

328. Franz Feist: Ursprung und gegenseitige Beziehungen der Strophanthus-Glycoside¹⁾.

[2. Abhandlung über Strophantin und Strophantidin.]

(Eingegangen am 9. Juli.)

Von Strophanthuspräparaten führen die modernen Pharmakopoen einzig die Tinctura Strophanthi auf, die aus den Samen von Strophanthus Kombé Ol., nach einigen auch denjenigen von *Str. hispidus* DC. dargestellt werden und deren Trockenrückstand mit concentrirter Schwefelsäure Grünfärbung zeigen soll. — Dies Herzmittel, auf welches zuerst grosse Hoffnungen als Ersatzmittel für Digitalis gesetzt wurden, ist seit längerer Zeit bei den Aerzten in Misscredit gerathen, da die Handelstincturen von sehr verschiedener Wirkung waren, z. Th. ohne jede, sodass die Dosirung erschwert wurde. Die Ursache, warum die Resultate so widersprechend waren, ist heute aufgeklärt, wie ich zeigen werde; die Zurückhaltung der Aerzte war begreiflich, doch wäre es bedauerlich, dass das werthvolle Mittel dem Heilschatz entfremdet würde. Es handelt sich in der That nur darum, statt der Tinctur das Glycosid in isolirter Form von bekanntem Wirkungswerth anzuwenden, oder richtiger gesagt, die Strophanthus-Glycoside, welche durch ihre Wasserlöslichkeit, gegenüber den Digitalispräparaten, viel leichter als diese resorbirt werden und daher prompter wirken müssen.

Dass die Tincturen bisher so verschiedenwerthig waren, beruhte auf drei Ursachen.

1. Die zur Bereitung derselben zulässigen Samen sind, wie gesagt, die von *Str. Kombé* und *Str. hispidus*. Beide Pflanzen sind jetzt als getrennte gute Arten genau charakterisirt (während früher zeitweilig *Kombé* als Varietät von *hispidus* betrachtet wurde). Die *Kombé*-Samen sind hellgrün, die *hispidus*-Samen sind braun, beide geben, auf dem Querschnitt mit concentrirter Schwefelsäure benetzt, eine intensiv smaragdgrüne Färbung. Nun sind mit Sicherheit nicht weniger als 14 Strophanthusarten, allein vom afrikanischen Continent, bekannt, theils mit grünen, theils mit braunen Samen. Sowohl unter den einen, als den anderen aber giebt es solche, die grüne Strophantinreaction zeigen als solche, die sich mit Schwefelsäure roth, blassgelbgrün oder (eine Art) blau färben. Mit anderen Worten, es giebt glycosidhaltige und glycosidfreie Samenarten. Der Droghandel kennt von jeher aber, dem Pharmacopoeeverlangen entsprechend,

¹⁾ Auszug aus einer gleichbetitelten Abhandlung in der Apothekerzeitung Nr. 55 u. 56 vom 11. u. 14. Juli 1900.

nur grüne (»Kombé-«) Samen und braune (»hispidus-«) Samen und kümmert sich nicht um deren Schwefelsäurereaction. Da die Samen stets lose, nicht in der Frucht, gehandelt werden, stösst ihre botanische Bestimmung oft auf Schwierigkeit und giebt zu Verwechslungen Anlass.

2. Als Samen *Strophanti* zuerst (1887) auf den Markt kam, wurde die Tinctur aus grünem Samen, als die angeblich therapeutisch wirksamere, bevorzugt; erst als gelegentlich (1889) Mangel an solchem Samen am Markt war, wurde brauner Samen in grösserer Menge verarbeitet und für ebenso wirksam erklärt. Trotzdem blieb stets der Preis des grünen »Kombé-Samens« etwa der Drei- bis Vier-fache von dem des braunen Samens. Dies zeitigte den Missstand, dass namentlich der grüne Samen gemischt wurde, wenn nicht bereits Mischungen schon aus Afrika auf den Londoner Markt gelangten. So konnten Tincturen, die die grüne Reaction zeigten, aus Samen gewonnen sein, die vielleicht nur zum kleinen Theil selbst diese Reaction lieferten. Es ist ferner klar, dass Tincturen aus solchen Gemischen von Darstellung zu Darstellung verschieden sein müssen.

3. Viel wichtiger jedoch als die Frage, ob die benutzten Samen strophantinhaltig oder strophantinfrei sind, ist der Umstand, dass sich mit Sicherheit die Existenz zweier verschiedener Strophenthus-Glycoside¹⁾ herausgestellt hat. Das Strophantin, das Fraser aus *Str. Kombé* und das Arnaud aus »*Str. hispidus* ou *Kombé*« isolirt hat, hat nicht die Formel $C_{20}H_{30}O_{10}$ (Fraser) oder $C_{31}H_{48}O_{12}$, sondern beide Autoren hatten eben zwei, sowohl chemisch als toxisch verschiedene Verbindungen unter Händen. Das Fraser'sche Strophantin, zu dessen Erforschung die nachstehenden Mittheilungen beitragen sollen, ist in dem grünen Samen von *Str. Kombé* (Ostafrika) enthalten, ob noch in anderen Strophanthusarten, vermag ich nicht zu sagen. Das von Arnaud, später von Kohn und Kulisch bearbeitete Glycosid — künftig als Pseudo-(ψ)-Strophantin bezeichnet — ist sicher in mehreren Arten enthalten, die festzulegen Sache der Botaniker ist. Arnaud gewann es aus einem, damals von Christy als *Str. Kombé* gelieferten, also wahrscheinlich grünen Samen; ebenso benutzte Kohn grünen Samen, der sicher nicht als *Str. hispidus* anzusprechen war, dagegen fabricirt Merck genau dasselbe Glycosid — identificirt von Kohn und Kulisch — aus braunem Samen (*hispidus*).

Daraus erhellt nun auch, dass die in früheren Jahren angestellten pharmakologischen und klinischen Vergleichsversuche mit Strophantin einerseits, *Tinctura Strophanti* andererseits so widersprechende Resultate

¹⁾ Abgesehen von Ouabain aus *Str. Glaber*.

tate ergaben und heute werthlos sind, da nicht zu sehen ist, ob die Experimentatoren Strophantin oder ψ -Strophantin benutzten.

Es handelt sich also zunächst darum, den Unterschied zwischen beiden Glycosiden in chemischer und physiologischer Hinsicht festzulegen.

Das zu meinen Versuchen verwandte Strophantin stellten die HHrn. C. F. Boehringer Söhne in Waldhof, für deren ausserordentlich liberales Entgegenkommen ich auch hier meinen verbindlichsten Dank ausspreche, aus grossen Posten grünen Samens her, der zu ca. 95 pCt. einheitlich war. Der geringe Rest der Körner gab rothe oder blassgrüne Schwefelsäurereaction. Die Strophantinpräparate waren aber stets ganz einheitlich. Namentlich zeigte das Verhalten derselben bei der Hydrolyse¹⁾, dass kein ψ -Strophantin darin enthalten war. Die beigemengten, nicht von Str. Kombé herrührenden Samen müssen also glycosidfrei gewesen sein. Die Darstellungsmethode war die von Fraser angegebene, ebenso besass das Strophantin die von diesem Autor beschriebenen Eigenschaften²⁾. Eine eingehende chemische Würdigung des Strophantins und seiner Spaltproducte ist Gegenstand der folgenden Abhandlungen, aus welchen hier nur diejenigen Resultate angezogen werden sollen, die zur Unterscheidung vom ψ -Strophantin geeignet sind.

In Bezug auf das ψ -Strophantin benutze ich die Angaben von Kohn, welcher kürzlich leider mitten aus erspriesslichster Forschung vom Tode dahingerafft wurde. Nach Kohn's genauen Vergleichen ist das von ihm selbst bereitete Glycosid identisch mit Strophantin (Merck) und entspricht den Angaben Arnaud's³⁾. Merck benutzt die Fraser'sche Darstellungsmethode, Kohn die Arnaud'sche, die sich von ersterer dadurch unterscheidet, dass das Glycosid nicht in Form eines Derivates (des Tannats) isolirt und gereinigt wird.

Zum Vergleich wurde ferner ein, angeblich aus hispidus-Samen dargestelltes Strophantin (von Schuchardt bezogen) untersucht, das sich mit Schwefelsäure roth färbte, im Uebrigen aber, namentlich was toxische Wirkung und Verhalten bei der Hydrolyse anlangt, identisch mit dem echten Strophantin (Fraser-Feist) war, trotz wesentlich geringeren Preises.

Folgende Tabelle giebt einen Ueberblick über die Verschiedenheiten der beiden Glycoside, auf welche dann im Einzelnen zurückzukommen ist.

¹⁾ Siehe nachfolgende Abhandlung.

²⁾ Fraser, Monographie über Strophanthus, Edinburgh 1887, s. a. Feist, diese Berichte 31, 534.

³⁾ Compt. rend. 107, 181, 1162.

Vergleichstabelle.

Marke (Beobachter)	Strophantidin			Pseudostrophantidin		
	Fraser	Boehringcr (Feist)	Schuchardt (Feist)	Arnaud	Kohn und Kulisch	Merck
Name des Samens	hispidus oder Kombé	Kombé	hispidus	Kombé oder hispidus	?	hispidus
Farbe » »	grün	grün	?	grün	grün	braun
Reaction » » + H ₂ SO ₄	?	grün	?	?	grün	?
» » Glycosids »	grün	grün	roth	?	roth	roth
Formel » »		C ₄₀ H ₆₆ O ₁₉		C ₃₈ H ₅₈ O ₁₅ (= C ₄₀ H ₆₀ O ₁₆ ?)		
Schmelzpunkt des Glycosids .	172.5 ^o	170 ^o	—	ca. 165 ^o	179 ^o	179 ^o
opt. Drehung » »	—	in 5 pCt. Lösg.: [α] = ca. + 10 ^o	—	[α] = + 30 ^o	minimal nach links	
Hydrolyse des Glycosids mit .	1 pCt. HCl bei 50—60 ^o	0.5 pCt. HCl bei 70—75 ^o	0.5 pCt. HCl bei 75—77 ^o	—	2.4 pCt. HCl bei Siedehitze	
Ausbeute an Strophantidin	33.7 pCt.	50—52 pCt.	—	—	52.5 pCt.	—
Schmelzpunkt des Strophantidins	?	169—170 ^o	170—170.5 ^o	—	195 ^o	195 ^o
Formel » » »		C ₃₇ H ₅₈ O ₇			C ₃₈ H ₄₀ O ₆	

Pseudostrophantin (Merck).

0.0003149 g pro kg Thier, auf 105 Min.
vertheilt injicirt Tod nach mehreren Stunden.

0.0005601 g pro kg Thier, auf 130 Min.
vertheilt injicirt Tod nach 170 Minuten.

0.0008 g pro kg Thier, in einer Dosis Tod nach 65 Minuten.

Pseudostrophantin (Arnaud) nach Gley.

0.00025 g pro kg Thier, in einer Dosis = letale Minimaldosis.

Zürich. Eidgenöss. Polytechnicum.

329. Franz Feist: Strophantin und Strophantidin.

[III. Abhandlung.]

(Eingegangen am 9. Juli.)

Die Studien von Fraser¹⁾ und die meinigen²⁾ auf der einen Seite und diejenigen von Arnaud³⁾, Kohn und Kulisch⁴⁾ andererseits haben mit unzweifelhafter Sicherheit ergeben, dass unter der Bezeichnung Strophantin zwei total verschiedene Verbindungen in der Literatur aufgeführt werden, die durch Hydrolyse zwei ebenso verschiedene Strophantidine liefern. In der vorstehenden Abhandlung ist auf den verschiedenen Ursprung, auf die gegenseitigen Beziehungen der beiden durch ihre toxische und therapeutische Wirkung so interessanten Herz- und Pfeil-Gifte näher eingegangen worden; hier möchte ich meine in den letzten vier Jahren erzielten Resultate zusammenfassen, die sich auf das eine — von Strophantus Kombé stammende — beziehen, während die Untersuchung des anderen in das Arbeitsgebiet von Arnaud bzw. Kohn und Kulisch verabredetermaassen fiel.

Um in der Folge jeglicher Verwechselung vorzubeugen, ist es nothwendig, getrennte Bezeichnungen für die verschiedenen Substanzen einzuführen, und da es recht und billig ist, die Namengebung des ersten Autors beizubehalten, so ist der Name Strophantin dem zuerst von Fraser beschriebenen und chemisch charakterisirten Glycosid aus den Samen der jetzt wieder Strophantus Kombé genannten Apocynaenart zu belassen. Das hydrolytische Spaltproduct desselben

¹⁾ Pharm. Journ. 16, 109 (1885); 18, 6, 69 (1888); 19, 660 (1889); 20, 328 (1889) und Monography, Edinburgh 1887.

²⁾ Vorl. Mittheilung, diese Berichte 31, 534.

³⁾ Compt. rend. 107, 181, 1162.

⁴⁾ Diese Berichte 31, 514; Wiener Monatsh. 19, 385.