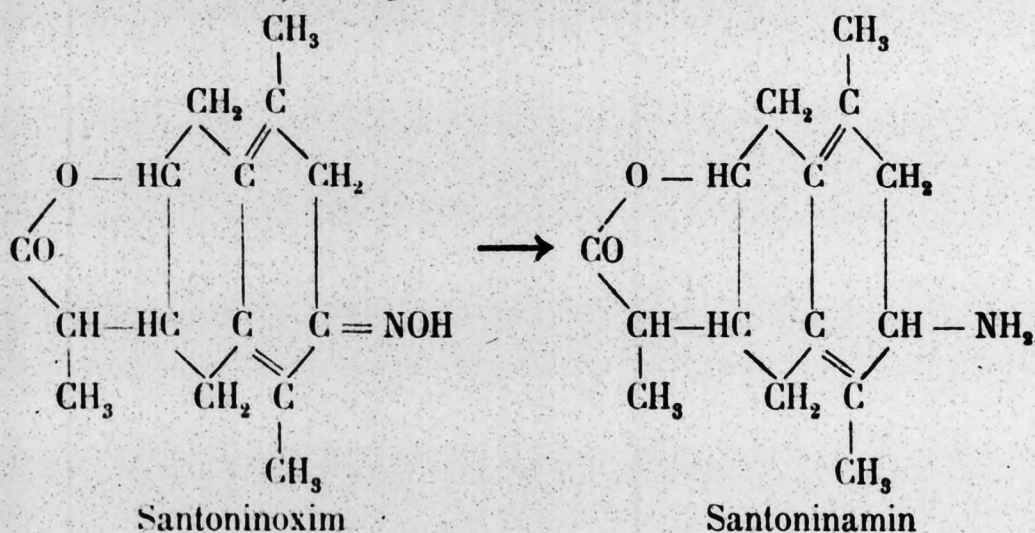


Über die Einführung von Stickstoff in die Santoninmolekel und das physiologische Verhalten einiger Santoninstoffe.

Von
Edgar Wedekind.

(Aus dem chemischen Laboratorium der Universität Tübingen.)
(Der Redaktion zugegangen am 18. Oktober 1904.)

Der Bitterstoff Santonin¹⁾ C₁₅H₁₈O₃ zeigt in seinem physiologischen Effekt eine gewisse Ähnlichkeit mit den giftigen Pflanzenalkaloiden, unterscheidet sich aber von diesen in chemischer Beziehung dadurch, daß er keinen Stickstoff enthält. Die Einführung von Stickstoff in Form einer salzbildenden Gruppe hat nicht nur chemisch, sondern auch pharmakologisch Interesse durch den eventuellen Umschlag der physiologischen Eigenschaften. Nun sind stickstoffhaltige Santoninabkömmlinge bisher wenig bekannt und untersucht. Zu diesen gehört — von nichtbasischen Körpern — das Phenylhydrazon und das Oxim. Letzteres hat an Stelle des Santonins Anwendung als Arzneimittel gefunden, da es weniger giftig — und daher unbedenklicher — sein soll. Das Oxim ist auch das Ausgangsmaterial für die Darstellung eines basischen Stoffes dieser Reihe gewesen: durch vorsichtige Reduktion entsteht aus demselben Santoninamin,²⁾ entsprechend dem Schema:

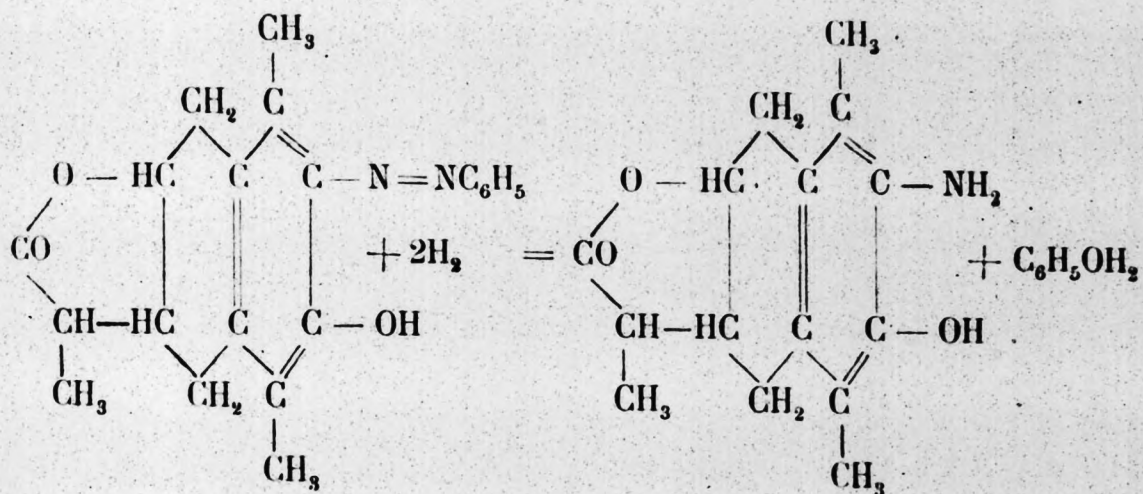


¹⁾ Näheres über Konstitution, Derivate usw. siehe E. Wedekind, «Die Santoningruppe», Sammlung chem. u. chem.-techn. Vorträge; Bd. VIII, Nr. 9, Stuttgart 1903.

²⁾ Vergl. Gazzetta chimica 22 [2], 24, 35.

Diese Base ist chemisch durch ihre außerordentliche Unbeständigkeit charakterisiert: sie verliert nämlich sehr leicht eine Molekel Ammoniak — unter Entnahme eines Wasserstoffatoms aus der benachbarten Methylengruppe — und geht in Hyposantonin $C_{15}H_{18}O_2$ über. Physiologisch ist das Santoninamin ausgezeichnet durch seine starke Toxicität, welche an diejenige der giftigen Alkaloide erinnert.

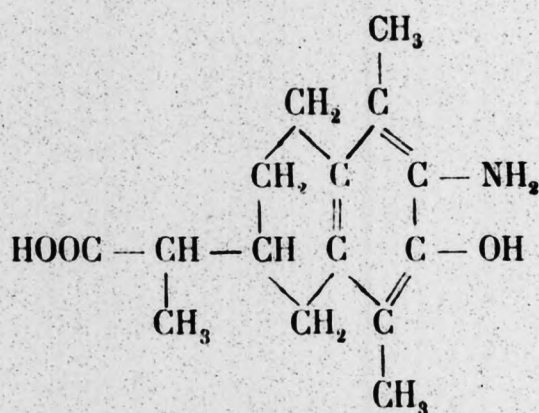
Eine Gelegenheit, zu beständigen Santoninbasen zu gelangen, bot sich nun, als ich in Gemeinschaft mit Oskar Schmidt fand,¹⁾ daß die Enolform des Santonins, das sog. Desmotroposantonin, durch Kuppelung mit Diazoniumchloriden in guter Ausbeute beständige und wohl charakterisierte Benzolazoderivate liefert. Dieselben sollten bei der Reduktion unter Abspaltung von Anilin ein Aminodesmotroposantonin geben, entsprechend der Gleichung:



Tatsächlich entsteht nach Versuchen²⁾ von O. Schmidt beim Behandeln von Benzolazodesmotroposantonin mit Zinnchlorür und Salzsäure ein farbloses und ziemlich beständiges Salz; dasselbe entspricht indessen nicht der erwarteten Formel, denn der Laktoring ist gleichzeitig mitreduziert worden: es liegt eine Aminosäure — eine aminosantonige Säure — der folgenden Konstitution vor:

¹⁾ Vergl. Berichte d. deutsch. chem. Ges., Bd. 36, S. 1386 ff. [1903] und Zeitschrift f. Farben- u. Textilchemie II, Nr. 12.

²⁾ Eine ausführliche Mitteilung über dieselben, sowie über die chemischen und optischen Eigenschaften der erhaltenen neuen Körper soll an anderem Orte veröffentlicht werden.



Körper von den gleichen Eigenschaften — abgesehen vom Drehungsvermögen — erhält man durch Reduktion der benzol-azosantonigen bzw. — desmotroposantonigen Säure.

Diese Oxyaminosäuren sind stereoisomer und entsprechen sämtlich der empirischen Formel $C_{15}H_{21}O_3N$, man erhält dieselben in Form der salzsauren Salze, welche gut kristallisieren und wasserlöslich sind (Ausbeute ca. 90% der Theorie). Diese Hydrochloride eignen sich gut für physiologische Versuche wegen ihrer Beständigkeit und Löslichkeit; geprüft wurde ausschließlich die leicht zugängliche, salzsaure d-aminodesmotroposantonige Säure (aus Anilinazodesmotroposantonin). Dieses Salz bildet farblose an der Luft etwas rötlich werdende Blättchen, die durch Umkristallisieren aus salzsäurehaltigem Wasser gereinigt werden und rechtsdrehend sind; der Chlorgehalt entspricht der Theorie:

0,382 g Substanz gaben 0,188 g AgCl.	
Berechnet für $C_{15}H_{22}O_3NCl$	Gefunden
11,83 % Cl	12,16 % Cl

Die wässrige Lösung reagiert infolge einer ziemlich starken hydrolytischen Spaltung sauer.

Die freie Aminosäure erhält man am einfachsten durch Eingießen einer Lösung des salzsauren Salzes in Natriumacetatlösung, wodurch sie in farblosen Flocken gefällt wird. Durch Umkristallisieren aus Alkohol erhält man feine Nadeln vom Schmelzpunkt 206° . Die freie Säure ist in Wasser sehr schwer löslich, in Alkohol dagegen leicht löslich, ebenso in Alkalikarbonatlösung.

Unser eigentliches Ziel — Darstellung eines Aminoderivates des Santonins bzw. Desmotroposantonins (Formel s. o.) — hatten wir nicht erreicht; bei der Empfindlichkeit des

Laktonringes gegen reduzierende Agentien wird die Darstellung eines solchen Körpers überhaupt Schwierigkeiten haben (ein Vorversuch, das Nitrodesmotroposantonin als Ausgangsmaterial zu verwenden, hatte ebenfalls ein negatives Resultat).

Obwohl also die von uns dargestellten Aminokörper Derivate der santonigen Säuren sind, hielten wir dennoch physiologische Versuche mit diesen Aminosäuren für nützlich, zumal über die Wirkungsweise der santonigen Säure selbst schon einiges bekannt ist.¹⁾ Letztere ist ein ziemlich starkes Gift; das vorwiegend narkotisch wirkt; wie weit diese Säure im übrigen dem Santonin pharmakologisch verwandt ist, ist allerdings aus den diesbezüglichen Literaturangaben nicht zu ersehen.

Herr Professor R. Kobert in Rostock hatte zunächst auf unser Ansuchen die Freundlichkeit, das salzsaure Salz der d-aminodesmotroposantonigen Säure auf seine eventuelle Toxizität hin zu untersuchen. «Es wurde 1. auf Blut, 2. an Fröschen, 3. an Meerschweinchen, 4. an einer Katze, 5. am Hunde geprüft und erwies sich als vollkommen ungiftig. Die Applikation geschah teils unter die Haut (beim Frosch, bei den Meerschweinchen und bei der Katze), teils per os in den Magen (der Hund erhielt auf diesem Wege ein ganzes Gramm auf einmal). Auf Blut wirkt das salzsaure Salz, da es erheblich sauer reagiert (infolge hydrolytischer Dissoziation, s. o.) wie das Amidophenol²⁾ methämoglobinbildend; diese Ähnlichkeit ist aber nur eine scheinbare, denn nach gehöriger Neutralisation fällt diese Wirkung fort. In welcher Weise die Substanz auch einem Hunde verabfolgt ist, in den nächsten Stunden erscheint im Harn eine an sich farblose Substanz, welche auf Zusatz von Eisenchlorid³⁾ einen schwarzen Niederschlag bildet, während der normale Hundeharn mit der gleichen Menge von Eisenchlorid einen gelblichen weißen Niederschlag (Eisenphosphat)

¹⁾ Vergl. *Lo sperimentale* 1887, S. 35 und *Arch. per le sc. med.* 11, 255 [1887].

²⁾ Tatsächlich ist der Körper ein kompliziertes Säurederivat des Orthoaminophenols (vergl. vorstehende Konstitutionsformel).

³⁾ Das reine ursprüngliche Salz gibt mit Eisenchlorid nicht einen schwarzen, sondern einen gelblichweißen Niederschlag.

liefert. Diese unerwartete¹⁾ Ungiftigkeit der salzsauren amino-santonigen Säure würde, falls dieselbe wie Santonin wurmwidrig wirkt, zur Folge haben, daß sie das Santonin aus dem Arzneischatze verdrängt.» Ehe in die hierdurch angeregte Prüfung eingetreten wurde, schien es angezeigt, zunächst einige vergleichende Beobachtungen über die eventuelle Toxicität des Santonins und seiner Isomeren (Desmotroposantonin, Santonsäure usw.) unter gleichen Bedingungen zu sammeln. Eine solche Untersuchung war auch für rein chemische Fragen von Interesse, insbesondere für die Beurteilung der Konstitution des Desmotroposantonins und der Santonsäure, zumal die bisher hierüber bekannt gewordenen Daten unvollständig und zum Teil widersprechend sind.²⁾ Das eigentliche Santonin z. B. gilt als ziemlich giftig, wenigstens für den Menschen.³⁾ Abgesehen vom Gelb- und Violettssehen kommen Fimmern, Schwindel, Hallucinationen, Kopfschmerz und Erbrechen vor; größere Dosen bewirken vom Gehirn und zuweilen auch vom Rückenmark ausgehende Krämpfe.⁴⁾ Ob das Santonin für Tiere ebenfalls giftig ist — die Kenntnis dieser Tatsache ist für vergleichende Tierversuche notwendig —, läßt sich aus den bisherigen Beobachtungen über diesen Gegenstand nicht mit Sicherheit entnehmen. (Harnack u. a. haben z. B. Santonin subkutan in Portionen von 0,6—1,0 g injiziert und damit nur in unsicherer Weise Vergiftung erzielt.) Über die physiologischen Eigenschaften des Desmotroposantonins, des Ausgangsmaterials für oben beschriebene Aminokörper, ist bisher nichts bekannt, doch ist a priori zu erwarten, daß es noch giftiger ist, als das Santonin, da es ein substituiertes Phenol ist. Die Konstitution der Santonsäure, welche der gewöhnlichen Santoninsäure isomer ist und aus letzterer durch Kochen mit Barythydrat dargestellt wird, ist nicht mit voller Sicherheit bekannt; der Unterschied

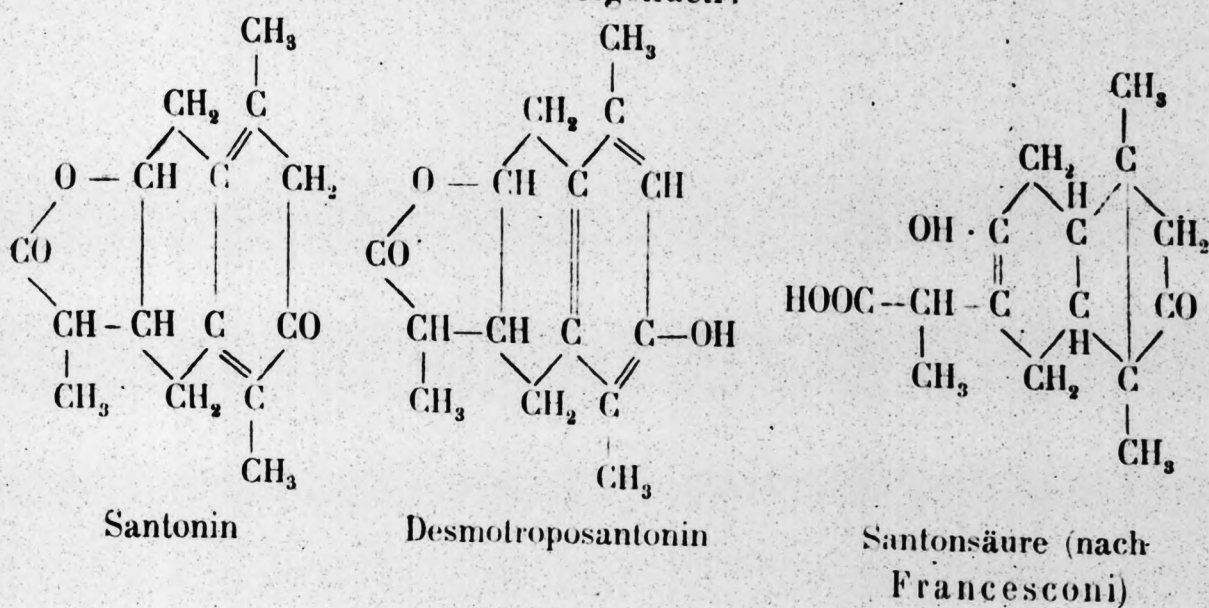
¹⁾ Die Substanz hätte die Giftigkeit der santonigen Säure haben können, vereinigt mit der schädlichen Wirkung eines Amins auf das Blut.

²⁾ Vergl. Lo Monaco, Atti d. R. Accadem. dei Lincei, Rendic. [5] 5, I, 366 u. 410.

³⁾ Die Maximaldosis für therapeutische Zwecke beträgt 0,1 g.

⁴⁾ Diesen Symptomen entspricht das Sektionsergebnis: Hyperämie des Gehirns und seiner Häute.

in dem Bau der beiden Stoffe (Verschiebung einer Doppelbindung) ist jedoch so gering, daß man von der Santonsäure eine ähnliche Giftigkeit erwarten sollte, wie sie das Santonin bzw. die Santoninsäure besitzt. Die Konstitutionsformeln der drei Santoninstoffe sind die folgenden:



Herr Privatdozent Dr. W. Straub in Leipzig hatte die Liebenswürdigkeit, die von mir gewünschte vergleichende pharmakologische Untersuchung des Santonins, des Desmotroposantonins, der Santonsäure und der salzsauren d-aminodesmotroposantonigen Säure auszuführen und die Ergebnisse derselben mir zur Verfügung zu stellen.

Zunächst zeigte sich, daß die vier Santoninstoffe auf verschiedene Seetiere gänzlich wirkungslos sind; besonders auffallend war dieser negative Befund für die marinen Würmer. Die Präparate können in therapeutisch aussichtreichen Mengen gegeben werden, denn gefütterte und hungernde Kaninchen ertrugen 0,2 g ohne irgend welche Erscheinungen. Um Material zu sparen, wurde nicht weiter mit steigenden Dosen gearbeitet, sondern es wurden von 0,05—0,2 g wachsende Mengen direkt in den Kreislauf injiziert, und zwar durch Einbringung der betreffenden Lösungen in eine große Vene; das injizierte Volumen betrug 10—20 ccm. Das Resultat war wieder so gut wie negativ, denn die genannten Mengen Santonin, Desmotroposantonin und Santonsäure riefen keine eklatanten Vergiftungserscheinungen wie Krämpfe, Fieber, Tod im Coma usw. hervor; für die Frage der Toleranz des Organismus für die genannten

Substanzen bedeutet das, daß selbst solche Mengen hätten verfüttert werden können, die den Übergang von 0,2 g in das Blut herbeigeführt hätten, und das wäre vielleicht erst bei der 10fachen Menge geschehen. Die drei Santoninstoffe verhalten sich demnach unter den gewählten Bedingungen ziemlich gleich: eine gesteigerte Toxicität ist bei den Isomeren des Santonins nicht zu konstatieren; ebenso ist es mit der Aminoverbindung, abgesehen von einem Falle, in welchem ein Kaninchen 6 Stunden nach der Injektion von 0,2 g unter schwachen Krämpfen starb. Die Symptome waren nicht ausgesprochen genug, als daß man sie eindeutig auf die Santonin- oder Aminogruppe in der Molekel hätte zurückführen können; auch konnte dasselbe Resultat in der Folge nicht mehr erzielt werden.

Die Weiterführung der Versuche in dieser Richtung erschien aussichtslos, da die Reaktion bei den Tieren qualitativ und quantitativ unscharf ist, und da ferner die intravenöse Injektion größerer absoluter Mengen der Substanzen die Anwendung entsprechender Flüssigkeits- und Alkaliquanten erfordert hätte, was zu störenden, das Resultat verschleiernden Nebenäußerungen führen konnte. Es wurden deshalb vergleichende Versuche mit Spulwürmern angestellt, die schon früher mit Rücksicht auf die Ungiftigkeit der aminosantonigen Säure in Aussicht genommen waren und auch zu einem positiven Resultat führten.

Versuchsobjekte waren Askariden des Schweins, die mit den Darmparasiten des Menschen identisch sind; dieselben wurden in einem Thermostaten auf Körpertemperatur (37°) gehalten, und zwar in einer Lösung¹⁾ von 0,2% kohlensaurem Natrium und 1% Kochsalz, in welcher die Parasiten wochenlang am Leben blieben. Für jeden Versuch wurden je zwei Tiere verwandt, und zwar in flachen Schalen, die 100 ccm obiger Flüssigkeit und 0,1 g der zu prüfenden Substanz enthielten. Letztere war vorher in einem Porzellanmörser innig mit der Flüssigkeit verrieben worden; auf diese Weise wurden — abgesehen von der leicht löslichen Aminosäure — nicht genau 0,1 g Substanz in Lösung gebracht, sondern ein etwas kleinerer, schwankender Anteil. Hieran wurde nichts geändert, weil diese Verhältnisse die

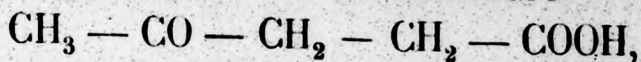
¹⁾ Bungesche Lösung; vergl. Diese Zeitschrift, Bd. VIII [1883/1884].

Bedingungen im Organismus gut kopieren, wo die gleiche Alkaleszenz einen Überschuß von Santonin zu bewältigen hat.

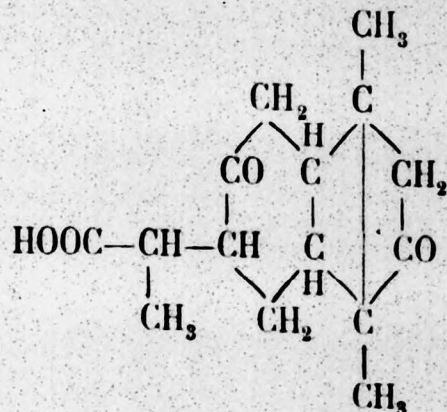
Das Ergebnis dieser vergleichenden Versuche war, daß nur in dem Gefäß, welches Santonin enthielt, die Askariden abstarben, und zwar nach 4—6 Stunden; in allen anderen Gefäßen (Desmotroposantonin, Santonsäure und aminosantonige Säure) blieben die Parasiten noch weiter am Leben, bis nach drei Tagen die Versuche abgebrochen wurden.

Die Lösung, welche die Aminoverbindung enthielt, hatte sich braun gefärbt, was auf eine geringfügige Oxydation an der Luft in alkalischer Lösung zurückzuführen ist.

Aus diesen Versuchen ergibt sich, daß nur das Santonin — im Einklang mit seiner bekannten Wirkung als Arzneimittel — das spezifische Tier zu töten vermag, und daß nach dieser Richtung also alle Veränderungen im Bau der Molekel, scheinbar sogar so geringfügige, wie die Versetzung eines Wasserstoffatoms, bezw. die Wanderung einer Doppelbindung die toxische Wirkung aufgehoben haben. Besonders auffallend ist dieser Befund für das Desmotroposantonin, weil er dem Phenolcharakter dieses Körpers (s. S. 244) keine Rechnung trägt; man könnte daher geneigt sein, die spezifische Giftigkeit des Santonins auf die Atomgruppierung — $\text{CH}_2\text{—CO}$ — zurückzuführen: Ketonsäuren wie die Lävulinsäure



der man die Santoninsäure an die Seite setzen könnte, sollen stark toxisch¹⁾ wirken. Hiermit steht nur in Widerspruch, daß die isomere Santonsäure (s. S. 245) gegen Askariden unwirksam ist; da diese Säure aber auch als Diketosäure, entsprechend der Formel:



¹⁾ Vergl. S. Fränkel, Arzneimittelsynthese, Berlin, 1901, S. 71.

reagiert, so könnte man sie gewissen Diketonen (Benzoylacet-
aldehyd, Benzoylbrenztraubensäureester, Oxalessigester usw.)
zuordnen, welche hypnotisch wirken und kaum giftig sein
dürften: übrigens soll die Santonsäure bis zu einem gewissen
Grade antipyretische Wirkungen besitzen.¹⁾ Was endlich die
Harmlosigkeit der salzsauren aminosantonigen Säure betrifft, so
steht dieselbe mit den weiter oben beschriebenen Versuchen an
Katzen, Hunden, marinen Würmern usw. in Einklang; ein wurm-
treibender Effekt ist damit natürlich nicht ausgeschlossen, da schon
gewisse äußerliche Eigenschaften, die mit der tödlichen Wirkung
prinzipiell nichts gemein haben müssen, wie Geschmack und dergl.,
die Parasiten zum Verlassen²⁾ des Darms veranlassen könnten.

Aus den in dieser Arbeit erwähnten pharmakologischen
Versuchen mit dem Santonin selbst geht hervor, daß dieser
Bitterstoff, abgesehen von den Askariden, für Tiere — soweit
das Beobachtungsmaterial reicht — keine nennenswerte Toxizität
besitzt, während Santonin für den Menschen schon in Gaben
von mehr als $\frac{1}{10}$ g gefährlich ist. Diese Tatsache ist nicht ohne
Analogie: so ist z. B. das Morphin ein spezifisches Menschen-
gift und die Toxizität des Cantharidins für 1 kg Mensch, Huhn
und Igel verhält sich wie 20 000 : 500 : 7.³⁾

Nachdem sich das Reduktionsprodukt des Benzolazodes-
motroposantonins, die aminosantonige Säure, als ein Derivat der
santonigen Säure erwiesen hat, ist auch eine eingehende pharma-
kologische Prüfung dieses Santoninderivates in Aussicht ge-
nommen.

Den Herren Prof. Dr. R. Kobert in Rostock und Dr.
W. Straub in Leipzig, die mir in lebenswürdigster Weise die
in dieser Mitteilung enthaltenen physiologischen Beobachtungen
zur Verfügung gestellt haben, möchte ich auch an dieser Stelle
meinen aufrichtigen Dank für ihre Bemühungen aussprechen.

Tübingen, im Oktober 1904.

¹⁾ Diese Eigenschaft kann mit dem unbekanntem Teil der Kon-
stitution dieser Säure zusammenhängen.

²⁾ Auch nach Santoningenuß gehen die Askariden zum Teil lebend ab.

³⁾ Vergl. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmak., Bd. XLV, S. 108.