

Tafel 13. Reaktionsgeschwindigkeit von Chlor-diphenyl-methan in Wasser + Dioxan

	Minuten	ccm 0.1 n KOH	k
0.4495 g Substanz	2	0.42	
20.0 g Wasser	3	0.60	0.104
30.0 g Dioxan	4.5	0.83	0.102
Chlorid: 0.0448 molar	5.5	1.02	0.114
Wasser: 22.5 molar	7	1.17	0.106
Verhältnis: 1 : 501	7.5	1.22	0.105
40 Gew.-% Wasser	8.5	1.29	0.100
5 ccm: 5.09 g	9.5	1.39	0.101
t = 25°	10.5	1.49	0.104
	∞ (ber.)	2.24	

k (im Mittel) = 0.10

Tafel 14. Reaktionsgeschwindigkeit von Chlorameisensäureäthylester in Wasser

	Minuten	ccm 0.1 n AgNO ₃	k
0.829 g Substanz	25	0.93	
200 ccm Wasser	29	1.07	0.0125
Chlorid: 0.038 molar	32	1.15	0.0114
t = 25°	39	1.38	0.0122
	42	1.48	0.0125
	48	1.60	0.0116
	51	1.70	0.0120
	56	1.80	0.0116
	57	1.92	0.0132
	68	2.12	0.0125
	100	2.70	0.0128
	146	3.08	0.0114
	203	3.48	0.0123
	∞ (gef.)	3.80	

k (im Mittel) = 0.012

6. Wilhelm Treibs: Über den Santalcampher und verwandte Verbindungen aus Sandelholzölen

[Aus dem wissenschaftlichen Laboratorium Prof. Dr. W. Treibs, Miltitz]

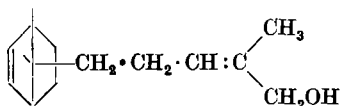
(Eingegangen am 1. Juli 1950)

Die Nachläufe der australischen, nicht aber der indischen Sandelholzöle enthalten Glykole und Oxy-oxido-Derivate der Sesquiterpengruppe. Der altbekannte kristallisierte Santalcampher des südaustralischen Sandelholzöls ist ein bicyclischer Oxido-sesquiterpenalkohol mit längerer Seitenkette, also von ähnlichem Bau wie das β -Santalol.

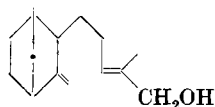
Die weit überwiegenden Hauptbestandteile der indischen Sandelholzöle von *Santalum album* und verwandten *Santalum*-Arten¹⁾ sind zwei primäre Sesquiterpenalkohole: ein tricyclischer, das α -Santalol, und ein bicyclischer, das

¹⁾ Gildemeister u. Hoffmann, Die Ätherischen Öle (3. Aufl. 1929), Bd. I, S. 491, Bd. II, S. 501–527.

β -Santalol. Diesem Alkohol schrieben A. E. Bradfield, A. R. Penfold und J. L. Simonsen²⁾ die Konstitution Ia, L. Ruzicka und G. Thomann³⁾ dagegen die Formel Ib zu.



Ia.



Ib.

Daß die Fusanole⁴⁾ des westaustralischen Sandelholzöls von *Fusanus spicatus* mit diesen beiden Santalolen identisch sind, ist wahrscheinlich, aber nicht endgültig geklärt.

Aus südaustralischem Sandelholzöl von *Santalum Preissianum* scheidet sich der feste Santalcampher⁵⁾ (II), $C_{15}H_{24}O_2$, aus, dessen lange Prismen bei 104 bis 105° schmelzen. Nach A. Berkenheim⁶⁾ liegt ein Alkohol vor, der als kristallisiertes Chlorid, als Essigsäureester und als flüssiger Methyläther charakterisiert wurde. Die chemische Funktion des zweiten Sauerstoffatoms und der Sättigungsgrad des Santalcamphers sind noch unbekannt. Berkenheims Angabe, daß der Permanganatabbau zu einer Paraffincarbonsäure $C_7H_{14}O_2$ führt, ist unwahrscheinlich, weil dann die drei bis vier insgesamt vorhandenen Ringe und Doppelbindungen in dem restlichen Molekülteil von nur acht Kohlenstoffatomen enthalten sein müßten.

Der Santalcampher (II) destilliert bei Atmosphärendruck ohne jede Zersetzung. Die von Berkenheim⁶⁾ festgestellte Alkoholgruppe konnte durch die Zerewitinoff-Bestimmung bestätigt werden. Die Oxygruppe läßt sich weder durch heiße 100-proz. Ameisensäure noch durch heiße verdünnte Schwefelsäure abspalten, was gegen ihren tertiären Charakter spricht. Die chemische Funktion des zweiten Sauerstoffatoms war durch keinerlei Abwandlungen, wie Carbonyltitration mit Hydroxylamin, feststellbar. Zweifellos liegt also eine Oxydgruppe vor. Charakteristische Reaktionen auf Epoxyde (α -Oxyde), z. B. die Hydratisierung mittels verdünnter Schwefelsäure zu einem α -Glykol, oder die Bildung eines Niederschlages beim Erhitzen mit wäßriger Magnesiumchloridlösung, verliefen negativ. Das zweite Sauerstoffatom muß demnach als Ringglied in einen Fünf- oder Sechsring eingebaut sein. Eine Doppelbindung wurde durch Bromtitration festgestellt. Demnach ist der Santalcampher ein bicyclischer, einfach-ungesättigter Oxidoalkohol mit primärer oder sekundärer Oxygruppe.

Bei der Selendehydrierung entstand zwar Selenwasserstoff, doch konnten bisher keine aromatischen Verbindungen als Pikrate isoliert werden. Das Vorhandensein der Doppelbindung wurde durch die katalytische Hydrierung

²⁾ Journ. chem. Soc. London 1935, 309.

³⁾ Helv. chim. Acta 18, 355 [1935].

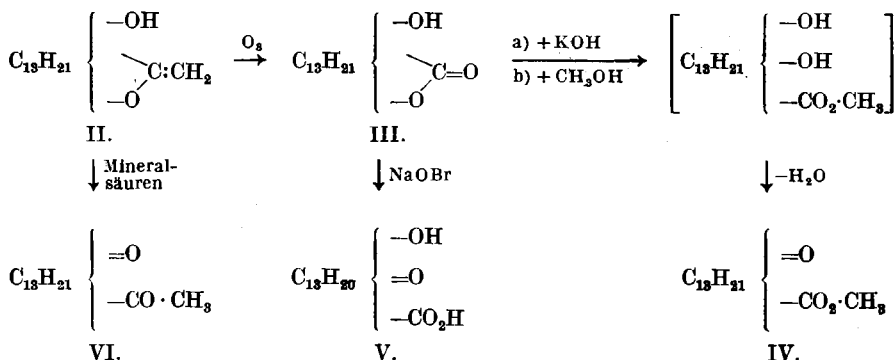
⁴⁾ Gildemeister u. Hoffmann, Die Ätherischen Öle (3. Aufl. 1929), Bd. I, S. 495, Bd. II, S. 521; E. Swallow, Journ. Amer. Pharm. Soc. 18, 684 [1929].

⁵⁾ Gildemeister u. Hoffmann, Die Ätherischen Öle (3. Aufl. 1929), Bd. I, S. 495; Schimmels Ber. April 1891, 49, Okt. 1891, 34.

⁶⁾ C. 1893 I, 986.

des Santalcamphers (II) zum kristallisierten Dihydro-santalcampher $C_{15}H_{26}O_2$ bestätigt. Bei aufeinanderfolgender Behandlung des Hydrierungsproduktes zunächst mit Salzsäure, dann mit alkoholischer Lauge, trat unter Sprengung des Oxydringes Isomerisierung zu einer Ketoverbindung ein, die bisher nicht näher untersucht wurde.

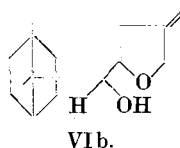
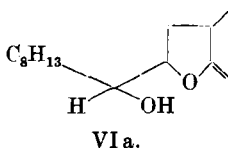
Die Ozonbehandlung des Santalcamphers (II) führte zu Formaldehyd und einer kristallisierten Verbindung der Formel $C_{14}H_{22}O_3$ (III). Die Doppelbindung ist also im Ausgangskörper (II) in Form einer Methylengruppe vorhanden. Da das Oxydationsprodukt III mit Natriumhypobromit kein Chloroform ergab, liegt keine Methoxyäthyl-Seitenkette vor. Während Santalcampher (II) und sein Dihydroprodukt $C_{15}H_{26}O_2$ völlig laugebeständig sind, löste sich das Ozonisationsprodukt III ziemlich schnell in heißen Laugen zu einer zähen Monocarbonsäure. Als nächstliegende Erklärung für dieses unterschiedliche Verhalten drängte sich die Vermutung auf, daß ein Kohlenstoffatom des Santalcamphers der Methyl-Seitenkette ansteht und gleichzeitig eine Haftstelle des oxydischen Brückensauerstoffs bildet, so daß also die Ozonisierung unter Abspaltung der Methylengruppe zu einem Lacton führt. Bei der Veresterung der Monocarbonsäure mit heißem schwefelsäurehaltigem Methanol wurde ein Keto-monocarbonsäure-methylester $C_{15}H_{24}O_3$ (IV) erhalten. Die zweite Haftstelle des oxydischen Brückensauerstoffs muß also der Oxygruppe des Santalcamphers benachbart sein. Nur unter dieser Voraussetzung kann aus beiden Hydroxylgruppen durch Wasserabspaltung eine Ketogruppe entstehen. Bei Behandlung des kristallisierten Ozonisationsproduktes III mit warmer Natriumhypobromit-Lösung trat gleichzeitig mit der Hydrolyse Oxydation einer Oxygruppe zur Ketogruppe ein. Bei der Veresterung der entstandenen Säure mit schwefelsäurehaltigem Methanol wurde der Methylester einer Oxy-ketomonocarbonsäure $C_{15}H_{24}O_4$ (V) erhalten.



Als der Santalcampher längere Zeit mit heißen Mineralsäuren behandelt wurde, entstand neben anderen Reaktionsprodukten unter Sprengung der Oxydbrücke ein isomeres festes Diketon $C_{15}H_{24}O_2$ (VI), das gegen Permanganat recht beständig war und durch ein schön kristallisiertes Dioxim charakterisiert werden konnte. Die beschriebenen Abwandlungen werden durch vorstehende Formelreihe wiedergegeben.

Chromsäure führte sowohl Santalcampher (II) wie auch sein Dihydroprodukt schnell in Monocarbonsäuren über. Bei sehr starker Permanganatbehandlung wurde – unter Hydroxylierung eines tertiären Kohlenstoffatoms – eine Monocarbonsäure $C_{10}H_{16}O_3$ erhalten, in der das bicyclische System noch intakt ist. Die konstitutionelle Aufklärung dieses bicyclischen Systems scheiterte leider bisher an der geringen Menge von Santalcampher (nur 40 g), die für die gesamte Untersuchung zur Verfügung stand.

Jedenfalls dürfte durch die bisherigen Ergebnisse festgestellt sein, daß im Santalcampher genau so wie im β -Santalol ein bicyclisches System mit längerer Seitenkette vorliegt. Dadurch wird zugleich wahrscheinlich gemacht, daß zwischen beiden Verbindungen außer strukturellen auch biogenetische Zusammenhänge bestehen. Über den chemischen Bau des Santalcamphers können vorläufig nur Vermutungen geäußert werden. Die einfachste Darstellung der Seitenkette würde auf Grund der obigen Abwandlungen durch die Struktur VIa wiedergegeben, doch vermag auch eine Formulierung VIb, die auf der Konstitutionsformel Ia des β -Santalols von Bradfield, Penfold und Simonsen fußt, die meisten Reaktionen des Santalcamphers zu erklären.



Zur orientierenden Prüfung etwaiger Beziehungen zwischen den Santalolen und sauerstoffreicheren Sesquiterpen-Derivaten der verschiedenen Sandelholzöle wurden die höchstsiedenden Nachläufe fraktioniert. Während Sandelholzöle aus Indien, Tahiti und Thursday Island hierbei keine definierten Derivate ergaben, sondern nur Verharzungsprodukte hinterließen, konnten aus dem westaustralischen Sandelholzöl von *Santalum spicatum* über die Phthalestersäuren zwei definierte Verbindungen herausgearbeitet werden: 1. Ein sehr zähviscoses Glykol $C_{15}H_{26}O_2$, das mit Bleitetraacetat nicht reagierte, also kein α -Glykol war, und 2. als Ester ein flüssiges Oxy-oxyd $C_{15}H_{24}O_2$ von der Bruttoformel des Santalcamphers, das aber durch Animpfen mit diesem nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte, und vielleicht ein Stereoisomeres des Santalcamphers ist. Die folgende Zusammenstellung gibt die Konstanten dieser beiden Verbindungen wieder:

	Sdp.,	d_4^{20}	α_D^{20}	n_D^{20}
Glykol $C_{15}H_{26}O_2$	206–210°	1.0167	–4°25	1.51790
Oxy-oxyd $C_{15}H_{24}O_2$	200–210°	1.0561	–5°0	1.51466

Der Firma Variochem Schimmel danke ich für materielle und substantielle Unterstützung. Die Mikroanalysen wurden teils von Dr. Kautz in Freiburg/Breisg., teils von R. Martin in der mikrochemischen Abteilung des chemischen Laboratoriums der Universität Leipzig ausgeführt.

Beschreibung der Versuche

Santalcampher (II)

Der aus den über 190° (5 Torr) siedenden Nachläufen des südaustralischen Sandelholzöls fest abgeschiedene Santalcampher kristallisierte aus heißer Methanollösung in centimeterlangen Prismen, die bei 104–105° schmolzen. Er siedete bei Atmosphärendruck

unzersetzt, gab keine Carbonyl-Reaktionen und war gegen heiße Laugen und siedende Ameisensäure beständig. Er verbrauchte in Chloroformlösung 2.12 Atome Brom je Mol. Von Oxydationsmitteln wurde er sehr leicht angegriffen.

$C_{15}H_{24}O_2$ (236.4) Ber. C 76.19 H 10.23

Gef. C 76.03 H 10.28 akt. H 0.97 (Zerewitinoff).

Dihydro-santalcampher

11.8 g ($1/20$ Mol) Santalcampher (II) nahmen in 50 ccm Aceton i. Ggw. von 3 g 5-proz. Palladium-Bariumsulfat-Katalysator in 3 Stdn. 1250 ccm Wasserstoff auf, also 2 Atome je Mol. Der erstarrte Acetonrückstand schied sich aus heißer Methanollösung in großen, treppenförmig angeordneten Platten vom Schmp. 84–85° ab.

$C_{15}H_{26}O_2$ (238.4) Ber. C 75.58 H 10.99

Gef. C 75.65 H 11.08 akt. H 0.98 (Zerewitinoff).

5 g Dihydro-santalcampher wurden in trockener Ätherlösung mit gasförmiger Salzsäure gesättigt. Der Ätherrückstand wurde mit überschüss. methanol. Lauge 2 Stdn. erhitzt. Das neutrale Reaktionsprodukt destillierte von 135 bis 144° (6 Torr); d_4^{20} 1.092, $\alpha_D^{20} + 17^\circ 10'$, n_D^{20} 1.48764.

$C_{15}H_{26}O_2$ (238.4) Ber. C 75.58 H 10.99

Gef. C 75.72 H 10.83 CO 0.92 (Carbonyltitration).

Ozonisierung des Santalcamphers (II)

10 g Santalcampher wurden in 50 ccm Eisessig bei 0° so lange mit Ozon behandelt, bis das Reaktionsprodukt gegen Bromlösung und Tetranitromethan indifferent war. Bei der Zersetzung des Ozonids mit Wasserdampf rochen die ersten Anteile des Destillats stark nach Formaldehyd und gaben mit Dimedon 2.4 g Kondensationsprodukt vom Schmelzpunkt 190° (Misch-Schmp. mit Kontrollpräparat). Im Destillat schieden sich keine öligen Anteile ab. Der etwas zähe Rückstand der Wasserdampfdestillation erstarrte und wurde aus Eisessiglösung durch tropfenweisen Zusatz von Wasser in rechteckigen Platten vom Schmp. 84–85° (III) ausgeschieden.

$C_{14}H_{22}O_3$ (238.3) Ber. C 70.55 H 9.30

Gef. C 70.67 H 9.14 Äquiv.-Gew. 237 (Verseifung).

Alkalische Hydrolyse des Ozonisierungsproduktes III: Das in kalter wäbr. Lauge unlösliche Ozonisierungsprodukt löste sich in heißer Lauge ziemlich schnell auf. Die freie Monocarbonsäure war sehr zäh. Sie (3 g) wurde durch 3 täg. Stehenlassen mit einem Gemisch aus 30 ccm Methanol und 2 g konz. Schwefelsäure bei Zimmertemperatur verestert. Der Methylester IV siedete bei 157–165° (7 Torr); d_4^{20} 1.0764, $\alpha_D^{20} + 11^\circ 15'$, n_D^{20} 1.49505.

$C_{15}H_{24}O_3$ (252.3) Ber. C 71.39 H 9.59

Gef. C 71.61 H 9.68 Äquiv.-Gew. 248.1 (Verseifung)

Äquiv.-Gew. 250.1 (Carbonyltitration).

Oxydierende alkalische Hydrolyse des Ozonisierungsproduktes III: 3 g der kristallisierten Verbindung III wurden mit einer wäbr. Natriumhypobromit-Lösung erwärmt, wobei sie langsam in Lösung gingen, ohne daß Bromoformgeruch auftrat. Die äußerst zähe Oxy-keto-monocarbonsäure V der Reaktion wurde bei Zimmertemperatur 3 Tage in Methanollösung b. Ggw. von 3-proz. Salzsäure verestert. Der etwas zähe Methylester siedete bei 164–172° (7 Torr).

$C_{15}H_{24}O_4$ (268.0) Ber. C 67.10 H 8.90

Gef. C 67.48 H 8.67 Äquiv.-Gew. 278.2 (Zerewitinoff)

Äquiv.-Gew. 281.3 (Carbonyltitration).

Isomerisierung des Santalcamphers (II) zum Diketon VI

3 g Santalcampher (II) wurden 24 Stdn. mit 50 ccm Äthylalkohol, der 5% Schwefelsäure enthielt, unter Rückfluß gekocht. Das zähe Reaktionsprodukt wurde in Acetonlösung mit festem, feingepulvertem Kaliumpermanganat behandelt und vom ausgeschiede-

nen Mangandioxyd abgesaugt. Der neutrale Acetonrückstand erstarrte und schied sich aus heißer wasserhaltiger Methanollösung in Nadelchen vom Schmp. 88–89.5° ab, die sich in heißer Lauge nicht lösten.

$C_{15}H_{24}O_2$ (236.4) Ber. C 76.19 H 10.23

Gef. C 75.96 H 10.31 Äquiv.-Gew. 112.3 (Carbonyltitration).

Das Dioxim kristallisierte aus Methanol in schimmernden schwer löslichen Blättchen vom Schmp. 155–156°.

$C_{15}H_{26}O_2N_2$ (266.4) Ber. N 10.52 Gef. N 10.32.

Permanganatoxydation des Santalcampfers (II)

5 g Santalcampher (II) wurden in 200 cem Aceton anteilweise unter Kühlung und Rühren mit 25 g feingepulvertem Kaliumpermanganat versetzt, wonach auch nach längerem Stehen keine Entfärbung mehr eintrat. Nach Absaugen des Mangandioxyds wurde kein neutraler Acetonrückstand mehr erhalten. Die Salze wurden aus dem Mangandioxyd mit heißem Wasser ausgezogen. Das gelbe Säuregemisch wurde über die Silbersalze mittels Methyljodids in absol. äther. Lösung in die Methylester verwandelt, die bei 145–155° (8 Torr) siedeten; d_4^{20} 1.0988, $\alpha_D^{20} +14^{\circ}20'$, n_D^{20} 1.47829.

$C_{11}H_{18}O_3$ (198.2) Ber. C 66.70 H 9.10

Gef. C 66.18 H 8.84 Äquiv.-Gew. 189.5 (Verseifung).

7. Wilhelm Treibs und Gert Leichßenring: Über die Ausweitung der Reformatzki-Synthese*)

[Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität Leipzig]

(Eingegangen am 1. Juli 1950)

Die Reformatzki-Synthese wurde auf mono- und dihalogen-substituierte Dicarbonsäureester ausgedehnt, wobei Di-, Tri- und Tetracarbonsäuren synthetisch gewonnen werden konnten.

Die Einwirkung von Halogensäureestern auf Ketone und Aldehyde in Gegenwart von Zink führt nach S. Reformatzki¹⁾ zu Oxysäuren und verläuft nach Art der metallorganischen Synthesen. Die einzelnen Zwischenstufen der Umsetzung wurden von G. Dain²⁾ isoliert. Als Halogenkomponenten wurden meist Ester von in α -Stellung bromierten Monocarbonsäuren, z. B. α -Bromessigsäure, -propionsäure, -buttersäure und -valeriansäure verwandt.

Falls sich die gleiche Umsetzung mit den Estern von in α -Stellung mono- und disubstituierten Dicarbonsäuren ermöglichen läßt, gelangt man zu mono- und disubstituierten Dicarbonsäuren, die physiologisch und chemisch interessant sind. Adipinsäure wurde von K. Ingold³⁾ in mono- und dihalogenierte Ester, Azelainsäure von J. F. Thorpe⁴⁾ in α -Brom-azelainsäure-äthylester und von J. v. Braun und W. Münch⁵⁾ in α,α' -Dibrom-azelainsäure-äthylester übergeführt, die uns als Halogenkomponenten der erweiterten Reformatzki-Reaktion dienten. Statt der Äthylester gelangten jedoch die in der Literatur noch nicht erwähnten Methylester zur Anwendung. Wie orientierende Ver-

*) G. Leichßenring, Diplomarbeit, Universität Leipzig 1950.

¹⁾ Journ. russ. chem. Ges. **22**, 44 [1890]. ²⁾ Journ. russ. chem. Ges. **28**, 593 [1896].

³⁾ Journ. chem. Soc. London **119**, 951 [1921].

⁴⁾ Journ. chem. Soc. London **123**, 2480 [1923].

⁵⁾ B. **59**, 1946 [1926].