

# Das Convallarin.

I. (vorläufige) Mitteilung

von

**J. Lindner.**

Aus dem chemischen Laboratorium der Universität Czernowitz.

(Vorgelegt in der Sitzung am 10. Dezember 1914.)

G. F. Walz<sup>1</sup> hat vor etwa 60 Jahren aus dem Maiglöckchen, *Convallaria majalis*, zwei Glukoside, das Convallarin und das Convallamarin, gewonnen. Außer seinen Angaben über die Eigenschaften und die Zusammensetzung sowohl der Glukoside als auch der Spaltprodukte ist in der chemischen Literatur wenig über diese Pflanzenstoffe zu finden. Nach La Franca<sup>2</sup> wirken sie ähnlich wie Strychnin auf das Herz ein und das Convallarin hat auch therapeutische Verwendung gefunden. Votoček und Vondraček<sup>3</sup> haben die Zuckercomponenten des Convallarins und Convallamarins untersucht und Reichard<sup>4</sup> beschreibt die Reaktion der Glukoside mit Schwefelsäure, Salpetersäure, Salzsäure und einer Anzahl anderer anorganischer und organischer Reagentien. Was mich veranlaßte, die Konstitutionsaufklärung zunächst des Convallarins zu versuchen, war der Umstand, daß es den amorphen Saponinen nahesteht und nach Walz krystallisierbar ist, für die Untersuchung daher günstige Bedingungen

---

<sup>1</sup> Neues Jahrbuch für Pharm., X, 145 (1858).

<sup>2</sup> C. C. (1909), II, 1482 und (1911), II, 1466.

<sup>3</sup> Zeitschr. für Zuckerind. in Böhmen, 27, 333 und Ber. der Deutschen chem. Ges., 36, 4372 (1903).

<sup>4</sup> C. C. (1911), I, 1451.

bieten mußte. Durch eine andere Arbeit in Anspruch genommen, habe ich das Studium des Convallarins schon vor längerer Zeit unterbrochen und durch äußere Umstände bin ich derzeit an der beabsichtigten Wiederaufnahme der Arbeit gehindert. Ich möchte daher im folgenden die bisherigen Ergebnisse meiner Untersuchung bekanntgeben, einerseits um mir das Arbeitsgebiet zu wahren, andererseits auch deshalb, weil sich die von Walz herrührenden Angaben, die sich in den Handbüchern finden, zum Teil als unrichtig herausgestellt haben und der Korrektur bedürfen.

### Eigenschaften und Zusammensetzung des Convallarins.

Walz<sup>1</sup> hat zur Bereitung des Glukosides die Pflanzen *Convallaria majalis* während oder nach der Blüte gesammelt, vorsichtig getrocknet, grob gepulvert und mit Alkohol ausgezogen, die Lösung mit basischem Bleiacetat versetzt, das Blei mit Schwefelwasserstoff gefällt und das Filtrat auf dem Wasserbade abdestilliert. »Beim Erkalten des Rückstandes bildete sich eine große Menge von Krystallen,« die von Harz und Chlorophyll durch Waschen mit Äther und Chloroform befreit wurden (aus der Mutterlauge wurde das Convallamarin gewonnen). Dem Convallarin kommt nach Walz die Formel  $C_{34}H_{62}O_{11}$  zu; der Körper krystallisiert nach seinen Angaben in »geraden, rektangulären Säulen«, ist in Alkohol löslich, in Äther und Wasser unlöslich, beziehungsweise schwer löslich, verleiht letzterem die Eigenschaft zu schäumen usw.

Ich habe das Convallarin als fertiges Präparat von der Firma Merck bezogen und in Form eines schwach gelb gefärbten amorphen Pulvers erhalten. Meine zahlreichen Versuche, Convallarin in die krystallisierte Form überzuführen, sind sämtlich fehlgeschlagen. Beim Abdampfen oder langsamen Verdunsten der alkoholischen Lösung bildete sich stets ein zäher Syrup, der beim Trocknen zu einem harten

---

<sup>1</sup> Ich führe die Angaben von Walz kurz an, weil seine Originalabhandlungen sehr schwer zugänglich sind.

Lack erstarrte und zum Schluß in Bruchstücke zersprang, die oft auffällig regelmäßige Formen zeigten. Beim allmählichen Fällen aus alkoholischer Lösung mit Wasser oder beim Verdunsten des Alkohols aus einer wasserhältigen alkoholischen Lösung fiel das Glukosid wieder als amorphes Pulver aus. Die Wahl anderer Lösungsmittel führte zu keinem besseren Erfolg. Da auch meine Elementaranalyse mit jener von Walz nicht übereinstimmte, mußte ich an der Identität der behandelten Präparate zweifeln. Nach der Auskunft, die mir Merck auf meine Anfrage freundlichst erteilte, ist aber sein Convallarin mit dem von Walz so bezeichneten Glukosid jedenfalls identisch und auch eine Änderung im chemischen Bau der Verbindung infolge der fabrikmäßigen Behandlung erscheint ausgeschlossen. Für die abweichenden Analysenangaben hat sich später eine befriedigende Erklärung gefunden, die Angaben über die Krystallisationsfähigkeit habe ich dagegen nicht zu deuten vermocht. Es würde mir gewagt erscheinen, das Convallarin auf Grund der negativen, wenn auch zahlreichen Versuche nunmehr als amorph\* zu bezeichnen.

Da die Reindarstellung durch Krystallisation nicht möglich war, versuchte ich durch fraktionierte Fällung ein analysenreines Präparat zu gewinnen. Das Convallarin wurde aus alkoholischer Lösung zuerst mit Wasser, hierauf mit Äther abgeschieden. Die Schwierigkeit liegt dabei, wie es sich zeigte, weniger in der Entfernung organischer Verunreinigungen — selbst das Handelsprodukt scheint ein nahezu einheitlicher, reiner Körper zu sein — als in der stark hygroskopischen Eigenschaft der Verbindung, die außerdem wahrscheinlich ein schwer zersetzbares Hydrat bildet. Lufttrockene Substanz lieferte ganz unbrauchbare Analysenwerte, aber auch die Trocknung bei 100°, die Walz vornahm, ist vollständig zu verwerfen.

Von einem zwei Wochen über Calciumchlorid getrockneten, gereinigten Präparat gaben 0.2662 g bei der Verbrennung 0.5785 g CO<sub>2</sub> und 0.1941 g H<sub>2</sub>O.

Demnach kommen auf 100 Teile Convallarin:

	Gefunden	Berechnet für $C_{25}H_{40}O_{10}$
C .....	59·27	59·96
H .....	8·16	8·06
O .....	32·57	31·98

Ogleich die Übereinstimmung der Werte nicht ganz befriedigend ist, betrachte ich die Formel  $C_{25}H_{40}O_{10}$  doch als zweifellos richtig (für das vermutliche Hydrat), weil sie mit der einwandfrei festgestellten Formel des Spaltproduktes Convallaretin zusammenstimmt und weil Feuchtigkeit tatsächlich Abweichungen von obiger Art bewirken muß.

Um festzustellen, ob die im lufttrockenen Convallarin vorhandene Feuchtigkeit in einem bestimmten molekularen Verhältnis zum Glukosid steht, habe ich 10 g des käuflichen Convallarins getrocknet. Der Gewichtsverlust betrug im Vakuum über Schwefelsäure in

22 Stunden.....	0·411 g,
in weiteren 23 >	0·345 g,
> > 30 >	0·013 g und über Phosphorpentoxyd
> > 40 >	0·012 g.

Die Einstellung eines molekularen Verhältnisses war nicht mehr zu erwarten und ich habe den Versuch daher abgebrochen. Bei einer Analyse dieses getrockneten Präparates, durch die ich mich über die Zusammensetzung des käuflichen Convallarins unterrichten wollte, erhielt ich aus 0·2532 g Substanz 0·5648 g  $CO_2$  und 0·1880 g  $H_2O$ , entsprechend

$$60·84\% C, 1 8·30\% H, 30·86\% O.$$

Walz hat mit seinem bei 100° vollständig »ausgetrockneten« Präparat nachstehende Analysenwerte erhalten:

	Gefunden	Berechnet für $C_{34}H_{62}O_{11}$
C .....	63·05	63·15
H .....	10·14	9·60
O .....	26·81	27·25

<sup>1</sup> Nach den später beim Convallaretin gemachten Erfahrungen rührt der hohe Wert für Kohlenstoff möglicherweise von der teilweisen Zersetzung des Hydrates her.

Die Spaltung des Convallarins in Convallaretin und Zucker habe ich zuerst mit zweiprozentiger, später mit fünf- bis zehnprozentiger Schwefelsäure bei ungefähr  $100^{\circ}$  vorgenommen. Der feste Körper schwimmt auf der Flüssigkeit in der Kälte und sinkt beim Erwärmen unter. Eine glatte Spaltung ist wenigstens bei größeren Mengen nicht zu erzielen. Das Convallaretin wird von Wasser, wie schon Walz angibt, nicht in merklicher Menge aufgenommen und kann durch Filtrieren von der zuckerhaltigen Flüssigkeit getrennt werden. Zur vollständigen Befreiung von Convallaretin wird letztere mit wenig Äther ausgeschüttelt. Wird hierauf die Schwefelsäure mittelst Bariumcarbonat ausgefällt, so läßt sich in der Zuckerlösung eine geringe Menge eines organischen Bariumsalzes nachweisen, das beim Eindampfen der Lösung und Aufnehmen des Rückstandes mit absolutem Alkohol ungelöst zurückbleibt.  $0\cdot1132\text{ g}$  dieses Salzes, das nicht vollständig gereinigt werden konnte, gaben  $0\cdot0752\text{ g}$  Bariumsulfat; das Äquivalentgewicht der Säure wäre demnach  $107\cdot5$ , während der richtige Wert für die wahrscheinlich vorliegende Lävulin säure  $116$  beträgt.

Die vollständige Untersuchung des Zuckers ist mir noch nicht gelungen. Beim Verdunsten der wässrigen Lösung erhielt ich nur in einem Falle Krystalle und diese lassen auf Glykose schließen, was mit den Angaben von Votoček und Vondraček übereinstimmt. Daß die Zuckerkomponente des Convallarins eine Hexose ist, geht auch aus den Elementaranalysen des Convallarins und Convallaretins hervor.

### Das Convallaretin.

Der von der Zuckerlösung getrennte Rückstand ist stark braun gefärbt und in Äther nicht vollständig löslich. Der unlösliche Teil gibt auch beim Behandeln mit Säure keine merkliche Ausbeute an Zucker und Convallaretin mehr, wahrscheinlich liegt hier ein Umwandlungsprodukt des Convallaretins vor. Der ätherische Auszug des Rückstandes scheidet beim Verdunsten krystallisiertes Convallaretin aus, das sich

aus Alkohol oder Äther gut umkrystallisieren läßt und unter dem Mikroskop scharf abgegrenzte Wetzsteinformen zeigt. Die Krystalle beginnen sich schon beim Erwärmen auf 75 bis 80° zu bräunen; bei höherer Temperatur bilden sie eine ganz dunkelbraune Masse, die bei 255° noch nicht schmilzt.

Bei den nachfolgenden Verbrennungsanalysen war Präparat I in der Wärme getrocknet und deutlich gebräunt, II und III waren über Calciumchlorid getrocknet und fast rein weiß, IV, über Phosphorperoxyd getrocknet,<sup>1</sup> zeigte einen schwachen Stich ins Graue. Es kamen auf

I.	0·1281 g	Convallaretin:	0·3265 g	CO <sub>2</sub>	und	0·0973 g	H <sub>2</sub> O.
II.	0·1748 g	>	0·4313 g	>	>	0·1410 g	>
III.	0·1091 g	>	0·2715 g	>	>	0·0892 g	>
IV.	0·1893 g	>	0·4955 g	>	>	0·1494 g	>

Demnach auf 100 Teile Convallaretin:

	I	II	III	Berechnet für		Berechnet für
				C <sub>19</sub> H <sub>30</sub> O <sub>5</sub>	IV	C <sub>19</sub> H <sub>28</sub> O <sub>4</sub>
C .....	69·52	67·30	67·87	67·41	71·39	71·20
H .....	8·50	9·02	9·15	8·94	8·83	8·81
O .....	21·98	23·68	22·98	23·65	19·78	19·99

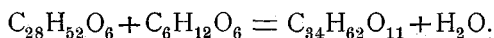
Nach Walz:

	Gefunden	Berechnet für
		C <sub>28</sub> H <sub>52</sub> O <sub>6</sub>
C .....	69·30	69·42
H .....	10·80	10·78
O .....	19·90	19·80

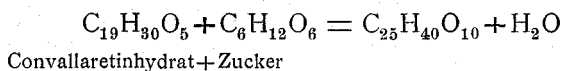
Walz nahm zur Verbrennung reine, »lufttrockene« Substanz, der Wert für Kohlenstoff entspricht jenem in Analyse I (seine Werte für Wasserstoff sind durchwegs zu hoch) und es unterliegt hier keinem Zweifel, daß er kein einheitliches Präparat vor sich hatte. Merkwürdigerweise kommt er trotzdem zu einer Convallarin- und Convallaretinformel, die ein

<sup>1</sup> Ich möchte nicht unerwähnt lassen, daß dieses Präparat von einer späteren Convallarinsendung stammte und durch Spaltung mit stärkerer Säure gewonnen worden war.

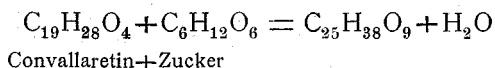
richtiges Verhältnis zwischen Glukosid und Spaltprodukt wiedergeben:



Die Analysen II, III und IV zeigen, daß das Convallaretin  $C_{19}H_{28}O_4$  offenbar ein Hydrat bildet, das wohl über Phosphorpentoxyd, nicht aber über Calciumchlorid ein Molekül Wasser abspaltet. Nach den beiden Gleichungen



und



muß<sup>1</sup> also die Formel  $C_{25}H_{40}O_{10}$  einem schwer zerlegbaren Hydrat des Convallarins entsprechen.

### Das Molekulargewicht des Convallaretins

konnte ich nach der Methode von Eykmann mit Phenol als Lösungsmittel feststellen. Die Erniedrigung des Schmelzpunktes betrug bei

G	g	Δ	M
9·450 g Phenol und	0·3599 g Convallaretin:	0·80°	343
9·450 g »	» 0·4823 g »	1·02°	363
10·10 g »	» 0·1109 g »	0·22°	359
10·09 g »	» 0·230 g »	0·51°	322
10·09 g »	» 0·3196 g »	0·73°	316
Berechnet für $C_{19}H_{28}O_4$ .....			320

Das Molekulargewicht  $M$  ist nach der bekannten Formel  $M = 72 \frac{100 g}{\Delta G}$  berechnet.

Das Molekulargewicht des Convallarins ist 500 für  $C_{25}H_{40}O_{10}$  oder 482 für  $C_{25}H_{38}O_9$ . Die direkte Bestimmung

<sup>1</sup> Ketogruppen, die eine andere Auslegung der Erscheinung ermöglichen würden, kommen im Molekül des Convallaretins nicht vor.

nach obiger Methode hat zu unbrauchbaren, schwankenden Werten geführt.

### **Methoxyl-, Ketongruppen und Doppelbindungen**

enthält das Convallaretinmolekül nach den bisherigen Untersuchungen nicht. Bei einer Methoxylbestimmung nach Zeisel erhielt ich einen geringen Silberniederschlag, der offenbar von Jodwasserstoffdämpfen herrührte. 1 g Convallaretin, in alkoholischer Lösung mit 2 g Phenylhydrazin und etwas Eisessig 5 Stunden im siedenden Wasserbad erwärmt, lieferte kein Hydrazon. Durch eine alkoholische Lösung von Convallaretin wird Brom nicht aufgenommen.

Ich versuchte weiter festzustellen, in welcher Weise die Sauerstoffatome im Convallaretin gebunden sind. Dabei stieß ich auf große Schwierigkeiten, doch glaube ich, das Vorhandensein von

### **zwei Hydroxylgruppen**

mit hinreichender Sicherheit nachgewiesen zu haben. Das Convallaretin läßt sich unschwer acetylieren. 2 g davon wurden mit 3 g frisch geschmolzenem Natriumacetat und 20 g Essigsäureanhydrid zusammengerührt, wobei eine ganz geringe Erwärmung eintrat. Die Mischung wurde 20 Minuten im Ölbad zum schwachen Sieden erwärmt und schließlich mit viel Wasser behandelt. Der ungelöste Teil ist in Alkohol, Äther, Essigester und Benzol sehr leicht, in Petroläther etwas weniger löslich. In krystallisiertem Zustand habe ich das Acetylderivat nicht erhalten können. Beim Verdunsten des Lösungsmittels bleibt es als zähe, allmählich erhärtende Masse zurück, die noch stark nach Essigsäure riecht. Beim Stehen über Ätzkali verschwindet der Geruch vollständig. Mangels einer geeigneten Reinigungsmethode konnte ich keine Elementaranalyse von diesem amorphen Produkt vornehmen, dagegen habe ich den Acetylgehalt bestimmt. Die Methode von Wenzel versagte, weil sich die Substanz unter Bräunung rasch zusammenballte. Ich bediente mich daher



der Verseifung mit alkoholischer Natronlauge, in der sich die Substanz beim Erwärmen vollständig auflöste. Beim nachträglichen Verdünnen mit Wasser trat Trübung ein, die Flüssigkeit ließ sich aber trotzdem mit Phenolphthalein als Indikator zurücktitrieren. Die Verseifung bei Siedetemperatur unter gewöhnlichem Druck geht langsam vor sich und führte zu schwankenden Werten. 10  $cm^3$  Lauge vom Versuch I verbrauchten 49·1  $cm^3$ , von den Versuchen II und III 48·5  $cm^3$   $\frac{n}{10}$ -Schwefelsäure und der Titer zeigte nach fünfstündigem Kochen der Lauge keine Änderung. Dagegen verbrauchten 10  $cm^3$  der Lauge nach dem Kochen mit

- I. 0·3482 g Substanz nach einer Stunde 34·95  $cm^3$   $\frac{n}{10}$ -Säure;
- II. 0·2294 » » » 1½ Stunden 36·9 » »
- III. 0·2279 » » » 1¾ » 35·7 » »

Daraus ergibt sich ein Acetylgehalt von I 17·5%, II 21·3%, III 24·2%, während die Berechnung 11·9% für eine, 21·3% für zwei und 28·9% für drei Acetylgruppen ergibt.

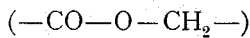
Um die Verseifung mit Sicherheit vollständig durchzuführen, wurden 0·1344 g Acetylprodukt und zum Vergleich 0·2066 g Convallaretin mit je 10  $cm^3$  Lauge (die 48·7  $cm^3$   $\frac{n}{10}$ -Säure zur Neutralisation bedurften) in Einschmelzröhren 5½ Stunden auf 115° erwärmt. Beim Zurücktitrieren wurden für die erste Lösung 39·4  $cm^3$ , für die zweite 41·7  $cm^3$   $\frac{n}{10}$ -Säure verbraucht. Daraus folgt zunächst, daß die Angabe von Walz, wonach Convallaretin von Alkalien nicht beeinflusst wird, nicht richtig ist. In Mole umgerechnet beträgt die Menge des Convallaretins  $\frac{0\cdot2066}{320} = 0\cdot00065$ , die Menge des zur Verseifung erforderlichen Natriumhydroxyds  $\frac{48\cdot7 - 41\cdot7}{10000} = 0\cdot00070$ , so daß annähernd auf 1 Mol Convallaretin 1 Mol Hydroxyd entfällt.

Zur Verseifung des Acetylproduktes wurden  $\frac{48\cdot7 - 39\cdot4}{10000} = 0\cdot00093$  Mole Hydroxyd verbraucht. 0·1344 g Substanz entsprechen  $\frac{0\cdot1344}{320 + 42} = 0\cdot000371$  Molen des Monoacetyl-

oder  $\frac{0.1344}{320+2 \times 42} = 0.000333$  Molen des Diacetylderivates.

Zur Verseifung des ersteren wären  $0.000371 \times 2 = 0.000742$ , des letzteren  $0.000333 \times 3 = 0.00100$  Mole Hydroxyd erforderlich. Convallaretin nimmt also zwei Acetylgruppen auf und muß demnach zwei Hydroxylgruppen enthalten. Diese müssen alkoholischer Natur sein, weil Convallaretin von wässriger Lauge nicht gelöst wird.

Die Einwirkung der Lauge auf das Convallaretin ließe ferner auf das Vorhandensein einer Estergruppe



schließen, womit die Funktion sämtlicher vier Sauerstoffatome aufgeklärt wäre. Ein abschließendes Urteil über diese Frage möchte ich jedoch nicht abgeben, weil ich bisher keinen klaren Einblick in die Reaktion zwischen Convallaretin und Lauge gewinnen konnte. Um dies zu erreichen, habe ich mehrmals Convallaretin mit alkoholischer Lauge zu spalten versucht. Beim nachträglichen Verdünnen mit Wasser trat stets Trübung ein; diese scheint aber um so geringer zu sein, je länger und je höher erwärmt wurde. Das Filtrat dieser trüben Flüssigkeit gibt beim Ansäuern eine neuerliche Trübung, die aber durch Lauge nicht mehr völlig gelöst wird. Der erste, mit Wasser erhaltene Niederschlag hat bei der Elementaranalyse (nach mehrmaligem Umkrystallisieren) merkwürdige Werte ergeben.

I. 0.1773 g Substanz lieferten  $\quad \quad \quad$  g CO<sub>2</sub> und 0.1466 g H<sub>2</sub>O.

II. 0.1504 g Substanz lieferten 0.3865 g CO<sub>2</sub> und 0.1248 g H<sub>2</sub>O.

100 Teile Substanz enthalten also:

	Gefunden		Berechnet für (C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub> ) <sub>x</sub>
	I	II	
C .....	—	70.09	70.08
H .....	9.26	9.30	9.16
O .....	—	20.61	20.76

Die Verbindung muß, wie eine einfache Überlegung zeigt, der Formel (C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>)<sub>2</sub> = C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub> entsprechen, sie unter-

scheidet sich also nur um ein Kohlenstoffatom vom Convallaretin  $C_{19}H_{28}O_4$ . Ich möchte vor Erlangung weiterer Anhaltspunkte nicht versuchen, eine Erklärung für diese Versuchsergebnisse abzugeben und mich einer Erörterung der Convallaretinformel vorläufig enthalten. Erwähnt sei nur, daß die Formel  $C_{19}H_{28}O_4$  mit Bestimmtheit auf das Vorhandensein eines Benzolringes im Molekül schließen läßt, wenn man den gesättigten Charakter des Convallaretins und das Vorhandensein von zwei Hydroxylgruppen in Erwägung zieht.

Ich beabsichtige, die Untersuchung des Convallarins, sobald es die Lage gestattet, wieder aufzunehmen und bitte die geehrten Fachgenossen, mir bis auf weiteres dieses Arbeitsgebiet zu überlassen.

---