

## Tabelle IVb.

$pH$ -Optimum, beobachtet an der Spaltung von Benzoyl-triglycin: Die Zahlen beziehen sich auf ein Titrations-Volumen von 5 ccm. Diese enthalten 0.0001 Mol. Benzoyl-triglycin, 1 ccm Enzym-Präparat wie bei C, 0.5 ccm  $n/8$ -Phosphat-Puffer. Zeit: 110 Min., Temp.: 30°.

$pH$ .....	6.0	7.0	7.4	8.0	8.3
Zuwachs ccm $n/20$ -NaOH	0.04	0.10	0.28	0.38	0.00

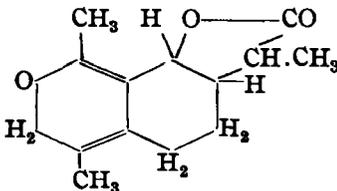
Der Deutschen Forschungs-Gemeinschaft danken wir ergebust für die zur Verfügung gestellten Mittel.

**58. E. Wedekind und K. Tettweiler: Über die Lage der Doppelbindungen im Santonin; zugleich ein Beitrag zur Kenntnis der Halogen-Derivate des Santonins, sowie des sog.  $\delta$ -Oxy-santonins (Studien in der Santonin-Reihe, 15. Mitteil.<sup>1)</sup>).**

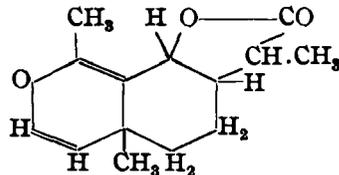
[Aus d. Chem. Institut d. Forstl. Hochschule Hann.-Münden.]

(Eingegangen am 20. Dezember 1930.)

Vor einiger Zeit stellten G. R. Clemo, R. D. Haworth und E. Walton<sup>2)</sup> für das Santonin eine Formel auf, die sich von der bisher allgemein gebräuchlichen Formel von Cannizzaro<sup>3)</sup> durch die Stellung der einen Methylgruppe und die Lage der beiden Doppelbindungen unterscheidet:



Santonin nach Cannizzaro.



Santonin nach  
Clemo, Haworth, Walton.

Die Frage bezüglich des Bindungsortes der einen Methylgruppe konnte kürzlich durch die L. Ruzicka und E. Eichenberger<sup>4)</sup> und unabhängig von ihnen G. R. Clemo und R. D. Haworth<sup>5)</sup> gelungene Dehydrierung des Hexahydro-santonins bzw. des Desoxy-tetrahydro-santonins zum 1-Methyl-7-äthyl-naphthalin zugunsten der neuen Formel entschieden werden.

Unsicher blieb nunmehr nur noch die Lage der beiden im Santonin enthaltenen Doppelbindungen. Mit Recht weisen Clemo, Haworth und Walton darauf hin, daß in der Literatur kein einwandfreier Beweis für das Vorliegen der durch die Cannizzarosche Formulierung bedingten  $-\text{CO}\cdot\text{CH}_2$ -Gruppe angegeben ist. Mithin erscheint ihre Annahme berechtigt, daß von dem der Ketogruppe benachbarten Kohlenstoffatom eine Doppelbindung ausgeht. Bei der Richtigkeit dieser Annahme würde erst durch Hydrierung des Santonins zum Tetrahydro-santonin diese Atomgruppierung auftreten. Einen Anhaltspunkt hierfür bietet die E. Wedekind<sup>6)</sup> gelungene

<sup>1)</sup> 14. Mitteil.: B. 63, 50 [1930].

<sup>2)</sup> Journ. chem. Soc. London 1929, 2368.

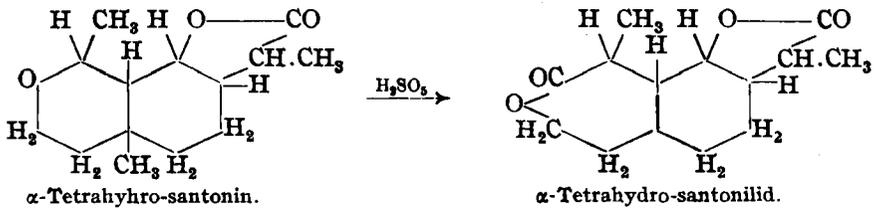
<sup>3)</sup> Gazz. chim. Ital. 23, I 286 [1893].

<sup>4)</sup> Helv. chim. Acta 13, 1117 [1930].

<sup>5)</sup> Journ. chem. Soc. London 1930, 2579.

<sup>6)</sup> B. 47, 2483 [1914].

Oxydation des  $\alpha$ -Tetrahydro-santonins mit Caroscher Säure zu  $\alpha$ -Tetrahydro-santonilid:



Santonin selbst wird unter den gleichen Bedingungen und auch in der Wärme von Caroscher Säure nicht angegriffen.

Eine weitere Bestätigung für die Richtigkeit der neuen Santonin-Formel hinsichtlich der Lage der Doppelbindungen ergab sich bei der eingehenden Untersuchung des von E. Wedekind und A. Koch<sup>7)</sup> beschriebenen „Monochlor-santonins“ und des aus diesem entstehenden „ $\delta$ -Oxy-santonins“. Ersteres bildet sich durch Einwirkung von frisch dargestelltem Chlorwasser auf fein gepulvertes Santonin, wobei man ein chlor-haltiges Produkt vom Zers.-Pkt. 235–236<sup>o</sup> und der summarischen Zusammensetzung  $C_{15}H_{19}O_4Cl$  erhält. E. Wedekind und A. Koch nahmen seiner Zeit an, daß ein Austausch von Chlor gegen Wasserstoff stattgefunden habe, und 1 Mol. Wasser als Krystallwasser, das als solches jedoch nicht nachgewiesen werden konnte, gebunden sei. Viel näher liegt jedoch die Annahme, daß es sich bei der Behandlung von Santonin mit Chlorwasser nicht um eine Substitution von Wasserstoff gegen Chlor, sondern um eine Addition von unterchloriger Säure an eine der Doppelbindungen handelt. In der Tat gelangt man bei der Behandlung fein gepulverten Santonins mit einer wäßrigen Lösung von unterchloriger Säure, die kein freies Chlor enthält, ebenfalls zu einem Körper der summarischen Zusammensetzung  $C_{15}H_{19}O_4Cl$  vom Zers.-Pkt. 235<sup>o</sup>, der mit dem durch Chlorwasser dargestellten Produkt identisch ist.

War die Annahme der Anlagerung von 1 Mol. unterchloriger Säure an eine der Doppelbindungen des Santonins richtig, so durfte einerseits das Reaktionsprodukt nur noch eine Doppelbindung enthalten, andererseits durfte nach Aufhebung der Doppelbindung im Santonin durch katalytische Hydrierung zum Tetrahydro-santonin keine Einwirkung von Chlorwasser bzw. unterchloriger Säure stattfinden.  $\alpha$ -Tetrahydro-santonin wird auch tatsächlich hiervon nicht angegriffen.

Bei der Hydrierung des durch Behandeln mit unterchloriger Säure dargestellten Produktes der Zusammensetzung  $C_{15}H_{19}O_4Cl$  erhält man ein Dihydro-Derivat  $C_{15}H_{21}O_4Cl$  vom Zers.-Pkt. 214<sup>o</sup>. Es liegt also in dem von E. Wedekind und A. Koch beschriebenen „Monochlor-santonin“ ein Chlorhydrin vor, das im folgenden als „Santonin-chlorhydrin“ (I) bezeichnet werden soll.

In analoger Weise ließ sich mit einer Lösung von unterbromiger Säure das Santonin-bromhydrin vom Zers.-Pkt. 216<sup>o</sup> darstellen.

Die im Santonin-chlorhydrin enthaltene Hydroxylgruppe konnte mit den üblichen Methoden zum Nachweis von Alkoholgruppen nicht festgestellt werden; sie reagiert weder mit Essigsäure-anhydrid in der Hitze, noch mit

<sup>7)</sup> B. 38, 1848 [1905].

Phenylsenföl oder Essigsäure-anhydrid bzw. Benzoylchlorid in Pyridin. In allen Fällen wurde das unveränderte Ausgangsmaterial zurückerhalten. Jedoch ergaben sich bei der Hydroxyl-Bestimmung nach Zerewitinoff Werte, die das Vorhandensein einer Hydroxylgruppe beweisen. Die Schwierigkeit des Nachweises der sekundären Alkoholgruppe findet vielleicht ihre Erklärung in der Belastung des Ringes, in dem sie enthalten ist, mit Substituenten verschiedener Art.

Es erhob sich nunmehr die Frage, welche der beiden Doppelbindungen durch die Anlagerung der unterchlorigen Säure aufgehoben worden war. Eine Anlagerung an die zwischen den beiden quaternären Kohlenstoffatomen liegende Doppelbindung war von vornherein unwahrscheinlich, so daß nur die zwischen den Kohlenstoffatomen 3 und 4 liegende in Frage kam. Hier mußte nun die Addition in der Weise vor sich gegangen sein, daß das Chloratom der Ketogruppe benachbart ist (vergl. Formel I), denn bei der Behandlung des Santonin-chlorhydrins mit Phenyl-hydrazin in der Hitze entstand kein Osazon.

Der einwandfreie Beweis für die Besetzung der oben erwähnten Doppelbindung durch die Bestandteile der unterchlorigen bzw. unterbromigen Säure im Santonin-chlorhydrin oder Santonin-bromhydrin ließ sich mit Hilfe ihres gemeinsamen Umwandlungsproduktes, des Santonin-oxyds (III), erbringen. Dieses entsteht bei der Behandlung der Hydrine mit Kaliumhydroxyd in methylalkoholischer Lösung bei etwa 50–60° und bildet nach dem Umkrystallisieren aus Äthylalkohol feine, farblose Nadeln vom Schmp. 214° und der summarischen Zusammensetzung  $C_{15}H_{18}O_4$ . Es ist mit dem von E. Wedekind und A. Koch<sup>8)</sup> beschriebenen „ $\delta$ -Oxy-santonin“ identisch. Jedoch ist eine Behandlung des Santonin-chlorhydrins mit methylalkoholischer Kalilauge bzw. mit Natriumacetat unter Druck nicht notwendig, da hierbei keine besseren Ausbeuten erzielt werden, und bereits bei der angegebenen Temperatur ohne Druck eine fast vollständige Umsetzung stattfindet.

Der entstandene Körper enthält keine Hydroxylgruppe mehr; er reagiert nicht mehr mit Methyl-magnesiumjodid unter Bildung von Methan. Bei der katalytischen Hydrierung des Santonin-oxydes entstehen zwei Dihydro-Derivate, das  $\alpha$ -Dihydro-santonin-oxyd vom Schmp. 142° (IV) und in geringer Menge ein Produkt vom Schmp. 169°, daß  $\beta$ -Dihydro-santonin-oxyd, das jedoch aus Materialmangel nicht eingehend untersucht werden konnte. Vermutlich liegen hier stereoisomere Formen analog dem  $\alpha$ - und  $\beta$ -Tetrahydro-santonin<sup>9)</sup> vor. Beide Dihydro-santonin-oxyde enthalten die Ketogruppe unverändert, wie durch die Bildung der Oxime nachgewiesen werden konnte.

Durch Behandlung des Dihydro-santonin-chlorhydrins (II) mit methylalkoholischer Kalilauge unter den gleichen Bedingungen, wie bei dem nicht hydrierten Produkt entstand das  $\alpha$ -Dihydro-santonin-oxyd (IV), das mit dem durch Hydrierung des Santonin-oxydes (III) erhaltenen identisch war.

Das Santonin-oxyd enthält also ebenso, wie das Santonin-chlorhydrin nur eine Doppelbindung. Unter der Einwirkung des Alkalis ist unter Austritt von Chlorwasserstoff ein Oxydring entstanden, wodurch auch die

<sup>8)</sup> B. 38, 1848 [1905].

<sup>9)</sup> H. Wienhaus u. W. F. v. Oettingen, A. 397, 219 [1913].

vorher im Santonin-chlorhydrin nachweisbare Hydroxylgruppe verschwunden ist.

Durch Oxydation des  $\alpha$ -Dihydro-santonin-oxydes (IV) mit Caroscher Säure ließ sich nun feststellen, welche der beiden ursprünglich im Santonin enthaltenen Doppelbindungen noch erhalten war. Bei der Anlagerung von unterchloriger Säure an die im Santonin zwischen den Kohlenstoffatomen 3 und 4 liegende Doppelbindung, der darauffolgenden Umsetzung zum Santonin-oxyd (III) und der anschließenden Hydrierung zum Dihydro-santonin-oxyd (IV), ist die Möglichkeit zur Bildung einer  $\text{CO}\cdot\text{CH}_2$ -Gruppe nicht gegeben; diese hätte jedoch bei der Anlagerung an die andere Doppelbindung unter den gleichen Bedingungen auftreten müssen. Bei der Oxydation mit Caroscher Säure findet nun keine Einwirkung statt, so daß die Annahme gerechtfertigt ist, daß der Oxydring zwischen den Kohlenstoffatomen 3 und 4 liegt.

Läßt man auf das Santonin-oxyd konz. Salzsäure einwirken, so geht es vollständig in Lösung. Beim Verdünnen mit Wasser fällt dann ein chlorhaltiger Körper aus; durch Ausäthern des Filtrates läßt sich ein zweites Produkt vom Zers.-Pkt.  $210^0$  — das Iso-santonin-chlorhydrin (VII) — isolieren, dessen Analyse ebenfalls auf die Formel  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{Cl}$  stimmt. Es liegt hier also ein Isomeres des Santonin-chlorhydrins vor, das sich von diesem durch Zers.-Pkt., Krystallform und sein Verhalten gegen Pyridin und siedendes Wasser unterscheidet. Läßt man nämlich eine Lösung des Iso-santonin-chlorhydrins in Pyridin einige Zeit bei Zimmer-Temperatur stehen, oder kocht man es mit Wasser, so wird unter Abspaltung von Chlorwasserstoff Santonin-oxyd (III) quantitativ zurückgewonnen.

Durch katalytische Hydrierung des Iso-santonin-chlorhydrins (VII) entsteht das Dihydro-Derivat (VIII) vom Zers.-Pkt.  $175^0$ , das auf analoge Weise aus  $\alpha$ -Dihydro-santonin-oxyd (IV) durch Behandlung mit konz. Salzsäure und entsprechender Aufarbeitung dargestellt wurde und sich als identisch mit dem Hydrierungsprodukt erwies. Auch hier gelang es nicht, die Hydroxylgruppe durch Acetylieren oder Bildung eines Thio-urethans nachzuweisen. Die Hydroxyl-Bestimmung nach Zerewitinoff ergab jedoch Werte, die das Vorhandensein einer Hydroxylgruppe beweisen. Die Substanz bildet kein Osazon, so daß die Hydroxylgruppe nicht neben der Ketogruppe stehen kann. Es liegt wahrscheinlich ein Stereoisomeres des Santonin-chlorhydrins vor, in dem die Hydroxylgruppe und das Chloratom relativ näher zueinander stehen, als im Santonin-chlorhydrin, wodurch sich die leichte Abspaltbarkeit von Chlorwasserstoff unter Bildung von Santonin-oxyd erklärt; diese läßt sich beim Santonin-chlorhydrin mit Pyridin oder siedendem Wasser nicht bewerkstelligen.

Der beim Verdünnen der salzsauren Lösung des Santonin-oxydes ausgefallene Körper (s. o.) zeigt nach mehrfachem Umkrystallisieren aus Alkohol den Zers.-Pkt.  $173-174^0$  und hat die summarische Zusammensetzung  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Cl}_2$ . Es liegt also ein Dichlor-santonin (V) vor, das aus dem Santonin-oxyd durch Addition von 2 Mol. Chlorwasserstoff unter gleichzeitiger Abspaltung von Wasser entstanden ist.

Das gleiche Dichlor-santonin läßt sich auch durch die Einwirkung von trockenem Chlorgas auf eine Lösung von Santonin in Chloroform

erhalten. Seine Darstellung ist bereits von E. Wedekind und A. Koch<sup>10)</sup> angegeben, die seinerzeit eine Substitution von Wasserstoff durch Chlor annahmen. Jedoch geht aus der Möglichkeit der Darstellung des Dichlor-santonins aus dem Santonin-oxyd eindeutig hervor, daß nur die Addition von Chlor an die Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffatomen 3 und 4 des Santonins in Frage kommen kann. Demnach enthält das Dichlor-santonin (V) nur noch eine Doppelbindung, wie durch die katalytische Hydrierung zum Dihydro-dichlor-santonin (VI) vom Zers.-Pkt. 145–146<sup>0</sup> nachgewiesen werden konnte. Das gleiche Dihydro-Derivat entsteht durch Einwirkung konz. Salzsäure und entsprechende Aufarbeitung aus  $\alpha$ -Dihydro-santonin-oxyd (IV).

Aus dem Dichlor-santonin (V) läßt sich, wie schon E. Wedekind und A. Koch<sup>11)</sup> und später M. Rödiger<sup>12)</sup> festgestellt haben, durch Kochen mit Alkalien oder besser mit Anilin 1 Mol. Chlorwasserstoff abspalten. Es bildet sich hierbei ein Monochlor-santonin (X)  $C_{15}H_{17}O_3Cl$  vom Zers.-Pkt. 224<sup>0</sup> 13), das gegenüber dem Dichlor-santonin (V) eine Doppelbindung mehr enthält. Durch katalytische Hydrierung gelangt man zu einem Monochlor- $\alpha$ -tetrahydro-santonin (XI) der summarischen Zusammensetzung  $C_{15}H_{21}O_3Cl$  vom Zers.-Pkt. 215<sup>0</sup>.

Zu dem gleichen Produkt gelangt man durch die Chlorierung einer Lösung von  $\alpha$ -Tetrahydro-santonin in Chloroform. Hierbei erfolgt Austausch eines Wasserstoffatoms gegen ein Chloratom. Die Stellung des Chloratoms konnte auf folgende Weise ermittelt werden: Daß es an einem der beiden der Ketogruppe benachbarten Kohlenstoffatome stehen mußte, wurde dadurch wahrscheinlich gemacht, daß nach der Ausschaltung des auflockernden Einflusses der Carbonylgruppe auf das benachbarte Kohlenstoffatom durch Reduktion des  $\alpha$ -Tetrahydro-santonins nach Clemmensen zum Desoxy- $\alpha$ -tetrahydro-santonin keine Chlorierung mehr möglich war. Die endgültige Entscheidung über die Stellung des Chloratoms ließ sich durch Einwirkung von Caroscher Säure auf Monochlor- $\alpha$ -tetrahydro-santonin treffen. Hierbei wurde das unveränderte Ausgangsmaterial zurück-erhalten, da die für eine Einwirkung der Caroschen Säure erforderliche  $CO.CH_2$ -Gruppe infolge des Eintritts von Chlor in den Methylenrest nicht mehr vorhanden ist. Es hat also ein Austausch von Wasserstoff gegen Chlor an dem Kohlenstoffatom 3 stattgefunden. Wäre dagegen an dem andern der beiden der Ketogruppe benachbarten Kohlenstoffatome die Substitution eingetreten, so hätte sich Monochlor- $\alpha$ -tetrahydro-santonilid bilden müssen. Weiterhin geht aus diesem Befunde hervor, daß bei der Abspaltung von Chlorwasserstoff aus dem Dichlor-santonin (V) unter Bildung von Monochlor-santonin (X) die hierdurch bedingte Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffatomen 3 und 4 liegen muß, da man durch Hydrierung zum Monochlor- $\alpha$ -tetrahydro-santonin (XI) gelangt.

Auch auf anderem Wege ist das Monochlor- $\alpha$ -tetrahydro-santonin (XI) zugänglich. Durch Hydrierung des Dichlor-santonins (V) zu dem bereits oben beschriebenen Dihydro-dichlor-santonin (VI) und anschließende Abspaltung von Chlorwasserstoff durch die Einwirkung von Anilin entsteht

<sup>10)</sup> B. 38, 434 [1905].

<sup>11)</sup> B. 38, 434 [1905].

<sup>12)</sup> Dissertat., Tübingen 1908, S. 55.

<sup>13)</sup> Rödiger bezeichnete es als Dehydro-chlor-santonin.



ein Dihydro-monochlor-santonin (IX) vom Zers.-Pkt. 160°. In diesem liegt die Doppelbindung ebenfalls zwischen den Kohlenstoffatomen 3 und 4; bei der katalytischen Hydrierung ließ es sich gleichfalls in das Monochlor- $\alpha$ -tetrahydro-santonin (XI) überführen.

Die geschilderten Zusammenhänge sind in dem Schema auf S. 392 dargestellt. Sie ergeben eine eindeutige Festlegung der zwischen den Kohlenstoffatomen 3 und 4 liegenden Doppelbindung. Diese ist für Anlagerungsreaktionen im Vergleich mit der zwischen den quaternären Kohlenstoffatomen 1 und 10 liegenden Doppelbindung wesentlich leichter zugänglich. Im Einklang hiermit steht auch das Auftreten des von E. Wedekind, Th. Goost und I. Jäckh<sup>14)</sup> beschriebenen Dihydro-santonins bei der katalytischen Hydrierung des Santonins unter bestimmten Bedingungen. Die Anlagerung des Wasserstoffs dürfte auch hier, entgegen der bisherigen Annahme, in der Weise verlaufen, daß zunächst die Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffatomen 3 und 4 aufgehoben wird.

Auf Grund des vorliegenden Versuchsmaterials kann nunmehr die von Clemo, Haworth und Walton (l. c.) aus theoretischen Erwägungen aufgestellte Santonin-Formel auch hinsichtlich der Lage der Doppelbindungen als experimentell sichergestellt gelten.

Damit ergeben sich auch für eine Reihe von Umwandlungsprodukten des Santonins, insbesondere für Santonsäure und Photo-santonsäure, gänzlich neue Gesichtspunkte für ihre Entstehung und Konstitution, deren experimentelle Prüfung hier in Angriff genommen wurde.

### Beschreibung der Versuche.

#### Santonin-chlorhydrin (I).

5 g möglichst fein gepulvertes und mit wenig Wasser angeschlammtes Santonin wurden mit 500 ccm einer Lösung von unterchloriger Säure, die aus Chlorwasser mit Quecksilberoxyd dargestellt war und kein freies Chlor enthielt, übergossen und 6 Stdn. im zerstreuten Tageslicht geschüttelt. Das Reaktionsprodukt wurde abgesaugt und bis zum Verschwinden der überschüssigen Säure gewaschen. Nach dem Trocknen wurde der Rückstand zwecks Entfernung von unverändertem Santonin mit Benzol durchgekocht. Der nach dem Erkalten ausgeschiedene Anteil wurde aus verd. Alkohol umkrystallisiert. Das Santonin-chlorhydrin bildet feine, farblose Blättchen, die sich bei 235–236° zersetzen. Der Misch-Schmp. mit dem von E. Wedekind und A. Koch (l. c.) durch Schütteln mit Chlorwasser dargestellten Produkt ergab keine Depression.

4.905 mg Sbst.: 10.820 mg CO<sub>2</sub>, 2.71 mg H<sub>2</sub>O. — 3.320 mg Sbst.: 0.400 mg Cl. — Hydroxyl-Bestimmung nach Zerewitinoff. 0.1983 g Sbst.: 15.9 ccm CH<sub>4</sub> (18°, 748 mm) in Pyridin.

C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub>Cl (298.5). Ber. C 60.28, H 6.36, Cl 11.88, OH 5.70.

Gef. „ 60.16, „ 6.18, „ 12.06, „ 5.54.

Santonin-bromhydrin: In gleicher Weise wurde das Santonin-bromhydrin durch Schütteln von Santonin mit unterbromiger Säure dargestellt. Es bildet farblose Blättchen, die bei 216° unt. Zers. und Braunfärbung schmelzen.

4.529 mg Sbst.: 8.720 mg CO<sub>2</sub>, 2.31 mg H<sub>2</sub>O. — 2.984 mg Sbst.: 0.703 mg Br.  
C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub>Br (343.1). Ber. C 52.47, H 5.58, Br 23.30. Gef. C 52.45, H 5.71, Br 23.56.

<sup>14)</sup> B. 63, 50 [1930].

## Dihydro-santonin-chlorhydrin (II).

0.8 g Santonin-chlorhydrin wurden in Methylalkohol gelöst und mit Platin als Katalysator in einer Wasserstoff-Atmosphäre geschüttelt. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators und Einengen krystallisierte das Dihydro-santonin-chlorhydrin beim Anspritzen mit Wasser in feinen, farblosen Blättchen, die bis zum konstanten Zers.-Pkt.  $214^{\circ}$  aus verd. Alkohol umkrystallisiert wurden.

4.608 mg Stbst.: 10.102 mg  $\text{CO}_2$ , 2.87 mg  $\text{H}_2\text{O}$ . — 3.222 mg Stbst.: 0.385 mg Cl.  
 $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{Cl}$  (300.5). Ber. C 59.88, H 7.04, Cl 11.80. Gef. C 59.75, H 6.97, Cl 11.95.

## Santonin-oxyd (III).

5 g Santonin-chlorhydrin wurden in Methylalkohol gelöst und mit einer Lösung von 1 g Kaliumhydroxyd in Methanol versetzt. Nach kurzem Erwärmen auf dem Wasserbade fielen reichliche Mengen von Kaliumchlorid aus. Alsdann wurde mit verd. Schwefelsäure neutralisiert und das ausgefallene Gemisch von Kaliumchlorid und Kaliumsulfat abfiltriert. Aus dem eingeengten Filtrat schieden sich beim Erkalten lange Nadeln ab, die chlorfrei waren und nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol bei  $214^{\circ}$  schmolzen.

Das in gleicher Weise aus Santonin-bromhydrin mit methylalkohol. Kalilauge dargestellte Produkt erwies sich mit dem aus Santonin-chlorhydrin dargestellten identisch.

 $\alpha$ - und  $\beta$ -Dihydro-santonin-oxyd (IV).

Je 1 g Santonin-oxyd wurde in alkohol. Lösung sowohl mit Palladium-Schwarz als auch mit Platin als Katalysator in einer Wasserstoff-Atmosphäre geschüttelt. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators und Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Benzol gelöst und das Reaktionsprodukt mit Ligroin gefällt. Der so erhaltene Körper wurde zur Entfernung des Ligroins mit Alkohol gewaschen. Aus der Waschflüssigkeit schieden sich in beiden Fällen geringe Mengen eines krystallinen Produktes vom Schmp.  $169^{\circ}$  ab ( $\beta$ -Dihydro-santonin-oxyd).

4.720 mg Stbst.: 11.820 mg  $\text{CO}_2$ , 3.18 mg  $\text{H}_2\text{O}$ .  
 $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4$  (264). Ber. C 68.18, H 7.57. Gef. C 68.30, H 7.54.

Der in kaltem Alkohol schwer lösliche Anteil des Hydrierungsproduktes schmolz nach mehrfachem Umkrystallisieren aus Alkohol konstant bei  $142$  bis  $143^{\circ}$  ( $\alpha$ -Dihydro-santonin-oxyd).

4.781 mg Stbst.: 11.925 mg  $\text{CO}_2$ , 3.280 mg  $\text{H}_2\text{O}$ .  
 $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4$  (264). Ber. C 68.18, H 7.57. Gef. C 68.02, H 7.68.

Die Produkte der Hydrierungen mit Platin oder Palladium als Katalysator erwiesen sich als identisch.

Oxim des  $\alpha$ -Dihydro-santonin-oxyds: 0.4 g  $\alpha$ -Dihydro-santonin-oxyd wurden in methylalkohol. Lösung mit Hydroxylamin-Chlorhydrat und Calciumcarbonat 2 Stdn. am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Aus der stark eingeengten Lösung schieden sich beim Versetzen mit Wasser farblose Krystalle ab, die aus verd. Alkohol bis zum konstanten Zers.-Pkt.  $225^{\circ}$  umkrystallisiert wurden.

2.967 mg Stbst.: 0.136 ccm N ( $23^{\circ}$ , 751 mm).  
 $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}$  (279.2). Ber. N 5.02. Gef. N 5.22.

Oxim des  $\beta$ -Dihydro-santonin-oxyds: Das in gleicher Weise aus dem  $\beta$ -Dihydro-santonin-oxyd dargestellte Oxim schmolz nach dem Umkrystallisieren aus verd. Alkohol bei 189—190° unt. Zers.

2.965 mg Sbst.: 0.132 ccm N (21°, 751 mm).

$C_{16}H_{21}O_4N$  (279.2). Ber. N 5.02. Gef. N 5.12.

Einwirkung von konz. Salzsäure auf Santonin-oxyd: Dichlor-santonin (V) und Iso-santonin-chlorhydrin (VII).

1.2 g Santonin-oxyd wurden in 150 ccm konz. Salzsäure in der Kälte gelöst und die klare Lösung in 600 ccm Wasser eingegossen. Hierbei fiel ein schwach gelb gefärbter Niederschlag in einer Menge von 0.7 g aus, der abfiltriert wurde. Nach dem Trocknen im Exsiccator wurde die Substanz aus Alkohol umkrystallisiert. Sie bildet farblose Nadeln, die sich bei 140° gelb färben und bei 172—173° unt. Zers. schmelzen.

Diese Substanz erwies sich als identisch mit Dichlor-santonin (V) (l. c.), mit dem der Misch-Schmp. keine Depression ergab. Ebenfalls ließ sich in gleicher Weise, wie beim Dichlor-santonin, mit Anilin Chlorwasserstoff abspalten unter Bildung von Monochlor-santonin (X), das als solches durch Schmp. und Misch-Schmp. charakterisiert werden konnte.

Das Filtrat wurde 3-mal ausgeäthert und der Äther nach dem Trocknen zum größten Teil abdestilliert. Beim Versetzen der stark eingedickten Lösung schied sich das Iso-santonin-chlorhydrin in feinen, farblosen Blättchen aus, deren Zers.-Pkt. nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol konstant bei 210° lag.

4.705 mg Sbst.: 10.444 mg  $CO_2$ , 2.73 mg  $H_2O$ . — 3.010 mg Sbst.: 0.363 mg Cl. — Hydroxyl-Bestimmung nach Zerewitinoff. 0.1570 g Sbst.: 12.8 ccm  $CH_4$  (20°, 753 mm) in Pyridin.

$C_{16}H_{19}O_4Cl$  (298.5). Ber. C 60.28, H 6.36, Cl 11.88, OH 5.70.

Gef. „ 60.52, „ 6.49, „ 12.06, „ 5.63.

Beim Versuch, das Iso-santonin-chlorhydrin mit Essigsäureanhydrid in Pyridin zu acetylieren, wurde Salzsäure abgespalten und Santonin-oxyd zurückgebildet. Ebenso spaltete die Substanz beim Erhitzen mit Essigsäureanhydrid Salzsäure ab; in wäßriger Suspension 3 Stdn. am Rückflußkühler gekocht, wurde Santonin-oxyd erhalten, das in allen Fällen in den charakteristischen Nadeln vom Schmp. 214° krystallisierte, chlorfrei war und mit Santonin-oxyd selbst keine Schmelzpunkts-Depression ergab.

Beim Erwärmen mit Phenylsenföf fand keine Einwirkung statt.

#### Dihydro-iso-santonin-chlorhydrin (VIII).

0.25 g Iso-santonin-chlorhydrin wurden in absol. Äther gelöst und mit Platin-Schwarz als Katalysator in einer Wasserstoff-Atmosphäre geschüttelt. Nachdem keine Wasserstoff-Aufnahme mehr stattfand, wurde vom Katalysator abfiltriert und der Äther bis auf einen kleinen Rest abdestilliert. Auf Zusatz von Petroläther schieden sich farblose Nadelchen ab, die bei 175° unt. Zers. schmolzen. Beim Kochen mit Wasser spaltete das Dihydro-iso-santonin-chlorhydrin Salzsäure ab unter Bildung von  $\alpha$ -Dihydro-santonin-oxyd, mit dem es durch Misch-Schmp. identifiziert wurde.

Einwirkung von methylalkohol. Kali auf Dihydro-santonin-chlorhydrin:  $\alpha$ -Dihydro-santonin-oxyd (IV).

1 g Chlorhydrin wurde in Methanol gelöst und mit methylalkohol. Kalilauge versetzt. Nach kurzem Erwärmen auf dem Wasserbade schied sich Kaliumchlorid ab, das zusammen mit dem durch Neutralisieren mit Schwefelsäure ausgefallenen Kaliumsulfat abfiltriert wurde. Aus der eingeeengten Lösung schieden sich beim Versetzen mit Wasser farblose Nadeln ab, die chlorfrei waren und nach dem Umkrystallisieren aus verd. Alkohol bei  $142^{\circ}$  schmolzen. Der Misch-Schmp. mit  $\alpha$ -Dihydro-santonin-oxyd ergab keine Depression.

Einwirkung von konz. Salzsäure auf  $\alpha$ -Dihydro-santonin-oxyd: 0.3 g Oxyd wurden in 40 ccm konz. Salzsäure gelöst und die klare Lösung in 150 ccm Wasser eingegossen. Hierbei schied sich ein farbloser Körper in einer Menge von 0.25 g aus, der, aus Benzol-Petroläther umkrystallisiert, farblose Nadeln vom Zers.-Pkt.  $145^{\circ}$  ergab. Die Substanz erwies sich als identisch mit Dihydro-dichlor-santonin (VI), mit dem der Misch-Schmp. keine Depression ergab. Das Filtrat wurde sorgfältig ausgeäthert. Nach dem Trocknen und Einengen der ätherischen Lösung schieden sich auf Zusatz von Petroläther feine, farblose Nadelchen ab, die, aus Benzol-Ligroin umkrystallisiert, bei  $175^{\circ}$  unt. Zers. schmolzen. Der Misch-Schmp. mit Dihydro-iso-santonin-chlorhydrin ergab keine Depression.

Verhalten von  $\alpha$ -Dihydro-santonin-oxyd gegen Carosche Säure: 1.3 g  $\alpha$ -Dihydro-santonin-oxyd wurden in Chloroform gelöst und unter Eiskühlung in einen Brei von 12 g Ammonium-persulfat, 25 g konz. Schwefelsäure und 7 ccm Wasser eingetragen. Nach 1-stdg. Stehen wurde das Gemisch mit Eiswasser versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels schieden sich aus der stark eingeeengten Lösung auf Zusatz von Ligroin feine, farblose Nadeln ab, die nach dem Umkrystallisieren aus verd. Alkohol bei  $142^{\circ}$  schmolzen. Der Misch-Schmp. mit dem Ausgangsmaterial ergab keine Depression.

Monochlor-santonin (X).

5 g Dichlor-santonin (l. c.) wurden in der Siedehitze in Äthylalkohol gelöst und mit 10 g frisch destilliertem Anilin versetzt. Alsdann wurde der Alkohol auf dem Wasserbade möglichst weit abgedampft, die restliche Lösung in viel Wasser gegossen und mit verd. Schwefelsäure angesäuert. Das ausgefallene Reaktionsprodukt wurde abgesaugt und gründlich mit Wasser gewaschen. Der schwach gelb gefärbte Rückstand wurde unter Zusatz von Tierkohle aus Alkohol umkrystallisiert. Das Monochlor-santonin bildet farblose, schillernde Blättchen vom Zers.-Pkt.  $224^{\circ}$ .

4.944 mg Sbst.: 11.640 mg  $\text{CO}_2$ , 2.73 mg  $\text{H}_2\text{O}$ . — 3.614 mg Sbst.: 0.465 mg Cl.  
 $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{Cl}$  (280.6). Ber. C 64.15, H 6.11, Cl 12.64. Gef. C 64.36, H 6.18, Cl 12.87.

Hydrierung von Monochlor-santonin zu Monochlor- $\alpha$ -tetrahydro-santonin (XI).

1 g Monochlor-santonin wurde in Cyclohexanol gelöst und mit Platin als Katalysator in Wasserstoff-Atmosphäre geschüttelt. Nach beendeter Wasserstoff-Aufnahme wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der hinterbleibende gelbbraune Krystallbrei wurde in Alkohol aufgenommen und mit Tierkohle gekocht. Aus der eingeeengten Lösung

schieden sich farblose Krystalle ab, die sich nach 3-maligem Umkrystallisieren konstant bei  $215^{\circ}$  zersetzten. Der Misch-Schmp. mit Monochlor- $\alpha$ -tetrahydro-santonin ergab keine Depression.

#### Hydrierung von Dichlor-santonin zu Dihydro-dichlor-santonin (VI).

2 g Dichlor-santonin wurden in Cyclohexanol gelöst und mit Platin als Katalysator hydriert. Es wurden 150 ccm Wasserstoff aufgenommen; zur Hydrierung einer Doppelbindung berechnen sich 141 ccm. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators und Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum erstarrte der Rückstand krystallin. Aus Essigester-Petroläther ergaben sich kleine, farblose Nadeln, deren Zers.-Pkt. konstant bei  $145$  bis  $146^{\circ}$  lag.

4.723 mg Sbst.: 9.750 mg  $\text{CO}_2$ , 2.73 mg  $\text{H}_2\text{O}$ . — 3.200 mg Sbst.: 0.721 mg Cl.  
 $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{Cl}_2$  (319.1). Ber. C 56.41, H 6.32, Cl 22.23. Gef. C 56.30, H 6.47, Cl 22.53.

#### Dihydro-monochlor-santonin (IX).

0.25 g Dihydro-dichlor-santonin wurden in Äthanol gelöst, mit 0.2 ccm Anilin zum Sieden erhitzt und in der beim Monochlor-santonin angegebenen Weise aufgearbeitet. Das Dihydro-monochlor-santonin bildet, aus Alkohol-Wasser umkrystallisiert, feine, farblose Blättchen vom Zers.-Pkt.  $160^{\circ}$ .

#### Hydrierung von Dihydro-monochlor-santonin zu Monochlor- $\alpha$ -tetrahydro-santonin (XI).

0.15 g Dihydro-monochlor-santonin wurden in Alkohol gelöst und mit Platin als Katalysator hydriert. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators und Einengen der alkohol. Lösung schieden sich auf Zusatz von Wasser feine, farblose Nadelchen ab, die bei  $214^{\circ}$  unt. Zers. schmolzen. Der Misch-Schmp. mit Monochlor- $\alpha$ -tetrahydro-santonin ergab keine Depression.

#### Monochlor- $\alpha$ -tetrahydro-santonin (XI) aus $\alpha$ -Tetrahydro-santonin.

3 g  $\alpha$ -Tetrahydro-santonin wurden in Chloroform gelöst und unter guter Kühlung ein lebhafter Chlor-Strom eingeleitet. Zur Entfernung von überschüssigem Chlor und dem gebildeten Chlorwasserstoff wurde die Lösung am Rückflußkühler gekocht, bis sie farblos geworden war und kein Chlorwasserstoff mehr entwich. Das Chloroform wurde dann bis auf ein kleines Volumen eingengt und das Reaktionsprodukt mit Ligroin gefällt. Hierbei schied sich das Monochlor- $\alpha$ -tetrahydro-santonin in feinen Nadelchen ab, die aus Benzol-Petroläther bis zum konstanten Zers.-Pkt.  $215^{\circ}$  umkrystallisiert wurden. Zwischen  $190$ — $200^{\circ}$  färbt sich die Substanz braun.

4.651 mg Sbst.: 10.800 mg  $\text{CO}_2$ , 3.17 mg  $\text{H}_2\text{O}$ . — 3.260 mg Sbst.: 0.416 mg Cl.  
 $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{Cl}$  (284.6). Ber. C 63.24, H 7.44, Cl 12.49. Gef. C 63.33, H 7.64, Cl 12.80.

Das Oxim bildet farblose Nadeln vom Zers.-Pkt.  $185^{\circ}$ .

Verhalten von Monochlor- $\alpha$ -tetrahydro-santonin gegen Carosche Säure: 1.5 g Monochlor- $\alpha$ -tetrahydro-santonin wurden in Chloroform gelöst und in der beim  $\alpha$ -Dihydro-santonin-oxyd angegebenen Weise oxydiert. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels schieden sich auf Zusatz von Ligroin farblose Nadelchen ab, die nach

dem Umkrystallisieren aus verd. Alkohol bei 215° zersetzten und mit dem Ausgangsmaterial keine Depression ergaben.

#### Desoxy- $\alpha$ -tetrahydro-santonin.

3 g  $\alpha$ -Tetrahydro-santonin wurden mit 8 g amalgamiertem Zink und 20 ccm Salzsäure (1:2) 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach je 1 Stde. wurden noch 5 ccm Salzsäure hinzugefügt. Das Reaktionsprodukt wurde nach dem Erkalten mit Chloroform ausgeschüttelt, die Chloroform-Lösung mit Chlorcalcium getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Alkohol lag der Schmelzpunkt des Desoxy- $\alpha$ -tetrahydro-santonins konstant bei 153–154°. Der Misch-Schmp. mit  $\alpha$ -Tetrahydro-santonin lag bei 139°<sup>15)</sup>.

5.152 mg Sbst.: 14.390 mg CO<sub>2</sub>, 4.61 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub> (236.2). Ber. C 76.21, H 10.24. Gef. C 76.18, H 10.02.

Das Desoxy- $\alpha$ -tetrahydro-santonin reagiert weder mit Hydroxylamin, noch mit Phenyl-hydrazin. Bei der Behandlung mit Chlor in chloroformischer Lösung findet keine Einwirkung statt.

Der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft danken wir für die Mittel zur Beschaffung von Santonin, ebenso der I. D. Riedel-de Haen A.-G., Berlin-Britz, für ihr Entgegenkommen bei der Lieferung.

### 59. H. Staudinger, R. Signer<sup>2)</sup> und O. Schweitzer<sup>3)</sup>: Über hochpolymere Verbindungen, 49. Mitteil.<sup>3)</sup>: Über die Einwirkung von Basen auf Formaldehyd-Lösungen.

[Aus d. Chem. Universitäts-Laborat. Freiburg i. Br.]

(Eingegangen am 24. Dezember 1930.)

Die Einwirkung von Alkalien auf Formaldehyd-Lösungen ist schon öfters untersucht worden. Durch die Arbeiten von Butlerow, Tollens, Löw, E. Fischer und H. und A. Euler weiß man, daß entweder eine Cannizzarosche Reaktion unter Bildung von Ameisensäure und Methylalkohol eintritt, oder daß Aldol-Kondensation erfolgt, wobei ein Gemisch von Zuckerarten, die Formose, entsteht. C. Mannich<sup>4)</sup> fand dann weiter, daß bei Einwirkung von geringen Mengen von Basen, z. B. 1–4-proz. calcinierter Soda, 0.3% Natriumhydroxyd oder 0.3% Calciumoxyd auf eine 30–35-proz. Formaldehyd-Lösung ein anderer Reaktionsverlauf stattfindet unter Bildung eines Poly-oxymethylens, das mit dem von

<sup>15)</sup> In ihrer letzten Mitteilung (Journ. chem. Soc. London 1930, 2579) beschreiben R. R. Clemo und R. D. Haworth ebenfalls ein Desoxy-tetrahydro-santonin, dessen Schmp. jedoch bei 141–142° liegt. Den von uns gefundenen höheren Schmelzpunkt führen wir darauf zurück, daß wir von reinem  $\alpha$ -Tetrahydro-santonin, das frei von  $\beta$ -Tetrahydro-santonin war, ausgegangen sind. Das reine Desoxy- $\beta$ -tetrahydro-santonin wird nach getroffenem Übereinkommen Hr. H. Wienhaus, Leipzig, beschreiben.

<sup>1)</sup> 48. Mitteil.: B. 63, 3132 [1930].

<sup>2)</sup> vergl. R. Signer, Dissertat., Zürich 1927.

<sup>3)</sup> vergl. O. Schweitzer, Dissertat., Freiburg i. B. 1929.

<sup>4)</sup> B. 52, 160 [1919].