

## 7. R. Tschesche und W. Haupt: Über pflanzliche Herzgifte, XIV. Mittel.: Zur Kenntnis des Ouabains.

[Aus d. Allgem. Chem. Universitäts-Laborat. in Göttingen.]  
(Eingegangen am 2. Dezember 1936.)

Vor kurzem haben L. F. Fieser und M. S. Newman<sup>1)</sup> eine Mitteilung über das Ouabain (*g*-Strophanthin) veröffentlicht, in der sie auf Grund der Arbeiten von A. Arnaud<sup>2)</sup>, W. A. Jacobs und N. M. Bigelow<sup>3)</sup> und eigener Versuche Formeln für dieses Glykosid, wie für einige seiner Derivate aufstellen. Sie kommen so für Ouabain zu der Formel I, während für Isoouabain und ein durch Abspaltung des Zuckers und Anhydrierung gewonnenes Trianhydro-lacton  $C_{22}H_{26}O_4$  die Formeln II und III angenommen werden. Wir haben uns seit einigen Monaten ebenfalls mit dem Ouabain befaßt und führen hier eine Reihe von Tatsachen an, die, unserer Meinung nach, berechtigte Zweifel an diesen Formulierungen aufkommen lassen. Wir sind mit Fieser und Newman<sup>1)</sup> darin einig, daß das Grundgerüst dieses Herzgiftes mit dem der anderen Verbindungen dieser Gruppe übereinstimmt, glauben aber nicht, daß das bisher vorliegende experimentelle Material ausreicht, um die Stellung der Hydroxylgruppen im Ouabagenin anzugeben. Da uns eine Weiterarbeit auf diesem Gebiet nicht möglich ist, teilen wir unsere bisherigen Ergebnisse mit.

An der Ouabain-Formel von Fieser ist die Tatsache besonders auffällig, daß der Zuckerrest an einer tertiären Hydroxylgruppe an  $C_5$  angreifen soll. Das würde zur Zeit im Gegensatz stehen zu den Befunden an allen anderen Glykosiden dieser Gruppe, die stets den Zucker an eine sekundäre OH-Gruppe an  $C_3$  gebunden enthalten. Als einzige Ausnahme könnte das Scillaren-A (Formel IV) angeführt werden, dem von A. Stoll und Mitarb.<sup>4)</sup> eine Formel mit dem Zuckerrest an  $C_5$  zugeschrieben wird. Aber diese Annahme beruht nur auf Analogieschlüssen und Farbreaktionen am Scillaridin, dem Anhydrogenin des Scillarens (Formel V), die ebenso gut auch anders gedeutet werden können. Wenn man das von Stoll angegebene Absorptions-Spektrum des Scillaridins im Ultraviolett mit dem des Ergosterins vergleicht, so ist überhaupt keine Ähnlichkeit vorhanden, obwohl beide Stoffe zwei Doppelbindungen in gleicher Lage im Ring B enthalten sollen. Ergosterin hat eine hohe Absorption bei 270 und 280  $m\mu$ , während beim Scillaridin bei diesen Wellenlängen ein ausgesprochenes Minimum der Absorption vorliegt. Die Absorption des Scillaridins bei 300  $m\mu$  muß auf den doppelt ungesättigten Lactonring der Seitenkette zurückgeführt werden. Es scheint uns daher unmöglich, daß beide Verbindungen die Doppelbindungen in gleicher Lage von  $C_5$  nach  $C_6$  und  $C_7$  nach  $C_8$  enthalten können. Die Absorption des Ergosterins und des im Ring B analog gebauten 7-Dehydro-cholesterins ist so charakteristisch, daß sie auch am Scillaridin beobachtet werden müßte, wenn es die Doppelbindungen in gleicher Stellung enthalten würde. Wir glauben daher, daß auch Scillaren-A den Zucker an eine sekundäre Hydroxylgruppe an  $C_3$  gebunden enthält, und die leichte Abspaltung dieser OH-Gruppe durch die Nachbarschaft der Doppelbindung hervorgerufen wird, die von  $C_5$  nach  $C_4$

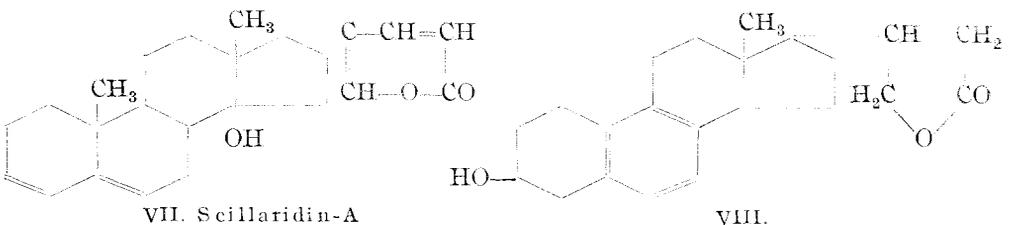
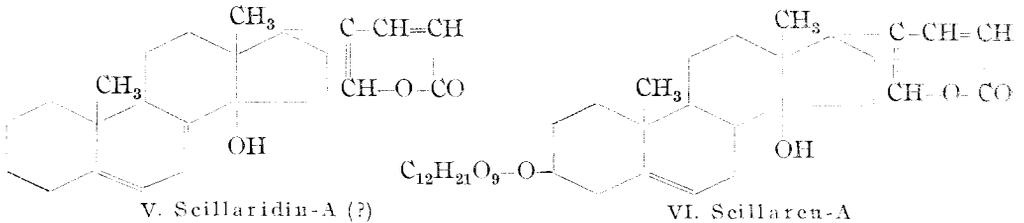
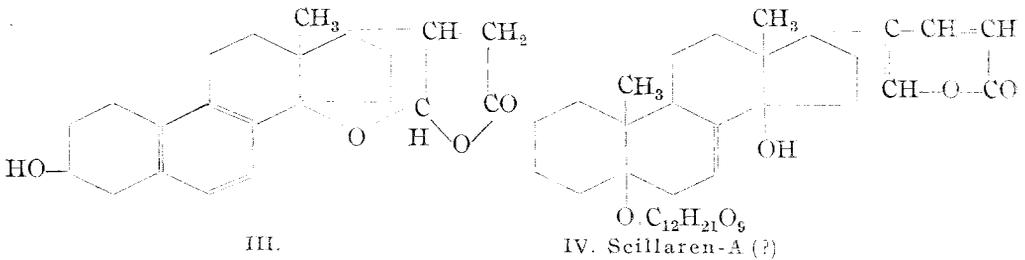
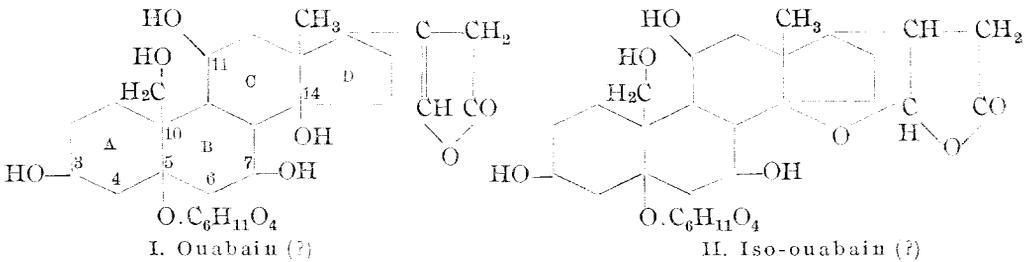
1) Journ. biol. Chem. **114**, 705 [1936].

2) Compt. rend. Acad. Sciences **106**, 1011 [1888]; **107**, 1162 [1888]; **126**, 346, 1208, 1280, 1654, 1873 [1898].

3) Journ. biol. Chem. **96**, 647 [1932]; **101**, 15 [1933].

4) Helv. chim. Acta **17**, 641, 1334 [1934]; **18**, 82, 161, 644, 1247 [1935].

oder C<sub>6</sub> im Scillaren verläuft. Scillaren-A würde dann die Formel VI und Scillaridin die Formel VII haben, eine Möglichkeit, auf die auch schon Fieser<sup>5)</sup> selbst aufmerksam gemacht hat. Eine solche Formulierung des Scillaridins würde mit der von Stoll gemessenen Kurve der Ultraviolettaborption in Einklang zu bringen sein, da jetzt die Doppelbindungen im Ring A und B liegen und daher nicht zu einer so weit nach längeren Wellen verschobenen Absorption wie im Ergosterin Anlaß geben. Auch die anderen experimentellen Befunde von Stoll würden unseres Erachtens nicht gegen die neue Formulierung sprechen. Die Verhältnisse liegen beim Scillaren-A offenbar ähnlich, wie beim Solanin (t), bei dem bei der Glykosidspaltung



<sup>5)</sup> L. F. Fieser: *The Chemistry of Natural Products related to Phenanthren*, New York, Reinhold Publishing Corporation 1936.

unter dem Einfluß einer benachbarten Doppelbindung teilweise auch die sekundäre OH-Gruppe an C<sub>3</sub> entfernt wird und das zweifach ungesättigte Solanthren entsteht. Das Scillaren kann also nicht als Analogiefall für die Stellung des Zuckerrestes an C<sub>5</sub> angeführt werden. Wir vermuten, daß auch das Ouabain den Zucker an eine sekundäre Hydroxylgruppe an C<sub>3</sub> gebunden enthält, eine Annahme, die aber noch des Beweises bedarf.

Fieser und Newman<sup>1)</sup> haben das Lacton C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub> (Formel III) von Jacobs<sup>3)</sup>, das aus Iso-ouabain durch Abspaltung des Zuckers und Anhydrierung erhalten wurde, auf seine Lichtabsorption geprüft und eine Kurve erhalten, die der des Neergosterins und Dihydro-trianhydro-strophanthidins sehr ähnlich ist. Sie schließen daraus, daß in dieser Verbindung sehr wahrscheinlich ein aromatischer Ring vorliegen müsse. Wir haben schon vor einiger Zeit das Lacton C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub> aus Ouabain gewonnen, das ebenfalls zuerst Jacobs und Bigelow dargestellt haben. Dieses Lacton wird über das Anhydro-ouabain-heptacetat durch Hydrierung und nachfolgende Hydrolyse mit Eisessig und Salzsäure erhalten. Wir fanden neben dem  $\alpha$ -Lacton von Jacobs noch eine isomere Verbindung  $\beta$ , die sich vielleicht von dem ersteren durch eine Isomerie in der Seitenkette, hervorgerufen durch die Hydrierung, unterscheiden dürfte. Das  $\alpha$ -Lacton C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub> von Jacobs zeigt ebenfalls eine Ultraviolett-Absorption, die auf das Vorliegen eines aromatischen Systems hinweist. Nach Fieser<sup>1)</sup> soll diesem Lacton eine ähnliche Struktur wie dem Lacton aus Iso-ouabain zukommen und danach müßte ihm die Formel VIII zuerkannt werden.

Wir haben versucht, die Richtigkeit dieser Formulierung dadurch zu prüfen, daß wir das  $\alpha$ -Lacton C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub> aus Ouabain in Form des Methyläthers der Dehydrierung mit Platin unterworfen haben. Wenn die angenommene Formel VIII richtig wäre, so sollte der Ring A aromatisierbar sein, da die Methylgruppe an C<sub>10</sub> fehlt. Es müßte also das Lacton in gleicher Weise dehydrierbar sein, wie es H. Honigmann<sup>6)</sup> am Neergosterin gezeigt hat. Es trat unter den Umständen, unter denen Neergosterin glatt im Ring A aromatisiert wird, überhaupt keine Umsetzung ein. Es wurde das Ausgangsmaterial zurückgewonnen, während der benutzte Katalysator nachträglich noch Neergosterin glatt zu dehydrieren vermochte. Dieser Befund spricht dagegen, daß der Ring A noch in der gleichen Weise angegliedert ist, wie im Ouabain und daß nur der Substituent an C<sub>10</sub> fehlt. Es muß bei der Wasser-Abspaltung und Aromatisierung des Ringes B auch mit dem Ring A eine tiefer greifende Veränderung eingetreten sein. Man könnte noch vermuten, daß nicht der Ring B, sondern der Ring A oder C aromatisiert worden ist. Der Ring A scheidet deswegen aus, da dann nach den Erfahrungen von N. Zelinsky<sup>7)</sup> der Ring B durch Platin dehydrierbar sein müßte, da in ihm kein quartäres C-Atom vorkommt. Ebenso kommt der Ring C nicht in Frage, da auch Iso-ouabain unter Erhaltung der Iso-Brücke unter Abspaltung von Formaldehyd in ein Lacton C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub> übergeführt werden kann, in dem ein Ring aromatischen Charakter angenommen hat. Der Ring, der zu einem Benzolring geworden ist, kann daher nur der Ring B sein.

Da der Ring A im Lacton C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub> nicht mit Platin dehydriert werden kann, muß er in bisher unbekannter Weise verändert worden sein. Daß

<sup>6)</sup> A. **511**, 292 [1934].

<sup>7)</sup> B. **44**, 3121 [1911]; B. **45**, 3678 [1912]; B. **56**, 1716 [1923].

dieser Schluß richtig ist, konnten wir noch auf anderem Wege wahrscheinlich machen. Es ist bekannt, daß *ac*- $\beta$ -Oxo-tetrahydro-naphthalin in saurer Lösung oxydationsempfindlich ist; es kann nicht in der üblichen Weise durch Oxydation des *ac*- $\beta$ -Tetrahydro-naphthols gewonnen werden. Dieser Befund geht aus Arbeiten von Bamberger<sup>8)</sup>, Straus<sup>9)</sup> und J. von Braun<sup>10)</sup> hervor. Wie wir uns überzeugt haben, verhält sich auch Neergosterin in gleicher Weise; bei der üblichen Oxydation mit Chromsäure in Eisessig ist kein Keton zu fassen. Diese Feststellung wurde im hiesigen Institut auch von Hrn. Krekeler<sup>11)</sup> gemacht. Im Gegensatz dazu konnte aber Jacobs die OH-Gruppe in einem Derivat des Lactons  $C_{22}H_{26}O_4$  aus Iso-ouabain durch Chromsäure ohne Schwierigkeiten in eine Ketogruppe verwandeln. Die OH-Gruppe kann daher nicht, wie Fieser und Newman<sup>1)</sup> annehmen, in  $\beta$ -Stellung zum aromatischen Ring stehen, vorausgesetzt, daß der Ring A noch ein Sechsring ist, was uns zweifelhaft erscheint. Natürlich bleibt auch noch die Möglichkeit offen, daß die OH-Gruppe überhaupt nicht in dem Ring A, sondern im Ring C ihren Platz hat, ihr Verhalten bei der Oxydation ist dann nicht sicher anzugeben.

Damit sind die Formeln III und VIII für die Lactone  $C_{22}H_{26}O_4$  aus Iso-ouabain und  $C_{22}H_{26}O_3$  aus Ouabain unsicher geworden, jedenfalls in dem Teil des Moleküls, der die Ringe A und B umfaßt. Alle Schlüsse, die von Fieser und Newman<sup>1)</sup> über die Stellung der Hydroxylgruppen im Ouabagenin gezogen wurden, sind ebenfalls fraglich geworden. Die einzige sichere Aussage über die Lage der Hydroxylgruppen, die bisher gemacht werden kann, ist, daß eine Hydroxylgruppe an  $C_{14}$  des Cholangerüsts stehen muß. Diese Feststellung geht aus der Gewinnung einer Iso-Verbindung des Ouabains durch Jacobs hervor. Ebenso ist die schon von R. C. Elderfield<sup>12)</sup> ausgesprochene Vermutung einer  $CH_2OH$ -Gruppe an  $C_{10}$  wahrscheinlich. Alle weiteren Angaben über die Anordnung der Hydroxylgruppen im Ouabagenin erscheinen uns verfrüht, ehe nicht weiteres experimentelles Material beigebracht worden ist.

Wir danken der Chemischen Fabrik Güstrow, A.-G., für die freundliche Überlassung einer größeren Menge *g*-Strophanthin.

### Beschreibung der Versuche.

Darstellung der Lactone  $C_{22}H_{28}O_3$ - $\alpha$  und - $\beta$  aus Ouabain.

Nach der Vorschrift von Jacobs und Bigelow<sup>3)</sup> wurde das Acetyl-derivat des Lactons  $C_{22}H_{28}O_3$  nicht erhalten. Bei dieser Stufe der Darstellung erhielten wir ein Öl, das keine Neigung zeigte zu kristallisieren. Es wurde daher durch Kochen (1 Stde.) mit 5-proz. alkohol. Kalilauge verseift und die Lösung mit Mineralsäure kongosauer gemacht. Das ausgefallene Öl wurde mit Chloroform aufgenommen und das Chloroform verdampft. Der Rückstand kristallisierte beim Anreiben mit Essigester. Die Krystalle wurden aus Methanol umgelöst und zeigten nach mehrmaliger Wiederholung

<sup>8)</sup> E. Bamberger u. W. Lodter, A. **288**, 74 [1895].

<sup>9)</sup> F. Straus u. A. Rohrbacher, B. **54**, 40 [1921].

<sup>10)</sup> J. v. Braun, O. Braunsdorf u. G. Kirschbaum, B. **55**, 3661 [1922].

<sup>11)</sup> H. Krekeler, Dissertat. Göttingen, 1937.

<sup>12)</sup> Chem. Reviews **17**, Nr. 2, 187 [1935].

den Schmp. 250—253° ( $\beta$ -Lacton). Aus den Mutterlaugen der Krystallisation aus Essigester wurde nach Eindampfen und Anreiben mit Methanol eine zweite Krystallisation erhalten, die nach mehrmaligem Umlösen aus Methanol den von Jacobs und Bigelow angegebenen Schmp. 198—199° zeigte ( $\alpha$ -Lacton).

#### $\beta$ -Lacton.

0.0151 g Sbst. in 2 ccm Chloroform,  $l = 1$  dm,  $\alpha: -0.82^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{17}: -108.6^\circ$ .

2.818 mg Sbst.: 7.97 mg CO<sub>2</sub>, 2.09 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 77.58, H 8.29. Gef. C 77.13, H 8.30.

Aus 40 g Ouabain wurden etwa 400 mg  $\beta$ -Lacton und 130 mg  $\alpha$ -Lacton gewonnen. Das  $\beta$ -Lacton krystallisiert aus Essigester in eckigen Tafeln. Beide Lactone fallen nicht mit Digitonin.

#### Methyläther des $\beta$ -Lactons.

100 mg  $\beta$ -Lacton wurden in 20 ccm Jodmethyl gelöst und nach Zugabe von 360 mg Silberoxyd<sup>13)</sup> und einer Spur festem Natriumhydroxyd 100 Stdn. am Rückflußkühler erhitzt. Dann wurde von Silberoxyd und Silberjodid abfiltriert und das Jodmethyl abdestilliert. Der Rückstand wurde aus Methanol umgelöst und in derben Nadeln vom Schmp. 205—209° erhalten. Ausbeute fast quantitativ.

0.0206 g Sbst. in 2 ccm Chloroform,  $l = 1$  dm,  $\alpha: -0.88^\circ$ ,  $[\alpha]_D^{18}: -85.42^\circ$ .

2.834 mg Sbst.: 8.10 mg CO<sub>2</sub>, 2.16 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 77.91, H 8.54. Gef. C 77.95, H 8.53.

#### Methyläther des $\alpha$ -Lactons.

Die Darstellung geschah aus dem  $\alpha$ -Lacton in der gleichen Weise, wie sie beim  $\beta$ -Lacton beschrieben wurde. Aus Methanol wurden lange Nadeln erhalten, die bei 193—195° schmolzen.

2.895 mg Sbst.: 8.26 mg CO<sub>2</sub>, 2.21 mg

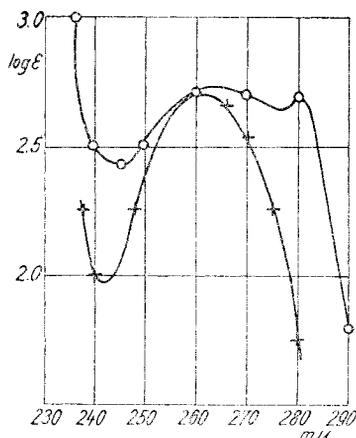
H<sub>2</sub>O. — 3.170 mg Sbst.: 2.150 mg AgJ.

C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>. Ber. C 77.91, H 8.54, OCH<sub>3</sub> 8.76.

Gef. „ 77.82, „ 8.54, „ 8.96.

#### Platin-Dehydrierung des Methyläthers des $\alpha$ -Lactons.

70 mg Methyläther des  $\alpha$ -Lactons wurden bei 100° über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> mehrere Stdn. getrocknet und dann mit 80 mg Platinmohr nach Willstätter-Waldschmidt-Leitz vermischt. Das Gemisch wurde unter Rühren mit einem dünnen Glasstab und unter Darüberleiten von O<sub>2</sub>-freier Kohlen-



Absorptionskurve des  $\alpha$ -Lactons  
C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>.

$\epsilon$  = molek. Extinktionskoeffizient.  
0.2-proz. Lösg. in CCl<sub>3</sub>H.

ooo Punkte aus dem Spektrum des Dihydro-trianhydro-strophanthidins in C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH.

<sup>13)</sup> B. Helferich u. W. Klein, A. 450, 219 [1926].

säure in einem Reagensglas erhitzt und die Temperatur langsam auf 298—300° gesteigert. Diese Temperatur wurde 45 Min. innegehalten. Unter diesen Bedingungen trat praktisch keine Gasentwicklung ein. Nach dem Erkalten wurde das Reaktionsprodukt aus Methanol umgelöst und unverändert zurückgehalten. Der wiedergewonnene Katalysator wurde mit Methanol ausgekocht, getrocknet und nun mit 80 mg Neoergosterin vermischt. Bei 250° begann die Entwicklung von Gasblasen; nach der Aufarbeitung wurde das Dehydrierungsprodukt des Neoergosterins von Honigmann<sup>6)</sup> mit allen seinen Eigenschaften erhalten.

### 8. W. A. Roth und Erika Börger: Zur Thermochemie des Bors.

[Aus d. Physikal.-chem. Institut d. Techn. Hochschule Braunschweig; vorgetragen in der Sitzung vom 7. Dezember 1936 von W. A. Roth.]

(Eingegangen am 25. November 1936.)

Die Thermochemie des Bors steht auf besonders schwachen Füßen: der einzige thermochemische Versuch, der bislang mit elementarem Bor gemacht worden ist, stammt von Troost und Hautefeuille<sup>1)</sup> aus dem Jahre 1876. Das von diesen Forschern benutzte „amorphe“ Bor war sicherlich unrein. Sie verbanden es in einem Quecksilbercalorimeter mit Chlor zu  $(\text{BCl}_3)$  und fanden als Bildungswärme +104 kcal. Berthelot<sup>2)</sup> reduzierte diesen Wert etwas willkürlich auf 89.1 kcal, weil Troost und Hautefeuille in anderen Versuchen einen um etwa 25% zu hohen Wert gefunden hätten; Berthelot hydrolysierte  $(\text{BCl}_3)$  zu  $\text{HCl}$ , aq und Borsäure-Lösung und leitete so für die Bildungswärme von  $[\text{B}_2\text{O}_3]$  + 282 kcal ab, während aus der Originalzahl von Troost und Hautefeuille mit neueren Hilfsgrößen und Berthelots Wert für die Hydrolysierungswärme des Chlorids 311 kcal folgen würden. Aus der Hydrolysierungswärme von  $\text{BBr}_3$  folgert Pohland<sup>3)</sup> mit Berthelots Wert für die Bildungs- und Lösungswärme von  $[\text{B}_2\text{O}_3]$  für die Bildungswärme von  $\text{BBr}_3$  (allerdings mit aller Reserve) den sehr kleinen Wert + 45 kcal.

Vergleicht man diese recht unsicheren Zahlen mit denen für die „homo-logen“ Aluminium-Verbindungen im gleichen Aggregatzustande, so ergibt sich ein auffallend großer Unterschied:

Tabelle I.

$(\text{AlCl}_3)$	$(\text{BCl}_3)$
139 kcal	104 bzw. 89 kcal
$\text{AlBr}_3$	$\text{BBr}_3$
119 kcal	60 bzw. 45 kcal
$[\text{Al}_2\text{O}_3]_{\alpha^4)}$	$[\text{B}_2\text{O}_3]$
393 kcal	311 bzw. 282 kcal.

1) Ann. chim. physique [5] **9**, 77 [1876].

2) Ann. chim. physique [5] **15**, 215 [1878] und Thermochem. **2**, 122 [1897].

3) Pohland, Ztschr. anorgan. allgem. Chem. **201**, 284 [1931].

4) Da Korund viel härter ist und einen weit höheren Schmelzpunkt hat als  $\text{B}_2\text{O}_3$ , ist die Bildungswärme des Korunds infolge der größeren Gitterenergie abnorm hoch. Extrapoliert man die Bildungswärme von normalem  $\text{Al}_2\text{O}_3$  nach der Ordnungszahl aus den Werten für  $\text{In}_2\text{O}_3$  und  $\text{Ga}_2\text{O}_3$ , so erhält man für  $\text{Al}_2\text{O}_3$  den wesentlich niedrigeren Wert 310 kcal.