

## 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 Fraser<sup>1)</sup> und die meinigen<sup>2)</sup> auf der einen Seite und diejenigen von Arnaud<sup>3)</sup>, Kohn und Kulisch<sup>4)</sup> 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

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

<sup>2)</sup> Vorl. Mittheilung, diese Berichte 31, 534.

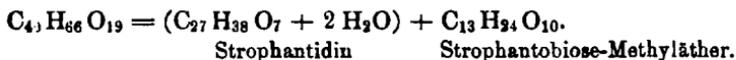
<sup>3)</sup> Compt. rend. 107, 181, 1162.

<sup>4)</sup> Diese Berichte 31, 514; Wiener Monatsh. 19, 385.

benannte ebenfalls schon Fraser Strophantidin. Auf diese Substanzen beziehen sich auch meine Untersuchungen. Für das von Arnaud und von Kohn und Kulisch bearbeitete Glycosid, mit welchem Strophantin (Merck) identisch ist, und sein Spaltungsproduct schlage ich die Bezeichnungen Pseudostrophantin ( $\psi$ -Strophantin) und Pseudostrophantidin ( $\psi$ -Strophantidin) vor und benutze sie hinfort.

Die von allen Bearbeitern beider Strophantine gemeldeten unangenehmen Erfahrungen bei der Ermittlung der Zusammensetzung der Verbindungen, beruhend auf deren Fähigkeit, mehrere Hydrate zu bilden, das Krystallwasser beim Trocknen nicht völlig, ohne beginnende Zersetzung, zu verlieren, dann die Hygroskopicität der getrockneten Substanz, die durch all' diese Umstände bedingte Unsicherheit in den Molekulargewichtsbestimmungen machen es ganz unmöglich, aus Letzteren und aus Analysen die Bruttoformeln der Glycoside abzuleiten, denn es lassen sich jeweils eine ganze Reihe solcher Formeln aufstellen. Und mehr noch: auch das Studium des hydrolytischen Zerfalles führt beim Strophantin an sich noch nicht zu eindeutiger Bestimmung seiner Zusammensetzung, denn für das eine Spaltproduct — das Strophantidin — gilt Wort für Wort das oben Gesagte in gleichem Umfange. Erst die Erforschungen der Veränderungen des Strophantidins in mehreren Reactionsreihen ermöglichten es, jetzt mit Sicherheit Formeln für Zusammensetzung und Zerfall des Strophantins zu geben. Demgemäss wird es verständlich, dass die in der vorläufigen Mittheilung unter allem Vorbehalt vorgeschlagenen Formulierungen der darin aufgezählten Verbindungen durch die seither gewonnenen Resultate Abänderungen erfahren haben.

Dem Strophantin (in wasserfreiem Zustand) gebührt die Formel  $C_{40}H_{86}O_{19}$ . Bei der Hydrolyse, mittels halbprocentiger Salzsäure, zerfällt dasselbe schon bei  $70-75^{\circ}$  in Strophantidin, welches sich als Krystallmehl abscheidet, und ein complicirt gebautes Kohlehydrat<sup>1)</sup> gemäss folgender Gleichung:



Diese Gleichung entspricht auch dem quantitativen Ergebniss an Spaltproducten.

Die Formel des Strophantidins selbst gründet sich vornehmlich — neben den Analysendaten — auf drei Umsetzungen, nämlich auf

1. die Gewinnung des wasserfreien Strophantidins auf dem Umweg über eine Methylalkohol-Verbindung desselben,
2. auf das Verhalten des Strophantidins gegen Baryt (resp. Alkali),

<sup>1)</sup> Vergl. die folgende Mittheilung.

3) auf die Oxydation des Strophantidins mittels Permanganat zu einer Säure mit gleicher Anzahl von Kohlenstoffatomen.

Folgende Ausführungen erläutern dies:

1. Das bei der Strophantinhydrolyse erzielte Strophantidin enthält zwei Moleküle Krystallwasser ( $C_{27}H_{38}O_7 \cdot 2 H_2O$ ). Durch Trocknen lassen sich hiervon nur  $1\frac{1}{2}$  Molekül Wasser verjagen, sodass auf diese Art die wasserfreie Verbindung nicht unzersetzt zu erhalten ist. Schon früher wurde mitgetheilt<sup>1)</sup>, dass Strophantidin bei  $169-170^\circ$  schmilzt, dann aufschäumt, dann wieder erstarrt und erst bei  $232^\circ$  auf's Neue sich verflüssigt. In der That liegt der Schmelzpunkt des wasserfreien Strophantidins so hoch (corr.  $235^\circ$ ), doch lassen sich grössere Mengen schwierig durch diesen Schmelzprocess erzeugen. Dies gelang erst durch sehr häufiges Umkrystallisiren der wasserhaltigen Verbindung aus Methylalkohol. Statt der aus monosymmetrisch-spheroïdischen Prismen bestehenden Krystallrosetten des Hydrats, wie sie durch ein- bis zwei-maliges Umlösen aus Methyl- oder Aethylalkohol gewonnen werden, erzielt man so schöne glänzende Einzelkrystalle von anderem Habitus<sup>2)</sup>, welche statt Wasser ein Molekül Krystallmethylalkohol enthalten. Sie verwittern leicht und liefern beim Trocknen das wasserfreie Strophantidin,  $C_{27}H_{38}O_7$ . Die Analysen desselben, zusammen mit denen der Methylalkohol-Verbindung, wiesen eindeutig auf  $C_{27}$  für Ersteres hin.

2. Verhalten gegen Baryt. — Das neutrale, in Wasser, Soda und kalter Natronlange unlösliche Strophantidin löst sich beim Kochen mit Barytwasser (oder Alkali) auf und bindet dabei ein Aequivalent Baryt (resp. 2 Aequivalente Alkali). Es findet hierbei nicht, wie früher vermuthet wurde, eine Verseifung statt, sondern das Strophantidin verhält sich wie ein Dilacton; das Barytmolekül wird anaddirt zum Baryumsalz einer zweibasischen Säure (Strophantidinsäure).

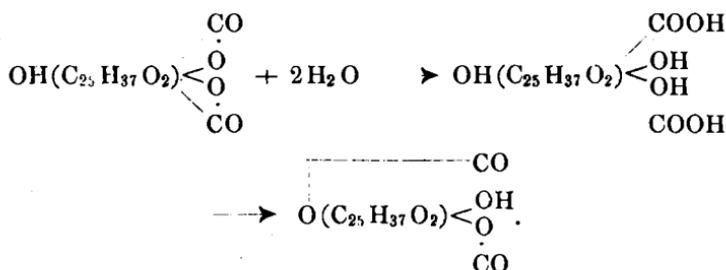


Wird angesäuert, so bleibt bei vorsichtigem Arbeiten die Lösung klar und enthält die freie Säure,  $C_{27}H_{42}O_9$  (oder  $C_{27}H_{40}O_8$ ). Erst wenn die Lösung gekocht wird, scheidet sich ein blendend weisser, krystallinischer Niederschlag ab, der aber nicht Strophantidin, sondern ein Isomeres desselben ist. Getrocknet hat es die Zusammensetzung  $C_{27}H_{38}O_7 + \frac{1}{2}H_2O$ . Schmp.  $243^\circ$ . Es ist dieselbe Verbindung, welche in der vorläufigen Mittheilung schon beschrieben wurde und unter Vorbehalt die Formel  $(C_7H_{10}O_2)_x$  erhalten hatte. Ich nenne sie Strophantidinsäurelacton. Bei ihrer Bildung müssen die zwei Mol. Wasser [resp.  $Ba(OH)_2$ ], die sich beim Kochen des Strophantidins mit Baryt an dieses anlagerten, eines oder beide in anderer Richtung, z. B. mit

<sup>1</sup> Vorläufige Mittheilung loc. cit.

<sup>2</sup>) s. im experimentellen Theil.

Inanspruchnahme präexistirender Hydroxylgruppen — unter neuer Lactonringbildung abgespalten werden<sup>1)</sup>, etwa so:



Die Rückverwandlung des Strophantidinsäurelactons in Strophantidin gelang nicht. Durch anhaltendes erneutes Kochen mit Baryt wird es vielmehr in eine, ebenfalls schon beschriebene, amorphe gelbe Verbindung unter Abspaltung von zwei Molekülen Wasser übergeführt, vielleicht unter Schliessung eines Xanthonringes:

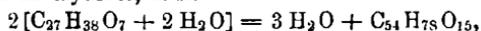


Diese »gelbe Substanz« — früher  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_5$  formulirt — ist also secundär aus der weissen entstanden und heisst danach Anhydrostrophantidinsäurelacton.

Die successive Bildung des weissen und des gelben Lactons aus Strophantidin, bei welcher kein anderes Spaltproduct — weder flüchtige Säuren, noch Alkohole, Aceton oder Aldehyde — nachweisbar ist, beweist, dass beide Substanzen und das Strophantidin die gleiche Kohlenstoffatomzahl besitzen müssen.

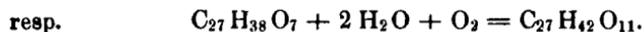
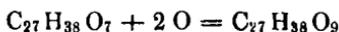
Complicirter ist der Verlauf beim Kochen des Strophantidins mit Alkali, der in der vorläufigen Mittheilung schon geschildert wurde. Man erhält beim Ausäuern sofort einen gelben Niederschlag wechselnder Zusammensetzung, in welchem das gelbe Anhydrostrophantidinsäurelacton vorherrscht, gemengt mit weissem Strophantidinsäurelacton und einem oder mehreren anderen, amorphen, und daher schwer rein zu erhaltenden, Producten weiterer Zersetzung, über die im experimentellen Theil näher berichtet ist. — Das wasserhelle Filtrat des gelben Niederschlags scheidet beim Kochen fast reines Strophantidinsäurelacton ab.

<sup>1)</sup> Die auffällige Erscheinung, dass sowohl Strophantidin als sein Isomeres beim Trocknen  $\frac{1}{2}$  Mol. Wasser festhaftend zurückhalten, lässt der Vermuthung Raum, dass Doppelmoleküle +  $\text{H}_2\text{O}$  vorliegen, wasserunlösliche Anhydride der wasserlöslichen Hydrate, z. B.



die aber beim Lösen in Alkohol, bei Salzbildung etc. wieder in Einzelmoleküle zerfallen. Die Molekulargewichtsbestimmungen geben darüber keinen sicheren Aufschluss.

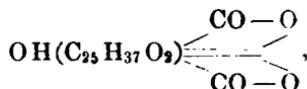
3. Die beiden Isomeren, Strophantidin und Strophantidinsäure-lacton, liefern bei der Oxydation mit Permanganat in alkoholischer Lösung dieselbe zweibasische Säure, die beim Freiwerden aus ihren Salzen nur in Form von Anhydrosäuren,  $C_{27}H_{40}O_{10}$ , »Strophantsäuremonohydrat« resp.  $C_{27}H_{38}O_9$ , »Strophantsäure« beständig ist.



Daneben verläuft beim Strophantidiu eine Totaloxydation unter Bildung von Oxalsäure, deren Gewicht etwa 9–10 pCt. der angewandten Substanz beträgt; d. i. etwa 1 Mol. Oxalsäure auf 2 Mol. Strophantidin.

Da die Analyse der Säure(anhydride) und namentlich ihres Silber-salzes nur eine Formel mit 27 Kohlenstoffatomen zulässt, so ergibt sich für Strophantidin und sein Isomeres dieser Minimalgehalt an Kohlenstoffatomen, wodurch Bruttoformeln mit 24 und 26 Kohlenstoffatomen im Molekül, die sich aus den Analysenzahlen dieser Substanzen rechnerisch ebenfalls ableiten lassen, ausser Betracht fallen.

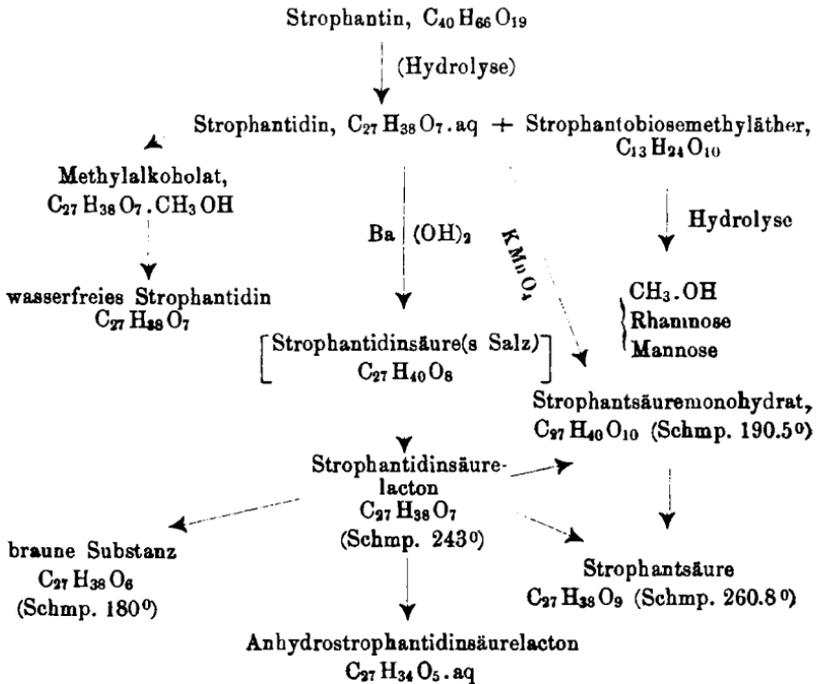
Zusammengehalten mit den Schlüssen sub 1. und 2. ergibt sich demgemäss, dass das Kohlenstoffskelett des Strophantidins in seinen durch Baryt-(Alkali-)Wirkung erzielten Derivaten, sowie in dem gemeinsamen Oxydationsproduct intact enthalten ist. So leicht auch das Strophantidin chemischen Umwandlungen zugänglich ist — leider oft unter Bildung amorpher Producte —, so resistent ist sein Kohlenstoffskelett. Erinnt man sich, dass stark eingreifende Reactionen (Zinkstaubdestillation, Erhitzen mit Jodwasserstoff) totalen Zerfall bewirken und keinen Aufschluss über die Muttersubstanz des Strophantidins geben, ferner dass die Oxydation mit Chromsäure bisher lediglich Benzoësäure ergeben hat, so lässt sich bis jetzt die Strophantidinformel nur auflösen in



und erst weiteren Versuchen muss es vorbehalten bleiben, durch Sprengung des Kerns ( $C_{25}H_{37}O_2$ ) zu bekannteren Abbauprodukten zu gelangen, die mehr Licht auf den Bau des Moleküls zu werfen gestatten. Höchst wahrscheinlich gehören die beiden Sauerstoffatome des Kerns auch Hydroxylgruppen an, ausserdem muss derselbe mindestens einen Benzolkern und die Gruppe  $CH=CH$  enthalten, die bei der Oxydation mit Permanganat in  $C(OH).C(OH)$  der Strophantsäure übergeht.

Nachstehendes Schema soll eine Uebersicht über die besprochenen Umwandlungen des Strophantins ermöglichen. Die Besprechung einer

Reihe anderer Umsetzungen und deren Producte bleibe dem experimentellen Theile vorbehalten.



### Experimenteller Theil.

#### Strophantin, $C_{40}H_{66}O_{19} + 3 H_2O$ .

Den früher nur in knapper Form gegebenen Daten lasse ich jetzt eingehendere Angaben folgen.

Das weisse, in Wasser sehr leicht zu einer klaren, ganz schwach opalisirenden Flüssigkeit lösliche Strophantin, wie es mir aus der Fabrik geliefert wurde, stellt ein feines Krystallmehl dar und enthält Wasser in wechselnder Menge. Wird es bei 100—105°, oder auch nur über Schwefelsäure getrocknet, so zieht es mit Begierde wieder Feuchtigkeit an, ohne sein Aussehen zu ändern. Es ist daher nicht leicht, zu sagen, welcher Betrag des Gesamtwassers auf absorbirte Feuchtigkeit, welcher auf Krystallwasser zu setzen ist. Ich trocknete das Präparat, wie es aus der Flasche kam, successive über ausgeglühtem Seesand, über Schwefelsäure und bei 100—105° jeweilen zur Constanz. Die Analysendaten wurden auf wasserhaltige und auf getrocknete Verbindung berechnet. Schmp. (getrocknet) 170°.

Berechnet auf $C_{40}H_{66}O_{19}$ .	C 56.47, H 7.76, $H_2O$ —, $CH_3O$ 3.64.
» » $C_{40}H_{66}O_{19} + H_2O$ .	» 55.29, » 7.83, » 2.07, » —
» » $C_{40}H_{66}O_{19} + 2H_2O$ .	» 54.17, » 7.90, » 4.06, » —
» » $C_{40}H_{66}O_{19} + 3H_2O$ .	» 53.09, » 7.96, » 5.97, » —
» » $C_{40}H_{66}O_{19} + 4H_2O$ .	» 52.06, » 8.02, » 7.81, » —

Gefunden: bezogen auf lufttrockne Substanz:

C 52.97, 53.11, 53.54, 53.19	{	entsprechend dem Hydrat mit 3 $H_2O$ .
H 7.42, 7.77, 7.86, 7.20		
C 54.10, 54.25, 54.30	{	entsprechend dem Hydrat mit 2 $H_2O$ .
H 7.60, 7.49, 7.34		

Gefunden in getrockneter Substanz:

C 55.98, 56.48, 56.16, 56.07.
H 6.99, 7.18, 7.58, 7.71.

Methoxylbestimmung: Subst. bei  $110^{\circ}$  getrocknet, wobei Gewichtsabnahme von 7.48 pCt. (entsprechend 4  $H_2O$ ).

0.3042 g Sbst.: 0.0841 g  $AgJ$ , entsprechend 3.64 pCt.  $CH_3O$ .

Die Molekulargewichtsbestimmungen lassen sich nur in Wasser ( $c = 18.9$ ) kryoskopisch ausführen und liefern sehr unsichere Resultate: ber.  $C_{40}H_{66}O_{19} = 850$ .

1. Angewandt lufttrocknes Strophantin(hydrat) in Pastillen:

Subst. 0.0956	Depression 0.030	M 572.8	
0.2520	0.069	656.0	
0.3997	0.089	806.8	(Mittel 678.5)

Wasser: 10.52 g.

2. Strophantin, monatelang über Schwefelsäure getrocknet, hygroskopisches Pulver:

Subst. 0.3155	Depression 0.079	M 614.1	
0.6598	0.150	655.3	
1.2178	0.249	752.1	(Mittel 680.8)

Wasser: 12.29 g.

Eine wässrige Lösung des Strophantins von 10.864 pCt. Gehalt besass das spec. Gewicht 1.02714. Dieselbe auf's Doppelte verdünnt, also 5.432-procentig, drehte im Schmidt-Haensch'schen Apparat schwach nach rechts, doch war die genaue Einstellung sehr schwierig: im Mittel 3.3 Theilstriche; woraus sich berechnet

$$[\alpha] = + 10.12^{\circ}.$$

Strophantin färbt sich mit concentrirter Schwefelsäure sofort tief-smaragdgrün, beim Stehen an der Luft wird die Probe missfarbig. Fehling'sche Lösung wird selbst in der Wärme durch Strophantin nicht reducirt.

Ich habe davon abgesehen, Acylderivate des Strophantins herzustellen, da deren analytische Daten keinen Aufschluss über die Molekulargrösse des Strophantius liefern können.

Hydrolyse. Wird Strophantin mit der fünffachen Menge halbprocentiger Salzsäure ( $\frac{2}{1}$ -norm. 15-fach verdünnt), in ein kaltes Wasserbad eingesenkt und langsam erwärmt, so ist bei  $30^{\circ}$  etwa Alles klar gelöst. Plötzlich zwischen  $70$  und  $75^{\circ}$  erfüllt sich die ganze Flüssigkeit mit feinen Nadelchen ausgeschiedenen Strophantidins, die sich rasch absetzen. Durch geeignetes Umschwenken vermeidet man eventuell, dass sich dasselbe als dicke Oelschicht, die dann unzersetztes Strophantin einschliesst, zu Boden setzt. Nachdem die Temperatur einige Zeit auf  $75$ — $80^{\circ}$  gehalten worden ist, kühlt man, filtrirt das Strophantidin ab, welches, mit etwas Aether nachgewaschen, ein völlig weisses Krystallmehl darstellt. Das Filtrat scheidet bei nochmaligem Erwärmen auf  $75$ — $80^{\circ}$  meist nur noch sehr geringe Mengen desselben Productes aus. Ein Erhitzen bis zum Sieden ist nachtheilig, es bilden sich dabei leicht Harze. Das wasserklare salzsaure Filtrat des Strophantidins enthält den Spaltzucker, über dessen Gewinnung und Eigenschaften die nächste Mittheilung handelt. Die Ausbeute an Strophantidin ( $+ 2 \text{ H}_2\text{O}$ ) beträgt etwa  $50$ — $52$  pCt.; nach der eingangs gegebenen Zerfallsgleichung des Strophantins ( $3 \text{ aq}$ ) wären  $56$ — $57$  pCt. zu erwarten.

#### Strophantidin(hydrat),

so wie es bei der Hydrolyse entsteht, ist früher schon ziemlich eingehend beschrieben worden. Es ist krystallwasserhaltig und behält dasselbe auch beim ein- bis zwei-maligen Umkrystallisiren aus Methyl- oder Aethyl-Alkohol bei. Durch Erwärmen ist das Wasser nicht gänzlich zu entfernen, etwa  $\frac{1}{2}$  Mol. Wasser bleibt festhaftend darin. Das soweit getrocknete Präparat nimmt, wie das Strophantin, gierig Wasser an der Luft auf, ohne zu zerfliessen. Es schmilzt bei  $169$ — $170^{\circ}$ , schäumt bei  $176^{\circ}$  auf, erstarrt beim Erkalten und schmilzt dann erst bei  $232^{\circ}$ . Strophantidin ist leicht löslich in Alkohol, Aceton, Eisessig, schwer löslich in Aether, Chloroform, Benzol, unlöslich in Lignoïn. Aus Methylalkohol krystallisirt es in schönen, glänzenden Prismen, die häufig zu strahligen Krystallwarzen vereinigt sind. Hr. Dr. Riva in Mailand hatte die grosse Liebenswürdigkeit, die Krystalle zu messen und optisch zu prüfen: Er berichtet Folgendes:

Krystallsystem: monoklin; sphenoidische Klasse (monoklin hemimorph).

$$a : b : c = 1.1275 : 1 : 1.1179.$$

$$\beta = 70^{\circ} 52'.$$

Beobachtete Formen  $\{001\}$ ,  $\{110\}$ ,  $\{1\bar{1}0\}$ ,  $\{101\}$ ,  $\{0\bar{1}1\}$ .

	Beobachtet	Berechnet
$(110) : (\bar{1}\bar{1}0)$	$93^{\circ} 27'$	—
$(110) : (001)$	$77^{\circ} 2'$	—
$(001) : (\bar{1}01)$	$54^{\circ} 35'$	—
$(001) : (0\bar{1}1)$	$46^{\circ} 55'$	$46^{\circ} 49'$
$(\bar{1}\bar{1}0) : (0\bar{1}1)$	$46^{\circ} 56'$	$46^{\circ} 45'$
$(\bar{1}01) : (0\bar{1}1)$	$66^{\circ} 36'$	$66^{\circ} 38'$
$(\bar{1}01) : (\bar{1}\bar{1}0)$	$66^{\circ} 32'$	$66^{\circ} 37'$
$(\bar{1}\bar{1}0) : (011)$	$67^{\circ} 45'$	$67^{\circ} 47'$
$(0\bar{1}1) : (011)$	$86^{\circ} 13'$	$86^{\circ} 22'$

Die Krystalle des Strophantidins sind optisch zweiaxig mit deutlicher horizontaler Dispersion.

Zeichen der Doppelbrechung: negativ.

Die optische Axe geht durch die Symmetriearaxe.

Die Aetzfiguren auf (001) bestätigen die Angehörigkeit der Krystalle zur angegebenen Klasse.

Sonderbar ist die Aehnlichkeit zwischen den Winkeln

$$(\bar{1}\bar{1}0) : (0\bar{1}1) = 46^{\circ} 45' \text{ und}$$

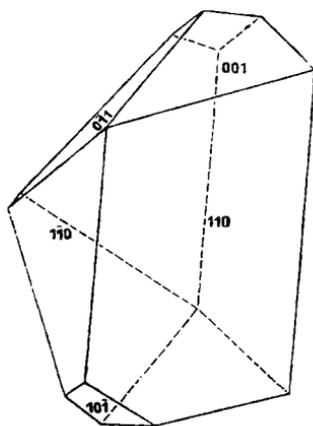
$$(001) : (0\bar{1}1) = 46^{\circ} 49'$$

$$(\bar{1}01) : (0\bar{1}1) = 66^{\circ} 38' \text{ und}$$

$$(\bar{1}01) : (\bar{1}\bar{1}0) = 66^{\circ} 37'$$

$$(110) : (\bar{1}\bar{1}0) = 86^{\circ} 23' \text{ und}$$

$$(0\bar{1}1) : (011) = 86^{\circ} 22'.$$



Strophantidin

Trotzdem lassen die optischen Eigenschaften (Zweiaxigkeit und horizontale Dispersion) keinen Zweifel über die Angehörigkeit zum monoklinen System. Der Habitus der Krystalle ist constant: in mehr als 50 gut ausgebildeten Krystallen habe ich immer dieselbe Combination und gleichen Habitus beobachtet. Wie aus diesem zu vermuthen, ist Strophantidin optisch-activ. Leider kann ich nicht mit Genauigkeit die Grösse des Drehungsvermögens angeben, sondern nur sagen, dass 0.5 g Strophantidin, in etwa 20 ccm Methylalkohol gelöst, um  $4-5^{\circ}$  nach links dreht. Diese Beobachtung hat auch Prof. Brugnatelli in Pavia wiederholt und die gleiche Stärke der Drehung gefunden.\*

Ich habe späterhin eine Lösung von 0.5043 g Strophantidin (luft-trocken) zu 25 ccm in Methylalkohol gelöst, auf ihre Drehkraft im Schmidt-Haensch'schen Halbschattenapparat im 2 dm-Rohr geprüft und eine Ablenkung von 5.3 Theilstrichen (Mittel aus 12 Ableesungen) aber nach rechts, beobachtet, woraus sich berechnet:

$$[\alpha]_{\text{D}} = +45.45^{\circ}.$$

Die Analysenzahlen des lufttrocknen Strophantidins passen am besten auf die Formel:  $C_{27}H_{38}O_7 + 2\frac{1}{2}H_2O$ . Schon durch Verweilen über ausgeglühtem Sand lässt sich indessen  $\frac{1}{2}$  Mol. Wasser entfernen; ein und zwei Mol. Wasser lassen sich successive im Schwefelsäure-exsiccator oder bei  $110-125^\circ$  verjagen. Dann besitzt es die Zusammensetzung  $C_{27}H_{38}O_7 + \frac{1}{2}H_2O$ .

Berechnet: $C_{27}H_{38}O_7 + 2\frac{1}{2}H_2O$ :	C	62.42,	H	8.28,
$C_{27}H_{38}O_7 + \frac{1}{2}H_2O$ :	»	63.53,	»	8.23,
$C_{27}H_{38}O_7 + 1\frac{1}{2}H_2O$ :	»	64.67,	»	8.18,
$C_{27}H_{38}O_7 + \frac{1}{2}H_2O$ :	»	67.08,	»	8.07,
$C_{27}H_{38}O_7$ :	»	68.35,	»	8.01.

Gefunden für lufttrockne Substanz:

C	62.76	62.20	62.4.
H	8.04	7.75	7.74;

über Sand getrocknet:

C	63.19	63.69.
H	8.19	8.28;

über  $H_2SO_4$  getrocknet:

C	64.01	64.27	64.72.
H	7.95	8.13	7.67;

bei  $110-125^\circ$  getrocknet:

C	65.89	66.39	66.54	66.95	66.66.
H	7.86	8.07	8.02	8.09	7.66.

Bei der Methoxylbestimmung nach Zeisel ergaben 0.2237 g Strophantidin 0.00149 g Jodsilber, das entspricht 0.67 pCt.  $CH_3O$ , beweist also die Abwesenheit der Methoxylgruppe.

Das hartnäckige Haften von einem halben Molekül Wasser am Strophantidin lässt — zumal dieselbe Erscheinung bei dem später zu besprechenden Isomeren des Strophantidins auftritt — die Annahme discutabel erscheinen, ob nicht etwa für getrocknetes Strophantidin die doppelte Molekulargrösse  $C_{54}H_{76}O_{14} + H_2O = C_{54}H_{78}O_{15}$  anzunehmen wäre, und sich aus dem Hydrat mit 2 Wassern gemäss der Gleichung  $2(C_{27}H_{38}O_7 \cdot 2H_2O) = 3H_2O + C_{54}H_{78}O_{15}$  bilde. Bei allen Umsetzungen (Lösung in Alkohol, Salzbildung etc.) müsste indess die Molekülverbindung leicht gesprengt werden. Die Frage kann durch die ausgeführten Molekulargewichtsbestimmungen nicht beantwortet werden, da diese je nach den benutzten Lösungsmitteln sehr widersprechende Resultate ergaben.

1. Siedemethode. Lösungsmittel Alkohol;  $c = 11.50$ .

Substanz	1.7763 g	$\Delta$ 0.074 <sup>0</sup>	M = 440.6
	2.1747 »	0.080 <sup>0</sup>	498.98
	2.5530 »	0.096 <sup>0</sup>	488.15

Alkohol 62.65 » Mittel 475.9 entspricht  $C_{27}H_{38}O_7 = 474$ .

2. Siedemethode. Lösungsmittel Aethylenbromid;  $c = 63.2$ .

Substanz	0.1358 g	$\Delta$ 0.063°	M = 210
	0.4929 »	0.168°	287

Mittel 248 entspricht dem halben Mol.

3. Gefriermethode. Lösungsmittel Naphtalin;  $c = 70$ .

Substanz	0.5237	Diff. 0.42°	M = 733.5
----------	--------	-------------	-----------

entspricht fast dem doppelten Molekulargewicht.

Von den mannigfachen Formeln, welche die Strophantidinanalysen zu berechnen gestatten, ist die Auswahl auf  $C_{27}H_{38}O_7 + \frac{1}{2}H_2O$  gefallen, da es — wie im theoretischen Theil auseinandergesetzt ist — durch Zufall gelang, auf einem Umwege das

#### wasserfreie Strophantidin

zu gewinnen. Als eine Strophantidinmenge zum vierten Mal aus Methylalkohol umkrystallisirt wurde, erschienen, statt der gewohnten rosetten- oder warzen-artig gruppirten Prismen, farblose glänzende Einzelkrystalle mit stumpferen Winkeln von ganz anderem Aussehen, deren Schmelzpunkt bei  $229.5-230^\circ$  lag. Sie lösten sich in concentrirter Schwefelsäure mit hellrother Farbe, die allmählich in Grün überging. — Nachdem einmal solche Krystalle erhalten waren, liess sich das gewöhnliche Strophantidin durch Impfen der methylalkoholischen Lösung rascher in die neue Modification verwandeln. An der Luft verwittern die glänzenden Krystalle schnell, werden milchig und entzogen sich dadurch bisher der goniometrischen Messung.

Es wurden sowohl ganz frische, eben der Lösung entnommene und rasch abgepresste Krystalle analysirt, als auch bei  $100^\circ$  getrocknete. Die getrocknete Substanz ist stark elektrisch und schmilzt bei  $235^\circ$ ; sie enthält keine Methoxylgruppe, während die frischen Krystalle eine solche in Form von Krystall-Methylalkohol enthalten.

a) Frische Krystalle:

( $C_{27}H_{38}O_7 + CH_3.OH$ ).	Ber. C 66.40,	H 8.30,	$CH_3.OH$ 6.32.
	Gef. » 65.91, 66.34,	» 8.45, 8.30.	

Durch Gewichtsverlust:  $CH_3.OH$  7.51, 7.55.

Durch  $CH_3O$ -Bestimmung: • 7.48.

b) Bei  $100^\circ$  getrocknete Krystalle:

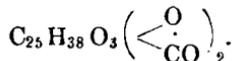
$C_{27}H_{38}O_7$ .	Ber. C 68.35,	H 8.01.
	Gef. » 68.48, 68.48, 68.00,	» 8.03, 7.98, 8.05.

Molekulargewichtsbestimmung der bei  $100^\circ$  getrockneten Substanz, nach Landsberger in Alkohol.  $c = 11.5$ . Alkohol: 8.1336 g. Subst.: 0.3364 g.  $\Delta = 0.089^\circ$ . M = 534. Ber. M 474.

Die Mutterlauge der methylalkoholhaltigen Krystalle hinterlässt beim Verdunsten einen hellen, glasartigen, spröden Rückstand, der zu weissem Pulver zerreiblich ist. Bei  $100-105^\circ$  schmilzt dies unter Aufschäumen; nach dem Trocknen (bei  $90^\circ$ ) liegt der Schmelzpunkt

bei 150—152°. Dasselbe Glas entsteht nun jedes Mal nebenbei auch, wenn die vorbeschriebenen glänzenden Krystalle auf's Neue umkrystallisirt werden, und ist das einzige Product, wenn die methylalkoholische Lösung in der Wärme eingedampft wird. Es stellte sich nun heraus, dass das glasige Product, noch nach dem Trocknen bei 90°, methoxylhaltig ist (gef. 5.58 pCt. CH<sub>3</sub>O) und zwar haftet die Gruppe ziemlich fest; denn beim Zeisel'schen Versuch entsteht der Jodsilberniederschlag erst ziemlich spät, nach längerem Erhitzen. Es muss also der Methylalkohol in gewissem Grade chemisch auf das Strophantidin einwirken, während er in den Krystallen nur als Krystallalkohol enthalten ist. Vermuthlich addirt das Strophantidin, ein Dilacton, theilweise Methylalkohol, unter Lösung der Lactonbindung an. Das Product ist schon in kaltem Barytwasser löslich, ebenso in Ammoniak. Es gelingt nur durch öfter wiederholte Behandlung des in Alkohol gelösten Glases mit Wasserdampf, dasselbe in Strophantidin(hydrat), Schmp. 169—170°, zurückzuverwandeln. Ein Theil bleibt dabei stets (als Strophantidinsäure) in Wasser gelöst, was obige Vermuthung stützt. Aus den angeführten Thatsachen erhellt, dass die Molekulargewichtsbestimmung des Strophantidins in Alkohol keine scharfen, einwandfreien Resultate liefern kann.

Das Strophantidin ist ein neutraler, in Wasser und Sodalösung unlöslicher, dagegen in Alkalien und Barytwasser, in der Wärme, löslicher Körper, und zwar verhält er sich dabei wie ein Dilacton (s. weiter unten)<sup>1)</sup>. Dadurch ist die Bindungsart von vieren seiner sieben Sauerstoffatome im Molekül aufgeklärt. Die Formel C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>O<sub>7</sub> ist aufzulösen einstweilen in



Bekanntlich (s. vorläufige Mittheilung) verbindet es sich nicht mit Phenylhydrazin, enthält also keine Carbonylgruppe, dagegen aber Hydroxylgruppen, indem es sich sowohl mittels Benzoylchlorid als Benzolsulfochlorid in alkalischer Lösung in Derivate überführen lässt, die indessen nur als unlösliche, amorphe und nicht sicher reine Substanzen erhalten werden konnten. Das Benzolsulfoderivat wird aus der alkalischen Reactionsflüssigkeit erst durch Schwefelsäure in weissen Flocken gefällt, die nach mehrmaligem Umkrystallisiren aus verdünntem Alkohol den Schmp. 163° zeigten. — Auch beim Acetyliren mittels Natriumacetat und Eisessig, sowie beim Benzoyliren in Pyridinlösung können keine charakteristischen Producte erzielt werden.

Da bei der Oxydation des Strophantidins mit Permanganat oder Chromsäure u. A. Essigsäure entsteht, wurde mittels der Lieber-

<sup>1)</sup> Die abweichende Vermuthung, in der vorläufigen Mittheilung (diese Berichte 31, 539), es sei ein Ester, ist demgemäss zu corrigiren.

mann'schen Methode<sup>1)</sup> auf Acetylgruppen, jedoch vergeblich, gefahndet. Es entstand keine Essigsäure; das Strophantidin hatte sich fast ganz in einen amorphen, bei etwa 320—325° schmelzenden Körper verwandelt.

#### Verhalten des Strophantidins gegen Barythydrat.

In überschüssigem Barytwasser löst sich Strophantidin leicht bei gelindem Erwärmen mit gelber Farbe<sup>2)</sup>. Kühlt man ab und säuert mit der berechneten Menge Salzsäure an, so entfärbt sich die Flüssigkeit, bleibt aber klar. Wird nun einige Zeit zum Sieden erhitzt, so scheidet sich in reichlicher Menge (ca. 42-pCt. des angewandten Strophantidins) eine weisse, krystallinische Substanz ab; nach dem Erkalten wird filtrirt, das Filtrat liefert bei wiederholtem Kochen höchstens nur noch sehr geringe Mengen der Abscheidung. — Wird statt des Kochens die Wasserdampfdestillation angewandt, so erhält man ein nur ganz schwach saures Destillat, welches weder Ameisensäure noch Essigsäure enthält, im geringen Grade die Jodoformreaction und mit salzsaurem *p*-Nitrophenylhydrazin nur eine schwache Trübung giebt. Demgemäss ist weder eine flüchtige Säure, noch ein Aldehyd oder Keton in irgendwie erheblicher Weise abgespalten worden, höchstens Spuren in Folge secundärer Prozesse.

Der Destillationsrückstand bzw. das Filtrat der weissen, krystallinischen Abscheidung ist noch reich an organischer Substanz, die beim directen Eindampfen, allerdings als brauner, zäher Syrup, zurückbleibt. Durch Anrühren mit kaltem Wasser wird er fest und stellt nach dem Trocknen ein gelbliches Pulver dar, das sich sehr leicht in kaltem Alkohol löst. Durch Wasser wird es wieder harzig daraus gefällt. Dies Pulver ist ein Gemisch der zuerst erwähnten weissen Substanz mit einem gelben, secundären Umwandlungsproduct derselben. Kocht man die nicht krystallisirten Producte auf's Neue einige Zeit mit Barytwasser, so bleibt stets ein schwer lösliches Baryumsalz zurück, welches beim Zerlegen eine gelbe, saure Fällung liefert. Die löslichen Baryumsalze des Filtrats ergeben mit Säure eine hellgelbliche Fällung, deren Menge bei öfterer Wiederholung des ganzen Verfahrens mit Baryt stets geringer wird. Aus den Filtraten dieser hellgelben Fällungen sind durch Kochen jedesmal noch geringe Mengen »weisser Substanz« abscheidbar. Es sind also im Wesentlichen aus Strophantidin mit Baryt zwei Verbindungen entstanden:

<sup>1)</sup> Diese Berichte 17, 1630.

<sup>2)</sup> Titration mit  $\frac{1}{10}$ -*n*-Baryt: 0.3905 g (bei 110° getrocknet) verbrauchten 16.94 ccm. Ber. auf Mol.-Gew. 474 als zweibasisch 16.5 ccm.

1. eine krystallinische, weisse, leicht rein zu erhaltende, als Hauptproduct (s. Strophantidinsäurelacton) und

2. eine amorphe, schwefelgelbe, gemischt mit Ersterer, die schwer ganz rein isolirbar ist und durch fortgesetzte Barytwirkung aus Ersterer entsteht (s. Anhydrostrophantidinsäurelacton).

Dieselben beiden Verbindungen entstehen bei dem, chronologisch früher studirten, Behandeln des

#### Strophantidins mit Alkali,

nur wächst hier die relative Menge des gelben Reactionsproductes mit der Menge des Alkaliüberschusses rascher an und überwiegt leicht die der weissen Substanz, und ausserdem machen andere secundäre Körper die Entwirrung der Producte mühsamer.

Zur Neutralisation des Strophantidins in warmer Alkalilauge reichen 2 Mol. Alkali hin, wie dies eine Titration speciell darthut.

0.3182 g Strophantidin, bei 110° getrocknet, wurden in 60.57 ccm  $\frac{1}{10}$ -n.-Natronlauge heiss gelöst und mit 47.4  $\frac{1}{10}$ -n.-Salzsäure zurücktitrirt. Verbrauch zur Neutralisation 13.17 ccm. Ber. auf das zweibasische Mol.-Gew. 474: 13.63 ccm.

Zu rascher, bequemer Lösung des Strophantidins ist aber ein Alkaliüberschuss erforderlich. Wird dieser möglichst gering bemessen (z. B. auf 10 g Strophantidin 2.4 g Kali [2 Mol. = 2.20] + 32 g Wasser), so fällt die berechnete Menge Mineralsäure einen dicken, weissen, gallertartigen, durch Kochen pulvrig werdenden Niederschlag aus, der also nur wenig gelbe Verbindung enthält. (Ausbeute ca. 58 pCt.) Nimmt man dagegen auf 10 g Strophantidin 20 g Kalihydrat + 80 g Wasser und kocht 1–2 Stunden unter Rückfluss, so fällt die Säure eine dicke, gelbe Gallerte, die mehr gelbe als weisse Substanz enthält, und beim Kochen des Filtrats ist fast keine weisse Substanz mehr abscheidbar.

Die durch Säure frisch gefällten Niederschläge sind in Soda löslich, also sauren Charakters; sobald sie aber getrocknet sind, geht ihnen diese Fähigkeit ab, es liegen dann die Lactone vor. Die Verarbeitung der gefällten Gemische ist verschieden, je nach ihrer Zusammensetzung und je nachdem man besonders zur weissen oder zur gelben Verbindung gelangen möchte.

An primärem weissem Product reiche (weisse) Gemenge werden aus 40-procentigem Alkohol fractionirt umkrystallisirt und die Fractionen aus den Mutterlauge durch Lösen in Alkohol und Fällen mit concentrirter Kochsalzlösung gereinigt. (Ueber die Verarbeitung der in Alkohol löslichsten Antheile siehe weiter unten.)

Gelbe Fällungen werden vortheilhaft zuerst mit Methylalkohol behandelt, welcher die weisse Verbindung und die leicht löslichen Nebenproducte herauslöst; der gelbe Rückstand wird aus 60-pro-



## 3. In Alkohol (nach Landsberger).

Substanz	d	Mol.-Gew.
2.2001 g	0.042 <sup>0</sup>	602
2.7911 »	0.065 <sup>0</sup>	493
2.7185 »	0.068 <sup>0</sup>	459

## 4. Siedemethode in Chloroform (c = 36.6).

Substanz	d	Mol.-Gew.
0.1942 g	0.073 <sup>0</sup>	328
0.3494 »	0.125 <sup>0</sup>	344
0.4561 »	0.172 <sup>0</sup>	348

CHCl<sub>3</sub>: 29.70 g. Mittel: 340

## 5) Desgl. Chloroform.

Substanz	d	Mol.-Gew.
0.1899 g	0.064 <sup>0</sup>	355.3
0.3256 »	0.107 <sup>0</sup>	367.9
0.4726 »	0.153 <sup>0</sup>	369.8

CHCl<sub>3</sub>: 30.56 g. Mittel: 364.3

Es zeigt sich also wie beim Strophantidin, dass in verschiedenen Solventien verschiedene Molekularcomplexe der Verbindung vorhanden sind, und die (bei Anwendung von Alkohol) erhaltenen hohen Anfangszahlen lassen auch hier die Vermuthung zu, dass das möglichst entwässerte Product das Molekül C<sub>54</sub>H<sub>78</sub>O<sub>15</sub> darstellt, das bei längerer Wirkung des Lösungsmittels in das einfache Molekül C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>O<sub>7</sub> sich spaltet.

Vom Strophantidin unterscheidet sich die Substanz, ausser durch den höheren Schmelzpunkt und das ganz andere Aussehen, durch grössere Löslichkeit in Eisessig, durch ihr Verhalten gegen conc. Salpetersäure (s. diese Berichte 31, 541) und vor allem durch eine charakteristische Reaction mit concentrirter Schwefelsäure. Sie löst sich darin mit rothgelber Farbe auf und bald umgiebt sich die Lösung mit einem sattgrünen Ring. Auf Wasserzusatz werden grünblaue Flocken gefällt. Mit Benzoylchlorid und noch weniger mit Benzolsulfochlorid lassen sich wohldefinierte Producte aus strophantidinsäurem Alkali erhalten.

Verhalten des Strophantidinsäurelactons gegen  
Oxydationsmittel.

5 g Strophantidinsäurelacton, in 2 Mol.-Gew. Alkali zu 1/2 L. gelöst, wurden unter Kühlen und mechanischem Umrühren tropfenweise mit 4-proc. Permanganatlösung versetzt. Nach Verbrauch von 104 cem (entsprechend 3.7 Atome Sauerstoff pro Molekül = 474) findet keine rasche Entfärbung mehr statt. Man filtrirt von Braunstein ab, der nur unbedeutende Mengen organischer Substanz enthält und entfärbt das Filtrat durch einige Schwefeldioxydblasen. Die Lösung reagirt dann

neutral. Eine Prüfung auf Oxalsäure ergab deren Abwesenheit. Man engt stark ein, säuert mit berechneter Menge Schwefelsäure an und erhält einen weissen, flockigen, in heissem Wasser leicht, in kaltem Wasser sehr schwer löslichen, zusammenbackenden Niederschlag einer Säure. Durch Umkrystallisiren aus Wasser, wobei stets sehr viel in Lösung bleibt, kann sie gereinigt werden, besser noch über das Natriumsalz, dessen Lösung mit Aether von Verunreinigung befreit wird. Die Natriumsalzlösung liefert mit Silber- und Mercuri-Salzen weisse Niederschläge; das Calcium- und Baryum-Salz sind leicht löslich. Im Ganzen ist die Reinigung dieser Säure recht verlustreich, und es war eine wesentliche Erleichterung, als sich herausstellte, dass dieselbe Säure direct aus dem Strophantidin erhalten werden kann, statt aus dem so kostbaren Strophantidinsäurelacton. Sie wird dementsprechend bei der Oxydation des Strophantidins besprochen werden. — Neben der Säure entstehen in geringer Menge neutrale, z. Th. mit Wasserdampf flüchtige, terpenartig riechende Substanzen.

#### Verhalten des Strophantidinsäurelactons gegen Barythydrat.

Die Vermuthung, dass die neben Strophantidinsäurelacton, aus Strophantidin und Alkali oder Baryt erhaltene gelbe Substanz sich secundär aus jenem bilde, wurde durch directe Umwandlung reinen Strophantidinsäurelactons (0.5 g) in die gelbe Verbindung durch anhaltendes Kochen (6 – 7 Stunden) mit (20 ccm) gesättigter Barytlösung bestätigt. Es scheidet sich ein schwer lösliches, gelbes Baryumsalz ab, das, mit Salzsäure zerlegt, eine gelbe Fällung (Schmp. 285°) liefert. Das Filtrat des Baryumsalzes giebt mit Salzsäure in der Kälte eine geringe zweite Abscheidung, deren Filtrat bei Siedehitze kaum mehr »weisse Substanz« abscheidet. Die Umwandlung ist also nahezu quantitativ, doch enthält die gelbe Verbindung meist noch Spuren der weissen. Ich nenne die gelbe Verbindung:

#### Anhydrostrophantidinsäurelacton.

Die Analysen beziehen sich theils auf Präparate, die mit Kali, theils auf solche, die mit Baryt aus Strophantidin gewonnen waren, die beiden letzten auf Material, das aus reinem Strophantidinsäurelacton mit Baryt erhalten worden war.

Die aus gewöhnlichem oder verdünntem Alkohol umkrystallisirte Säure enthielt 3 Mol. Wasser (Schmp. 285°) oder nur 2 (Schmp. 294°). Das Wasser entweicht beim Trocknen bei 110° bis auf  $\frac{1}{2}$  Mol., das wiederum sehr fest haftet. Die Substanz zieht dann hygroskopisch Wasser an. Die getrocknete Substanz zersetzt sich, ohne zu schmelzen, bei 345° (corr.).

Ber. für ( $C_{27}H_{34}O_5 + \frac{1}{2}H_2O$ ).	Gefunden (getrocknete Substanz).		
C 72.48.	71.95,	72.40,	72.54, 72.94, 72.21, 71.78.
H 7.83.	7.22,	8.12,	— 7.51, 7.12, 7.28.
3 Mol. $H_2O$ :	Ber. 10.97.	Gef. 11.22,	11.24.
2 Mol. $H_2O$ :	Ber. 7.59.	Gef. 6.6,	6.5, 7.16.

Molekulargewichtsbestimmung; Siedemethode in Alkohol (15.92 g).

Subst. 0.1580 g.	$\Delta$ 0.023.	M 496.	{ Mittel 469.
0.3884 g.	0.063.	443.	{ Ber. 438.

Die Eigenschaften der Verbindung sind bereits früher beschrieben (diese Berichte 31, 539) nur die Formel und Deutung der Substanz ist entsprechend zu corrigiren. An sich neutral und unlöslich in Natriumcarbonat, verbraucht sie zur Lösung 1 Mol. Alkali beim Erwärmen.

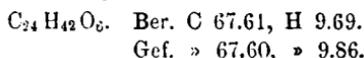
0.1888 g in 34.12 ccm  $\frac{1}{10}$ -Norm. NaOH gelöst und mit 30.2 ccm HCl zurücktitirt. Einstellung unscharf, sowohl mit Lakmus als Phenolphthaleïn, wegen der gelben Farbe der Lösung. Verbrauch 3.9 ccm  $\frac{1}{10}$ -Norm. ber. auf Mol.-Gew. 438 (einbasisch): 4.31 ccm.

Da die Verbindung demgemäss das Lacton einer einbasischen Säure ist, so muss bei ihrer Bildung aus Strophantidinsäure(dilacton) die Abspaltung der Wassermoleküle so erfolgt sein, dass die eine Carboxylgruppe dabei etwa unter Schliessung eines (Xanthon?) Ringes in Mitleidenschaft gezogen wird und durch Alkali nicht wieder hergestellt werden kann.

Alkalische Benzoylirung ebenso wie Oxydationsversuche mit Brom und Natronlauge und mit alkalischem Permanganat führten nur zu amorphen, nicht weiter bearbeiteten Producten (vergl. vorl. Mittheilung).

Kalischmelze: 2 g Anhydrostrophantidinsäurelacton wurden mit 6 g Kali und 12 g Wasser eingedampft, die braune Masse dann im Oelbad eine Stunde auf  $250^{\circ}$  erhitzt, wobei sie sich erst aufbläht, dann ruhig fliesst. Aus der dunkelbraunen, wässrigen Lösung der Schmelze fällt Kohlensäure nichts aus. Eine Probe der alkalischen Lösung kuppelt mit diazosulfanilsaurem Natrium unter Rothfärbung. Eine andere giebt an Aether einen hellbraunen, flockigen Körper ab, der ebenfalls kuppelt, sich mit Bromwasser trübt, mit Eisenchlorid keine Färbung giebt. Es haben sich also vielleicht kleine Mengen phenolartiger Körper gebildet. Phloroglucin ist nicht nachweisbar; die Reaction mit Vanillin und Salzsäure bleibt aus. Die alkalische Lösung der Schmelze, mit Essigsäure angesäuert, liefert eine dicke, schwer filtrirende Fällung. Aus dem Filtrat derselben ist nur sehr wenig organische Substanz noch isolirbar. Die mit heissem Wasser ausgewaschene Fällung scheidet sich aus heissem Alkohol rasch als hellgelbbrauner, feinkrystallinischer Niederschlag aus, weitere Mengen sind aus der Mutterlauge mittels Aether fällbar. Die Verbindung löst sich spielend in Soda, ist unlöslich in Aether, Ligroïn, Chloroform,

Essigester und Aethylenbromid und schmilzt noch nicht bei 320°. Die Substanz sublimirt nicht, sondern zersetzt sich in der Hitze unter Erglimmen und Ausstossung gelber Dämpfe. Zur Analyse wurde bei 110° getrocknet. Dem entspricht u. A. die Formel:



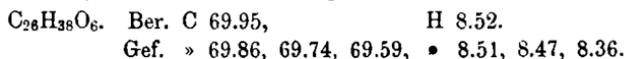
In der Kälte mit Natronlauge titrirt, verbrauchen 0.2023 g: 4.28 ccm  $\frac{1}{10}$ -n.-NaOH, demnach ist die Verbindung eine einbasische Säure (ber. 4.74 ccm). Mit Natronüberschuss, lange gekocht und zurücktitrirt, ergibt sich ein weiterer Verbrauch von 2.94 ccm, vermuthlich durch Lösung einer Lactonbindung.

Neben Strophantidinsäurelacton und Anhydrostrophantidinsäurelacton entstehen bei der Einwirkung von Alkalien auf Strophantidin in kaltem Alkohol leicht lösliche Nebenproducte, die sich in den sauren Filtraten jener ausgefällten Verbindungen, sowie, nach deren Umkrystallisiren aus Alkohol, in den alkoholischen Mutterlaugen finden. Aus Letzteren hinterbleiben sie beim Eindampfen als braune glasige Masse, die beim Verreiben mit Wasser in braunes amorphes Pulver übergeht; aus jenen sauren Filtraten gewinnt man sie am besten durch Neutralisiren, Eindampfen zur Trockne und Ausziehen des Rückstandes mit Alkohol, Eindunsten und Zerlegen mit Säure.

Es hatten sich allmählich von der Verarbeitung von 30 g Strophantidin ca. 13 g solchen Productes angesammelt (Schmp. 80—95°). Nachdem es in alkalischer Lösung mit Thierkohle behandelt und dann wieder isolirt war, wurde es durch langes Kochen mit Chloroform bis auf einen geringen Rückstand gelöst. Der glasige Extract wird dann successive noch mit absolutem Alkohol und mit Methylalkohol umgelöst und resultirt dann als hellbraunes Pulver vom Schmp. 133—135°, das nach dem Trocknen (bei 110°) unter Zersetzung bei 179—180° schmilzt.

Mit etwas Wasser übergossen und gelinde erwärmt, nimmt es an Volum zu und wird hellgelb. Es schmilzt dann schon bei 100° unter Aufschäumen. Das aufgenommene Wasser entweicht im Exsiccator. (Gefunden 11.93 und 12.29 pCt.).

Zur Analyse wurde bei 110° getrocknet.



Molekulargewichts-Bestimmungen in Chloroform (c = 36.6). Ber. 446.

Sbst.:	0.1749 g	∫ 0.0390	M = 476
»	0.3177 »	∫ 0.0860	» = 393
»	0.4330 »	∫ 0.1120	» = 411
CHCl <sub>3</sub> :	34.41 »		Mittel 426.

Die Bildung dieser Verbindung, deren Studium nicht weiter verfolgt wurde, hat man sich zu denken im Sinne der Gleichung:



Solche Kohlenoxydspaltung hat Kiliani in analoger Weise bei Alkaliwirkung auf Digitogensäure<sup>1)</sup> constatirt.

#### Oxydation des Strophantidins.

Obwohl Strophantidin Brom, in Schwefelkohlenstoff, sowie Soda-Permanganat nur sehr langsam entfärbt, so ist dasselbe doch nicht als eine gesättigte Verbindung zu betrachten, sondern jene langsamen Wirkungen sind vielmehr auf seine Unlöslichkeit in Schwefelkohlenstoff bezw. Sodalösung zu schieben. Derselbe Grund spielt wohl dabei mit, dass von 1.9 g Strophantidin bei mehrtägigen Schütteln mit viel Wasserstoffsperoxyd (10-proc. Lösung) und 6 ccm Aceton noch 1.2 g unverändert isolirt werden konnten. Mit Brom direct behandelt, reagirt es ja sehr heftig unter Verwandlung in früher beschriebene Verbindungen<sup>2)</sup>, deren Bildung und Constitution mehr wie je unklar bleibt.

Sehr glatt wird dagegen Permanganat in alkalischer Lösung reducirt und die Oxydation führt hiermit, bei genügender Dauer der Einwirkung, unter Totalzerfall bis zu Oxalsäure und Essigsäure<sup>1)</sup>. Neuere Versuche haben gezeigt, dass es gelingt, den grösseren Theil des Strophantidins in ein hübsch krystallisirtes Product, eine zwei-basische Säure, umzuwandeln, die noch die gleiche Kohlenstoffatomzahl wie Strophantidin enthält. Sie entsteht gemäss der Gleichung



Der Verbrauch an Permanganat bis zur bleibenden Röthung ist jeweils aber viel grösser — etwa das Dreifache — als der Gleichung entspricht.

5 g Strophantidin, in Kalilauge (2 Mol.) gelöst, wurden unter stetem Rühren (Turbine) mit 4-proc. Kaliumpermanganatlösung versetzt und durch Alkalizusatz dafür gesorgt, dass die Lösung stets alkalisch reagirt. Verbrauch 152 ccm Permanganatlösung. Man filtrirt vom Braunstein ab (der ein wenig unverändertes Strophantidin beim Auflösen abgiebt), entfärbt das Filtrat durch Schwefeldioxydgas, neutralisirt mit Schwefelsäure, dampft stark ein und säuert dann mit Schwefelsäure an. Allmählich scheidet sich eine farblose Säure krystallinisch ab. Aus wenig verdünntem Alkohol umkrystallisirt, schmilzt sie bei 260.8° unter Zersetzung. Einmal isolirt, ist sie ziemlich schwer-

<sup>1)</sup> A. Windaus, Diss. Freiburg 1899; Arch. Pharm. 231, 458 ff.

<sup>2)</sup> Vorläufige Mittheilung l. c.

löslich in Wasser, ziemlich leicht löslich in heissem Alkohol. Dem Filtrate der abgeschiedenen Säure entzieht Aether, bei 12–15-maligem Schütteln, einen hellen, zum Theil erstarrenden Syrup, aus dem durch Lösen in Soda, Ansäuern mit Essigsäure und Fällen mit Chlorcalcium Oxalsäure abscheidbar ist, der sonst aber nur noch wenig von obiger Säure enthält, ebenso die mit Aether erschöpfte saure Lösung.

Eine andere Methode zur Isolirung der Producte besteht darin, das Filtrat vom Braunstein mit Kohlensäure zu sättigen und dann mit Chlorcalcium die Oxalsäure zu fällen. Der Oxalatniederschlag wird durch Waschen mit Essigsäure von Calciumcarbonat befreit, getrocknet und gewogen: 1.6 g entsprechend 0.9 g Oxalsäure aus 10 g Strophanthidin, das sind 9–10 pCt. Das Filtrat des Calciumniederschlags wird mit Salzsäure zersetzt, wodurch 5 g der neuen Säure zur Abscheidung kommen. Das Filtrat wird neutralisirt, stark eingedampft und wieder angesäuert und diese Proceduren wiederholt bis keine Säure sich mehr abscheidet. Beim directen Eindampfen der sauren Lösungen erhält man nur häutige Abscheidungen.

#### Strophantsäure.

Die aus verdünntem Alkohol krystallisirte Säure (Schmp. 260.8°) hat die Zusammensetzung  $C_{27}H_{38}O_9$ .

Ber. C 64.03, H 7.51.

Gef. » 63.87, 64.00, » 7.44, 7.32.

Die Verbindung löst sich in Soda (unter Entweichen von Kohlensäure), ebenso in Ammoniak. Das Ammoniumsalz dissociirt indessen schon theilweise beim Eintrocknen der Lösung über Schwefelsäure, sodass ein Theil der Säure in freier Form hinterbleibt. Eine stark concentrirte Lösung des Natriumsalzes bleibt nach dem Ansäuern klar und scheidet erst nach einigem Stehen feine, atlasglänzende, wawellitartige Nadelbüschel ab, durchsetzt von einer geringen Menge derberer Warzen. Letztere sind in Wasser schwerer löslich und können durch Erwärmen und Filtriren isolirt werden. Aus dem Filtrat krystallisiren nun schnell nur die Nadelbüschel. Die Nadelchen schmelzen bei 190.7°, die Warzen bei 257°. Beide sind sodalöslich und entfärben Soda-Permanganat nicht. Die Warzen sind oben beschriebene Strophantsäure, die Nadeln sind ein Monohydrat derselben. Zur Analyse wurden sie bei 125° getrocknet:

$C_{27}H_{40}O_{10}$ . Ber. C 61.84, H 7.63.

Gef. » 61.97, » 7.67.

Die Salze leiten sich von einem Dihydrat der Strophantsäure  $C_{27}H_{42}O_{11}$  ab.

Das Silbersalz, aus der Ammoniumsalzlösung gefällt, ist ein weisser, in der Kälte lichtbeständiger, in warmem Wasser ziemlich schwer, unter theilweiser Zersetzung löslicher Niederschlag, der bis

zum Schwinden der Diphenylaminreaction ausgewaschen wird. Das trockene Salz selbst liefert keine Bläuung mit Diphenylamin und Schwefelsäure, ist also kein Doppelsalz mit Silbernitrat. Es löst sich in heisser Schwefelsäure allein hellgelb, fast farblos, auf. Die Lösung fluorescirt bald lebhaft grün, wie Fluoresceïn, und wird nach wenigen Minuten prachtvoll violett. Dieselben Farberscheinungen liefert die freie Säure, nur rascher und intensiver. Das vacuumtrockne Salz hat die Zusammensetzung ( $C_{27}H_{40}O_{11}Ag_2 + H_2O$ ).

Ber. C 41.86, H 5.43, Ag 27.91.

Gef. » 41.51, » 5.48, » 28.09.

Bei  $83^{\circ}$  getrocknet, ist es wasserfrei:  $C_{27}H_{40}O_{11}Ag_2$ .

Ber. C 42.85, H 5.29, Ag 28.57.

Gef. » 43.24, » 5.28, » 28.50.

Die Strophantsäure ist weder mit Natron, noch Barythydrat, noch mit Soda unter Anwendung verschiedener Indicatoren scharf titrirbar und ähnelt darin auffallend der Oxydigitogensäure<sup>1)</sup>.

Zur Neutralisation verbrauchten	Berechnet für 1 Aeq. auf $C_{27}H_{38}O_9$	Demnach Basicität
0.5046 g Sbst.: 25.0 ccm $\frac{1}{10}$ -n.-NaOH (Phenolphthaleïn)	9.95 ccm	$2\frac{1}{2}$ -basisch
0.4685 g Sbst.: 13.75 ccm $\frac{1}{10}$ -n.-NaOH (Lakmoïd)	9.25 ccm	$1\frac{1}{2}$ »
0.4895 g Sbst.: 25.32 ccm $\frac{1}{10}$ -Baryt (Phenolphthaleïn)	9.67 ccm	$2\frac{1}{2}$ »
0.5051 g Sbst.: 13.0 ccm $\frac{1}{10}$ -n.-Soda (Methylorange)	9.98 ccm	$1\frac{1}{2}$ »

In der Hitze wird nicht mehr Alkali verbraucht, als in der Kälte; die Verbindung enthält also keine Lactonbindungen.

Versuche, das Strophantidin mit anderen Oxydationsmitteln zu oxydiren, gaben theilweise kein befriedigendes Resultat, (z. B. mit Kaliumchlorat und Salzsäure), zum Theil harren sie noch der Vollendung (mit Chromsäuregemisch und mit Salpetersäure).

Bei einem grossen Theil vorstehender Versuche erfreute ich mich der hingebenden, unsichtigen Hülfe meines ehemaligen Privatassistenten Dr. Wilhelm Molz, dem ich auch an dieser Stelle meinen Dank aussprechen möchte.

Die Untersuchung wird fortgesetzt.

Zürich, Eidgenöss. Polytechnicum.

<sup>1)</sup> Windaus l. c.