

318. E. Wedekind und A. Koch: Ueber Iso-Artemisin
(δ -Oxy-santonin).

(Studien in der Santoninreihe; 7. Mittheilung¹⁾).

[Aus dem chemischen Laboratorium der Universität Tübingen.]

(Eingegangen am 11. April 1905.)

Es sind bis jetzt drei Verbindungen bekannt, die als Oxysantonine, $C_{15}H_{18}O_4$, bezeichnet werden können; dieselben sind aber keine Laboratoriumsproducte: die eine ist das Artemisin²⁾, welches als natürlicher Begleiter des Santonins in der *Artemisia maritima* vorkommt, die beiden anderen Oxysantonine sind die von Jaffé³⁾ isolirten physiologischen Oxydationsproducte des Santonins, sog. Santogenin.

Das α -Oxysantonin bildet sich bei Santoningenuß im Organismus des Hundes und wird im Harn als solches ausgeschieden, d. h. ohne Bildung einer gepaarten Glykuronsäure (Unterschied vom Campher, welcher als Oxycampherglykuronsäure zur Abscheidung gelangt); das sog. β -Oxysantonin entsteht bei Santoningenuß im Organismus des Kaninchens neben α -Oxysantonin, allerdings in sehr geringer Menge. Bekanntlich ist es bisher nicht gelungen, diese natürlichen Oxydationsproducte im Laboratorium nachzuahmen und zu künstlichem Artemisin (γ -Oxysantonin nach Jaffé) bzw. Santogenin (α - und β -Oxysantonin) zu gelangen: das Santonin wird von Oxydationsmitteln entweder nicht angegriffen oder fast völlig zerstört.

Da andererseits die Oxysantonine sowohl vom chemischen als auch vom physiologischen Standpunkt aus von Interesse sind, und daher für das Studium derselben eine ausgiebige künstliche Darstellungsmethode wünschenswerth ist, so haben wir uns bemüht, auf einem Umwege zum Ziele zu gelangen.

Ein geeignetes Ausgangsmaterial für derartige Versuche bot sich uns in dem kürzlich erwähnten Monochlorsantonin⁴⁾, das wir

¹⁾ Frühere Mittheilungen siehe diese Berichte 31, 1860 [1898]; 32, 1411 [1899]; 36, 1386 ff., 1395 ff. [1903]; 38, 421 ff., 429 ff. [1905]; vergl. auch E. Wedekind, Zeitschr. für physiolog. Chem. 43, 240 ff. [1904] und Bericht d. V. internationalen Congresses für angewandte Chemie, Section IVB., Band II, 979 ff.

²⁾ Als Nebenproduct bei der Santoningewinnung von Merck isolirt [1894], untersucht von Bertolo, von P. Horst sowie von Freund und Mai; vergl. u. a. diese Berichte 34, 3717 [1901] und Chem.-Ztg. 1902, 203.

³⁾ Zeitschr. für physiolog. Chem. 20, 538 ff. [1897]; vergl. auch D. Lo Monaco, Gazz. chim. 27, II, 87 ff. [1897].

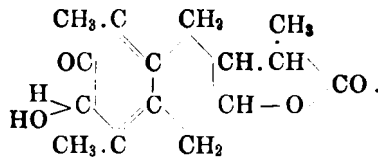
⁴⁾ Diese Berichte 38, 434 [1905].

weiter untersucht haben (s. Experimentelles). Nach verschiedenen vergeblichen Versuchen gelang es uns, in diesem Körper das Halogen gegen Sauerstoff auszutauschen; das so gewonnene Santouinderivat (Schmp. 214—215°) ist in fast allen seinen Eigenschaften verschieden sowohl vom Artemisin als auch von den beiden Santogeninen. Da der neue Körper zunächst weder ein Acetyl- noch ein Benzoyl-Derivat lieferte, so rechneten wir mit der Möglichkeit, dass derselbe durch eine secundäre Reaction, desmotrope Umlagerung oder Polymerisation, aus zunächst entstandenem Oxysantonin gebildet sei. Die Molekulargewichtsbestimmung und die chemischen Eigenschaften (Verhalten gegen Phenylhydrazin, Hydroxylamin und Semicarbazid) liessen indessen keinen Zweifel darüber, dass in dem Product vom Schmp. 214—215° ein Monooxy-santonin, $C_{15}H_{18}O_4$, vorliegt. In demselben hat die Ketogruppe des Santonins unverändert ihren Charakter bewahrt (wie auch im Monochlorsantonin): das Oxysantonin liefert äusserst leicht mit Phenylhydrazin ein Monophenylhydrazon (Analogie mit dem α -Oxysantonin¹⁾ und Artemisin); das Oxim und das Semicarbazon krystallisiren schlecht. Der Lactonring ist ebenfalls erhalten geblieben: die Substanz ist in fixen Alkalien noch schwerer löslich als Desmotroposantonin. Schwieriger liegt die Frage nach dem Charakter des neu eingetretenen Sauerstoffatoms, da, wie schon erwähnt, der Nachweis einer Hydroxylgruppe durch Acetylierung oder Benzoylierung bisher nicht gelang. Diese Eigenschaft theilt das synthetische Oxysantonin mit dem Artemisin; wenigstens finden sich in der Literatur keine Angaben über Acetyl- oder Benzoylderivate bezw. über die Alkoholnatur dieses natürlichen Oxysantonins (Unterschied vom α -Oxysantonin, welches ziemlich leicht ein Acetyl-derivat liefert). Für den Nachweis der Hydroxylgruppe sind weitere Versuche im Gange. Ebenso wenig lässt sich über den Ort des vierten Sauerstoffatoms mit Sicherheit etwas sagen, da auch die Stellung des Chloratoms in dem Ausgangsmaterial (Monochlorsantonin) noch nicht ermittelt ist. Es ist aber sehr wahrscheinlich, dass das Chlor bei der Chlorirung des Santonins in die dem Carboxyl benachbarte Methylengruppe²⁾ eingetreten ist; dann würde sich auch der Sauerstoff in Nachbarstellung (α -Position) zur Ketogruppe befinden, und man würde für das künstliche δ -Oxysantonin zu derselben Constitutionsformel gelangen, die Lo

¹⁾ Lo Monaco hat die Jaffé'sche Arbeit in dankenswerther Weise durch Darstellung eines Phenylhydrazons sowie eines Acetyl-derivates ergänzt; vergl. Gazz. chim. 27, II, 91, 92 [1897].

²⁾ Auch bei der directen Halogenirung des Camphers tritt das Halogen vorwiegend in α -Stellung zur Carbonylgruppe (Bildung von α -Chlor- bezw. Brom-Campher).

Monaco für das durch physiologische Oxydation gewonnene α -Oxysantonin — wegen der analogen Bildungsweise von α -Oxycampher (Campherol¹⁾) aus Campher — annimmt:



Wenn diese Annahme zutreffend ist, muss der Ketonalkohol bei der Oxydation ein Diketon (Santoninchinon) liefern, dessen Natur sich aus dem Verhalten gegen *o*-Phenylendiamin (event. Bildung eines Chinoxalinderivates) ergeben wird. Versuche nach dieser Richtung hat der Eine von uns in Angriff genommen. Von Interesse ist ferner das Verhalten des Oxysantonins gegen Reductionsmittel (Zinnchlorür und Salzsäure wirken energisch ein); es wird sich zeigen, ob hierbei Santonin selbst oder ein Isomeres entsteht.

Zum Schlusse stellen wir die wesentlichen Eigenschaften der vier isomeren Oxysantonine in einer Tabelle zusammen:

	Schmp.	$[\alpha]_D$	Krystallhabitus	Löslichkeit	Phenylhydrazon
oxysantonin	286° u. Z.	— 115° in Alkohol	Tafeln bezw. Blättchen, aus alkalischer Lösung feine Nadeln	schwer löslich in Wasser, Alkohol und Chloroform	Schmp. 264—265° u. Z.
cysantonin	128—131°	linksdrehend	Blättchen	leicht löslich in Alkohol und Chloroform; löslich in siedendem Wasser	unbekannt
oxysantonin (temisin)	200°	— 84.3°	derbe Nadeln oder Säulen	löslich in heissem Wasser und Alkohol	halbfest (Oxim vom Schmp. 233—234°)
oxysantonin (artemisin)	214—215°	— 108.6°	Prismatische Nadeln	schwer löslich in Wasser, Alkohol und Alkalien; leicht löslich in Chloroform	Schmp. 176—178° u. Z.

¹⁾ Schmiedeberg und Meyer, Zeitschr. für physiolog. Chem. 3, 422 [1879].

Experimentelles.

Monochlor-santonin¹⁾, $C_{15}H_{17}O_3Cl$.

Fein zerriebenes Santonin wird mit etwas mehr als der berechneten Menge Chlorwasser bei einer Temperatur von mindestens 20° im Tageslicht einen Tag lang unter bisweiligem Umschütteln stehen gelassen. Sobald das Gemenge nur noch ganz schwach nach Chlor riecht, wird colirt, bis zum Verschwinden der sauren Reaction ausgewaschen und bei mässiger Wärme getrocknet. Das farblose, sehr voluminöse Product wird 3–4 Mal aus Alkohol und unter Zusatz von wenig Wasser umkrystallisirt.

Das reine Chlorsantonin zeigt dann den Zersetzungspunkt 235° und bildet farblose, durchsichtige Blättchen; es enthält noch von der Darstellung 1 Mol. Krystallwasser, welches es beim Trocknen bei 120° nicht verliert, wie aus folgenden Analysen hervorgeht.

0.1522 g Sbst.²⁾: 0.3382 g CO_2 , 0.0890 g H_2O . — 0.1586 g Sbst.³⁾: 0.3520 g CO_2 , 0.0926 g H_2O . — 0.2940 g Sbst.: 0.145 g AgCl. — 0.277 g Sbst.: 0.1374 g AgCl.

$C_{15}H_{17}O_3Cl \cdot H_2O$. Ber. C 60.30, H 6.36, Cl 11.87.
Gef. » 60.60, 60.53, » 6.54, 6.53, » 12.19, 12.26.

Monochlor-santonin ist linksdrehend; Polarisation: 1.0 g Sbst. in 50 ccm Alkohol (96 pCt.), bei 20° gelöst ($c = 2$), zeigten im 2 dem-Rohr $\alpha = -2.19^{\circ}$. Demnach ist $[\alpha]_D = -54.75^{\circ}$.

Das Chlorsantonin reagirt sowohl mit Phenylhydrazin in essigsaurer Lösung als auch mit Hydroxylaminchlorhydrat in alkoholischer Lösung bei Gegenwart von Calciumcarbonat; da sowohl das Hydrazon als auch das Oxim wenig Tendenz zur Krystallisation zeigten, wurde auf die Reindarstellung dieser Körper verzichtet.

Monochlor-santonin ist leicht löslich in Alkohol, Aceton, Pyridin, Chloroform, Eisessig und heissem Benzol, schwer löslich in Wasser, Ligroin und Aether. In Natronlauge löst es sich beim Erwärmen langsam auf.

Aus Pyridin scheidet es sich selbst nach stundenlangem Kochen unverändert wieder aus. In kalter concentrirter Schwefelsäure löst es sich ohne Zersetzung. Beim Erwärmen tritt weitgehende Zersetzung ein. In concentrirter Salpetersäure löst es sich ebenso leicht wie Santonin und zersetzt sich auch beim Erhitzen der Lösung nicht.

Monochlorsantonin wird durch Sonnenlicht nicht gelb gefärbt.

¹⁾ Vergl. diese Berichte 38, 434 [1905] und Sestini, Bull. soc. chim. 5, 202.

²⁾ Im Vacuum über Schwefelsäure bis zur Gewichtconstanz getrocknet.

³⁾ Bei 120° 2 Stunden lang getrocknet.

Monooxy-santonin (Iso-Artemisin), $C_{15}H_{18}O_4$.

Oxysantonin kann nach 2 Methoden¹⁾ dargestellt werden: durch Einwirkung von berechneten Mengen alkoholischem Kali bei 100° auf Monochlorsantonin unter Druck, oder durch Erhitzen mit überschüssiger, wässriger Natriumacetatlösung²⁾ im Schiessrohr bei 110—115°.

14 g Monochlorsantonin wurden in wenig Alkohol gelöst und mit einer aus 3.9 g reinem Aetzkali³⁾ bereiteten alkoholischen Kalilauge in einer Seltersflasche⁴⁾ im Dampfbade ca. 3 Stunden lang erhitzt. Die Flüssigkeit, welche dann stets neutral reagirt, wird von dem ausgeschiedenen Chlorkalium abgossen, und der Alkohol verjagt. Auf Zusatz von Wasser scheiden sich schwach gefärbte Nadeln aus, welche wiederholt aus heissem Alkohol umkrystallisirt werden.

Der Schmelzpunkt des reinen Oxysantonins liegt bei 214—215°. Die farblosen Krystalle wurden für die Analyse im Exsiccator getrocknet.

0.1696 g Sbst.: 0.4254 g CO_2 , 0.1060 g H_2O . — 0.0996 g Sbst.: 0.2516 g CO_2 , 0.0630 g H_2O .

$C_{15}H_{18}O_4$. Ber. C 68.70, H 6.90.
Gef. » 68.89, 68.41, » 7.07, 6.99.

Molekulargewichtsbestimmung nach der kryoskopischen Methode im Eymann'schen Apparat. Lösungsmittel: Phenol (Constante 7500; angewandte Menge 9.33 g). — 0.0542 g Sbst. bewirkten eine Gefrierpunktserniedrigung von 0.153°. — 0.162 g Sbst. eine solche von 0.523°.

$C_{15}H_{18}O_4$. Mol.-Gew. Ber. 262. Gef. 278.8, 249.5. Mittel 264.1.

Oxy-santonin dreht die Ebene des polarisirten Lichtes nach links, wie Santonin und Chlorsantonin.

Polarisation: 1.0 g Sbst., gelöst in 25 ccm Chloroform bei 18° ($c = 4$), zeigten im 2 dcm-Rohr $\alpha = -8.69^\circ$. Danach ist $[\alpha]_D = -108.62^\circ$.

Oxy-santonin ist löslich in heissem Alkohol sowie in Aceton bei Zimmertemperatur. In der Siedehitze löst es sich leicht in Eisessig und krystallisirt beim Erkalten in schönen, farblosen Prismen wieder aus; ebenso verhält es sich gegen Benzol. Leicht löslich ist es in Chloroform, unlöslich in Aether, Ligroin und Wasser. In Natronlauge ist es selbst beim Kochen so gut wie unlöslich, wodurch es sich sowohl vom Santonin, wie vom Artemisin unterscheidet. Auch gegen Barytwasser ist es sehr beständig. In kalter Schwefelsäure löst sich Chlor-

¹⁾ Wenn die Reaction unvollständig verlaufen ist, was häufig eintritt, wiederholt man die Operation zweckmässig nach der anderen Methode.

²⁾ Man nimmt etwa die 1,2-fache Menge der berechneten und soviel Wasser, dass die Mischung einen dicken Brei bildet.

³⁾ Es wird mehr Aetzkali verbraucht, als theoretisch nothwendig ist.

⁴⁾ Kochen im offenen Gefäss bewirkt nur eine unvollkommene Umsetzung.

santonin unverändert auf; beim Erwärmen findet aber Zersetzung statt. Gegen Salpetersäure verhält es sich wie Santonin; es ist darin leicht löslich und wird anscheinend auch beim Erwärmen nicht angegriffen. Salzsäure löst das Isoartemisin erst beim Erhitzen auf, wobei die Lösung sich gelb färbt. Bei Zusatz von Wasser scheidet sich ein gelber Körper vom Schmp. 150 - 155° ab. Von einer Lösung von Zinnchlorür in Salzsäure wird das neue Santoninderivat unter deutlicher Wärmetönung aufgenommen; es ist nicht lichtempfindlich. Im Oxysantonin lässt sich mit den üblichen Reagentien keine Hydroxylgruppe nachweisen: selbst bei stundenlangem Kochen mit überschüssigem Essigsäureanhydrid bei Gegenwart von geschmolzenem Natriumacetat wurde stets unverändertes Ausgangsmaterial vom Schmp. 214° zurückerhalten. Auch die Benzoylirungsversuche in Pyridinlösung (nach den Methoden von Einhorn¹⁾ und Freundler²⁾) verliefen negativ. Dagegen ist die Carbonylgruppe leicht nachweisbar sowohl durch Phenylhydrazin, als auch durch Hydroxylamin und Semicarbazid. Die Reactionsproducte mit den beiden letzteren Agentien zeigen aber sehr unerquickliche Eigenschaften.

Oxysantonin-phenylhydrazon, $C_{15}H_{18}O_3:N.NH.C_6H_5$.

Oxysantonin (1 Mol.) wurde in viel warmem Eisessig gelöst, mit einer Eisessiglösung von überschüssigem Phenylhydrazin (2 $\frac{1}{2}$ Mol.) versetzt und ca. $\frac{3}{4}$ Stunden auf 50—60° erwärmt. Die deutlich gelbgefärbte Lösung wird dann auf 0° abgekühlt³⁾ und vorsichtig auf Eis gegossen: der ausfallende eigelbe Niederschlag wird nach dem Filtriren mit Eiswasser gewaschen, auf Thon und später im Vacuumexsiccator getrocknet.

Das Rohproduct schmilzt unter 100°; zur Reinigung wird es in einem Gemisch von Benzol und Essigester unter möglichst gelindem Erwärmen aufgenommen und bei guter Kühlung vorsichtig mit Ligroin gefällt; man erhält so hellgelbe, mikroskopische Nadelchen, die im Vacuum über Paraffin bis zur Gewichtskonstanz getrocknet werden.

0.1504 g Sbst.: 10.3 cem N (16°, 725 mm). — 0.120 g Sbst.: 8.9 cem N (12°, 727 mm).

$C_{21}H_{24}O_3N_2$. Ber. N 7.95. Gef. N 7.72, 8.46.

Es liegt also ein Monophenylhydrazon vor (für das Dihydrazon $C_{27}H_{30}O_2N_4$ berechnen sich 12.7 pCt. N).

Das Oxysantonin-phenylhydrazon schmilzt unter Zersetzung bei 176—178; es ist in den meisten organischen Solventien, mit Ausnahme von Aether und Ligroin, ziemlich leicht löslich. Das Hydrazon

¹⁾ Einhorn und Hollandt, *Ann. d. Chem.* **301**, 95 [1898].

²⁾ Vergl. u. a. *Compt. rend.* **136**, 1553.

³⁾ Anderenfalls fällt das Product schmierig aus.

löst sich in concentrirter Schwefelsäure zunächst mit gelbgrüner Farbe, die bald in ein schönes Smaragdgrün umschlägt; in rauchender Salzsäure löst es sich mit orangegelber Farbe, die beim Erwärmen in Grün-gelb übergeht; schliesslich tritt Trübung ein unter Abscheidung eines Niederschlages¹⁾.

Die Untersuchung des δ -Oxysantonins (Isoartemisins) wird fortgesetzt; namentlich sollen auch die pharmakologischen Eigenschaften geprüft werden.

Tübingen, im März 1905.

319. E. Vongerichten: Ueber Morphenolderivate.

[Mittheilung aus dem chemisch-technischen Institut der Universität Jena.]

(Eingegangen am 11. April 1905.)

Das Morphenol ist bisher in seinen Derivaten wenig untersucht worden. Die geringe Ausbeute an diesem wichtigen stickstofffreien Spaltungsproducte des Morphins und das theuere Ausgangsmaterial haben eine eingehendere Untersuchung dieser Körpergruppe hintangehalten. Dazu kam, dass man bisher wegen der geringen Ausbeute an Morphenolmethyläther aus Morphin davon abgesehen hat, das Morphenol als Grundlage für die Constitution des Morphins in Betracht zu ziehen, obwohl dessen Bildung bei verhältnissmässig niedriger Temperatur und ziemlich durchsichtiger Reaction erfolgt. Da die Ausbeute an Morphenolmethyläther neuerdings auf über 60 pCt. der Theorie gesteigert werden konnte²⁾, so war die Möglichkeit eingehenderer Untersuchung der Derivate dieses Körpers, wie sie im Folgenden begonnen wurde, gegeben.

Bevor ich zur Beschreibung der zunächst in Angriff genommenen Bromderivate übergehe, möchte ich darauf hinweisen, dass dem β -Methylmorphimethin, durch dessen Spaltung der Morphenolmethyläther gewonnen wird, ohne Zweifel die Structur des Morphenols zu Grunde

¹⁾ Auch das Phenylhydrazon des α -Oxysantonins ist nach Lo Monaco in concentrirter Schwefelsäure und Salzsäure löslich, dagegen wenig löslich in Alkohol und anderen organischen Solventien.

²⁾ Siehe unten Darstellung des Brommorphenolmethyläthers.