

in concentrirter Schwefelsäure wird durch Natron kirschroth gefärbt, indem die Fluorocarbonsäure regenerirt wird. Beim Erhitzen zersetzt sie sich, ohne zu schmelzen. Bei der Zinkstaubdestillation entsteht Xanthen.

Acetylverbindung. 5 g Tetraoxyxanthendicarbonsäure wurden mit 5 g entwässertem Natriumacetat und 25 g Essigsäureanhydrid während 6 Stunden im Oelbade auf 170° erhitzt. Das zum Theil feste Product wurde in Wasser gegossen, die festen Theile damit zerrieben, abfiltrirt, ausgewaschen und nach dem Trocknen aus 50-procentiger Essigsäure unter Zuhilfenahme von etwas Thierkohle umkrystallisirt.

Analyse der exsiccatorrocknen Substanz.

$C_{23}H_{18}O_{13}$. Ber. C 54.98, H 3.59.

Gef. » 55.08, » 3.62.

Die Tetraacetyltetraoxyxanthendicarbonsäure bildet farblose, glänzende Blättchen vom Schmp. 241°. In Eisessig ist sie leicht, in Alkohol schwer, in Aether nicht löslich.

47. Hermann Thoms: Ueber das Vorkommen von Cholin und Trigonellin in Strophanthus-Samen und über die Darstellung von Strophanthin.

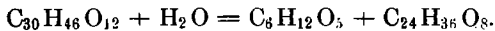
[Aus dem Pharmaceutisch-Chemischen Laboratorium der Universität Berlin.]

(Vorgetragen in der Sitzung vom Verfasser.)

Unter Strophanthus versteht man Milchsafte führende, strauchartige Schling- und Kletter-Gewächse, welche zu der Pflanzenfamilie Apocynaceae gehören und im tropischen Asien und Afrika heimisch sind. Die Strophanthuspflanzen enthalten starke Herzgifte und dienen in ihrer Heimath zur Bereitung von Pfeilgift. Aus den Samen von Strophanthus hispidus D. C. soll in Westafrika das Iné-Pfeilgift, aus Strophanthus Kombé Oliv. in Ostafrika das Kombé-Pfeilgift, und aus einer zwischen Sansibar und Somaliland vorkommenden Strophanthussorte das Wanika-Gift bereitet werden. Die ersten Nachrichten über diese Art Pfeilgifte gelangten Anfang der sechziger Jahre dieses Jahrhunderts durch den englischen Reisenden Livingstone nach Europa. Versuche, Strophanthusamen an Stelle von Digitalis in der Therapie anzuwenden, fallen in dieselbe Zeit. Die Droge bewirkt in kleinen Gaben Contractionen des Herzmuskels, in grossen Gaben Herzstillstand. Erst in der Mitte der achtziger Jahre, als es englischen Drogenhändlern gelang, grössere Mengen von Strophanthusamen zu beschaffen, wurde die Einführung dieser in den Arzneischatz mit Erfolg durchgesetzt.

Das Arzneibuch für das deutsche Reich lässt als Strophanthus-samen die zwei genannten Sorten verwenden, die Samen von *Strophanthus hispidus* und von *Str. Kombé*.

Ueber die chemischen Bestandtheile der Strophanthussamen liegen bisher nur dürftige Angaben vor. Hardy und Gallois¹⁾ isolirten zuerst den wirksamen Bestandtheil, das Strophanthin, welches sich als ein Glykosid von grosser Giftwirkung erwies. Fraser²⁾ ermittelte für das schwierig zu gewinnende Glykosid die Formel $C_{16}H_{26}O_8$ oder $C_{20}H_{34}O_{10}$, während Arnaud³⁾ für ein aus Kombé-Samen erhaltenes krystallisirtes Strophanthin die Zusammensetzung $C_{31}H_{48}O_{12}$ formulirte. Aus den Samen von *Strophanthus glaber* von Gaboon hat Arnaud⁴⁾ ein Glykosid abgeschieden, dem er die Zusammensetzung $C_{30}H_{46}O_{12}$ ertheilte, und welches er für identisch mit dem aus dem Ouabaïo-Holze isolirten Ouabaïn erklärte. Einer neuen Mittheilung des genannten Autors zufolge⁵⁾ zerfällt das Ouabaïn bei der hydrolytischen Spaltung mit verdünnter Salzsäure oder Schwefelsäure im Sinne der Gleichung:



Die abgespaltene Zuckerart ist Rhamnose.

Ausser dem Strophanthin soll sich nach Catillon⁶⁾ in Strophanthussamen ein stickstoffhaltiger Körper vorfinden, der in Alkohol und Aether unlöslich ist und mit Säuren in Zucker und einen Körper von ausgesprochen alkaloidischen Eigenschaften zerfällt.

Aus den Samen von *Strophanthus hispidus* konnte bisher nur ein amorphes Glykosid abgeschieden werden, das eine geringere Giftwirkung als das krystallisirte Strophanthin der Kombé-Samen besitzen soll.

Aus diesen Literaturangaben geht hervor, dass die verschiedenen *Strophanthus*-Species Strophanthine von verschiedener Zusammensetzung und verschiedener Wirkung liefern. Mit Rücksicht darauf, dass das Strophanthin als Herzmittel Verwendung findet, ist es bei der grossen Giftigkeit des Körpers von Wichtigkeit, dass ein reines Präparat von constanter Zusammensetzung und Wirkung in den Handel gelangt. Zur Darstellung des Handels-Strophanthins werden nun aber nicht die Kombé-Samen benutzt, die ein krystallisirtes Präparat liefern, sondern die weit billigeren *Hispidus*-Samen. Die Strophanthine des Handels sind daher amorph und, wie ich mich durch eine

¹⁾ Journ. de Pharm. 25 (1877), 177.

²⁾ Pharm. Journ, Transact. 18, 69 und 20, 207.

³⁾ Comptes rendus 107 (1888), 1162; Journ. de Pharm. 19 (1889), 245.

⁴⁾ Comptes rendus 107, 1011.

⁵⁾ Comptes rendus 1898, 24 Januar.

⁶⁾ Journ. de Pharm. 17 (1888), 221 und Kommentar z. Arzneibuch f. d. Deutsche Reich von Hager-Fischer-Hartwich 1896 Bd. 2, 568.

vergleichende Prüfung einiger Handelssorten überzeugte, von verschiedenen chemischen Eigenschaften, sowie — was das Bedenkliche ist — von verschiedener toxischer Wirkung. Einige dieser Strophanthine zeigten saure Reaction, die meisten enthielten in wechselnden Mengen Stickstoff. Nicht von allen Fabrikanten konnte ich in Erfahrung bringen, nach welcher Methode sie das Strophanthin dargestellt. Die Fabrikanten, die mir eine Auskunft hierüber ertheilten, hatten das von Fraser angegebene Verfahren der Darstellung des Strophanthins benutzt. Es besteht im Wesentlichen darin, dass man die vom fetten Oel befreiten Hispidus-Samen — diese enthalten ca. 25 pCt. fettes Oel — mit 70-procentigem Alkohol extrahirt, den alkoholischen Auszug verdunstet, den Rückstand mit Wasser aufnimmt, die wässrige Lösung mit Gerbsäure ohne Anwendung eines lösend wirkenden Ueberschusses fällt und die Fällung mit Bleioxyd eintrocknet. Aus dem Rückstand zieht man mit Alkohol das Strophanthin aus und schlägt es aus dieser Lösung durch Vermischen mit reichlichen Mengen Aether nieder.

Ein nach dieser Methode selbst bereitetes Strophanthin stellt nach dem Trocknen und Zerreiben ein schwach gelbliches, in Wasser leicht lösliches Pulver dar, in welchem geringe Mengen Stickstoff nachgewiesen werden konnten. Meine Bemühungen waren zunächst darauf gerichtet, den verunreinigenden, stickstoffhaltigen Körper aus dem Strophanthin abzuschneiden, sowie die Natur dieser Stickstoffverbindung festzustellen. Es gelang mir eine Trennung dieser von dem Strophanthin durch Behandeln der wässrigen Lösung mit Ammoniumsulfat. Trägt man in die nicht allzu verdünnte wässrige Strophanthin-Lösung fein gepulvertes reines Ammoniumsulfat ein, so scheidet sich das Strophanthin flockig aus. Die Flocken vereinigen sich alsbald zu einem klebrigen Teige, der an der Gefässwandung fest anhaftet, während die darüber stehende Flüssigkeit sich vollkommen klärt. In der wässrigen Flüssigkeit bleiben die stickstoffhaltigen Bestandtheile des käuflichen Strophanthins gelöst.

Nach Feststellung dieser Thatsache habe ich 3 Kilo Samen von *Strophanthus hispidus*, wie folgt, verarbeitet:

Die Samen wurden in einem Mörser zerstoßen, durch Pressen von dem grössten Theile des fetten Oeles befreit und die letzten Antheile desselben mit Petroleumäther ausgewaschen. Die wieder getrockneten Samen wurden sodann in einem Percolator mit 70-procentigem Alkohol kalt extrahirt, der Auszug durch Abdampfen auf dem Wasserbade vom Alkohol befreit und der Rückstand mit kaltem Wasser ausgezogen.

Der wässrige Auszug wurde so lange mit Bleiessig versetzt, als noch eine Fällung entstand, aus dem Filtrat durch vorsichtigen Zusatz von Ammoniumsulfat das überschüssige Blei ausgefällt und nunmehr

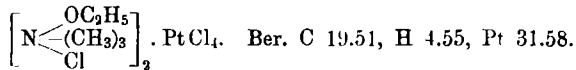
durch Eintragen von gepulvertem Ammoniumsulfat in grossem Ueberschuss das Strophanthin vollkommen abgeschieden. Es mag nicht überflüssig sein, zu erwähnen, dass ein von organischen Basen völlig freies Ammoniumsulfat zur Ausfällung benutzt wurde.

Das Filtrat von der Ammoniumsulfatfällung lieferte nach starkem Ansäuern mit Schwefelsäure auf Zusatz von Kaliumwismuthjodidlösung¹⁾ einen reichlichen rothen Niederschlag, der nach dem Auswaschen mit verdünnter Schwefelsäure und darauffolgend mit Wasser durch feuchtes Silbercarbonat zerlegt wurde. Nach der Abscheidung des in Lösung gegangenen Silbers aus dem Filtrat durch Salzsäure hinterblieb beim Abdampfen des salzsauren Filtrates auf dem Wasserbade ein gelblich gefärbter, krystallinischer Rückstand, der sich durch die Behandlung mit kaltem absolutem Alkohol in zwei Fractionen zerlegen liess.

I. Fraction, in kaltem absolutem Alkohol leicht löslich.

Das salzsaure Salz lieferte mit Platinchlorid ein Doppelsalz, das beim Veraschen starken Geruch nach Trimethylamin gab. Das durch Umkrystallisiren gereinigte und bei 105° ausgetrocknete Platinchloriddoppelsalz ergab folgende analytische Daten:

1. 0.0707 g Sbst.: 0.0222 g Pt.
2. 0.1607 g Sbst.: 0.1170 g CO₂, 0.0640 g H₂O.



Gef. » 19.85, » 4.42, » 31.4.

Das in Alkohol leicht lösliche Salz hat sich somit als das salzsaure Salz des Cholins herausgestellt.

II. Fraction, in absolutem Alkohol schwer löslich.

Aus 3 kg Samen wurden 4.2 g dieser Fraction erhalten.

Das salzsaure Salz wird aus 80-procentigem Alkohol umkrystallisirt und bildet so grosse, farblose, glänzende Krystallblätter, welche bei 260° unter Zersetzung schmelzen und beim Erhitzen deutlichen Geruch nach Pyridin entwickeln.

Die Analyse des Salzes ergab folgende Zahlen:

1. 0.1102 g Sbst.: 0.1952 g CO₂, 0.0478 g H₂O.
2. 0.1563 g Sbst.: 0.2772 g CO₂, 0.0640 g H₂O.
3. 0.0697 g Sbst.: 4.6 ccm N (10°, 770 mm).
4. 0.2060 g Sbst.: 0.1670 g AgCl.

¹⁾ Ich benutzte zur Fällung die nach der Vorschrift von Kraut (Ann. d. Chém. 210, 310) hergestellte und von E. Jahns (Arch. Pharm. 1898, Bd. 235, S. 152) empfohlene Kaliumwismuthjodidlösung.

$C_7H_7NO_2 \cdot HCl$. Ber. C 48.41, H 4.61, N 8.07, Cl 20.46.
Gef. » 48.31, 48.37, » 4.82, 4.55, » 8.01, » 20.10.

Das aus alkoholischer Lösung des salzsauren Salzes mit Platinchlorid gefällte und bei 110^0 getrocknete Platinchloriddoppelsalz schmilzt bei 215^0 .

1. 0.1394 g Doppelsalz: 0.0401 g Pt.

2. 0.1328 g Doppelsalz: 0.0382 g Pt.

$(C_7H_7NO_2 \cdot HCl)_2 \cdot PtCl_4$. Ber. Pt 28.44.

Gef. » 28.77, 28.76.

Zur Darstellung der freien Base wurde das salzsaure Salz mit Silbercarbonat zerlegt, das Filtrat zur Ausfällung des in Lösung gehaltenen Silbers mit Schwefelwasserstoff gesättigt und eingedampft. Es hinterbleibt ein krystallinischer Rückstand, der, aus Alkohol umkrystallisirt, farblose Krystalle darbietet, die beim schnellen Erhitzen gegen 145^0 schmelzen.

Stickstoffbestimmung des bei 100^0 getrockneten Körpers.

0.0598 g Sbst.: 5.2 ccm N (15^0 , 770 mm).

$C_7H_7NO_2$. Ber. N 10.22.

Gef. » 10.32.

Das Verhalten des neben Cholin aus den Strophanthussamen isolirten basischen Körpers kennzeichnet diesen als zu den Betäinen gehörig. Wie aus den vorstehenden Analysenresultaten hervorgeht, besitzt die Base die gleiche Zusammensetzung wie das Pyridinbetain,

C_5H_5N : $\begin{array}{c} CH_2 \\ \diagup \\ O \end{array} CO$, und theilt mit diesem auch die Reaction, dass beim

Erhitzen des salzsauren Salzes Pyridingeruch entwickelt wird. Dennoch ist die Base der Strophanthussamen von dem Pyridinbetain verschieden. Das salzsaure Salz des letzteren schmilzt¹⁾ ca. 60^0 niedriger, das freie Pyridinbetain ist ein sehr hygroskopischer Körper, während die freie Base der Strophanthussamen ziemlich luftbeständig ist. Auch theilt diese mit dem Pyridinbetain nicht die Reaction, dass beim Eintragen von Natriumamalgam in die wässrige Lösung eine intensiv blaue Färbung entsteht. Es musste also ein Isomeres des Pyridinbetains vorliegen.

Synthetisch dargestellte isomere Verbindungen des Pyridinbetains sind durch die Arbeiten von Hantzsch²⁾ bekannt geworden: das Methylbetain der Nicotinsäure und das der Picolinsäure. Ersteres wurde dann später von E. Jahns³⁾ als identisch mit dem von ihm im Bockshornsamen (von *Trigonella faenum graecum*) aufgefundenen und mit dem Namen Trigonellin bezeichneten Alkaloid

¹⁾ E. v. Gerichten, diese Berichte 15, 1251.

²⁾ Diese Berichte 19, 31.

³⁾ Diese Berichte 20, 2840.

erwiesen. Da die gleiche Base weiterhin von E. Schulze und S. Frankfurt¹⁾ in den Samen von *Pisum sativum* und *Cannabis sativa* beobachtet worden ist, so lag der Gedanke nahe, dass auch die Base der Strophanthussamen das Methylbetaïn der Nicotinsäure sein könne. Die nachfolgend verzeichneten Versuche haben diese Vermuthung bestätigt.

Das salzsaure Salz der Base wurde in Wasser gelöst und unter Zusatz 40-procentiger Kalilauge der Destillation unterworfen. Das in Salzsäure aufgefangene Destillat wurde auf dem Wasserbade nahezu zur Trockne verdunstet und mit Platinchlorid im Ueberschuss versetzt. Die mit absolutem Alkohol abgewaschenen Krystalle des ausgeschiedenen Platinchloriddoppelsalzes bilden unter dem Mikroskop goldgelbe sechseitige Tafeln.

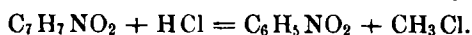
0.1122 g Doppelsalz (bei 101° getrocknet): 0.0463 g Pt.

$(\text{NH}_2 \cdot \text{CH}_3 \cdot \text{HCl})_2 \text{PtCl}_4$. Ber. Pt 41.28.

Gef. » 41.26.

Durch die Behandlung mit Alkali ist Methylamin abgespalten worden.

Das salzsaure Salz wurde in kleiner Menge mit rauchender Salzsäure in ein Rohr eingeschlossen und bei einer Temperatur von 250° 10 Stunden lang im Schiessofen erhitzt. Von sechs Rohren konnte der Inhalt nur eines einzigen Rohres gerettet werden. Der Rohrinhalt wurde auf dem Wasserbade zur Trockne verdampft, der Rückstand in Wasser gelöst, mit Kaliumcarbonat genau abgestumpft und mit Cupriacetatlösung im Ueberschuss versetzt. Die hellblaue Fällung wurde nach dem Auswaschen mit heissem Wasser aufgeschüttelt und mit Schwefelwasserstoff gesättigt. Die vom Schwefelkupfer abfiltrirte Flüssigkeit wurde auf dem Wasserbade zur Trockne verdampft und der Rückstand aus wenig Wasser mehrmals umkrystallisirt. Die so erhaltene Säure krystallisirte in farblosen Nadeln, war unzersetzt sublimirbar und besass den Schmelzpunkt 228—229°. Sie charakterisirte sich somit thatsächlich als Nicotinsäure. Die Spaltung erfolgt im Sinne der Gleichung:



Dass die Base der Strophanthussamen mit dem Trigonellin identisch ist, liess sich ferner durch das Verhalten der Goldchloriddoppelsalze beweisen. Das durch Fällung des salzsauren Salzes mit Goldchlorid erhaltene und aus Wasser umkrystallisirte Doppelsalz bot büschelförmige Krystallaggregate dar und zeigte den Schmelzpunkt 186°, während das aus Salzsäure unter Hinzufügung von Goldchlorid umkrystallisirte Doppelsalz aus grossen, glänzenden

¹⁾ Diese Berichte 27, 769.

Krystalltafeln vom Schmelzpunkt 197—198° bestand. Für das erstere Salz hat Jahns die Zusammensetzung $(C_7H_7NO_2)_4 \cdot 3 HCl + 3 AuCl_3$, für das letztere $C_7H_7NO_2 \cdot HCl + AuCl_3$ ermittelt.

In den Samen von *Strophanthus hispidus* sind also neben dem Strophanthin die zwei Basen Cholin und Trigonellin enthalten. Die übliche Darstellungsmethode für das Strophanthin — Fällung wässriger Auszüge mit Tannin — macht es erklärlich, dass eine stickstoffhaltige Verunreinigung, eben das Trigonellin, mit in das Präparat gelangt, da auch Trigonellin durch Gerbsäure gefällt wird und die üblichen nachfolgenden Reinigungsmethoden eine Abscheidung des Trigonellins nicht mehr gestatten.

Das nach meiner vorstehend besprochenen Methode dargestellte Strophanthin lässt sich durch wiederholtes Aufnehmen in absolutem Alkohol und Fällen mit Aether von dem anhängenden Ammoniumsulfat vollkommen befreien und bildet nach dem Trocknen ein amorphes, neutral reagirendes und stickstoffreies Product von stark toxischen Eigenschaften. Ueber meine Bemühungen, den Körper krystallisirt zu erhalten, sowie über Zusammensetzung und Spaltungen dieses Strophanthins hoffe ich bald eingehende Mittheilungen machen zu können.

48. R. Hielscher: Ueber α -Methylpyrrolin, *N*-methyl- α -methylpyrrolin und *N*-Methyl- α -Methylpyrrolidin.

[Aus dem chemischen Institut der Universität Breslau.]

(Eingegangen am 16. Februar.)

Als Ausgangsmaterial dieser Arbeit wurde das Brompropylmethylketon, $CH_3 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot CH_2 Br$, benutzt, aus welchem das α -Methylpyrrolin und in zweiter Reihe weitere Abkömmlinge dieser Base gewonnen wurden. Das Brompropylmethylketon wurde nach den Angaben von Lipp¹⁾ aus Acetopropylalkohol und Bromwasserstoffsäure dargestellt und stellte eine unter einem Druck von 60—64 mm bei 105—107° siedende Flüssigkeit dar. In 52 g 10-procentigen alkoholischen Ammoniaks (der doppelten theoretischen Menge) wurden 25 g Brommethylpropylketon gegeben. Nach kurzer Zeit fand unter Erwärmung auf 40—45° Ausscheidung von Bromammonium statt. Nach 48-stündigem Stehen wurde von diesem abfiltrirt, das Filtrat zur Entfernung von Alkohol und Ammoniak eingedampft, mit Wasser und sodann mit Aetzkali versetzt, wodurch eine ölige Base abgeschieden wurde. Dieselbe wurde mit Wasserdampf destillirt, wobei sie schon mit den ersten Antheilen des Destillats überging, durch Kaliumcarbo-

¹⁾ Diese Berichte 22, 1, 1196.