

118. A. Windaus und L. Hermanns: Über Cymarin, den wirksamen Bestandteil aus *Apocynum cannabinum*.

[Aus dem Institut für angew. medicin. Chemie der Universität Innsbruck.]

(Eingegangen am 10. Mai 1915.)

Der Extrakt aus kanadischem Hanf findet schon lange in Amerika als wirksames Mittel gegen Herzleiden und Wassersucht Verwendung. Zuerst haben Husemann¹⁾ und Schmiedeberg²⁾ Untersuchungen mit der Droge angestellt, ohne indessen das darin enthaltene Herzgift in reinem Zustande darzustellen. Im Jahre 1910 isolierte dann H. Finncmore³⁾ aus der Wurzel von *Apocynum cannabinum* eine intensiv bitter schmeckende, krystallisierte Substanz vom Schmp. 165°, der er den Namen Cynotoxin und die Formel $C_{20}H_{38}O_6$ erteilte. Leider ist über diese Arbeit nur eine vorläufige Mitteilung erschienen. Fast gleichzeitig veröffentlichte W. C. Moore⁴⁾ eine ausführliche Abhandlung über die Bestandteile von *Apocynum androseifolium*: Moore war es geglückt, aus diesem Material eine krystallisierte Substanz, das Apocynamarin, darzustellen, deren Schmelzpunkt zwischen 170—175° lag und der die Formel $C_{28}H_{36}O_6 + 2H_2O$ zukommen sollte. Die physiologische Wirkung des Apocynamarins stimmte mit der des Cynotoxins vollkommen überein und war einer Digitalis-Wirkung gleich zu setzen.

Nach Moores Ansicht sind Cynotoxin und Apocynamarin identisch und stellen den natürlich vorkommenden wirksamen Bestandteil von *Apocynum cannabinum* und *androseifolium* dar.

Spätere Untersuchungen haben indessen ergeben, daß diese letzte Annahme irrtümlich ist und daß Moore, der den Pflanzenextrakt mit Wasserdampf bei 100° behandelte, nicht das ursprüngliche Herzgift, sondern ein durch Pflanzensäuren gebildetes Zersetzungsprodukt in Händen hatte. Das reine unzersetzte Herzgift aus *Apocynum cannabinum* haben zuerst die deutschen Chemiker Taub und Fickewirth bereitet; ihr Verfahren, dessen Erfolg durch die Verwendung indifferenten Lösungsmittel zur Extraktion der Droge bedingt wird, ist folgendes⁵⁾: 1000 Tle. zerkleinerte Radix *Apocyni cannabini* werden so lange mit siedendem Tetrachlorkohlenstoff extrahiert, bis die Droge ihren intensiv bitteren Geschmack völlig verloren hat. Der hellgelb gefärbte Auszug wird unter vermindertem Luft-

¹⁾ A. Pth. 5, 245 [1876].

²⁾ A. Pth. 16, 161 [1883].

³⁾ P. Ch. S. 25, 77 [1909].

⁴⁾ Soc. 95, 734 [1909].

⁵⁾ D. R.-P. 255537 der Farbenfabriken vorm. Friedr. Bayer & Co.

druck eingeengt, der sirupöse Rückstand in 1000 Tln. Alkohol aufgenommen und so lange mit Wasser von 50° versetzt, bis keine harzige Ausscheidung mehr erfolgt. Hierauf wird filtriert, das Filtrat mit basischer Bleiacetatlösung geklärt und nach dem Absitzen des Bleiniederschlages wiederum filtriert. Das durch Einleiten von Schwefelwasserstoff entbleite Filtrat wird nunmehr filtriert und im Vakuum auf 100 Tle. eingeengt. Dieser Rückstand wird mit Chloroform extrahiert, worin sich der wirksame Bestandteil der Droge leicht löst. Die Chloroformlösung wird nach dem Trocknen über Natriumsulfat mit Äther versetzt, wodurch die Verunreinigungen ausgefällt werden. Auf Zusatz von Petroläther scheidet sich nunmehr die wirksame Substanz in Form eines farblosen amorphen Niederschlages aus, der aus Methylalkohol umkrystallisiert wird. Die so bereitete Substanz, die den Namen Cymarin erhalten hat, findet sich nicht nur in der Wurzel, sondern auch in der Rinde von *Apocynum cannabinum* und kann auch aus anderen Apocynen, wie z. B. *Apocynum androsaemifolium* und *Apocynum venetum* extrahiert werden.

Die physiologische Wirkung des Cymarins ist ausführlich von Impens¹⁾ studiert worden, welcher fand, daß Cymarin pharmakologisch in die Gruppe der Digitalisstoffe gehört und noch stärker wirksam ist wie Apocynamarin: Auf Grund seiner Versuche schlug Impens die Verwendung des Cymarins als Cardiacum und Diureticum in der Therapie vor. Tatsächlich ist seither das Cymarin vielfach praktisch erprobt worden.

Während also das Cymarin medizinisch gründlich studiert worden ist, stehen chemische Untersuchungen an dieser interessanten Verbindung noch aus. Als darum vor einiger Zeit die Elberfelder Farbenfabriken vorm. Friedr. Bayer & Co. sich bereit erklärten, dem einen von uns das Cymarin für eine chemische Untersuchung zur Verfügung zu stellen, haben wir diesen Vorschlag mit großer Freude angenommen. Wir wollen hier nochmals der Firma für das kostbare Material, das sie uns überlassen hat, unseren herzlichen Dank aussprechen.

Eigenschaften des Cymarins.

Das uns gelieferte Cymarin war leicht löslich in Alkohol, Chloroform, Essigäther, etwas weniger löslich in kaltem Aceton und Methylalkohol, schwer löslich in Wasser und in Äther, unlöslich in Petroläther. Beim Umkrystallisieren aus wäßrigem Methylalkohol erhält

¹⁾ Archiv d. ges. Physiologie 153, 239 [1913]. S. auch M. Kuroda, Z. f. d. gesamte exper. Medizin 4, 55 [1914].

man es in Form derber, farbloser Prismen, die je nach der Raschheit des Erhitzens zwischen 130—138° aufschäumen und einen außerordentlich bitteren Geschmack besitzen. Aus wäßrigem Aceton krystallisiert es ebenfalls in Prismen, die von etwa 120° an sintern und einige Grade höher aufschäumen. Dieses Aufschäumen wird durch Entweichen des gebundenen Krystall-Lösungsmittels hervorgerufen und stellt keinen eigentlichen Schmelzpunkt dar.

Cymarin ist rechtsdrehend. 1.6470 g Sbst. wurden zu 20 ccm Chloroform gelöst. $l = 200$ mm, $\alpha = + 3.9^\circ$, $[\alpha]_D^{20} = + 23.5^\circ$.

Gegenüber einigen Reagenzien zeigt Cymarin das folgende Verhalten: Mit konzentrierter Schwefelsäure und Essigsäureanhydrid gibt es die Liebermannsche Cholestolprobe genau wie Cholesterin. Es kuppelt mit Benzoldiazoniumchlorid und Natronlauge unter Bildung einer tiefvioletten Lösung, deren Farbe beim Ansäuern mit Essigsäure in ziegelrot umschlägt. Gegen Eisenchlorid ist Cymarin indifferent. Es reduziert schwach ammoniakalische Silberlösung und liefert mit Nitroprussidnatrium die Legalsche Probe. Bemerkenswert ist es, daß Cymarin mit eisenhaltiger Schwefelsäure und Eisessig die Digi-toxinprobe von Keller-Kiliani¹⁾ zeigt.

Formel des Cymarins.

Um die Formeln für Cymarin und seine Abkömmlinge festzustellen, sind eine große Zahl Elementaranalysen nötig gewesen. Bei der Kostbarkeit des Cymarins und der schwierigen Zugänglichkeit seiner Derivate wäre die vollständige analytische Durcharbeitung nach den üblichen Methoden der Makroanalyse ausgeschlossen gewesen. Glücklicherweise steht jetzt für solche Fälle Pregls Mikroelementaranalyse zur Verfügung²⁾. Auf unsere Bitte haben Hr. Prof. Pregl und Hr. Dr. Lieb-Graz die Güte gehabt, in ausgedehnten Versuchsreihen das analytische Verhalten der Cymarinpräparate zu studieren und haben dadurch die Aufklärung des schwierigen Gebiets wesent-

¹⁾ Ar. 234, 273 [1896] und besonders 251, 567 [1913].

²⁾ Der Wert der Mikroanalyse liegt aber nicht nur darin, daß die Kleinheit der verfügbaren Substanzmenge kein Hindernis mehr bildet, sondern auch darin, daß man sich bei der kurzen Zeitdauer einer mikroanalytischen Bestimmung leichter entschließt, eine größere Anzahl von Analysen auszuführen. Letzteres war gerade in dieser Körperklasse erforderlich, weil die meisten der zu beschreibenden Verbindungen die Eigentümlichkeit haben, mit wechselnden Mengen von Krystall-Lösungsmitteln zu krystallisieren, und der Erfolg der Trocknung stets mit der darauffolgenden C-H-Bestimmung kontrolliert werden mußte.

lich gefördert. Wir sagen den genannten Herren für die uns geleistete Hilfe unseren wärmsten Dank.

Das aus Methylalkohol umkrystallisierte, lufttrockne Cymarin gibt bei der Elementaranalyse stets übereinstimmende Werte, aus denen sich das Atomverhältnis $C_{3.00}H_{4.67}O_1$ berechnet. Bekanntlich ist es bei so hochmolekularen Verbindungen, selbst wenn sie rein und einheitlich sind, außerordentlich schwierig, die richtige Formel abzuleiten¹⁾. Molekulargewichtsbestimmungen auf physikalischem Wege geben hier meist unsichere Resultate, weil häufig diese in Wasser wenig löslichen Stoffe äußerst hygroskopisch sind und neben Krystallwasser noch andere Krystall-Lösungsmittel enthalten, die nur sehr schwer vollständig entweichen. Beim Cymarin gelingt es indessen einige Anhaltspunkte zu finden, welche die richtige Formulierung erleichtern. Cymarin läßt sich nämlich in der Wärme mit Lauge titrieren, und zwar berechnet sich aus dem Verbrauch ein Äquivalentgewicht von 581. Ferner enthält das lufttrockne, aus Methylalkohol umkrystallisierte Cymarin 10.7 % Methoxyl, entsprechend 2 Methoxylgruppen für das gefundene Äquivalentgewicht. Von diesen zwei Methoxylgruppen findet sich die eine in Form von Krystall-Methylalkohol, der nach dem Trocknen im Vakuum bei 95° entweicht. Aus Analyse, Methoxylbestimmung und Titration lassen sich für das lufttrockne, aus Methylalkohol umkrystallisierte Cymarin noch zwei Formeln ableiten, die gleich gut mit den Versuchsergebnissen übereinstimmen, nämlich $C_{31}H_{48}O_{10} + \frac{1}{4}H_2O$ und $C_{30}H_{48}O_{10}$. Wir wollen unseren Formulierungen die erste Formel zugrunde legen. Beim Trocknen im Vakuum bei 95° erleidet das Cymarin einen Gewichtsverlust von 5.7 % und entspricht in seiner Zusammensetzung nunmehr der Formel $C_{30}H_{44}O_9$. Beim Trocknen entweichen also 1 Mol. Methylalkohol und $\frac{1}{4}$ Mol. Wasser.

Auch aus wäßrigem Aceton krystallisiert Cymarin sehr schön; das so gewonnene Präparat enthält 5.2 % Methoxyl und entspricht der Formel $C_{30}H_{46}O_{10} + \frac{1}{2}H_2O$. Wie die Jodoformprobe ergibt, haftet ihm hartnäckig eine kleine Menge Aceton an, die indessen auf das Resultat der Analyse ohne Einfluß ist. Beim Trocknen im Vakuum erleidet es einen Gewichtsverlust von 6.45 % und entspricht dann ebenfalls der Formel $C_{30}H_{44}O_9$.

1. Cymarin, aus wäßrigem Methylalkohol umkrystallisiert, lufttrocken: 4.633 mg Sbst.: 10.97 mg CO_2 , 3.46 mg H_2O . — 4.505 mg Sbst.: 10.605 mg CO_2 , 3.34 mg H_2O .

¹⁾ s. hierzu Feist, B. 33, 2070 [1900] und Heffter u. Sachs, Bio. Z. 40, 99 [1912], Anmerk. 2 und namentlich Kiliani, B. 31, 2457, 2461 [1898].

$C_{31}H_{48}O_{10} + \frac{1}{4}H_2O$. Ber. C 63.60, H 8.36.
Gef. » 63.52, 63.50, » 8.36, 8.21.

Methoxylbestimmung: 4.123 mg Sbst.: 3.36 mg AgJ. — 4.300 mg Sbst.: 3.465 mg AgJ.

$C_{31}H_{48}O_{10} + \frac{1}{4}H_2O$. Ber. 2(OCH₃) 10.61. Gef. 2(OCH₃) 10.77, 10.65.

Gewichtsverlust beim Trocknen: 4.043 mg Sbst. verloren im Vakuum bei 85° 0.230 mg.

$C_{31}H_{48}O_{10} + \frac{1}{4}H_2O$.

Ber. CH₃OH + $\frac{1}{4}H_2O$ 6.24. Gef. CH₃OH + $\frac{1}{4}H_2O$ 5.69.

II. Cymarin, bei 95° im Vakuum getrocknet: 6.253 mg Sbst.: 15.11 mg CO₂, 4.58 mg H₂O. — 4.175 mg Sbst.: 10.075 mg CO₂, 3.03 mg H₂O.

$C_{30}H_{44}O_9$. Ber. C 65.66, H 8.09.

Gef. » 65.90, 65.81, » 8.20, 8.12.

III. Cymarin, aus wäßrigem Aceton umkrystallisiert, lufttrocken: 4.612 mg Sbst.: 10.58 mg CO₂, 3.45 mg H₂O. — 4.85 mg Sbst.: 10.30 mg CO₂, 3.32 mg H₂O.

$C_{30}H_{46}O_{10} + \frac{1}{2}H_2O$. Ber. C 62.57, H 8.23.

Gef. » 62.56, 62.63, » 8.37, 8.28.

Methoxylbestimmung: 4.475 mg Sbst.: 1.760 mg AgJ. — 5.066 mg Sbst.: 1.925 mg AgJ.

$C_{30}H_{46}O_{10} + \frac{1}{2}H_2O$. Ber. 1(OCH₃) 5.39. Gef. 1(OCH₃) 5.20, 5.02.

Gewichtsverlust beim Trocknen: 5.551 mg Sbst. verloren im Vakuum bei 80° 0.358 mg.

$C_{30}H_{46}O_{10} + \frac{1}{2}H_2O$. Ber. $\frac{1}{2}H_2O$ 4.70. Gef. $\frac{1}{2}H_2O$ 6.45.

Der zu hohe Gewichtsverlust beim Trocknen ist augenscheinlich durch das Entweichen des anhaftenden Acetons bedingt; dem Gewichtsverlust und der Stärke der Jodoformprobe würde etwa ein Gehalt an $\frac{1}{5}$ Mol. Aceton entsprechen. Die Formel $C_{30}H_{46}O_{10} + \frac{1}{2}$ Mol. H₂O + $\frac{1}{5}$ Mol. CH₃.CO.CH₃ stimmt mit den gefundenen Analysenwerten überein.

IV. Das im Vakuum bei 95° getrocknete Cymarin zieht beim Liegen an der Luft Feuchtigkeit an, und zwar in einer Menge, die $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Mol. H₂O entspricht. 3.813 mg Sbst. nahmen an der Luft 0.190 mg auf.

$C_{30}H_{44}O_9$. Ber. Gewichtszunahme für $\frac{1}{2}H_2O$ 4.93.

Gef. » » » 4.75.

4.003 mg Sbst.: 9.245 mg CO₂, 3.01 mg H₂O. — 4.130 mg Sbst.: 9.59 mg CO₂, 3.20 mg H₂O.

$C_{30}H_{44}O_9 + \frac{1}{2}H_2O$. Ber. C 62.57, H 8.23.

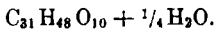
Gef. » 62.99, 63.33, » 8.39, 8.67.

Methoxylbestimmung: 3.950 mg Sbst.: 1.668 mg AgJ.

$C_{30}H_{44}O_9 + \frac{1}{2}H_2O$. Ber. 1(OCH₃) 5.39. Gef. 1(OCH₃) 5.58.

Titration: 0.6040 g aus Methylalkohol umkrystallisiertes Cymarin (lufttrocken) wurden in 60 ccm Alkohol gelöst: je 10 ccm, enthaltend 0.10066 g:

Sbst., wurden mit 10 ccm $\frac{1}{10}$ -Lauge 45 Minuten gekocht und ergaben dann durch Zurücktitrieren einen Verbrauch von 1.73 ccm $\frac{1}{10}$ -Lauge.



Ber. Äquivalentgewicht 585. Gef. Äquivalentgewicht 582.

Indessen muß hervorgehoben werden, daß man bei diesen Titrationen nur dann konstante Werte erhält, wenn man etwa die hier angegebenen Bedingungen einhält. Bei kurzem Kochen ist der Verbrauch an Alkali geringer, bei langem Kochen und bei Verwendung von viel überschüssiger Lauge tritt weitergehende Zersetzung ein und der Verbrauch an Alkali ist größer.

Spaltung des Cymarins mit verdünnten Säuren.

Nach Analogie mit den anderen im Pflanzenreich vorkommenden Herzgiften ist es von vornherein wahrscheinlich, daß auch das Cymarin ein Glykosid ist. Indessen kann man bei unvorsichtigem Arbeiten leicht die Glykosidnatur des Cymarins übersehen. Wird nämlich Cymarin mit Säuren gekocht, so wird der zunächst abgespaltene Zucker rasch in ein unlösliches Harz verwandelt und ist damit dem Nachweis entzogen. Eine ganz ähnliche Beobachtung hat Kiliani¹⁾ jüngst am Digitoxin gemacht und dadurch die unrichtige Angabe Schmiedebergs, Digitoxin sei kein Glykosid, aufgeklärt.

Wird Cymarin in der Kälte mit Salzsäure gespalten, zerfällt es glatt in ein »Genin« und in einen Zucker.

Das »Cymarigenin« ist ein prachtvoll krystallisierender Stoff, er enthält keine Methoxylgruppe mehr und verhält sich gegenüber Alkalien wie ein Lacton. Nach Analyse und Titration besitzt es die Formel $C_{23}H_{30}O_5 + H_2O$. Das von Moore dargestellte Apocynamarin, dem die Formel $C_{23}H_{36}O_6 + 2H_2O$ zukommen soll, ist mit Cymarigenin identisch. Von den 5 Sauerstoffatomen des Cymarigenins gehören zwei der Lactongruppe an, ein drittes findet sich als Hydroxyl, wie aus der Bildung eines schön krystallisierten Monobenzoats hervorgeht; von den beiden letzten Sauerstoffatomen gehört mindestens eines einer Carbonylgruppe an. Cymarigenin ist unlöslich in Sodalösung und kalter Kalilauge. Wird es mit $\frac{1}{10}$ -Lauge erwärmt, so liefert es das Alkalisalz einer Oxysäure, die sehr leicht Wasser abspaltet. Das hierbei gebildete Lacton ist nicht identisch, sondern isomer mit dem Cymarigenin. Vermutlich ist dasjenige Hydroxyl, das ursprünglich mit dem Zuckerrest verbunden war, nunmehr zur Lactonbildung verwendet worden. Das neue Lacton »Isocymarigenin« besitzt die

¹⁾ Ar. 251, 576 [1913].

Formel $C_{23}H_{30}O_5$ und gibt ebenso wie Cymarigenin ein krystallisiertes Monobenzoat.

Der aus dem Cymarin abgespaltene Zucker, die »Cymarose« läßt sich leicht in krystallisierter Form darstellen. Sie gibt die Kilianische Digitoxose-Reaktion und zeigt überhaupt eine ganz auffällige Übereinstimmung mit der Digitoxose; wir vermuteten daher zunächst, daß die beiden Stoffe identisch seien; indessen hat die genaue Untersuchung in der Krystallform und besonders in der Löslichkeit gegenüber Äther Unterschiede ergeben. Außerdem besitzt die Cymarose die Formel $C_7H_{14}O_4$, während der Digitoxose die Formel $C_6H_{12}O_4$ zukommt.

Der Zusammenhang zwischen den beiden Zuckern ist dann durch eine Methoxylbestimmung aufgeklärt worden. Cymarose enthält nämlich noch eine Methoxylgruppe und ist also der Methyläther eines Zuckers von der Formel $C_6H_{12}O_4$. Daß dieser Zucker $C_6H_{12}O_4$ wahrscheinlich Digitoxose ist, soll im experimentellen Teile auseinander gesetzt werden. Die Cymarose reduziert Fehlingsche Lösung und trägt daher den Methoxylrest an einer Alkoholgruppe und nicht an der Aldehydgruppe.

Auf Grund dieser Daten läßt sich mit Sicherheit sagen, daß die Spaltung des getrockneten Cymarins durch verdünnte Säuren nach folgender Gleichung verläuft:



3 g Cymarin wurden in 12 ccm absolutem Alkohol gelöst und mit einem Gemisch von 12 ccm Wasser und 6 ccm konzentrierter Salzsäure versetzt und 5—6 Stunden in der Kälte stehen gelassen. Darauf wurde mit dem dreifachen Volumen Wasser verdünnt und der Alkohol im Vakuum über Schwefelsäure abgedunstet. Nach kurzer Zeit begann eine reichliche Abscheidung des schön krystallisierten Cymarigenins, das nach dem Stehen über Nacht abgesaugt wurde. Ausbeute 2 g. Über das Filtrat des Cymarigenins, das den Zucker enthält, siehe unter Cymarose.

Cymarigenin.

Das Cymarigenin ist leicht löslich in Alkohol, Aceton und Eisessig, fast unlöslich in Wasser, Äther und Petroläther. Es krystallisiert aus 5 Tln. Methylalkohol und 10 Tln. Wasser in derben, perlmutterglänzenden, rhombischen Tafeln. Beim Erhitzen im Schmelzpunktsröhrchen schmilzt es unter Aufschäumen gegen 171° ; doch ist der Schmelzpunkt von der Raschheit des Erhitzens abhängig. Das Cymarigenin schmeckt sehr bitter, es gibt die Liebermannsche Cholestol-Reaktion und reduziert schwach ammoniakalische Silber-

lösung, ferner bildet es mit Diazoniumsalzen Farbstoffe; mit Eisenchlorid tritt keine Reaktion ein; Methoxyl enthält es nicht. Pharmakologisch ist es noch wirksam.

Auch die Aufstellung der Formel für Cymarigenin ist sehr schwierig. Dies beruht darauf, daß das Cymarigenin mit Krystallwasser krystallisiert, welches schon zum Teil an trockner Luft, aber selbst im Vakuum bei 110° nun schwer vollständig entweicht. Für das lufttrockne Apocynamarin fand Moore 65.4 % Kohlenstoff und 8.1 % Wasserstoff, während sich für die Formel $(C_{23}H_{30}O_5 + 2H_2O)$ 65.36 % Kohlenstoff und 8.11 % Wasserstoff berechnen. Beim Trocknen im Vakuum verlor es 1.7 % an Gewicht und gab Zahlen (66.5 % Kohlenstoff, 8.1 % Wasserstoff), die auf den Verlust von $\frac{1}{2}$ Molekül Wasser und die Formel $C_{23}H_{30}O_5 + 1\frac{1}{2}H_2O$ passen. Diese Werte fanden auch wir für das lufttrockne, etwas verwitterte Material. Beim Trocknen im Vakuum auf 85° erleidet das Genin nur noch einen Gewichtsverlust von weniger als einem Prozent und entspricht nun der Formel $C_{23}H_{30}O_5 + \frac{1}{4}H_2O$. Erst bei langem Trocknen im Vakuum bei 115° erhält man Zahlen, die mit der Formel $C_{23}H_{30}O_5$ übereinstimmen.

4.135 mg Sbst. Cymarigenin (lufttrocken): 10.15 mg CO_2 , 2.98 mg H_2O .

$C_{23}H_{30}O_5 + 1\frac{1}{2}H_2O$. Ber. C 66.79, H 8.04.

Gef. » 66.95, » 8.07.

5.498 mg Sbst. verloren bei 80° im Vakuum 0.050 mg.

$C_{23}H_{30}O_5 + 1\frac{1}{2}H_2O$ Ber. $\frac{1}{4}H_2O$ 1.09. Gef. $\frac{1}{4}H_2O$ 0.91.

5.448 mg Sbst.: 13.44 mg CO_2 , 4.05 mg H_2O .

$C_{23}H_{30}O_5 + 1\frac{1}{4}H_2O$. Ber. C 67.52, H 8.01.

Gef. » 67.28, » 8.32.

4.664 mg Sbst. verloren beim Trocknen bei 110° 0.398 mg.

$C_{23}H_{30}O_5 + 1\frac{1}{2}H_2O$. Ber. $1\frac{1}{2}H_2O$ 6.54. Gef. $1\frac{1}{2}H_2O$ 6.62.

4.356 mg Sbst.: 11.375 mg CO_2 , 3.04 mg H_2O .

$C_{23}H_{30}O_5$. Ber. C 71.46, H 7.83.

Gef. » 71.22, » 7.81.

Titration: 0.2297 g Sbst. verbrauchten 5.4 ccm $\frac{n}{10}$ -Lauge.

Äquivalentgewicht $C_{23}H_{30}O_5 + \frac{1}{2}H_2O$ (einbasisch). Ber. 413. Gef. 425.

Drehungsvermögen: 0.7330 g Sbst. wurden zu 25 ccm Methylalkohol gelöst. $l = 200$ mm, $d = 2.58$, $[\alpha]_D^{18} = +44.0^\circ$.

Monobenzoat des Cymarigenins: 0.5 g Cymarigenin wurden in 10 g Pyridin gelöst und mit 2 g Benzoylchlorid versetzt. Nach 24-stündigem Stehen wurde das Reaktionsprodukt mit Wasser als klebrige Masse ausgefällt, die allmählich körnig wurde. Das Produkt ließ sich aus 10 Tln. Methylalkohol und 3 Tln. Wasser umkrystallisieren und gab dünne, perlmutterglänzende Blättchen vom Schmp. 230°.

4.726 mg Sbst. (lufttrocken): 12.01 mg CO₂, 3.10 mg H₂O. — 4.542 mg Sbst.: 11.57 mg CO₂, 2.985 mg H₂O.

C₂₀H₂₆O₇ + 1/2 H₂O. Ber. C 69.60, H 7.21.
Gef. » 69.47, » 7.34, 7.35.

4.279 mg Sbst. verloren bei 90° im Vakuum 0.104 mg.

C₂₀H₂₆O₇ + 1/2 H₂O. Ber. 1/2 H₂O 1.78. Gef. 1/2 H₂O 2.43.

0.1259 g Sbst.: 0.3281 g CO₂, 0.07989 g H₂O. — 4.342 mg Sbst.: 11.31 mg CO₂, 2.80 mg H₂O.

C₃₀H₃₆O₇. Ber. C 70.83, H 7.14.
Gef. » 71.08, 71.11, » 7.09, 7.22.

Anhydro-cymarigenin: Löst man Cymarigenin in Chloroform und leitet durch die Lösung mehrere Stunden trocknes Chlorwasserstoffgas, spaltet das Cymarigenin Wasser ab und liefert eine neue Verbindung von der Formel C₂₃H₂₈O₄, das Anhydro-cymarigenin. Zur Isolierung des Produkts wird das Chloroform zunächst mit Wasser gewaschen, verdunstet und der Rückstand in Methylalkohol gelöst. Es scheiden sich dann allmählich und in geringer Menge Krystallrosetten ab, die aus heißem Alkohol umkrystallisiert werden. In reinem Zustand ist die Verbindung schwer löslich in Methylalkohol und schmilzt bei 246° unter Zersetzung.

4.508 mg Sbst. (bei 100° im Vakuum getrocknet): 12.40 mg CO₂, 3.15 mg H₂O.

C₂₃H₂₈O₄. Ber. C 74.96, H 7.66.
Gef. » 75.02, » 7.82.

Isocymarigenin.

1 g Cymarigenin wurde in wenig Methylalkohol gelöst und mit 50 ccm ⁿ/₁₀-Lauge 1 Stunde unter Rückfluß gekocht; dann wurde die Lösung mit überschüssiger Salzsäure angesäuert, und im Vakuum konzentriert. Es schieden sich dann schöne Krystalle ab, die aus verdünnter Essigsäure umkrystallisiert wurden und so in perlmutterglänzenden Blättchen vom Schmp. 239° erhalten wurden. Das Isocymarigenin verhält sich gegenüber Sodalösung und Kalilauge wie Cymarigenin; es ist in Alkohol, Chloroform, Eisessig und Essigäther leicht löslich, in Wasser, Äther und Petroläther fast unlöslich; die Choleistolprobe gibt es nicht mehr in typischer Weise.

Für das lufttrockne Isocymarigenin erhält man Zahlen, die auf die Formel C₂₃H₃₀O₅ + 1 1/2 H₂O stimmen. Beim Erhitzen im Vakuum auf 85° erhält man bisweilen Zahlen für die Formel C₂₃H₃₀O₅ + H₂O. Meist wird noch mehr Wasser abgespalten, und die Analyse stimmt etwa auf C₂₃H₃₀O₅ + 1/2 H₂O. Bei langem Trocknen geht allmählich noch mehr Wasser fort.

Isocymarigenin (lufttrocken): 4.296 mg Sbst.: 10.495 mg CO₂, 3.185 mg H₂O. — 4.446 mg Sbst.: 10.83 mg CO₂, 3.17 mg H₂O.

$C_{23}H_{30}O_5 + 1\frac{1}{2}H_2O$. Ber. C 66.79, H 8.04.
Gef. » 66.63, 66.44, » 8.30, 7.98.

4.734 mg Sbst. verloren bei 85° 0.206 mg.

$C_{23}H_{30}O_5 + 1\frac{1}{2}H_2O$. Gewichtsverlust für $1H_2O$. Ber. 4.36. Gef. 4.35.

4.528 mg Sbst. (getrocknet bei 85°): 11.60 mg CO_2 , 3.37 mg H_2O . —
0.1180 mg Sbst.: 0.3017 g CO_2 , 0.0881 g H_2O .

$C_{23}H_{30}O_5 + \frac{1}{2}H_2O$. Ber. C 69.83, H 7.90.
Gef. » 69.87, 69.73, » 8.33, 8.36.

Titration: 0.2838 g Sbst. verbrauchten in der Wärme 7.4 ccm $\frac{1}{10}$ -Lauge.

Äquivalentgewicht $C_{23}H_{30}O_5 + \frac{1}{2}H_2O$. Ber. 395. Gef. 383.

Durch Erhitzen mit starker Lauge werden Cymarigenin und Isocymarigenin in gelbgefärbte, amorphe Produkte verwandelt. Mit Ketou-reagenzien treten Cymarin, Cymarigenin und Isocymarigenin in Reaktion. Doch sind die betreffenden Kondensationsprodukte wegen ihres geringen Krystallisationsvermögens schwierig zu reinigen.

Cymarose.

Das Filtrat des Cymarigenins wurde fünfmal mit Chloroform ausgeschüttelt, mit Silbercarbonat von der Salzsäure befreit und im Vakuum bei 36° eingedampft. Der erhaltene Zuckersirup reduzierte beim Erwärmen Fehlingsche Lösung und hatte noch einen stark bitteren Geschmack. Zur Reinigung wurde er wiederholt mit Äther ausgekocht. Hierbei ging der Zucker in den Äther über und wurde aus der ätherischen Lösung mit Petroläther ausgefällt. Das ausgefällte Material wurde mit Wasser behandelt, wobei meist etwas Cymarigenin ungelöst blieb; die Lösung wurde filtriert, eingedampft und die Behandlung mit Äther, Petroläther wiederholt. Auf diesem Wege gelang es die Cymarose in reinem Zustande und frei von bitter schmeckenden Bestandteilen zu erhalten. Sie krystallisiert in farblosen feinen Prismen vom Schmp. 88°. Beim Eindunsten einer Acetonlösung scheidet sie sich in feinen Nadelchen am Glase ab. Die Cymarose ist leicht löslich in Wasser, Alkohol, Aceton, schwer löslich in Äther und Chloroform, unlöslich in Petroläther und Benzol. Sie reduziert Fehlingsche Lösung beim Erwärmen. Beim Eindampfen in Gegenwart von Säuren zersetzt sie sich, wobei zunächst Grünfärbung, nachher Braunfärbung eintritt.

Die nahe Verwandtschaft zwischen Digitoxose und Cymarose ergibt sich aus Folgendem: Für Digitoxose ist die Formel $CH_1.CH(OH).CH(OH).CH(OH).CH_2.CHO$ abgeleitet worden¹⁾, weil der Zucker kein Osazon gibt und sich unter bestimmten Bedingungen zu Essigsäure oxydieren läßt. Cymarose verhält sich gegenüber Phenylhydrazin ebenso und gibt gleichfalls bei der Oxydation Essigsäure; sie be-

¹⁾ Kiliani, B. 38, 4040 [1905].

sitzt also dieselbe Struktur wie Digitoxose. Weiterhin hat Kiliani¹⁾ vor einiger Zeit ausführlich die Farbenreaktionen der Digitoxose gegenüber Phloroglucin, Orcin ohne Eisensalz und mit Eisenchlorid beschrieben. Durch die Güte des Hrn. Prof. Kiliani sind wir in den Besitz von Digitoxose gekommen und haben die Reaktionen mit Digitoxose und Cymarose neben einander angestellt, ohne einen Unterschied bemerken zu können. Wir glauben darum, daß die Cymarose der Methyläther der Digitoxose ist. Den direkten Übergang der Cymarose in Digitoxose haben wir allerdings nicht erreichen können, weil Cymarose sich beim Erwärmen mit Jodwasserstoffsäure zersetzt.

Analyse²⁾ 4.787 mg Sbst.: 9.10 mg CO₂, 3.70 mg H₂O.

C₇H₁₄O₄. Ber. C 51.81, H 8.70.

Gef. » 51.84, » 8.65.

Methoxylbestimmung: 4.330 mg Sbst.: 6.02 mg AgJ.

C₇H₁₄O₄. Ber. 1(OCH₃) 19.14. Gef. 1(OCH₃) 18.36.

Spaltung des Cymarins mit Alkalien.

Wird das Cymarin mit Alkalien erwärmt, wird weder die Methoxylgruppe noch der Zucker abgespalten, sondern nur der im Cymarin vorhandene Lactonring aufgesprengt: C₃₀H₄₄O₉ + H₂O = C₃₀H₄₆O₁₀. Die gebildete Oxsäure, die Cymarinsäure enthält eine Methoxylgruppe und gibt auch die Keller-Kilianische Digitoxose-Reaktion, ebenso wie auch die anderen Farbenreaktionen des Cymarins; sie scheint keine Neigung zu besitzen, in ein Lacton überzugehen. Wird sie mit Säuren behandelt, so liefert sie neben Cymarose nicht Cymarigenin, sondern sofort das isomere Lacton, das Isocymarigenin.

2 g Cymarin wurden mit 50 ccm ⁿ/₁₀-Kalilauge ³/₄ Stunden über freier Flamme erhitzt, dann wurde nach dem Abkühlen mit 50 ccm ⁿ/₁₀-Salzsäure neutralisiert, die Lösung mit Kochsalz gesättigt und mit 100 ccm Chloroform gut durchgeschüttelt. Die hierbei ausfallende Substanz wurde nach 24 Stunden abgesaugt, mit Wasser ausgewaschen und getrocknet. Sie läßt sich aus Aceton-Wasser oder aus Essigäther-Petroläther umkrystallisieren und liefert so farblose Prismen vom Schmp. 168°. Sie ist leicht löslich in Alkohol, Aceton, Essigäther, schwer löslich in Wasser und Chloroform, unlöslich in Petroläther. Sie reagiert sauer und löst sich schon in kalter Sodalösung auf; Fehlingsche Lösung wird nicht reduziert. Physiologisch ist das Produkt unwirksam.

¹⁾ Ar. 251, 576 [1913].

²⁾ Wird der Zucker nicht sehr sorgfältig gereinigt, so behält er einen bitteren Geschmack und gibt bei der Analyse ein wenig zu hohe Kohlenstoffwerte. Vermutlich haftet ihm etwas Cymarigenin hartnäckig an.

4.488 mg Sbst. (lufttrocken): 9.87 mg CO₂, 3.405 mg H₂O. — 4.301 mg Sbst.: 9.47 mg CO₂, 3.14 mg H₂O.

C₃₀H₅₀O₁₂. Ber. C 59.76, H 8.36.
Gef. » 59.98, 60.05, » 8.49, 8.17.

4.784 mg Sbst. verloren über konzentrierter Schwefelsäure im Vakuum 0.290 mg an Gewicht.

C₃₀H₅₀O₁₂. Gewichtsverlust für 2H₂O. Ber. 5.98. Gef. 6.06.

4.494 mg Sbst. (vakuumtrocken): 10.53 mg CO₂, 3.28 mg H₂O.

C₃₀H₄₆O₁₀. Ber. C 63.57, H 8.18.
Gef. » 63.90, » 8.17.

Beim Trocknen im Vakuum bei 110° erleidet die Cymarinsäure noch einen Gewichtsverlust von 1.75% und entspricht nunmehr in ihrer Zusammensetzung der Formel C₃₀H₄₄O₉ + 1/3 H₂O.

Methoxylbestimmung: 4.092 mg Sbst. (vakuumtrocken): 1.635 mg AgJ. — 4.720 mg Sbst.: 1.970 mg AgJ.

C₃₀H₄₆O₁₀. Ber. I (OCH₃) 5.53. Gef. I (OCH₃) 5.28, 5.51.

Titration: Während die Titration des Cymarins und des Cymarigenins wegen des Lactoncharakters dieser Verbindungen gewissen Schwierigkeiten unterliegt, läßt sich die Cymarinsäure in alkoholischer Lösung glatt titrieren.

0.1520 g Sbst. verbrauchten 2.7 cem ⁿ/₁₀-Lauge.

Äquivalentgewicht C₃₀H₄₆O₁₀. Ber. 566. Gef. 563.

Die am Cymarin studierten Umsetzungen lassen sich durch folgende Formelbilder wiedergeben:

