

14a S-(–)-2, 3, 9, 10, 11-Pentamethoxy-5, 6, 8, 13, 14, 14a-hexahydro-isochino[2, 1-b][2]benzazepin-hydrochlorid (S-(–)-5·HCl). Gleich wie für die Darstellung von R-(+)-5·HCl angegeben behandelt, gaben 300 mg (0,81 mMol) S-(–)-**12**, nach Kristallisieren aus Methanol-Äther, 200 mg (57%) S-(–)-5·HCl vom Smp. 228–229°; Misch-Smp. mit R-(+)-5·HCl: 222–223°; $[\alpha]_D^{25} = -112,5^\circ$; NMR., UV. und Massenspektrum waren, innerhalb der Fehlergrenze, identisch mit den Spektren von R-(+)-5·HCl; ORD. und CD. gaben, innerhalb der Fehlergrenze, exakte Spiegelbilder der R-(+)-5·HCl-Kurven.

C₂₃H₂₉NO₅·HCl (435,93) Ber. C 63,38 H 6,94 N 3,21% Gef. C 63,02 H 7,30 N 3,13%

Die Analysen wurden in unserem mikroanalytischen Laboratorium (Leitung Dr. F. SCHEIDL) ausgeführt. Die UV.-Spektren und die ORD.- und CD.-Kurven wurden in unserer physikochemischen Abteilung (Leitung Dr. P. BOMMER) von Dr. V. TOOME, die NMR.-Spektren von Dr. T. WILLIAMS und die Massenspektren von Dr. W. BENZ aufgenommen. Schliesslich danken wir Herrn J. O'BRIEN und J. VAN BURIK für technische Hilfe und Dr. A. I. RACHLIN für Hilfe bei der Abfassung des Manuskripts.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] A. BROSSI, A. I. RACHLIN, S. TEITEL, M. SHAMMA & M. J. HILLMAN, *Experientia* **24**, 766 (1968).
- [2] A. BROSSI, J. VAN BURIK & S. TEITEL, *Helv.* **51**, 1965 (1968).
- [3] T. KAMETANI, T. TERUI, H. AGUI & K. FUKUMOTO, *J. heterocycl. Chemistry* **5**, 753 (1968).
- [4] A. BROSSI, J. O'BRIEN & S. TEITEL, *Helv.* **52**, 678 (1969).
- [5] A. R. BATTERSBY, R. B. BRADBURY, R. B. HERBERT, M. H. G. MUNRO & R. RAMAGE, *Chem. Comm.* **1967**, 450.

133. α -Santonin: Photochemie in protischen Lösungsmitteln und Pyrolyse

von K. Schaffner-Sabba¹⁾

Department of Chemistry, Imperial College, London S.W. 7

(13. V. 69)

Summary. In protic media of the type R–OH and R–COOH irradiation of α -santonin yields addition products of the isophotosantonin-lactone type **3** apart from lumisantonin (**2**) and in some cases its photoproducts. The amount of **3** depends on the acidity of the solvent up to a limiting value, above which exoanhydro-isophotosantonin-lactone (**5**) is also formed.

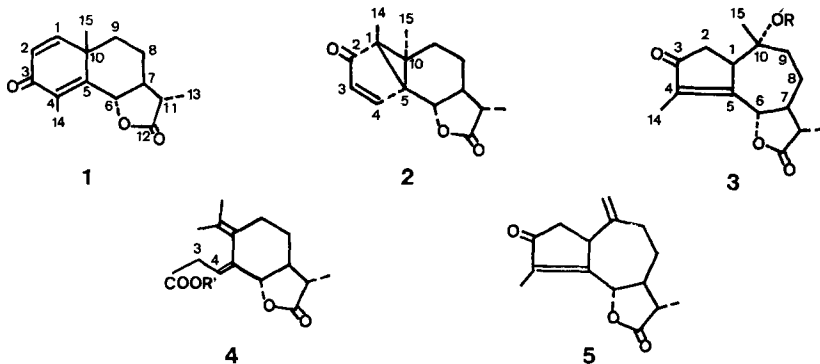
Under pyrolytic conditions α -santonin is in equilibrium with pyrosantonin (**14**), the structure of which is discussed.

Einleitung. – Das primäre Photoprodukt von α -Santonin (**1**) in aprotischen Lösungsmitteln ist Lumisantonin (**2**). Für diese schon seit einiger Zeit bekannte Reaktion [2–4] sind verschiedene Mechanismen vorgeschlagen worden [5–8]. In protischen Lösungsmitteln vom Typus R–OH oder R–COOH ist die Photochemie von α -Santonin weniger eingehend untersucht worden. Hier können nebst Lumisantonin (**2**) Additionsprodukte vom Typus **3** und **4** auftreten [3] [4].

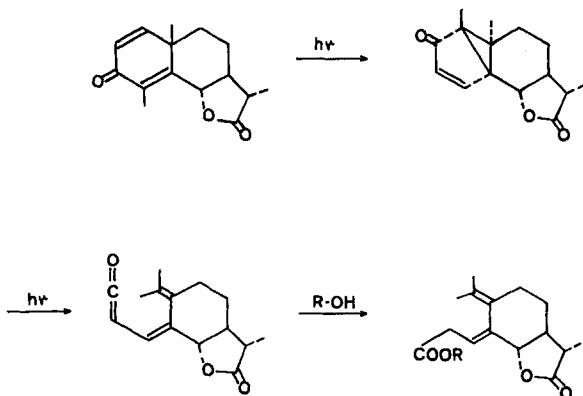
Die von Lumisantonin abgeleitete Reaktionssequenz, welche zu Verbindungen vom Typus **4** führt, wurde kürzlich von CHAPMAN und Mitarbeitern aufgeklärt [9] (s. Formelschema 2), während die Reihenfolge der Reaktionen zu Produkten vom Typus **3** noch unklar ist. Die bisher beschriebenen Resultate widersprechen sich in

¹⁾ Jetzige Adresse: Departement Forschung Pharma, J. R. GEIGY AG, 4000 Basel 21. Für frühere Arbeiten dieses Autors s. [1].

Formelschema 1



Formelschema 2



mancher Hinsicht. So wurden bei einer Bestrahlung von α -Santonin in verd. Essigsäure gleiche Mengen **3**, R = H, und **4**, R' = H, gewonnen [3], während in Eisessig einzig **3**, R = Ac, isoliert werden konnte [4]. Eine Bestrahlung in 90-proz. Äthanol gab nur Lumisantonin (**2**) [4], während in abs. Äthanol gleiche Ausbeuten von **2** und **4**, R = Et, erzielt wurden [3]. Im Gegensatz dazu gab eine Photolyse in 95-proz. Äthanol gleiche Mengen **3**, R = Et, und **4**, R' = Et [4].

Die zu Isophotosantonsäurelacton-Derivaten **3** führende photoinduzierte Umlagerung von α -Santonin kann als Abfangen eines polaren Zwischenprodukts durch das Lösungsmittel betrachtet werden. Deshalb könnte eine quantitative Untersuchung der Photoprodukte in Abhängigkeit von verschiedenen Lösungsmittelsystemen einen massgebenden Beitrag zur Aufklärung dieses Reaktionsablaufs liefern.

Resultate und Diskussion

A. Photochemie von α -Santonin. – Die photoinduzierte Anlagerung von Lösungsmitteln an α -Santonin [4] [5] und die Strukturaufklärung der Produkte vom Typus **3** [2] [5] gaben den Anstoss zur Untersuchung der Photoadditionsprodukte einer Reihe gekreuzt konjugierter [10–14] sowie α,β -ungesättigter Ketone [15–18]. Eine gezielte

Untersuchung über die Abhängigkeit dieser Anlagerungsreaktionen von der Polarität des Lösungsmittels ist mit Ausnahme der Addition von Alkoholen an 2-Cycloheptonon [17] und 2-Cyclo-octenon [18] noch nicht beschrieben worden.

Für die quantitative Untersuchung der Photoprodukte von α -Santonin wurde Gas-Chromatographie in Betracht gezogen²⁾. In der vorliegenden Arbeit wurde bei einer Säulentemperatur von 250° eine deutliche Zersetzung von α -Santonin beobachtet. Da eine tiefere Temperatur keine optimale Trennung der Produkte erlaubte, wurde präparative Dünnschichtchromatographie (DS.) als analytische Methode zu-gezogen³⁾. Unter der Voraussetzung, dass der Umsatz von α -Santonin grösser als 40% war, konnten reproduzierbare Resultate erzielt werden. Bei weniger als 40% Umsatz waren die Fehler der gewichtsmässig ermittelten Ausbeuten zu gross. In fast allen Fällen traten komplizierte Gemische von hochpolaren Nebenprodukten auf, die, der kleinen Mengen wegen, weder aufgetrennt noch identifiziert wurden, obwohl sie die Totalausbeute der isolierten Produkte beeinflussten. Das Ausgangsmaterial **1**, Lumisantonin (**2**) und Produkte der Typen **3** und **4** waren beständig unter den Bedingungen der DS.

Alle Bestrahlungen wurden in Quarzapparaturen mit einem Quecksilber-Niederdruck-Brenner ausgeführt. Da die Absorption von Lumisantonin oberhalb 300 nm ca. das Fünffache, bei 254 nm hingegen nur ein Drittel der Absorption von α -Santonin beträgt⁴⁾, wird mit dieser Versuchsanordnung eine praktisch selektive Anregung des π - π^* -Übergangszustands des Dienons ermöglicht. Obwohl die genaue Beschaffenheit des reagierenden Anregungszustands von α -Santonin noch nicht definiert worden ist, dürfte es sich aber ungeachtet des Anregungsmodus mit grosser Wahrscheinlichkeit um das tiefstliegende Triplett handeln [7] [8]. In der Literatur gibt es hingegen Anhaltspunkte dafür, dass bei derartigen Dienonen, je nach sterischen Anforderungen im Primärschritt einer Reaktion, eine Abhängigkeit der Produktverteilung von der Wellenlänge des absorbierten Lichts beobachtet werden kann [23].

Tabelle 1. *Bestrahlungen von α -Santonin in verschiedenen Alkoholen*

Alkohol	Umsatz %	Ausbeuten (%)*)			3/(2+4)
		2	3, (R)	4, (R)	
Methanol	63	12	22, (Me)	22, (Me)	0,65
Äthanol	84	41	11, (Et)	29, (Et)	0,16
Isopropanol	82	44	Spur, (iPr)	29, (iPr)	< 0,02
<i>t</i> -Butanol	84	51	–	27, (<i>t</i> Bu)	–

*) Physikalische Eigenschaften der Produkte sind in Tabelle 5 und NMR.-Daten in Tabelle 4 zusammengefasst.

²⁾ Photoprodukte von α -Santonin sind schon gas-chromatographisch getrennt worden [8] [19].

³⁾ Eine Auswertung photochemischer Experimente bedingt minimale Umsatzwerte, um sekundäre Photoreaktionen auszuschliessen. Eine quantitative Erfassung der Ausbeuten solcher Reaktionen ist erst durch die kürzlich eingeführte Methode der inversen Isotopenverdünnung [20] [21] ermöglicht worden. Dieses Problem ist bereits früher diskutiert worden [22].

⁴⁾ Auf Grund dieser Differenz in Absorptionsintensität war es möglich, durch Bestrahlung einer Dioxanlösung von α -Santonin bei 254 nm hohe Ausbeuten von Lumisantonin (**2**) zu erzielen (s. Exper. Teil).

In Tabelle 1 sind die Resultate der Bestrahlungen von α -Santonin in verschiedenen Alkoholen zusammengefasst. Diese Resultate lassen auf einen Zusammenhang schliessen entweder zwischen der sterischen Zugänglichkeit der OH-Gruppe des Alkohols oder dessen Polarität und der Menge **3**, welche gebildet wird. Dass die Quantität von **3** eher vom Säuregrad des Lösungsmittels abhängt, konnte anhand von Bestrahlungen von α -Santonin in Eisessig mit verschiedenen Konzentrationen von Natriumacetat gezeigt werden. Je höher diese Konzentration ansteigt, desto weniger **3** wird gebildet (s. Tab. 2).

Tabelle 2. *Bestrahlungen von α -Santonin in Eisessig mit verschiedenen Konzentrationen von Natriumacetat*

Natriumacetat (%)	Umsatz (%)	Ausbeuten (%)			3/2
		2	3, R = COCH₃	5	
0	79	64	37	2	0,85
10	71	60	26	0	0,43
35	60	62	13	0	0,21

Wenn in diesen Versuchen die Abnahme der Mengen von **3** mit steigendem Natriumacetatgehalt bloss die Folge eines Verdünnungseffektes der Essigsäure wäre, dann dürfte derselbe Effekt auch in Eisessig/Dioxan-Lösungen verschiedener Konzentrationen erwartet werden. Die Resultate in Tabelle 3 zeigen, dass dies kaum der Fall ist, da trotz abnehmender Essigsäurekonzentration in Dioxan die Menge von **3** relativ konstant bleibt. Es scheint jedoch, dass oberhalb einer gewissen Säurestärke des Lösungsmittels die Ausbeuten von **3** einen bestimmten Wert nicht überschreiten und dass dann zusätzlich Exoanhydro-isophotosantonsäurelacton (**5**) gebildet wird. Dies wird sowohl in Eisessig als auch in Trichloressigsäurelösungen beobachtet (Tab. 3), wobei mit steigender Säurekonzentration die Mengen von **5** abnehmen.

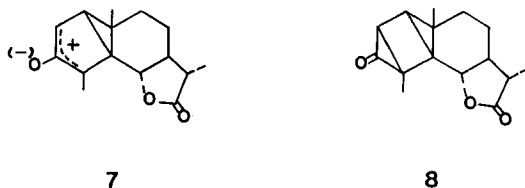
Tabelle 3. *Bestrahlungen von α -Santonin in Dioxanlösungen von Essigsäure (AcOH) und Trichloressigsäure (TCA) bei Zimmertemperatur*

Säure	Konzentration (%)	Umsatz (%)	Ausbeuten (%)		
			2	3	5
AcOH	25	82	30	26	10
AcOH	50	90	39	29	6
AcOH (bei 90°!)	100	79	64	37	2
TCA	6	46	22	31	26
TCA	10	100	35	28	14
TCA	20	42	45	34	7

Es ist erwähnenswert, dass in Bestrahlungsversuchen in Eisessig und Trichloressigsäurelösungen, im Gegensatz zu jenen in Alkoholen (Tab. 1), keine Photoprodukte von Lumisantonin nachgewiesen werden konnten. Es wurde gezeigt, dass Lumisantonin unverändert wieder zurückgewonnen wird, wenn es unter den gleichen Bedingungen wie α -Santonin (z.B. in 10-proz. Trichloressigsäure/Dioxanlösung) bestrahlt wird. Da auch **3**, R = COCCl₃, sich unter diesen Bedingungen als photostabil erwies, ist somit zugleich bewiesen, dass nicht nur **3**, sondern auch **5** primäre Photoprodukte von α -Santonin darstellen.

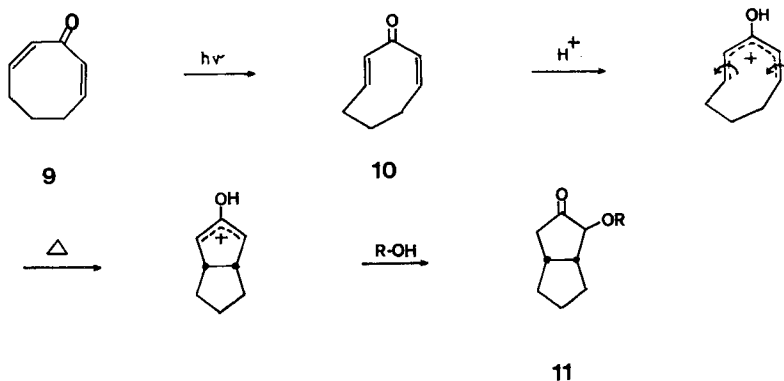
Diese Resultate lassen auf einen Reaktionsablauf schliessen, in welchem entweder ein protonierter angeregter Zustand entsteht oder ein photochemisch entstandenes Zwischenprodukt vom Lösungsmittel zum Teil protoniert wird. Das auf diese Weise entstandene Carbonium-Ion kann entweder vom Lösungsmittel nucleophil abgesättigt werden zu **3** oder, im Falle eines relativ basischen Lösungsmittels, ein Proton eliminieren zu **5**. Obwohl nur eine begrenzte Anzahl von Strukturen für dieses Zwischenprodukt in Frage kommen, ist eine Identifizierung anhand der vorliegenden Resultate nicht möglich. Die Befunde können im Sinne des von ZIMMERMAN [24] (vgl. dazu [25]) formulierten Mechanismus interpretiert werden. In diesem Mechanismus spielt das über einen $n-\pi^*$ -Anregungszustand erzeugte Zwitterion **7** bzw. das schon früher [5] beschriebene äquivalente [26] Keton **8** als Grundzustand eine massgebende Rolle.

Formelschema 3



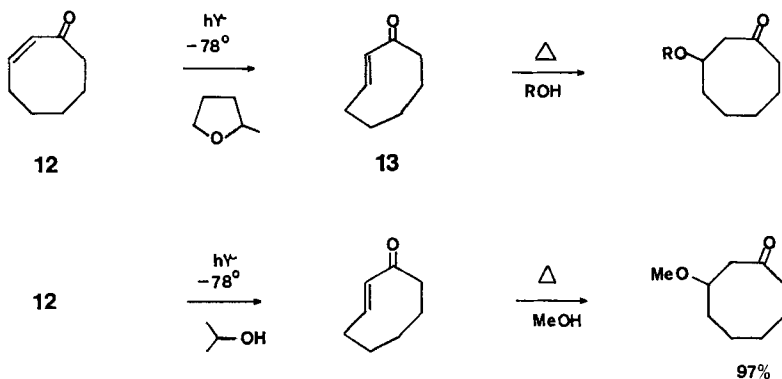
Eine Möglichkeit, solche aus Dienonen photochemisch erzeugte gespannte Grundzustand-Ketone nachzuweisen, ist angedeutet durch eine kürzlich erschienene Arbeit von NOYORI & KATO [13]. Für die photoinduzierte Lösungsmittelanlagerung an 2,7-Cyclo-octadienon (**9**) postulieren diese Autoren eine vorangehende *cis-trans*-Isomerisierung zum gespannten Zwischenprodukt **10**. Dieses würde dann thermisch weiter reagieren zum isolierten Anlagerungsprodukt **11**. In einem ähnlichen Experi-

Formelschema 4



ment mit 2-Cyclo-octenon (**12**) [18] wurde die Existenz eines gespannten reaktionsfähigen Zwischenproduktes wie z.B. das *trans*-isomere Keton **13** auf elegante Weise bewiesen. Es konnte auch gezeigt werden, dass, ähnlich wie beim α -Santonin, in Methanol mehr Anlagerungsprodukt gebildet wurde als in Isopropanol. Ähnliche Versuche mit 2-Cycloheptenon in Lösungsmitteln verschiedener Polaritäten [17] wurden auch anhand eines gespannten *trans*-Isomeren interpretiert.

Formelschema 5

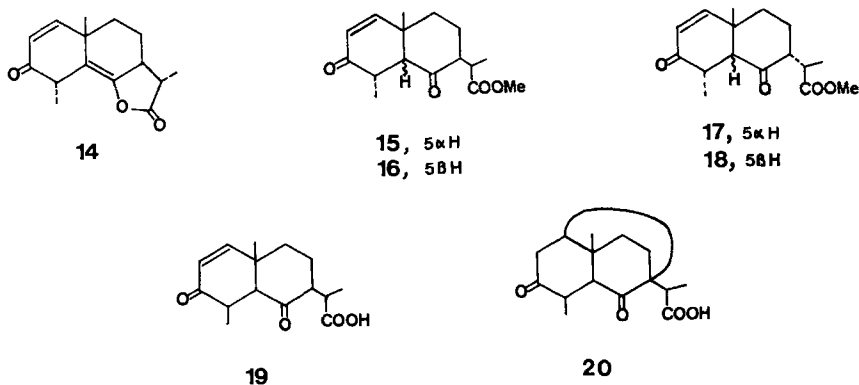


Eine analoge Bestrahlung von α -Santonin bei tiefer Temperatur und anschliessende Behandlung des noch kalten Reaktionsgemisches mit z. B. Methanol könnte demnach aus einem gespannten Keton wie **7** bzw. **8**, nachweisbare Mengen von **3**, R = Me, liefern. Eine orientierende Bestrahlung von α -Santonin in Tetrahydrofuran bei -80° und nachfolgende Behandlung mit Methanol gab jedoch kein **3**, R = Me. Zur Abklärung dieser Frage sollten weitere Versuche bei noch tieferen Temperaturen ausgeführt werden.

B. Pyrolyse von α -Santonin. – Der Befund, dass sich α -Santonin bei 250° im Gas-Chromatographen zersetzt, gab den Anstoss zur Untersuchung dieser Pyrolyseprodukte. Unter optimalen Bedingungen lieferte α -Santonin beim Erhitzen auf 290 – 300° unter N_2 während 3,5 Min. in 23-proz. Ausbeute ein Hauptprodukt, welches mittels präparativer DS. isoliert wurde. Da diese Verbindung ein Isomer von α -Santonin ist (Elementaranalyse und Massenspektroskopie $M^+ 246$), wird der Trivialname *Pyrosantonin* vorgeschlagen in Analogie zu *Pyrolumisantonin*, dem entsprechenden Pyrolyseprodukt von Lumisantonin [4] [27].

Aus dem IR.-Spektrum (in Chloroform) lassen sich folgende Strukturelemente bestimmen: C=C-Doppelbindung (1610 cm^{-1}), α,β -ungesättigtes Keton (1705 cm^{-1}) und Enol-lacton (1790 cm^{-1}). Die Gegenwart einer unsubstituierten α,β -ungesättigten

Formelschema 6

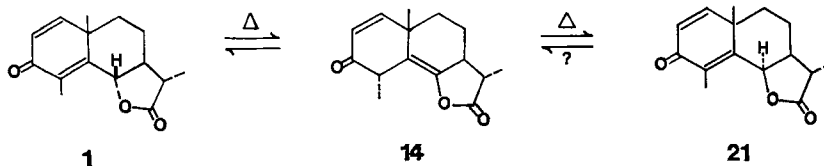


Carbonylverbindung wurde bestätigt durch eine UV.-Absorption bei 222 nm ($\epsilon = 22200$) und die charakteristischen Dublette ($J = 10$ Hz) zweier olefinisch gebundener Protonen bei τ 3,28 und τ 4,13 im NMR.-Spektrum. Auf Grund einer genaueren Analyse des NMR.-Spektrums wird für Pyrosantonin die Struktur **14** vorgeschlagen. Ein symmetrisches Quadruplett bei τ 6,46 kann H-C(4) und ein entsprechendes Dublett bei τ 8,63 der C(4)-Methylgruppe zugeschrieben werden ($J_{4,14} = 7,4$ Hz). Ein Singlett (3H) bei τ 8,64 und ein Dublett (3H, $J_{11,13} = 5$ Hz) bei τ 8,69 entspricht den C(10)- und C(11)-Methylgruppen. Anhand von Modellen kann gezeigt werden, dass für eine H-C(4)- α -Konfiguration der dihedrale Winkel zwischen H-C(4) und H-C(7) ca. 90° beträgt, was maximale homoallylische Kopplung bedingt [28]. Da das Signal von H-C(4) ohne nachweisbare feine Aufspaltung als scharfes Quadruplett auftritt, dürfte H-C(4) β -Stellung einnehmen. Eine Aussage über die primär auftretende Stereochemie ist allerdings nicht möglich, da unter den Reaktionsbedingungen eine nachträgliche Isomerisierung eines primär auftretenden H-C(4)- α -Epimer zu **14** nicht ausgeschlossen werden kann.

Struktur **14** für Pyrosantonin wird durch folgende chemische Reaktionen gesichert: Saure Hydrolyse und nachfolgende Behandlung des Reaktionsgemisches mit Diazomethan in Äther gibt vier Produkte (DS.). Dieses Verhalten ist vereinbar mit einem Enol-lacton vom Typus **14**. Mögliche Strukturen für diese vier Verbindungen sind **15–18**. Kochen unter Rückfluss von Pyrosantonin mit starker Base gab Santonsäure (**20**), welche auf gleiche Weise direkt aus α -Santonin erhältlich ist. Struktur **19** (hydrolysiertes Pyrosantonin) wurde tatsächlich schon vor längerer Zeit als intermediäre Zwischenstufe für die Reaktion **1** \rightarrow **20** vorgeschlagen [29].

Unter pyrolytischen Bedingungen steht α -Santonin in einem Gleichgewicht mit Pyrosantonin (**14**), da letzteres, wenn auf gleiche Weise erhitzt, wieder α -Santonin (**1**) (17%) nebst 6-*Epi*- α -santonin (**21**) (6%) liefert.

Formelschema 7



Für die Ermöglichung dieser Arbeit bin ich Herrn Professor D. H. R. BARTON in hohem Masse zu Dank verpflichtet. Ebenso verdankenswert sind seine Grosszügigkeit in der Überlassung von Substanzproben, sowie seine vielen wertvollen Vorschläge.

Experimenteller Teil

Allgemeines. – Die Smp. wurden auf einem KOFLER-Block bestimmt und sind nicht korrigiert. Falls nicht anders vermerkt, wurden die IR.-Spektren in Chloroform mit einem UNICAM-Modell S.P.-200-Spektrophotometer, die UV.-Spektren mit einem UNICAM-Modell S.P. 700 und die Massenspektren mit einem AEI-MS-9-Instrument aufgenommen. Die NMR.-Aufnahmen erfolgten in CDCl_3 bei 60 oder 100 MHz [τ -Werte, internes Tetramethylsilan ($\tau = 10$ ppm) als Bezugssignal; s = Singlett, d = Dublett, t = Triplet, q = Quadruplett, m = Multipllett, J = Kopplungskonstante in Hz]. Für qualitative (analytische) Dünnschichtchromatographie (DS.) wurde Kieselgel GF₂₅₄ MERCK verwendet. Präparative DS. erfolgte auf 1-mm-Schichten (60 \times 20 cm) von Kieselgel GF₂₅₄₊₃₆₆ MERCK und Calciumsulfat (9:1). Die Substanzflecke und Zonen wurden nachgewiesen

Tabelle 4. *NMR-Daten, τ -Werte*
[Internes Tetramethylsilan ($\tau = 10$ ppm)]

Verbindung	Signale*)	H-C(2)	H-C(3)	H-C(4)	H-C(6)	H-C(13)	H-C(14)	H-C(15)	Andere Signale
1	3,30 d_{10}	3,82 d_{10}	—	—	5,18 d'_6	8,77 d_7	7,89 $d^{1,4}$	8,66 s	—
2	—	—	3,94 d_6	2,38 d_6	6,15 d_{10}	8,67 d_6	8,75 s	8,85 s	—
3 , R = CH ₃	—	—	—	—	5,17 d'_{10}	8,70 $d_{6,5}$	8,11 t^2	9,12 s	OCH ₃ 6,77 s
R = CH ₂ CH ₃	—	—	—	—	5,21 d'_{10}	8,72 d_7	8,11 t^2	9,11 s	OCH ₂ - 6,61 m
R = CH(CH ₃) ₂	—	—	—	—	5,12 d'_{10}	8,72 $d_{6,5}$	8,11 t^2	9,12 s	OCH< 6,14 m
R = COCH ₃	—	—	—	—	5,19 d'_6	8,72 d_6	8,11 t^2	8,92 s	COCH ₃ 8,0 s
R = COCCl ₃	—	—	—	—	5,20 d'_6	8,70 d_6	8,07 t^2	8,70 s	—
4 , R = CH ₃	—	—	7,06 d^2_7	4,33 t^2_2	5,87 d_9	8,78 $d_{6,5}$	8,23 s oder 8,37 s	OCH ₃ 6,33 s	—
R = CH ₂ CH ₃	—	—	7,06 d^2_7	4,31 t^2_2	5,88 v	8,79 d_7	8,22 s oder 8,35 s	OCH ₂ - 5,87 q_7	—
R = CH(CH ₃) ₂	—	—	7,10 d^2_7	4,30 t^2_2	5,88 d_9	8,75 $d_{6,5}$	8,22 s oder 8,33 s	OCH< 5,00 $quin_6$	—
R = C(CH ₃) ₃	—	—	7,15 d^2_7	4,35 t^2_2	5,92 d_9	8,80 d_7	8,26 s oder 8,37 s	C(CH ₃) ₃ 8,58 s	—
5	—	—	—	—	5,08 d'_{10}	8,72 d_6	8,13 t^2	—	=CH ₃ v unter H-C(6)

*) s = Singlett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quadruplett, $quin$ = Quintuplett, v = teilweise versteckt unter anderen Signalen, f = Hinweise für feine Aufspaltung durch «long-range coupling», m = Multiplett. In X^A_B , $A = J_{AX}$ (in Hz) und $B = J_{AB}$ (in Hz).

Tabelle 5. *Physikalische Eigenschaften der beschriebenen Produkte*

Verbindung	Smp. [Lit.] °	$[\alpha]_D^{Temp.}$	(c in CHCl ₃) [Lit.] °	Wichtige IR.-Banden ν_{CHCl_3} (in cm ⁻¹) [Lit.] °	λ_{max}^{EtOH} (in nm) (e) [Lit.] °	UV.-Absorptionen
1	175–177	– 172 ¹¹	(–) [32]	1775, 1660, 1635, 1615	236 (11200) [4]	
2	159–161	– 150	(1,0) [4]	1775, 1695, 1570	237 (5000) [4]	
3 , R = CH ₃	153–155	+ 95 ¹³	(1,1)	1785, 1710, 1645	238 (9700)	
R = CH ₂ CH ₃	167–168	+ 88 ¹⁶	(1,1)	1770, 1700, 1635	240 (10000)	
R = CH(CH ₃) ₂	178–185	+ 66 ²¹	(0,9)	1775, 1700, 1640	a)	
R = COCH ₃	185–187	+ 58	(0,5) [31]	1775, 1720, 1700, 1640	239 (13000) [31]	
R = COCCl ₃	168 (Zers.)	+ 30 ¹⁶	(1,0)	1770, 1750, 1700, 1640	235 (8600)	
4 , R = CH ₃	b)	a)		1770, 1730	a)	
R = CH ₂ CH ₃	68,5–70	– 123 ¹⁶	(1,2)	1765, 1720	a)	
R = CH(CH ₃) ₂	b)	a)		1765, 1710	a)	
R = C(CH ₃) ₃	b)	a)		1765, 1710	a)	
5	113–115 [31]	+ 378	(1,1) ¹	1770, 1690, 1643, 906 [31]	236 (12600) [31]	

a) Nicht gemessen.

b) Nicht kristallin erhalten.

c) Literaturstelle (wenn keine angegeben, wurden die Eigenschaften vom Autor bestimmt).

durch UV. und anschliessend (für analytische DS.) durch Jod-Dampf und Besprühen mit Phosphomolybdänsäure⁵⁾. Von den präparativen DS.-Platten wurden die Substanzen mit Methylchlorid-Aceton (2:1) eluiert. Abs. Dioxan wurde kurz vor Gebrauch über LiAlH_4 destilliert. Wenn nicht anders vermerkt, wurden bekannte Verbindungen durch einmaliges Umkristallisieren aus Äther gereinigt und durch Smp.-, Misch-Smp.-, IR.- und DS.-Vergleich mit authentischen Substanzproben identifiziert. NMR.-, IR.- und andere physikalische Eigenschaften neuer und bekannter Verbindungen sind in Tabelle 4 bzw. 5 zusammengefasst.

UV.-Bestrahlungen. – Falls nicht anders vermerkt im Text, wurde folgende Methode verwendet: Das mit fliessendem Wasser gekühlte Reaktionsgemisch wurde zur Entfernung von O_2 während 15 Min. mit Sauerstoff-freiem N_2 [30] gespült und aus ca. 2 cm Entfernung unter schwach positivem Stickstoffdruck mit einer Niederdruck-Quecksilberlampe (HANOVIA CHROMATOLIGHT) bestrahlt, bis mehr als 40% des Ausgangsmaterials umgesetzt war.

Beschreibung der Versuche. – 1. *Lumisantonin (2)*. 2,0 g α -Santonin in 100 ml Dioxan wurden von innen mittels eines doppelwandigen, mit Wasser gekühlten Quarzfingers bestrahlt, bis DS.-Benzol-Isopropaul (97:3) nur noch sehr wenig Ausgangsmaterial zeigte (6 Std.). Nach dem Eindampfen wurde der feste weisse Rückstand mit wenig Äther versetzt und abfiltriert. Ausbeute 1,50 g. Smp. 154–157°.

2. *Bestrahlungen von α -Santonin in Alkoholen und in Eisessig.* – In Methanol. 90 mg α -Santonin in 25 ml abs. Methanol wurden während 1 Std. bestrahlt. Nach dem Eindampfen wurde der Rückstand auf präparativer DS.-Benzol-Isopropanol (97:3) chromatographiert. Von den vier Verbindungen, die auf diese Weise isoliert wurden, war die am wenigsten polare (14 mg) *Methylphotosantonat (4, R' = CH₃)*. Dieser Ester konnte nicht kristallin erhalten werden und wurde identifiziert durch IR.-, NMR.- und DS.-Vergleich mit Methylphotosantonat, hergestellt durch Veresterung von Photosantonsäure [5] mit Diazomethan. Die zweite Verbindung (7 mg) war *Lumisantonin (2)* und die dritte (33 mg) Ausgangsmaterial. Die vierte, polarste Verbindung (14 mg) war *O-Methyl-isophotosantonsäurelacton (3, R = CH₃)*, Smp. 153–155°. $[\alpha]_D^{25} = +95^\circ$ ($c = 1,1$ in CHCl_3). IR.: 1645, 1710 und 1785 cm^{-1} . $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 238 nm ($\epsilon = 9700$) {Lit. [4]: Smp. 143–144°; $[\alpha]_D = +99^\circ$ ($c = 0,73$ in CHCl_3), IR.: 1645, 1703 und 1780 cm^{-1} ; λ_{max} 240 nm ($\log \epsilon = 4,0$)}.

In Äthanol. 90 mg α -Santonin in 25 ml abs. Äthanol wurden während 2 Std. bestrahlt. Aufarbeitung wie oben gab vier Verbindungen. Die am wenigsten polare (26 mg) gab aus Petroläther farblose Prismen von *Äthylphotosantonat (4, R' = Et)* Smp. 68,5–70°. $[\alpha]_D^{23} = -123^\circ$ ($c = 1,2$ in CHCl_3). {Lit. [3]: Smp. 67–68,5°; $[\alpha]_D = -121^\circ$ ($c = 1,3$ in EtOH)}. Die zweite Verbindung (31 mg) war *Lumisantonin (2)* und die dritte (14 mg) war Ausgangsmaterial. Die vierte, polarste Verbindung (10 mg) gab aus Petroläther farblose Prismen von *O-Äthylisophotosantonsäurelacton (3, R = Et)* Smp. 165–167°. $[\alpha]_D^{23} = +88^\circ$ ($c = 1,1$ in CHCl_3). {Lit. [3]: Smp. 153–154°; $[\alpha]_D = +86^\circ$ ($c = 0,6$ in CHCl_3)}.

In Isopropanol. 90 mg α -Santonin in 25 ml Isopropanol wurden bestrahlt und das Reaktionsgemisch aufgearbeitet wie oben. Von den so isolierten vier Verbindungen war die am wenigsten polare *Isopropylphotosantonat (4, R' = Isopropyl)* (27 mg). IR.: 1765 und 1710 cm^{-1} . Dieser Ester konnte nicht kristallin erhalten werden und wurde durch zweistündiges Kochen unter Rückfluss mit 1,5N NaOH in 60-proz. Äthanol in *Photosantonsäure (4, R' = H)* [5] übergeführt, welche auf übliche Weise isoliert und mit einem authentischen Präparat identifiziert wurde. Die zweite Verbindung (35 mg) war *Lumisantonin (2)*, und die dritte (16 mg) war Ausgangsmaterial. Die vierte, polarste Verbindung (Spuren) wurde durch Photolyse von 1 g α -Santonin mittels eines wassergekühlten doppelwandigen Quarzfingers und anschliessender Säulenchromatographie (Kieselgel G – MERCK) in grösseren Mengen (30 mg) gewonnen. Die aus Benzol-Petroläther umkristallisierten farblosen Prismen wurden als *O-Isopropyl-photosantonsäurelacton (3, R = Isopropyl)* identifiziert. Smp. 178–185° (nach vorangehender Umwandlung zu Nadeln bei ca. 160°). $[\alpha]_D^{28} = +66^\circ$ ($c = 0,9$ in CHCl_3). IR. und NMR. s. Tabelle 5 bzw. 4.

$\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_4$ (308,40) Ber. C 70,56 H 8,55% Gef. C 70,65 H 8,48%

⁵⁾ Ein Gemisch (2:3) von 5-proz. Phosphomolybdänsäure in Äthanol und 40-proz. Orthophosphorsäure in Wasser wurde hierzu verwendet. In den meisten Fällen gab kurzes Erhitzen der Platten bei 150° charakteristische Farben für die Substanzflecke.

In *t*-Butanol. 90 mg α -Santonin wurden in 25 ml *t*-Butanol bestrahlt und das Reaktionsgemisch aufgearbeitet wie oben. Von den drei auf diese Weise isolierten Verbindungen war die am wenigsten polare (20 mg) *t*-Butylphotosantonat (**4**, R = *t*-Bu), M^+ 320 (ber. 320), welches nicht kristallin erhalten werden konnte. Die zweite Verbindung (39 mg) war Lumisantonin (**2**), und die dritte, polarste (14 mg) war Ausgangsmaterial. Andere Substanzen konnten mittels DS. nicht nachgewiesen werden.

In Eisessig bei 90°. 100 mg α -Santonin in 10 ml Eisessig wurden wie üblich mit Sauerstofffreiem N_2 gespült und unter schwach positivem Stickstoffdruck in einem Quarz-Becherglas mit heissem Wasser auf 90° erhitzt. Nach einstündiger Bestrahlung bei dieser Temperatur wurde die kalte Lösung in überschüssige ges. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Trocknen (Na_2SO_4) und Eindampfen der organischen Phase wurde der Rückstand wie üblich auf präparativer DS. chromatographiert. Die am wenigsten polare Verbindung (50 mg) war Lumisantonin (**2**)⁶. Die zweite (21 mg) war Ausgangsmaterial und die dritte polarste Substanz (31 mg) war *O*-Acetyl-isophotosantonsäurelacton (**3**, R = $COCH_3$) [4].

In Eisessig mit 10% Natriumacetat bei 90°. Wie oben beschrieben, aber mit 10% Natriumacetatgehalt. Die Ausbeuten waren: **2** (42 mg), **3**, R = $COCH_3$ (23 mg) und Ausgangsmaterial (29 mg). Exoanhydro-isophotosantonsäurelacton (**5**) konnte nicht nachgewiesen werden.

In Eisessig mit 35% Natriumacetat bei 90°. Wie oben beschrieben, aber mit 35% Natriumacetat. Die Ausbeuten waren: **2** (37 mg), **3**, R = $COCH_3$ (8 mg) und Ausgangsmaterial (42 mg).

Blindversuche. Mit 35% Natriumacetat in Eisessig wurden jeweils α -Santonin (**1**), Lumisantonin (**2**) und *O*-Acetyl-isophotosantonsäurelacton (**3**, R = $COCH_3$) 1 Std. auf 90° erhitzt. In jedem Fall wurde durch obige Aufarbeitungsweise das Ausgangsmaterial zurückgewonnen. Auf DS. konnten keine anderen Produkte nachgewiesen werden.

3. Bestrahlungen von α -Santonin in Dioxanlösungen von Essigsäure und Trichloressigsäure. Es wurden jeweils 100 mg α -Santonin in den angeführten Medien während 1 Std. bestrahlt; durch Behandlung mit überschüssigem Natriumhydrogencarbonat wurde auf übliche Weise aufgearbeitet. Resultate s. Tabelle 6.

Tabelle 6. Bestrahlungen von α -Santonin in Dioxanlösungen von Essigsäure (HOAc) und Trichloressigsäure (TCA)

Säure	Konzentration (%)	Ausbeuten (mg) ^{a)}				3 R, = $COCCl_3$ ^{b)}
		3 , R = $COCH_3$	1	5	2	
HOAc	25	26	18	8	25	–
HOAc	50	32	10	5	35	–
TCA	6	–	54	12	10	24
TCA	10	–	Spur	14	35	46
TCA	20	–	58	3	19	24

^{a)} Von links nach rechts abnehmende Polarität auf DS.

^{b)} Farblose Prismen aus Äther, Smp. 168° (Zers.), $[\alpha]_D^{23} = +30^\circ$ ($c = 1,0$ in $CHCl_3$):

$C_{17}H_{19}O_3Cl_3$ (409,69) Ber. C 49,82 H 4,68 Cl 25,97% Gef. C 49,80 H 4,52 Cl 25,80%

Isolierung von Exoanhydro-isophotosantonsäurelacton (**5**). Auf analytischer DS. zeigt diese Verbindung die gleiche Polarität wie Lumisantonin (**2**). Auf präparativer DS. sind im UV. zwei vollständig vermischte Zonen unterscheidbar. Diese Zonen wurden vollkommen aufgetrennt durch die Verwendung von Silbernitratplatten (hergestellt auf übliche Weise, aber mit 20-proz. Silbernitratlösung anstelle von Wasser). Die Platten wurden im Dunkeln bei 100° während 2 Std. aktiviert. Auf diese Weise wurde **5** nur im Versuch mit 6-proz. Trichloressigsäure in Dioxan abgetrennt und identifiziert [31]. In den anderen Fällen wurde **5** qualitativ (auf Silbernitrat-DS.-Platten) identi-

⁶⁾ Das NMR.-Spektrum zeigte max. 2 mg Gehalt von Exoanhydro-isophotosantonsäurelacton (**5**) (vgl. dazu «Isolierung von Exoanhydro-isophotosantonsäurelacton (**5**)» *vide infra*).

ziert. Die quantitative Bestimmung von **5** im Gemisch mit Lumisantonin (**2**) erfolgte durch NMR.-Integration des H-C(4)-Signals von **2** bei τ 3,38 und des H-C(6)-Signals von **5** bei τ 5,08.

Blindversuche. In 10-proz. Trichloressigsäure in Dioxan wurden jeweils α -Santonin (**1**), Lumisantonin (**2**) und O-Trichloracetyl-isophotosantonsäurelacton (**3**, R = COOCCl₃) während 90 Min. bei Raumtemperatur aufbewahrt. Übliche Aufarbeitung ergab in jedem Falle nur Ausgangsmaterial. Einstündige Bestrahlung der Lösungen von **2** und **3** hatte keinen nachweisbaren Effekt; in beiden Fällen wurde das Ausgangsmaterial zurückgewonnen.

4. *Bestrahlung von α -Santonin in Tetrahydrofuran bei -80° .* 200 mg α -Santonin in 200 ml abs. Tetrahydrofuran wurde mit einem Aceton/Trockeneis-Gemisch auf -80° gekühlt und inwendig durch einen evakuierten doppelwandigen Quarzfinger während 1 Std. bestrahlt. DS. dieses Gemisches zeigte Flecke von Lumisantonin und Ausgangsmaterial. Das kalte Gemisch wurde unverzüglich mit 100 ml Methanol versetzt und mittels DS. auf die Gegenwart von O-Methyl-isophotosantonsäurelacton (**3**, R = CH₃) untersucht. Es konnte kein **3**, R = CH₃, nachgewiesen werden; das Gemisch wurde nicht aufgearbeitet.

5. *Pyrolyse von α -Santonin.* – *Pyrosantonin (**14**).* 2,00 g α -Santonin wurden 3,5 Min. unter N₂ auf 290–300° erhitzt. Das kalte Gemisch wurde mit Äther verrieben und von unverändertem Ausgangsmaterial (1,25 g) abfiltriert. Das eingedampfte Filtrat wurde auf vier präparativen DS.-Platten mit Benzol-Methanol (97:3) chromatographiert, und die zwei Hauptzonen wurden eluiert. Das weniger polare Produkt (137 mg) gab aus Benzol/Petroläther farblose Plättchen von *Pyrosantonin (**14**)*, Smp. 121–124°. $[\alpha]_D^{28} = -38^\circ$ ($c = 1,0$ in CHCl₃).

C₁₅H₁₈O₃ (246,49) Ber. C 73,14 H 7,37% Gef. C 73,29 H 7,49%

*Saure Hydrolyse von Pyrosantonin (**14**).* 5 mg Pyrosantonin in 10 ml Dioxan-Wasser (9:1) wurden mit 0,25 ml konz. HCl versetzt und das Gemisch 24 Std. bei Raumtemperatur aufbewahrt. Nach dem vollständigen Eindampfen wurde der farblose harzige Rückstand mit überschüssigem Diazomethan in Äther behandelt. DS.-Benzol-Isopropanol (97:3) zeigte vier Flecke.

*Basische Behandlung von Pyrosantonin (**14**).* 73 mg Pyrosantonin wurden 1 Std. in einer Lösung von 200 mg Kaliumhydroxid in 0,5 ml Wasser unter Rückfluss gekocht. Die kalte, klare Lösung wurde mit verd. HCl angesäuert und mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen (Na₂SO₄) und Eindampfen der organischen Phase wurde der feste, weisse Rückstand aus Äther umkristallisiert. Die so erhaltenen farblosen Prismen (34 mg) waren identisch mit *Santonsäure (**20**)*, hergestellt aus α -Santonin [29].

*Pyrolyse von Pyrosantonin (**14**).* 147 mg Pyrosantonin wurden unter N₂ 3,5 Min. auf 290–300° erhitzt und das kalte Pyrolysat auf präparativer DS.–Benzol-Methanol (97:3)–chromatographiert. Von den vier isolierten Verbindungen war die am wenigsten polare (35 mg) Ausgangsmaterial. Die zweite Substanz (14 mg) wurde nicht untersucht. Die dritte Verbindung (7 mg) war *6-Epi- α -Santonin (**21**)* und die vierte (19 mg) α -Santonin (**1**).

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] J. T. PINHEY & K. SCHAFFNER, Austral. J. Chemistry 21, 1873, 2265 (1968).
- [2] D. H. R. BARTON, P. DEMAYO & M. SHAFIQ, Proc. chem. Soc. 1957, 345.
- [3] D. H. R. BARTON, P. DEMAYO & M. SHAFIQ, J. chem. Soc. 1958, 140.
- [4] D. ARIGONI, H. BOSSHARD, H. BRUDERER, G. BÜCHI, O. JEGGER & J. KREBAUM, Helv. 40, 1732 (1957).
- [5] D. H. R. BARTON, P. DEMAYO & M. SHAFIQ, J. chem. Soc. 1958, 3314.
- [6] H. E. ZIMMERMAN, Advan. Photochemistry 7, 181 (1963); O. L. CHAPMAN, Advan. Photochemistry 7, 323 (1963).
- [7] M. H. FISCH & J. H. RICHARDS, J. Amer. chem. Soc. 85, 3029 (1963).
- [8] D. I. SCHÜSTER & A. C. FABIAN, Tetrahedron Letters 1968, 1301.
- [9] I. BARBER, O. L. CHAPMAN & J. D. LASSILA, J. Amer. chem. Soc. 90, 5934 (1968).
- [10] K. WEINBERG, E. C. UTZINGER, D. ARIGONI & O. JEGGER, Helv. 43, 236 (1960); C. GANTER, E. C. UTZINGER, K. SCHAFFNER, D. ARIGONI & O. JEGGER, Helv. 45, 2403 (1962); E. E. VAN TAMELEN, K. KIRK & G. BRIEGER, Tetrahedron Letters 1962, 939; P. J. KROPP & W. F. ERMAN, J. Amer. chem. Soc. 85, 2456 (1963).
- [11] P. J. KROPP, J. Amer. chem. Soc. 85, 3779 (1963).

- [12] P. J. KROPP, J. Amer. chem. Soc. **86**, 4053 (1964); Tetrahedron **21**, 2183 (1965); J. KING & D. LEAVER, Chem. Commun. **1965**, 536; H. NOZAKI, M. KURITA & R. NOYORI, Tetrahedron Letters **1968**, 3635.
- [13] R. NOYORI & M. KATO, Tetrahedron Letters **1968**, 5075.
- [14] J. K. CRANDALL & R. P. HASELTINE, J. Amer. chem. Soc. **90**, 6251 (1968).
- [15] P. DEMAYO & J. S. WASSON, Chem. Commun. **1967**, 970.
- [16] T. MATSUURA & K. OGURA, J. Amer. chem. Soc. **89**, 3850 (1967).
- [17] H. NOZAKI, M. KURITA & R. NOYORI, Tetrahedron Letters **1968**, 2025.
- [18] R. NOYORI, A. WATANABE & M. KATO, Tetrahedron Letters **1968**, 5443.
- [19] O. L. CHAPMAN & L. F. ENGLERT, J. Amer. chem. Soc. **85**, 3028 (1963).
- [20] E. F. ULLMAN & W. A. HENDERSON JR., J. Amer. chem. Soc. **88**, 4942 (1966).
- [21] H. E. ZIMMERMAN & K. G. HANCOCK, J. Amer. chem. Soc. **90**, 3749 (1968).
- [22] S. Fussnote 9(b) in Referenz 24.
- [23] S. Fussnote 37 in J. FREI, C. GANTER, D. KÄGI, K. KOCSIS, M. MILJKOVIC, A. SIEWINSKI, R. WENGER, K. SCHAFFNER & O. JEGGER, Helv. **49**, 1049 (1966).
- [24] H. E. ZIMMERMAN, R. KEESE, J. NASIELSKI & J. S. SWENTON, J. Amer. chem. Soc. **88**, 4895 (1966).
- [25] T. TEZUKA, Tetrahedron Letters **1968**, 5677.
- [26] R. HOFFMANN, J. Amer. chem. Soc. **90**, 1475 (1968).
- [27] M. H. FISCH & J. H. RICHARDS, J. Amer. chem. Soc. **90**, 1547 (1968).
- [28] N. S. BHACCA & D. E. WILLIAMS, «Applications of NMR.-Spectroscopy in Organic Chemistry», Holden-Day, San Francisco 1964.
- [29] R. B. WOODWARD, F. J. BRUTSCHY & H. BAER, J. Amer. chem. Soc. **70**, 4216 (1948).
- [30] A. D. BROADBENT, J. chem. Ed. **44**, 145 (1967).
- [31] D. H. R. BARTON, P. DEMAYO & M. SHAFIQ, J. chem. Soc. **1957**, 929.
- [32] J. SIMONSEN & D. H. R. BARTON, «The Terpenes», Vol. 3, Cambridge University Press 1952.

134. Die Pyrolyse von (+)-Verbenen

von Alan F. Thomas, B. Willhalm und G. Ohloff

FIRMENICH & CIE, Laboratoire de Recherches, Genève

(14. V. 69)

Summary. The pyrolysis of verbenene has been found to give rise to 39% of isobutenylcyclohexa-1,3-diene (**3**), 29% of *o*-mentha-1(7),5,8-triene (**2**) together with two double bond-isomers (**4** and **5**) of the cyclohexadiene (**3**). The structures were proved by catalytic reduction to the saturated hydrocarbons, and isobutenylcyclohexa-1,3-diene was synthesized from 2,3-dihydrobenzaldehyde.

In Verbindung mit Versuchen zur stereospezifischen Darstellung gewisser natürlich vorkommender *o*-Menthan-Derivate [1] berichten wir im folgenden über die thermische Isomerisierung von (+)-Verbenen (**1**).

Oberhalb 380° geht **1** in vier Hauptprodukte über, die aufgrund ihrer spektralen Eigenschaften identifiziert worden sind. 29% der Pyrolyseprodukte bestanden aus (+)- $\Delta^{1(7),5,8}$ -*o*-Menthatrien (**2**). Ausserdem hatten sich 39% Trien **3**, 14% **4** und 9% **5** gebildet. Obwohl sich Spuren einiger Nebenprodukte fanden, bestanden keinerlei Anzeichen für das Vorhandensein von *p*-Cymol. Führte man die Pyrolyse von **1** in der Verdampfungskammer eines Gas-Chromatographen aus, dann erschien ein fünftes Produkt, welches also *o*-Isopropenyltoluol (**6**) erkannt wurde.