

103. Zur Kenntnis der Sesquiterpene und Azulene.

116. Mitteilung¹⁾.

Über die absolute Konfiguration des α -Santonins

von H. Bruderer, D. Arigoni und O. Jeger.

(14. III. 56.)

α -Santonin (I), dessen Konstitution bereits seit Ende der zwanziger Jahre bekannt ist²⁾, wurde in letzter Zeit erneut Gegenstand zahlreicher Untersuchungen, welche sowohl zur Bestimmung der relativen Konfiguration³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾, als auch zur Synthese¹⁰⁾ dieses in mancher Hinsicht interessanten Sesquiterpens führten. Auch bezüglich der absoluten Konfiguration des α -Santonins sind von verschiedenen Autoren⁷⁾⁸⁾⁹⁾ Argumente zugunsten der Raumformel I angeführt worden, die aber im klassischen Sinne nicht als beweisend zu betrachten sind, da sie lediglich auf der Analyse des optischen Drehungsvermögens von Verbindungen der Santonin-Reihe beruhen. Nachfolgend wird daher über Versuche berichtet, welche zur direkten experimentellen Verknüpfung des α -Santonins mit dem System des Glycerinaldehyds führten und die Richtigkeit der postulierten Raumformel I bestätigten.

Als Relais-Verbindung für die Zwecke dieser Arbeit wählten wir das β -Cyperon (IX), dessen absolute Konfiguration bereits früher bestimmt wurde¹¹⁾¹²⁾¹³⁾.

Bei der Reduktion von α -Santonin (I) mit Lithium in flüssigem Ammoniak gelang es glatt, in einer Operation gleichzeitig die Δ^1 -Doppelbindung selektiv zu reduzieren und den Lactonring hydrogenolytisch zu öffnen. Nach Veresterung mit Diazomethan wurde auf

¹⁾ 115. Mitt., J. Soc. chem. Ind. **1956**, im Druck.

²⁾ G. R. Clemo, R. D. Haworth & E. Walton, J. chem. Soc. **1929**, 2368.

³⁾ Huang-Minlon, J. Amer. chem. Soc. **70**, 611 (1948).

⁴⁾ D. H. R. Barton, J. org. Chemistry **15**, 466 (1950).

⁵⁾ W. Cocker & T. B. H. McMurry, J. Soc. chem. Ind. **1954**, 1199.

⁶⁾ R. B. Woodward & P. Yates, J. Soc. chem. Ind. **1954**, 1391.

⁷⁾ N. M. Chopra, W. Cocker & J. T. Edward, J. Soc. chem. Ind., **1955**, 41.

⁸⁾ Y. Abe & M. Sumi, J. Soc. chem. Ind. **1955**, 253.

⁹⁾ E. J. Corey, J. Amer. chem. Soc. **77**, 1044 (1955).

¹⁰⁾ Y. Abe, T. Harukawa, H. Ishikawa, T. Miki, M. Sumi & T. Toga, Proc. Japan Acad. **30**, 116 (1954).

¹¹⁾ W. A. Ayer & W. J. Taylor, J. chem. Soc. **1955**, 3027.

¹²⁾ B. Riniker, J. Kalvoda, D. Arigoni, A. Fürst, O. Jeger, A. M. Gold & R. B. Woodward, J. Amer. chem. Soc. **76**, 314 (1954).

¹³⁾ F. J. McQuillin, J. chem. Soc. **1955**, 528; vgl. auch R. Howe & F. J. McQuillin, *ibid.* **1955**, 2423.

diese Weise in über 50-proz. Ausbeute der ölige Methylester III erhalten, der alkalisch zur gut kristallisierenden α , β -unges. Keto-säure II hydrolysiert wurde.

Es stellte sich nun die Aufgabe, im Zwischenprodukt III eine neue Doppelbindung zwischen C-6 und C-7 einzuführen und die Carbo-methoxy-Gruppe in ein Methyl umzuwandeln. Zunächst wurde III mit Lithiumaluminiumhydrid in Dioxan-Äther-Gemisch zu einem in reiner Form nicht isolierten Diol IV¹⁴⁾ reduziert, das als Diacetat V analysiert wurde. Bei der Umsetzung des nicht gereinigten Diols IV mit Mangandioxyd¹⁵⁾ in Chloroform-Lösung entstand ein Gemisch von Oxydationsprodukten, aus welchem durch chromatographische Trennung der gesuchte α , β -unges. Keto-alkohol VI sowie der α , β -unges. Keto-aldehyd VIII¹⁶⁾ isoliert werden konnten. Die Verbindung VI wurde in üblicher Weise in das Benzoylderivat VII übergeführt und dieses schliesslich bei 320° pyrolysiert.

Die neutralen Pyrolyseprodukte, welche anhand des UV.-Absorptionsspektrums neben dem gesuchten β -Cyperon (IX) ein nicht vollständig konjugiertes Dienon – wohl α -Cyperon (X) – enthielten, wurden nun mit 50-proz. Schwefelsäure isomerisiert unter Bedingungen, welche für die Umwandlung $X \rightarrow IX$ typisch sind¹³⁾. Aus dem Reaktionsprodukt gelang es dann mühelos, ein einheitliches 2,4-Dinitrophenyl-hydrazon $C_{21}H_{26}O_4N_4$ zu bereiten, das anhand des Smp., des Misch-Smp., des UV.- und IR.-Absorptionsspektrums sowie des ausserordentlich charakteristischen hohen Drehungsvermögens $[\alpha]_D = +957^0$ (in Chloroform) als Derivat des β -Cyperons (IX) identifiziert wurde.

Aus diesen Versuchen ergibt sich eindeutig, dass α -Santonin der gleichen sterischen Reihe angehört wie die beiden Cyperone, der Keto-alkohol Carisson (XI) und die

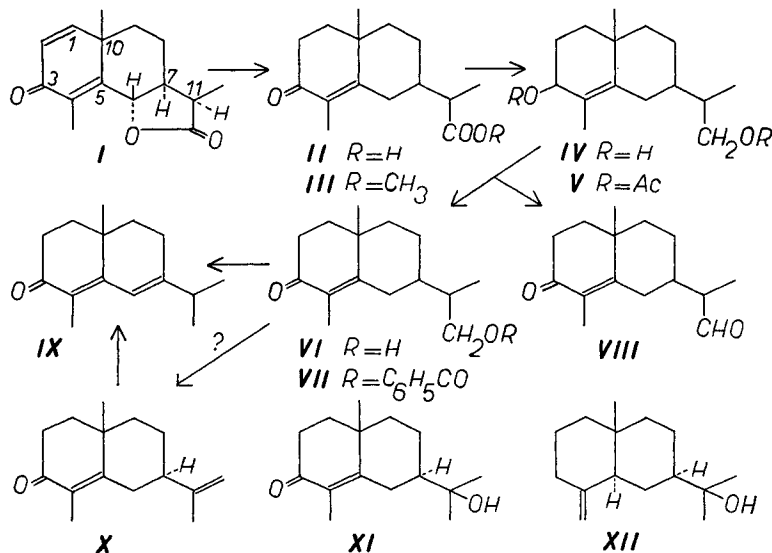
¹⁴⁾ Die Allylalkohol-Gruppierung der Verbindung IV gibt Anlass zur spontanen Wasserabspaltung, die bereits bei Destillation im Hochvakuum eintritt. Es wird dabei ein Produkt der Bruttoformel $C_{15}H_{24}O$ erhalten, welches im UV.-Absorptionsspektrum ein Maximum bei 240 m μ ($\log \epsilon = 4,06$) aufweist.

¹⁵⁾ Hergestellt in Anlehnung an die Vorschrift von J. Attenburrow, A. F. B. Cameron, J. H. Chapman, R. M. Evans, B. A. Hems, A. B. A. Jansen & T. Walker, J. chem. Soc. **1952**, 1094, wobei speziell beachtet wurde, dass bei der Trocknung die Temperatur nicht über 105° stieg.

¹⁶⁾ Im Zusammenhang mit dieser nicht *a priori* zu erwartenden Bildung des α , β -unges. Keto-aldehyds VIII sei darauf hingewiesen, dass in gewissen Fällen auch gesättigte, nicht behinderte primäre und sekundäre alicyclische Alkohole mittels Mangandioxyd in präparativ ergiebiger Ausbeute zu den entsprechenden Carbonylverbindungen dehydriert werden können. So z. B. lässt sich nach unveröffentlichten Versuchen von R. Viterbo & K. Schaffner die äquatoriale 3β -Hydroxy-Gruppe des α -Amyrins in über 60-proz. Ausbeute zur Keto-Gruppe dehydrieren. Besonders interessant ist der Fall des symmetrischen Diols α -Onocerin¹⁷⁾, welches ebenfalls in 60-proz. Ausbeute das entsprechende asymmetrische Mono-hydroxyketon α -Onoceradienonol liefert. Die letzte Verbindung war bisher aus dem α -Onocerin nur über 4 Zwischenstufen erhältlich¹⁷⁾.

¹⁷⁾ D. H. R. Barton & K. H. Overton, J. chem. Soc. **1955**, 2639.

isomeren, ungesättigten Alkohole α - und β -Eudesmol (vgl. Formel XII des β -Eudesmols)¹¹⁾¹²⁾¹³⁾. Ferner folgt daraus, dass das C-Atom 10 des α -Santonins L-Konfiguration¹⁸⁾ besitzt im Einklang mit der für diesen Naturstoff abgeleiteten Raumformel I.



Professor *R. B. Woodward*, Harvard University, Cambridge, Mass., danken wir auch an dieser Stelle bestens für die freundliche Überlassung von α -Santonin und die Mitteilung verschiedener unveröffentlichter Versuche.

Der *Rockefeller Foundation* in New York und der *CIBA Aktiengesellschaft* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit. Der eine von uns (*D. A.*) hatte während der Ausführung dieser Untersuchung ein Stipendium des *Schweiz. Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung*.

Experimenteller Teil¹⁹⁾.

*Reduktion des α -Santonins (I) mit Lithium in flüssigem Ammoniak*²⁰⁾. In einem mit Stickstoff gespülten Dreihals-Kolben von 1 l wurden 500 cm³ gut getrocknetes Ammoniak kondensiert und bei -50 bis -45° rasch mit 1,5 g blankem Lithium versetzt. Anschließend wurde unter kräftigem Durchmischen eine Lösung von 5 g α -Santonin (I) in 50 cm³ abs. Tetrahydro-furan innert 15 Min. zugegeben und das Reaktionsgemisch 3 Std. bei -40° und anschließend über Nacht bei -70° belassen. Danach wurde das Gemisch auf Zimmertemperatur erwärmt, auf Eis gegossen, vorsichtig mit 1,0-n. Schwefelsäure versetzt und in Äther aufgenommen. Mit verd. Natronlauge liessen sich aus der ätherischen Lösung

¹⁸⁾ *R. S. Cahn & C. K. Ingold*, J. chem. Soc. **1951**, 612.

¹⁹⁾ Die Smp. sind korrigiert und wurden in einer im Hochvakuum evakuierten Kapillare bestimmt. Die spez. Drehungen wurden in Chloroform in einem Rohr von 1 dm Länge gemessen. Die UV.-Absorptionsspektren wurden in alkoholischer Lösung aufgenommen.

²⁰⁾ Mitbearbeitet von Dr. *B. Riniker* und *A. Hitz*, Diplomarbeit ETH., W.S. 1954/55.

4,25 g saure Produkte isolieren, die mit Diazomethan verestert wurden. Anschliessend chromatographierte man das Estergemisch durch eine Säule aus 150 g Aluminiumoxyd (Akt. II), wobei mit 400 cm³ Petroläther-Benzol-(1:1)-Gemisch insgesamt 2,85 g eines farblosen Öles eluiert werden konnten. Zur Analyse gelangte eine im Hochvakuum bei 135–140° (0,1 mm, Badtemperatur) siedende Probe; $[\alpha]_D = +90^\circ$ ($c = 1,04$). UV.-Absorptionsmaximum bei 250 m μ , $\log \epsilon = 4,07$. IR.-Absorptionsspektrum Banden bei 1736, 1668 und 1615 cm⁻¹.

C₁₆H₂₄O₃ Ber. C 72,69 H 9,15% Gef. C 72,61 H 9,18%

Es liegt die Verbindung III vor, deren 2,4-Dinitrophenyl-hydrason aus Methylenchlorid-Methanol in Nadeln vom Smp. 194–195° kristallisiert. UV.-Absorptionsmaximum bei 390–392 m μ , $\log \epsilon = 4,44$.

C₂₂H₂₈O₆N₄ Ber. C 59,44 H 6,35% Gef. C 59,37 H 6,34%

α, β -unges. Keto-säure II²⁰). Durch 2 Std. Verseifung von 250 mg der Verbindung III mit 30 cm³ 5-proz. methylalkoholischer Kalilauge wurde die freie Säure II erhalten, welche aus Aceton-Hexan Kristalle vom Smp. 123–124°, $[\alpha]_D = +11,4^\circ$ ($c = 0,945$) ergab. UV.-Absorptionsmaximum bei 250 m μ , $\log \epsilon = 4,20$.

C₁₅H₂₂O₃ Ber. C 71,97 H 8,86% Gef. C 71,90 H 8,85%

2,4-Dinitrophenyl-hydrason: Aus Methylenchlorid-Methanol Kristalle vom Smp. 212–213°.

C₂₁H₂₆O₆N₄ Ber. C 58,59 H 6,09% Gef. C 58,48 H 6,08%

Durch Veresterung der Säure II mit Diazomethan wurde der α, β -unges. Keto-ester III erhalten.

Reduktion des α, β -unges. Keto-esters III mit Lithiumaluminiumhydrid. 3,7 g Substanz III wurden in 50 cm³ abs. Dioxan gelöst und die Lösung zu einer Suspension von 3 g Lithiumaluminiumhydrid in 250 cm³ abs. Äther gegeben. Das Reaktionsgemisch erwärmte man dann 4 Std. unter Rückfluss, versetzte anschliessend mit 20 cm³ Essigester und 200 cm³ einer gesättigten Seignette-Salz-Lösung und arbeitete in üblicher Weise auf; erhalten 3,56 g IV. Das rohe Diol IV wurde nun mit Acetanhydrid-Pyridin bei Zimmertemperatur ins Diacetat V übergeführt, welches zur Analyse bei 125–130° (Badtemperatur, 0,03 mm) destilliert wurde, $[\alpha]_D = +30^\circ$ ($c = 0,86$).

C₁₉H₃₀O₄ Ber. C 70,77 H 9,38% Gef. C 70,17 H 9,68%

Beim Versuch, das Diol IV durch Destillation im Hochvakuum zu reinigen, wurde ein zweifach ungesättigtes Wasserabspaltungsprodukt, UV.-Absorptionsmaximum bei 240 m μ , $\log \epsilon = 4,06$, braune Farbreaktion mit Tetranitromethan, erhalten.

C₁₅H₂₄O Ber. C 81,76 H 10,98% Gef. C 81,17 H 10,75%

Oxydation des Diols IV mit Mangandioxyd. 1,4 g Substanz IV, gelöst in 150 cm³ Chloroform, wurden bei 20° unter gutem Durchmischen mit einem Vibromischer 20 Std. mit 15 g Mangandioxyd behandelt; anschliessend wurde die Lösung abfiltriert, im Vakuum eingedampft und der Rückstand an einer Säule aus 42 g Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert. Mit 180 cm³ Petroläther-Benzol-(1:1)-Gemisch wurden 680 mg eines farblosen Öls eluiert, welches im UV. ein Absorptionsmaximum bei 248 m μ , $\log \epsilon = 3,90$ zeigte. Dieses Präparat lieferte ein 2,4-Dinitrophenyl-hydrason vom Smp. 203–204°.

C₂₇H₃₀O₈N₈ Ber. C 54,53 H 5,09% Gef. C 54,58 H 5,18%

Es liegt das Bis-2,4-dinitrophenyl-hydrason des α, β -unges. Keto-aldehyds VIII vor.

Die Benzol-Äther-(1:1)-Elate des obigen Chromatogramms lieferten 377 mg eines bei 145° (Badtemperatur, 0,02 mm) siedenden Öles; UV.-Absorptionsmaximum bei 250 m μ , $\log \epsilon = 4,13$. IR.-Absorptionsspektrum Banden bei 3420, 1655 und 1612 cm⁻¹ (Chloroform-Lösung).

Es liegt der α, β -unges. Keto-alkohol VI vor, dessen 2,4-Dinitro-phenylhydrason bei 170° schmilzt.

C₂₁H₂₈O₅N₄ Ber. C 60,56 H 6,78% Gef. C 60,45 H 6,73%

Benzoat VII. 1,95 g Substanz VI wurden in 10 cm³ Benzol und 10 cm³ Pyridin gelöst und die Lösung nach Zugabe von 5 g Benzoylchlorid 20 Std. bei Zimmertemperatur belassen. Nach der üblichen Aufarbeitung resultierten 3,19 g Rohprodukt, welches in Petroläther-Benzol (1:1) gelöst und durch eine Säule aus 130 g Aluminiumoxyd filtriert wurde. Das Filtrat — 1,238 g — lieferte ein bei 190—191° schmelzendes 2,4-Dinitrophenylhydrazon; $[\alpha]_D = +306^{\circ}$ ($c = 0,121$).

$C_{28}H_{32}O_6N_4$ Ber. C 64,60 H 6,20% Gef. C 64,67 H 6,26%

Es liegt das Derivat des Benzoats VII vor.

Überführung des Benzoats VII in das 2,4-Dinitrophenylhydrazon des β -Cyperons (IX). 378 mg Substanz VII wurden 1 Std. auf 320° erhitzt, das Pyrolyseprodukt in Benzol gelöst und durch eine Säule aus 10 g Aluminiumoxyd (Akt. II) filtriert. Nach Abdampfen des Lösungsmittels behandelte man den Rückstand (170 mg) mit 5 cm³ 50-proz. Schwefelsäure 5 Std. bei 20° und arbeitete danach in üblicher Weise auf. Nach der Destillation resultierte eine zwischen 100—110° (Badtemperatur, 0,04 mm) siedende Fraktion — 20 mg —, aus welcher das 2,4-Dinitrophenylhydrazon-Derivat bereitet wurde. Zur Reinigung wurde dieses über eine Säule aus 1 g Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert und die Petroläther-Benzol-(3:1)-Eluate zweimal aus Methylenchlorid-Methanol umkristallisiert. Smp. 228—229°; $[\alpha]_D = +957^{\circ}$ ($c = 0,00522$; 1,045 mg Subst./20 cm³). UV.-Absorptionsmaximum bei 415 m μ , $\log \epsilon = 4,59$.

$C_{21}H_{26}O_4N_4$ Ber. C 63,30 H 6,58 N 14,06%
Gef. „ 63,29 „ 6,64 „ 14,26%

Für das Derivat des authentischen β -Cyperons²¹⁾ fanden wir die folgenden Konstanten: Smp. 229°; $[\alpha]_D = +967^{\circ}$ ($c = 0,00517$; 1,034 mg Subst./20 cm³).

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung W. Manser) ausgeführt. Die IR.-Absorptionsspektren wurden von Fräulein E. Aeberli aufgenommen.

SUMMARY.

The absolute configuration of α -santonin (I) has been confirmed by conversion into β -cyperone IX.

Organ.-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

²¹⁾ Für die Überlassung des β -Cyperons und seines 2,4-Dinitrophenylhydrazons, welche in Anlehnung an die Literaturangaben bereitet wurden, vgl. ¹³⁾, möchten wir auch an dieser Stelle Dr. J. Kalvoda bestens danken.