

127. Über die absolute Konfiguration der Visnagane

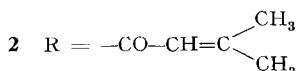
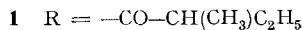
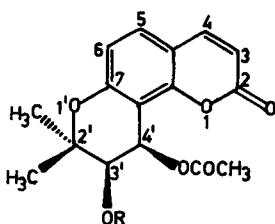
von Hannelore Bernotat-Wulf, A. Niggli, L. Ulrich und H. Schmid

Institut für Kristallographie und Petrographie der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich und
Organisch-chemisches Institut der Universität Zürich

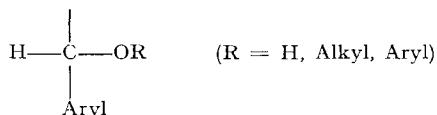
(18. IV. 69)

Summary. (+)-*cis*-Khellactone methyl ether (**4**) and (–)-*trans*-khellactone methyl ether (**6**) had earlier been assigned the absolute configurations 3'-S; 4'-S and 3'-S; 4'-R, respectively, on the basis of the FREUDENBERG rule. Both compounds together with their defunctionalised derivatives (–)-**7** and (+)-**8** (= (+)-lomatian), obtained from a mixture of (+)-visnadin (**1**) and (+)-samidin (**2**), were investigated by the HOREAU method. A conformational analytical study showed that the optical yield should rise in the order **4** < **6** < **7**, **8**. This order was found and the α -phenylbutyric acid liberated was always dextrorotatory. The centre 3' of the khellactones and their derivatives must be R-chiral and not S. Treatment of (–)-**6** with pyridinium perbromide gave (–)-*trans*-3-bromokhellactone methyl ether (**11**) as orthorhombic crystals. The X-ray crystal structure determination was made using the anomalous scattering of the Mo- $K\alpha$ radiation by Br. The result, – centre 3' R-chiral (fig. g) – showed that the HOREAU method was correct.

Die natürlich vorkommenden Visnagane stellen Diester des 3',4'-Dihydroxy-3',4'-dihydro-seselins = Khellacton dar. Als Säuren sind Essigsäure, Isovaleriansäure, α -Methylbuttersäure, Seneciosäure und Angelicasäure angetroffen worden. Auf Grund chemischer und NMR.-spektroskopischer Evidenz folgt, dass alle bisher isolierten Visnagane, mit einer Ausnahme, Derivate des (+)-*cis*-Khellactons (**3**)¹ darstellen. Es sind dies: (+)-Dihydrosamidin [1], (+)-Visnadin (**1**) [1] [2], Suksdorfin [3], Pteryxin [3] [4], 3'-Acetyl-4'-senecioyl-*cis*-khellacton [4a], (+)-Samidin (**2**) [1] [2], Isopteryxin [4b], Anomalin [4b] [4c] [5], Calipteryxin [4b] und 3',4'-Di-senecioyl-*cis*-khellacton [4a]. Die Ausnahme repräsentiert das Peuformosin = 3'-Angeloyl-4'-senecioyl-*cis*-khellacton [4b] [5a], das sich vom (–)-*cis*-Khellacton ableitet und den Antipoden des Calipteryxins darstellt.



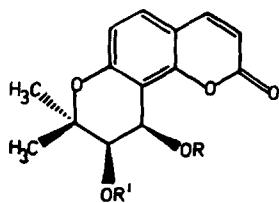
FREUDENBERG [6] hat gezeigt, dass die chirale Gruppierung,



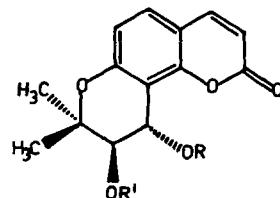
¹) Die absoluten Konfigurationen sind hier und in allen weiteren Formeln so eingezeichnet, wie sie sich aus den HOREAU-Experimenten sowie der röntgenographischen Kristallstrukturbestimmung von **11** ergeben.

allein oder zusammen mit anderen Chiralitätszentren, einer Verbindung Linksdrehung verleiht oder zumindest eine geringere Rechtsdrehung als die der hinsichtlich dieses Zentrums enantiomeren Verbindung. Diese Regel hat sich u. a. bei der Ableitung der absoluten Konfiguration von (+)-Catechin [7] und dem am C-2 epimeren (+)-Epicatechin bewährt [8]. Auch bei den an den Zentren 2 und/oder 4 epimeren Leukoanthocyanidinen gilt die FREUDENBERG-Regel (vgl. die Paare (–)-Melacacidin/(–)-Leucoxetinidin [9] [10], (–)-Teracacidin/(–)-Leucoxetinidin [11] [10], (–)-Teracacidin-phenol-O-trimethyläther/(–)-Isoteracacidin-phenol-O-trimethyläther [12], (+)-Mollisacacidin/(+)-3',4',7-Trihydroxy-flavan-2,3-cis-3,4-cis-3,4-diol [13] und (+)-3',4',7-Trimethoxy-flavan-2,3-trans-3,4-cis-3,4-diol/(+)-3',4',7-Trimethoxy-flavan-2,3-cis-3,4-cis-3,4-diol [13]). Allerdings dürfen nur die freien Phenole miteinander oder ihre Methyläther miteinander verglichen werden, sonst kann es zu Unstimmigkeiten kommen wie z. B. bei den Paaren (+)-Mopanol-phenol-O-trimethyläther/(+)-Mopanol B [14] sowie (+)-Peltogynol-phenol-O-trimethyläther/(+)-Peltogynol B [14]. In beiden Fällen sollten die freien Phenole stärker rechtsdrehend sein als die Methyläther. Auch zur Ableitung der absoluten Konfiguration der Dihydrofurano-cumarine Athamantin und Archangelicin wurde die FREUDENBERG-Regel herangezogen [15].

Infolge der chemischen Verwandtschaft der Flavane mit den Khellactonen erschien eine Übertragung der FREUDENBERG-Regel auf letztere gerechtfertigt zu sein. (+)-*cis*-Khellacton (**3**) und sein Methyläther (+)-**4** lassen sich reversibel durch Epimerisierung des Zentrums C-4' in (–)-*trans*-Khellacton (**5**) bzw. seinen Methyläther (–)-**6** umwandeln. Da die *cis*-Verbindungen rechts-, die *trans*-Verbindungen hingegen linksdrehend sind ($\Delta[M]_D = +259^\circ$ bzw. $+299^\circ$ (CHCl_3)) folgt auf Grund der FREUDENBERG-Regel für die *cis*-Verbindungen 3'-S-, 4'-S- und für die *trans*-Verbindungen 3'-S-, 4'-R-Konfiguration.



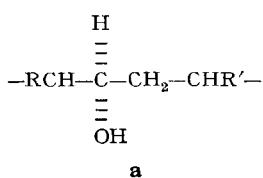
3 $R = R' = H$
4 $R = \text{CH}_3; R' = H$



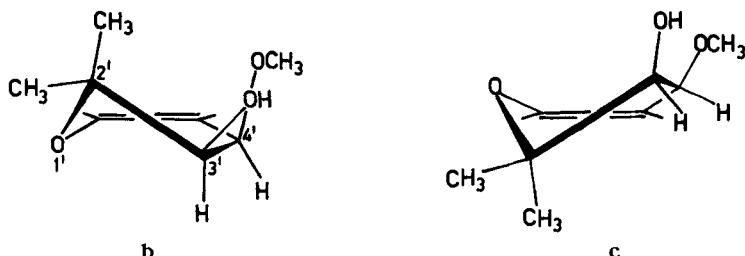
5 $R = R' = H$
6 $R = \text{CH}_3; R' = H$

Es erschien angezeigt, die Resultate durch die (ebenfalls empirische) Methode der kinetischen Racematspaltung nach HOREAU [16] zu überprüfen (vgl. [17]). Bei diesem Verfahren wird ein optisch aktiver sekundärer Alkohol mit überschüssigem racemischem α -Phenylbuttersäureanhydrid in Pyridin verestert. Im chiralen Alkohol **a** ist im allgemeinen im sterischen Sinn $-\text{CHR}-$ grösser (**L**) als $-\text{CH}_2-\text{CHR}'-$ (**M**) und schirmt deshalb die «linke» Seite der OH-Gruppe stärker ab als die «rechte». Der Alkohol **a** reagiert dabei bevorzugt mit der (–)-*R*- α -Phenylbuttersäure. Nach Hydrolyse des überschüssigen Anhydrids wird somit *S*- α -Phenylbuttersäure mit positivem Drehwert freigesetzt [16b]. Wird durch die Gruppierung $-\text{CH}_2-\text{CHR}'-$ die «rechte» Seite

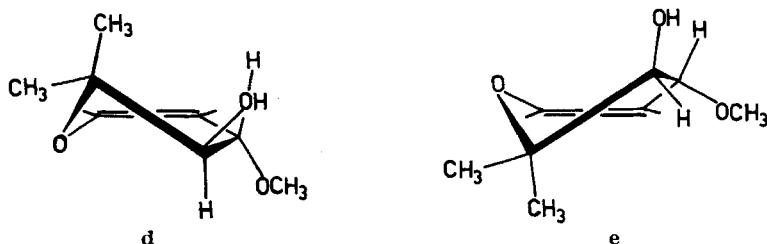
der OH-Gruppe stärker abgeschirmt, so wird aus **a** die $(-)$ -*R*- α -Phenylbuttersäure gebildet [16b].



Für unsere Untersuchungen bieten sich zunächst die beiden Khellacton-methyläther $(+)$ -**(4)** und $(-)$ -**(6)** an. Allerdings ist hier das die Hydroxylgruppe tragende C-3' durch zwei C-Atome flankiert, die beide Substituenten tragen. Es scheinen bisher nur sehr wenige solcher Fälle untersucht worden zu sein (vgl. [18]). Da es sich bei **4** und **6** ferner um flexible Systeme handelt, kann zwischen «L» und «M» nur anhand einer Konformationsanalyse unterschieden werden. Für die Chromane ist, wie für die Flavane und ihre Abkömmlinge, eine Halbsesselkonfiguration des Dihydropyranringes

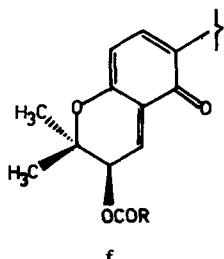


anzunehmen [19]. Für den *cis*-Khellacton-methyläther (**4**) sind dann die beiden Konformationen **b** und **c** zu betrachten. Eine anhand von DREIDING- und STUART-BRIEGLB-Kalottenmodellen durchgeführte Analyse führt zum Schluss, dass in der Konformation **b** mit äquatorialer Hydroxylgruppe das Zentrum C-2' = L und das Zentrum C-4' = M zu setzen ist, in der alternativen Konformation **c** mit axialer Hydroxylgruppe eine Klassifizierung von C-2' und C-4' jedoch nicht möglich erscheint. Aus den Modellen für den *trans*-Khellacton-methyläther **d** und **e** ist ersichtlich, dass hier stets C-2' = L und C-4' = M zu setzen sind. Zu beachten ist ferner, dass die beiden polaren Ätherfunktionen (der Ringsauerstoff an C-2' und die Methoxylgruppe an C-4') in nicht vorausagbarer Weise den sterischen Verlauf der Acylierung beeinflussen können.

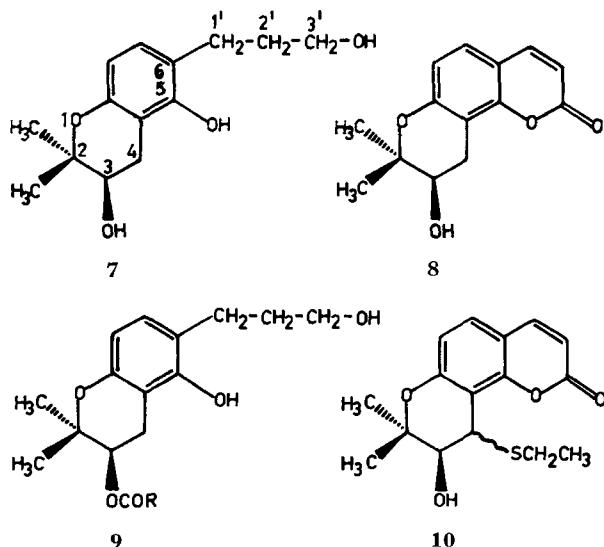


Es wurden deshalb noch die an C-4' entfunktionalisierten Derivate $(-)$ -**7** und $(+)$ -**8** hergestellt. Als Ausgangsmaterial fand das sogenannte «kristallisierte Visnagan» [2b],

ein Gemisch aus (+)-Visnadin (**1**) und (-)-Samidin (**2**), Verwendung. Mit Natriumborhydrid in Methanol entstand, vermutlich via **f** (vgl. [2b]), zunächst ein Ester **9**, der



nicht weiter untersucht, sondern mit Alkali zum Triol **7** verseift wurde. Der Stoff, vom Smp. 110–112°, $[\alpha]_D = -14^\circ$ (CH₃OH), wurde spektroskopisch charakterisiert (s. exper. Teil). Durch Umsatz des «kristallisierten Visnagans» mit Natrium-äthylmercaptid in Methylcellosolve, gefolgt von Entschwefelung des vermutlichen Zwischenproduktes **10** mit RANEY-Nickel, erhielt man in geringer Ausbeute das rechtsdrehende Chromanol **8**, das sich in allen Eigenschaften als identisch erwies mit (+)-Lomatin [20] (durch Verseifung aus Selinidin (= Jatamansin) [20b] [4c] hergestellt). In **7** und **8** kann hinsichtlich der Zuordnung C-2 = L und C-4 = M bzw. C-2' = L und C-4' = M kein Zweifel bestehen.



In der nachstehenden Tabelle 1 ist das Resultat der HOREAU-Experimente mit den vier Verbindungen wiedergegeben.

Die Tatsache, dass stets α -Phenylbuttersäure vom gleichen Drehsinn gebildet wird und dass die optischen Ausbeuten in der erwarteten Reihenfolge $4 < 6 < 7, 8$ zunehmen, lässt wenig Zweifel an der Zuverlässigkeit der HOREAU-Methode. Die Bildung der rechtsdrehenden α -Phenylbuttersäure erfordert aber **3'-R-Chiralität**, d.h.

eine *Umkehrung* der Konfiguration, wie sie auf Grund der FREUDENBERG-Regel abgeleitet wurde²⁾.

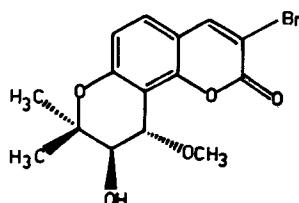
Tabelle 1. *Resultat der HOREAU-Experimenter*

| Verbindung | Drehsinn der freigesetzten α -Phenylbuttersäure | Veresterungsgrad (%) | optische Ausbeute (%) |
|------------|---|-------------------------|-----------------------------|
| 4 | + | 96 | 5,5 |
| 6 | + | 100; 97 | 18; 17 |
| 7 | + | 259; 270 ^{a)} | 54; 51 ^{b)} |
| 8 | + | 96; 89 | 35; 41 |

^{a)} Vollständige Veresterung pro Hydroxylgruppe = 100%.

^{b)} Berechnet für 100-proz. Veresterung der Hydroxylgruppe an C-3'.

Zur endgültigen Festlegung der absoluten Konfiguration der Khellactone und ihrer Derivate wurde (*-*)-6 mit Pyridiniumperbromid in (*-*)-*trans*-3-Brom-khellacton-methyläther (**11**) umgewandelt und dessen röntgenographische Kristallstrukturbestimmung vorgenommen. Die Verbindung ($C_{15}H_{15}BrO_5$) kristallisiert mit 4 Molekülen pro Elementarzelle in der orthorhombischen, nicht zentrosymmetrischen Raumgruppe $P2_12_12_1$. Die Zellkonstanten betragen $a = 11,45 \text{ \AA}$, $b = 16,10 \text{ \AA}$, $c = 7,97 \text{ \AA}$, und die röntgenographische Dichte errechnet sich zu $1,61 \text{ g/cm}^3$.

**11**

Auf dem 4-Kreis-Diffraktometer der Firma PICKER wurden mit der Mo- $K\alpha$ -Strahlung alle Reflexe bis zu einem Beugungswinkel von $2\theta = 45^\circ$ gemessen.

Aus einer dreidimensionalen PATTERSON-Synthese konnten die Lagen der Br-Atome und anschliessend nach der Schweratom-Methode aus dreidimensionalen FOURIER-Synthesen die Lagen der C- und O-Atome ermittelt werden. Mit den Werten $\Delta f'_{Br} = -0,3$ und $f''_{Br} = 2,6$ für die Mo- $K\alpha$ -Strahlung [24] wurden Strukturfaktoren berechnet. Durch Vergleich der gemessenen und der berechneten Strukturfaktorbeiträge von Reflexpaaren hkl und $\bar{h}\bar{k}\bar{l}$ konnte eindeutig die absolute Konfiguration von **11** ermittelt werden (Fig. g).

²⁾ Anhangsweise sei noch erwähnt, dass auch die «Benzoat-Regel» (BREWSTER [21]; vgl. [22]) sowie die von NAKANISHI *et al.* erweiterte «Benzoat-Acetat-Regel» [23] kaum auf die interessierenden Verbindungen anwendbar sind und entsprechend widersprüchliche Resultate geben. Die Differenzen $[M]_D$ -Benzoat – $[M]_D$ -Carbinol = Δ_1 bzw. $[M]_D$ -Benzoat – $[M]_D$ -Acetat = Δ_2 betragen für (+)-*cis*-Khellacton-methyläther (**4**) = -155° bzw. $+239^\circ$ und für (*-*)-*trans*-Khellacton-methyläther (**6**) = $+882^\circ$ bzw. $+723^\circ$. Für (+)-Lomatin (**8**) beträgt Δ_1 = $+537^\circ$ und Δ_2 = $+577^\circ$.

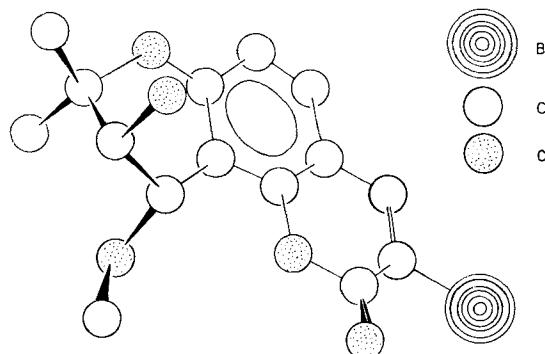


Fig. g

In Tabelle 2 sind einige Reflexpaare zusammengestellt, für die die Unterschiede von $|F_{hkl}|$ und $|F_{\bar{h}\bar{k}\bar{l}}|$ besonders gross sind. Eine so gute Übereinstimmung von berechneten und beobachteten Werten konnte ausnahmslos bei allen Reflexen festgestellt werden.

Tabelle 2. Vergleich zentrosymmetrischer Reflexpaare

| $h \ k \ l$ | beobachtete | | berechnete | | $h \ k \ l$ | beobachtete | | berechnete | | | | | | |
|-------------|-------------|-------------------------------|-------------|-------------------------------|-------------|-------------|-------------------------------|-------------|-------------------------------|---|------|------|---|------|
| | $ F_{hkl} $ | $ F_{\bar{h}\bar{k}\bar{l}} $ | $ F_{hkl} $ | $ F_{\bar{h}\bar{k}\bar{l}} $ | | $ F_{hkl} $ | $ F_{\bar{h}\bar{k}\bar{l}} $ | $ F_{hkl} $ | $ F_{\bar{h}\bar{k}\bar{l}} $ | | | | | |
| 1 1 1 | 54,6 | < | 60,9 | 62,4 | < | 70,6 | | 1 8 3 | 29,0 | < | 32,4 | 28,5 | < | 32,3 |
| 1 2 3 | 25,0 | > | 19,9 | 26,7 | > | 21,3 | | 2 1 2 | 41,8 | < | 47,9 | 41,9 | < | 48,4 |
| 1 5 4 | 18,8 | < | 21,9 | 20,9 | < | 24,1 | | 2 1 3 | 7,5 | < | 13,7 | 6,8 | < | 13,4 |
| 1 8 2 | 55,9 | > | 49,4 | 56,8 | > | 50,0 | | 2 3 1 | 35,6 | > | 30,7 | 33,2 | > | 28,4 |

Im untersuchten Kristall bestehen zwischen den Lacton-carbonylen und den Hydroxylgruppen benachbarter Moleküle starke intermolekulare Wasserstoffbrücken ($d_{O-O} \approx 2,7 \text{ \AA}$).

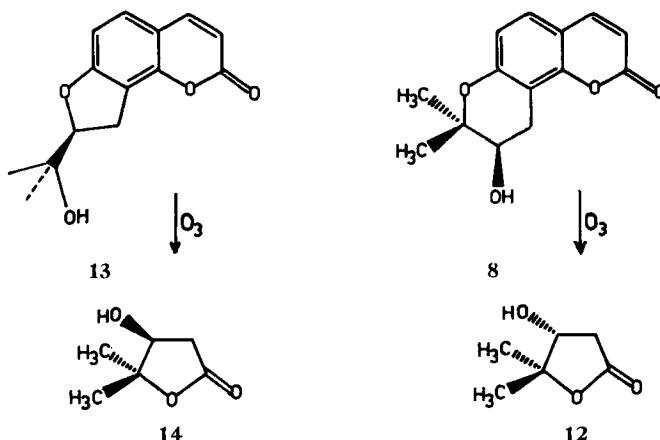
Die Verfeinerung der Struktur nach der Methode der kleinsten Quadrate ist noch im Gange. Zur Zeit beträgt der R -Wert, der als Mass für die Zuverlässigkeit des Strukturmodells gilt, für 1057 Reflexe 6%³⁾.

Die RÖNTGEN-Strukturanalyse (siehe Fig. g) hat somit die nach der HOREAU-Methode abgeleitete absolute Konfiguration der beiden Khellacton-methyläther ((+)-(4), (-)-(6)), (+)-Lomatin (8)⁴⁾ und ihrer Derivate endgültig festgelegt.

Die absolute Konfiguration von (+)-Lomatin (8) wurde kürzlich auch von LEMMICH *et al.* [20g] bestimmt. Perozonisierung von 8 lieferte das Lacton (+)-R-12, das sich als Antipode des Lactons 14 erwies, welches durch Perozonisierung von (+)-8,9-Dihydro-oroselol (13) entstand; letztere Verbindung ist mit der (-)-Tubasäure bekannter absoluter Konfiguration korreliert worden [15].

³⁾ Nach Abschluss der Verfeinerung sollen weitere Einzelheiten wie Bindungslängen und -winkel an anderer Stelle veröffentlicht werden.

⁴⁾ Vom (+)-Lomatin leiten sich die folgenden Verbindungen ab: Selinidin (= Jatamansin) [20b] [4c], 3-Hydroxy-dihydroselin-(β -methylcrotonat) und 3-Hydroxy-dihydroselin-isovalerat [20f].



Herrn Prof. Dr. S. C. BHATTACHARYYA, National Chemical Laboratory, Poona, Indien, danken wir sehr für die Überlassung von Selinidin.

Experimenteller Teil

Allgemeines. Smp. auf KOFLER-Block. UV.-Spektren, wenn nicht anders vermerkt, in 95-proz. Äthanol, Angaben in nm (log ε). IR.-Spektren in cm⁻¹. NMR.-Spektren in CDCl₃ bei 60 oder 100 MHz; chem. Verschiebungen in ppm relativ zu internem Tetramethylsilan; S = Singulett, D = Dublett, T = Triplet, Q = Quintett, M = Multiplett. Massenspektren (MS.) auf ATLAS-Gerät Typ CH 4 oder A.E.I.-Gerät Typ MS 9, Direkteinlass, 70 eV, Angaben in m/e (%). Dünnschichtchromatogramme auf Kieselgel-MERCK-G-Platten; präparative Dünnschichtchromatographic an Kieselgel MERCK HF₂₅₄ auf Platten der Dimension 20 × 20 cm, beschichtet mit jeweils 25 g Absorptionsmittel. Säulenchromatographic an Kieselgel (MERCK, 0,05–0,2 mm) oder Alox (WOELM neutral; Akt. Stufe III). Sprühreagenzien: verdünnte alkalische Permanganatlösung oder 10-proz. alkoholische Phosphormolybdänsäurelösung. Destillation im Kugelrohr bei 0,01 Torr mit Angabe der Luftbadtemperatur. Abdampfoperationen bei maximal 50° Badtemp. im Rotationsverdampfer bei Wasserstrahlvakuum. Trocknungsmittel: wasserfreies Natriumsulfat.

1. (+)-cis-Khellacton-methyläther (4) und (-)-trans-Khellacton-methyläther (6) aus «krist. Visnagan». – Es wurde nach der Vorschrift [2b] gearbeitet. Der rohe (+)-cis-Khellacton-methyläther wurde im Hochvakuum destilliert und anschliessend aus Äther unter Druck umkristallisiert: Smp. 125–126°. [α]_D²⁵ = +78° ± 2°, [α]₅₄₆²² = +98° ± 2° (c = 0,813, CHCl₃); [α]_D²² = +97° ± 2°, [α]₅₄₆²³ = +123° ± 2° (c = 0,628, Methanol). MS.: 276 (M⁺, 28), 205 (100), 189 (35), 175 (25). C₁₅H₁₆O₅ (276,3) Ber. C 65,20 H 5,84% Gef. C 64,76 H 5,82%

Der rohe (-)-trans-Khellacton-methyläther wurde bei 135° sublimiert und aus Äther unter Druck umkristallisiert: Smp. 161–162°. [α]_D²⁶ = -30° ± 2°, [α]₅₄₆²⁶ = -37° ± 2° (c = 0,746, CHCl₃); [α]_D²⁴ = -3° ± 1°, [α]₅₄₆²⁵ = -4° ± 1° (c = 1,374, Äthanol). MS.: 276 (M⁺, 18), 205 (100), 189 (36), 175 (23).

C₁₅H₁₆O₅ (276,3) Ber. C 65,20 H 5,84% Gef. C 65,41 H 5,74%

1.1. (+)-trans-Acetyl-khellacton-methyläther: Darstellung nach [2b]. Smp. 152°. [α]_D²¹ = +24° ± 2° (c = 0,600, CHCl₃). MS.: 318 (M⁺, 25), 243 (100), 227 (4), 213 (4), 205 (38), 204 (31), 189 (17), 175 (12), 161 (8).

C₁₇H₁₈O₆ (318,3) Ber. C 64,14 H 5,70% Gef. C 64,22 H 5,78%

1.2. (-)-cis-Acetyl-khellacton-methyläther: 17 mg (+)-cis-Khellacton-methyläther liess man mit 3 ml eines Gemisches von Pyridin/Acetanhydrid (1:2) 48 Std. bei 40° und 2 Std. bei 80° stehen. Nach dem Abdampfen versetzte man mit wenig Benzol, filtrierte über Kieselgel und dampfte erneut ein. Der Rückstand wurde bei 105° zweimal fraktioniert sublimiert: 18 mg (92%) farblose

Kristalle vom Smp. 129–130°. $[\alpha]_D^{23} = -56^\circ \pm 2^\circ$, $[\alpha]_{546}^{25} = -64^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,545$, CHCl_3). MS.: 318 (M^+ , 40), 258 (7), 243 (15), 227 (24), 213 (11), 205 (75), 204 (100), 189 (46), 175 (32), 161 (27), 105 (12). $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_6$ (318,3) Ber. C 64,14 H 5,70% Gef. C 64,40 H 5,77%

1.3. (+)-trans-Benzoyl-khellacton-methyläther: 17 mg (–)-trans-Khellacton-methyläther wurden mit 130 mg Benzoylchlorid, 0,5 ml Pyridin und 1 ml Benzol in einer evakuierten Pyrexbombe 3 Tage im siedenden Acetonbad erwärmt. Nach dem Eindampfen des Gemisches wurde in einem Äther/Methylenchlorid-Gemisch aufgenommen und die Lösung gründlich mit verdünnter Schwefelsäure, Natriumhydrogencarbonatlösung und Natriumchloridlösung gewaschen. Nach dem Eindampfen wurde zweimal im Hochvakuum fraktioniert destilliert, wobei zwischen 145 und 155° ein farbloses Öl erhalten wurde, das zu einem Lack erstarrte: 21 mg (87%). $[\alpha]_D^{23} = +210^\circ \pm 5^\circ$, $[\alpha]_{546}^{25} = +273^\circ \pm 5^\circ$ ($c = 0,670$, CHCl_3). MS.: 380 (M^+ , 17), 258 (4), 244 (18), 243 (100), 227 (3), 213 (5), 205 (20), 204 (22), 189 (11), 175 (7), 161 (7), 105 (57).

$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_6$ (380,38) Ber. C 69,46 H 5,30% Gef. C 70,04 H 5,32%

1.4. (+)-cis-Benzoyl-khellacton-methyläther: 17 mg (+)-cis-Khellacton-methyläther wurden mit 73 mg Benzoylchlorid, 0,5 ml Pyridin und 1 ml Benzol in einer evakuierten Pyrexbombe $2\frac{1}{2}$ Tage im siedenden Acetonbad erwärmt. Nach der üblichen Aufarbeitung und nachfolgender Hochvakuumsublimation bei 145–150° wurden farblose Nadeln erhalten: 17 mg (72%); beim Erhitzen ab 150° allmähliches Zerfließen. $[\alpha]_D^{23} = +16^\circ \pm 1^\circ$, $[\alpha]_{546}^{25} = +27^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,600$, CHCl_3). MS.: 380 (M^+ , 31), 258 (9), 243 (14), 227 (20), 213 (9), 205 (34), 204 (69), 189 (18), 175 (11), 161 (9), 105 (100). $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_6$ (380,38) Ber. C 69,46 H 5,30% Gef. C 69,65 H 5,42%

2. (–)-2,2-Dimethyl-3,5-dihydroxy-6-(3'-hydroxypropyl)-chroman (7) aus «krist.

Visnagan». – 195 mg «krist. Visnagan» wurden in 13 ml abs. Methanol gelöst und die mit Eis-Kochsalz-Mischung gekühlte Lösung portionenweise mit 934 mg NaBH_4 versetzt. Man liess die Reaktionslösung 15 Std. bei 0° stehen und zerstörte anschliessend das überschüssige Natriumborhydrid durch Zugabe von 1 ml Aceton. Nach dem Ansäuern mit 1N Salzsäure wurde mit Wasser verdünnt, mehrmals mit Äther/Methylenchlorid (4:1) extrahiert und die getrocknete organische Phase eingedampft. Der Rückstand wurde an 11 g Aluminiumoxid mit Benzol/Äther (10:1) chromatographiert. Zuerst wurde unverändertes Ausgangsmaterial eluiert. Die zweite Komponente wies im IR. (CHCl_3) eine Esterbande bei 1725 cm^{-1} auf. Dieser Ester **9** wurde in wenig Dioxan gelöst und bis zum Auftreten einer klaren Lösung mit überschüssiger 5-proz. Kalilauge versetzt. Nach Stehen über Nacht wurden 2 ml Wasser zugegeben, mit verdünnter Salzsäure angesäuert und mehrmals mit Äther extrahiert. Die Ätherphasen wurden getrocknet, eingedampft und der Rückstand an einer präparativen Dünnschichtplatte mit Essigester chromatographiert. Destillation im Hochvakuum lieferte bei 155° ein farbloses Öl, das nach einiger Zeit kristallin erstarrte: Smp. 110–112°. $[\alpha]_D^{24} = -14^\circ \pm 2^\circ$, $[\alpha]_{546}^{26} = -16^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,683$ Methanol); $[\alpha]_D^{26} = -9^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,85$, CHCl_3). UV.: λ_{max} 279 (3,29); λ_{min} 250 (2,54). IR. (CH_2Cl_2): 3597 (phenolisches OH), 3333 (OH), 1618 und 1592 (Aromatenbanden), 1488. NMR.: 6,84 (D ; $J \approx 8,5$ Hz; C(7)–H), 6,38 (D ; $J \approx 8,5$ Hz; C(8)–H), 3,78 (T ; $J \approx 5,5$ Hz; C(3)–H), 3,59 (T ; $J \approx 5,5$ Hz; C(3')–H₂), 2,93 bis 2,44 (M ; H an C(4) und C(1'); 4 H), 1,78 (Q ; $J \approx 6,5$ Hz; C(2')–H₂), 1,33 und 1,28 (S ; 2 CH_3 ; 6 H). MS.: 252 (M^+ , 100), 234 (8), 219 (18), 207 (40), 189 (18), 181 (64), 163 (73), 149 (40), 135 (44).

3. (+)-Lomatin (3'-Hydroxy-3',4'-dihydroseselin) (8) aus «krist. Visnagan».

206 mg «krist. Visnagan» wurden in 8 ml Methylcellosolve gelöst und mit 700 mg frischem Natrium-äthylmercaptid versetzt. Man liess das Gemisch 23 Std. bei 20° stehen, säuerte anschliessend mit Eisessig an und dampfte ein. Der Rückstand wurde in Aceton aufgenommen, über Kieselgel filtriert und wieder eingedampft. Nach dem Lösen des Rückstandes in 20 ml Alkohol versetzte man mit 2 g RANEY-Nickel W-2 und erwärmte 1 Std. unter Reinstickstoff zum Sieden. Nach dem Abzentrifugieren des RANEY-Nickels wurde das Lösungsmittel abgedampft, das Rohprodukt mit Wasser versetzt und mehrmals mit Äther/Methylenchlorid (3:1) extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde an 11 g Aluminiumoxid vorerst mit Benzol und dann mit Benzol + 40% Äther chromatographiert. Das Benzoleluat wurde verworfen. Das Benzol-Äther-Eluat wurde eingedampft und der Rückstand auf einer präparativen Dünnschichtplatte mit Äther/Benzol (1:1) chromatographiert. Zur besseren Trennung liess man das Laufmittel zweimal über die Platte laufen und blieb dann die im UV. (254 nm) blau fluoreszierende Zone mit Aceton. Das Lomatin wurde bei 140° sublimiert: 7 mg farblose Nadeln vom Smp.

184–185°. $[\alpha]_D^{25} = +54^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,268$, Äthanol); $[\alpha]_{546}^{26} = +60^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,503$, Äthanol). UV.: λ_{max} 247 (3,42), 256 (3,36), 327 (4,09); λ_{min} 242 (3,40), 252 (3,33), 264 (2,93). IR. (KBr): 3488 (OH), 1703 und 1606 (konjugiertes δ -Lacton), 1494, 827 (1, 2, 3, 4-tetrasubstituierter Benzolring). NMR.: 7,62 (D ; $J \approx 9,5$ Hz; C(4)-H), 7,26 (D ; $J \approx 8,5$ Hz; C(5)-H), 6,23 (D ; $J \approx 9,5$ Hz; C(3)-H), 6,78 (D ; $J \approx 8,5$ Hz; C(6)-H), 3,95 (T ; $J \approx 6$ Hz; C(3')-H), 3,05 (T ; $J \approx 6,5$ Hz; C(4')-H; 2 H), 1,36 und 1,40 (S ; 2 CH₃; 6 H). MS.: 246 (M^+ , 58), 228 (29), 213 (83), 187 (13), 176 (100), 175 (65), 83 (52), 71 (27), 55 (43), 43 (52).

Zum Vergleich wurde (+)-Lomatin nach [20c] aus Sclinidin gewonnen. Smp., spezifische Drehung sowie UV.-, IR.-, NMR.- und MS.-Spektren waren identisch mit denen des Präparats aus «krist. Visnagan».

3.1. Benzoyllomatin: 11 mg (+)-Lomatin wurden mit 100 mg Benzoylchlorid, 0,5 ml Pyridin und 1 ml Benzol in einer evakuierten Pyrexbombe 3 Tage im siedenden Acetonbad erwärmt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde im Hochvakuum fraktioniert destilliert, wobei man zwischen 140 und 150° ein farbloses Öl erhielt, das zu einem Lack erstarrte: 14 mg (90%). $[\alpha]_D^{25} = +159^\circ \pm 2^\circ$, $[\alpha]_{546}^{24} = +207^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,605$, CHCl₃). MS.: 350 (M^+ , 14), 228 (33), 213 (80), 105 (100), 91 (21), 77 (39).

4. (–)-trans-3-Brom-khellacton-methyläther (11). – Eine Lösung von 13,3 mg *trans*-Khellacton-methyläther in 1 ml Essigsäure wurde mit 20 mg Pyridiniumperbromid unter zeitweil. Schütteln bei 20° unter Lichtausschluss stehengelassen. Nach 24 Std. war dünnsschichtchromatographisch kein Ausgangsmaterial mehr festzustellen. Die Lösung wurde nun eingedampft, wiederholt mit Benzol abgedampft und der Rückstand an einer präparativen Dünnschichtplatte mit Chloroform/Äther (7:3) im Dunkelraum chromatographiert. Die das Bromierungsprodukt enthaltende Zone (Lokalisierung im UV. (254 nm)) wurde mit Chloroform eluiert. Nach dreimaliger Umkristallisation aus Äther erhielt man 7,8 mg farblose, orthorhomatische Kristalle, Smp. 174–176°. $[\alpha]_D^{25} = -14^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,525$, CHCl₃). UV.: λ_{max} 252 (3,75), 263 (3,72), 338 (4,30); λ_{min} 248 (3,74), 258 (3,68), 274 (3,56). IR. (CHCl₃): 3534 (OH), 1733 und 1621 (konjugiertes δ -Lacton), 1600 (Aromatenbanden), 1486. NMR.: 7,97 (S ; C(4)-H; 1 H), 7,29 (D ; $J \approx 8,5$ Hz; C(5)-H; 1 H), 6,79 (D ; $J \approx 8,5$ Hz; C(6)-H; 1 H), 4,54 (D ; $J \approx 3,5$ Hz; C(4')-H; 1 H), 3,92 (D ; $J \approx 3,5$ Hz; C(3')-H; 1 H), 3,74 (S ; OCH₃; 3 H), 2,08–1,80 (M ; OH; 1 H), 1,49 und 1,45 (S ; 2 CH₃; 6 H). MS.: 357 (⁸²Br M^+ , 46), 355 (⁸⁰Br M^+ , 46), 285 (⁸²Br, 92), 283 (⁸⁰Br, 100), 269 (⁸²Br, 47), 267 (⁸⁰Br, 47).

5. Ausführung der Experimente nach HOREAU (vgl. [16]). – Eine Lösung von 55,1 mg ($1,78 \times 10^{-4}$ Mol) α -Phenylbuttersäureanhydrid in 1 ml trockenem Pyridin wurde mit 16,5 mg ($0,671 \times 10^{-4}$ Mol) (+)-Lomatin (8) versetzt. Man liess das Gemisch 16 Std. bei 20° stehen und zerstörte das überschüssige Reagens durch Zugabe von Wasser und Erwärmen auf dem Wasserbad während 30 Min. Dann wurde auf 20° abgekühlt, mit je 15 ml Wasser und Benzol versetzt und die Menge der freien α -Phenylbuttersäure durch Titration mit 0,1N Natronlauge (Phenolphthalein; starkes Rühren unter N₂) ermittelt. Verbrauch an 0,1N Natronlauge: 2,91 ml entsprechend einer 96-proz. Veresterung. Die Benzolschicht wurde abgetrennt und im Scheidetrichter mehrmals mit Wasser gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden dreimal mit Benzol extrahiert und dann mit 1N Salzsäure angesäuert. Die freigesetzte α -Phenylbuttersäure wurde mit Benzol extrahiert, die Benzolschicht getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde mit Benzol auf 2,365 ml aufgefüllt und die Drehung dieser Lösung bei 589 nm im 1-dm-Rohr gemessen. $\alpha_D = +0,151^\circ \pm 0,01^\circ$; optische Ausbeute 35%. Nach Hochvakuum-Destillation (75–80°) der dünnsschicht-chromatographisch einheitlichen α -Phenylbuttersäure wurde die gleiche Drehung erhalten.

In derselben Weise wurden die Verbindungen 4, 6 und 7 untersucht.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] a) C. J. CAVALLITO & H. E. ROCKWELL, J. org. Chemistry 15, 820 (1950); b) E. SMITH, L. A. PUCCI & W. G. BYWATER, Science 115, 520 (1952); c) E. SMITH, N. HOSANSKY & W. G. BYWATER, Abstr. of the Medicinal Division, 24 N, 126th Meeting of the American Chemical Society, New York, N.Y., Sept. 1954; d) E. SMITH, N. HOSANSKY, W. G. BYWATER & E. E. VAN TAMELEN, J. Amer. chem. Soc. 79, 3534 (1957).
- [2] a) W. BENCZE, O. HALPERN & H. SCHMID, Experientia 12, 137 (1956); b) H. D. SCHROEDER, W. BENCZE, O. HALPERN & H. SCHMID, Chem. Ber. 92, 2338 (1959).

- [3] R. E. WILLETT & T. O. SOINE, *J. pharm. Sci.* **51**, 149 (1962).
- [4] a) J. LEMMICH, E. LEMMICH & B. EICHSTEDT NIELSEN, *Acta chem. scand.* **20**, 2497 (1966);
b) B. EICHSTEDT NIELSEN & T. O. SOINE, *J. pharm. Sci.* **56**, 184 (1967); c) F. BOHLMANN, V. S. BHASKAR RAO & M. GRENZ, *Tetrahedron Letters* **1968**, 3947.
- [5] K. HATA, M. KOZAWA & Y. IKESHIRO, *Chem. pharmac. Bull. (Japan)* **14**, 94 (1966); a) K. HATA, M. KOZAWA & K. YEN, *ibid.* **14**, 442 (1966).
- [6] K. FREUDENBERG, F. BRAUNS & H. SIEGEL, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **56**, 193 (1923); K. FREUDENBERG & L. MARKERT, *ibid.* **58**, 1753 (1925); K. FREUDENBERG & F. NIKOLAI, *Liebigs Ann. Chem.* **510**, 223 (1934); K. FREUDENBERG, *Sci. Proc. Roy. Dublin Soc.* **27**, 153 (1956).
- [7] K. FREUDENBERG, *Angew. Chem.* **67**, 728 (1955).
- [8] K. FREUDENBERG & K. WEINGES in T. A. GEISSMAN's «The Chemistry of Flavonoid Compounds», Pergamon Press, London, New York 1962, p. 197.
- [9] J. W. CLARK-Lewis & G. F. KATEKAR, *Proc. chem. Soc.* **1960**, 345.
- [10] S. E. DREWES & D. G. ROUX, *Chemistry & Ind.* **1963**, 532.
- [11] J. W. CLARK-Lewis & I. DAINIS, *Austral. J. Chemistry* **20**, 2191 (1967).
- [12] S. E. DREWES & D. G. ROUX, *Biochem. J.* **98**, 493 (1966).
- [13] S. E. DREWES & D. G. ROUX, *Chemistry & Ind.* **1964**, 1555.
- [14] S. E. DREWES & D. G. ROUX, *J. chem. Soc. C* **1966**, 1644.
- [15] B. EICHSTEDT NIELSEN & J. LEMMICH, *Acta chem. scand.* **18**, 2111 (1964).
- [16] a) A. HOREAU, *Tetrahedron Letters No. 15*, 506 (1961); A. HOREAU, *ibid. No. 21*, 965 (1962);
A. HOREAU & H. KAGAN, *Tetrahedron* **20**, 2431 (1964); b) A. MARQUET & A. HOREAU, *Bull. Soc. chim. France* **1967**, 124.
- [17] R. CRUSE in E. L. ELIEL, *Stereochemistry of the Carbon Compounds*, Verlag Chemie 1966, S. 537.
- [18] M. HARISPE, D. MéA, A. HOREAU & J. JACQUES, *Bull. Soc. chim. France* **1963**, 472; T. J. MABRY, W. RENOLD, H. E. MILLER & H. B. KAGAN, *J. org. Chemistry* **31**, 681 (1966).
- [19] a) E. M. PHILBIN & T. S. WHEELER, *Proc. chem. Soc.* **1958**, 167; b) W. B. WHALLEY, *J. Soc. Leather Trades' Chemists* **1956**, 151.
- [20] a) T. O. SOINE & F. H. JAWAD, *J. pharm. Sci.* **53**, 990 (1964); b) T. R. SESHDARI & M. S. SOOD, *Tetrahedron Letters* **1964**, 3367; c) S. N. SHANBHAG, C. K. MESTA, M. L. MAHESHWARI, S. K. PAKNIKAR & S. C. BHATTACHARYYA, *Tetrahedron* **20**, 2605 (1964); d) T. R. SESHDARI & M. S. SOOD, *Current Sci.* **36**, 563 (1967); e) T. R. SESHDARI & M. S. SOOD, *Phytochemistry* **6**, 445 (1967); f) F. BOHLMANN & K. M. RODE, *Chem. Ber.* **101**, 2741 (1968); g) J. LEMMICH & B. EICHSTEDT NIELSEN, *Tetrahedron Letters* **1969**, 3.
- [21] J. H. BREWSTER, *Tetrahedron* **13**, 106 (1961).
- [22] K. NAKANISHI, M. OHASHI, M. TADA & Y. YAMADA, *Tetrahedron* **21**, 1231 (1965); K. KAKISAWA, T. KOZIMA, M. YANAI & K. NAKANISHI, *ibid.* **21**, 3091 (1965); S. SASAKI, Y. ITAGAKI, H. MORIYAMA & K. NAKANISHI, *Tetrahedron Letters* **1966**, 623.
- [23] M. MIYAMOTO, K. MORITA, Y. KAWAMATSU, K. KAWASHIMA & K. NAKANISHI, *Tetrahedron* **23**, 411 (1967).
- [24] C. H. DAUBEN & D. H. TEMPLETON, *Acta crystallogr.* **8**, 841 (1955).