

Die Konstitution der pflanzlichen Herzgifte.

Von Priv.-Doz. Dr. R. TSCHESCHE.

Allgemeines Chemisches Universitätslaboratorium Göttingen.

(Eingeg. 4. Oktober 1934.)

Vorgetragen auf dem Physiologenkongreß in Göttingen am 23. September 1934.

Unter dem Begriff pflanzliche Herzgifte wird eine Gruppe von Verbindungen zusammengefaßt, deren gemeinsames Merkmal eine spezifische Beeinflussung der Herzaktivität ist. Sehr kleine Dosen von Herzgiften bewirken am kranken Organismus eine Belebung der Herzaktivität, es kommt zu einer Verstärkung der Herzkontraktionen, bei Vergrößerung der Dosis aber tritt in allen Fällen eine schwere Herzschädigung ein, die zu Stillstand des Herzens in Systole führen kann. Neben der typischen Herzwirkung zeigen die Herzgifte Einfluß auf Blutdruck und Diurese. Um einen Begriff von der Giftigkeit zu geben, sei erwähnt, daß 0,4 mg Digitaloxin in 12 bis 15 min einen Frosch töten, während von dem viel giftigeren k-Strophanthin schon 0,07 mg genügen, um bei einer Maus von 20 g innerhalb weniger Minuten das Herz zum Stillstand zu bringen. Herzgifte führende Pflanzen finden sich in mehreren Pflanzenfamilien, besonders reich daran sind die Apocynaceen und Scrophulariaceen, aber auch unter den Ranunculariaceen und Liliaceen sind Vertreter aufgefunden worden. Unter unseren einheimischen Pflanzen finden sich einige, deren Herzwirkung allgemein bekannt ist: der Fingerhut, Digitalis purpurea, und das Mai-glöckchen, Convallaria majalis.

Die Reindarstellung der wirksamen Stoffe aus den Pflanzen hat sehr große Schwierigkeiten bereitet, es sind dafür vornehmlich drei Tatsachen verantwortlich zu machen. Einmal kommen die Herzgifte immer nur in recht kleinen Mengen in den Pflanzen vor, oft finden sich nahe verwandte und sich chemisch sehr ähnelnde Vertreter nebeneinander, und schließlich ist es die Unbeständigkeit der wirksamen Stoffe, die sowohl durch Alkalien als auch durch Säuren und durch Enzyme eine schnelle Veränderung erfahren. So war es möglich, daß es A. Stoll und W. Kreis¹⁾ erst im letzten Jahre gelang, die genuinen Herzgifte der Digitalispflanze zu isolieren, obwohl diese Droge schon seit 150 Jahren in der Medizin vielfache Anwendung erfährt und eine große Anzahl von chemischen Fabriken sich mit der Herstellung von Präparaten befaßt.

Die Entdeckung der Heilwirkung der Digitalispflanze geht auf den englischen Arzt William Withering zurück, der 1785 Fingerhut als Mittel gegen Bauchwassersucht empfahl, schon lange vorher scheint aber die Pflanze in der Volksmedizin als Heilmittel in Gebrauch gewesen zu sein. Schon vor Withering finden sich in den Pharmakopöen verschiedener Länder Mitteilungen, in denen Digitalis als Mittel gegen Epilepsie Erwähnung findet. In den tropischen Gegenden werden die Herzgifte von den Eingeborenen zur Herstellung von Giften, insbesondere Pfeilgiften, verwendet.

Zur Anreicherung und Prüfung der Pflanzenextrakte kann man sich des sogenannten Froschtestes von Focke²⁾ bedienen. Ein Wasserfrosch wird aufgespannt und das Herz freigelegt. Dann wird die zu untersuchende Lösung in den Oberschenkellymphsack eingespritzt und die Zeit bestimmt, die vergeht, bis das Herz in Systole stehenbleibt. Diese Methode wird auch in der Weise abgeändert, daß die kleinste Menge Substanz bestimmt wird, die nach 2, nach 12 oder nach

24 h zu Herzstillstand führt. Genaue Ergebnisse liefern Testmethoden, die mit Warmblütlern arbeiten. Die beste Methode ist die von Hatcher und Brodie³⁾ ausgearbeitete: Katzen wird in Narkose die zu untersuchende Substanz intravenös zugeführt und nun die Menge bestimmt, die bei langsamer Injektion in ungefähr 45 min zu systolischem oder halbsystolischem Herzstillstand führt.

Die Zahl der chemischen Untersuchungen über die wirksamen Stoffe der Digitalispflanze ist eine sehr große, es können daher hier nur wenige Bearbeiter dieses Gebietes angeführt werden, deren Arbeiten einen wesentlichen Fortschritt gebracht haben. Die ersten chemischen Untersuchungen über die wirksamen Stoffe der Digitalispflanze wurden von französischen Chemikern ausgeführt, als erster hat sich wohl Destouches 1809 mit dieser Frage befaßt. Homolles und Quenne erhielten 1842 von der Société de Pharmacie in Paris einen Preis für die Gewinnung eines gut wirksamen Konzentrates, das auch teilweise kristallisierte. Der erste Bearbeiter, der wirklich einen ziemlich reinen kristallisierten Stoff in den Händen hatte, war Nativelle 1869. In der Folgezeit haben sich neben französischen besonders deutsche Chemiker mit der Reindarstellung der wirksamen Stoffe der Digitalispflanze befaßt, es wären Schmiedeberg, Cloetta, Kiliani und Kraft zu erwähnen. Die ersten Arbeiten aber, die näheren Einblick in den Aufbau dieser Verbindungen bringen, stammen erst von Windaus und seinen Mitarbeitern, später von Jacobs in New York. Besonders Jacobs⁴⁾ verdanken wir einen Großteil der Kenntnisse, die wir heute über die Chemie der Herzgifte besitzen; ihm gelang es, die Beziehungen zu klären, die zwischen den Digitalisstoffen und Strophanthusverbindungen bestehen.

Die folgende Tabelle bringt eine Auswahl der wichtigsten bisher isolierten und genauer untersuchten Herzgifte und ihre Herkunft:

Digitalis purpurea	In den Blättern Purpureaglykosome A, B und C, in den Früchten Digitalinum verum
Digitalis lanata	Digilanide A, B und C
Periploca graeca	Periplocymin
Convallaria majalis	Convallatoxin
Antiaria toxicaria	Antiarin
Strophanthus combe	k-Strophanthin
Strophanthus gratus	Ouabain
Aus einer Gomphocarpusart	Uzarin
Scilla maritima	Scyllaren
Adonis vernalis	Adonidin
Strophanthus sarmentosus	Sarmentocymarin

Alle bisher aufgefundenen pflanzlichen Herzgifte sind Glykoside, bei der Behandlung mit Säuren zerfallen sie in die zuckerfreien Genine und in ein oder mehrere Moleküle Zucker. Auf der nächsten Tabelle sind einige Spaltungsgleichungen der Herzgifte zusammengestellt. So zerfällt:

Digilanid A $C_{49}H_{76}O_{19}$ in Digitaloxin $C_{23}H_{34}O_4$, 3 Mol Digitaloxose, 1 Mol Glucose und 1 Mol Essigsäure.
Strophanthin $C_{38}H_{54}O_{14}$ in Strophanthidin $C_{23}H_{32}O_6$, Glucose und Cymarose.
Uzarin $C_{33}H_{56}O_{16}$ in Dianhydro-uzarigenin $C_{23}H_{30}O_3$, 2 Mol Glucose und 2 Mol Wasser.

Mitunter erhält man bei der Spaltung auch nur sogenannte Prosapogenine, in denen ein Teil des Zuckers

¹⁾ A. Stoll u. W. Kreis, Helv. chim. Acta 16, 1049 [1933].

²⁾ Focke u. a., Arch. Pharmakol. 1919, 270.

³⁾ W. A. Jacobs u. Mitarb., J. biol. Chemistry 1922—1934.

Zusammenfassende Arbeit, Physiol. Rev. II, 222 [1933].

noch an das Genin geknüpft ist. In den Herzgifte führenden Pflanzen finden sich Enzyme⁵⁾, die leicht einen Teil des Zuckers aus dem Molekül abspalten. So ist in den Blättern des Fingerhutes das Enzym Digipurpidase¹⁾ enthalten, das ein Mol Glucose, das am Ende der Zuckerkette sitzt, abspaltet. Es gelingt nur dann, die genuinen Herzgifte des Fingerhutes zu isolieren, wenn man bei der Aufarbeitung für schnelle Inaktivierung dieses Enzyms Sorge trägt. Andernfalls entstehen die um ein Mol Glucose ärmeren Glykoside Gitoxin, Digitoxin und Digoxin, die schon seit längerer Zeit bekannt sind und die sich von den genuinen Glykosiden durch ihre geringere Löslichkeit in Wasser unterscheiden. Unter den Zuckern der Herzgifte finden sich einige, die bisher nur hier aufgefunden worden sind und deren Konstitution nur teilweise bekannt ist. Es handelt sich meist um Desoxyzucker, wie die Digitoxose, die von Micheel⁶⁾ in ihrem Aufbau geklärt wurde. Die Sarmentose, Cymarose und Digitalose sind noch wenig untersucht worden. Bemerkenswert ist, daß die Hydrolyse der Herzgifte dann mit besonderer Leichtigkeit erfolgt, wenn das Genin an einen Desoxyzucker geknüpft ist, im anderen Falle müssen oft energische Bedingungen für die Spaltung gewählt werden; es lassen sich nur Anhydro-genine fassen, die durch Abspaltung von Wasser aus dem ursprünglichen Genin entstanden sind.

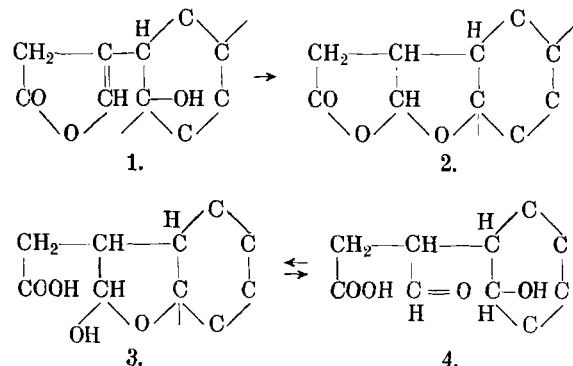
Die nächste Tabelle bringt eine Zusammenstellung der wichtigsten genauer untersuchten Genine:

Strophanthidin	...	$C_{23}H_{32}O_6$
Digitoxigenin	...	$C_{23}H_{34}O_4$
Gitoxigenin	...	$C_{23}H_{34}O_5$
Digoxigenin	...	$C_{23}H_{34}O_5$
Periplogenin	...	$C_{23}H_{34}O_5$
Sarmentogenin	...	$C_{23}H_{34}O_5$
Uzarigenin	...	$C_{23}H_{34}O_5$
Scyllarin A	...	$C_{25}H_{32}O_5$

Die meisten der Genine der pflanzlichen Herzgifte enthalten 23 Kohlenstoffatome und 4 bis 6 Sauerstoffatome. Zwei Sauerstoffatome sind als eine Lactongruppierung vorhanden, die sich mit Alkali titrieren läßt; ein drittes Sauerstoffatom ist in Form einer sekundären Hydroxylgruppe gebunden, die acetylierbar ist, der Rest der Sauerstoffatome sind tertiäre Hydroxylgruppen. Einige Genine, wie das Strophanthidin, enthalten auch eine Aldehydgruppe. Alle Genine sind ungesättigt, sie besitzen eine Doppelbindung, die sich hydrieren läßt. Beim Vorliegen einer Doppelbindung bleibt noch ein Minus von 8 Wasserstoffatomen gegenüber einem gesättigten Paraffin, es müssen also vier Ringe im Molekül vorhanden sein. Gemeinsam ist allen Geninen wie den Glykosiden eine Farbreaktion mit Nitroprussid-natrium und Alkali, der sogenannte Legaltest, der eine intensive rote Färbung liefert. Eine ähnliche Faroreaktion ist der Baljet-Test⁷⁾ mit alkalischer Pikrinsäurelösung; die Herzgifte geben damit eine orangerote Färbung, die auch zur colorimetrischen Bestimmung benutzt werden kann.

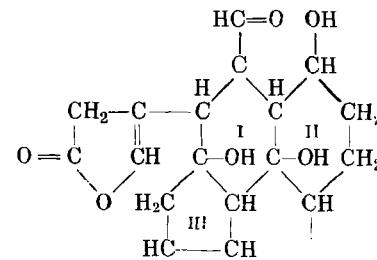
Beide Faroreaktionen sind an das Vorhandensein der Doppelbindung geknüpft, die sich in β - γ -Stellung zur Lactongruppe befindet (1). Diese Anordnung von Doppelbindung und Lactongruppe ist auch für die Isomerisierung verantwortlich zu machen, der die Herzgifte unter dem Einfluß von Alkali unterliegen. Es wird der Lactonring geöffnet, aber beim Wiederansäuern entsteht nicht der ursprüngliche Stoff zurück, sondern man

erhält eine Isoverbindung, die keine Doppelbindung mehr hat und keine Herzwirkung zeigt. Jacobs²⁾ hat diesen Vorgang in der Weise gedeutet, wie es die Formel 2 zeigt. Die Isoverbindungen sind noch Lactone, aber sie besitzen nicht mehr die Doppelbindung der Herzgifte, und der Legaltest fällt negativ aus. Neben dem Lactonring ist ein neuer Oxydring entstanden, der eine tertiäre Hydroxylgruppe einbezogen hat. Bei der



Verseifung geben die Isoverbindungen Säuren, in denen die frei gewordene Hydroxylgruppe in der Lactolgruppierung eines Hydroxy-aldehyds erscheint, der sowohl als Lactol wie als freier Hydroxyaldehyd zu reagieren vermag (Formel 3 und 4).

In einer großen Zahl von Arbeiten hat Jacobs mit seinen Mitarbeitern eine Formel für die Genine der pflanzlichen Herzgifte entwickelt (Formel 5). Wie Jacobs zeigen konnte, unterscheidet sich das Periplo-



5. Strophanthidin nach W. A. Jacobs.

genin aus Periploca graeca vom Strophanthidin dadurch, daß die Aldehydgruppe des Strophanthidins durch eine Methylgruppe ersetzt ist. Es gelang ihm, Isostrophanthidsäure in ein Desoxoderivat zu verwandeln, das mit Isoperiplogeninsäure identisch war. Periplogenin ist also Desoxy-strophanthidin und enthält seine Hydroxylgruppen an gleicher Stelle wie Strophanthidin. Weiter gelang es ihm, bei der Hydrierung von Desoxy-isoperiplogeninsäure-ester ein Gemisch von Isomeren zu erhalten, von denen eines mit Isodigitoxigensäure-ester identisch war. Digitoxigenin ist daher ein Desoxy-periplogenin; Gitoxigenin enthält eine Hydroxylgruppe mehr, es ist ein Oxy-ditoxigenin. Die Extra-hydroxylgruppe des Gitoxigenins steht an anderer Stelle als die dritte Hydroxylgruppe des Periplogenins, sie ist nicht tertiärer, sondern sekundärer Natur. Im letzten Jahr gelang es mir auch, das Uzarigenin mit den Geninen der anderen Herzgifte zu verknüpfen. Ich konnte aus Dianhydro-uzarigenin ein gesättigtes Lacton gewinnen, das sich identisch erwies⁸⁾ mit Oktahydro-trianhydro-periplogenin.

Die von Jacobs aufgestellte Formel für die Genine der Herzgifte ist aber sicher nicht richtig, da sie mit Be-

⁵⁾ A. Stoll, E. Suter, W. Kreis, B. B. Bussemaker u. A. Hoffmann, Helv. chim. Acta 16, 703 [1933].

⁶⁾ F. Micheel, Ber. dtsch. chem. Ges. 63, 347 [1930].

⁷⁾ H. Baljet, Schweiz. Apoth.-Ztg. 56, 71, 89 [1918].

⁸⁾ R. Tschesche, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 222, 50 [1933].

funden unvereinbar ist, die von mir mit *H. Knick*⁹⁾ am Uzarigenin erhalten worden sind. Dianhydro-uzarigenin liefert bei der Selen-dehydrierung einen Kohlenwasserstoff $C_{18}H_{16}$, der nach der gleichen Methode auch aus den Sterinen und Gallensäuren erhalten worden ist. Für diesen Kohlenwasserstoff ist die Konstitution eines Methyl-cyclopenteno-phenanthrens (6) durch Synthese sehr wahrscheinlich gemacht worden¹⁰⁾. Kürzlich hat *Jacobs*¹¹⁾ auch aus dem Strophanthidin Methylcyclopenteno-phenanthren erhalten. Dieses Ergebnis weist darauf hin, daß den Geninen der Herzgifte das gleiche Ringskelett zukommt wie den Sterinen und Gallensäuren, eine Vermutung, die *Windaus* schon vor Jahren ausgesprochen hat. Ein sicherer Beweis für diese Annahme war aber erst dann erbracht, wenn es gelang, ein alicyclics Abbauprodukt aus den Geninen der Herzgifte zu erhalten, das mit einem solchen der Sterine und Gallensäuren identisch war. Dann wäre auch die Stellung der Seitenketten im Molekül festgelegt, die bei der Selen-dehydrierung der Abspaltung unterliegen.

Als Ausgangspunkt für diesen Abbau dienten die beiden gesättigten Lactone α_1 und α_2 , die früher von mir aus Uzarigenin erhalten worden sind. Es gelang in beiden Verbindungen $C_{23}H_{38}O_3$ die Lactonbrücke zu öffnen und durch energische Oxydation mit Chromsäure zwei Dicarbonsäuren $C_{22}H_{36}O_4$ zu erhalten. Sie konnten über die *Grignard*-Verbindungen in die diteriären Carbinole übergeführt werden, die bei der Oxydation mit Chromsäure eine Monocarbonsäure $C_{20}H_{32}O_2$ lieferten unter Verlust von 3 C-Atomen. Die Säure $C_{20}H_{32}O_2$ ist isomer mit der Ätiocholansäure von *Wieland*¹²⁾, die durch Abbau von vier C-Atomen aus der Seitenkette der Gallensäuren erhalten worden ist. Da die Säure $C_{20}H_{32}O_2$ aus Uzarigenin nicht mit der Ätiocholansäure identisch war, mußte auch die Alloätiocholansäure dargestellt werden¹³⁾ (7). Es gelang, von der Hyodesoxycholsäure ausgehend, nach dem gleichen Verfahren, mit dem *Wieland* die Ätiocholansäure gewonnen hat, auch die Alloätiocholansäure zu erhalten. Es wurde nur eine sehr kleine Menge der gewünschten Säure gefaßt, die mit der Säure aus Uzarigenin gemischt keine Schmelzpunktsdepression gab. Auch die Methylester der beiden Säuren hatten den gleichen Schmelzpunkt und gaben miteinander gemischt keine Depression. Leider war die erhaltene Menge Ätioallocholansäure zu klein, um die Identität der beiden Säuren völlig sicher zu stellen; die Gewinnung einer größeren Menge der Säure ist in Vorbereitung.

Es gelang weiter, die Säure $C_{20}H_{32}O_2$ aus Uzarigenin durch Oxydation des tertiären Carbinols zu einer Säure $C_{19}H_{30}O_4$ abzubauen, die zwei Carboxylgruppen enthielt. Dieses Ergebnis ist nur so zu deuten, daß ein Ring geöffnet worden ist, es muß also die Lactonseitenkette der Herzgifte direkt an einem Ring haften. Die gewonnene Säure $C_{19}H_{30}O_4$ ist isomer mit der Ätiobiliansäure von *Wieland* und gibt wie diese bei der Brenzreaktion ein Anhydrid¹⁴⁾.

9) R. Tschesche u. H. Knick, ebenda 222, 58 [1933].

10) S. H. Harper, G. A. R. Kon u. F. C. J. Ruzicka, J. chem. Soc. London 1934, 124.

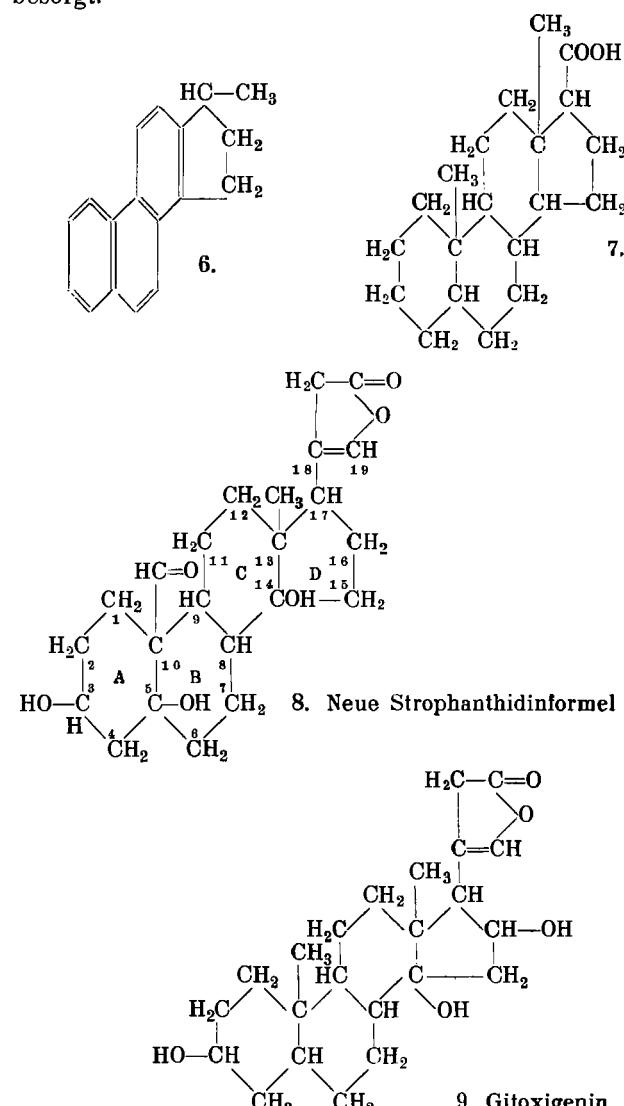
11) W. A. Jacobs u. R. C. Elderfield, Science 79, 279 [1934].

12) H. Wieland, O. Schlichting u. R. Jacobi, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 161, 80 [1926].

13) Die beiden Säuren unterscheiden sich durch die Stellung des H-Atoms am C-Atom 5 des Gallensäuremoleküls.

14) Die Gewinnung einer Säure $C_{19}H_{30}O_4$ durch Öffnung des Ringes, an dem die Lactonseitenkette angreift, ist nach der Formel von *Jacobs* (5) nicht möglich, da neben dem C-Atom, von dem die Seitenkette ausgeht, keine CH_2 -Gruppe vorhanden ist, die zu Carboxyl oxydiert werden könnte.

Wenn der Befund richtig ist, daß die Säure $C_{20}H_{32}O_2$ aus Uzarigenin identisch ist mit der Alloätiocholansäure, dann ist das Grundskelett der Genine der Herzgifte festgelegt, es sind nur noch die Hydroxylgruppen und die Aldehydgruppe des Strophanthidins unterzubringen. Auf Grund der Arbeiten von *Jacobs* über die gegenseitige Stellung der Hydroxylgruppen und der Aldehydgruppe läßt sich die Formel (8) für das Strophanthidin aufstellen¹⁵⁾. Das Periplogenin enthält seine drei Hydroxylgruppen in Stellung 3, 5 und 14 des Gallensäuresystems, während Gitoxigenin sie in 3, 14 und 16 (Formel 9), Digitoxigenin seine 2 OH-Gruppen in 3 und in 14 aufweist. Die Hydroxylgruppen des Uzarigenins dürften am C-Atom 3, 5 und 8 ihren Platz haben. Die Verknüpfung der Genine der Herzgifte mit den Zuckermolekülen wird durch sekundäre OH-Gruppe an C-Atom 3 besorgt.



15) Vor einigen Monaten hat G. A. R. Kon (J. Soc. chem. Ind., Chem. & Ind. 53, 593 [1934]) auf Grund der Arbeiten von *Jacobs*, *Windaus* und meiner eigenen eine Reihe von theoretischen Überlegungen angestellt, die ihn zur Erörterung einer Reihe von Strophanthidinformeln geführt haben, unter denen sich auch die hier angegebene befindet.

In seinen letzten Arbeiten hat *Jacobs* auch andere Möglichkeiten als die Formel 5 für Strophanthidin erwogen, die sich näher an das Kohlenstoffgerüst der Gallensäuren anschließen, die aber noch Lactonseitenkette und Aldehydgruppe in dem von ihm mit I bezeichneten Ring enthalten.

Eine zusammenfassende Arbeit über die Konstitution der Genine der pflanzlichen Herzgifte erscheint demnächst in Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem.

Neben der Hauptgruppe pflanzlicher Herzgifte, die den Legaltest liefert, gibt es noch eine Nebengruppe, die diese Reaktion nicht gibt und sich durch einen größeren Kohlenstoffgehalt des Genins von ersterer unterscheidet. Die Herzgifte dieser Gruppe zeigen gleiche oder ähnliche Herzwirkungen wie die Hauptgruppe. Zum großen Teil sind sie noch wenig untersucht worden. Am bekanntesten sind die Scyllaglykoside aus *Scylla maritima*, die von *A. Stoll*¹⁾ isoliert wurden. Das Scyllaren A $C_{37}H_{54}O_{12}$ liefert bei der Glykosidspaltung ein Genin mit 25 Kohlenstoffatomen, das Scyllarin $C_{25}H_{32}O_3$, ein Mol Glucose und ein Mol Rhamnose. Ein Enzym, die Scyllarinase, die in den Meerzwiebeln vorkommt, spaltet aus dem Scyllarin leicht ein Mol Glucose ab, und es bleibt das Genin mit einem Molekül Rhamnose verknüpft zurück. Das Genin ist ebenfalls ein ungesättigtes Lacton, die Gruppierung an der Lactongruppe ist aber eine andere als in den Geninen der Hauptgruppe, da weder eine Isoverbindung zu erhalten ist, noch der Legaltest positiv ausfällt. Zur gleichen Gruppe von Herzgiften gehört wahrscheinlich auch das Adonidin aus *Adonis vernalis*, das ebenfalls keine Farbreaktion mit Nitroprussidnatrium und Alkali liefert.

Nahe verwandt mit den Scyllaglykosiden sind sehr wahrscheinlich die Krötengifte, die einzigen tierischen Stoffe, die die typische Herzwirkung der pflanzlichen Herzgifte aufweisen. In den Krötengiften sind die Genine an Stelle von Zucker an Arginin und Kortsäure geknüpft, oft ist auch eine der in den Geninen vorhandenen Hydroxylgruppen mit Essigsäure verestert. Eine Auswahl der bekanntesten Krötengifte zeigt die nächste Tabelle:

Bufoxin $C_{40}H_{62}O_{11}N_4$ aus *Bufo vulgaris*, zerfällt bei der Hydrolyse in Bufotolin $C_{24}H_{36}O_3$, Suberylarginin und Essigsäure.

Gambufoxin $C_{38}H_{60}O_{10}N_4$ aus *Bufo vulgaris*, zerfällt in Gamabufogenin $C_{24}H_{34}O_5$ und Suberylarginin.

Bufagin $C_{24}H_{32}O_5$ aus chinesischen Kröten (Arzneimittel Senso), Marinobufotoxin $C_{42}H_{62}O_{11}N_4$ aus *Bufo marinus*.

Am eingehendsten ist das Genin Bufotalin untersucht worden. *Wieland*¹⁶⁾ stellte fest, daß es sich um das Acetylderivat eines zweifach ungesättigten Trioxylactons $C_{24}H_{34}O_6$ handelt, dessen zugehörige Säure in der Zusammensetzung einer Tetraoxycholansäure $C_{24}H_{40}O_6$ ent-

¹⁶⁾ *H. Wieland u. R. Alles*, Ber. dtsch. chem. Ges. 55, 1789 [1922]. *H. Wieland, G. Hesse u. H. Meyer*, Liebigs Ann. Chem. 493, 272 [1932].

spricht. *Wieland* hat einen Zusammenhang mit den Gallensäuren vermutet und versucht das Bufotolin, das ein entacetyliertes Anhydrobufotalin darstellt, in eine gesättigte Säure $C_{24}H_{40}O_2$ zu überführen, die möglicherweise mit der Cholansäure oder Allocholansäure hätte identisch sein können, es wurde aber nur ein Isomeres dieser Säuren erhalten. Der Zusammenhang der Genine der Krötengifte mit den Gallensäuren ist also noch nicht hergestellt.

Die Giftwirkung der pflanzlichen und tierischen Herzgifte ist an das Genin gebunden, da der Zucker oder auch Suberylarginin nicht toxisch sind. Dem Zucker kommt eine erhebliche Bedeutung deswegen zu, weil er die Resorbierbarkeit und Löslichkeit des Genins erhöht; die Genine als solche sind nur sehr schlecht in Wasser löslich. Die freien Genine sind im allgemeinen nicht oder nur sehr schlecht am Herzen wirksam, sie sind Krampfgifte, die typische Herzwirkung kommt erst durch die Bindung an Zucker zum Vorschein. Die Giftigkeit der Herzgifte ist unterschiedlich, die Stellung der Hydroxylgruppen im Genin scheint nicht ohne Einfluß auf die Giftwirkung zu sein. So ist das Uzarin, das keine Hydroxylgruppe in Stellung 14 des Geninanteils enthält, nur schwach herzwirksam, zeigt dagegen einen spezifischen Einfluß auf die glatte Muskulatur, die gelähmt wird. Allen Herzgiften gemeinsam ist eine Lactongruppierung, zu der bei der Hauptgruppe der Herzgifte eine Doppelbindung in β, γ -Stellung steht. Durch Hydrierung wird die Giftwirkung sehr herabgemindert, denn das Dihydroouabain hat nur $\frac{1}{18}$ der Wirkung des Ouabains, beim Cymarin geht die Wirkung bei der Hydrierung auf $\frac{1}{23}$ zurück.

Die Genine der Hauptgruppe der pflanzlichen Herzgifte sind also aufs engste mit den Sterinen und Gallensäuren verwandt, und es scheint sehr wahrscheinlich, daß auch die Genine der Nebengruppe der pflanzlichen Herzgifte und die der Krötengifte das gleiche Ringsystem enthalten. Es ist also eine weitere Gruppe physiologisch wichtiger Naturstoffe mit den Sterinen und Gallensäuren verknüpft worden, zu deren Abkömmlingen nun schon das weibliche Sexualhormon, das männliche Sexualhormon, das Corpusluteumhormon und das Vitamin D gehören¹⁷⁾.

[A. 117.]

¹⁷⁾ Vgl. hierzu im Fortschrittsbericht der physiologischen Chemie die Beiträge von *Dane*, diese Ztschr. 47, 351 [1934]. *Wadehn*, ebenda 47, 559 [1934]. *Lütringhaus*, ebenda 47, 552 [1934].

Viscositätsverminderung durch Tetralin.

Zur Kenntnis binärer Gemische. III¹⁾.

Von Dr.-Ing. L. Piatti,
Chemisch-technisches Laboratorium, Berlin.

(Eingeg. 8. September 1934.)

Es ist für manche Zwecke erforderlich, die Viscosität von Flüssigkeiten herabzusetzen. Insbesondere ist dies dann der Fall, wenn die Zähigkeits-Temperatur-Kurve einen flachen Verlauf nehmen soll.

Eines der wichtigsten Beispiele dafür stellen die Schmieröle dar, bei denen es höchst unerwünscht ist, daß, wegen der Steilheit der Viscositätskurve, die Zähigkeit der Flüssigkeit mit sinkender Temperatur stark ansteigt. Um Schmieröle mit dem benötigten flachen Verlauf der Zähigkeits-Temperatur-Kurve zu erhalten, ist es erforderlich, entweder von besonders geeigneten Rohölen auszugehen oder die Verarbeitung entsprechend einzurichten. Eine Verbesserung anderer Öle kann z. B. durch

¹⁾ Zur Kenntnis binärer Gemische I, Z. physik. Chem. 152, 36 [1931]; II, diese Ztschr. 45, 719 [1932].

sog. „Compoundierung“, Zumischung animalischer oder vegetabilischer Öle, erzielt werden. Die erreichbare Wirkung ist aber verhältnismäßig gering²⁾.

Flache Zähigkeits-Temperatur-Kurven sind auch noch in anderen Fällen vorteilhaft, z. B. bei Bremsflüssigkeiten, bei der Gaswaschung, bei der Förderung von Teeren oder Ölen in Rohrleitungen usw.

Es wurde nun bereits früher gezeigt, daß das Tetralin zur Verminderung der Viscosität zähflüssiger Medien besonders geeignet ist³⁾. Es kommt aber bei einer solchen Verminderung der Viscosität nicht lediglich auf den Erfolg bei bestimmten Temperaturen an.

²⁾ L. Gurvitsch, Wissenschaftl. Grundlagen d. Erdölverarbeitg., 2. Aufl., Berlin 1924, S. 370.

³⁾ L. Piatti, diese Ztschr. 42, 1035 [1929].