

Die Geschichte von Santonin und Santonsäure**

Ludmila Birladeanu*

Stichwörter:

Geschichte der Chemie · Naturstoffe ·
Reaktionsmechanismen · Santonin ·
Strukturaufklärung

Seit Mitte des 19. Jahrhunderts ist die Aufklärung der Struktur von Naturstoffen ein Hauptziel der Organischen Chemie. Natürlich vorkommende Verbindungen faszinierten durch ihre intensiven Farben, verführerischen Düfte und oft äußerst bemerkenswerten physiologischen Wirkungen schon seit undenklichen Zeiten. Doch vor 1859 gab es keinerlei Vorstellung von einer Struktur chemischer Verbindungen. Erst mit der Einführung der Strukturtheorie durch Butlerov, Couper, Kekulé und van't Hoff konnte die Strukturbestimmung ein vorstellbares Ziel werden. Der verstorbene Robert Burns Woodward rühmte die Schaffung der Strukturtheorie mit den Worten „The discovery that the structure and form of molecules provide the fundamental basis for the differentiation of all forms of matter was one of man's greatest discoveries“^[1]

Heutige Chemiker können sich kaum noch vorstellen, wie hochkomplizierte Strukturen bestimmt wurden, bevor die wirkungsvollen physikalischen Hilfsmittel Massenspektrometrie, IR- und NMR-Spektroskopie sowie – als schlagkräftigste Waffe – die Röntgenkristallographie zur Verfügung standen. Doch auch die frühe praktische Strukturaufklärung lässt sich noch in zwei Perioden einteilen, die hier am Beispiel der Geschichte von Santonin und sei-

nem reizvollen Derivat Santonsäure vorgestellt werden.

In der ersten Periode, zwischen etwa 1870 und 1900, beruhte die Charakterisierung von Verbindungen auf Schmelzpunkten, Siedepunkten, Dichten, Brechungsindices und der optischen Aktivität. Die Elementaranalyse lieferte Summenformeln, und die Gefrierpunktniedrigung und Siedepunkterhöhung führten zu relativen Molekülmassen. Wesentliche Erkenntnisse über die Struktur erhielt man ausschließlich aus chemischen Umsetzungen und dem Abbau zu einfacheren, bereits bekannten Verbindungen. Die Schlussfolgerungen aus derartigen Reaktionen basierten auf Analogieschlüssen, empirischen Ansätzen und Intuition. Auch der Zufall – nach Pasteur ein wichtiger Teil des wissenschaftlichen Fortschritts, wenn seine Bedeutung richtig eingeschätzt wird – spielte seine Rolle.

In der zweiten Periode, als die Entwicklung von Theorien über die Reaktionsmechanismen sehr rasch voranschritt, konnten die durch chemische Reaktionen erhaltenen Schlussfolgerungen hinsichtlich der Struktur auf neue Art einer kritischen Beurteilung unterzogen werden. Um die Jahrhundertwende begann sich die Organische Chemie sehr schnell zu wandeln: von einer empirischen, im Wesentlichen taxonomischen zu einer durch die Theorien über Reaktionsmechanismen erheblich erweiterten und aufgewerteten Wissenschaft. Am Beginn dieser Entwicklung stehen als wahre Pioniere Arthur Lapworth und Sir Robert Robinson, aber es mussten viele Jahre vergehen, bevor die Aussagekraft dieser neuen Erkenntnisse von Naturstoffchemikern allgemein akzeptiert wurde. In beiden Phasen wurden Strukturhypothesen abschließend

durch rationale Synthese und den Nachweis der Identität von synthetischem und natürlichem Produkt verifiziert.

Die Geschichte von Santonin und seinem Reaktionsprodukt Santonsäure zeichnet die Arbeitsweise in diesen Perioden nach. Sie deckt nicht nur auf, wie die Denkbarrieren in der ersten Periode eine erfolgreiche Strukturaufklärung vollständig verhindern, sondern auch, wie die neuen Vorstellungen zum Mechanismus Licht in eine ansonsten undurchdringliche Finsternis bringen konnten. Aus Platzgründen werden hier nicht beide historische Entwicklungen umfassend erörtert. Vielmehr wird die Geschichte der Bestimmung der Santoninstruktur hier auf das Wesentliche beschränkt, da bereits ein geschichtlicher Abriss darüber erschienen ist,^[2] während die noch nicht nachgezeichnete Aufklärung der Santonsäurestruktur den Schwerpunkt dieses Essays bildet.

Santonin

Santonin wurde 1830 erstmals von Kahler aus der *Artemisia santonica* isoliert, die zu einer seit Jahrhunderten als „Wurmsamen“ bekannten Pflanzenfamilie gehört.^[3] Schon der Name zeugt von ihrer bemerkenswerten Eigenschaft, Menschen und Tiere von kräftezehrenden Rundwürmern (Nematoden) zu befreien. Das erste Wissen über die Chemie von Santonin lieferten fast ausschließlich die zwischen 1870 und 1920 ausgeführten Untersuchungen des italienischen Chemikers Cannizzaro und seiner Schule. Die Elementaranalyse für Kohlenstoff und Wasserstoff (Sauerstoff anhand der Differenz) führte zur Summenformel $C_{15}H_{18}O_3$. Zwischen ihren 18 Wasserstoffatomen und

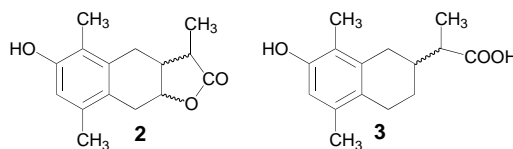
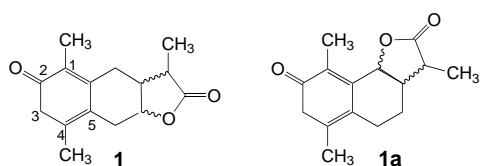
[*] Dr. L. Birladeanu
Department of Chemistry and Chemical
Biology
Harvard University
Cambridge, MA 02138 (USA)
Fax: (+1) 617-495-1792
E-mail: lily@chemistry.harvard.edu

[**] Ich danke Professor W. von E. Doering für seine Anregungen und Korrekturen und Dr. Edmund Keliher für seine Hilfe bei der Erstellung des Manuskripts.

den 32 Wasserstoffatomen, die ein gesättigter Kohlenwasserstoff mit 15 Kohlenstoffatomen erfordert, besteht eine Differenz von 14, die nach Division durch 2 7 Doppelbindungsäquivalente implizierte.

Die Reaktion von Santonin mit verdünnter Säure oder Base sowie mit Reagentien, die zum Nachweis von Carbonylgruppen dienen, führte die italienischen Forscher zu dem Schluss, dass Santonin ein γ -Ketolacton ist. Diese Annahme erklärt alle drei Sauerstoffatome und drei der Doppelbindungsäquivalente (zwei Carbonylgruppen und der Lactonring). Die Reduktion mit Iodwasserstoff und rotem Phosphor lieferte eine einbasige Säure, die Santonige Säure, die beim Destillieren mit Bariumhydroxid bei 300°C ein Phenol $C_{12}H_{12}O$ ergab, das als 1,4-Dimethyl-2-naphthol identifiziert wurde. Beim Erhitzen auf noch höhere Temperatur wurden Propen und Propionsäure nachgewiesen. Damit waren alle fünfzehn Kohlenstoffatome in Santonin durch ein C_3 -Bruchstück, zwei Methylgruppen und das C_{10} -Naphthalin erklärt. Zwei kondensierte Sechsringe stehen für zwei weitere Doppelbindungsäquivalente, deren Zahl nun insgesamt fünf betrug. Die beiden nach der Summenformel noch benötigten Doppelbindungsäquivalente schrieb man schließlich zwei C-C-Doppelbindungen zu.

Aus dem Nachweis von 1,4-Dimethyl-2-naphthol und der leichten Umsetzung von Santonin mit Säure zum isomeren Phenol Desmotroposantonin schloss man, dass die beiden Methylgruppen und die Ketogruppe im selben Ring lokalisiert sind. Die Isolierung von Propen und Propionsäure führte dazu, eine Methylgruppe am Lactonring zu platzieren. Aufgrund dieser Ergebnisse wurden für Santonin die Strukturformeln **1** und **1a** vorgeschlagen, wobei die richtige Stellung des Lactonsauerstoffatoms und der Isopropylseitenkette noch zu bestimmen war.^[4] Der Strukturformel **1** wurde, allerdings recht willkürlich, gegenüber **1a** der Vorzug gegeben.



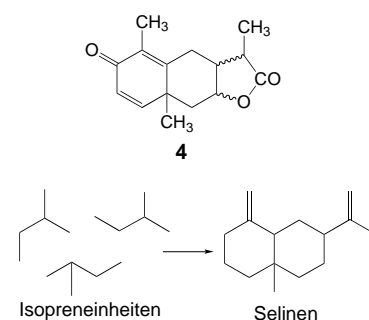
Desmotroposantonin und Santoniger Säure schrieb man die Strukturformeln **2** bzw. **3** zu.

Die Strukturformel **1** wurde allerdings bei weitem nicht allgemein akzeptiert. Besonders angezweifelt wurde die Gruppierung $-CH_2-CO-$, da charakteristische Reaktionen, beispielsweise die Aldolkondensation mit einem Aldehyd, mit dem Santoninmolekül nicht gelangen. Das Problem blieb ungelöst. Heute ist nur schwer zu verstehen, wie man die Strukturformel **1** als Darstellung einer stabilen Verbindung wie Santonin ansehen konnte, ohne zu erkennen, dass es sich um die Ketoform des Phenols Desmotroposantonin handelte, das man ebenfalls in Händen hatte, und dass die Existenz derartiger Ketoformen im Gleichgewicht mit Phenolen noch nie beobachtet worden war. Aber damals war die Tautomerie, obwohl schon Jahrzehnte zuvor entdeckt, noch kein verbreitetes Konzept. Was für uns inzwischen selbstverständlich ist, brauchte Jahrzehnte, um allgemein akzeptiert zu werden.

Noch stärkere Zweifel an der Strukturformel **1** traten einige Jahre später auf, als Angeli und Marino eine Heptantetracarbonsäure $C_{11}H_{16}O_8$ aus dem Produktgemisch der Oxidation von Santonin mit Permanganat isolierten.^[5] Diese Säure reagierte wie eine disubstituierte Malonsäure und enthielt demnach ein quartäres Kohlenstoffatom. In den Strukturformeln **1** und **1a** kommt aber kein derartiges Kohlenstoffatom vor! Leider waren die vielen anschließend vorgeschlagenen Strukturen mit einem quartären Kohlenstoffatom auch nicht besser, sodass **1** aus Mangel an Alternativen weiterhin akzeptiert wurde. 1924 hob Angeli in einer Übersicht nochmals die Bedeutung des in der isolierten Heptantetracarbonsäure vorliegenden quartären Kohlenstoffatoms hervor.^[6] Den Chemikern, die Jahrzehnte an der Aufklärung der Santoninstruktur gearbeitet hatten, war vollkommen klar, dass sie diese Aufgabe immer noch nicht gelöst hatten.^[7]

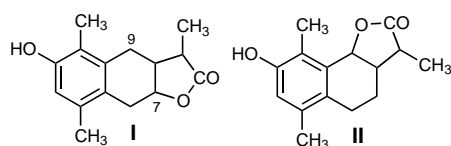
Danach ruhte das Problem viele Jahre, bis schließlich Clemo et al. 1929 seine Lösung lieferten.^[8] Versehen mit erheblich größerem Wissen über die Keto-Enol-Tautomerie^[9]

und die durch saure Bedingungen häufig induzierten Umlagerungen von Kohlenstoffgerüsten^[10] stellten sie fest, dass „on general theoretical grounds, structure **1** should be an unstable form of the stable phenolic isomeride desmotroposantonin“, und schlugen für Santonin die neue Struktur **4** vor, die auf der Annahme beruht, dass die beiden Methylgruppen in Santonin *nicht* zum selben Ring gehören. Indem sie die Methyl-

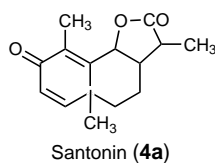


gruppe von der Position 4 in die Position 5 verschoben, erhielten sie eine Verbindung mit quartärem Kohlenstoffatom, die beim Behandeln mit Säure durch Dienon-Phenol-Umlagerung das Phenol Desmotroposantonin bilden konnte. Zudem ließ sich die Struktur **4** nach der Isoprenregel von Ruzicka aufbauen, woraus sich eine enge Verwandtschaft mit dem Terpen Selinene ergab. Die Richtigkeit der Annahme von Clemo et al. wurde mit den Synthesen der Racemate von Santoniger Säure und Desmotroposantonin bewiesen, die beide aus natürlichem Santonin leicht zugänglich sind.^[11,12] Die in sechs Stufen synthetisierte Santonige Säure stimmte in jeder Hinsicht mit dem natürlichen Produkt überein. Mit dieser Synthese war zugleich auch die β -Position der Carbonsäureseitenkette eindeutig belegt.

Ausgehend von der Struktur der Santonigen Säure konnten für Desmotroposantonin nun zwei Strukturformeln vorgeschlagen werden – mit dem Lactonsauerstoffatom an Position 7 (**I** = **2**) oder 9 (**II**). Clemo et al. lösten diese



Frage, indem sie eine Verbindung der Struktur **II** synthetisierten und nachwiesen, dass sie die gleichen Eigenschaften wie eine Probe des natürlichen racemischen Desmotroposantonins hatte. Um Übereinstimmung mit der Struktur **II** für Desmotroposantonin zu erreichen, musste die Struktur von Santonin zu **4a** umgeschrieben werden. Diese Struktur wurde nun allgemein akzeptiert.



Aber noch immer lag ein dunkler Schatten auf der Santoninstruktur, denn die von Clemo aufgestellte Formel lieferte zwar die entscheidende Erklärung für die Produkte des oxidativen Abbaus und der Behandlung mit Säure, nicht jedoch für die Reaktion von Santonin mit starker Base. Während Santonin mit verdünnter Natronlauge das isolierbare Salz der Santoninsäure lieferte, aus dem es durch Ansäuern leicht regeneriert werden kann, führte die Umsetzung mit konzentrierter Natronlauge zu einer isomeren Säure mit völlig anderen Eigenschaften, der Santonsäure. „While there was no longer any question of the validity of formula **4a**, the situation remained somewhat unsatisfactory in so far as all attempts at a rational formulation of santonic acid and the extensive series of substances derived from it by degradation have failed“.^[21] Es überrascht daher nicht, dass die Aufklärung der Santonsäurestruktur zum faszinierendsten Aspekt der Chemie von Santonin wurde.

Die Struktur von Santonsäure

Eines der ersten Reaktionsprodukte von Santonin wurde 1863 von Hvoslev entdeckt^[13] und etwa zehn Jahre später von Cannizzaro und Sestini^[14] – offenbar

in Unkenntnis der früheren Arbeit – neu entdeckt (Möglichkeiten für Recherchen in der „Literatur“ standen erst viele Jahre später zur Verfügung). Wie bereits erwähnt wurde, stellte Hvoslev fest, dass beim Einwirken konzentrierter Natronlauge auf Santonin eine Säure entstand, die zu Santoninsäure isomer war; sie wurde Santonsäure genannt. Weil sie so leicht und einfach aus Santonin entstand, untersuchten viele Wissenschaftler ihre Reaktionen in der Hoffnung, auf diesem Weg zur Struktur von Santonin zu gelangen. Die Schule von Cannizzaro widmete, hauptsächlich in der Person von Francesconi, diesen Arbeiten fast fünfzig Jahre.

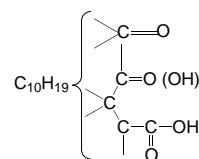
Diese Bemühungen waren derart fruchtlos, dass die Santonsäure für die Aufklärung der Santoninstruktur überhaupt keine Rolle mehr spielte, sondern selbst zu einem noch mühsamer zu lösenden Problem wurde. Man hätte erwarten können, dass die Struktur von Santonsäure klar werden würde, sobald die richtige Struktur von Santonin bekannt wäre. Aber nein, das Problem blieb so hartnäckig wie vor Clemos Arbeiten. Wedekind und Engel beschrieben die Sachlage 1934 ausführlich,^[15] hier sollen jedoch nur die wenigen damals gesicherten Fakten bezüglich der Santonsäure vorgestellt werden.

Aus der Summenformel $C_{15}H_{20}O_4$ gingen für Santonsäure sechs Doppelbindungsäquivalente hervor und dass sie isomer zu Santoninsäure ist, dem Produkt der milden alkalischen Hydrolyse von Santonin. Die Titration der Santonsäure und die Analyse ihrer Salze belegten ihre Einbasigkeit, womit zwei Sauerstoffatome und ein Doppelbindungsäquivalent erklärt waren. Anders als Santoninsäure, die rasch zu Santonin lactonisiert, bildete Santonsäure beim Ansäuern nicht wieder Santonin, sondern blieb unverändert.^[16] Die Umsetzung mit Hydroxylamin lieferte unter Normalbedingungen ein Monoxim, unter drastischeren Bedingungen hingegen ein Dioxim.^[17] Demnach lagen die beiden übrigen Sauerstoffatome als Keto-Gruppen unterschiedlicher Reaktivität vor; damit waren zwei weitere Doppelbindungsäquivalente identifiziert. Anders als Santonin und Santoninsäure addierte die Santonsäure weder Brom noch wurde sie katalytisch hydriert. Durch Permanganat wurde sie nur sehr

langsam oxidiert und von Iodwasserstoff und Phosphor nicht reduziert, während diese Reaktion Santoninsäure in Santoninsäure überführt hatte. Daraus schloss man, dass Santonsäure keine C-C-Doppelbindungen enthält, also gesättigt ist; um die verbliebenden drei Doppelbindungsäquivalente unterzubringen, folgte daraus, dass die Säure *tricyclisch* sein musste.

Die Beziehung zwischen der reaktiveren, weniger gehinderten Carbonylgruppe und der Carboxygruppe wurde an einem Reduktionsprodukt, dem sekundären Alkohol Dihydrosantonsäure, geklärt. Bei dessen Umsetzung mit Acetanhydrid entstand unter anderem ein Acetylacton, das zu einer Hydroxysäure hydrolysiert werden konnte, die danach so leicht wie für ein γ -Lacton üblich wieder zum Lacton cyclisierte.^[18] Daraus wurde gefolgert, dass diese Carbonylgruppe der Santonsäure nicht mehr als zwei Kohlenstoffatome von der Carboxygruppe entfernt ist.

Durch energische Oxidation mit Kaliumpermanganat wurde Santonsäure in Santorsäure, $C_{13}H_{18}O_8$, überführt, eine gesättigte, monocyclische, vierbasige Säure. Diese reagierte mit Acetanhydrid zu einem Monoanhydrid und zwei isomeren Dianhydriden. In einer Natriumhydroxidschmelze bei 300°C entstand aus Santorsäure (neben Essigsäure, Kohlendioxid und Wasserstoff) Santoronsäure, $C_{10}H_{16}O_6$, eine gesättigte und demzufolge acyclische Tricarbonsäure. Durch Erhitzen mit Kaliumhydroxid auf noch höhere Temperatur wurde Santoronsäure unter Abspaltung von zwei Kohlenstoffatomen in das Keton Santoron, $C_8H_{14}O$, überführt.^[19] Da die Strukturen der genannten Produkte damals unbekannt waren, trugen sie nicht zur Aufklärung der Santonsäurestruktur bei; lediglich eine sehr wenig genaue Teilstruktur konnte formuliert werden (Schema 1). Genauere Strukturen wurden zwar vorgeschlagen, aber da sie auf



Schema 1. Sehr ungenaue Teilstruktur der Santonsäure.

falschen Santoninstrukturen beruhten, waren sie wertlos.

Nach der Aufklärung der Santoninstruktur durch Clemo et al. versuchten Wedekind und andere, Santonsäure weiter zu zerlegen, aber die Reaktionsprodukte konnten trotz aller Bemühungen nicht identifiziert werden.^[20] Die Struktur der Santonsäure entzog sich also weiterhin der Bestimmung. In diesem Fall versagte der klassische Ansatz der ersten Periode, Teilinformationen, die aus der Untersuchung kleinerer Abbauprodukte und der Umsetzung mit chemischen Reagentien erhalten wurden, zu einer Strukturhypothese zusammenzubauen. Wie wir gesehen haben, war es für die Aufklärung der Struktur von Santonin entscheidend, dass Clemo auf die Kenntnis der Mechanismen von Wagner-Meerwein-Umlagerung und basenkatalysierter Tautomerisierung vertraute; er lieferte damit ein frühes Beispiel für den Beitrag der neuen mechanistischen Betrachtungsweise von chemischen Umsetzungen zu Strukturaufklärungen.

Im Fall der Santonsäure war die Zeit noch nicht gekommen, in der die mechanistische Analyse allein zur vollständigen Aufklärung der Struktur geführt hätte. Das Problem ruhte mehr als ein Jahrzehnt, bis sich R. B. Woodward in den frühen 40er Jahren dieser Herausforderung stellte.^[21] Als er sich die Veränderungen anschaute, die das Hydroxidion bei der Umwandlung von Santonin in Santonsäure bewirkte, stieß er auf mehrere Aspekte, die besonders einer vernünftigen Erklärung zu bedürfen schienen. Insgesamt waren bei der Veränderung die beiden C-C-Doppelbindungen von Santonin verschwunden – eine trat als C-O-Doppelbindung auf Kosten der ursprünglichen Hydroxygruppe des Lactonrings wieder auf, und die zweite erschien als dritter Ring. Außerdem fand er es bemerkenswert, dass die Heptantetracarbonsäure, die Angeli und Marino durch alkalische Permanganatoxidation von Santonin erhalten hatten, noch ein quartäres Kohlenstoffatom enthielt. Dieser Befund ließ darauf schließen, dass die Methylgruppe an C-5 in Santonin nicht wie unter der Einwirkung von Säuren zu C-4 gewandert war. Woodward war davon überzeugt, dass die ungewöhnliche Umwandlung von Santonin durch Alkalien

wahrscheinlich nicht das Ergebnis eines einfachen Prozesses ist und „by a rational consideration of the effects to be anticipated in the action of strong bases on the santonin molecule“ gelöst werden könnte. Sein Ansatz beruhte auf seinem lebenslangen Vertrauen darauf, dass sich chemische Umsetzungen durch Einblicke in ihre Mechanismen verstehen lassen.

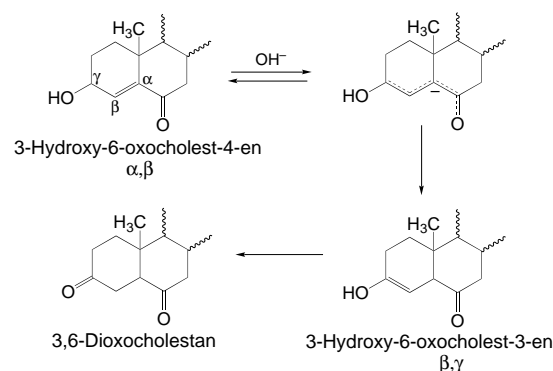
Als Woodward das Santonsäureproblem in Angriff nahm, dem er in den ersten Monaten des Jahres 1943 seine nahezu ungeteilte Aufmerksamkeit widmete,^[22] waren die Mechanismen zahlreicher basenkatalysierter Reaktionen aufgeklärt, hauptsächlich dank der bahnbrechenden Leistungen von Arthur Lapworth.^[23] Systematisch und umfassend analysierte Woodward, wie sich die Addition eines Hydroxidions an jedes einzelne elektrophile Kohlenstoffatom in Santonin auswirkt und welche Folgen die Abspaltung von aciden Wasserstoffatomen hat, gleichgültig wie schwach sie auch aktiviert zu sein schienen.

Die erste Reaktion von Santonin mit dem Hydroxidion war dessen Addition an die Carbonylgruppe des Lactonrings und die Bildung des Natriumsalzes von Santonsäure. Die Schwierigkeit bestand nun darin, die weiteren Veränderungen vorherzusehen, die das Hydroxidion in dieser Säure auslösen könnte. Beispielsweise könnte zunächst eine Michael-Addition an das elektrophile β -Kohlenstoffatom in jedem der beiden α,β -ungesättigten Carbonylsysteme und danach eine Retroaldolspaltung in einen Aldehyd und ein Methylketon stattfinden, und diese könnten wiederum weitere Umwandlungen eingehen. Derartige Wege enden allerdings lediglich in Sackgassen und mit Sicherheit nicht in einem tricyclischen System.

Als Woodward untersuchte, wie sich die Abspaltung acider Wasserstoffato-

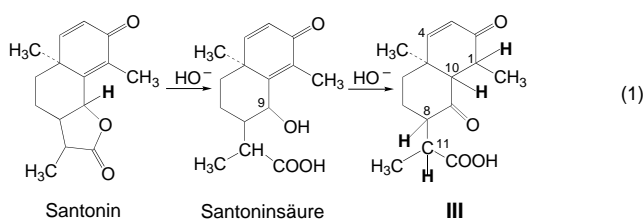
me auswirken könnte, konzentrierte er sich auf das Wasserstoffatom an C-9, an das auch die Hydroxygruppe gebunden ist. Auf den ersten Blick hätte man dieses Wasserstoffatom für nicht besonders acid gehalten – wenn man nicht wusste, dass Lapworth zufolge das γ -Wasserstoffatom in einem α,β -ungesättigten Carbonylsystem ebenso acid und durch Basen leicht abzuspalten ist wie das α -Wasserstoffatom einer Carbonylverbindung. Woodward kannte ein passendes Beispiel, das Butenandt und Schramm^[24a] sowie Heilbron et al.^[24b] unabhängig entdeckt hatten. Es handelt sich um die Reaktion von 3-Hydroxy-6-oxocholest-4-en mit einem Hydroxidion zu 3,6-Dioxocholestan (Schema 2).

In diesem Fall ist das β,γ -Isomer zugleich das Enol eines γ -Diketons und



Schema 2. Durch Abspaltung eines aciden Wasserstoffatoms ausgelöste Umlagerung von 3-Hydroxy-6-oxocholest-3-en.

wird daher im Wesentlichen irreversibel in 3,6-Dioxocholestan überführt. Woodward erkannte, dass die Doppelbindung, die Carbonyl- und die Hydroxygruppe in Santoninsäure die gleiche relative Anordnung haben wie in 3-Hydroxy-6-oxocholesten. Er nahm daher an, dass Santoninsäure über die gleiche Ereignissequenz in das Diketon **III** überführt werden könnte [Gl. (1)]. Die Attraktivität dieser Hypothese war unwiderstehlich: Das Vorliegen einer C-C-Doppel-

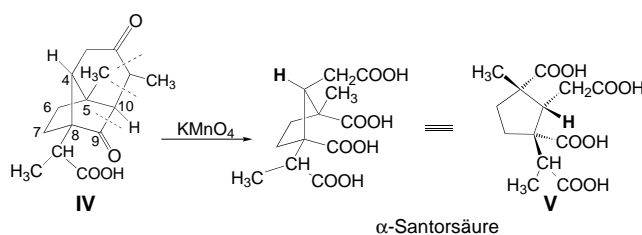


(1)

bindung bewirkte die Überführung der Hydroxygruppe von Santoninsäure in die erforderliche zweite Carbonylgruppe und lieferte dabei eine Zwischenstufe mit vier aciden Wasserstoffatomen, von denen drei in α -Stellung zu Carbonylgruppen stehen und das vierte durch eine Carboxylat-Einheit nur schwach aktiviert ist (siehe Formel **III**).

Die Schwierigkeit bestand nun darin herauszufinden, auf welche Weise die verbliebene C-C-Doppelbindung in **III** zum tricyclischen System der Santonsäure führen könnte. Jedes der vier Carbanionenzentren, die aus **III** hypothetisch durch Abspalten eines Wasserstoffatoms erhältlich sind (C-1, C-10, C-8 oder C-11), könnte prinzipiell durch intramolekulare Michael-Kondensation an das β -C-4-Atom der α,β -ungesättigten Carbonylfunktion eine neue C-C-Bindung knüpfen und damit einen dritten Ring bilden. Intramolekulare Additionen an Carbonylgruppen wurden nicht in Betracht gezogen, weil dabei eine Carbonylgruppe zerstört würde und die C-C-Doppelbindung erhalten bliebe.

Aus den vier möglichen intramolekularen Michael-Kondensationen ergeben sich die Strukturen **a**, **b**, **c** und **d**. Die Strukturen **a** und **b** enthalten einen gespannten Vier- bzw. Dreiring (Spannungsenergie ca. 26 kcal mol⁻¹) und wären daher im Gleichgewicht einer reversiblen Michael-Reaktion nicht begünstigt. Woodward erkannte, dass zwischen dem Carbanionenzentrum C-8, das zu **c** führt, und C-4 der Doppelbindung fünf Kohlenstoffatome liegen – ein im Prinzip idealer Abstand für eine intramolekulare Michael-Reaktion. Allerdings war nicht ohne weiteres erkennbar, ob diese beiden Kohlenstoffatome auch räumlich nahe genug waren, um miteinander reagieren zu können. Diese Frage gilt auch für die vierte Möglichkeit, **d**. Anders als bei den erstmals von Guthzeit beschriebenen intramolekularen Michael-Additionen,^[25] die sich leicht zweidimensional veranschaulichen ließen, ging die Stabilität von **c**



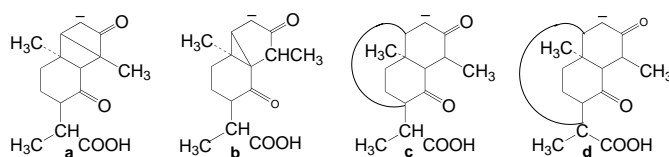
Schema 3. Vorschlag für die Bildung von α -Santorsäure aus der hypothetischen Formel **IV** für Santonsäure.

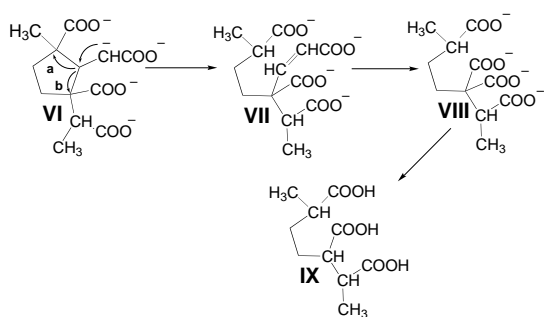
aus dessen planarer Darstellung nicht hervor. Erst als Woodward die Bildung der erforderlichen Bindung im dreidimensionalen Raum überdacht hatte, verschwand dieses Problem, denn hier war der Abstand zwischen C-8 und C-4 nicht mehr hinderlich, sondern ideal für eine Bindungsbildung. Damit wurde Struktur **IV** (entspricht der zweidimensionalen Struktur **c**) zu einer glaubwürdigen und attraktiven Struktur für Santonsäure. Sie enthält das gleiche, kaum gespannte Bicyclo[2.2.1]heptagerüst wie Campher und sollte sich durch Einwirkung von Alkalien nicht mehr verändern. Damit konnte diese Struktur zu Recht als mechanistisch schlüssiges Endprodukt der Umsetzung von Santonin mit starker Base betrachtet werden.

Aber stellte die mechanistisch attraktive, hypothetische Struktur **IV** tatsächlich Santonsäure dar? Die vorgestellten experimentellen Ergebnisse waren mit ihr in Einklang: eine gesättigte, tricyclische, einbasige Säure mit einer sterisch stärker gehinderten Carbonylgruppe (an C-2) und einer weniger gehinderten (an C-9). Noch überzeugendere Belege für die Struktur **IV** lieferte eines der von Francesconi durchgeführten Abbauexperimente: Die Permanganatoxidation von Santonsäure hatte α -Santorsäure ergeben, eine gesättigte, monocyclische, vierbasige Säure, C₁₃O₁₈O₈. Dieser Abbau würde die Enolautomere der Carbonylgruppen in **IV** an den gestrichelten Linien oxidativ spalten und eine Verbindung der Struktur **V** liefern (Schema 3). Beim Behandeln mit Acetanhydrid lieferte α -

Santorsäure unter anderem ein Monoanhydrid, aus dem sie durch Hydrolyse zurückgebildet wurde. Durch weiteres Erhitzen wurde dieses Anhydrid in ein isomeres, thermisch stabiles Anhydrid überführt. Die Hydrolyse dieses zweiten Anhydrids lieferte die isomere β -Santorsäure. Dieses komplexe Reaktionsverhalten war ebenfalls mit Struktur **V** erklärbar, wenn man die Epimerisierung des halbfest gedruckten Wasserstoffatoms bei der Umwandlung in β -Santorsäure annimmt.

Den entscheidenderen Test bildete ein weiteres Ergebnis von Francesconi: Beim Zusammenschmelzen von α - oder β -Santorsäure mit Alkalien waren Essigsäure, Kohlendioxid und Santoroninsäure, eine dreibasige, gesättigte, optisch inaktive Säure mit der Summenformel C₁₀H₁₆O₃ und dem Schmelzpunkt 127°C entstanden. War die für Santorsäure vorgeschlagenen Struktur **V** in Einklang mit diesem Abbauprodukt? Zur damaligen Zeit enthielt die Literatur keinerlei Erfahrungsberichte, aufgrund derer der Reaktionsverlauf in einer Alkalischemelze gesättigter cyclischer Polysäuren vorhergesagt werden konnte. Woodward nahm an, dass bei den hohen Temperaturen der Alkalischemelze ein sehr schwach acides Wasserstoffatom in α -Stellung zu einer Carboxylat-Einheit abgespalten wird und ein Dicarbanion entsteht, das ähnlich reagieren sollte wie konventionelle, besser stabilisierte Carbanionen. Vor dem Hintergrund dieser mechanistischen Hypothese stellte er sich folgende Ereignissequenz vor (Schema 4): Während der Alkalischemelze würde zunächst von dem Kohlenstoffatom in α -Stellung zur Carboxylat-Einheit ein Proton unter Bildung von **VI** abgespalten; danach würde durch Retro-Michael-Reaktion^[26] eine C-C-Bindung im Sinne der Pfeile a oder b aufbrechen, wobei das Endergebnis das-





Schema 4. Erklärung der Umwandlung von Santonsäure in Santoronsäure durch Woodward.

selbe ist; die zweistufige Spaltung der resultierenden α,β -ungesättigten Verbindung **VII** durch Addition eines Hydroxidions und anschließende Retro-Al-dol-Kondensation des β -Hydroxycarboxylat-Anions würde zu **VIII** und einem Acetation führen (als Beispiel für eine derartige Umwandlung kannte man die von Oleinsäure in Palmitinsäure in der Alkalischmelze^[27]). Als Dicarboxylat einer Malonsäure sollte **VIII** bei der hohen Temperatur der Alkalischmelze decarboxylieren und nach Neutralisieren die gesättigte, acyclische, dreibasige Heptan-2,3,6-tricarbonsäure $C_{10}H_{16}O_6$ der Struktur **IX** liefern. Diese sollte nach Woodward mechanistischer Analyse die von Francesconi beschriebene Santoronsäure korrekt wiedergeben. Es konnte sich aber auch um die Struktur der Heptanetricarbonsäure mit dem Schmelzpunkt 88°C handeln, die Angeli und Marino durch Permanganatoxidation von Santonin erhalten hatten, oder um die Struktur der Säure mit dem Schmelzpunkt 137°C , die Ruzicka und Steiner synthetisiert hatten, um die Position der angularen Methylgruppe in Santonin zu bestimmen.^[28] Von der Lösung dieses Problems hing die Glaubwürdigkeit des analytischen Gebäudes von Woodward ab.

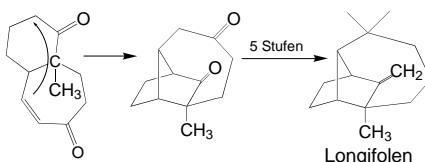
Woodward, Brutschy und Baer lösten das Dilemma, indem sie Ruzickas Synthese der racemischen Säure mit dem Schmelzpunkt 137°C wiederholten und feststellten, dass diese in der Alkalischmelze tatsächlich zu der gleichen Säure mit dem Schmelzpunkt 127°C isomerisierte, die Francesconi aus Santorsäure, Angeli und Marino aus der Säure mit dem Schmelzpunkt 88°C und auch Ruzicka aus seiner synthetischen Säure erhalten hatten. Indem sie die Arbeit von Angeli und Marino wieder-

holten, konnten Woodward et al. nachweisen, dass die optisch aktive Säure des Schmelzpunkts 88°C in der Alkalischmelze tatsächlich die racemische Säure mit dem Schmelzpunkt 127°C liefert. Mit der Beseitigung dieses letzten Hindernisses erwies sich die Struktur **IV** für Santonsäure nach Woodwarden Worten als „the most satisfactory vehicle for the rationalization of the hitherto baffling chemistry of santonic acid“.

Die Eleganz und der starke Einfluss von Woodwarden mechanistischem Schema können gar nicht hoch genug eingeschätzt werden. Es lieferte nicht nur die schwer bestimmbare Struktur von Santonsäure, sondern zeigte auch die Leistungsfähigkeit des mechanistischen Ansatzes und die Bedeutung des Denkens in dreidimensionalen Modellen. Der Markt für Dreiding-Modelle und später für 3D-Computermodelle war gesichert!

Diese Leistung diente übrigens als Grundlage für einen neuen Ansatz zum Aufbau komplexer Ringsysteme. Ein Beispiel hierfür ist die historisch bedeutende Synthese von Longifolen durch Corey et al.,^[29] in der ein Homodecalin-system als Vorstufe für eine intramolekulare Michael-Addition dienen sollte (Schema 5). Corey meinte dazu: „Although this change would seem unusual and perhaps unreasonable, some confidence in its validity seemed indicated from the remarkably smooth transformation of santonin to santonic acid under the influence of alkali“.

In der dritten, der heutigen Phase der Strukturaufklärung haben physikalische Methoden die erste, klassische Phase ebenso ersetzt wie die zweite, in der die sorgfältige mechanistische Analyse von chemischen Umwandlungen so



Schema 5. Coreys Überlegung zur Synthese von Longifolen unter Bezugnahme auf die Umwandlung von Santonin in Santonsäure.

große Bedeutung hatte. Die NMR-Spektroskopie und die Röntgenstrukturanalyse als neueste Waffen machten die Strukturaufklärung zu einem Routineprozess, der nur wenig oder gar keine „chemische Intuition“ erfordert. Man kann zu Recht fragen, ob es auch in Zukunft noch Geschichten wie die von Santonin und Santonsäure zu erzählen geben wird. Wahrscheinlich nicht.

Santonin ist ein leicht zugänglicher, kristalliner Naturstoff, dessen Struktur röntgenographisch in ein paar Tagen bestimmt werden kann (und wurde), statt in Jahrzehnten durch chemische Untersuchung. Santonsäure ist kein Naturstoff, sondern das Produkt der chemischen Umwandlung von Santonin durch energisches Kochen mit konzentrierter Alkalilösung, eine von vielen Reaktionen, die im Laufe der klassischen Suche nach nützlichen Strukturinformationen durchgeführt wurden. Würde man einen solchen Versuch heute noch machen? Vermutlich nicht. Man könnte argumentieren, dass der raschere Fortschritt, der aus der Verfügbarkeit moderner Hilfsmittel resultiert, unendlich wichtiger ist als ein verpasstes, chemisch reizvolles Experiment. Ich überlasse Sir Robert Robinson die Antwort: „...there is a price to pay and that is the short-circuiting of chemical investigation, because it resulted in the loss of general and important chemical information, and substitution by rather mechanical means of the complex intuitive puzzle-solving processes“.^[30] Es gibt keinen besseren Beweis für die Gültigkeit dieser Aussage als Woodwarden Arbeit über die Santonsäure.^[31]

- [1] „Art and Science in the Synthesis of Organic Compounds: Retrospect and Prospect“: R. B. Woodward in *Pointers and Pathways in Research*, CIBA of India, Bombay, 1954.
- [2] J. B. Hendrickson in *The Molecules of Nature* (Hrsg.: R. Breslow), Benjamin Reading, Massachusetts, 1973, S. 111–112.
- [3] M. Kahler, *Arch. Pharm.* **1830**, 34, 318.
- [4] S. Cannizzaro, P. Gucci, *Rend. Accad. Naz. Lincei Ser. 5* **1892**, 1, 149.
- [5] A. Angeli, L. Marino, *Rend. Accad. Naz. Lincei Ser. 5* **1907**, 16, 385.
- [6] A. Angeli, *Rend. Accad. Naz. Lincei Ser. 6* **1924**, 33, 10.

- [7] Die wesentlichen Veröffentlichungen hierzu sind im Literaturverzeichnis von Lit. [21] enthalten.
- [8] G. R. Clemo, R. D. Haworth, E. J. Walton, *J. Chem. Soc.* **1929**, 2368–2387; G. R. Clemo, R. D. Haworth, E. J. Walton, *J. Chem. Soc.* **1930**, 1110–1115.
- [9] C. K. Ingold, *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, Cornell University Press, Ithaca, **1953**, S. 794–802.
- [10] L. Birladeanu, *J. Chem. Educ.* **2000**, 77, 858–863.
- [11] S. Cannizzaro, J. Carnelutti, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1880**, 13, 1516–1517.
- [12] A. Andreocci, P. Bertolo, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, 31, 3131–3133.
- [13] H. Hvorslev, *Förhandlingar vod Skandinaviska Naturforsharemötet* **1863**, 304.
- [14] S. Cannizzaro, F. Sestini, *Gazz. Chim. Ital.* **1873**, 3, 241–251.
- [15] E. Wedekind, O. Engel, *J. Prakt. Chem.* **1934**, 139, 115–140.
- [16] S. Cannizzaro, *Gazz. Chim. Ital.* **1876**, 6, 355; F. Sestini, *Gazz. Chim. Ital.* **1876**, 6, 148.
- [17] L. Francesconi, *Gazz. Chim. Ital.* **1899**, 29ii, 181.
- [18] S. Cannizzaro, F. Sestini, *Gazz. Chim. Ital.* **1876**, 6, 345.
- [19] L. Francesconi, *Gazz. Chim. Ital.* **1892**, 22i, 181; L. Francesconi, *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, 23ii, 452; L. Francesconi, *Gazz. Chim. Ital.* **1899**, 29ii, 224; L. Francesconi, *Rend. Accad. Naz. Lincei Ser. 5* **1896**, 5ii, 214.
- [20] K. Tettweiler, O. Engel, E. Wedekind, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1932**, 492, 105.
- [21] R. B. Woodward, F. G. Brutschy, H. Baer, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 4216–4221.
- [22] W. von E. Doering, persönliche Mitteilung.
- [23] M. Saltzman, *J. Chem. Educ.* **1972**, 49, 750–753.
- [24] a) A. Butenandt, G. Schramm, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1936**, 69, 2289–2299; b) I. M. Heilbron, E. R. H. Jones, F. S. Spring, *J. Chem. Soc.* **1937**, 801–805.
- [25] M. Guthzeit, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, 31, 2753–2758; M. Guthzeit, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, 34, 675–680.
- [26] C. K. Ingold, W. J. Powell, *J. Chem. Soc.* **1921**, 119, 1976–1982.
- [27] F. G. Edmed, *J. Chem. Soc.* **1898**, 627–634.
- [28] L. Ruzicka, L. Steiner, *Helv. Chim. Acta* **1934**, 17, 614–621.
- [29] E. J. Corey, M. Ohno, R. B. Mitra, P. A. Vatakencherry, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 478–485.
- [30] Zitiert nach „Sir Robert Robinson: A Contemporary Historical Assessment

and a Personal Memoir“: A. J. Birch, *J. Proc. R. Soc. N. S. W.* **1976**, 109, 151–160.

- [31] Es muss erwähnt werden, dass die Arbeit von Clemo et al. zwar die Grobstruktur von Santonin lieferte, aber nichts über die genaue Konfiguration aussagte. Es dauerte etliche Jahre, die absolute Konfiguration von natürlichem (–)- α -Santonin zu bestimmen, einem von 16 theoretisch möglichen Stereoisomeren. (Dieses Thema wird hier nicht weiter behandelt. Der interessierte Leser sei auf das vollständige Quellenverzeichnis in J. W. Huffman, W. T. Pennington, D. W. Bearden, *J. Nat. Prod.* **1992**, 55, 1087–1092 verwiesen.) Die absolute Konfiguration von Santonsäure wurde 1999 durch Röntgenstrukturanalyse eindeutig bestimmt: A. P. J. Brunskill, H. W. Thompson, R. A. Lalancette, *Acta Crystallogr. Sect. C* **1999**, 55, 566–568. Die Konfigurationen des Naturstoffs und seines Derivats sind:

