

Die Konstitution des Fraxinellons

(aus *Dictamnus albus* L.)

Von

M. Pailer, G. Schaden, G. Spiteller und W. Fenzl

Aus dem Organisch-Chemischen Institut der Universität Wien

Mit 10 Abbildungen

(Eingegangen am 15. Juni 1965)

Von Fraxinellon, einem ungesättigten Lacton $C_{14}H_{16}O_3$, wurden verschiedene Derivate hergestellt. Auf Grund der IR-, UV-, NMR- und Massenspektren dieser Verbindungen konnte für den Naturstoff die Formel (I) aufgestellt werden.

Der weiße Diptam (*Dictamnus albus* L.) aus der Familie der Rutaceae, auch Spring-, Asch-, Specht- oder Hirzwurz genannt, ist eine seit altersher bekannte, 60—120 cm hohe Pflanze. Sie ist im gemäßigten Europa, in Mittelrußland, Sibirien und am Himalaya weit verbreitet. In Österreich steht sie unter Naturschutz, ist aber an steinigten, trockenen Hängen, wie am Anninger, noch häufig anzutreffen. Die Pflanze wurde früher in Ziergärten gerne angebaut, da die Blüten die Eigenheit haben, sich durch die Abgabe ätherischer Öle an windstillen Tagen leicht zur Entzündung bringen zu lassen¹. Als Heilpflanze wird sie bereits im 12. und 13. Jahrhundert (Äbtissin Hildegard von Bingen, Albertus Magnus) erwähnt. Die früher officinelle Droge, die durch Lagern ihre Wirksamkeit einbüßt, wird heute nur noch als Volksheilmittel gegen Würmer und Malaria gebraucht, soll aber auch zu Metrorrhagien führen.

Die Inhaltsstoffe von *Dictamnus albus* wurden erstmals von *H. Thoms*^{2, 3} untersucht. Demnach finden sich in der Droge: Ätherisches Öl, eine Phenolcarbonsäure, Zucker, Trigonellin, Cholin, das Alkaloid Dictamin, Saponin, Dictamnolacton und eine gut kristallisierende Substanz, die als Fraxinellon bezeichnet wurde.

¹ *Hegi*, Illustrierte Flora von Mitteleuropa V/1 74.

² *H. Thoms*, Ber. dtsh. Pharmaz. Ges. **33**, 568 (1923).

³ *H. Thoms* und *C. Dambergis*, Arch. Pharmaz. **268**, 39 (1930).

Das Dictamnin wurde von *Y. Asahina* auch aus *Skimmia repens* Nakai isoliert und seine Konstitution aufgeklärt⁴. Die Synthese gelang *H. Tuppy* und *F. Böhm*⁵. Das Dictamnolacton hat sich als identisch mit dem inzwischen aufgeklärten Limonin (II)^{6,7} erwiesen⁸. *T. Kaku* und *H. Ri* isolierten weitere Lactone aus dem Diptam, die durchwegs höhermolekular und dem Limonin verwandt sind⁹. 1941 wurde auch ein Steroid in der Droge nachgewiesen¹⁰.

Das Fraxinellon wurde von *Thoms* als ein bei 117° C schmelzendes Lacton der Summenformel $C_{14}H_{16}O_3$, $\alpha_D^{25} = -38,38^\circ$ ($CHCl_3$), charakterisiert. Bromierung unter nicht näher genannten Bedingungen lieferte ein Bromderivat der Formel $C_{14}H_{15}O_3Br$ (Schmp. 130°); Reaktion mit Acetanhydrid—HCl bei 170° ergab eine Verbindung $C_{16}H_{18}O_4$ (Schmp. 169°), der man, da sie mit p-Nitrophenylhydrazin ein Derivat (Schmp. 198°) gab, die Struktur eines Methylketons zuschrieb. Oxydationsversuche lieferten teilweise unverändertes Fraxinellon zurück oder gaben nicht identifizierte Produkte.

Da einerseits bekannt war, daß sich verschiedene Furanderivate mit Acetanhydrid in der Weise umsetzen, daß der Wasserstoff der dem Heteroatom benachbarten Methingruppe durch Acetyl ersetzt wird, und andererseits in der Familie Rutaceae mehrere, einen Furanring enthaltende Inhaltsstoffe nachgewiesen worden waren, vermuteten *Thoms* und *Dambergis* im Fraxinellon ein dem Xanthotoxin oder Bergapten ähnliches Furocumarin.

Zur Gewinnung des Fraxinellons (in der weiteren Arbeit mit **F** bezeichnet) haben wir die käufliche Wurzel Droge¹¹ mit Äthanol kontinuierlich extrahiert. Es erfolgte dann Verseifung der Lactone mit wässriger KOH. Nach Verdampfen des Alkohols wurden die nicht laugelöselichen Substanzen mit Äther extrahiert, die wässrige Phase angesäuert und in bekannter Weise in Säuren, Phenole und Lactone getrennt. Aus der Lactonfraktion wurde **F** zunächst bei 0,05 Torr herausdestilliert und hernach durch abwechselnde Sublimation und Kristallisation aus Alkohol bzw. Äther gereinigt. So konnten 0,1% **F** (bezogen auf trockene Droge) mit einem Schmp. 116° und $\alpha_D^{22} = -44^\circ$ (Äthanol) erhalten werden. Das Produkt erwies sich dünnschicht- und säulenchromatographisch als rein. Lactontitration, Elementaranalyse und Massenspektrum bestätigten die Bruttoformel $C_{14}H_{16}O_3$.

Das UV-Spektrum von **F** in Methanol zeigte ein breites Maximum bei 215 m μ ($\log \epsilon = 4,1$) und eine Schulter, die bei 315 m μ ein $\log \epsilon$ von 1,2

⁴ *Y. Asahina, T. Ohta* und *M. Inubuse*, Ber. dtsh. chem. Ges. **63**, 2045 (1930).

⁵ *H. Tuppy* und *F. Böhm*, Mh. Chem. **87**, 720 (1956).

⁶ *D. H. R. Barton, S. K. Pradhan, S. Sternhell* und *J. F. Templeton*, J. chem. Soc. [London] **1961**, 255.

⁷ *S. Arnott, A. W. Davie, J. M. Robertson, G. A. Sim* und *D. G. Watson*, J. chem. Soc. [London] **1961**, 4183.

⁸ *M. S. Schechter* und *H. L. Haller*, J. Amer. chem. Soc. **62**, 1307 (1940).

⁹ *T. Kaku* und *H. Ri*, J. pharmac. Soc. Jap. **55**, 219 (1935); Chem. Abstr. **31**, 6642⁹ (1937).

¹⁰ *S. Kuwada* und *S. Nakashima*, J. pharmac. Soc. Jap. **61**, 413 (1941); Chem. Abstr. **44**, 9458 g.

¹¹ Bezugsquelle: Fa. Kottas-Heldenberg u. Sohn Wien 1.

hatte. Ein Vergleich des Spektrums mit Furocumarinspektren zeigte eindeutig, daß F kein Furocumarin sein konnte.

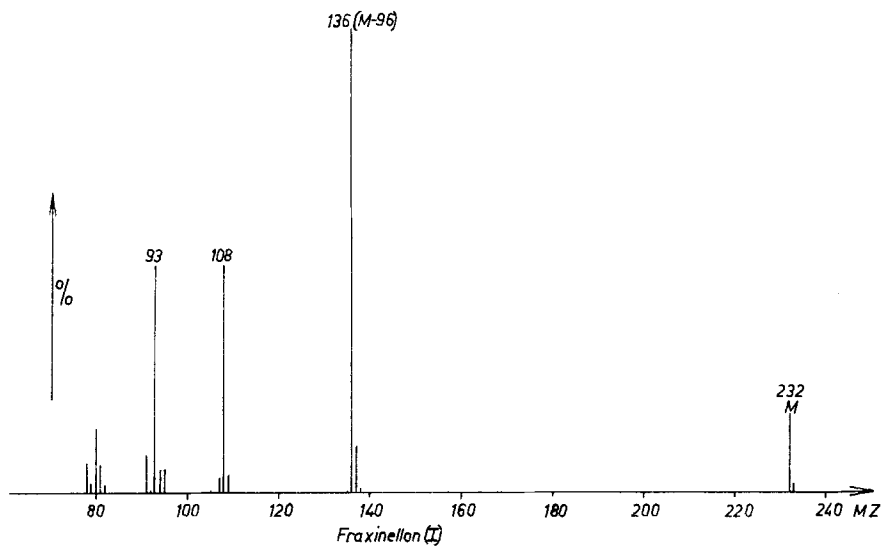


Abb. 1. Massenspektrum von I

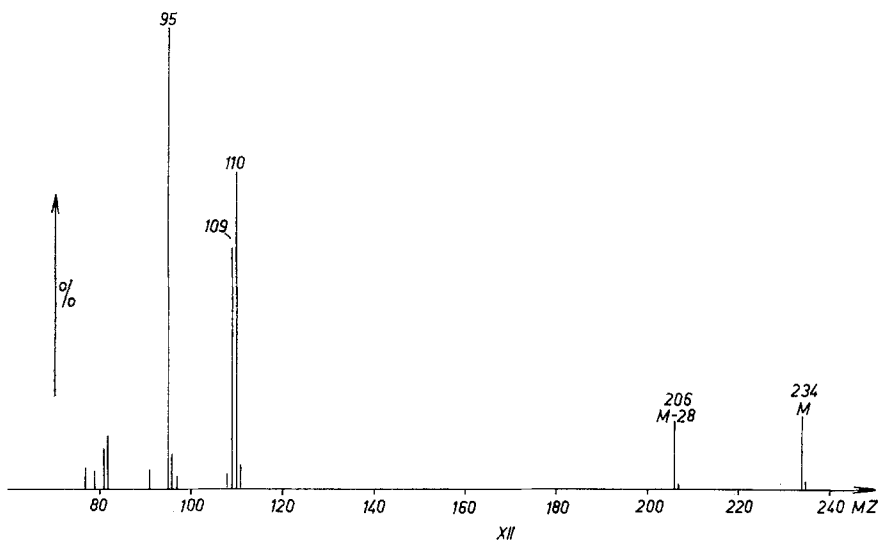


Abb. 2. Massenspektrum von XII

Wie bereits *Thoms* festgestellt hatte und wir bestätigen konnten, gibt F mit Carbonylreagentien keinerlei Reaktion. Auch im IR-Spektrum (Abb. 9) ist eine Bande, die einer solchen Gruppierung entsprechen würde,

nicht feststellbar. Die intensivste Bande bei 1753 cm^{-1} ist der CO-Gruppierung des Lactons zuzuordnen. Da auf Grund des IR-Spektrums auch eine OH-Gruppe auszuschließen war, blieb als Möglichkeit für die Funktion des dritten Sauerstoffs die Gruppierung eines offenen oder cyclischen Äthers. Das Nichtvorhandensein einer Methoxyl- oder Äthoxylgruppe ließ sich durch das negative Ergebnis der Alkoxybestimmung (*Zeisel*) nachweisen. Da auch andere niedere Spaltstücke nach der Behandlung

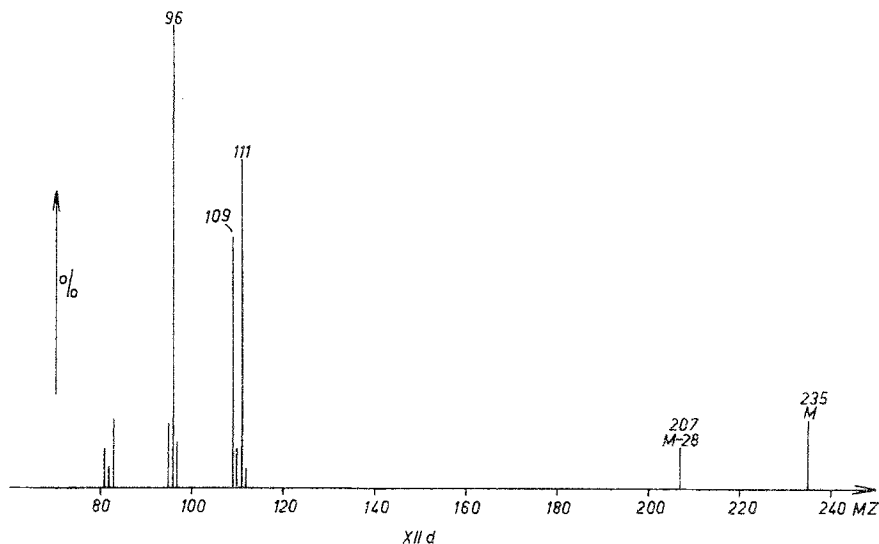


Abb. 3. Massenspektrum von XIII d

mit HJ nicht aufgefunden werden konnten, war die Annahme eines cyclischen Äthers berechtigt.

Die C-Methylbestimmung (*Kuhn—Roth*) ergab Werte, die zwei C-Methylgruppen entsprachen. Durch das NMR-Spektrum von F (Abb. 5) ließ sich dieses Ergebnis bestätigen: Man konnte deutlich zwei scharfe Signale bei 0,82 ppm und 2,09 ppm erkennen, die ihrer Intensität nach Methylgruppen zuzuordnen sind. Da beide als Singulett auftreten, müssen sie an zwei C-Atomen sitzen, die kein H tragen. Das Signal bei 0,82 ppm entspricht seiner Lage nach einer tertiären Methylgruppe, das bei 2,09 ppm kann einer Methylgruppe an einer Doppelbindung oder an einem C-Atom, das noch an Sauerstoff gebunden ist, zugeordnet werden. Die zweite mögliche Anordnung der Methylgruppe widerspricht aber dem Massenspektrum, wie später gezeigt wird.

Die Anwendung üblicher Oxydationsmittel zur Spaltung des F in niedere Bruchstücke führte, wie auch *Thoms* festgestellt hatte, zu keinen brauchbaren Ergebnissen. Unter milden Bedingungen wurde nur unverändertes F zurück-

gewonnen, unter energischen erhielten wir Öle, aus denen keine definierten Verbindungen abtrennbar waren.

F ließ sich durch Erhitzen mit Pd nicht dehydrieren, es wurde unverändert zurückgewonnen. Es ist also in F kein Ringsystem vorhanden, das sich leicht aromatisieren läßt.

Auf Grund der leichten Lactonisierung beim Ansäuern nach Verseifung von F mit Alkali kann ein 5- oder 6-Ringlacton angenommen werden.

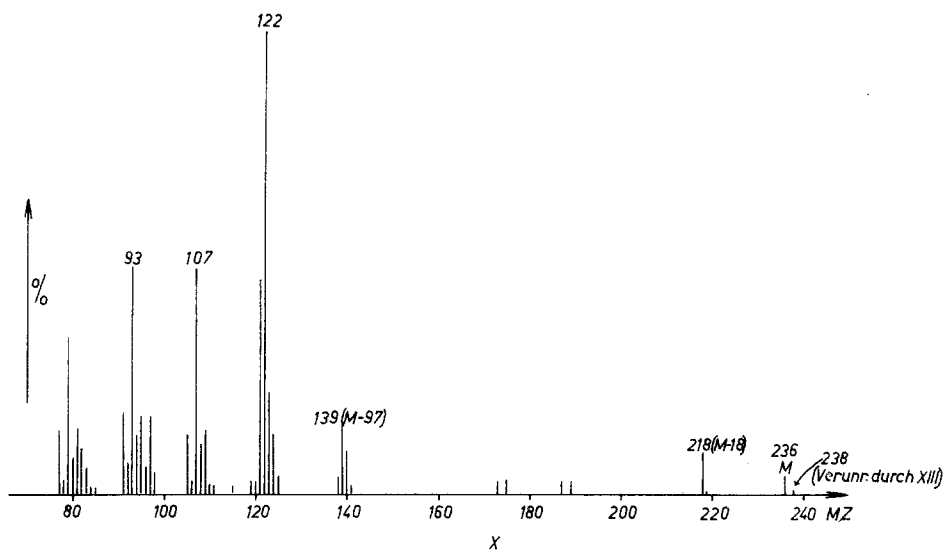


Abb. 4. Massenspektrum von X

Als intensivste Bande im IR-Spektrum (Abb. 9) von F ist, wie bereits erwähnt, die CO-Schwingung des Lactons bei 1753 cm^{-1} zu erkennen. Eine Bande bei 1678 cm^{-1} ist einer CC-Doppelbindung zuzuordnen, die auf Grund ihrer Intensität konjugiert sein muß. Im später näher beschriebenen Dihydroprodukt (XII) verschwindet die CC-Doppelbindungsbande, und die CO-Schwingung verschiebt sich auf 1771 cm^{-1} . Es handelt sich daher um eine zum Carbonyl konjugierte Doppelbindung.

In α , β -ungesättigten δ -Lactonen und Estern liegt die CO-Schwingung normalerweise bei 1720 cm^{-1} , in den analogen hydrierten Verbindungen bei 1735 cm^{-1} . Die Abweichung um je ca. 35 cm^{-1} in den Spektren von F und XII gegenüber diesen Werten beweist Ringspannung des Lactonringes, die am ehesten durch ein 5-Ringlacton erklärbar ist.

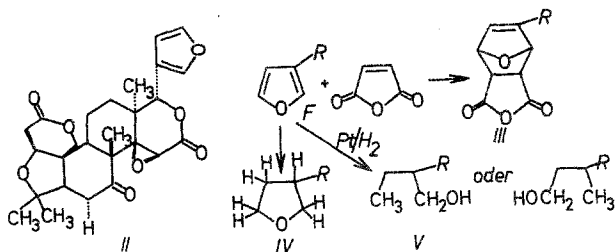
Das Auftreten von Banden im IR-Spektrum bei 804 , 878 , 1505 und 1605 cm^{-1} machte einen β -substituierten Furanring wahrscheinlich¹².

¹² T. Kubota, Tetrahedron [London] 4, 68 (1958).

Die Bande bei 3140 cm^{-1} scheint einer Furan-CH-Schwingung zu entsprechen. Ein direkter Beweis ließ sich durch Bildung eines Adduktes mit Maleinsäureanhydrid erbringen^{13, 14}. Analyse und IR-Spektrum bestätigten die Bildung der erwarteten Verbindung (III, $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_6$, Schmp. $139\text{--}140^\circ$). Im IR-Spektrum von III sind die erwähnten Banden nicht mehr vorhanden, dafür treten zwei starke Banden bei 1800 und 1880 cm^{-1} auf, die den CO-Schwingungen eines Anhydrids entsprechen. Die NMR-Spektren von F und den nachfolgend beschriebenen LAH-Reduktionsprodukten (Abb. 5—8), bei denen der Furanring nicht verändert wird, zeigen die den Furan-Protonen entsprechenden Signale, und zwar eines bei $7,4\text{ ppm}$, das zwei α -Protonen, und eines bei $6,3\text{ ppm}$, das einem β -Proton entspricht¹⁵. Der Furanring ist also β -substituiert, was in Übereinstimmung mit dem IR-Spektrum steht.

Das Maximum des UV-Spektrums von F entspricht seiner Lage und Intensität nach einem α, β -ungesättigten Ester oder Lacton¹⁶. Die Schulter kann einem Furanring zugeordnet werden, der nicht in Konjugation zu einer CC- oder CO-Doppelbindung steht¹⁷.

Zum weiteren Beweis für das Vorhandensein des Furanringes und der oben erwähnten Doppelbindung wurde versucht, F katalytisch zu hydrieren. Mit *Raney*-Ni in alkoholisch-alkalischer Lösung (20° , 760 mm) ließ sich F nicht hydrieren, dagegen führte die Verwendung von Pt-Oxid in Eisessig (20° , 760 mm) zur Aufnahme von $2,5$ Molen H_2 . Das Reaktionsprodukt ließ sich dünnschichtchromatographisch in mehrere Verbindungen auftrennen; die Hydrierung war also nicht einheitlich verlaufen, es hatten sich zwei Hauptprodukte neben einigen anderen Substanzen gebildet. Die beiden Hauptsubstanzen (IV und V) wurden präparativ dünnschichtchromatographisch getrennt.



In beiden Verbindungen waren im IR die Lacton- und Doppelbindungsbanden noch vorhanden, die für den Furanring charakteristische Absorption aber verschwunden (Abb. 10).

¹³ K. Adler und M. Schumacher, Fortschr. Chem. org. Naturst. **10**, 1 (1953).

¹⁴ A. P. Dunlop, The Furans, S. 54, Reinhold 1953.

¹⁵ D. L. Dreyer, Tetrahedron [London] **21**, 75 (1965).

¹⁶ W. G. Dauben und P. D. Hance, J. Amer. chem. Soc. **75**, 3352 (1953).

¹⁷ Vgl.¹⁴, u. zw. S. 12.

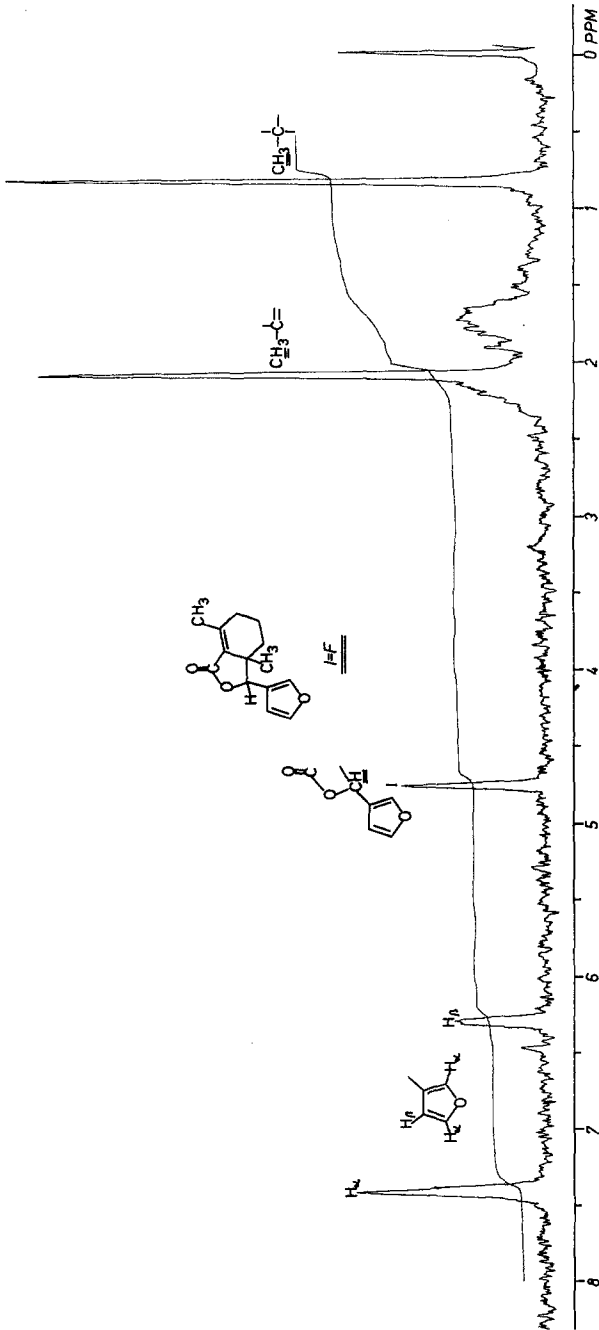
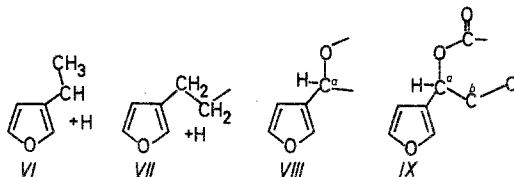


Abb. 5. NMR-Spektrum von Fraxinellon (I)

Da das MS von IV eine Erhöhung des MG um 4 ME zeigte, war also nur der Furanring hydriert worden.

Das MS von V ließ eine Aufnahme von 6 H erkennen. Da nun eine OH-Bande bei 3655 cm^{-1} auftrat, war anzunehmen, daß in V der Furanring hydrogenolytisch gespalten worden war. Da die Doppelbindung der Hydrierung unter den angegebenen Bedingungen widerstand, ist ihre Lage an einer, wahrscheinlich aber zwischen zwei Verzweigungen anzunehmen. Einen weiteren Beweis für die Lage der Doppelbindung zwischen zwei Verzweigungen gibt das NMR-Spektrum. Es fehlt das Signal, das dem Proton an einer Doppelbindung entsprechen würde. Das Singulett bei 4,84 ppm, das einem solchen Proton eventuell zugeordnet werden könnte, ist, wie wir später zeigen werden, eindeutig anders zu erklären.

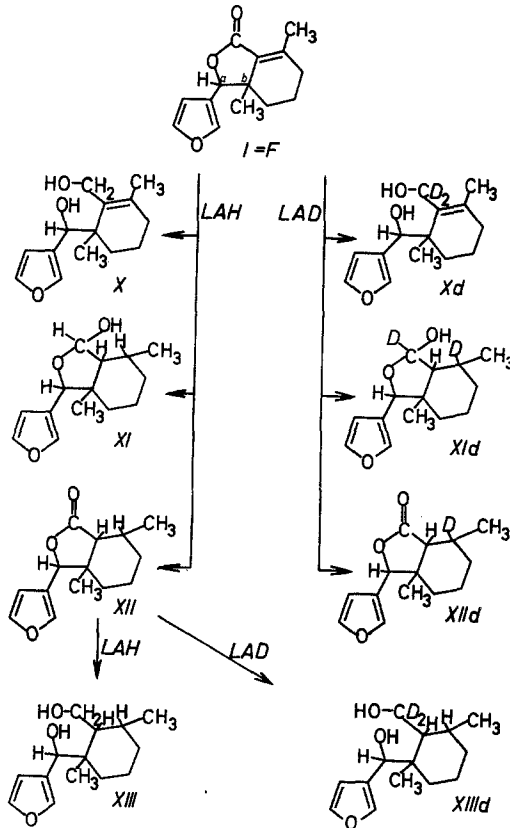
Die Massenspektren von IV und V ermöglichten auch eine Interpretation des MS von F (Abb. 1). Das Hauptspaltstück der MZ 136 entsteht durch Verlust eines 96 ME schweren Neutralteilchens. Ein Bruchstück gleicher Masse wird auch aus IV und V, in diesen Fällen aber unter Verlust eines 100 bzw. 102 ME schweren Teilchens gebildet. Daraus läßt sich folgern, daß in dem abgespaltenen Neutralteilchen von 96 ME in F der Furanring enthalten sein muß: Da der Furylrest $\text{C}_4\text{H}_3\text{O}$ nur 67 ME umfaßt, fehlen auf 96 noch 29 ME, entsprechend dem zusätzlichen Verlust von C_2H_5 oder CHO. Als mögliche Strukturformeln für das abgespaltene Neutralteilchen ergeben sich somit die Formeln VI, VII und VIII, wobei die Teilstrukturen VI und VII eine Umlagerung von einem Wasserstoffatom voraussetzen würden.



Die Teilstruktur VI scheidet aus, da auf Grund des NMR-Spektrums, in dem die Banden der beiden Methylgruppen nicht aufgespalten sind, eine $\text{H}-\text{C}-\text{CH}_3$ -Gruppe nicht möglich ist. Das Vorhandensein der Teilstruktur VII ließe, da doch das Molekül zwei Methylgruppen enthält (NMR-Spektrum), nur die Konstruktion gespannter Ringsysteme für das Restmolekül zu.

Auf Grund dieser Überlegungen konnte es sich bei dem eliminierten Teilchen nur um das Fragment VIII handeln, womit die Teilstruktur IX sehr wahrscheinlich wurde. Der Sauerstoff in dieser Formel kann keiner CO-Gruppe angehören, da dann nur ein Keton, aber kein Lacton formuliert

bar wäre. Daß aber keine Ketongruppierung in **F** vorhanden ist, wurde bereits bewiesen. Auch im UV-Spektrum ist keine Furoylgruppierung, die sich durch eine höhere Extinktion der Furanbanden¹⁷ zeigen müßte, erkennbar. Das zweite in dem Teilchen $C_5H_4O_2$ enthaltene Sauerstoffatom mußte also von der C—O—C-Gruppe des Lactonringes stammen, so daß dadurch die Lage der Lactongruppe festgestellt war.

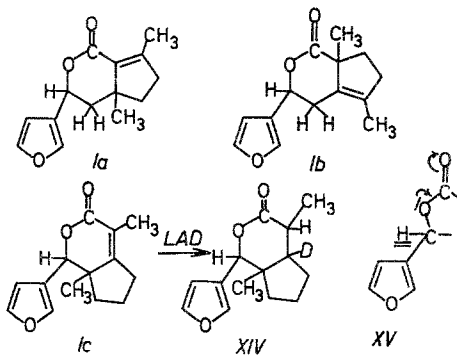


Das Signal im NMR bei 4,85 ppm entspricht dem, auf Grund des Massenspektrums notwendigen Proton an dem zum Furanring α -ständigen C-Atom (a)¹⁴.

Obwohl wir durch die Ergebnisse der IR-Spektroskopie das Vorhandensein eines γ -Lactonringes bereits sehr wahrscheinlich gemacht hatten, erschien uns eine weitere Bestätigung desselben nötig. Da er durch Veresterung nicht geöffnet werden konnte und die Doppelbindung katalytisch nicht hydrierbar war, reduzierten wir **F** unter verschiedenen Bedingungen mit $LiAlH_4$.

Die Auswahl der richtigen Formel war dann auf Grund der NMR- und Massenspektren der durch LAH- und LAD-Reduktion erhaltenen Produkte möglich. Zur leichteren Diskussion der Ergebnisse nehmen wir an dieser Stelle die richtige Formel für das Fraxinellon (I) und seine Reduktionsprodukte vorweg.

Unter Annahme eines 5- oder 6-Ringlactons, einer Doppelbindung zwischen zwei Verzweigungen und zweier C-Methylgruppen, von denen eine tertiär ist und die zweite an der Doppelbindung sitzt, lassen sich folgende vier Strukturformeln aufstellen: I, Ia, Ib, Ic.



F wurde mit einem Überschuß LAH in Äther umgesetzt; die entstehenden Produkte zeigten sich äußerst säureempfindlich, so daß die Aufarbeitung alkalisch erfolgen mußte. Das im Hochvakuum destillierbare Öl erwies sich dünnschichtchromatographisch als Gemisch mehrerer Substanzen. Vor der Hauptmenge (X) wanderte in geringer Menge eine Verbindung XI und fast an der Front eine weitere (XII). Daneben waren noch andere Produkte in geringer Menge zu erkennen. Ausgangsmaterial war nicht mehr nachweisbar. Alle Substanzen konnten auf Kieselgel GF₂₅₄-Platten im kurzwelligen UV nicht mehr sichtbar gemacht werden. Ihr Nachweis erfolgte durch Einstellen der Platten in einen mit Joddampf bei Zimmertemperatur gesättigten Trog. Präparativ konnten die drei Verbindungen durch Dünnschichtchromatographie getrennt werden.

X hatte das Molgewicht 236, eine Carbonylbande war im IR nicht vorhanden; auch die Doppelbindung war kaum noch zu erkennen, was durch die Aufhebung der Konjugation erklärbar ist. Dies bestätigt, daß die Doppelbindung von F zu der CO-Gruppe des Lactonringes konjugiert ist. Eine breite OH-Bande tritt bei 3280 cm^{-1} auf. Durch die LAH-Reduktion erfolgte also Spaltung des Lactonringes zu einem ungesättigten Diol.

XI hatte ebenfalls das Molgewicht 236, die Carbonyl- und Doppelbindungsbande waren im IR verschwunden, dafür traten zwei einem Hydroxyl entsprechende Banden bei 3400 und 3600 cm^{-1} auf. Da eben-

falls nur 4 Wasserstoffe aufgenommen wurden, erscheint die Bildung eines Halbacetals sehr wahrscheinlich.

XII ergab nach weiterer Reinigung Kristalle vom Schmp. 116°. Das IR-Spektrum zeigte nur Verlust der Doppelbindung, was auch im Massenspektrum durch Erhöhung des MG um zwei ME ersichtlich war. Es war also möglich, die Doppelbindung, die sich gegen die katalytische Hydrierung beständig zeigte, mit LAH zu reduzieren.

XII gab nach weiterer Einwirkung von LAH in Tetrahydrofuran (THF) Aufspaltung des Lactonringes und lieferte unter Aufnahme von weiteren 4 H die Verbindung XIII, wie das Massenspektrum bestätigte (MG 238).

Das UV-Spektrum von XIII zeigte nicht mehr das charakteristische breite Maximum der konjugierten CO-Gruppe, es war nur noch eine starke Endabsorption bei 210 m μ vorhanden. Die dem Furanring zugeordnete Schulter war noch zu erkennen. Die Extinktion bei 254 m μ war nur mehr gering, daher war dieses Produkt (wie auch X, XI und XII) auf Kieselgel GF₂₅₄-Platten bei Betrachtung unter kurzwelligem UV-Licht nicht mehr zu erkennen.

Für die nachfolgend beschriebenen massenspektrometrischen und Kernresonanz-Untersuchungen wurde F zur Markierung bestimmter Gruppen in analoger Weise auch mit LiAlD₄ behandelt. Es lieferte dabei die entsprechenden Verbindungen (Xd, XIId und XIIId). Aus XII erhielten wir XIIIId.

Es wurden nun von den beiden LAH-Reduktionsprodukten (XI und XII) NMR-Spektren aufgenommen. In beiden Spektren (Abb. 6 u. 7) ist zu erkennen, daß der β -substituierte Furanring und die tertiäre C-Methylgruppe noch vorhanden sind. Anstelle des Signals, das der Methylgruppe an einer Doppelbindung entspricht (2,1 ppm), ist in XI und XII das Signal der Gruppierung CH₃—CH zwanglos zu erkennen. Das Signal im Spektrum von XII bei ca. 2,4 ppm kann dem Proton der Gruppierung CH—CO—O zugeordnet werden. Wegen der Dublettstruktur dieses Protons ist es wahrscheinlich, daß an den unmittelbaren Nachbar-Kohlenstoffen nur ein Proton haftet. Im Spektrum von XI rückt das Signal dieses Protons, wegen des Verschwindens der CO-Gruppe, nach höheren Feldstärken (δ = ca. 1,8 ppm).

Das an dem C-Atom, das dem Furanring benachbart ist (a), stehende Proton ist im Spektrum von XII bei 4,9 ppm und von XI bei 4,55 ppm zu finden. Der im Vergleich zu XII und F tiefere δ -Wert dieses Protons bei XI ist durch Reduktion der CO-Gruppe und die damit gegebene Aufhebung der resonanzbedingten Verringerung der Elektronendichte am ringbildenden Sauerstoff erklärbar (XV).

Das CH-Proton der CH—OH-Gruppe in XI ist bei 5,5 ppm zu sehen. Infolge zweimaliger Spinaufspaltung — durch das benachbarte CH- und

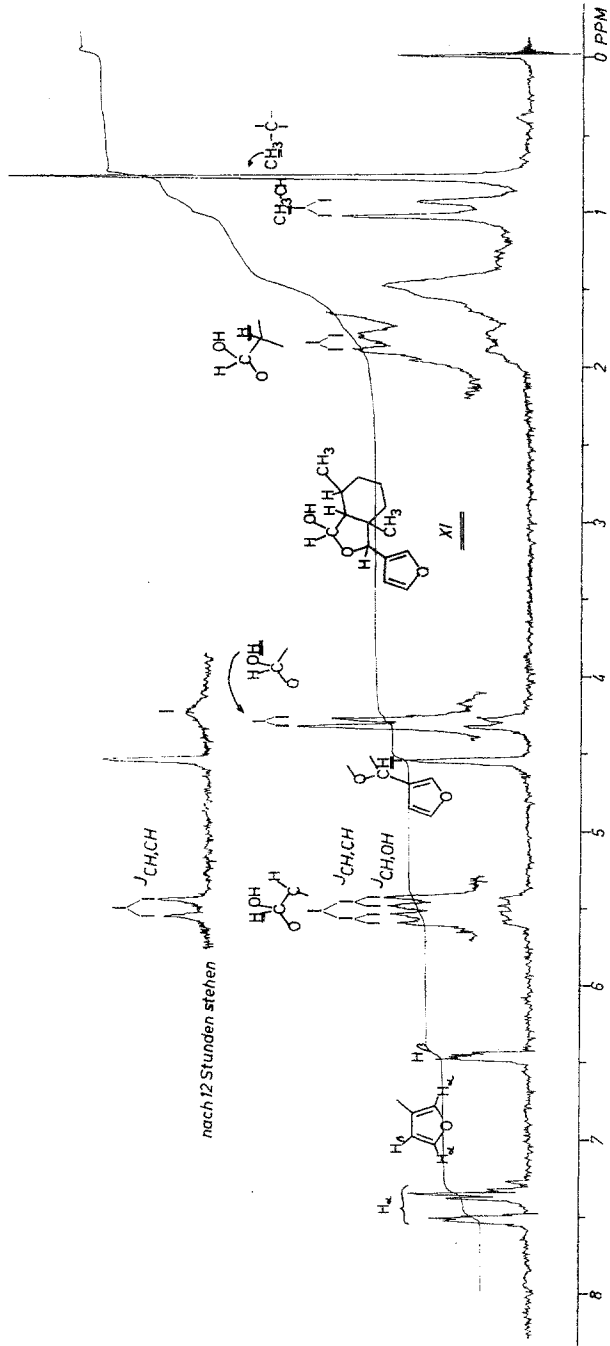


Abb. 6. NMR-Spektrum von XI

durch das OH-Proton — tritt es als Quartett auf. Das OH-Proton ist bei ca. 4,3 ppm als Dublett zu sehen. Beim Stehen der in Deuteriochloroform gelösten Probe über Nacht hatte sich durch Zersetzung des Lösungsmittels genügend DCl gebildet, um den Austausch der OH-Protonen zu katalysieren. Bei nochmaliger Messung war aus dem Quartett von XI (5,5 ppm) ein Dublett geworden, während das Dublett bei 4,3 ppm in ein breites Singulett überging. Dies beweist das Vorliegen der Gruppierung C—CHOH, wobei am Nachbarkohlenstoff zum CHOH mindestens noch ein Proton vorhanden sein muß. Der „chemical shift“ steht in Übereinstimmung mit dieser Gruppierung.

Unter denselben Bedingungen (Lösen und Stehen in CDCl_3) trat keine Veränderung des Spektrums von XII auf, ein weiterer Beweis für das Nichtvorhandensein von OH-Protonen.

Da das Proton der zum Furanring benachbarten Methingruppe (a) in F, XI und XII stets ein Singulett zeigt, ist es unwahrscheinlich, daß das Nachbar-C-Atom noch ein Proton trägt. Der kleine δ -Wert (0,82 ppm) der tertiären Methylgruppe deutet auf ihre Nachbarschaft zum Furanring hin.

Auf Grund dieser Befunde ist die Formel Ib sicher und Ia sehr wahrscheinlich auszuschließen. Zwischen Ic und I zu unterscheiden gelang mit Hilfe der Kernresonanz der zu XII analogen deuterierten Verbindung (XII d), die durch LAD-Reduktion von F erhalten worden war. Dabei tritt, da mit H_2O hydrolysiert wurde, nur ein Deuterium ein. Die primäre Reaktion bei der Reduktion einer zu CO konjugierten Doppelbindung mit LAD besteht im Angriff des $\text{D}^{(-)}$ auf das zu CO β -ständige C-Atom. Beim Hydrolysieren tritt dann das H-Atom an das α -ständige C. Die Methylgruppe steht nun aber in Ic in α -Stellung zur Carbonylgruppe, in I aber in β .

Wir hätten in XIV nun ein $\text{CH}_3\text{—CH}$, in XII d aber ein $\text{CH}_3\text{—CD}$ -System. Das NMR-Spektrum von XII d zeigt (Abb. 8) bei ca. 1,3 ppm deutlich das $\text{CH}_3\text{—CD}$ -Signal, und spricht damit für Struktur XII d. Wie bereits erwähnt wurde, entspricht das im NMR-Spektrum von XII bei 2,4 ppm auftretende Signal dem Proton am C neben der CO-Gruppe. Infolge von Spinaufspaltung durch das am benachbarten C sitzende Proton tritt es als Dublett auf. Bei Ersatz dieses Protons in XII durch Deuterium (XII d) wird dieses Signal zum Singulett.

Auf Grund dieses Ergebnisses ist es möglich, XIV und damit auch Ic auszuschließen und dem Fraxinellon die Formel I zuzuschreiben, mit der alle experimentellen Befunde übereinstimmen.

Zur näheren Charakterisierung haben wir auch ein Bromderivat dargestellt. Bei der Einwirkung von N-Bromsuccinimid erhielten wir in guter Ausbeute eine bei 110° schmelzende Verbindung $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{Br}$ (XIV). Der Schmelzpunkt liegt um 20° tiefer als der von *Thoms* für sein Brom-

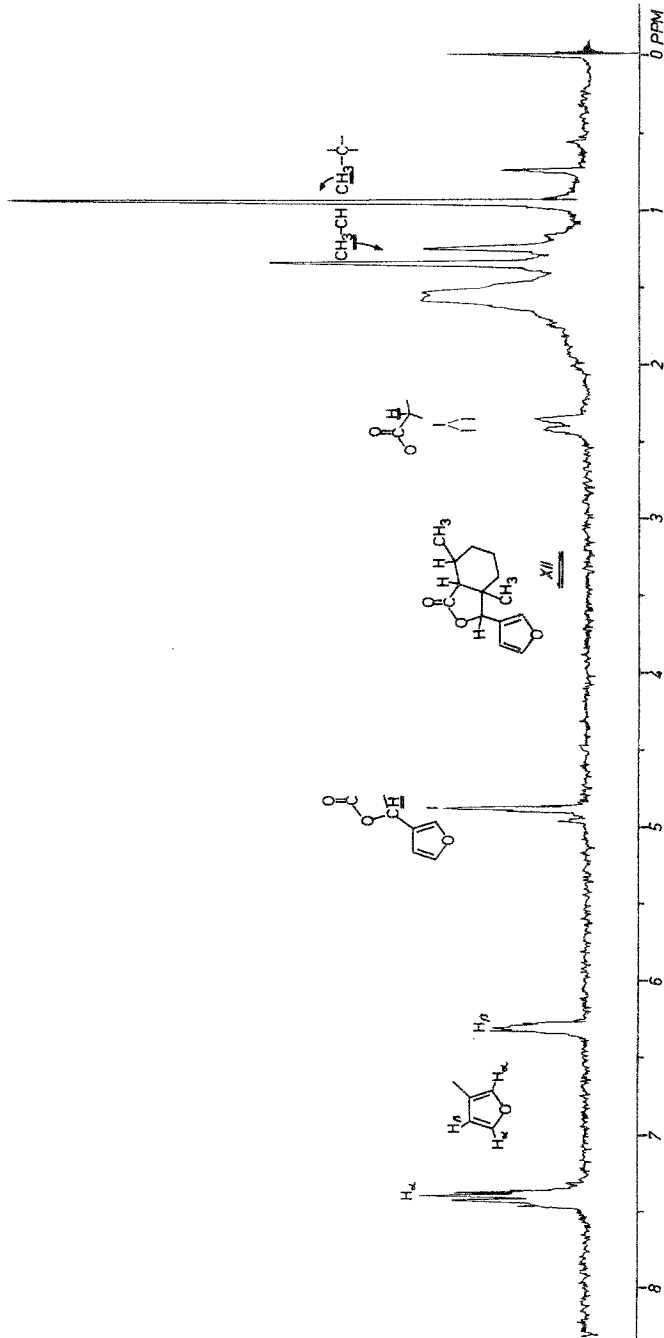


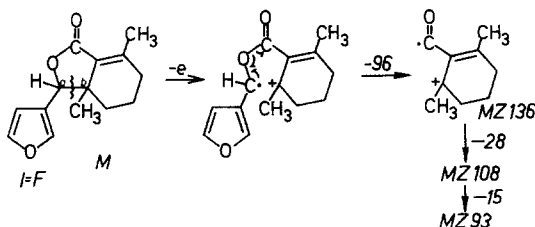
Abb. 7. NMR-Spektrum von XII

derivat gefundene. Unter den von uns gewählten Reaktionsbedingungen scheint das Brom an einer anderen Stelle des F-Moleküls eingetreten zu sein. Das IR-Spektrum unseres Bromfraxinellons ist mit dem von F praktisch identisch (in dem uns zugänglichen Bereich von 625—4000 cm^{-1}). Die beiden Furanbanden bei 804 und 878 cm^{-1} sind noch unverändert zu erkennen. Das zeigt, daß das Brom nicht in den Furanring eingetreten ist, da sich hierbei der Substitutionstyp und damit die „out of plane“-Schwingungen ändern müßten. Auch das Massenspektrum spricht für einen unveränderten Furanring. Wahrscheinlich erfolgt die Substitution eines H-Atoms in Allylstellung zur Doppelbindung.

Beim Vergleich unserer Fraxinellonformel mit der Formel des Limonins („Dictamnolactons“, II) ist eine nahe genetische Beziehung dieser beiden Stoffe leicht zu ersehen. Der Teil des Limonins, der dem Fraxinellon entspricht, zeigt weitgehende Übereinstimmung. Auch die sterischen Verhältnisse scheinen analog zu sein, da der niedere δ -Wert der tertiären Methylgruppe in F möglicherweise auf die unmittelbare Nachbarschaft des Furanringes hinweist.

Diskussion der Massenspektren

Das Massenspektrum des Fraxinellons (Abb. 1) ist, wie bereits oben erwähnt, durch Bruchstücke der MZ 136, 108 und 93 gekennzeichnet. Offenbar wird zunächst die Bindung a—b unter Bildung eines stabilen Allylkations gespalten. Aus dem entstandenen Kation erfolgt nun die Eliminierung von 1 Mol β -Furanaldehyd*. Daran schließt sich die Abspaltung eines Teilchens von 28 ME (vermutlich CO) und eines Methylradikals an, wahrscheinlich im Zuge einer Umlagerung des Ringskeletts.



Im Dihydroprodukt (XII) verläuft die Spaltung nicht in analoger Weise. Eine Spitze bei M—28 deutet darauf hin, daß zunächst eine CO-

* Nach einem Vorschlag von H. Budzikiewicz, C. Djerassi und D. H. Williams symbolisieren wir die Verschiebung eines Elektronenpaares mit einem Pfeil und die eines einzelnen Elektrons mit einem Häkchen, wobei wir aber zur Vermeidung von Irrtümern im Gegensatz zu den genannten Autoren jedes einzelne Elektron einzeichnen.

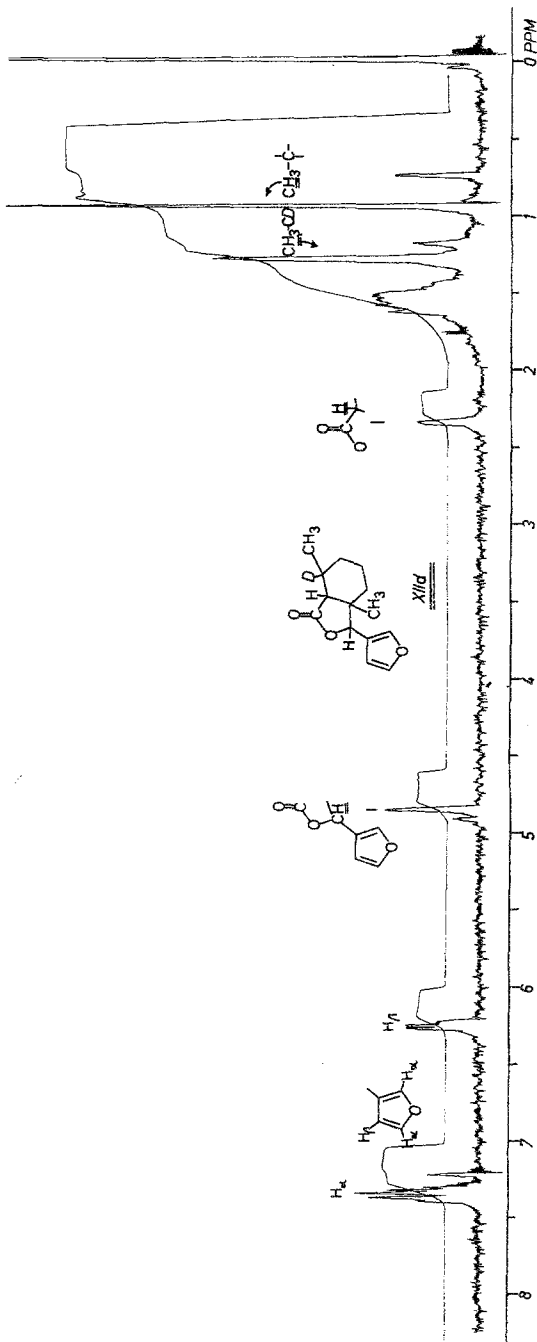


Abb. 8. NMR-Spektrum von XIX d

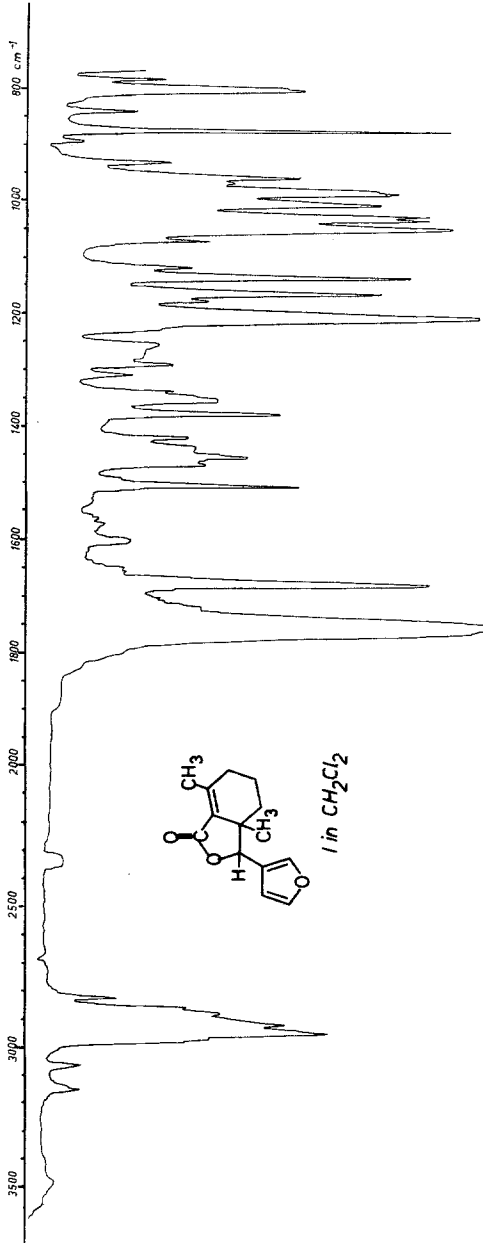
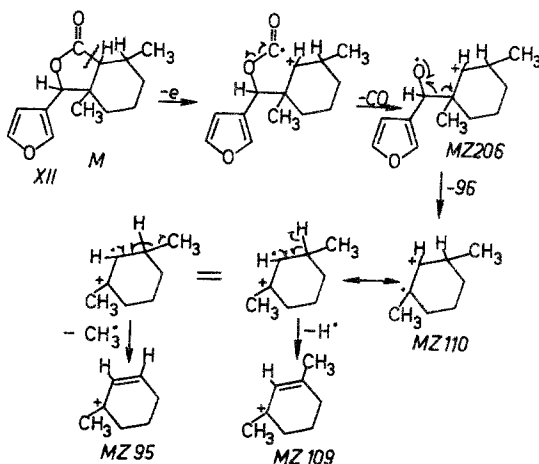


Abb. 9. IR-Spektrum von Fraximelon (I)

Eliminierung möglich ist (Abb. 2). Daraus erfolgt dann wieder die Abspaltung von β -Furanaldehyd, so daß schließlich ein Ion der MZ 110 entsteht, das sich in seinen Resonanzformen entweder unter

Eliminierung eines Methylradikals oder eines H-Atoms stabilisieren kann. Die alleinige Eliminierung des H in β -Stellung zur Carbonylgruppe konnte durch Markierung mit D bewiesen werden: In XII d sind Molekülon und die Bruchstücke bei den MZ 206, 110 und 95 um eine ME gegenüber XII nach höheren MZ hin verschoben. Das Ion bei der MZ 109 verschiebt sich nicht, was zeigt, daß es in XII durch Abspaltung eines H-Atoms, in XII d aber durch Abspaltung eines D-Atoms entsteht (Abb. 3).

Die beiden Diole (X und XIII) können im Massenspektrometer offenbar sehr leicht Wasser abspalten (Abb. 4). Es ist anzunehmen, daß die Wasserabspaltung unter Bildung eines 5-Ringes verläuft. Aus dem Zwischenprodukt (M—18) führt die Abspaltung von β -Furanaldehyd zum Hauptbruchstück der MZ 122 in X bzw. 124 in XIII. Durch Spaltung der Bindung a—b kann in X ein allylisch stabilisiertes Kation der MZ 139 entstehen. Durch das Fehlen dieser Doppelbindung in XIII ist eine solche Stabilisierung nicht gegeben, daher tritt dieses Fragment in XIII nicht auf. Bei den analogen Dideuteroproducten (Xd und XIII d) sind die Molekülonen und alle wesentlichen Bruchstücke um 2 ME zu höheren MZ verschoben.



Das Halbacetal (XI) zeigt wieder als Hauptspaltungsreaktion die Eliminierung von 96 ME.

Der Zerfall des Bromfraxinellons (XVI) erfolgt in zwei Richtungen: Unter Verlust von β -Furanaldehyd entstehen die Ionen bei den MZ 214 und 216, die unter Abspaltung eines Bromatoms das Hauptbruchstück bei der MZ 135 ergeben. Wie eine Spitze bei der MZ 131 beweist, ist aber auch der umgekehrte Weg möglich, nämlich primäre Abspaltung eines Bromatoms, gefolgt von der Eliminierung des β -Furanaldehyds.

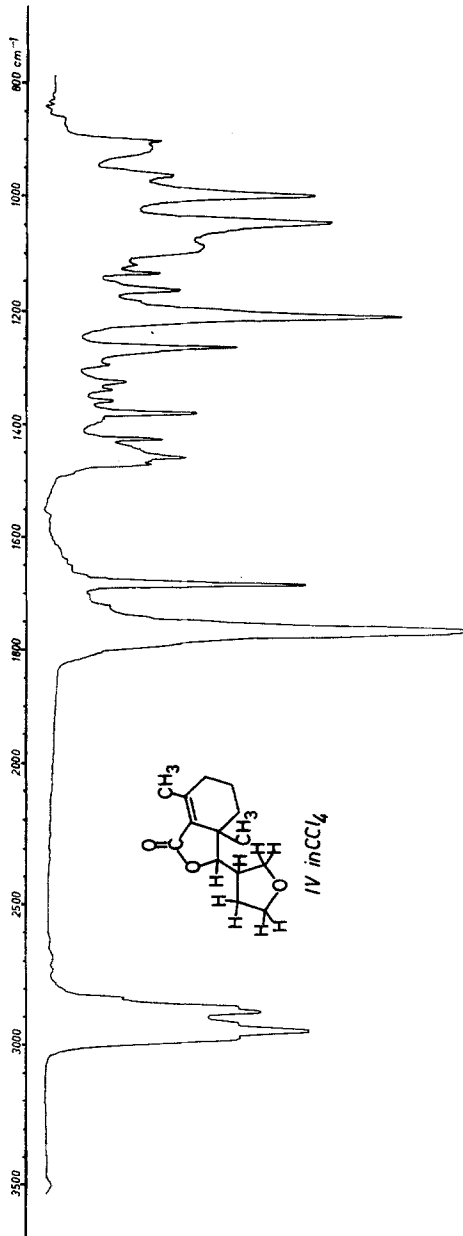
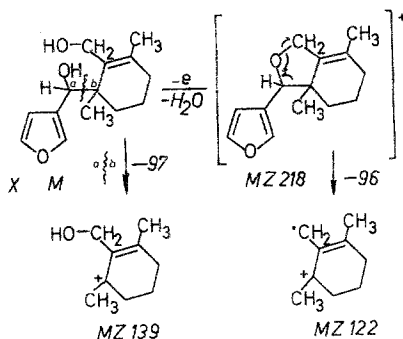


Abb. 10. IR-Spektrum von IV

Die Massenspektren wurden auf einem Atlas-CH4-Massenspektrometer aufgenommen. Die Proben wurden unter Verwendung einer Vakuum-

schleuse in die TO4-Ionenquelle eingebracht¹⁸. Die durch die Verwendung einer dünnen Drahtkathode bedingte Verdampfungstemperatur betrug 50—70°. Teilweise wurden die Substanzen mit Hilfe eines Direkt einlaßsystems für leicht flüchtige Substanzen eingeführt. Es war so leichter



möglich, konstante Spektren zu erhalten; Memory- und Verschmutzungseffekte der Ionenquelle (ebenfalls TO 4) ließen sich auf diese Weise sehr verringern. Die Elektronenenergie war in allen Fällen 70 eV.

Wir danken dem Österreichischen Forschungsrat für die Beistellung des Massenspektrometers.

Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte auf einem Perkin-Elmer 237 Gitterspektrometer in Tetrachlorkohlenstoff, Methylenchlorid oder in KBr. Die genaue Bestimmung der Wellenlängen, insbesondere bei den Carbonylbanden, erfolgte durch Eichung mit einem Polystyrolfilm.

Die NMR-Spektren wurden auf Varian A 60 Geräten aufgenommen, mit Tetramethylsilan als internem Standard. Wir danken den Herren Doz. Dr. W. v. Philipsborn (organisch-chemisches Institut der Universität Zürich) und Dr. F. Stuber (Ciba, Basel) für die Aufnahme und Interpretation der NMR-Spektren.

Die Analysen wurden von Herrn Dr. Zak im Mikrolabor des physikal.-chem. Instituts und von Herrn Bieler im hiesigen Institut ausgeführt.

Experimenteller Teil

Die Destillationen bzw. Sublimationen wurden im Kugelrohr durchgeführt; die angegebenen Temperaturen sind die Luftbadtemperaturen. Die Schmelzpunkte wurden auf dem Heizmikroskop nach Kofler bestimmt.

Isolierung des Fraxinellons

10 kg getrocknete und geschnittene Wurzeln (*Radix dictamni*) wurden mit Äthanol kontinuierlich erschöpfend extrahiert und der Extrakt bei 12 Torr

¹⁸ G. Spiteller und M. Spiteller-Friedmann, *Mh. Chem.* **94**, 742 (1963).

auf 5 Liter eingedampft. Nach Versetzen mit wässriger KOH bis zur stark alkal. Reaktion erfolgte die Verseifung der Lactone durch $\frac{1}{2}$ sdg. Kochen am Rückflußkühler. Unter allmählichem Zusatz von 3 l Wasser wurde der Alkohol dann im Vak. abdestilliert. Nach Abtrennung des Niederschlages durch Zentrifugieren erfolgte die Entfernung der Alkaloide und anderen organischen Begleitstoffe durch wiederholte Extraktion mit Äther und CHCl_3 . Die alkalisch-wässrige Lösung enthielt nun nur mehr aufgespaltene Lactone, Säuren und Phenole sowie gut wasserlösliche Substanzen wie z. B. Zucker. Sie wurde mit konz. HCl unter Kühlung mit Eis angesäuert (pH 2—3) und zur Lactonbildung über Nacht stehen gelassen. Die wässrige Lösung wurde von dem ausgefallenen Niederschlag abgossen und mehrmals mit Äther extrahiert. Der Niederschlag wurde ebenfalls mit Äther erschöpfend extrahiert und der Extrakt mit dem vorherigen vereinigt. Die Ätherlösung wurde mit Na_2CO_3 -Lösung, 2*n*-NaOH und Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen. Im Äther befanden sich jetzt die Lactone. Nach Abdampfen des mit Na_2SO_4 getrockneten Lösungsmittels erfolgte Kugelrohrdestillation des zurückbleibenden Öles. Die von 100—140°/0,05 Torr übergehende Fraktion wurde weiter verarbeitet. Der Destillationsrückstand enthielt, wie sich dünnschichtchromatographisch feststellen ließ, kein Fraxinellon mehr. Die Hauptfraktion ergab nach dem Umkristallisieren ein dünnschichtchromatographisch einheitlich erscheinendes Produkt vom Schmp. 105—115°. Wiederholte, abwechselnde Sublimation und Kristallisation aus Alkohol und Äther ergab ein Produkt vom Schmp. 116° und $\alpha_D^{22} = -44^\circ$ (Äthanol).

Die wässrige Lösung wurde nach dem Ausäthern mit konz. HCl stärker angesäuert (pH = 1). Nochmalige Extraktion mit Äther und Aufarbeitung auf Lactone ergab eine geringe Menge eines braunen Öles, in dem dünnschichtchromatographisch kein F mehr nachweisbar war.

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3$ (232,3). Ber. C 72,31, H 7,04, 2 C-Methyl 12,92.
Gef. C 72,37, H 6,95, 2 C-Methyl 10,38.

Molgew.: 232 (Massenspektrum)

Äquivalentgew.-Bestimmung durch Lactontitration:

Fraxinellon wurde in *n*-KOH verseift und die überschüssige Lauge zurücktitriert. Daraus ergab sich das Äquivalentgewicht 237 und 243.

Umsetzung von F (I) mit Maleinsäureanhydrid

45 mg Fraxinellon (I) und 60 mg dreimal sublimiertes Maleinsäureanhydrid wurden in 1 ml reinem Benzol gelöst, 10 Min. gekocht und die Lösung auf die Hälfte eingedampft. Nach einigen Tagen war das Addukt (III) auskristallisiert. Die Kristalle wurden abgetrennt, mit wenig Benzol gewaschen und getrocknet. Schmp. 139—140°. Mischschmp. mit Maleinsäure gab 15° Depression.

$\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_6$. Ber. C 65,44, H 5,49. Gef. C 65,22, H 5,87.

Katalytische Hydrierung von F (I)

Nach Aushydrieren von 20 mg PtO_2 in 5 ml Eisessig wurden 40 mg F zugesetzt und bei 20° in H_2 -Atmosphäre magnetisch gerührt. Nach 5 Stdn. war die Wasserstoffaufnahme beendet, die im Mittel 2,5 Doppelbindungen entsprach. Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde mit Wasser verdünnt, mit Na_2CO_3 schwach alkalisch gemacht, kontinuierlich mit Äther extrahiert und der Rückstand nach Verdampfen des Lösungsmittels im Kugelrohr

destilliert (130--150°/0,0001 Torr). Das so erhaltene erstarrende Öl wurde mit etwas Äther auf 0,25 mm starke Kieselgel GF₂₅₄-Schichten aufgetragen und mit CHCl₃ + 3% CH₃OH chromatographiert. Die Flecke waren im kurzwelligen UV sichtbar. Substanz IV ($R_f = 0,7$) und die weiter zurückbleibende Verbindung V wurden abgeschabt und jede nochmals mit CHCl₃ + 5% CH₃OH chromatographiert. Nach Elution und nochmaliger Kugelrohrdestillation (150°/0,0001 Torr) erhielten wir 14 mg IV und 4 mg V als erstarrende Öle.

Reduktion von F (I) mit LiAlH₄ bzw. LiAlD₄

246 mg LAH wurden in einem Kölbchen mit Rückflußkühler in 25 ml frisch über LAH destilliertem Äther gelöst. Es wurden nun 500 mg F zugefügt und die Mischung 1 Stde. auf dem Wasserbad gekocht. Das überschüssige LAH wurde mit Wasser vorsichtig zersetzt und zur teilweisen Lösung der Hydroxyde 2*n*-NaOH (10 ml) zugesetzt. Die Reaktionsprodukte wurden aus der alkal. Lösung mit Äther extrahiert, dieser, ohne mit Wasser zu waschen, mit NaCl getrocknet und verdampft. Der Rückstand wurde destilliert (120°/0,005 Torr). Ausb. 500 mg zähes Öl.

Präparativ-dünnschichtchromatographische Trennung der LAH- und LAD-Reduktionsprodukte

Da auf Platten mit einer 1 mm Kieselgel-G-Schicht keine befriedigende Trennung erreicht werden konnte, wurde mit üblichen analytischen Platten (0,25 mm Kieselgel-H) gearbeitet. Je 50 mg des Öles wurden, gelöst in Äther, auf eine 20 × 20 cm große Platte aufgetragen und 2mal mit CHCl₃ + 2% CH₃OH chromatographiert. Nach dem Trocknen erfolgte die Sichtbarmachung durch Einstellen in einen bei Zimmertemp. mit Joddampf gesättigten Trog. Nach einigen Sekunden waren die Hydrierungsprodukte als braune Flecke zu sehen. Nachdem diese angezeichnet waren, wurde die Platte 1—2 Min. mit einem Warmluftgebläse erwärmt, wodurch die Färbung wieder verschwand. Die 3 Hauptzonen wurden abgeschabt und das Kieselgel mit Äther eluiert. Die Hauptmenge (X) mit dem kleinsten R_f -Wert wurde nochmals unter den gleichen Bedingungen chromatographiert und gab nach der Destillation 200 mg glasig erstarrtes Öl. Die knapp vorher wandernde Verbindung (XI) wurde genauso nochmals gereinigt und lieferte 50 mg erstarrendes Öl. Die mit der Lösungsmittelfront wandernde Verbindung (XII) wurde mit reinem CHCl₃ nochmals chromatographiert; nach der Destillation erhielten wir 100 mg erstarrendes Öl, aus dem durch Kristallisation aus Äther Kristalle vom Schmp. 116° erhalten wurden. Mischprobe mit Fraxinellon (161°) gab Depression des Schmp. um 35°.

Analog erfolgte die Reduktion von F (I) mit LAD und Auftrennung der Reduktionsprodukte (X d, XI d und XII d).

Reduktion von XII mit LAH und LAD

23 mg XII wurden in einem Kugelrohr mit 80 mg LAH bzw. LAD in 3 ml frisch über LAH destilliertem, reinen THF versetzt. Nach dem Zuschmelzen des Rohres wurde 4 Stdn. im Wasserbad auf 60° erwärmt. Die Aufarbeitung erfolgte wie bereits beschrieben und lieferte im ersten Fall (LAH) nach Destillation (140°/0,0001 Torr) 23 mg kristallisiertes, gesättigtes Diol XIII, im zweiten Fall (LAD) XIII d.

Bromierung von F

232 mg **F** wurden in 25 ml frisch über P_2O_5 destilliertem, reinen CCl_4 gelöst. 237 mg (1,3facher Überschuß) reines N-Bromsuccinimid¹⁹ wurde zugesetzt und die Mischung 30 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Succinimid durch Zugabe von 25 ml Petroläther vollständig ausgefällt und abfiltriert. Die Lösung wurde mit $NaHCO_3$ -Lösung und mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen mit $NaCl$ im Vak. eingedampft. Der Rückstand wurde nochmals mit Äther aufgenommen und dieser zur Entfernung der letzten Säurespuren mit Wasser gewaschen. Nach Vertreiben des getrockneten Lösungsmittels erfolgte Destillation ($160^\circ/0,0005$ Torr). Das erstarrende Öl wurde auf Kieselgel-GF-Platten mit 1 mm dicker Schicht chromatographiert, wobei mit $CHCl_3$ zweimal entwickelt wurde. Durch Umkristallisieren aus Äther/Petroläther wurden schöne Kristalle vom Schmp. 110° erhalten (XVI).

$C_{14}H_{15}O_3Br$ (311,2). Ber. Br 25,70. Gef. Br 25,46.

Molgew. 310/312 (Massenspekt.)

¹⁹ *Houben-Weyl*, Meth. organ. Chemie 5/4, S. 224. G. Thieme, 1960.