

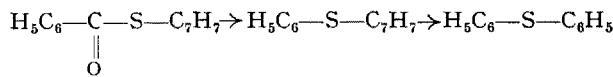
Summary

For the aromatic molecules benzene, naphthalene, and anthracene a relation is found between dipole moment and dissociation constant of the hydroxy compounds and the carboxylic acids on the one hand and the π -electron density at the respective carbon atom in the unsubstituted molecule on the other hand. The following statement can be made:—The π -electron density at a carbon atom of these aromatic systems is found to increase with its positive character. The effect is explained by using an electrostatic model.

Über das Verhalten von Schwefelverbindungen in Gegenwart von Raney-Nickel

In Verbindung mit unseren Arbeiten über die reduzierende Entschwefelung¹ haben wir die Einwirkung von Raney-Nickel auf Schwefelverbindungen unter Bedingungen studiert, die eine Hydrierung weitmöglichst auszuschließen schienen. Zu diesem Zwecke haben wir in indifferenten Lösungsmitteln (hauptsächlich Xylo) gearbeitet und das Raney-Nickel durch Erhitzen im Vakuum auf 200° C weitgehend vom adsorbierten Wasserstoff befreit. Unter diesen Bedingungen gelingt es, durch mehrstündiges Erhitzen bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels, aus allen von uns untersuchten Merkaptalen des Benzaldehyds Stilben zu erhalten, für dessen Bildung offensichtlich nur das Benzylidenradikal verantwortlich ist; denn auch aus dem Benzaldehyddiäthylmerkaptal erhielten wir Stilben in guter Ausbeute (70%). Hinsichtlich der außerdem sich bildenden Substanzen lassen sich scharfe Unterschiede im Verhalten der verschiedenen Merkaptale feststellen. Benzaldehyddibenzylmerkaptal liefert hier nur schwefelfreie Reaktionsprodukte, aus denen wir Dibenzyl isolieren konnten. Aus dem Benzaldehyddiphenylmerkaptal hingegen erhielten wir Diphenylsulfid in einer Ausbeute von 88%.

Auch Thioester sind nicht indifferent gegen Raney-Nickel. Aus Phenylthiobenzoat erhielten wir Diphenylsulfid in 70%iger Ausbeute, während Benzylthiobenzoat ein Gemisch von Phenylbenzylsulfid (Ausbeute 45%) und Diphenylsulfid (Ausbeute 42%) liefert. Das letztere dürfte durch sekundäre Umsetzung des Phenylbenzylsulfids entstanden sein, das, wie wir uns überzeugt haben, unter den angegebenen Bedingungen in Diphenylsulfid verwandelt wird. Wir glauben, auf Grund dieser Befunde annehmen zu dürfen, daß die Reaktion nach folgendem Schema verläuft.



Der erste Angriff des Raney-Nickels dürfte in einer Spaltung der $-\text{S}-\text{C}-$ Bindung bestehen, wobei sich

ähnliche Vorgänge abspielen dürften wie sie MANCHOT² bei der Bildung von Nickelcarbonyl in Gegenwart von Merkantanen nachgewiesen hat. Alle Verbindungen wurden durch ihre Schmelz- und Siedepunkte, soweit fest, auch durch Mischschmelzpunkte mit authentischem Material identifiziert. Die Sulfide wurden außerdem in die Sulfone übergeführt, die wiederum durch Schmelz- und Mischschmelzpunkte identifiziert wurden.

Erhitzt man das Raney-Nickel vor der Reaktion nur

auf 100° C, so bleibt ein beträchtlicher Teil des Wasserstoffs adsorbiert, und man erhält ein durchaus anderes Reaktionsbild. Der Schwefel wird quantitativ an das Nickel gebunden, die organischen Radikale werden zum Teil durch Wasserstoff abgesättigt, zum Teil zu zweikernigen Kohlenwasserstoffen kondensiert. So lieferten sämtliche bisher untersuchten Thiobenzoate Diphenyl (Phenylthiobenzoat in 40%iger Ausbeute, Äthylthiobenzoat in 28%iger Ausbeute), das sowohl durch Mischschmelzpunkt mit Diphenyl Merck wie auch in Form seines p,p'-Dibromderivats, das wiederum mit authentischem Material verglichen wurde, identifiziert werden konnte. Auch Diphenylsulfid, das mit auf 200° C erhitzen Nickel nur langsam reagiert, wird von dem nur auf 100° C erhitzen entschwefelt, wobei wir wiederum Diphenyl (Ausbeute 15%) isolieren konnten. Aus Benzaldehyddibenzylmerkaptal wird Stilben gebildet und aus dem Azetophenonäthylenmerkaptol ein Gemisch schwefelfreier Substanzen, aus dem wir trans-Dimethylstilben in 30%iger Ausbeute isolieren konnten. Dieses Ergebnis steht in bestem Einklang mit Beobachtungen am Thioacetophenon¹ und am Phenanthren-9-thioaldehyd².

Unsere Beobachtungen zeigen daß Raney-Nickel auch bei weitgehendem Ausschluß von Wasserstoff auf organische Schwefelverbindungen einwirkt, wobei die entstehenden Produkte sowohl von der Konstitution der betreffenden Verbindungen als auch von den Reaktionsbedingungen und der Vorbehandlung des Raney-Nickels abhängen. Die weitere Verfolgung dieser Reaktionen, mit der wir beschäftigt sind, verspricht nicht nur interessante präparative Möglichkeiten, sondern auch Aufschlüsse über die relative Festigkeit der Bindung zwischen Schwefel und verschiedenen organischen Radikalen.

Wir danken der Rockefeller Foundation für die Unterstützung dieser Arbeit.

H. HAUPTMANN, B. WŁADISLAW und P. F. CAMARGO

Departamento de Química da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras da Universidade de São Paulo, den 25. April 1948.

Summary

Aromatic mercaptals, thioesters and sulfides are not stable when heated in indifferent solvents in the presence of Raney nickel, freed from hydrogen, depending on the course of the reaction from the previous treatment of the nickel and on the constitution of the compounds. We observed the formation of aromatic sulfides and binuclear hydrocarbons in yields which in some cases promise interesting preparative possibilities.

¹ J. K. CLINE, E. CAMPAIGNE und J. W. SPIESS, J. Am. Chem. Soc. 66, 1136 (1944).

² F. BERGMANN und S. ISRAELASHWILI, ib. 67, 1951 (1945).

Zur chemischen Konstitution der herzaktiven Krötengifte¹

Das Hautdrüsensekret der Kröten (Gattung *Bufo*) stellt ein kompliziertes Gemisch von Stoffen dar, das in den letzten vierzig Jahren Gegenstand zahlreicher pharmakologischer und chemischer Untersuchungen war. Danach lassen sich, was die Giftstoffe betrifft, zwei verschiedene Klassen von Substanzen unterscheiden:

¹ Die ausführliche Mitteilung erscheint demnächst in den Helv. chim. acta.

¹ H. HAUPTMANN, J. Am. Chem. Soc. 69, 562 (1947).
² W. MANCHOT und H. GALL, Ber. Dtsch. chem. Ges. 62, 678 (1929).

1. die stickstoffhaltigen Verbindungen, die sich bis auf das vereinzelt nachgewiesene Adrenalin alle vom Tryptamin ableiten und

2. die stickstofffreien herzaktiven Bufogenine oder Bufagine — im folgenden wird die erste Bezeichnung verwendet — und ihre Paarlinge mit Suberylarginin, die sog. Bufotoxine.

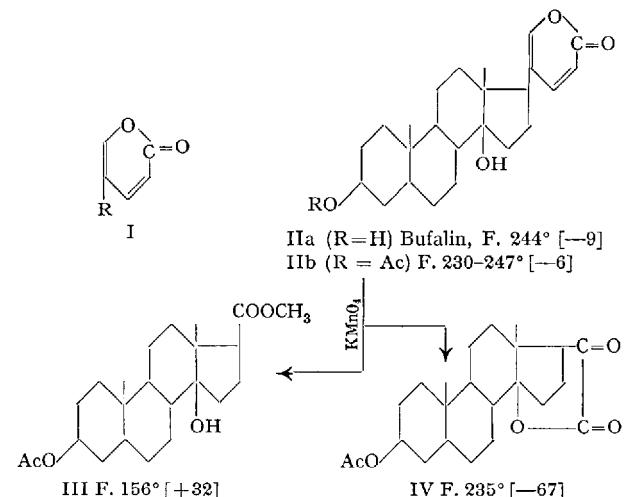
Während die Aufklärung der chemischen Konstitution der Vertreter der ersten Klasse restlos gelungen ist, war bei den Bufogeninen eine Konstitutionsermittlung bis heute in keinem Fall mit Sicherheit möglich. Daß die Bufogenine zu den Steroiden zu zählen sind, hat schon FAUST¹ angenommen. WIELAND und Mitarbeiter² haben versucht, das von ihnen aus *Bufo vulgaris* isolierte Bufotalin durch Abbau in ein bekanntes Steroid überzuführen, und es gelang ihnen auch, daraus eine Säure der Formel C₂₄H₄₀O₂ (Isobufocholansäure) zu gewinnen. Diese Säure erwies sich aber als isomer und nicht identisch mit Cholansäure oder irgendeiner anderen bekannten Steroidsäure. Ebensowenig gelang es WIELAND und BEHRINGER³, das Bufotalin an die Gruppe der Scilla-aglykone anzuschließen.

Aufschlußreicher, wenn auch nicht streng beweisend für die Steroidnatur, waren die Ergebnisse der Selendehydrierung verschiedener Bufogenine: so wurde Chrysen aus Bufotalin⁴ und γ -Methyl-cyclopenteno-phenanthren aus einem Gemisch von Cinobufagin und Cinobufotalin⁵, aus Pseudo-desacetyl-bufotalin⁶ und aus Marinobufagin⁷ gewonnen. Außerdem hat CROWFOOT⁸ auf Grund röntgenographischer Messungen geschlossen, daß die Bufogenine in die Klasse der Steroide einzutragen sind.

Alle Bufogenine besitzen als integrierenden Bestandteil einen doppelt ungesättigten δ -Lactonring vom Cumalinsäuretypus, der für das charakteristische UV-Absorptionsspektrum mit einem Maximum bei 290–300 m μ verantwortlich ist. Derselbe Lactonring findet sich auch bei den Herzgiften der Meerzwiebelgruppe und beim Hellebrin und wurde erstmals von STOLL und Mitarbeitern⁹ in der noch heute gültigen Weise (I) formuliert. Demzufolge waren neuere Versuche, die Bufogenine mit einem bekannten Steroiderivat zu verknüpfen, darauf gerichtet, durch Abbau des Lactonringes (den man in Analogie zum ungesättigten Lactonring der digitaloiden Aglykone am C₁₇ des vermutlichen Steringerüsts annahm) zu einer Ätiosäure zu gelangen. In den bisher beschriebenen Fällen¹⁰ konnte jedoch auch auf

diesem Wege kein bekanntes Sterinderivat erhalten werden.

Durch die Freundlichkeit von Herrn Dr. K. K. CHEN, Indianapolis, kam die pharmazeutische Anstalt in den Besitz eines vorgereinigten Chloroformextraktes aus *Ch'an Su*. Neben andern Bufogeninen konnte daraus ein Stoff isoliert werden, der nach Smp. und Analysenergebnissen sehr gut mit dem von KOTAKE und KUWADA¹ aus *Senso* isolierten Bufalin übereinstimmte. Die japanischen Autoren hatten auf Grund ihrer Untersuchungen dem Bufalin die Bruttoformel C₂₄H₃₄O₄ zugewiesen und gaben ihm die hypothetische Strukturformel (IIa). Das Bufalin ist somit das einfachst gebaute Bufogenin und daher für die Konstitutionsaufklärung besonders geeignet. Bufalinacetat (IIb) wurde deshalb nach der Methode von STEIGER und REICHSTEIN² mit KMnO₄ in Aceton oxydiert. Die Aufarbeitung des Oxydationsproduktes lieferte saure und neutrale Anteile. Die sauren Anteile wurden methyliert und chromatographisch gereinigt. Dabei konnte in recht guter Ausbeute eine



$\text{Ac} = \text{CH}_3\text{CO}^-$. Die Zahlen in eckigen Klammern geben die auf ganze Grade auf- oder abgerundete spez. Drehung für Na-Licht in Chloroform an.

kristallisierte Verbindung erhalten werden, die sich nach Smp., Mischprobe, spez. Drehung, Analyse und Farbreaktion mit konz. H₂SO₄ als völlig identisch mit dem erstmals aus Digitoxigenin³ und dann auch auf anderem Wege⁴ erhaltenen 3 β -Acetoxy-14-oxy-14-iso-ätio-cholan-säure-methylester (III) erwies. Aus dem Neutralteil konnte 3 β -Acetoxy-14-oxy-14-iso-20-keto-pregnan-21-säure-lacton-(21 \rightarrow 14) (IV)^{3,5} isoliert werden.

Damit ist es zum erstenmal gelungen, ein herzaktives Bufogenin durch einfachen Abbau der Lactonseitenkette in zwei Steroiderivate bekannter Struktur überzuführen und einwandfrei zu zeigen, daß Bufalin (IIa) bis auf die um 1 C-Atom reichere Seitenkette auch räumlich genau gleich gebaut ist wie Digitoxigenin.

Der Stiftung für Stipendien auf dem Gebiete der Chemie sei auch hier für die Gewährung eines Stipendiums bestens gedankt. Herrn

¹ E. ST. FAUST, Die tierischen Gifte (VIEWEG und Sohn, Braunschweig 1906), Seite 122.

² H. WIELAND, G. HESSE und H. MEYER, Ann. Chimie 49, 272 (1932).

³ H. WIELAND und H. BEHRINGER, Ann. Chimie 54, 209 (1941).

⁴ H. WIELAND und G. HESSE, Ann. Chimie 51, 22 (1935).

⁵ R. TSCHESCHE und H. A. OFFE, Ber. Dtsch. chem. Ges. 68, 1998 (1935). — H. JENSEN, J. Am. Chem. Soc. 57, 2733 (1935).

⁶ S. IKAWA, J. Pharmac. Soc. Japan 55, 144 (1935); Chem. Zbl. 1935, II, 2963.

⁷ H. JENSEN, J. Am. Chem. Soc. 59, 767 (1937).

⁸ D. CROWFOOT, Chemistry and Industry 54, 568 (1935); Chem. Zbl. 1935, II, 1190.

⁹ A. STOLL, A. HOFMANN und A. HELFENSTEIN, Helv. chim. acta 18, 644 (1935).

¹⁰ M. KOTAKE und T. KUBOTA, Sci. Papers Inst. Phys. Chem. Research (Tokyo) 34, 824 (1938); Chem. Zbl. 1938, II, 3823. — H. KONDO und S. OHNO, J. Pharmac. Soc. Japan 58, 232 (1938); Chem. Zbl. 1939, I, 1681. — K. KUWADA und M. KOTAKE, Sci. Papers Inst. Phys. Chem. Research (Tokyo) 35, 419 (1938/1939); Chem. Zbl. 1939, I, 4775. — H. KONDO und S. OHNO, J. Pharmac. Soc. Japan 59, 186 (1939); Chem. Zbl. 1940, I, 1997. — S. OHNO, J. Pharmac. Soc. Japan 60, 236 (1940); Chem. Zbl. 1941, II, 1399.

¹ M. KOTAKE und K. KUWADA, Sci. Papers Inst. Phys. Chem. Research (Tokyo) 36, 106 (1939); Chem. Zbl. 1939, II, 1681.

² M. STEIGER und T. REICHSTEIN, Helv. chim. acta 21, 835 (1938).

³ F. HUNZIKER und T. REICHSTEIN, Helv. chim. acta 28, 1472 (1945).

⁴ L. Ruzicka, Pl. A. PLATTNER, H. HEUSSER und K. MEIER, Helv. chim. acta 30, 1342 (1947).

⁵ K. MEYER, Helv. chim. acta 30, 1976 (1947).

Prof. Dr. T. REICHSTEIN danke ich für die Zuweisung des kostbaren Untersuchungsmaterials und für viele wertvolle Ratschläge.

K. MEYER

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel, den
15. Juli 1948.

Summary

Degradation of bufalin-acetate with KMnO_4 in acetone gave methyl 3- β -acetoxy-14-hydroxy-14-*iso*- α -etiocholanate and 3- β -acetoxy-14-hydroxy-14-*iso*-20-keto-pregnane-21-acid-(21 \rightarrow 14)-lactone. This proves that bufalin and digitoxigenin differ only with regard to the nature of the lactone ring, the molecular structures being otherwise identical.

Un curare d'une Erythrine africaine

Fin 1947, le Prof. Z. M. BACQ organisa et dirigea, sous les auspices de l'IRSIDA, une mission scientifique au Congo belge. Nous avons eu l'avantage de pouvoir disposer du matériel «Erythrina» récolté par cette mission et identifié par M. DUVIGNEAUD.

Il est connu depuis longtemps que des extraits totaux de très nombreuses espèces d'Erythrinacées possèdent la propriété de supprimer l'excitabilité indirecte chez les vertébrés, grenouille et mammifères¹; la substance est généralement injectée à l'animal en expérience et on se borne à constater, soit la paralysie, soit la suppression de la réponse mécanique du muscle lors de l'excitation du nerf moteur.

FOLKERS² en 1937, commença l'isolement d'alcaloïdes purs à partir d'une dizaine d'espèces d'Erythrinacées.

Nous sommes les premiers à étudier l'*Erythrina tholloniana* au point de vue chimique et pharmacologique. L'un de nous (C. L.) est parvenu à isoler de la fraction alcaloïdique «libre», un alcaloïde à l'état d'iodhydrate, de formule brute $C_{16}H_{19}NO_2 \cdot HI$, dont le point de fusion est 225°; le chlorhydrate fond à 239°; ces sels sont très solubles dans l'eau et peu solubles dans l'alcool. Il s'agit vraisemblablement d'une Erythroidine.

Des premières recherches avaient permis de mettre en évidence les propriétés curarisantes de ce produit: injecté chez la grenouille à la dose de 500 γ de base par kg, il produit une paralysie complète de l'animal.

Afin de préciser ces premiers résultats, nous avons étudié les effets de l'alcaloïde sur la préparation isolée sciatique-sartorier de *Rana temporaria*, préparation qui s'était montrée particulièrement favorable pour l'étude de nombreuses substances curarisantes³.

A des concentrations de l'ordre de 1/1 000 000 à 1/2 000 000 au p_H 7,2 et à 20°, on constate une réduction progressive de l'énergie de la contraction produite par l'excitation du nerf moteur, suivie de l'abolition totale de la réponse mécanique; toutefois l'excitabilité directe du muscle est conservée.

Au moment du bloc neuro-musculaire, le muscle répond à une salve nerveuse motrice par une dépolarisation de longue durée qui ne peut être enregistrée que dans la région du muscle où existent les jonctions neuro-musculaires; il s'agit donc d'une onde de sole motrice, onde simple et non pas complexe, identique à celles qui ont été

décrivées lors de l'action du curare ou de dérivés de l'ammonium quaternaire sur la même préparation; toutefois les phénomènes d'excitation qui déclenchent habituellement l'iodure de tétraméthylammonium ou le chlorure de phényletriméthylammonium n'apparaissent pas avec cet alcaloïde.

Quand on suit l'évolution de la curarisation, on enregistre durant les minutes qui précèdent le bloc total, une onde de sole motrice sur laquelle se superposent des potentiels d'action brefs de fibre musculaire; comme c'est le cas avec le curare, une stimulation un peu trop fréquente, au rythme de un stimulus toutes les secondes, fait disparaître rapidement ces potentiels d'action: la préparation à ce stade est donc très fatigable.

L'excitation du nerf moteur au moyen de deux stimuli brefs et maximaux fait apparaître le phénomène de sommation à la jonction myo-neurale: si la seconde salve nerveuse survient 5 à 20 millisec. après la première, la réponse électrique qu'elle produit dans le muscle est constituée par une onde lente de même forme que celle qui est produite par la première salve, mais d'une amplitude plus élevée; si la curarisation n'a pas été trop poussée, des potentiels d'action de fibre musculaire viennent s'y superposer et le muscle se contracte. Ces phénomènes de sommation sont identiques à ceux qui ont été décrits lorsque n'importe quel agent curarisant se trouve au contact de la préparation à la concentration juste suffisante pour produire le bloc de transmission.

Le lavage de la préparation agit rapidement pour accroître le voltage de l'onde lente; des potentiels d'action brefs de fibre se superposent à cette onde et la réponse mécanique se produit: la fixation de l'alcaloïde à la jonction myo-neurale est donc réversible.

Enfin la décurarisation peut être aisément réalisée, si on fait agir sur la préparation paralysée – et en présence de l'alcaloïde à la concentration curarisante – de la vératrine à la concentration de 1/200 000: l'excitabilité indirecte reparaît, mais il convient de ne stimuler que très rarement le nerf moteur; si on excite trop fréquemment, une fois toutes les 3–4–5 secondes par exemple, on observe des décharges répétitives d'ondes de sole motrice sans potentiels d'action de fibre musculaire; le tracé «en escalier» est très caractéristique et tout pareil à celui que l'on recueille chaque fois que la vératrine exerce son action décurarisante.

La curarisation produite par cet alcaloïde peut donc être comparée à celle que produit le curare.

Sur une préparation phrénique-diaphragme de rat, notre alcaloïde est très peu actif: il faut une concentration de l'ordre de 1/5000 dans du Tyrode pour observer une réduction de l'énergie de concentration produite par l'excitation du phrénique. C. LAPIERRE et G. COPPEE

Laboratoires de chimie pharmaceutique et de physiologie de l'Université de Liège, le 3 juillet 1948.

Summary

An alcaloid $C_{16}H_{19}NO_3$ has been isolated from *Erythrina tholloniana*; the iodohydrate of this erythroidine has a melting point of 225°C and 239°C for its chlorhydrate. It has a powerful curare-like action on the frog or on its isolated sciatic-sartorius preparation; at a concentration of less than 1/1,000,000, a complete neuromuscular block is produced: the electrical stimulation of the motor nerve does not produce any contraction, but the muscle reacts by an end-plate potential having the same characteristics (shape, duration, possibility of summation) as the electrical waves produced in the same preparation curarized by

¹ K. FOLKERS et K. UNNA, J. Am. Pharm. Ass. 27, 689 (1938); J. Am. Pharm. Ass. 28, 1019 (1939).

² K. FOLKERS et R. T. MAJOR, J. Am. Chem. Soc. 69, 1580 (1937). — K. FOLKERS, F. KONIUSZY et J. SHAVEL, J. Am. Chem. Soc. 66, 1083 (1944).

³ G. COPPEE, Arch. Int. Physiol. 53, 327 (1943).