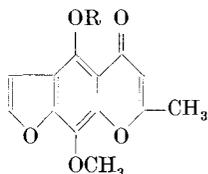


III. Die Konstitution des Visamminols

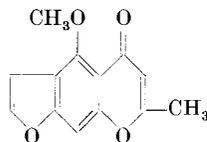
von W. Bencze, Judith Eisenbeiss und H. Schmid.

(14. III. 56.)

In den Samen von Ammi visnaga *L.* (Umbelliferae) sind bisher die folgenden Chromone aufgefunden und namentlich durch Arbeiten von Späth & Gruber in ihrer Konstitution aufgeklärt worden: Khellin (I)¹⁾, Visnagin (III)²⁾ und Khellolglucosid³⁾⁴⁾. Dazu ist vor kürzerer Zeit noch das Ammiol⁵⁾ (8-Methoxykhellol) gestossen. Bei der Aufarbeitung⁶⁾ von Samen aus Ammi visnaga (ägyptischer Provenienz) haben wir ferner in kleiner Menge ein gelb gefärbtes Chromon vom Smp. 203–203,5°, das Khellinol (II), isoliert. Khellinol erwies sich als identisch mit 5-Norkhellin (II), das sich durch Erhitzen von Khellin mit Aniliniumchlorid⁷⁾, Bromwasserstoffsäure⁸⁾ oder 20-proz. Salzsäure⁹⁾ gewinnen lässt. Die Anwesenheit der freien 5-ständigen Hydroxylgruppe folgt ausser der grünen Eisen(III)-chlorid-Reaktion und der Unlöslichkeit in verd. Lauge aus dem UV.-Spektrum in Gegenwart von Aluminiumchlorid (Fig. 2). Khellin gab nach 7tägigem Stehen in 2-n. Salzsäure keine Spur von Khellinol, so dass die Möglichkeit, dass sich letzteres erst während der Aufarbeitung aus Khellin gebildet hat, ausgeschlossen erscheint.



Khellin = I: R = CH₃; Khellinol = II: R = H



Visnagin III

Die vorliegende Abhandlung betrifft in erster Linie die Konstitutionsermittlung des Visamminols (IV). Über einen Teil der Ver-

¹⁾ E. Späth & W. Gruber, Ber. deutsch. chem. Ges. **71**, 106 (1938).

²⁾ E. Späth & W. Gruber, Ber. deutsch. chem. Ges. **74**, 1492 (1941).

³⁾ E. Späth & W. Gruber, Ber. deutsch. chem. Ges. **74**, 1549 (1941).

⁴⁾ Vgl. auch die Übersichtsberichte von Ch. P. Hutterer & E. Dale, Chem. Rev. **48**, 543 (1951), und H. Schmid, Fortschritte d. Chemie org. Naturstoffe (Herausgeber L. Zechmeister) **IX**, 154 (1954).

⁵⁾ G. Seitz, Arch. Pharmaz. **287**, 79 (1954).

⁶⁾ Die Auftrennung der Gemische wurde papierchromatographisch verfolgt. Angaben über die Papierchromatographie von natürlichen Chromonen sind am Schluss des experimentellen Teiles enthalten.

⁷⁾ A. Schönberg & G. Aziz, J. Amer. chem. Soc. **75**, 3265 (1953).

⁸⁾ H. Abu-Shady & T. O. Soine, J. Amer. pharmaceut. Assoc. **41**, 325 (1952).

⁹⁾ Siehe experimenteller Teil.

suche wurde schon früher berichtet¹⁰). Reines Visamminol haben zuerst *Smith, Pucci & Bywater*¹¹) aus den Samen von *Ammi visnaga* isoliert; es soll in der koronardilatorischen Wirksamkeit dem Khellin entsprechen. Vermutlich unreines Visamminol vom Smp. 133–140° hatten schon früher *Cavallito & Rockwell*¹²) in den Händen.

Visamminol (IV) $C_{15}H_{16}O_5$; Smp. 160–160,5° $[\alpha]_D = +93 \pm 3^{\circ}$ (Chloroform) enthält zwei Hydroxylgruppen (*Zerewitinoff*) und zwei $CH_3(C)$ -Gruppierungen (*Kuhn-Roth*). Methoxylgruppen fehlen. Die weinrote Eisen(III)-chlorid-Reaktion und das UV.-Spektrum in Gegenwart von Aluminiumchlorid (Fig. 2 und 3) zeigen eine 5ständige Hydroxylgruppe an. Die *Gibbs*'sche Reaktion ist blau (in para-unsubstituiertes Phenol). Durch längeres Erhitzen mit Essigsäureanhydrid-Natriumacetat entstand ein Diacetylderivat V ($C_{19}H_{20}O_7$; Smp. 147,5–148,5°; kein aktives H und keine Eisen(III)-chlorid-Reaktion). Durch Erhitzen von IV mit Dimethylsulfat oder besser Methyljodid in Aceton-Kaliumcarbonat bildete sich Visamminolmonomethyläther (VI) ($C_{15}H_{15}O_4 \cdot OCH_3$; Smp. 142–142,5°; $[\alpha]_D = +99^{\circ}$), der keine Eisen(III)-chlorid- und keine *Gibbs*'sche Farbreaktion, hingegen – zum Unterschied von Visamminol – eine rotorange Farbe mit Kalilauge in Cellosolve gab. Eine solche Farbreaktion ist charakteristisch für nicht-phenolische 2-Methylchromone¹³)¹⁴). Mit Essigsäureanhydrid-Natriumacetat bildet sich das entsprechende Acetylderivat VII ($C_{15}H_{14}O_4CH_3 \cdot OCOCH_3$); ($[\alpha]_D = +79^{\circ}$). Milde Natronlauge-Kalilauge-Schmelze von Visamminol lieferte Phloroglucin, das als Triacetat isoliert wurde.

Diese Versuche machen wahrscheinlich, dass Visamminol ein vom Phloroglucin sich ableitendes 2-Methyl-5-hydroxychromon mit einer Hydroxylgruppen-haltigen Seitenkette darstellt. Einen tieferen Einblick in seine Konstitution vermitteln die folgenden Experimente:

Durch säurekatalysierte Wasserabspaltung mit wasserfreier p-Toluolsulfonsäure in siedendem Benzol entstand aus Visamminol (IV) in guter Ausbeute das gelb gefärbte, optisch inaktive Anhydrovisamminol (VIII) ($C_{15}H_{14}O_4$; Smp. 117,5–118,5°, blaue *Gibbs*'sche Farbreaktion). Die Eisen(III)-chlorid-Reaktion war jetzt, ähnlich wie beim 5-Norvisnagin¹⁵) und 5-Norkhellin, grün. Mit Methyljodid und Kaliumcarbonat bildete sich Anhydrovisamminol-methyläther (IX) ($C_{15}H_{13}O_3 \cdot OCH_3$; Smp. 109–110°; keine Eisen(III)-chlorid- und keine *Gibbs*'sche Reaktion; rote Kalilauge-Reaktion). Beim Erhitzen von Anhydrovisamminol (VIII) mit verd. Kalilauge in Stickstoff ent-

¹⁰) *W. Benzke & H. Schmid*, *Experientia* **10**, 12 (1954).

¹¹) *E. Smith, L. A. Pucci & W. G. Bywater*, *Science* **115**, 520 (1952).

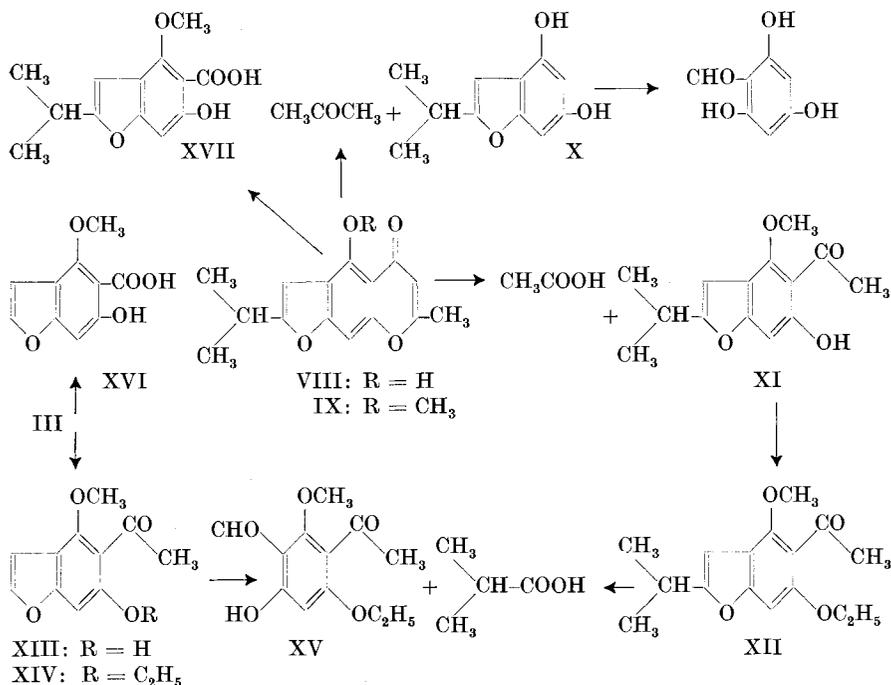
¹²) *C. J. Cavallito & H. E. Rockwell*, *J. org. Chemistry* **15**, 820 (1950).

¹³) *A. Schönberg & A. Sina*, *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 1611 (1950).

¹⁴) *A. Schönberg & A. Sina*, *J. chem. Soc.* **1950**, 3344.

¹⁵) *A. Schönberg & N. Badran*, *J. Amer. chem. Soc.* **73**, 2960 (1951).

standen 0,75 Mol. Aceton (als p-Nitrophenylhydrazon isoliert) und der Stoff X $C_{11}H_{12}O_3$ (Smp. 175° , keine Eisen(III)-chlorid-Reaktion; blauvioletter *Gibbs*'scher Test); unter ähnlichen Bedingungen gab Anhydrovisamminol-methyläther Essigsäure (als Acetanilid isoliert) und die bei $136,5-137^{\circ}$ schmelzende Verbindung XI ($C_{14}H_{16}O_4$; grüne Eisen(III)-chlorid-Reaktion) neben wenig Carbonsäure XVII (blaue Eisen(III)-chlorid-Reaktion). Der Verbindung X kommt die Struktur des 2-Isopropyl-4,6-dihydroxycumarons, dem Stoff XI diejenige des 2-Isopropyl-4-methoxy-5-acetyl-6-hydroxycumarons zu, und zwar aus folgenden Gründen: X besitzt ein dem 4,6-Dimethoxycumaron sehr ähnliches UV.-Spektrum (siehe experimenteller Teil).



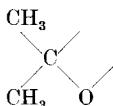
Ozonolyse einer kleinen Menge X gab Phloroglucinaldehyd (papierchromatographisch nachgewiesen). Das Abbauprodukt XI wurde mit Diäthylsulfat-Kalilauge zu XII äthyliert (Smp. $57-58^{\circ}$) und dann ozonisiert, wobei neben wenig Essigsäure zur Hauptsache Isobuttersäure (als Anilid und durch Papierchromatographie identifiziert) und 2-Methoxy-3-acetyl-4-äthoxy-6-hydroxy-benzaldehyd (XV) vom Smp. $54-55^{\circ}$ entstanden. Derselbe Aldehyd liess sich aus Visnaginon-äthyläther (XIV)² durch Ozonisierung bereiten. Bei der alkalischen Spaltung von Visnagin (III) fiel neben Visnaginon (XIII) in kleiner Menge auch die 4-Methoxy-6-hydroxy-cumaron-5-carbonsäure (XVI) an (blaue Eisen(III)-chlorid-Reaktion), welche sich in besserer Aus-

beute durch alkalische Wasserstoffsperoxyd-Oxydation von Visnagin gewinnen lässt¹⁶). Aus Analogiegründen ist der aus Anhydrovisaminol-methyläther (IX) gebildeten Säure die Formel XVII zuzuteilen. Durch diese Abbaureaktionen ist die Struktur des Anhydrovisaminols als 2-Methyl-5-hydroxy-2'-isopropyl-4',5'-6,7-furanochromon (VIII) in eindeutiger Weise bestimmt.

Visaminol-methyläther (VI) lieferte bei der säurekatalysierten Wasserabspaltung Anhydrovisaminol-methyläther (IX). Ringisomerisierung, wie sie mit Jodwasserstoffsäure häufig beobachtet wurde, hat demnach nicht stattgefunden¹⁷).

Schon der Vergleich der UV.-Spektren von Visaminol (IV), Anhydrovisaminol (VIII) und ihren Methyläthern mit geeigneten Referenzsubstanzen lässt mit grosser Wahrscheinlichkeit den Schluss zu, dass in IV und VIII die drei Ringe linear miteinander verknüpft sind¹⁰).

Visaminol (IV) und sein Methyläther gaben – im Gegensatz zu Anhydrovisaminol (VIII) (und Isobuttersäure) – mit Chromsäure reichliche Mengen Aceton. Dies spricht für das Vorliegen der Gruppierung

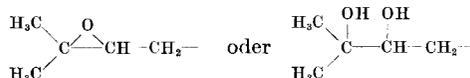


in Visaminol, so dass für diesen Stoff nur die beiden alternativen Formeln IV und IVa übrigbleiben. Bei der Wasserabspaltung aus IV tritt vermutlich das Carboniumion A als Zwischenprodukt auf; aber auch IVa könnte in der angedeuteten Weise über A oder das Keton B in Anhydrovisaminol umgewandelt werden¹⁸).

¹⁶) A. Schönberg, N. Badran & N. A. Starkowsky, J. Amer. chem. Soc. **75**, 4992 (1953).

¹⁷) Vgl. die durch HJ bewirkten Umwandlungen von *Eugenitin* (H. Schmid, Helv. **32**, 813 (1949); S. K. Mukerjee & T. R. Seshadri, Chemistry and Ind. **1955**, 1009), *Peucenin* (A. Bolleter, K. Eiter & H. Schmid, Helv. **34**, 186 (1951)), *Khellin* (H. Abu-Shady & T. O. Soine, J. Amer. pharmaceut. Assoc. **41**, 325, 403, 429 (1952)) und *Visnagin* (J. R. Clarke, G. Glaser & A. Robertson, J. chem. Soc. **1948**, 2260).

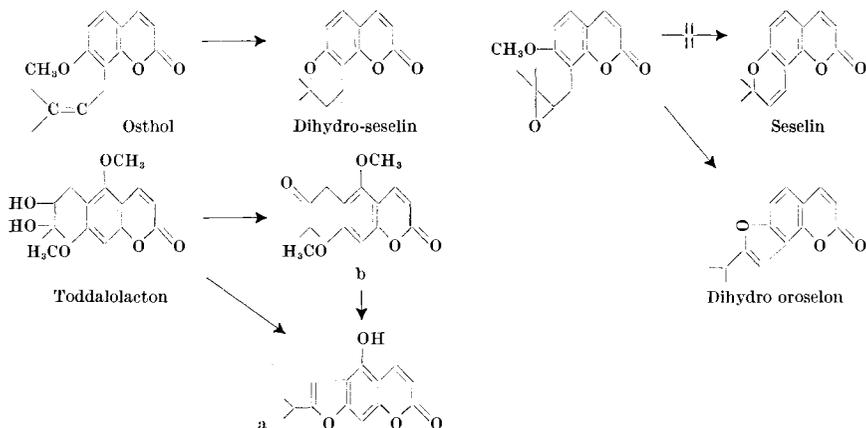
¹⁸) Teilweisen Anlass zur Diskussion der Formel IVa für Visaminol gab eine Arbeit von E. Späth, K. Eiter & T. Meinhard, Ber. deutsch. chem. Ges. **75**, 1623 (1942), über Chroman- und Cumaron-Ringschlüsse bei natürlichen Cumarinen. Danach liefern Cumarine, deren Benzolkern einen γ,γ -Dimethyl-allylrest und dazu in o-Stellung eine OH- oder OCH₃-Gruppe trägt, mit Eisessig-Schwefelsäure bzw. Bromwasserstoffsäure erwartungsgemäss Dimethylchromano-cumarine. Liegt der Rest



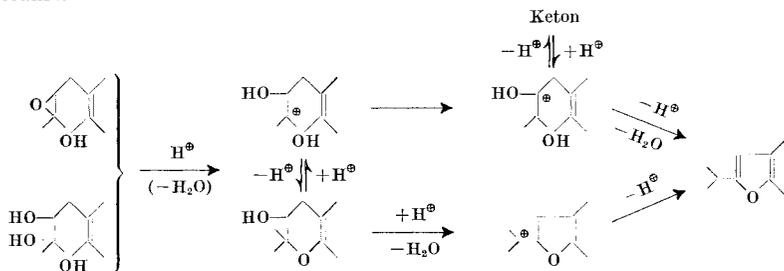
vor, so entstehen nicht Dimethylchromeno-cumarine, sondern 2-Isopropylfurano-cumarine. So gab Osthol Dihydro-seselin; Ostholoxyd aber führte nicht zu Seselin — das durch

Zunächst wurde versucht, die aus Visaminol durch Alkaliabbau gefolgt von Methylierung bzw. *vice versa* erhältlichen Stoffe XVIII ($[\alpha]_D = +52^\circ$; Smp. 87°) bzw. XX zu dehydrieren, um an Hand der Dehydrierungsprodukte zwischen IV und IVa entscheiden zu können. Die Versuche mit Palladium-Kohle und N-Bromsuccinimid verliefen aber erfolglos¹⁹). Mit letzterem Reagens entstand aus XVIII ein im Benzolkern monobromierter Cumaranabkömmling.

HBr nicht umgelagert wird —, sondern zu Dihydro-oreselon. Aus Toddalolacton entstand ebenfalls ein Furano-cumarin. Auch das Keton b wurde mit HBr in a übergeführt.



Die Deutungsmöglichkeiten für den Ablauf dieser Umsetzungen sind nachstehend aufgeführt.

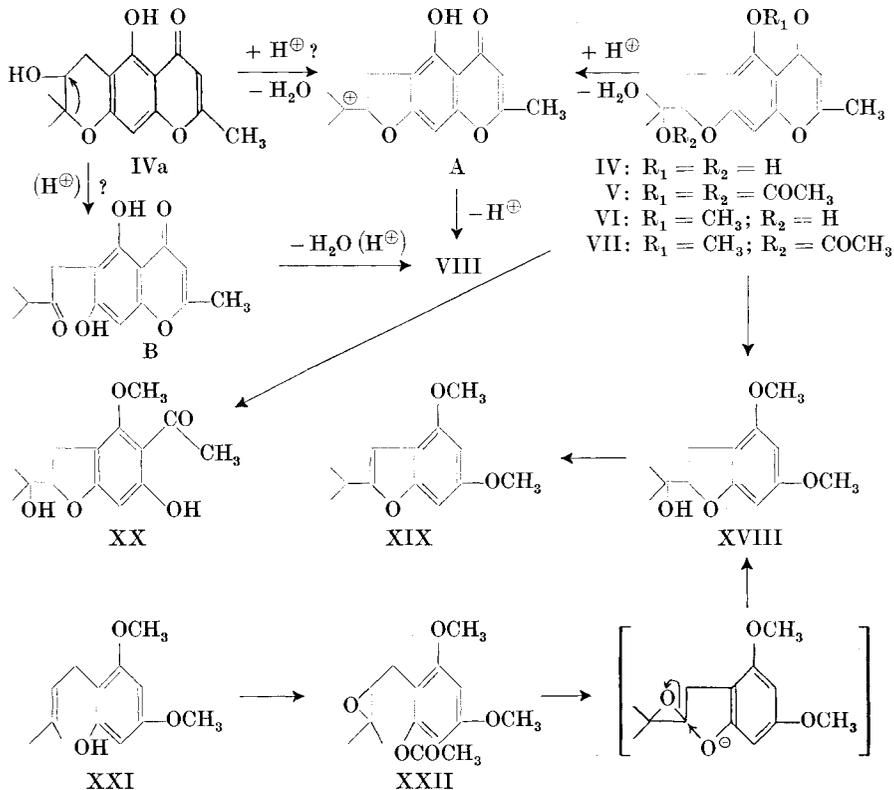


Die säurekatalysierte Cyclisierung von Ostruthin lieferte nach Späth et al. (l. c.) zwei isomere, nicht phenolische Verbindungen vom Smp. 182° und 148° , deren Konstitution offen gelassen wurde. Da beide mit Ozon kein Aceton mehr gaben, handelt es sich wahrscheinlich um die beiden Diastereoisomeren der Formel c.



¹⁹) Die in 2,3-unsubstituierten Cumarane lassen sich damit zu Cumaronen dehydrieren. Vgl. J. S. H. Davies & W. L. Norris, J. chem. Soc. **1950**, 3195; T. A. Geissman & E. Hinreiner, J. Amer. chem. Soc. **73**, 782 (1951).

Schliesslich haben wir (\pm)-2-Hydroxyisopropyl-4,6-dimethoxycumaran (XVIII) synthetisiert: Das Natriumsalz des Phloroglucin-dimethyläthers wurde in benzolischer Aufschlämmung in der Kälte mit 1 Mol. γ,γ -Dimethylallylbromid zu XXI umgesetzt und nach



anschliessender Acetylierung mit Benzopersäure in das wenig beständige Epoxydacetat XXII umgewandelt; letzteres lieferte mit Natriummethylat inaktives XVIII vom Smp. 78° . Da Epoxyde vom Typus der Verbindung XXII bei nucleophilem Angriff durch Basen stets an der sterisch günstigsten Stelle geöffnet werden²⁰, steht die Struktur des synthetischen Produktes fest. Es besitzt in Methylenchloridlösung ein mit dem (+)-Abbauprodukt identisches IR.-Spektrum (Fig. 1). Für Visamminol darf damit die Formel IV als bewiesen gelten.

Der im (+)-Visamminol vorhandene 2'-Hydroxyisopropyl-2',3'-dihydrofuran-Rest findet sich auch im (+)-Marmesin²¹ (aus *Aegle Marmelos Corredá* [Rutaceae]) und dessen Antipoden, dem (-)-Noda-

²⁰) Vgl. *S. Winstein & R. B. Henderson*, in *R. C. Elderfield's „Heterocyclic Compounds“*, Vol. I, Seite 32. New York 1950.

²¹) *A. Chatterjee & S. S. Mitra*, *J. Amer. chem. Soc.* **71**, 606 (1949).

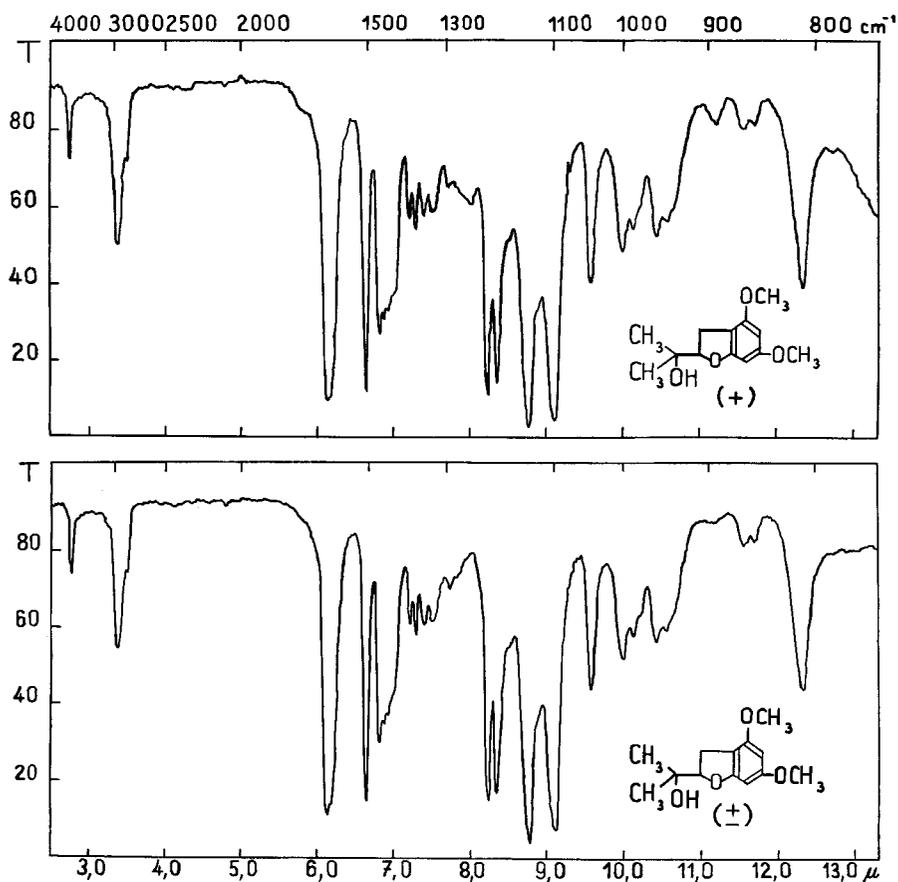
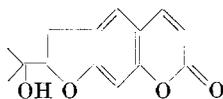


Fig. 1.

kenetin²²) aus dem Glucosid Nodakenin (aus *Peucedanum decursivum Maxim* [Umbelliferae])²³). (+)-Visamminol und (+)-Marmesin besitzen sehr wahrscheinlich dieselbe Konfiguration.



Marmesin (Nodakenetin)

²²) *J. Arima*, *J. chem. Soc. Japan* **48**, 88, 457 (1927); *Bull. chem. Soc. Japan* **4**, 16, 113 (1929); *E. Späth & P. Kainrath*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **69**, 2062 (1936); *E. Späth & E. Tray*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **72**, 2089 (1939).

²³) (-)-Nodakenetin und (+)-Marmesin lassen sich mit Phosphorpentoxid in siedendem Benzol in das Furocumarin Desoxo-oreoselin überführen. Eine 2,2-Dimethyl-3-hydroxychroman-Struktur ist aber damit für die beiden Pflanzenstoffe noch nicht ausgeschlossen. Nun haben aber kürzlich *T. E. King, J. R. Housley & T. J. King* (*J. chem. Soc.* **1954**, 1392) aus 7-Norsuberosin mit Monoperphthalsäure ein nicht phenolisches Produkt erhalten, das sehr wahrscheinlich (±)-Nodakenetin (≡(±)-Marmesin) darstellt. Die cyclisierende Öffnung des Epoxyds hat vermutlich bei der Aufarbeitung, bei welcher Natriumhydrogencarbonat verwendet wurde, stattgefunden.

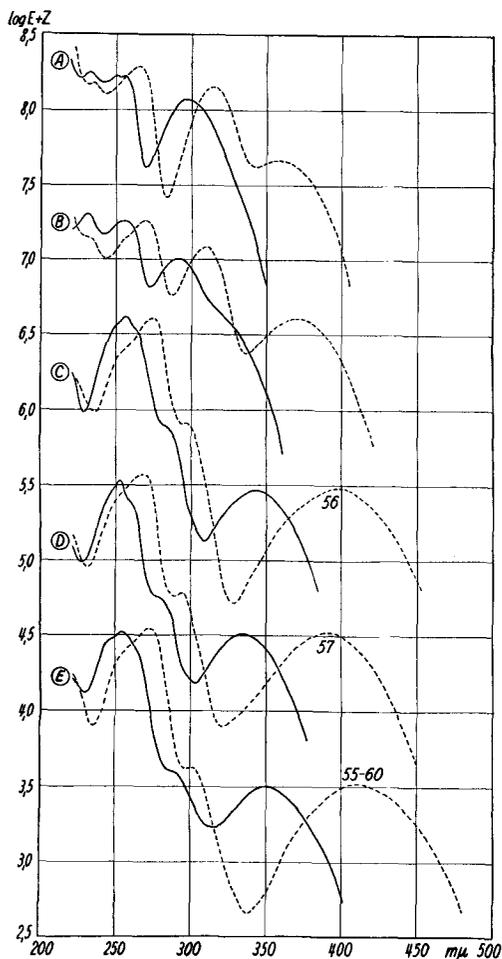


Fig. 2.

Ausgezogene Kurven: UV.-Spektren in 99,5-proz. Alkohol

Gestrichelte Kurven: UV.-Spektren in absolutem Alkohol mit 0,17% sublimiertem Aluminiumchlorid.

Kurve A: Visaminol (IV) Z = 4

Kurve B: 2,6-Dimethyl-5-hydroxy-7-methoxy-chromon Z = 3

Kurve C: Anhydrovisaminol (VIII) Z = 2

Kurve D: 5-Norvisnagin Z = 1

Kurve E: 5-Norkhellin (Khellinol) (II) Z = 0

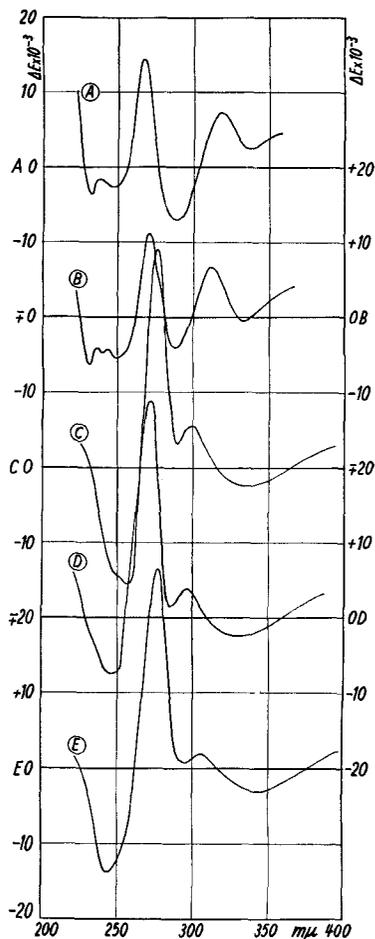


Fig. 3.

$\Delta\epsilon$ -Kurven der in Fig. 1 aufgeführten Spektren ($\Delta\epsilon = \epsilon [\text{Alkohol} + \text{AlCl}_3] - \epsilon [\text{Alkohol}]$).

Kurve A: Visaminol (IV)

Kurve B: Eugenitin

Kurve C: Anhydrovisaminol (VIII)

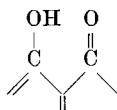
Kurve D: 5-Norvisnagin

Kurve E: 5-Norkhellin (II)

Wie schon erwähnt wurde, erfahren die UV.-Spektren von 5-Hydroxychromonen auf Zusatz von Aluminiumchlorid²⁴⁾ eine charak-

²⁴⁾ Vgl. die Veränderungen der Absorption anderer phenolischer Pflanzenstoffe durch Aluminiumchlorid: *J. B. Harborne*, *Chemistry and Ind.* **1954**, 1142; *T. Swain*, *Chemistry and Ind.* **1954**, 1480.

teristische, analytisch wertvolle bathochrome Verschiebung (Fig. 2). Bei 5-Methoxychromonen oder bei anderer Lage der Hydroxylgruppe bleibt die Änderung aus; sie ist daher, wie bei 5-Hydroxyflavonen, auf Komplexbildung mit der Gruppierung



zurückzuführen. Bei der langwelligen Bande (bzw. Inflexion) beträgt die Verschiebung 50–60 m μ .

Von analytischem Interesse sind schliesslich die aus den Spektren mit und ohne Aluminiumchlorid-Zusatz erhältlichen $\Delta\varepsilon$ -Kurven²⁵⁾ (Fig. 3). Die Kurven der alkylierten Chromone unterscheiden sich deutlich von denjenigen der Furoverbindungen. Diese $\Delta\varepsilon$ -Kurven lassen sich z. B. gut zur Analyse von unbekanntem Gemischen aus Chromonen ohne und mit freier 5ständiger Hydroxylgruppe verwenden, wobei sich an Hand des Charakters der erhaltenen Differenzkurve bereits Schlüsse auf die Konstitution des 5-Hydroxychromons ziehen lassen.

Im Zusammenhang mit der Konstitutionsermittlung des Visaminols haben wir noch einige Verbindungen synthetisch hergestellt, über die kurz berichtet sei:

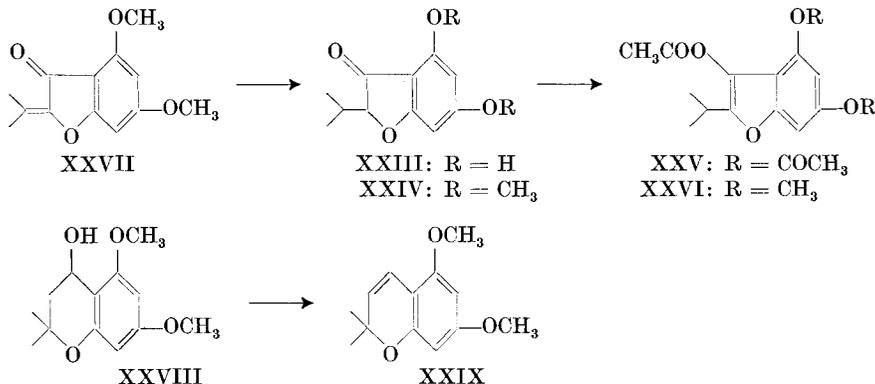
2-Isopropyl-4,6-dimethoxy-cumaron (XIX) lässt sich durch Wasserabspaltung mit Phosphoroxchlorid-Pyridin unschwer aus XVIII gewinnen. Andere Wege führten nicht zum Ziel: So gab zwar 2-Isopropyl-4,6-dihydroxy-cumaron-(3) (XXIII)²⁶⁾ mit Essigsäureanhydrid das erwartete Triacetylderivat XXV, welches im IR. (Nujol) Banden bei 5,69 μ (Acetat) und 6,10 μ ($\overset{\curvearrowright}{\text{C}}=\overset{\curvearrowleft}{\text{C}}-\text{O}-$) zeigte, das sich aber durch katalytische Hydrierung, gefolgt von Vakuumdestillation, nicht in 2-Isopropyl-4,6-diacetoxy-cumaron umwandeln liess²⁷⁾. Dasselbe trifft für das Dimethoxyenolacetat XXVI zu. Schliesslich haben wir aus Aceton, 4,6-Dimethoxy-cumaron-(3) und Zinkchlorid das 2-Isopropyliden-4,6-dimethoxy-cumaron-(3) (XXVII) aufgebaut und dieses nach dem normalen und inversen Verfahren mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert; in über 70-proz. Ausbeute entstand dabei stets 2-Isopropyl-4,6-dimethoxy-cumaron

²⁵⁾ Bezüglich der Anwendung solcher Differenzkurven vgl. *G. Aulin-Erdtman, Chemistry and Ind.* **1955**, 581; *T. A. Geissman, E. C. Jorgenson & J. B. Harborne, Chemistry and Ind.* **1953**, 1389.

²⁶⁾ *W. Bridge, R. G. Heyes & A. Robertson, J. chem. Soc.* **1937**, 279.

²⁷⁾ In 2-Stellung unsubstituierte 3-Acetoxy-cumarone lassen sich auf diese Weise in relativ guten Ausbeuten in Cumarone überführen. Vgl. z. B. *W. Gruber & F. E. Hoyos, Mh. Chem.* **80**, 303 (1949); *H. Bickel & H. Schmid, Helv.* **36**, 664 (1953). Offenbar wird der Hydrierungsverlauf durch die Isopropylgruppe ungünstig beeinflusst (vgl. *W. Bridge, A. J. Crocker, T. Cubin & A. Robertson, J. chem. Soc.* **1937**, 1530).

non-(3) (XXIV) durch 1,4-Addition oder wahrscheinlicher 1,2-Addition und nachfolgender säurekatalysierter Ketonisierung²⁸). Dessen Ketogruppe liess sich, wohl infolge Bildung des Enolates, weder mit Lithiumaluminiumhydrid noch mit Natriumborhydrid weiter reduzieren.



Im experimentellen Teil ist schliesslich noch die Herstellung der Verbindungen XXVIII und XXIX aufgeführt; letztere ist nahe verwandt mit dem kürzlich aus *Ageratum mexicanum* Sims. und *A. conyzoides* L. (Compositae) isolierten Ageratochromen (2,2-Dimethyl-6,7-dimethoxy-chromen)²⁹).

Dem Schweizerischen Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung, Bern, danken wir herzlich für die gewährte Hilfe.

Experimenteller Teil³⁰).

5 kg fein zermahlene Samen von ägyptischer Ammi visnaga L. (Umbelliferae) hat man mit Äther 100 Std. extrahiert. Der eingedampfte Extrakt (710 g) bestand aus Ölen neben wenig kristallinen Anteilen. Ersteres hat man abgossen, mit Petroläther verdünnt und mit insgesamt 5 l 90-proz. Methanol in Portionen zu 200 ml ausgeschüttelt. Jeder Methanolauszug wurde zweimal mit Petroläther zurückgeschüttelt. Die Petrolätherphasen lieferten nach dem Eindampfen 440 g pflanzliche Fette und Öle, die nicht weiter untersucht wurden. Die Methanolauszüge enthielten nach dem Eindampfen 270 g Material, das durch Kristallisation aus Benzol von der Hauptmenge des Khellins (etwa 15 g) befreit wurde. Die eingedampfte Mutterlauge hat man in 1,5 l Äther-Methylenchlorid 5:1-Gemisch gelöst und diese Lösung erschöpfend mit gesättigter Sodalösung, mit 0,5-proz., 1—2-proz. und 5—10-proz. wässriger Kalilauge ausgezogen. Zu diesem Zweck hat man die Äther-Methylenchlorid-Lösung in ein leeres Chromatographierrohr eingefüllt, das am unteren Ende zur besseren Trennung der Phasen einen Glaswollepfropfen enthielt. Die Alkali-Lösungen hat man in diese Lösung langsam eintropfen lassen, wobei durch einen am oberen Ende der Säule angebrachten Vibrator jeder Tropfen fein zerstäubt wurde. Die

²⁸) Nach einer Privatmitteilung von PD. Dr. A. Dreiding und J. A. Hartmann wird z. B. 2-Methylcyclohexanon mit LiAlH₄ unter 1,2-Addition zu 2-Methylcyclohexanol reduziert, welches sich mit Säure leicht in 2-Methylcyclohexanon umlagert.

²⁹) A. R. Alertsén, Acta chem. scand. **9**, 1725 (1955).

³⁰) Die Smp. wurden auf dem Kofler-Block bestimmt.

in Fraktionen à 100 ml aufgefangenen wässrigen Auszüge hat man sofort angesäuert und mit Äther-Methylenchlorid-Gemisch ausgeschüttelt. Auf Grund ihrer Papierchromatogramme wurden die einzelnen Auszüge wie folgt vereinigt: Extrakt A (Soda- und 0,5-proz. Lauge-Auszüge); Extrakt B (1—2-proz. Lauge-Auszüge); Extrakt C (5—10-proz. Lauge-Auszüge).

Jeden dieser Extrakte hat man nun an der 50—80fachen Menge Magnesol-Hyflo 2:1 chromatographiert. Das Magnesol und Hyflo hat man zuerst bei 110° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet, dann im angegebenen Verhältnis gut vermischt, anschliessend mit 25% Wasser versetzt und 24 Std. im geschlossenen Gefäss unter häufigem Umschütteln stehengelassen. Die Substanzen wurden in benzolischer Lösung auf die mit Benzol vorgewaschene Säule aufgetragen. Zum Eluieren dienten Benzol, Benzol-Methylenchlorid-Gemische, Methylenchlorid und Essigester. Benzol eluierte zuerst esterartig riechende Öle, die nicht weiter untersucht wurden, dann folgten Fraktionen, die grüne Eisen(III)-chlorid-Reaktionen³¹⁾ gaben und eine gelbgefärbte krist. Substanz enthielten (Fraktionen M). Beim weiteren Eluieren mit Benzol-Methylenchlorid-Gemischen erschienen die Fraktionen N, die eine farblose, krist. Substanz mit roter Eisen(III)-chlorid-Reaktion enthielten. Benzol-Methylenchlorid-Gemisch 1:1 und Methylenchlorid eluierten gelbe Substanzen mit grüner Eisen(III)-chlorid-Reaktion (Fraktionen Q). Die späteren Eluate enthielten nur wenig braune Substanz und Harze. Im Extrakt A waren neben Ölen vor allem die Fraktionen M, im Extrakt B waren neben Fraktionen M vor allem die Fraktionen N und im Extrakt C Fraktionen N und Q enthalten.

Die vereinigten Fraktionen M (1,75 g) wurden nochmals an Magnesol-Hyflo 2:1 chromatographiert. Benzol eluierte zuerst Öle mit blauer Eisen(III)-chlorid-Reaktion, dann folgten gelbe Kristalle, die Khellinol darstellten. Später wurden weitere Fraktionen mit grüner Eisen(III)-chlorid-Reaktion eluiert, die aber bisher nicht rein erhalten werden konnten, sowie Fraktionen N.

Die vereinigten Fraktionen N hat man einzeln bei 140—150° (Luftbad) und 0,02 mm destilliert und aus Benzol umkristallisiert, wobei das Visaminol anfiel (900 mg). Die Destillationsrückstände enthielten die Verbindung S, die nach zweimaliger Sublimation bei 250° (Luftbad) und 0,02 mm bei 277° (Zers.) schmolz. Positiver *Liebermann-Burchard*-Test. Die Mutterlaugen hat man aus Äther-Methylenchlorid 4:1-Lösung, wie oben beschrieben, erschöpfend mit 2-proz. Kalilauge ausgezogen. In die Lauge gingen 531 mg Substanz, aus der sich durch fraktioniertes Umlösen aus Benzol-Pentan noch 233 mg Visaminol abtrennen liessen. Im Äther-Methylenchlorid verblieben 1,52 g Substanz, die, wie aus Papierchromatogrammen folgte, ein Gemisch von Khellin und Visnagin darstellten.

Die vereinigten Fraktionen Q hat man, wie oben beschrieben, mit 2-proz. Kalilauge ausgezogen und damit vom Khellin und Visnagin befreit. Die Kalilaugen-Auszüge hat man bei 150—170° (Luftbad) und 0,02 mm destilliert (346 mg) und erneut an Magnesol-Hyflo chromatographiert. Aus den Benzoleluaten erhielt man durch Destillation bei 130° (Luftbad) und 0,02 mm gefolgt von Umkristallisationen aus Benzol-Pentan einige mg gelber Kristalle vom Smp. 183—184°; grüne Eisen(III)-chlorid-Reaktion. Im Gemisch mit Khellinol deutliche Smp.-Erniedrigung. Es handelt sich um die Substanz T.

Insgesamt erhielt man aus den Alkaliauszügen 1,2 g Visaminol, 0,15 g Khellinol, 0,05 g Verbindung S und 0,004 g Verbindung T. Die in Alkalien unlöslichen Anteile lieferten durch fraktionierte Kristallisation aus Benzol, Essigester-Petroläther und Methanol-Petroläther 18 g reines Khellin (Smp. 153—154°), 1 g Visnagin (Smp. 139—140°); in den Mutterlaugen fand sich im wesentlichen das amorphe Visnagin vor (22 g).

Reinigung des Khellinols (II). Die rohe Verbindung hat man durch Sublimation bei 140° (Luftbad) und 0,02 mm und durch Umlösen aus Benzol-Pentan und Essigsäure gereinigt. Smp. der goldgelben Prismen 203—203,5°; keine Erniedrigung im Ge-

³¹⁾ Die Farbreaktionen mit Eisen(III)-chlorid hat man in alkoholischer Lösung ausgeführt.

misch mit 5-Norkhellin. Grüne Eisen(III)-chlorid-Reaktion (Alkohol). UV.-Spektrum Fig. 2.

$C_{13}H_{10}O_5$ (246,21) Ber. C 63,41 H 4,09% Gef. C 63,57 H 4,02%

Bereitung des 5-Norkhellins. 500 mg Khellin (Smp. 153,5—154,5°) hat man mit 20 ml 20-proz. Salzsäure 1 Std. unter Rückfluss erhitzt. Zunächst ging alles mit gelber Farbe in Lösung; bereits nach 10 Min. begann sich Norkhellin auszuscheiden. Nach dem Abkühlen hat man mit Wasser verdünnt, abgesaugt (364 mg Smp. 182—195°) und die Mutterlauge mit Äther-Methylenchlorid-Gemisch ausgeschüttelt, das noch 105 mg Substanz aufnahm. Smp. nach dem Umlösen aus Benzol und Eisessig 203—203,5°.

$C_{13}H_{10}O_5$ Ber. C 63,41 H 4,09 OCH_3 12,60%
(246,21) Gef. „ 63,49 „ 4,11 „ 13,09%

500 mg fein zerriebenes Khellin liess man unter häufigem Umschütteln mit 100 ml 2-n. Salzsäure 7 Tage bei 20° stehen. Vom unveränderten Khellin wurde abgesaugt und das Filtrat nach dem Neutralisieren wie oben aufgearbeitet. Das daraus erhaltene Produkt gab keine Eisen(III)-chlorid-Reaktion und erwies sich als unverändertes Khellin (Mischprobe). Es ist daher sehr unwahrscheinlich, dass sich Khellinol erst bei der Aufarbeitung der Droge aus Khellin gebildet hat.

Visamminol (IV). Die rohe Verbindung hat man durch mehrere Kristallisationen aus Benzol, Wasser und Äther unter Druck sowie durch Sublimationen bei 140° (Luftbad) und 0,02 mm gereinigt. Smp. der farblosen Nadeln 160—160,5°. $[\alpha]_D^{18} = +92,7^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,704$; Chloroform).

$C_{15}H_{16}O_5$ Ber. C 65,20 H 5,84 2 aktiv. H 0,73 2 $CH_3(C)$ 10,88%
(276,28) Gef. „ 64,85 „ 6,01 „ 0,69 „ 7,18%
Gef. „ 64,89 „ 6,15 „ 0,71 „ 7,03%
kein OCH_3

Weinrote Eisen(III)-chlorid-Reaktion. *Gibbs'sche* Reaktion (in wässrigem Aceton und 1 Tropfen Sodalösung) zuerst grün, nach 10 Min. in blau übergehend. UV.-Spektrum Fig. 2.

Di-O-acetyl-visamminol (V). 31,2 mg Visamminol, 65 mg wasserfreies Natriumacetat und 3 ml Essigsäureanhydrid erhitzte man 6 Std. unter Rückfluss. Anschliessend wurde im Vakuum abgedampft, mit Wasser versetzt und der unlösliche Teil bei 150—180° (Luftbad) und 0,01 mm destilliert. Aus Äther-Petroläther, Benzol-Petroläther und Aceton-Wasser farblose Kristalle vom Smp. 148—149° (26 mg). Keine Eisen(III)-chlorid-Reaktion. UV.-Spektrum s. ¹⁰).

$C_{19}H_{20}O_7$ (360,35) Ber. C 63,32 H 5,60% Gef. C 63,27 H 5,83%

Visamminol-methyläther (VI). 728 mg Visamminol wurden mit 25 ml reinem Aceton, 1,5 g fein pulverisiertem, wasserfreiem Kaliumcarbonat und 7,5 ml Methyljodid 70 Std. unter Rückfluss erhitzt. Vom Unlöslichen wurde abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Den abfiltrierten Rückstand hat man in verd. Salzsäure gelöst und zusammen mit dem eingedampften Filtrat mit Äther-Methylenchlorid-Gemisch ausgeschüttelt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde bei 160—180° (Luftbad) und 0,01 mm destilliert (721 mg) und mehrmals aus Äther-Petroläther und Essigester-Petroläther umgelöst. Smp. 141,8—142,3°. $[\alpha]_D^{21} = +99^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 1,184$; $CHCl_3$).

$C_{16}H_{18}O_5$ (290,30) Ber. C 66,19 H 6,25% Gef. C 65,92 H 6,16%

Keine Eisen(III)-chlorid-Reaktion und keine *Gibbs'sche* Farbreaktion; rotorange Farbreaktion mit Kalilauge in Cellosolve. UV.-Spektrum s. ¹⁰).

Auch durch Methylierung mittels Dimethylsulfat in Aceton-Kaliumcarbonat während 16 Std. auf dem Wasserbad liess sich Visamminol-methyläther gewinnen (Ausbeute 64%).

Acetylderivat des Visamminol-methyläthers (VII). 108 mg Methyläther hat man mit 240 mg wasserfreiem Natriumacetat und 8 ml Essigsäureanhydrid 6 Std. zum Sieden erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung hat man aus Aceton-Wasser um-

gelöst (77 mg), bei 160–170° (Luftbad) im Hochvakuum destilliert und aus Benzol-Petroläther und Äther umgelöst. Farblose Nadeln, Smp. 158,5–159,5°. $[\alpha]_D^{21} = +79 \pm 3^\circ$ ($c = 0,964$; Chloroform).

$C_{18}H_{20}O_6$ (332,34) Ber. C 65,05 H 6,07% Gef. C 65,10 H 6,01%

Beim langsamen Destillieren der Substanz durch ein etwa 10 cm langes, auf 350° erhitztes Pyrexrohr unter 12 mm resultierte ein Destillat, aus dem sich nur unverändertes Ausgangsmaterial isolieren liess (Mischprobe).

Laugeschmelze des Visamminols. 57 mg Chromon hat man in einem Silberröhrchen mit 1 g Natriumhydroxyd-Kaliumhydroxyd = 1:1 Gemenge unter ständigem Rühren 17 Min. auf 205° erhitzt. Anschliessend wurde das Reaktionsgemisch in sauerstofffreiem Wasser gelöst, mit Salzsäure angesäuert, mit Kochsalz gesättigt und mit Äther erschöpfend extrahiert. Der eingedampfte Ätherextrakt gab bei der Destillation unter 0,01 mm zwei Fraktionen: a) bis 110° (Luftbad): Oxalsäure, b) 140° (Luftbad). Die Fraktion b) wurde mit 0,3 ml Essigsäureanhydrid und 0,3 ml Pyridin 2 Std. auf 50° erwärmt. Nach dem Eindampfen erhielt man durch Hochvakuumdestillation 6,9 mg Triacetylphloroglucin. Smp. und Misch-Smp. nach dem Umlösen aus Alkohol-Wasser und Äther 103,5–104°.

Chromsäureoxydationen: a) *Visamminol (IV)*. 57,8 mg Visamminol löste man in 10 ml siedendem Wasser und setzte anschliessend 1 ml eines Gemisches aus 6 g Kaliumdichromat, 8 g konz. Schwefelsäure und 27 ml Wasser zu und destillierte unter Einleiten von Stickstoff mit Wasserdampf. Nach etwa 10 Min. begann sich in der eiskühlten, mit p-Nitrophenylhydrazin-hydrochlorid beschickten Vorlage ein krist. Niederschlag auszuscheiden. Es wurde solange destilliert, bis das Destillat keine Fällung mehr gab. Das ausgeschiedene Produkt (24,2 mg; 60%) erwies sich als p-Nitrophenylhydrazon des Acetons. Smp. und Misch-Smp. nach dem Umlösen aus Alkohol-Wasser 148–150°.

b) *Anhydrovisamminol (VIII)*. 58,0 mg Substanz in 15 ml Wasser wurden wie oben mit 1 ml Oxydiergemisch behandelt. Im Verlauf von 40 Min. wurden 30 ml Wasser zugesetzt und nach 40 Min. nochmals 5 ml Chromsäurelösung und weiter 20 Min. destilliert. Das mit p-Nitrophenylhydrazin-hydrochlorid ausgefallene Produkt (8,25 mg; Smp. ~ 110 bis 160° wurde bei 130–160° (Luftbad) und 0,03 mm destilliert (6,9 mg; 16%)). Smp. nach dem Umlösen aus Alkohol-Wasser unscharf 135–144°.

c) *2-Hydroxyisopropyl-4,6-dimethoxy-cumaran (XVIII)*. 60,7 mg Substanz in 20 ml Wasser hat man mit 1,25 ml Chromsäurelösung der Wasserdampfdestillation unterworfen. Man erhielt 36,3 mg (74%) rohes (Smp. 142–146°) und nach dem Umlösen aus Alkohol-Wasser 33,7 mg (69%) reines Aceton-p-nitrophenylhydrazon (Smp. und Misch-Smp.).

d) 229,5 mg *Isobuttersäure* in 20 ml Wasser wie oben mit 13 ml Chromsäurelösung oxydiert, gaben in Wasser nur Spuren eines unlöslichen p-Nitrophenylhydrazons.

Anhydrovisamminol (VIII). 430 mg Visamminol in 30 ml trockenem Benzol wurden mit ca. 500–800 mg wasserfreier p-Toluolsulfonsäure so zum Sieden erhitzt, dass stets wenig Benzol abdestillierte, das wieder durch frisches Benzol ersetzt wurde. Nach 8–10stündigem Kochen goss man auf Eiswasser, stimpfte mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung ab, sättigte mit Ammoniumsulfat und extrahierte mit Äther-Methylenchlorid-Gemisch. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man ein gelbes, krist. Reaktionsprodukt, das bei 130° (Luftbad) und 0,01 mm destilliert wurde. Ausbeute 292 mg (73%, Smp. 113–116°). Bei einem anderen Versuch betrug die Rohausbeute 83%. Smp. der gelben Prismen nach wiederholtem Umlösen aus Äther-Petroläther und Aceton-Wasser 117,5–118,5°.

$C_{15}H_{14}O_4$ (258,26) Ber. C 69,79 H 5,47% Gef. C 69,52 H 5,48%

Grüne Eisen(III)-chlorid-Reaktion (Alkohol). Blaue *Gibbs'sche* Farbreaktion (wäss. Aceton, Soda), nach einigem Stehen violett. UV.-Spektrum Fig. 2.

Eine Probe der Substanz wurde in Chloroform bei –20° ozonisiert und das Ozonid mit Wasserdampf destilliert. Im Destillat liessen sich papierchromatographisch Essigsäure und Isobuttersäure nachweisen. (Essigsäure, Rf = 0,18; Isobuttersäure, Rf = 0,35, gef. Rf = 0,18; 0,35. Lösungsmittel: abs. Alkohol-Wasser-konz. Ammoniak 95:5:1. Nachweis mit Umbelliferon-UV.-Licht. *Whatman*-Papier Nr. 1, aufsteigend.)

Anhydrovisamminol-methyläther (IX). 292 mg Anhydrovisamminol in 15 ml trockenem Aceton hat man mit 1,25 g pulverisiertem, wasserfreiem Kaliumcarbonat und 5 ml Methyljodid unter Licht- und Wasserausschluss 40 Std. zum Sieden erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das Rohprodukt bei 140—145° (Luftbad) und 0,05 mm destilliert (303 mg) und aus Äther-Petroläther unter Druck, Methanol-Wasser und Aceton-Wasser umgelöst. Smp. 109—110° (245 mg).

$C_{16}H_{16}O_4$ Ber. C 70,57 H 5,92 1 OCH_3 11,40%
(272,29) Gef. „ 70,44 „ 5,73 „ 11,66%

Keine Eisen(III)-chlorid und keine *Gibbs'sche* Reaktion. Rote Kalilauge-Cellosolve-Farbreaktion. UV.-Spektrum s. ¹⁰).

Wasserabspaltung aus Visamminol-methyläther (VI). 30 mg Substanz wurden wie früher beschrieben mit p-Toluolsulfonsäure in siedendem Benzol dehydratisiert. Das Rohprodukt wurde bei 140—150° (Luftbad) bei 0,05 mm destilliert (26,2 mg) und aus Äther-Petroläther und Alkohol-Wasser umgelöst. Smp. 106,5—107,5°. Misch-Smp. mit Anhydrovisamminol-methyläther (IX) ohne Erniedrigung.

Alkalisplaltung von Visamminol (IV). Eine Lösung von 245 mg Visamminol in 100 ml 5-proz. Kalilauge hat man unter Durchleiten von Stickstoff auf die Hälfte eingedampft. Aus dem Destillat erhielt man 140,7 mg (82%) Aceton-p-Nitrophenylhydrazon. Smp. und Misch-Smp. nach dem Umlösen aus Alkohol-Wasser 148—149°. Den Destillationsrückstand hat man auf pH ~ 4 gebracht, mit Ammoniumsulfat gesättigt und erschöpfend mit Äther extrahiert. Der Extrakt lieferte durch Destillation bei 180—190° (Luftbad) und 0,1 mm 166,5 mg Glas, das bisher nicht kristallisiert werden konnte. Die in wenig Methanol gelöste Substanz liess man mit überschüssiger, ätherischer Diazomethanolösung 15 Std. bei 20° stehen. Die mit 2-n. Lauge behandelte Ätherlösung wurde dann wie üblich aufgearbeitet und das Methylierungsprodukt bei 160° (Luftbad) und 0,1 mm destilliert. Smp. der farblosen Nadeln nach viermaligem Umlösen aus Äther-Pentan und Methanol-Wasser 87—87,5°.

$C_{13}H_{18}O_4$ (238,27) Ber. C 65,53 H 7,61% Gef. C 65,58 H 7,63%

$[\alpha]_D^{17,5} = +52^{\circ} \pm 3^{\circ}$ (Chloroform; c = 0,765). Keine Eisen(III)-chlorid-Farbreaktion. UV.-Spektrum in Alkohol $\lambda_{max} = 274 m\mu$ (log $\epsilon = 3,06$), $\lambda_{min} = 254 m\mu$ (log $\epsilon = 2,62$). Inflexion bei ca. 229 $m\mu$ (log $\epsilon \sim 3,86$). Es handelt sich um das 2-Hydroxyisopropyl-4,6-dimethoxy-cumaran (XVIII).

150 mg obenstehender Verbindung in 7 ml absolutem Tetrachlorkohlenstoff wurden mit 118 mg (1,05 Mol.) reinem N-Bromsuccinimid und 1,5 mg Dibenzoylperoxyd unter Bestrahlung mit UV.-Licht 30 Min. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten wurde vom Succinimid (61 mg; 88%) abgesaugt und der Eindampfrückstand mit 2 ml Dimethylanilin im Hochvakuum 3 Std. auf 183° erhitzt. Die ätherische Lösung des Reaktionsproduktes hat man mit 3-n. Schwefelsäure erschöpfend ausgeschüttelt und anschliessend den Ätherrückstand bei 110—140° (Luftbad) unter 0,03 mm destilliert. 155,7 mg viskoses Öl. Dieses wurde an 3 g neutralem Aluminiumoxyd (bei 110° getrocknet) chromatographiert. Die Hauptmenge wurde mit Benzol-Äther 9:1 und 4:1-Gemisch eluiert. Vor- und nachher liess sich nur wenig Öl eluieren. Nach Hochvakuumdestillation (122,2 mg) und mehrmaligem Umlösen aus Äther-Pentan und Methanol-Wasser erhielt man farblose Prismen vom Smp. 119,5—120°. *Beilstein*-Probe deutlich positiv.

$C_{13}H_{17}O_4Br$ (317,18) Ber. C 49,22 H 5,40% Gef. C 48,75 H 5,73%

Es handelt sich um ein wahrscheinlich im Benzolkern bromiertes 2-Hydroxyisopropyl-4,6-dimethoxy-cumaran. UV.-Spektrum: $\lambda_{max} = 274 m\mu$ (log $\epsilon = 2,96$), $\lambda_{min} = 265 m\mu$ (log $\epsilon = 2,92$).

Wasserabspaltung aus XVIII. 50,6 mg Substanz in 1 ml trockenem Toluol wurden bei 0° zu einer Lösung von 60 mg Phosphoroxychlorid in 0,3 ml Pyridin und 0,6 ml Toluol zugetropft. Anschliessend erhitzte man 3 Std. unter Rühren auf 90°. Nach dem Abkühlen wurde mit Eis zersetzt, mit Äther ausgeschüttelt und die Ätherphase mit 2-n. Salzsäure, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Kochsalzlösung gewaschen. Durch

Destillation bei 100° (Luftbad) unter 0,02 mm erhielt man ein farbloses Öl (39,7 mg), das an 5 g neutralem Aluminiumoxyd (bei 110° getrocknet) chromatographiert wurde. Mit Benzol-Petroläther 1:1 wurde ein Öl eluiert, das zur Analyse bei 80–90° (Luftbad) im Hochvakuum destilliert wurde. Es handelt sich um die Verbindung XIX.

$C_{13}H_{16}O_3$ (220,26) Ber. C 70,89 H 7,32% Gef. C 70,73 H 7,40%

UV.-Spektrum: $\lambda_{\max} = 255 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,25$), $\lambda_{\min} = 232 \text{ m}\mu$ ($\lg \epsilon = 3,75$). Inflexion bei ca. 284 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon \sim 3,2$) (95-proz. Alkohol). Das IR.-Spektrum (Fig. 4) wurde in Schwefelkohlenstoff aufgenommen.

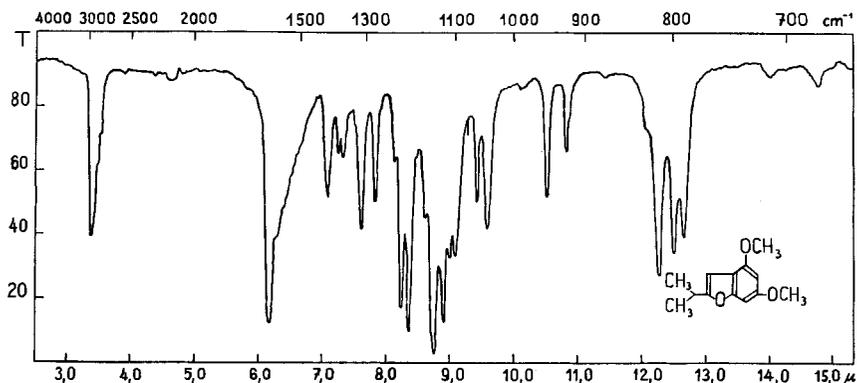


Fig. 4.

Alkalisplaltung von Visamminol-methyläther (VI). 310 mg Substanz in 80 ml 1-proz. Kalilauge wurden unter Einleiten von Stickstoff der Wasserdampfdestillation unterworfen und in 2 Std. auf etwa 30 ml eingengt. Das Destillat gab 54 mg (26%) p-Nitrophenylhydrazon des Acetons (Mischprobe). Den wässrigen Rückstand hat man mit 50 ml 1-proz. Kalilauge versetzt und wieder mit Wasserdampf destilliert; es entstand kein Aceton mehr. Die alkalische Lösung wurde mit verd. Schwefelsäure auf pH ~ 4 gebracht, mit Ammoniumsulfat gesättigt und mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung hat man mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt und wie üblich weiterverarbeitet. Das Rohprodukt (248 mg) stellte ein Gemisch aus 2-Hydroxyisopropyl-4-methoxy-6-hydroxy-cumaran und 2-Hydroxyisopropyl-4-methoxy-5-acetyl-6-hydroxy-cumaran (XX) vom Smp. 83–133° dar. Letzteres erhielt man durch mehrmaliges Umlösen aus Methanol-Wasser in farblosen Kristallen vom Smp. 90–91° (85 mg).

$C_{14}H_{18}O_5$ (266,28) Ber. C 63,14 H 6,81% Gef. C 63,30 H 6,89%

Ziegelrote Eisen(III)-chlorid-Reaktion (Alkohol). UV.-Spektrum: $\lambda_{\max} = 220 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,19$); 288 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,21$); $\lambda_{\min} = 254 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,08$); Inflexion bei ca. 323 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,73$) (in 99-proz. Alkohol).

48 mg 2-Hydroxyisopropyl-4-methoxy-5-acetyl-6-hydroxy-cumaran hat man im UV.-Licht mit 33 mg N-Bromsuccinimid und 1 mg Dibenzoylperoxyd in 3 ml Tetrachlorkohlenstoff 30 Min. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abfiltrieren des Succinimids hat man das Reaktionsprodukt mit 1,2 ml Dimethylanilin im Hochvakuum 3 Std. auf 220° erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man ein bei 140–150° (Luftbad) und 0,01 mm übergendes Öl, das eine starke *Beistein*-Probe gab und folgende UV.-Absorption zeigte: $\lambda_{\max} = 218, 292 \text{ m}\mu$; $\lambda_{\min} = 255 \text{ m}\mu$; Inflexion bei ca. 236; 350 $\text{m}\mu$. Es liegt demnach kein Cumaron-Abkömmling vor. Durch Chromatographie an Aluminiumoxyd liess sich in geringer Menge eine nach Umlösen aus Methanol-Wasser bei 101–106° schmelzende Substanz isolieren, die immer noch einen positiven *Beistein*-Test gab.

Alkalisplaltung von Anhydrovisamminol (VIII). 51,1 mg Substanz wurden unter Durchleiten von Stickstoff mit 7,5-proz. wässriger Kalilauge 30 Min. zum Sieden

erhitzt. Aus dem Destillat erhielt man 26,7 mg (74,5%) Aceton-p-nitrophenylhydrazon. Smp. und Misch-Smp. nach Umlösen 148,5—150°. Die alkalische Lösung hat man mit verd. Schwefelsäure auf kongosaure Reaktion gebracht und mit Wasserdampf destilliert; im Destillat liessen sich nur Spuren von Essigsäure nachweisen. Die saure Lösung hat man nach dem Sättigen mit Ammoniumsulfat mit Äther extrahiert, den eingedampften Ätherextrakt bei 130—135° (Luftbad) und 0,02 mm destilliert (28 mg) und mehrmals aus Äther-Petroläther, Aceton-Wasser und Petroläther unter Druck umgelöst. Smp. 174,5—175°.

$C_{11}H_{12}O_3$ (192,41) Ber. C 68,58 H 6,29% Gef. C 68,98 H 6,30%

Keine Eisen(III)-chlorid-Reaktion, blaueviolette *Gibbs'sche* Farbreaktion (Aceton-Wasser). UV.-Spektrum: $\lambda_{\max} = 256 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,2$); $\lambda_{\min} = 233 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,78$), Inflexion bei ca. 280 $\text{m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,25$) (in Alkohol). Es handelt sich um 2-Isopropyl-4,6-dihydroxycumaron (X).

Eine Probe der Substanz wurde bei -20° in Chloroform mit überschüssigem Ozon behandelt und das ölige Ozonid mit Wasser verkocht. Nach dem Sättigen mit Ammoniumsulfat hat man mit Äther extrahiert und den Ätherextrakt aufsteigend an *Whatman*-Papier Nr. 1 chromatographiert. Lösungsmittel Kohlensäure-gesättigtes Wasser bzw. Isopropanol-Wasser = 1:4. Nachweis mit Eisen(III)-chlorid und bisdiazotiertem Benzidin. Phloroglucinaldehyd Rf = 0,40 bzw. 0,63; gef. Rf = 0,39—0,40 bzw. 0,63 (neben anderen, schwächeren Flecken).

Alkalische Spaltung von Anhydrovisaminol-methyläther (IX). 245 mg Substanz wurden unter Stickstoff in 80 ml siedender 1-proz. Kalilauge gelöst; anschliessend wurde abdestilliert (auf etwa 30—40 ml) und nach der Zugabe von 50 ml 1-proz. Lauge nochmals auf 30—40 ml abdestilliert. Das Destillat gab mit p-Nitrophenylhydrazinhydrochlorid eine geringe Fällung, die nach dem Umlösen aus Alkohol-Wasser 6 mg wog und sich als Aceton-p-nitrophenylhydrazon erwies (Smp.- und Misch-Smp. 146—148°). Aus dem Destillationsrückstand schied sich beim Abkühlen auf 0° keine Substanz aus. Nach dem Ansäuern mit verd. Schwefelsäure und längerem Stehen bei 0° wurde abgesaugt und mit Eiswasser nachgewaschen (Filtrat S). Der Niederschlag (190 mg) wurde in Äther aufgenommen und diese Lösung erschöpfend mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt. Dieser Auszug wurde mit verd. Schwefelsäure angesäuert, mit Ammoniumsulfat gesättigt und mit Äther extrahiert. Nach Sublimation bei 130° (Luftbad) und 0,03 mm erhielt man 17,1 mg (7,6%) 2-Isopropyl-4-methoxy-6-hydroxy-cumaron-5-carbonsäure (XVII), die nach dreimaligem Umlösen aus Äther-Pentan bei $136,5-137^\circ$ schmolz. Blaue Eisen(III)-chlorid-Reaktion (Alkohol).

$C_{13}H_{14}O_5$ (250,24) Ber. C 62,39 H 5,64% Gef. C 62,83 H 5,74%

Die ausgeschüttelte ätherische Lösung gab nach dem Eindampfen gelbe Kristalle. Smp. des 2-Isopropyl-4-methoxy-5-acetyl-6-hydroxy-cumarons (XI) nach öfterem Umlösen aus Äther-Hexan 96—96,5° (122 mg). Grüne Eisen(III)-chlorid-Reaktion (Alkohol).

$C_{14}H_{16}O_4$ (248,27) Ber. C 67,73 H 6,50% Gef. C 67,07 H 6,03%

Das wässrige Filtrat S hat man mit Wasserdampf destilliert; das Destillat verbrauchte 7,5 ml 0,1-n. Natronlauge (0,83 Äquivalente). Die alkalische Lösung hat man auf ein kleines Volumen eingedampft, mit verd. Schwefelsäure und Ammoniumsulfat versetzt und mit wenig Äther erschöpfend extrahiert. Der Ätherextrakt wurde mit 0,3 ml reinem Anilin eingedampft und im Vakuum 15 Std. im siedenden Anilinbad erhitzt. Das Reaktionsprodukt hat man hierauf in 2-n. Salzsäure gelöst und mit Äther extrahiert. Nach dem Abdampfen des Äthers hat man den Rückstand bei 100° (Luftbad) und 0,01 mm destilliert und aus Äther umgelöst. Smp.- und Misch-Smp. mit Acetanilid 114° . Ausbeute 38 mg.

2-Isopropyl-4-methoxy-6-äthoxy-5-acetyl-cumaron (XII). 138,5 mg der Verbindung XI in 0,75 ml 20-proz. Kalilauge wurden bei 30° unter Rühren mit 0,4 ml Diäthylsulfat versetzt. Nach 10 Min. setzte man nochmals 0,75 ml 20-proz. Lauge und 0,4 ml Diäthylsulfat zu und wiederholte diesen Prozess noch einmal. Anschliessend hat man noch 2 Std. bei 70° gerührt, wobei das pH stets bei 8—10 gehalten wurde. Anschlies-

send wurde mit Wasser verdünnt und 2 Std. bei 60° gerührt. Nach dem Abkühlen wurde auf pH 4 gebracht, mit Äther ausgeschüttelt und die ätherische Lösung mit 0,5-n. Kalilauge gewaschen. Nach der üblichen Aufarbeitung und Destillation bei 140° (Luftbad) und 0,02 mm erhielt man 144 mg (93,5%) der im Titel genannten Verbindung. Smp. nach dem Umlösen aus Pentan und Aceton-Wasser 57—58°. Keine Eisen(III)-chlorid-Reaktion.

$C_{16}H_{20}O_4$ (276,32) Ber. C 69,54 H 7,30% Gef. C 69,05 H 7,13%

Ozonisierung von 2-Isopropyl-4-methoxy-6-äthoxy-5-acetyl-cumaron (XII). 112 mg Substanz in 5 ml reinstem Chloroform hat man bei –8° mit 2,5 l 1-proz. Ozon-Sauerstoffgemisch behandelt. Anschliessend wurde bei 20° im Vakuum abgedampft und das Ozonid mit 6 ml Wasser, wenig Zinkstaub, einer Spur Hydrochinon und Silbernitrat 30 Min. gekocht. Man brachte mit verd. Schwefelsäure auf pH ~ 5 und extrahierte mit Äther; die ätherische Lösung wurde erschöpfend zuerst mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und dann mit 0,5-proz. Kalilauge ausgezogen. Die Ätherphase enthielt nach dem Eindampfen nur 2,1 mg Substanz.

Die Hydrogencarbonatauszüge hat man mit der ursprünglichen wässrigen Lösung vereinigt, mit Schwefelsäure angesäuert und mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat verbrauchte 8,9 ml 0,05-n. Natronlauge. Die darin enthaltenen Säuren wurden, wie früher beschrieben, in das Anilid umgewandelt und dieses nach der Hochvakuumdestillation (100—120°; 0,01 mm) an 2 g neutralem Aluminiumoxyd chromatographiert. Benzol eluierte 7,3 mg Isobutyranilid. Smp. nach dem Umlösen aus Äther-Pentan 104—105°. Misch-Smp. ebenso. Äther eluierte 6,1 mg Acetanilid. Smp.- und Misch-Smp. 111—115°.

Die Laugenauszüge hat man angesäuert, mit Ammoniumsulfat gesättigt und mit Äther extrahiert. Durch Destillation bei 100—120° (Luftbad) und 0,01 mm erhielt man 32,5 mg (34%) erstarrendes Öl. Smp. nach öfterem Umlösen aus Pentan 54—55°. Misch-Smp. mit 2-Methoxy-3-acetyl-4-äthoxy-6-hydroxy-benzaldehyd (XV) ebenso. Ziegelrote Eisen(III)-chlorid-Reaktion (Alkohol).

2-Methoxy-3-acetyl-4-äthoxy-6-hydroxy-benzaldehyd (XV) aus Visnagin. 400 mg Visnagin (Smp. 138—139°) hat man mit 150 ml 1-proz. Kalilauge unter Stickstoff 30 Min. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde angesäuert, mit Äther extrahiert und die ätherische Schicht erschöpfend mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt. Der Hydrogencarbonatauszug lieferte nach der üblichen Aufarbeitung und Destillation bei 120° (Luftbad) und 0,01 mm 29 mg (9,4%) 4-Methoxy-6-hydroxy-cumaron-5-carbonsäure (XVI). Smp. nach Kristallisation aus Benzol und Aceton-Wasser 178—179°¹⁶⁾. Blaue Eisen(III)-chlorid-Reaktion.

$C_{10}H_8O_5$ (208,18) Ber. C 57,70 H 3,87% Gef. C 58,02 H 4,01%

Durch Eindampfen des ersten Ätherauszuges erhielt man 307 mg (86%) Visnaginon (XIII), Smp. nach Umlösen 109—110°. Grüne Eisen(III)-chlorid-Reaktion (Alkohol). 156,2 mg des daraus nach *E. Späth & K. Gruber*²⁾ bereiteten Äthyläthers (Smp. 153—154°) in 5 ml Chloroform hat man bei –8° mit 3 l 1-proz. Ozon-Sauerstoffgemisch behandelt. Das Ozonid hat man mit 5 ml Wasser, 1 ml Toluol, wenig Zinkstaub, Spuren Hydrochinon und Silbernitrat 30 Min. unter Rückfluss verkocht. Das nach der gewohnten Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt wurde bei 120° (Luftbad) und 0,01 mm destilliert (87,1 mg; 55%) und durch Umlösen aus Hexan und Aceton-Wasser gereinigt. Smp. der farblosen Prismen 54,5—55°. Ziegelrote Eisen(III)-chlorid-Reaktion (Alkohol).

$C_{12}H_{14}O_5$ (238,23) Ber. C 60,50 H 5,92% Gef. C 60,64 H 6,23%

Synthetische Versuche.

2-Isopropyl-4,6-dihydroxy-cumaronon-(3)²⁶⁾ (XXIII). Zu 12,6 g feinzerriebenem, wasserfreiem Phloroglucin und 8 g wasserfreiem Zinkchlorid in 150 ml absolutem Äther fügte man 13,1 g frisch bereitetes α -Chlorisovaleronitril und sättigte die Lösung bei –10° mit trockener Salzsäure. Nach 40 stündigem Stehen bei –10° setzte man weitere 1,3 g Nitril zu und leitete nochmals 3 Std. lang Salzsäuregas ein. Nach dem Stehen über Nacht bei 0° wurde vom Äther abgegossen und das ölige Reaktionsprodukt 1½ Std. mit 400 ml Wasser erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde abgesaugt und das Filtrat nach dem

Sättigen mit Kochsalz mit Äther extrahiert. Niederschlag und Äthereindampfrückstand wurden vereinigt und mit 12,5 g Kaliumcarbonat und 5 g Natriumacetat mehrere Std. gekocht. Nach dem Abkühlen wurde angesäuert, abfiltriert und das Filtrat mit Äther extrahiert. Der Ätherrückstand wurde mit dem Niederschlag vereinigt (11,1 g) und aus Methanol-Wasser und Essigsäure-Wasser umgelöst. Smp. des 2-Isopropyl-4,6-dihydroxycumaranon-(3) 198—199°. Ausbeute 4,07 g. Purpurrote Eisen(III)-chlorid-Reaktion. UV.-Spektrum in Alkohol: $\lambda_{\max} = 281 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,26$); $\lambda_{\min} = 242 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 2,74$). Inflexion bei ca. 310 m μ ($\lg \epsilon = 3,67$).

2-Isopropyl-3,4,6-triacetoxy-cumaron (XXV). 1,416 g 2-Isopropyl-4,6-dihydroxy-cumaranon-(3) liess man mit 3 ml Pyridin und 6 ml Essigsäureanhydrid 15 Std. bei 30° stehen. Anschliessend wurde im Vakuum eingedampft und bei 11 mm über Lauge, Phosphorpentoxyd und Schwefelsäure bis zur Konstanz getrocknet. Das krist. Triacetat wog konstant 2,127 g (94%). Zur Reinigung wurde aus Äther-Petroläther, Benzol-Petroläther und Aceton-Wasser umkristallisiert. Farblose Nadeln vom Smp. 91—92°.

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_7$ (334,32) Ber. C 61,07 H 5,43% Gef. C 60,98; 61,13
Diacetyl-Ver. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_6$ (292,28) Ber. „ 61,64 „ 5,52% H 5,43; 5,45%

Bei einem anderen Acetylierungsversuch betrug die Gewichtszunahme 55,3% nach Trocknen bis zur Konstanz im Hochvakuum bei 20° über Kalilauge, Phosphorpentoxyd und Schwefelsäure. Gewichtszunahme ber. für ein Diacetat: 40,4%, für ein Triacetat 60,6%.

Bei Versuchen, bei denen das Triacetat in Eisessig mit Platinoxid oder 30-proz. Palladium-Norit-Katalysator bis zur Aufnahme von 1,1 Mol. Wasserstoff hydriert wurde, erhielt man neben 52—75% unverändertem Ausgangsmaterial ein uneinheitliches Reduktionsprodukt, aus dem sich bisher kein 2-Isopropyl-4,6-diacetoxy-cumaron gewinnen liess.

2-Isopropyl-4,6-dimethoxy-cumaranon-(3) (XXIV). Eine Lösung von 503 mg Dihydroxyverbindung, 27 mg Kalilauge in 1,5 ml Wasser wurde unter Rühren in 6 Portionen innerhalb 1,5 Std. mit 1,2 ml Dimethylsulfat versetzt, wobei das Reaktionsgemisch stets bei pH 8 gehalten wurde. Nach 6stündigem Rühren hat man mit Äther extrahiert und das Reaktionsprodukt bei 120° (Luftbad) und 0,05 mm destilliert und aus Äther-Pentan und Methanol-Wasser umgelöst. Smp. 88—89°.

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4$ (236,26) Ber. C 66,09 H 6,83% Gef. C 66,40 H 6,99%

2-Isopropyl-3-acetoxy-4,6-dimethoxy-cumaron (XXVI). 467 mg der oben stehenden Verbindung hat man mit 5 ml Essigsäureanhydrid und 0,5 ml Acetylchlorid im Bombenrohr 4 Std. auf 100° erhitzt. Nach dem Eindampfen im Vakuum hat man das ölige Acetat zweimal bei 130—135° (Luftbad) und 0,01 mm destilliert (510 mg).

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_5$ (278,29) Ber. C 64,73 H 6,52% Gef. C 64,23 H 5,91%

Auch aus diesem Produkt liess sich durch Hydrierung, gefolgt von Destillation, bisher kein 2-Isopropyl-4,6-dimethoxy-cumaron-(3) erhalten.

2-Isopropyliden-4,6-dimethoxy-cumaranon-(3) (XXVII)³². 2,0 g 4,6-Dimethoxy-cumaranon-(3) (Smp. 140—140,5°) hat man mit 4 g wasserfreiem Zinkchlorid und 40 ml trockenem Aceton 14 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Einengen im Vakuum auf 5 ml hat man mit 15 ml 2-n. und dann mit 15 ml 20-proz. Salzsäure versetzt und nach längerem Stehen abgesaugt. Das Produkt wurde im Hochvakuum bei 170° (Luftbad) destilliert und aus Eisessig-Wasser und Benzol umgelöst. Smp. 174—174,5° (2,22 g; 92%).

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (234,24) Ber. C 66,65 H 6,02% Gef. C 66,68 H 6,13%

Lithiumaluminium-Reduktion von 2-Isopropyliden-4,6-dimethoxy-cumaranon-(3). a) 503 mg Substanz hat man aus einer Hülse mit 50 ml Äther, der 156 mg Lithiumaluminiumhydrid enthielt, 15 Std. extrahiert. Anschliessend hat man bei -80° mit 2 ml Essigester und dann mit 30 ml 4-n. Schwefelsäure und Ammoniumsulfat versetzt und mit Äther extrahiert. Das Reaktionsprodukt gab nach der Hochvakuum-

³²) Zur Methode vgl. *F. v. Bruchhausen & H. Hoffmann*, Ber. deutsch. chem. Ges. **74**, 1584 (1941).

destillation (120°, Luftbad) und 0,02 mm und Umlösen aus Äther-Petroläther 354 mg (70%) Kristalle vom Smp. 86–87°. Smp. nach Kristallisationen aus Äther und Methanol-Wasser 88–89°. Misch-Smp. mit 2-Isopropyl-4,6-dimethoxy-cumaranon-(3) (XXIV) ebenso.

b) Zu einer Lösung von 750 mg Substanz in 75 ml reinem Tetrahydro-furan liess man unter Rühren mittels eines Vibrators bei 0° während 50 Min. eine filtrierte Lösung von 400 mg Lithiumaluminiumhydrid in 50 ml Tetrahydro-furan zutropfen. Nach 2stündigem Rühren bei 0° liess man über Nacht bei 0° stehen, versetzte bei –20° mit 2 ml Essigester, dampfte im Vakuum weitgehend ab und arbeitete, wie unter a) beschrieben, auf. Man erhielt 560 mg (73%) 2-Isopropyl-4,6-dimethoxy-cumaranon-(3) (Mischprobe).

Aus den öligen Mutterlaugen liess sich kein einheitliches Produkt abtrennen.

2- γ,γ -Dimethylallyl-3,5-dimethoxyphenol (XXI). In einem mit Rührwerk, absteigendem Kühler und Calciumchloridrohr versehenen Dreihalskolben löste man 3,47 g Phloroglucin-dimethyläther (Smp. 37,5–38°)³³ in einem Gemisch aus 7 ml absolutem Methanol und 25 ml trockenem Benzol. Nun wurde bei 0° mit einer Lösung von 510 mg (1 At.) Natrium in 10 ml absolutem Methanol versetzt und anschliessend im Vakuum unter Wasserausschluss bei 40° vom Methanol befreit. Man fügte noch zweimal je 25 ml Benzol hinzu und engte jedesmal auf ca. 10 ml ein. Schliesslich wurde nach der Zugabe von weiteren 25 ml Benzol unter Normaldruck auf ca. 10 ml abgedampft. Nun liess man zur Aufschlammung des gelben Natriumsalzes bei 0° während 25 Min. 3,38 g reines γ,γ -Dimethylallylbromid zutropfen und rührte anschliessend 7 Std. bei 15–20°. Nach dem Stehen über Nacht versetzte man die neutrale Lösung mit Wasser und ätherte aus. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels nahm man den Rückstand in Äther(wenig)-Pentan auf und schüttelte solange fraktioniert mit 5-proz. Kalilauge aus, bis diese keine Substanz mehr aufnahm. Die nach dem Ansäuern der alkalischen Auszüge und Ausäthern gewonnenen Öle hat man im Kugelrohr bei 110–115° (Luftbad) und 0,03 mm destilliert. Die ersten Kalilauge-Auszüge gaben 1,7 g Substanz, die ein Gemisch aus Ausgangsmaterial und 2- γ,γ -Dimethylallyl-3,5-dimethoxyphenol darstellte. Die späteren Auszüge lieferten 2,29 g reines 2- γ,γ -Dimethylallyl-3,5-dimethoxyphenol. $n_D^{20} = 1,5441$ –1,5438.

$C_{13}H_{18}O_3$ (222,27)	Ber. C 70,24	H 8,16	OCH_3 27,93%
	Gef. „ 70,36; 70,44	„ 8,54; 8,19	„ 28,24%

Aus der ersten Fraktion erhielt man nach Abtrennung von Ausgangsmaterial durch erschöpfendes Ausschütteln mit ges. Natriumcarbonatlösung noch weitere 1,16 g bereits recht reine Monoallylverbindung ($n_D^{20} = 1,5453$; gef. C 69,95 H 8,70%). Die Gesamtausbeute an 2- γ,γ -Dimethylallyl-3,5-dimethoxyphenol betrug 3,473 g (63%).

In der ursprünglichen Äther-Pentanlösung verblieben 920 mg Öle ($n_D^{20} = 1,5372$), die nicht weiter untersucht wurden. Als man die Allylierung bei erhöhter Temperatur (50–70°) ausführte, sank die Ausbeute an Monoallylverbindung empfindlich; neben Ausgangsmaterial entstand hierbei viel Di- und eventuell Triallylprodukt.

2- γ,γ -Dimethylallyl-3,5-dimethoxyphenyl-acetat. 234 mg des Phenols XXI hat man mit 450 mg Pyridin und 250 mg Essigsäureanhydrid 15 Std. auf 65° erwärmt. Nach der üblichen Aufarbeitung erhielt man das Acetat durch Destillation bei 103–105° (Luftbad)/0,03 mm als farbloses Öl. Ausbeute 230 mg (83%).

$C_{15}H_{20}O_4$ (264,31)	Ber. C 68,16	H 7,63%	Gef. C 68,32	H 7,81%
----------------------------	--------------	---------	--------------	---------

2-(γ -Methyl- β,γ -epoxybutyl)-3,5-dimethoxyphenyl-acetat (XXII). 193 mg des voranstehend beschriebenen Acetates in 4 ml Chloroform liess man mit 1,05 Mol. Benzopersäure 24 Std. bei 20° stehen. Nach dem Verdünnen mit Äther hat man erschöpfend mit Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt und nach der üblichen Aufarbeitung das rohe, anscheinend nur wenig beständige Epoxyd (ca. 220 mg) bei 130–133° (Luftbad)/0,03 mm als gelbes, zähflüssiges Öl destilliert.

$C_{15}H_{20}O_5$ (280,31)	Ber. C 64,27	H 7,19%	Gef. C 64,18	H 7,31%
----------------------------	--------------	---------	--------------	---------

³³) K. Freudenberg, H. Fikentscher & W. Wenner, Liebigs Ann. Chem. **442**, 309 (1925).

(±)-2-Hydroxyisopropyl-4,6-dimethoxy-cumaran (XVIII). 124,5 mg Epoxyd-acetat hat man mit 2,02 ml (2 Äquivalente) 3-proz. Natriummethylat $1\frac{1}{4}$ Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Stehen über Nacht wurde mit Wasser versetzt und ausgeäthert. Das schliesslich erhaltene gelbe Öl (90 mg) gab durch Destillation bei 110—112° (Luftbad)/0,03 mm ein fast farbloses Destillat, das mit Äther-Pentan 81 mg farblose Kristalle (76%) lieferte, die noch mehrmals aus Äther-Pentan und Methanol-Wasser umgelöst wurden. Smp. 77,5—78,5°.

$C_{13}H_{18}O_4$	Ber. C 65,53	H 7,62	OCH ₃ 26,05%
(238,27)	Gef. „ 65,88	„ 7,81	„ 26,26%

In schlechterer Ausbeute liess sich 2-Hydroxyisopropyl-4,6-dimethoxy-cumaran auch unter Ausschaltung der Acetatstufe erhalten. 193 mg 2- γ , γ -Dimethylallyl-3,5-dimethoxyphenol in 4 ml Chloroform gaben mit 1,05 Mol. Benzopersäure 205 mg eines schwarzrot verfärbten, z. T. harzigen Epoxyds, das direkt mit 2,14 ml 3-proz. Natriummethylatlösung (1,1 Äquivalente) wie oben umgesetzt wurde. Man erhielt 48,4 mg (23%) krist. Cumaran XVIII.

2,2-Dimethyl-4-hydroxy-5,7-dimethoxy-chroman (XXVIII). In einer Aufschlammung von 235 mg Lithiumaluminiumhydrid in 27 ml Äther liess man unter Rühren 1,08 g 2,2-Dimethyl-5,7-dimethoxy-chromanon-(4)²⁶) in 100 ml Äther während 20 Min. zutropfen. Anschliessend erhitze man 3 Std. zum Sieden. Nach dem Stehen über Nacht wurde mit *Seignette*-Salz-Lösung wie üblich aufgearbeitet. Durch Destillation bei 135° (Luftbad)/0,01 mm erhielt man 1,08 g Öl, das aus Äther-Pentan 0,88 g (80%) Kristalle ausschied. Smp. nach weiteren Umkristallisationen 56—57,5°.

$C_{13}H_{18}O_4$ (238,27)	Ber. C 65,53	H 7,62%	Gef. C 65,48	H 7,72%
----------------------------	--------------	---------	--------------	---------

2,2-Dimethyl-5,7-dimethoxy-chromen (XXIX). Zu einer Mischung von 3,4 ml trockenem Benzol, 1,7 ml Pyridin und 0,28 ml Phosphoroxychlorid fügte man unter Rühren eine Lösung von 610 mg des voranstehenden Chromanols in 2,5 ml Benzol zu. Man hielt 45 Min. bei 85° (Bad) und versetzte nach dem Erkalten mit Eiswasser. Das in Äther aufgenommene, mit verd. Salzsäure und Natriumhydrogencarbonatlösung behandelte Reaktionsprodukt wurde in Pentanlösung über Aluminiumoxyd (*Brockmann*) filtriert und zweimal bei 95—97° (Luftbad)/0,02 mm destilliert. Ausbeute 379 mg (67%).

$C_{13}H_{16}O_3$ (220,26)	Ber. C 70,89	H 7,32%	Gef. 70,94	H 7,32%
----------------------------	--------------	---------	------------	---------

Die Mikrochromsäureoxydation³⁴) gab nur Essigsäure.

UV.-Spektrum (96-proz. Alkohol). $\lambda_{\max} = 234 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,33$); $288 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 4,02$); $\lambda_{\min} = 252 \text{ m}\mu$ ($\log \epsilon = 3,24$). Das IR.-Spektrum (Fig. 5) wurde in CH_2Cl_2 aufgenommen.

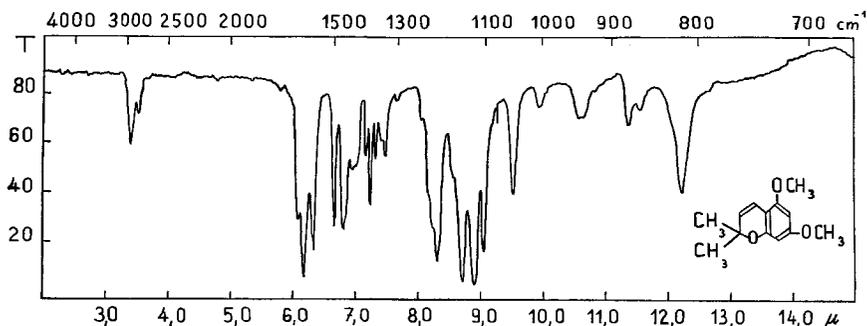


Fig. 5.

³⁴) H. Bickel, H. Schmid & P. Karrer, *Helv.* **38**, 649 (1955).

Papierchromatographie von natürlichen Chromonen.

Die in Wasser meist schwer löslichen Chromone — Chromonglycoside wurden nicht untersucht — liessen sich a) auf imprägniertem Filtrierpapier und b) weniger gut auf nicht imprägniertem Papier chromatographieren. Zur Sichtbarmachung der Flecken wurden die getrockneten Streifen mit einer 2-proz. alkoholischen Eisen(III)-chlorid-Lösung angespritzt, wobei 5-Hydroxychromone eine deutliche (grüne, blaue bzw. rote) Farb-reaktion zeigen, oder direkt im UV.-Licht betrachtet; Khellin gab dabei eine hellgrüne, Visnagin eine intensiv blaue Fluoreszenz. Alle Chromatographien wurden aufsteigend ausgeführt.

a) Zur Imprägnierung zog man den Papierstreifen aus *Whatman*-Papier Nr. 4 durch eine methanolische Lösung des Imprägniermittels und verflüchtigte anschliessend das Methanol während 3—4 Min. im kalten Luftstrom. Mit einer Lösung von 1 ml Propylenglykol in 9 ml Methanol betrug die Gewichtszunahme des Streifens 11%. Weitere Mischungsverhältnisse waren 1,5:8,5; 2:8 und 3:7. Von den einzelnen Chromonen hat man 5—30 γ aufgetragen. Die Lösungsmittel waren mit dem Imprägniermittel gesättigt. Einige Resultate sind in der folgenden Tab. aufgeführt:

Lösungs- mittel	Imprägniermittel	Imprä- gnation %	Rf-Werte $\times 10^2$ von						
			Khellin	Visnagin	Khellinol	Visamminol	Eugenin	Eugenitin	Isocougenitin
Benzol	Propylenglykol	38	81		94	65	89	86	90
Chlorbenzol	Propylenglykol	0	91	—	95	87	94	95	94
Chlorbenzol	Propylenglykol	11	84	—	92	75	—	—	—
		38	79	77	93	60	91	90	95
		56	71	—	87	50	—	—	—
		0	99	—	99	90	—	—	—
Tetralin	Propylenglykol	11	71	—	93	63	—	—	—
		38	64	—	97	50	88	87	94
		56	46	—	77	33	—	—	—
		37	54		47	61	54	58	56
Tetralin	Trimethylenglykol	37	67		54	89	89	93	85
Benzol	1,3-Butylenglykol	24	78		71	95	88	91	92
Benzol	2,3-Butylenglykol	24	73		66	83	78	82	80
Tetralin	2,3-Butylenglykol	38	46		48	82	—	—	—

b) Ohne Imprägnation. *Whatman*-Papier Nr. 1:

	Isopropanol-Wasser 15:85	Wasser gesättigt mit Ameisensäure-äthylester
Khellin	Rf = 0,62	Rf = 0,64
Visnagin	0,50	0,55
Visamminol	0,60	0,63
Khellinol	0,0	0,0

Zusammenfassung.

Die Konstitution des Visaminols (IV), eines optisch aktiven Chromons aus *Ammi visnaga* L., wurde durch verschiedene Abbaureaktionen aufgeklärt. Die säurekatalysierte Wasserabspaltung lieferte das Furochromon Anhydrovisaminol (VIII), welches mit Lauge Aceton und 2-Isopropyl-4,6-dihydroxy-cumaron gab. Anhydrovisaminol-methyläther (IX) wurde zum 2-Isopropyl-4-methoxy-5-acetyl-6-äthoxy-cumaron abgebaut, das sich auch aus Visnagin bereiten liess. Durch Laugespaltung gefolgt von Methylierung entstand aus Visaminol (IV) (+)-2-Hydroxy-isopropyl-4,6-dimethoxy-cumaran, das sich auf Grund des IR.-Spektrums mit aus 2- γ , γ -Dimethylallyl-3,5-dimethoxyphenol synthetisch bereitetem (\pm)-2-Hydroxyisopropyl-4,6-dimethoxy-cumaran als identisch erwies. In Zusammenhang mit dieser Untersuchung wurden 2-Isopropyliden-4,6-dimethoxy-cumaranon-(3) – das mit LiAlH_4 oder NaBH_4 nur 2-Isopropyl-4,6-dimethoxy-cumaranon-(3) gab – und 2,2-Dimethyl-5,7-dimethoxychromen hergestellt.

Es wurden die UV.-Spektren von 5-Hydroxychromonen bei Gegenwart von AlCl_3 aufgenommen. Als neuer Inhaltsstoff aus *Ammi visnaga* liess sich Khellinol (5-Norkhellin) isolieren.

Zürich, Chemisches Institut der Universität.

112. Über Isotopieeffekte bei der Oxydation von Formiat mit Permanganat

von H. Aebi, W. Buser und Chr. Lüthi.

(14. III. 56.)

Als wichtigem Zwischenprodukt des Ein-Kohlenstoff-Fragment-Stoffwechsels wird der Ameisensäure gegenwärtig vermehrt Beachtung geschenkt. Zur Bestimmung kleiner Mengen ist neben kolorimetrischen Verfahren (Farbreaktionen mit fuchschweifiger Säure¹⁾ bzw. Chromotropsäure²⁾) die titrimetrische Bestimmung mit Permanganat verwendet worden. Der Vorteil der letzteren beruht auf ihrer Einfachheit; ihr Nachteil, die geringe Spezifität, lässt sich indessen durch vorgeschaltete Trennverfahren, wie Destillation, Extraktion, wesentlich ausgleichen.

Bei dem von *Blackadder*³⁾ ausgearbeiteten Verfahren spielt sich die Formiatoxydation bei 80–100° in schwach alkalischem Milieu ab

¹⁾ H. Droller, Z. physiol. Chem. **211**, 57 (1932).

²⁾ W. M. Grant, Anal. Chemistry **20**, 267 (1948).

³⁾ Th. Blackadder, Dissertation ETH., Zürich 1911 (zitiert nach F. P. Treadwell, Quantitative Analyse, 11. Auflage, S. 536, Verlag Deuticke, Wien 1946).