zur Säulenchromatographie nach der Durchlaufmethode diente «Kieselgel 0,05–0,20 mm» (70–325 mesh ASTM) der Fa. E. Merck A.G., Darmstadt, sowie «Aluminiumoxid-WOELM, neutral», Aktivitätsstufe III, der Fa. Woelm, Eschwege. Für die präparative Schichtchromatographie (PDC.) benutzten wir «Kieselgel PF₂₅₄», für die Dünnschichtchromatographie (DC.) «Kieselgel G nach Stahl» unter Zusatz von Zinksilicat, Fertigplatten «Kieselgel 60 F 254» sowie Alufolien «Aluminiumoxid F 254, neutral», (Typ E), (alle Fa. E. Merck A.G., Darmstadt). – Zur Sichtbarmachung der Substanzen auf PDC. wurde UV.-Licht, auf DC. UV.-Licht, Jod oder spezifische Sprühreagenzien verwendet. Die Elution der PDC.-Zonen erfolgte, sofern nicht anders vermerkt, mit Methylenchlorid/Aceton 8:2.

Zur Trocknung von Substanzlösungen diente geglühtes Natriumsulfat; Eindampfen erfolgte, sofern nicht anders vermerkt, am Rotationsverdampfer bei einer Badtemperatur von 60°.

Die Zwiebeln von *Eucomis punctata* L'Hérit. wurden unter dem Namen *Eucomis comosa* von der Fa. C. G. Van Tubergen, Haarlem (Holland), die Droge «*Cortex Piscidia Erythrinae*» von der Fa. Siegfried A.G., Zofingen, bezogen.

2. Isolierung der Eucominsäure (1), (R)-(-)-2-(4'-Hydroxybenzyl)-äpfelsäure. 1 kg der durch Waschen mit Äther von ihrer Wachsschicht befreiten Zwiebelblätter sowie die Zwiebelböden von *Eucomis punctata* L'Hérit. wurden in Äthanol im Bechermixer zerkleinert, mit vier 2-l-Portionen leicht salzsaurer Gemische von Äthanol/Wasser 95:5 bis 8:2 extrahiert, der Rohextrakt über Hyflo-Supercel filtriert, im Vakuum auf ca. 1 l eingengt, im Kutscher-Steucl-Apparat mit Äther erschöpfend ausgezogen, die sauren Anteile daraus mit wenig 10proz. wässrigem KHCO₃ von den Neutralteilen abgetrennt und nach Ansäuern mit konz. HCl die organischen Säuren durch kontinuierliche Extraktion mit Äther zurückgewonnen. Auf diese Weise wurde etwa 1 g Rohsäure erhalten, die durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Methanol/Chloroform und Methanol 300 mg reine Eucominsäure (1) in länglichen Prismen von Smp. 172–174° (Zers.) lieferte; $[\alpha]_D^{25} = -13^\circ \pm 2^\circ$ (*c* = 1,08, Wasser). – UV. (Wasser): Max. bei 222,5 (3,86); 273,5 (3,05); 279 (2,99) nm (log *ε*). (0,1 N NaOH): Max. bei 206,5 (4,00); 273,5 (4,02) und 290,5 (3,32) nm (log *ε*). – IR. (KBr; vgl. Fig. 1): u.a. Banden bei 3400, 3330 (breit, OH assoz.); 3500–2500 (breit, COOH); 1750, 1720 (C=O); 1620, 1600, 1515 (arom.); 1445; 1345; 1191; 1175; 1110; 1095; 840 (arom.) und 775 cm⁻¹. – 100-MHz-NMR. (Aceton-d₆): u.a. Signale bei 4,5–9,5 (sehr breit, ca. 5 H div. OH); 7,12 und 6,74 (AA'XX'-System, 4 H Aromat, *J* ≈ 9 Hz); 3,36 (s, 3 H Methanol); 2,95 (s, 2 H C(α)); 2,64 und 3,00 (AB-System, 2 H C(3), *J*_{gem} = –16 Hz) ppm. 100-MHz-NMR. (CD₃)₂SO/D₂O; vgl. Fig. 2): u.a. Signale bei 6,68 und 7,04 (AA'XX'-System, 4 H Aromat, *J* ≈ 9 Hz); 3,25 (s, 3 H Methanol); 2,85 (s, 2 H C(α)); 2,45 und 2,82 (AB-System, 2 H C(3), *J*_{gem} = –16 Hz) ppm. – MS.: Molekül-Ion bei *m/e* 240; Basisspitze bei *m/e* 107.

C ₁₁ H ₁₂ O ₆ (240)	Ber. C 55,00	H 5,00%	
C ₁₁ H ₁₂ O ₆ , CH ₃ OH (272)	Ber. C 52,94	H 5,92	OCH ₃ 11,39%
	Gef. „ 52,46	„ 6,11	„ 10,59% H ₂ O 0,64%

nach Abzug des Wasserwerts

Gef. C 52,80	H 5,81	OCH ₃ 10,65%
--------------	--------	-------------------------

3. Eucominsäure-dimethylester (2). Eine Lösung von 98 mg (0,36 mmol) Eucominsäure (1) in 20 ml Äther wurde bei RT. mit einem geringen Überschuss an CH₃N₂ in Äther versetzt, das Lösungsmittel nach 5 Min. entfernt und das Rohprodukt schichtchromatographisch gereinigt (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol 95:5). Es resultierten 95 mg 2 als nahezu farbloses Öl mit

$[\alpha]_D^{24} = -19^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,08$, Chloroform). – UV. (Methanol): Max. bei 225 (4,00); 276,5 (3,20); 282,5 (3,12) nm ($\log \epsilon$). (0,1N NaOH in Methanol/Wasser 9:1): 243,5 (4,08); 292 (3,35) nm ($\log \epsilon$). – IR. (CH_2Cl_2): u.a. Banden bei 3580 (OH, frei); 3520–3200 (OH, assoz.); 3040; 2950; 2920; 2840 (OCH_3); 1740 ($\text{C}=\text{O}$); 1615, 1595, 1515 (arom.); 1440; 1355; 1210; 1175; 1115; 1000; 965 und 840 (arom.) cm^{-1} . – 60-MHz-NMR. (CDCl_3): u.a. Signale bei 6,72 und 7,02 ($AA'XX'$ -System, 4H Aromat, $J \approx 9$ Hz); 5,20 (breit, 1H OH an C(4')); 3,72 (s, 3H $\text{CH}_3\text{OOC}(1)$); 3,67 (s, 3H $\text{CH}_3\text{OOC}(4)$); 3,36 (breit, 1H OH an C(2)); 2,92 (s, 2H C(α)); 2,72 und 2,99 (AB -System, 2H C(3), $J_{\text{gem}} = -16$ Hz) ppm. 100-MHz-NMR. ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): u.a. Signale bei 2,82 und 2,88 (AB -System, 2H C(α), $J_{\text{gem}} = -14$ Hz); 2,52 und 2,85 (AB -System, 2H C(3), $J_{\text{gem}} = -16$ Hz) ppm. – MS.: Molekel-Ion bei m/e 268; Basisspitze bei m/e 107.

4. 4'-O-Methyl-eucominsäure-dimethylester (3). – a) Eine Lösung von 17 mg (0,063 mmol) Eucominsäure-dimethylester (2) in 5 ml Methanol wurde mit einem Überschuss CH_2N_2 in Äther versetzt und 20 Std. bei 0° stehengelassen. Nach Eindampfen und Reinigen mittels Schichtchromatographie (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol 97:3) resultierten 14 mg 3 als kristallisierendes Öl.

b) Eine Lösung von 75 mg (0,26 mmol) Eucominsäure-dimethylester (2), 150 mg (1,1 mmol) fein zerriebenem K_2CO_3 und 75 mg (0,6 mmol) Dimethylsulfat in 10 ml trockenem Aceton wurde 16 Std. unter Rückfluss gekocht, darauf über Celit filtriert, eingedampft und das Rohprodukt schichtchromatographisch gereinigt (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol 97:3). Es resultierten, neben 25 mg Edukt 2, nach Reinigung über eine Mikrosäule (200 mg Kieselgel; Methylenchlorid), 45 mg 3, die nach Umkristallisieren aus Benzol/Hexan farblose Prismen vom Smp. $54\text{--}55^\circ$ lieferten; $[\alpha]_D^{24} = -29^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,32$, Chloroform). – UV. (Äthanol): Max. bei 225,5 (4,06), 275 (3,11) und 282 (3,10) nm ($\log \epsilon$). – IR. (KBr): u.a. Banden bei 3520 (OH); 3060, 3030, 3010 (arom.); 2950; 2920; 2830 (OCH_3); 1740 ($\text{C}=\text{O}$); 1610, 1580, 1510 (arom.); 1440; 1210; 1120; 1025; 880; 825; 810 und 755 cm^{-1} . – IR. (CCl_4): u.a. Banden bei 3580 (OH, frei); 3525 (OH, assoz.); 1728 ($\text{C}=\text{O}$, breit); 1610, 1580, 1510 (arom.); 1438; 1350; 1247; 1177; 1120; 1040; 1005 und 970 cm^{-1} . – 60-MHz-NMR. (CDCl_3): u.a. Signale bei 6,82 und 7,08 ($AA'XX'$ -System, 4H Aromat, $J \approx 9$ Hz); 2,79 (s, 3H CH_3O an C(4')); 3,74 (s, 3H $\text{CH}_3\text{OOC}(1)$); 3,68 (s, 3H $\text{CH}_3\text{OOC}(4)$); 2,70 und 2,98 (AB -System, 2H C(3), $J_{\text{gem}} = -16$ Hz) ppm. – 100-MHz-NMR. ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}/\text{D}_2\text{O}$; vgl. Fig. 3): u.a. Signale bei 2,85 und 2,94 (AB -System, 2H C(α), $J_{\text{gem}} = -13,5$ Hz); 2,52 und 2,84 (AB -System, 2H C(3), $J_{\text{gem}} = -16$ Hz) ppm. – CD. (CH_3CN): Cotton-Effekte bei 275 (+0,571/+1880) und 281 (+0,503/+1660) nm ($\Delta\epsilon/\theta$).

5. $[3\text{-}^3\text{H}_2]$ -4'-O-Methyl-eucominsäure-dimethylester (4). Eine Lösung von 88 mg (0,31 mmol) 4'-O-Methyl-eucominsäure-dimethylester (3) und ca. 0,5 mg ($1 \mu\text{mol}$) NaOCH_3 in 2 ml Methanol- d_4 wurde 15 Std. bei RT. stehengelassen [12], darauf mit 2 Tropfen Eisessig versetzt, nach Verdünnen mit Methanol und Benzol im Vakuum zur Trockne eingedampft, die organischen Anteile mit Methylenchlorid aufgenommen und nach Entfernen des Lösungsmittels schichtchromatographisch gereinigt (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol 97:3). Die Elution der Hauptzone lieferte 80 mg Rohprodukt, die nach 2maligem Umkristallisieren aus Benzol/Hexan reines 5 in farblosen Prismen vom Smp. $53\text{--}54^\circ$ ergaben; $[\alpha]_D^{24} = -29^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 2,45$, Chloroform). – IR. (KBr): u.a. Banden bei 1280; 1250; 1200; 1110; 815 und 795 cm^{-1} . – 100-MHz-NMR. ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}/\text{D}_2\text{O}$; vgl. Fig. 4): u.a. Signale bei 2,85 und 2,94 (AB -System, 2H C(α), $J_{\text{gem}} = -13,5$ Hz) ppm. – MS.: Molekel-Ion bei m/e 284 (70%) und 283 (30%); Basisspitze bei m/e 121.

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_6$ (282) Ber. C 59,57 H 6,38%

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{D}_2\text{O}_6$ (284) Ber. C 59,15 H 6,94% Gef. C 59,27 H 6,29%

6. $(\pm)$ - $[\alpha\text{-}^2\text{H}_1]$ -2-(4'-Methoxybenzyl)-äpfelsäure-1-methylester (5). Eine Lösung von 80 mg (0,3 mmol) $(\pm)$ -3-Hydroxy-3-methoxycarbonyl-4-(4'-methoxyphenyl)-4-butanolid (24) und 50 mg 10% Pd/C wurde bei RT. in Gegenwart eines ca. 70% Deuterium enthaltenden H_2/D_2 -Gemisches³⁾ während 2 Std. geschüttelt. Filtrieren vom Katalysator, Eindampfen und Umkristallisieren aus Benzol/Hexan sowie Benzol lieferte 50 mg 5 in nicht ganz reiner Form vom Smp. $108\text{--}111^\circ$ (vgl.

³⁾ Der ungefähre Gehalt an Deuterium wurde durch massenspektrometrische Untersuchung von $[3,9\text{-}^3\text{H}_2]$ -3,9-Dihydro-eucomin ermittelt, das unter den oben beschriebenen Reaktionsbedingungen aus Eucomin erhalten wurde ($\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_5$ (300): m/e 300 (10%), m/e 301 (35%), m/e 302 (40%) und m/e 303 (15%)).

auch unter 22.). – MS.: Molekel-Ionen bei m/e 269 (55%) und 268 (45%); Basisspitze bei m/e 122 (55%) und 121 (45%).

$C_{13}H_{16}O$ (268)	Ber. C 58,20	H 6,01%	
$C_{13}H_{15}DO$ (269)	Ber. C 57,99	H 6,31%	Gef. C 57,72 H 5,79%

7. $(\pm)\text{-}[\alpha\text{-}^2\text{H}_1\text{-}2\text{-}(4'\text{-Methoxybenzyl})\text{-}\alpha\text{-}\text{apfels}\ddot{\text{a}}\text{ure}\text{-dimethylester}$ (**6**). Eine Lösung von 50 mg (0,18 mmol) **5** in wenig Methanol wurde mit einem überschuss von CH_3N_2 in äther versetzt und über Nacht bei 0° stehengelassen. Entfernen des Lösungsmittels und Reinigen mittels Schichtchromatographie (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol 97:3) lieferte 50 mg **6** als gelbliches Öl. – 100-MHz-NMR. ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}/\text{D}_2\text{O}$; vgl. Fig. 5): u. a. Signale bei 2,85 und 2,94 (*AB*-System, $0,5 \times 2\text{H C}(\alpha)$, $J_{\text{gem}} = -13,5\text{ Hz}$); 2,84 (*s*, $0,5 \times 1\text{H H}_\text{B}$ an *C*(α)); 2,52 und 2,85 (*AB*-System, $2\text{H C}(3)$, $J_{\text{gem}} = -16\text{ Hz}$) ppm. – MS.: Molekel-Ionen bei *m/e* 283 (55%) und 282 (45%); Basisspitzen bei *m/e* 122 (55%) und 121 (45%). $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_8$ (282); $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{DO}_8$ (283).

8. 2-(4'-Methoxybenzyl)-butan-1,2,4-triol (**7**). Eine Lösung von 25 mg (0,089 mmol) 4'-O-Methyl-eucominsäure-dimethylester (**3**) und 200 mg (5 mmol) LiAlH₄ in 3 ml abs. Äther wurde während 10 Std. unter Rückfluss gekocht, darauf unter Eiskühlung mit 2 ml 2N NaOH versetzt und nach Filtration von evtl. vorhandenem Festkörper und Einengen im *Kutscher-Steu-del*-Apparat mit Äther während 20 Std. extrahiert. Trocknen und Eindampfen ergab 17 mg Rohprodukt, welche nach Kristallisieren aus Methylenchlorid/Hexan reines **7** in farblosen Plättchen vom Smp. 77–78° ergaben; $[\alpha]_D^{24} = -5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,55$, Chloroform). – IR. (KBr): u.a. Banden bei 3400–3200 (breit, OH); 1615, 1585, 1515 (arom.); 1252; 1180; 1120; 1040; 928 und 838 cm⁻¹. – 60-MHz-NMR. ((CD₃)₂SO): u.a. Signale bei 4,58 (*t*, 1 H OH an C(1), $J = 6$ Hz); 4,40 (*t*, 1 H OH an C(4), $J = 5$ Hz); 4,12 (*s*, 1 H OH an C(2)); 3,58 (*dt*, 2 H C(4), $J_1 = 5$ Hz, $J_2 = 7$ Hz); 3,17 (*d*, 2 H C(1), $J = 6$ Hz); 2,64 (*s*, 2 H C(α)); 1,52 (*t*, 2 H C(3), $J = 7$ Hz) ppm. – 60-MHz-NMR. ((CD₃)₂SO/D₂O): u.a. Signale bei 3,58 (*t*, 2 H C(4), $J = 7$ Hz); 3,17 (*s*, 2 H C(1)) ppm.

9. Isolierung von Piscidinsäure (8) aus «Cortex Piscidae Erythrinae». 1 kg «Cortex Piscidae Erythrinae» wurde 15 Std. mit 4 l Wasser stehengelassen, die Lösung dekantiert, das gequollene Rindenholz mit genügend Wasser im Bechermixer zerkleinert und 2mal unter Erwärmen auf dem Dampfbad mit je ca. 4 l Wasser extrahiert. Ansäuern mit konz. HCl auf pH 4 und Versetzen mit 6 l Aceton ergab eine schleimige Fällung, von der über Celit abfiltriert wurde. Einengen im Vakuum auf 1,8 l, Versetzen mit 300 g Kochsalz und Extraktion im Kutscher-Steedel-Apparat mit Äther ergab nach 24 Std. eine Fraktion, aus der durch Ausschütteln mit Wasser 3 g rohe Piscidinsäure erhalten wurden. Erschöpfende Extraktion des Rohextraktes mit Äther während 2 Wochen unter öfterem Wechsel der Vorlage lieferte weitere 60 g Rohsäure als Öl, aus dem nach azeotropem Entfernen von Wasser mit Äthanol/Benzol und anschließendem Kristallisieren aus Äthanol/Chloroform 50 g rohe Piscidinsäure erhalten wurden. Wiederholtes Umkristallisieren aus demselben Lösungsmittel ergab reine Piscidinsäure (8) mit 1/2 Mol. Kristalläthanol in farblosen Prismen vom Smp. 182–184° (Lit. [15b]: 183–184° resp. 186–187°); $[\alpha]_D^{25} = +44^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,73$, Wasser) (Lit. [15b]: $[\alpha]_D^{20} = +41^\circ$ ($c = 2,65$, Wasser); [9] $[\alpha]_D^{28} = 48,9^\circ$ ($c = 2,6$, Wasser)). – UV. (Wasser): Max. bei 222 (3,94); 274 (3,12) und 279 (3,05) nm (log ϵ). (0,1N NaOH): Max. bei 238 (4,04) und 290,5 (3,35) nm (log ϵ). – IR. (KBr): u.a. Banden bei 3450 (OH, assoz.); 3400–2500 (OH, Carboxyl); 1735, 1720 (C=O); 1615, 1595, 1515 (arom.); 1445; 1215; 1120; 1110 und 830 cm^{-1} . – 60-MHz-NMR. ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): u.a. Signale bei 5–12 (sehr breit, ca. 5H, Hydroxyl und Carboxyl); 6,63 und 7,02 ($A A' X X'$ -System, 4H Aromat, $J = 9$ Hz); 3,48 (q , $0,5 \times 2\text{H C}(1)$ von Äthanol, $J = 7$ Hz); 2,89 und 2,99 (AB -System, 2H C(α), $J_{\text{gem}} = -13,5$ Hz); 1,06 (t , $0,5 \times 3\text{H C}(2)$ von Äthanol, $J = 7$ Hz) ppm.

$C_{11}H_{12}O_7$ (256)	Ber. C 51,56	H 4,69%		
$C_{11}H_{12}O_7, \frac{1}{2}C_2H_2OH$ (279)	Ber. C 51,61	H 5,41	C_2H_5O 8,24%	
	Gef. „ 50,90	„ 5,36	„ 7,51%	H_2O 1,93%

nach Abzug des Wasserwerts Gef. C 51,90 H 5,25 C_9H_5O 7,65%

10. *Piscidinsäure-dimethylester* (**10**). Die nach [15b] hergestellte und mittels Schichtchromatographie (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol 93:7) sowie durch Umkristallisieren aus Benzol gereinigte Substanz zeigte einen Smp. von 116–117° (Lit. [9]: 115°), in einer zweiten Modifikation 127–128° (Lit. [9]: 127°); $[\alpha]_D^{24} = +52^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,16$, Methanol) (Lit. [15c]: $[\alpha]_D^{19} = +23,7^\circ$

($c = 6,367$, Äthanol) (evtl. Druckfehler!). Authentisches Material aus *Narcissus poeticus* L.: Smp. 116–117°, Misch-Smp. 116–117°; $[\alpha]_D^{24} = +49^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,28$ in Chloroform). – UV. (Methanol): Max. bei 225 (4,01); 276,5 (3,20) und 283 (3,12) nm (log ϵ). (0,1 N NaOH in Methanol/Wasser 9:1): Max. bei 229 (3,88); 242 (4,01) und 290 (3,27) nm (log ϵ). – 60-MHz-NMR. (CDCl_3): u.a. Signale bei 4,54 (breit, nach Zugabe von D_2O , s, 1 H C(3)); 3,04 und 3,24 (AB-System, 2 H C(α), $J_{\text{gem}} = -14$ Hz) ppm.

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_7$ (284) Ber. C 54,93 H 5,67% Gef. C 55,08 H 5,55%

11. 2-(2',2'-Dimethyl-5'-oxo-1',3'-dioxolan-4'-yl)-2-hydroxy-3-(4'-methoxyphenyl)-propionsäure-methylester (**11**), 3,4'-Di-O-methyl-piscidinsäure-dimethylester (**12**) und 4'-O-Methyl-piscidinsäure-dimethylester (**13**).

Eine Lösung von 5,8 g (22,6 mmol) Piscidinsäure-dimethylester (**10**), 5 g (40 mmol) Dimethylsulfat und 6 g (42 mmol) fein zerriebenem K_2CO_3 in 600 ml Aceton wurde während 16 Std. unter Rückfluss gekocht, hierauf über Celit filtriert und eingedampft. Eine erste säulenchromatographische Reinigung (500 g Kieselgel; Fraktionen zu 1 l) ergab mit reinem Methylenchlorid 780 mg rohes **11**, die nach Umkristallisieren aus Benzol farblose Prismen vom Smp. 168–169° lieferten; $[\alpha]_D^{24} = +22^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,00$, Chloroform). In den späteren Fraktionen mit Methylenchlorid/Methanol 95,5:0,5 erschienen **12** und **13** gemeinsam. Diese konnten auf Aluminiumoxid (500 g; Fraktionen zu 1 l) getrennt werden, wobei mit Methylenchlorid in der ersten Fraktion 2,7 g **12**, in der zweiten ein Gemisch von 300 mg **12** und **13**, sowie aus den folgenden Fraktionen mit 5% Methanol im Eluens 2,8 g **13** erhalten wurden. Umkristallisieren von **12** aus Benzol/Hexan lieferte farblose Prismen vom Smp. 116–118° (Lit. [15b]: 115°) und $[\alpha]_D^{24} = -31^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,22$, Chloroform); von **13** aus denselben Lösungsmitteln ebenfalls farblose Prismen vom Smp. 107–108° (Lit. [15b]: 110–111°) und $[\alpha]_D^{25} = +46^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,01$, Äthanol) (Lit. [15b]: $[\alpha]_D^{25} = +78,2^\circ$ ($c = 1,55$, Äthanol)).

Charakterisierung von **11**: UV. (Äthanol): Max. bei 225 (4,08); 275,5 (3,17) und 282 (3,10) nm (log ϵ). – IR. (KBr): u.a. Banden bei 3510 (OH); 3010 (arom., stark); 2965 (C—H); 1795 (C=O, 5-Ring); 1730 (C=O, Methylester); 1610, 1583, 1510 (arom.); 1385, 1373 (*gem.*-Methylgruppen); 1298; 1265; 1240; 1200; 1175; 1145; 1115; 1028 und 830 cm^{-1} . – 60-MHz-NMR. (CDCl_3): u.a. Signale bei 4,76 (s, 1 H C(4')); 3,77 (s, 6 H CH_3O an C(1) und C(4')); 3,48 (s, 1 H OH an C(2)); 3,12 (s, 2 H C(3)); 1,60 und 1,70 (2s, je 3 H Isopropyliden) ppm. – MS.: Molekel-Ion bei m/e 324; Basisspitze bei m/e 121.

$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_7$ (324) Ber. C 59,25 H 6,22% Gef. C 59,31 H 6,11%

Charakterisierung von **12**: IR. (KBr): u.a. Banden bei 3500 (OH); 2850 (OCH_3 , stark); 1760, 1750, 1735 (C=O); 1610, 1580, 1510 (arom.); 1445; 1245; 1200; 1175; 1115; 1090; 1025 und 835 cm^{-1} . – 60-MHz-NMR. (CDCl_3): u.a. Signale bei 4,15 (s, 1 H C(3)); 3,55 (s, 3 H CH_3O an C(3)); 3,34 (s, 1 H OH an C(2)); 3,03 und 3,22 (AB-System, 2 H C(α), $J_{\text{gem}} = -14$ Hz) ppm. – MS.: Molekel-Ion bei m/e 312; Basisspitze bei m/e 121.

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_7$ (312) Ber. C 57,68 H 6,46% Gef. C 57,77 H 6,49%

Charakterisierung von **13**: Authentisches Material aus *Narcissus poeticus* L.: Smp. 107–108°, Misch-Smp. 107–108°; $[\alpha]_D^{24} = +44^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,60$, Chloroform). – UV. (Äthanol): Max. bei 225,5 (4,13); 275 (3,20) und 282 (3,16) nm (log ϵ). – 60-MHz-NMR. (CDCl_3): u.a. Signale bei 4,57 (breit, nach Zugabe von D_2O , s, 1 H C(3)); 3,10 und 3,28 (AB-System, 2 H C(α), $J_{\text{gem}} = -14$ Hz) ppm.

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_7$ (298) Ber. C 56,37 H 6,08% Gef. C 56,59 H 6,13%

12. 2-(2',2'-Dimethyl-5'-oxo-1',3'-dioxolan-4'-yl)-2-hydroxy-3-(4'-methoxyphenyl)-propionsäure-methylester (**11**). – a) Eine Lösung von 1,45 g (4,38 mmol) 4'-O-Methyl-piscidinsäure-dimethylester (**13**), 2,7 g (10 mmol) Benzylbromid und 10 g (ca. 70 mmol) K_2CO_3 in 200 ml abs. Aceton wurde 60 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach Erkalten wurde die Lösung vom Festkörper abpipettiert, der Festkörper mit Aceton nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Reinigung mittels Säulenchromatographie (100 g Kieselgel; Methylenchlorid und Methylenchlorid/Methanol 98:2) lieferte ein Gemisch von **11** und Benzylalkohol, aus dem letzterer durch Kurzwegdestillation leicht abgetrennt werden konnte. Umkristallisieren des Rückstandes aus Benzol ergab 800 mg **11** vom Smp. 168–169° (vgl. unter 11.). Der Benzylalkohol war mit einer authentischen Probe dünnschichtchromatographisch und im IR.-Spektrum identisch.

b) Eine Lösung von 23 mg (0,08 mmol) **13** in 5 ml abs. Aceton wurde in Gegenwart von 420 mg (3 mmol) K_2CO_3 und 1 g Molekularsieb 3 Å während 72 Std. unter leichtem Rückfluss gekocht. Trennen vom Festkörper, Eindampfen, Filtrieren über eine Mikrosäule (200 mg Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol 98:2) und schichtchromatographische Reinigung (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol 98:2) ergab 20 mg rohes **11**, die aus Benzol umkristallisiert einen Smp. von 168–169° besaßen (vgl. unter **11**).

13. *3,4'-Di-O-methyl-piscidinsäure-dimethylester (12)*. Eine Lösung von 65 mg (0,22 mmol) 4'-O-Methyl-piscidinsäure-dimethylester (**13**) in 3 ml (50 mmol) Methyljodid wurde mit 371 mg (15 mmol) Ag_2O in Gegenwart einiger Siedesteinfragmente zur Feinerhaltung des Festkörpers während 5 Std. geschüttelt, darauf vom Rückstand abfiltriert, mit Methylenchlorid nachgewaschen, eingedampft und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (10 g Kieselgel; Methylenchlorid mit steigender Menge Methanol). Es resultierten 45 mg **12**, die aus Benzol/Hexan umkristallisiert, in Smp., Misch-Smp., opt. Drehwert und IR-Spektrum mit dem Produkt aus Reaktion 11. übereinstimmten.

14. *4'-O-Methyl-piscidinsäure-dimethylester (13)*. Eine Lösung von 57 mg (0,23 mmol) Piscidinsäure-dimethylester (**10**) in 10 ml Methanol wurde mit einem Überschuss von CH_3N_2 in Äther versetzt und 15 Std. bei 0° stehengelassen. Hierauf wurde eingedampft und der Rückstand schichtchromatographisch gereinigt (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol 95:5). Es resultierten neben 13 mg Edukt **10** 50 mg roher 4'-O-Methylpiscidinsäure-dimethylester (**13**). Bei grösseren Ansätzen konnte ausserdem in einer Ausbeute von 1–2% Verbindung **12** erhalten werden (vgl. unter **11**).

15. *4'-O-Methyl-3-O-toluolsulfonyl-piscidinsäure-dimethylester (14)*. Eine Lösung von 1 g (3,36 mmol) 4'-O-Methyl-piscidinsäure-dimethylester (**12**) und 1 g (5,27 mmol) *p*-Toluolsulfonylchlorid in 10 ml Pyridin wurde 20 Std. bei 0° stehengelassen. Darauf wurde das Pyridin ohne Erwärmen im Vakuum abdestilliert, Reste davon mit Benzol azeotrop entfernt und das Rohprodukt an Kieselgel (90 g; Methylenchlorid und Methylenchlorid/Methanol 98:2; Fraktionen zu 250 ml) gereinigt. Es resultierten 830 mg DC.-einheitliches **14** und 300 mg **14** mit einer polaren Verunreinigung. Umkristallisieren des Rohprodukts aus Benzol/Hexan ergab farblose Nadeln vom Smp. 87–89°; $[\alpha]_{D}^{24} = +24^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 2,82$, Chloroform). – UV. (Äthanol): Max. bei 226 (4,44); 267,5 (3,24); 274 (3,30) und 282 (3,12) nm (log ϵ). – IR. (KBr): u.a. Banden bei 3500 (OH); 1735 (C=O); 1612, 1598, 1582, 1513 (arom.); 1448; 1385 ($-SO_2-O-$); 1295; 1255; 1190; 1175; 1120; 1015; 970; 940 und 555 cm^{-1} . – 60-MHz-NMR. ($CDCl_3$): u.a. Signale bei 7,33 und 7,87 ($AA'XX'$ -System, 4H Aromat (*p*-Toluolsulfonyl), $J \approx 9$ Hz); 6,77 und 7,02 ($AA'XX'$ -System, 4H Aromat, $J \approx 9$ Hz); 5,42 (s, 1H C(3)); 3,00 (b, 2H C(α)) ppm.

$C_{21}H_{24}SO_9$ (452) Ber. C 55,74 H 5,35% Gef. C 55,49 H 5,12%

6. *3-O-Methansulfonyl-4'-O-methyl-piscidinsäure-dimethylester (15)*. Eine Lösung von 1 g (3,36 mmol) 4'-O-Methyl-piscidinsäure-dimethylester (**13**) und 1,36 g (12,5 mmol) Methansulfonylchlorid in 10 ml Pyridin (Eiskühlung!) wurde wie unter 15. beschrieben behandelt. Umkristallisieren aus Benzol/Hexan ergab farblose Prismen vom Smp. 123–124°; $[\alpha]_{D}^{25} = -10^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 2,28$, Chloroform). – UV. (Äthanol): Max. bei 225 (4,08); 275,5 (3,18) und 282 (3,12) nm (log ϵ). – IR. (KBr): u.a. Banden bei 3500 (OH); 3040; 3020; 1760, 1735 (C=O); 1613, 1583, 1515 (arom.); 1383 ($-SO_2-O-$); 1257; 1185; 1120; 1025; 980; 935 und 525 cm^{-1} . – 60-MHz-NMR. ($CDCl_3$): u.a. Signale bei 5,51 (s, 1H C(3)); 3,23 (s, 3H CH_3SO_2O an C(3)); 3,03 und 3,20 (AB -System, 2H C(α), $J_{gem} = -14$ Hz) ppm.

$C_{15}H_{20}SO_9$ (376) Ber. C 47,87 H 5,36% Gef. C 48,06 H 5,56%

17. (2R, 3R)-2,3-Epoxy-2-(4'-methoxybenzyl)-bernsteinsäure-dimethylester (**16**) und 3-Iod-4'-O-methyl-eucominsäure-dimethylester (**17**). a) Eine Lösung von 399 mg (0,88 mmol) 4'-O-Methyl-2-O-toluolsulfonyl-piscidinsäure-dimethylester (**14**) und 1 g (6,7 mmol) Natriumjodid in 10 ml Aceton wurde im Bombenrohr während 50 Min. auf 100° erwärmt. Aufnehmen in Äther, Waschen mit 0,0001M $Na_2S_2O_3$ -Lösung und Wasser, Trocknen und Eindampfen lieferte 265 mg eines Rohproduktes, bei dessen Reinigung mittels Säulenchromatographie (15 g Kieselgel; Methylenchlorid; Fraktionen zu 20 ml) 71 mg eines Substanzgemisches aus **16**, **17** und weiteren Verbindungen er-

halten wurde⁴). Anschliessende schichtchromatographische Auftrennung (Kieselgel; Benzol/Essigsäure-äthylester 8:2) ergab aus der schmalen Zone vor der Hauptzone 10 mg **16** in Form eines gelblichen Öls; $[\alpha]_{436}^{24} = +7,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 6,47$, Chloroform). – IR. (CCl_4): u.a. Banden bei 1750 ($\text{C}=\text{O}$, breit); 1612, 1585, 1512 (arom.); 1440; 1385; 1350; 1200; 1180; 1140; 1043 und 1023 cm^{-1} . – 60-MHz-NMR. (CDCl_3): u.a. Signale bei 7,27 und 6,85 ($AA'XX'$ -System, 4H Aromat, $J \approx 9$ Hz); 3,88 (s, 1H C(3)); 3,84, 3,80 und 3,73 (3 s, je 3H CH_3O); 3,16 und 3,33 (AB -System, 2H C(α), $J_{\text{gem}} = -15$ Hz) ppm. – MS.: Molekel-Ion bei m/e 280; Basisspitze bei m/e 121.

Es gelang nicht, **17** von den verschiedenen Nebenprodukten zu trennen, doch genügten die angereicherten Präparate für die weiteren Versuche.

b) Eine Lösung von 11 mg (0,024 mmol) 4'-O-Methyl-2-O-toluolsulfonyl-piscidinsäure-dimethylester (**14**) und 140 mg (1 mmol) fein zerriebenes K_2CO_3 in 1,5 ml abs. Aceton wurde während 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Darauf wurde vom Festkörper abfiltriert, eingedampft und vom Rückstand schichtchromatographisch (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol 98:2) gereinigt. Es resultierten 6,8 mg reines **16** (vgl. unter a).

18. (R)-(–)-2-(4'-Methoxybenzyl)-äpfelsäure-dimethylester (**3**) aus (**17**). Eine Lösung von 60 mg (0,147 mmol) des rohen Jodids **17** aus Versuch 17. und 120 μl (0,4 mmol) Tri-*n*-butyl-zinnhydrid in 3 ml abs. Benzol wurde 48 Std. bei RT. unter trockenem Stickstoff gerührt. Schichtchromatographische Reinigung (Kieselgel; Benzol/Essigsäure-äthylester 8:2, Methylenchlorid/Methanol 97:3) ergab 20 mg **3**, die nach Umkristallisieren aus Benzol/Hexan farblose Prismen vom Smp. 54–55° und $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -28^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 2,40$, Chloroform) lieferten, und welche mit 4'-O-Methyleucominsäure-dimethylester (**3**) in jeder Hinsicht identisch waren (Misch-Smp. 54–55°). – CD. (CH_3CN): Cotton-Effekte bei 275 (+0,500/+1650) und 281 (+0,460/+1520) nm ($\Delta\epsilon/\theta$).

19. ($\pm$)-3-Hydroxy-3-methoxycarbonyl-4-(4'-methoxyphenyl)-4-butanolid (**24**) und ($\pm$)-2-[α -(3"-Chlorbenzoyloxy)-4'-methoxybenzyl]-äpfelsäure-dimethylester (**26**) aus **23**. a) Eine Lösung von 264 mg (1 mmol) *cis-p*-Methoxybenzyliden-bernsteinsäure-dimethylester (**23**) [19] und 300 mg (1,5 mmol) 85proz. *m*-Chlor-peroxybenzoesäure in 10 ml Benzol wurde 24 Std. unter Rückfluss gekocht, darauf mit etwas Äther verdünnt und 5mal mit 10proz. wässrigem KHCO_3 ausgeschüttelt. Aus der organischen Phase resultierten 214 mg neutrales Rohprodukt, die nach schichtchromatographischer Reinigung (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol 98:2, Petroläther/Äther 1:1) 40 mg **26** als nahezu farbloses Öl, sowie 25 mg **24** in kristalliner Form lieferten (vgl. unter b) und 20.).

b) Eine Lösung von 785 mg (3,19 mmol) *cis-p*-Methoxybenzyliden-bernsteinsäure-dimethylester (**23**), 1 g (ca. 4,5 mmol) 85proz. *m*-Chlor-peroxybenzoesäure und 3 mg 2,6-Di-*t*-butyl-4-methyl-phenol (*o,o'*-Di-*t*-butyl-*p*-kresol) in 30 ml Benzol wurde während 15 Std. unter Rückfluss gekocht, darauf mit Äther auf das doppelte Volumen verdünnt und 6mal mit 10proz. wässrigem KHCO_3 extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase und Eindampfen resultierten 700 mg eines Öls, die nach säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel; Petroläther/Äther, letzterer in steigender Menge) 160 mg Edukt **23** sowie 400 mg angereichertes **26** ergaben. Nach wiederholter schichtchromatographischer Reinigung (Kieselgel; Petroläther/Äther 1:1, 3mal entwickelt; Methylenchlorid/Aceton 98:2) verblieben 240 mg Produkt, die nach Lösen in wenig Tetrachlorkohlenstoff und Zugabe von Hexan 185 mg **26** in farblosen Nadeln vom Smp. 58–64° lieferten. – IR. (CCl_4): u.a. Banden bei 3580 (OH, frei); 3520 (OH, assoz.); 1740 ($\text{C}=\text{O}$, breit); 1680; 1615, 1600, 1575, 1510 (arom.); 1440; 1355; 1250; 1180; 1130; 1075; 1040; 975 und 840 cm^{-1} . – 60-MHz-NMR. (CDCl_3): u.a. Signale bei 7,3 bis 8,0 (*m*, 4H *m*-disubstit. Aromat); 6,85 und 7,77 ($AA'XX'$ -System, 4H *p*-disubstit. Aromat, $J \approx 9$ Hz); 6,01 (s, 1H C(α)); 2,47 und 3,00 (AB -System, 2H C(3), $J_{\text{gem}} = -16$ Hz) ppm. – MS. (15 eV Ionisierungsenergie): Molekel-Ion bei m/e 436/438; Basisspitze bei m/e 275/277.

20. ($\pm$)-3-Hydroxy-3-methoxycarbonyl-4-(4'-methoxyphenyl)-4-butanolid (**24**) aus **22**. Eine Lösung von 650 mg (2,6 mmol) *cis-p*-Methoxybenzyliden-bernsteinsäure- α -methylester (**22**) [19], 500 mg (ca. 8,6 mmol) 85proz. *m*-Chlor-peroxybenzoesäure und 5 mg 2,6-Di-*t*-butyl-4-methyl-

⁴) Für analytische Zwecke (DC.) eignet sich Kieselgel mit Benzol/Essigsäure-äthylester 8:2 als Fließmittel. Auf diesem Adsorbens färbt **17** mit Joddämpfen sehr intensiv an. Auf Aluminiumoxid mit Methylenchlorid/Aceton 9:1 wird eine bessere Auftrennung des Gemisches erreicht, doch zersetzt sich das Jodid **17** dabei sehr rasch.

phenol in 30 ml Benzol wurde 3 Std. unter Rückfluss gekocht, darauf mit Äther/Essigsäure-äthylester 1:1 auf das doppelte Volumen verdünnt und daraus die Säuren mit 10proz. wässrigem KHCO_3 entfernt. Trocknen und Entfernen des Lösungsmittels ergab 320 mg Rohprodukt, aus denen durch Umkristallisieren erst aus Benzol, dann wiederholt aus Aceton 200 mg reines **24** in farblosen Prismen vom Smp. 162–182° resultierten. – UV. (Äthanol): Max. bei 227 (4,07); 273 (3,10) und 279 (3,03) nm (log ϵ). – IR. (KBr): u.a. Banden bei 3490 (OH); 1790 (C=O, Lacton); 1725 (C=O, Methylester); 1610, 1585, 1515 (arom.); 1435; 1300; 1250; 1210; 1170; 1100; 1030; 1000; 810; 780 und 520 cm^{-1} . – 60-MHz-NMR. ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$): u.a. Signale bei 6,18 (s, 1H OH an C(3)); 5,75 (s, 1H C(4)); 2,87 und 3,41 (AB-System, 2H C(2), $J_{\text{gem}} = -17$ Hz) ppm.

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_6$ (266) Ber. C 58,64 H 5,30% Gef. C 58,89 H 5,42%

21. ($\pm$)-3-Acetoxy-3-methoxycarbonyl-4-(4'-methoxyphenyl)-4-butanolid (**25**). Eine Lösung von 103 mg (0,39 mmol) **24** in 1 ml Pyridin und 1 ml (10 mmol) Acetanhydrid wurde 8 Tage bei 0° stehengelassen, darauf auf Eis gegossen, das zähe Produktgemisch an der Gefäßwand verteilt, mit Wasser gespült, in Äther aufgenommen, die Lösung getrocknet und das Lösungsmittel bei RT. im Vakuum entfernt. Schichtchromatographische Reinigung (Kieselgel; Benzol/Aceton 96:4) und Elution der Zonen bei RT. ergab 62 mg **25**, die durch Lösen in wenig Chloroform und Zugabe von Hexan blassgelbe Prismen vom Smp. 113–114° ergaben. – IR. (KBr): u.a. Banden bei 3020 (stark); 1790 (C=O, Lacton); 1735 (C=O, Methylester); 1610, 1585, 1513 (arom.); 1370; 1303; 1245; 1190; 1170; 1010 und 840 cm^{-1} . – 60-MHz-NMR. (CDCl_3): u.a. Signale bei 5,65 (s, 1H C(4)); 3,77 (s, 3H Acetoxy); 3,17 und 3,47 (AB-System, 2H C(2), $J_{\text{gem}} = -18$ Hz) ppm.

$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_7$ (308) Ber. C 58,44 H 5,23% Gef. C 58,69 H 5,44%

22. ($\pm$)-2-(4'-Methoxybenzyl)-äpfelsäure-1-methylester (**27**). Eine Lösung von 500 mg (1,88 mmol) ($\pm$)-3-Hydroxy-3-methoxycarbonyl-4-(4'-methoxyphenyl)-4-butanolid (**24**) in 100 ml Äthanol wurde 4 Std. über 50 mg 10proz. Pd/C hydriert. Filtrieren und Eindampfen ergab ein Rohprodukt, aus dem durch 2maliges Umkristallisieren aus Benzol (1 ml pro 100 mg) 400 mg analysereines **27** in farblosen Kristallnadeln oder Plättchen vom Smp. 114–116° erhalten wurden. – IR. (KBr): u.a. Banden bei 3460 (OH); 3100, breit, Carboxyl); 1735 (C=O); 1610, 1580, 1510 (arom.); 1440; 1215; 1120; 1065; 1025; 835 und 740 cm^{-1} . – 60-MHz-NMR. (CDCl_3): u.a. Signale bei 5,5–8,0 (sehr breit, 2 H OH an C(2) und an C(4)); 3,69 und 3,75 (2s, je 3 H CH_3O an C(4') und CH_3OOC (1)); 2,82 (s, 2H C(α)); 2,70 und 3,00 (AB-System, 2H C(3), $J_{\text{gem}} = -16$ Hz) ppm.

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_8$ (268) Ber. C 58,20 H 6,01% Gef. C 58,43 H 6,30%

23. (S)-(+)- und (R)-(–)-2-(4'-Methoxybenzyl)-äpfelsäure-1-methylester (**29**) und (**30**). Eine heisse Lösung von 400 mg (1,5 mmol) ($\pm$)-(4'-Methoxybenzyl)-äpfelsäure-1-methylester **27** und 570 mg (1,5 mmol) (–)-Chinin in 5 ml Aceton wurde langsam erkalten gelassen, dabei gelegentlich beimpft und 5 Std. nach Eintreten der Kristallisation die Mutterlauge abpipettiert.

a) Optisch reines **29**: 7maliges Umkristallisieren von 460 mg Erstkristallit aus Aceton ergaben 115 mg **28** als farblosen Wollfilz vom Smp. 140–141°; $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -87^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,02$, Methanol). – IR. (KBr): u.a. Banden bei 3400 (OH, NH; assoz., breit); 2950; 2840 (OCH_3); 1370 (C=O, Methylester); 1615 (arom.); 1590 (C=O, Carboxyl); 1510 (arom.); 1245; 1035 und 830 cm^{-1} .

$\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_8$ (592) Ber. C 66,87 H 6,80% Gef. C 68,35 H 7,07%

Lösen in Äther, Extraktion der Base mit 2N Salzsäure, Trocknen und Eindampfen lieferte nach 2maligem Umkristallisieren aus Benzol/Hexan 35 mg **28** in farblosen Nadeln vom Smp. 85–86°; $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +31^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,71$, Chloroform) (vgl. auch unter b).

b) Angereicherte Präparate **29** und **30** am Beispiel von **30**: Aus einer Lösung von 510 mg Säure-Basen-Gemisch aus der Mutterlauge der Erstkristallisation in Äther resultierten nach Ausschütteln mit 2N Salzsäure, Neutralwaschen, Trocknen und Eindampfen 228 mg eines gelblichen Öls mit $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -14^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 2,30$, Chloroform), was einer optischen Anreicherung von 45% entspricht. Umkristallisieren aus Benzol lieferte 115 mg farblose Kristalle mit $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -8^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,54$, Chloroform) und 153 mg Mutterlauge mit $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -27^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,53$, Chloroform), aus der durch Kristallisation keine weitere Anreicherung mehr möglich war. Umkristallisieren der Mutterlauge aus Benzol/Hexan ergab 114 mg **30** in farblosen Nadeln vom Smp. 85–86°; $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -27^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,32$, Chloroform) (optische Reinheit ca. 85%). – IR. (KBr): u.a. Banden bei

3500 (OH); 3150 (OH, Carboxyl); 1735; 1720 (C=O); 1612, 1585, 1512 (arom.); 1210; 1115; 1025; 955 und 930 cm^{-1} .

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_6$ (268) Ber. C 58,20 H 6,01% Gef. C 58,35 H 6,04% (**29**)
Gef. C 58,44 H 5,99% (**30**)

24. (S)-(+)- und (R)-(-)-2-(4'-Methoxybenzyl)-äpfelsäure-dimethylester (**31**) und (**3**). Eine Lösung von 180 mg (0,68 mmol) optisch angereichertes **29** in 5 ml Äther wurde bei RT. mit einem geringen Überschuss an CH_2N_2 in Äther versetzt, das Lösungsmittel nach 5 Min. entfernt und das Rohprodukt über eine Mikrosäule (200 mg Kieselgel; Methylenchlorid) gereinigt. Eindampfen und Trocknen im Hochvakuum ergab ein kristallines Rohprodukt, aus dem der racemische, ölige Ester durch Zerkleinern des Festkörpers in Hexan und wenig Benzol grösstenteils entfernt werden konnte. Zweimaliges Umkristallisieren aus Benzol/Hexan ergab 95 mg reines **31** vom Smp. 54–55°; $[\alpha]_D^{24} = +28^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,12$, Chloroform).

Dasselbe Vorgehen mit **30** ergab ein Produkt vom Smp. 54–55° und $[\alpha]_D^{24} = -29^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,65$, Chloroform), welches mit 4'-O-Methyl-eucominsäure-dimethylester (**3**) in jeder Hinsicht identisch war (Misch-Smp. 54–55°).

CD. (CH_3CN): Cotton-Effekte für **30** bei 275 (–0,640/–2110) und 281 (–0,570/–1880) nm ($\Delta\epsilon/\theta$) und für **3** bei 275 (+0,530/+1750) und 281 (+0,490/+1620) ($\Delta\epsilon/\theta$).

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_6$ (282) Ber. C 59,56 H 6,43% Gef. C 59,43 H 6,35% (**31**)
Gef. C 59,29 H 6,42% (**3**)

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] a) P. Böhler & Ch. Tamm, *Tetrahedron Letters* 1967, 3479; b) P. Böhler, Diss. Basel 1967.
- [2] W. T. L. Sidwell & Ch. Tamm, *Tetrahedron Letters* 1970, 475.
- [3] a) R. E. Finckh & Ch. Tamm, *Experientia* 26, 472 (1970); b) R. E. Finckh, Diss. Basel 1970.
- [4] P. Andermatt, Diss. Basel 1971.
- [5] W. T. L. Sidwell, H. Fritz & Ch. Tamm, *Helv.* 54, 207 (1971).
- [6] W. Heller, Diss. Basel 1973.
- [7] W. T. L. Sidwell & Ch. Tamm, unveröffentlichte Versuche.
- [8] Ch. Tamm, *Arzneimittel-Forsch.* 22, 1776 (1972).
- [9] a) R. R. Smeby, R. Zbinovsky, R. H. Burris & F. M. Strong, *J. Amer. chem. Soc.* 76, 6127 (1954); b) F. S. Okumura, R. R. Smeby & F. M. Strong, *ibid.* 77, 5750 (1955).
- [10] G. Taylor, 'Index Kewensis', Suppl. XII, Clarendon Press, Oxford 1959.
- [11] A. I. Scott, 'Interpretation of the Ultraviolet Spectra of Natural Products', Pergamon Press, Oxford-London-Edinburgh-New York-Paris-Frankfurt 1964.
- [12] A. F. Thomas, 'Deuterium Labeling in Organic Chemistry', Appleton-Century-Crafts, Educational Division/Meredith Corporation, New York 1971.
- [13] R. M. Roberts, K.-H. Bantel & C. E. Low, *J. org. Chemistry* 38, 1903 (1973).
- [14] a) T. Yoshihara, A. Ichihara & S. Sakamura, *Tetrahedron Letters* 1971, 3809; b) T. Yoshihara, A. Ichihara, H. Nuibe, S. Sakamura, M. Sugita, S. Imamoto & S. Senoh, *Agr. biol. Chemistry* 38, 121 (1974).
- [15] a) P. C. Freer & A. M. Clover, *Amer. chem. J.* 25, 390 (1901); *ref. Chem. Zbl.* 1901 (II), 41; b) W. Bridge, F. Coleman & A. Robertson, *J. chem. Soc.* 1948, 257; c) A. L. J. Buckle, A. McGookin & A. Robertson, *J. chem. Soc.* 1954, 3981.
- [16] a) A. Nordal & G. Ogner, *Acta chem. scand.* 18, 1979 (1964); b) A. Nordal, J. Gether & G. Haustveit, *ibid.* 20, 1431 (1966); c) A. Nordal, G. Haustveit & J. Gether, *Medd. Norsk Farm. Selskap* 28, 225 (1966).
- [17] O. C. Dermer & Ch. George, *Proc. Oklahoma Acad. Sci.* 52, 66 (1972); *ref. Chem. Abstr.* 78, 3643h (1973).
- [18] R. S. Tipson, M. A. Clapp & L. H. Cretcher, *J. org. Chemistry* 12, 133 (1947).
- [19] A. M. El-Abbady & L. S. El-Assal, *J. chem. Soc.* 1959, 1024.
- [20] Y. Kishi, M. Aratani, H. Tanino, T. Fukuyama & T. Goto, *J. C. S. Chem. Commun.* 1972, 64.
- [21] H. O. House & J. K. Larson, *J. org. Chemistry* 33, 448 (1968).
- [22] E. Hardegger, N. Rigassi, J. Seres, Ch. Egli, P. Müller & K. O. Filzi, *Helv.* 46, 2543 (1963).
- [23] S. Brandänge, S. Josephson & S. Vallén, *Acta chem. scand. B* 28, 153 (1974).
- [24] T. M. Harris, J. V. Hay & E. Quarterman, *J. org. Chemistry*, 38, 4457 (1973).