

mittelten  $\alpha_D$  zu  $+1^\circ 50'$ . Nach der Formel  $[\alpha] = \frac{\alpha \cdot v}{S \cdot l}$ , in der  $v = 150$ ,  $S = 10,007$  ( $\frac{1}{100}$  Mol  $C_{15}H_{22}O_3$ ),  $l = 1$  zu setzen ist, berechnet sich  $[\alpha]_D = +27,48^\circ$ . Dieser Wert paßt für ein Gemisch, das nur  $\alpha$ - und  $\beta$ -Santonan enthält, und zwar müßte darin die  $\alpha$ -Verbindung vorherrschen. Das nach der Trennung des Reduktionsproduktes gefundene ungefähre Mengenverhältnis stand hiermit im Einklang.

Die Oxime drehen nach links.  $[\alpha]_D$  des  $\alpha$ -Santonanoxims wächst mit der Konzentration. Ein Präparat vom Schmelzp.  $230^\circ$  zeigte in Chloroformlösung bei einem Gehalt von 1,63 Proz.  $[\alpha]_D = -38,05^\circ$  ( $\alpha_D = -0^\circ 55'$ ;  $d_{20} = 1,478$ ), bei 2,55 Proz.  $[\alpha]_D = -41,56^\circ$  ( $\alpha_D = -1^\circ 34'$ ;  $d_{17} = 1,478$ ) und bei 3,34 Proz.  $[\alpha]_D = -53,07^\circ$  ( $\alpha_D = -2^\circ 37'$ ;  $d_{18} = 1,475$ ). Ein Präparat vom Schmelzp.  $235-237^\circ$  hatte schon bei 2,66 Proz.  $[\alpha]_D = -59,52^\circ$  ( $\alpha_D = -2^\circ 2'$ ;  $d_{18} = 1,475$ ).

Das Oxim eines über die Säure gewonnenen  $\beta$ -Santonanpräparates ( $[\alpha]_D = +8,14^\circ$ ) besaß in 1,82 prozentiger Chloroformlösung  $[\alpha]_D = -18,01^\circ$  ( $\alpha_D = -0^\circ 29'$ ;  $d_{20} = 1,475$ )

## Über Tetrahydrosantonin;

von E. Wedekind und E. Beniers.

(Studien in der Santoninreihe; 11. Mitteilung<sup>1)</sup>).

[Aus dem chemischen Institut der Universität Straßburg.]

(Eingelaufen am 2. März 1913.)

Wir hatten vor kurzem damit begonnen, die Hydrierung des Santonins mit Hilfe von kolloidalem Palladium zu

<sup>1)</sup> Die letzte Mitteilung s. Ber. d. d. chem. Ges. 41, 359 (1908).

untersuchen<sup>1)</sup>, als wir von den in der vorstehenden Arbeit von H. Wienhaus und W. F. von Oettingen niedergelegten Versuchen Kenntnis erhielten. Durch Vermittlung der Redaktion der Annalen und durch freundliches Entgegenkommen des Hrn. Dr. Wienhaus wurde uns das Manuskript der genannten Arbeit zugänglich gemacht, so daß wir jetzt in der Lage sind, über den Stand unserer eigenen Untersuchungen kurz zu berichten, ohne in der vorstehenden Arbeit bereits mitgeteilte Tatsachen wiederholen zu müssen.

Der Zweck unserer Arbeit war in erster Linie, zu einem *Dihydrosantonin* zu gelangen, um dieses dann durch Oxydation abzubauen.<sup>2)</sup> Der Verlauf der Hydrierungsversuche zeigte jedoch, daß ohne weiteres 4 Atome Wasserstoff aufgenommen werden<sup>3)</sup> (in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von H. Wienhaus und W. F. von Oettingen und im Einklang mit der Santoninformel von Cannizzaro und Gucci [1892]). Bei der Hydrierung erhielten wir ein Gemenge von einem festen Körper, der identisch ist mit dem  $\alpha$ -Santonan<sup>4)</sup> von H. Wienhaus und W. F. von Oettingen, und einem dicken Öl, das bisher nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte

---

<sup>1)</sup> Die unmittelbare Anregung zu diesen Versuchen ist einer Diskussionsbemerkung des Hrn. Prof. Straus nach einem Vortrag über die Chemie des Santonins zu verdanken.

<sup>2)</sup> Santonin selbst ist bekanntlich noch nicht durch direkte Oxydation aufgespalten worden, da es entweder unverändert bleibt oder vollständig verbrannt wird. A. Angeli und L. Marino gewannen allerdings aus Santoninsäure zwei Säuren, deren Konstitution indessen noch nicht aufgeklärt ist [vgl. Atti R. Ac. de Linc. [5] 16, I, 157 (1907)].

<sup>3)</sup> Gegen Halogene, besonders gegen Brom verhält sich das Santonin *nicht* wie eine zweifach ungesättigte Verbindung; vgl. Wedekind und Koch, Ber. d. d. chem. Ges. 38, 421, 429 (1905); 41, 359 (1908).

<sup>4)</sup> Die Bezeichnung *Santonan* halten wir nicht für sehr glücklich, da die Endung -an für gesättigte *Kohlenwasserstoffe* gebraucht wird. Außerdem läßt der Name Tetrahydrosantonin ohne weiteres erkennen, um welche Verbindung es sich handelt.

und dessen nähere Charakterisierung noch aussteht. Wir haben bisher lediglich festgestellt, daß dieses Öl Ketonfunktionen besitzt. Es bildet ein gut krystallisierendes Oxim, dessen Schmelzpunkt um  $45^{\circ}$  höher liegt, als derjenige des  $\beta$ -Santonanoxims.<sup>1)</sup> Es ist somit noch zweifelhaft, ob in dem von uns erhaltenen Öl das  $\beta$ -Santonan von Wienhaus und von v. Oettingen enthalten ist. An sich wäre es ja gut denkbar, daß unter den von uns gewählten Arbeitsbedingungen sich ein anderes Isomeres<sup>2)</sup> bildet. Der Verlauf eines Hydrierungsversuches sei kurz mitgeteilt.

<sup>1)</sup> Außerdem erhielten wir ein schön krystallisierendes Phenylhydrazon aus dem öligen Nebenprodukt. Bei der Analyse des Oxims und des Phenylhydrazons begegneten wir ähnlichen Schwierigkeiten wie Wienhaus und von Oettingen; bei der Verbrennung wurde nach Dumas 1,4 Proz. Stickstoff zuviel und 2 Proz. Kohlenstoff zu wenig gefunden (vgl. dagegen das günstige Analysenresultat mit dem Oxim des festen Tetrahydrosantonins, S. 250).

<sup>2)</sup> Durch einige nachträgliche Versuche, die wir mit Hilfe des von Wienhaus und von Oettingen benützten Trennungsverfahrens ausgeführt haben, wurde unsere Annahme, daß in dem Öl  $\beta$ -Santonan nicht enthalten ist, bestätigt. Das Öl löst sich nach längerem Kochen vollständig in Natronlauge. Man säuert an, kocht kurze Zeit und äthert aus. Nach dem Ausschütteln mit Soda hinterläßt der Ätherauszug etwas festes Tetrahydrosantonin ( $\alpha$ -Santonan), das bei der ersten Trennung nicht entfernt wurde (identifiziert durch Schmelzpunkt und Darstellung des Oxims). Das aus der gelbgefärbten Sodalösung nach dem Ansäuern gewonnene Öl wurde einige Zeit im Vakuum auf  $200^{\circ}$  erhitzt. Hierbei trat aber keine Lactonisierung ein: das Öl hatte seine Löslichkeit in Soda behalten und war auch nicht zum Krystallisieren zu bringen. Bei der Oximierung entsteht eine in feinen Härchen krystallisierende, ziemlich schwer lösliche Verbindung, die sich auch durch ihren Schmelzpunkt sowohl von dem  $\beta$ -Santonanoxim als auch von dem direkt aus dem Rohöl gewonnenen Oxim unterscheidet; im Gegensatz zu letzterem ist sie in Soda löslich. Die Säure zeigt auch nicht mehr die Reaktionsfähigkeit des ursprünglichen Öls gegen Phenylhydrazin in Eisessig. Wahrscheinlich liegt also in dem öligen Nebenprodukt, mit dessen weiterer Untersuchung wir beschäftigt sind, ein drittes isomeres Tetrahydrosantonin vor; die zugehörige Säure wäre dann noch schwerer zu lactonisieren als die  $\beta$ -Santonansäure.

40 g Santonin, in 450 ccm gereinigtem Aceton in der Kälte gelöst, werden mit 20 ccm  $\text{PdCl}_2$ -Lösung, die vorher mit 20 ccm 10 prozentiger Gummilösung vermischt war, versetzt und bei  $1\frac{1}{4}$  Atmosphäre Überdruck mit Wasserstoff unter Schütteln so lange behandelt, bis das Manometer keine Druckänderung mehr zeigt; dann wird vom ausgeschiedenen Palladium abfiltriert, das Aceton verdampft, der Rückstand in Äther aufgenommen und fünfmal mit Wasser ausgeschüttelt, um die Gummilösung zu entfernen. Die mit Natriumsulfat getrocknete ätherische Lösung hinterläßt nach dem Verdampfen ein schwach gelb gefärbtes Öl, das nach Verlauf von einigen Stunden teilweise krystallinisch erstarrt. Am besten trennt man das Gemisch, indem man das Ganze mit heißem Ligroin behandelt und so viel Äther zugibt, bis alles in Lösung gegangen ist. Beim Erkalten scheidet sich das feste Tetrahydrosantonin in schönen Krystallen ab, während das Öl in den Mutterlaugen verbleibt. Durch wiederholtes Umkrystallisieren aus heißem verdünnten Alkohol erhält man dann den Körper in reinem Zustand.

Das in den Mutterlaugen verbleibende Öl scheidet nach längerem Stehen noch festes Tetrahydrosantonin aus, erstarrt aber selbst nicht und ist nach monatelangem Stehen noch klar und dickflüssig. Auch nachdem es aus dem mehrmals umkrystallisierten Oxim<sup>1)</sup> durch Kochen mit Oxalsäure regeneriert ist, zeigt es keine Tendenz zum Krystallisieren. Im Hochvakuum (1 mm) ist das Öl destillierbar (Siedep.  $195-197^\circ$ ); auch hierbei wird es nicht krystallinisch, obwohl das Destillat bis auf die Temperatur der flüssigen Luft abgekühlt und langsam wieder aufgetaut wurde.

Die Ausbeute an festem Tetrahydrosantonin ( $\alpha$ -Santonan) ist ziemlich konstant und beträgt 15–17 g aus 40 g Santonin; der Rest besteht aus dem öligen Produkt.

<sup>1)</sup> Das aus dem Oxim erhaltene Öl lieferte mit Phenylhydrazin in Eisessig momentan ein Hydrazon, das identisch ist mit dem aus dem öligen Hydrierungsprodukt direkt erhaltenen.

Dieses Mengenverhältnis ist also fast das entgegengesetzte wie bei dem Hydrierungsverfahren von H. Wienhaus und W. F. von Oettingen (bezogen auf das Verhältnis von  $\alpha$ - zum  $\beta$ -Santonan).

Den Schmelzpunkt des reinen Tetrahydrosantonins fanden wir entsprechend den Angaben von Wienhaus und von Oettingen zu  $158^{\circ}$ . Wir können auch die Angabe der beiden genannten Autoren bestätigen, wonach dem einmal umkrystallisierten Tetrahydrosantonin hartnäckig eine Verunreinigung anhaftet, die mit Alkalien eine prächtige grüngelbe Fluoreszenz verursacht. Diese Verunreinigung kann am besten durch Kochen mit Permanganat<sup>1)</sup> in Aceton entfernt werden, wobei allerdings auch etwas Tetrahydrosantonin verbrannt wird.

Die *optische Drehung* des Tetrahydrosantonins haben wir in absolutem Alkohol und in Chloroform bestimmt.

0,1366 g zu 10 ccm absol. Äthylalkohol gelöst (1 dem-Rohr) gaben:

$$\alpha = + 0,32^{\circ}, \text{ wonach } [\alpha]_D = + 23,43^{\circ}.$$

0,1070 g zu 10 ccm Chloroform gelöst (1 dem-Rohr) gaben:

$$\alpha = + 0,30^{\circ}, \text{ wonach } [\alpha]_D = + 28,04^{\circ}.$$

Die spez. Rotation des Tetrahydrosantonins ist also in Chloroform höher als die Drehung in Äthylalkohol und diese wieder größer als der Drehwert in Methylalkohol. (Wienhaus und von Oettingen fanden  $[\alpha]_D$  in Methylalkohol =  $+ 13,03^{\circ}$  bis  $20,36^{\circ}$  je nach der Reinheit des Materials.)

Das Oxim des Tetrahydrosantonins erhielten wir in farblosen Krystallen vom Schmelzp.  $219\text{--}220^{\circ 2)}$  (Wienhaus und von Oettingen geben den Schmelzpunkt ihres  $\alpha$ -Santonanoxims zu  $235\text{--}237^{\circ}$  an). Bei der Analyse hatten wir nicht die Schwierigkeiten wie die ge-

<sup>1)</sup> Von alkalischer Permanganatlösung wird Tetrahydrosantonin angegriffen, doch bilden sich hierbei Schmierien.

<sup>2)</sup> Auch nach wiederholtem Umkrystallisieren wurde kein höherer Schmelzpunkt beobachtet.

nannten Autoren, indem bei der Verbrennung nach Dumas ohne weiteres die richtige Zahl gefunden wurde.<sup>1)</sup>

0,2130 g gaben 10,2 ccm Stickgas bei 13,5° u. 757,6 mm Druck.

	Ber. für $C_{15}H_{22}O_2N$	Gef.
N	5,28	5,69

Das *Tetrahydrosantoninozim* ist *linksdrehend*; es wurde nur in chloroformischer Lösung untersucht, da es sich in Alkohol zu schwer löst.

0,1507 g zu 10 ccm Chloroform gelöst (1 dem-Rohr) gaben:

$\alpha = -0,27^\circ$ , wonach  $[\alpha]_D = -17,92^\circ$ .

Gegen Oxydationsmittel<sup>2)</sup> ist das Tetrahydrosantonin zwar sehr beständig, zeigt aber merkwürdigerweise eine erhebliche Reaktionsfähigkeit gegen konz. *Salpetersäure* und gegen *Brom*. Erstere bewirkt nicht eine Oxydation, sondern eine *Nitrierung*, und zwar entsteht ohne weiteres ein *Dinitrotetrahydrosantonin*. Über die Stellung der beiden Nitrogruppen läßt sich bei dem heutigen Stand der Untersuchung nichts Bestimmtes sagen. Sehr heftig ist auch die Reaktion mit *Brom*; hierbei wird aber nur *ein* Wasserstoffatom durch Brom ersetzt.<sup>3)</sup> Wir hoffen — von diesem Bromtetrahydrosantonin ausgehend — zu dem gewünschten Dihydrosantonin (s. o.) zu gelangen. Die experimentellen Einzelheiten hierüber haben wir weiter unten zusammengestellt.

#### *$\alpha$ -Tetrahydrosantonin-phenylhydrazon.*

Molekulare Mengen  $\alpha$ -Tetrahydrosantonin und Phenylhydrazin werden in alkoholischer Lösung kurze Zeit er-

<sup>1)</sup> Auch die Bestimmung von Kohlenstoff und Wasserstoff ergab stimmende Zahlen.

<sup>2)</sup> Von Chromsäure in Eisessiglösung wird Tetrahydrosantonin angegriffen. Man erhält dabei einen schönen krystallisierenden Körper, der aber noch nicht näher untersucht ist.

<sup>3)</sup> Hierdurch unterscheidet sich das Tetrahydrosantonin besonders vom Santonin, welches mit Brom ein Oxoniumhydroperbromid liefert. Da die Tetrahydroverbindung auch mit Antimonpentachlorid nicht reagiert, so scheinen die basischen Eigenschaften des Santonins (vgl. Wedekind u. Koch, Ber. d. d. chem. Ges. 38. 429 [1905]) durch die beiden Doppelbindungen bestimmt zu sein.

hitzt; beim Erkalten scheidet sich das Hydrazon aus, das aus Alkohol umkrystallisiert wird. Es beginnt bei  $190^{\circ}$  zu sintern und schmilzt unter Zersetzung bei  $205^{\circ}$ .

0,1477 g gaben 10,3 ccm Stickgas bei  $11^{\circ}$  und 755 mm Druck.

	Ber. für $C_{21}H_{29}O_4N_2$	Gef.
N	8,24	8,33

Das Hydrazon ist ziemlich leicht zersetzlich, da es bei längerem Kochen mit Alkohol verschmiert.

### *$\alpha$ -Dinitrotetrahydrosantonin.*

2,4 g Tetrahydrosantonin werden mit 2 g reiner konz. Salpetersäure (spez. Gew. 1,4) zunächst in der Kälte zusammengebracht, wobei es sich leicht auflöst. Dann wird vorsichtig auf dem Wasserbad erwärmt bis zum Eintritt der Reaktion, die sehr stürmisch verläuft. Darauf wird sofort mit Wasser verdünnt, wobei weiße Flocken ausfallen. Die Säure muß vollständig ausgewaschen werden. Man krystallisiert aus siedendem Methylalkohol um, wobei man neben einem gelben Öl, das in der Mutterlauge verbleibt, farblose, große Tafeln, seltener spießige Krystalle in ziemlich wechselnden Ausbeuten erhält. Das Dinitrotetrahydrosantonin beginnt bei  $175^{\circ}$  zu sintern und zersetzt sich unter Braunfärbung bei  $187^{\circ}$ .

0,1651 g gaben 0,3187  $CO_2$  und 0,0869  $H_2O$ .

0,2227 g „ 15,8 ccm Stickgas bei  $9^{\circ}$  und 756 mm Druck.

	Ber. für $C_{15}H_{20}N_2O_7$	Gef.
C	52,94	52,65
H	5,88	5,89
N	8,24	8,49

Beim Versetzen der Dinitroverbindung mit einer Lösung von Kaliumnitrit in konz. Kalilauge tritt nach vorsichtigem Neutralisieren mit verdünnter Schwefelsäure keine Rotfärbung auf. Das Dinitrotetrahydrosantonin ist *rechtsdrehend*; und zwar ist die Drehung in absolutem Äthylalkohol größer wie in Chloroform. Es ergaben sich folgende Zahlen:

0,0971 g zu 10 ccm absol. Äthylalkohol gelöst (1 dem-Rohr) gaben:

$$\alpha = + 1,02^{\circ}, \text{ wonach } [\alpha]_D = + 105,05^{\circ}.$$

0,1053 g zu 10 ccm Chloroform gelöst (1 dem-Rohr) gaben:

$$\alpha = + 0,95^{\circ}, \text{ wonach } [\alpha]_D = + 90,22^{\circ}.$$

### *$\alpha$ -Monobromtetrahydrosantonin.*

1,25 g Tetrahydrosantonin wurden in 10—12 ccm kaltem Chloroform gelöst und tropfenweise bei 35—40° mit einer chloroformischen Lösung von 0,8 g Brom versetzt. Beim Umschütteln tritt sofort Entfärbung ein unter Entwicklung von Bromwasserstoff. Nach beendeter Reaktion läßt man noch  $\frac{1}{4}$  Stunde stehen und fügt 40—50 ccm Alkohol hinzu. (Der Alkoholzusatz ist notwendig, um eine Zersetzung der Verbindung durch den Bromwasserstoff zu vermeiden.) Man engt dann ein, worauf beim Erkalten das Ganze krystallinisch erstarrt. Die noch gelb aussehenden Krystalle werden aus wenig siedendem Methylalkohol umkrystallisiert. Aus den Mutterlaugen erhält man durch vorsichtiges Eindampfen noch eine weitere kleine Portion. Ausbeute 73,5 Proz.

Das *Monobromtetrahydrosantonin* bildet farblose, prismatische Nadeln und zersetzt sich ziemlich scharf bei 147°.

0,1753 g gaben 0,3522 CO<sub>2</sub> und 0,1035 H<sub>2</sub>O.

0,2268 g „ 0,1294 AgBr.

	Ber. für C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> O <sub>2</sub> Br	Gef.
C	54,71	54,80
H	6,38	6,61
Br	24,32	24,28

Das *Monobromtetrahydrosantonin* ist so schwach rechtsdrehend, daß man in 0,5 prozentiger alkoholischer Lösung keine Drehung beobachten kann; konzentrierte Lösungen kann man bei der Schwerlöslichkeit des Körpers in Alkohol nicht herstellen.

In Chloroform dagegen, worin sich die Bromverbindung wesentlich leichter löst, erhielten wir bei der Polarisation folgende Zahlen.



0,1650 g zu 10 ccm Chloroform gelöst (1 dem-Rohr) gaben:

$$\alpha = + 0,15^{\circ}, \text{ wonach } [\alpha]_D = + 9,09^{\circ}.$$

Das Monobromtetrahydrosantonin wird von alkoholischem Kali erst beim Kochen angegriffen, wobei es sich mit grüner Fluorescenz löst. Beim Versetzen mit Wasser fällt ein Öl aus, das sich beim Kochen mit Sodalösung löst und beim Ansäuern in weißen Flocken wieder ausfällt; wahrscheinlich liegt hier das gesuchte Dihydrosantonin vor.

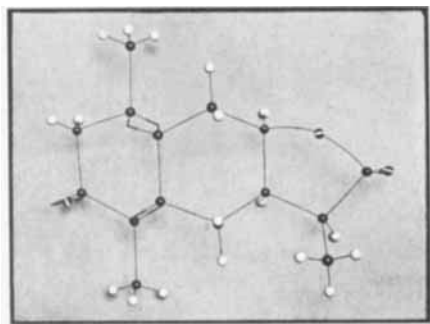
Die Bromverbindung löst sich auch sehr leicht in Pyridin; beim Kochen scheidet sich ein fester Körper krystallinisch aus, der noch bromhaltig ist und dessen nähere Untersuchung noch aussteht.

Hrn. Dr. W. v. Hörmann, der bei den ersten Hydrierungsversuchen mitgewirkt hat, sei auch an dieser Stelle unser Dank ausgesprochen.

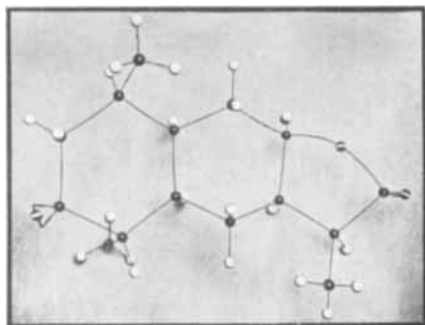
Straßburg, 1. März 1913.

---

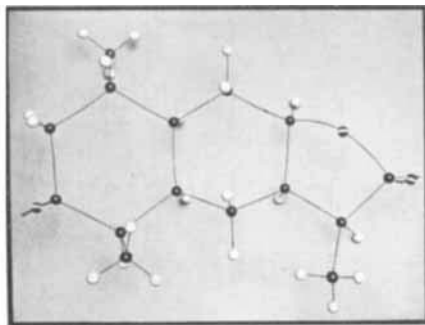
(Geschlossen den 5. April 1913.)



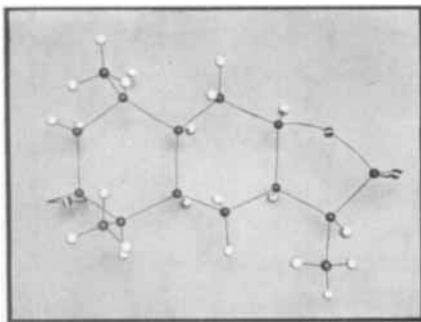
Santonin



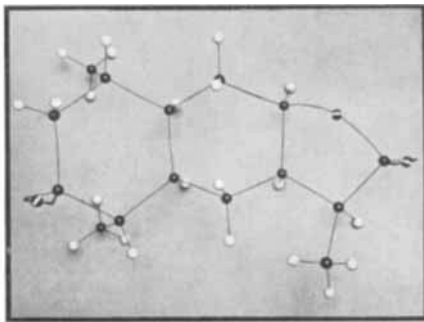
cis, cis-Santonan



trans, trans-Santonan



cis, trans-Santonan



trans, cis-Santonan

**Heinrich Wienhaus und W. F. von Oettingen,**  
*Die Hydrierung des Santonins.*