

206. A. Windaus und E. Haack: Über das Uzarin.

[Aus d. Allgem. Chem. Univ.-Laborat. Göttingen.]

(Eingegangen am 28. April 1930.)

Von einer größeren Zahl typischer Herzgifte (Digitoxin, Gitoxin, Cymarin u. a.) ist nachgewiesen worden, daß sie Glykoside von Oxy-lactonen darstellen. Diese Oxy-lactone enthalten eine Doppelbindung, die sich nach Jacobs in β , γ -Stellung befindet; sie haben eine Formel mit 23 Kohlenstoffatomen; sie geben mit Nitroprussidnatrium die Legalsche Probe; sie enthalten mehrere Hydroxylgruppen und bisweilen eine Carbonylgruppe; sie sind ferner dadurch ausgezeichnet, daß sie leicht unter Wasser-Abspaltung in mehrfach ungesättigte Monooxy-lactone übergehen, und daß sie durch Behandeln mit Alkalien isomerisiert werden, wobei die Legalsche Probe verschwindet.

Um zu prüfen, ob sich auch bei anderen pflanzlichen Herzgiften dieselben charakteristischen Gruppen wiederfinden, haben wir begonnen, die wirksamen Bestandteile aus der Wurzel einer afrikanischen Gomphocarpus-Art zu untersuchen. Diese als Uzara bekannte Droge wird verwendet „zur erfolgreichen Behandlung diarröischer Zustände der verschiedensten Aetiologie, aber auch zur Bekämpfung von Spasmen des Magen-Darm-Kanals, des Uterus (Dysmenorrhoe) und der Bronchien (Asthma nervosum)“. Außerdem besitzt sie eine digitalis-artige Wirkung auf das Herz¹⁾.

Aus dieser Uzara haben Hennig²⁾ und Wolff³⁾ ein Glykosid, das Uzarin, gewonnen; es liefert bei der Hydrolyse ein Uzaridin, dem eine Formel mit 18 Kohlenstoffatomen zugeschrieben wird, und das sich chemisch ganz anders verhalten soll wie die Genine der Digitalis-Glykoside.

Wir haben das Uzarin rein dargestellt und andere Ergebnisse erzielt wie Hennig und Wolff. Uzarin bildet große, farblose Prismen, die von 268–270° schmelzen; in Pyridin-Lösung beträgt die Drehung für $[\alpha]_D = -27^{\circ}$. Es ist ein Lacton und liefert die Legalsche Probe, beim Erwärmen mit Alkalien wird es isomerisiert. Unser Uzarin gab bei der Analyse 57.8% C und 7.4% H; bei der Titration finden wir ein Äquivalentgewicht⁴⁾ von 731. Hiernach kommen für das Uzarin Formeln zwischen $C_{33}H_{52}O_{15}$, $C_{35}H_{54}O_{16}$ und $C_{37}H_{56}O_{17}$ in Frage. Am besten stimmt, wie wir sehen werden, eine Formel $C_{35}H_{54}O_{16}$ mit den Ergebnissen der hydrolytischen Spaltung überein⁵⁾.

Beim Kochen mit verd. Säuren wird der Zucker nur langsam und unvollständig aus dem Uzarin abgespalten. Wir finden, daß das von Hennig und Wolff untersuchte Uzaridin und seine Derivate noch zuckerhaltig waren. Mit starken Säuren werden, wie die jodometrische Bestimmung nach Willstätter ergibt, 2 Mol. Zucker aus 1 Mol. Uzarin $C_{35}H_{54}O_{16}$ abgespalten. Der Zucker selbst besteht aus Glucose. Das bei der Hydrolyse entstehende, in Wasser unlösliche Material ist nicht einheitlich. Über verschiedene Zwischenprodukte, die noch genau zu charakterisieren bleiben,

¹⁾ Gessner, Arch. exp. Pathol. Pharmakol. 148, 342, 353 [1930].

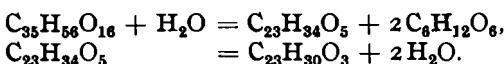
²⁾ Arch. Pharmaz. 255, 382–405 [1917]. ³⁾ Inaug.-Dissertat., Marburg 1925.

⁴⁾ Wolf (loc. cit.) fand 699 als Äquivalentgewicht.

⁵⁾ Hennig hat die Formel $C_{75}H_{108}O_{30}$ aufgestellt; seine Analyse ist mit einer Formel $C_{35}H_{52}O_{14}$ vereinbar; die Analysen von Wolff passen einigermaßen auf $C_{35}H_{54}O_{15}$; diese Formeln enthalten 2 bzw. 1 Mol. Wasser weniger als unsere Formel.

entsteht in der Hauptsache ein Anhydro-uzarigenin⁶⁾, dem die Formel C₂₃H₃₀O₃ zukommen dürfte. Es ist ein dreifach ungesättigtes Oxy-lacton, gibt bei der Titration das erwartete Äquivalentgewicht und liefert ein Acetyl- und p-Nitro-benzoyl-Derivat von der richtigen Zusammensetzung. Das Anhydro-uzarigenin hat also dieselbe Formel wie das Dianhydro-gitoxygenin und dürfte wie dieses durch Wasser-Abspaltung aus dem ursprünglichen Genin, vermutlich C₂₃H₃₄O₅, entstanden sein. Bei der katalytischen Hydrierung bildet sich ein Perhydro-Derivat von der Formel C₂₃H₃₆O₃, das mit den entsprechenden Derivaten der anderen Herzgifte isomer ist. Die Verwandtschaft zwischen dem Uzarin und den Digitalis-Glykosiden ist also augenscheinlich eine enge.

Aus den Spaltstücken des Uzarins, dem ursprünglichen Genin, vermutlich C₂₃H₃₄O₅, und 2 Mol. Glucose berechnet sich die Formel C₃₅H₅₄O₁₅, während wir C₃₅H₅₈O₁₈ gefunden haben. Die Spaltgleichung ist vermutlich:



Die hier mitgeteilten Ergebnisse bedürfen noch der Nachprüfung und Erweiterung, die der eine von uns (E. Haack) durchzuführen beabsichtigt.

Hrn. Dr. Braun von der Uzara-Gesellschaft in Melsungen danken wir verbindlich für die uns in großer Menge zur Verfügung gestellten Gomphocarpus-Wurzeln.

Der eine von uns (E. Haack) spricht der Forschungs-Gemeinschaft der Deutschen Wissenschaft seinen Dank aus für das ihm gewährte Stipendium, das ihm die Durchführung der Arbeit ermöglicht hat.

Beschreibung der Versuche.

Darstellung des Uzarins.

Die zerkleinerten Gomphocarpus-Wurzeln wurden im Soxhlet-Apparat mit Methylalkohol erschöpfend extrahiert; der methylalkoholische Auszug wurde im Vakuuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand in 4 Tln. Wasser gelöst; im Laufe einiger Wochen fand dann eine reichliche Ausscheidung von rohem Uzarin statt. 45 g solchen Materials wurden in 110 ccm siedendem Glykol-monomethyläther gelöst; die tiefbraun gefärbte Lösung wurde nach dem Erkalten mit 400 ccm Chloroform und darauf mit 100 ccm Wasser versetzt, gründlich durchgeschüttelt und über Nacht stehen gelassen. Hierbei schied sich aus der wäßrig-alkohol. Schicht ein feinpulvriges Niederschlag aus, der abfiltriert und mit Aceton und Äther ausgewaschen wurde. Sein Gewicht betrug 37 g, der Schmp. war unscharf bei etwa 180°, die Drehung für [α]_D in Pyridin betrug -26°. Dieses Reinigungs-Verfahren wurde nochmals wiederholt; die hierbei erhaltenen 30 g Substanz wurden in 100 ccm Glykol-monomethyläther gelöst; die Lösung wurde bei 100° mit 3 g Tierkohle 10 Min. geschüttelt, heiß filtriert und mit 100 ccm siedendem Wasser versetzt. Beim langsamem Erkalten schieden sich dann 26 g krystallinisches Uzarin vom Schmp. 112-242° ab. Zur vollständigen Reinigung mußte

⁶⁾ Der Name „Anhydro-uzaridin“ ist von Hennig für ein anderes, vermutlich 1 Mol. Glucose enthaltendes Produkt, schon verwendet.

dieses Material noch aus wasserfreiem Glykol-monomethyläther und weiter aus Pyridin-Wasser umkristallisiert werden.

So gelang es schließlich, 12 g einer einheitlich erscheinenden Verbindung zu gewinnen, die in großen Prismen krystallisierte und bei 268—270° schmolz. Das Uzarin ist leicht löslich in Pyridin, in heißem Eisessig und heißem Glykol-monomethyläther; es ist schwerer löslich in Methyl- und Äthylalkohol, sehr schwer löslich in Wasser, fast unlöslich in Chloroform, Aceton und Äther. Es ist geschmacklos; es gibt die Legalsche Probe; gegenüber Alkalien verhält es sich wie ein Lacton.

4.069 mg Sbst. (im Hochvakuum bei 95° getrocknet): 8.020 mg CO₂, 2.70 mg H₂O.
 $C_{38}H_{56}O_{16}$. Ber. C 57.34, H 7.70. Gef. C 57.78, H 7.43.

Titration: 0.2629, 0.2532 g Uzarin verbraucht. bei 100° 3.62, 3.46 ccm n/10-Lauge.
 — Äquivalentgewicht $C_{38}H_{56}O_{16}$: Ber. 732, gef. 726, 732.

Spaltung des Uzarins.

Für die Darstellung des Anhydro-uzarigenins können wir nur eine vorläufige Vorschrift geben, die sicher verbesserungsfähig ist: 20 g Uzarin wurden mit 400 ccm 2-proz. Schwefelsäure versetzt; die Lösung wurde 4 Stdn. unter Durchleiten von Kohlendioxyd am Rückflußküller gekocht und dann einige Stunden stehen gelassen; der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert und die Lösung auf Zucker untersucht. Der in Wasser unlösliche Niederschlag wurde mit kleinen Mengen 96-proz. Alkohol behandelt; hierbei ging die Hauptmenge des Anhydro-uzarigenins in Lösung, während die Zwischenprodukte der Spaltung sich in dem schwerer löslichen Anteil anreicherten.

Die wäßrige Lösung wurde nach Zusatz von einigen ccm Alkohol 3-mal mit Chloroform extrahiert, dann zur Entfernung der Schwefelsäure mit Bariumcarbonat geschüttelt, mit 3 g Tierkohle versetzt und 30 Min. auf dem Wasserbade erwärmt. Nach dem Filtrieren wurde so eine farblose, neutrale Flüssigkeit erhalten, die nach dem Eindampfen bei 50° einen zähen, gelben Sirup im Gewicht von 11 g lieferte. Dieser Sirup gab beim Umkristallisieren aus wenig Eisessig nach mehrtagigem Stehen einen Krystallbrei, der sich als reine d-Glucose erwies; Ausbeute 5.2 g.

0.0394 g in 2 ccm Wasser, 1 = 1 dm; α , nach dem Aufkochen: +1.02°. $[\alpha]_D^{10} = +51.80$.

Aus den Mutterlaugen der d-Glucose wurden mittels Phenyl-hydrazins reichliche Mengen α -Glucosazon erhalten. Wahrscheinlich entsteht also bei der Spaltung des Uzarins nur d-Glucose als Zucker-Komponente.

Für die quantitative Glucose-Bestimmung wurde folgender Weg eingeschlagen: 1 Tl. Uzarin wurde mit 10 Tln. konz. Salzsäure über Nacht im Eisschrank stehen gelassen, dann wurde das Reaktionsprodukt mit 30 Tln. Wasser versetzt und 1 Stde. auf dem Wasserbade erwärmt. Das abgeschiedene Anhydro-uzarigenin wurde abfiltriert, die Lösung nach dem Neutralisieren mit Blutkohle entfärbt und nach Willstätter-Schudel titriert.

0.1028, 0.1732, 0.2185 g Uzarin verbraucht. nach d. Spaltung 11.11, 8.86, 11.18 ccm n/10-Jodlösung.

$C_{38}H_{56}O_{16}$. Ber. für 2 Mol. Glucose 49.32 %; gef. 48.15, 46.08, 46.09 %.

Anhydro-uzarigenin.

Der leichter lösliche Anteil der Aglykone wurde durch Eindampfen der alkohol. Lösung gewonnen und dann im Hochvakuum bei einer Badtemperatur von 250° sublimiert. Das mit etwas gelblichem Öl durchsetzte, krystallinische Sublimat wurde mehrmals aus wenig Pyridin umkrystallisiert und so in großen, farblosen Krystallen gewonnen, die im evakuierten Schmelzpunkts-Röhrchen bei 247—248° unzersetzt schmolzen.

Das Genin ist ziemlich leicht löslich in Pyridin und Eisessig, schwerer löslich in Chloroform, ziemlich schwer löslich in Äther und in Wasser. Beim Erwärmen an der Luft wird es ziemlich leicht zersetzt.

4.768, 5.320 mg Sbst.: 13.625, 15.210 mg CO₂, 3.36, 4.14 mg H₂O.

C₂₃H₃₀O₃. Ber. C 77.92, H 8.52. Gef. C 77.94, 77.98, H 8.53, 8.71.

0.0207 g in 2 ccm Chloroform, 1 = 1 dm, $\alpha = 0.555^{\circ}$, $[\alpha]_D^{17} = -53.6^{\circ}$.

Gegenüber Alkalien verhält sich das Genin wie ein Lacton: 27.4 mg Sbst. verbrauchten 0.0815 ccm n-Kalilauge.

Äquivalentgewicht C₂₃H₃₀O₃. Ber. 354, gef. 336.

Acetyl-Derivat: 1 Tl. Anhydro-uzarigenin wurde mit 10 Tln. Essigsäure-anhydrid versetzt und die Lösung 1 Stde. zum Sieden erhitzt; dann wurde das Essigsäure-anhydrid abgedampft und der Rückstand aus wäßrigem Äthylalkohol umkrystallisiert; es wurden so lange Nadeln erhalten, die in den meisten organischen Lösungsmitteln leicht löslich waren. Der Schmp. lag bei 175°.

3.511 mg Sbst.: 9.760 mg CO₂, 2.56 mg H₂O.

C₂₃H₃₀O₃(C₂H₅O). Ber. C 75.69, H 8.12. Gef. C 75.82, H 8.16.

Bei der Verseifung verbrauchten 21.0 mg Sbst. 0.1067 ccm n-Kalilauge. Äquivalentgewicht: Ber. C₂₃H₃₀O₄, zweibasisch, 396/2 = 198; gef. 197.

Das p-Nitro-benzoyl-Derivat wurde in der üblichen Weise durch Behandeln einer Pyridin-Lösung des Anhydro-uzarigenins mit p-Nitro-benzoylchlorid bereitet; es krystallisiert aus Alkohol, in dem es schwer löslich ist, in fast farblosen Nadeln vom Schmp. 246°.

4.760 mg Sbst.: 12.35 mg CO₂, 2.95 mg H₂O. — 3.460 mg Sbst.: 0.97 ccm N (22°, 762 mm).

C₂₃H₃₀O₃(C₆H₅O₃N). Ber. C 71.53, H 6.61, N 2.28. Gef. C 71.82, H 6.94, N 3.25.

Hydrierung des Anhydro-uzarigenin-acetats.

0.2 g des Acetats wurden in Alkohol gelöst; die Lösung wurde mit Wasserstoff bei Anwesenheit von Platinmohr geschüttelt. Nach einer Aufnahme von 40 ccm Wasserstoff, die innerhalb 4 Stdn. erfolgte, blieb das Volum konstant. Der nach dem Verdampfen des Alkohols verbleibende Rückstand wurde nacheinander aus Essigsäure-anhydrid, aus Äthylalkohol und dann noch 4-mal aus Amylalkohol umkrystallisiert. Es wurden so lange, einheitlich aussehende Nadeln erhalten, die konstant bei 225—226° schmolzen.

4.486 mg Sbst.: 12.265 mg CO₂, 3.84 mg H₂O.

C₂₃H₃₀O₃(C₂H₅O). Ber. C 74.57, H 9.52. Gef. C 74.57, H 9.58.