

## Über die Hydrate des g-Strophanthins (Quabain).

Von

A. und L. Kofler, Innsbruck.

Mit 5 Abbildungen.

(Eingelangt am 28. Febr. 1949. Vorgelegt in der Sitzung am 10. März 1949.)

Die Angaben über den Schmelzpunkt des *g-Strophanthins*, das nach *Thoms*<sup>1</sup> mit dem *Quabain* von *Arnaud*<sup>2</sup> identisch ist, zeigen im Schrifttum Unklarheiten, die sich einerseits auf die Schärfe, anderseits auf die Höhe beziehen. Nach *Thoms* schmilzt *g-Strophanthin* (Str.) der Formel  $C_{30}H_{45}O_{12} + 9 H_2O$  bei 187 bis 188°. Das DAB. 6 schreibt: „Schmelzpunkt unscharf: bei 100° getrocknetes Strophanthin sintert bei etwa 185° und erweicht bei etwa 200°.“ Im Niederländischen Arzneibuch wird 185 bis 188° als Schmelzpunkt angegeben. Im amerikanischen Arzneibuch wird dem *Quabain*, auf einer Arbeit von *Jacobs* und *Bigelow*<sup>3</sup> fußend, die Formel  $C_{29}H_{44}O_{12} + 8 H_2O$  zugeschrieben und als Schmelzpunkt zirka 190° angegeben.

Bei den vorliegenden, am Mikroheiztisch<sup>4</sup> durchgeführten mikroskopischen Untersuchungen konnte festgestellt werden, daß *kristallisiertes wasserfreies g-Strophanthin* erst zwischen 240 bis 245° schmilzt. Der im Schrifttum angeführte *Schmelzpunkt* stellt nur einen *Erweichungspunkt* dar, bei dem *amorphes Str.*, wie es beim Trocknen nach dem Verlust des Kristallwassers oder eines anderen Lösungsmittels zurückbleibt, zunächst in den zähflüssigen und allmählich in den dünnflüssigen Zustand übergeht. Dieses Verhalten erklärt sowohl die Angaben über die Unschärfe des Schmelzens als auch über die wechselnde Höhe.

Der eigentliche Schmelzpunkt des Str. zwischen 240 bis 245° war bisher im Schrifttum deshalb nicht bekannt, weil sich die Kristalle

<sup>1</sup> *H. Thoms*, Ber. dtsch. pharmaz. Ges. **14**, 104 (1904).

<sup>2</sup> *Arnaud*, C. R. Acad. Sci. Paris **107**, 1011 (1888).

<sup>3</sup> *Jacobs* und *Bigelow*, J. biol. Chemistry **96**, 647 (1932).

<sup>4</sup> *L. und A. Kofler*, Mikromethoden zur Kennzeichnung organischer Stoffe und Stoffgemische. Innsbruck: Universitätsverlag Wagner. 1948.

des wasserfreien Strophanthins *nur* beim Erwärmen eines bestimmten Hydrats bilden. Dieses ist zwar nicht selten in den käuflichen Substanzen in Kristallform vorhanden, meist jedoch nur in sehr geringer Menge, so daß die daraus entstehenden wasserfreien Strophanthinkristalle bei der Schmelzpunktbestimmung im Kapillarröhrchen nicht zur Beobachtung gelangen. Um Str. ausschließlich in dem genannten Hydrat zu erhalten, bedarf es einer besonderen Arbeitsweise, die weiter unten beschrieben wird.

Bei der Bestimmung des Wassergehaltes des Str. berichten die früheren Bearbeiter immer wieder über Schwierigkeiten. Schon *Arnaud*,<sup>2</sup> dann *Feist*,<sup>5</sup> *Thoms*<sup>1</sup> und andere beziehen die Schwierigkeiten auf die Fähigkeit des Str., *mehrere Hydrate* zu bilden. Auch hygroskopisches Verhalten wird dafür verantwortlich gemacht.

Bisher sind keine Versuche bekannt geworden, die die getrennte Herstellung und Beschreibung der Strophanthinhydrate zum Ziele hatten. Nur das laut Angabe<sup>1</sup> mit 9 H<sub>2</sub>O kristallisierende Hydrat ist als *Quabain* kristallographisch von *Wyrouboff*<sup>6, 7</sup> untersucht worden; *Wyrouboff* stellte *tetragonale Symmetrieverhältnisse* mit negativem optischen Charakter fest.

Bei den vorliegenden Untersuchungen der Kristallisate des Str. aus Wasser und anderen Lösungsmitteln in Verbindung mit dem Verhalten beim Erwärmen am Mikroheiztisch<sup>4</sup> konnten vier *verschiedene Hydrate* festgestellt werden mit einem Wassergehalt von 2, 3, 8 und 10 Molekülen H<sub>2</sub>O. Alle vier Hydrate konnten isoliert hergestellt und kristallographisch untersucht werden. Von den vier Hydraten ist nur eines befähigt, beim Wasserverlust durch Erwärmen in Kristalle der wasserfreien Substanz überzugehen.

Das Auftreten der verschiedenen Hydrate aus wäßrigen Lösungen ist von der Temperatur, dem Übersättigungszustand und auch von der Keimbildung abhängig. Die Hydrate sollen im folgenden mit I, II, III und IV bezeichnet werden, wobei I das wärmebeständigste, wasserärmste bedeutet und die weiteren Ziffern mit dem Wassergehalt ansteigen. Aus erhitzten und dann rasch abgekühlten Lösungen kann man leicht alle *drei* in Wasser möglichen Hydrate (II, III, IV) *nebeneinander* erhalten, welcher Umstand die Bestimmung des Wassergehaltes erschwert. In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse übersichtlich zusammengestellt.

<sup>5</sup> *F. Feist*, Ber. dtsch. chem. Ges. **33**, 2069 (1900).

<sup>6</sup> *F. Wyrouboff*, bei *Arnaud*, Note 2.

<sup>7</sup> *P. Groth*, Chemische Kristallographie, Bd. V., S. 453.

Tabelle I.

Bezeichnung der Hydrate	Molek. H <sub>2</sub> O	Fp.	Schmelzen unter Paraffinöl	Kristallsystem	Lösungsmittel für die Herstellung	Besonderes Verhalten
I	2	180—185°	—	monoklin sphen.	Aceton, Alkohol, wäßrige Kochsalzlösung	Verlust der Doppelbrechung 170—175°
II	3	240—245°	140—145°	rhombisch	Aceton, heißes Wasser	Übergang in wasserfr. Str.
III	8	180—185°	93°	tetragonal	Wasser bis ~ 70°	Übergang in Hydrat I oder II
IV	10	180—185°	90°	rhombisch (pseudo-tetragonale Zwillinge)	Wasser unter ~ 50°	Übergang in Hydrat I

## Experimenteller Teil.

Bei überstürzter Kristallisation durch Abkühlen einer heiß gesättigten Wasserlösung oder bei raschem Verdunsten des Wassers scheidet sich spontan fast ausschließlich *Hyd. IV*

in seidig glänzenden, dünnen quadratischen Blättchen ab. Zwischen gekreuzten Nikols erweisen sich die quadratischen Blättchen als doppelbrechend mit symmetrischer Auslöschung entsprechend den Diagonalen. Meist sind sie nicht einheitlich, sondern zeigen eine durch dunkle Zonen, die etwa die Mitte der gegenüberliegenden Kanten fensterkreuzartig verbinden, hervortretende *Felderteilung* (Abb. 1a).

Alle vier Quadranten löschen gleichzeitig symmetrisch aus mit der Schwingungsrichtung  $\alpha'$  in der Diagonale. Neben den Quadranten treten größere, dünne, einheitlich gerade auslöschende Platten mit  $\gamma'$  längs auf, deren Enden gerade abgeschnitten sind oder eine dachförmige Begrenzung mit einem Winkel von 90° zeigen (Abb. 1b). Senkrecht dazu orientierte Kristalle sind leistenförmig und besitzen ebenfalls gerade Auslöschung. Es werden *rhombische Symmetrieverhältnisse* angenommen, wenn auch monokline Symmetrie nicht auszuschließen ist. Die Platten zeigen nicht selten z. B. in wäßrigem Aceton

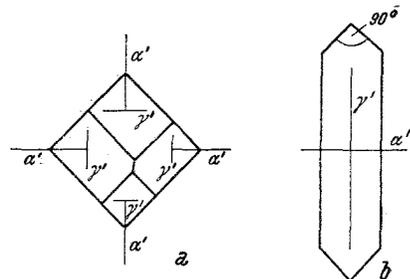


Abb. 1.

die Neigung, sich senkrecht zueinander zu überlagern; die in den gefelderten Quadraten vorliegende Zwillingbildung der Abb. 1a läßt sich nach dem gleichen Gesetz unter entsprechender Habitusänderung verstehen. Das pseudotetragonale Verhalten ist durch den Prismenwinkel von  $90^\circ$  bedingt.

In gesättigten Wasserlösungen ist Hyd. IV auf die Dauer nicht haltbar, sondern löst sich, sobald Keime von Hyd. III auftreten, zugunsten des letzteren auf. Bei Raumtemperatur (R.-T.) ist in der Regel nach mehreren Stunden das primär gebildete Hyd. IV vollständig verschwunden und nur mehr Hyd. III vorhanden. Beim Erwärmen am Heiztisch läßt sich zwischen  $40$  bis  $60^\circ$  das Auflösen von Hyd. IV mit gleichzeitiger Abscheidung von Hyd. III deutlich verfolgen, wobei eine kantenparallele Orientierung beider Hydrate zu beobachten ist.

Beim Erwärmen der trockenen Kristalle am Heiztisch treten ab etwa  $50^\circ$  Veränderungen auf; zunächst kann sich unter Abnahme der Doppelbrechung Hyd. III bilden, das sich später wieder unter Steigerung der

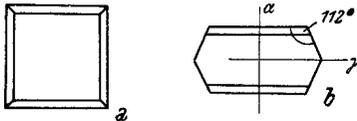


Abb. 2.

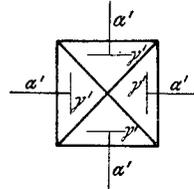


Abb. 3.

Doppelbrechung umlagert. Wegen der nur geringen Änderung der Doppelbrechung lassen sich jedoch die Vorgänge meist nicht deutlich verfolgen. Beim weiteren Erhitzen mit der üblichen Temperatursteigerung (2 bis  $4^\circ$  pro Min.) sieht man den letzten Rest der Doppelbrechung erst zwischen  $165$  bis  $175^\circ$  verschwinden, wobei die Umrisse der Kristalle scharf erhalten bleiben. Die amorph gewordenen Vierecke und Platten beginnen dann ab  $180^\circ$  zu erweichen und gegen  $185^\circ$  Kuppen zu bilden. Erst gegen  $190^\circ$  läßt sich ein träges Zusammenfließen der zähen Massen beobachten. Die leichte Veränderlichkeit des Hyd. IV einerseits in Lösungen, andererseits bei geringem Erwärmen bringt es mit sich, daß bei der Wasserbestimmung immer wieder Differenzen auftreten. Der Gehalt von  $10 \text{ H}_2\text{O}$  ist daher nur als Wahrscheinlichkeitswert aufzufassen.

Neben Hyd. IV tritt bei der Kristallisation aus gesättigten Wasserlösungen bald *Hyd. III mit  $8 \text{ H}_2\text{O}$*  in derberen, quadratischen oder prismatischen Kristallen auf. Die Quadrate sind in der Regel dicker als die des Hyd. IV und erscheinen durch ihre abgeschragten Kanten pflastersteinartig (Abb. 2a). Sie bleiben zwischen gekreuzten Nikols dunkel und sind *identisch* mit den als *tetragonal beschriebenen Quabainkristallen Wyouboffs*.<sup>5, 7</sup> Die parallel zur optischen Achse orientierten prismatischen Kristalle zeigen geringe Doppelbrechung (graubraun I. Ordnung), der optische Charakter ist negativ.

Hyd. III ist in gesättigter Lösung beständig, bei Temperaturen über  $70^\circ$  aber nur dann, wenn keine Keime von Hyd. II auftreten, das in feinen Nadeln abgeschieden wird, während Hyd. III in Lösung geht.

Erwärmt man Hyd. III am Heiztisch, so kann man ab etwa  $50^\circ$  Veränderungen erkennen, die sich vor allem in dem Doppelbrechendwerden der Quadrate zu erkennen geben. Dickere Quadrate erscheinen fleckig doppelbrechend: mit Hilfe eines Gipsblättchens kann man aber deutlich erkennen, daß die offenbar mit Wasserverlust verbundene Umlagerung gesetzmäßig orientiert erfolgt. Die Quadrate erscheinen in vier, durch die Diagonalen begrenzte Felder mit  $\gamma'$  in der Kantenrichtung geteilt (Abb. 3). Die Prismen, die parallel der kristallographischen Hauptachse orientiert sind, erscheinen nach der Umlagerung als Aggregate parallel gelagerter, höher doppelbrechender Leisten. Bei der Umlagerung ist das Entstehen von Hyd. I wahrscheinlich. Wie weit an dem optischen Verhalten Spannungserscheinungen beteiligt sind, läßt sich nicht beurteilen. Bei weiterem Erhitzen geht die Doppelbrechung erst zwischen etwa  $165$  bis  $175^\circ$  vollständig verloren, das Erweichen der amorph gewordenen Masse erfolgt wie bei Hyd. IV zwischen  $180$  bis  $185^\circ$ .

Hyd. II mit  $3\text{H}_2\text{O}$  bildet in heißen Lösungen *Nadeln oder Stengel*; es ist in einer gesättigten Wasserlösung das beständigste Hydrat. Um es als alleiniges Kristallisat zu erhalten, muß man in heißem Zustand abfiltrieren, da beim Abkühlen bald die Hyd. III und IV entstehen. Hyd. II kann beim Erhitzen auch ausbleiben, da nicht in allen Präparaten die Keimbildung von Hyd. II prompt eintritt. Hyd. II bildet Stengel mit in der Regel rautenförmigem oder sechseckigem Querschnitt und rhombischer Symmetrie. Am ehesten erhält man Hyd. II als alleiniges Kristallisat aus Aceton, wenn man Hyd. III mit Aceton übergießt und mehrere Stunden stehen läßt, wobei häufig derbe Stengel dieses Hydrats entstehen. Erwärmen beschleunigt den Vorgang wesentlich.

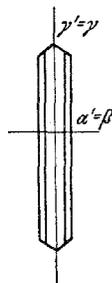


Abb. 4.

Beim Erhitzen am Heiztisch beginnen die Stengel von Hyd. II schon ab  $\sim 50^\circ$  in der Querrichtung zu zerspringen. Über  $100^\circ$  sind sie von dicht nebeneinander liegenden Quersprüngen durchsetzt, wodurch sich diese Kristalle von anderen Hydraten oder Lösungsmittelverbindungen (z. B. Alkohol oder Methylalkohol) gut unterscheiden lassen. Die Doppelbrechung erscheint nach dem Wasserverlust etwas gestiegen. Beim weiteren Erhitzen kann man an den Stengeln auch bei Erreichen der Erweichungstemperatur der anderen Hydrate keine Veränderung wahrnehmen. Der Übergang in wasserfreie Str.-Kristalle ist anscheinend nur durch direkte Umlagerung aus den Hydratkristallen II möglich, denn die wasserfreien Kristalle vermögen weder in der Schmelze noch in der amorphen Masse nach einem Hydrat merklich zu wachsen. Die wasserfreien Kristalle beginnen erst bei  $240^\circ$  zu schmelzen; die Stengel zerfallen dabei in feinere Nadeln, die erst bei  $245^\circ$  vollständig verschwinden.

*Hyd. I* tritt im Objektträger-Deckglaspräparat beim Behandeln von *Hyd. II* oder *IV* mit Aceton oder Alkohol in kleinen, polaren Stäbchen mit häufig einseitiger Aufpinselung neben *Hyd. I* auf. Besonders schöne Kristalle des *Hyd. I* kann man mittels eines Kunstgriffes erzeugen, indem man auf die anderen Hydrate eine Kochsalzlösung (auch  $\text{NaNO}_3$ - oder  $\text{KNO}_3$ -Lösung) einwirken läßt. Bei gelindem Erwärmen am Heiztisch beginnen sich die Kristalle der anderen Hydrate zu lösen, während schöne polare, das sind fünfeckige Prismen mit verhältnismäßig starker Doppelbrechung auskristallisieren. Dies sind monoklin-sphenoidische, gerade auslöschende Kristalle, die an einem Ende gerade abgeschnitten, am anderen dachförmig begrenzt sind (Abb 5). Letzteres Ende ist nicht selten zerteilt bis zur Pinselbildung, welche Eigenschaft für *Hyd. I* als Charakteristikum dienen kann. Die I. Bisektrix fällt mit der *b*-Achse zusammen, der Achsenwinkel ist untermittelgroß, der optische Charakter positiv. Bei der Umlagerung zu *Hyd. I* läßt sich häufig eine orientierte Lage der neugebildeten *Hyd. I* gegenüber den ursprünglichen Hydratkristallen *III* oder *IV* beobachten, während in bezug auf *Hyd. II* keine Parallelorientierung erkennbar ist.

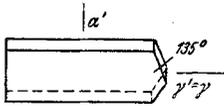


Abb. 5.

Beim Erwärmen am Heiztisch erweist sich *Hyd. I* sehr beständig gegenüber der Wasserabgabe; in der Regel bleiben die Kristalle bis  $160^\circ$  vollständig unverändert; über dieser Temperatur beginnt nur sehr träge eine Abnahme der Doppelbrechung, die erst zwischen  $170$  bis  $175^\circ$  vollständig verschwindet. Die Kristallkonturen bleiben dabei noch scharf, erst ab  $180^\circ$  beginnen sich die Kanten träg abzurunden, gegen  $185^\circ$  ist ein zähflüssiger Zustand eingetreten.

*Hyd. I* ist in konzentrierter Wasserlösung überhaupt nicht beständig, sondern löst sich zugunsten von *Hyd. II* auf. Auch bei nur geringem  $\text{NaCl}$ -Zusatz bleiben diese Stabilitätsverhältnisse aufrecht, aber schon ab etwa  $1\%$   $\text{NaCl}$ -Gehalt löst sich *Hyd. II* unter Auskristallisation von *Hyd. I* auf. Durch Extrahieren des mit  $\text{NaCl}$  erhaltenen *Hyd. I* mit absolutem Methylalkohol und folgender Behandlung des Rückstandes mit  $\text{H}_2\text{O}$  kann man *Hyd. I* wieder in *Hyd. III* oder *IV* zurückverwandeln.

Für die Prüfung der Hydrate hat sich *das Erhitzen* von Kristallen, die im Objektträger-Deckglaspräparat *in Paraffinöl*<sup>4</sup> eingebettet wurden, als sehr vorteilhaft erwiesen. Die *Hyd. III* und *IV* können sich dabei zweifach verhalten; entweder sie schmelzen als Hydrate, und zwar *IV* bei  $90^\circ$  und *III* bei  $93^\circ$ , oder die Kristalle wandeln sich unter Wasserverlust in *Hyd. II* um. In den Schmelztropfen nach den *Hyd. III* und *IV* kann bei weiterem Erhitzen unter Wasserabgabe die Bildung von *Hyd. II* fortschreiten, was an dem Erhaltenbleiben von doppelbrechenden Nadeln der wasserfreien Kristalle oberhalb  $190^\circ$  leicht zu erkennen ist.

*Hyd. II* kann unter Paraffin ebenfalls als Hydrat zum Schmelzen gebracht werden, und zwar tritt die Verflüssigung zwischen  $140$  bis  $145^\circ$  ein.

Andere Kristalle gehen aber während des Erhitzens wie beim Erwärmen in Luft in wasserfreie Kristalle über, die dann — offenbar durch geringe Löslichkeit bedingt — in Paraffin schon zwischen 230 bis 235° schmelzen.

Zur Kennzeichnung der einzelnen Hydrate kann auch die *Lichtbrechung* herangezogen werden. Sie bewegt sich zwischen 1,54 und 1,60. Man kann mit Hilfe der Immersionsflüssigkeiten Nelkenöl ( $n = 1,54$ ), Nitrobenzol ( $n = 1,55$ ) und Anilin ( $n = 1,59$ ) einige Brechungsindizes genauer charakterisieren. Die Platten des Hyd. IV zeigen in Nelkenöl in der Richtung  $\gamma'$  bei R.-T. nahezu Gleichheit der Lichtbrechung. Da diese Kristalle in Nelkenöl aber bald Änderungen der Doppelbrechung unter Fleckigwerden erkennen lassen, ist die Bestimmung mit Schwierigkeiten verbunden.

Besser läßt sich die Lichtbrechung des Hyd. III charakterisieren, so daß sie auch bei der Identifizierung verwendet werden kann. Die isotropen Quadrate des Hyd. III sind bei R.-T. niedriger lichtbrechend als Nelkenöl. Gleichheit der Lichtbrechung wird beim Erwärmen (nach dem von *Emmons*<sup>8</sup> angegebenen Verfahren) zwischen 44 bis 46° erreicht.

Hyd. II zeigt in der Richtung  $\beta$  in Anilin (1,583) nahezu Gleichheit der Lichtbrechung bei R.-T. (farbige Ränder);  $\alpha$  liegt bei R.-T. deutlich unter Anilin,  $\gamma$  darüber. Mit Rotfilter<sup>4</sup> liegt  $\beta$  auch bei R. T. schon etwas unter Anilin.

Hyd. I ist in o-Toluidin (1,57) für die Querrichtung  $\alpha'$  zu hoch, für  $\gamma'$  zu niedrig lichtbrechend; in Anilin (1,583) ist  $\gamma$  mit Rotfilter etwas zu hoch.

Alle Hydrate verhalten sich nach Wasserverlust durch Erwärmen bei neuerlicher Behandlung mit Wasser gleich, und zwar fallen sofort die Hyd. IV und III aus.

Aus *Äthylalkohol* werden außer den polaren Stäbchen des Hyd. I noch derbe prismatische Kristalle mit stärkerer Doppelbrechung (Interferenzfarben II. und III. Ordnung) gebildet, die wahrscheinlich rhombische Symmetrie besitzen. Die Längsrichtung fällt mit der I. Bisektrix bei großem Achsenwinkel zusammen. Beim Erwärmen dieser Kristalle geht zwischen 110 und 120° die Doppelbrechung unter starker Blasenentwicklung verloren, wobei es sich offenbar um Entweichen von Kristallalkohol handelt. Die Restmasse erweicht wie die erhitzter Hydrate zwischen 180 bis 185°. In Kochsalzlösung werden die beschriebenen Prismen unter sofortigem Ausfallen von Hyd. I aufgelöst.

In *Methylalkohol* sind alle Hydrate *leicht löslich*; die Lösungen neigen zur Übersättigung, die bei raschem Verdunsten zur Bildung glasiger Massen führt. Bei langsamerem Verdunsten entstehen derbe Prismen, die große Ähnlichkeit mit den aus Äthylalkohol kristallisierenden besitzen. Im *Amylalkohol* oder *Nelkenöl* lagern sich die Hydrate allmählich zu feinstrahligen Sphärolithen um, die vermutlich mit Hyd. I identisch sind. In *Glycerin* lösen sich die Hydrate rasch auf; nach längerem Liegen bilden sich zweierlei

<sup>8</sup> *R. C. Emmons*, Amer. Mineralogist **13**, 504; **14**, 414; Chem. Zbl. **1928 II**, 2545; **1930 I**, 1502.

prismatische Kristallisate, von denen eines mit Hyd. I identisch zu sein scheint.

Von den vier untersuchten Handelspräparaten bestanden zwei hauptsächlich aus Hyd. III mit geringer Auflagerung von Hyd. IV. In einem dritten Präparat, das ebenfalls in der Hauptsache aus Hyd. III mit wenig Hyd. IV bestand, war nach dem „Schmelzen“ über 190° eine kleine Menge feiner doppelbrechender Nadeln zu erkennen, die offenbar aus einem geringen Anteil am Hyd. II beim Erhitzen entstanden waren. In dem vierten Präparat, das uns die Alpine Chemische A. G. (Kufstein-Schaftenau) in freundlicher Weise zur Verfügung gestellt hatte, war außer Hyd. III und Hyd. IV ungefähr ein Drittel als Hyd. II in derberen Stengeln enthalten, was nach dem „Schmelzen“ der anderen Hydrate an dem Übrigbleiben feiner doppelbrechender Nadeln besonders deutlich hervortrat. Für dieses Präparat gab die Firma 201° als „beginnenden Schmelzpunkt“ an.

Das Auftreten und das charakteristische Verhalten der Hydrate des g-Strophanthins kann unter Ausnützung der Löslichkeitsverhältnisse bei geeigneter Versuchsauswahl in ausgezeichneter Weise bei der mikroskopischen Untersuchung zur raschen und sicheren Identifizierung herangezogen werden, worüber an anderer Stelle berichtet werden wird.