

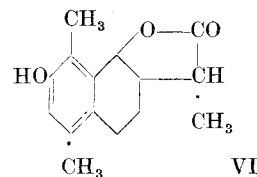
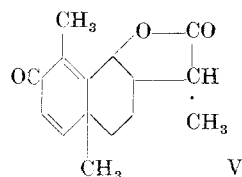
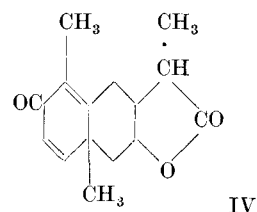
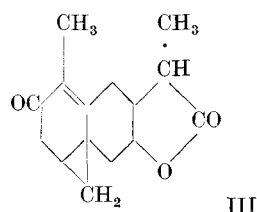
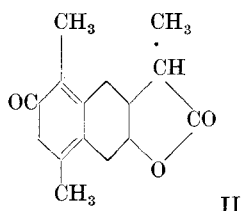
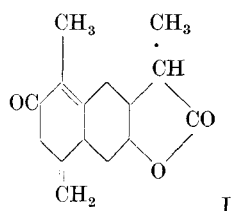
# Höhere Terpenverbindungen XLI<sup>1)</sup>.

## Die Konstitution des Santonins

von L. Ruzicka und E. Eichenberger.

(4. IX. 30.)

Gegenüber den älteren Santoninformeln, unter denen die von *Francesconi* und *Cusmano*<sup>2)</sup> (I) den Eigenschaften des Santonins noch am besten gerecht wurde, brachten kürzlich *G. R. Clemons*, *R. D. Haworth* und *E. Walton* ein neues Moment zur Diskussion, das zunächst in der Formel IV seinen Ausdruck fand<sup>3)</sup> und nach neuesten Resultaten in V abgeändert wurde<sup>4)</sup>. Da aber auch nach der Aufstellung der Formel IV in der Literatur immer noch von verschiedener Seite<sup>5)</sup> an der alten Formel von *Cannizzaro*<sup>6)</sup> (Formel II) festgehalten wird, so erscheint es zunächst nötig, auf die wesentlichen Unterschiede dieser Formeln und deren experimentelle Grundlagen kurz einzugehen, wobei auch noch ein anderer Typus von Santoninformeln, vertreten durch die von *Angeli* und *Marino*<sup>7)</sup> (Formel III), mitberücksichtigt werden soll.



<sup>1)</sup> Vgl. XL. Mitt. in A. **476**, 70 (1929).

<sup>2)</sup> G. **38**, II. 109 (1908).

<sup>5)</sup> *Wedekind, Goost und Jäckh*, B. **63**, 50 (1930), sowie *H. Bergs*, B. **63**, 1285 (1930).

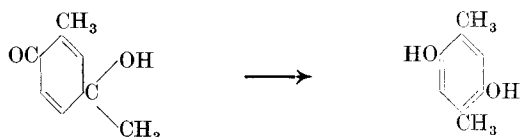
<sup>6)</sup> G. **23**, I. 286 (1893).

<sup>7)</sup> *Atti Accad. Lincei* [5], **16**, I. 157 (1907).

<sup>3)</sup> Soc. **1929**, 2368.

<sup>4)</sup> Soc. **1930**, 1110.

Die Stellung der Lactongruppe nach Formel V ist einwandfrei bewiesen, da es *Clemo*, *Haworth* und *Walton*<sup>1)</sup> gelang, das Desmotropo-santonin, das von *Andreocci*<sup>2)</sup> aus Santonin durch Einwirkung von Mineralsäuren hergestellt war, auf synthetischem Wege zu gewinnen und so die Formel VI für Desmotropo-santonin sicherzustellen<sup>3)</sup>. *Clemo*, *Haworth* und *Walton* erklären sich die Bildung des Desmotropo-santonins durch Wanderung der im Santonin an der Kondensationsstelle der beiden Sechsringe gebundenen Methylgruppe und stellen diese Reaktion in Parallele mit der von *Bamberger* und *Brady*<sup>4)</sup> beobachteten Umlagerung:



Es fragt sich nun, wie weit die Formulierung des ungesättigten Ringes nach IV und V den Vorzug verdient vor der in den älteren Formeln. Dabei sind besonders zwei noch nicht völlig aufgeklärte Punkte zu beachten: 1. die Zahl und die Lage der Doppelbindungen, sowie 2. der Bindungsort der einen Methylgruppe. Bezüglich des ersten Fragenkomplexes ist hervorzuheben, dass die Formel II ausserordentlich unwahrscheinlich ist, da sie nichts anderes vorstellt als die Ketoform eines Phenols (des Desmotropo-santonins). Es ist nun aber nicht einzusehen, warum gerade an diesem Beispiel die Möglichkeit eines gesonderten Bestehens der Keto- und Enolform eines Phenols, wie es sonst noch nie beobachtet wurde, gegeben sein soll. Daher scheint uns auch die Formulierung des ungesättigten Ringes nach I der Wirklichkeit wesentlich näher zu kommen, da hier dem Übergang in die Enolform eine Wanderung der einen Doppelbindung vorausgehen müsste. Gegen die Formel III würde die leichte katalytische Hydrierbarkeit des Santonins zum Tetrahydroderivat sprechen, obwohl zuzugeben ist, dass wir über das Verhalten von Dreiringen des Typus der Formel III bei der katalytischen Hydrierung ganz im ungewissen sind. Auch der Versuch von *G. Banchi*<sup>5)</sup>, durch Bestimmung der Dispersion des Santonins und einiger seiner Derivate eine Entscheidung zu treffen zwischen den Formeln mit zwei Doppelbindungen und denen mit nur einer Doppelbindung und einem labilen Ring hat keine Klarheit in das Gebiet gebracht. Ebenso wenig bringen uns die experimentellen Beiträge von *Clemo*, *Haworth* und *Walton* hier weiter, da von denselben nur einen

<sup>1)</sup> Soc. 1930, 1110.

<sup>2)</sup> G. 23, 469 (1893); B. 31, 3131 (1898).

<sup>3)</sup> *H. Bergs*, l. c., vertritt auch die Bindung des Lactonsauerstoffs an der  $\alpha$ -Stellung des hydrierten Naphthalinringes wegen der Analogie im chemischen Verhalten der Hypo-santoninsäure und gewisser Tetrahydro-naphthalinderivate.

<sup>4)</sup> B. 33, 3642 (1901).

<sup>5)</sup> G. 58, 77 (1928).

Benzolring enthaltende Abkömmlinge des Santonins synthetisiert wurden. Auch der obengenannte Punkt 2 erscheint keineswegs geklärt, da man bisher noch keine Derivate des Santonins kennt, bei denen mit Sicherheit nachgewiesen wäre, wo die strittige Methylgruppe gebunden ist. Es ist bei keinem Santoninderivat die Abwesenheit der einen Methylgruppe in der  $\alpha$ -Stellung des Hydronaphtalinringes nachgewiesen<sup>1)</sup>. Wir haben daher versucht, durch eine geeignete Dehydrierungsoperation Auskunft über den Bindungsort dieser Methylgruppe zu erhalten.

Zunächst wurde versucht, durch Behandlung von Tetrahydro-santonin mit Natrium in absoluter alkoholischer Lösung den Lactonring zu einer Glykolgruppe zu reduzieren, wobei gleichzeitig die Ketogruppe mitydriert werden sollte<sup>2)</sup>. Die verschiedenen Versuche, aus dem Hydrierungsprodukt das Wasser, sei es auf direktem oder indirektem Wege, vollständig abzuspalten, sind gescheitert, da sich als Zwischenprodukt ein Körper mit indifferentem Sauerstoff, wohl einen Tetrahydro-furanring enthaltend, bildete. Wäre die Entfernung des Sauerstoffs restlos gelungen, so hätte man bei der Dehydrierung des Kohlenwasserstoffs mit dem Kohlenstoffgerüst I—II 1,4-Dimethyl-6-isopropyl-naphtalin erhalten müssen, beim Vorliegen eines Kohlenstoffgerüsts nach den Formen IV und V dagegen Eudalin (4-Methyl-6-isopropyl-naphtalin).

Wir haben daher einen anderen Weg eingeschlagen, unter Verzicht auf die Erhaltung aller Lacton-kohlenstoffatome im Dehydrierungsprodukt. Zu diesem Zwecke wurde durch energische katalytische Hydrierung das Hexahydro-santonin hergestellt und dieses mit Selen nach der *Diels'schen* Methode dehydriert. Wir erhielten dabei glatt das 1-Methyl-7-äthyl-naphtalin, dessen Pikrat und Styphnat identisch waren mit den Derivaten des von *Harvey, Heilbron* und *Wilkinson*<sup>3)</sup> synthetisch gewonnenen Kohlenwasserstoffs. Danach ist ein Kohlenstoffgerüst nach Formel I oder II vollständig ausgeschlossen, während die Formel V eine weitere wichtige Stütze erhalten hat. Aus einem Körper nach Formel I oder II hätte sich bei der Dehydrierung das 1,4-Dimethyl-6-äthyl-naphtalin bilden müssen. Es wurde noch zur Erhöhung der Sicherheit unseres Befundes dieser Kohlenwasserstoff synthetisch hergestellt, und er erwies sich deutlich verschieden vom Dehydrierungsprodukt des Hexahydro-santonins.

Wir haben bei der Diskussion der Dehydrierungsergebnisse die Formel III weggelassen, da sich dieselbe nach dieser Methodik nicht in zuverlässiger Weise prüfen lässt. Denn je nach der Richtung der Öffnung des labilen Ringes hätte im Dehydrierungsprodukt die eine Methylgruppe erhalten oder abgespalten sein können. Die Formeln I—III und analoge können jedoch wohl endgültig ausgeschlossen werden, wenn man den systematischen Abbau des Santonins von *Angeli* und *Marino*<sup>4)</sup> berücksichtigt, der auch für die Lage der Doppelbindungen ge-

<sup>1)</sup> Auch *Bergs* hat eine analoge Bemerkung gemacht.

<sup>2)</sup> Diese Versuche wurden gemeinsam mit *J. A. van Melsen* in Utrecht unternommen noch vor der Publikation der Formeln IV und V.

<sup>3)</sup> Soc. 1930, 423. Wir sind Herrn Prof. *Heilbron* zu grossem Danke verpflichtet für die Überlassung seiner Präparate für Vergleichszwecke.

<sup>4)</sup> Mem. Accad. Lincei [5] 6, 385 (1907); [5] 33, II. 10 (1924); B. 46, 2233 (1913).



während man die Bildung eines analogen Körpers mit der von den italienischen Forschern vermuteten Formel  $C_{15}H_{20}O_7$  aus keiner irgendwie in Betracht kommenden Santoninformel ableiten könnte. Die Zusammensetzungen der Di-phenylhydrazone nach beiden Formeln unterscheiden sich übrigens so wenig voneinander, dass sich auf Grund der angegebenen Analysenwerte<sup>1)</sup> keine Entscheidung zwischen denselben treffen liesse.

|                                                          | C     | H    | N       |
|----------------------------------------------------------|-------|------|---------|
| $C_{27}H_{32}O_5N_4$ (abgeleitet von $C_{15}H_{20}O_7$ ) | 65,82 | 6,54 | 11,38 % |
| $C_{27}H_{30}O_5N_4$ (abgeleitet von $C_{15}H_{18}O_7$ ) | 66,09 | 6,16 | 11,42 % |
| Gef. von <i>Angeli</i> und <i>Marino</i>                 | 65,95 | 6,85 | 11,45 % |
| Gef. von <i>Bargellini</i> und <i>Gialdini</i>           | 65,95 | 6,43 | 11,06 % |

Man kann also somit für die Keto-dicarbonsäure die wasserstoffärmere Formel annehmen, von der sich übrigens auch die weiteren Abbauprodukte zwanglos ableiten lassen. Dass die Verbindung  $C_{15}H_{18}O_7$  eine  $\alpha$ -Ketosäure ist, folgt aus der Abspaltung von Kohlendioxyd beim Behandeln derselben mit Bleiperoxyd. Bei der weiteren energischeren Oxydation mit Permanganat in alkalischer Lösung oder aber noch besser mit Salpetersäure liefert die Keto-dicarbonsäure neben Oxalsäure eine krystallisierte Tetracarbonsäure  $C_{11}H_{16}O_8$ , der im obigen Zusammenhange die Formel VIII zukommt. Beim Erhitzen der letzteren bildet sich unter Wasser- und Kohlendioxydabspaltung das gleichfalls gut krystallisierte saure Anhydrid  $C_{10}H_{14}O_5$ , das beim Auflösen in Lauge die Tricarbonsäure  $C_{10}H_{16}O_6$  liefert, die die Formel IX besitzen muss. Mit der Formel VIII der Tetracarbonsäure steht auch im Einklang, dass bei deren Oxydation mit Chromsäure Bernsteinsäure gebildet wird.

Da sich alle diese Abbauprodukte nur aus der Formel V für Santonin ableiten lassen und dieselbe auch mit allen anderen Umsetzungen dieses Körpers im Einklang steht, so scheint uns die Formel V mit einer an Sicherheit grenzenden Wahrscheinlichkeit die Konstitution des Santonins wiederzugeben<sup>2)</sup>.

Diesem Resultat kommt eine über den Einzelfall hinausgehende Bedeutung zu. Wir hatten schon seinerzeit darauf hingewiesen<sup>3)</sup>, dass das Santonin, unter Berücksichtigung eines Kohlenstoffgerüsts nach den Formeln I oder II, zu den Sesquiterpenverbindungen einzureihen

<sup>1)</sup> Mit Ausnahme des H-Wertes von *Angeli* und *Marino*. Den ganzen Analysenwerten kann aber schon deshalb nicht der äusserste Grad von Genauigkeit zukommen, da sich das Di-phenylhydrazon nicht umkrystallisieren liess, sondern nur durch Umfällung gereinigt werden konnte.

<sup>2)</sup> Zur völligen Sicherstellung haben wir mit einer Synthese der Säure IX begonnen und werden darüber später berichten.

<sup>3)</sup> *Helv.* 5, 355 (1922). Vgl. auch *Ruzicka*, Über Konstitution und Zusammenhänge in der Sesquiterpenreihe, Berlin, 1928, S. 50.

ist, da dieses Kohlenstoffgerüst in drei Isoprengerüste zerlegt werden kann. Während sich alle anderen Sesquiterpene mit bekanntem Kohlenstoffgerüst von einer regelmässig gebauten Drei-isoprenkette ableiten lassen, würde das Santonin vom Typus I oder II durch eine unregelmässige Zusammenlagerung von Isoprengerüsten entstanden sein. Die Formel V des Santonins stimmt dagegen im Kohlenstoffgerüst mit der Eudesmolgruppe der Sesquiterpene überein, wodurch das Santonin seine Ausnahmestellung unter den Sesquiterpenen verliert.

## Experimenteller Teil.

### *Hexahydro-santonin.*

10 g aus reinstem Alkohol frisch umkrystallisiertes Santonin wurden in etwa 50 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und in Gegenwart von 0,15 g Platin-oxyd mit Wasserstoff geschüttelt. Nach einer Stunde war die für 3 Mol berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Als bei einem anderen Versuch 20 g Santonin mit der gleichen Menge des Katalysators reduziert wurden, blieb die Hydrierung nach Aufnahme von etwa 4,5 Atomen Wasserstoff stehen und ging erst bis ans Ende, als man noch 0,1 g Platinoxid zusetzte. Es wurde dann vom Platin abfiltriert, mit dem dreifachen Volumen Wasser versetzt und unter gutem Rühren mit krystallisierter Soda neutralisiert. Das dabei abgeschiedene Produkt wurde abgetrennt, wonach man den Rest aus der Lösung durch Schütteln mit Äther isolierte. Das zuerst abgetrennte Produkt wurde auch in Äther gelöst, die vereinigten ätherischen Lösungen wurden mit Soda-lösung und mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und dann auf ein kleines Volumen eingedampft. Dabei scheidet sich ein Teil des Hydrierungsproduktes krystallinisch ab. Beim vollständigen Eindampfen der Mutterlauge wird ein amorpher Rückstand erhalten, der bei längerem Stehen auch wieder teilweise krystallisiert. Die festen Anteile wurden verschiedene Male aus wenig Methylalkohol umkrystallisiert, wobei man schön ausgebildete Krystalle vom Smp. 210—211° (unkorr.) erhielt.

4,008 mg Subst. gaben 10,50 mg CO<sub>2</sub> und 3,42 mg H<sub>2</sub>O

|                                                |              |         |
|------------------------------------------------|--------------|---------|
| C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> O <sub>3</sub> | Ber. C 71,37 | H 9,55% |
|                                                | Gef. „ 71,43 | „ 9,55% |

Die Analyse bestätigt also, dass hier ein Hexahydro-santonin vorliegt. Die Substanz reagiert auch dementsprechend nicht mehr mit Semicarbazid.

### *Dehydrierung des Hexahydro-santonins.*

Sowohl das krystallisierte wie auch das amorphe Hydrierungsprodukt liefern beim Dehydrieren das gleiche Ergebnis. Die Produkte wurden mit der gleichen Gewichtsmenge Selen nach *Diels* 30 Stunden auf 240—320° erhitzt. Die beim Destillieren des Dehydrierungs-

produktes übergehende Flüssigkeit wurde durch nochmalige Destillation über Natrium gereinigt, wonach man eine bei etwa 110—150° (12 mm) siedende Hauptfraktion erhielt. Dieselbe lieferte in reichlicher Menge ein Pikrat, das nach Umkrystallisieren aus Alkohol bei 94° (nicht korr.) schmolz. Die Mischprobe mit dem unter den gleichen Bedingungen bei derselben Temperatur schmelzenden 1-Methyl-7-äthyl-naphtalin-pikrat (Originalpräparat *Heilbron*<sup>1)</sup>) zeigt keine Depression.

4,567 mg Subst. gaben 9,54 mg CO<sub>2</sub> und 1,77 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>O<sub>7</sub>N<sub>3</sub> Ber. C 57,12 H 4,29%

Gef. „ 56,97 „ 4,34%

Das Styphnat schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol bei 126°.

4,160 mg Subst. gaben 8,415 mg CO<sub>2</sub> und 1,63 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>O<sub>8</sub>N<sub>3</sub> Ber. C 54,92 H 4,13 %

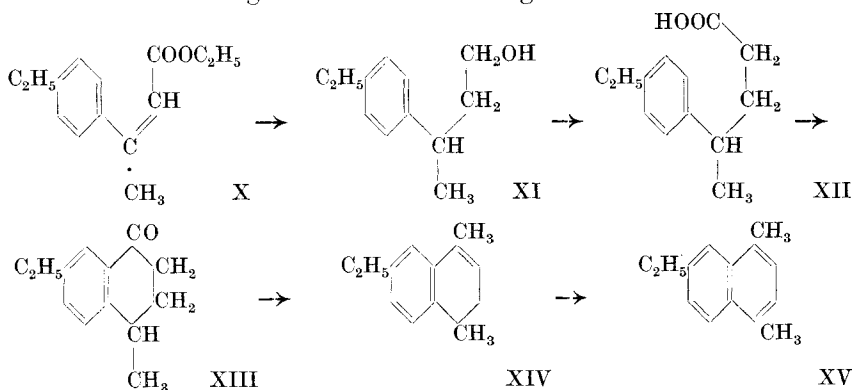
Gef. „ 55,17 „ 4,38 %

Zum Vergleich wurde aus dem uns von Prof. *Heilbron* in freundlicher Weise überlassenen 1-Methyl-7-äthyl-naphtalin das Styphnat hergestellt, das bei der gleichen Temperatur schmolz. Die Mischprobe beider Präparate zeigte keine Depression.

### Synthese des 1,4-Dimethyl-6-äthyl-naphtalins

(bearbeitet von H. Ramondt und A. Wick).

Das benötigte schon bekannte p-Äthyl-acetophenon<sup>2)</sup> wurde nach dem von *Noller* und *Adams*<sup>3)</sup> angegebenen Verfahren durch Einwirkung von Essigsäure-anhydrid und Aluminiumchlorid auf die Schwefelkohlenstofflösung von Äthyl-benzol hergestellt. Der weitere Gang der Synthese ist durch folgende Formelreihe angedeutet:



Dieser Arbeitsgang ist in der Hauptsache der Synthese des Eudalins<sup>4)</sup> nachgebildet und es sei daher auf die dort gegebenen genauen Vor-

<sup>1)</sup> *Harvey, Heilbron und Wilkinson* (l. c.) geben einen Schmelzpunkt von 97° an.

<sup>2)</sup> *Klages und Lickroth*, B. **32**, 1558 (1899).

<sup>3)</sup> *Am. Soc.* **46**, 1889 (1924).

<sup>4)</sup> *Ruzicka und Stoll*, *Helv.* **5**, 923 (1922).

schriften hingewiesen. Hier möchten wir nur die wichtigsten Angaben machen und auf eine kleine Abweichung von den erwähnten Vorschriften hinweisen. Die oben formulierten Verbindungen und die weiteren Zwischenprodukte sind, mit Ausnahme des Ausgangs- und Endprodukts<sup>1)</sup>, bisher in der Literatur noch nicht beschrieben.

Bei der Umsetzung des p-Äthyl-acetophenons mit Bromessigester und Zink in Benzollösung wird ein Gemisch des Oxyesters und des ungesättigten Esters (X) erhalten. Zur vollständigen Wasserabspaltung wurde das Gemisch nacheinander mit Phosphortribromid und dann mit Dimethylanilin behandelt, wonach man den reinen p-Äthyl- $\beta$ -methyl-zimmtsäure-ester (X) erhält, Sdp. ungefähr 160° (12 mm). Die *Bouveault'sche* Reduktion des letzteren lieferte den  $\gamma$ -(p-Äthyl-phenyl)-butylalkohol (XI), Sdp. ungefähr 140° (12 mm). Dessen Bromid sott bei 128° (12 mm). Das daraus erhaltene Nitril wurde nicht isoliert, sondern direkt verseift. Die  $\gamma$ -(p-Äthyl-phenyl)-buttersäure (XII) siedet bei 175—180° (12 mm) als dickes Öl. Das Säurechlorid besitzt den Sdp. 110—115° (0,5 mm) und lieferte mit Aluminiumchlorid das 1-Methyl-6-äthyl-4-keto-1, 2, 3, 4-tetrahydro-naphtalin (XIII), das bei etwa 130—135° (0,7 mm) siedet. Nach der Umsetzung mit Methyl-magnesiumjodid und Destillation des Reaktionsprodukts wird direkt das 1,4-Dimethyl-6-äthyl-1,2-dihydro-naphtalin erhalten (XIV). Zur Dehydrierung wurde statt Schwefel Selen genommen. Es wurde dazu der Kohlenwasserstoff mit der gleichen Gewichtsmenge Selen 24 Stunden bei einer Badtemperatur von 280—300° am Rückfluss gekocht. Das Dehydrierungsprodukt wurde durch Destillieren über Natrium gereinigt. Das erhaltene 1,4-Dimethyl-6-äthyl-naphtalin (XV) sott bei etwa 115° (0,5 mm). Das daraus hergestellte Pikrat schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus Methylalkohol bei 85°.

3,986 mg Subst. gaben 8,48 mg CO<sub>2</sub> und 1,70 mg H<sub>2</sub>O

|                                                  |              |          |
|--------------------------------------------------|--------------|----------|
| C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> O.N <sub>3</sub> | Ber. C 58,09 | H 4,64%  |
|                                                  | Gef. „ 58,02 | .. 4,77% |

Das Styphnat zeichnet sich durch eine besondere Unbeständigkeit aus. Beim Zusammengeben der Komponenten in molekularem Verhältnis und Verdunsten der Lösung scheidet sich neben dem Styphnat auch eine ziemliche Menge von Styphninsäure ab. Das rein gelbgefärbte Styphnat sintert bei 74° zu einem Skelett, wird bei 120° farblos und schmilzt bei etwa 175° (dem Schmelzpunkt der Styphninsäure).

Die Mikroanalysen wurden von Dr. *M. Furter* ausgeführt.

Zürich, Labor. für allgemeine und analytische Chemie  
der Eidg. Techn. Hochschule.

<sup>1)</sup> Das Dimethyl-äthyl-naphtalin war schon von *Gucci* und *Grassi-Cristaldi*, G. **22**, I. **43** (1892) erhalten worden beim Erhitzen von Santinsäure und Dihydro-santinsäure; es wurden aber keine krystallisierten Derivate hergestellt.