

# Ueber Oxysantonine und ihre Entstehung im Thierkörper nach Darreichung von Santonin.

Von

**M. Jaffé.**

(Aus dem Laboratorium für medic. Chemie etc. in Königsberg i. P.)  
(Der Redaction zugegangen am 25. December 1896.)

Vor mehreren Jahren habe ich ausführliche Mittheilungen<sup>1)</sup> über eine bisher unbekannte Verbindung veröffentlicht, welche nach Darreichung von Santonin im Organismus des Hundes und der Kaninchen entsteht.

Die Zusammensetzung derselben war die eines hydroxylierten Santonins, doch stimmten die analytischen Werthe weder scharf auf ein Monoxysantonin noch auf ein Dioxysantonin, liessen sich aber sehr wohl vereinigen mit der Formel  $C_{30}H_{36}O_9$ , welche als Ausdruck eines Gemenges oder einer molecularen Verbindung gleicher Molecule von Mono- und Dioxysantonin gedeutet werden konnte.

Diese Deutung hatte indessen wenig Befriedigendes, um so weniger als eine nach der Raoult'schen Methode ausgeführte Moleculargewichtsbestimmung Zahlen ergab, welche nur der Hälfte der für jene Formel berechneten entsprachen.

Verlangt	Gefunden:
für $C_{30}H_{36}O_9$ :	<hr/>
M = 540	268    272

Ich habe deshalb die Untersuchung der damals von mir Santogenin genannten Substanz wieder aufgenommen und nach abermaliger 10—15 Mal wiederholter Krystallisation

<sup>1)</sup> Zeitschrift für klinische Medicin. Supplement zum XVII. Bande.

aus heissem Alkohol schliesslich eine Verbindung erhalten, deren Analyse zu der Formel  $C_{18}H_{18}O_4$  (Monooxysantonin) führte.

Ich möchte die Verbindung aus später zu erwähnenden Gründen als  $\alpha$ -Oxysantonin bezeichnen.

Da der Inhalt meiner in einem klinischen Journal publicirten Abhandlung bei den Fachgenossen vielleicht wenig bekannt geworden ist, so erlaube ich mir die wesentlichsten Ergebnisse derselben hier kurz zu wiederholen.

### I. $\alpha$ -Oxysantonin.

Zur Gewinnung des neuen Körpers wurde folgendermaassen verfahren:

Grosse Hunde erhielten bei Fleischfütterung längere Zeit täglich 1—2 gr. Santonin in Gelatine kapseln. Diese Quantitäten wurden mit wenigen Ausnahmen wochenlang ohne jede Störung des Befindens vertragen.

Die Darstellung des Oxysantonins aus dem Harn geschah in folgender Weise:

Die gesammelten Urine wurden auf dem Wasserbade eingedampft und mit Alkohol extrahirt, aus den vereinigten Auszügen der Alkohol durch Destillation entfernt, der Rückstand mit Wasser und verdünnter Schwefelsäure aufgenommen und mit oft erneuten Portionen Aether geschüttelt. Aus den Aetherauszügen schied sich, nachdem das Lösungsmittel bis auf ein kleines Volum abdestillirt war, ein Theil der Substanz in farblosen krystallinischen Massen aus, der Rest wurde in folgender Weise gewonnen: die sehr dunkel gefärbten und stark sauer reagirenden Mutterlaugen der Krystalle wurden mit concentrirter Lösung von kohlsaurem Natron geschüttelt, hierdurch von einem grossen Theil des Farbstoffes und anderen Beimengungen befreit. Die so gereinigte Aetherlösung schied bei weiterem Verdunsten neue Mengen wenig gefärbter Krystalle aus. Die letzteren wurden mit den zuerst gewonnenen Portionen vereinigt, zunächst mit kaltem Alkohol gewaschen und dann wiederholt aus kochendem Alkohol, Anfangs unter Zusatz von Thierkohle, umkrystallisirt. Da der Substanz



hartnäckig geringe Mengen von unverändertem Santonin anhaften, so muss das Umkrystallisiren so oft erneuert werden, bis die Krystalle, mit einigen Tropfen alkoholischer Kalilauge übergossen, keine Spur einer Rothfärbung mehr zeigen.

Die Ausbeute an dem neuen Körper betrug 5—6% des verfütterten Santonins, in einem Versuche wurden nahe an 10% erreicht: in manchen Fällen wurde nur 1—2% oder noch weniger erhalten. Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, dass das dargereichte Santonin keineswegs vollständig zur Resorption gelangt: in den Excrementen konnte ich durch Extraction mit Chloroform wiederholt namhafte Quantitäten unveränderter Substanz nachweisen.

### Analysen:

1. 0,2147 gr. bei 110° getrocknet gaben 0,5372 gr. CO<sub>2</sub> und 0,1334 gr. H<sub>2</sub>O entspr. 68,2% C und 6,9% H.
2. 0,1427 gr. bei 110° getrocknet gaben 0,3567 gr. CO<sub>2</sub> und 0,0885 gr. H<sub>2</sub>O entspr. 68,17% C und 6,89% H.
3. 0,2180 gr. bei 110° getrocknet gaben 0,5475 gr. CO<sub>2</sub> und 0,1332 gr. H<sub>2</sub>O entspr. 68,03% C und 6,78% H.
4. 0,2164 gr. bei 110° getrocknet gaben 0,5427 gr. CO<sub>2</sub> und 0,1335 gr. H<sub>2</sub>O entspr. 68,39% C und 6,85% H.

Die Formel C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>

verlangt:

C = 68,7%

H = 6,87%

Gefunden:

	1.	2.	3.	4.
C	68,2	68,17	68,03	68,39
H	6,9	6,9	6,78	6,85

Moleculargewichtsbestimmung (nach Raoult).

I. Angewandte Substanz 0,2703

Gelöst in Phenol . . . 13,5942

1,988 Substanz in Lösung.

Schmelzpunkt des Phenols . . . . . 4,640

Schmelzpunkt von Phenol und Substanz 5,200

Depression 0,5600 C.

$$M = 76 \cdot \frac{1,988}{0,56} = 268.$$

II. Angewandte Substanz 0,3175

Gelöst in Phenol . . . 13,9040

2,283% in Lösung.

Schmelzpunkt des Phenols . . . . . 3,940

Schmelzpunkt von Phenol und Substanz 4,575

Depression 0,635° C.

$$M = 76 \cdot \frac{2,283}{0,635} = 272.$$

Die Formel  $C_{15}H_{15}O_4$   
verlangt:

$$M = 262$$

Gefunden:

$$\begin{array}{cc} \text{---} & \text{---} \\ 268 & 272 \end{array}$$

Die reine Verbindung zeigt folgende Eigenschaften:

Sie ist in Alkohol, selbst kochendem, äusserst schwer löslich (Löslichkeitsbestimmungen folgen unten), desgleichen ist sie sehr schwer löslich in Chloroform und fast unlöslich in Aether; durch anhaltendes Kochen mit Wasser werden kleine Antheile gelöst, die sich beim Erkalten fast völlig wieder ausscheiden. Die Lösungen reagiren neutral. In heissem Eisessig ist die Verbindung leicht, in kaltem schwer löslich.

Die Löslichkeit des  $\alpha$ -Oxysantonins in Alkohol und Chloroform ergibt sich aus folgenden Zahlen:

1. 18,5192 gr. absol. Alkohol lösten bei 20° C. 0,0405 gr. Substanz = 0,218 ‰.
2. 19,7568 gr. Alkohol von 0,7903 gr. spec. Gewicht (= 25 cbcm.) lösen 0,0458 gr. = 0,234 ‰ (= 0,1832 gr. Vol. — ‰).
3. 15,8891 gr. Alkohol (0,7944 gr. spec. Gew.) = 20 cbcm. lösen 0,0400 gr. = 0,252 ‰ (= 0,2 Vol. — ‰).
4. 14 cbcm. Chloroform = 20,8 gr. lösen 0,0383 gr. = 0,242 gr. Vol. — ‰ = 0,184 Gew. — ‰.

Es lösen also im Mittel:

100 Th. absol. Alkohol . . .	0,235 Th.
100 » Chloroform . . .	0,184 »

Unsere Substanz ist somit ausserordentlich viel schwerer löslich in Alkohol und namentlich in Chloroform, als das Santonin.

(100 Theile Alkohol von 0,848 spec. Gew. lösen bei 17,5° 2,32 Theile Santonin. 100 Theile Chloroform dagegen 23 Theile Santonin.)

Durch verdünnte Alkalien und alkalische Erden wird das  $\alpha$ -Oxysantonin beim Erhitzen langsam gelöst. Die alka-



lischen Lösungen bleiben auf Zusatz von Säuren zunächst klar, scheiden aber allmählig das Anhydrid in farblosen Nadeln wieder aus. Die Abscheidung wird durch Erwärmen beschleunigt. Die Verbindung wird dabei, wie wir sehen werden, unter Aufnahme von  $H_2O$  in eine Säure ( $\alpha$ -Oxysantoninsäure) umgewandelt, zu welcher sie in ähnlichem Verhältniss steht, wie das Santonin zur Santoninsäure.

Was die Krystallform des  $\alpha$ -Oxysantonin betrifft, so erhält man dasselbe aus Alkohol und Chloroform in farblosen, durchsichtigen, unregelmässig begrenzten Tafeln, aus Eisessig in glänzenden Blättchen, aus alkalischer Lösung auf Zusatz von Säuren in feinen Nadeln.

Herr Dr. Hecht hatte die Güte, im hiesigen mineralogischen Institut eine krystallographische Bestimmung der aus Alkohol umkrystallisirten völlig reinen Substanz vorzunehmen und mir darüber die folgende Mittheilung zu machen:

« Krystallsystem: Rhombisch.

$$a : b : c = 0,9062 : 1 : 0,5180.$$

Die wasserhellen Krystalle waren z. Th. nadelförmig nach der Verticalaxe  $c$ , z. Th. tafelförmig nach (100); in beiden Fällen Combinationen von:

$$a = (100), b = (010), m = (110), p = (011).$$

Gemessen:

$$110 : 110 = 84^\circ 22'.$$

$$011 : 011 = 54 \quad 46.$$

Ebene der optischen Axe (010); auf  $a = (100)$ . Axenaustritt in Oel. Für den Winkel der optischen Axen in Cassiaöl ( $n_D = 1,5999$ ) ergab sich:

$$\text{für Na-Licht} \quad . \quad . \quad . \quad 2E = 86^\circ 27'.$$

$$\text{für rothes Licht} \quad . \quad . \quad 2E = 86 \quad 31.$$

Die Axe  $a$  ist Axe der kleinsten optischen Elasticität. »

Im Capillarröhrchen erhitzt, bleibt die reine Substanz bis nahe an  $280^\circ C$ . völlig unverändert, beginnt dann sich zu bräunen und schmilzt ziemlich scharf bei  $286^\circ$  unter Gasentwicklung zu einer tief braunen Flüssigkeit.

Die Lösungen des  $\alpha$ -Oxysantonin besitzen starke linksseitige Circumpolarisation. Eine genaue Bestimmung der letzteren habe ich bisher wegen der ungewöhnlichen Schwerlöslichkeit der Substanz in neutralen Flüssigkeiten nicht ausführen können. Als höchstens annähernder Werth berechnete sich im Mittel von mehreren Bestimmungen für alkoholische Lösungen von 0,234—0,252% Gehalt an Substanz  $(a)_D = -115$ .

(Die spec. Drehung des Santonins beträgt nach Hesse<sup>1)</sup> für Alkohol von 97 Vol. %  $(a)_D = -174$ ).

Für die durch Alkalien unter Erwärmen gelöste und hierdurch in Oxysantoninsäure verwandelte Substanz fand ich folgende Werthe :

1.	Stark alkal. Lösung in verd. Natronlauge	1,14 % Subst.	$(a)_D = -139,7$ .
2.	» » » » » »	1,626 » » »	= - 140,4.
3.	» » » » » »	0,928 » » »	= - 128,5.
4.	» » » » Ammoniak	0,855 » » »	= - 133,5.
5.	Alkal. Lösung durch $HNO_3$ genau neutral.	1,083 » » »	= - 152.
6.	» » » » » »	1,22 » » »	= - 152,3.

(Die Linksdrehung der Santoninsäure beträgt nach Hesse für alkohol. Lösung  $(a)_D = -25,8$ ; die des santoninsauren Natrons in wässriger Lösung  $(a)_D = -18,7 + 0,33 C.$ )

Aus obigen Bestimmungen, welche, wie gesagt, auf absolute Genauigkeit keinen Anspruch machen, geht jedenfalls soviel hervor, dass die Linksdrehung unserer Substanz geringer ist, als die des Santonins, dass dagegen die aus ihr durch  $H_2O$ -Aufnahme entstandene Säure eine mindestens 6—7 Mal stärkere Linksdrehung besitzt, als die Santoninsäure und ihr Natronsalz. Durch freie Alkalien wird die Rotation nicht unbedeutend vermindert.

### Weitere Reactionen des $\alpha$ -Oxysantonins.

Auf Zusatz von alkohol. Kalilauge, wodurch Santonin bekanntlich roth gefärbt wird, bleibt das  $\alpha$ -Oxysantonin farblos oder nimmt höchstens eine schwachgelbliche Farbe an.

<sup>1)</sup> Liebig's Annalen, Bd. 176.



Ein von dem Santonin verschiedenes Verhalten zeigt unsere Substanz auch bei der von Lindo<sup>1)</sup> angegebenen, von Dragendorf<sup>2)</sup> modificirten Reaction: Wenn man Santonin in einem Schälchen mit wenigen Tropfen einer Schwefelsäure die mit  $\frac{1}{2}$   $H_2O$  verdünnt ist, bis zum Gelbwerden erhitzt und nach dem Erkalten einige Tropfen Eisenchloridlösung (2 Theile einer 3,28 proc. Eisenchloridlösung : 100 Theile Wasser) zusetzt, so entsteht eine röthliche Färbung, die beim Erwärmen in intensives Blau bis Rothviolett übergeht. Das  $\alpha$ -Oxysantonin färbt sich mit Schwefelsäure ebenfalls gelb, dagegen erzeugt verdünntes Eisenchlorid in der Kälte zwar eine blassviolette Färbung, die aber beim Erwärmen nicht zunimmt, vielmehr heller wird und dann in einen schmutzig bräunlichgelben Ton übergeht.

Es musste nunmehr die aus dem Oxysantonin entstehende  $\alpha$ -Oxysantoninsäure und ihre Salze genauer untersucht werden. Die Darstellung derselben versuchte ich in folgender Weise:  $\alpha$ -Oxysantonin wurde durch Kochen mit Wasser unter Zusatz verdünnter Natronlauge gelöst, die Lösung nach dem Erkalten mit verdünnter  $H_2SO_4$  angesäuert und dann sofort mit mehrfach erneuerten Portionen Aether ausgeschüttelt. Nach schnellem Verdunsten des Aethers bleibt ein krystallinischer Rückstand, der sich in kaltem Wasser grösstentheils auflöst (das ungelöste ist  $\alpha$ -Oxysantonin, welches in geringer Menge schon bei der Destillation der Aetherlösung sich abspaltet). Die wässrige Lösung reagirt intensiv sauer und scheidet nach längerem Stehen in der Kälte, schneller beim Erwärmen unter Zusatz von verdünnten Säuren, Krystalle des Anhydrids ab. Wegen der geringen Beständigkeit der freien Oxysantoninsäure habe ich von der Analyse und dem eingehenderen Studium ihrer Eigenschaften bisher Abstand nehmen müssen.

Die Salze der  $\alpha$ -Oxysantoninsäure sind grösstentheils sehr leicht löslich. Eine genau neutralisirte Lösung des

<sup>1)</sup> Lindo, Pharmaceut. Journal, Vol. 8, S. 464.

<sup>2)</sup> Dragendorf, bei Neumann, Der forensisch-chem. Nachweis des Santonins, Dissert., Dorpat 1883.

Natriumsalzes bleibt auf Zusatz von  $\text{BaCl}_2$ ,  $\text{CaCl}_2$ , Zink- oder Cadmiumsulfat klar und gibt auch mit  $\text{AgNO}_3$ , mit  $\text{HgCl}_2$  und  $\text{CuSO}_4$  keine Fällung; dagegen erzeugt Eisenchlorid ein amorphes, gelbes Präcipitat, und neutrales essigsäures Blei einen weissen Niederschlag, der in heissem Wasser, sowie im Ueberschuss des Fällungsmittels löslich ist. Ein krystallisirbares Salz der  $\alpha$ -Oxysantoninsäure habe ich nicht darstellen können. Wohl erhielt ich schön krystallisirende Cadmiumverbindungen, welche auf Zusatz von Cadmiumsulfat oder -acetat zur Lösung des Na-Salzes beim Eindampfen auf dem Wasserbade sich in Nadelbüscheln ausschieden, doch lehrte die Analyse derselben, dass es sich um Doppelsalze mit sehr verschiedenem Cadmiumgehalt handelte, welche nur bei Gegenwart von überschüssigem Cadmiumsulfat beständig waren, beim Auswaschen mit Wasser aber grösstentheils in Lösung gingen und zersetzt wurden.

Wegen des Mangels an krystallisirenden Verbindungen der Oxysantoninsäure musste ich mich auf die Analyse eines amorphen Baryumsalzes beschränken, welches folgendermaassen dargestellt werden kann:

$\alpha$ -Oxysantoninsaures Baryum  $(\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_5)_2\text{Ba}$ .

$\alpha$ -Oxysantonin wird mit Wasser unter Zusatz von Barytwasser bis zur Lösung erhitzt, nach dem Erkalten der überschüssige Baryt durch  $\text{CO}_2$  entfernt, die Lösung auf dem Wasserbade eingedampft und getrocknet, der Rückstand in absol. Alkohol gelöst und mit wasserfreiem Aether gefällt. Das Ba-Salz scheidet sich in amorphen weissen Flocken aus, welche abfiltrirt zunächst mit einem Gemisch von Alkohol und Aether, schliesslich mit reinem Aether gewaschen und im Exsiccator über Paraffin schnell getrocknet werden. Wenn der zur Fällung und zum Auswaschen benutzte Aether völlig wasserfrei war, so erhält man das Salz als weisses Pulver, andernfalls zerfliesst es im Exsiccator oder trocknet zu hornartigen, schwer vom Filter zu lösenden Massen ein.

Bei der Darstellung des Ba-Salzes muss ein grösserer Ueberschuss von Baryt vermieden werden, da letzterer bei



längerem Kochen das  $\alpha$ -Oxysantonin unter Auftreten einer röthlichen Färbung theilweise zersetzt. Selbst bei ganz vorsichtigem Zusatz von Barytwasser in gerade ausreichender Menge resultirten nicht selten Präparate, welche beim Trocknen auf dem Wasserbade vorübergehend eine rosenrothe Färbung annehmen, eine Eigenschaft, welche das ganz reine Salz, wie es scheint, nicht besitzt.

Das Baryumsalz ist in Wasser und Alkohol leicht löslich, in Aether unlöslich.

Analysen des bei 105–110° getrockneten Salzes:

1.	0,3273 gr.	gaben	0,0919 gr.	BaCO <sub>3</sub>	entspr.	19,52 %	Ba.
2.	0,3533 »	»	0,0988 »	»	»	19,44 »	»
3.	0,3890 »	»	0,1282 »	BaSO <sub>4</sub>	»	19,37 »	»
4.	0,4322 »	»	0,1376 »	»	»	18,67 »	»
5.	0,2475 »	»	0,0705 »	BaCO <sub>3</sub>	»	19,5 »	»

Die Formel (C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>O<sub>5</sub>)<sub>2</sub>Ba  
verlangt:

Ba = 19,71

Gefunden:

	1.	2.	3.	4.	5.
	19,52	19,44	19,37	18,67	19,5

### Zersetzungen des $\alpha$ -Oxysantonins.

Durch Kochen mit verdünnten Alkalien wird die Substanz nicht zersetzt, dagegen wird sie bei längerem Kochen selbst mit verdünntem Barytwasser angegriffen: die Flüssigkeit nimmt eine röthliche Farbe an, welche auf Zusatz von Wasser wieder verschwindet, bei dem Eintrocknen der Lösung auf dem Wasserbade aber wiederkehrt (s. o.) Wird das  $\alpha$ -Oxysantonin mit concentrirtem Barytwasser eingekocht, so erleidet es eine tiefgreifende Umwandlung und scheidet nach dem Ansäuern der Lösung auch bei längerem Stehen keine Spur von Krystallen des Anhydrids ab, sondern eine ölige Substanz, welche nicht näher untersucht wurde.

### Oxydation des $\alpha$ -Oxysantonins.

Durch Kali hypermanganicum in alkalischer Lösung, desgleichen durch Erhitzen mit Chromsäure und Eisessig wird die Verbindung äusserst schwer angegriffen. Leichter erfolgt die Oxydation durch verdünnte Salpetersäure. Leider

stand mir für diesen Versuch nur eine sehr geringe Menge von Material, kaum 0,4 gr., zu Gebote, so dass eine erschöpfende Untersuchung der Oxydationsproducte nicht möglich war. Doch gelang es mir, nach mehrstündiger Einwirkung der Salpetersäure bei Wasserbadtemperatur die Entstehung von Oxalsäure, sowie einer Spur von Cyanwasserstoffsäure zu constatiren. Erstere wurde aus dem Retorteninhalte in bekannter Weise als Kalksalz dargestellt und durch ihre Krystallform, ihre Unlöslichkeit in Essigsäure und Leichtlöslichkeit in HCl mit Sicherheit identificirt, während die in die Vorlage übergegangene CyH durch Bildung von Berlinerblau nachgewiesen wurde. Die Untersuchung auf Bernsteinsäure ergab ein negatives Resultat.

Das  $\alpha$ -Oxysantonin scheint sich also gegen oxydirende Substanzen ganz ähnlich zu verhalten, wie das Santonin selbst<sup>1)</sup>.

#### Reduction des $\alpha$ -Oxysantonin.

– Natriumamalgam wirkt auf Oxysantonin in alkalischer Lösung schon bei Zimmertemperatur mit grosser Leichtigkeit ein: nach 12–24 Stunden ist die Reaction beendet. Die filtrirte alkalische Lösung gibt nunmehr auf Zusatz von Salzsäure einen amorphen, flockigen Niederschlag, der beim Erwärmen sich harzartig zusammenzieht, ohne sich zu lösen. Durch Schütteln mit Aether wird der Niederschlag der Flüssigkeit entzogen und bleibt nach Abdestilliren des Aethers als glashelle, zähflüssige Masse zurück, die auch nach tagelangem Stehen unterm Exsiccator nicht erstarrt. Uebergiesst man aber den Rückstand mit Benzol, so wird er allmählig fest und verwandelt sich nach einigen Stunden in ein amorphes, weisses Pulver, welches abfiltrirt, mit kaltem Benzol gewaschen und unter dem Exsiccator über Paraffin getrocknet sich unverändert aufbewahren lässt. Schneller erhält man das Product in reinem Zustande, wenn man den durch Ansäuern aus der alkalischen Lösung erhaltenen Niederschlag abfiltrirt,

<sup>1)</sup> Vgl. H. Wagner: Ber. d. chem. Gesellsch., Bd. 20, S. 1662.



mit Wasser wäscht und unter dem Exsiccator trocknet. Das so gewonnene schneeweisse, luftbeständige Pulver wird, da ihm gewöhnlich eine geringe Menge von unangegriffenem Oxy-  
santonin beigemischt ist, in trockenem Aether gelöst, nach dem Filtriren verdunstet und der Rückstand mit Benzol gewaschen. Letzteres löst nicht unerhebliche Antheile der Substanz, welche durch Fällung mit Petroleumäther wieder ausgeschieden werden.

Das Reductionsproduct des  $\alpha$ -Oxy-*santonins* ist in Wasser unlöslich und erweicht beim Erwärmen mit demselben. In Alkohol, Aether, Chloroform löst es sich sehr leicht, in Benzol ist es schwer, in Petroläther fast unlöslich. Die Lösungen reagiren stark sauer und zeigen linksseitige Circumpolarisation. Durch Alkalien wird die Substanz leicht gelöst und durch Säuren sofort und unverändert niedergeschlagen. Es ist mir auf keine Weise gelungen, die Substanz zur Krystallisation zu bringen, vielmehr wurde sie stets als amorphes Pulver erhalten.

Dasselbe zeigt ein sehr eigenthümliches Verhalten beim Zerreiben in einer Porzellan- oder Glasschale. Es springt stark umher und haftet dabei so fest an der Wandung der Schale und dem Pistill, sowie an allen Gegenständen, mit denen es in Berührung kommt, dass es sehr schwer ist, die Substanz aus einem Gefäss in ein anderes überzuführen.

Im Capillarröhrchen erhitzt, bleibt die Substanz bis  $120^{\circ}$  C. unverändert, sintert zwischen  $120$  und  $150^{\circ}$  zusammen und verwandelt sich zwischen  $150$  bis  $170^{\circ}$  allmählig unter Braunfärbung in eine glasige, undurchsichtige Masse, die beim weiteren Erhitzen schaumig wird.

Erhitzt man das Pulver in einem grösseren Gefäss, z. B. in einem Platinschiffchen, so bläht es sich schon bei  $100$  bis  $105^{\circ}$  unter schwacher Gelbfärbung, ohne zu erweichen, stark auf und verwandelt sich in eine poröse, beim Erkalten stark knisternde Masse. Durch dieses Verhalten wird das Trocknen der Substanz zum Zweck der Analyse sehr erschwert.

Mit alkoholischer Kalilauge übergossen bleibt das Reductionsproduct farblos. Concentrirte  $H_2SO_4$  löst dasselbe

mit intensiv kirschrother Farbe, die allmählig in Braun übergeht. Auch die Lösung in Alkohol oder in verdünnten Alkalien nimmt auf Zusatz von conc.  $H_2SO_4$  eine schön kirschrothe Farbe an (ähnlich der Pettenkofer'schen Gallensäureprobe); besonders schön ist die Farbe beim Hinzufügen einer geringen Spur Rohzucker oder Furfurol; mitunter färbt sich die rothe, schwefelsaure Lösung beim Stehen allmählig blau, besonders wenn dieselbe mit Eisessig verdünnt war.

Durch dieses Verhalten gegen Schwefelsäure ist eine sehr charakteristische Reaction der Substanz gegeben.

Die Ausbeute an dem Reductionsproduct beträgt nur ca. 50% des angewandten Oxysantonins. Aus den von dem Niederschlage abfiltrirten Lösungen lassen sich durch Schütteln mit Aether harzig-ölige, nicht näher charakterisierbare Substanzen extrahiren.

Die zahlreichen Elementaranalysen haben leider ein hinreichend scharfes Resultat nicht ergeben, offenbar wegen der unmerquicklichen Eigenschaften der Substanz, der Schwierigkeit des Trocknens, welches bei  $100-105^\circ$ , wie es scheint, nicht ohne geringe Zersetzung möglich ist, wegen der amorphen Beschaffenheit der Verbindung und des absoluten Mangels an Kriterien für ihre chemische Reinheit.

Zu den Analysen diente Material von verschiedenen Darstellungen.

Analysen der erst im Exsiccator, dann bei höherer Temperatur, schliesslich bei  $100-105^\circ$  bis zu constantem Gewicht getrockneten Substanz:

1. 0,1979 gr. gaben 0,4885 gr.  $CO_2$  und 0,1408 gr.  $H_2O$ , entspr. 67,3% C und 7,9% H.
2. 0,1642 gr., etwas gelb, gaben 0,4083 gr.  $CO_2$  und 0,1137 gr.  $H_2O$ , entspr. 67,81% C und 7,69% H.
3. 0,1949 gr. gaben 0,4817 gr.  $CO_2$  und 0,1328 gr.  $H_2O$ , entspr. 67,4% C und 7,57% H.
4. 0,211 gr. ( $105^\circ$ ) gaben 0,5198 gr.  $CO_2$  und 0,1439 gr.  $H_2O$ , entspr. 67,1% C und 7,57%  $H_2O$ .
5. 0,1436 gr. ( $100^\circ$ ) gaben 0,3611 gr.  $CO_2$  und 0,1045 gr.  $H_2O$ , entspr. 68,5% C und 8,08% H.
6. 0,1744 gr. ( $100^\circ$ ) gaben 0,4305 gr.  $CO_2$  und 0,1277 gr.  $H_2O$ , entspr. 67,3% C und 7,73% H.



Analysen der bei Zimmertemperatur im Vacuum bis zu constantem Gewicht getrockneten Substanz:

7. 0.1634 gr. gaben 0.4016 gr.  $\text{CO}_2$  und 0.1180 gr.  $\text{H}_2\text{O}$ , entspr. 67,03% C und 8,02% H.  
 8. 0.2268 gr. gaben 0.5731 gr.  $\text{CO}_2$  und 0.1671 gr.  $\text{H}_2\text{O}$ , entspr. 68,9% C und 8,1% H.

Die erhaltenen Zahlen stehen am besten in Uebereinstimmung mit der Formel:  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4$ , also mit einer der Santoninsäure isomeren Verbindung, welche aber, trotz ihres Säurecharakters, wohl richtiger als Dihydrooxysantonin aufgefasst wird. Mit der Formel einer H-reicheren Verbindung  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4$ , Dihydrosantoninsäure oder Tetrahydrooxysantonin stimmen die C-Zahlen gut überein, während die erhaltenen Werthe des H meistens etwas zu gering sind.

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4$	$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4$	Gefunden:							
verlangt:		1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.
C = 68,18	67,6	67,3	67,81	67,4	67,1	68,5	67,3	67,03	68,9
H = 7,57	8,2	7,9	7,69	7,57	7,57	8,08	7,73	8,02	8,1

Es war nun von grossem Interesse, die Einwirkung von Natriumamalgam auf Santonin selbst, welche, so weit ich aus der Literatur ersehe, bisher noch niemals untersucht worden ist, vergleichsweise zu studiren.

#### Einwirkung von Natriumamalgam auf Santonin.

Je 2 gr. Santonin werden mit Wasser und etwas Natronlauge übergossen, mit Natriumamalgam in genügender Menge versetzt, unter öfterem Umschütteln 2 Tage lang bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die völlig klare Lösung wird alsdann von dem Hg abfiltrirt, mit verd.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  gefällt, der amorphe flockige Niederschlag mit Wasser ausgewaschen und durch mehrmals wiederholtes Lösen in verdünnter Natronlauge und Fällen mit Säure gereinigt, schliesslich im Vacuum über concentrirter Schwefelsäure getrocknet. Man erhält in dieser Weise eine Substanz, welche dem Reductionsproduct des  $\alpha$ -Oxysantonins ausserordentlich ähnlich ist: wie dieses ist sie farblos, amorph, leicht löslich in Alkohol, Aether.

Chloroform, schwer löslich in Benzol, fast unlöslich in Petroläther und in Wasser. Die Lösungen reagieren sauer.

Uebergießt man die Substanz mit concentrirter Schwefelsäure oder fügt man letztere allmählig einer Lösung in Alkohol oder in verdünnten Alkalien zu, so tritt, ebenso wie bei dem Oxysantoninderivat, eine schön kirschrothe Färbung ein, die indessen von der Reaction des ersteren bei aufmerksamer Betrachtung sich etwas unterscheidet; sie ist nicht so gesättigt wie jene und geht, nach Zusatz einer Spur von Zucker oder Furfurol, nicht wie jene in blauen oder blauvioletten Ton über, sondern behält ihre rothe oder rothviolette Nüance auch bei längerem Stehen. Auch in einigen anderen Punkten unterscheidet sich das Reductionsproduct des Santonins von dem des Oxysantonins: seine alkoholische Lösung zeigt mitunter schwache rechtsseitige, in andern Fällen gar keine Circumpolarisation (die des letzteren starke linksseitige). Im Capillarröhrchen erhitzt, beginnt es bei 75° zusammenzusintern, wird bei 100—105° glasig durchsichtig, ohne zu schmelzen, bei weiterem Erhitzen aufschäumend.

Die glasartig gewordene, colophoniumähnliche Masse gibt beim Zerreiben ein farbloses Pulver, welches sich nunmehr bis 100° unverändert erhitzen lässt, bei 105° wieder glasartig wird und bei 125° stark zu schäumen beginnt.

Analyse der im Vacuum über Schwefelsäure bis zu constantem Gewicht getrockneten Substanz:

1. 0,2493 gr. gaben 0,6189 gr. CO<sub>2</sub> und 0,1881 gr. H<sub>2</sub>O, entspr. 67,7% C und 8,3% H.
2. 0,2458 gr. gaben 0,6187 gr. CO<sub>2</sub> und 0,1837 gr. H<sub>2</sub>O, entspr. 68,6% C und 8,3% H.

Diese Zahlen stimmen annähernd zu der Formel einer Dihydrosantoninsäure: C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>.

	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> O <sub>4</sub> verlangt:	Gefunden:	
		1.	2.
C	= 67,7 %	67,7	68,6
H	= 8,27 %	8,3	8,3

Bei den folgenden Darstellungen wurde das Verfahren derart modificirt, dass das Santonin vor der Einwirkung des



Natr.-Amalgams nur in  $H_2O$  — ohne Na-Lauge aufgeschwemmt (Nr. 3 u. 4) oder dass es im Gegentheil (Nr. 5) vorher durch Kochen mit Na-Lauge gelöst wurde. Bei Nr. 6 und 7 ist das Santonin ohne Na-Lauge mit viel Na-Amalgam erwärmt worden.

Die erhaltenen Werthe stimmen theils mit der Formel  $C_{15}H_{20}O_3$  (Dihydrosantonin), theils mit  $C_{15}H_{22}O_3$  (Tetrahydrosantonin) überein.

3. 0,2148 gr. (im Vacuum getrocknet) gaben 0,5608 gr.  $CO_2$  und 0,1677 gr.  $H_2O$ , entspr. 71,2% C und 8,67% H.
4. 0,2222 gr. (d. vor. nochmals in Na-Lauge gelöst, durch  $ClH$  gefällt) im Vacuum getrocknet gaben 0,5741 gr.  $CO_2$  und 0,1692 gr.  $H_2O$ , entspr. 70,4% C und 8,4% H.
5. 0,2112 gr. gaben 0,1634 gr.  $H_2O$  und 0,5625 gr.  $CO_2$ , entspr. 72,6% C und 8,6% H.
6. 0,2105 gr. gaben 0,5530 gr.  $CO_2$  und 0,1739 gr.  $H_2O$ , entspr. 71,64% C und 9,1% H.
7. 0,2159 gr. gaben 0,5633 gr.  $CO_2$  und 0,1844 gr.  $H_2O$ , entspr. 71,15% C und 9,48% H.

$C_{15}H_{20}O_3$	$C_{15}H_{22}O_3$	Gefunden:				
verlangt:		3.	4.	5.	6.	7.
C = 72,6	72,0	71,2	70,4	72,6	71,64	71,15
H = 8,0	8,88	8,67	8,4	8,6	9,1	9,48

Es ist, wie aus den Analysen hervorgeht, noch nicht gelungen, bei der Einwirkung des Na-Amalgams auf Santonin ein Product von constanter Zusammensetzung zu gewinnen, doch ist es zweifellos, dass dabei eine Addition von H stattfindet.

Im Organismus der Kaninchen, welche die Fütterung mit Santonin gewöhnlich wochenlang gut vertragen (die Substanz wurde ihnen mit Milch vermischd dargereicht) entsteht das  $\alpha$ -Oxysantonin nur in sehr geringer Menge. Meistens wurden  $\frac{1}{2}$ —1%, in einer Fütterungsreihe allerdings nach Darreichung von ca. 80 gr. Santonin (wovon vielleicht nicht mehr als die Hälfte bis  $\frac{2}{3}$  zur Resorption gelangten) eine Quantität von ca. 2,5 gr. erhalten. Im Aetherextract des Harns fand sich stets viel unverändertes Santonin, welches durch Alkohol, worin es sich viel leichter löst wie  $\alpha$ -Oxysantonin, von dem letzteren getrennt und durch Umkrystal-

lisiren aus heissem verdünntem Weingeist unter Zusatz von Thierkohle rein erhalten wurde. Durch den Schmelzpunkt und die charakteristischen Reactionen liess es sich so sicher identificiren, dass von einer Elementaranalyse Abstand genommen werden konnte.

## II. $\beta$ -Oxysantonin ( $C_{15}H_{18}O_4$ ).

Aus dem Aetherextract des Kaninchenharns habe ich noch ein zweites Santoninderivat, allerdings in sehr geringen Mengen, nach folgendem Verfahren isolirt: der ätherische Auszug des alkoholischen Harnextracts wurde mehrmals mit concentrirter Lösung von  $Na_2CO_3$  geschüttelt, letztere abgehoben, mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und abermals mit Aether ausgeschüttelt. Die Aetherlösung hinterlässt beim Verdunsten einen öligen Rückstand, der unter Wasser allmählig fest wird und nach wiederholtem Umkrystallisiren sich in durchsichtige rhombische Tafeln oder Blättchen umwandelt. Die Reindarstellung der Substanz, die auf grosse Schwierigkeiten stiess, gelang anscheinend am besten in folgender Weise: die trockenen Krystalle wurden in Chloroform gelöst und mit Petroläther bis zu beginnender Trübung versetzt. Nach mehreren Stunden haben sich schöne Krystalle ausgeschieden, welche abfiltrirt, mit Petroläther gewaschen, getrocknet und in gleicher Weise noch 3 bis 4 Mal behandelt werden.

Bei diesem Verfahren sind allerdings erhebliche Verluste nicht zu vermeiden. Die Krystallisation aus heissem Wasser gibt zwar bessere Ausbeute, aber ein entschieden mit Zersetzungsproducten verunreinigtes Präparat. Erstere haften vielleicht in geringer Menge auch der durch Chloroform etc. gereinigten Substanz an, — wie aus dem nicht ganz constanten Schmelzpunkt und den nicht hinreichend scharfen Resultaten der Analyse vermuthet werden kann. — Immerhin stimmen die analytischen Ergebnisse ziemlich gut mit der Formel  $C_{15}H_{18}O_4$  überein, so dass die Annahme, dass die neue Substanz ein isomeres Oxysantonin darstellt, wenn auch nicht absolut sicher, — doch in hohem Grade wahrscheinlich ist.



Ich schlage für dieselbe bis auf Weiteres die Bezeichnung  $\beta$ -Oxysantonin vor.

**Analysen:**

1. 0,1997 gr. im Vacuum getrocknet gaben 0,4982 gr.  $\text{CO}_2$  und 0,1286 gr.  $\text{H}_2\text{O}$ , entspr. 68,03% C und 7,15% H.
2. 0,1125 gr. (Vacuumtrocken) gaben 0,2802 gr.  $\text{CO}_2$  und 0,0746 gr.  $\text{H}_2\text{O}$ , entspr. 67,92% und 7,36% H.
3. 0,2086 gr. (Vacuumtrocken) gaben 0,5270 gr.  $\text{CO}_2$  und 0,1346 gr.  $\text{H}_2\text{O}$ , entspr. 68,9% C und 7,1% H.

$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4$		Gefunden:		
verlangt:		1.	2.	3.
C	= 68,7 %	68,03	67,92	68,9
H	= 6,87 %	7,15	7,36	7,1

**Eigenschaften:** Das  $\beta$ -Oxysantonin ist leicht löslich in kaltem Alkohol, Aether, Chloroform, unlöslich in Petroläther. In kaltem Wasser sehr schwer löslich, schmilzt es beim Erhitzen mit demselben zu öligen Tropfen und löst sich dann unter leichter Gelbfärbung. Beim Erkalten scheidet es sich zunächst in Form einer milchigen Trübung aus, die allmählich sich in Krystallblättchen umwandelt. Der Schmelzpunkt liegt (nicht scharf) bei 128—131°; bei ca. 102° beginnt die Substanz (wenn sie aus heissem Wasser krystallisiert war, schon früher) bereits zu erweichen. Mit alkohol. Kalilauge übergossen, zeigt das  $\beta$ -Oxysantonin eine gesättigt orange Färbung, mit conc. mit ca. 1%  $\text{H}_2\text{O}$  vermischter Schwefelsäure eine gelbrothe Farbe, welche auf Zusatz einiger Tropfen von sehr verdünntem Eisenchlorid allmählich in dunkelgrün übergeht. Die Lösungen des  $\beta$ -Oxysantonin drehen die Polarisationsebene nach links.

Bemerkenswerth erscheint mir folgende Eigenschaft: bei vorsichtigem Schmelzen verwandelt sich das  $\beta$ -Oxysantonin in eine gelbe Substanz, die sich in verdünnter Na-Lauge mit prachtvoll rother Farbe löst, die beim Ansäuern wieder in gelb übergeht. Dieses Umwandlungsproduct, welches in geringer Menge auch beim Erhitzen des Oxysantonin mit Wasser entsteht, hat somit grosse Aehnlichkeit mit dem bekannten gelben Farbstoff, der nach Santonin-Gebrauch reichlich im Harn auftritt, ist vielleicht mit demselben identisch. Leider

ist es mir bisher ebensowenig wie andern gelungen, diesen offenbar leicht zersetzlichen Santoninfarbstoff rein darzustellen und seine Zusammensetzung zu ermitteln. Eine erschöpfendere Untersuchung der von mir  $\beta$ -Oxysantonin genannten Substanz und eine weitere Kontrolle der Zusammensetzung durch eine grössere Zahl von Analysen ist mir wegen der grossen Schwierigkeit Material in hinreichender Menge zu erhalten nicht möglich gewesen. Ich behalte mir die Fortsetzung dieser Untersuchung vor.

Vor Kurzem hat E. Merck (Bericht über das Jahr 1894) aus dem Samen von *Artemisia maritima* als Nebenproduct bei der Santoningewinnung einen schön krystallisirenden Körper dargestellt, den er Artemisin nannte und der ebenfalls die Zusammensetzung eines Oxysantonins besitzt. Die Eigenschaften desselben sind denen des Santonins ähnlich, aber wesentlich verschieden von denen der im thierischen Stoffwechsel entstehenden Oxysantonine. Das Artemisin schmilzt bei 200°, krystallisirt aus kochendem Wasser in dicken Nadeln, aus verdünntem Alkohol in grossen säulenförmigen Krystallen, es ist linksdrehend (spec. Drehung  $(\alpha)_D = -84,3^\circ$ ) in Wasser und Weingeist erheblich leichter löslich als das Santonin. — In concentrirter mit gleichen Theilen  $H_2O$  verdünnter Schwefelsäure löst es sich farblos auf; setzt man einen Tropfen Eisenchlorid hinzu und erwärmt, so wird die Flüssigkeit schwach trüb und nimmt eine intensiv gelbbraune Färbung an. Mit conc. Sodalösung zum Kochen erhitzt, löst sich Artemisin mit vorübergehend carminrother Farbe, was Santonin nicht thut, während es ebenso wie dieses beim Erwärmen mit alkohol. Natronlauge sich roth färbt.

Artemisin bildet mit Chloroform eine schön krystallisirende Verbindung, welche das Chloroform langsam an der Luft, schnell bei 90° entweichen lässt.

Das Merck'sche Artemisin könnte als  $\gamma$ -Oxysantonin bezeichnet werden. — Es sind somit bis jetzt 3 isomere Oxysantonine bekannt, von denen 2 im thierischen Stoffwechsel nach Darreichung von Santonin entstehen.