

spaltet schon bei Zimmertemperatur, rascher beim Erwärmen, in Anilin und [Dimethyl-*p*-amino]-benzophenon¹), Schmp. 91°.

Wurde das Anil in heißer, absolut-alkoholischer Lösung mit Schwefelwasserstoff behandelt, so färbt sich die Lösung sofort tiefrot-violett, doch bleibt auch bei mehrstündigem Einleiten des Gases der Hauptteil des Anils unzersetzt.

Deshalb wurden 5 g des salzsauren Anils (aus Äther durch Chlorwasserstoff gefällt, feuerrote Nadeln, Schmp. 178°, unter Zersetzung) in etwa 30 ccm Benzol suspendiert und unter Erwärmen Schwefelwasserstoff eingeleitet. Nach 3-stündiger Einwirkung wurde filtriert und die tiefblaurote Lösung langsam eingedampft. Ausbeute 1 g.

0.1230 g Sbst.: 0.1170 g BaSO₄.

C₁₅H₁₅NS. Ber. S 13.26. Gef. S 13.05.

Blaurote, rhombische Blättchen, Schmp. 86°, in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln leicht löslich, am wenigsten in Petroläther. Die Lösungen in Schwefelkohlenstoff und Ligroin sind grün. Konz. Schwefelsäure bewirkt keine Farbvertiefung. Alkoholisches Alkali spaltet leicht in Schwefelalkali und [Dimethyl-*p*-amino]-benzophenon, Schmp. 91°.

Leipzig, Chem. Laboratorium der Universität, August 1921.

355. A. W. van der Haar: Untersuchungen
über die Saponine. (V. Mitteilung.)

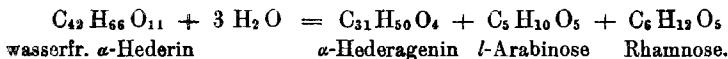
(Eingegangen am 24. September 1921.)

Weitere Studien am α -Hederin und an seinem
Hederagenin.

Nachdem es mir²) gelungen war, das α -Hederin der Efeublätter aus dem Gemisch der amorphen und krystallinischen Saponine früherer Autoren als chemisch reinen, in Wasser praktisch unlöslichen Körper vom Schmp. 256—257° (im Rothschen Apparat) und $\alpha_D^{10} = +9.68^\circ$ in absol. Äthylalkohol, $+17.5^\circ$ in Pyridin, schön krystallinisch zu erhalten, wurden (l. c.) auf Grund der Hydrolyse und ausführlichen Bestimmungen folgende Formeln nebst Spaltungsgleichung gegeben:

¹) Döbner, A. 217, 257 [1883].

²) Ar. 250, 424—435 und 560 [1912]; Dissertat., Bern 1913; Ar. 251, 622—666 [1913]; Pharm. Weekbl. 50, 1—35 [1913]; Chem. Weekbl. 11, 214 [1914]; Bio. Z. 76, 335—349 [1916].



Die *l*-Arabinose tritt dabei an die Stelle der »Hederose« oder »Glucose« früherer Autoren¹⁾. Der Houdassche Befund der Rhamnose im Saponingemisch wurde auch für das reine α -Hederin bestätigt.

Im α -Hederin wurden 2 Mol. Krystallwasser, eine Oxymethylgruppe und 5 Hydroxylgruppen ermittelt, das jetzt so zu verstehen ist (wie wir noch sehen werden), daß von denselben 4 acetylierbare, alkoholische Hydroxylgruppen vorliegen und eine zur Carboxylgruppe gehört.

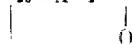
An dem in stark glänzenden, rhombischen, nach der *b*-Achse prismatischen Krystallen (Abbildung und Beschreibung *l. c.*) erhaltenen Hederagenin, das krystallographisch wie chemisch dem krystallinischen, auch von mir erhaltenen (*l. c.*) *Polyscias-Sapogenin*, $\text{C}_{25}\text{H}_{44}\text{O}_2$, Schmp. 324°, aus dem Saponin der Ostindischen Araliacee *Polyscias nodosa*, nahe verwandt ist, wurde der Schmp. 325—326°, sowie das α_D^9 in Pyridin + 81.2° festgestellt.

Das Hederagenin enthält auf Grund der Bildung einer Diacetylverbindung zwei alkoholische Hydroxylgruppen. Diese Diacetylverbindung aber verliert beim Erhitzen auf etwa 110° ein Acetyl, und es resultiert eine Monoacetylverbindung (*l. c.*; vergl. die folgende Mitteilung).

Da das Hederagenin sich in wässriger Bicarbonat- und in Carbonat-Lösung nicht löst, schloß ich damals auf das Vorhandensein einer Lactongruppe, was mit der Titration des Hederagenins in absolutem Alkohol mit alkohol. Natron stimmte. Im allgemeinen lösen Carbonsäuren sich in Carbonatlösung unter CO_2 -Abgabe. Diese Auffassung der Lacton-Natur (Dioxy-lacton) muß ich jetzt bei tiefer gehendem Studium des Hederagenins und seiner Verbindungen verlassen, weil die Tatsachen mich zwingen, das Hederagenin als eine Carbonsäure, und zwar als eine Dioxy-carbonsäure von der Formel $\text{C}_{30}\text{H}_{47}(\text{OH})_2\text{COOH}$ anzusehen²⁾.

¹⁾ Im Tschirch'schen Handbuch der Pharmakognosie (Beru), Heft 44, S. 1613 [1917], stehen noch »Hederose« und die älteren, unrichtigen Formeln, sowie die unrichtige Klassifizierung des α -Hederins, worauf hier nicht näher eingegangen zu werden braucht.

²⁾ Ebenso wird die Formel des oben erwähnten *Polyscias-Sapogenins* nicht $\text{C}_{25}\text{H}_{44}\text{O}_2-\text{CO}$, sondern $\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{O}_2\text{COOH}$ sein müssen.



Zu dieser Auffassung wurde ich geführt beim Studium seiner Methyl- und Äthylester und ihrer Acetate, wobei sich herausstellte, daß diese vier Verbindungen nach ihrer prozentualen Zusammensetzung wohl unter sich, jedoch nicht auf die Formel des Lactons (als Anhydrid einer Oxysäure) paßten, ferner durch die Tatsache, daß die Acetylverbindungen der beiden Ester 2 Acetylgruppen aufwiesen. Wäre das Hederagenin, das schon 2 Hydroxylgruppen trägt, ein Lacton, so würden die über das Na-Salz gebildeten Ester eine Triacetylverbindung geben müssen, nämlich die des Esters der Oxysäure. Das war nicht der Fall.

Ein weiterer Beweis für das Vorhandensein einer Carboxylgruppe in Hederagenin ist darin zu sehen, daß es nicht nur ein Säureamid über das Säurechlorid zu bilden imstande ist, sondern daß ich auch nachweisen konnte, daß das Säureamid, über das Natriumsalz des Hederagenins dargestellt, mit dem der freien Säure identisch ist (s. die folgende Abhandlung).

Daß das Hederagenin nur eine Carboxylgruppe trägt, folgte aus der Tatsache, daß auch das Acetyl-hederagenin sich als eine Carbonsäure titrieren läßt und das Natriumsalz des Hederagenins bei der quantitativen Natrium-Bestimmung nur ein Na-Atom aufweist (s. die folgende Abhandlung).

Wir haben es also gewissermaßen mit einer Ausnahme zu tun, in dem Sinne, daß diese Carbonsäure sich in wäßriger Bicarbonat- und Carbonat-Lösung nicht löst. Wahrscheinlich ist die Ursache hierin zu suchen, daß das Hederagenin schlecht benetzt wird oder aber Hinderungen infolge seiner Molekularstruktur im Spiele sind. Derartige Fälle liegen schon in der Literatur vor (z. B. Stearinsäure).

Bevor ich in dieser Mitteilung weiteres über das α -Hederin berichte — mit dem Hederagenin beschäftigt sich die anschließende Abhandlung —, seien zunächst in meiner Dissertation und an den entsprechenden Literaturstellen einige kleinere

Berichtigungen

angebracht und Rechenfehler korrigiert, welche die Schlußfolgerungen nicht nur unbeeinflußt lassen, sondern die erhaltenen Daten noch besser stimmdend machen:

- S. 109, 4. u. 15. Zeile und auf S. 133, 19. Zeile von oben steht 38 % statt 37.8 %.
- S. 109, 7. Zeile von oben steht: jeder ca. 19 % statt 16.8 % Arabinose und 21 % Rhamnose ($C_6H_{12}O_5$).
- S. 110, 2. Zeile von unten steht 19.5 % statt 20.1 %, und 19 % statt 16.8 %.
Auf der 1. Zeile von unten steht 21.2 % statt 22 %, und 19 % statt 21 %.

S. 120, 2. Zeile von oben steht 14.2 ccm statt 14.4 ccm und 17. Zeile von oben steht 4.5 ccm statt 4.375 ccm.

S. 121, 1. Zeile von oben steht 42.3 mg statt 40.6 mg.

S. 132, 10. Zeile von oben steht 33 % statt 37.8 %, und muß hinzugefügt werden: 16.8 % Arabinose und 21 % Rhamnose.

Es steht hier eine etwas weniger genaue Berechnung beider Mengen aus der Totalphloroglucid-Menge, weil mir damals die Ellettsche Tabelle nicht bekannt war. Die Berechnung soll sein: 0.9445 g wasserfreies Glykosid-gaben 294 mg Totalphloroglucid. 218 mg desselben wurden nach Ellett getrennt. 117 mg waren in Alkohol löslich, 101 mg nicht, also im ganzen 157.8 mg Methyl-furfurol-Phloroglucid und 136 mg Furfurol-Phloroglucid. Da sich für gewöhnlich ca. 3 mg Phloroglucid zu viel in dem Alkohol lösen, wären die entsprechend berichtigten Zahlen 154.8 mg und 139 mg. Nach der Ellettschen Tabelle also: 220.4 mg Rhamnose-Hydrat = 21 % Rhamnose, und nach der Kröberschen Tabelle 158.9 mg Arabinose = 16.8 % Arabinose, zusammen 37.8 %.

Die 6. und 7. Zeile auf S. 132 sollen gestrichen werden.

α -Hederin.

Früher (l. c.) wurden im α -Hederin eine Oxymethylgruppe und 5 Hydroxylgruppen ermittelt. Der letzte Befund fußte auf der Bestimmung der Acetylgruppen, die bei der Acetylierung gebildet und nach der Phosphorsäure-Destillermethode durch Titration ermittelt wurden. Bei der Wiederholung des Versuches kam ein Rechenfehler ans Licht: 5 Acetylgruppen verlangen nämlich bei der Verseifung und Destillierung von 384.3 mg wasserfreien Acetylproduktes theoretisch nicht 22.6 ccm $\frac{1}{10}\text{-}n$. NaOH bei der Titration des Destillates, wie dort angegeben, sondern 20.1 ccm. Da die gefundenen 22.7 ccm $\frac{1}{10}\text{-}n$. NaOH mit den berechneten 22.6 ccm stimmten, wurde auf 5 Hydroxylgruppen geschlossen. Nach dem richtigen theoretischen Wert aber (20.1 ccm) stimmt das weniger gut, und es würden 6 OH-Gruppen angenommen werden müssen. Das ist aber nicht zutreffend, denn bei Wiederholung der Versuche wurden Resultate erhalten, welche zwischen 4 und 5 acetylierbare Hydroxylgruppen wahrscheinlich machen. Es wurde jetzt nach derselben Bestimmungsmethode 29.3 % Essigsäure ermittelt. Für das wasserfreie Pentaacetyl-hederin werden 31.38 % gefordert, für das Tetraacetyl-hederin 26.25 %. Die Ursache kann darin liegen, daß das Acetyl-hederin weniger schön krystallinisch ist, oder es kann auch eine Hinderung durch die Anwesenheit der freien Carboxylgruppe bedingt sein, denn mit der gut krystallinischen Acetylverbindung des Hederin-methylesters wurden, wie wir weiter unten noch erfahren werden, Resultate erhalten, welche die Annahme von vier acetylierbaren, alkoholischen Hydroxylgruppen rechtfertigen.

α -Hederin, eine Tetraoxy-oxymethyl-monocarbonsäure.

Es sei zunächst näher auf den sauren Charakter dieses Saponins eingegangen: Das in Wasser praktisch unlösliche α -Hederin löst sich nicht nur in sehr verdünnter Kalilauge leicht zu einer farblosen, klaren, beim Schütteln stark schäumenden Flüssigkeit auf, sondern fast ebenso gut in verdünnter Kaliumcarbonat-Lösung. Es löst sich ferner in Bicarbonat-Lösung soweit auf, daß die trübe Flüssigkeit beim Schütteln schäumt. Es wurde beim Lösen in Kaliumcarbonat keine Kohlensäure-Entwicklung sichtbar.

Es ist bei den hier vorliegenden Substanzen nicht leicht, den Beweis für das Vorhandensein einer Carboxylgruppe zu führen, da die Eigenschaften letzterer in einigen Punkten, vermutlich durch die Atomgruppierungen im großen Molekül, gestört werden. Es gelang mir aber nachzuweisen, daß die sauren Eigenschaften des α -Hederins nicht von einer phenolischen Hydroxylgruppe, sondern von einer Carboxylgruppe hervorgerufen werden.

Wenn nun schon die Löslichkeit des α -Hederins in kohlensauren Alkalien auf das Vorhandensein einer Carboxylgruppe hinweist, so liefert das acetylierte Hederin noch einen neuen Beweis hierfür. Das Acetylprodukt löst sich zwar in verdünnten, wäßrigen Alkalien viel schwerer und langsamer auf als das α -Hederin selbst, dies wird jedoch durch die Anhäufung von Acetylgruppen im Molekül verursacht; denn es besteht in dieser Hinsicht nur ein gradueller Unterschied zwischen beiden. Dieses acetylierte Hederin hat aber seine sauren Eigenschaften nicht verloren, denn es läßt sich in Alkohol mit Natronlauge gegen Phenol-phthalein glatt titrieren, wobei es sich wie eine einbasiache Säure verhält. Wären die sauren Eigenschaften des α -Hederins von einer phenolischen Hydroxylgruppe verursacht, so müßte bei der Acetylierung auch diese verestert werden, und das acetylierte Hederin dürfte nicht mehr mit Lauge titrierbar sein.

Titration: 100 mg Acetyl-hederin verlangten 1.1 ccm $1/10\text{-}n$. NaOH. Für 1 Carboxylgruppe im Tetraacetyl-hederin wird 1.09 ccm $1/10\text{-}n$. NaOH berechnet.

Ebenso läßt sich das α -Hederin selbst in Alkohol glatt als eine einbasiache Säure titrieren:

Titration: 200 mg α -Hederin, in absol. Alkohol gelöst und mit 1 Tropfen Phenol-phthalein gemischt, verlangten 14 mg KOH zur Neutralisation. Für eine Carboxylgruppe in α -Hederin ($C_{42}H_{66}O_{11} + 2H_2O$) sind theoretisch 14.3 mg KOH erforderlich.

Wie unten noch weiter erläutert werden wird, enthält das Natriumsalz des Hederins ein Na-Atom, somit liegt im α -Hederin eine Carboxylgruppe vor.

Dementsprechend ist das α -Hederin imstande, mit Diazo-methan einen

α -Hederin-methylester

zu bilden, und zwar als einheitliche, schön krystallinische, farblose Verbindung, welche aus 70-proz. Alkohol mit dem Schmp. 198—200° erhalten wurde.

Wie zu erwarten, waren die sauren Eigenschaften des α -Hederins nach der Esterifizierung verschwunden, denn der Ester löste sich in Kaliumcarbonat oder in verd. Natronlauge nicht mehr auf.

Tetraacetyl- α -hederin-methylester.

1 g des oben erhaltenen Methylesters wurde mit 5 ccm Essigsäure-anhydrid und 1 g frisch entwässertem Natriumacetat $\frac{1}{2}$ Stde. auf der Asbestpappe gekocht und das Reaktionsprodukt auf gewöhnliche Weise weiter verarbeitet. Das erhaltene Acetylprodukt wurde aus 60-proz., dann einige Male aus 70-proz. Alkohol umkrystallisiert.

Acetylbestimmung nach der Phosphorsäure-Destillationsmethode:

Sbst. (wasserfrei): 0.2425 g. Differenz-Versuch-Blanko-Versuch: 9.86 ccm $\frac{1}{10}$ -n. HCl = 59.16 mg Essigsäure.

Gefunden: 24.4 % Essigsäure.

Für $C_{51}H_{76}O_{15}$ (Tetraacetyl-hederin-methylester). Ber. 25.8 % Essigsäure.

» $C_{49}H_{74}O_{14}$ (Triacetyl-hederin-methylester). » 20.3 » »

Der gefundene Wert liegt dem für ein Tetraacetyl-derivat berechneten am nächsten; somit ist hier die Tetraacetylverbindung anzunehmen.

Bei dem schön krystallinischen Methylester wurden also weit bessere Anhaltspunkte für das Vorhandensein von 4 acetylierbaren Hydroxylgruppen erhalten als beim α -Hederin selbst, das noch die hindernde Carboxylgruppe besitzt.

Natriumsalz des α -Hederins.

Als eine Lösung von α -Hederin in absolutem Alkohol mit alkohol. Natron neutralisiert wurde, krystallisierte das Na-Salz aus. Dieses wurde gesammelt, mit Alkohol gewaschen und in 90-proz. Alkohol heiß gelöst. Nach Zugabe von wenig Wasser schied es sich innerhalb 24 Stdn. in schönen, makroskopischen, glänzenden Krystallen ab.

0.250 g Sbst.: Gef. 10 % Krystallw., 6.4 % Na_2CO_3 .

$C_{42}H_{65}O_{11}Na + 5H_2O$. Ber. 10.49 % Krystallw., 6.2 % Na_2CO_3 .

Somit ist das α -Hederin als eine einbasische Säure aufzufassen. Das Na-Salz kratzt im Halse, wie die Saponine selbst. Es löst sich in Wasser zu einer stark schäumenden Flüssigkeit auf — ein Beweis

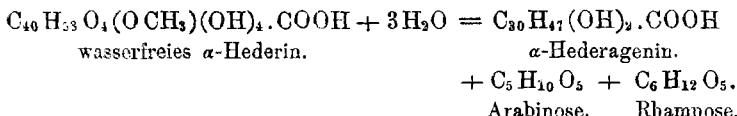
dafür, daß das Wesen der Saponin-Eigenschaften im Sapogenin-Komplex liegt.

Beim Durchleiten von CO_2 durch eine Lösung des Natriumsalzes wird das α -Hederin wieder abgeschieden. Bleibt die Lösung des α -Hederins in verdünnter Natronlauge einige Zeit stehen, so krystallisiert das Na-Salz aus.

Das K-Salz wird in der bei dem Na-Salz beschriebenen Weise erhalten.

Zusammenfassung:

Das α -Hederin hat sich als eine Tetraoxy-oxymethyl-monocarbon-säure zu erkennen gegeben. Es wurden sein Na-Salz, sein Methyl-ester und dessen Tetra-acetyl-Verbindung beschrieben, und die früher gegebene Spaltungsgleichung wie folgt näher präzisiert:



Utrecht (Holland), Oktober 1921.

356. A. W. van der Haar und A. Tamburello: Untersuchungen über die Saponine. (VI. Mitteilung.)

(Eingegangen am 24. September 1921.)

Weitere Studien am Hederagenin.

Von dem einen von uns (van der Haar) wurde in der voranstehenden Abhandlung das Hederagenin, das Sapogenin des α -Hederins, als eine Dioxy-monocarbonsäure von der Formel $\text{C}_{30}\text{H}_{47}(\text{OH})_2 \cdot \text{COOH}$ erkannt.

Schon früher (Literatur in der erwähnten Abhandlung) war sein α_D^0 in Pyridin zu $+81.2^\circ$, sowie sein Schmp. zu $325-326^\circ$ ermittelt.

Durch den glücklichen Umstand, daß die übrigen Hederine der Efeublätter dasselbe Hederagenin wie α -Hederin liefern (I. c., Dissertat. van der Haar) konnten größere Mengen desselben verschafft werden.

Als van der Haar die weitere Untersuchung schon aufgenommen hatte, erschien eine Untersuchung von Palazzo und Tamburello¹⁾ über das Hederin und das Hederidin (Hederagenin) der

¹⁾ F. Carlo Palazzo und A. Tamburello, Supra alcuni componenti dei semi di edera. Arch. di farmacognosia e scienze affini, Fasc. 5, 15, Maggio 1913.