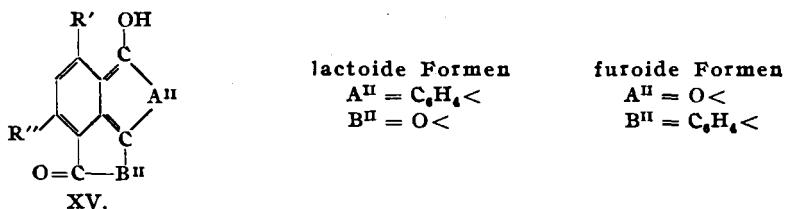


Grundkörper XV ableiten und nur durch die verschiedene Stellung der Substituenten  $C_6H_4 <$  (Phenylen) und  $O <$  (ätherartig gebundener Sauerstoff) voneinander unterscheiden.



R' und R'' = H: Lacton der Anthrahydrochinon-carbonsäure-(1);  
R' = CO<sub>2</sub>H, R'' = H: Lacton der Anthrahydrochinon-dicarbonsäure-(1.4);  
R' = H, R'' = CO<sub>2</sub>H: Lacton der Anthrahydrochinon-dicarbonsäure-(1.2).

### 155. Morizo Ishidate und Tuneichi Sano: Über die Bildung von d-Santenon aus $\pi$ -Oxocampher und die Konfiguration des Santenons bzw. der Santensäure.

[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Universität Tokio.]  
(Eingegangen am 16. Mai 1941.)

Der *trans*- $\pi$ -Oxocampher<sup>1)</sup> (I), der herzwirksame Vertreter der Umwandlungsprodukte des Camphers im Organismus, zeichnet sich chemisch durch die leichte Autoxydierbarkeit<sup>2)</sup> und durch das besondere Verhalten gegen Wasserstoffperoxyd, d. h. eine peroxydaseähnliche Wirkung<sup>3)</sup>, aus, was wohl auf der eigenartigen Funktion des Carbonyls in  $\pi$ -Stellung des Moleküls beruht. Wie wir gefunden haben, erleidet diese Carbonyl-Gruppe des  $\pi$ -Oxocampfers eine merkwürdige Spaltung. Wenn man eine wäßrige Lösung des *trans*- $\pi$ -Oxocampfers in Abwesenheit von Sauerstoff aufbewahrt, so bemerkt man nach mehreren Tagen die Entstehung einer deutlich nachweisbaren Menge von Santenon und Ameisensäure. Diese Reaktion wird sowohl mit steigender Konzentration des Hydroxyl-Ions als auch durch das Vorhandensein von Sauerstoff beschleunigt. Auch an der Luft geht der  $\pi$ -Oxocampher im festen Zustande viel schneller als in wäßriger Lösung teilweise in die genannten Komponenten über, wobei außerdem noch wegen der Autoxydation eine beträchtliche Menge von Isoketopinsäure entsteht; aus 4 g Oxocampher erhält man nämlich nach einer Woche etwa 0.6 g Santenon und 2.4 g Isoketopinsäure.

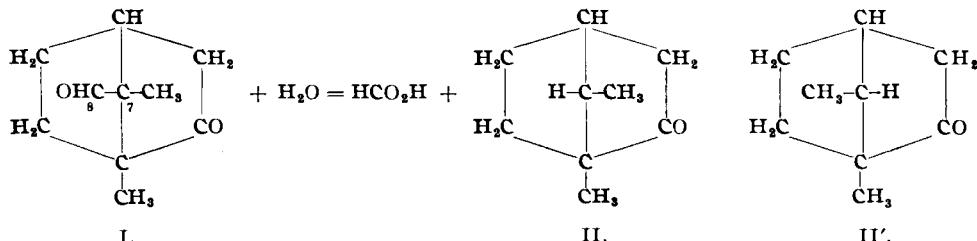
Da die Isoketopinsäure sowohl beim Erhitzen für sich als auch beim Erwärmten mit Kalilauge recht beständig ist, so muß man die Bildung des Santenons auf die Lockerung der Bindung zwischen C<sub>7</sub> und C<sub>8</sub> des Oxocampfers zurückführen. Ein ähnliches Beispiel hierfür liefert die alkalische

<sup>1)</sup> Asahina u. Ishidate, B. 68, 947 [1935]; Tamura, Kihara u. Ishidate, Proceed. Imp. Acad. [Tokyo] 11, 161 [1935]; Arch. int. Pharmacodynam. Thér. 52, 326 [1935].

<sup>2)</sup> Ishidate u. Kawahata, Proceed. Imp. Acad. [Tokyo] 15, 353 [1939].

<sup>3)</sup> Ishidate u. Shishido, Proceed. Imp. Acad. [Tokyo] 15, 357 [1939].

Spaltung des Chlorals in Chloroform und Formiat. Bekanntlich ist im Molekül des Chlorals die Kohlenstoffbindung wegen des induktiven Effekts von stark negativen Schlüsselatomen (Cl und O) besonders gelockert (instabil). Man kann sich vorstellen, daß beim  $\pi$ -Oxocampher der Elektronenzustand des Oktetts zwischen den C-Atomen 7 und 8 in ähnlicher Weise gelockert ist. Die Erscheinung, daß diese Spaltung beim  $\pi$ -Oxocampher durch die Gegenwart von Sauerstoff begünstigt wird, ist so zu erklären, daß der leicht aut-



oxydable  $\pi$ -Oxocampher unter Sauerstoffsaufnahme ein Peroxyd (mono- oder dimolekular) bildet<sup>2</sup>), und daß dieses sich leichter spaltet als der Aldehyd (oder das Aldehydhydrat) selbst, denn durch die Addition von Sauerstoff dürfte die  $C_7-C_8$ -Bindung noch mehr gelockert werden. Die Tatsache, daß der  $\pi$ -Oxocampher in einer Sulfatlösung recht beständig ist, liefert dafür eine wichtige Stütze.

Santenon wurde schon von mehreren Forschern synthetisch hergestellt, nämlich durch Oxydation von Santen sowie Santenol oder durch Destillation des Salzes der Homosantensäure<sup>4</sup>), wobei immer eine racemische Verbindung entsteht, und zwar stellt sie ein Gemisch von zwei diastereomeren Substanzen (II und II') in bezug auf H und  $CH_3$  des Santenons in der  $\pi$ -Stellung dar. Aschan<sup>5</sup>) hat aus dem *racem.* Santenon (aus Santen) über dessen Semicarbazone die sog.  $\alpha$ -Form (Schmp. 55—56°, Semicarbazone: Schmp. 236°) und die  $\beta$ -Form (Schmp. 46°, Semicarbazone: Schmp. 220—221°) isoliert, deren Konfigurationen unbekannt sind.

Da das aus dem *trans*- $\pi$ -Oxocampher entstandene Santenon (Schmp. 56—59°,  $[\alpha]_D^{25} + 11.37^\circ$ ) nur ein Semicarbazone (Schmp. 235—236°) und bei der Oxydation nur eine Santensäure liefert, so liegt zweifellos die einheitliche *d*-Form vor. Also kommt ihm die Konstitutionsformel II (Apocampher II) zu. Sehr wahrscheinlich entspricht unser Santenon der *d*-Form des Aschanschen  $\alpha$ -Santenons. In gleicher Weise läßt sich die Bildung des anderen Isomeren (II') aus dem *d-cis*- $\pi$ -Oxocampher erwarten. Wegen Mangels an Material konnten wir diese Umwandlung noch nicht verwirklichen. Asahina und Ishidate<sup>6)</sup> haben früher beim Oxydieren einer großen Menge Campherol beide Santenone in Händen gehabt. Damals hielten sie diese für optisch inaktiv. Sicher sind sie aus den beiden  $\pi$ -Oxocampfern entstanden. Die damals diskutierte Annahme einer Zwischenbildung von Teresantalol ist

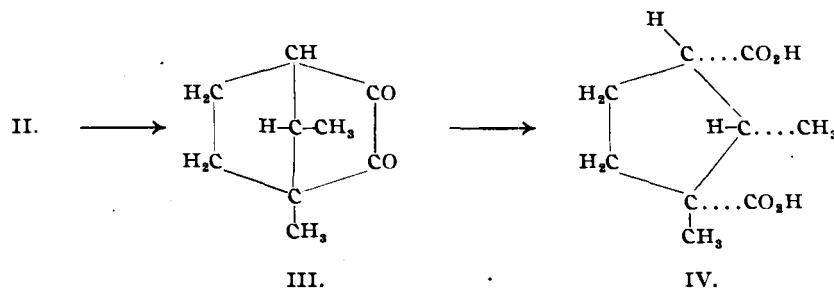
<sup>4)</sup> Enkvist, Journ. prakt. Chem. [2] 187, 261 [1933].

<sup>5)</sup> C. 1934 II, 3506.

<sup>6)</sup> B. 68, 947 [1935].

nicht mehr nötig. Das niedriger schmelzende Santenon ist als aktives  $\beta$ -Santenon, entstanden aus dem *d-cis*- $\pi$ -Oxocampher durch Hydrolyse, zu betrachten.

Die aus dem *d*- $\alpha$ -Santenon durch alkalische Permanganatoxydation erhaltene Säure (Schmp. 151—152°) ist rechtsdrehend und liefert leicht mit Acetylchlorid ein Anhydrid (Schmp. 130°). Glatter und reiner wird dieselbe Säure aus  $\alpha$ -Santenonchinon<sup>7)</sup> (III) durch Selendioxyd-Oxydation des *d*- $\alpha$ -Santenons in quantitativer Ausbeute erhalten.



Da bei der Oxydation des  $\alpha$ -Santenons keine Umlagerung zu erwarten ist, so kann man wohl dieser Säure die Formel IV — in welcher die beiden Carboxyle und  $\text{CH}_3$  in *cis*-Stellung stehen — zuerteilen. Die Säure soll *d-cis*- $\alpha$ -Santensäure genannt werden. Merkwürdigerweise blieben unsere wiederholten Versuche, die Säure mit Mineralsäure nach Aschan und Havulinna bzw. nach Enkvist<sup>4)</sup> zur entsprechenden *trans*-Säure zu isomerisieren, immer erfolglos. Wir erhielten dabei neben einer kleinen Menge undefinierbarer Substanz das Ausgangsmaterial zurück.

Trotz des systematischen Studiums von Enkvist<sup>4)</sup>, Komppa und Rohrman<sup>8)</sup> sind die Raumkonfigurationen der früher beschriebenen Santensäuren (*cis*-, *trans*-Santensäure und *cis*-, *trans*-Allo-(Iso)-santensäure) noch nicht sichergestellt, weil die Einheitlichkeit ihrer Ausgangsmaterialien nicht ganz einwandfrei ist. Hierüber wird später noch berichtet werden.

#### Beschreibung der Versuche.

##### 1) Bildung von *d*- $\alpha$ -Santenon und Ameisensäure aus *d-trans*- $\pi$ -Oxocampher.

*d-trans*- $\pi$ -Oxocampher wurde aus dem Chlorid der *d*-Isoketopinsäure durch die Rosenmundsche Reduktion dargestellt<sup>9)</sup>.

a) Mit dem festen Oxocampher: 4 g gereinigter *d-trans*- $\pi$ -Oxocampher werden in einem unverschlossenen Kölbchen an der Luft aufbewahrt, wobei im Lauf der Tage der feste Körper allmählich schmierig wird und sich ein campherartiger Geruch bemerkbar macht. Nach 5 Tagen wird der Kolbeninhalt mit 300 ccm verd. Sodalösung versetzt und mit Wasser

<sup>7)</sup> Das *racem.* Santenonchinon schmilzt nach Palmén (C. 1927 II, 1691) bei 84—85°, der Bildungsweise nach ist es wahrscheinlich stereochemisch nicht einheitlich.

<sup>8)</sup> B. 67, 828 [1934].

<sup>9)</sup> Jug. Pat. 11695 [1936].

dampf etwa 15 Min. destilliert. Die sodaalkalische Mutterlauge (A) wird zur Ameisensäure-Bestimmung verwendet. Das stark campherartig riechende Destillat extrahiert man mit Äther. Der Ätherauszug wird nach Auswaschen mit Bisulfatlösung mit einer alkohol. Semicarbazidacetatlösung vermischt. Der dabei entstandene Niederschlag (etwa 1 g) wird mehrmals aus Alkohol umkristallisiert. Das Semicarbazon schmilzt bei 235—236° unter Zersetzung.

3.460 mg Sbst.: 7.775 mg CO<sub>2</sub>, 2.815 mg H<sub>2</sub>O. — 1.160 mg Sbst.: 0.225 ccm N,  
(32°, 757 mm).

C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>ON<sub>3</sub>. Ber. C 61.50, H 8.78, N 21.52. Gef. C 61.28, H 9.10, N 21.66.

*d*-*α*-Santenon: Das Semicarbazon wird durch Erhitzen mit 10-proz. Salzsäure zersetzt, dann mit Wasserdampf destilliert. Beim Extrahieren des Destillats mit Äther erhält man eine farblose Krystallmasse, die, weiter durch Destillation gereinigt, bei 56—59° schmilzt und das polarisierte Licht schwach nach rechts dreht.

0.2110 g Sbst. in absol. Alkohol zu 10 ccm gelöst, 1-dm-Rohr, 25°:  $\alpha$ : +0.24°.  
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>: +11.4°.

Nachweis von Ameisensäure: Die sodaalkalische Lösung (A) wird nach dem Auswaschen mit Äther (zur Beseitigung des unveränderten  $\pi$ -Oxo-camphers) angesäuert und mit Wasserdampf destilliert. Das Destillat wird nach Neutralisation mit Soda eingeengt. Mit einigen Tropfen der konz. Lösung prüft man nach Reduzieren mit Magnesium und Salzsäure mittels Chromotropsäurerereagens<sup>10)</sup> auf Formaldehyd. Die entstandene rosaviolette Färbung zeigte die Anwesenheit von Ameisensäure in der Lösung A an. Andererseits bekommt man aus der sauren Mutterlauge bei der Destillation etwa 2.4 g *d*-Isoketopinsäure (Schmp. 250°).

b) Mit wäsr. Oxocampherlösungen: Lösung A: In einem Kölbchen wurden 2 g *d*-*trans*- $\pi$ -Oxocampher in 160 ccm 5-proz. Schwefelsäure gelöst; nach dem Ersetzen des Luftsauerstoffs im Kölbchen durch Stickstoff wurde das Kölbchen zugeschmolzen.

Lösung B: Dieselbe Lösung wie A, behandelt mit Sauerstoff statt mit Stickstoff.

Lösung C: In einem Kölbchen wurden 2 g *d*-*trans*- $\pi$ -Oxocampher in 160 ccm 1-proz. Kalilauge gelöst; das Kölbchen wurde unter Durchströmen von Stickstoff zugeschmolzen.

Lösung D: Dieselbe Lösung wie C, behandelt mit Sauerstoff statt mit Stickstoff.

Jede dieser vier Lösungen wurde in einem siedenden Wasserbade 6 Stdn. erhitzt und dann auf die Bildung des Semicarbazons und die Gegenwart von Ameisensäure geprüft. Das Ergebnis war folgendes:

Lösung	$\alpha$ -Santenonsemicarbazon gefunden	Reaktion auf Ameisensäure
A	—	negativ
B	etwa 20 mg	schwach positiv
C	„ 20 mg	schwach positiv
D	„ 50 mg	positiv

<sup>10)</sup> E. Eegriwe, Ztschr. analyt. Chem. 110, 22 [1937]; vergl. auch Feigl, Qualitative Analyse mit Tüpfelreaktion [1938], S. 431.

## 2) Versuch mit Isoketopinsäure.

Um zu prüfen, ob Isoketopinsäure, die durch Autoxydation des *trans*- $\pi$ -Oxocamphers entstehen kann, unter Kohlendioxyd-Abspaltung sich in Santenon umzuwandeln vermag, wurden die folgenden zwei Versuche angestellt:

a) 5 g Isoketopinsäure wurden in 30 ccm Pyridin unter Zusatz von Kupferbronze in einem Ölbad am Rückflußkühler 6 Stdn. erhitzt.

b) 5 g Isoketopinsäure wurden mit 50 ccm 10-proz. Kalilauge versetzt und unter Rückflußkühlung 6 Stdn. gekocht.

Bei diesen beiden Versuchen wurde kein neutraler Stoff erhalten und kein Geruch nach Santenon wahrgenommen, das Ausgangsmaterial blieb unverändert.

3) Versuch mit *d-cis*- $\pi$ -Oxocampher.

*d-cis*- $\pi$ -Oxocampher wurde aus dem Chlorid der Dihydroteresantalsäure<sup>9)</sup> durch die Rosenmundsche Reduktion dargestellt. 3 g des über das Semicarbazon gereinigten *d-cis*- $\pi$ -Oxocamphers wurden im festen Zustande in gleicher Weise wie das *trans*-Isomere an der Luft aufbewahrt und aufgearbeitet. Die Bildung von Santenon war so gering, daß wir es nur am Geruch erkennen, aber nicht als Semicarbazon isolieren konnten.

4) *d-cis*- $\alpha$ -Santensäure (IV).

1 g gereinigtes *d*- $\alpha$ -Santenon wird in 200 ccm 1-proz. Kalilauge suspendiert und bei Zimmertemperatur unter kräftigem Umrühren mit 5 g Permanganat versetzt. Nach 4 Stdn. entfärbt man das überschüssige Permanganat mit Natriumsulfit und dunstet die filtrierte Lösung auf ein kleines Volumen ein. Beim Ansäuern der Lösung mit Schwefelsäure scheidet sich ein Öl ab, welches allmählich erstarrt (Ausb. 0.9 g). Zur Reinigung der rohen Santensäure wird sie einmal als Ca-Salz ausgefällt. Die aus dem Ca-Salz mit Salzsäure erhaltene freie Säure bildet nach dem Umlösen aus Wasser farblose Prismen, die bei 151—152° scharf schmelzen.

0.0522 g Sbst. in absol. Alkohol zu 10 ccm gelöst, 1-dm-Rohr, 33°,  $\alpha$ : +0.20°,  $[\alpha]_D^{\text{H}}: +38.31^{\circ}$ .

4.030 mg Sbst.: 8.685 mg CO<sub>2</sub>, 2.730 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 58.06, H 7.53. Gef. C 57.77, H 7.58.

Anhydrid: 0.5 g der *d-cis*- $\alpha$ -Santensäure werden in 1 ccm Acetylchlorid bei Zimmertemperatur einige Stunden stehengelassen. Nach Verdampfen des Acetylchlorids bei gewöhnlicher Temperatur wird der Rückstand wieder in Äther aufgenommen und mit Bicarbonatlösung gut gewaschen. Der durch Verdunsten der Ätherlösung erhaltene Stoff stellt nach dem Umlösen aus Äther lange Nadeln dar und schmilzt bei 129—130° (0.2 g)<sup>11)</sup>. Diese Verbindung löst sich in Bicarbonatlösung nicht mehr und geht durch Verseifen mit Lauge wieder in *d-cis*- $\alpha$ -Santensäure (Schmp. 151°) über.

3.920 mg Sbst.: 9.225 mg CO<sub>2</sub>, 2.575 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>. Ber. C 64.25, H 7.20. Gef. C 64.18, H 7.35.

<sup>11)</sup> Das von Enkvist aus *racem. cis*-Allosantensäure (Schmp. 151°) erhaltene *racem.* Anhydrid schmilzt nach diesem Autor bei 93°.

5) Versuche zur Isomerisierung der *d-cis*- $\alpha$ -Santensäure.

1 g *cis*-Santensäure (Schmp. 151°) wurde nach Enkvist<sup>4)</sup> bzw. nach Aschan und Havulinna mit 0.5 ccm Eisessig und 0.1 ccm konz. Salzsäure im zugeschmolzenen Rohr 12 Stdn. auf 190° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde in Äther aufgenommen und die Ätherlösung nach dem Trocknen abgedampft. Der Rückstand wurde mit 4 ccm Acetylchlorid 2 Stdn. behandelt. Nach Verdunsten des überschüssigen Chlorids bei Zimmertemperatur wurde der Rückstand wieder in Äther aufgenommen und mit Bicarbonatlösung gut gewaschen. Der aus dem Ätherauszug erhaltene neutrale Teil (*cis*-Santensäureanhydrid: Schmp. 130°) wog 0.9 g. Der aus der Bicarbonatlösung erhaltene saure Teil (etwa 0.1 g) lieferte nach Reinigung aus Wasser (unter Entfärbung mit Kohle) einen Stoff vom Schmp. 86—96° (unscharf!). Aus diesem wurde nach Reinigung über das Calciumsalz wieder *d-cis*-Santensäure (Schmp. 151°) erhalten, die mit Acetylchlorid glatt in ihr Anhydrid überging.

6)  $\alpha$ -Santenonchinon (III).

1 g *d*- $\alpha$ -Santenon, gelöst in 1 ccm Eisessig, wurde mit 1.5 g Selendioxyd 5 Stdn. im Ölbad gekocht. Nach dem Erkalten wurde das ausgeschiedene Selen abfiltriert, dann das Filtrat mit Soda neutralisiert und ausgeäthert. Der beim Verdampfen des Äthers verbliebene Rückstand lieferte beim Rektifizieren ein gelbes Öl vom Sdp.<sub>10</sub> 110—112°, welches sofort krystallinisch erstarrte und beim Umlösen aus Petroläther gelbe Blättchen vom Schmp. 73—74° bildete.

0.1300 g Sbst. in absol. Alkohol zu 10 ccm gelöst, 1-dm-Rohr, 16°:  $\alpha$ : — 0.98°,  $[\alpha]_D^{16}$ : —75.38°.

3.765 mg Sbst.: 9.750 mg CO<sub>2</sub>, 2.775 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>. Ber. C 71.00, H 7.95. Gef. C 70.63, H 8.24.

*d-cis*- $\alpha$ -Santensäure aus *l*-Santenonchinon: 1 g des  $\alpha$ -Santenonochinons wurde in wenig Alkohol und Sodalösung gelöst und unter tropfenweisem Zusatz von 0.3-proz. Wasserstoffperoxyd bis zur Entfärbung der Lösung geschüttelt. Nach dem Abdampfen des Alkohols wurde die alkalische Lösung einmal mit Äther ausgeschüttelt, dann angesäuert und ausgeäthert. Beim Verdunsten des Äthers lieferte der Rückstand, umgelöst aus Wasser, farblose Prismen vom Schmp. 151°, welche sich mit der durch Permanganatoxydation aus *d*- $\alpha$ -Santenon erhaltenen Säure als identisch erwiesen.