

### Beschreibung der Versuche.

Zu dem auf üblichem Wege aus 2.4 g Magnesium, 11 g Äthylbromid und 6.7 g Pyrrol hergestellten Pyrrol-magnesiumbromid wurde die Lösung von 10 g Phthalsäure-ester in 20 g absol. Äther tropfenweise hinzugefügt. Beim Zusatz der ersten Tropfen wurde die Bildung eines graugrünen Niederschlags und gleichzeitig Erwärmung der Reaktionsmasse beobachtet. Beim Zusatz weiterer Mengen Diäthylphthalat vergrößerte sich die Menge des Niederschlags zusehends. Nach Zusatz des gesamten Ester-Vorrats wurde das Gemisch 4 Stdn. auf dem Wasserbade erhitzt und zur Beendigung der Reaktion über Nacht stehen gelassen. Am folgenden Tage wurde die Reaktionsmasse, die eine harzige Beschaffenheit und rotbraune Farbe angenommen hatte, mit Eiswasser und Ammoniumchlorid zersetzt. Dann wurde mehrmals mit Äther extrahiert, der hierbei eine intensive rotbraune Farbe annahm. Der Äther wurde unter vermindertem Druck abgedampft, wobei auf dem Boden der Schale von harzigen Beimengungen verunreinigte Krystalle bemerkt werden konnten. Die Krystalle wurden in Äthylalkohol gelöst, die Lösung mit Tierkohle gekocht, dann heiß filtriert. Beim Stehen ließ das Filtrat goldgelbe, seidenartige, lange, nadelige Krystalle ausfallen, die mit dem von Oddo beschriebenen Pyrrolen-phthalid größte Ähnlichkeit hatten. Nach wiederholter Krystallisation besaß die vakuum-trockne Substanz den Schmp. 239—240°. Eine Mischprobe mit dem nach Oddo aus Magnesium-pyrrol und Phthalsäure-anhydrid dargestellten Produkt zeigte keine Depression.

0.1284 g Sbst.: 0.3425 g CO<sub>2</sub>, 0.0412 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>N. Ber. C 73.10, H 3.55.

Gef. „ 72.71, „ 3.58.

2.696 mg Sbst. in 37.81 mg Campher: Δ = 16°. — 4.96 mg Sbst. in 36.495 mg Campher: Δ = 31°.

C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>O<sub>2</sub>N. Ber. Mol.-Gew. 197. Gef. Mol.-Gew. 178, 175.

### 87. R. Tschesche: Über pflanzliche Herzgifte, VI. Mittel.: Über die Genine der Herzgifte einer Art von *Strophanthus hispidus*.

[Aus d. Allgem. Chem. Universitäts-Laborat. in Göttingen.]

(Eingegangen am 24. Januar 1935.)

Eine Pflanzenfamilie, die besonders reich ist an Herzgifte führenden Vertretern, ist die Familie der Apocynaceen. Zu ihr gehören die vielen *Strophanthus*-Arten, die in den Früchten und oft auch in der Rinde herz-wirksame Glykoside enthalten. Von Fraser<sup>1)</sup>, von Feist<sup>2)</sup>, von Heffter und Sachs<sup>3)</sup>, vor allem aber von Jacobs und Mitarbeitern<sup>4)</sup> ist eine ganze Anzahl von *Strophanthus*-Samen auf die in ihnen vorkommenden Herzgifte untersucht worden. Danach enthalten *Strophanthus kombé*, *Strophanthus hispidus* und *Strophanthus emini* Glykoside, die als Genin-Anteil *Strophanthidin*, C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>6</sub>, enthalten. In der letztgenannten

<sup>1)</sup> T. R. Fraser u. L. Dobbin, *Transact. Roy. Soc. Edinburgh* **37**, I [1891—93].

<sup>2)</sup> F. Feist, *B.* **31**, 534 [1898], **33**, 2063, 2069 [1900].

<sup>3)</sup> A. Heffter u. F. Sachs, *Biochem. Ztschr.* **40**, 83 [1912].

<sup>4)</sup> W. A. Jacobs u. M. Heidelberger, *Journ. biol. Chem.* **54**, 253 [1922]; W. A. Jacobs u. A. Hoffmann, *Journ. biol. Chem.* **67**, 609 [1926], **79**, 531 [1928].

Strophanthus-Art finden sich neben Strophanthidin-Glykosiden auch Glykoside vor, die sehr wahrscheinlich Periplogenin,  $C_{23}H_{34}O_5$ , als Genin-Komponente führen. Als weitere Strophanthus-Art wäre Strophanthus gratus zu erwähnen; in dieser Pflanze ist von Arnaud<sup>5)</sup> das Ouabain,  $C_{29}H_{44}O_{12}$ , aufgefunden worden, dessen Genin, das Ouabagenin,  $C_{23}H_{34}O_8$ , bisher nicht gefaßt werden konnte. Ouabain ist sehr viel beständiger gegen Säure-Hydrolyse als die Strophanthidin-Glykoside, so daß bei den energischen Bedingungen, die zur Spaltung notwendig werden, das Genin zerstört wird. Mit Hilfe einer besonderen Methodik gelang es Jacobs und Bigelow<sup>6)</sup> aus Ouabain ein krystallisiertes Genin zu fassen, das aber schon ein C-Atom weniger als das ursprüngliche Genin enthielt und nur 22 C-Atome aufwies, ein C-Atom war bei der Spaltung abgetrennt worden. In Strophanthus sarmentosus fanden Jacobs und Heidelberger<sup>7)</sup> das Sarmentocymarin,  $C_{30}H_{46}O_8$ , das bei der Hydrolyse ein weiteres Genin, das Sarmentogenin,  $C_{23}H_{34}O_5$ , lieferte.

Die große Ähnlichkeit der verschiedenen Strophanthus-Samen und ihre nicht immer sichere Herkunfts-Bezeichnung macht die Identifizierung einer Handelsware und ihre Zuordnung zu einer bestimmten Strophanthus-Art nicht immer mit Sicherheit möglich. Bei der Untersuchung einer Sendung von Strophanthus-Samen, die ich von der Drogenfirma Caeser & Loretz in Halle erhielt und die als Strophanthus hispidus bezeichnet war, erhielt ich im Gegensatz zu den Befunden von Jacobs und anderer Bearbeiter Glykoside, die bei der Spaltung nicht Strophanthidin, sondern andere Genine lieferten. Eine botanische Untersuchung der Samen gab keinen Anlaß, an der Bezeichnung hispidus Anstoß zu nehmen. Die Ursache der verschiedenen Befunde bleibt daher ungewiß.

Da es nicht möglich war, die Glykoside selbst zur Krystallisation zu bringen, wurde das Gemisch der Roh-glykoside mit Säure gespalten. Es wurden zwei Genine A und B der Formeln  $C_{23}H_{32}O_4$  und  $C_{23}H_{30}O_6$  isoliert, die zweifellos zur gleichen Gruppe von Geninen pflanzlicher Herzgifte gehören, wie Strophanthidin, Periplogenin, Uzarigenin usw. Sie enthalten wie diese 23 C-Atome und geben einen positiven Legal-Test mit Nitroprussidnatrium und Alkali. Das Genin A der Formel  $C_{23}H_{32}O_4$  enthält zwei acetylierbare Hydroxylgruppen, die wahrscheinlich sekundärer Natur sind. Im Molekül sind zwei Doppelbindungen durch Hydrierung nachweisbar, von denen die eine wohl erst bei der Spaltung durch Entfernung einer tertiären OH-Gruppe in das Molekül gelangt ist. Das ursprüngliche Genin wird die Zusammensetzung  $C_{23}H_{34}O_5$  gehabt haben, ist also isomer oder vielleicht identisch mit Sarmentogenin, das ebenfalls zwei acylierbare Hydroxylgruppen enthält.

Das Genin B hat die Zusammensetzung  $C_{23}H_{30}O_6$  und ist ebenfalls ungesättigt; bei der katalytischen Hydrierung werden drei Mol. Wasserstoff aufgenommen. Von den 6 vorhandenen Sauerstoffatomen lassen sich zwei als sekundäre OH-Gruppen nachweisen, es kann ein Diacetylderivat gewonnen werden, zwei weitere O-Atome gehören der Lactongruppe an, so daß noch zwei O-Atome übrig bleiben, die wahrscheinlich in Form tertiärer Hydroxyl-

<sup>5)</sup> M. Arnaud, Compt. rend. Acad. Sciences **57**, 1011 [1888], **58**, 1162 [1888], **76**, 346, 1208, 1654 [1898].

<sup>6)</sup> W. A. Jacobs u. N. M. Bigelow, Journ. biol. Chem. **96**, 647 [1932].

<sup>7)</sup> W. A. Jacobs u. M. Heidelberger, Journ. biol. Chem. **81**, 765 [1929].

gruppen vorliegen. Bei der Annahme, daß zwei der drei Doppelbindungen erst bei der Spaltung des Glykosids durch Entfernung zweier tertiärer OH-Gruppen entstanden sind, würde dem ursprünglichen Genin die Zusammensetzung  $C_{23}H_{34}O_8$  zukommen, das demnach isomer oder identisch mit Ouabagenin wäre.

Da die Spaltung der Glykoside erst bei energischeren Spaltungs-Bedingungen einsetzt und beide Genine bei der Hydrolyse sehr wahrscheinlich Wasser verloren haben, sollen sie, so lange der Zusammenhang mit Sarmentogenin oder Oubagenin nicht feststeht, als Monoanhydro-hispidogenin-A und Dianhydro-hispidogenin-B bezeichnet werden.

Anmerkung bei der Korrektur: Hr. Prof. Jacobs sandte mir eine Probe Anhydro-sarmentogenin, Schmp.  $243^{\circ}$ , das nicht mit dem Anhydro-hispidogenin-A identisch ist. Ich möchte ihm auch an dieser Stelle für das übersandte Material danken.

### Beschreibung der Versuche.

10 kg Strophanthus-hispidus-Samen werden gemahlen und im Soxhlet-Apparat mit Petroläther entfettet. Dann wird das Material an der Luft getrocknet und schließlich mit Methanol extrahiert. Der Extrakt wird mit Bleiacetat gefällt, die Fällung durch Filtration entfernt und im Filtrat das überschüssige Blei mit Ammoniumsulfat gefällt. Die Lösung wird nach Entfernung des Bleisulfats mit verd. Salzsäure neutralisiert und dann so viel Säure hinzugesetzt, daß die Lösung  $1/2\%$  davon enthält. Jetzt wird die Lösung auf dem Wasserbade auf  $80-90^{\circ}$  erwärmt, und zwar so lange, bis keine Fällung mehr eintritt. Das Erhitzen dauert mehrere Tage; das ausgefallene Genin wird täglich 1- oder 2-mal abfiltriert. Die gesammelten Fällungen werden mit Äthanol in der Hitze extrahiert, bei diesem Verfahren bleibt ein Teil des Materials ungelöst zurück, der dann im wesentlichen aus Dianhydro-hispidogenin-B besteht. Die alkoholische Lösung wird nun auf ein kleines Volumen eingeeengt, beim Stehen scheidet sich aus der tiefbraunen Lösung  $\alpha$ -Anhydro-hispidogenin-A in Nadelchen aus. Ausbeute an rohem  $\alpha$ -Anhydro-hispidogenin-A etwa 20—25 g, an Dianhydro-hispidogenin-B etwa 15 g.

#### $\alpha$ -Monoanhydro-hispidogenin-A.

Das rohe  $\alpha$ -Anhydro-hispidogenin-A wird aus Äthanol und schließlich aus Essigester umkrystallisiert. Es werden so derbe Prismen gewonnen, die bei  $208^{\circ}$  schmelzen.

0.0224 g Sbst. in 2 ccm Chloroform,  $l = 1$  dm:  $\alpha = -0.31^{\circ}$ ,  $[\alpha]_D^{21} = -27.7^{\circ}$ . — 2.962 mg Sbst.: 7.80 mg  $CO_2$ , 2.49 mg  $H_2O$ .

$C_{23}H_{32}O_4 + 1 C_2H_5OH$ . Ber. C 71.72, H 9.16. Gef. C 71.82, H 9.41.

Das Acetat wird durch 1-stdg. Erhitzen des  $\alpha$ -Anhydro-hispidogenins-A mit Essigsäure-anhydrid auf dem Wasserbade bereitet. Aus Methanol umkrystallisiert, schmilzt es bei  $203^{\circ}$  und krystallisiert in Prismen mit spitzer Endigung.

0.0200 g Sbst. in 2 ccm Chloroform,  $l = 1$  dm:  $\alpha = -0.44^{\circ}$ ,  $[\alpha]_D^{20} = -44.0^{\circ}$ . — 3.016, 3.035 mg Sbst.: 7.90, 7.93 mg  $CO_2$ , 2.19, 2.24 mg  $H_2O$ . — 5.823 mg Sbst. verbraucht 2.57 ccm  $n/100$ -NaOH. — 15.10 mg Sbst. in 160.0 mg Campher:  $\Delta = 8.2^{\circ}$ .

$C_{27}H_{36}O_6$ . Ber. C 71.01, H 7.95,  $CO.CH_3$  18.84, Mol.-Gew. 456.  
Gef. „ 71.44, 71.26, „ 8.12, 8.26, „ 18.98, „ 460.

Bei der katalytischen Hydrierung mit Platinoxyd-Katalysator werden 2 Mole Wasserstoff aufgenommen.

### $\beta$ -Anhydro-hispidogenin-A.

0.5 g  $\alpha$ -Anhydro-hispidogenin-A werden in 15 ccm konz. Salzsäure unter Schütteln gelöst. Nach etwa 10 Min. beginnt die Ausscheidung von Krystallen, deren Menge auf Zusatz von Wasser noch weiter vermehrt wird. Sie werden mit Wasser gewaschen und aus Essigester umgelöst, sie schmelzen dann bei 222—224°.

0.020 g Sbst. in 2 ccm Chloroform,  $l = 1$  dm:  $\alpha = +0.36^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{19} = +36.0^\circ$ . — 3.020 mg Sbst.: 8.21 mg CO<sub>2</sub>, 2.34 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 74.14, H 8.66. Gef. C 74.14, H 8.67.

Bei der katalytischen Hydrierung mit Platinoxyd-Katalysator werden ebenfalls 2 Mole Wasserstoff aufgenommen.

### Dianhydro-hispidogenin-B.

Das rohe Dianhydro-hispidogenin-B wird in Pyridin gelöst, beim Einengen der Lösung scheidet sich das Dianhydro-hispidogenin-B in Krystallen ab, die bei 262—264° schmelzen. Es ist in den meisten organischen Mitteln sehr schwer löslich.

3.017 mg Sbst.: 7.62 mg CO<sub>2</sub>, 2.09 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub>. Ber. C 68.81, H 7.52. Gef. C 68.88, H 7.75.

Das Acetat wird durch 1-stdg. Erhitzen mit Essigsäureanhydrid auf dem Drahtnetz bereitet. Aus Äthanol umkrystallisiert, fällt es in Nadeln an, die bei 284° schmelzen.

2.994 mg Sbst.: 7.29 mg CO<sub>2</sub>, 1.95 mg H<sub>2</sub>O. — 0.217 g Sbst. verbraucht 4.613 ccm  $n/5$ -NaOH.

C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>O<sub>8</sub>. Ber. C 66.63, H 7.05, CO·CH<sub>3</sub> 17.69.

Gef. „ 66.41, „ 7.28, „ 18.29.

Bei der katalytischen Hydrierung werden 3 Mole Wasserstoff aufgenommen.