

einander umlagern¹⁵⁾, stehengelassen und der Verlauf der optischen Drehung gemessen. $c = 0,5$ in 0,1-n. methanolischer Kalilauge, $l = 2$ dm. α_D^{20} zur Zeit T_0 : $+1,30^\circ$; nach 23 Std.: $+1,29^\circ$. Es ist also keine Umlagerung eingetreten.

Die Elementaranalysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Dr. *W. Schöniger*) ausgeführt und die Spektren in unserer spektralanalytischen Abteilung (Leitung Dr. *H. G. Leemann*) aufgenommen.

Zusammenfassung.

Es wird die Herstellung von 1-Alkyl-Derivaten von Lysergsäure- und Dihydro-lysergsäure-Verbindungen durch Einwirkung von Kaliumamid und Alkylhalogenid in flüssigem Ammoniak beschrieben.

Während in der Dihydro-lysergsäure-Reihe nur die 1-Stellung substituiert wird, reagiert in der Lysergsäure-Reihe teilweise auch noch die 8-Stellung.

Pharmazeutisch-chemisches Laboratorium *SANDOZ*, Basel.

¹⁵⁾ *A. Stoll* und Mitarb., *Helv.* **37**, 2039 (1954), Fig. 4.

180. Photochemische Reaktionen.

2. Mitteilung¹⁾.

Über gegenseitige Beziehungen und Umwandlungen bei Bestrahlungsprodukten des Santonins

von *D. Arigoni*, *H. Bosshard*, *H. Bruderer*, *G. Büchi*, *O. Jeger* und *L. J. Krebaum*.

(13. VI. 57.)

Die photochemischen Umwandlungen des Santonins (I) fanden bisher nur wenig Beachtung, obwohl eine Interpretation der zahlreichen, von der italienischen Schule beschriebenen Versuche²⁾ für das Verständnis photochemischer Reaktionen von Bedeutung sein könnte. Wir haben daher die Aufklärung der Bestrahlungsprodukte des Santonins in unser Arbeitsprogramm aufgenommen und berichten nachfolgend über die ersten Ergebnisse dieser Untersuchungen. Auch Professor *D. H. R. Barton* hat die Bearbeitung dieses Teilgebietes der Santoninchemie in Angriff genommen³⁾ und berichtet gleichzeitig über die erzielten Resultate.

¹⁾ 1. Mitt., *Helv.* **40**, 494 (1957). Diese Abhandlung ist gleichzeitig als 8. Mitt. in der Reihe „Light-catalyzed Organic Reactions“ zu betrachten. 7. Mitt., vgl. *J. Amer. chem. Soc.* **79**, im Druck.

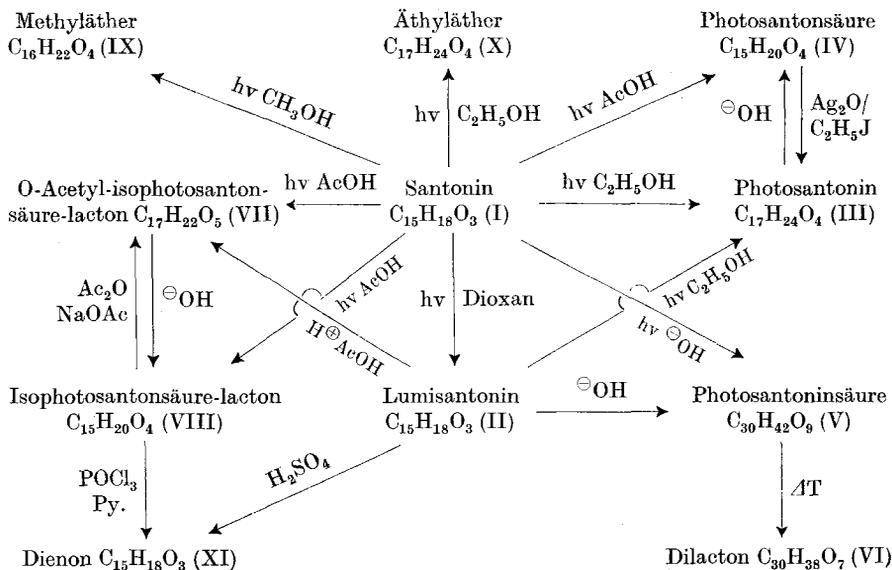
²⁾ Vgl. die zusammenfassende Darstellung von *J. Simonsen* & *D. H. R. Barton* in *The Terpenes*, Vol. III, p. 292, Cambridge University Press, 1952.

³⁾ *D. H. R. Barton*, *P. de Mayo* & *M. Shafiq*, *J. chem. Soc.* **1957**, 929.

Wir konnten feststellen, dass bei der Bestrahlung von I mit ultraviolettem Licht in Dioxan- bzw. alkoholischer Lösung ein bisher nicht beschriebenes, nachfolgend als Lumisantonin (II) bezeichnetes Isomer $C_{15}H_{18}O_3$ gebildet wird, welches eine bemerkenswerte Schlüsselstellung unter den vielen, bereits bekannten photochemischen Umwandlungsprodukten des Santonins einnimmt und mit grosser Wahrscheinlichkeit ein primäres Produkt der photochemischen Reaktion darstellt. Im Hinblick auf die umstrittene Existenz des Chromosantonins⁴⁾ ist der Befund von Interesse, dass das Lumisantonin (II) bei Bestrahlung von Santonin mit Sonnenlicht wohl in Lösung (Dioxan), jedoch nicht in festem Zustand entsteht.

Die nahen Beziehungen des Lumisantonins zu den bereits bekannten Bestrahlungsprodukten ergeben sich aus den folgenden Versuchen:

Reaktionsschema 1.



1. Nachbestrahlung des Lumisantonins in Äthanol mit Sonnenlicht führt zum Photosantonin $C_{17}H_{24}O_4$ (III), das im UV. lediglich eine Endabsorption bei $204\text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 3,83$, im IR.-Absorptionsspektrum Banden bei 1770 cm^{-1} und 1724 cm^{-1} aufweist (Fig. A, Kurve 1). Die Verbindung III stellt den Äthylester der Photosantoninsäure $C_{15}H_{18}O_4$ (IV) dar und wurde erstmals durch Bestrahlung einer alkoholischen Lösung von Santonin mit Sonnenlicht erhalten⁵⁾. Dass der Übergang II \rightarrow III lichtkatalysiert ist, ergibt sich aus der Feststellung, dass beim Erhitzen einer alkoholischen Lösung von II unter Lichtabschluss eine Reaktion ausbleibt.

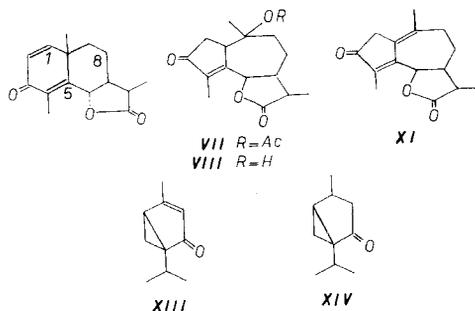
⁴⁾ Vgl. z. B. C. Montemartini, Gazz. chim. ital. **32**, 325 (1902).

⁵⁾ F. Sestini, Gazz. chim. ital. **6**, 357 (1876).

2. Erhitzen des Lumisantonins mit methanolischer Kalilauge liefert ein dimeres Produkt $C_{30}H_{42}O_9$, welches als die von *L. Francesconi & G. Maggi*⁶⁾ beschriebene Photosantoninsäure (V) identifiziert wurde (IR.-Absorptionsspektrum Fig. A, Kurve 2). Zur weiteren Stütze des Identitätsbeweises haben wir noch aus V durch Pyrolyse das bekannte Dilacton $C_{30}H_{38}O_7$ (VI)⁶⁾ bereitet. Photosantoninsäure ist bisher nur durch Bestrahlung einer wässrig alkalischen Lösung des Santonins mit Sonnenlicht zugänglich gewesen.

3. Wird Lumisantonin der Einwirkung von Schwefelsäure in Eisessiglösung unterworfen, so entsteht unter Anlagerung von Essigsäure eine Verbindung $C_{17}H_{22}O_5$ (VII), deren alkalische Hydrolyse zu einem Produkt $C_{15}H_{20}O_4$ (VIII) führt. Die Verbindungen VIII bzw. VII erwiesen sich mit dem bekannten Isophotosantonsäure-lacton⁷⁾ bzw. dessen O-Acetyl-Derivat⁷⁾⁸⁾ als identisch (IR.-Absorptionsspektrum, Fig. A, Kurve 3). Diese Verknüpfung ist von besonderem Interesse, da die Konstitution der Verbindung VIII, die bisher lediglich durch Bestrahlung einer essigsauren Lösung von Santonin mit Sonnenlicht⁷⁾⁸⁾ bzw. mit ultraviolettem Licht (vgl. ³⁾ sowie den experimentellen Teil dieser Arbeit) zugänglich war, in jüngster Zeit von *D.H.R. Barton, P. de Mayo & M. Shafiq*³⁾ aufgeklärt werden konnte¹⁰⁾.

Eine Verknüpfung des Lumisantonins (II) mit dem Isophotosantonsäure-lacton (VIII) gelang auch durch Behandlung von II mit konz. Schwefelsäure, wobei das von *Barton, de Mayo & Shafiq*³⁾ erstmals beschriebene, aus VIII durch Wasserabspaltung erhaltene Dienon XI resultierte¹¹⁾.



⁶⁾ *L. Francesconi & G. Maggi*, Gazz. chim. ital. **33**, 65 (1903).

⁷⁾ *L. Francesconi & L. Venditti*, Gazz. chim. ital. **32**, 281 (1902).

⁸⁾ *S. Cannizzaro & G. Fabbris*, Ber. deutsch. chem. Ges. **19**, 2260 (1886).

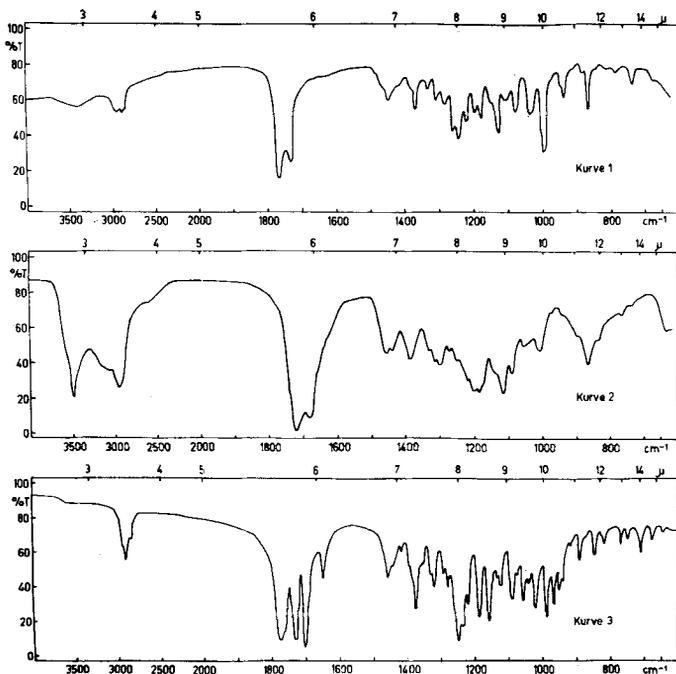
⁹⁾ *V. Villavecchia*, Ber. deutsch. chem. Ges. **18**, 2859 (1885).

¹⁰⁾ Die Isolierung des Lumisantonins und dessen Überführung in O-Acetyl-isophotosantonsäure-lacton ist lt. Privatmitteilung auch Professor *D. H. R. Barton* gelungen, welcher über die eigenen Resultate gleichzeitig im Juliheft der Proc. chem. Soc. berichtet.

¹¹⁾ Der Vergleich der beiden Präparate in Form ihrer 2,4-Dinitro-phenylhydrazone wurde freundlicherweise von Dr. *P. de Mayo* im Laboratorium von Prof. *Barton* ausgeführt, wofür wir auch an dieser Stelle bestens danken.

Ein gleiches Kohlenstoffgerüst wie das Verbindungspaar VII und VIII dürften auch zwei weitere Bestrahlungsprodukte des Santonins der Bruttoformel $C_{16}H_{22}O_4$ (IX) bzw. $C_{17}H_{24}O_4$ (X)⁷⁾ besitzen, die beim Arbeiten in methanolischer bzw. äthanolischer Lösung anfallen und an Hand der bisher gesammelten experimentellen Befunde als Methyl- bzw. Äthyl-äther von VIII zu betrachten sind.

Aus diesen Versuchen geht klar hervor, dass die photochemischen Umwandlungen des Santonins durch die Wahl des Lösungsmittels in ausschlaggebender Weise beeinflusst werden können¹²⁾. Ob das in Dioxanlösung entstehende Lumisantonin auch bei der Bestrahlung in anderen, stärker polaren Lösungsmitteln als Zwischenprodukt auftritt und erst nachträglich in einer dunklen Reaktion mit diesen umgesetzt wird, oder ob solche Lösungsmittel imstande sind, einen angeregten Zwischenzustand abzufangen, kann zurzeit nicht entschieden werden

Fig. A¹³⁾.

Kurve 1: Photosantonin (III).

Kurve 2: Photosantoninsäure (V).

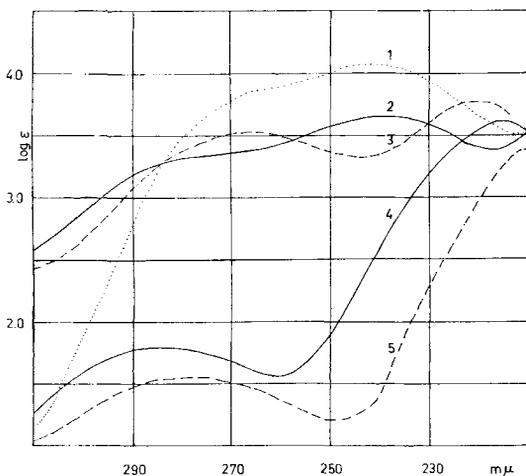
Kurve 3: O-Acetyl-isophotosantonsäure-lacton (VII).

¹²⁾ Vgl. dazu auch den Einfluss des Lösungsmittels auf den Verlauf der photochemischen Umwandlungen von gekreuzten Ring-A-Dienonen der Steroid-Reihe bei *H. Dutler, H. Bosshard & O. Jeger*, *Helv.* **40**, 494 (1957), sowie *D. H. R. Barton & W. C. Taylor*, *Proc. chem. Soc.* **1957**, 96. Nach unveröffentlichten Versuchen von *E. Utzinger & H. Dutler* (ETH.) darf man dem in *Helv.* **40**, 496 (1957) beschriebenen, pentacyclischen Keton **A 3** von Smp. 161–162° eine analoge Schlüsselstellung unter den photochemischen Umwandlungsprodukten des 1-Dehydro-O-acetyl-testosterons wie dem Lumisantonin zuordnen.

¹³⁾ Die Kurven 1–3 wurden in KBr-Pille aufgenommen.

Wir besprechen jetzt einige Umsetzungen des Lumisantonins, die einen Einblick in die Struktur dieser Verbindung gestatten.

Im UV.-Absorptionsspektrum weist das Lumisantonin eine breite Bande mit einem Maximum bei $238\text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 3,7$ auf (Fig. B, Kurve 2). Im IR.-Absorptionsspektrum (Fig. C, Kurve 1) findet man im $6\text{-}\mu$ -Gebiet Banden bei 1772 cm^{-1} (γ -Lacton) sowie 1708 und 1580 cm^{-1} (Dublett einer α, β -unges. Ketogruppe)¹⁴. Das Lumisantonin (II) nimmt bei der Hydrierung mit Palladium-Kohle- oder Platindioxyd-Katalysator in alkoholischer Lösung ein Mol Wasserstoff auf, unter Ausbildung eines gegen Tetranitromethan gesättigten, einheitlichen Dihydro-lumisantonins (XII). Dadurch unterscheidet es sich in augenfälliger Weise vom Santonin, das bekanntlich unter gleichen Bedingungen der katalytischen Hydrierung diastereomere Tetrahydro-Derivate liefert¹⁵. Das UV.-Absorptionsspektrum des Dihydro-lumisantonins weist ein schwaches Maximum bei $215\text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 3,64$ (Fig. B, Kurve 4) auf. Von Bedeutung ist, dass die UV.-Absorptionskurven von II bzw. XII einen ähnlichen Verlauf haben wie diejenigen des Umbellulons (XIII) (Fig. B, Kurve 3) und seines Dihydro-Derivates XIV (Fig. B, Kurve 5)¹⁶.



- Kurve 1:
Santonin (I).
Kurve 2:
Lumisantonin (II).
Kurve 3:
Umbellulon (XIII).
Kurve 4:
Dihydro-lumisantonin (XII).
Kurve 5:
Dihydro-umbellulon (XIV).

Fig. B¹⁷).

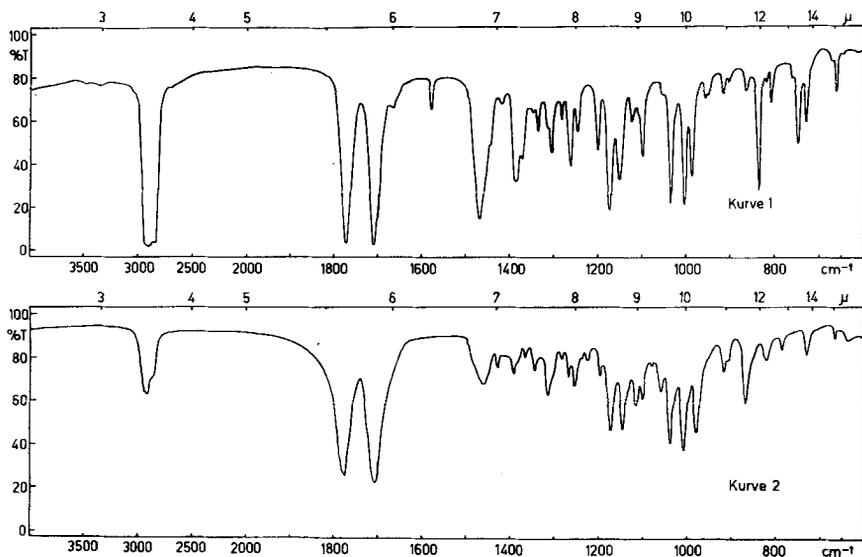
¹⁴) Es sei daran erinnert, dass Santonin im UV.-Spektrum ein Maximum bei $236\text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,05$ (vgl. Fig. B, Kurve 1) und im IR.-Absorptionsspektrum (Nujol) Banden bei 1780 (γ -Lacton) sowie 1660 , 1630 und 1625 cm^{-1} (gekreuztes Dienonsystem) aufweist.

¹⁵) Vgl. z. B. *B. Riniker*, Diss. ETH., Zürich, S. 16 ff., 1955; *B. M. Yanagita & A. Tahara*, *J. org. Chemistry* **20**, 959 (1955); *A. Tahara*, *ibid.*, **21**, 442 (1956); *Ö. Kovács, V. Herout, M. Horak & F. Šorm*, *Coll. Trav. chim. Tchécosl.* **21**, 225 (1956); *W. Cocker & T. B. H. McMurry*, *J. chem. Soc.* **1956**, 4549.

¹⁶) *R. H. Eastman*, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 4115 (1954).

¹⁷) Die hier abgebildeten UV.-Absorptionskurven wurden in alkoholischer Lösung mit einem Cary double beam recording spectrophotometer aufgenommen.

Für eine analoge Umgebung der Ketogruppe im Dihydro-lumisantonin (XII) und Dihydro-umbellulon (XIV) sprechen auch die IR.-Absorptionsspektren; in XII findet man die Bande des Keton-Carbonyls bei 1710 cm^{-1} (in Chloroform), während sie in XIV in der praktisch gleichen Lage bei 1720 cm^{-1} auftritt¹⁶). Es drängte sich daher die Vermutung auf, dass beim Übergang $\text{I} \rightarrow \text{II}$ an Stelle einer der beiden Doppelbindungen des Santonins ein mit dem Keton-Carbonyl konjugierter Dreiring auftritt.

Fig. C¹⁸).

Kurve 1: Lumisantonin (II).

Kurve 2: Dihydro-lumisantonin (XII).

Für die Richtigkeit dieser Vermutung sprechen die folgenden Versuche: Erhitzt man das Lumisantonin unter Luftabschluss auf 200° , so wird unter Sprengung des Dreiringes in guter Ausbeute ein isomeres, zweifach ungesättigtes Ketolacton, das Pyro-lumisantonin (XV), erhalten, welches bei der katalytischen Hydrierung mit Palladium-Kohle in das gesättigte Tetrahydro-pyro-lumisantonin $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (XVI) übergeht. Für die glatte thermische Isomerisierung von II ist dessen Doppelbindung wesentlich, da unter gleichen Bedingungen das Dihydro-lumisantonin (XII) unverändert bleibt¹⁹).

An Hand der UV.- und IR.-Absorptionsspektren von XV [UV. λ_{max} bei $220\text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,07$; IR.-Banden bei 1770 cm^{-1} (γ -Lac-

¹⁸) Kurve 1 wurde in Nujol, Kurve 2 in KBr aufgenommen.

¹⁹) Unter Zuziehung der Schmidt'schen Regel (O. Schmidt, Ber. deutsch. chem. Ges. 67, 1870 (1934)) könnte man aus diesen Versuchen folgern, dass die bei der Pyrolyse aufgehende C—C-Bindung sich in Allylstellung zur Doppelbindung befindet.

ton) sowie 1705 , 1660 und 1600 cm^{-1} (Fig. D, Kurve 1)] und dessen Tetrahydro-Derivates XVI [UV. leer; IR.-Banden bei 1770 cm^{-1} (γ -Lacton) und 1730 cm^{-1} (Fig. D, Kurve 2)] folgt, dass die Ketogruppe in einem fünfgliedrigen Ring vorliegt und nur mit einer der beiden Doppelbindungen konjugiert ist.

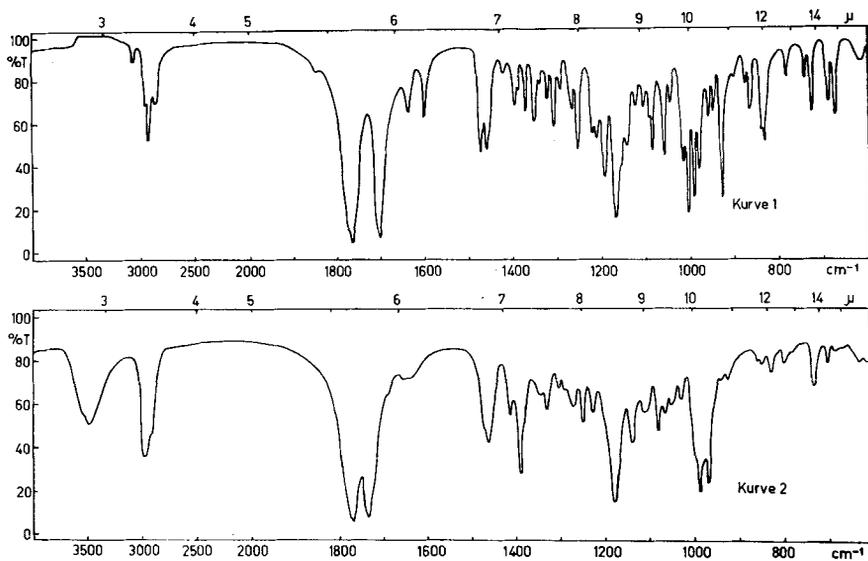


Fig. D²⁰⁾.

Kurve 1: Pyro-lumisantonin (XV).

Kurve 2: Tetrahydro-pyro-lumisantonin (XVI).

Eine Auskunft über die Substitution des Cyclopropanringes von II konnte durch Analyse seines mit Lithiumfluorid-Prisma aufgenommenen IR.-Absorptionsspektrums erhalten werden. In diesem Spektrum fehlt die für Methylengruppen des Cyclopropan typische Bande bei $2950\text{--}3035\text{ cm}^{-1}$ ²¹⁾. Man darf daher annehmen, dass die beiden zur Ketogruppe β -ständigen Kohlenstoffatome des Dreiringes mindestens einen Substituenten tragen. An Hand dieser Feststellung lassen sich nun die Ergebnisse der C-Methyl-Bestimmungen nach *Kuhn-Roth*, bei welchen 3 Methylgruppen nachweisbar sind, vorbehaltlos auswerten²²⁾.

An der Doppelbindung des Lumisantonins in α -Stellung zur Keto-Gruppe haftet ein Wasserstoffatom. Dies ergibt sich aus dem Ergebnis

²⁰⁾ Beide Kurven wurden in KBr aufgenommen.

²¹⁾ Vgl. *A. R. H. Cole*, *J. chem. Soc.* **1954**, 3807, sowie *J. W. Rowe, A. Melera, D. Arigoni, O. Jeger & L. Ruzicka*, *Helv.* **40**, 1 (1957).

²²⁾ Es wäre sonst denkbar, dass eine dieser 3 Methylgruppen erst im Laufe der energischen Oxydation durch säurekatalysierte Spaltung des Dreiringes ausgebildet wird.

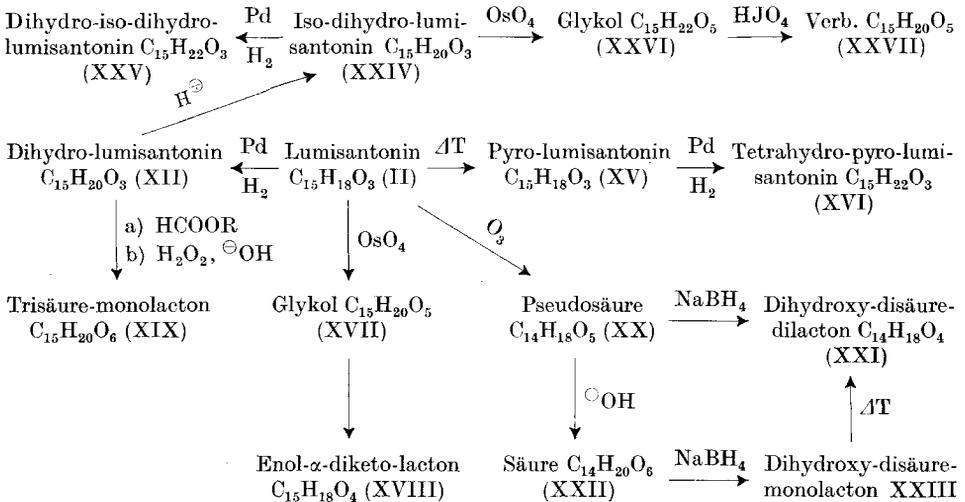
der Oxydation von Lumisantonin mit Osmium(VIII)-oxyd, bei welcher in kleiner Menge ein unstabiles Glykol $C_{15}H_{20}O_5$ (XVII) sowie als Hauptprodukt ein durch Wasserabspaltung aus dem letzteren entstehendes, enolisiertes α -Diketon $C_{15}H_{18}O_4$ (XVIII) isoliert werden konnten. Die Verbindung XVIII gibt mit Eisen(III)-chlorid eine violette Farbreaktion und zeigt im UV.-Absorptionsspektrum ein Maximum bei $260\text{ m}\mu$, $\log \varepsilon = 4,09$. Im Einklang mit dieser Substitution der Doppelbindung gelingt es, aus dem Dihydro-lumisantonin (XII) eine amorphe α -Hydroxymethylen-Verbindung herzustellen, welche bei Behandlung mit alkalischem Wasserstoffperoxyd ein kristallines Trisäure-monolacton $C_{15}H_{20}O_6$ (XIX) liefert.

Wir haben uns auch bemüht, über die Substitution des zweiten, β -ständigen Kohlenstoffatoms der α, β -ungesättigten Ketongruppierung eine Auskunft zu erhalten, und ozonisierten zu diesem Zweck das Lumisantonin in Essigesterlösung bei -45° . Neben Ameisensäure entstand dabei eine kristalline saure Verbindung $C_{14}H_{18}O_5$ (XX), die auf Grund ihres ausserordentlich hohen pK_A -Wertes (9,64 in Cellosolve) sowie des IR.-Absorptionsspektrums (Banden bei 3400 und 1765 cm^{-1} in Chloroform) als eine Pseudosäure angesehen werden kann. Im Einklang damit liess sich diese Pseudosäure XX mit Natriumborhydrid in Methanol zu einem gesättigten Dilacton $C_{14}H_{18}O_4$ (XXI) überführen, dessen IR.-Absorptionsspektrum im $6\text{-}\mu$ -Gebiet lediglich eine scharfe Bande bei 1765 cm^{-1} (in Chloroform) aufweist. Will man nun aus diesem IR.-Spektrum folgern, dass die beiden Lactonringe von XXI fünfgliedrig sind, so liegt in der Bildung von XXI eine zusätzliche kräftige Stütze für die Anwesenheit des Cyclopentenonringes im Lumisantonin vor.

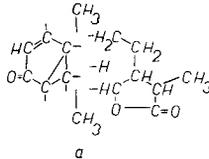
Vergeblich waren dagegen die Versuche, die Umgebung des maskierten Carbonyls der Pseudosäure XX zu ermitteln: Gegen das Vorliegen einer maskierten Aldehydgruppe in XX spricht das Ausbleiben einer Reaktion mit *Tollens*-Reagens sowie die Tatsache, dass eine Lösung von XX in Eisessig bei titrimetrischen Versuchen kein Chrom(VI)-oxyd verbrauchte. Es gelang aber auch nicht, beim Abbau mit Jodlauge Jodoform zu isolieren und auf diese Weise das Vorliegen eines maskierten Methylketons nachzuweisen. Beim letzten Versuch liess sich eine Verbindung $C_{14}H_{20}O_6$ (XXII) isolieren, die in präparativ günstiger Ausbeute auch bei der alkalischen Hydrolyse von XX gebildet wird. Die Verbindung XXII enthält eine durch Titration mit Chrom(VI)-oxyd nachweisbare Hydroxylgruppe und wird mit Natriumborhydrid zu einem Dihydroxy-disäure-monolacton $C_{14}H_{20}O_5$ (XXIII) reduziert, welches beim Erhitzen unter Wasserabspaltung in das bereits erwähnte Dilacton $C_{14}H_{18}O_4$ (XXI) übergeht. Von den 6 Sauerstofffunktionen von XXII sind somit 3 in einer Pseudosäure-Gruppierung enthalten, während eine als sekundäres Hydroxyl und die zwei letzten in einer Carboxylgruppe vorliegen.

Im Reaktionsschema 2 findet man eine Zusammenfassung der besprochenen Umwandlungen des Lumisantonins.

Reaktionsschema 2.



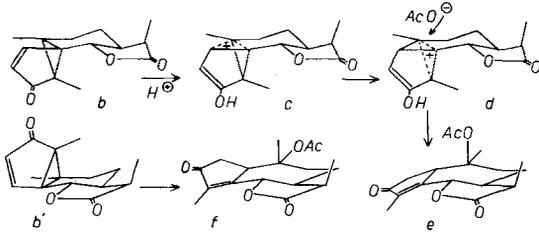
Macht man nun die Annahme, dass weder der Lactonring noch die C-Atome 8 und 9 des Santonins am photochemischen Vorgang teilnehmen, so lässt sich auf Grund der besprochenen Umwandlungen und Abbaureaktionen die Strukturformel des Lumisantonins durch die allgemeine Formel **a** ausdrücken, die zu einer Reihe plausibler



Einzelformulierungen entwickelt werden kann. Dabei muss man beachten, dass die säurekatalysierten Umwandlungen des Lumisantonins eine glatte Bildung des Kations **d** verlangen, welches durch Anlagerung einer Base **X** (z. B. AcO^\ominus) zu Verbindungen der Isophotosantoninsäure-Reihe stabilisiert wird. Eine einfache Erklärung für diese Reaktionen des Lumisantonins liefert z. B. die hypothetische Strukturformel **b**, auf deren Grundlage der Übergang Lumisantonin (II) \rightarrow O-Acetyl-isophotosantoninsäurelacton durch das einfache Schema **b** \rightarrow **c** \rightarrow **d** \rightarrow **e** gedeutet werden kann²³). Es muss aber klar hervorgehoben werden, dass auf Grund der bisher besprochenen Versuche noch weitere alternative Formulierungen möglich sind, von denen

²³) Professor *R. B. Woodward* danken wir auch hier bestens für eine anregende Diskussion dieser Isomerisierung.

hier lediglich die mit **b** diastereomere Variante **b'** erwähnt sein soll, aus welcher sich für VII primär die Stercoformel **f** ableitet.



Im Hinblick auf eine weitere Begrenzung der für Lumisantonin möglichen Formulierungen erwähnen wir noch die säurekatalysierte Isomerisierung des Dihydro-lumisantonins (XII). Es wird dabei der Dreiring glatt gespalten, und es entsteht ein bicyclisches, einfach ungesättigtes Keto-lacton $C_{15}H_{20}O_3$, das Iso-dihydro-lumisantonin (XXIV), dessen Ketogruppe in einem gesättigten Fünfring vorliegt; IR.-Absorptionsbande bei 1745 cm^{-1} (Fig. E, Kurve 1). Die isolierte Doppelbindung von XXIV, welche katalytisch unter Ausbildung des gesättigten Dihydro-iso-dihydro-lumisantonins $C_{15}H_{22}O_3$ (XXV) (IR.-Absorptionsspektrum Fig. E, Kurve 2) hydriert werden kann, lässt sich auch bei längerer Behandlung mit Basen nicht in Konjugation zur Ketogruppe verschieben. Aufschlussreich war der Versuch, diese

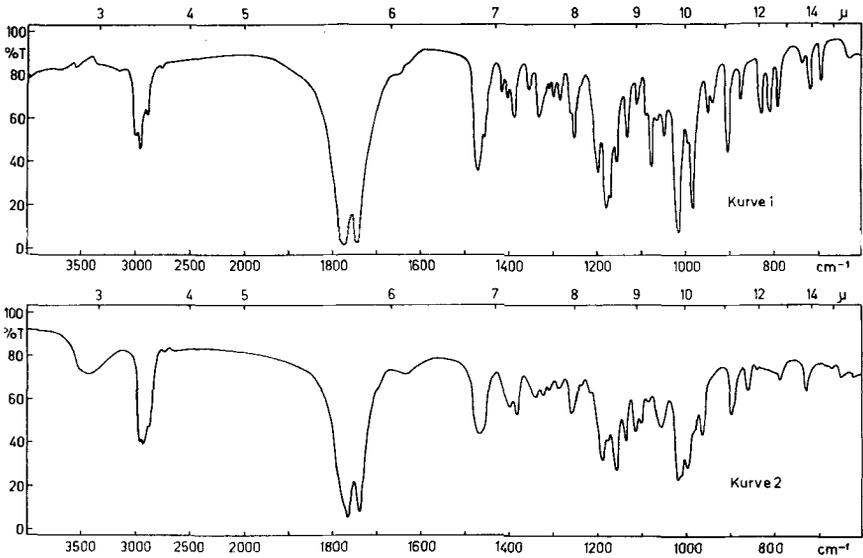


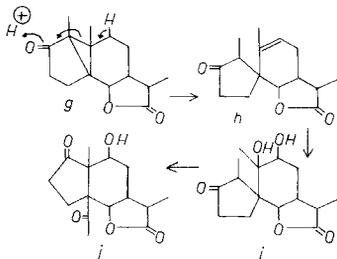
Fig. E²⁴).

Kurve 1: Iso-dihydro-lumisantonin (XXIV).

Kurve 2: Dihydro-iso-dihydro-lumisantonin (XXV).

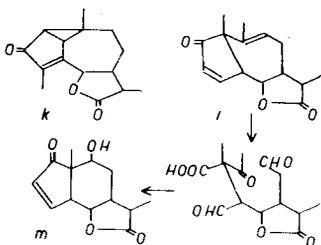
²⁴) Beide Kurven wurden in KBr aufgenommen.

Doppelbindung von XXIV oxydativ zu spalten. Bei der Oxydation mit Osmium(VIII)-oxyd erhält man ein Glykol $C_{15}H_{22}O_5$ (XXVI), dessen Spaltung mit Perjodsäure eine Verbindung $C_{15}H_{20}O_5$ (XXVII) liefert. An Hand des IR.-Absorptionsspektrums dürfte dieses nicht das primäre, bei der Glykolspaltung anfallende Tricarbonyl-lacton, sondern ein durch spontane intramolekulare Aldolkondensation entstehendes Isomer darstellen. Die Bildung des Iso-dihydro-lumisantonins (XXIV) und dessen Oxydation lässt sich leicht an Hand der hypothetischen Struktur **b** des Lumisantonins durch die Reaktionsfolge $g \rightarrow h \rightarrow i \rightarrow j$ veranschaulichen.



Zusatz bei der Korrektur vom 30. VIII. — 1. Inzwischen ist die angekündigte¹⁰⁾ Arbeit von D. H. R. Barton, P. de Mayo & M. Shajiq erschienen (l. c., S. 205). Auch diese Autoren bevorzugen für das Lumisantonin die Formelvariante **b** bzw. **b'**.

Gleichzeitig und unabhängig haben auch W. Cocker, K. Crowley, J. T. Edward, T. B. H. McMurry & R. T. Stuart, J. chem. Soc. 1957, 3416, die Isolierung des Lumisantonins beschrieben und die Strukturformel **k** vorgeschlagen, die jedoch mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit nicht vereinbar ist. Professor Cocker danken wir bestens für die freundliche Überlassung einer Kopie seiner Arbeit.



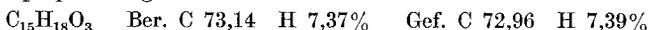
2. Für die Formelvariante **b** des Lumisantonins kann man noch weitere Stützen anführen. Bei der energiereichen Ozonisation des Pyro-lumisantonins (XV) entstand ein neutrales Produkt $C_{13}H_{16}O_4$ (XXVIII) vom Smp. 115—116° (ber. C 66,10, H 6,78%; gef. C 65,95, H 6,91%; UV.-Absorptionsmaximum bei 214 m μ , log ϵ = 3,90; IR.-Absorptionsbanden bei 1775, 1705 und 1655 cm^{-1} in KBr). Dieses Resultat lässt sich zwanglos mit Hilfe der aus **b** resultierenden Strukturformel **l** des Pyro-lumisantonins interpretieren, wobei dem Ozonisationsprodukt XXVIII die Struktur **m** zugeordnet werden kann.

Wir danken dem Godfrey L. Cabot Fund des M.I.T., der Rockefeller Foundation in New York sowie der CIBA Aktiengesellschaft in Basel für die Unterstützung dieser Arbeit. H. Bosshard dankt der Martha Selve-Gerditzen Stiftung für die Gewährung eines Stipendiums.

Experimenteller Teil²⁵⁾.

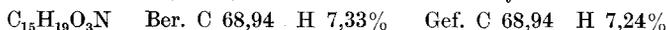
A. Belichtungen von Santonin.

1. *In Dioxanlösung.* 1 g Substanz, gelöst in 100 cm³ abs. Dioxan, wurde in einem zylinderförmigen Quarzgefäß, welches mit einem Kühlfinger versehen war, 1 Std. mit einem Hochdruck-Quarzbrenner, Typ *Biosol Philips* 250 Watt, bestrahlt. Die Entfernung des Brenners vom Reaktionsgefäß betrug ca. 10 cm; während der Bestrahlung wurde die Lösung mit einem Magnetrührer stark ungerührt. Anschliessend dampfte man das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum ein und chromatographierte den Rückstand an einer Säule aus 30 g neutralem Aluminiumoxyd (Akt. II). Mit 200 cm³ Benzol konnten aus der Säule 417 mg Kristalle eluiert werden, die nach dreimaligem Umlösen aus Aceton-Hexan 335 mg Substanz vom Smp. 156–157° lieferten; $[\alpha]_D = -150^{\circ}$ ($c = 1,02$). UV.-Absorptionsspektrum: Maximum bei 237 m μ , $\log \epsilon = 3,70$; IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 1770, 1700, 1570 und 830 cm⁻¹ in KBr, bzw. 1771, 1693 und 835 cm⁻¹ in Chloroform. Das Analysenpräparat zeigte mit Tetranitromethan eine schwache Farbreaktion.



Es liegt das Lumisantonin (II) vor.

Oxim. Aus Methanol-Wasser Kristalle vom Smp. 183–184°. $[\alpha]_D = -111^{\circ}$ ($c = 0,80$). UV.-Absorptionsspektrum: Maximum bei 268 m μ , $\log \epsilon = 3,77$; IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 3400, 1780, 1655 und 1567 cm⁻¹ in Nujol.

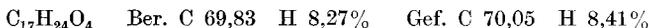


2. *In Äthanol.* a) 15,4 g Santonin, gelöst in 750 cm³ 90-proz. Äthanol, wurden 2 Std. mit einer von *M. S. Kharasch & H. N. Friedländer*²⁶⁾ beschriebenen Quecksilberdampflampe bestrahlt. Nach der Aufarbeitung und chromatographischen Reinigung über Aluminiumoxyd wurden 3,8 g Lumisantonin erhalten sowie 7,3 g Santonin zurückgewonnen; Ausbeute 46,9% d. Th., bezogen auf verbrauchtes Santonin.

b) Beim Arbeiten nach Angaben des Abschnittes 1 konnten aus 2 g Santonin, gelöst in 100 cm³ Äthanol, nach 18 Std. Belichtung, chromatographischer Reinigung des amorphen Bestrahlungsproduktes über Aluminiumoxyd (Akt. II) und Umlösen der erhaltenen Kristalle aus Methylenchlorid-Hexan, 0,7 g Substanz vom Smp. 153–154°, $[\alpha]_D = +86^{\circ}$ ($c = 0,60$) erhalten werden. UV.-Absorptionsspektrum: Maximum bei 240 m μ , $\log \epsilon = 4,0$; IR.-Absorptionsspektrum: 1787 cm⁻¹ (γ -Lacton), 1705 und 1648 cm⁻¹ (Dublett des Cyclopentenons) in Nujol. Negative Farbreaktion mit Tetranitromethan.

Es liegt die bereits in der Literatur beschriebene Verbindung X vor^{7) 9)}.

c) Eine Lösung von 20 g Santonin in 1 l 95-proz. Äthanol wurde in einem Pyrexglasgefäß im Sommer 3 Wochen mit Sonnenlicht bestrahlt (Mass.). Nach der üblichen Aufarbeitung wurde der erhaltene, rohe Neutralteil portionenweise mit Petroläther extrahiert, wobei das Photosantonin (III)⁵⁾ in Lösung ging. Aus diesem Extrakt konnte nach Umlösen aus Äther-Petroläther die Verbindung III in Plättchen vom Smp. 68–69° erhalten werden. UV.-Absorptionsspektrum: Endabsorption bei 210 m μ , $\log \epsilon = 3,59$; IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 1760 und 1725 cm⁻¹ in KBr.



Es liegt Photosantonin (III)^{5) 7) 9)} vor.

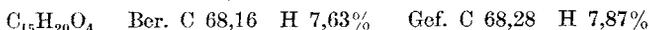
Durch chromatographische Reinigung der in Petroläther schwerlöslichen Anteile an Aluminiumoxyd der Akt. II liess sich die Gesamtausbeute an III auf 25% d. Th. steigern.

²⁵⁾ Die Smp. sind nicht korrigiert und wurden in evakuierten Kapillaren bestimmt. Die optischen Drehungen wurden, sofern kein anderes Lösungsmittel erwähnt wird, in Chloroform in einem Rohr von 1 dm Länge gemessen. Die UV.-Absorptionsspektren wurden in alkoholischer Lösung mit einem *Cary* double beam recording spectrophotometer bzw. einem *Beckman* DK 1 recording spectrophotometer gemessen. Die IR.-Absorptionsspektren wurden mit einem *Perkin Elmer* spectrophotometer Modell 21 aufgenommen. Die potentiometrischen Titrationsen wurden in 90-proz. Cellosolve bestimmt.

²⁶⁾ *J. org. Chemistry* **14**, 239 (1949).

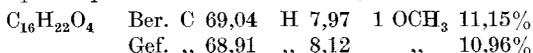
Daneben konnte in ca. 20% Ausbeute der bereits unter b) erwähnte Äthyläther $C_{17}H_{24}O_4$ (X)⁷⁾⁹⁾ vom Smp. 153—154° isoliert werden.

Die Aufarbeitung der in Natriumhydrogencarbonat-Lösung löslichen Säuren aus der obigen Bestrahlung lieferte nach Filtration der Benzollösung des öligen Rohproduktes über Silicagel 1,24 g (5,8% d. Th.) Photosantonsäure (IV), deren Smp. nach Kristallisation aus Äthanol-Wasser bei 154—155° lag; $[\alpha]_D = -136^{\circ}$ ($c = 0,98$). UV.-Absorptionsspektrum: Endabsorption bei 210 $m\mu$, $\log \epsilon = 3,9$; IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 3500, 1755, 1695 und 1644 cm^{-1} in KBr, bzw. 1778 und 1711 cm^{-1} in Chloroform.



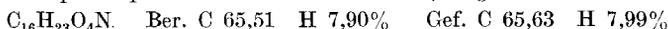
Es liegt die Photosantonsäure (IV)⁵⁻⁹⁾ vor.

3. In Methanol. 2 g Santonin, in 100 cm^3 Methanol gelöst, wurden genau gleich wie im Abschnitt 2b) bestrahlt und aufgearbeitet. Man erhielt dabei 654 mg Kristalle, welche nach wiederholtem Umlösen aus Methanol bzw. Methanol-Wasser einen Smp. von 143—144° und $[\alpha]_D = +99^{\circ}$ ($c = 0,73$) zeigten. UV.-Absorptionsspektrum: Maximum bei 240 $m\mu$, $\log \epsilon = 4,0$; IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 1780, 1703 und 1645 cm^{-1} in Chloroform.

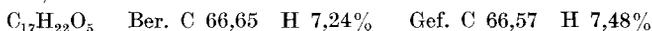


Es liegt die Verbindung IX vor.

Oxim. Aus Methanol-Wasser bzw. Methylenchlorid-Hexan Kristalle vom Smp. 203—205°. UV.-Absorptionsspektrum: Maximum bei 246 $m\mu$, $\log \epsilon = 4,19$.

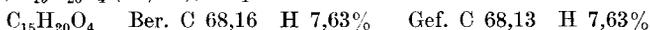


4. In Eisessig. 5 g Santonin in 50 cm^3 Eisessig wurden 14 Std. im Quarzgefäß (vgl. 1) belichtet. Nach der Aufarbeitung und Kristallisation aus Methylenchlorid-Hexan resultierten 2,5 g Substanz vom Smp. 176—177°; $[\alpha]_D = +47^{\circ}$ ($c = 0,80$). UV.-Absorptionsspektrum: Maximum bei 238 $m\mu$, $\log \epsilon = 4,04$; IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 1780 cm^{-1} (γ -Lacton), 1736 cm^{-1} (Acetat-Rest), 1706 und 1650 cm^{-1} (Dublett des Cyclopentenons) in KBr.

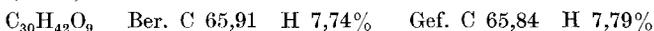


Es liegt das bekannte O-Acetyl-isophotosantonsäure-lacton (VII)³⁾⁷⁾⁸⁾ vor.

Die gleiche Verbindung VII konnte auch durch 30tägige Bestrahlung von Santonin in 90-proz. Essigsäure mit Sonne (August in Lugano!) erhalten werden. Die dabei anfallenden sauren Bestrahlungsprodukte bestanden zur Hauptsache aus der bekannten Photosantonsäure, $C_{15}H_{20}O_4$ (IV)⁵⁻⁹⁾; Smp. 154—155°.



5. In wässriger Kalilauge. 24,6 g Santonin, in 100 cm^3 1-n. wässriger Kalilauge aufgeschlemmt, wurden 60 Std. belichtet, wobei die Kristalle allmählich in Lösung gingen. Nach vorsichtiger, unter Eiskühlung erfolgter Aufarbeitung, resultierten quantitativ saure Produkte, welche, aus Methanol-Wasser umgelöst, 16,4 g Kristalle lieferten. Diese zersetzten sich bei 170—190° und schmolzen nachträglich bei 265—268°; $[\alpha]_D = -35^{\circ}$ ($c = 0,85$). UV.-Absorptionsspektrum: Maximum bei 216 $m\mu$, $\log \epsilon = 3,94$; IR.-Absorptionsbanden 3490, 1720, 1680 cm^{-1} in KBr.



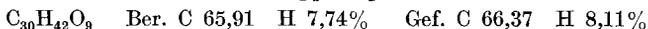
Es liegt die bereits beschriebene Photosantoninsäure (V)⁶⁾ vor.

6. In festem Zustand. 10 mg fein zerriebenes Santonin wurden unter einer Glasplatte 4 Tage mit Sonnenlicht bestrahlt. 50—100 γ des Bestrahlungsproduktes wurden in einem Tropfen Aceton auf Whatman-Papier Nr. 1 aufgetragen und im System Bush B₃ absteigend chromatographiert. Nach dem Trocknen konnten die Flecken auf photographischem Papier im UV.-Licht kopiert werden. In wiederholten Versuchen gelang es dabei, lediglich den Fleck des Santonins ($R_f = 0,40$) nachzuweisen. In Kontrollversuchen stellten wir fest, dass im gleichen System ein Gemisch von I und II einwandfrei aufgetrennt werden kann, wobei für Lumisantoinin $R_f = 0,62$ gemessen wurde. Ferner liess sich so die Bildung kleiner Mengen von Lumisantoinin bei kurzer Bestrahlung mit Sonnenlicht in Dioxanlösung nachweisen.

B. Gegenseitige Beziehungen zwischen den Bestrahlungsprodukten des Santonins.

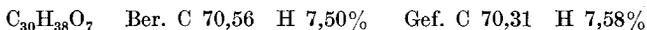
1. *Überführung von Lumisantonin (II) in Photosantonin (III)*. Eine Lösung von 2 g Lumisantonin in 200 cm³ Äthanol wurde in einem Pyrexglas-Gefäß 3 Wochen dem Sonnenlicht ausgesetzt. Die chromatographische Reinigung des Reaktionsproduktes über Aluminiumoxyd (Akt. II) lieferte neben 200 mg Ausgangsmaterial 1,1 g Photosantonin, welches an Hand des Smp. und Mischprobe mit authentischem Material III⁵⁾⁷⁾⁹⁾ identifiziert wurde.

2. *Überführung von Lumisantonin (II) in Photosantoninsäure (V)*. Erhitzen von Lumisantonin (II) mit 2-n. wässrig-methanolischer Kalilauge während 1 Std. unter Rückfluss, lieferte in nahezu quantitativer Ausbeute saure Produkte, welche beim Bespritzen mit Methanol kristallisierten und einen Doppelsmp. bei 163—170° sowie 263—265° zeigten.



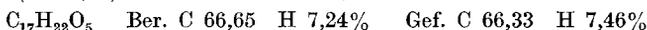
Nach dem Misch-Smp. und dem IR.-Absorptionsspektrum liegt die Photosantoninsäure (V)⁶⁾ vor.

Eine kleine Menge des so bereiteten Präparates von V wurde im Wasserstrahlvakuum bis zum Aufhören der Gasentwicklung auf 200° erhitzt. Aus Methanol-Wasser resultierten Kristalle vom Smp. 265—267°, $[\alpha]_D = -48^\circ$ ($c = 1,16$). UV.-Absorptionsspektrum: Maximum bei 215 m μ , $\log \epsilon = 3,89$; IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 3400, 1780, 1750, 1715 cm⁻¹ in Chloroform.

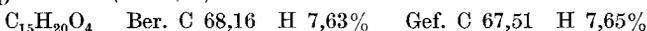


Es liegt das Dilacton VI (Pyro-photosantoninsäure)⁶⁾ vor.

3. *Überführung von Lumisantonin (II) in Verbindungen der Isophotosantonsäure-Reihe*. a) 2 g Substanz, gelöst in 30 cm³ Eisessig, wurden mit 3 cm³ 2-n. Schwefelsäure versetzt und 2 Std. am Wasserbade auf 90° erwärmt. Nach der Aufarbeitung chromatographierte man den anfallenden Neutralteil — 1,86 g — an einer Säule aus 56 g Aluminiumoxyd (Akt. II), wobei mit Benzol 922 mg Substanz erhalten wurden, welche nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Hexan einen Smp. 175—176° zeigten. $[\alpha]_D = +46^\circ$ ($c = 0,72$).

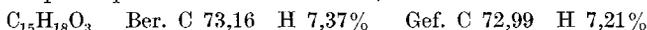


An Hand des Smp., des Misch-Smp. und des IR.-Absorptionsspektrums liegt O-Acetyl-isophotosantonsäure-lacton (VII)³⁾⁷⁾⁸⁾ vor. Durch milde alkalische Hydrolyse dieses Präparates — wobei 100 mg Substanz so lange mit 20 cm³ 5-proz. wässriger Kalilauge gerührt wurden, bis eine klare Lösung resultierte — und vorsichtige Aufarbeitung erhielt man 84 mg Substanz, welche aus Eisessigester-Hexan Kristalle vom Smp. 164—165° lieferte; $[\alpha]_D = +126^\circ$ ($c = 0,38$).



Es liegt Isophotosantonsäure-lacton (VIII)³⁾⁷⁾ vor.

b) 500 mg Lumisantonin (II) wurden portionenweise unter starkem Rühren bei 0° in 30 g konz. Schwefelsäure eingetragen. Nach 90 Min. goss man die Lösung auf 200 g zerkleinertes Eis und arbeitete das Reaktionsprodukt in üblicher Weise auf. Den kristallinen Rückstand reinigte man durch wiederholtes Umlösen aus Essigester-Petroläther. Prismen vom Smp. 97—98°. UV.-Absorptionsspektrum: Maximum bei 304 m μ , $\log \epsilon = 4,14$; IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 1780, 1688 und 1597 cm⁻¹ in KBr.



Auf Grund eines direkten Vergleiches der 2,4-Dinitro-phenylhydrazone¹¹⁾ liegt die Verbindung XI vor.

C. Weitere Umwandlungen des Lumisantonins (II).

Dihydro-lumisantonin (XII). Eine Lösung von 250 mg Lumisantonin in 20 cm³ Feinsprit wurde bei Zimmertemperatur in Gegenwart eines 10-proz. Palladium-Kohle-Katalysators hydriert, wobei innert weniger Min. die Aufnahme von einem Mol. Wasserstoff erfolgte. Nach der Aufarbeitung und Kristallisation aus Hexan erhielt man lange

Nadeln vom Smp. 164—165°, die mit Tetranitromethan keine Farbreaktion zeigten; $[\alpha]_D = -41^\circ$ ($c = 0,75$). UV.-Absorptionsspektrum: Maximum bei 214 $m\mu$, $\log \epsilon = 3,64$; IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 1775 und 1706 cm^{-1} in KBr, bzw. 1775 und 1710 in Chloroform.

$C_{15}H_{20}O_3$ Ber. C 72,55 H 8,12% Gef. C 72,33 H 8,21%

Die gleiche Verbindung XII entstand auch bei Hydrierung mit Platinoxid-Katalysator.

Oxim. Aus Methanol-Wasser Kristalle vom Smp. 183—184°; $[\alpha]_D = -72^\circ$ ($c = 0,66$). IR.-Absorptionsbanden bei 3400, 1752 und 1660 cm^{-1} in KBr.

$C_{15}H_{21}O_3N$ Ber. C 68,41 H 8,04% Gef. C 68,32 H 8,04%

2,4-Dinitro-phenylhydrazon. Aus Methylenchlorid-Methanol Kristalle vom Smp. 267—268°, die im UV.-Absorptionsspektrum Maxima bei 369 und 233 $m\mu$, $\log \epsilon = 4,37$ bzw. 4,22, zeigten.

$C_{21}H_{24}O_6N_4$ Ber. C 58,87 H 5,65% Gef. C 58,98 H 5,67%

Pyro-lumisantonin (XV). 1 g Lumisantonin (II) wurde in einem am Hochvakuum zugeschmolzenen Röhrchen 1 Std. auf 200° erhitzt und das ölige Reaktionsprodukt an einer Säule aus 30 g neutralem Aluminiumoxyd (Akt. II) chromatographiert. Die mit Petroläther-Benzol-Gemischen sowie mit Benzol erhaltenen Eluate (0,65 g) lieferten nach mehrmaliger Kristallisation aus Methylenchlorid-Hexan 215 mg eines in feinen Nadeln kristallisierenden Produktes, welches bei 126—127° scharf schmolz; $[\alpha]_D = -171^\circ$ ($c = 0,48$). Farbreaktion mit Tetranitromethan: blassgelb; UV.-Absorptionsspektrum: Maximum bei 220 $m\mu$, $\log \epsilon = 4,07$; IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 1770, 1705, 1660 und 1600 cm^{-1} in KBr, bzw. 1775, 1715, 1645 und 1600 cm^{-1} in Chloroform.

$C_{15}H_{18}O_3$ Ber. C 73,14 H 7,37% Gef. C 73,18 H 7,22%

Tetrahydro-pyro-lumisantonin (XVI). 200 mg Pyro-lumisantonin, gelöst in 20 cm^3 Äthanol, hydrierte man mit 100 mg eines 10-proz. Palladium-Kohle-Katalysators, wobei nach 10 Min. 2 Mol. Wasserstoff aufgenommen wurden. Das Reduktionsprodukt löste man nun in Petroläther-Benzol-(1:1)-Gemisch und filtrierte die Lösung durch eine Säule aus 6 g Aluminiumoxyd (Akt. II). Nach mehrmaligem Umlösen aus Hexan resultierten Kristalle vom Smp. 64—65°; $[\alpha]_D = -113^\circ$ ($c = 0,79$). UV.-Absorptionsspektrum: keine Absorption; IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 1770 und 1730 cm^{-1} in KBr.

$C_{15}H_{22}O_3$ Ber. C 71,97 H 8,83% Gef. C 71,86 H 8,88%

2,4-Dinitro-phenylhydrazon. Aus Methylenchlorid-Hexan Kristalle vom Smp. 248—250°.

$C_{21}H_{26}O_6N_4$ Ber. C 58,59 H 6,09% Gef. C 58,51 H 6,09%

Oxydation des Lumisantonins mit Osmium(VIII)-oxyd. 0,96 g Substanz, gelöst in 60 cm^3 Pyridin, versetzte man mit 1,0 g Osmium(VIII)-oxyd und liess das Gemisch 12 Tage im Dunkeln stehen. Danach wurde das Lösungsmittel im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit einer Suspension von 11 g Natriumsulfit in 100 cm^3 60-proz. wässrigem Methanol versetzt, das Gemisch 90 Min. unter Rückfluss erhitzt und schliesslich im Vakuum bei Zimmertemperatur eingengt. Durch erschöpfende Extraktion der wässrigen Lösung mit Äther erhielt man farblose Kristalle, die nach Umlösen aus Essigester-Petroläther bei 205,5—206° schmolzen. UV.-Absorptionsspektrum: Maximum bei 261 $m\mu$, $\log \epsilon = 4,09$; IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 3350, 1760, 1710, 1675 (schwach) cm^{-1} in KBr.

$C_{15}H_{18}O_4$ Ber. C 68,68 H 6,92% Gef. C 68,59 H 7,04%

Es liegt die Verbindung XVIII vor.

Bei einer Variante dieser Oxydation — 475 mg Substanz in 50 cm^3 Chloroform 6 Tage mit 1 cm^3 Pyridin und 500 mg Osmium(VIII)-oxyd stehen lassen, Osmiumsäureester mit Schwefelwasserstoff zersetzen²⁷⁾ — liess sich aus dem erhaltenen Neutralteil eine

²⁷⁾ Zur Methodik vgl. D. H. R. Barton & Dov Elad, J. chem. Soc. 1956, 2085.

kleine Menge Kristalle (14 mg!) isolieren, welche nach Umlösen aus Essigester-Hexan den Smp. 163—165° zeigten. IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 3365, 1770 und 1725 cm^{-1} in Chloroform; UV.-Absorptionsspektrum: Maximum bei 215 $\text{m}\mu$, $\log \epsilon = 3,61$.

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_5$ Ber. C 64,27 H 7,19% Gef. C 64,51 H 7,37%

Es liegt die Verbindung XVII vor.

Ozonisation des Lumisantonins (II). Eine Lösung von 1 g Substanz in 45 cm^3 Essigester wurde 1 Std. bei -45° mit einem Ozonstrom behandelt (29 mg $\text{O}_3/\text{Min.}$). Nach Zugabe von 50 cm^3 Wasser wurde die Lösung 2 Std. am Wasserbad auf ca. 80° erwärmt, nach Erkalten in Äther aufgenommen und die ätherische Lösung mit 2-n. Natriumcarbonatlösung erschöpfend gewaschen. Die auf diese Weise erhaltenen Säuren (893 mg) wurden aus Aceton-Hexan zweimal umgelöst, wonach 420 mg feine Nadeln resultierten, die unter Zersetzung bei $73\text{--}75^\circ$ schmolzen. Beim weiteren Erhitzen erstarrte diese Schmelze wieder, um dann nochmals bei $168\text{--}169^\circ$ zu schmelzen. Zur Analyse gelangte ein im Hochvakuum bei Zimmertemperatur 3 Tage getrocknetes Präparat, welches im IR.-Absorptionsspektrum Banden bei 1770 cm^{-1} und 1710 cm^{-1} in Chloroform aufweist; die letztere Bande ist auf Kristallaceton zurückzuführen.

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_5 \cdot \text{C}_3\text{H}_6\text{O}$ Ber. C 62,95 H 7,46% Gef. C 62,83 H 7,54%

Es liegt ein Acetonsolvat von XX vor.

Eine Probe dieses Präparates wurde auf 90° erwärmt, das dabei abdestillierende Aceton in einer Kühlspirale aufgefangen und als 2,4-Dinitro-phenylhydrazon vom Smp. 128° identifiziert.

Ein bei 90° im Hochvakuum 3 Tage getrocknetes Präparat zeigte nur einen scharfen Smp. von $168\text{--}169^\circ$ und wies im IR.-Absorptionsspektrum im $6\text{-}\mu$ -Gebiet nur noch eine Bande bei 1765 cm^{-1} in Chloroform auf. $[\alpha]_{\text{D}} = -30^\circ$ ($c = 0,87$ in Methanol); $\text{pK}_{\text{A}} = 9,64$, Äquivalentgewicht: Ber. 266, Gef. 275.

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_5$ Ber. C 63,14 H 6,81% Gef. C 63,12 H 6,82%

Es liegt die Verbindung XX vor.

Reduktion der Pseudosäure XX mit Natriumborhydrid zum Dilacton $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4$ (XXI). 100 mg Substanz, gelöst in 10 cm^3 abs. Dioxan, wurden nach Zugabe von 100 mg Natriumborhydrid 1 Std. unter Rückfluss erhitzt. Nach der Aufarbeitung erhielt man 55 mg eines neutralen Reduktionsproduktes, welches dreimal aus Methylenchlorid-Hexan umkristallisiert bei $176\text{--}177^\circ$ schmolz; $[\alpha]_{\text{D}} = +33^\circ$ ($c = 0,50$). IR.-Absorptionsspektrum: Bande bei 1765 cm^{-1} in Chloroform.

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_4$ Ber. C 67,18 H 7,25% Gef. C 67,24 H 7,15%

Alkalische Hydrolyse der Pseudosäure XX. 250 mg Substanz wurden in 20 cm^3 10-proz. Kalilauge gelöst, die Lösung 2 Std. bei Zimmertemperatur stehengelassen, dann mit 2-n. Schwefelsäure angesäuert und nach weiteren 2 Std. in üblicher Weise aufgearbeitet. Aus Aceton-Hexan resultierten Kristalle, die konstant bei $192\text{--}195^\circ$ (u. Zers.) schmolzen; $[\alpha]_{\text{D}} = +31^\circ$ ($c = 0,80$ in Methanol). IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 3520, 3280, 1735 und 1715 cm^{-1} in Nujol. Titration: $\text{pK}_{\text{A}} 7,06; 10,45$; Äquivalentgewicht: Ber. 142, Gef. 140.

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_6$ Ber. C 59,14 H 7,09% Gef. C 59,03 H 7,20%

Es liegt die Verbindung XXII vor.

Überführung der Verbindung XXII in das Dilacton XXI. 100 mg Substanz XXII, gelöst in 10 cm^3 abs. Dioxan, wurden nach Zugabe von 100 mg Natriumborhydrid 1 Std. unter Rückfluss erhitzt und anschließend über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach der Aufarbeitung resultierten 92 mg eines farblosen Öls, welches aus Aceton-Hexan Kristalle vom Smp. $151\text{--}152^\circ$ lieferte. In diesem Präparat, welches ein pK_{A} von 7,10 und ein Äquivalentgewicht von 265 zeigte ($\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_5$ ber. 268), liegt das Dihydroxy-disäuremonolacton XXIII vor, das beim Schmelzen im Hochvakuum und anschließender Sublimation in das Dilacton XXI vom Smp. $174\text{--}175^\circ$ überging.

Überführung des Dihydro-lumisantonins (XII) in das Trisäure-monolacton $C_{15}H_{20}O_6$ (XIX). Zu einer unter Stickstoff gehaltenen Suspension von 500 mg Natriumäthylat in 20 cm³ abs. Benzol wurden unter starkem Vibrieren 2,5 cm³ über Kaliumcarbonat getrocknetes Äthylformiat zugegeben. Nach ½ Std. tropfte man zu dieser Suspension eine Lösung von 310 mg Dihydro-lumisantonin (XII) in 10 cm³ abs. Benzol zu und vibrierte das Gemisch 4 Tage bei 20°. Nach der Aufarbeitung resultierten 240 mg saurer, in 2-n. Natronlauge löslicher amorpher Anteile, welche mit Eisen(III)-chlorid eine starke Farb-reaktion gaben und im UV.-Absorptionsspektrum ein Maximum bei 272 m μ , log ϵ = 4,01 zeigten.

Zur oxydativen Spaltung dieser α -Hydroxymethylen-Verbindung löste man sie in 20 cm³ 2-n. Natriumhydroxyd und 15 cm³ Methanol, versetzte die Lösung mit 5 cm³ 30-proz. Wasserstoffperoxyd, liess sie über Nacht bei Zimmertemperatur stehen und erhitzte schliesslich 1 Std. unter Rückfluss. Nach der Aufarbeitung erhielt man 152 mg in 2-n. Natriumcarbonatlösung löslicher Säuren, die aus Aceton-Hexan dreimal umkristallisiert wurden; Smp. 218—220°. $[\alpha]_D = +47^\circ$ ($c = 0,40$). UV.-Absorptionsspektrum: leer; IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 1780 und 1715 cm⁻¹ in KBr. $pK_A = 6,99$; Äquivalentgewicht: Ber. 148, Gef. 149,5.

$C_{15}H_{20}O_6$ Ber. C 60,80 H 6,80% Gef. C 60,41 H 7,04%

Iso-dihydro-lumisantonin (XXIV). 550 mg Dihydro-lumisantonin (XII) wurden in 20 cm³ Eisessig gelöst, die Lösung mit 5 cm³ 2-n. Schwefelsäure versetzt, 2 Std. auf 90° erwärmt und anschliessend in üblicher Weise aufgearbeitet. Man erhielt so 538 mg neutrales Rohprodukt vom Smp. 182—184°, welches zur Reinigung in Benzol gelöst und über eine Säule aus 15 g Aluminiumoxyd (Akt. II) filtriert wurde. Nach zweimaliger Kristallisation aus Methylenchlorid-Hexan schmolz das gegen Tetranitromethan gesättigte Präparat bei 217—218°; $[\alpha]_D = +38^\circ$ ($c = 0,80$). UV.-Absorptionsspektrum: Endabsorption bei 205 m μ , log $\epsilon = 3,26$; IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 1775 und 1745 cm⁻¹ in KBr.

$C_{15}H_{20}O_3$ Ber. C 72,55 H 8,12% Gef. C 72,41 H 8,14%

Das gleiche Präparat XXIV konnte auch durch Behandlung einer Lösung von XII in Methanol mit trockenem Chlorwasserstoff während 4 Std. bei 0° erhalten werden. Ferner bildete sich die Verbindung XXIV auch beim Versetzen von 0,1 g XII mit 25 cm³ konz. Schwefelsäure bei 0° während 45 Min.

Dihydro-iso-dihydro-lumisantonin (XXV). Eine Lösung von 300 mg Iso-dihydro-lumisantonin (XXIV) in 20 cm³ Äthanol hydrierte man in Anwesenheit von 150 mg eines 10-proz. Palladium-Kohle-Katalysators. Die Aufnahme von etwas mehr als einem Mol Wasserstoff erfolgte langsam innert 2 Std. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Äther-Hexan erhielt man 210 mg eines bei 140—142° schmelzenden Produktes, welches im IR.-Absorptionsspektrum Banden bei 1768 und 1740 cm⁻¹ in KBr aufweist.

$C_{15}H_{22}O_3$ Ber. C 71,97 H 8,86% Gef. C 71,49 H 8,87%

2,4-Dinitro-phenylhydrazon. Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methylenchlorid-Hexan schmolz das Präparat bei 241—242°.

$C_{21}H_{24}O_6N_4$ Ber. C 58,87 H 5,65% Gef. C 58,87 H 5,50%

Oxydation von Iso-dihydro-lumisantonin (XXIV) mit Osmium(VIII)-oxyd zum Glykol XXVI. 0,9 g der Verbindung XXIV, gelöst in 90 cm³ Pyridin, wurden mit 1 g Osmium-(VIII)-oxyd versetzt und die Lösung 6 Tage bei 20° stehen gelassen. Nach der reduktiven Spaltung des Osmiumsäureesters mit Schwefelwasserstoff²⁷⁾ wurde das anfallende Glykol mit Essigester kontinuierlich extrahiert, wobei 0,76 g Rohprodukt vom Smp. 175—180° isoliert werden konnten. Nach mehrmaligem Umlösen aus Essigester-Petroläther schmolzen die Kristalle bei 186—187°. UV.-Absorptionsspektrum: keine Absorption; IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 3500, 1765 und 1740 cm⁻¹ in KBr.

$C_{15}H_{22}O_5$ Ber. C 63,81 H 7,85% Gef. C 63,91 H 7,91%

Überführung des Glykols XXVI in die Verbindung $C_{15}H_{20}O_5$ (XXVII). Zu einer Lösung von 0,27 g des Glykols XXVI in 15 cm^3 Wasser gab man bei pH 5,6–6,0 0,27 g festes Natriumperjodat (1,26 Mol) unter Rühren zu. Es bildete sich dabei sofort ein Niederschlag, der aber nach 2stündigem Rühren in Lösung ging. Nach 3 weiteren Std. wurde das Reaktionsgemisch erschöpfend mit Äther extrahiert und das Rohprodukt an einer Säule Aluminiumoxyd (Akt. III) chromatographiert. Mit Benzol konnten insgesamt 105 mg Kristalle vom Smp. $160\text{--}161^\circ$ eluiert werden, die nach Umlösen aus Essigester-Petroläther scharf bei $161\text{--}161,5^\circ$ schmolzen. UV.-Absorptionsspektrum: leer; IR.-Absorptionsspektrum: Banden bei 3400, 1780, 1740 und 1686 cm^{-1} .

$C_{15}H_{20}O_5$ Ber. C 64,27 H 7,19% Gef. C 64,40 H 7,02%

Die Analysen wurden in den mikroanalytischen Laboratorien des M.I.T. (Leitung Dr. S. M. Nagy) und des org.-chem. Laboratoriums der ETH. (Leitung W. Manser) ausgeführt. Die pK_A -Bestimmungen verdanken wir Herrn Dr. W. Simon, die Titrations mit Chrom(VI)-oxyd Herrn Dr. J. Schreiber; die UV.-Absorptionsspektren wurden von Herrn G. Naville aufgenommen.

SUMMARY.

Irradiation of santonin in dioxan solution or in alcohol yields a new isomer, lumisantonin, which in turn has been correlated with 3 known compounds: photosantonin, photosantoninic acid and isophotosantoninic acid lactone. The chemistry of lumisantonin is interpreted in terms of structure b.

Department of Chemistry of the
Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, Mass.
Organisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

181. Heilmittelchemische Studien in der heterocyclischen Reihe.

19. Mitteilung¹⁾.

Pyridazine X. Cyan-pyridazin-Derivate mit analgetischer Wirkung

von P. Schmidt und J. Druey.

(21. VI. 57.)

In Anwendung der von uns kürzlich beschriebenen neuen Pyridazinsynthese²⁾ stellten wir eine Reihe von Derivaten her, unter welchen das 1,3,4-Trimethyl-5-cyan-pyridazon-(6) (I) eine gute analgetische Wirkung aufwies.

Es war nicht erstaunlich, dass ein Pyridazin-Derivat analgetische Wirkungen zeigte, hingegen konnte dies nicht ohne weiteres bei einem

¹⁾ 18. Mitteilung, H. U. Daeniker & J. Druey, Helv. **40**, 918 (1957).

²⁾ P. Schmidt & J. Druey, Helv. **37**, 134 (1953).