

HANS DETLEF SCHROEDER, WILHELM BENCZE, OTTO HALPERN und HANS SCHMID

Struktur der Visnagane; Synthese von (\pm)-*trans*-Samidin

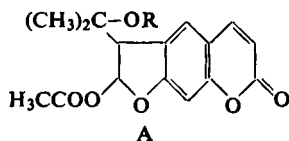
Aus dem Chemischen Institut der Universität Zürich

(Eingegangen am 4. Juni 1959)

Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. Stefan Goldschmidt zum 70. Geburtstag gewidmet

Es wird über die Abbauprobe berichtet, die zur Aufstellung der Struktur- und wahrscheinlichen Stereoformeln der Visnagane (+)-Samidin und (+)-Visnadin aus *Ammi visnaga* L. führten. Ferner wird der autoxydative Abbau des Ketons XIV untersucht und eine Synthese von (\pm)-*trans*-Samidin beschrieben.

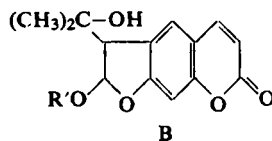
Die Samen von *Ammi visnaga* L. enthalten außer mehreren Chromonen¹⁾ ein koronardilatatorisch wirksames Prinzip, das sog. Visnagan^{2,3,4)}, das sich, wie E. SMITH, N. HOSANSKY und W. G. BYWATER⁵⁾ gezeigt haben, durch sorgfältige Chromatographie an Silicagel in mehrere Komponenten zerlegen läßt, von denen Samidin ($C_{21}H_{22}O_7$), Dihydrosamidin ($C_{21}H_{24}O_7$) und Visnadin ($C_{21}H_{24}O_7$) die wichtigsten sind. Die drei vasodilatatorisch aktiven Substanzen stellen Diester ein und desselben C_{14} -Diols dar; eine Hydroxylgruppe ist stets mit Essigsäure, die andere mit Seneciosäure, Isovaleriansäure bzw. α -Methyl-buttersäure verestert. Mit alkoholischer Lauge geben die drei Stoffe neben den erwähnten Fettsäuren dieselbe Monohydroxylverbindung, in welcher eine der in den Visnaganen vorkommenden Acyloxygruppen verseift und die andere durch eine aus dem zur Verseifung verwendeten Alkohol stammende Alkoxygruppe ersetzt ist. Letztere Verbindungen sind offensichtlich identisch mit den sog. „Alkylhellactonen“ $C_{14}H_{13}O_4 \cdot R$ ($R = CH_3$; C_2H_5), die schon früher von E. SPÄTH, W. GRUBER und O. MATZKE⁶⁾ bei der Behandlung eines rohen Ätherextraktes aus *Ammi visnaga* mit methyl- bzw. äthylalkoholischer Kalilauge erhalten worden sind. Die amerikanischen Autoren⁵⁾ haben den Visnaganen und Alkylhellactonen die Formeln A bzw. B zugeschrieben.



Samidin: $R = -CO \cdot CH : C(CH_3)_2$

Dihydrosamidin: $R = -CO \cdot CH_2 \cdot CH(CH_3)_2$

Visnadin: $R = -CO \cdot CH(CH_3) \cdot CH_2 \cdot CH_3$



$R' = CH_3$; C_2H_5

¹⁾ Vgl. Fortschritte der Chemie organischer Naturstoffe, herausgegeben von L. ZECHMEISTER, Band 11, 124, Springer Verlag, Wien 1954; sowie G. SEITZ, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 287, 79 [1954]; W. BENCZE, J. EISENBEISS und H. SCHMID, Helv. chim. Acta 39, 923 [1956]. ²⁾ K. SAMAN, Quart. J. Pharmac. Pharmacol. 4, 14 [1931].

³⁾ C. J. CAVALLITO und H. E. ROCKWELL, J. org. Chemistry 15, 820 [1950].

⁴⁾ E. SMITH, L. A. PUCCI und W. G. BYWATER, Science [Washington] 115, 520 [1952].

⁵⁾ Abstr. of the Medicinal Division, 24 N, 126th Meeting of the American Chemical Society, New York, N. Y. September 1954.

⁶⁾ Canad. J. Chem. 31, 715 [1953].

In einer vorläufigen Mitteilung haben wir gezeigt^{7,8)}, daß die Formeln A und B unrichtig und durch I, II resp. V, IX zu ersetzen sind. Später haben SMITH, HOSANSKY, BYWATER und VAN TAMELEN diese Formeln übernommen und ergänzt^{9, 10)}.

Im folgenden berichten wir über die mit der Strukturaufklärung der Visnagane zusammenhängenden Experimente; fernerhin wird die Synthese von (\pm)-*trans*-Samidin beschrieben.

Samidin (I), $C_{21}H_{22}O_7$, Schmp. 138–139°, und Visnadin (II), $C_{21}H_{24}O_7$, Schmp. 85–88°, zeigen – wie Athamantin¹¹⁾ – ein typisches Umbelliferon-methyläther-UV-Spektrum mit $\lambda_{\max} = 322 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3.15$). Samidin (I) zeigt im IR (CCl_4) Banden bei 1757–1744/cm (Carbonyl der Estergruppe und des α -Pyronringes), 1656/cm (Pyron-doppelbindung), 1613/cm (Aromatenbande) und 835/cm (1.2.3.4-tetrasubst. Benzolring); OH-Banden fehlen. Das IR-Spektrum des Visnadins ist demjenigen des Samidins sehr ähnlich.

Der Befund⁵⁾, daß beim Verseifen mit wäßr. Alkali Samidin (I) Essigsäure und Seneciosäure, Visnadin (II) Essigsäure und (–)- α -Methyl-buttersäure liefern, wurde bestätigt. Die optisch aktive Säure wurde als Anilid der spezif. Drehung $[\alpha]_D: -37^\circ$ (Aceton)¹²⁾ und als β -Naphthylamid ($[\alpha]: -30.5^\circ$; Aceton) isoliert und identifiziert.

Neben den erwähnten Fettsäuren entsteht bei der Verseifung von Samidin und Visnadin nicht ein Diol, sondern ein Gemisch zweier stereoisomerer Diole, des (–)-*trans*-Khellactons (III) vom Schmp. 185–186° und des (+)-*cis*-Khellactons (VII) vom Schmp. 174–175°, die sich durch Chromatographie an Aluminiumoxyd trennen lassen¹³⁾. Die Verseifung wird am besten mit 5-proz. Kalilauge in Wasser/Dioxan ausgeführt. Das hierbei aus Samidin (I) anfallende Diolgemisch besteht zu 55% aus III und 45% aus VII, das aus Visnadin erhältliche Gemisch aus 73% III und 27% VII. Ein ähnlich zusammengesetztes Gemisch der Khellactone resultiert auch aus der Verseifung von rohem, krist. Visnagan, was deren Untersuchung sehr erleichtert.

(–)-*trans*-Khellacton (III) besitzt ein mit dem Spektrum von Dihydroseselin (XVII)¹⁴⁾ nahezu identisches UV-Spektrum. Im IR (CH_2Cl_2) finden sich die OH-Banden bei 3650 und 3480/cm sowie die erwarteten Cumarinbanden vor. Das UV-Spektrum der *cis*-Verbindung VII ist identisch mit demjenigen von III, und die entsprechenden IR-Spektren sind sehr ähnlich. Beide Stoffe enthalten nach ZEREWITTINOFF zwei aktive H-Atome und liefern krist. Diacetylverbindungen (IV und VIII). Als

7) H. SCHMID, Report on the Symposium on the Chemistry of Naturally Occuring Pyrones, Dublin 1955: Sci. Proc. Roy. Dublin Soc. 27, 145 [1956].

8) W. BENCZE, O. HALPERN und H. SCHMID, Experientia [Basel] 12, 137 [1956].

9) E. SMITH, N. HOSANSKY und W. G. BYWATER, Chem. and Ind. 1956, 718.

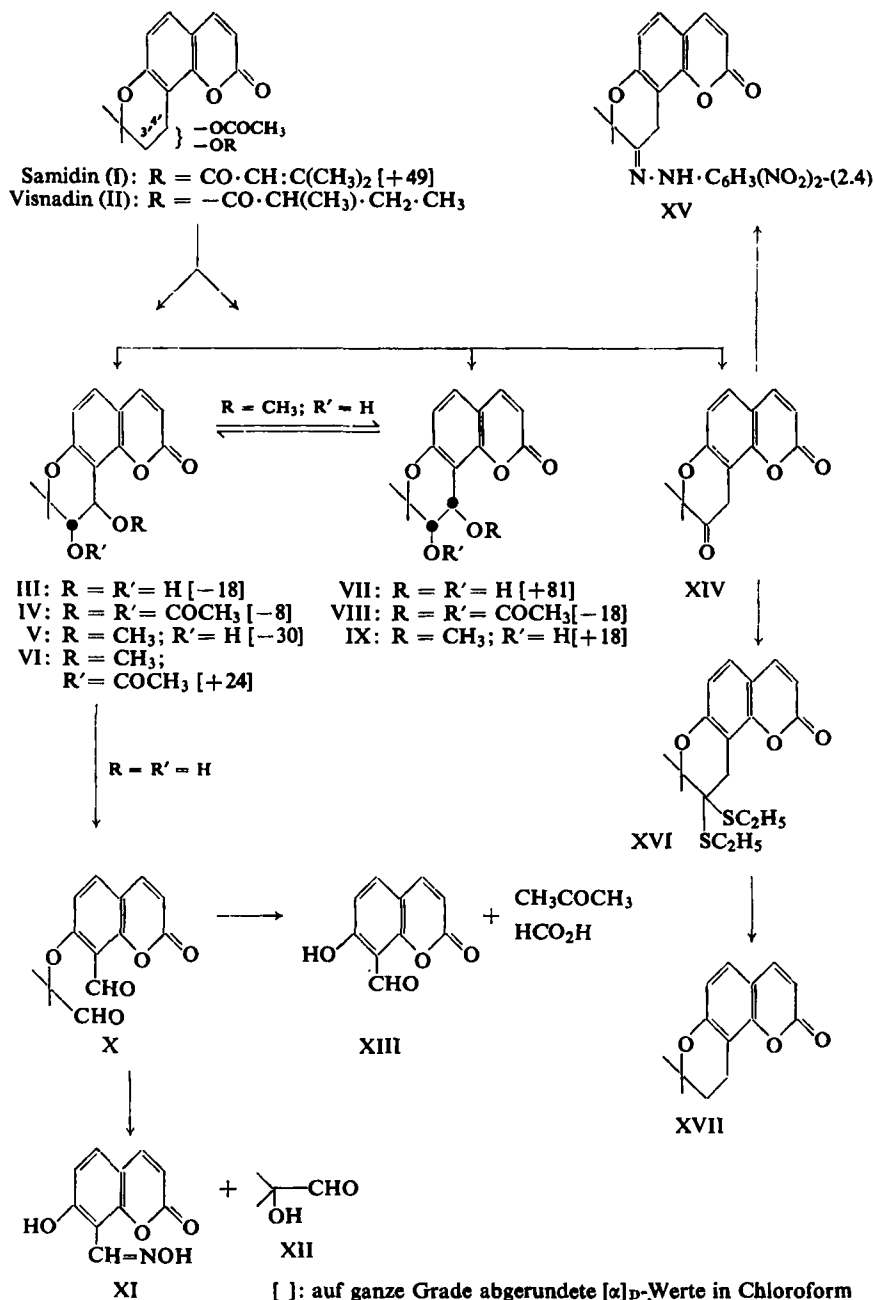
10) E. SMITH, N. HOSANSKY, W. G. BYWATER und E. E. VAN TAMELEN, J. Amer. chem. Soc. 79, 3534 [1957].

11) O. HALPERN, P. WASER und H. SCHMID, Helv. chim. Acta 40, 758 [1957].

12) R. H. BAKER und L. E. LINN, J. Amer. chem. Soc. 70, 3721 [1948].

13) Die Präfixe *cis* und *trans* werden bereits hier eingeführt, um Komplikationen in der Bezeichnung der Stereoisomeren zu vermeiden. Hier sei noch bemerkt, daß den amerikanischen Autoren^{9, 10)} entgangen ist, daß alle von ihnen aus den Visnaganen hergestellten optisch aktiven Verbindungen Gemische aus viel *trans*- mit wenig *cis*-Isomeren darstellen, obwohl sie Kenntnis unserer vorläufigen Mitteilung⁸⁾ hatten, in der die verschiedenen Stereoisomeren durch Schmp. und spezif. Drehungen charakterisiert worden sind.

14) E. SPÄTH, P. K. BOSE, J. MATZKE und N. CH. GUHA, Ber. dtsch. chem. Ges. 72, 821 [1939].

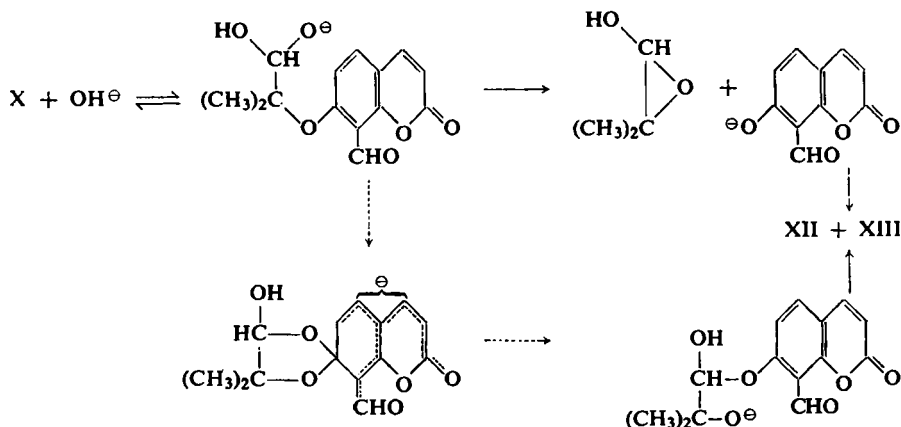


Umbelliferonabkömmlinge lösen sie sich in Lauge mit schwacher gelber Farbe; diese Lösungen geben einen rein blauen GIBBS-Test. Oxydation der beiden Khellactone mit Chromsäure führt zu Aceton, mit Kaliumpermanganat zu α -Hydroxy-isobuttersäure.

(-)-*trans*-Khellacton (III) verbraucht bei $p_H \sim 4$ ein Äquiv. Perjodsäure und liefert dabei den Dialdehyd X, $C_{14}H_{12}O_5$, vom Schmp. $129-130^\circ$. Der Stoff gibt nach H. RAUDNITZ und G. PULJ¹⁵⁾ einen positiven Aldehydtest und zeigt im IR (CH_2Cl_2) Banden bei 2820 und 2717/cm (CH der Aldehydgruppen), eine wenig aufgelöste Doppelbande bei 1747–1754/cm (Pyron-carbonyl und Aldehydcarbonyl in der Aryloxyacetaldehydgruppierung¹⁶⁾), sowie Banden bei 1706/cm (Carbonyl der aromatisch gebundenen Aldehydgruppe) und 1608/cm (Aromatenbande). Das UV-Spektrum (Abbild. 1) ist ähnlich demjenigen von 8-Acetyl-umbelliferon-methyläther, zeigt aber noch eine zusätzliche Absorption bei 300 $m\mu$. Der Dialdehyd X liefert beim Erhitzen mit verd. Natriumhydrogencarbonatlösung α -Hydroxy-isobutyraldehyd (XII) und mit Hydroxylamin-hydrochlorid in Pyridin/Alkohol das Oxim XI des Umbelliferon-aldehyds-(8)¹⁷⁾.

Bei $p_H 7$ verbraucht (-)-*trans*-Khellacton (III) etwas mehr als 2 Mole Perjodsäure, wobei Umbelliferon-aldehyd-(8) (XIII), Aceton und Ameisensäure anfallen. Offensichtlich bildet sich zunächst der Dialdehyd X, der schon bei $p_H 7$ und 20° hydrolytisch in Umbelliferon-aldehyd-(8) und α -Hydroxy-isobutyraldehyd (XII) gespalten wird. Letzterer wird dann mit Perjodsäure zu Aceton und Ameisensäure abgebaut.

Die unter außerordentlich milden Bedingungen verlaufende, basenkatalysierte Ätherspaltung von X ist bemerkenswert; 8-Acetyl-umbelliferon-methyläther z. B. erleidet selbst mit siedender 1 *n* KOH keine Spaltung in 8-Acetyl-umbelliferon. Man kann für die Hydrolyse von X einen der nachfolgenden Mechanismen verantwortlich machen; ein direkter Angriff des Hydroxylions am C-2' erscheint aus sterischen Gründen sehr wenig wahrscheinlich.



Die auf Grund des oben geschilderten Abbaues für (-)-*trans*-Khellacton sich ergebende Formel III läßt sich durch einen zweiten Abbau bestätigen: säure-katalysierte Wasserabspaltung aus III gibt das optisch inaktive Keton XIV mit erwartungsgemäß 3'-ständiger Carbonylgruppe (λ_{max} in Alkohol) seines 2,4-Dinitrophenyl-

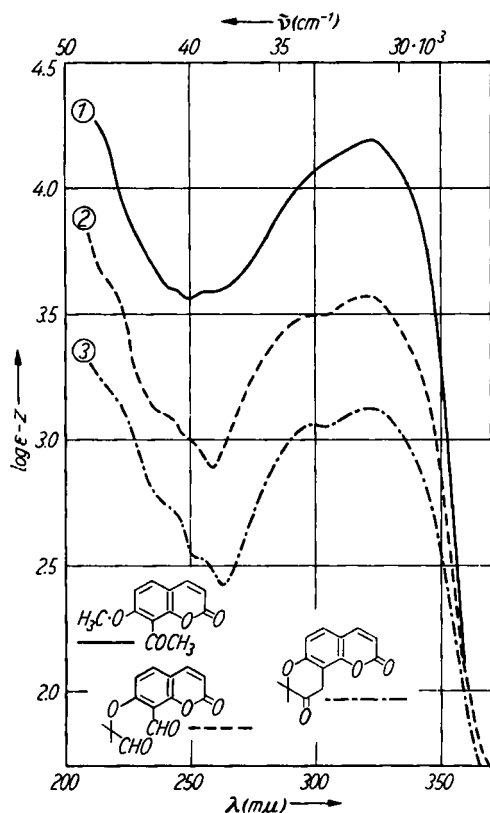
¹⁵⁾ Ber. dtsch. chem. Ges. 64, 2212 [1931].

¹⁶⁾ A. R. ALERTSEN, Acta chem. scand. 9, 1725 [1955].

¹⁷⁾ E. SPÄTH und M. PAILER, Ber. dtsch. chem. Ges. 68, 940 [1935].

hydrazons XV 346 $m\mu$, charakteristisch für ein 2,4-Dinitrophenylhydrazon eines nicht konjugierten Ketons^{18, 19}; sehr intensive IR-Absorption (CH_2Cl_2) bei 1736/cm (Pyronring-Carbonyl und α -Aryloxy-keton)).

Das UV-Spektrum von XIV entspricht demjenigen von Dihydroseselin (XVII), weist aber ähnlich wie dasjenige des Dialdehyds X, noch selektive Absorption bei 299 $m\mu$ auf (Abbild. 1)²⁰.



Abbild. 1

UV-Absorptionsspektren
in 96-proz. Alkohol

Kurve 1: 8-Acetyl-
umbelliferon-methyläther,
Z = 0

Kurve 2: Dialdehyd X,
Z = 0.5

Kurve 3: Keton XIV
Z = 1.0

Vermutliche Ursache dieser spektralen Anomalien (Verschiebung der IR-CO-Bande der aliphatischen Carbonylgruppe in X und XIV nach höheren Frequenzen und Veränderung des Umbelliferon-methyläther-aldehyd-(8)- bzw. Dihydroseselin-Chromophors) ist eine Wechselwirkung induktiver Art zwischen den Carbonylgruppen und dem Äthersauerstoff bzw. Umbelliferon-Chromophor^{21, 22}).

Das Keton XIV liefert mit Kaliumpermanganat α -Hydroxy-isobuttersäure⁶) und mit Äthylmercaptan das ölige Thioetheral XVI, das beim Entschwefeln mit Raney-Nickel in das bekannte Dihydroseselin (XVII)¹⁴) übergeht.

¹⁸) E. A. BRAUDE und E. R. H. JONES, J. chem. Soc. [London] 1945, 498.

¹⁹) J. D. ROBERTS und CH. GREEN, J. Amer. chem. Soc. 68, 214 [1946].

²⁰) Für eine Enolisierung von XIV bestehen nicht die geringsten Hinweise.

²¹) Vgl. C. SANDRIS und G. OURISSON, Bull. Soc. chim. France 1956, 958; 1958, 350.

²²) Vgl. C. A. GROB, A. KAISER und E. RENK, Chem. and Ind. 1957, 598.

Daß sich (+)-*cis*-Khellacton (VII) vom (–)-*trans*-Khellacton (III) nur durch verschiedene Konfiguration am C-4' unterscheidet, ergibt sich aus folgenden Reaktionen:

1. Säure-katalysierte Wasserabspaltung aus VII gibt XIV.

2. Beim Erhitzen von III mit absolut-methanolischer Salzsäure bildet sich ein chromatographisch trennbares Gemisch von zwei Methylkhellactonen $C_{14}H_{13}O_4 \cdot OCH_3$. Die leichter eluierbare, in kleinerer Menge erhaltene Substanz IX vom Schmp. 127° ist rechtsdrehend, die schwerer eluierbare V vom Schmp. 162.5° ist linksdrehend; sie wurde noch durch das Acetylderivat VI charakterisiert. Zum selben Gemisch der beiden Methylkhellactone, in dem wiederum V überwiegt, kommt man auch aus VII. Beide Äther lassen sich mit heißer methanolischer Salzsäure ineinander überführen und liefern mit *p*-Toluolsulfonsäure in siedendem Benzol unter Methanolabspaltung das Keton XIV²³⁾. Aus diesen Reaktionen, die das intermediäre Auftreten des 3'-Hydroxy-4'-Carboniumions erfordern²⁴⁾, folgt die 4'-Stellung der Methoxylgruppe in den beiden Äthern.

In $5 \cdot 10^{-3} m$ CCl_4 -Lösung zeigen IX und V im IR (CaF_2 -Prisma) nur intramolekular chelierte OH-Banden bei $3550/cm$ bzw. $3584/cm$. Bei Annahme einer bevorzugten Halbsesselkonstellation für den Pyranring^{25,26)} in den beiden Äthern und e'- und a- bzw. e'- und e-Stellung der OCH_3 - bzw. OH-Gruppe ist die Chelierung zwischen OH und OCH_3 begünstigt und am stärksten bei der *cis*-substituierten e',a-Verbindung. Dem rechtsdrehenden Äther IX mit der niedrigeren OH-Frequenz, d. h. stärkeren Wasserstoffbrückenbindung ist daher *cis*-, seinem linksdrehenden Isomeren V *trans*-Konfiguration zuzuteilen^{27,28)}. In Übereinstimmung damit steht die Beobachtung, daß V an Aluminiumoxyd stärker adsorbiert wird als IX. In Analogie hierzu ist für das an Aluminiumoxyd weniger gut haftende (+)-Khellacton (VII) *cis*- und für (–)-Khellacton (III) *trans*-Konfiguration wahrscheinlich. Diese Zuordnung wird durch eine stereospezifische Synthese der beiden *racem.* Khellactone bestätigt (siehe weiter unten).

Für die Visnagane selbst folgen die noch nicht völlig aufgelösten Formeln I, II. Die Stoffe geben, wie Rohvisnagan, mit siedender Natriummethylatlösung ein Gemisch der beiden Äther V und IX, in dem wiederum V vorherrscht. In kleiner Menge wird noch das Cumarsäureester-Derivat XVIII mit vermutlich *trans*-ständigen OH- und OCH_3 -Gruppen gebildet. Sein UV-Spektrum (Alkohol) mit λ_{max} $223 m\mu$ ($\log \epsilon$ 4.10), $244 m\mu$ ($\log \epsilon$ 4.00), $297 m\mu$ ($\log \epsilon$ 4.21) und $331 m\mu$ ($\log \epsilon$ 4.32) entspricht weitgehend dem Spektrum von *trans*-2-Hydroxy-4-methoxy-zimtsäure-methylester¹¹⁾. Für die Bildung dieser Stoffe ist der nachfolgende, schon früher für die basenkatalysierte Verseifung von Athamantin¹¹⁾ vorgeschlagene Mechanismus verantwortlich. Entsprechend verläuft die Verseifung der Visnagane mit wäbr. Alkali. Die Produkte (Methylkhellactone und Khellactone resp.) sind Alkalien gegenüber stabil, so daß das *trans/cis*-Verhältnis kinetisch kontrolliert ist.

23) Diese Reaktion (mit HBr oder P_2O_5) haben schon E. SPÄTH et al.⁶⁾ ausgeführt.

24) Vgl. A. G. DAVIES und J. KENYON, Quart. Rev. (chem. Soc. London) 9, 203 [1955].

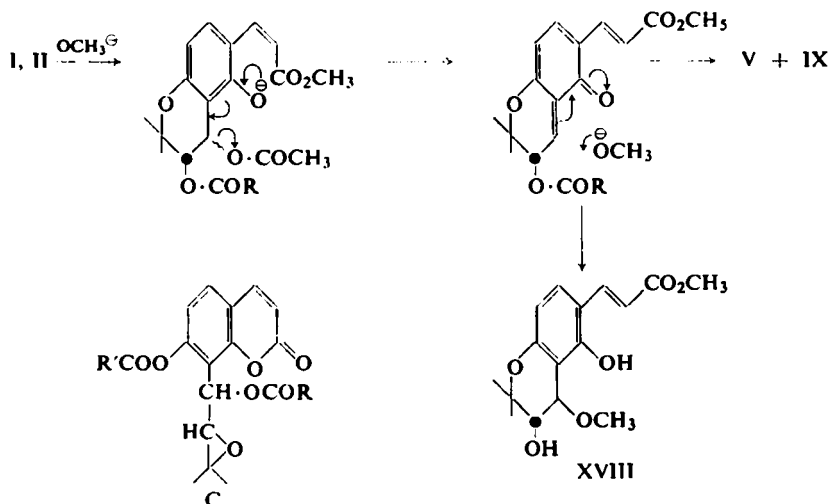
25) W. B. WHALLEY, J. Soc. Leather Trades' Chemists 1956, 151.

26) E. M. PHILBIN und T. S. WHEELER, Proc. chem. Soc. [London] 1958, 167.

27) L. P. KUHN, J. Amer. chem. Soc. 74, 2492 [1952]; 76, 4323 [1954].

28) A. R. H. COLE und P. R. JEFFERIES, J. chem. Soc. [London] 1956, 4391.

Eine alternative Formel C für die Visnagane scheidet aus, da diese Stoffe kein *O*-Acyl-umbelliferon-Chromophor enthalten können (7-Acetoxy-cumarin zeigt (in Alkohol) Maxima bei 282 m μ (log ϵ 4.04) und 311 m μ (log ϵ 3.95)) und da eine Verbindung der Struktur C mit Alkali (und Säuren) eher furanoide Umwandlungsprodukte geben würde^{7, 11, 29}).



Samidin (**I**) liefert mit kalter alkoholischer Lauge ein Produkt, das noch den Seneciosäurerest enthält, in dem aber der Essigsäurerest gegen die Äthoxygruppe ausgetauscht ist. Schließt man Umesterungen aus, so folgt daraus, daß in den Visnaganen die Essigsäure mit der 4'- und die höhere Fettsäure mit der 3'-ständigen Hydroxylgruppe verestert ist^{9, 10}).

Wir sind unabhängig davon zum selben Resultat gelangt: Bei der Hydrierung mit Platindioxyd nimmt Samidin (**I**) 3 Moll. Wasserstoff auf, davon eines zur Hydrogenolyse der 4'-ständigen Acyloxygruppe; das nicht ganz einheitliche Hydrierungsprodukt liefert nämlich bei der alkalischen Verseifung Isovaleriansäure, die von nur wenig Essigsäure begleitet ist.

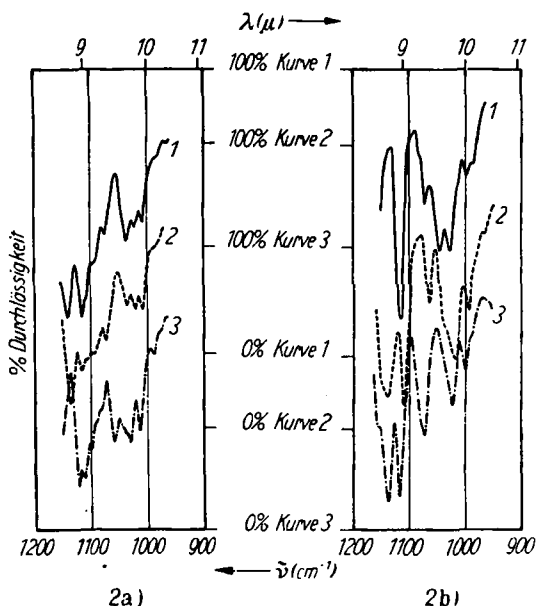
Da basenkatalysierte Verseifung der Visnagane, wie ausgeführt, zumindest unter sehr starker Beteiligung der Alkyl-Sauerstoffspaltung vor sich geht, lassen sich aus der Struktur der Verseifungsprodukte keine Rückschlüsse auf die Stereochemie des den Visnaganen zugrunde liegenden Khellactons ziehen. Dasselbe trifft für die säurekatalysierte Verseifung zu: *trans*- und *cis*-Diacetylkhellakton (**IV** und **VIII**) geben nach mehrtägiger Einwirkung von 1 *n* methanol. Salzsäure bei 20° durch Umesterung die entsprechenden Diole **III** und **VII**. (+)-Samidin (**I**) liefert unter diesen Bedingungen ein Gemisch aus 63% *trans*- und 37% *cis*-Methylkhellakton (**V** und **IX**). Analog verhält sich (+)-Visnadin (**II**). Das Vorhandensein der größeren Acylreste an der 3'-Hydroxygruppe, welche auch wesentlich langsamer verseift werden als die 3'-Acetoxygruppen³⁰) in **IV** und **VIII**, erschwert einerseits die säurekatalysierte Um-

²⁹) W. BENCZE, J. EISENBEISS und H. SCHMID, *Helv. chim. Acta* **39**, 923 [1956].

³⁰) Vgl. M. S. NEWMAN in „Steric Effects in Organic Chemistry“, S. 201, Verlag John Wiley & Sons, New York 1956.

esterung der 4'-Acetoxygruppe, fördert aber andererseits die Bildung eines 4'-Carboniumions, in dem die sterische Spannung vermindert ist.

Folgende Beobachtungen zeigen, daß sich die Visnagane — im Gegensatz zur Vermutung der amerikanischen Autoren¹⁰⁾ — vom *cis*-Khellacton VIII ableiten: 1. die IR-Spektren (CH_2Cl_2 -Lösung) von (+)-Samidin und synthetisch bereitetem (\pm)-*trans*-Samidin (XXVII) sind zwar ähnlich, im langwelligen Bereich aber deutlich verschieden. 2. *cis*-Diacetyl-khellacton (VIII), Samidin (I) und Visnadin (II) zeigen im Bereich von ca. 9–10 μ ein einander ähnliches, bandenreiches Spektrum, das sich charakteristisch von den Spektren der *trans*-Diacetylverbindungen unterscheidet (Abbild. 2a, b).



Abbild. 2a. IR-Spektren in CH_2Cl_2
Kurve 1: (+)-*cis*-Visnadin (II), Kurve 2: (+)-*cis*-Samidin (I), Kurve 3: (\pm)-*cis*-Diacetyl-khellacton (VIII*)

Abbild. 2b. IR-Spektren in CH_2Cl_2
Kurve 1: (\pm)-*trans*-Diacetylkhellacton (IV*), Kurve 2: Verbindung XXVIII, Kurve 3: (\pm)-*trans*-Samidin (XXVII)

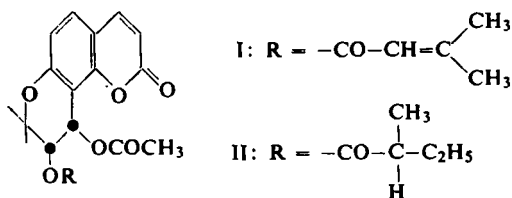
Wie namentlich K. FREUDENBERG³¹⁾ gezeigt hat, verleiht die Gruppierung

$$\begin{array}{c} | \\ \text{H}-\text{C}-\text{O}-\text{H}(\text{CH}_3) \\ | \\ \text{Ar} \end{array}$$

allein oder zusammen mit anderen Asymmetriezentren einer Verbindung Linksdrehung oder zumindest eine geringere Rechtsdrehung, als sie der hinsichtlich dieses Zentrums enantiomeren Verbindung zukommt. Da sich (–)-Khellac-

³¹⁾ K. FREUDENBERG, F. BRAUNS und H. STIEGEL, Ber. dtsch. chem. Ges. 56, 193 [1923]; K. FREUDENBERG und L. MARKERT, ebenda 58, 1753 [1925]; K. FREUDENBERG und F. NIKOLAI, Liebigs Ann. Chem. 510, 223 [1934]; K. FREUDENBERG, Sci. Proc. Roy. Dublin Soc. 27, 153 [1956]; vgl. auch V. PRELOG und O. HÄFLIGER, Helv. chim. Acta 33, 2021 [1950].

ton und sein linksdrehender Methyläther nur durch Epimerie am C-Atom 4' vom (+)-Khellacton und seinem (+)-Methyläther unterscheiden, sind für die linksdrehenden Verbindungen die absoluten Konfigurationsformeln III und V, für die rechtsdrehenden die Formeln VII und IX und für die Visnagane selbst die untenstehenden Formeln wahrscheinlich.



Zum Schluß dieses Teils sei noch das Verhalten des Ketons XIV Alkalien gegenüber diskutiert. Nach SPÄTH et al.⁶⁾ geht die Verbindung mit 0.5–5-proz. alkoholischer Lauge in zwei Substanzen, „B“, $C_{10}H_6O_5$, farblose Kristalle vom Schmp. 256–258°, und „C“, $C_{11}H_8O_4$, gelbe Kristalle vom Schmp. 263–265°, über. Wir haben festgestellt, daß es sich dabei um eine Autoxydationsreaktion handelt, da bei Abwesenheit von Sauerstoff XIV sich unverändert aus der alkalischen Lösung zurückgewinnen läßt. „B“ und „C“ lassen sich am besten durch Einleiten von O_2 in eine Lösung von XIV in 4-proz. wäbr. Lauge gewinnen, wobei mit einer $5.6 \cdot 10^{-3} m$ Lösung vorwiegend „B“, mit einer um das Zehnfache konzentrierten Lösung hauptsächlich „C“ gebildet wird.

„B“ gibt eine rotviolette Eisen(III)-chlorid-Reaktion, läßt sich mit Diazomethan zu einem Methyläther-methylester XX alkylieren, spaltet beim Erhitzen CO_2 unter Bildung von Umbelliferon ab und stellt somit Umbelliferon-carbonsäure-(8) (XIX) dar³²⁾.

Die Verbindung „C“ besitzt (wasserfrei) die Summenformel $C_{14}H_{10}O_5$ ³³⁾ und stellt das Diketon XXI dar: Im IR (Nujol) treten folgende Carbonylfrequenzen auf; 1736/cm (Pyron und 3'-Ketogruppe) und 1686/cm (4'-Ketogruppe); mit Sauerstoff in Alkali wird XIX und mit Natriumborhydrid (\pm)-*cis*-Khellacton (VII*)³⁴⁾ gebildet. „C“ entsteht in kleiner Menge auch bei der Oxydation von (\pm)-*trans*-Khellacton (III*) mit aktivem Mangandioxyd. In wasserfreiem Dioxan zeigt XXI das UV-Spektrum Kurve 1, Abbild. 3. In wasserhaltigem Dioxan (oder in Alkohol) wird die Kurve 2 des Hydrats (bzw. Alkoholats) beobachtet. Das Spektrum des auch kristallisiert erhältlichen Hydrates ist deutlich verschieden von demjenigen des Ketons XIV, aber auch des 8-Acetyl-umbelliferon-methyläthers, entspricht jedoch weitgehend dem UV-Spektrum des *spiro*-Epoxyketons XXIII (Abbild. 3). XXIII wird durch Umsetzen einer wäbrig-methanolischen Lösung von XXI mit Diazomethan erhalten; der Stoff gibt

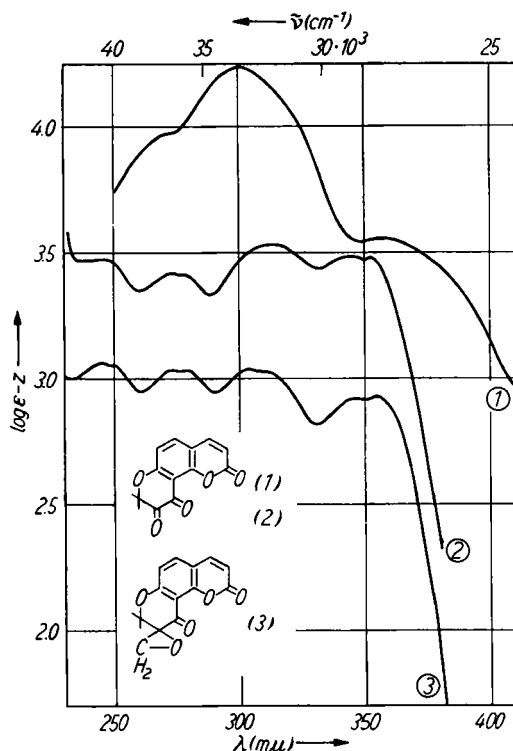
³²⁾ Die Verbindung ist vermutlich identisch mit der von P. C. NITTER und S. K. SAHA, J. Indian chem. Soc. 11, 257 [1934], beschriebenen Umbelliferon-carbonsäure mit unbekannter Lage der Carboxylgruppe.

³³⁾ Die von den österreichischen Autoren von „C“ erhaltenen Verbrennungswerte stimmen mit dieser Formel überein.

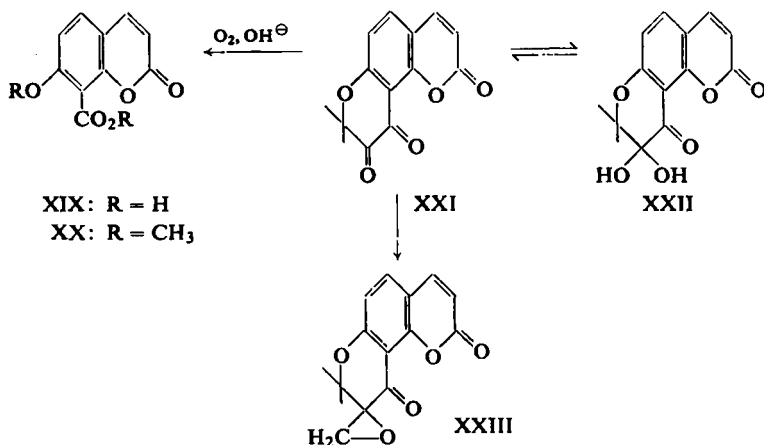
³⁴⁾ Die racem. Formen von früher beschriebenen, optisch aktiven Verbindungen erhalten dieselben, aber mit einem * versehenen Formelnummern.

eine verzögerte Eisen(III)-chloridreaktion³⁵⁾, spaltet beim Erhitzen mit Phosphorsäure Formaldehyd ab, zeigt im IR (Nujol) Carbonylbanden bei 1724/cm (Pyronring) und

Abbild. 3.
UV-Absorptionsspektren
Kurve 1: Diketon XXI
in wasserfreiem Dioxan,
Z = 0
Kurve 2: Diketon XXI
in Dioxan/Wasser (1:1),
Z = 0.5
Kurve 3: *spiro*-Epoxyketon
XXIII in Dioxan,
Z = 1.0



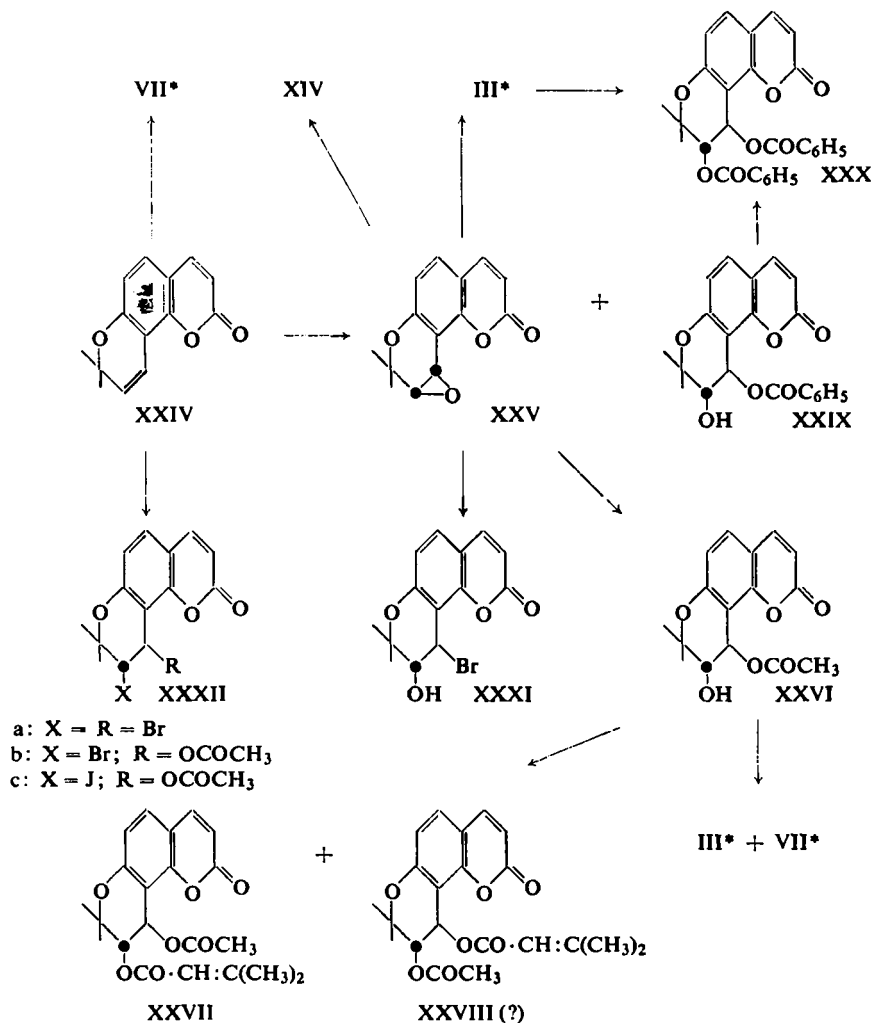
1697/cm (Arylketon) und besitzt daher die Struktur XXIII. Für das Hydrat (und analog das Alkoholat) von XXI folgt somit die Formel XXII.



³⁵⁾ B. EISTERT, G. FINK und R. WOLLHEIM, Chem. Ber. 91, 2710 [1958].

Die über das 4'-Hydroperoxyd verlaufende autoxydative Umwandlung des Ketons XIV ist nicht unerwartet (vgl. z. B. die Autoxydation von β -Tetralon zur α,β -Diketo-verbindung und β -o-Carboxyphenyl-propionsäure^{35a)}).

Zur Synthese der racem. Khellactone diente Seselin (XXIV)³⁶⁾, für das im Versuchsteil eine etwas verbesserte Herstellungsweise angegeben ist. *cis*-Hydroxylierung mit Osmiumtetroxyd führt zum (\pm)-*cis*-Khellacton (VII*) vom Schmp. 160–161° bzw. 192–193.5°. Die IR-Spektren der Verbindung und ihres Diacetates in CH_2Cl_2 -Lösung decken sich mit denjenigen von VII bzw. VIII. Epoxydierung von XXIV mit Benzopersäure in Chloroform liefert in 71-proz. Ausbeute Seselinepoxyd (XXV) vom



^{35a)} A. ROBERTSON und W. A. WATERS, J. chem. Soc. [London] 1948, 1574; H. W. WENZLICK, M. LEHMANN-HORCHLER und ST. MOHRMANN, Chem. Ber. 90, 2521 [1957].

³⁶⁾ E. SPÄTH und R. HILLEL, Ber. dtsch. chem. Ges. 72, 963, 2093 [1939].

Schmp. 144–146° (Pyrondoppelbindung im IR) neben kleinen Mengen der Monobenzoylverbindung XXIX. Das Epoxyd wird mit kochender 50-proz. Schwefelsäure in XIV und mit heißer verd. wäßr. Oxalsäure in (\pm)-*trans*-Khellacton (III*) vom Schmp. 185–186° umgewandelt. Sein IR-Spektrum (in Aceton) ist identisch mit demjenigen von III im gleichen Lösungsmittel. Entsprechendes gilt für die IR-Spektren (CCl₄) der Diacetylderivate. Beim Behandeln mit siedendem Eisessig wird XXV in (\pm)-*trans*-4'-Acetyl-khellacton (XXVI; Schmp. 196–197°) umgewandelt. Nachacetylierung mit Pyridin/Acetanhydrid liefert IV* und alkalische Verseifung ein Gemisch aus ca. 28% *cis*-Diol VII* und 72% *trans*-Diol III*. Da die Khellactone unter diesen Bedingungen nicht epimerisiert werden, folgt daraus die 4'-Stellung der Acetoxygruppe in XXVI. Durch Umsetzen von XXVI mit Seneciosäurechlorid in Benzol/Pyridin während 2–3 Tagen bei 60°³⁷⁾ entsteht schließlich in 45-proz. Ausbeute (\pm)-*trans*-Samidin (XXVII) vom Schmp. 149–150°. Das Syntheseprodukt zeigt ein ähnliches IR-Spektrum wie (+)-Samidin. Verseifung mit Kalilauge in Dioxan/Wasser ergibt ein Gemisch aus ca. 40% (\pm)-*cis*-Diol VII* und 60% *trans*-Diol III*. Diese Werte entsprechen weitgehend dem beim (+)-Samidin (I) gefundenen Isomerenverhältnis 45:55. Ferner läßt das nach Aufnahme von 3 Moll. Wasserstoff erhaltene Hydrierungsprodukt des synthet. *trans*-Samidins beim Verseifen zur Hauptsache Isovaleriansäure neben nur wenig Essigsäure entstehen.

In etwa 10-proz. Ausbeute bildet sich bei Umsetzung von XXVI mit Seneciosäurechlorid ein Isomeres vom Schmp. 134°, das sich auf Grund des IR-Spektrums (Abbild. 2b) von III* ableitet. Diesem vermutlich infolge der notwendig langen Reaktionszeit durch eine Umesterungsreaktion entstandenen Stoff kommt wahrscheinlich Formel XXVIII zu.

Versuche zur Synthese von (\pm)-*cis*-Samidin sind bisher nicht erfolgreich gewesen. So gibt das sehr wahrscheinlich transoide Bromhydrin XXXI beim Austausch des Broms gegen den Acetoxyrest unter der Wirkung der benachbarten Hydroxylgruppe³⁸⁾ stets XXVI. Im Dibromseselin (XXXIIa) läßt sich nur ein Bromatom, zweifellos das 4'-ständige, durch Acetoxy substituierten. Auch das Jodatome in dem aus Seselin mit Jod und Silberacetat in Eisessig³⁹⁾ erhaltenen 3'-Jod-4'-acetoxy-dihydroseselin (XXXIIc) ist sehr reaktionsträge; (quasi Neopentylstellung); ein einheitliches Diacetylkhellacton läßt sich aus XXXIIc nicht gewinnen. Die Produkte XXXIIa–c stellen ihrer Bildung nach^{38, 39)} *trans*-Verbindungen dar.

Im Hinblick auf Befunde von BREWSTER⁴⁰⁾ und CURTIN et al.⁴¹⁾ haben wir noch das Monobenzoylderivat XXIX untersucht; auch dieser Verbindung kommt aber *trans*-Konfiguration zu, da sie bei der Benzoylierung in (\pm)-*trans*-Dibenzoylkhellacton (XXX) übergeht. Wenig aussichtsreich sind auch Versuche einer partiellen Veresterung von VII* verlaufen.

³⁷⁾ Unter milderen Bedingungen wird viel unverändertes Ausgangsmaterial zurückerhalten.

³⁸⁾ Vgl. etwa J. HINE „Physical Organic Chemistry“, S. 117ff; McGraw-Hill, New York 1956. ³⁹⁾ R. B. WOODWARD und F. V. BRUTCHER, J. Amer. chem. Soc. **80**, 209 [1958].

⁴⁰⁾ J. H. BREWSTER, J. Amer. chem. Soc. **78**, 4061 [1956].

⁴¹⁾ D. Y. CURTIN, A. BRADLEY und Y. G. HENDRICKSON, J. Amer. chem. Soc. **78**, 4064 [1956].

Dem „SCHWEIZERISCHEN NATIONALFONDS ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG“ danken wir bestens für die gewährte Unterstützung. Der eine von uns (H. D. S.) dankt der MARTHA-SELVE-GERDTZEN-STIFTUNG, Zürich, herzlich für ein großzügig gewährtes Stipendium.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE⁴²⁾

A. Analytisches

24.8 g fein zermahlene, toluolfleuchte Samen von *Ammi visnaga* L. wurden erschöpfend mit Äther extrahiert. Nach Abtrennung des im Ätherextrakt ausgefallenen Materials (Frakt. Nr. 4; 0.3 kg) wurde das Lösungsmittel, zuletzt i. Vak., abgedampft (3.28 kg Rückstand). Der ölige Rückstand schied nach längerem Aufbewahren einen festen Bodenkörper aus, von dem abgetrennt wurde. Bodenkörper und Öl wurden getrennt mehrmals zwischen Leichtbenzin und 90-proz. Methanol verteilt⁴³⁾. Der eingedampfte Methanolauszug gab aus siedendem Benzol 62 g Kristalle (Frakt. A); die eingedampften Mutterlaugen wogen 785 g (Fraktionen B, C, D). In das Leichtbenzin gingen 2.2 kg Öle und Fette.

Die Fraktionen B, C, D und Nr. 4 wurden mit Wasser digeriert und die Suspension mit Äther ausgeschüttelt.

Der in Äther und Wasser schwerlösliche Teil wog inklusive Frakt. A 397 g („Chromon-Fraktion“), der wasserlösliche Teil 342 g („Glykosid-Fraktion“), der ätherlösliche Teil 263 g („Visnagan-Fraktion“).

Die „Visnagan-Fraktion“, ein zähes, viskoses Öl, wurde in Portionen zu 42.5 g an je 1.2 kg mit Wasser und organischen Lösungsmitteln gewaschen und bei 130–140° getrocknetem feinkörnigem Silicagel in Äther chromatographiert:

0.6/ Äther	eluierten	4.2 g Öle
1.3/ Äther	eluierten	15.2 g Kristalle mit etwas Öl
3.4/ Äther	eluierten	6.1 g glasigen Rückstand
1/ Aceton	eluierten	4.9 g Kristalle und amorphe Substanzen
3/ Methanol	eluierten	8 g amorphe Substanzen

Die drei letzten Eluate enthielten Chromone (Khellin, Visnagin, Visamminol). Aus dem zweiten Eluat erhielt man aus Äther/Petroläther Kristalle (krist. Visnagan, Schmp. ca. 75–110°). Die Mutterlauge dieser Fraktion wurde mit dem ersten Eluat vereinigt und nochmals wie oben chromatographiert, wobei man weitere Mengen an „krist. Visnagan“ erhielt. Insgesamt gab die „Visnagan-Fraktion“ 38 g „krist. Visnagan“, 55 g Öle und Visnagan-Mutterlaugen sowie 112 g amorphe, Chromone enthaltende Produkte.

Das „kristalline Visnagan“ wurde nach dem „Dreieckverfahren“ wiederholt aus Äther/Pentan umgelöst, wobei man eine Reihe von Fraktionen ($A_K, B_K \dots$) erhielt, die sich durch ihre Schmelzpunkte unterschieden. Aus den hochschmelzenden Fraktionen (Schmp. 110 bis 125°) erhielt man nach weiteren Kristallisationen aus Äther/Pentan, Essigester/Pentan und Alkohol (Wasser) reines *Samidin* (I) in Würfeln vom Schmp. 138–139°. Zur Analyse wurde mehrere Stdn. bei 100° i. Hochvak. getrocknet.

$C_{21}H_{22}O_7$ (386.4) Ber. C 65.27 H 5.74 Gef. C 64.92, 65.54 H 5.69, 5.88

kein Methoxyl und Stickstoff

$[\alpha]_D^{25} +49.1 \pm 1^\circ$ ($c = 1.591$; $CHCl_3$); $[\alpha]_D^{25} +24.0 \pm 2^\circ$ ($c = 0.615$; C_2H_5OH)

⁴²⁾ Die Schmp. wurden auf dem KOFLER-Block bestimmt. Zur Analyse wurden die Substanzen in der Regel bei 50–100° über P_2O_5 i. Hochvak. getrocknet oder i. Hochvak. sublimiert.

⁴³⁾ Vgl. Helv. chim. Acta 39, 932 [1956].

Aus den tiefschmelzenden Fraktionen (Schmp. $\sim 78-82^\circ$) ließ sich nach weiteren Umkristallisationen das *Visnadin* (II) in feinen Nadeln vom Schmp. $85-88^\circ$ abtrennen. Zur Analyse wurde i. Hochvak. geschmolzen.

$C_{21}H_{24}O_7$ (388.4) Ber. C 64.94 H 6.23 $CH_3(C)$ 15.5 Gef. C 65.13 H 6.32 $CH_3(C)$ 9.2
kein Methoxyl und Stickstoff

$[\alpha]_D^{25}$: $+8.1 \pm 2^\circ$ ($c = 0.519$; C_2H_5OH)

Das „krist. Visnagan“ läßt sich durch fraktionierte Kristallisation nur sehr schlecht auftrennen. Auf der anderen Seite gibt es — mit Ausnahme der Fettsäuren — dieselben Abbauprodukte wie reines Samidin und Visnadin. Auf eine weitere Auftrennung des „krist. Visnagans“ wurde deshalb, und weil wir inzwischen Kenntnis der Arbeit von SMITH, HOSANSKY und BYWATER⁵⁾ erhalten hatten, vorläufig verzichtet.

Abbauversuche mit (+)-Samidin (I) und (+)-Visnadin (II)

1. *Isolierung der Säuren*: 20.1 mg (+)-Samidin wurden mit 4 ccm 0.5 *n* NaOH 1½ Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die gelbe Lösung wurde mit verd. Schwefelsäure auf $p_H \sim 3$ gebracht und mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat verbrauchte 0.954 ccm 0.1 *n* NaOH (Ber. für zwei Äquivv. Säure 1.04 ccm). Anschließend wurde das Destillat auf ein kleines Volumen eingedampft und wie üblich der Papierchromatographie⁴⁴⁾ unterworfen. Man beobachtete in wassergesätt. *n*-Butanol/Äthylamin (0.025 *n*) zwei Flecke mit R_F 0.15 (*Essigsäure*) und 0.44 (*Seneciosäure*).

Bei einem präparativen Ansatz mit 330 mg Substanz verbrauchte das Destillat 15 ccm 0.1 *n* NaOH. Es wurde auf ein kleines Volumen eingedampft, mit verd. Schwefelsäure angesäuert, mit Ammoniumsulfat gesättigt und mit wenig Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wurde mit 0.5 ccm Alkohol und 0.28 ccm konz. Ammoniaklösung versetzt, der Äther bei 40° über eine kleine Kolonne abdestilliert und die Lösung auf eine Säule aus 90 g Cellulosepulver (Whatman) aufgetragen. Die Säule war vorher mit einer Mischung aus 96-proz. Alkohol und konz. Ammoniak 19:1 gewaschen worden. Zum Entwickeln und Eluieren diente dasselbe Gemisch. Zuerst wurde die Seneciosäure und dann die Essigsäure eluiert (R_F -Werte in diesem Lösungsmittelgemisch: 0.44; 0.16). Die die Seneciosäure enthaltenden Fraktionen wurden unter steter Einhaltung alkalischer Reaktion (Phenolphthalein) i. Vak. stark eingengt, angesäuert, mit NaCl gesättigt und mit Äther extrahiert. Der eingedampfte Ätherextrakt gab bei der Destillation (110°/14 Torr) ein farbloses Öl, das nach zweimaligem Umlösen aus Pentan bei $67.5-68^\circ$ schmolz; Misch-Schmp. mit authent. *Seneciosäure* ebenso.

Die die Essigsäure enthaltenden Fraktionen wurden analog aufgearbeitet, nur wurde diesmal der Ätherextrakt mit 2 ccm *Anilin* versetzt, der Äther abgedampft und der Rückstand 45 Stdn. im geschlossenem Rohr auf 180° erhitzt. Anschließend wurde in 5 ccm 2 *n* HCl aufgenommen, mit Äther extrahiert, der Extrakt nach dem Eindampfen bei 90° (Luftbad) i. Hochvak. destilliert und das Destillat aus Äther/Pentan umgelöst. Schmp. $114-114.5^\circ$. Mischprobe mit *Acetanilid* ebenso.

(+)-*Visnadin* (II) gab nach der Verseifung 1.91, 1.85 Äquivv. wasserdampf-flüchtiger Säuren, die sich an Hand von Papierchromatogrammen als Essigsäure und eine C_5 -Carbonsäure mit R_F 0.47 (Methyläthylelessigsäure) erwiesen. Die präparative Isolierung der Säuren aus 340 mg Visnadin gestaltete sich gleich, wie beim Samidin beschrieben. Die die C_5 -Säure enthaltenden Fraktionen aus dem Verteilungschromatogramm wurden unter steter Einhaltung alkalischer Reaktion eingedampft, der Rückstand in wenig Wasser gelöst, angesäuert und mit wenig Äther extrahiert. Der getrocknete Ätherextrakt wurde sorgfältig bei 40° eingedampft und der Rückstand bei 110°/14 Torr (Luftbad; Kapillarkugelrohr) destilliert (38.4 mg). Das Destillat erhitzte man mit 0.04 ccm Thionylchlorid und 3 ccm Hexan 3 Stdn. unter Rückfluß,

⁴⁴⁾ C. F. GARBERS, H. SCHMID und P. KARRER, *Helv. chim. Acta* 37, 1336 [1954].

setzte 130 mg β -Naphthylamin in 6 ccm Benzol zu und erhitzte 5 Stdn. unter Rückfluß. Nach dem Abdampfen wurde der Rückstand bei 0.02 Torr (Kugelrohr) destilliert. Bei 90–100° (Badtemperatur) ging unverändertes β -Naphthylamin über; bei 150° destillierte das *Naphthylamid der Methyläthylelessigsäure* (60 mg). Nach dem Umlösen aus Äther und Alkohol/Wasser schmolz es bei 122.5–123.5°.

$C_{15}H_{17}NO$ (227.3) Ber. C 79.26 H 7.54 Gef. C 79.12 H 7.35

$[\alpha]_D^{20}$: $-30.5 \pm 1^\circ$ ($c = 1.290$; Aceton).

Die Mischprobe mit dem β -Naphthylamid der (\pm)-Methyläthylelessigsäure (Schmp. 122.5 bis 124.5°) schmolz bei 120–121°. Die IR-Spektren (in $CHCl_3$) beider Substanzen sind identisch.

In einem Vorversuch mit unreinem Visnadin wurde die (–)-Methyläthylelessigsäure als *Anilid* vom Schmp. 99–100° isoliert. Misch-Schmp. mit dem Anilid der (\pm)-Methyläthylelessigsäure (Schmp. 109.5–110°): 99–110°.

$C_{11}H_{15}NO$ (177.2) Ber. C 74.5 H 8.53 Gef. C 74.64 H 8.62

$[\alpha]_D^{25}$: $-37.3 \pm 1^\circ$ ($c = 1.012$; Aceton)

Die späteren Fraktionen des Verteilungschromatogramms gaben Essigsäure.

Katalyt. Hydrierung von (+)-Samidin (I): 51.16 mg *Samidin* in 3 ccm Eisessig nahmen mit 45 mg aushydriertem PtO_2 bei 18°/707 Torr H_2 -Druck innerhalb von $2\frac{1}{2}$ Stdn. 10.9 ccm (entspr. 3.2 Moll.) *Wasserstoff* auf. Die Hydrierung verlief am Ende nur sehr langsam. Anschließend wurde vom Katalysator abfiltriert, die Lösung mit Äther verdünnt und diese öfters zur Entfernung der Essigsäure mit Wasser ausgeschüttelt. Nach dem Eindampfen der äther. Lösung wurde der Rückstand bei 0.01 Torr i. Hochvak. destilliert, wobei man Fraktionen, die bei 150–160° (Luftbad) (19.4 mg) und eine solche, die bei 160–180° (Luftbad) (14.4 mg) übergingen, auffing. Beide Fraktionen wurden getrennt mit je 1.5 ccm 5-proz. wäßr. Kalilauge 1 Stde. auf 95° erwärmt. Nach dem Ansäuern mit Phosphorsäure wurde mit Wasserdampf destilliert. Die im Destillat enthaltenen Säuren wurden wie üblich papierchromatographisch analysiert. Frakt. 1 gab dabei *Isovaleriansäure*/*Essigsäure* im ungefähren Verhältnis 2:1, die Frakt. 2 praktisch nur *Isovaleriansäure*.

2. Isolierung von (+)-cis- und (–)-trans-Khellacton (VII und III)

a) aus (+)-*Samidin (I)*: 60 mg Substanz in 0.75 ccm Dioxan und 3 ccm 5-proz. wäßr. Kalilauge wurden bis zum Eintreten einer klaren Lösung bei 20° verrührt. Nach Aufbewahren über Nacht brachte man nach Zusatz von 1.5 ccm Wasser auf kongosaure Reaktion, ließ 3 Stdn. stehen und schüttelte erschöpfend mit Äther/Methylenchlorid (3:1)-Gemisch aus. Die organische Phase wurde gründlich mit Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der i. Hochvak. zur Gewichtskonstanz getrocknete Rückstand wog 34.19 mg und zeigte $[\alpha]_D^{25}$: $+26.5^\circ$ ($c = 1.566$; $CHCl_3$), was einem Gemisch aus 55% (–)-*trans-Khellacton* (III) und 45% (+)-*cis-Khellacton* (VII) entspricht.

Ein zweiter, analog ausgeführter Versuch aus 60 mg (+)-*Samidin* lieferte 24.6 mg Diolgemisch mit $[\alpha]_D^{25}$: $+27.0^\circ$ ($c = 0.823$; $CHCl_3$), entspr. einem Gemenge aus 54% (–)-*trans-Khellacton* und 46% (+)-*cis-Khellacton*.

Das Diolgemisch aus dem ersten Ansatz wurde an 1.5 g neutralem Aluminiumoxyd⁴⁵⁾ (Aktivität II) chromatographiert. 8 ccm Benzol eluierten Spuren Öle, 52 ccm Benzol mit 5–10% Methylenchlorid 9.9 mg (+)-*cis-Khellacton* vom Schmp. und Misch-Schmp. 170–171°. Mit Benzol/Methylenchlorid 5:1 und 1:1-Gemisch sowie mit Methylenchlorid und Methylenchlorid/Essigsäure-äthylester-Gemischen wurden 11.44 mg (–)-*trans-Khellacton*

⁴⁵⁾ Aluminiumoxyd „BROCKMANN“ wurde mit 2*n* HCl und Wasser neutral gewaschen, bei 110° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet, anschließend mit 5% Wasser versetzt und mehrere Tage verschlossen geschüttelt. Dieses Aluminiumoxyd wurde stets verwendet.

vom Schmp. und Misch-Schmp. 182.5–183.5° isoliert. Chromatographisch wurde somit ein Verhältnis von 53.5% (–)-*trans*-Khellacton und 46.5% (+)-*cis*-Khellacton ermittelt.

b) aus (+)-Visnadin (II): 54 mg Substanz in 2 ccm Dioxan und 4 ccm 5-proz. wäbr. Kalilauge wurden, wie oben beschrieben, verseift. Man erhielt 31.14 mg Diolgemisch mit $[\alpha]_D^{25}$: +9.0° ($c = 0.713$; CHCl_3), entspr. einem Gemisch aus 72.7% (–)-*trans*-Khellacton und 27.3% (+)-*cis*-Khellacton. Auch aus diesem Ansatz konnten die beiden stereoisomeren Diole durch Chromatographie rein isoliert werden.

c) aus „krist. Visnagan“: Zur präparativen Gewinnung der beiden Khellactone genügt es, von „krist. Visnagan“ auszugehen: 2 g der Frakt. B_K in 10 ccm Dioxan wurden bis zum Auftreten einer klaren Lösung mit 35 ccm 5-proz. wäbr. Kalilauge verrührt. Nach 24 Stdn. bei 20° wurde, wie unter a) beschrieben, aufgearbeitet; die sauren Anteile wurden durch Ausschütteln mit gesätt. Natriumcarbonatlösung entfernt. Der neutrale Rückstand wog 741 mg. Aus 4.05 g der Visnaganfraktion D_K erhielt man auf diese Weise 2.8 g rohes Khellactongemisch. 800 mg eines solchen Gemisches wurden in Benzol-Lösung an 20 g neutralem Aluminiumoxyd⁴⁵⁾ chromatographiert. Reines Benzol eluierte zuerst wenig Öl und wenig Kristalle. Benzol mit 5–10% Methylenchlorid eluierte Kristalle ($[\alpha]_D$: +79 bis 89° (CHCl_3)), dann folgten Kristalle mit Öl ($[\alpha]_D$: +83° bis +92° (CHCl_3)). Mit Benzol + 20% Methylenchlorid folgten ölige Fraktionen ($[\alpha]_D$: +92° (CHCl_3)) und hierauf wieder Öl mit Kristallen ($[\alpha]_D$: +18° (CHCl_3)). Benzol mit 30–80% Methylenchlorid, reines Methylenchlorid sowie Methylenchlorid/Essigester-Gemische eluierten Kristalle ($[\alpha]_D$: –19° (CHCl_3)). Alle vorderen kristallinen Fraktionen (Nr. 6–16) wurden vereinigt (253 mg) und mehrmals aus Benzol (Petroläther) umgelöst, wobei 136 mg (+)-*cis*-Khellacton vom Schmp. 172–173° anfielen. Die nach dem Öl auftretenden krist. Fraktionen (Nr. 19–30) (416 mg) gaben aus Benzol/Petroläther 350 mg bereits reines (–)-*trans*-Khellacton vom Schmp. 183–185°. Die Trennung der beiden Isomeren gestaltet sich besonders einfach, weil sich das erwähnte Öl, das sich durch Umlösen sehr leicht abtrennen läßt, in der Säule gerade zwischen die beiden Isomeren einschiebt.

(–)-*trans*-Khellacton (III): Schmp. nach weiteren Umkristallisationen aus Benzol, (Aceton)/Wasser und Aceton/Petroläther 185–186°.

$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_5$ (262.3) Ber. C 64.12, H 5.38 2 aktive H 0.77

Gef. C 64.34, 64.10 H 5.46, 5.48 2 aktive H 0.70

N und Alkoxygruppen fehlen

$[\alpha]_D^{25}$: –6.4 ± 1° ($c = 0.838$; $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$); $[\alpha]_D^{25}$: –18.0 ± 1° ($c = 0.901$; CHCl_3)

Die Substanz gab bei der erschöpfenden Mikro-Chromsäureoxydation nur Essigsäure⁴⁶⁾; sie löst sich in 3-proz. Kalilauge mit schwach gelber Farbe. Der Gibbs-Test in alkoholischer Lösung rein blau; keine Eisen(III)-chlorid-Reaktion. 12.07 mg Substanz in 5 ccm Eisessig und 0.03 ccm 70-proz. Perchlorsäure nahmen bei 20°/725 Torr mit 23 mg PdO innerhalb von 70 Min. 2.52 ccm H_2 (2.18 Mole) auf.

20 mg Substanz in möglichst wenig Wasser wurden mit 2 ccm einer Lösung von 6 g Kaliumdichromat in 27 ccm Wasser und 8 ccm konz. Schwefelsäure unter Durchleiten von Stickstoff zum Sieden erhitzt. Das Destillat gab 10.3 mg (69%) *p*-Nitrophenylhydrazon des Acetons. Schmp. und Misch-Schmp. nach Hochvakuumsublimation und Umlösen aus verd. Alkohol 147.5–149°.

50 mg (–)-*trans*-Khellacton, gelöst in 5 ccm 0.5-proz. Kalilauge, wurden bei 20° innerhalb von 4 Stdn. mit 24.5 ccm 1-proz. Kaliumpermanganatlösung versetzt. Dann wurde auf dem Wasserbad erwärmt, vom Mangandioxyd abfiltriert, das Filtrat mit Salzsäure auf kongo-

⁴⁶⁾ H. BICKEL, H. SCHMID und P. KARRER, *Helv. chim. Acta* 38, 649 [1955].

saure Reaktion gebracht, mit NaCl gesättigt und mit Äther extrahiert. Der vorsichtig eingedampfte Extrakt gab bei 50–60° (Luftbad)/0.05 Torr ca. 2 mg farblose Nadeln, dann folgte Oxalsäure. Die Kristalle des Vorlaufs ließen sich papierchromatographisch als α -Hydroxy-isobuttersäure identifizieren. Auf der einen Hälfte des Streifens wurden Essigsäure, α -Hydroxy-isobuttersäure und n-Buttersäure, auf der anderen Essigsäure, das Abbauprodukt und n-Buttersäure gemeinsam auftragen. Das synthet. Gemisch zeigte folgende R_F -Werte: 0.15 (Essigsäure) 0.22 (α -Hydroxy-isobuttersäure) und 0.37 (n-Buttersäure); das andere Gemisch gab folgende Werte: 0.15; 0.22 und 0.37 (Lösungsmittel: Butanol/Wasser/Äthylamin).

(–)-*trans*-Diacetylkhellacton (IV): 60 mg (–)-*trans*-Khellacton ließ man mit 1 ccm Acetanhydrid und 1 ccm Pyridin 22 Stdn. bei 37° stehen und erhitze dann noch 1 Stde. auf 70–80°. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde mehrmals aus Aceton/Wasser und Äther (Petroläther) umgelöst. Schmp. 162–163°. Der Schmp. wurde durch Chromatographie nicht verändert.

$C_{18}H_{18}O_7$ (346.3) Ber. C 62.42 H 5.24 Gef. C 62.58, 62.53 H 5.31, 5.38

(für ein Monoacetat $C_{16}H_{16}O_6$ würden sich folgende Werte berechnen: C 63.15 H 5.30).

$[\alpha]_D^{25}$: $-8.4 \pm 1^\circ$ ($c = 1.083$; $CHCl_3$), $[\alpha]_D^{25}$: $-10.2 \pm 1^\circ$ ($c = 1.083$; $CHCl_3$).

Die spezif. Drehung einer 0.752-proz. Lösung von IV in 1 n methanol. Salzsäure fiel nach 80 Stdn. bei 20° auf -24.1° . Die Aufarbeitung ergab reines *trans*-Diol III (Schmp. und Misch-Schmp.).

Umwandlung von (–)-*trans*-Khellacton (III) in (–)-*trans*- und (+)-*cis*-Methylkhellacton (V und IX): 100 mg (–)-*trans*-Khellacton wurden mit 20 ccm 1 n absol. methanol. Salzsäure unter Wasserausschluß 5 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde mit überschüss. festem Natriumhydrogencarbonat versetzt und i. Vak. eingedampft. Nach dem Aufnehmen in Wasser wurde mit Äther/Methylenchlorid ausgeschüttelt und das Rohprodukt bei 150–160° (Luftbad) und 0.05 Torr destilliert (108 mg). Durch Umlösen erhielt man daraus ein bei 156.5–158.5° schmelzendes Produkt, $[\alpha]_D^{25}$: $+5.6 \pm 1^\circ$ ($c = 1.17$; Methanol). 140 mg eines Rohproduktes wurden daher an 5.6 g neutralem Aluminiumoxyd in Benzol chromatographiert. Die ersten, zwischen 117 und 127° schmelzenden Fraktionen gaben wenige mg (+)-*cis*-Methylkhellacton (Schmp. und Misch-Schmp. nach Hochvakuumdestillation und Umlösen aus Äther/Petroläther 127–127.5°). Die späteren, mit Benzol und Benzol/Äther-Gemischen eluierten, zwischen 156 und 162° schmelzenden Fraktionen gaben nach Hochvakuumdestillation (160°; Luftbad) und Umlösen aus Äther/(Methylenchlorid) 56 mg reines (–)-*trans*-Methylkhellacton vom Schmp. und Misch-Schmp. 161.5–162.5°.

$[\alpha]_D^{25}$: -31.3° , $[\alpha]_{546}$: -39.9° ($c = 0.8597$; $CHCl_3$)

Zu einem Gemisch aus *trans*- und *cis*-Methylkhellacton kommt man auch, wenn man 24.8 mg reines (+)-*Samidin* in 1 n methanol. Salzsäure ($c = 1.133$) 260 Stdn. bei 20° stehen läßt. Enddrehung $[\alpha]_D$: $+23.5^\circ$. Nach der üblichen Aufarbeitung (Abdampfen der Lösung bei höchstens 20°!) erhält man 17.8 mg eines, wie aus dem IR-Spektrum, dem Methoxylgehalt (Gef. OCH_3 10.65%) und der Drehung $[\alpha]_D^{25}$: $+9.7^\circ$ ($CHCl_3$) hervorgeht, aus 37% *cis*-Methylkhellacton (IX) und 63% *trans*-Methylkhellacton (V) zusammengesetzten Gemisches. Ein ähnliches (34% *cis*; 66% *trans*) Methylkhellactongemisch resultiert aus (+)-*Visnadin*.

(+)-*cis*-Khellacton (VII): Schmp. nach mehrmaligem Umlösen aus Benzol/Petroläther und Benzol: 174–175°.

$C_{14}H_{14}O_5$ (262.3) Ber. C 64.12 H 5.38 Gef. C 64.16 H 5.49

$[\alpha]_D^{25}$: $+80.9 \pm 1^\circ$ ($c = 1.041$; $CHCl_3$); $[\alpha]_D^{25}$: $+104 \pm 1^\circ$ ($c = 0.864$; C_2H_5OH)

Die Substanz gibt dieselben Farbreaktionen und Oxydationsprodukte wie (–)-*trans*-Khellacton.

(–)-*cis*-Diacetylkhellacton (VIII): 91 mg Diol ließ man mit 1 ccm Pyridin und 2 ccm Acetanhydrid 48 Stdn. bei 40° und 2 Stdn. bei 80° stehen. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das krist. Acetat (107 mg vom Schmp. 128–130°) an neutralem Aluminiumoxyd chromatographiert. Die mit Benzol und Benzol/Äther (5:1)-Gemisch eluierten Kristalle schmolzen nach dem Umlösen aus Benzol/Petroläther, Aceton/Petroläther und Aceton/Wasser bei 132–134°⁴⁷⁾.

$C_{18}H_{18}O_7$ (346.3) Ber. C 62.42 H 5.24 Gef. C 62.61, 62.53 H 5.19, 5.28
 $[\alpha]_D^{25}$: $-17.4 \pm 1^\circ$ ($c = 0.743$; $CHCl_3$); $[\alpha]_D^{25}$: $-19 \pm 2^\circ$ ($c = 0.670$; $CHCl_3$)

Die spezif. Drehung einer 0.462-proz. Lösung von VIII in 1 *n* methanol. Salzsäure stieg nach 200 Stdn. bei 20° auf den konstanten Wert +73.4°. Die Aufarbeitung ergab reines *cis*-Diol VII (Schmp. und Misch-Schmp.).

Umwandlung von (+)-*cis*-Khellacton (VII) in (–)-*trans*- und (+)-*cis*-Methylkhellacton (V und IX): 46 mg Substanz wurden mit 7.3 ccm 1 *n* methanol. Salzsäure 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgte, wie früher beschrieben. Durch Chromatographie erhielt man 5.8 mg (+)-*cis*-Methylkhellacton vom Schmp. und Misch-Schmp. 127–127.5° und 25.4 mg (–)-*trans*-Methylkhellacton vom Schmp. und Misch-Schmp. 160–161° und $[\alpha]_D^{25}$: $-29.6 \pm 2^\circ$ ($c = 0.687$; $CHCl_3$).

(+)-*cis*-Methyl- und (–)-*trans*-Methylkhellacton (IX und V) aus „krist. Visnagan“: Als Beispiel sei die Gewinnung der beiden Äther aus der Visnagan-Fraktion E_K angeführt: 400 mg dieser Fraktion ließ man mit 10 ccm frisch bereiteter 1 *n* Natriummethylatlösung 18 Stdn. bei 4–10° stehen. Anschließend wurde mit Eisessig auf lackmussaure Reaktion gebracht, i. Vak. bei 40° (Badtemperatur) abgedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Äther/Methylenchlorid (4:1)-Gemisch ausgeschüttelt. Die Lösung ließ man mehrere Stdn. stehen und schüttelte sie dann mit verd. Natriumcarbonatlösung und mit 0.5-proz. wäbr. Kalilauge aus. Nach der üblichen Weiterverarbeitung erhielt man durch Hochvakuumdestillation des Eindampfrückstandes (ca. 290 mg) bei 140–160° (Luftbad) ein auch nach dem Umlösen unscharf bei ca. 140–160° schmelzendes Kristallgemenge. 163 mg dieses Produktes wurden an 5 g neutralem Aluminiumoxyd chromatographiert. Benzol und Benzol mit 5–15% Äther eluierten nach einem öligen Vorlauf 34 mg (+)-*cis*-Methylkhellacton (IX), das nach dem Umlösen aus Äther unter Druck bei 127° schmolz. Zur Analyse wurde i. Hochvak. destilliert.

$C_{15}H_{16}O_5$ (276.3) Ber. C 65.20 H 5.84 OCH₃ 11.23 Gef. C 65.06 H 5.89 OCH₃ 11.55
 $[\alpha]_D^{25}$: $+78 \pm 2^\circ$, $[\alpha]_{346}^{25}$: $+98 \pm 2^\circ$ ($c = 0.813$; $CHCl_3$)
 $[\alpha]_D^{25}$: $+97 \pm 2^\circ$, $[\alpha]_{346}^{25}$: $+123 \pm 2^\circ$ ($c = 0.628$; CH_3OH)

Benzol mit 20% Äther bis Benzol/Äther (1:1)-Gemische eluierten (–)-*trans*-Methylkhellacton (V) (80 mg), das aus Äther unter Druck und aus (Methylenchlorid)/Äther umkristallisiert wurde. Schmp. 162.5°. Zur Analyse wurde i. Hochvak. sublimiert.

$C_{15}H_{16}O_5$ (276.3) Ber. C 65.20 H 5.84 OCH₃ 11.23 CH₃(C) 5.44 1 aktiv H 0.36
 Gef. C 65.10 H 5.90 OCH₃ 11.26 CH₃(C) 3.04 1 aktiv H 0.33
 $[\alpha]_D^{25}$: $-30 \pm 2^\circ$, $[\alpha]_{346}^{25}$: $-37 \pm 2^\circ$ ($c = 0.746$; $CHCl_3$)
 $[\alpha]_D^{25}$: $-3.0 \pm 1^\circ$, $[\alpha]_{346}^{25}$: $-4.0 \pm 1^\circ$ ($c = 1.374$; CH_3OH)

Aus dem Auszug mit 0.5-proz. Kalilauge gewann man nach dem Ansäuern mit Essigsäure, längerem Stehenlassen und Extraktion mit Äther in kleiner Menge farblose Kristalle, die nach

⁴⁷⁾ Die Substanz wurde bei einem Vorversuch auch mit dem Schmp. 113–115° erhalten.

mehrmaligem Umlösen aus Benzol/Petroläther bei 117–118° schmolzen. Sie lösen sich in verd. Lauge intensiv gelb und geben blaue GIBBS-Reaktion. Es handelt sich sehr wahrscheinlich um das *Cumarsäureester-Derivat XVIII*.

$C_{16}H_{20}O_6$ (308.3) Ber. C 62.32 H 6.54 $2OCH_3$ 20.13 $CH_3(C)$ 4.9 2 aktiv H 0.65
Gef. C 62.63 H 6.59 $2OCH_3$ 19.58 $CH_3(C)$ 3.1 2 aktiv H 0.60

$[\alpha]_D^{25}$: $-135.5 \pm 2^\circ$ ($c = 0.708$; $CHCl_3$)

Umwandlung von (+)-cis-Methylkhellacton (IX) in (-)-trans-Methylkhellacton (V): 17.7 mg (+)-cis-Methylkhellacton wurden mit 4 ccm 1 *n* methanol. Salzsäure 4 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde chromatographiert und lieferte 4.6 mg unverändertes (+)-cis-Methylkhellacton und 10.4 mg (-)-trans-Methylkhellacton (Identifizierung durch Schmp. und Misch-Schmp.).

(+)-trans-Acetyl-methylkhellacton (VI): 40 mg (-)-trans-Methylkhellacton ließ man mit 1 ccm Pyridin und 1 ccm Acetanhydrid 14 Stdn. bei 40° und 1 Stde. bei 100° stehen. Nach dem Abdampfen versetzte man mit Wasser und löste die ausgefallenen Kristalle aus Aceton/Wasser und Äther/Petroläther um. Schmp. 152.5°.

$C_{17}H_{18}O_6$ (318.3) Ber. C 64.14 H 5.70 OCH_3 9.75 Gef. C 64.22 H 5.78 OCH_3 9.71
 $[\alpha]_D^{25}$: $+24 \pm 2^\circ$ ($c = 0.600$; $CHCl_3$).

*Periodsäure-Oxydationen von (-)-trans-Khellacton (III)*⁴⁸⁾

1. 80 mg Khellacton in Wasser und 5 ccm 0.205 *m* Periodsäure wurden mit Wasser auf 50 ccm aufgefüllt. Von Zeit zu Zeit wurden Proben von 3 ccm entnommen und in ihnen der Periodsäuregehalt bestimmt⁴⁹⁾. In gleicher Weise hat man eine Blindprobe angesetzt. Im Vergleich zu dieser hat das eingesetzte Khellacton folgende Anzahl Mole Periodsäure verbraucht:

Zeit in Min.	6	16	36	73	126	420	48 Stdn.
Mole Periodsäure	0.25	0.33	0.36	0.44	0.52	0.93	1.30

Der Rest der Stammlösung gab nach dem Einfrieren und isothermer Destillation im Destillat ~1 mg *p*-Nitrophenylhydrazon des Acetons (Schmp. 147–150°); der Destillationsrückstand lieferte bei der Aufarbeitung neben sehr wenig *Umbelliferon-aldehyd*-(8) (XIII) 35.2 mg des *Dialdehyds X*.

Bei einem präparativen Ansatz ließ man 150 mg Khellacton in 50 ccm Wasser mit 3.20 (1.05 Mol) 0.187 *m* Periodsäurelösung 2 Tage im Dunkeln bei 20° stehen. Dann wurde mit Wasserdampf destilliert, wobei sich im Destillat mit *p*-Nitrophenylhydrazin-hydrochlorid kein Aceton nachweisen ließ. Der wäßrige Destillationsrückstand wurde erschöpfend mit Chloroform ausgezogen, die getr. Extrakte eingedampft und der Rückstand bei 0.01 Torr destilliert.

Bei 150° (Luftbad) gingen Spuren von *Umbelliferon-aldehyd*-(8) (XIII) über. Die Hauptmenge destillierte bei 175–185° (Luftbad) (133 mg). Zur Reinigung wurde mehrmals aus Methylchlorid/Äther, (Aceton)/Wasser und aus Äther unter Druck umgelöst. Schmp. 129–130°. Es handelt sich um den *Dialdehyd X*. Kein GIBBS-Test; keine Eisen(III)-chlorid-Reaktion.

$C_{14}H_{12}O_5$ (260.2) Ber. C 64.61 H 4.65 Gef. C 64.57 H 4.98

⁴⁸⁾ Das für diese Versuche verwendete (-)-trans-Khellacton war nicht rein, sondern enthielt ca. 15% (+)-cis-Khellacton beigemischt.

⁴⁹⁾ Vgl. Org. Reactions Vol. II, 341 [1944]. Die Proben wurden nach dem Neutralisieren mit Natriumhydrogencarbonat sofort mit überschüss. 0.1 *n* Natriumarsenit versetzt.

Zur Ausführung der Aldehyd-Reaktion nach RAUDNITZ¹⁵⁾ wurden 1.5 mg Substanz und 1.5 mg Umbelliferon-aldehyd-(8) in 0.3 ccm 1.5-proz. 1.4-Dihydroxy-naphthalin in Methanol und 1 Tropfen konz. Salzsäure auf 60–70° erwärmt. Beide Substanzen zeigten nach kurzer Zeit eine intensive Rot(Violett)-Färbung, während die Blindprobe farblos blieb.

21 mg des *Dialdehyds X* und einige Körnchen Natriumhydrogencarbonat wurden unter Durchleiten von Stickstoff mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat gab mit *p*-Nitrophenylhydrazin-hydrochlorid 13 mg eines krist. *p*-Nitrophenylhydrazons, das nach dem Umlösen aus verd. Alkohol, Benzol und Methylenchlorid/Benzol bei 147–148.5° schmolz. Die Mischprobe mit authent. *p*-Nitrophenylhydrazon des α -Hydroxy-isobutyraldehyds⁵⁰⁾ (Schmp. 147.5–149°) zeigte keine Erniedrigung.

$C_{10}H_{13}N_3O_3$ (223.2) Ber. N 18.83 Gef. N 18.62

32 mg des *Dialdehyds X* wurden mit 0.7 ccm Pyridin, 0.7 ccm Alkohol und 32 mg *Hydroxylamin-hydrochlorid* 14 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdampfen i. Vak. versetzte man mit Wasser und kristallisierte das *Oxim* zweimal aus Alkohol um: Farblose Nadeln, Schmp. 245–247° (Zers.).

$C_{10}H_7NO_4$ (205.2) Ber. C 58.54 H 3.44 N 6.83 Gef. C 59.11 H 3.69 N 6.70

Zum Vergleich wurde auf dieselbe Weise das *Oxim des Umbelliferon-aldehyds-(8)* bereitet; Schmp. 245–247° (Zers.). Die Mischprobe mit dem obigen Oxim schmolz bei der gleichen Temperatur.

2. Eine wäbr. Lösung von 100 mg Khellacton und 5 ccm 0.2055 *m* Perjodsäure wurden mit Natriumhydrogencarbonatlösung auf p_H 7 gebracht und mit Wasser auf 50 ccm aufgefüllt. In analoger Weise wurde eine Blindprobe angesetzt. Im Vergleich zu dieser wurden folgende Mengen Perjodsäure verbraucht.

Zeit in Min.	28	48	150	960
Mole Perjodsäure	1.7	1.8	2.1	2.6

Der Rest der Lösung gab nach der Aufarbeitung durch Destillation bei 0.02 Torr zwei Fraktionen: Frakt. 1 (120–130° Luftbad) stellte *Umbelliferon-aldehyd-(8)* (XIII), Frakt. 2 (160–180° Luftbad) den *Dialdehyd X* dar.

120 mg Khellacton in 45 ccm Wasser ließ man mit 7 ccm 0.205 *m* Perjodsäure nach dem Neutralisieren mit Natriumhydrogencarbonat 2½ Tage bei 20° stehen. Die gelbe Lösung wurde mit 2 *n* HCl angesäuert, mit NaCl gesättigt und mit Methylenchlorid/Äther extrahiert. Das Rohprodukt gab bei 140–170° (Luftbad)/0.01 Torr 83 mg Kristalle, die nach mehrmaligem Umlösen aus Äther unter Druck bei 188.5° schmolzen. Die Mischprobe mit authent. *Umbelliferon-aldehyd-(8)* (XIII) zeigte keine Erniedrigung. Gibbs-Test: nihil; rotbraune Eisen(III)-chlorid-Reaktion.

$C_{10}H_6O_4$ (190.2) Ber. C 63.16 H 3.18 Gef. C 63.25 H 3.29

In einem weiteren Versuch ließ man 80 mg Khellacton in 25 ccm Wasser mit 5 ccm 0.187 *m* Perjodsäure nach Neutralisation mit Natriumhydrogencarbonat 48 Stdn. bei 20° stehen. Nach der Zugabe von etwas Na_2CO_3 wurde mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat gab 38 mg (65%) *p*-Nitrophenylhydrazon des *Acetons*. Schmp. und Misch-Schmp. nach Hochvakuumsublimation und Umlösen aus verd. Alkohol 147.5–148°. Die im Kolben zurückbleibende Lösung hatte sich fast schwarz gefärbt, und es ließ sich daraus nichts mehr isolieren.

⁵⁰⁾ R. DWORZAK und J. PIERRI, Mh. Chem. 52, 141 [1929]. Das synthetische Präparat wurde durch Umlösen aus Alkohol/Wasser und Benzol/Methylenchlorid gereinigt.

Bei einem zweiten gleich angesetzten Versuch wurde die gelbe Lösung nach 43 Stdn. mit verd. Schwefelsäure auf schwach kongosaure Reaktion gebracht und dann vorsichtig mit NaHSO_3 versetzt, bis Kaliumjodidpapier gerade nicht mehr gebläut wurde. Die erste Fraktion des Wasserdampfdestillates gab 3 mg Aceton-*p*-nitrophenylhydrazon. Das Filtrat des Hydrazons wurde mit verd. Schwefelsäure versetzt und gleichfalls mit Wasserdampf destilliert. Dieses Destillat wurde mit den späteren Destillatfraktionen der ursprünglichen Lösung vereinigt. Bei der Papierchromatographie fand man einen einzigen, der Ameisen- oder Essigsäure entsprechenden Fleck⁴⁴). Auf Grund der kolorimetrischen Mikrobestimmung⁵¹) enthielt dieses Destillat 5.04 mg (36%) Ameisensäure. Der Destillationsrückstand wurde nach dem Sättigen mit NaCl mit Äther/Methylenchlorid-Gemisch extrahiert. Durch Destillation bei 130–150° (Luftbad)/0.02 Torr erhielt man 44 mg *Umbelliferon-aldehyd*-(8). Schmp. nach dem Umlösen aus Äther/Methylenchlorid 187.5–188°. Mischprobe ebenso.

Keton XIV: 300 mg (–)-*trans*-*Khellacton* löste man in 50 ccm absol. Benzol, destillierte dann 10 ccm ab und erhitzte mit ca. 200 mg wasserfreier *p*-Toluolsulfonsäure so zum Sieden, daß stets etwas Benzol langsam abdestillierte, das von Zeit zu Zeit ergänzt wurde. Nach 3 Stdn. wurde mit Äther verdünnt, mit Wasser, Natriumhydrogencarbonatlösung sowie gesätt. Natriumchloridlösung gewaschen und eingedampft. Der Rückstand wurde bei 150–160° (Luftbad) i. Hochvak. destilliert und das Destillat (248 mg) aus (Methylenchlorid)/Äther, Aceton/Petroläther und Methanol umgelöst. Schmp. 156.5–157.5°.

$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_4$ (244.2) Ber. C 68.89 H 4.95 $\text{CH}_3(\text{C})$ 6.11 Gef. C 68.63 H 5.14 $\text{CH}_3(\text{C})$ 1.76
kein aktiver H

$[\alpha]_D^{25}$: +0.1 ± 1° ($c = 0.955$; Methanol)

Dieselbe Verbindung ließ sich auf analoge Weise auch aus (+)-*cis*-*Khellacton*, seinem Methyläther und (–)-*trans*-Methylkhellacton gewinnen. Durch Chromsäureoxydation erhielt man aus XIV wiederum Aceton (als *p*-Nitrophenylhydrazon durch Schmp. und Misch-Schmp. bestimmt) (Ausb. 70% d. Th.). Kaliumpermanganatoxydation lieferte α -Hydroxy-isobuttersäure (papierchromatographisch nachgewiesen).

Das in üblicher Weise aus XIV dargestellte 2,4-Dinitrophenylhydrazon XV schmolz nach dem Umlösen aus Pyridin/Methanol bei 245–246° (unkorr., Zers.).

$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_7$ (424.4) Ber. C 56.61 H 3.80 N 13.21 Gef. C 56.66 H 3.97 N 13.40

Thioketal XVI aus XIV: Die Lösung von 100 mg *Keton XIV* in 4 ccm Äthylmercaptan wurde mit 200 mg wasserfreiem Zinkchlorid und 200 mg wasserfreiem Natriumsulfat 36 Stdn. bei 20° geschüttelt. Nach 36 stdg. Aufbewahren bei 20° wurde das Mercaptan abgedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde mit verd. Salzsäure, Wasser und Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und wie üblich weiter verarbeitet. Das *Thioketal XVI* erhielt man durch Destillation bei 160–180° (Luftbad) unter 0.05 Torr als gelbliches Öl (112 mg).

$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{S}_2$ (350.5) Ber. S 18.29 Gef. S 17.89

Dihydroseselin (XVII) aus dem *Thioketal XVI*: 112 mg des *Thioketals* in Alkohol/Essigester hat man mit 3–4 Spatelspitzen Raney-Nickel W_2 10 Stdn. unter Reinstickstoff zum Sieden erhitzt. Nach dem Abfiltrieren des Nickels wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand i. Hochvak. destilliert, wobei man eine Fraktion bei 130–150° (48 mg Roh-Kristalle) und einen höher siedenden Nachlauf erhielt. Die Hauptfraktion wurde in Petroläther/Benzol-Gemisch (2.5:1) an wenig neutralem Aluminiumoxyd chromatographiert, die kristallisierenden

⁵¹) W. M. GRANT, *Analytic. Chem.* **20**, 267 [1948]. Herrn Prof. M. VISCONTINI und Frl. E. LOESER danken wir für die Ausführung der Bestimmung.

Eluate vereinigt, i. Hochvak. destilliert und mehrmals aus Äther/Pentan und Methanol/Wasser umkristallisiert. Schmp. 102–103°. Mischprobe mit authent. *Dihydroseselin* (Schmp. 104–105°): 103–104°. Mit Tetrahydroseselin und Hexahydro-*oroselon* beobachtete man eine starke Schmp.-Erniedrigung.

Oxydation des Ketons XIV mit Sauerstoff

1. Durch eine Lösung von 1 g des *Ketons XIV* in 900 ccm 4-proz. wäbr. Kalilauge ließ man bei 20° während 45 Min. einen kräftigen Sauerstoffstrom perlen. Anschließend brachte man auf kongosaure Reaktion und extrahierte nach längerem Stehenlassen erschöpfend mit Äther/Methylenchlorid-Gemisch. Die äther. Phase wurde hierauf erschöpfend mit Natriumhydrogencarbonatlösung und dann mit Natriumchloridlösung gewaschen. Nach dem Trocknen und Eindampfen wurde der Rückstand bei 190–220°/0.01 Torr (Luftbad) sublimiert, wobei 161 mg (15%) des gelben *Diketons XXI* übergingen. Bei 230–260° sublimierten Kristalle, die nach Umlösen aus Aceton/Petroläther bei 265–267° schmolzen (73 mg); sie wurden nicht näher untersucht.

Aus dem Hydrogencarbonatauszug erhielt man nach Ansäuern, Extraktion mit Äther und Sublimation des Eindampfrückstandes bei 160–190° (Luftbad)/0.01 Torr 448 mg (53%) *Umbelliferon-carbonsäure*-(8) (*XIX*).

2. Aus einem Ansatz mit 1 g *Keton XIV* in 100 ccm 4-proz. Kalilauge erhielt man nach 45 Min. langem Durchleiten von Sauerstoff 596 mg (56%) *Diketon XXI* und 227 mg (27%) *Umbelliferon-carbonsäure*-(8). Unter peinlichem Sauerstoffausschluß löst sich das *Keton XIV* beim Schütteln mit 4-proz. Lauge langsam auf; die gelbe Lösung liefert nach dem Ansäuern nur unverändertes Ausgangsmaterial zurück.

Das *Diketon XXI* wurde mehrmals aus Methylenchlorid/Petroläther umgelöst und zur Analyse i. Hochvak. sublimiert. Schmp. 262–264°.

$C_{14}H_{10}O_5$ (258.2) Ber. C 65.11 H 3.90 Gef. C 64.83, 64.80 H 3.86, 4.06

Aus Dioxan/Wasser erhielt man das *Hydrat XXII*, das beim Erhitzen in die wasserfreie Form überging.

$C_{14}H_{12}O_6$ (276.2) Ber. C 60.87 H 4.38 Gef. C 61.13 H 4.63

Umbelliferon-carbonsäure-(8) (*XIX*) schmolz nach dem Umlösen aus Aceton/Wasser bei 255–257°. Eisen(III)-chlorid-Reaktion in Alkohol/Wasser: rotviolett.

$C_{10}H_6O_5$ (206.25) Ber. C 58.26 H 2.93 Gef. C 58.21 H 3.00

Die Abbausäure in Methanol gab nach längerer Einwirkung von überschüssigem äther. *Diazomethan* den *Methoxy-methylester XX*, der bei 140–150° (Luftbad)/0.02 Torr sublimiert und aus Benzol/Petroläther und Aceton/Petroläther umkristallisiert wurde. Schmp. 186.5 bis 187° (78% d. Th.).

$C_{12}H_{10}O_5$ (224.1) Ber. C 61.54 H 4.30 OCH_3 26.50 Gef. C 61.76 H 4.33 OCH_3 26.40

Beim Erhitzen von *Umbelliferon-carbonsäure*-(8) (28 mg) auf 270° während 3 Min. und nachfolgender Hochvakuumsublimation bei 145–165° (Luftbad) erhielt man 20 mg (91%) *Umbelliferon*, das nach Umlösen aus Aceton/Petroläther und Aceton/Wasser bei 228–229° schmolz und durch Mischprobe und IR-Spektrum mit einem authent. Präparat identifiziert wurde.

$C_9H_6O_3$ (162.1) Ber. C 66.66 H 3.73 Gef. C 66.82 H 3.88

Das *Diketon XXI* erhielt man in schlechter Ausbeute auch durch Mangandioxyd-Oxydation von (\pm)-*trans-Khellacton* (III): 100 mg III in 30 ccm Chloroform wurden mit 1.5 g Mangandioxyd unter Rühren mit einem Vibromischer 24 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend

wurde vom Mangandioxyd abgetrennt, dieses zweimal ausgekocht, die Filtrate vereinigt und ihr Abdampfückstand bei 0.05 Torr destilliert, wobei bei 200–220° (Luftbad) 14 mg gelbe Kristalle (XXI) übergangen, die nach Reinigung bei 264–265° schmolzen. Das IR-Spektrum (CH_2Cl_2) ist identisch mit demjenigen von XXI.

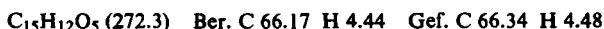
Das Diketon XXI lieferte bei der Chromsäure-Oxydation Aceton, identifiziert als *p*-Nitrophenylhydrazon durch Schmp. und Misch-Schmp.

Reduktion von XXI mit NaBH_4 : 100 mg Substanz in 8 ccm Methanol wurden bei –10° unter Rühren während 30 Min. portionenweise mit 220 mg NaBH_4 in wenig eiskaltem Methanol versetzt. Nach 45 Min. langem Rühren bei 20° wurde angesäuert und wie üblich aufgearbeitet. Das Reaktionsprodukt wurde an 5 g neutralem Aluminiumoxyd chromatographiert; Benzol und Benzol/Methylenchlorid-Gemische eluierten 49.3 mg (49%) (\pm)-*cis*-Khellacton, das nach Reinigung bei 192–193.5° schmolz und durch Mischprobe und IR-Spektrum identifiziert wurde.

Oxydation von XXI mit Luftsauerstoff: 56 mg XXI in 30 ccm 4-proz. wäbr. Kalilauge wurden während 60 Min., wie früher beschrieben, mit Sauerstoff behandelt. Die Aufarbeitung lieferte 19 mg unverändertes Diketon zurück und 17 mg Umbelliferon-carbonsäure-(8).

Unter peinlichem *Sauerstoffausschluß* (Arbeiten in Wasserstoffatmosphäre) resultierten aus 25 mg Diketon nach 1 stdg. Einwirkung von 4-proz. Kalilauge 1.5 mg Umbelliferon-carbonsäure-(8), nach 20 Stdn. 10.3 mg unverändertes Ausgangsmaterial, 5 mg Umbelliferon-carbonsäure-(8) und 7.2 mg Harze.

Reaktion von XXI mit Diazomethan: 104 mg Substanz in 20 ccm Methanol und 15 ccm Wasser ließ man mit überschüssigem äther. *Diazomethan* über Nacht stehen. Die ausgefallenen Kristalle wurden aus Methylenchlorid und Aceton umgelöst und bei 200–220° unter 0.05 Torr sublimiert. Farblose Prismen vom Schmp. 254–255° (47 mg). Es handelt sich um *XXIII*.



Die Substanz ist N- und OCH_3 -frei. Bei Destillation mit Phosphorsäure entstand *Formaldehyd*, der mittels des Chromotropsäuretestes nachgewiesen wurde⁵²⁾. Die absol. methanolische Lösung der Substanz gab mit wasserfreiem Eisen(III)-chlorid nach ca. 1 Stde. eine olivgrüne Farbreaktion³⁵⁾.

B. Synthetisches

Seselin (XXIV): 20 g Umbelliferon wurden in 40 ccm 2-Methyl-butin(3)-ol-(2) und 40 ccm *o*-Dichlorbenzol in einem Autoklaven unter Stickstoff 14 Stdn. auf 160° erhitzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit 1 l Äther behandelt, der ätherlösliche Teil über 150 g Aluminiumoxyd (Aktivität III) filtriert und das Filtrat mit 0.5-proz. wäbr. Kalilauge erschöpfend ausgeschüttelt. Der nach dem Eindampfen der äther. Lösung verbleibende Rückstand wurde in üblicher Weise der Lactontrennung unterworfen. Die neutralen Cumarine wurden durch Hochvakuumdestillation vorgereinigt, aus dem Destillat gewann man durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Äther/(Petroläther) 1.95 g (6.9%) reines *Seselin* vom Schmp. 117–118°. Die Abwesenheit des isomeren Xanthyletins wurde papierchromatographisch kontrolliert: Mit dem Fließmittel *n*-Propanol/1-proz. wäbr. Ammoniak (1:1) zeigt *Seselin* bei absteigender Chromatographie auf Whatmanpapier Nr. 1 einen R_F -Wert von 0.94, Xanthyletin einen solchen von 0.86.

Seselinepoxyd (XXV): 905 mg *Seselin* in 18 ccm Chloroform ließ man mit 510 mg *Benzo-*
persäure in 8.4 ccm Chloroform 2 Tage bei 20° stehen. Nach dem Verdünnen mit Äther wurde

⁵²⁾ O. A. STAMM, H. SCHMID und J. BÜCHI, *Helv. chim. Acta* **41**, 2006 [1958].

erschöpfend mit Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt, die organische Phase getrocknet und i. Vak. eingedampft. Der ölige Rückstand gab nach öfterem Umlösen aus Benzol/Petroläther 691 mg (71 %) *Seselinepoxyd* vom Schmp. 144–146°.

$C_{14}H_{12}O_4$ (244.2) Ber. C 68.84 H 4.95 Gef. C 68.85 H 5.13

Aus den eingeengten Mutterlaugen kristallisierte nach längerem Aufbewahren in kleiner Menge (\pm)-*trans*-4'-Benzoyl-khellacton (XXIX) aus, das nach Umkristallisation aus Aceton/Petroläther und Aceton/Wasser bei 207.5–208.5° schmolz.

$C_{21}H_{18}O_6$ (366.4) Ber. C 68.84 H 4.95 Gef. C 69.13 H 5.09

(\pm)-*trans*-4'-Acetyl-khellacton (XXVI): 757 mg *Seselinepoxyd* wurden mit 70 ccm reinem Eisessig 1½ Stdn. unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde i. Vak. eingedampft, bei 170–175° (Luftbad) und 0.01 Torr destilliert, aus Methylenchlorid/Petroläther und Aceton/Wasser umkristallisiert. Ausb. 654 mg (69 % d. Th.) Schmp. 196–197°.

$C_{16}H_{16}O_6$ (304.3) Ber. C 63.15 H 5.30 Gef. C 63.02 H 5.45

Bei der Verseifung mit KOH in wäbr. Dioxan, die wie beim (+)-Samidin angegeben, ausgeführt wurde, erhielt man nach chromatographischer Trennung 28 % (\pm)-*cis*-Khellacton (VII*) und 72 % (\pm)-*trans*-Khellacton (III*), wobei die Gesamtausbeute an den reinen Fraktionen 87 % betrug.

(\pm)-*trans*-Samidin (XXVII): 200 mg XXVI in 2 ccm Pyridin wurden mit 176 mg *Senecio-säurechlorid* in 7 ccm Benzol bei –80° in einem Bombenröhrchen i. Hochvak. eingeschmolzen und anschließend 72 Stdn. im siedenden Acetonbad erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde in Äther/Methylenchlorid aufgenommen und die Lösung erschöpfend mit verd. Schwefelsäure, Natriumhydrogencarbonatlösung und Natriumchloridlösung gewaschen. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde der in Benzol gelöste Rückstand über wenig neutralem Aluminiumoxyd filtriert und das eingedampfte Eluat fraktioniert aus Aceton/Petroläther umkristallisiert. Die schwer löslichen Fraktionen gaben nach weiteren Umkristallisationen aus Aceton/Petroläther und Aceton/Wasser 114 mg (45 %) (\pm)-*trans*-Samidin (XXVII) vom Schmp. 149–150°.

$C_{21}H_{22}O_7$ (386.4) Ber. C 65.27 H 5.74 Gef. C 65.36 H 5.97

Die leichter löslichen Anteile gaben aus denselben Lösungsmittelgemischen 26 mg (10.4 %) der Verbindung XXVIII vom Schmp. 133–134°.

$C_{21}H_{22}O_7$ (386.4) Ber. C 65.27 H 5.74 Gef. C 65.13 H 5.73

(\pm)-*trans*-Khellacton (III*): 122 mg *Seselinepoxyd* wurden mit einer Lösung von 720 mg Oxalsäure-dihydrat in 50 ccm Wasser 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man nach dreimaligem Umlösen aus Aceton/Petroläther 46 mg (73 %) analysenreines III* vom Schmp. 184.5–186°.

$C_{14}H_{14}O_5$ (262.3) Ber. C 64.12 H 5.38 Gef. C 64.10 H 5.65

Die *Diacylverbindung* wurde in üblicher Weise mittels Pyridins und Acetanhydrids gewonnen. Das aus Aceton/Wasser und Benzol/Petroläther umkristallisierte Produkt schmilzt bei 157–161° weitgehend durch, wird dann wieder fest, um endgültig bei 170–170.8° zu schmelzen.

$C_{18}H_{18}O_7$ (346.3) Ber. C 62.42 H 5.24 Gef. C 62.36 H 5.46

Dasselbe Produkt wird auch durch Nachacetylierung von (\pm)-*trans*-4'-Acetyl-khellacton (XXVI) erhalten.

Zur Gewinnung der *Dibenzoylverbindung* XXX wurden 30 mg (\pm)-*trans*-Khellacton mit 96 mg *Benzoylchlorid*, 0.5 ccm Pyridin und 1 ccm Benzol in einer evakuierten Pyrex Bombe

3 Tage im siedenden Acetonbad erwärmt. Nach dem Eindampfen des Reaktionsgemisches i. Vak. wurde in Äther/Methylenchlorid-Gemisch aufgenommen und die Lösung gründlich mit verd. Schwefelsäure, Natriumhydrogencarbonatlösung und Natriumchloridlösung gewaschen. Die Dibenzoylverbindung wurde durch öfteres Umlösen aus Methylenchlorid/Petroläther und Aceton/Wasser gereinigt. Die farblosen Kristalle (33 mg) zeigten keinen definierten Schmelzpunkt, da sie sich beim Erhitzen ab 120° allmählich zersetzten.

$C_{28}H_{22}O_7$ (470.5) Ber. C 71.48 H 4.71 Gef. C 71.66 H 4.97

Dieselbe Verbindung wurde auch durch Benzoylierung von XXIX nach der oben angeführten Vorschrift erhalten. Die Identität wurde durch genau übereinstimmende IR-Spektren (CH_2Cl_2) erwiesen.

Keton XIV: 125 mg *Seselinepoxyd* wurden 4 Stdn. mit 90 ccm 50-proz. Schwefelsäure unter Rückfluß erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde i. Hochvak. destilliert und das Destillat, wie früher angegeben, gereinigt. Ausb. 102 mg (82 %), Schmp. 156–157°, keine Schmelzpunktserniedrigung im Gemisch mit dem Keton aus (–)-*trans*-Khellacton. Zur Gewinnung des Ketons kann direkt das rohe *Seselinepoxyd* verwendet werden, wobei man die Verbindung in 72-proz. Ausbeute, bezogen auf *Seselin*, erhalten konnte.

(±)-*cis*-*Khellacton* (VII*): 200 mg *Seselin* in 3 ccm Äther und 300 mg Osmiumtetroxyd in 4 ccm Äther ließ man mit 0.1 ccm Pyridin 3 Tage bei 26° stehen. Anschließend wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand mit 5 ccm Chloroform und 434 mg Mannit, 156 mg Natronlauge und 15 ccm Wasser 15 Stdn. mit dem Vibromischer bei 20° verrührt. Die Chloroformschicht war danach farblos geworden. Nun brachte man auf kongosaure Reaktion und extrahierte nach 1 stdg. Stehenlassen mit Äther. Der nach dem Abdampfen des Äthers erhaltene Rückstand (266 mg) wurde an neutralem Aluminiumoxyd (Aktivität III) chromatographiert. Die mit Benzol/Methylenchlorid (1:1) und Methylenchlorid eluierten Fraktionen wurden vereinigt und aus Aceton/Petroläther, Methylenchlorid/Äther und Wasser umkristallisiert. Ausb. 97 mg (42 % d. Th.). Schmp. 160–161° bzw. 192–193.5°.

$C_{14}H_{14}O_5$ (262.3) Ber. C 64.12 H 5.38 Gef. C 63.95 H 5.57

Das in üblicher Weise gewonnene *Diacetylderivat* schmilzt nach Umlösen aus Aceton/Wasser und Benzol/Petroläther bei 162–162.5°.

$C_{18}H_{18}O_7$ (346.3) Ber. C 62.42 H 5.24 Gef. C 62.48 H 5.31

Bromhydrin XXXI: Zu einer Lösung von 100 mg *Seselinepoxyd* in 5 ccm Benzol und 2.5 ccm trockenem Äther leitete man bei –5° überschüss., trockenen *Bromwasserstoff* ein. Nach 3 stdg. Stehenlassen bei 20° wurde in Äther/Methylenchlorid aufgenommen und diese Lösung nach dem Ausschütteln mit Natriumhydrogencarbonat- und Natriumchloridlösung wie üblich aufgearbeitet. Das mehrmals aus Aceton/Petroläther umgelöste Bromhydrin schmolz bei 166–167° (Zers.). Ausb. 75–80 % d. Th..

$C_{14}H_{13}BrO_4$ (325.2) Ber. C 51.72 H 4.03 Br 24.58 Gef. C 51.98 H 4.07 Br 24.08

Bei 16 stdg. Einwirkung von wasserfreiem *Natriumacetat* auf XXXI in siedendem Benzol resultierten nach chromatographischer Trennung zur Hauptsache (±)-*trans*-4'-*Acetyl-khellacton* neben wenig *Seselinepoxyd* (Identifizierung durch Schmp. und Mischschmp.). Auch mit Silberacetat in siedendem Aceton entstand neben einem bei ca. 256–260° schmelzenden Nebenprodukt nur die *trans*-Monoacetylverbindung XXVI in 86-proz. Ausbeute.

Dibromseselin (XXXIIa): 1 g *Seselin* in 18 ccm Tetrachlorkohlenstoff versetzte man unter Rühren tropfenweise mit 740 mg *Brom* in 1.35 ccm Tetrachlorkohlenstoff. Nach beendeter

Reaktion wurde i. Vak. eingedampft und der Rückstand mehrmals aus Methylenchlorid/Petroläther umgelöst. Schmp. 169–170°. Ausb. 87% d. Th.

$C_{14}H_{12}Br_2O_3$ (388.1) Ber. C 43.34 H 3.12 Gef. C 43.48 H 3.30

3'-Brom-4'-acetoxy-dihydroseselin (XXXIIb): 100 mg *Seselindibromid* in 15 ccm Eisessig wurden unter Rühren bei 60° mit 180 mg *Silberacetat* in 5 ccm Eisessig versetzt. Es fiel sofort AgBr aus. Man hielt noch $3\frac{1}{2}$ Stdn. bei 110°. Anschließend wurde i. Vak. eingedampft, der Rückstand mit heißem Benzol ausgezogen, die Benzollösung konzentriert und mit Petroläther versetzt. Die ausgeschiedenen farblosen Kristalle schmolzen nach zwei weiteren Umkristallisationen bei 172–174° bzw. 180–181°.

$C_{16}H_{15}BrO_5$ (367.2) Ber. C 52.33 H 4.12 Gef. C 52.40 H 4.30

Versuche, das 3'-ständige Brom gegen den Acetoxyrest auszutauschen, schlugen fehl.

*3'-Jod-4'-acetoxy-dihydroseselin (XXXIIc)*⁵³⁾: 1.3 g *Seselin* und 2.43 g *Silberacetat* in 20 ccm Eisessig (99.6%) wurden unter Rühren bei 20° portionenweise mit 1.521 g *Jod* versetzt. Nach Entfärbung und Zugabe von 102 mg Wasser hielt man 4 Stdn. bei 95°. Anschließend setzte man NaCl im Überschuß zu, filtrierte vom AgCl ab und extrahierte Rückstand und Filtrat mit Äther/Methylenchlorid-Gemisch. Die organische Phase wurde neutral gewaschen und wie üblich aufgearbeitet, wobei man nach Umlösen aus Benzol/Petroläther und Aceton/Wasser 1.58 g (67%) der im Titel genannten Verbindung vom Schmp. 201–203° erhielt.

$C_{16}H_{15}JO_5$ (414.2) Ber. C 46.39 H 3.65 J 30.64 Gef. C 46.24 H 3.63 J 30.89

Aus den Mutterlaugen ließ sich außer wenig *Seselin* durch Chromatographie keine einheitliche Verbindung mehr isolieren. Es gelang ferner nicht, die Jodverbindung in ein sterisch einheitliches Diacetylkhellacton umzuwandeln. Versuche mit Silbertrifluoracetat wurden noch nicht ausgeführt.

⁵³⁾ Diesen Versuch verdanken wir Herrn Dr. H. FREI.