

acetophenon nachweisen, und zwar durch Behandeln mit Anilin, wobei sich ω -Anilino-acetophenon vom Schmp. 94° (Möhlau hat 93° angegeben) bildet.

Wir setzen die Untersuchung des Tetrabrom- o -benzochinons fort und beschäftigen uns zur Zeit auch mit der schwarzen Verbindung, die Zincke bei der Umsetzung von Tetrabrom- o -chinon mit Tetrabrombrenzcatechin beobachtet hat.

Harvard-University, Cambridge, U. S. A. 28. Novbr. 1904.

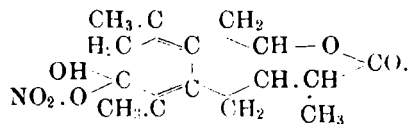
64. E. Wedekind und A. Koch: Ueber die Oxoniumnatur des Santonins.

(Studien in der Santoninreihe; 5. Mittheilung¹⁾).

[Aus dem chemischen Laboratorium der Universität Tübingen.]

(Eingegangen am 9. Januar 1905.)

A. Andreocci²⁾ versuchte vor mehreren Jahren, die Isomerisation des Santonins in seine Enolform, in das sogen. Desmotroposantonin, bei Gegenwart von concentrirter Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure durch eine Anlagerung und Wiederabspaltung dieser Säuren zu erklären. Es gelang ihm zwar nicht, das vermuthete intermediäre Additionsproduct von Chlorwasserstoff an Santonin zu fassen: wohl aber konnte eine krystallisirte Verbindung von 1 Mol. Santonin und 1 Mol. Salpetersäure isolirt werden, die beim Schmelzen, sowie beim Lösen in Wasser und Alkohol in die Componenten dissociirte. Andreocci legte diesem Additionsproduct die folgende Constitutionsformel bei:



Diese Auffassung hat an sich schon wenig Wahrscheinlichkeit; nachdem wir uns aber in den letzten Jahren in Folge der bahnbrechenden Untersuchungen von Collie und Tickle, von v. Baeyer und Villiger u. A. mit dem Gedanken vertraut gemacht haben, dass auch

¹⁾ 1., 2., 3. und 4. Mittheilung, s. E. Wedekind, diese Berichte 31, 1680 [1898]; 32, 1411 [1899]; 36, 1386 ff., 1395 ff. [1903]; vergl. auch Zeitschr. f. physiol. Chem. 43, 240 ff. [1904].

²⁾ Vergl. Atti R. Accad. dei Lincei Roma [5] 5, II, 309 ff. [1896].

stickstofffreie, sauerstoffhaltige Verbindungen eine mehr oder minder grosse Tendenz zur Salzbildung besitzen können, war die Vermuthung nahe liegend, dass das oben genannte Additionsproduct nichts weiter sei als ein Oxoniumsalz des Santonins.

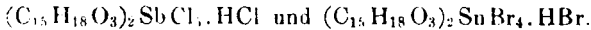
Um für diese Vermuthung experimentelle Anhaltspunkte zu finden, haben wir zunächst die schon von Andreocci erwähnte Verbindung von Santonin und Salpetersäure von neuem dargestellt und untersucht: es zeigte sich, dass dieselbe bei Abwesenheit von Feuchtigkeit durchaus beständig ist, während sie mit Wasser fast augenblicklich quantitativ in Santonin und freie Salpetersäure zerfällt; diese völlige Zersetzung findet auch bei 0° statt. Dass hier ein Salz, das Santonin-Nitrat, vorliegen muss, ergab sich aus einer Reihe von Versuchen, in denen Lösungen von Santonin in Benzol mit Ferro-, Ferri- und Kobalti-Cyanwasserstoffsäure geschüttelt wurden, wobei salzartige Verbindungen ausfielen. Ferner wurden Lösungen von Santonin mit den Halogenverbindungen des vierwerthigen Zinns und des fünfwerthigen Antimons zusammengebracht; hierbei entstanden entweder direct Niederschläge, wie mit dem Zinntetrachlorid, oder es krystallisirten mehr oder weniger schnell wohlcharakterisirte Verbindungen heraus (mit Zinntetrabromid und Antimonpentachlorid). A. Rosenheim¹⁾ und seine Mitarbeiter erklären die zahlreichen Verbindungen, welche durch Addition von Antimonpentachlorid, sowie von vielen Metallchloriden an sauerstoffhaltige Substanzen entstehen, durch die basische bezw. ungesättigte Natur des Sauerstoffes; auch im Falle des Santonins dürfte diese Auffassung zutreffend sein, namentlich, wenn man berücksichtigt, dass Ketone besonders zur Salzbildung neigen, und dass das Santonin die Gruppierung $\text{.CH}_2\text{.CO.}$ enthält²⁾. Dazu kommt, dass die Enolform, das Desmotroposantonin, welches einen echten Phenolkern enthält, nicht die geringste Tendenz zur Salzbildung zeigt und selbst gegen das so reactionsfähige Antimonpentachlorid indifferent ist; ebenso verhalten sich die santonigen Säuren, in welchen das dritte Sauerstoffatom ebenfalls als Phenolhydroxyl fungirt. Bekanntlich reagiren nun Phenole, die nach Baeyer und Villiger keine Oxoniumsalze bilden, auch nicht mit den anorganischen Chloriden und Bromiden. Andererseits verbindet sich die der Santoninsäure iso-

¹⁾ Vergl. diese Berichte 34, 3377 [1901]; 35, 1115 [1902]; 36, 1833 [1903]; 37, 3662 [1904].

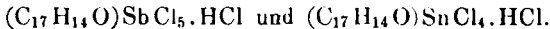
²⁾ Bekanntlich hat der Campher, dem das Santonin in mancher Beziehung an die Seite gesetzt werden kann, ebenfalls basische Eigenschaften; er bildet ein Jodhydrat, ein Nitrat und Verbindungen mit Ferri- und Kobalti-Cyanwasserstoffsäure (vergl. diese Berichte 6, 936 [1873] und Ann. d. Chem. 159, 283 [1871]).

mere Santonsäure, in welcher die Atomgruppierung CH_2CO intact geblieben ist, sehr leicht mit Antimonpentachlorid.

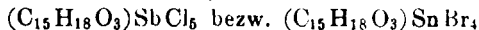
Was nunmehr die stöchiometrische Zusammensetzung der erwähnten Santoninverbindungen betrifft, so ist dieselbe — abgesehen von dem Nitrat — als eine abnorme zu bezeichnen, denn sowohl das Antimonpentachlorid-Santonin, als auch das Additionsproduct mit Zinn-tetrabromid enthielten — soviel auch die Versuchsbedingungen variiert wurden — stets eine Molekel Halogenwasserstoff, und zwar auf zwei Molekeln Oxoniumbase. Die genannten Verbindungen entsprechen somit folgenden Formeln:



Ähnliche anomal zusammengesetzte Oxoniumsalze haben kürzlich A. Rosenheim und W. Levy¹⁾ beobachtet, als sie die Chloride des Eisens, Zinns und Antimons mit mehrfach ungesättigten Ketonen zusammenbrachten: diese Molekularverbindungen enthielten allerdings je eine Molekel Halogenwasserstoff und Metallchlorid auf eine Molekel Oxoniumbase, z. B. die Derivate des Dibenzalacetons:



Während also diese Verbindungen als Salze einer Antimonchloridchlorwasserstoffsäure, SbCl_6H^2 , bzw. einer Säure $\text{SnCl}_4 \cdot \text{HCl}$ aufgefasst werden könnten, drängt sich für die von uns dargestellten Santonindoppelsalze die Vermuthung auf, dass es sich um complexe Verbindungen zweier für sich nicht existenzfähiger Salze handelt, entsprechend dem Schema: [Halogenwasserstoff-Santonin + Metallhalogenid-Santonin]. Thatsächlich konnten wir ebensowenig, wie Andreocci ein Halogenwasserstoff-Santonin isoliren²⁾; auch war es nicht möglich, ein normal zusammengesetztes Salz:



zu fassen. Der für das complexe Doppelsalz erforderliche Halogenwasserstoff kann — da stets in absolut wasserfreien Lösungsmitteln gearbeitet wurde — nur durch gleichzeitige Einwirkung von Halogen des Metallhalogenides auf die organische Substanz entstanden sein. Hierfür spricht die Thatsache, dass Chlor sehr leicht auf Santonin substituirt wirkt (vergl. die folgende Mittheilung von E. Wedekind

¹⁾ Vergl. diese Berichte 37, 3664 [1904].

²⁾ Diese einbasische Säure ist im freien Zustande existenzfähig (gefl. Privatmittheilung von Hrn. R. Weinland): dass dieselbe zwei Mol. der Oxoniumbase bindet, ist eine Thatsache, die ihr Analogon findet in der weiter unten citirten Angabe von Werner, dass Bromwasserstoff ein Salz mit 2 Mol. Phtalimidin bildet.

³⁾ Vergl. auch die negativen Versuche von J. Klein, Arch. d. Pharm. 230, 680 [1892].

und A. Koch) und dass dementsprechend die Addition von Antimonpentachlorid stets glatt zu einem Product von constanter Zusammensetzung führt, während bei der Einwirkung von Zinn-tetrabromid auf Santonin dieses Ziel nur durch gleichzeitige Zugabe von Bromwasserstoff erreicht werden kann (Brom wirkt weniger leicht substituierend auf Santonin als Chlor¹⁾). Ganz ähnliche Erfahrungen haben wir bei der Untersuchung der Additionsproducte von Brom bezw. Jod an Santonin gemacht; auch diese sind anomale Oxoniumsalze (vergl. die folgende Mittheilung). Uebrigens sind derartige abnorm zusammengesetzte Salze auch bei gewissen stickstoffhaltigen Basen bekannt, z. B. das Phtalimidinhydroperbromid²⁾, $(C_8H_7ON)_2HBr \cdot Br_2$, und das Pyridinchlorhydrat-Antimonpentachlorid³⁾, $(C_5H_5N)_3H_3Sb_2Cl_{13}$.

Endlich sei erwähnt, dass die genannten Santonin-Oxoniumsalze in Folge ihrer Löslichkeit in Aceton auf ihr optisches Drehungsvermögen hin untersucht werden konnten; das Minus an spezifischer Drehung im Vergleich mit derjenigen der freien Base entsprach genau der Concentrationsverminderung des activen Bestandtheils durch Hinzutritt des inactiven Restes. Irgend welche zuverlässigen Schlüsse über das Fortbestehen der Oxoniumsalze in dem Lösungsmittel können aus dieser Beobachtung nicht gezogen werden, da auch stickstoffhaltige, active Basen⁴⁾ nach dieser Richtung kein regelmässiges Verhalten zeigen.

Die Erkenntniss der Oxoniumnatur des Santonins hat auch ein gewisses pharmakologisches Interesse; wie der Eine⁵⁾ von uns kürzlich gezeigt hat, scheint die toxische Wirkung des Santonins gegen Ascariden mit dem Vorhandensein der Gruppierung $\cdot CH_2 \cdot CO$ im Zusammenhang zu stehen (das Desmotroposantonin mit der Atomgruppe

¹⁾ Vergl. die nachstehende Mittheilung.

²⁾ Vergl. A. Werner, diese Berichte 36, 156 [1903].

³⁾ Vergl. A. Rosenheim und Stellmann, diese Berichte 34, 3377 [1901].

⁴⁾ Einige Alkaloïdsalze verhalten sich polarimetrisch wie die Santonin-oxoniumsalze; für das Chininsulfat, $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot H_2SO_4 + 7H_2O$, berechnet sich z. B. aus der spezifischen Drehung des freien Alkaloïdes ($= -278.71^\circ$) $[\alpha]_D = -164.8^\circ$, während bei 15° -164.85° gefunden wurde. Für Conchinin-nitrat berechnet sich ebenso aus der optischen Constante der freien Base $[\alpha]_D = +199.5^\circ$, während bei 17° $+199.3^\circ$ gefunden wurde; für Coniinbromhydrat berechnet sich aus dem Rotationsvermögen des Coniins in alkoholischer Lösung $[\alpha]_D = +4.95^\circ$; gefunden $[\alpha]_D^{23}$ in alkoholischer Lösung $= +4.28^\circ$. Andere Alkaloïdsalze zeigen demgegenüber ein von der zu Grunde liegenden Base unabhängiges Drehvermögen: die Nicotinsalze sind z. B. rechtsdrehend, während das freie Nicotin nach links dreht.

⁵⁾ E. Wedekind, Zeitsehr. für physiolog. Chem. 43, 247 [1904].

:CH.C(OH): ist unwirksam). Auf das Carbonyl¹⁾ sind aber auch die basischen Eigenschaften des Santonins zurückzuführen, wenigstens verschwinden dieselben beim Uebergang in die Enolform (Desmotroposantonin), ebenso wie die toxischen. Da das Santonin im übrigen, wie das Cantharidin und Morphin, ein spezifisches Mensehgift²⁾ ist, so kann man nunmehr diesen Bitterstoff als ein stickstoffreies Alkaloid bezeichnen.

Experimentelles.

Santonin-Nitrat. $C_{15}H_{18}O_3 \cdot HNO_3$.

Santoninnitrat wird am besten in der Weise dargestellt, dass man in concentrirte Salpetersäure, die auf dem Wasserbade erwärmt wird, soviel feingepulvertes Santonin einträgt, als sich in der Wärme eben noch löst. Beim Erkalten scheidet sich das Salz in farblosen Nadeln aus. Dieselben werden abfiltrirt und auf Thon über Kaliumhydroxyd bis zur Gewichtconstanz im Vacuum getrocknet. An trockner Luft sind die so behandelten Krystalle sehr beständig. Zersetzungspunkt³⁾ 145° unter lebhafter Entwicklung von Stickoxyden.

0.4990 g Sbst.: 16.24 ccm $\frac{1}{10}$ -n. KOH.

$C_{15}H_{18}O_3 \cdot N$. Ber. HNO_3 20.40. Gef. HNO_3 20.52.

Diese Bestimmung wurde in der Weise ausgeführt, dass zu der in Wasser suspendirten Substanz Phenolphthalein hinzugesetzt und direct mit $\frac{1}{10}$ -n. KOH titrirt wurde. Dieselbe Bestimmung wurde mit Wasser von 0° ausgeführt und lieferte folgendes Resultat:

0.2506 g Sbst.: 8.0 ccm $\frac{1}{10}$ -n. KOH.

Gef. HNO_3 20.17.

Bei den folgenden Versuchen wurde die Substanz mit Wasser geschüttelt und nach einiger Zeit abfiltrirt. Im Filtrat wurde dann in der üblichen Weise die Salpetersäure bestimmt.

0.4830 g Substanz, geschüttelt mit 100 ccm Wasser von 15° und innerhalb 10 Minuten abfiltrirt, verbrauchten 15 ccm $\frac{1}{10}$ -n. KOH, was einem Procentgehalt an freier Salpetersäure von 19.58 entspricht. 0.5374 g Substanz wurden mit 100 ccm Wasser von 0° geschüttelt und innerhalb 10 Minuten abfiltrirt. Das Filtrat verbrauchte 17.1 ccm $\frac{1}{10}$ n. KOH, was einem Gehalte an freier Salpetersäure von 20.06 pCt. entspricht. Derselbe Versuch bei 0° und sofortiger Filtration innerhalb 3 Minuten ergab folgendes Resultat:

¹⁾ Das Carbonyl des Lactonringes nimmt offenbar an der Salzbildung nicht Theil, anderenfalls müsste das Desmotroposantonin mit Antimonpentachlorid eine Verbindung geben.

²⁾ loc. cit. S. 248.

³⁾ Andreocci giebt an, dass das Additionsproduct von Salpetersäure und Santonin bei $120-140^{\circ}$ erweicht. (Vergl. Atti R. Accad. dei Lincei Roma [5] 5. II, 309-313).

0.6060 g Sbst.: 18.5 ccm $\frac{1}{10}$ -n. KOH.
Gef. HNO_3 19.25.

Versuche, das Santoninnitrat aus hydroxylfreien Lösungsmitteln umzukristallisiren, waren ergebnisslos, da offenbar schon beim Auflösen Dissociation eintritt und reines Santonin abgespalten wird, das an seinem Schmelzpunkt leicht zu erkennen war.

Santonin-Antimonpentachlorid, $[\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_3]_2\text{SbCl}_5 \cdot \text{HCl}$.

1 Mol. Santonin wurde in wenig Eisessig gelöst und langsam mit einer Lösung von 1 Mol. Antimonpentachlorid in Eisessig in der Kälte versetzt.

Die Mischung blieb zunächst klar, erwärmte sich etwas und schied dann nach längerem Stehen farblose Nadeln ab, die direct abfiltrirt, mit Eisessig gewaschen und im Vacuum über Kaliumhydroxyd bis zur Gewichtskonstanz getrocknet wurden. Um quantitative Ausbeuten zu erhalten, lässt man besser auf 2 Mol. Santonin 1 Mol. Antimonpentachlorid einwirken. Das Salz ist an trockener Luft durchaus beständig; es zersetzt sich bei 145° unter Braunfärbung und Entwicklung von Salzsäure.

Die quantitative Bestimmung des Antimons und Chlors wurde in folgender Weise ausgeführt: Die Substanz wurde durch Erwärmen mit Kalilauge völlig in Lösung gebracht, mit wenig gelbem Schwefelammonium versetzt und in der noch heissen Lösung durch verdünnte Schwefelsäure Antimonpentasulfid gefällt. Durch die den Niederschlag enthaltende Flüssigkeit wurde zur Vertreibung überschüssigen Schwefelwasserstoffs eine Stunde lang ein kräftiger Kohlensäurestrom geleitet, das Antimonpentasulfid abfiltrirt und im Filtrat nach Zusatz von Salpetersäure das Chlor mit Silbernitrat gefällt. Das Antimon wurde nach der üblichen Methode¹⁾ bestimmt.

0.7254 g Sbst.: 0.3076 g Sb_2S_5 ; 0.1924 g dieses Sb_2S_5 : 0.0920 g Sb_2S_3 .
— 0.5184 g Sbst.: 0.2556 g Sb_2S_5 ; 0.1732 g dieses Sb_2S_5 : 0.0718 g Sb_2S_3 .
— 0.9078 g Sbst.: 0.9504 g AgCl . — 0.4030 g Sbst.: 0.4212 g AgCl .

$\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{O}_6\text{SbCl}_6$. Ber. Sb 14.53, Cl 25.75,
Gef. » 14.48, 14.58, » 25.89, 25.84.

Polarisation: 1.0 g Sbst., in 25 ccm Aceton bei 13.5° gelöst ($c = 4$), zeigt im 2 ccm-Rohr $\alpha = -8.22^\circ$. Danach ist $[\alpha]_{\text{D}} = -102.5^\circ$. (Ber. für die entsprechende Concentrationsverminderung des Santonins $[\alpha]_{10} = -101.1^\circ$.)

Ein Präparat von genau derselben Zusammensetzung wurde erhalten, als die Einwirkung von Antimonpentachlorid auf Santonin in Chloroformlösung vorgenommen wurde. In diesem Falle haben wir das Präparat mit Aether gewaschen, um es von anhaftendem Chloroform zu befreien. Das Santonin-Antimonpentachlorid lässt sich nur sehr

¹⁾ Fresenius, Quantit. Analyse, 6. Auflage, I, 355.

schwer umkrystallisiren; gegen hydroxyhaltige Lösungsmittel und besonders gegen Wasser ist es äusserst unbeständig. Bei gewöhnlicher Temperatur mit Wasser angerieben, liefert es sofort reines Santonin (Schmp. 172° nach dem Umkrystallisiren aus Alkohol); das Filtrat enthält sämmtliches Antimon. In den meisten organischen Lösungsmitteln löst sich das Salz ziemlich leicht auf, besonders in Alkohol und Aceton. Trotz häufiger Variation der Versuchsbedingungen wurde bei der Einwirkung von Antimonpentachlorid auf Santonin immer ein Product erhalten, in welchem auf 1 Atom Antimon 6 Atome Chlor kommen.

Antimonpentachlorid verbindet sich auch mit Santonsäure in Eisessiglösung: Das Salz scheidet sich nach einiger Zeit krystallinisch aus, ist luftbeständig und zersetzt sich bei 145° unter lebhafter Gasentwicklung. Desmotroposantonin und desmotroposantonige Säure reagiren mit Antimonpentachlorid nicht. Die unveränderten Ausgangsmaterialien können mit allen Eigenschaften zurückgewonnen werden.

Santonin-Zinntetrabromid, $[C_{15}H_{18}O_3]_2SnBr_4 \cdot HBr$.

Bringt man molekulare Mengen von Santonin und Zinntetrabromid, in Eisessig oder Chloroform gelöst, zusammen, so erhält man Producte von schwankender und von der Theorie abweichender¹⁾ Zusammensetzung. Gefunden wurden in Präparaten verschiedener Darstellung 40.94, 40.23, 37.27, 36.83 pCt. Br und 14.92, 12.8 pCt. Sn. Ein Salz von constanter Zusammensetzung erhält man erst, wenn man die Agentien in den Verhältnissen zusammenbringt, welche der in der Ueberschrift gegebenen Formel entsprechen. Es wurden daher 2 Mol.-Gew. Santonin in Eisessig gelöst; andererseits wurde 1 Mol.-Gew. Zinntetrabromid ebenfalls in wenig Eisessig gelöst und mit etwas mehr als der berechneten Menge 80-proc. Bromwasserstoff versetzt. Beide Lösungen wurden in der Kälte gemischt; es schieden sich nach einiger Zeit strohgelbe Krystalle aus. Nach einer Stunde wurden die Krystalle abfiltrirt, mit wenig Eisessig gewaschen und über Kaliumhydroxyd im Vacuum bis zur Gewichtsconstanz getrocknet. Die Analysen wurden in ähnlicher Weise wie bei dem Antimonpentachloridsalz ausgeführt.

0.6530 g Sbst.: 0.0993 g SnO_2 , 0.6098 g $AgBr$. — 0.7482 g Sbst.: 0.1114 g SnO_2 , 0.6958 g $AgBr$.

¹⁾ Für ein Salz von der Zusammensetzung $C_{15}H_{18}O_3 \cdot SnBr_4$ würden sich berechnen 17.31 pCt. Sn und 46.73 pCt. Br.

$C_{50}H_{37}O_6SnBr_5$. Ber. Sn 11.72, Br 39.43.
 Gef. » 12.04, 11.73, » 39.74, 39.57.

Polarisation: 0.4 g Sbst., gelöst in 20 ccm Aceton bei 13.5° ($c = 2$), zeigten im 2 dem-Rohr $\alpha = -3.31^{\circ}$. Danach ist $[\alpha]_D^{13.5^{\circ}} = -82.7^{\circ}$. (Ber. für die entsprechende Concentrationsverminderung des Santonins $[\alpha]_D = -83.3^{\circ}$.)

Das Santonin-Zinntetrabromid bildet gut begrenzte, gelbe Prismen, welche sehr luftbeständig sind und sich bei 127° unter Braunfärbung und Bromwasserstoffentwicklung zersetzen, ohne vorher zu schmelzen. Mit Wasser zerfällt das Salz unter Abscheidung von Santonin sofort. Die überstehende Flüssigkeit reagirt sauer und enthält sämmtliches Zinn.

Santonin verbindet sich auch mit Zinntetrachlorid sowohl in Eisessig- als in Chloroform-Lösung. Der ausfallende Körper hat aber so unerquickliche Eigenschaften, dass er nicht weiter untersucht wurde.

Mit wasserfreiem Eisenchlorid entsteht ein Salz, welches hellbraune Krystalle bildet, die bei 210° unter Zersetzung schmelzen. Eine Verbindung mit Platinchlorwasserstoffsäure zu isoliren, gelingt nur, wenn man eine Benzollösung von Santonin mit einer höchst concentrirten Platinchlorid-Solution schüttelt; das hellgelbe Salz hat nur einen geringen Grad von Beständigkeit. Mit Pikrinsäure und Oxalsäure scheint das Santonin keine oder doch nur eine höchst unbeständige Verbindung zu bilden. Ebenso wenig gelingt es, ein Chlorwasserstoff-Additionsproduct zu fassen, weder durch Ueberleiten von trockenem Salzsäure-Gas über fein gepulvertes Santonin, noch durch Einleiten von Chlorwasserstoff in eine Chloroformlösung des Santonins.

Sehr charakteristisch sind die Fällungen, welche man durch Schütteln einer Lösung von Santonin in Benzol mit Ferro-, Ferri- und Kobalti-Cyanwasserstoffsäure erhält: das Salz mit der zuletzt genannten Säure ist krystallinisch; über diese Verbindungen, sowie über die Oxoniumsalze der Santonsäure gedenken wir später an anderem Orte zu berichten.