

Zur Kenntniss des Strophanthins

(I. Mittheilung)

von

Leopold Kohn und Victor Kulisch.

Aus dem chemischen Laboratorium des Hofrathes Ad. Lieben
an der k. k. Universität in Wien.

(Vorgelegt in der Sitzung am 14. Juli 1898.)

Mit dem Namen »Strophanthin« bezeichnet man den wirksamen Bestandtheil aus den Samen der *Strophanthus*-Pflanze. Diese klimmenden Gewächse, die zu der Familie der Apocynaceen gehören, sind im tropischen Afrika heimisch und werden dortselbst von den Eingeborenen als Material zur Herstellung furchtbarer Pfeilgifte verwendet. Nach ihrem Fundorte wird eine grössere Zahl — nach Holmes¹ über 20 — verschiedener Species unterschieden, von denen die Arten *Strophanthus hispidus* D. C. in Westafrika, aus deren Samen das Iné-Pfeilgift bereitet wird, *Strophanthus Kombé* Oliv. in Ostafrika, Material des Kombé-Giftes, und *Strophanthus glaber* von Gabün die verbreitetsten sind. Bald nachdem die ersten Nachrichten über diese Pfeilgifte — in den Sechziger Jahren — durch Livingstone nach Europa gelangt waren, wurde versucht, die *Strophanthus*-Samen in den Arzneischatz einzuführen. In der That erweist sich die aus den *Strophanthus*-Samen erzeugte Tinctur als überaus mächtiges Herzgift, das aber in sehr geringen Dosen ein den *Digitalis*-Präparaten an Wirksamkeit nicht nachstehendes Mittel darstellt, durch das Anregung des Herzmuskels und so Steigerung der Herzthätigkeit hervorgerufen werden kann.

¹ Pharm Journ., 23, 868.

Allerdings erweisen sich die aus den verschiedenen Samen-sorten dargestellten Tincturen verschieden wirksam. Von den Händlern wird wohl hauptsächlich Samen von *Strophanthus Kombé* und *hispidus* importirt, doch dürften auch manchmal andere Varietäten unterlaufen und wohl auch gelegentlich directe Verfälschungen mit ähnlichen, aber minderwerthigen Drogen vorkommen. Das österreichische, wie auch das deutsche Arzneigesetz bestimmen für die Anfertigung der *Strophanthus*-Tincturen die Verwendung von *Kombé*- oder *hispidus*-Samen. Von einander werden diese beiden Sorten gewöhnlich dadurch unterschieden, dass die grünen Samen auf *Kombé*, die kleinen braunen auf *hispidus* zurückgeführt werden. Auch werden als Unterscheidungsmerkmal die Farbenreactionen gegen concentrirte Schwefelsäure verwendet, mit der *Kombé*-Samen eine grüne, der *hispidus*-Samen eine rothe Färbung gibt. Es ist aber sehr fraglich, ob diese beiden Unterscheidungen wirklich ganz verlässlich sind. Eine sichere Unterscheidung oder ganz genaue Trennung eines *hispidus*-Samens aus einem käuflichen *Kombé*-Samen oder umgekehrt dürfte jedenfalls nur auf Grund einer sehr sorgfältigen Mikroskopie möglich sein.¹

Was die chemische Beschaffenheit des wirksamen Bestandtheiles des *Strophanthus*-Samens anlangt, so lagen bis in jüngster Zeit darüber nur dürftige Angaben vor. Neben einigen nebensächlichen oder ganz unbedeutenden Notizen (von Gerard, Catillon, Elborne, Adrian und Badet) waren nur drei etwas eingehendere Mittheilungen über Isolirung und Eigenschaften dieses wirksamen Bestandtheiles des »Strophanthins« gemacht worden:

Hardy und Gallois² zogen den von den Federkronen befreiten pulverisirten Samen von *Strophanthus hispidus* mit salzsäurehaltigem Alkohol (ausgehend von der Annahme, das Strophanthin sei ein Alkaloid) aus und erhielten so nach Versetzen mit Wasser und Einengen im Vacuum einen Körper, den sie »Strophanthin« nannten und als farblose, in Wasser

¹ Vergleiche hiezu die im Folgenden citirten Angaben des Pharmacologen Hockauf.

² C. r., 84, 216.

und Alkohol lösliche Krystalle beschrieben. Der Körper erwies sich nicht als Alkaloid — er war stickstofffrei und zeigte neutrale Reaction —, sondern als ein Glykosid von grosser Giftwirkung.

Fraser¹ vermeidet im Hinblick auf den Glykosidcharakter des Strophanthins bei der Isolirung desselben aus dem Samen jegliche Säure. Von *Kombé*-Samen ausgehend, extrahirt er denselben mit Alkohol, löst den verdunsteten Auszug in Wasser, fällt das Glykosid mit Gerbsäure und zerlegt das gebildete Tannat mit frisch bereitetem Bleihydrat. Dann zieht er nochmals mit Alkohol aus und fällt aus dieser Lösung das Strophanthin durch viel Äther. So erhält er ein weisses, krystallinisches Product, dem er die Zusammensetzung $C_{16}H_{26}O_8$, später $C_{20}H_{34}O_{10}$ zuschreibt, entsprechend den gefundenen Elementarzahlen (im Mittel C 55·55%, H 7·6%). Er spricht den Körper als Glykosid an, das mit verdünnten Säuren sehr leicht in das unlösliche Spaltungsproduct »Strophanthidin« und in eine gährungsfähige Glykose zerfalle. In Anbetracht dieser leichten Spaltbarkeit glaubt Fraser, dass das Präparat von Hardy und Gallois nicht das »Strophanthin«, sondern schon das »Strophanthidin« vorstelle.

Von den Fraser'schen Angaben weichen die Mittheilungen von Arnaud² ziemlich ab. Dieser Autor ist gleichfalls von *Kombé*-Samen ausgegangen, hat aber aus ihm das Strophanthin auf eine etwas andere Art isolirt. Er extrahirt mit verdünntem Alkohol, filtrirt, concentrirt das Filtrat, hebt Öle und Harze ab und fällt dann mit Bleisubacetat und Bleioxyd in der Wärme. Dann filtrirt er, entbleit das Filtrat durch Schwefelwasserstoff und lässt aus der wässrigen Lösung das Strophanthin sich abscheiden. Er beschreibt es als weisse, geruchlose, concentrisch gruppirte Krystallblättchen, die mit 1 Mol. H_2O krystallisiren und getrocknet der Formel $C_{31}H_{48}O_{12}$ (gefunden im Mittel: C 60·54, H 8·00%) entsprechen. Nach ihm ist es rechtsdrehend: $\alpha_{(D)}$, für die 2·3% Lösung = +30°. Über den Glykosidcharakter spricht sich Arnaud nicht näher aus.

¹ Pharm. Journ. Trans., 16, 109; 18, 6, 69; 20, 328.

² C. r., 107, 181, 1182.

Endlich mag erwähnt werden, dass von demselben Autor aus der Varietät *Strophanthus glaber* ein Glykosid von der Formel $C_{30}H_{46}O_{12} + H_2O$ abgeschieden wurde, das sich mit dem aus dem Ouabaïo-Holze stammenden Ouabaïn identisch erwies. Dieses Glykosid gibt bei der Hydrolyse Rhamnose und den Körper $C_{24}H_{36}O_8$.

Diese dürftigen und widersprechenden Angaben über das Strophanthin haben uns vor längerer Zeit veranlasst, das Studium dieses Pflanzenstoffes aufzunehmen. Wir wählten guten käuflichen *Kombé*-Samen als Ausgangsmaterial und isolirten aus demselben das Strophanthin nach einem dem Arnaud'schen nahestehenden Verfahren. Es gelang uns dasselbe vollkommen stickstofffrei und in hübschem krystallinischen Zustande zu erhalten. Die elementaranalytischen Werthe entsprachen der Formel Arnaud's: $C_{31}H_{48}O_{12}$. Identisch mit unserem Strophanthin erwies sich auch ein von Merck als »Strophanthin cryst.« aus *Kombé*-Samen bezogenes hübsches Präparat. Bei der durch Säuren leicht zu bewirkenden Spaltung konnten wir neben dem gut krystallisirenden »Strophanthidin« nur ein Gemenge wasserlöslicher Spaltproducte erhalten, in dem wir eine Glucose nicht nachzuweisen vermochten. Diese vorläufigen Resultate sahen wir uns vor mehreren Monaten¹ gezwungen zu publiciren, als Thoms die Absicht ankündigte,² das Strophanthin, und zwar zunächst das aus »*hispidus*« einem Studium zu unterziehen. Thoms hat sich bei der Isolirung und Reindarstellung des Strophanthins — nach Fraser — der Mühe unterzogen, die dabei als Verunreinigungen abfallenden stickstoffhaltigen Bestandtheile abzuscheiden, rein darzustellen und ihre Natur aufzuklären. Es gelang ihm sowohl aus *hispidus*-, wie aus *Kombé*-Samen³ zwei Basen zu isoliren, die er in eleganter Weise mit Cholin und Trigonellin zu identificiren vermochte.

Veranlasst durch die Mittheilung von Thoms hat auch Fr. Feist Kenntniss⁴ von ausgedehnteren Untersuchungen

¹ Ber. 31, 515.

² Ebenda, 271 f.

³ Ebenda, 404.

⁴ Ebenda, 534 f.

über das Strophanthin gegeben. Seine nur vorläufig gehaltene Mittheilung enthält schon eine reiche Fülle experimentellen Materials, das einen Aufwand an Mühe und Geschick repräsentirt, den wir, die wir die Sprödigkeit der Materie kennen, wohl vollauf zu würdigen verstehen. Wir wollen vorderhand nicht auf die Details der Feist'schen Arbeit, z. B. auf seine Versuche zur Ermittlung der Constitution eingehen, da schon in den Hauptpunkten keine Übereinstimmung zwischen den Feist'schen Angaben und unseren Beobachtungen herrscht. Feist hat, das Strophanthin nicht selbst dargestellt, sondern es als »*Kombé*-Strophanthin« von technischer Seite bezogen. Die Elementarzahlen, die ihm dieses, von ihm wohl weiter gereinigte Präparat liefert, nähern sich sehr den Fraser'schen Zahlen — gefunden für das trockene Strophanthin im Mittel C 55·88%, H 7·33% — stehen also von unseren — und den Arnaud'schen — sehr weit ab. Übereinstimmend mit uns hat Feist bei der Spaltung des Strophanthins das Entstehen von Glucose nicht constatiren können; für das unlösliche Spaltungsproduct »Strophanthidin« gibt Feist aber wieder Zahlen, die gegen die von uns ermittelten, so wie die Muttersubstanz, ein Minus von circa 5% im Kohlenstoff und $\frac{1}{2}$ % im Wasserstoff aufweisen. Feist hat sich das Studium des Strophanthins und insbesondere den Abbau des Strophanthidins, bezüglich dessen seine Versuche schon weiter vorgeschritten waren, vorbehalten. Nun hatte es aber doch den Anschein, dass Feist und wir verschiedene Körper in Händen haben, denn bei Differenzen wie den angegebenen können wohl analytische Irrthümer auf der einen oder anderen Seite für ausgeschlossen gelten. Andererseits hat Feist wiederholt — und wir haben genau die gleiche Erfahrung gemacht — die besondere Schwierigkeit der Analyse dieser Substanzen betont und wiesen unsere Producte so vielfache Ähnlichkeit auf, dass, besonders bei der Identität des Ausgangsmaterials, eine Identität dieser »Strophanthine« oder aber ihrer Spaltungsproducte wieder nicht unmöglich erschien.

Wir haben uns daher mit Herrn Dr. Feist brieflich dahin verständigt, dass vor Allem die Frage der Identität oder Verschiedenheit unserer Präparate zu sicherer Entscheidung zu

bringen sei, dass bei sich ergebender Identität des »Strophanthins« oder »Strophanthidins« der Abbau derselben Herrn Dr. Feist überlassen bleibe, wogegen wir natürlich, bei eventueller Verschiedenheit der Producte, die Untersuchung unserer Körper ungestört fortzuführen uns berechtigt erachten.

Unsere Untersuchungen haben uns dazu geführt, sowohl unser »Strophanthin«, als »Strophanthidin« für unzweifelhaft verschieden von den Feist'schen Körpern anzusehen. Wir geben in dieser Mittheilung nur das experimentelle Material, das uns zu diesem Schlusse drängt, um uns dadurch ungestörtes Fortarbeiten zu sichern. Anderweitigen Versuchen oder Speculationen wollen wir hier noch nicht Raum gewähren, denn erst das eingehendere Studium dieses so complicirten Pflanzenstoffes — das wir uns hiemit vorbehalten — wird erlauben, selbst nur unter den verschiedenen jetzt noch möglich erscheinenden Formeln eine mehr wie willkürliche Auswahl zu treffen. Ebensovienig können wir schon mit Sicherheit aussprechen, wieso Feist und wir verschiedene Körper in Händen haben, noch weniger über die — jedenfalls herrschenden — Beziehungen unserer Strophanthine uns Muthmassungen gestatten, für die erst ein beiderseits weiter vorgeschrittenes Studium der Derivate Anhaltspunkte geben wird.

Herr Prof. Thoms, der auch Strophanthin rein darstellt, wird wohl bald in der Lage sein, mitzutheilen, ob er das Feist-Fraser'sche oder das unsere — Arnaud'sche — oder vielleicht gar ein drittes von beiden verschiedenes Strophanthin gewonnen hat. In dem letzteren Falle wird man wohl auch von seiner Seite weitere Beiträge zu dieser interessanten Frage erwarten dürfen.

Darstellung und Eigenschaften des Strophanthins.

Als Ausgangsmaterial diente uns, wie erwähnt, guter käuflicher »Kombé-Samen«.¹

Herr Dr. Josef Hockauf, Assistent am pharmacologischen Institut der Wiener Universität, der über unsere Bitte den Samen freundlichst einer pharmacognostischen Untersuchung unterzogen hat, wofür wir ihm auch an dieser Stelle bestens danken, theilt uns mit, dass die untersuchte Drogue vollkommen

¹ Betreffs der im Folgenden berührten Samenfrage siehe die Nachschrift.

mit der Beschreibung übereinstimmt, die A. Vogl in seiner Pharmacognosie (p. 198) von »Semen Strophanthi« gibt. Die Unterscheidung betreffend, ob Samen von *Strophanthus hispidus* D. C. oder von *Strophanthus Kombé* Ol. vorliege, so sei zu bemerken, dass Oliver, der die Varietät *Strophanthus Kombé* aufgestellt hat und die Abbildung in Hooker's Icones Plantarum No. 4 (1870), tab. 1098 gab, später diese Form mit *Strophanthus hispidus* D. C. vereinigte. Wenn durch sehr genaue Mikroskopie herauszufindende Unterschiede zwischen diesen Samensorten doch bestehen, so könne eine Entscheidung, ob »*hispidus*« oder »*Kombé*«, nur durch sorgfältigen Vergleich mit ganz einwandfreien, nach Fundort und Herkunft völlig sichergestellten Musealpräparaten getroffen werden, zu dem ihm das Material mangle.«

Nach den gewöhnlichen Unterscheidungsreactionen musste unser Samen als *Kombé*-Samen bezeichnet werden. Er war grün, gab mit concentrirter Schwefelsäure sofort smaragdgrüne Färbung. Dennoch gab das aus diesem Samen dargestellte »Strophanthin« mit concentrirter Schwefelsäure eine dunkelrothe Färbung, die erst beim Verdünnen in Grün umschlägt. Genau die gleiche Farbenreaction gab auch das von Merck bezogene, wie die Firma mittheilte, aus *Kombé*-Samen dargestellte Strophanthin. Endlich scheint unser Ausgangsmaterial, nach der Identität der »Strophanthine« zu schliessen, auch identisch mit dem von Arnaud verwendeten »*Kombé*-Samen« zu sein.

Bei der Isolirung des »Strophanthins« aus dem Samen schlossen wir uns der Arnaud'schen Darstellungsweise an:

Die Samen wurden vom langgestielten fedrigen Schopfe sorgfältig befreit, möglichst fein zerstossen und dann zwecks Entfernung der fetten Öle und Harze im Soxhlet'schen Apparat durchgreifend mit Petroläther extrahirt, hierauf getrocknet und dann mit 70%igem Alkohol bis zur Erschöpfung ausgezogen. Die filtrirten alkoholischen Extracte wurden mit basischem Bleiacetat und Bleihydroxyd gefällt, filtrirt, das Filtrat durch Schwefelwasserstoff entbleit, das fast farblose Filtrat vom Schwefelblei im Vacuum eingeengt. Hierbei hinterblieb das Roh-Strophanthin in verhältnissmässig hübschem Zustande und konnte durch mehrfaches Aufnehmen, Filtriren und Abdunstenlassen in mikrokrySTALLINISCHER Form erhalten werden. Die Aus-

beute stellte sich auf etwa 0·3—0·5%. Zur vollständigen Reinigung erwies sich mehrfaches Umkrystallisiren aus Wasser am vortheilhaftesten. Die von Elborne empfohlene Umkrystallisation aus Amylalkohol haben wir nicht für gut befunden, da das Strophanthin dann kaum vom Amylalkohol zu befreien ist, wie ja auch das Wasser aus dem aus Wasser abgeschiedenen Producte schwer völlig entweicht.

Unser so erhaltenes Präparat war rein weiss, zeigte unter dem Mikroskop krystallinische Structur, hatte neutrale Reaction und war gänzlich stickstofffrei.

0 3852 g Substanz gaben nach Dumas nur Spuren unabsorbirten Gases.

Es reducirt Fehling'sche Lösung auch nicht beim Erwärmen und erweist sich als optisch inactiv.

Die 2·8646% Lösung zeigte im Laurent'schen Apparat eine — innerhalb die Fehlergrenzen fallende — minimale Drehung nach links.

Arnaud's »Strophanthin« ist rechtsdrehend, Feist's Präparat ist inactiv.

Das Strophanthin erweist sich als sehr hygroskopisch. Es nimmt nicht nur Wasser beim Abdunsten mit, sondern absorbirt auch sehr rasch — ohne zu zerfliessen — Luftfeuchtigkeit, die es dann schwer abgibt. Solch' wasserhaltiges Strophanthin schmilzt schon gegen 100°. Überhaupt ist die Ermittlung des Schmelzpunktes des Strophanthins nicht unschwer. Abgesehen davon, dass ein Gehalt an Feuchtigkeit, wie er sich beim Arbeiten nur schwer vermeiden lässt, den Schmelzpunkt sehr hinabdrückt, zeigt das Strophanthin auch die Eigenschaft, noch vor dem Schmelzen in der Capillare — auch der geschlossenen — hinauf zu wandern und sich in so kleine discrete Theilchen zu zerlegen, dass eine exacte Schmelzpunktsbestimmung fast unmöglich wird. Mit allem Vorbehalt müssen wir als Mittel zahlreicher Beobachtungen für das sorgfältig getrocknete Strophanthin 179° angeben.

Feist gibt für sein schwefelsäuretrockenes Strophanthin, dessen Hygroskopicität er gleichfalls hervorhebt, 170° an.

Unter solchen Umständen sind die Schwierigkeiten bei der Analyse nicht geringe. Die folgenden Zahlen beziehen sich auf

mehrmals umkrystallisirtes Strophanthin unserer Darstellung, das entweder im Vacuum über Schwefelsäure bis zur Gewichtskonstanz oder im Toluolbade bei 105—109° durch einige Stunden getrocknet war.

- I. 0·2272 g vacuumtrockener Substanz gaben 0·1600 g Wasser und 0·5073 g Kohlensäure.
- II. 0·3235 g im Toluolbad getrockneter Substanz lieferten 0·7146 g Kohlensäure und 0·2201 g Wasser.
- III. 0·2752 g vacuumtrockener Substanz gaben 0·6100 g Kohlensäure und 0·1914 g Wasser.
- IV. 0·1944 g im Toluolbad getrockneter Substanz lieferten 0·4326 g Kohlensäure und 0·1359 g Wasser.

In 100 Theilen gefunden:

	I	II	III	IV
C	60·89	60·24	60·46	60·69
H	7·82	7·55	7·72	7·77

Strophanthin, das nicht mit aller Sorgfalt der Analyse zugeführt wird, zeigt schon einen Ausfall von 1—2% im Kohlenstoff.

Wir haben zum Vergleich auch das »krystallisirte Strophanthin« von Merck bezogen und untersucht. Das Präparat sah dem von uns dargestellten ganz gleich und zeigte dieselben Eigenschaften. Auf unsere bezügliche Anfrage hatte die Firma die Liebenswürdigkeit, uns mitzuthemen, dass sie ihr »Strophanthin« aus *Kombé*-Samen darstelle,¹ und zwar nach einem Verfahren, das im Wesentlichen dem Fraser'schen Wege entspricht, also von unserem ziemlich abweicht.

Die Elementaranalysen des »Merck'schen Strophanthins«, von denen im Übrigen das oben Gesagte gilt, ergaben:

- V. 0·2270 g über Schwefelsäure im Vacuum getrockneter Substanz gaben 0·5039 g Kohlensäure und 0·1604 g Wasser.
- VI. 0·2230 g im Toluolbade getrockneter Substanz lieferten 0·4966 g Kohlensäure und 0·1514 g Wasser.

¹ Vergl. hiezu die Nachschrift.

VII. 0·2574 g im Toluolbade getrockneter Substanz gaben
0·5722 g Kohlensäure und 0·1804 g Wasser.

In 100 Theilen gefunden:

	V	VI	VII
C	60·53	60·73	60·62
H	7·85	7·54	7·78

Wie ersichtlich, stimmen diese Zahlen so gut mit den oberen, dass an der Identität der beiden Präparate nicht zu zweifeln ist. Im Zusammenhalt mit diesen Resultaten gestattet also die uns von der Firma gegebene Auskunft — für die wir auch an dieser Stelle bestens danken — den Schluss, dass die verschiedenen Isolirungsmethoden, wofern das Ausgangsmaterial das gleiche ist, identische Producte liefern.

Unsere Zahlen stimmen recht gut mit denjenigen überein, die Arnaud für sein Strophanthin fand (Mittel: C 60·54, H 8·00) und aus denen er die Formel $C_{31}H_{48}O_{12}$ ableitete. Dagegen weisen sie gegen die Feist'schen — mit den Fraser'schen übereinstimmenden — Zahlen ein Plus von 5% im Kohlenstoff und $\frac{1}{2}\%$ im Wasserstoff auf. Wiewohl die von Feist gefundenen Elementarzahlen, wie erwähnt, sich den von Fraser ermittelten sehr nähern, hat Feist doch nicht die von jenem Autor für sein Strophanthin gegebenen, aus diesen Zahlen abgeleiteten Formeln $C_{16}H_{26}O_8$ und $C_{20}H_{34}O_{10}$ adoptirt, sondern — mit allem Vorbehalt — die Formel $C_{32}H_{48}O_{16}$ aufgestellt. Wir glauben wohl nicht auf Grund der Moleculargewichtsbestimmung nach Beckmann, die bei einem so hoch zusammengesetzten Körper in Wasser ausgeführt und bei jedesfalls eintretender erheblicher Association kaum von entscheidendem Werthe sein dürfte. Eher wird sich wohl Feist dieser Formel aus dem Grunde zuneigen, weil sie die Spaltung des Strophanthins bislang zu erklären vermag.

Was von Feist's Strophanthin gilt, das gilt auch von unserem. Eine endgiltige Formel aufzustellen wird erst dann thunlich sein, wenn die Spaltung dieses Körpers ausreichend studirt und die Zusammensetzung sämtlicher Zerfallsproducte mit genügender Schärfe ermittelt ist; bis dahin muss jede aus

den Analysen des Strophanthins selbst abgeleitete Formel als eine vorläufige betrachtet werden.

Wenn wir dennoch neben die ältere Arnaud'sche Formel $C_{31}H_{48}O_{12}$, die ja durch unsere Analysen recht gestützt erscheint, eine neue, nämlich die Formel $C_{38}H_{58}O_{15}$ uns — nur vermuthungsweise — hinzustellen erlauben, so hat das seinen Grund im Folgenden:

Das Strophanthin besitzt, wie wir gefunden haben, Methoxyl. An zwei Präparaten verschiedener Darstellung — eigenes und Merck'sches — ausgeführt ergab die Methoxylbestimmung nach Zeisel folgendes Resultat:

VIII. 0·2510 g vacuumtrockener Substanz gaben 0·0718 g Jod-silber.

IX. 0·6000 g vacuumtrockener Substanz gaben 0·1540 g Jod-silber.

In 100 Theilen:

	Gefunden		Berechnet für 1 OCH ₃ in	
	VIII	IX	$C_{31}H_{48}O_{12}$	$C_{38}H_{58}O_{15}$
OCH ₃	3·77	3·4	5·06	4·11

Der Methoxylgehalt liesse also die höhermoleculare Formel als wahrscheinlicher erscheinen.

Man müsste denn anders diesen niederen Methoxylgehalt auf Rechnung einer verunreinigenden Beimengung setzen. Doch kann man z. B. an eine Verunreinigung mit Krystallalkohol bei einer Substanz, die mehrfach aus Wasser umkrystallisirt und dann scharf getrocknet wurde, schwer glauben.

Wir möchten uns aber gestatten, auf eine andere Möglichkeit — ganz vermuthungsweise — hinzudeuten.

Arnaud hat aus der dem *Strophanthus Kombé* sehr nahe-stehenden *Strophanthus glaber*-Varietät ein Glykosid $C_{30}H_{46}O_{12}$ abgeschieden (identisch mit Ouabaïn). Die Bruttoformel dieses Körpers unterscheidet sich von seiner »Strophanthin«-Formel durch einen Mindergehalt von CH₂, und es könnte den Anschein gewinnen, dass das »Strophanthin« der Methyläther des Ouabaïns sei. Dann wäre der Gedanke nicht ausgeschlossen, dass

sich vielleicht auch im *Strophanthus Kombé* neben dem Methoxylkörper das Norderivat vorfinden könne, und dass dann dieses Gemenge, welches sicherlich schwer zu trennen wäre, zusammen isolirt würde. Durch die Analyse würde ein solcher Gehalt an $C_{30}H_{46}O_{12}$ — bei den so nahe aneinander liegenden Kohlenstoff-Wasserstoff-Zahlen nicht wahrgenommen werden, hingegen würde die Beimengung dieser methoxylfreien Substanz den Methoxylgehalt des untersuchten Productes stark hinabdrücken. Indessen ist das eine Vermuthung, die natürlich eines strengen Beweises bedarf; man wird aber vielleicht gut thun, die angedeutete Möglichkeit auch im Auge zu behalten. Wir geben hier die analytischen Ergebnisse und die aus ihnen abzuleitenden Formeln:

	Gefunden							
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
C	60·89	60·24	60·46	60·69	60·53	60·73	60·62	—
H	7·82	7·55	7·72	7·77	7·85	7·54	7·78	—
OCH ₃	—	—	—	—	—	—	—	3·77

	Gefunden		Berechnet für			
	IX	Arnaud	$C_{31}H_{48}O_{12}$	$C_{30}H_{46}O_{12}$	$C_{38}H_{58}O_{15}$	
C	—	60·46	60·62	60·78	60·20	60·47
H	—	8·07	7·92	7·84	7·69	7·79
OCH ₃	3·4	—	—	5·06	0	4·11

Bei Gelegenheit der Frage nach der Formel des Strophanthins wollen wir auch des Acetylstrophanthins Erwähnung thun. Wir haben gehofft, aus diesem Körper Rückschlüsse auf die Zusammensetzung des Strophanthins ziehen zu können, unter Anderem auch aus dem Grunde, weil dieses sich leicht abscheidende und schön krystallisirende Product mehr Gewähr für Reinheit bot. Doch hat, wie wir gleich bemerken wollen, dieses Derivat keine Entscheidung zwischen den zwei fraglichen Formeln des »Strophanthins« gestattet.

Acetylstrophanthin.

4 g Strophanthin wurden mit der gleichen Gewichtsmenge entwässertem Natriumacetat und 40 g Essigsäureanhydrid $\frac{1}{4}$ h am Rückflusskühler erwärmt, dann in 200 cm³ Wasser gegossen.

Hiebei scheidet sich das Acetylproduct in Form eines orange-gelben Öles ab, das nach einigem Waschen erstarrt. Die spröde gelbliche Masse in heissem Alkohol gelöst, scheidet nach mehrstündigem Stehen feine Flocken ab. Dreimaliges Umkrystallisieren aus heissem Alkohol liefert reine weisse Krystalle, die unter dem Mikroskop sich als sehr lange, äusserst feine, stark verfilzte, wasserhelle Nadeln zeigen. Schmelzpunkt der auf Thon getrockneten Substanz 236—238°. Unlöslich in Wasser, löslich in Alkohol. Die Analyse ergab:

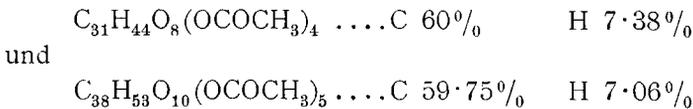
- I. 0·2000 g vacuumtrockener Substanz gaben 0·4387 g Kohlensäure und 0·1326 g Wasser.
 II. 0·1626 g vacuumtrockener Substanz lieferten 0·3557 g Kohlensäure und 0·1039 g Wasser.

Gefunden in 100 Theilen:

	I	II
C	59·82	59·61
H	7·36	7·10

Die gefundenen Zahlen lassen sich nun sowohl mit einem Acetylderivate von $C_{31}H_{48}O_{12}$, als mit einem von $C_{38}H_{58}O_{15}$ in Einklang bringen:

Es verlangt



Auch eine directe Bestimmung des eingetretenen Acetyls durch Verseifung ermöglichte nicht eine Entscheidung zwischen den beiden Formeln. Wir haben dieselbe, da das Strophanthin selbst durch Alkalien unter Bildung von Producten saurer Natur verändert wird — eine Reaction, auf die wir seinerzeit noch zurückzukommen gedenken — nach der von Wenzel angegebenen Methode mit Schwefelsäure ausgeführt:

- III. 0·2128 g vacuumtrockener Substanz erforderten 11 cm^3 $\frac{1}{10}$ normaler Natronlauge, entsprechend 22·22% abgespaltenem Acetyl.

Es sind enthalten im Tetraacetylderivat von $C_{31}H_{48}O_{12}$ 22·05%, im Pentaacetylderivat von $C_{38}H_{58}O_{15}$ 22·24% Acetyl.

Nur wieder der sehr niedere Methoxylgehalt des Acetylstrophanthins könnte zu Gunsten der höhermolecularen Formel gedeutet werden:

IV. 0·3860 g vacuumtrockener Substanz gaben nach Zeisel 0·0495 g Jodsilber, entsprechend 1·69% OCH_3 .

Sonach ist:

	Gefunden			
	I	II	III	IV
C	59·82	59·61	—	—
H	7·36	7·10	—	—
$O \cdot CH_3$	—	—	—	1·69
$CH_3 \cdot CO$	—	—	22·22	—

	Berechnet für	
	$C_{31}H_{44}O_8(OCOCH_3)_4$	$C_{38}H_{53}O_{10}(OCOCH_3)_5$
C	60·00	59·75
H	7·38	7·06
$O \cdot CH_3$	3·97	3·21
$CH_3 \cdot CO$	22·05	22·24

Ervärmt man das Strophanthin mit verdünnten Säuren, so findet Abscheidung feiner, fast weisser Flocken und Nadelchen statt. Das Filtrat von diesem unlöslichen Spaltungsproducte sollte, falls das Strophanthin ein Glykosid wäre, Glykose enthalten. Wir haben schon in unserer vorläufigen Mittheilung angegeben, dass dieses Filtrat wahrscheinlich noch ein Gemenge von Zerfallsproducten vorstellt, in dem Dextrose nachzuweisen uns aber nicht gelungen ist. Wohl wird Fehling'sche Lösung stark reducirt, aber charakteristischere Reactionen und Versuche, wie Gährung, Verarbeitung auf Osazon gaben allemal negative Resultate. Übereinstimmende Mittheilungen machte Feist gleichzeitig über die wasserlöslichen Spaltungsproducte seines Strophanthins. Er hat das Gemenge derselben schon theilweise in die Bestandtheile zerlegt und nähere Angaben über diese gemacht. Wir werden in einer

nächsten Mittheilung die Frage nach Identität oder Verschiedenheit seiner und unserer löslichen Spaltungsproducte berühren und geben hier nur die Belege, die die Verschiedenheit der »Strophanthidine« erweisen.

Strophanthin.

10 g Strophanthin werden in 200 g Wasser gelöst und mit 20 cm^3 Salzsäure vom specifischen Gewichte 1.12 am Rückflusskühler in einem geräumigen Kolben erwärmt. Aus der stark schäumenden Flüssigkeit scheidet sich schon beim Beginn des Siedens das in Wasser unlösliche Spaltproduct in feinen gelblichen Flocken ab. Das Aufhören des Schäumens ist ein Zeichen für das Ende der Reaction. Nach circa viertelstündigem Erhitzen wird kalt filtrirt. Eine Probe des Filtrats muss bei weiterem Kochen klar bleiben. Die gelblich gefärbte Ausscheidung wird bis zum Verschwinden der Salzsäurereaction gewaschen und hierauf mehrmals aus heissem Alkohol umkrystallisirt, wobei man allerdings sehr erhebliche Verluste hat. Dafür erhält man das Product rein in schönen, feinen, weissen Nadeln, die zu äusserst leichten, seidenglänzenden Blättchen vereinigt sind. Schmelzpunkt des auf Thon zerriebenen Strophanthidins 195° . Schon ganz geringe Verunreinigungen drücken denselben sehr herunter.

Bei einem quantitativen Spaltungsversuche wurde die auf einem gewogenen Filter gesammelte und mit Wasser vollkommen ausgewaschene, dann im Vacuum zur Gewichtconstanz getrocknete flockige — noch gelb gefärbte — Abscheidung vor der Umkrystallisation in Rechnung gezogen.

4.6178 g Strophanthin gaben 2.4246 g Strophanthin, d. i. 52.5%.

Obwohl in Wasser nicht löslich, ist das Strophanthin doch überaus hygroskopisch und muss gleich der Muttersubstanz mit aller Vorsicht zur Analyse gebracht werden. Wir verwendeten im Vacuum über Schwefelsäure bis zur Gewichtconstanz getrocknete — wiederholt umkrystallisirte — Substanz verschiedener Darstellungen, theils auch aus unserem, theils zum Vergleiche aus Merck'schem Strophanthin bereitet.

Die Verbrennungen ergaben:

- I. 0·1520 g Substanz lieferten 0·3965 g Kohlensäure und 0·1200 g Wasser.
 II. 0·1617 g Substanz lieferten 0·4201 g Kohlensäure und 0·1252 g Wasser.
 III. 0·1823 g Substanz gaben 0·4766 g Kohlensäure und 0·1399 g Wasser.
 IV. 0·1187 g Substanz lieferten 0·3094 g Kohlensäure und 0·0924 g Wasser.

In 100 Theilen:

	Gefunden			
	I	II	III	IV
C	71·14	70·85	71·3	71·1
H	8·77	8·6	8·52	8·65

Die Übereinstimmung der Zahlen hat zur Bedingung, dass die Substanz immer auf gleiche Art getrocknet wird. So ist z. B. Trocknen im Bad bei 100° nicht thunlich, da hiebei das Strophanthidin — zum Unterschiede von der Muttersubstanz — schon geringe Zersetzung erleidet.

Wir haben das Strophanthidin auch direct aus unserem »Kombé-Samen« dargestellt, indem wir dieselben, so wie dies Hardy und Gallois zur Darstellung des Strophanthins gethan hatten, mit salzsäurehaltigem Alkohol (1 Theil HCl auf 10 Theile Alkohol) auszogen, den filtrirten Extract mit Wasser versetzten und bis zur Flockenausscheidung einengten. Die abfiltrirten, gut gewaschenen Flocken lieferten nach dreimaligem Umkrystallisiren aus Alkohol reine, weisse, seidenglänzende Krystalle, die sich in jeder Beziehung mit dem aus Strophanthin dargestellten Producte identisch erwiesen. Schmelzpunkt 193°.

- V. 0·2121 g im Vacuum bis zur Gewichtsconstanz getrockneter Substanz gaben 0·5519 g Kohlensäure und 0·1647 g Wasser.

In 100 Theilen:

	Gefunden
C	70·96
H	8·62

Aus den gefundenen Elementarzahlen lassen sich für unser Strophanthidin die Formeln $C_{19}H_{28}O_4$ (verlangend C 71·25%, H 8·75%) und $C_{28}H_{40}O_6$ (verlangend C 71·18% und H 8·47%) ungezwungen und mit gleicher Berechtigung ableiten. Auch beim Strophanthidin kann bislang nur wieder der Methoxygehalt zu Gunsten der höhermolecularen Formel sprechen. Doch wollen wir gleich betonen, dass wir auch in diesem Falle den Methoxygehalt noch niedriger, als er sich für ein Methoxyl in der höhergewichtigen Formel berechnet, gefunden haben.

VI. 0·1900 g im Vacuum bis zur Gewichtsconstanz getrockneter Substanz gaben nach Zeisel 0·0798 g Jodsilber, d. i. 5·6% OCH_3 .

	Gefunden						Berechnet für	
	I	II	III	IV	V	VI	$C_{19}H_{28}O_4$	$C_{28}H_{40}O_6$
C . . .	71·14	70·85	71·3	71·1	70·96	—	71·25	71·18
H. . .	8·77	8·6	8·52	8·65	8·62	—	8·75	8·47
O. CH_3	—	—	—	—	—	5·6	9·7	6·5

Feist beschreibt sein »Strophanthidin« dem unseren in den äusseren Eigenschaften ganz ähnlich. Doch liegt der Schmelzpunkt seines Productes bei 170°. Er konnte die Krystalle seines Strophanthidins messen lassen. Es ist uns noch nicht geglückt, von unserem Präparate messbare Krystalle zu erhalten, wir hoffen aber noch solche bekommen und eine Vergleichsmessung durchführen zu können. Das Feist'sche »Strophanthidin« besitzt die Formel $C_{26}H_{38}O_7 + 1\frac{1}{2}H_2O$, respective $C_{26}H_{38}O_7 + \frac{1}{2}H_2O$, entsprechend den gefundenen Mittelwerthen C 63·70%, H 8·14%, respective C 66·44%, H 8·01%. Es besitzt kein Methoxyl. An einer Verschiedenheit unserer Producte ist demnach nicht zu zweifeln.

Da wir durch die hier gegebenen Belege den sicheren Beweis dafür erbracht zu haben glauben, dass Feist und wir verschiedene »Strophanthine« und »Strophanthidine«, er »Fraser'sches«, wir »Arnaud'sches« in Händen haben, erachten wir uns für berechtigt, unsere Studien zur Aufhellung der

Constitution unserer Verbindungen fortzusetzen. Wenn auch unsere Untersuchungen bei der Schwierigkeit der Materie nur langsam vorschreiten, so hoffen wir doch in nicht zu ferner Zeit von Versuchen in dieser Richtung Mittheilung machen zu können und erbitten uns daher nochmals freundlichst ungestörte Weiterarbeit.

Nachschrift.

Seit Überreichung dieser Mittheilung hat sich der Stand der Samenfrage nicht unerheblich geändert.

Die Firma Merck berichtigt in einem zweiten Schreiben, dass der von ihr zur Darstellung ihres Strophanthin *cryst.* benützte Samen nicht *Kombé* sondern *hispidus* ist. Dennoch ist das Merck'sche Strophanthin mit dem von uns aus einem Samen, der nach Äusserem und Reactionen als *Kombé* und sicherlich von *hispidus* verschieden angesprochen werden muss, erhaltenem identisch.

Herr Dr. Feist in Zürich hatte die ganz besondere Liebenswürdigkeit unseren Samen gleichfalls einer vergleichenden Untersuchung durch Prof. Hartwich unterziehen zu lassen uns hält auf Grund dieser, denselben für identisch oder zumindest überaus ähnlich mit dem von ihm benützten *Kombé*-Samen.

Dennoch ist das von ihm und von uns gewonnene »Strophanthin« zweifellos verschieden.
