Aus dem chemischen Laboratorium der Universität Tübingen.

Beiträge zur Kenntnis des Santonins.

(Studien in der Santoninreihe. 9. Mitteilung¹⁾).

Von E. Wedekind.

(Eingegangen den 27. X. 1906.)

Die Chemie des Santonins und seiner Isomeren ist hauptsächlich durch die italienischen Forscher Cannizzaro, Andreocci, Francesconi u. a. gefördert worden; obwohl das von denselben gelieferte Tatsachenmaterial außerordentlich groß und mannigfaltig ist, so sind doch noch einige Lücken und ungelöste Probleme nachgeblieben, ganz abgesehen davon, daß eine Synthese des Santonins oder eines seiner Abbauprodukte noch nicht ausgeführt ist und auch wohl auf erhebliche Schwierigkeiten stoßen dürfte. Ehe ich auf die Schilderung einiger Beobachtungen eingehe, die ich der Mitarbeit der Herren Oskar Schmidt und Adolf Koch verdanke, will ich kurz den heutigen Stand der Forschungen in der Santoningruppe skizzieren²⁾.

Die Konstitution des natürlichen Santonins ist bis auf zwei — unwesentliche — Punkte als aufgeklärt zu betrachten. Das Santonin $C_{15}H_{18}O_8$ ist ein Abkömmling des 1,4-Dimethylnaphtalins und besitzt gleichzeitig die Funktionen eines Ketons und eines Lactons. Das Karbonyl der Ketogruppe befindet sich nicht, wie J. Klein noch im Jahre 1903 (vergl. dieses Archiv **231**, 701 ff.) annahm, in der Seiten-

¹⁾ Frühere Mitteilungen s. Ber. d. d. chem. Ges. **31**, 1860 (1898); **32**, 1411 (1899); **36**, 1386 ff., 1395 ff. (1903); **38**, 421 ff., 429 ff., 1845 ff. (1905), Zeitschr. f. physiolog. Chem. **43**, 240 ff. (1904); vergl. auch Ber. d. V. internationalen Kongresses f. angewandte Chemie, Sektion IVB, Bd. II, 979 ff., sowie Zeitschr. f. Farben- und Textil-Chemie II., 230 ff. (1903).

²⁾ Da die einschlägigen Arbeiten ziemlich zerstreut und fast ausschließlich in italienischen Journalen niedergelegt sind, so wird dieser kleine Exkurs vielleicht dem einen oder anderen Leser willkommen sein; näheres findet sich in meiner Monographie „Die Santoningruppe“, Sammlung chem. u. chem.-techn. Vorträge, Bd. VIII (1903).

kette (Lactonring), sondern in demjenigen Benzolkern¹⁾ des Naphtalinringes, welcher auch die beiden in Parastellung befindlichen Methylgruppen enthält. Der Lactonring, welcher durch seine Beständigkeit als γ -Lacton²⁾ gekennzeichnet ist, besteht aus einem Propionsäurerest, der in der α -Stellung des letzteren an den Naphtalinring angegliedert ist, und zwar an den nichtmethylierten Benzolkern; da nicht feststeht, an welche Kohlenstoffatome der Lactonring angeschlossen ist, so sind vorläufig die beiden folgenden Konstitutionsformeln (I und II) für das Santonin als gleichberechtigt anzusehen:

Hierzu ist zu bemerken, daß bis vor einiger Zeit noch eine dritte Formel diskutiert wurde, in welcher zwar die Angliederung des Lactonringes, wie in Formel I angenommen, der Ausgleich der Valenzen aber durch eine Parabindung (nach dem Vorbilde der alten Kekulé'schen Kampferformel) dargestellt wurde. Diese Formel III

muß aber nach meiner Meinung definitiv verlassen werden, seitdem Francesconi und Venditti³⁾ nachgewiesen haben, daß die hydro-

¹⁾ Von den verschiedenen Beweisen für diese Tatsache erwähne ich nur die Reduktion des Santonins mit Zinkstaub und Essigsäure, welche zu einem Pinakon (Santonon) führt, das zu einer Bis-*p*-dimethylphthalsäure abgebaut werden kann; vergl. Atti d. R. Accad. d. Linc. Rendic. (5), 1, II., 62 ff., 188 ff. und Gaz. chim. 30, II., 122 ff.

²⁾ Die zugehörige Oxyssäure, die Santoninsäure, geht sehr leicht wieder in das Lacton (Santonin) über; beständiger sind die santoninsäuren Salze.

³⁾ Gaz. chim. 32, I., 281 ff.

lytische Aufspaltung des methylierten Benzolkerns unter dem Einfluß des Sonnenlichtes¹⁾ zu zwei isomeren Derivaten des Dihydrobenzols führt, während bei Vorhandensein einer Parabindung Abkömmlinge eines hydrierten Benzocyclobutanringes

zu erwarten wären.

Die als Photosantonsäurelacton und Isophotosantonsäurelacton bezeichneten Produkte der „Photo-Hydrolyse“ entsprechen folgenden Formeln:

Photosantonsäurelacton.

Isophotosantonsäurelacton.

Nach den Formeln I und II müßte das Santonin zwei Kohlenstoffdoppelbindungen erhalten; auf die hieraus sich ergebenden Konsequenzen ist w. u. einzugehen.

Die Konstitution des sog. Desmotroposantonins, welches durch Umlagerung des Santonins unter dem Einfluß von konzentrierter Salzsäure entsteht, ist als sicher gestellt²⁾ zu betrachten; es ist die Enolform des Santonins, wie aus der folgenden Strukturformel zu ersehen ist:

¹⁾ Das unter Ausschluß von Wasser durch Bestrahlung mit Sonnenlicht entstehende gelbe Produkt hat sich als ein Isomeres des Santonins erwiesen und heißt jetzt „Chromosantonin“; vergl. Montemartini, *Gaz. chim.* **32**, I., 325 ff.

²⁾ Die Phenolnatur des Desmotroposantonins ergibt sich u. a. aus der Fähigkeit, mit Diazoniumsalzen echte Azofarbstoffe zu bilden; vergl. E. Wedekind u. O. Schmidt, *Berichte d. d. chem. Ges.* **36**, 1386 ff. (1903) und *Zeitschr. f. Farben- u. Textilchemie* II, 230 ff. (1903).

Die größte Unsicherheit herrscht noch in der Gruppe der Santonsäure; dieselbe ist isomer mit der dem Santonin zu Grunde liegenden Santoninsäure und entsteht aus dem Lacton durch längeres Kochen mit Barytwasser. Francesconi schreibt der Santonsäure die folgende Konstitutionsformel¹⁾ zu:

Mit der Santonsäure stereoisomer ist die Metasantoninsäure (deren Lacton das Metasantonin ist). Ueber die chemische Natur der sonstigen vielen Santonsäureabkömmlinge, wie Santonid, Parasantoninsäure usw., ist z. Z. wenig bekannt.

Zur Konstitution des Santonins nebst Bemerkungen über das Verhalten von Brom gegen Santonin.

Was nun zunächst das Santonin selbst betrifft, so wäre auf Grund der oben diskutierten Formeln (I bezw. II) zu erwarten, daß es sich wie eine zweifach ungesättigte Verbindung verhält, also vier einwertige Elemente oder Atomgruppen zu addieren vermag. Ueber das Verhalten der Halogene gegen Santonin ist nun das Folgende bekannt: Chlor wird nicht addiert, sondern als Substituent aufgenommen und zwar treten je nach den Versuchsbedingungen ein, zwei oder drei Chloratome in die Santoninmolekel ein. Ueber die Produkte, die durch Einwirkung von Brom auf Santonin entstehen, herrschte bis vor kurzem völlige Unklarheit; Cannizzaro und

¹⁾ Zu derselben lassen sich verschiedene tautomere Formen konstruieren, eine davon ist die Formel VIII (s. u.)

Sestini erwähnten schon vor mehr als 30 Jahren ein rotes Additionsprodukt von der empirischen Formel $C_{15}H_{16}O_8Br_2$ (?); später hat J. Klein in diesem Archiv (Bd. 230, 675 ff.) ein Santonindibromidacetat $C_{15}H_{18}O_8 \cdot Br_2 \cdot C_2H_4O_2$ beschrieben¹⁾, das durch Einwirkung von Brom auf Santonin in eisessigsaurer Lösung entstehen soll. In Gemeinschaft mit A. Koch habe ich gezeigt²⁾, daß ein Körper von der genannten Zusammensetzung sich unter den angedeuteten Bedingungen nicht bildet, daß vielmehr die Einwirkung von Brom auf Santonin — gleichgültig, ob in Eisessig- oder Chloroform-Lösung gearbeitet wird — zu einem Produkt von der Zusammensetzung $C_{30}H_{37}O_8Br_2$ führt. Dasselbe wird außerordentlich leicht in Santonin zurückverwandelt und erwies sich als eine salzartige Verbindung, in welcher Bromwasserstoff und zwei Atome Brom locker mit zwei Santoninmolekeln verknüpft sind, entsprechend der Formel $[C_{15}H_{18}O_8]_2Br_2 \cdot HBr$. Dieses Hydroperbromid zersetzt sich bei 105° ; es gibt fortwährend Brom ab, besonders unter dem Einfluß von Licht und Wärme, und kann durch Waschen mit Wasser (das schweflige Säure enthält) und durch Umkrystallisieren aus Alkohol wieder in Santonin übergeführt werden. Da Klein bei der Darstellung seines sog. Santoninacetatdibromides die Bromierungsflüssigkeit in Wasser gießt, so konnte sich naturgemäß kein einheitliches Produkt bilden. Die Sache wäre damit für uns erledigt gewesen, wenn nicht Herr Klein in einer privaten Mitteilung die Ansicht ausgesprochen hätte, daß die von ihm beschriebene und die von uns erhaltene Verbindung verschieden seien, daß also nach der von ihm gegebenen Vorschrift ein Körper von der empirischen Formel $C_{15}H_{18}O_8 \cdot Br_2 \cdot C_2H_4O_2$ entstehe, der sich kurz über 60° zersetzt und beim Kochen mit Alkohol und Anilin ein Monobromsantonin $C_{15}H_{17}O_8Br$ liefert. Um jeden Zweifel zu heben, haben wir folgenden Versuch genau nach dem Klein'schen Rezept angestellt; zu einer Lösung von 4 g Santonin in 12,5 g Eisessig wurde bei Zimmertemperatur (22°) eine Auflösung von 2,75 g Brom in 7,5 g Eisessig gegeben; nach ca. $1\frac{1}{2}$ stündigem Stehen schieden sich dunkelrot gefärbte Nadeln ab (bei Klein hatte sich anscheinend auch nach 5 stündigem Stehen nichts abgeschieden). Das Ganze wurde dann in Wasser gegossen und mit etwas Alkohol versetzt. Das Ergebnis war eine trübe Flüssigkeit, die nach etwa 2 Stunden eine schmierige, hellgelbe Masse am Boden des Gefäßes absetzte (die Flüssigkeit klärte sich selbst nach mehrtägigem Stehen in der Kälte nicht). Der Bodenkörper zersetzte sich gegen 100° unter Zersetzung; nach einmaligem Umkrystallisieren aus

¹⁾ Vergl. auch Ber. d. d. chem. Ges. 25, 3318 (1892).

²⁾ Ber. d. d. chem. Ges. 38, 429 ff. (1905).

Alkohol zeigte derselbe den Schmelzpunkt 105° , nach der zweiten Krystallisation¹⁾ 110° und nach der dritten 120° . Löst man die Substanz in heißer Natronlauge, fällt wieder mit Säuren und krystallisiert nochmals aus Alkohol um, so erhält man unverändertes Santonin (Schmelzpunkt 171°) zurück. Natürlich lieferte das Bromierungsprodukt beim Kochen mit Alkohol und Anilin auch kein Monobromsantonin (vom Schmelzpunkt $149\text{--}151^{\circ}$), sondern reines Santonin. Es sei bei dieser Gelegenheit bemerkt, daß eine Substitution durch Brom überhaupt auf große Schwierigkeiten stößt, denn der braune, amorphe Körper, der durch Einwirkung von Brom auf Santonin in der Wärme entsteht, ist halogenfrei, also wahrscheinlich ein Oxydationsprodukt. Die Angaben von J. Klein sind also sicher unzutreffend und aus der Literatur zu streichen. Ein Analogon des roten Santoninhydroperbromides ist das olivgrüne Hydroperjodid $[\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_8]_2\text{J}_2\cdot\text{HJ}$; die Verwandtschaft des Santonins zu Jod-Jodwasserstoff ist so groß, daß beim Eintragen der feingepulverten Bitterstoffe in jodhaltige Jodwasserstoffsäure sofort die Bildung des grünbraunen Salzes erfolgt unter gleichzeitiger Entfärbung der Jodwasserstoffsäure²⁾.

Aus allen diesen Beobachtungen ergibt sich, daß das Santonin sich wie eine am Kohlenstoff gesättigte Verbindung verhält, denn es erfolgt in keinem Falle eine direkte Fixierung von zwei bzw. vier Halogenatomen, wie man auf Grund der oben diskutierten Formel (mit zwei Doppelbindungen) erwarten sollte. Dieser Widerspruch ist aber nach meiner Meinung nur ein scheinbarer, denn man weiß, daß die Fähigkeit einer Kohlenstoffdoppelbindung, Brom zu addieren, vermindert bzw. aufgehoben werden kann³⁾, wenn an den beiden Kohlenstoffatomen eine Anhäufung von Atomgruppen stattfindet; eine solche ist aber an den Doppelbindungen des Santonins, welche von den gemeinschaftlichen Kohlenstoffatomen des Naphtalinkerns ausgehen, zweifellos vorhanden. Solche Doppelbindungen, die sich durch die üblichen Reaktionen nicht nachweisen lassen, können als versteckte oder Krypto-Doppelbindungen bezeichnet werden. Da eine Parabindung (welche an sich ja mit der nicht vorhandenen Additionsfähigkeit gut

¹⁾ Das erhaltene krystallinische Produkt sieht scheinbar einheitlich aus; tatsächlich ist es ein Gemisch von Santonin und Hydroperbromid mit einem durchschnittlichen Bromgehalt von 5%.

²⁾ Man kann sich auf diese Weise schnell gebrauchsfertige kleine Mengen von farbloser Jodwasserstoffsäure herstellen; andererseits ist diese sehr charakteristische Erscheinung eine Reaktion auf Santonin.

³⁾ Vergl. u. a. H. Bauer, Ber. d. d. chem. Ges. 37, 3317 (1904).

harmonieren würde) aus den oben erörterten Gründen auszuschließen ist, so haben die obigen Santoninformeln (I und II) als gleichberechtigt zu gelten, solange die Stellung des Lactonringes noch nicht ermittelt ist.

Ueber die basischen Eigenschaften des Santonins.

Wenn das Santonin sich auch wie eine am Kohlenstoff gesättigte Substanz verhält, so hat es doch in anderer Beziehung einen ungesättigten Charakter, wie schon aus der Existenz der oben erwähnten salzartigen Verbindungen (Hydroperbromid und Hydroperjodid) hervorgeht; daß dieselbe auf die basischen Eigenschaften des Carbonylsauerstoffes im Sinne der Oxoniumtheorie von Ad. Baeyer zurückzuführen ist, habe ich in einer in Gemeinschaft mit Ad. Koch ausgeführten Arbeit¹⁾ gezeigt; wir konnten nicht nur das schon von Andreocci²⁾ erwähnte Additionsprodukt von Salpetersäure an Santonin als das Nitrat $C_{15}H_{18}O_8 \cdot HNO_3$ charakterisieren, sondern auch eine Reihe von neuen Santoninsalzen isolieren; unter diesen befinden sich die anomal zusammengesetzten Oxoniumsalze $(C_{15}H_{18}O_8)_2 SbCl_5 \cdot HCl$ und $(C_{15}H_{18}O_8)_2 SnBr_4 \cdot HBr$, deren Zusammensetzung analog derjenigen des Hydroperbromides bzw. Hydroperjodides ist. Von sonstigen wasserfreien Metallhalogeniden reagieren mit dem Santonin Zinntetrachlorid und Eisenchlorid; das mit Eisenchlorid entstehende Salz bildet hellbraune Krystalle, die sich bei 210° zersetzen. Besonders charakteristisch sind aber die Fällungen, die man mit den zuerst von Baeyer empfohlenen Reagentien für Oxoniumbasen erhält, nämlich mit Ferro-, Ferri- und Cobaltcyanwasserstoffsäure; über diese Salze möchte ich hier kurz berichten.

Um die Salze des Santonins mit den komplexen Säuren darzustellen, versetzt man eine konzentrierte Lösung von Santonin in Benzol mit einer frisch bereiteten Solution³⁾ der genannten Säuren im Ueberschuß und schüttelt kräftig durch; bei Anwendung von Ferrocyanwasserstoffsäure erhält man sofort eine farblose krystallinische Fällung, die alsbald scharf abgesaugt, wiederholt mit Aether gewaschen

¹⁾ J. c. 38, 422 ff. (1905); diese Arbeit scheint den Herren A. Hantzsch und O. Denstorf, welche kürzlich eine kritische und experimentelle Studie über die Anlagerung von Halogenen und Perhalogenwasserstoffsäuren an Sauerstoffverbindungen veröffentlicht haben (vergl. Liebig's Ann. 349, 1 ff.) entgangen zu sein.

²⁾ Atti d. R. Accad. d. Linc. Roma, Rendic. (5), 5, II., 309 ff. (1906).

³⁾ Dieselben waren nach der Vorschrift von Baeyer und Villiger bereitet vergl. Ber. d. d. chem. Ges. 34, 2687 (1901).

und über Aetzkali im Vakuum-Exsikkator bis zum konstanten Gewicht getrocknet wird. Das ferrocyanwasserstoffsäure Santonin wird wie alle diese Oxoniumsalze durch Wasser momentan zerlegt; es zeigt keinen Schmelzpunkt, sondern verkohlt beim Erhitzen allmählich.

Das Salz entspricht der Formel $C_{15}H_{18}O_8 \cdot H_4Fe(CN)_6$, wie aus den folgenden Analysenergebnissen hervorgeht:

1. 0,4610 g Substanz ¹⁾	lieferten	0,0770 g Fe_2O_3 .		
2. 0,3596 " "	¹⁾ "	0,0604 " "		
3. 0,4540 " "	²⁾ "	0,0794 " "		
Berechnet für		Gefunden:		
$C_{31}H_{38}O_8N_6Fe$:		1.	2.	3.
Fe 12,09		11,69	11,76	12,23.

Aus den Analysenresultaten ist zu entnehmen, daß das Salz nur dann ganz rein ist, wenn es mit Aether gewaschen war. Anscheinend hält das aus Benzollösung gewonnene komplexe Salz Lösungsmittel³⁾ zurück, das erst durch Behandlung mit Aether entfernt werden kann. Ferrocyanwasserstoffsäures Santonin färbt sich beim Liegen an trockener Luft sowie auch beim Aufbewahren in geschlossenen Gefäßen himmelblau bis blaugrün.

Die Darstellung des ferricyanwasserstoffsäuren Santonins verläuft viel langsamer und ungleichmäßiger; wenn man eine konzentrierte Lösung von Santonin in Benzol mit frisch bereiteter wässriger Ferricyanwasserstoffsäure schüttelt, so entsteht zunächst kein Niederschlag; erst nach einiger Zeit bilden sich gelbliche Häute und darauf eine gelbgrüne Fällung, die filtriert und im Vakuum getrocknet wird.

Auch hier weisen die Eisenbestimmungen auf ein Salz hin, daß aus 1 Mol. Oxoniumbase und 1 Mol. komplexer Säure besteht:

1. 0,7064 g Substanz	lieferten	0,1121 g Fe_2O_3		
2. 0,4044 " "	" "	0,0724 " "		
Berechnet für		Gefunden:		
$C_{15}H_{18}O_8 \cdot Fe(CN)_6H_8$:		1.	2.	
Fe 12,12		11,98	12,52.	

Indessen scheint noch ein anderes zusammengesetztes Salz zu existieren; wenigstens gewannen wir zufällig einmal ein ferricyanwasserstoffsäures Salz, welches 20,5 Prozent Eisen enthielt. Das

¹⁾ Nicht mit Aether gewaschen.

²⁾ Mit Aether gewaschen.

³⁾ Dies ergibt sich auch aus der Elementaranalyse eines nicht mit Aether gewaschenen Präparates, die zu hohe Zahlen für Kohlenstoff lieferte.

kobalticy anwasserstoffsäure Santonin ist deutlich krystallinisch, entsteht aber immer in schlechter Ausbeute.

Nur diejenigen Santoninstoffe, welche eine unveränderte Keto-Gruppe enthalten, geben Oxoniumsalze; so liefert z. B. die Santonsäure (s. o.) in Eisessiglösung mit Antimonpentachlorid eine krystallinische Verbindung, welche ziemlich luftbeständig ist und sich gegen 145° zersetzt; andererseits reagieren die Enolformen, wie Desmotroposantonin¹⁾ (s. o.) und die sogenannten santonigen Säuren weder mit Antimonpentachlorid bezw. Zinntetrabromid, noch mit den oben genannten komplexen Säuren. Der Träger der basischen Eigenschaften in den Santoninstoffen ist also die Karbonylgruppe (wenn man den Sauerstoff in diesen Salzen nach dem Vorgang von Baeyer als vierwertig betrachtet, so wäre das Santonin-Nitrat z. B. durch folgende Formel

wiedergegeben: $C_{18}H_{16}O_2 \left\langle \begin{array}{c} CH_2 \\ | \\ C=O \end{array} \right\rangle \begin{array}{c} H \\ NO_3 \end{array}$); es ist nun vom pharma-

kologischen Standpunkt aus interessant, daß die ungesättigten (basischen) Eigenschaften Hand in Hand gehen mit den toxischen, denn die typische Santoninwirkung²⁾ gegen Askariden zeigt in vitro nur das Santonin selbst (die Enolformen, wie Desmotroposantonin sind unwirksam). Im übrigen ist das Santonin bekanntlich ein spezifisches Menschengift, wie das Morphin; da es ferner in pflanzlichen Organen vorkommt und basische Eigenschaften besitzt, so fehlt ihm zum Alkaloid nur der Stickstoffgehalt. Es ist jedenfalls kein Zweifel, daß die basischen und giftigen Bitterstoffe³⁾ den Alkaloiden sehr nahe stehen.

Ueber Santoninsulfosäure.

(Nach Versuchen von Dr. A. d. Koch.)

Die Darstellung einer Santoninmonosulfosäure hatte in zweifacher Hinsicht Interesse; vom rein chemischen Standpunkt war zu erwarten, daß eine solche Säure ein Analogon zu der bekannten Kampfersulfosäure⁴⁾ bilden würde, welche zur Aktivierung von schwer spaltbaren racemischen Verbindungen dient. In Hinblick auf das relativ starke Rotationsvermögen des Santonins ($[\alpha]_D$ in Chloroform = $-171,37^{\circ}$) sollte auch die Sulfosäure eine ziemlich hohe

¹⁾ Danach ist der Lactonring nicht an der Salzbildung beteiligt.

²⁾ Vergl. E. Wedekind, Zeitschr. f. physiolog. Chemie 43, 247 (1904.)

³⁾ Auch den Kampfer könnte man hierher rechnen, denn derselbe bildet als Oxoniumbase ein Nitrat, Jodhydrat, ferrocyanwasserstoffsäures Salz usw.

⁴⁾ Vergl. u. a. Kipping und Pope, Journ. Chem. Soc. 63, 573.

Drehung aufweisen. Pharmakologisch hat eine solche Säure Interesse, weil sie in Form der Alkalisalze ein „lösliches Santonin“ darstellt, dessen physiologische Eigenschaften voraussichtlich ganz andere sind, als die der Muttersubstanz.

Die praktische Durchführung dieser Aufgabe bereitete außerordentlich große Schwierigkeiten, denn die bekannten schönen Methoden, die für die Sulfurierung des Kampfers bzw. des Bromkampfers ausgearbeitet sind, versagten hier beinahe völlig; im besonderen ließ sich die Sulfurierung des Santonins mit Hilfe eines Gemisches von Essigsäureanhydrid und konzentrierter Schwefelsäure¹⁾ nicht durchführen. Hieran mag auch hauptsächlich die Empfindlichkeit des Santonins gegen konzentrierte Schwefelsäure Schuld sein. Mit Schwefelsäurechlorhydrin (Chlorsulfonsäure) reagiert der Bitterstoff zwar unter Abspaltung von Chlorwasserstoff; es gelang aber auf keine Weise die gebildete — in Wasser sehr leicht lösliche Sulfosäure — in ein unlösliches Salz überzuführen und aus dieser im reinen Zustande zu regenerieren.

Wir wählten daher das früher von uns beschriebene Monochlor-santonin²⁾ als Ausgangsmaterial, das wir bei Temperaturen von 140—150° mit neutralem Natriumsulfit umsetzten. Die freie Säure als solche konnten wir auch nach dieser Methode nicht isolieren, wohl aber das Natriumsalz, welches auch in konzentrierter wässriger Lösung mit Metallsalzen (z. B. mit Kupfernitrat, Bleinitrat usw.) nur unbedeutende Niederschläge gibt; es scheinen daher alle Metallsalze der Santoninsulfosäure mehr oder weniger leicht löslich zu sein. Sehr merkwürdig ist das geringe Drehungsvermögen des Santoninsulfosauren Natrons; es beträgt nur etwa $\frac{1}{17}$ von der spezifischen Rotationsfähigkeit des Santonins. Das „lösliche Santonin“ ist nach Beobachtungen, die ich Herrn Professor Walter Straub in Marburg (jetzt in Würzburg) verdanke, eine durchaus harmlose Substanz; lebende Askariden werden durch Lösungen des Salzes in keiner Weise schädlich beeinflusst. Es ist nichts Ungewöhnliches, daß pharmakologisch wirksame Stoffe, welche in Wasser wenig löslich sind, ihre typischen Eigenschaften durch Ueberführung in eine wasserlösliche Form einbüßen³⁾.

¹⁾ Reychler, Bull. Soc. Chim. (3), 19, 120.

²⁾ Wedekind u. Koch, Ber. d. d. chem. Ges. 38, 1848 (1905).

³⁾ So ist es z. B. mit dem Sulfonal, vergl. Th. Posner, Chemik.-Ztg. 1905, No. 83, S. 1107—1108. Nach der Theorie von Hans Meyer (Arch. exper. Pathol. 42, 118) sind nur chemisch indifferente Stoffe narkotisch wirksam.

Die Darstellung des santoninsulfosauren Natriums, das im günstigsten Falle 96,5%ig war, gelang auf folgende Weise:

7 g Monochlorsantonin wurden mit Wasser angerieben, als Brei in ein Schießrohr gebracht und mit einer Lösung von 7,0 g krystallisiertem Natriumsulfit in 100—150 ccm Wasser versetzt. Das Ganze wurde dann 3 bis 4 Stunden im Bombenofen auf 140 bis 150° erhitzt. Wenn die Reaktion beendet ist, befindet sich im Rohr eine klare Lösung; dieselbe wird in der Wärme mit soviel Salzsäure versetzt, als nötig ist, um das überschüssige Natriumsulfit zu zerstören. Das entstehende Schwefeldioxyd wird durch einen kräftigen Kohlendioxydstrom entfernt. Die Lösung wird dann eingedampft, der Rückstand auf dem Wasserbad längere Zeit erwärmt, dann gerieben und im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Aus dem Gemenge von santoninsulfosaurem Natrium und Chlornatrium wird ersteres durch wiederholtes Auskochen mit absolutem Alkohol unter Abschluß von Feuchtigkeit extrahiert. Die Auszüge werden eingeeengt und in der Kälte mit Aether versetzt, worauf Alkohol und Aether im Vakuum verdunstet werden. Es hinterbleibt ein farbloses Pulver, das hygroskopisch ist, aber immer noch geringe Mengen von Chlornatrium enthält. Da letzteres sich nur schwer völlig entfernen läßt, so wurde die Analyse in der Weise vorgenommen, daß zunächst der Gehalt an Chlornatrium ermittelt und darauf erst Schwefel und Natrium bestimmt wurden.

0,4514 g Substanz lieferten 0,0396 g AgCl, entsprechend 2,17% Cl, 1,41% Na und 3,58% NaCl.

0,5490 g Substanz lieferten 0,1600 g $\text{N}_2\text{S}_4\text{O}_4$.

0,5038 " " " 0,3142 " BaSO_4 . Die Substanz ist 96,42%ig; Demnach:

Berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_8\text{SO}_3\text{Na}$:

Gefunden:

Na 6,62

7,84

S 9,21

9,95¹⁾.

Santoninsulfosaures Natrium ist linksdrehend; aus Mangel an Material mußte ein 50,85%iges Salz²⁾ untersucht werden.

Polarisation: 1,0 g Substanz, gelöst in 25 ccm Wasser von 20° zeigten im 2 dm-Rohr $\alpha = -0,41^\circ$. Danach ist $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -10,25^\circ$.

¹⁾ Der zu hohe Gehalt an Na und S rührt wahrscheinlich von der Bildung von etwas Natriumsulfat bei der Zersetzung des Na_2SO_3 her.

²⁾ 0,6176 g dieses Präparates lieferten bei der Chlorbestimmung 0,7440 g AgCl.

Zur Konstitution der Santonsäure.

Eingangs wurde bereits angedeutet, daß die Francesconi'sche Santonsäureformel (VII) noch manche Unsicherheiten und Unklarheiten enthält; dieselben sind auch durch den von Francesconi bewirkten Abbau zu der sog. Santorsäure, welcher die Konstitutionsformel VIII zugeschrieben wird, noch auch durch deren Umwandlungsprodukte (Santoronsäure, Santoron und Santoren) beseitigt worden.

Von der Lösung des Problems noch weit entfernt, halte ich es dennoch für geboten, schon jetzt diejenigen Ueberlegungen und Beobachtungen mitzuteilen, welche mit der von Francesconi aufgestellten Konstitutionsformel mehr oder weniger schwer zu vereinigen sind.

Der bedenklichste Punkt in dieser Formel ist zweifellos die Parabindung; abgesehen von der prinzipiellen Unwahrscheinlichkeit derselben (beim Kampfer ist z. B. die Parabindungsformel längst aufgegeben) kommt der Umstand in Betracht, daß auch für das Santonin — aus den eingangs angeführten Gründen — eine Formel mit Parabindung nicht mehr diskutiert werden kann; da nun die Santonsäure aus dem Santonin durch molekulare Umlagerung entsteht, so müßte man bei Annahme der Francesconi'schen Formel zu der Vorstellung greifen, daß während der Operation — Kochen mit Barytwasser — eine Parabindung in dem dimethylierten Benzolkern erzeugt wird, eine Hypothese, die nichts weniger als plausibel ist.

Dazu kommt, daß der dimethylierte Benzolkern in der Francesconi'schen Formel als eine naphthalinartige Kombination von zwei Cyklobutanringen erscheint, daß demgemäß auch gewisse Abbauprodukte der Santonsäure, wie die Santorsäure (VIII) Cyklobutanabkömmlinge sein müßten. Hierfür hat nun Francesconi bisher keinen Beweis erbracht (ebensowenig ist die Konstitution der Santoronsäure, der Ketosantorsäure und des Santorons¹⁾ als ermittelt anzusehen).

¹⁾ Ketosantorsäure bzw. Santoron bilden sich, wenn man die Natronschmelze der α -Santorsäure, welche bei 250—260° zu den sog. Santoronsäuren führt, bei Temperaturen von 280° bzw. 330—400° bewirkt. Die Ketosantor-

Von den verschiedenen tautomeren Formeln der Santonsäure, die Francesconi diskutiert, ist die folgende (IX) die wichtigste:

Dieses ist die Ketoform der Formel VII; die Santonsäure soll sich als Diketon dadurch zu erkennen geben, daß sie mit überschüssigem Hydroxylamin ein Dioxim liefert. Letzteres läßt sich durch Behandlung mit Mineralsäuren nicht in Santonsäure zurückverwandeln. Hieraus ergeben sich zunächst Zweifel, ob in dem sog. Dioxim das zweite Stickstoffatom wirklich in Form einer echten Oximidogruppe¹⁾ gebunden ist; in diesem Falle könnte auch das Santonin zwei Hydroxylaminreste aufnehmen, ohne daß in beiden Fällen die Gegenwart einer zweiten Ketogruppe bewiesen wäre²⁾. Auf Grund dieser Ueberlegung hat Herr Dr. Oskar Schmidt das Verhalten des Santonins gegen überschüssiges Hydroxylamin untersucht und zwar in Anlehnung an die Vorschrift zur Darstellung von Santonsäuredioxim.

20 g Santonin wurden in der berechneten Menge Kalilauge gelöst und in kleinen Portionen mit 140 g Hydroxylaminhydrochlorid — immer zugleich mit der äquivalenten Menge Kalihydrat — sehr

säure soll die Kombination eines Sechsrings mit einem Vierring enthalten, während für das Santoron $C_8H_{14}O$ die Formulierung als Aethylcyklohexanon oder Methyläthylcyclopentanon diskutiert wurde.

¹⁾ Ueber das Verhalten von Hydroxylamin gegen Santonmethylsäureester vergl. E. Wedekind, Ber. d. d. chem. Ges. 32, 1413 (1899); hierzu haben C. Harries und A. Stähler einige ergänzende Versuche gemacht (loc. cit. 37, 258—261), die zu dem Schluß führen, daß die Santonsäure kein α , β -ungesättigtes Keton sei, daß die Doppelbindung vielmehr zwischen einen Ringkohlenstoffatom und dem Propionsäurerest sich befinde.

²⁾ Nach Untersuchungen von Harries und Haarmann, sowie von Posner u. a. addieren ungesättigte Säureester Hydroxylamin (vergl. Ber. d. d. chem. Ges. 36, 4305 und 37, 252); das sog. β -Oxim des Santonsäuremethyl-esters wird von Harries als Anlagerungsprodukt von Hydroxylamin an die Doppelbindung des ungesättigten Esters aufgefaßt.

allmählich (innerhalb 4 Tagen) versetzt; das Ganze wurde dabei fortwährend auf dem Wasserbade erwärmt. Darauf wurde vorsichtig mit Salzsäure schwach angesäuert, der gebildete Niederschlag filtriert und mit Wasser gewaschen. Die Reinigung erfolgte durch Umkrystallisieren aus siedendem Wasser, wobei ein harziger, unlöslicher Rückstand hinterblieb; in diesem fanden sich bei einer Wiederholung des Versuches geringe Mengen von Monoxim. Der neue Körper schmilzt unscharf zwischen 92 und 96°, ist leicht löslich in Alkohol und Aether, schwer löslich in Ligroin und wenig beständig. Die Analysenresultate (Kohlenstoff- und Wasserstoffbestimmungen) stimmten bei Proben verschiedener Darstellung nicht ganz überein, ergaben aber, wie aus den nachstehenden Stickstoffbestimmungen zu ersehen ist, mit Sicherheit die Anwesenheit von zwei Stickstoffgruppen:

1. 0,1425 g Substanz lieferten 13,2 ccm N (23°, 734 mm).
2. 0,1493 " " " 12,2 " " (18°, 731 ").

Gefunden:

1.	2.
N 9,42	9,21

Für ein Santonindioxim $C_{15}H_{22}N_2O_4$ berechnet sich ein Stickstoffgehalt von 9,52%. Abgesehen davon, daß der Kohlenstoffgehalt niedriger gefunden wurde, als die Theorie für diese Formel verlangt, ist indessen kaum anzunehmen, daß in diesem Einwirkungsprodukt von zwei Mol. Hydroxylamin auf Santoninsäure ein Dioxim vorliegt, denn beim Erwärmen mit verdünnten Mineralsäuren liefert der Körper kein Santonin, sondern harzige stickstoffhaltige Produkte; in dieser Beziehung ähnelt derselbe also dem Santonsäuredioxim. Es ist wahrscheinlich, daß das zweite Mol. Hydroxylamin an eine vorhandene oder während der Reaktion gebildete Doppelbindung angelagert wird, also keine Oximgruppe bildet.

Eine Konsequenz der Francesconi'schen Santonsäureformeln (VIII und IX) ist die Unmöglichkeit, eine dem Desmotroposantonin (VI) analoge Phenolform zu geben; tatsächlich begründet der italienische Forscher seine Formel durch diesbezügliche negative Versuche¹⁾: Santonsäure soll beim Stehen seiner salzsauren Lösung nicht umgelagert werden. Herr Dr. Oskar Schmidt hat nach dieser Richtung einige Versuche angestellt, als uns noch die erwähnten

¹⁾ Vergl. Gazz. Chim. Ital. 23, II., 9 (1903); Francesconi erhielt nur unveränderte Santonsäure und eine geringe Menge einer in Soda löslichen Substanz.

Angaben Francesconis unbekannt waren; im Gegensatz zu denselben erhielten wir durch Behandlung von Santonsäure mit konzentrierter Salzsäure erhebliche Mengen von Desmotroposantonin, wie aus folgenden Daten zu ersehen ist:

10 g reine Santonsäure (vom Schmelzpunkt 162—163°) wurden in 300 ccm konzentrierter Salzsäure gelöst und auf dem Wasserbade während drei Stunden auf etwa 60° erwärmt; der gebildete Niederschlag wurde mit Salzsäure gewaschen und nach dem Trocknen aus heißem Alkohol umkristallisiert. Es resultierten 2,8 g reines Desmotroposantonin vom Schmelzpunkt 259—260°.

0,1992 g Substanz lieferten 0,4980 g CO₂ und 0,1313 g H₂O.

Berechnet für C₁₅H₁₈O₈:

Gefunden:

C 73,25

73,05

H 7,32

7,32

Das Desmotroposantonin wurde außerdem durch Ueberführung in das von E. Wedekind und O. Schmidt beschriebene Benzolazo-desmotroposantonin (Schmelzpunkt 260°) identifiziert. In einem anderen Versuche wurden 30 g Santonsäure in 300 ccm konzentrierter Salzsäure gelöst und bei Zimmertemperatur im Dunkeln während zwei Monaten sich selbst überlassen. Es hatten sich in dieser Zeit 5,3 g reines Desmotroposantonin gebildet, welches bei 260° schmolz.

Das Desmotroposantonin kann nur aus Santonin (durch Umlagerung unter dem Einfluß von konzentrierter Salzsäure) gebildet sein; das Santonin seinerseits ist entweder in der Santonsäure vorhanden oder durch Rückbildung aus letzterer entstanden. Wenn auch zuzugeben ist, daß es schwierig ist, die Santonsäure völlig von Santonin zu befreien, so dürfte doch bei einem Präparat, das den richtigen Schmelzpunkt zeigt und mit alkoholischem Kali keine Rotfärbung¹⁾ mehr gibt, ein Gehalt von fast 30% Santonin (s. o.) ausgeschlossen sein²⁾.

Wenn diese Versuche auch keinen Anhaltspunkt für die Existenz einer besonderen Phenolform der Santonsäure gegeben haben, so machen sie es doch wahrscheinlich, daß die Umlagerung des Santonins

¹⁾ Schon die geringsten Mengen Santonin geben diese charakteristische Färbung.

²⁾ Francesconi meint mit Bezug auf eine vorläufige Notiz in der „Chemiker-Ztg.“ 1902, No. 13, daß unsere santonige Säure noch Santonin enthalten, und daher Desmotroposantonin gegeben habe; vergl. Gazz. Chim. Ital. 23, II., 9 (1903).

in Santonsäure unter bestimmten Bedingungen rückgängig gemacht werden kann.

Jedenfalls bietet die Frage nach der Konstitution der Santonsäure noch erhebliche Schwierigkeiten und wird wohl erst durch eine Synthese der Abbauprodukte, im besonderen der Santoronsäuren, welche nach Francesconi dreibasische Fettsäuren sind, zu lösen sein. Derartige synthetische Versuche habe ich in Gemeinschaft mit Herrn Dr. Oskar Schmidt in verschiedener Weise in Angriff genommen; da dieselben aber meistens schon in den Anfangsstadien gescheitert sind, so will ich hier nicht darauf eingehen.

Zum Schluß sei bemerkt, daß die in den Strukturformeln z. T. zum Ausdruck kommende Ähnlichkeit zwischen Santonin und Kampfer sich in dem chemischen Verhalten — abgesehen von der Oxoniumnatur der beiden Stoffe — viel weniger widerspiegelt, als man erwarten sollte. Von dem verschiedenen Verhalten bei der Sulfurierung war schon die Rede; neuerdings hat sich gezeigt, daß die in Bezug auf Umlagerungen so bewegliche Santoninmolekel sich gegen eine Reihe von Agentien sehr träge verhält, die in der Kampferreihe zu Umsetzungen in der Methylengruppe führen, wie Amylnitrit, Oxalester, Ameisensäureester u. s. w. in Gegenwart von Natriumäthylat.

Tübingen, im Oktober 1906.

Anhang.

Herr Prof. Dr. Straub-Würzburg hat mir freundlichst einige Notizen über pharmakologische Versuche mit dem oben erwähnten Chlorsantonin zur Verfügung gestellt; dieselben mögen hier noch Platz finden, obwohl das Ziel der Versuche — ein Maß für die spezifische Wirksamkeit der Santoninstoffe zu finden — nicht erreicht wurde.

„Die Versuchsanordnung war die folgende (vergl. die nachstehende Figur): ein darmartig gewundenes Glasrohr, das mit einem vertikalen Ansatzrohr (a) versehen ist, wird mit Bunge'scher Lösung¹⁾

¹⁾ Dieselbe enthält 1% Chlornatrium und 0,2% kohlensaures Natrium; vergl. Zeitschr. f. physiolog. Chemie, Bd. VIII (1883/1884).