

Zur Kenntnis des Convallarins

Von

JOSEF LINDNER und ALOIS TORGLER

Aus dem pharmazeutisch-chemischen Laboratorium der Universität Innsbruck

(Vorgelegt in der Sitzung am 19. Oktober 1933)

Vorbemerkungen (von J. Lindner).

Im Jahre 1915 wurde von mir in dieser Zeitschrift eine vorläufige Mitteilung¹ über Convallarin veröffentlicht. Die Untersuchung des Präparates war vor rund 20 Jahren am chemischen Institut der Universität Czernowitz aufgenommen worden, weil nach den Angaben von G. F. WALZ² das Convallarin ein kristallisiertes, saponinartiges Glukosid sein sollte, also ein Vertreter dieser Körperklasse, der als einheitlich gelten mußte und durch die Möglichkeit der Reinigung im Wege der Kristallisation günstige Bedingungen für die chemische Untersuchung zu bieten versprach. Der Untersuchung wurde das Mercksche Handelspräparat „Convallarin“ zugrunde gelegt, ein gelbliches amorphes Pulver, das aber auf Grund einer von Merck eingeholten Auskunft als übereinstimmend mit dem Convallarin von WALZ und daher als einheitlich vorausgesetzt wurde.

Das Präparat in kristallisierte Form zu bringen, gelang auf keine Weise, doch zeigte der Kohlenstoff- und Wasserstoffgehalt bei wiederholter Fällung aus alkoholischer Lösung geringe Änderungen, die durch die Unsicherheit des Feuchtigkeitsgehaltes der hygroskopischen Substanz erklärbar waren, und er stand auch mit der Zusammensetzung eines kristallisiert erhaltenen Spaltproduktes in guter Übereinstimmung. Dem letzteren Produkt, das in zuverlässig reiner Form dargestellt werden konnte, galten die weiteren Versuche, die zur Aufklärung des Pflanzenstoffes unternommen wurden.

Die Untersuchung war schon vor Beginn des Weltkrieges infolge anderer Interessen zum Stillstand gekommen und wegen ihrer Unvollständigkeit nicht veröffentlicht worden. Da aber zum

¹ Monatsh. Chem. 36, 1915, S. 257, bzw. Sitzb. Ak. Wiss. Wien (II) 124, 1915, S. 257.

² Neues Jahrbuch für Pharmazie, 10, 1858, S. 145.

Schluß des Jahres 1914 die Neuaufnahme der Arbeit in weitere Ferne gerückt war, wurden die gesammelten Ergebnisse zur Wahrung des Arbeitsgebietes in einer vorläufigen ersten Mitteilung zusammengefaßt. Zum vollen Verständnis der damaligen Angaben sei hervorgehoben, daß diese Zusammenfassung ausschließlich auf Grund der Aufzeichnungen des aus Czernowitz in Sicherheit gebrachten Laboratoriumsbuches erfolgte und Material für ergänzende Versuche nicht verfügbar war. Über das Convallarin wurde auf Grund der obenerwähnten Anzeichen und der vorhandenen Analysenwerte geäußert, daß das Handelsprodukt ein nahezu einheitlicher reiner Körper zu sein scheine.

Im Jahre 1917 erschien in R. KOBERTS³ „Neuen Beiträgen zur Kenntnis der Saponinsubstanzen“ eine umfassende Abhandlung von ELSE HIRSCHBERG unter dem Titel „Beiträge zur Kenntnis der Pharmakologie des Maiblümchens“. Von der Untersuchung selbsthergestellter Drogenauszüge ausgehend stellt E. HIRSCHBERG fest, daß im Merckschen Convallarin ein Gemisch mehrerer Substanzen von verschiedener Löslichkeit vorliege. In ihrer Kritik trägt sie dem Umstand nicht Rechnung, daß es sich in meiner Mitteilung um eine vermutungsweise ausgesprochene Ansicht handelte und darüber hinausgehend bezeichnet sie in Verkennung der Sachlage die von mir angegebenen Analysen kurzerhand als wertlos.

Eine neuerliche Aufnahme der Untersuchung konnte ich erst im Jahre 1920 in Aussicht nehmen. Zur Anschaffung des Versuchsmaterials wurde mir von der Akademie der Wissenschaften in Wien eine Subvention bewilligt, wofür ich hier nochmals den schuldigen Dank ausspreche. Die Durchführung der Arbeit kam hauptsächlich erst in den folgenden Jahren in Innsbruck unter Mitwirkung von Herrn Dr. A. TORGGLER zustande. Ein paar Daten der folgenden Wiedergabe sind einer zweiten Arbeit mit E. NIESNER entnommen. Die Beschäftigung mit der Frage ist schon vor Jahren wieder zum Stillstand gekommen. Der unmittelbare Anlaß zur vorliegenden Veröffentlichung wurde durch einen von Dr. TORGGLER ausgesprochenen Wunsch, sich mit der Frage selbständig zu beschäftigen, gegeben. Die Mitteilung beschränkt sich auf jene Tatsachen, die für die Beurteilung des Pflanzenstoffes und für seine weitere Untersuchung von Belang sein könnten.

Sowohl nach dem Stand der vorangehenden eigenen Unter-

³ II. Teil, S. 56. Erschienen bei F. Enke, Stuttgart 1917.

suchungen als besonders nach den Feststellungen von E. HIRSCHBERG mußte die nächste Aufgabe in der genaueren Untersuchung des Ausgangsmaterials bestehen, wofür wieder Convallarin von der Firma Merck diente. Es handelte sich besonders darum, ob mit den von HIRSCHBERG angegebenen oder anderen Lösungsmitteln eine vollkommene Trennung der Mischungsbestandteile in einheitliche Körper möglich, ob darunter das von WALZ als Convallarin bezeichnete Produkt aufzufinden ist und ob dieses mit dem in der ersten Mitteilung als Convallarin bezeichneten Glukosid zusammenfällt. Um die Möglichkeit einer vollständigen Trennung festzustellen, wurden die Lösungsmittel wiederholt und bis zur möglichst weitgehenden Erschöpfung des löslichen Bestandteiles angewendet, wobei die Löslichkeit stets durch Wägung verfolgt wurde. Zu diesem Zwecke mußte der gelöste oder ungelöste Teil oft mit Alkohol zusammengespült und durch Abdampfen des Alkohols in fester Form gewonnen, in allen Fällen aber bei erhöhter Temperatur getrocknet werden. Als zweite Maßnahme für die Trennung kamen natürlich Versuche in Betracht, die durch Lösung getrennten Anteile kristallisiert zu gewinnen und durch Umkristallisieren zu reinigen.

Versuche (mit A. TORGLER).

Von Benzol und Petroläther ist kurz zu erwähnen, daß sie aus dem käuflichen Convallarin, wie zu erwarten, nur geringe Mengen, bei wiederholtem Extrahieren aber doch bis zu rund 1% von der Substanz aufnehmen. Um eine wahre Saponinsubstanz dürfte es sich vielleicht dabei nicht handeln. Ähnlich verhält sich Äther, wenn er in reiner einheitlicher Beschaffenheit verwendet wird. Schon ein geringer Gehalt an Alkohol, aber auch ein Wassergehalt bewirkt eine starke Steigerung des Lösungsvermögens.

Viel wirksamer als Äther ist Chloroform. Mit 100 cm^3 davon konnten von 0.5 g Convallarin in der Kälte 11.5%, in der Wärme 17% in Lösung gebracht werden. 3 g Convallarin mit je 300 cm^3 Chloroform unter beständigem Rühren mit einer mechanischen Vorrichtung wiederholt ausgekocht, gaben im ganzen 20% Substanz ab, davon drei Viertel an die ersten 300 cm^3 . Es ist zweifellos ein in Chloroform leichter löslicher Anteil vorhanden, kleine Mengen eines schwerer löslichen Körpers werden aber bei oft wiederholtem Extrahieren immer wieder aufgenommen. Im besonderen nimmt Chloroform die im Präparat meist vorhandenen,

manchmal in größerer Menge auftretenden dunklen Begleitkörper rasch auf, so daß es unter Umständen zur Reinigung dunkler Produkte zweckmäßig verwendet werden kann.

Eine besonders große Bedeutung kam dem Essigäther zu, von dem nach E. HIRSCHBERG rund 20% des Handelspräparates aufgenommen werden. HIRSCHBERG faßt diesen Teil als „präformiertes Sapogenin im Sinne KOBERTS“ auf, das einen der drei Hauptbestandteile des Handelspräparates darstellen soll. Genauer genommen hat E. HIRSCHBERG, wenn der Ausgangskörper zuerst mit alkalihaltigem Wasser und der ungelöste Teil mit Essigäther behandelt wurde, 17·4%, bei mehrfachem Ausziehen des ursprünglichen Präparates mit heißem Essigäther dagegen 19·8% von präformiertem Sapogenin gefunden. Die Abweichungen scheinen, da nichts anderes hervorgehoben ist, am gleichen Vorrat von Handels-Convallarin hervorgetreten zu sein, die Unsicherheit geht aber über dieses Maß weit hinaus.

Wurden 0·5 g Convallarin mit je 100 cm^3 Essigäther einfach kräftig geschüttelt, so konnte die Lösung von rund 6·5% in der Kälte, von 14% in der Hitze festgestellt werden. Im letzteren Fall tritt die auch sonst häufige Erscheinung ein, daß sich das Pulver zu klebrigen Massen zusammenballt. Die Bestimmung der Löslichkeit ist infolge davon ganz unsicher. Bei einem gründlich durchgeführten Versuch, in dem 3·5 g Convallarin mit je 300 cm^3 Essigäther unter beständigem mechanischem Rühren wiederholt heiß ausgezogen wurden, nahmen die ersten 300 cm^3 17·5%, die zweiten noch 9% usw. auf, die zwölften 300 cm^3 noch 0·1%. Im ganzen wurden bei derart durchgeführten Versuchen von heißem Essigäther in 6 verschiedenen Fällen 43 bis 45% der gesamten Anfangsmenge von Convallarin aufgenommen, bei einem später bezogenen Vorrat konnte ebenfalls die Aufnahme von mehr als 42·5% festgestellt werden.

Da somit die Menge des aufgenommenen Teiles sehr weitgehend von der Art der Behandlung abhängt, ist eine wahre Scheidung der verschiedenen Stoffe in den einfachen Versuchen von HIRSCHBERG jedenfalls nicht erreicht. Es zeigt sich aber weiter noch, daß die vom Essigäther aufgenommene Substanz zum Teil in Wasser löslich ist, wie auch der zuerst aufgenommene Anteil nach besonderen Versuchen in Essigäther tatsächlich eine größere Löslichkeit besitzt. Der Rückgang der Extraktionswirkung beruht daher nicht einfach auf Erschöpfung eines einheitlichen,

leicht löslichen Bestandteiles. Auch hier kann wieder festgestellt werden, daß kleine Mengen von Substanz dem Präparat dauernd entzogen werden können, einer geringen Löslichkeit des ungelösten Rückstandes entsprechend. Ähnlich wie Chloroform nimmt auch Essigäther die gefärbten Begleitkörper verhältnismäßig rasch auf, so daß die ersten Auszüge einen dunkleren, die späteren einen lightereren Rückstand beim Verdunsten hinterlassen.

In Wasser soll Convallarin nach den Angaben von WALZ fast unlöslich sein, und eine übereinstimmende Angabe findet sich auch in Mercks „Index“ (1927), die sich offenbar eben auf das Mercksche Präparat bezieht. E. HIRSCHBERG nimmt die Lösung mit Wasser unter Zusatz von Lauge vor und fällt aus der alkalischen Lösung einen Teil mit Säure aus. Dieser letztere Teil wird als Convallarinsäure bezeichnet und soll 43% des Präparates ausmachen. Der mit Säure nicht ausfallende, also in Wasser selbst lösliche Teil bildet den dritten Bestandteil des Handelspräparates, das eigentliche neutrale Saponin, das nur 21·2% betragen soll.

Wir konnten bei der Behandlung des Merckschen Convallarins mit reinem Wasser ein ähnliches Verhalten wie bei der Behandlung mit Essigäther feststellen. 2 g, mit 100 cm^3 geschüttelt, ließen 30% in Lösung gehen. Wurden aber 2 g mit je 200 cm^3 Wasser unter beständigem Rühren wiederholt ausgezogen, so wurden schon von der ersten Menge des Lösungsmittels 37·5%, von der zweiten noch 14·5%, von der fünften noch 1% der Ausgangsmenge aufgenommen, im ganzen rund 60%. In zwei anderen Fällen wurden 55 und 58% ermittelt. Auch hier gelangt man zu keiner vollständigen Erschöpfung der Extraktionswirkung und der vom Wasser aufgenommene Körper ist zum Teil in Essigäther löslich.

Da für die Löslichkeitsbestimmungen in Essigäther und Wasser stets die gelösten Anteile gewogen wurden, können wir mit Rücksicht auf die unvermeidlichen Verluste und auf den Wassergehalt des ursprünglichen Präparates zusammenfassend angeben, das sich mit Essigäther $\overline{\geq}$ 45%, mit Wasser $\overline{\geq}$ 60% in Lösung bringen ließen. Es ist ein beträchtlicher Teil in beiden Flüssigkeiten löslich, wie auch unmittelbar durch Ausziehen des essigätherlöslichen Anteiles mit Wasser und umgekehrt nachgewiesen werden konnte.

Der zu 43% vorhandene, reichlichste Teil des Präparates, die Convallarinsäure, müßte im Sinne der Angaben von HIRSCHBERG in

Essigäther und in reinem neutralem Wasser unlöslich sein. Wird aber das Handels-Convallarin mit Essigäther ausgiebig extrahiert, so geht der ungelöste Teil in viel Wasser fast vollständig in Lösung. Wollte man den Entfall dieses dritten Hauptbestandteiles in den eigenen oben angeführten Versuchen so erklären, daß man darin den in beiden Lösungsmitteln schwer löslichen, erst bei langdauerndem Extrahieren in Lösung gehenden Anteil erblickte, so bestünde auf jeden Fall bezüglich der Menge eine recht unbefriedigende Übereinstimmung, weil der Gehalt an letzterem bei aller Unsicherheit in der Abgrenzung zwischen löslich und schwer löslich doch unbedingt unter 20% betrüge. Eine unmittelbare Nachprüfung der Trennungsversuche von HIRSCHBERG ist in diesem Punkt nicht möglich, weil ihre Angaben „Zusatz von einigen Tropfen verdünnter Lauge“ oder „Lösen in heißem Wasser plus 1 Tropfen verdünnter Ammoniaklösung“ zu unzulänglich sind.

Nach unseren Beobachtungen kann die Einwirkung von Alkali auf Mercksches Convallarin zum mindesten nicht ausschließlich auf einer einfachen Überführung einer frei vorhandenen und in freier Form schwer löslichen Säure in ein lösliches Alkalisalz beruhen. Unangenehm bemerkbar macht sich zunächst die Erscheinung, daß eine wässrige Lösung schon bei geringem Alkalizusatz eine gelbe Färbung annimmt. Bei längerem Stehen einer Lösung z. B., die mit einer nur 0.05%igen Lauge hergestellt war, trat neben starker Gelbfärbung noch ein deutlicher unangenehmer Geruch auf. Auch die ungelöst bleibende Gallerte nahm starke Färbung an. In der reinfiltrierten Lösung kann, wie übrigens auch in einer neutralen wässrigen Lösung, mit Kochsalz Fällung bewirkt werden. Werden länger stehende alkalische Lösungen unter Vermeidung überschüssiger Säure und unter Kühlung mit Eis neutralisiert, so lassen sich nach der längeren Einwirkung des Alkalis erhöhte Mengen von Substanz in Äther überführen. Eine chemische Einwirkung weitergehender Art findet daher sicher schon in der Kälte statt, doch bestünde nach diesen Angaben die Möglichkeit, daß dadurch nicht die wesentlichen Saponinbestandteile betroffen werden.

Weiter kann aber noch gezeigt werden, daß die Aufnahme von Saponinsubstanz durch beschränkte Wassermengen von der Menge des zugesetzten Alkalis abhängt. Es betrifft das sowohl das ursprüngliche Präparat wie auch seine Bestandteile. Die Erscheinung weist auf die Gegenwart einer sauren oder in Säure über-

föhrbaren Substanz hin, sie berechtigt aber nicht zur Annahme, daß neben einem neutralen ein saurer K6rper vorhanden ist, da jede schwer l6sliche saure Substanz, die ein leichter l6sliches Alkalisalz bildet, an sich diese Erscheinung zeigen muß. Um diesem Verhalten nachzugehen, wurden z. B. 0.18 g vom urspr6nglichen Convallarin und ebensoviel vom wasserl6slichen Anteil in w6sserig-alkoholischer L6sung mit gemessenen Mengen von $n/40$ -Kalilauge versetzt, nach l6ngerer Zeit unter Verwendung von Phenolphthalein zur6cktitriert, wieder mit Lauge versetzt usw. Der Verbrauch betrug nach dreit6giger Ber6hrung mit der Lauge in der K6lte ungef6hr 6 cm^3 , nach l6ngerer Zeit und schließlich nach mehrst6ndigem Erw6rmen auf 70° rund 12 cm^3 im ganzen. Wollte man die Substanz als einwertige S6ure betrachten, so w6rde dieser Verbrauch einem Molekulargewicht von 560 entsprechen. Dem Glukosid wurde in der ersten Mitteilung von 1915 ein Molekulargewicht von 500 zugeschrieben, ferner wurde das Vorhandensein einer Laktongruppe wahrscheinlich gemacht, die f6r die allm6hlich verlaufende Reaktion eine Erkl6rung zu geben verm6chte. Ohne aber aus den etwas verschwommenen Versuchen zu weitgehende Schl6sse zu ziehen, konnten wir auf jeden Fall annehmen, daß die Wirkung des Alkalis nicht einfach und ausschließlich als Neutralisation eines der Substanz beigemengten sauren Bestandteiles ausgelegt werden kann. Ob die Unterscheidung eines neutralen und sauren Saponinbestandteiles berechtigt ist oder nicht, wurde nicht besonders ermittelt, doch steht auf jeden Fall fest, daß eine glatte Trennung zweier solcher Produkte mit unbestimmten Mengen verd6nnter Lauge nicht m6glich w6re.

Die Versuche haben im ganzen eine Zerlegbarkeit des Convallarins von Merck in drei Bestandteile erwiesen, einen wasserl6slichen, einen essig6therl6slichen und einen im Wasser und in Essig6ther l6slichen. Wie weit diese mit dem neutralen und sauren Saponin und mit dem pr6formierten Sapogenin von E. HIRSCHBERG 6bereinstimmen, soll nicht weiter er6rtert werden. Zur n6heren Charakterisierung der einzelnen Teile, die 6uerlich einander gleichen, liegen außer der L6slichkeit keine Anhaltspunkte vor, wie sich auch 6ber die Einheitlichkeit dieser Fraktionen nichts aussagen l6t.

An diese Zerlegung setzten selbstverst6ndlich Versuche an, aus den getrennten Produkten kristallisierte K6rper zu erhalten. Obleich die Vorbedingungen daf6r infolge der Trennung wesent-

lich günstiger liegen mußten als beim Handelsprodukt und zum mindesten die Gewinnung eines dem WALZSCHEN Convallarin entsprechenden Körpers zu hoffen war, sind die vielfachen Versuche dieser Richtung vollkommen ergebnislos geblieben. Auf ihre Beschreibung, Angabe der Lösungsmittel und Änderungen der Ausscheidungsbedingungen kann daher verzichtet werden.

Einige Anhaltspunkte zur Beurteilung der getrennten Stoffe konnten sich wieder aus Elementaranalysen ergeben, insofern ein verschiedener Zuckergehalt der verschiedenen Bestandteile sich in einem weitgehend verschiedenen Sauerstoff- bzw. Kohlenstoffgehalt bemerkbar machen müßte, wenn man mit gleichen oder verwandten Aglukonen in den verschiedenen Fraktionen rechnet. Ein beträchtlich höherer Kohlenstoffgehalt wäre unter dieser Voraussetzung im essigätherlöslichen Anteil zu erwarten, wenn darin ein präformiertes Sapogenin vorliegt. Die Analyse hat für ein in Essigäther lösliches und mit Chloroform von dunklen Begleitkörpern befreites, im Vakuum bei 50° getrocknetes Produkt die gut übereinstimmenden Werte geliefert: a) 61·15% C und 7·92% H, b) 60·82% C und 7·98% H. Mit einem wasserlöslichen Präparat wurde in einem Fall gefunden 58·4% C und 8·17% H, wenn der bei der Verbrennung hinterbleibende Ascherückstand vom Gewicht der Analysensubstanz wie üblich in Abzug gebracht wurde. Der Unterschied ist geringer, als unter den obigen Voraussetzungen zu erwarten wäre, doch sollen endgültige Schlüsse aus den vorliegenden Tastversuchen nicht gezogen werden.

Die letzte Möglichkeit, zu irgendwelchen Angaben über die Natur der getrennten Saponinkörper zu gelangen, lag, wie in den älteren Versuchen, wieder darin, sie der Spaltung mit Säure zu unterwerfen und auf die Gewinnung kristallisierter Spaltprodukte auszugehen. Die wesentlichen Ergebnisse dieser Versuche, die ebenfalls mehr als Tastversuche zu betrachten sind, waren folgende:

Die Gewinnung kristallisierter Produkte gelang besser bei Verwendung von Schwefelsäure als bei Verwendung von Salzsäure, doch soll ein grundsätzlicher Unterschied in der Wirkung damit nicht behauptet werden. Auch bei Verwendung von Schwefelsäure, meist 5%iger Lösung, war die Ausbeute an kristallisiertem Spaltprodukt äußerst gering. Es überwog stets die Bildung amorpher brauner Körper. Auf die reichliche Bildung solcher Produkte wurde auch schon in der ersten Mitteilung hingewiesen, das Ergebnis ge-

staltet sich aber bei den neuen Versuchen noch ungünstiger. Es kann nicht darüber entschieden werden, ob der Grund in einer un- zweckmäßigeren Durchführung der Versuche oder in einer ande- ren Zusammensetzung der neuen, nach dem Kriege bezogenen Con- vallarin-Präparate lag. Die Vermutung, die früher ausgesprochen wurde, daß die braunen Massen durch Umwandlung des zuerst auf- tretenden Aglukons gebildet werden dürften, findet eine gewisse Bestätigung darin, daß isolierte Kristalle bei längerem Erwärmen mit Schwefelsäure tatsächlich einen ähnlichen braunen Körper geben. Die Annahme hatte aber natürlich mehr Wahrscheinlich- keit an sich, solange das Ausgangspräparat selbst als einheitlich aufgefaßt wurde.

Die Analyse solcher kristallisiert erhaltener Körper, die stets in sehr geringer Menge vorlagen und nicht als unbedingt analysen- rein angenommen werden konnten, zeigten mit Sicherheit das eine Ergebnis, daß bei der Säurebehandlung der Saponinfraktionen mindestens zwei verschiedene Verbindungen gebildet werden. In ein paar Fällen wurde ein Kohlenstoffgehalt gefunden, der jenem nahekam, der im früher als Convallaretin bezeichneten Spalt- produkt nachgewiesen wurde, das ist 67.4 bzw. 71.2%, in zwei Fällen aber wurden Kohlenstoffwerte von mehr als 80% festgestellt. Ob dieses kohlenstoffreichere Produkt auf die Gegenwart eines selbständigen zweiten Aglukons hindeutet oder vielleicht durch Wasserabspaltung o. dgl. entsteht, kann nach den vorliegenden Anhaltspunkten nicht entschieden werden. Für eine Anreicherung des vorerwähnten Convallaretins in einer der Fraktionen konnten keine Anzeichen gefunden werden.

Schlußfolgerungen.

Eine eingehende Prüfung der Frage, ob sich die Ausbeute an kristallisiertem Spaltprodukt durch Änderung der Versuchsanord- nung heben ließe, die Durchführung genauer Elementaranalysen usw. hätte eine neuerliche Inangriffnahme der Untersuchung auf breiterer Basis zur Voraussetzung gehabt. Die vergeblichen Ver- suche, aus den nach verschiedener Löslichkeit getrennten Pro- dukten kristallisierte Körper zu erhalten und die wahrscheinliche Ungleichmäßigkeit der Zusammensetzung des Handelspräparates stellten die Zweckmäßigkeit einer weiteren Verwendung dieses Aus- gangsmaterials in Frage und legten eindeutig eher ein Zurück- greifen auf die Droge nahe. Dieser Schritt ist wegen anderer Ar-

beiten nicht zur Durchführung gelangt, in gewisser Hinsicht aber durch W. KARRER⁴ verwirklicht worden.

An dieser Stelle ist noch zu erwägen, welche Auslegungen sich nach dem derzeitigen Stand unserer Kenntnisse für die Untersuchungsergebnisse nach der Mitteilung von 1915 und für die Beschaffenheit des Handelspräparates Convallarin ergeben.

Als feststehend kann gelten, daß im Handels-Convallarin kein einheitlicher Pflanzenstoff vorliegt. In welcher Beziehung dieses Präparat zu dem von WALZ als Convallarin bezeichneten, angeblich kristallisiert erhaltenen Stoff steht, kann nicht angegeben werden. Es ist unsicher, ob Convallarin-Präparate verschiedener Handelspackungen in ihrer Zusammensetzung übereinstimmen. Die von WALZ und von der Firma Merck angegebene Schwerlöslichkeit in Wasser und die im Gegensatz dazu festgestellte Tatsache, daß sich bei wiederholtem Ausziehen mit Wasser rund 60% in Lösung bringen lassen, ein beträchtlicher Teil davon ziemlich leicht, ferner auch der Umstand, daß die Ausbeuten an kristallisiertem Spaltprodukt bei den neuen Untersuchungen entschieden geringer waren, sprechen eher für eine wechselnde Zusammensetzung. Diese Annahme könnte wenigstens zum Teil die ziemlich weit auseinandergehenden Befunde über die Löslichkeitsverhältnisse in den Versuchen von HIRSCHBERG und in den eigenen erklären. Auf jeden Fall muß aber doch festgehalten werden, daß eine glatte Scheidung in drei unabhängige Stoffe, neutrales Saponin, saures Saponin und präformiertes Sapogenin nach dem einfachen Vorgang HIRSCHBERG'S sicher nicht erreichbar ist. Zweifellos würden auch maßgebende Versuche über die pharmakologische Wirkung dieser drei Stoffe, wie sie HIRSCHBERG anstellt, grundsätzlich eine vollständige Trennung erfordern.

Die Spaltprodukte, die in der Mitteilung von 1915 besprochen wurden, $C_{19}H_{30}O_6$ und $C_{19}H_{28}O_4$, lagen bei den früheren Untersuchungen in hinreichender Menge und in analysenreiner Form vor. Ihr Auftreten bei der Säurespaltung wird voll aufrechterhalten, soweit dies mit der fraglichen Sicherheit gleicher Zusammensetzung des Handelspräparates vereinbar ist. Die erstere Verbindung wurde in der früheren Mitteilung als Kristallwasserbindung der letzteren betrachtet, doch wurde sicherheitshalber auch dort der Umstand erwähnt, daß diese Verbindung bei einer späte-

⁴ Helv. chim. Acta, 12, 1929, S. 506.

ren Darstellung aus einem neuen Convallarinovorrat gewonnen worden war. Da das Ausgangspräparat nunmehr als nicht einheitlich erkannt ist, liegt die Möglichkeit um so näher, daß die um die Bestandteile einer Wassermolekel abweichende Verbindung schon im Glukosid in dieser Zusammensetzung enthalten ist. Eine nahe Verwandtschaft zwischen beiden Verbindungen wird man aber auch in diesem Fall voraussetzen können. In ähnlicher Weise wäre natürlich mit der Möglichkeit zu rechnen, daß bei der Gewinnung der Verbindung $C_{18}H_{28}O_4$, die nach starker Einwirkung von Alkali erhalten worden war, schon von einem anderen, gleich aussehenden Aglukon ausgegangen wurde. Im Interesse der Vollständigkeit ist ferner noch die naheliegende Feststellung hinzuzufügen, daß man in der Formel $C_{19}H_{28}O_4$ nach dem heutigen Einblick in die Chemie der Saponine nicht mehr einen Benzolring, sondern vielmehr ein polyzyklisches aliphatisches System annehmen wird.

Neue Versuche über den Aufbau des Aglukons wurden nicht durchgeführt.

Ob in den Präparaten, deren Analyse zur Glukosidformel $C_{25}H_{40}O_{10}$ führte, tatsächlich ein Glukosid dieser Art vorlag oder wenigstens vorherrschte, erscheint durch die Feststellung der Mischung insofern in Frage gestellt, als eine gleiche elementare Zusammensetzung natürlich auch einer Mischung zukommen könnte. Die Analysen als wertlos zu bezeichnen, erscheint aber trotzdem verfehlt, da eben die Elementaranalyse eine wichtige und unter den gegebenen Umständen die einzige Möglichkeit bot, die Übereinstimmung zwischen Glukosid und Aglukon nachzuweisen. E. HIRSCHBERG übersieht, daß die Richtigkeit der aufgestellten Formel durch die Zusammensetzung des Aglukons gestützt wird, dessen Analysenwerte überhaupt nicht anzuzweifeln waren. Die Grundlage für die Formel dürfte daher nicht unsicherer gewesen sein als die der überwiegenden Mehrzahl von Saponinformeln.

Die Anwendung des Wortes Convallarin und Convallaretin auf die oben angegebenen Verbindungen entsprach der Anschauung, daß im Merckschen Convallarin wenigstens in der Hauptsache das Convallarin von WALZ vertreten und daß die mangelhafte Ausbeute an Sapogenin durch eine sekundäre Umwandlung zu erklären sei. Nach dem nunmehrigen Stand der Frage erscheint die Anwendung dieser Bezeichnungen nicht ohneweiters berechtigt, doch

liegt für eine weitergehende Erörterung der Nomenklaturfrage kein Anlaß vor.

In Anbetracht der Tatsache, daß die Elementaranalysen des Convallarins in den ziemlich engen Grenzen schwankten, die ungefähr durch die Formeln $C_{25}H_{40}O_{10}$ und $C_{25}H_{38}O_9$ bestimmt sind, und daß auch die in Wasser und die in Essigäther löslichen Anteile ungefähr im gleichen Bereich bleiben, ist es von Interesse, daß die Analysen des kristallisierten Convallatoxins nach W. KARRER angenähert die obere und untere Grenze dieses Bereiches angeben, je nachdem, ob die Analysenwerte der lufttrockenen oder der bei 100° getrockneten Substanz zugrunde gelegt werden. Es sind dies im Mittel der von W. KARRER angegebenen Zahlen 57·56% C und 7·99% H für das nicht getrocknete, 62·89% C und 7·69% H für das getrocknete Präparat. Mit einer Diskussion dieser Werte dem Autor vorzugreifen, möchten wir vermeiden. Mit einiger Wahrscheinlichkeit wird man aber doch auf eine Ähnlichkeit der Zusammensetzung beider Produkte schließen dürfen. Zweifellos bietet nunmehr das kristallisierte Präparat die bessere Handhabe, der chemischen Untersuchung der Maiglöckchen-Glukoside näherzutreten.