

**256. R. Tschesche und W. Haupt: Über pflanzliche Herzgifte, X. Mittel.: Über das Antiarin.**

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

(Eingegangen am 15. Mai 1936.)

Der Milchsaft des Ipooch-Baumes, *Antiaris toxicaria*, eine Moracee, wird von den Eingeborenen auf Malakka und den Sundainseln zur Herstellung eines Pfeilgiftes verwendet. Der wirksame Bestandteil des Ipooch-Saftes ist zuerst von Mulder<sup>1)</sup> 1838 krystallisiert erhalten worden; de Vrij und Ludwig<sup>2)</sup> erkannten die Glykosid-Natur dieses Stoffes und Köllicker<sup>3)</sup> fand die digitalisartige Wirkung des von Mulder Antiarin benannten Herzgiftes. Kiliiani<sup>4)</sup> hat den *Antiaris*-Saft zum Gegenstand einer Reihe von Untersuchungen gemacht, er fand neben dem  $\alpha$ -Antiarin von Mulder ein zweites Glykosid auf, das  $\beta$ -Antiarin, denen beiden die Formel  $C_{27}H_{40}O_{10}$  zukommen sollte. Beide Glykoside geben bei der Säurespaltung das gleiche Aglykon, Antiarigenin, dem Kiliiani die Formel  $C_{21}H_{28}O_5$  zuschrieb, der Zucker der  $\alpha$ -Verbindung war Antiarose, ein Isomeres der Rhamnose, während als Zuckerkomponente des  $\beta$ -Antiarins Rhamnose gefunden wurde.

Die Formeln für  $\alpha$ - und  $\beta$ -Antiarin, sowie für das sogenannte Antiarigenin von Kiliiani sind aber mit den jetzigen Kenntnissen der Chemie der pflanzlichen Herzgifte unvereinbar, und es schien sehr wahrscheinlich, daß sie einer Abänderung bedurften; dieser Ansicht hat auch schon W.A. Jacobs<sup>5)</sup> mehrfach Ausdruck gegeben. Als uns Hr. Geheimrat Kiliiani<sup>6)</sup> einige  $\beta$ -Antiarin und eine Kleinigkeit  $\alpha$ -Antiarin überließ, benutzten wir die Gelegenheit, diese Frage zu klären, was heute sehr viel leichter ist als zur Zeit der Untersuchungen von Kiliiani.

Wir überzeugten uns zuerst, daß beide Antiarine einen positiven Ausfall der Legalschen Farbreaktion geben, was übrigens auch schon von Jacobs und Hoffmann<sup>5)</sup> beobachtet wurde, es liegt also die  $\beta$ ,  $\gamma$ -ungesättigte Lactongruppierung der Herzgifte vom Digitalistyp vor. Die Analysen und die Lactontitration zeigten einwandfrei, daß die Zusammensetzung der beiden Antiarine zu  $C_{29}H_{42}O_{11}$  abgeändert werden muß. Bei der katalytischen Hydrierung nimmt das  $\beta$ -Antiarin 2 Mol. Wasserstoff auf, von denen eines zur Absättigung der Doppelbindung in der ungesättigten Lactonseitenkette benötigt wird, während das zweite anscheinend zur Reduktion der von Kiliiani im Antiarin nachgewiesenen Oxogruppe verbraucht wird.

Das von Kiliiani erhaltene Aglykon ist in Wirklichkeit ein Umwandlungsprodukt des eigentlichen Antiarigenins  $C_{23}H_{32}O_7$ , und zwar handelt es sich um eine Dianhydro-Verbindung  $C_{23}H_{28}O_5$ , die durch Abspaltung von 2 Mol. Wasser bei der Spaltung des Glykosids gebildet wird. Zur Hydrolyse der Antiarine müssen so energische Bedingungen gewählt werden, daß das Genin nicht mehr als solches gefaßt werden kann. Das Dianhydro-antiarigenin nimmt bei der katalytischen Hydrierung 4 Mol. Wasserstoff auf, von denen 3 zur Absättigung der 3 Doppelbindungen benötigt werden, während das vierte wohl zur Reduktion der CO-Gruppe ver-

1) Journ. prakt. Chem. 15, 419 [1838].    5) Journ. prakt. Chem. 103, 253 [1868].

2) Verhandl. physikal.-chem. Ges. Würzburg 8 [1857].

3) Arch. Pharmaz. 234, 439 [1896]; B. 43, 3574 [1910]; 46, 667, 2179 [1913].

4) Journ. biol. Chem. 74, 788 [1927].

6) Wir möchten Hrn. Geheimrat Kiliiani auch an dieser Stelle für die freundliche Überlassung seiner Präparate vielmals danken.

braucht wird. Eine solche ist von Kiliani auch im Dianhydro-antiarigenin durch Gewinnung eines Semicarbazonen nachgewiesen worden.

Wir haben uns weiter bemüht, festzustellen, ob die Oxogruppe eine Keto- oder Aldehydgruppe ist. Kiliani hatte angenommen, daß es sich um eine Ketogruppe handeln müsse, da die üblichen Reaktionen auf Aldehyde nicht gegeben werden. Wir konnten beobachten, daß von  $\beta$ -Antiarin weder fuchsin-schweflige Säure gerötet wird, noch daß die Angeli-Rimini-Reaktion positiv ausfällt. Auch alkohol. Pyrrol-Lösung in Gegenwart von Salzsäure, die ein empfindliches Reagens auf Aldehyde darstellt<sup>7)</sup>, wurde nicht rot gefärbt. Da wir aber fanden, daß sich Strophanthidin genau so verhält, obwohl in diesem eine Aldehydgruppe mit Sicherheit festgestellt ist, so kann aus diesen Befunden kein Schluß gezogen werden. Wir haben darauf auch die Absorption des Dianhydro-antiarigenins im Ultraviolett messen lassen, aber keine für eine Konjugation zu fordernde Absorptionskurve erhalten. Dieses Ergebnis scheint uns mehr dafür zu sprechen, daß im Antiarigenin eine Aldehydgruppe vorliegt, zu Oxydationsversuchen reichte aber leider unser Material nicht mehr aus.

Bei der Benzoylierung liefert das Dianhydro-antiarigenin eine Monobenzoyl-Verbindung, von den beiden in ihm noch vorhandenen Hydroxylgruppen scheint also nur eine sekundär gebunden zu sein. Es ist nicht ausgeschlossen, daß das Antiarigenin  $C_{23}H_{32}O_7$  sich vom Strophanthidin nur durch eine weitere tertiäre Hydroxylgruppe unterscheidet; diese Frage kann aber nur mit größeren Mengen Material entschieden werden, als wir bisher in den Händen hatten. Mit Sicherheit läßt sich aber jetzt schon sagen, daß die Antiarine  $C_{26}H_{42}O_{11}$  zur Gruppe der Herzgifte vom Digitalis-Strophanthus-Uzara-Typ gehören, und daß das Genin wie in diesen 23 C-Atome und eine  $\beta, \gamma$ -ungesättigte Lacton-Seitenkette enthält.

### Beschreibung der Versuche.

Das von Kiliani erhaltene  $\beta$ -Antiarin wurde durch mehrmaliges Umlösen aus Wasser gereinigt und schmolz dann unscharf bei 225°. Zur Analyse wurde es 4 Stdn. über  $P_2O_5$  bei 100° im Vakuum getrocknet.

3.845 mg Sbst.: 8.740 mg  $CO_2$ , 2.560 mg  $H_2O$ .

209.6 mg Sbst. verbrauchten 3.873 ccm 0.1-n. Natronlauge nach 45 Min. Kochen.

$C_{23}H_{32}O_7$ . Ber. C 61.45, H 7.47, Äquiv.-Gew. 566.

Gef. „ 61.99, „ 7.45, „ „ 541.

Kiliani fand „ 61.51, „ 7.87.

4.7 mg in 1 ccm Methanol zeigten keine erkennbare optische Drehung.

### Dianhydro-antiarigenin.

Das Dianhydro-antiarigenin wurde nach der Vorschrift von Kiliani erhalten und durch Umlösen aus 50-proz. Essigsäure gereinigt. Es krystallisiert in langen Nadeln, die durch Trocknen bei 100° über  $P_2O_5$  im Vakuum ein verwittertes Aussehen annehmen und Lösungsmittel verlieren. Ein solches Präparat schmilzt dann bei 165—167°; durch Umlösen aus Essigester entsteht daraus ein weißes Krystallpulver, das bei 200—205° schmilzt.

3.897 mg Sbst.: 10.245 mg  $CO_2$ , 2.620 mg  $H_2O$ .

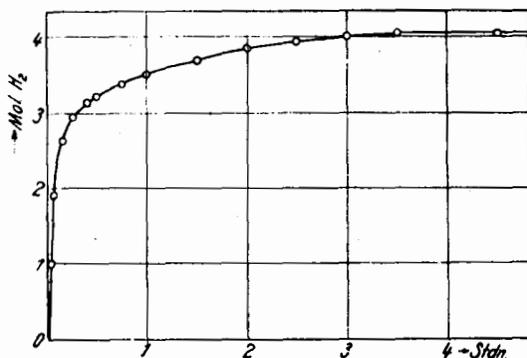
$C_{23}H_{26}O_5$ . Ber. C 71.83, H 7.34.

Gef. „ 71.70, „ 7.52.

<sup>7)</sup> A. Ihl, Chem.-Ztg. 14, 1571 [1890].

Dianhydro-antiarigenin ist gut löslich in Eisessig, Pyridin und Äthanol, fast unlöslich in Chloroform, Äther und Essigester. Eine 0.02-proz. Lösung in Äthanol zeigte zwischen 230 und 280  $\mu$  keine charakteristische Absorption.

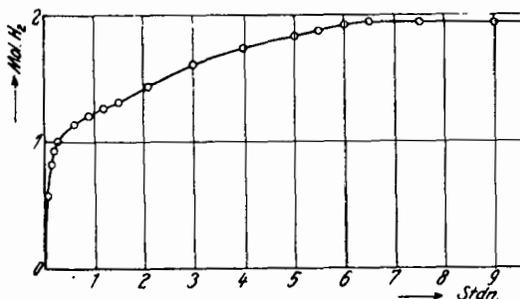
9.8 mg Subst. in 1 ccm Methanol,  $l = 1$  dm,  $\alpha = -1.57^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{20} = -160.2^\circ$ .



Dianhydro-antiarigenin.

3.053 mg Subst. gel. in 2.00 ccm Eisessig; 20.0 mg  $PtO_2$ .

Gef. nach  $3\frac{1}{2}$  Stdn. 4.04 Mol.  $H_2$ .



$\beta$ -Antiarin.

4.302 mg Subst. gel. in 2.00 ccm Eisessig; 24.8 mg  $PtO_2$ .

Gef. nach  $6\frac{1}{2}$  Stdn. 1.94 Mol.  $H_2$ .

Dianhydro-antiarigenin-benzoat.

21 mg Dianhydro-antiarigenin wurden in 2 ccm trockenem Pyridin gelöst und die Lösung mit 0.2 ccm Benzoylchlorid versetzt. Nach mehrtäglichem Stehenlassen wurde das Reaktionsprodukt in verd. Schwefelsäure eingetragen und mit Chloroform aufgenommen. Der Chloroformauszug hinterließ nach dem Eindampfen ein Öl, aus dem sich nach dem Verdünnen mit Methanol Krystalle ausschieden, die aus Chloroform unter Zusatz von Methanol umgelöst wurden. Schmp. 249—250°.

4.756 mg Subst.: 12.770 mg  $CO_2$ , 2.650 mg  $H_2O$ .

$C_{30}H_{35}O_6$ . Ber. C 73.73, H 6.60.

Gef. „ 73.23, „ 6.23.