

## 180. Zur Kenntnis der Erythrophleum-Alkaloide.

(1. Mitteilung)

### Cassain, ein krystallisiertes Alkaloid aus der Rinde von Erythrophleum guineense (G. Don)

von G. Dalma.

(29. X. 39.)

Die Erythrophleum-Alkaloide sind die einzigen bisher bekanntgewordenen vegetabilischen Stickstoffverbindungen, die eine digitalisähnliche Herzwirkung besitzen. Nachdem in den letzten Jahren die chemische Struktur der herzwirksamen Glucoside, sowie der ähnlich wirkenden Krötengifte weitgehend aufgeklärt worden ist<sup>1)</sup> erscheint es von Interesse, nunmehr auch in den Aufbau der Erythrophleum-Basen, die ausserdem durch bemerkenswerte lokalanästhetische Eigenschaften ausgezeichnet sind, einen Einblick zu gewinnen. Frühere Forscher hatten es zumeist mit amorphen „Erythrophleinen“ zu tun und kannten auch nicht immer die genaue Herkunft der Drogen; daher ist es erklärlich, dass man in der einschlägigen Literatur scheinbare Widersprüche findet, sowie auch, dass die Chemie dieser schon lange bekannten Pflanzengifte bisher nur geringe Fortschritte machen konnte. Bei der Untersuchung verschiedener Erythrophleumrinden bekannter Abstammung ist es mir nun in den letzten Jahren geglückt, krystallisierte, wohl definierte Alkaloide zu isolieren und somit auf gesicherter Grundlage die Untersuchungen über den Aufbau der zu dieser Klasse gehörenden Stoffe einzuleiten.

Die Erythrophleum-familie gehört zu den Leguminosen und wurde unter die Cäsalpiniaceen, Klasse der Dimorphandreen eingereiht; man findet sie in verschiedenen tropischen Gegenden und kennt mehrere Arten. An den Westküsten und im Innern des äquatorialen Afrika ist *Er. guineense* heimisch, von dem schon einige Unterarten beschrieben worden sind, die scheinbar häufig zu Verwechslungen Anlass gaben; auf Madagaskar und den Seychelleninseln findet man *Er. couminga*, in Südchina und Hinterindien *Er. Fordii*, ferner *Er. cambodianum* und *Er. succirubrum*, auf den Philippinen *Er. densiflorum* und in Australien *Er. chlorostachys*.

*Er. guineense* ist bisher am meisten untersucht worden. Der Baum wird von den Eingeborenen je nach den Gegenden Sassy, Casca, Casa, Cassa, N' Cassa, Mançone, Tali, Teli, Bourane, Doom, Odum, Elondo usw. genannt. Es ist dies der Mançone der Portugiesen und Sassy oder Redwater-Tree der Engländer. Aus der Rinde wird ein Aufguss von roter Farbe bereitet, der zum Vergiften der Pfeile sowie auch für Heilzwecke und zum Gerben der Häute dient. Die Termiten greifen das sehr harte Holz, das sich vorzüglich für Bauzwecke eignet, nicht an. Trotz seines ausgedehnten Verbreitungsgebietes scheint dieser Baum überall eher selten zu sein. Viel giftiger noch ist *Er. couminga*, ein Baum,

<sup>1)</sup> Vgl. A. Stoll, The Cardiac Glykosides, London 1937.

den die friedlichen Malgachen deswegen auch sehr fürchten. *Er. densiflorum* und *Er. Fordii* sind hingegen völlig ungiftig<sup>1)</sup>.

*Gallois* und *Hardy*<sup>2)</sup> konnten im Jahre 1875 als erste aus der Rinde von *Er. guineense* ein Alkaloid gewinnen, das je nach Art der Aufarbeitung in amorpher oder krystalliner Form erhalten wurde. Die Base löste sich in Wasser und konnte durch Alkalien aus der wässerigen Lösung krystallinisch gefällt werden. Mit den üblichen Alkaloidreagentien erhielten die Autoren durchwegs Fällungen und mit Kaliumpermanganat und Schwefelsäure eine violette Färbung, ähnlich wie mit Strychnin, aber weniger intensiv. *Gallois* und *Hardy* haben die Zusammensetzung des von ihnen als Erythrophlein bezeichneten Alkaloids nicht festgestellt und auch das Äquivalent- bzw. Molekulargewicht, den Schmelzpunkt und die Drehung nicht ermittelt, so dass es schwer zu sagen ist, ob sie tatsächlich eine einheitliche Substanz in Händen hatten. An dem neuen Alkaloid wurde die typische Digitaliswirkung beobachtet.

*Harnack* und *Zabrocky*<sup>3)</sup> befassten sich im Jahre 1882 mit der Untersuchung des Erythrophleins, das sie von der Firma *Merk* bezogen hatten. Sowohl die Base als das Hydrochlorid waren amorph und konnten bloss in Syrupform gewonnen werden. Durch Kochen mit Salzsäure wurde das Alkaloid leicht in eine stickstofffreie Säure und ein niedrigmolekulares basisches Spaltstück zerlegt. Keines der beiden Abbauprodukte besass die Digitaliswirkung, welche dem Alkaloid zukam. Das stickstoffhaltige Spaltstück (Mançonin) erinnerte im Geruche an Pyridin und zeigte auch ähnliche physiologische Wirkung. Fünfzehn Jahre später nahm *Harnack*<sup>4)</sup> seine Untersuchungen wieder auf. Diesmal hatte ihm die Firma *Merk* ein anderes, ebenfalls amorphes Alkaloid geliefert, dessen Hydrochlorid man in Form eines amorphen gelblichen Pulvers erhalten konnte. Die Base war in Wasser völlig unlöslich<sup>5)</sup>. Auf Grund zahlreicher Analysen des Chloroplatinats und des Wismutjodid-doppelsalzes stellte *Harnack* für das Alkaloid die Formel  $C_{28}H_{43}O_7N$  oder  $C_{28}H_{45}O_7N$  auf. Die Spaltung mit Salzsäure vollzog sich viel schwieriger als dies beim früher untersuchten Erythrophlein der Fall gewesen war und ergab eine amorphe stickstofffreie Säure, die Erythrophleinsäure, von der Zusammensetzung  $C_{27}H_{40}O_8$  oder  $C_{27}H_{42}O_8$ , und Methylamin. Dieses Alkaloid besass gleichfalls typische Digitaliswirkung, es fehlte

<sup>1)</sup> Diese kurze Übersicht ist auf Grund von Angaben zusammengestellt worden, die in den weiter unten zitierten Arbeiten von *Gallois* und *Hardy*, *Salway* und *Power* enthalten sind; vgl. auch die botanische Monographie von *Planchon*, Ann. Musée Col. Marseille, [2] 5, 161 (1907).

<sup>2)</sup> *N. Gallois* und *E. Hardy*, C. r. 80, 1221 (1875); J. pharm. chim. 24, 25 (1876); Bl. [2] 26, 39 (1876).

<sup>3)</sup> *E. Harnack* und *R. Zabrocky*, Arch. exptl. Path. Pharmacol. 15, 404 (1882).

<sup>4)</sup> *E. Harnack*, Arch. Pharm. 234, 561 (1896).

<sup>5)</sup> Im Gegensatz zur Base von *Gallois* und *Hardy*.

ihm aber die Pikrotoxinwirkung, die *Harnack* beim früher untersuchten Erythrophlein ausserdem noch wahrgenommen hatte. Er sprach die Vermutung aus, dass die zwei Pflanzenbasen aus verschiedenen, wenn auch nahe verwandten Rindensorten hergestellt worden waren.

*Power* und *Salway*<sup>1)</sup> unterzogen im Jahre 1912 die aus Belgisch-Kongo stammende Rinde von *Er. guineense* einer allgemeinen chemischen Untersuchung und konnten dabei in geringer Ausbeute (0,008 %) ein amorphes Alkaloid erhalten, das in allen Eigenschaften mit dem zweiten *Harnack*'schen Erythrophlein gut übereinstimmte.

Auch *Cyril* und *Maplethorpe*<sup>2)</sup> haben 1923 die Rinde von *Er. guineense* untersucht und daraus etwa 0,1 % des amorphen *Harnack*'schen Erythrophleins  $C_{28}H_{43}O_7N$  gewonnen, dessen Hydrochlorid, Pikrat und Thiocyanat, ebenfalls amorph waren.

*Er. coumunga* ist viel weniger untersucht worden als die kontinentale Art. *Gallois* und *Hardy*<sup>3)</sup> konnten in einem Blatte und einer Frucht des Baumes die Anwesenheit eines Alkaloids nachweisen, das sich physiologisch wie Erythrophlein verhielt. Mit der Rinde hat sich im Jahre 1907 *Laborde*<sup>4)</sup> befasst, dem es gelang, daraus etwa 0,4—0,5% einer krystallisierten Base zu gewinnen, die in bezug auf die Löslichkeiten, qualitativen Reaktionen und physiologischen Eigenschaften mit dem ursprünglichen Erythrophlein von *Gallois* und *Hardy* gut übereinstimmte. Leider fehlt auch hier jede physiko-chemische und analytische Kennzeichnung. Was die übrigen Erythrophleum-arten anbelangt, sollen *Petrie*<sup>5)</sup> im australischen *Er. chlorostachys* und *Kameraman*<sup>6)</sup> im südafrikanischen *Er. Lasianthum* ebenfalls Erythrophlein nachgewiesen haben. Auch das Muavin<sup>7)</sup>, ein Alkaloid aus der Rinde eines in Mozambique heimischen und den Erythrophleum-arten nahestehenden Baumes, scheint dem *Harnack*'schen Erythrophlein sehr ähnlich zu sein.

Nach dieser kurzen Übersicht der älteren Arbeiten sei nun über die eigenen Untersuchungen berichtet, die auf Veranlassung meines Vaters, Dr. *D. Dalma*, unternommen wurden, den die Erythrophleumalkaloide vom Standpunkte der Dentin- und Pulpa-anästhesie interessierten.

Nach vielen Bemühungen gelang es uns, eine gewisse Menge der Rinde von *Er. guineense* aus den Uferwäldungen der Kongomündung zu erhalten; sie entsprach im Aussehen und den sonstigen Eigenschaften genau den Beschreibungen, die in der Literatur zu finden sind. In der Rinde konnte die Gegenwart von Alkaloiden nachgewiesen werden; ihre Gesamtmenge betrug 0,9 % der Droge. Anfangs dachte ich, es mit *Harnack*'schem Erythrophlein zu tun zu haben, da das Basengemisch firnisartig amorph beschaffen war und

1) *B. Power* und *A. Salway*, *Am. J. Pharm.* **84**, 333 (1912).

2) *W. Cyril* und *C. Maplethorpe*, *Pharm. J.* **111**, 85 (1923).

3) l. c.

4) *M. Laborde*, *Ann. Mus. Col. Marseille* [2] **5**, 305 (1907).

5) *J. Petrie*, *Proc. Linnean. Soc. N. S. Wales*, **46**, 333 (1921).

6) *P. Kameraman*, *S. Afr. J. Sci.* **23**, 179 (1926).

7) *Jacobsohn*, „Unters. über Muavin“, *Diss. Dorpat* 1892.

sich in Wasser nicht löste. Als ich dann versuchte, das Sulfat des vermeintlichen Erythrophleins herzustellen, schied sich überraschenderweise aus der alkoholischen Lösung eine schön krystallisierende Verbindung ab, die von den im Handel befindlichen, durchwegs amorphen Präparaten völlig verschieden war. Bei näherer Prüfung ergab es sich, dass das Bisulfat eines neuen Alkaloids vorlag, aus dem dann auch die Base krystallisiert erhalten werden konnte. In einer vorläufigen Mitteilung<sup>1)</sup> nannte ich dieses Alkaloid Cassain in Anlehnung an den Eingeborenenamen des Baumes im Ursprungslande. Aus der Droge liessen sich bloss 0,10—0,15 % Cassain gewinnen. Weitere, aus den Mutterlaugen des Cassains isolierte Alkaloide fanden in der schon erwähnten Mitteilung ebenfalls Berücksichtigung und werden den Gegenstand nachfolgender Abhandlungen bilden; ebenso auch die aus der Rinde des *Erythrophleum couminga* gewonnenen Basen, die in einer zweiten vorläufigen Mitteilung beschrieben worden sind<sup>2)</sup>.

Später erhielt ich auch ein kleines Quantum der Rinde von *Er. guineense* aus dem Uelegebiet (Zentralkongo), die im Aussehen völlig der ersten glich und beim Vermahlen ebenso zum Niesen reizte. Trotz ganz analoger Aufarbeitung konnte ich aber daraus nicht dieselben Alkaloide isolieren. Die Analyse ergab einen Gehalt von etwa 0,5 % einer amorphen Base, die dem zweiten *Harnack'schen* Erythrophlein und den Handelspräparaten sehr ähnlich war. Eine krystallisierte Fraktion konnte daraus nicht abgetrennt werden.

Ich beschaffte mir auch eine dritte Rinde dieses Baumes, die ebenso wie die erste aus der Gegend der Kongomündung stammte. Diesmal dürfte es sich aber um eine andere botanische Unterart gehandelt haben, da die Rinde kaum zum Niesen reizte und auch einen viel weniger rötlichen Farbton zeigte. Sie besass überdies geringere Dicke und war weicher und zerbrechlicher. Durch Analyse wurde ein Alkaloidgehalt von nur 0,1 % ermittelt, wovon etwa  $\frac{1}{10}$  auf Cassain entfielen, während die Restbase amorph war.

Das Cassain, dem die Formel  $C_{24}H_{39}O_4N$  zukommt, schmilzt scharf bei 142,5°. Die geringe Löslichkeit seines Bisulfates in Alkohol, aus dem es in Form von schimmernden Blättchen mit 2 Mol Krystallwasser auskrystallisiert (Zersetzungstemperatur im evakuierten Röhrchen gegen 290°) ermöglicht die bequeme Trennung von den andern Erythrophleum-Alkaloiden, während die Reindarstellung der Base durch Krystallisation aus Äther gelingt. Durch das charakteristische Aussehen der Krystalle, ihren scharfen Schmelzpunkt, die beträchtliche Linksdrehung sowie die Löslichkeitsverhältnisse von Base und Bisulfat kann man das Cassain leicht identifizieren, wobei

<sup>1)</sup> *G. Dalma*, Ann. chim. applicata **25**, 569 (1935).

<sup>2)</sup> Atti X. Congr. Intern. Chim. Roma. Vorgetragen am 19. Mai 1938.

auch die Farbreaktionen mit konz. Schwefelsäure (Citronengelb) und Vanadinschwefelsäure (nach einigem Stehen blassgrün) gute Dienste leisten. Mit Jod-eosin, Methylrot, oder Bromphenolblau als Indikator lässt sich die Base scharf titrieren. Das Cassain-hydrochlorid kristallisiert aus Alkohol-Äther mit 1 Mol Krystallwasser und bildet ein schneeweisses, sehr leichtes, feinkrystallines Pulver, das im Hochvakuum bei 212—213° schmilzt; dieses Salz ist für die pharmakologischen Prüfungen verwendet worden.

Durch Darstellung des Monoacetyl-cassains und des Cassainmonoxims konnte das Vorliegen je einer Hydroxyl- bzw. Carbonylgruppe in der Molekel nachgewiesen werden, während sich die Zugehörigkeit der andern zwei Sauerstoffatome zu einer Carboxylgruppe aus der Verseifung mit verdünnten Säuren ergab, bei welcher das Alkaloid im Sinne der Gleichung:



zerlegt wird und neben einem niedrigmolekularen basischen Spaltstück eine krystalline stickstofffreie Säure (Cassainsäure) liefert<sup>1)</sup>. Wird die Verseifung mit alkoholischer Kalilauge vorgenommen, so verläuft die Spaltung nach derselben Gleichung. Man erhält aber in diesem Falle die isomere Allo-cassainsäure, die im Gegensatz zum Cassain und zu der durch Säurespaltung erhaltenen Cassainsäure, die beide linksdrehend sind, die Ebene des polarisierten Lichtes nach rechts dreht. Auf die zwischen den beiden Spaltsäuren bestehenden Beziehungen wird in der nachfolgenden 2. Mitteilung<sup>2)</sup> eingegangen.

Es ist dann der Methylester der Cassainsäure, sowie dessen Acetylderivat hergestellt worden, aus dem auch das Monoxim bereitet wurde. Somit ist im Cassain, wie auch in der Cassainsäure die Funktion aller vier Sauerstoffatome festgelegt. Durch vorsichtige Oxydation der Cassainsäure mit Chromtrioxyd konnte eine Diketonsäure erhalten werden (Dehydro-cassainsäure),  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_4$ , woraus sich ergibt, dass die in der Cassainsäure enthaltene Hydroxylgruppe sekundär ist und dass es sich bei der Carbonylgruppe um ein Keton handelt; letztere Feststellung wurde auch durch den negativen Ausfall der angestellten Aldehydreaktionen bestätigt (Kochen mit ammoniakalischer Silbernitratlösung, sowie Reaktion mit fuchsin-schwefliger Säure). Aus dem Methylester der Dehydro-cassainsäure ist sowohl ein Dioxim als auch ein Disemicarbazon hergestellt worden.

Es wurde ein Versuch unternommen, durch Reduktion nach *Clemmensen* von der Dehydro-cassainsäure zur carbonylfreien Grund-

<sup>1)</sup> Die Spaltungsgleichung ist anfangs auf Grund unrichtiger Analysenergebnisse irrig gedeutet worden, was auch im Zusammenhange mit der Digitaliswirkung des Cassains zu einer bald hinfällig gewordenen Strukturhypothese geführt hatte. Vgl. Boll. Soc. Ital. Biol. sper., Vol. 11, Fasc. 8, 791 (1936).

<sup>2)</sup> Helv. 22, 1516 (1939).

säure zu gelangen, doch konnte auf diesem Wege das Ziel nicht erreicht werden, da die Substanz sich dabei zersetzte, während bei Innehaltung milderer Versuchsbedingungen der Ausgangskörper unverändert blieb.

Bei diesem Stande meiner Untersuchungen wurde eine Fortsetzung der Arbeiten mit Hrn. Prof. *F. Faltis* (Wien) eingeleitet, die aber infolge eingetretener Nebenumstände nicht aufrecht erhalten werden konnte<sup>1)</sup>. Die am Wiener pharm.-chem. Universitätslaboratorium erhaltenen, von *Faltis* und *Holzinger*<sup>2)</sup> veröffentlichten Ergebnisse werden im Interesse des Zusammenhanges hier ebenfalls kurz referiert. Das bei der Verseifung des Cassains isolierte basische Spaltstück ist als Dimethyl-amino-äthanol erkannt worden. Das Cassain konnte durch Veresterung von synthetischem Dimethyl-amino-äthanol mit Cassainsäure wiedergewonnen werden. So ist der Beweis erbracht worden, dass im Cassain der Dimethyl-amino-äthano-lester der Cassainsäure vorliegt, wodurch die starke lokalanästhetische Wirkung eine Erklärung findet.

*Faltis* und *Holzinger* haben durch katalytische Hydrierung sowohl im Cassain als auch in der Cassainsäure die Anwesenheit einer Äthylen-doppelbindung festgestellt, woraus sich das Vorliegen von drei Ringen ergibt. Ferner ist die hydrierte Cassainsäure (Dihydro-cassainsäure) mittelst Chromtrioxyd zur entsprechenden gesättigten Diketonsäure  $C_{20}H_{30}O_4$  (Dehydro-dihydro-cassainsäure) oxydiert worden, von der auch der Methylester dargestellt wurde. Diese Säure ist dann nach *Clemmensen* reduziert worden, doch gelang es auf solche Weise, bloss eine der zwei vorhandenen Ketogruppen zur Methylengruppe zu reduzieren, wobei man eine Säure  $C_{20}H_{32}O_3$  erhielt, von der ebenfalls der Methylester bereitet wurde.

Es muss abschliessend noch erwähnt werden, dass Herr Prof. *L. Ruzicka* vor mehreren Jahren Gelegenheit hatte, das Handelspräparat „Nervocidin“ (*Dalma*)<sup>3)</sup> zu untersuchen. Er konnte damals feststellen, dass im Präparat das Bisulfat einer bei 141° schmelzenden Base vorlag, welche letzterer die Bruttoformel  $C_{24}H_{39}O_4N$  zukam, ferner, dass es sich dabei um den N-Dimethyl-amino-äthanol-

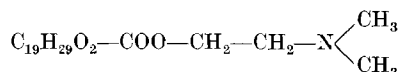
---

<sup>1)</sup> Ich möchte es nicht unterlassen, Hrn. Prof. *Faltis* für das bewiesene freundliche Entgegenkommen, sowie für zahlreiche wertvolle Ratschläge meinen wärmsten Dank auszusprechen.

<sup>2)</sup> B. **72**, 1443 (1939).

<sup>3)</sup> Mein Vater, Dr. *D. Dalma* (Fiume), brachte etwa im Jahre 1927 anstelle des älteren, amorphen Nervocidins (ein Dentin- und Pulpa-anästhetikum) unter demselben Namen das Bisulfat des inzwischen von mir isolierten Cassains in den Handelsverkehr. Er entschloss sich hierzu, als er erkannte, dass das Cassain, ähnlich dem ursprünglichen Präparate auf Dentin und Zahnpulpa stark anästhetisch wirkte, ausserdem aber viel haltbarer war. Der Vertrieb des Nervocidins ist kurz nach dem im Jahre 1931 erfolgten Tode meines Vaters eingestellt worden.

ester einer unbekanntenen Oxy-ketonsäure der Formel  $C_{20}H_{30}O_4$  handelte:



Aus diesen Befunden wurde richtigerweise auf die Identität der Nervocidinbase mit Cassain geschlossen. Diese anderwärts nicht veröffentlichten Untersuchungsergebnisse fanden in den kürzlich erschienenen Neuauflagen englischer Spezialwerke<sup>1)2)</sup> Erwähnung<sup>3)</sup>.

Was schliesslich die physiologischen Eigenschaften anbelangt, bieten die Erythrophleumalkaloide qualitativ im grossen und ganzen ein ziemlich einheitliches Gesamtbild, während erhebliche Unterschiede in der Wirkungsintensität beobachtet wurden. Charakteristisch ist für die ganze Körperklasse die digitalisartige Herzwirkung, welche im Verein mit der ebenfalls typischen lähmenden Beeinflussung des Atemzentrums die Toxicität bedingt. Ausserdem ist eine adrenalinähnliche Gefässwirkung in hohem Masse vorhanden. Die meisten dieser Alkaloide wirken auf die Hirnrinde depressiv, wobei aber auch Erregungsphasen mit tonischen und klonischen Krämpfen auftreten. Der stark erregende Einfluss der meisten Erythrophleumalkaloide auf Darm und Uterus muss gleichfalls erwähnt werden, ebenso die diuretische Wirkung und die Erregung des Brechzentrums, welche letztere auch für die Herzglucoside charakteristisch sind. Sehr bemerkenswert sind schliesslich die eindrucksvollen lokalanästhetischen Eigenschaften, die allen diesen Alkaloiden zukommen. Die mehr oder minder intensiven, gewebesätzenden Nebenerscheinungen und die hohe Toxicität dieser Substanzen schränken die therapeutische Verwendbarkeit jedoch ein. Näheres ist in der älteren pharmakologischen Erythrophlein-literatur und insbesondere in den neuern Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der Universität Padova<sup>4)</sup>, *Trabucchi*<sup>5)</sup> (Modena), *Beccari*<sup>6)</sup> (Ferrara), sowie *K. K. Chen*

1) *Henry*, Plant Alkaloids, 3. Aufl., S. 609.

2) *Thorpe*, Dictionary of Applied Chemistry, Bd. 3.

3) An selber Stelle wird auch angegeben, dass von nichtgenannten Forschern, sowohl aus einem Handels-erythrophlein als auch durch schonende Extraktion frischer Erythrophleumrinden das krystalline Perchlorat eines neuen Alkaloides in einer Ausbeute von etwa 25% der betreffenden Gesamtbasen isoliert worden ist. Diesem, bei 198—200° schmelzenden Perchlorat, dem die Formel  $C_{27}H_{42(45)}O_7N-HClO_4$  zuerkannt wurde, soll eine Base zu Grunde liegen, die man bloss amorph erhalten konnte und in der die Anwesenheit einer Methoxylgruppe festgestellt wurde. Durch heisse Säuren und Alkalien konnte diese Base in ein niedrig molekulares basisches Spaltstück und eine stickstofffreie Polyoxy-monoketo-säure, mit ebenfalls einer Methoxylgruppe, zerlegt werden.

4) *R. Santi*, Arch. expl. Path. Pharmakol. **193**, 152 (1939); *Cacciavillani*, *Pellizzari*, *Santi*, *Trabucchi*, *Zweifel*, Boll. Soc. Ital. Biol. sper. **11**, 758, 760 (1936); **12**, 337, 339, 720, 721, 723, 724 (1937).

5) Boll. Soc. Ital. Biol. sper. **12**, 234 (1937); Arch. Farm. sper. Sci. aff. **64**, 1 (1937).

6) Atti Accad. Sci. Ferrara 26. V. 1937 (2 Mitteilungen).

und Mitarbeitern<sup>1)</sup> (Indianapolis) enthalten, die ausser dem *Merck*-schen Erythrophlein auch das Cassain und die übrigen neuen kristallisierten und amorphen Erythrophleumalkaloide untersucht haben. Über das Cassain im besonderen möge noch gesagt sein, dass es im Vergleiche zum Erythrophlein und den Alkaloiden aus *Er. couminga* relativ wenig toxisch ist und fast überhaupt nicht gewebsschädlich wirkt; daher erscheint für dieses Alkaloid die therapeutische Verwendbarkeit nicht nur in der Zahnheilkunde, sondern vielleicht auch in der Herztherapie als nicht ausgeschlossen.

Herrn Prof. *L. Ruzicka* möchte ich auch an dieser Stelle für sein freundliches Entgegenkommen und die Unterstützung der Arbeit bestens danken.

### Experimenteller Teil<sup>2)</sup>.

#### Rinde von *Erythrophleum guineense*, No. 1.

##### (Uferwaldungen der Kongomündung)

##### Prüfung auf Alkaloide.

20 g Rindenpulver wurden mit 5 cm<sup>3</sup> 10-proz. Ammoniak getränkt, mit 50 cm<sup>3</sup> einer Mischung gleicher Raumteile Äther und Chloroform energisch durchgeschüttelt und über Nacht stehen gelassen. Die Äther-Chloroformlösung wurde dann abgossen und 50 cm<sup>3</sup> davon verdunsten gelassen. Der Rückstand wurde mit 20 cm<sup>3</sup> 0,1-n. Salzsäure behandelt und vom Unlöslichen abfiltriert. Diese (saure) Lösung gab mit Kaliumtrijodid, Phosphormolybdänsäure, Phosphorwolframsäure, Silicowolframsäure, Pikrinsäure, Perchlorsäure und Tannin Fällungen.

Weitere 20 g des Rindenpulvers wurden ebenso behandelt. Die so gewonnene saure Alkaloidlösung wurde nun im Scheidetrichter mit wenig Äther gewaschen, sodann deutlich ammoniakalisch gemacht und viermal mit je 25 cm<sup>3</sup> Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherauszüge wurden mit 5-proz. Kalilauge wiederholt gewaschen, dann kurz über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und in einer tarierten Glasschale verdunsten gelassen. Durch Rückwägung konnte die Anwesenheit von 92 mg scheinbar amorpher Basen festgestellt werden. In einem Parallelversuch wurde sowohl für die Extraktion als auch zum Ausschütteln Essigester verwendet, doch änderte dies nichts am Ergebnis.

##### Aufarbeitung der Rinde.

5 kg des Rindenpulvers werden mit ihrem halben Gewicht an 10-proz. Ammoniak getränkt und erschöpfend mit Äther extrahiert. Der so gewonnene Ätherextrakt wird auf etwa 1,5 Liter eingengt und dann im Scheidetrichter wiederholt mit 5-proz. Kalilauge gewaschen, wodurch erhebliche Mengen von Verunreinigungen entfernt werden. Die so vorgereinigte Lösung wird mit 0,5-n. Salzsäure, der zweckmässig etwas Natriumbisulfit zugesetzt wird, erschöpfend ausgezogen. Die Säurelösung wird nun zweimal mit Äther gewaschen und im Scheidetrichter wieder alkalisch gemacht und erschöpfend mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherlösungen werden wieder gründlich mit Kalilauge gewaschen und auf etwa 0,5 Liter eingengt.

<sup>1)</sup> *J. Am. Pharm. Assoc.* **27**, 9, 307, 564 (1938). Siehe auch *S. J. Martin* und *B. Cominole*, *Proc. Am. Physiol. Soc.* **1938**, 141.

<sup>2)</sup> Alle Schmelzpunkte sind korrigiert.



In diese Ätherlösung der Gesamtalkaloide lässt man nun unter Umschwenken eine Lösung von konz. Schwefelsäure in Äther einlaufen. Die sich bildenden Alkaloidbisulfate fallen zuerst gallertig aus, setzen sich aber nach Zusatz der gesamten benötigten Menge Schwefelsäure plötzlich als klebrige Masse an den Gefässwandungen fest, so dass der darüber stehende Äther einfach abgegossen werden kann. Nach Abwaschen mit wenig frischem Äther löst man jetzt unter Erwärmen den Niederschlag in 0,5 Liter 90-proz. Alkohol und setzt nach raschem Abkühlen auf Zimmertemperatur 0,5 Liter Äther zu. Es bildet sich alsbald eine krystalline Trübung, die rasch zu einem erheblichen Niederschlag anwächst. Man lässt über Nacht im Eisschrank auskrystallisieren, filtriert dann auf der Nutsche, wäscht erst gründlich mit Alkohol-Äther und zum Schluss mit reinem Äther aus. Bei richtigem Arbeiten befindet sich nun das gesamte Cassain im Niederschlag (Fraktion I). Es ist aber noch stark durch andere Alkaloide verunreinigt. Die äther-alkoholische Mutterlauge wird als Fraktion II bezeichnet<sup>1)</sup>.

#### Isolierung des Cassains.

Der Niederschlag (Fraktion I) wird in etwa 0,5 Liter warmem Wasser, das 1 g Natriumbisulfit enthält, gelöst und mit 0,5 g metallfreier Entfärbungskohle eine Stunde lang bei 40° stehen gelassen. Dann wird filtriert, auf Zimmertemperatur gekühlt, im Scheidetrichter alkalisch gemacht und gründlich mit Äther extrahiert. Die vereinigten ätherischen Auszüge werden nun auf etwa 0,5 Liter eingengt, einige Male mit 5-proz. Kalilauge gewaschen, über Natriumsulfat kurz getrocknet und wieder mit Äther-Schwefelsäure versetzt. Der erhaltene Niederschlag wird abermals in 0,5 Liter 90-proz. heissem Alkohol gelöst und mit 250 cm<sup>3</sup> Äther versetzt. Nun lässt man die sich trübende Lösung über Nacht bei — 10° stehen. Die sich reichlich abscheidenden Krystalle werden abgenutscht, mit Äther-Alkohol und schliesslich mit Äther gewaschen und bei 100° getrocknet. Der jetzt reinweisse, ziemlich reine Cassain-bisulfat-Niederschlag wird als Fraktion IA und das neue äther-alkoholische Filtrat als Fraktion IB<sup>1)</sup> bezeichnet.

Zur Gewinnung der Cassainbase wird Fraktion IA wieder in etwa 0,5 Liter Wasser gelöst, mit Lauge im Überschuss versetzt und mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherauszüge werden wiederholt mit Kalilauge gewaschen, nach kurzem Trocknen über Natriumsulfat auf 0,5 Liter eingengt und über Nacht bei — 10° stehen gelassen. Die gebildeten, prächtig glitzernden Krystalle werden rasch abgenutscht. Das ätherische Filtrat wird jetzt auf 250 cm<sup>3</sup>

<sup>1)</sup> Vgl. spätere Mitteilungen über die Isolierung der Nebenalkaloide.

eingengt und zur Krystallisation bei  $-10^{\circ}$  stehen gelassen, wobei eine weitere Menge Cassain erhalten wird. Man nutsch ab und engt das neue ätherische Filtrat schliesslich auf  $100\text{ cm}^3$  ein. Bei  $-10^{\circ}$  krystallisiert dann noch eine dritte Fraktion Cassain aus, die man mit der ersten und zweiten vereinigt. Bei Anwendung einer guten Droge und richtiger Arbeitsweise erhält man so mindestens  $5\text{ g}$  der fast reinen Base. Die letzte ätherische Mutterlauge wird mit Fraktion IB vereinigt. Über ihre Aufarbeitung wird gelegentlich, bei der Beschreibung der Nebenalkaloide berichtet werden. Man kann aus dieser Fraktion auch noch etwas Cassain gewinnen, doch ist es lohnender, die Fraktionen IB mehrerer Chargen gemeinsam zu verarbeiten.

Cassain-bisulfat. — Das auf diese Weise gewonnene, noch nicht ganz reine Cassain schmilzt bei  $138\text{--}140^{\circ}$ . Zwecks weiterer Reinigung wird die Base in der schon beschriebenen Weise nochmals ins Bisulfat übergeführt und letzteres zur Analyse mehrmals aus 90-proz. Alkohol unter Ätherzusatz umkrystallisiert. Das reine Cassain-bisulfat schmilzt im Vakuumröhrchen gegen  $290^{\circ}$  unter Zersetzung. Es krystallisiert mit 2 Mol Wasser, das sehr fest gebunden ist und erst nach 12-stündigem Erwärmen im trockenen Luftstrom bei  $130^{\circ}$  im Vakuum vollständig entweicht.

4,330 mg wasserhaltige Subst. zeigten 0,287 mg Gewichtsabnahme  
0,754 g wasserhaltige Subst. gaben 0,2065 g  $\text{BaSO}_4$

$\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{O}_4\text{N}\cdot\text{H}_2\text{SO}_4\cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Ber. $\text{H}_2\text{O}$ 6,68	$\text{H}_2\text{SO}_4$ 18,17%
	Gef. „ 6,63	„ 18,25%

3,982 mg trockene Subst. gaben 8,363 mg  $\text{CO}_2$  und 2,955 mg  $\text{H}_2\text{O}$

$\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{N}\cdot\text{H}_2\text{SO}_4$	Ber. C 57,23	H 8,21%
	Gef. „ 57,31	„ 8,30%

Cassain. — Aus dem reinen Cassain-bisulfat wird in der schon beschriebenen Weise die freie Base gewonnen und noch mehrmals aus Äther umkrystallisiert. Das reine Cassain krystallisiert in silberweiss schimmernden, dem rhombischen System angehörenden Blättchen, die scharf und konstant bei  $142,5^{\circ}$  schmelzen. Es wurden drei verschiedene Präparate zur Gewichtskonstanz getrocknet ( $80^{\circ}$ ;  $0,1\text{ mm}$ ) und analysiert.

Präp. 1. 5,123 mg Subst. gaben 13,345 mg  $\text{CO}_2$  und 4,440 mg  $\text{H}_2\text{O}$   
2,993; 2,792 mg Subst. gaben 0,092; 0,088  $\text{cm}^3$   $\text{N}_2$  ( $24^{\circ}$ , 757 mm;  $23,5^{\circ}$ , 757 mm)

Präp. 2. 5,099; 5,095 mg Subst. gaben 13,255; 13,270 mg  $\text{CO}_2$  und 4,430; 4,430 mg  $\text{H}_2\text{O}$   
3,132; 3,000 mg Subst. gaben 0,098; 0,097  $\text{cm}^3$   $\text{N}_2$  ( $27,5^{\circ}$ , 751 mm;  $28^{\circ}$ , 750 mm)

Präp. 3. 3,410 mg Subst. gaben 8,866 mg  $\text{CO}_2$  und 2,930 mg  $\text{H}_2\text{O}$   
5,893 mg Subst. gaben 0,192  $\text{cm}^3$   $\text{N}_2$  ( $18^{\circ}$ , 716 mm)

$\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{O}_4\text{N}$	Ber. C 71,07	H 9,69	N 3,45%
Präp. 1	Gef. „ 71,09	„ 9,70	„ 3,52; 3,61%
Präp. 2	Gef. „ 70,94; 71,07	„ 9,72; 9,73	„ 3,51; 3,62%
Präp. 3	Gef. „ 70,95	„ 9,61	„ 3,60%

0,216; 0,205 mg Subst. in 3,030; 3,510 mg Campher,  $\Delta = 7,2^{\circ}$ ; 6,0<sup>o</sup>  
 0,0821 g Subst. verbrauchten 10,12 cm<sup>3</sup> 0,02-n. HCl (Jodeosin)  
 0,3829 g Subst. verbrauchten 9,47 cm<sup>3</sup> 0,10-n. HClO<sub>4</sub> (Methylrot)  
 $C_{24}H_{39}O_4N$  Ber. Mol.-Gew. 405,5 Äquiv.-Gew. 405,5  
 Gef. „ 396; 390 „ 405,6; 404,4

$[\alpha]_D^{20} = -111^{\circ}$  in 95-proz. Äthylalkohol;  $c = 1$ .

$[\alpha]_D^{20} = -103^{\circ}$  in absolutem Äthylalkohol;  $c = 1$ .

$[\alpha]_D^{20} = -117^{\circ}$  in 0,1-n. Salzsäure;  $c = 1$ .

Cassain-hydrochlorid. — 1 g Cassain wird in 20 cm<sup>3</sup> 96-proz. Äthylalkohol gelöst und mit 0,25 cm<sup>3</sup> konz. Salzsäure versetzt. Man fügt 60 cm<sup>3</sup> Äther hinzu und lässt über Nacht im Eisschrank auskrystallisieren. Das Hydrochlorid ist ein schneeweißes, krystallines Pulver, das im Vakuumröhrchen bei 212—213<sup>o</sup> unzersetzt schmilzt. Zur Analyse wird bei 50<sup>o</sup> zur Gewichtskonstanz getrocknet.

0,2235 g Subst. gaben 0,0692 g AgCl

$C_{24}H_{39}O_4N \cdot HCl \cdot H_2O$  Ber. Cl 7,71%  
 Gef. „ 7,66%

Acetyl-cassain. — 1 g Cassain wurde in 8 cm<sup>3</sup> Benzol gelöst und nach Zusatz von 6 cm<sup>3</sup> Essigsäure-anhydrid 6 Stunden unter Rückfluss am Wasserbad sieden gelassen. Dann dampfte man das Benzol und das Acetanhydrid im Vakuum ab. Durch wiederholtes Umkrystallisieren aus Äther konnten etwa 0,95 g Monoacetyl-cassain in Form gut ausgebildeter Nadelchen gewonnen werden. Smp. 123 bis 124<sup>o</sup>.

5,233; 4,894 mg Subst. gaben 13,350; 12,510 mg CO<sub>2</sub> und 4,300; 4,010 mg H<sub>2</sub>O  
 2,093; 3,522 mg Subst. gaben 0,083; 0,096 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (26<sup>o</sup>, 771 mm; 25,5<sup>o</sup>, 771 mm)

$C_{26}H_{41}O_5N$  Ber. C 69,76 H 9,24 N 3,13%  
 Gef. „ 69,62; 69,76 „ 9,20; 9,17 „ 3,31; 3,16%

Cassain-oxim. — 1 g Cassain wurde in 10 cm<sup>3</sup> Alkohol gelöst, mit 15 cm<sup>3</sup> Hydroxylamin-acetatlösung versetzt und bei Zimmer-temperatur stehen gelassen. Der schneeweiße krystalline Niederschlag wurde sodann abgenutscht, mit wenig eiskaltem Alkohol gewaschen und wiederholt aus Äther umkrystallisiert. Erhalten 0,7 g Cassain-oxim vom Smp. 123—125<sup>o</sup>.

4,862 mg Subst. gaben 12,197 mg CO<sub>2</sub> und 4,190 mg H<sub>2</sub>O  
 3,229 mg Subst. gaben 0,185 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (24<sup>o</sup>, 755 mm)

$C_{24}H_{40}O_4N_2$  Ber. C 68,53 H 9,58 N 6,66%  
 Gef. „ 68,46 „ 9,65 „ 6,55%

#### Saure Spaltung des Cassains.

5 g Cassain wurden in 200 cm<sup>3</sup> n. Salzsäure gelöst, zum Sieden erhitzt und dann 5 Stunden bei aufgesetztem Rückflusskühler am Wasserbade erwärmt, wobei sich allmählich erhebliche Mengen eines weissen krystallinen Niederschlages bildeten. Man liess dann einige Stunden im Eisschrank stehen und nutschte ab. Das Filtrat wurde weitere 5 Stunden am Wasserbade erwärmt, wodurch eine zweite

Menge Cassainsäure zur Abscheidung gelangte. Das neue Filtrat wurde am Wasserbade auf 100 cm<sup>3</sup> eingengt und noch einige Stunden erhitzt, wodurch eine weitere kleine Menge ziemlich unreiner Cassainsäure erhalten werden konnte. Die vereinigten Cassainsäure-Niederschläge wurden in ammoniakhaltigem Wasser gelöst. Nach Zusatz von etwas Natriumbisulfit und Tierkohle wurde kurz aufgeköcht und nach 1-stündigem Stehen filtriert. Das Filtrat wurde in der Siedehitze unter Umrühren tropfenweise mit n. Salzsäure versetzt, wobei die Cassainsäure wieder krystallinisch zur Ausfällung gelangte. Nach 3-stündigem Stehen im Eisschrank wurde der Niederschlag abgenutscht, mit Wasser gewaschen, kurz getrocknet und dann zuerst aus Äther (aus der Hülse) und dann zweimal aus Aceton-Wasser umkrystallisiert. Nach dem Trocknen bei 110° im Hochvakuum wurden 3,5 g reiner Cassainsäure vom Smp. 203° ausgewogen.

4,119 mg Subst. gaben 10,86 mg CO<sub>2</sub> und 3,33 mg H<sub>2</sub>O  
 0,3200 g Subst. verbrauchten 9,55 cm<sup>3</sup> 0,1-n. HCl (Naphtholphthalein)  
 $C_{20}H_{30}O_4$  Ber. C 71,82    H 9,04%    Äquiv.-Gew. 334,44  
 Gef. „ 71,95    „ 9,05%    „ 335,10  
 $[\alpha]_D^{20} = -126,3^{\circ}$  (in 95-proz. Alkohol, c = 1)

#### Alkalische Spaltung des Cassains.

5 g Cassain wurden in 100 cm<sup>3</sup> 95-proz. Alkohol gelöst und mit 25 cm<sup>3</sup> n. Kalilauge versetzt, wobei sich die Lösung gelb färbte. Nun wurde anderthalb Stunden am Wasserbade unter Rückfluss zum Sieden erhitzt, sodann auf 0° abgekühlt, mit n. Salzsäure schwach angesäuert, mit eiskaltem Wasser bis zur beginnenden Trübung versetzt und im Eisschrank auskrystallisieren gelassen. Am nächsten Tage wurde der Niederschlag abgenutscht, mit wenig Wasser gewaschen, kurz getrocknet, sodann erst aus Äther (aus der Hülse), darauf zweimal aus Aceton-Wasser umkrystallisiert und im Hochvakuum bei 110° getrocknet. Erhalten 2,90 g Allo-Cassainsäure vom Smp. 222—224°.

4,918; 4,835; 3,775 mg Subst. gaben 12,970; 12,725; 9,944 mg CO<sub>2</sub> und 3,980; 3,870; 3,033 mg H<sub>2</sub>O  
 0,3347 g Subst. verbrauchten 9,997 cm<sup>3</sup> 0,1-n. Kalilauge (Phenolphthalein)  
 $C_{20}H_{30}O_4$  Ber. C 71,82    H 9,04%    Äquiv.-Gew. 334,45  
 Gef. „ 71,97; 71,82; 71,83    „ 9,06; 8,96; 8,99%    „ 334,8  
 $[\alpha]_D^{20} = +81,8^{\circ}$  (in 95-proz. Alkohol, c = 1)

Cassainsäure-methylester. — 1 g Cassainsäure wurde nach Auflösen in 10 cm<sup>3</sup> Methanol und Zusatz von 0,5 cm<sup>3</sup> konz. Schwefelsäure anderthalb Stunden unter Rückflusskühlung zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit 100 cm<sup>3</sup> Äther verdünnt, sodann zuerst mit Wasser und darauf mit Natriumbicarbonatlösung ausgeschüttelt. Nach kurzem Trocknen über Natriumsulfat wurde im Vakuum zur Trockne verdampft und der erhaltene Rückstand zuerst

aus Äther, dann zweimal aus Methanol-Wasser umkrystallisiert und schliesslich bei 100° im Vakuum getrocknet. Smp. 189—190°.

5,494; 5,106 mg Subst. gaben 14,550; 13,535 mg CO<sub>2</sub> und 4,570; 4,170 mg H<sub>2</sub>O  
4,377; 3,418; 3,469 mg Subst. gaben 2,950; 2,410; 2,405 mg AgJ

C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 72,38 H 9,26 OCH<sub>3</sub> 8,91%  
Gef. „ 72,27; 72,32 „ 9,31; 9,14 „ 8,91; 9,32; 9,16%

Acetyl-cassainsäure-methylester. — 0,5 g Cassainsäure-methylester und 1 g wasserfreies Natriumacetat wurden in 5 cm<sup>3</sup> Essigsäure-anhydrid gelöst, 1 Stunde am siedenden Wasserbade erhitzt, sodann über Nacht stehen gelassen. Die Lösung wurde nun im Vakuum zur Trockne verdampft, der Rückstand wiederholt aus Methanol-Wasser umkrystallisiert und bei 100° im Vakuum getrocknet. Smp. 189—191°.

5,141 mg Subst. gaben 13,296 mg CO<sub>2</sub> und 4,000 mg H<sub>2</sub>O  
3,853; 2,695 mg Subst. gaben 2,265; 1,560 mg AgJ

C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub> Ber. C 70,74 H 8,78 OCH<sub>3</sub> 7,95%  
Gef. „ 70,58 „ 8,71 „ 7,77; 7,65%

Semicarbazon des Methylesters der Acetyl-cassainsäure. — 0,5 g Cassainsäure-methylester wurden in 10 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst, mit 10 cm<sup>3</sup> Semicarbazid-acetat-Lösung versetzt, 2 Stunden am Rückfluss gekocht und bei Zimmertemperatur über Nacht stehen gelassen. Dann wurde mit 20 cm<sup>3</sup> Wasser verdünnt, auf 2 Stunden in den Eisschrank gestellt, abgenutscht und mit Wasser gewaschen.

Das krystalline Semicarbazon wurde zweimal aus Methanol-Wasser umkrystallisiert und bei 100° getrocknet. Smp. 246—247°.

3,031; 3,049 mg Subst. gaben 0,243; 0,249 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (21°, 766 mm; 21°, 766 mm)

C<sub>24</sub>H<sub>37</sub>O<sub>5</sub>N<sub>3</sub> Ber. N 9,39 Gef. N 9,38; 9,56%

#### Dehydro-cassainsäure.

2 g Cassainsäure wurden in 30 cm<sup>3</sup> Eisessig gelöst und bei 35° mit einer 10-proz. Lösung von Chromtrioxyd in 90-proz. Essigsäure in kleinen Anteilen versetzt. Nach jedem Zusatz stieg die Temperatur um einige Grade, und es wurde darauf geachtet, dass sie 40° nicht überstieg. Als schliesslich bei weiterem Zusatz der Chromtrioxyd-lösung keine Temperatursteigerung mehr bemerkbar war, wurde noch 1 cm<sup>3</sup> derselben hinzugefügt, 1 Stunde bei Zimmertemperatur stehen gelassen, sodann mit etwa ¼ Liter Wasser verdünnt und über Nacht in den Eisschrank gestellt. Nun wurde der krystalline Niederschlag abgenutscht, mit Wasser gewaschen und in ammoniakhaltigem Wasser aufgelöst. Nach Zusatz von etwas Ammoniumchlorid und Natriumsulfit wurde die Lösung kurz aufgeköcht und filtriert. Das Filtrat wurde nochmals zum Sieden erhitzt und mit n. Salzsäure unter Umrühren angesäuert, wobei die Dehydro-cassainsäure in Form eines pulvrigen, feinkrystallinen Niederschlages zur Fällung gelangte. Nach mehrstündigem Stehen im Eisschrank wurde die Diketosäure abgenutscht, mit Wasser gewaschen, zweimal aus Aceton-Wasser

umkrystallisiert und bei 100° im Vakuum getrocknet. Ausbeute 1,5 g. Smp. 238—239°.

3,732 mg Subst. gaben 9,902 mg CO<sub>2</sub> und 2,850 mg H<sub>2</sub>O  
 0,3515 g Subst. verbrauchten 10,55 cm<sup>3</sup> 0,1-n. KOH (Phenolphthalein)

C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 72,26 H 8,49% Äquiv.-Gew. 332,4  
 Gef. „ 72,41 „ 8,55% „ 333,3

$[\alpha]_D^{20} = -164,5^{\circ}$  (in 95-proz. Äthylalkohol; c = 1)

Dehydro-cassainsäure-methylester. — 0,5 g Dehydro-cassainsäure wurden in 20 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und mit Diazomethanlösung bis zur bleibenden Gelbfärbung versetzt. Nach Abdampfen der Lösung im Vakuum wurde der Rückstand in Äther aufgelöst. Nach wiederholtem Ausschütteln mit Natriumbicarbonatlösung und darauffolgendem kurzem Trocknen über Natriumsulfat, wurde die ätherische Lösung nochmals im Vakuum zur Trockne verdampft. Der Rückstand wurde dann zweimal aus Methanol-Wasser umkrystallisiert und bei 100° getrocknet. Smp. 129—130°.

3,708 mg Subst. gaben 9,911 mg CO<sub>2</sub> und 2,929 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub> Ber. C 72,80 H 8,73%  
 Gef. „ 72,94 „ 8,84%

Dioxim des Methylesters der Dehydro-cassainsäure. — 0,25 g des Esters wurden in 20 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und mit frisch bereitetem Hydroxylamin-acetatreagens versetzt. Nach zweistündigem Kochen unter Rückfluss wurde das Reaktionsgemisch mit 50 cm<sup>3</sup> kaltem Wasser verdünnt und über Nacht stehen gelassen. Dann wurde der Niederschlag abgenutscht, mit Wasser gewaschen, zweimal aus Methanol-Wasser und dann aus Äther umkrystallisiert und im Vakuum bei 100° getrocknet. Smp. 130—132°.

2,457 mg Subst. gaben 6,047 mg CO<sub>2</sub> und 1,945 mg H<sub>2</sub>O

4,507 mg Subst. gaben 0,313 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (19°, 723 mm)  
 C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> Ber. C 66,99 H 8,57 N 7,44%  
 Gef. „ 67,16 „ 8,85 „ 7,72%

Disemicarbazon des Methylesters der Dehydro-cassainsäure.

0,35 g des Esters wurden in 10 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst, mit frisch bereitetem Semicarbazid-acetatreagens versetzt und unter Rückfluss gekocht. Nach etwa ¾ Stunden begannen sich schwere Krystalle abzuschneiden, die starkes Stossen verursachten; daher wurde bei Zimmertemperatur über Nacht stehen gelassen, abgenutscht, der Niederschlag mit Methanol gewaschen, sodann wiederholt mit Wasser aufgeköcht, aus Methanol, worin das Disemicarbazon ziemlich schwer löslich war, umkrystallisiert und bei 120° im Hochvakuum getrocknet. Die Substanz schmolz bei 290° unter Zersetzung.

3,732 mg Subst. gaben 8,170 mg CO<sub>2</sub> und 2,669 mg H<sub>2</sub>O

2,234 mg Subst. gaben 0,364 cm<sup>3</sup> N<sub>2</sub> (20°, 721 mm)  
 C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub>N<sub>6</sub> Ber. C 59,98 H 7,88 N 18,24%  
 Gef. „ 59,74 „ 8,00 „ 18,01%

**Rinde von *Erythrophleum guineense*, No. 2.**

(Uelegebiet im Zentralkongo)

Prüfung auf Alkaloide.

Die qualitative Prüfung ist ebenso ausgeführt worden wie bei Rinde Nr. 1 beschrieben und ergab ebenfalls durchwegs positive Alkaloidreaktionen. Auch die quantitative Bestimmung der Gesamtalkaloide ist analog wie bei Rinde Nr. 1 vorgenommen worden und ergab 55 mg Gesamtbasen für 10 g Rinde.

**Aufarbeitung der Rinde.**

1 kg des Rindenpulvers wurde genau so extrahiert wie Rinde Nr. 1 und der Ätherextrakt ebenfalls gleich behandelt. Ein wesentlicher Unterschied trat bei der Verarbeitung der mit ätherischer Schwefelsäure erhaltenen Fällung zutage. Der Sulfatniederschlag war nicht bloss in 90-proz., sondern auch in absolutem Äthylalkohol leicht löslich, und aus der Lösung konnte man keine krystallinen Anteile abtrennen. Es war überhaupt nur nach Zusatz des mehrfachen Äthervolumens möglich, die Sulfate wieder aus der Lösung abzuschneiden, wobei sie sich als zähe Flüssigkeit am Boden des Gefässes sammelten. In Aceton war das Salz ebenfalls in jedem Verhältnis löslich und nur durch beträchtlichen Ätherzusatz wieder zur Abscheidung zu bringen. Das durch Ätherzusatz wieder gefällte Sulfat wurde in Wasser gelöst, die Base durch Versetzen mit Alkali im Überschuss gefällt und nochmals in Äther aufgenommen. Die Ätherlösung wurde nach Waschen mit Kalilauge und Trocknen über Natriumsulfat auf 100 cm<sup>3</sup> eingeeengt und zwei Tage im Eisschrank gelassen, ohne dass es dabei zu irgendwelcher Abscheidung gekommen wäre. Die Lösung wurde daraufhin im Vakuum zur Trockene gebracht, wobei eine farblose firnissartige Base hinterblieb, die in Aussehen, Konsistenz, Farbreaktionen und im chemischen Verhalten mit dem zum Vergleiche herangezogenen *Merck'schen* Erythrophlein ziemlich gut übereinstimmte.

**Rinde von *Erythrophleum guineense*, No. 3.**

(Waldungen am Unterlauf des Kongo)

Prüfung auf Alkaloide.

Die ebenso wie vorher beschrieben durchgeführten qualitativen Reaktionen liessen auf viel geringeren Alkaloidgehalt schliessen. Auch die quantitative Bestimmung wurde analog vorgenommen und ergab bloss 10 mg Gesamtbase für 10 g Rinde.

**Aufarbeitung der Rinde.**

2,5 kg derselben wurden ebenso extrahiert wie Rinde Nr. 1 und der analog vorgereinigte, die Gesamtalkaloide enthaltende Ätherextrakt in einem 200 cm<sup>3</sup> Messkolben mit Äther zur Marke aufgefüllt. Zu einem aliquoten Teil von 20 cm<sup>3</sup> wurde dann ätherische Schwefelsäure zutropfen gelassen, wobei gallertige Fällung erfolgte. Die gebildeten Sulfate lösten sich leicht in absolutem Alkohol und

fielen durch Ätherzusatz wieder amorph aus. Bei einem zweiten Vorversuch mit weiteren 20 cm<sup>3</sup> der Ätherlösung wurde der Bisulfatniederschlag in Aceton gelöst und dann allmählich unter Kratzen der Gefässwandung mit Äther versetzt, bis eine krystalline Trübung eintrat. Man fällte nun die Hauptmenge der Lösung ebenfalls mit ätherischer Schwefelsäure, löste den erhaltenen Niederschlag in 10 cm<sup>3</sup> Aceton und versetzte mit 20 cm<sup>3</sup> Äther. Der bei der ersten Vorprobe erhaltene amorphe Niederschlag, in wenig Aceton gelöst, und die krystallin getrübe zweite Vorprobe wurden dazu gegossen und die Gesamtlösung bis zum nächsten Tage bei — 10° sich selbst überlassen, wobei sich ein feinpulveriger, krystalliner Niederschlag bildete. Die so erhaltenen Bisulfate wurden abgenutscht, mit Aceton-Äther und dann mit Aceton gewaschen und in 50 cm<sup>3</sup> Wasser gelöst. Die wässerige Lösung wurde nun mit Äther gewaschen und nach Zusatz 5-proz. Kalilauge im Überschuss dreimal mit je 50 cm<sup>3</sup> Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte schüttelte man wiederholt mit 5-proz. Kalilauge, trocknete über wenig Natriumsulfat, engte auf 20 cm<sup>3</sup> ein und liess über Nacht bei — 10° stehen. Es schieden sich schöne Krystalle ab, die als nicht ganz reines Cassain erkannt wurden und bei etwa 139° schmolzen. Durch Einengen der ätherischen Mutterlauge liess sich die Cassainmenge noch etwas vermehren. Insgesamt wurden 0,25 g dieser Base erhalten. Das Cassain wurde in der schon beschriebenen Weise über das Bisulfat gereinigt und die daraus regenerierte Base aus Äther umkrystallisiert. Der Schmelzpunkt und die Mischprobe mit einem Vergleichspräparat lagen bei 142°.

$[\alpha]_D$  — — 112,6° (in 95-proz. Äthylalkohol; c = 2)

Die Äther-Aceton-Mutterlauge des Cassain-bisulfats wurde im Vakuum zur Trockene verdampft und in Wasser gelöst. Die wässerige Alkaloidlösung wurde mit etwas Äther gewaschen, alkalisch gemacht und wiederholt mit Äther ausgeschüttelt. Nach kurzem Trocknen über Natriumsulfat engte man die Ätherlösung auf 20 cm<sup>3</sup> ein und liess 24 Stunden bei — 10° stehen, ohne dass dadurch weitere Abscheidungen erfolgt wären. Durch Verdunsten des Äthers konnte etwa 2 g einer amorphen firnisartigen Base gewonnen werden, die noch nicht näher untersucht worden ist.

Die Mikroanalysen sind von Dr. *Schöller* (Berlin) und im mikroanalytischen Laboratorium der E. T. H. unter der Leitung von Hrn. *H. Gubser* ausgeführt worden.

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich, und Laboratorio Chimico Provinciale, Fiume.

---