

62. E. Wedekind: Über die Bromierung des Santonins.(Studien in der Santoninreihe; 10. Mitteilung¹⁾)

[Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität Tübingen.]

(Eingegangen am 3. Januar 1908.)

In Heft 4 des Jahrgangs 1907 dieser Berichte²⁾ nimmt Joseph Klein Stellung gegen die von Wedekind und Koch mit Beginn des Jahres 1905 ausgeübte Kritik³⁾ seiner Untersuchung über die Einwirkung von Brom auf Santonin⁴⁾. Obwohl die von Hrn. Klein in seiner Polemik beliebte Kampfesweise eine sofortige Replik gerechtfertigt hätte, glaubte ich doch mit der Entgegnung so lange warten zu sollen, bis der sachliche Inhalt der Kleinschen Beschwerden eingehend geprüft war. Das ist nunmehr geschehen: in Gemeinschaft mit Hrn. M. Rödiger habe ich die Bromierung des Santonins von neuem studiert. Es ist nun gelungen, die vorhandenen Widersprüche zu beseitigen und die z. T. unvollständigen Angaben Kleins zu berichtigen bezw. zu ergänzen. Vorweg genommen sei, daß wir die Existenz eines Monobromsantonins, die uns früher fraglich erschien, auf Grund der neuen Angaben Kleins über das Santonindibromid nunmehr bestätigen konnten.

Bevor ich auf Einzelheiten eingehe, möchte ich denjenigen Punkt klarstellen, über den sich Hr. Klein in seiner Mitteilung so vorsichtig ausdrückt, daß der der Sache ferner Stehende wirklich glauben könnte, Hrn. Klein sei in jeder Beziehung Unrecht geschehen. Es handelt sich darum, daß Klein im Jahre 1892 ein »Santoninacetatdibromid, $C_{15}H_{18}O_3 \cdot C_2H_4O_2 \cdot Br_2$ ausführlich beschrieben und dabei u. a. das Austreten der angeblich gebundenen Essigsäure unter dem Einfluß des direkten Sonnenlichts konstatiert hat⁵⁾, während Wedekind und Koch die Existenz eines derartigen Acetatdibromids, die a priori schon unwahrscheinlich war, nicht bestätigen konnten. In seiner Replik

¹⁾ Frühere Mitteilungen, siehe diese Berichte **31**, 1860 [1898]; **32**, 1411 [1899]; **36**, 1386, 1395 [1903]; **38**, 421, 429, 1845 [1905]; Ztschr. für physiolog. Chem. **43**, 240 [1904] und Archiv d. Pharm. **244**, 623 ff. [1906].

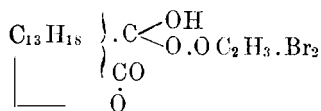
²⁾ Diese Berichte **40**, 939 [1907].

³⁾ Diese Berichte **38**, 429 [1905]; vergl. auch Arch. d. Pharm. **244**, 627—628 [1906].

⁴⁾ Vergl. Arch. d. Pharm. **230**, 675—679 [1892].

⁵⁾ Vergl. folgenden Wortlaut in der oben zitierten Publikation Kleins: »Alles deutet darauf hin, daß das Santoninacetatdibromid kein Atom-, sondern Molekularadditionsprodukt von Brom an Santonin ist, während die Bindung eines Moleküls Essigsäure auf die Eigenschaft des Santonins schließen läßt, auch zur Hydrat- und Alkoholatbildung befähigt zu sein«

(diese Berichte 40, 939 ff. [1907]) spricht Hr. Klein indessen zunächst nur von einem Dibromid (nicht Acetatdibromid); erst später heißt es: »Das Produkt habe ich auf Grund übereinstimmender Werte für Brom, einer Kohlenstoff-Wasserstoff-Bestimmung und der Zersetzung im Sonnenlichte Santoninacetatdibromid genannt.« Die neuen Analysen stimmen nunmehr auf ein richtiges Dibromid (ohne angelagerte Essigsäure), wie früher auf ein Acetatdibromid; warum das neue Produkt jetzt keine Essigsäure enthält und warum jetzt 1 % Kohlenstoff mehr gefunden¹⁾ wird, als vor 15 Jahren, erfährt man nicht, was um so auffallender ist, als Hr. Klein seinerzeit für sein Acetatdibromid eine Formel



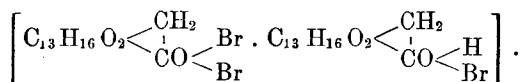
aufgestellt hatte, welcher die Annahme zugrunde liegt, daß die Essigsäure an die Carbonylgruppe des Santonins angelagert sei. Nur der der Sache näher Stehende konnte hieraus ersehen, daß Hr. Klein mit seinen neuen Angaben seinen früheren Irrtum zugibt.

Für die Darstellung des Dibromids wird nunmehr die Einschränkung gemacht, daß der Kleinsche Körper nur dann entsteht, wenn der bei der Bromierung verwendete Eisessig 5—10 % Wasser enthält, während reiner wasserfreier Eisessig das rote Hydroperbromid von Wedekind und Koch liefert. Wir konnten uns durch eine Reihe von Versuchen überzeugen, daß unter diesen von der ursprünglichen Vorschrift abweichenden Bedingungen tatsächlich ein Dibromid entsteht, das sehr unbeständig ist, und sich von dem Hydroperbromid durch sein Aussehen unterscheidet. Über die Konstitution dieses Dibromids, seine etwaigen Beziehungen zu dem Hydroperbromid von Wedekind und Koch und über den Mechanismus der Umwandlung in eine Substanz von der Zusammensetzung eines Monobromsantonins hat Klein sich nicht geäußert. Unsere Versuche mit dem farblosen Dibromid haben nach dieser Richtung das Folgende ergeben.

Das Santonindibromid ist nicht durch Anlagerung von zwei Atomen Brom an eine Kohlenstoffdoppelbindung entstanden; vielmehr liegt auch hier eine Oxoniumverbindung vor, denn das Dibromid läßt

¹⁾ Die Differenz in den Brombestimmungen (s. Zt. 34.2 %, jetzt 39.1 %) erklärt Hr. Klein damit, daß früher bei der Ausführung der Analyse im offenen Gefäß gearbeitet wurde, während jetzt geschlossene Röhren zur Verwendung kamen.

sich — in frischem Zustande¹⁾ — mittels Alkalilauge in Santonin zurückverwandeln; Klein hatte in seiner früheren Arbeit²⁾ über das Santoninacetatdibromid eine Rückbildung von Santonin nur in den alkoholischen Mutterlaugen beobachtet; ein Rückschluß auf das diesbezügliche Verhalten der reinen Verbindung war damals zwar nicht zulässig, wurde aber dennoch gezogen. In der Annahme, daß das farblose Dibromid die eine Komponente des roten Hydroperbromids darstellt, haben wir äquimolekulare Mengen des ersteren, Santonin und Bromwasserstoff in eisessigsaurer bzw. chloroformischer Lösung zusammengebracht; hierbei färben sich die an sich durchaus farblosen Lösungen sofort rot, und zwar mit einer Nuance, welche der Farbe der Lösungen des Hydroperbromids entspricht. Eine Isolierung des letzteren gelang allerdings nicht; anscheinend tritt unter diesen Bedingungen bald Zersetzung ein. Die ganze Erscheinung läßt aber nicht daran zweifeln, daß das Hydroperbromid gebildet wurde, und daß dieses somit ein Oxoniumdoppelsalz aus Santonindibromid und dem an sich nicht beständigen Bromwasserstoffsantonin ist, entsprechend der schon früher vermutungsweise ausgesprochenen Formulierung:



Bemerkenswert ist, daß das Doppelsalz gefärbt ist, während die Komponenten farblos sind. Was nun die Frage betrifft, warum bei der Bromierung des Santonins in wasserfreiem Eisessig das Hydroperbromid, bei Anwesenheit von 5—10 % Wasser dagegen das Dibromid entsteht, so liegt die Annahme nahe, daß in dem wasserhaltigen Solvens die Bildung von Bromwasserstoff, die in reinem Eisessig unvermeidlich ist, entweder zurücktritt oder für die Entstehung von Hydroperbromid nicht verwertet werden kann, da bei Anwesenheit von Wasser das Bromwasserstoffsantonin höchstens vorübergehend gebildet wird. Im übrigen spielen auch die Mengenverhältnisse von Santonin und Brom eine Rolle.

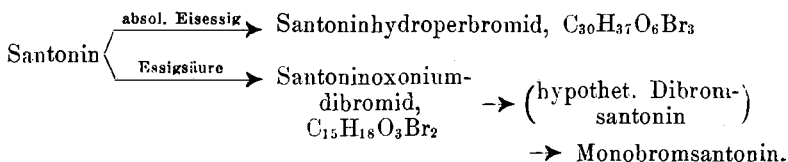
Die Einwirkung von Anilin auf Santonindibromid führt nach Klein zu einem Monobrom-santonin, $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{Br}$. Wir können diese Beobachtung bestätigen; nur die Angabe über den Schmelzpunkt ist irrtümlich: der Körper schmilzt weder bei 149—151° (1892 und 1905), noch bei 165° (1907), sondern bei 212—215° (je nach der Schnelligkeit

¹⁾ Dibromid, das schon einige Tage alt ist, läßt sich entweder gar nicht oder nur teilweise in Santonin zurückverwandeln; wahrscheinlich findet eine Veränderung in dem Sinne statt, daß Brom vom Sauerstoff an Kohlenstoffatome wandert.

²⁾ loc. cit. 679.

des Erhitzens), und zwar unter Schwärzung und Entwicklung von Bromwasserstoff. Dieser wesentlich höhere Zersetzungspunkt wird erst durch wiederholtes Umkrystallisieren erreicht; es wäre übrigens auch sehr merkwürdig gewesen, wenn das Bromsantonin einen fast um 90° niedrigeren Schmelzpunkt gehabt hätte, als das entsprechende Chlorsantonin (Zersetzungspunkt 235°). Das Monobromsantonin ist linksdrehend, und zwar beträgt die spezifische Drehung in alkoholischer Lösung -136.95° , während Monochlorsantonin in demselben Lösungsmittel $[\alpha]_D = -54.75^\circ$ zeigt. Diese Differenz¹⁾ in den Drehwerten ist so auffallend, daß die Vermutung nahe liegt, daß das Bromid eine neue Doppelbindung enthält, auf welche das relativ hohe Drehungsvermögen zurückzuführen ist. In dem Verhalten gegen Brom ist hierfür keine Bestätigung zu finden, wohl aber in demjenigen gegen Permanganat, welches von Bromsantonin schneller entfärbt wird, als von Santonin und Chlorsantonin. Wenn diese Anschauung richtig ist, so wäre vor eintretender Bromwasserstoffabspaltung eine Wanderung beider Bromatome vom Sauerstoff zu Kohlenstoffatomen anzunehmen²⁾, eine Vorstellung, die in der Veränderlichkeit des Santonindibromids beim Aufbewahren (s. o.), sowie in Beobachtungen eine Stütze findet, die Hr. Rödiger am Dichlorsantonin gemacht hat, und über welche demnächst berichtet werden soll. Hier sei nur erwähnt, daß das aus dem Dichlorid durch Chlorwasserstoffabspaltung erhaltliche Monochlorsantonin von dem direkt darstellbaren verschieden ist und ebenfalls ein relativ hohes Drehungsvermögen aufweist. Ein einwandfreier Beweis für das Vorhandensein einer Doppelbindung hat sich indessen in beiden Fällen bisher nicht erbringen lassen.

Für die Bromierung des Santonins kann vorläufig folgendes Schema aufgestellt werden:



In Bezug auf das Bromsantonin ist noch zu bemerken, daß in demselben das Bromatom relativ fest gebunden ist; selbst bei mehr-

¹⁾ Entsprechend der Konzentrationsverminderung des aktiven Bestandteils war für das Bromid ein kleineres Drehungsvermögen zu erwarten als für das Chlorid.

²⁾ Wir haben uns davon überzeugt, daß eine direkte Bromierung durch gleichzeitiges Einwirken von Brom und Anilin auf Santonin in essigsaurer bezw. alkoholischer Lösung nicht zum Ziele führt.

stündigem Kochen mit alkoholischem Kali (in Gegenwart von Diäthylamin) tritt keine sichtliche Veränderung ein (ebenfalls ein Unterschied vom Chlorsantonin).

Endlich sei erwähnt, daß eine direkte Darstellung von Bromsantonin durch Einwirkung von Bromwasser auf Santonin (analog der Darstellung von Chlorsantonin) nicht möglich ist; man gewinnt bei tagelangem Bromieren im Sonnenlicht ein gegen 100° schmelzendes Produkt; dasselbe enthält aber nur 14 % Brom.

Eine Erörterung der Frage, ob das Brom in eins der Ring-systeme oder in die Seitenkette eingetreten ist, müssen wir verschieben, bis die Untersuchung über die Chlorsantonine abgeschlossen ist.

Experimentelles.

(Nach Versuchen von M. Rödiger.)

Santonin-dibromid.

8 g Santonin werden in 25 g 90-prozentiger Essigsäure gelöst und bei Zimmertemperatur mit einer Lösung von 5.5 g Brom in 15 g 90-prozentiger Essigsäure versetzt. Als nach 5-stündigem Stehen keine Krystallabscheidung¹⁾ stattgefunden hatte, wurde das Ganze in 300 ccm Wasser gegossen unter Zugabe von 50 ccm Alkohol, wodurch eine gleichmäßige, gelbliche Trübung entstand; erst nach 15 Stunden hatte sich die Flüssigkeit geklärt. Durch Aussalzen mit Kochsalz kann der größte Teil des Reaktionsproduktes als harzige Masse zur Abscheidung gebracht werden. Dieselbe wird durch vorsichtiges Umlösen aus warmem Alkohol gereinigt und in ein fast farbloses, krystallinisches Pulver verwandelt. Das so erhaltene Dibromid hat keinen ausgesprochenen Schmelzpunkt; der höchste Zersetzungspunkt (unter Rötung), der beobachtet wurde, lag bei 103°. Das Santonindibromid gibt im trocknen Zustande leicht Brom ab, besonders im Exsiccator, während es in Berührung mit wäßrigem Alkohol relativ beständig ist. Die Analyse muß mit einem frischen Präparat vorgenommen werden.

0.2204 g Sbst.: 0.2002 g AgBr.

$C_{15}H_{18}O_3Br_2$. Ber. Br 39.4. Gef. Br 38.7.

Ein Präparat, das schon einige Zeit gelegen und sich rötlich gefärbt hatte, gab folgende Zahlen:

0.1631 g Sbst.: 0.1418 g AgBr.

Gef. Br 37.

¹⁾ Impft man eine Probe dieser Lösung mit Krystallen des Hydroperbromids, so erfolgt sofort eine Krystallisation dieses Körpers; dieser wird aber bei der Behandlung mit Eisessig, der mehr als 10 % Wasser enthält, sofort zersetzt bzw. gelöst.

Die alkoholischen Mutterlaugen scheiden beim Stehen von neuem farblose Krystalle aus.

Löst man frisches Dibromid in Alkohol, erhitzt einige Zeit mit Natronlauge und säuert in der Kälte vorsichtig mit Schwefelsäure an, so erhält man nach wiederholtem Umkrystallisieren — neben sehr geringen Mengen eines bromhaltigen Körpers — die charakteristischen farblosen Blättchen des Santonins vom Schmp. 172°. Die Mutterlaugen können in gleicher Weise in Santonin zurückverwandelt werden.

Eine Lösung des Dibromids in Eisessig färbt sich auf Zugabe einer äquivalenten Menge Santonin, die ebenfalls in Eisessig gelöst und mit der berechneten Menge Bromwasserstoff versetzt ist, sofort rot. Die Färbung wird beim Stehen intensiver; schließlich tritt — namentlich bei Verwendung von gasförmigem Bromwasserstoff — Zersetzung unter Braunfärbung ein, ein Vorgang, der in jeder Beziehung an die Selbstzersetzung des roten Santoninhydroperbromids erinnert.

Monobrom-santonin.

Zur Darstellung dieses Körpers kann man entweder in der schon von Klein angegebenen Weise von fertigem Santonindibromid ausgehen, oder man arbeitet, vom Santonin ausgehend, in einer Operation folgendermaßen:

8 g Santonin werden in der beim Dibromid geschilderten Weise bromiert, worauf der nach dem Aussalzen gewonnene harzige Niederschlag ohne weiteres in ca. 100 ccm Alkohol gelöst, mit 10 g Anilin versetzt und etwa 5 Minuten gekocht wird. Der Alkohol wird dann auf dem Dampfbad verjagt und das Anilin mit verdünnter Mineralsäure entfernt. Das hinterbleibende Produkt bildet nach einmaliger Krystallisation aus heißem Alkohol noch schwach gelblich gefärbte Krystalle, die sich gegen 190° zersetzen: durch wiederholte Krystallisation gelangt man schließlich zu dem konstanten Zersetzungspunkt¹⁾ 212—215° (je nach der Schnelligkeit des Erhitzens). Die Zersetzung erfolgt wie bei den meisten Halogenabkömmlingen des Santonins unter Bräunung bezw. Schwärzung und unter lebhafter Gasentwicklung. Die farblosen Blättchen des Bromsantonins wurden zur Analyse im Exsiccator bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

0.1439 g Sbst.: 0.2933 g CO₂, 0.0716 g H₂O. — 0.1970 g Sbst. 0.1126 g AgBr.

C₁₅H₁₇BrO₃. Ber. C 55.40, H 5.23, Br 24.59.
Gef. » 55.59, » 5.50, » 24.32.

¹⁾ Klein gab zuerst den Zersetzungspunkt 149—151°, später 165° an. Ein mir von Hrn. Klein zur Verfügung gestelltes Originalpräparat zeigte den Zersetzungspunkt 178—179°, war also noch immer nicht ganz rein.

Polarisation: 0.1004 g Subst., in 50 ccm Alkohol (96^o/₁₀) bei 20^o gelöst ($c = 0.2008$), zeigten im 2-dm-Rohr $\alpha = -0.55^{\circ}$. Demnach ist $[\alpha]_D = -136.95^{\circ}$.

Kocht man Bromsantonin in alkoholischer Lösung mit alkoholischem Kali, so tritt — auch bei Gegenwart von Diäthylamin — keine Bromkalium-Abscheidung ein. Die regenerierte und umkrystallisierte Masse gibt eine starke Halogenreaktion und zeigt den Zersetzungspunkt 212—213^o.

Einwirkung von Bromwasser auf Santonin.

6 g Santonin werden mit Wasser angeschlämmt und in eine Lösung von 4 g Brom in 400 ccm Wasser eingegossen. Man läßt das Ganze etwa 3 Tage unter öfterem Umschütteln in vollem Tageslicht stehen. Nach dem Abfiltrieren, Trocknen und Umkrystallisieren aus Alkohol erhält man ein Produkt, das sich bei 100^o zersetzt und bromhaltig ist.

0.2664 g Subst.: 0.0901 g AgBr.

Gef. Br 14.39.

Es liegt anscheinend ein Gemisch von Santonin und Santonindibromid vor.

Hr. Klein hat es für gut befunden, seine Mitteilung über die Bromierung des Santonins mit persönlichen Angriffen auf mich zu beschließen, obwohl dieselben in keinem ersichtlichen Zusammenhang mit dem behandelten Thema stehen. Ich habe zwar keine Neigung, ihm auf das Gebiet des Persönlichen zu folgen; aber der Versuch, die von mir und anderen Chemikern auf dem Gebiet der Santoninchemie vertretene wissenschaftliche Auffassung durch Unterstellung einer unsachlichen Betrachtungsweise in Mißkredit zu bringen, muß um so entschiedener zurückgewiesen werden, als es sich hier um ein Arbeitsgebiet handelt, das den meisten Fachgenossen ziemlich fern liegen dürfte. Hr. Klein spricht wiederholt von der »besonderen Vorliebe«, die ich für die »einseitige« italienische Auffassung über die Konstitution des Santonins habe. Ich bedaure, Hrn. Klein darüber belehren zu müssen, daß wissenschaftliche Ergebnisse nicht nach persönlichem Geschmack, sondern nach dem Gewicht der vorgebrachten experimentellen Beweisgründe eingeschätzt zu werden pflegen. In dieser Beziehung haben die italienischen Forscher, allen voran der Altmeister Cannizzaro, alles geleistet, was man einem so komplizierten und so schwierig zu behandelnden Gebilde, wie es das Santonin ist, abgewinnen kann, ohne daß damit gesagt sein soll, daß der Cannizzaroschen Santonin-formel im Lauf der Zeit die eine oder andere Modifikation erspart bliebe. Hr. Klein möchte diese »räumlich

großen Formelbilder« durch andere, d. h. natürlich durch seine eigenen, ersetzt wissen. In dieser Beziehung wird es — soweit ich die Sachlage übersehe — bei dem frommen Wunsche bleiben. Die öffentliche Auseinandersetzung der Gründe, die hierfür maßgebend sind, hätte ich gern vermieden; da aber Hr. Klein darüber Beschwerde führt, daß ich in meiner Monographie über die Santonin-*gruppe*¹⁾ seine Arbeiten auf diesem Gebiet nicht berücksichtigt²⁾ habe, so konstatiere ich hiermit, daß die Kleinschen Ansichten über die Konstitution des Santonins von den italienischen Forschern längst widerlegt und überholt sind, daß ich also keine Veranlassung hatte, in einer kurzen Übersicht über dieses an sich schon komplizierte Gebiet den Stoff mit veralteten und irrigen³⁾ Auffassungen zu belasten. Mit dieser Ansicht stehe ich nicht allein; in dem ausführlichen Lehrbuch der organischen Chemie von Victor Meyer und Paul Jacobson (II. Band, Kapitel Santonin*gruppe*) sind die Kleinschen Arbeiten nicht einmal in der Literaturübersicht zitiert, und selbst in der detaillierten Monographie von L. Francesconi⁴⁾ findet man im theoretischen Teil nur eine kurze Fußnote, in der Kleinsche Ansichten erwähnt — und widerlegt werden.

Tübingen, im Dezember 1907.

1) Sammlung Chem. und Chem.-techn. Vorträge, Bd. VIII [1903].

2) Hr. Klein ist völlig im Irrtum, wenn er meint, daß ich seine Arbeiten überhaupt nicht gekannt habe; ich habe ihn um Separata aus dem Archiv f. Pharmaz. lediglich gebeten, um auch die Einzelheiten seiner Untersuchungen stets zur Hand zu haben.

3) Aus der letzten Kleinschen Mitteilung geht hervor, daß Hr. Klein trotz aller entgegenstehenden Beweise die Ketogruppe des Santonins noch immer in den Lactonring verlegt.

4) Luigi Francesconi, *Santonina e suoi Derivati*, Roma, Tipografia della R. Accademia dei Lincei 1904 (184 S.); im experimentellen Teil, der sämtliche Santoninabkömmlinge registriert, sind natürlich auch die von Klein neu dargestellten Körper erwähnt.