

# Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft

75. Jahrg. Nr. 7. — Abteilung B (Abhandlungen), S. 737—933. — 8. Juli.

## 107. Carl Mannich und Gerhard Siewert: Über g-Strophanthin (Ouabain) und g-Strophanthidin.

[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Universität Berlin.]  
(Eingegangen am 12. Mai 1942.)

Das g-Strophanthin oder Ouabain<sup>1)</sup> ist von allen Herzgift-Glykosiden am leichtesten zugänglich, da es in den käuflichen Samen von *Strophanthus gratus* in einer Menge von 5% enthalten ist, bequem daraus dargestellt werden kann und schön krystallisiert. Seit seiner Entdeckung durch Arnaud<sup>1)</sup> ist es daher mehrfach bearbeitet worden<sup>2)</sup>, der Erfolg hat den Bemühungen aber nicht ganz entsprochen. Zwar hat Arnaud bereits gefunden, daß das Glykosid als Zucker nur 1 Mol. Rhamnose enthält, und die Summenformel  $C_{29}H_{44}O_{12}$  ist durch Jacobs und Bigelow<sup>2)</sup> sichergestellt worden; aber das Genin konnte bisher nicht erhalten werden, da bei allen Versuchen, es durch Säurehydrolyse aus dem Glykosid zu gewinnen, Verharzung eintrat. Das g-Strophanthin ist, als Rhamnose-Glykosid, durch Säuren weit schwerer spaltbar als viele andere Herzgifte, z. B. die meisten Digitalis-Glykoside, die als Zuckerkomponente Desoxyzucker enthalten. Auch die enzymatische Spaltung, die von Jacobs und Bigelow<sup>2)</sup> versucht wurde, blieb ohne Erfolg. Es ist nunmehr gelungen, mit Hilfe einer besonders milden Spaltungsmethode — Chlorwasserstoff in kaltem Aceton — das g-Strophanthidin<sup>3)</sup> zu gewinnen, und zwar in einer Ausbeute bis zu 80% d. Theorie. Das bisher nicht erhältliche g-Strophanthidin ist damit zu dem am leichtesten zugänglichen Herzgift-Genin geworden.

<sup>1)</sup> Arnaud (Compt. rend. Acad. Sciences **106**, 1011 [1888]) gibt an, das Glykosid zunächst aus dem Holz und den Wurzeln von *Acocanthera Ouabaja* gewonnen zu haben; wenig später erhielt er es aus einer *Strophanthus*art (Compt. rend. Acad. Sciences **107**, 1162 [1888]). Dann fand es Thoms in Samen, die sicher von *Strophanthus gratus* stammten (Notizblatt d. Bot. Gartens in Berlin, **1900**, S. 60—63; Ber. dtsch. pharmaz. Ges. **14**, 114 [1904]); er brachte den Namen g-Strophanthin — zum Unterschied von andern Strophanthinen — in Vorschlag. Unter dieser Bezeichnung ist das Glykosid in Deutschland officinell; da es tatsächlich ausschließlich aus Strophanthussamen hergestellt wird, gebrauchen wir diesen Namen, obgleich es im Ausland gewöhnlich Ouabain genannt wird.

<sup>2)</sup> Arnaud, Compt. rend. Acad. Sciences **126**, 346, 1208, 1280, 1654, 1873 [1898]; Feist, B. **31**, 534 [1898]; Thoms, s. Fußn. 1; Jacobs u. Hoffmann, Journ. biol. Chem. **67**, 333 [1926]; **74**, 787 [1927]; Jacobs u. Bigelow, Journ. biol. Chem. **96**, 647 [1932]; **101**, 15 [1933]; Fieser u. Newman, Journ. biol. Chem. **114**, 705 [1936]; Tschesche u. Haupt, B. **70**, 43 [1937].

<sup>3)</sup> Das in den „Veröff. aus dem Gebiete des Heeres-Sanitätswesens“, Heft 103, XII, S. 97 [1937], erwähnte g-Strophanthidin ist nach unserem Verfahren hergestellt worden.

Die spaltende Wirkung von Chlorwasserstoff in Aceton auf Herzgift-Glykoside ist zunächst an den Glykosiden von *Digitalis lanata* beobachtet worden<sup>4)</sup>; es wurde damals erkannt, daß Chlorwasserstoff in Aceton Glykoside bereits in der Kälte viel schneller spaltet als wäßrige Salzsäure der gleichen Konzentration<sup>5)</sup>. Die Übertragung des Verfahrens auf das g-Strophanthin hat zum gewünschten Erfolg geführt.

g-Strophanthin ist in Aceton nur wenig löslich, in Gegenwart von etwas Chlorwasserstoff löst es sich jedoch beim Schütteln leicht auf. Schon nach 20 Min. ist das Glykosid in ein Monoaceton-strophanthin umgewandelt, dadurch löslich und dem Angriff des Chlorwasserstoffs zugänglich geworden; die Acetonierung hat wohl im Rhamnose-Rest stattgefunden<sup>6)</sup>. Durch Wasser wird das Aceton-Derivat leicht wieder zu g-Strophanthin und Aceton hydrolysiert. Läßt man die Lösung von g-Strophanthin in chlorwasserstoffhaltigem Aceton stehen, so beginnt nach 3 oder 4 Tagen Krystallisation, die erst nach etwa 3 Wochen beendet ist. Die Ausscheidung besteht in der Hauptsache aus Monoaceton-g-strophanthin, dem sich gegen Ende der Krystallabscheidung ein zweiter, höher schmelzender Stoff beimischt, der zum Teil auch in der Lösung verbleibt, nämlich ein Anhydro-g-strophanthin. Beide lassen sich annähernd quantitativ in g-Strophanthin überführen; die Aceton-Verbindung spaltet mit kalter 0.6-proz. Schwefelsäure, auch schon durch Kochen mit verd. Alkohol, das Aceton hydrolytisch ab, die Anhydro-Verbindung lagert beim Kochen mit ganz verd. Säuren Wasser an, so daß in beiden Fällen g-Strophanthin entsteht. Die Spaltung des g-Strophanthins ist nicht auf Aceton als Lösungsmittel beschränkt, sondern kann auch mit anderen Ketonen durchgeführt werden; so haben wir mit Methyl-äthyl-keton ein Butanon-g-strophanthin und mit Cyclohexanon ein Cyclohexanon-g-strophanthin hergestellt, die beide leicht in das Keton und g-Strophanthin zerlegbar sind. Auch der Chlorwasserstoff kann durch andere Säuren, z. B. Toluolsulfonsäure, ersetzt werden, was sich jedoch nicht empfiehlt.

Die Spaltung des g-Strophanthins mit Chlorwasserstoff in Aceton verläuft auch bei Ausschluß von Wasser, so daß es sich nicht gut um eine Hydrolyse handeln kann. Vieles spricht dafür, daß nicht Wasserstoff-Ionen die Spaltung bewirken, sondern das Chlorwasserstoffmolekül. Wenn man nämlich, nach Entfernung der krystallisierenden Reaktionsprodukte, die Acetonlösung, welche den Zucker enthält, mit Silbercarbonat von Chlorwasserstoff befreit, so wird die neutrale Lösung nach einiger Zeit wieder kongosauer. Beim Erwärmen mit Ammoniak entstehen reichlich Chlor-Ionen, die nur aus vorher organisch gebundenem Chlor entstanden sein können. Es bilden sich zwar aus Aceton und Chlorwasserstoff allmählich

<sup>4)</sup> C. Mannich u. F. Borkowsky, Arch. Pharmaz. **276**, 236 [1938].

<sup>5)</sup> Es sind schon öfters Glykosidspaltungen in Acetonlösung durch Säuren beobachtet worden, ohne daß jedoch die Bedeutung des Verfahrens erkannt worden wäre. Im Gegenteil wird von einigen Autoren die Ansicht vertreten, daß die unerwünschte Spaltung wahrscheinlich auf die Gegenwart geringer Mengen Wasser zurückzuführen sei; vergl. dazu: E. Fischer, B. **28**, 1166 [1895]; Ohle u. Koller, B. **57**, 1566, 1572 [1924]; Ault, Haworth u. Hirst, Journ. chem. Soc. London **1935**, 1014; Irvine u. Petterson, ebenda **121**, 2151 [1922].

<sup>6)</sup> Rhamnose wird unter den gleichen Bedingungen leicht in Monoaceton-rhamnose übergeführt: E. Fischer, B. **28**, 1162 [1895].

chlorhaltige organische Stoffe (wohl durch Anlagerung von HCl an Mesityloxyd), welche das Halogen leicht als Cl' abgeben; aber bei Gegenwart von g-Strophanthin ist unter sonst gleichen Bedingungen die Menge des organisch gebundenen Chlors bzw. die daraus entstehende Menge Cl' weit größer, und zwar etwa um 1 Cl' für jedes Molekül Strophanthin. So gelangt man zu der Ansicht, daß es sich bei dem Spaltungsvorgang um eine „Hydrochlorolyse“ handelt, wobei die Rhamnose als Halogenzucker abgespalten wird<sup>7)</sup>.

Das g-Strophanthidin hat die erwartete Bruttoformel  $C_{23}H_{34}O_8$ . Es läßt sich wie ein Lacton titrieren, gibt mit Nitroprussidnatrium die Legalische Reaktion und liefert ein Dihydro-Derivat, welches die Legalische Reaktion nicht mehr zeigt. Die charakteristische ungesättigte Lactongruppe der Herzgift-Genine ist somit vorhanden. Damit ist die Bindung von 2 Sauerstoffatomen bekannt. Die 6 weiteren liegen in Form von 6 Oxygruppen vor. Das ergibt sich schon aus der Bruttoformel, wenn man dem g-Strophanthidin dasselbe Skelett zuschreibt wie den anderen Herzgift-Geninen. Das g-Strophanthidin ist mithin das hydroxylreichste der Klasse. Vier Oxygruppen sind leicht acetylierbar, auch das Dihydro-g-strophanthidin gibt mit Essigsäureanhydrid in Pyridin eine Tetraacetyl-Verbindung; die beiden unter milden Bedingungen nicht acetylierbaren Oxygruppen dürften tertiären Charakter besitzen. Versuche zur Gewinnung eines Isogenins durch Behandlung mit Lauge<sup>8)</sup> sind unbefriedigend verlaufen; eine krystallisierende einheitliche Verbindung konnte nicht erhalten werden, sondern nur eine amorphe Substanz, welche die Legalische Reaktion allerdings nicht mehr gab. Im Hinblick auf die zahlreichen Oxygruppen sind das g-Strophanthidin und sein Dihydro-Derivat einer Oxydation nach Criegee<sup>9)</sup> unterworfen worden. Der Verbrauch an Bleitetraacetat betrug nur 10–12% der theoretischen Menge, die bei Gegenwart einer 1.2-Glykol-Gruppierung erforderlich gewesen wäre. Demnach sind Oxygruppen in benachbarter Stellung nicht vorhanden. Im Aceton-strophanthidin muß daher das Aceton mit zwei in 1.3-Stellung befindlichen Oxygruppen verknüpft sein, ein Fall, der nicht gerade häufig ist<sup>10)</sup>. Auf das Fehlen einer 1.2-Glykol-Anordnung ist es wohl auch zurückzuführen, daß es nicht gelungen ist, das g-Strophanthidin in eine Aceton-Verbindung zurückzuverwandeln; es war entweder unverändert geblieben oder in Anhydro-Strophanthidin übergegangen. Das g-Strophanthidin ist noch stark herzwirksam, aber doch wesentlich schwächer als das Glykosid g-Strophanthin; das stimmt mit den Erfahrungen an anderen Herzgiften überein.

Für das g-Strophanthin haben Fieser und Newman<sup>2)</sup> die Formel I aufgestellt. Sie ist von Tschesche und Haupt<sup>3)</sup> eingehend erörtert worden, wobei insbesondere Bedenken gegen die Bindung des Zuckers an das in Stellung 5 befindliche tertiäre Hydroxyl geltend gemacht wurden. Auch aus unseren Beobachtungen ergibt sich, daß die Formel I in manchen Punkten falsch ist. Was zunächst die Haftstelle der Rhamnose betrifft, so sprechen

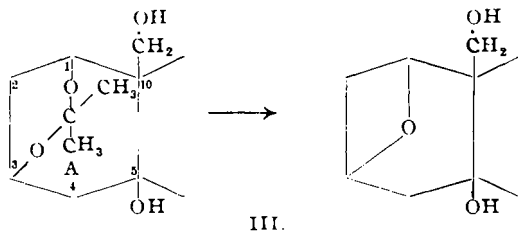
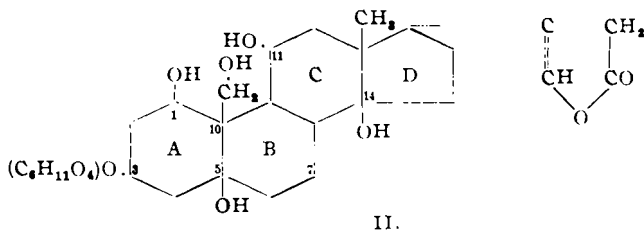
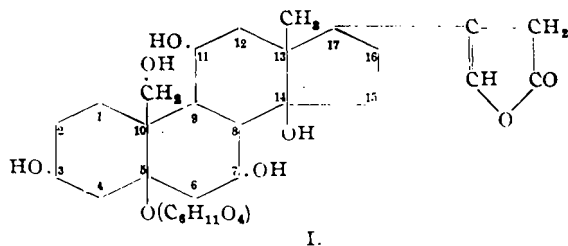
<sup>7)</sup> Das Auftreten eines Halogenzuckers bei der Spaltung von Glykosiden mit Methylalkohol. Salzsäure wird von Voss u. Wachs, A. **522**, 240–268 [1936], diskutiert.

<sup>8)</sup> Jacobs u. Gustus, Journ. biol. Chem. **74**, 811 [1927]; **78**, 573 [1928]; **79**, 3 [1928]; **82**, 407 [1929]; **86**, 199 [1930].

<sup>9)</sup> Angew. Chem. **50**, 153 [1937]; B. **64**, 260 [1931].

<sup>10)</sup> z. B. C. Mannich u. W. Brose, B. **55**, 3158 [1922].

unsere Acetylierungsversuche dagegen, daß der Zucker an ein tertiäres Hydroxyl gebunden ist. Das g-Strophanthin besitzt 8 Oxygruppen, 3 im Zuckerrest, 5 im Geninteil. Bei der Acetylierung unter energischen Be-



dingungen (Erhitzen mit Essigsäureanhydrid und Zinkchlorid) hat Arnaud die Heptaacetyl-Verbindung eines Anhydro-g-strophanthins erhalten. Durch schonendere Acetylierung — Essigsäureanhydrid in Pyridin — haben wir die Wasserabspaltung vermieden und leicht ein Hexaacetyl-g-strophanthin gewonnen. Da 3 Acetylgruppen auf den Rhamnoseres rest entfallen, so sind 3 in den Geninanteil eingetreten; von den 5 Oxygruppen des Geninteils sind mithin zwei, offenbar tertiäre, noch unverestert vorhanden, wohl dieselben, die auch beim g-Strophanthidin nicht mit Essigsäureanhydrid in Pyridin acetyliert werden. Die Formel von Fieser und Newman (I) enthält aber nur ein tertiäres Hydroxyl und 7 nicht tertiär gebundene. Wenn der Zucker an dem tertiären Hydroxyl in 5 säße, sollte man mithin bei der angewandten Acetylierungsart ein Heptaacetat erwarten. Verschiebt man aber in I den Zuckerrest von dem tertiären Hydroxyl in 5 nach dem sekundären Hydroxyl in 3, so ist beim Glykosid ein Hexaacetat, beim Genin ein Tetraacetat zu erwarten. Das steht in Übereinstimmung mit dem Ergebnis unserer Versuche. Die beiden tertiären Oxygruppen bleiben unter den angewandten Bedingungen jeweils unverestert. Die Bindung des Zuckers in Stellung 3 ist übrigens auch aus Analogiegründen sehr wahrscheinlich.

Das Aceton-g-strophanthidin nimmt bei schonender Acetylierung zwei Essigsäurereste auf; durch vorsichtige Abspaltung des Acetons erhält man ein Diacetyl-g-strophanthidin. Demgemäß sind von den 4 leicht acetylierbaren (nicht tertiären) Oxygruppen des Genins zwei für die Bindung des Acetons beansprucht worden, und diese beiden müssen in 1.3-Stellung zueinander stehen. Eine solche Anordnung von (nicht tertiären) Hydroxylgruppen kommt aber in dem der Formel I entsprechenden Genin nicht vor. Hier genügt mithin die Formel nicht. Dagegen kann das tertiäre Hydroxyl in 14 als sicher gelten, und die OH-Gruppen in 3 und 5 als sehr wahrscheinlich, ebenso die Oxymethylgruppe in 10. Dafür haben sich sowohl Jacobs als auch Fieser und Newman ausgesprochen; überdies findet sich in dem verwandten k-Strophanthidin in Stellung 5 ein Hydroxyl und in 10 eine Aldehydgruppe<sup>11)</sup>. Zugunsten eines tertiären Hydroxyls in 5 läßt sich noch anführen, daß in 9 und 17 OH-Gruppen bisher nicht beobachtet sind, und daß Stellung 8 ausscheidet, weil dadurch eine 1.2-Glykol-Gruppierung mit dem OH in 14 bedingt wäre. Man kann also mit ziemlicher Sicherheit annehmen, daß im g-Strophanthidin die Stellung von 4 Oxygruppen richtig erkannt ist, nämlich in 3, 5, 14 und die Oxymethylgruppe in 10. Wenn diese Annahme zutrifft, so läßt sich zeigen, daß eine weitere Oxygruppe in Stellung 1 sitzt. Es muß eine leicht acetylierbare (also nicht tertiäre) sein, sie muß zu einer ebensolchen in 1.3-Stellung stehen (wegen der Existenz des Aceton-strophanthidins), und sie darf keiner der vorhandenen OH-Gruppen benachbart sein (wegen des negativen Ausfalls der Criegee-Oxydation). Diesen Bedingungen genügt nur die Stellung 1. Für die noch nicht untergebrachte 6. Oxygruppe, eine sekundäre, bleiben die C-Atome 7, 11, 12 und 16 übrig. Wir glauben, daß das 6. Hydroxyl in Stellung 11 seinen Platz hat (wie im Digoxigenin<sup>12)</sup>); in der folgenden Abhandlung werden Gründe dafür angegeben, daß sich in 7, 11 oder 12 eine OH-Gruppe befindet. Da in 7 und 12 ein Hydroxyl noch nie beobachtet worden ist, so halten wir den Platz in 11 für den wahrscheinlichsten. Man gelangt dann für das g-Strophanthin zur Formel II. Diese unterscheidet sich von I dadurch, daß der Zucker nicht an das tertiäre Hydroxyl in 5, sondern an das sekundäre in 3 gebunden ist, und daß eine Oxygruppe sich in 1 statt in 7 befindet.

Bei der Spaltung des g-Strophanthins entsteht neben der Aceton-Verbindung in kleiner Menge Anhydro-g-strophanthidin. Einfacher erhält man es, wenn man Aceton-g-strophanthidin kurze Zeit mit Nitrobenzol aufkocht. In beiden Fällen ist der Stoff nicht ganz einheitlich. Es läßt sich mit Methanol eine in kleiner Menge vorhandene Beimengung entziehen, anscheinend ein isomeres Anhydro-g-strophanthidin; dieses ist nicht weiter untersucht worden.

Es ist bekannt, daß die tertiäre Oxygruppe in 14 bei den Geninen der Herzgift-Glykoside leicht durch Säureeinwirkung als Wasser abgespalten wird. Diese Tatsache hat die Schule von Windaus mehrfach benutzt, um Sauerstoff aus dem Molekül zu entfernen. Die derart erhaltenen Anhydro-genine nehmen bei der katalytischen Hydrierung 2 Mol. Wasserstoff auf; eines in der ungesättigten Seitenkette, das zweite an der neu entstandenen

<sup>11)</sup> Jacobs, Elderfield, Grave u. Wignall, Journ. biol. Chem. **91**, 617 [1931]; Jacobs u. Collins, ebenda **61**, 387 [1924].

<sup>12)</sup> Tschesche u. Bohle, B. **69**, 2497 [1936].

Doppelbindung. Diese Anhydro-Verbindungen lagern unter dem Einfluß verdünnter Säuren kein Wasser an unter Rückbildung der Genine. Das Anhydro-*g*-strophanthidin verhält sich ganz anders. Zunächst entsteht es nicht aus dem *g*-Strophanthidin durch Einwirkung von Säuren (wobei dieses verharzt), man erhält es anscheinend nur über die Aceton-Verbindung. Weiter ist im Anhydro-*g*-strophanthidin anscheinend nur eine Doppelbindung vorhanden. Die Hydrierung verläuft nicht glatt. Die Wasserstoffaufnahme geht zwar nach Verbrauch von einem Mol. langsam weiter, hört aber auf, längst bevor ein zweites Mol. angelagert ist. Wir glauben, aus dem Hydrierungsprodukt ein Dihydro-*g*-strophanthidin isoliert zu haben; es gibt die Legalsche Reaktion nicht, so daß mithin die Lactonseitenkette abgesättigt ist. Auch mit Phthalmonopersäure läßt sich eine Doppelbindung nicht erkennen, die Diacetyl-Verbindung des Anhydro-*g*-strophanthidins verbraucht keinen Peroxydsauerstoff<sup>13)</sup>. Für die Stelle des Wasseraustritts ist ferner von Bedeutung, daß das Anhydro-*g*-strophanthidin mit Essigsäureanhydrid in Pyridin nur eine Diacetyl-Verbindung liefert. Wäre Wasseraustritt zwischen 14 und 15 erfolgt, so würde aus dem *g*-Strophanthidin nur eine tertiäre Oxygruppe verschwunden sein, und es wäre eine Tetraacetyl-Verbindung zu erwarten. Schließlich ist als besonders auffallend zu betonen, daß das Anhydro-*g*-strophanthidin und sein Dihydro-Derivat mit geringsten Säuremengen ( $n_{100}$ -HCl genügt) Wasser anlagern. Aus dem ersteren erhält man dabei *g*-Strophanthidin, aus dem letzteren aber nicht dasselbe Dihydro-strophanthidin, welches bei der Hydrierung des *g*-Strophanthidins entsteht, sondern eine isomere Verbindung; die Isomerie dürfte durch das neue asymmetrische Kohlenstoffatom bedingt sein, das sich bei der Hydrierung in der Lacton-Seitenkette bildet. Um dieses Verhalten zu erklären, möchten wir, allerdings mit einigem Vorbehalt, folgende Annahme machen: Im Aceton-*g*-strophanthidin verknüpft der Aceton-Rest den in 1 stehenden Sauerstoff mit dem in 3 (oder mit dem der Oxymethylgruppe). Wenn nun Aceton aus dem Molekül austritt (nicht durch Hydrolyse!), so kommt es zur Bildung eines sauerstoffhaltigen Vierrings und zugleich eines Pyranringes gemäß dem Schema III. Wenn auch die Formel gezwungen aussieht, so erklärt sie immerhin, daß bei der Bildung des Anhydro-*g*-strophanthidins keine neue Doppelbindung entstanden ist, und daß 2 acetylierbare Hydroxyle aus dem *g*-Strophanthidin verschwunden sind. Auch die leichte Hydrolyse unter Wiederherstellung von 2 Oxygruppen ist durch Aufspaltung des stark gespannten Ringsystems, bei dem das Sauerstoffatom gleichzeitig 2 Ringen angehört, wohl verständlich.

### Beschreibung der Versuche.

#### *g*-Strophanthin-trihydrat.

Wenn man 0.5 g *g*-Strophanthin in 17 ccm reinem Dioxan löst und 0.3 ccm Wasser zusetzt, so krystallisiert das neue Hydrat in lockeren, kugeligen Aggregaten aus. Es gelingt bisweilen, diese labile Form aus wenig Wasser umzulösen, meist erfolgt jedoch Umwandlung in das Hydrat mit 9H<sub>2</sub>O. Auffallend verhält sich das Trihydrat beim Trocknen; es hinterbleibt ein wasser-

<sup>13)</sup> H. Böhme, B. **70**, 382 [1937]. Es könnte auffallen, daß die doppelte Bindung im Lactonring mit der Persäure nicht reagiert; aber auch Cumarin verbraucht, nach einer Privatmitteilung von H. Böhme, keine Persäure.

freies Strophanthin, das nicht wie üblich gegen 187—188° schmilzt, sondern bei 241°.

56.7, 216.2 mg Sbst. verloren im Vak. bei 100° über  $P_2O_5$  5.1, 17.6 mg  $H_2O$ . — 3.544, 3.136 mg Sbst.: 7.135, 6.320 mg  $CO_2$ , 2.390, 2.205 mg  $H_2O$ .

$C_{29}H_{44}O_{12} + 3H_2O$ . Ber. C 54.5, H 7.83,  $H_2O$  8.43.

Gef. „ 54.9, 54.97, „ 7.6, 7.9, „ 8.99, 8.15.

#### Hexaacetyl-g-strophanthin.

Man löst 1 g wasserfreies Strophanthin in 20 ccm Pyridin, fügt 5 ccm Essigsäureanhydrid hinzu und gießt nach 14 Tagen in 90 ccm 15-proz. Schwefelsäure. Das ausgefallene Hexaacetat krystallisiert aus Alkohol in kleinen Prismen vom Schmp. 290—291°, die anscheinend Alkohol enthalten. Man reinigt daher besser, indem man in wenig heißem Eisessig löst und heißem Wasser verdünnt. Kleine, harte Prismen vom Schmp. 288—290°.

3.070 mg Sbst.: 6.625 mg  $CO_2$ , 1.895 mg  $H_2O$ . — 43.2 mg Sbst.: 6.07 ccm  $n_{20}^{20}$ -KOH (Acetylbestimmung nach Kögler).

$C_{41}H_{56}O_{18}$ . Ber. C 58.83, H 6.74,  $CH_3CO$  30.86. Gef. C 58.8, H 6.9,  $CH_3CO$  30.2.

#### Monoaceton-g-strophanthin.

5 g wasserfreies Strophanthin werden mit 20 g wasserfreiem Kupfersulfat und 200 ccm Aceton 10 Stdn. geschüttelt<sup>14)</sup>. Am nächsten Tag saugt man ab und destilliert das Filtrat im Vak. auf etwa 10 ccm ab. Der Rückstand erstarrt in der Kälte. Ausb. 4.5 g, Schmelzpunkt unscharf zwischen 145—160°. Die Verbindung kann aus der Lösung in Aceton mit Äther umgefällt werden. Bei der Krystallisation aus wasserhaltigen Lösungsmitteln verliert sie leicht das Aceton und liefert g-Strophanthin zurück. Bei 100° verliert sie nicht an Gewicht. Die Aceton-Verbindung entsteht auch, wenn man g-Strophanthin 15 Min. mit Aceton schüttelt, das 3% Chlorwasserstoff enthält.

3.222 mg Sbst.: 7.260 mg  $CO_2$ , 2.320 mg  $H_2O$ . — 0.2000 g Sbst.: 0.0610 g Aceton-*p*-nitro-phenylhydrazon<sup>15)</sup>.

$C_{32}H_{48}O_{12}$ . Ber. C 61.50, H 7.75, 1 Aceton 9.3. Gef. C 61.45, H 8.06, 1 Aceton 9.15.

#### Monoaceton-g-strophanthidin.

20 g g-Strophanthin (mit  $9H_2O$ ) werden mit 1 l Aceton und 10 ccm konz. Salzsäure etwa 20 Min. geschüttelt, wobei Lösung erfolgt. Man kann auch 15.3 g wasserfreies g-Strophanthin, 1 l wasserfreies Aceton und 4 g trocknen Chlorwasserstoff verwenden, ohne daß das Ergebnis sich wesentlich

<sup>14)</sup> H. Ohle u. I. Koller, B. 57, 1570 [1924].

<sup>15)</sup> Die Acetonbestimmungen sind folgendermaßen ausgeführt worden: Die Substanz wird in einen langhalsigen 50 ccm Rundkolben eingewogen und mit 25 ccm 25-proz. Alkohol und einigen Tropfen 20-proz. Schwefelsäure übergossen. Der Kolben wird durch einen Kühler mit einem Pélignot-Rohr verbunden, das mit 50 ccm einer Lösung von 0.2 g *p*-Nitro-phenylhydrazin in 15—20-proz. Essigsäure beschickt ist. Nun destilliert man langsam  $\frac{4}{5}$  über, wobei das Aceton-*p*-nitro-phenylhydrazon in der Vorlage krystallisiert. Man verdünnt auf 4—5% Essigsäure-Konzentration, saugt nach einigen Stunden ab, trocknet bei 100° und wägt. Durch Multiplikation mit 0.3004 erhält man die Acetonmenge.

ändert. Bei manchen Strophanthinsorten erscheint bald ein lockerer Niederschlag — etwa 10 mg —, den man abfiltriert. Vom 3. oder 4. Tage an beginnt die Abscheidung des Aceton-strophanthidins, manchmal in derben Drusen, manchmal als gleichmäßiger mikrokristallinischer Überzug an der Gefäßwand. Nach 1 Woche kann man etwa 7 g Aceton-strophanthin, das gewöhnlich gegen 200° schmilzt, abtrennen. Das Filtrat scheidet in weiteren 2 Wochen nochmals etwa 3 g Aceton-strophanthin ab, das meist über 200° (bis 235°) schmilzt. Die abgegossene Acetonlösung wird nun mit Silbercarbonat von Cl' befreit und stark eingeeengt; in einigen Tagen kristallisiert das als Nebenprodukt entstandene Anhydro-g-strophanthin — etwa 1 g — aus; es schmilzt meist gegen 285° und enthält kein chemisch gebundenes Aceton. Die Ausbeuten betragen 9.5—10 g Aceton-strophanthin und 0.7 bis 1.5 g Anhydro-strophanthin. Bei kleineren Ansätzen (1—2 g g-Strophanthin) kann die Abscheidung des Aceton-strophanthidins ausbleiben, die Lösung enthält dann nach 2—3 Wochen nur Anhydro-strophanthin. Das Aceton-g-strophanthin ist ganz unlöslich, es läßt sich daher nicht reinigen. Die Eigenschaften, auch der Acetongehalt, sind nicht immer gleich, der Schmelzpunkt schwankt von 200—235°; die Ungleichmäßigkeit der Rohprodukte ist vielleicht darauf zurückzuführen, daß mehr oder weniger Anhydro-strophanthin in das Krystallgitter des Aceton-strophanthidins eingebaut wird.

Aceton-strophanthin vom Schmp. etwa 200°: 3.299, 4.388 mg Sbst.: 7.880, 10.440 mg CO<sub>2</sub>, 2.435, 3.215 mg H<sub>2</sub>O. — 201.7, 220.0 mg Sbst.: 71.7, 77.0 mg Aceton-*p*-nitro-phenylhydrazon.

C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>O<sub>8</sub>. Ber. C 65.23, H 8.01, Aceton 12.13.  
Gef. „ 65.14, 64.90, „ 8.26, 8.20, „ 10.7, 10.5.

Aceton-strophanthin vom Schmp. etwa 235°: 2.911, 3.574 mg Sbst.: 6.920, 8.540 mg CO<sub>2</sub>, 2.130, 2.505 mg H<sub>2</sub>O. — 157.9, 149.3 mg Sbst.: 70.0, 67.7 mg Aceton-*p*-nitro-phenylhydrazon.

C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>O<sub>8</sub>. Ber. C 65.23, H 8.01, Aceton 12.13.  
Gef. „ 64.84, 65.17, „ 8.19, 7.84, „ 13.3, 13.6.

Nachweis von organisch gebundenem Chlor im Aceton-Filtrat: Ein Ansatz aus 3.19 g wasserfreiem g-Strophanthin, 100 ccm wasserfreiem Aceton und 0.6 g trockenem Chlorwasserstoff blieb 14 Tage stehen. Nachdem 1.8 g Aceton-strophanthin abfiltriert worden waren, wurde das Filtrat durch Schütteln mit frisch gefälltem Silbercarbonat schnell von Cl' befreit, sodann unter wiederholtem Zusatz von Ammoniak eingedampft. Die wäßr. Lösung des dunklen, karamelartig riechenden Rückstands wurde mit Tierkohle geklärt. Die Chlorbestimmung ergab 0.920 g AgCl = 0.2275 g Cl. Wenn jedes Mol. Strophanthin ein Mol. Chlor-rhamnose, mithin ein Cl', geliefert hätte, wären nur 0.1936 g Chlor zu erwarten gewesen. Der Überwert von 0.0339 g Chlor erklärt sich daraus, daß 100 ccm Aceton mit 0.6 g Chlorwasserstoff unter den beschriebenen Bedingungen organische Chlor-Verbindungen liefern, und zwar entsprechend einer Menge von 0.0433 g Cl.

#### Monobutanon-g-strophanthin.

Löst man 1.94 g wasserfreies g-Strophanthin in 100 ccm Methyl-äthyl-keton, in das vorher 0.3 g Chlorwasserstoff eingeleitet waren, so beginnt nach 3—4 Tagen eine Krystallisation. Nach 23 Tagen isoliert man 0.91 g Butanon-strophanthin, das zwischen 210° und 230° unscharf schmilzt.



Beim Einengen der mit Silbercarbonat entsäuerten Mutterlauge im Vak. erhält man 0.23 g rohes Anhydro-strophanthidin. Wenn man 0.2 g Butanon-strophanthidin  $1\frac{1}{2}$  Stdn. mit 10 ccm Wasser und 5 ccm Alkohol unter Rückfluß kocht, so läßt sich Methyl-äthyl-keton abdestillieren; es kann als *p*-Nitro-phenylhydrazon (Schmp. 123—127°) identifiziert werden; für 1 Methyl-äthyl-keton ber. 14.6%, gef. 14.1%. Aus dem Destillationsrückstand krystallisiert g-Strophanthidin.

#### Cyclohexanon-g-strophanthidin.

Man löst 2 g wasserfreies g-Strophanthin in 95 ccm Cyclohexanon, das 0.3 g HCl enthält. Nach 23 Tagen entsäuert man die klare Lösung mit Silbercarbonat und engt im Vak. auf  $\frac{1}{8}$  ein. Nach Zusatz des gleichen Volumens trockenem Äther krystallisieren in 24 Stdn. 0.175 g vom Schmp. 248—252°. Nach weiterem Ätherzusatz krystallisieren in den nächsten 24 Stdn. 0.89 g vom Schmp. 242—245°. Kocht man 0.2 g mit 50-proz. Alkohol unter Rückfluß und destilliert dann  $\frac{2}{3}$  ab, so zeigt das Destillat deutlich Cyclohexanongeruch. Aus dem Destillationsrückstand läßt sich g-Strophanthidin erhalten.

#### Diacetyl-aceton-g-strophanthidin und Diacetyl-g-strophanthidin.

0.5 g fein gepulvertes Aceton-strophanthidin werden mit 20 ccm Pyridin und 2 ccm Essigsäureanhydrid bis zur Lösung auf der Maschine geschüttelt (etwa 5 Tage). Nach weiteren 14 Tagen wird die Lösung im Vak. zur Trockne verdampft. Manchmal bleibt ein krystallinischer Rückstand, manchmal ein harzartiger. Im letzteren Falle wird er mit der gleichen Menge Alkohol aufgenommen, und die Lösung bei —18° stehen gelassen. Nach einigen Tagen sind 0.425 g feine Prismen ausgeschieden. Zum Umkrystallisieren löst man in wenig Pyridin und versetzt mit Wasser. Man erhält schöne kleine Prismen vom Schmp. 268—269°. Auch durch Verdunstenlassen einer Lösung in verd. Alkohol erhält man schöne Prismen. Sie geben die Legalsche Reaktion und enthalten Aceton.

3.909 mg Sbst.: 9.190 mg CO<sub>2</sub>, 2.520 mg H<sub>2</sub>O. — 34.2 mg Sbst.: 2.561 ccm *n*/<sub>20</sub>-KOH (Acetylbestimmung nach Kögler<sup>16</sup>). — 148.2 mg Sbst.: 39.7 mg Aceton-*p*-nitro-phenylhydrazon.

C<sub>30</sub>H<sub>44</sub>O<sub>10</sub>. Ber. C 64.03, H 7.52, CH<sub>3</sub>CO 15.31, 1 Aceton 10.32.

Gef. „ 64.12, „ 7.21, „ 16.1, „ 8.04.

Durch hydrolytische Abspaltung des Acetons erhält man ein Diacetyl-g-strophanthidin. Man erwärmt 0.2 g Diacetyl-aceton-g-strophanthidin mit 20 ccm 20-proz. Alkohol und 5 Tropfen 20-proz. Schwefelsäure 15 Min. auf dem Wasserbad, schüttelt dann mit frisch gefälltem Bariumcarbonat, filtriert und läßt eindunsten. Dabei scheiden sich schöne oktaedrische Krystalle ab. Schmp. 240°, Ausb. 90%.

4.591 mg Sbst.: 10.405 mg CO<sub>2</sub>, 3.065 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>O<sub>10</sub>. Ber. C 62.02, H 7.35. Gef. C 61.81, H 7.47.

#### g-Strophanthidin, C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>8</sub>.

1) 5 g gepulvertes Aceton-g-strophanthidin werden in 250 ccm 0.6-proz. Schwefelsäure suspendiert und 7—8 Stdn. auf der Maschine ge-

<sup>16</sup>) Kögler u. Postowsky, A. 440, 34 [1924].

schüttelt. Wenn fast alles gelöst ist, filtriert man und entsäuert mit frisch gefälltem Bariumcarbonat. Das Filtrat wird im Vak. auf 10—15 ccm eingengt. Es krystallisieren dann 80—90% d. Th. g-Strophanthidin aus. Durch weiteres Einengen der Mutterlauge erhält man das Genin annähernd quantitativ.

2) 1 g gepulvertes Aceton-g-strophanthidin wird mit 50 ccm 50-proz. Alkohol unter Rückfluß bis zur Lösung gekocht. Man destilliert den Alkohol ab, der Acetonreaktion gibt. Die wäßr. Lösung läßt man verdunsten und erhält das g-Strophanthidin quantitativ in schönen Drusen. Es ist in etwa 10 Tln. heißem Wasser löslich. Bei Zimmertemperatur beträgt die Löslichkeit weniger als 1%. Es ist aber zu beachten, daß das Genin leicht übersättigte Lösungen bildet. Es krystallisiert mit 1 Mol. Krystallwasser, das über Schwefelsäure nicht abgegeben wird. Schmp. 235—238°. Das getrocknete Präparat schmilzt bei 255—256° und nimmt an feuchter Luft wieder 1 Mol. Wasser auf. Das g-Strophanthidin gibt die Legalsche Reaktion.

Monohydrat. 1.0583 g Subst. verloren im Vak. bei 100° über  $P_2O_5$  0.0406 g. — 5.210 mg Subst.: 11.600 mg  $CO_2$ , 3.670 mg  $H_2O$ .

$C_{23}H_{34}O_8 + H_2O$ . Ber. C 60.49, H 7.93,  $H_2O$  3.95. Gef. C 60.75, H 7.87,  $H_2O$  3.84.

Wasserfrei, getr. im Vak. bei 100° über  $P_2O_5$ . 4.732, 4.620 mg Subst.: 10.925, 10.640 mg  $CO_2$ , 3.355, 3.250 mg  $H_2O$ .

$C_{23}H_{34}O_8$ . Ber. C 62.98, H 7.82.  
Gef. „ 62.97, 62.84, „ 7.93, 7.87.

$\alpha$ : + 0.288° (0.2544 g wasserfreies g-Strophanthidin in 20 ccm Wasser;  $t = 17^\circ$ ;  $c = 1.272$ ;  $l = 2$  dm);  $[\alpha]_D^{25}$ : + 11.32°.

Lacton-Titration: 200 mg g-Strophanthidin werden mit 5 ccm Alkohol und 15 ccm  $n_{10}$ -KOH 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wird mit  $n_{10}$ -HCl zurücktitriert (Phenolphthalein).

200.0, 240.9 mg Subst.: 4.66, 5.87 ccm  $n_{10}$ -KOH.

Ber. Äquiv.-Gew. 438. Gef. Äquiv.-Gew. 429, 410.

(Oxydation nach Criegee<sup>9</sup>).

205.9 mg Subst.: 0.57 ccm  $n_{10}$ -Bleitetraacetat. Ber. für  $1 CH(OH).CH(OH)$ : 4.7 ccm.

Molekülverbindung aus g-Strophanthidin, Dioxan und HCl: 0.1 g g-Strophanthidin wird mit 4 ccm einer 4-proz. Lösung von Chlorwasserstoff in Dioxan bis zur Lösung gekocht. Beim Erkalten scheiden sich kleine Krystalle ab. Sie werden mit Dioxan-Salzsäure, dann mit Ligroin gewaschen. Ausb. 75%. Schmp. 133—135°. In Alkohol und Wasser leicht, in Äther, Chloroform und Ligroin unlöslich. Beim Trocknen im Vak. bei 100° tritt Zersetzung ein. Die wäßr. Lösung reagiert kongosauer. Kocht man sie mit etwas Silbercarbonat, so erhält man beim Eindampfen des Filtrats das g-Strophanthidin zurück.

3.894 mg Subst.: 8.215 mg  $CO_2$ , 2.750 mg  $H_2O$ . — 105.1 mg Subst.: 25.2 mg AgCl.  $C_{23}H_{34}O_8 + C_4H_8O_2 + HCl$ . Ber. C 57.6, H 7.7, Cl 6.4. Gef. C 57.5, H 7.9, Cl 5.9.

Dihydro-g-strophanthidin  $C_{23}H_{36}O_8$ .

1.6 g g-Strophanthidin werden in 50 ccm warmem Wasser gelöst. Die erkaltete, übersättigte Lösung wird unter Zusatz von 0.1 g  $PtO_2$  hydriert. In einigen Stunden ist die Hydrierung beendet und 1 Mol.  $H_2$  aufgenommen. Man dampft auf ein kleines Volumen ein und läßt verdunsten. Nach 2—3

Tagen haben sich Krusten prismatischer Krystalle gebildet. Zur Reinigung löst man 0.6 g in 15 ccm Methanol und versetzt mit Äther bis zur schwachen Trübung (etwa 10 ccm). Bei  $-18^{\circ}$  krystallisieren dann 0.5 g in schönen glänzenden Krystalldrusen. Das Präparat enthält 1 Mol. Krystallmethanol. Schmp.  $261^{\circ}$ . Die Legalsche Reaktion ist negativ.

86.9 mg Sbst. verloren im Vak. bei  $100^{\circ}$  über  $P_2O_5$  6.2 mg. — 4.216 mg Sbst.: 9.440 mg  $CO_2$ , 3.270 mg  $H_2O$ .

$C_{23}H_{36}O_8 + CH_3.OH$ . Ber. C 61.00, H 8.55,  $CH_3.OH$  6.78.

Gef. „ 61.1, „ 8.7, „ 6.77.

4.844 mg Sbst. (getrocknet): 11.135 mg  $CO_2$ , 3.675 mg  $H_2O$ .

$C_{23}H_{36}O_8$ . Ber. C 62.74, H 8.25. Gef. C 62.7, H 8.5.

Oxydation nach Criegee: 70.2, 193.8, 202.4 mg Sbst.: 0.175, 0.44, 0.49 ccm  $n_{10}$ -Bleitetraacetat. Ber. für  $1CH(OH).CH(OH)$ : 1.59, 4.4, 4.6 ccm.

#### Tetraacetyl-g-strophanthidin.

Man löst 0.5 g getrocknetes g-Strophanthidin in 5 ccm Pyridin unter Erwärmen und fügt zu der erkalteten Lösung 2 ccm Essigsäureanhydrid. Nach 14 Tagen wird in 100 ccm 3-proz. Schwefelsäure gegossen. Es krystallisieren 0.47 g aus, weitere 0.22 g werden durch Ausschütteln mit Chloroform als Harz gewonnen. Zur Reinigung werden beide Fraktionen vereinigt und in der eben erforderlichen Menge 80-proz. Alkohol heiß gelöst, mit dem gleichen Volumen 80-proz. Alkohol versetzt und dann mit heißem Wasser auf eine Alkoholkonzentration von 10% verdünnt. Nach 2—3-tägigem Stehenlassen bei  $0^{\circ}$  erhält man 0.4—0.45 g glänzende Nadeln, die nochmals umgelöst werden. Schmp.  $282-285^{\circ}$ . Wenn die Acetylierung nicht vollständig ist, erhält man zwar gut krystallisierende, aber tiefer schmelzende Produkte. Die Tetraacetyl-Verbindung krystallisiert aus 10-proz. Alkohol als Trihydrat in langen seidigen Nadeln. Aus 96-proz. Alkohol krystallisiert sie wasserfrei in kleinen, harten, prismatischen Krystallen. Die Löslichkeit in 10-proz. Alkohol beträgt etwa 1:800. Die Legalsche Reaktion ist positiv. Im Tierversuch zeigt die Verbindung nur geringe Herzwirksamkeit.

Trihydrat. 124.2 mg Sbst. verloren bei 3-stdg. Trocknen im Vak. bei  $100^{\circ}$  über  $P_2O_5$  9.7 mg. — 3.358 mg Sbst.: 6.905 mg  $CO_2$ , 2.200 mg  $H_2O$ . — 95.6 mg Sbst.: 5.703 ccm  $n_{10}$ -KOH (Acetylbestimmung nach Kögl).

$C_{31}H_{42}O_{12} + 3H_2O$ . Ber. C 56.31, H 7.33,  $CH_3CO$  26.05,  $H_2O$  8.18.

Gef. „ 56.1, „ 7.3, „ 25.6, „ 7.82.

Wasserfreies Präparat. 3.916, 4.212 mg Sbst.: 8.855, 9.490 mg  $CO_2$ , 2.445, 2.670 mg  $H_2O$ . — 66.9 mg Sbst.: 4.431 ccm  $n_{10}$ -KOH (Acetylbestimmung nach Kögl).

$C_{31}H_{42}O_{12}$ . Ber. C 61.35, H 6.98,  $CH_3CO$  28.38.

Gef. „ 61.67, 61.45, „ 6.99, 7.09, „ 27.85.

#### Tetraacetyl-dihydro-g-strophanthidin.

1) Man löst 0.5 g Tetraacetyl-g-strophanthidin in 80-proz. Alkohol und hydriert mit 0.1 g  $PtO_2$ . In 4 Stdn. ist die theoretisch erforderliche Menge Wasserstoff aufgenommen. Beim Eindunsten der filtrierten Lösung krystallisiert der Rückstand. Nach dem Umlösen aus 20-proz. Alkohol liegt der Schmp. bei  $264-265^{\circ}$ .

3.727 mg Sbst.: 8.365 mg  $CO_2$ , 2.530 mg  $H_2O$ .

$C_{31}H_{44}O_{12}$ . Ber. C 61.13, H 7.30. Gef. C 61.2, H 7.6.

2) 0.1 g Dihydro-g-strophanthidin wird in 2 ccm Pyridin und 0.4 ccm Essigsäureanhydrid gelöst. Nach 1 Woche wird in 20 ccm 3-proz. Schwefelsäure gegossen. Es krystallisieren 30%. Weitere 40% werden durch Ausschütteln mit Chloroform gewonnen. Man löst aus 20-proz. Alkohol um, Schmp. 264—265°.

#### Anhydro-g-strophanthidin $C_{23}H_{32}O_7$ .

Bei der Gewinnung des Aceton-g-strophanthidins entsteht als Nebenprodukt in einer Ausbeute von 5—10% ein über 280° schmelzendes rohes acetonfreies Anhydro-strophanthidin. Dieselbe Verbindung erhält man, wenn man Aceton-strophanthidin mit der 12—15-fachen Menge Nitrobenzol aufkocht. Das Aceton-strophanthidin geht dabei unter Aufschäumen rasch in Lösung, beim Erkalten krystallisiert in einer Ausbeute, die bis zu 80% beträgt, rohes Anhydro-strophanthidin; unter dem Mikroskop erscheint es in 6-seitigen Tafeln. Auch durch 10-stdg. Kochen mit der 300-fachen Menge absol. Aceton erfolgt Umwandlung des Aceton-strophanthidins in Anhydro-strophanthidin, ohne daß dabei Lösung eintritt. Das rohe Anhydro-strophanthidin ist nicht einheitlich; durch Auskochen mit Methanol kann man etwa 10% einer in schönen 4-seitigen Prismen krystallisierenden Verbindung herauslösen, die ein isomeres Anhydro-strophanthidin zu sein scheint; nach dem Umkrystallisieren aus Methanol schmilzt sie bei 291—292°.

Das Anhydro-g-strophanthidin kann man aus der 10—12-fachen Menge heißem Nitrobenzol oder aus der 100-fachen Menge 50-proz. Alkohol (unter Zusatz von etwas Magnesiumoxyd) umlösen. Man erhält so 6-seitige Tafeln vom Schmp. 303—305°. Die physiologische Wirksamkeit ist gering. Die Verbindung gibt (in einer Mischung von Pyridin und Wasser gelöst) die Legalsche Reaktion.

3.561 mg Subst.: 8.545 mg  $CO_2$ , 2.520 mg  $H_2O$ .

$C_{23}H_{32}O_7$ . Ber. C 65.67, H 7.68. Gef. C 65.46, H 7.92.

Wasseranlagerung: Kocht man 0.85 g Anhydro-g-strophanthidin mit 60 ccm 50-proz. Alkohol und 0.1 ccm  $n/_{10}$ -HCl bis zur Lösung, so erhält man nach dem Abdestillieren des Alkohols fast quantitativ g-Strophanthidin.

Hydrierung in Eisessig: Das Anhydro-Genin nahm bei der Hydrierung mit  $PtO_2$  in Eisessig 1 Mol.  $H_2$  auf. Nach Abdestillieren der Essigsäure im Vak. hinterblieb ein bräunlicher, nichtkrystallisierender Rückstand. Nach Acetylierung in Pyridin mit Essigsäureanhydrid wurden nach der üblichen Aufarbeitung etwa 30% feine Krystalldrüsen erhalten, die nach 2-maligem Umlösen aus 10—20-proz. Alkohol den Schmp. 264—265° zeigten und mit Tetraacetyl-dihydro-g-strophanthidin keine Schmelzpunktsniedrigung ergaben. Es war mithin unter Anlagerung von 1 Mol.  $H_2O$  ein Derivat des g-Strophanthidins entstanden.

31.4 mg Subst.: 4.185 ccm  $n/_{20}$ -KOH (Acetylbestimmung nach Köggl).

$C_{31}H_{44}O_{12}$ . Ber.  $CH_3CO$  28.28. Gef.  $CH_3CO$  28.67.

#### Diacetyl-anhydro-g-strophanthidin.

1 g Anhydro-g-strophanthidin wird mit 20 ccm Pyridin und 3 ccm Essigsäureanhydrid 3 Stdn. gekocht; dann wird im Vak. zur Trockne

verdampft, der Rückstand in wenig Aceton heiß gelöst und mit wenig Petroläther versetzt. In der Kälte scheidet sich dann eine gelbliche zähe Masse ab; von dieser wird abgegossen und nun in der Hitze Petroläther bis zur beginnenden Trübung zugegeben. Aus der Lösung, die man im Eisschrank kühlt, krystallisieren etwa 0.8 g der Acetyl-Verbindung. Schmp. der reinen Verbindung 264—265°. Die Legalsche Reaktion ist positiv.

3.297 mg SbSt.: 7.740 mg CO<sub>2</sub>, 2.205 mg H<sub>2</sub>O. — 36.7 mg SbSt.: 2.86 ccm  $n_{20}$ -KOH. — 71.7 mg SbSt.: 5.38 ccm  $n_{20}$ -KOH (Acetylbestimmung nach Kögler).

C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>O<sub>8</sub>. Ber. C 64.24, H 7.20, CH<sub>3</sub>CO 17.06.  
Gef. „ 64.03, „ 7.48, „ 16.77, 16.14.

Hydrierung: 0.5 g der Acetyl-Verbindung nehmen bei der katalytischen Hydrierung in absol. Alkohol etwa 1 Mol. H<sub>2</sub> auf. Eine krystallisierte Dihydro-Verbindung konnte nicht erhalten werden. Die Legalsche Reaktion des amorphen Reaktionsproduktes war negativ.

Oxydation des Diacetyl-anhydro-g-strophanthidins mit Phthalmonopersäure: Äther. Persäurelösung<sup>13)</sup> wurde mit dem gleichen Volumen besonders gereinigtem Dioxan<sup>17)</sup> versetzt und im Vak. der Äther abdestilliert. (Die Dioxanlösung ist, wenn man sie im Eisschrank einfrieren läßt, lange haltbar.) Die quantitative Prüfung auf doppelte Bindungen wurde nach H. Böhme ausgeführt<sup>13)</sup>. Es wurde keine Persäure verbraucht.

#### Dihydro-anhydro-g-strophanthidin.

3.64 g Anhydro-g-strophanthidin werden in 350 ccm 50-proz. Alkohol unter Zusatz von 0.1 g Magnesiumoxyd gelöst und mit 0.2 g PtO<sub>2</sub> hydriert. In 6 Stdn. werden 246 ccm Wasserstoff (21°, 748 mm) aufgenommen, das sind 11% mehr als 2 Atome. Nach dem Abfiltrieren wird auf dem Wasserbad unter Zusatz einer Spur MgO eingedampft. Dabei krystallisieren 57% der Masse aus. Man löst mehrmals aus 60-proz. Alkohol um, wobei stets eine Spur MgO zugesetzt wird, um eine Wasseranlagerung durch saure Reaktion des Lösungsmittels zu vermeiden. Zur Analyse wird nochmals ohne MgO umgelöst. Schmp. 284—287°. Die Legalsche Reaktion ist negativ.

4.909 mg SbSt.: 11.670 mg CO<sub>2</sub>, 3.690 mg H<sub>2</sub>O, 0.005 mg Rückstand. — 3.536, 4.880 mg SbSt.: 8.460, 11.635 mg CO<sub>2</sub>, 2.650, 3.660 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>7</sub>. Ber. C 65.36, H 8.12.  
Gef. „ 64.90, 65.25, 65.07, „ 8.42, 8.39, 8.39.

Wenn wir den Stoff als eine Dihydro- und nicht als eine Tetrahydro-Verbindung ansprechen, so stützen wir uns dabei weniger auf die Analysenzahlen als auf die Wasserstoffaufnahme, besonders aber auf die Tatsache, daß die Verbindung leicht Wasser anlagert. — In sehr kleiner Menge findet sich unter den Hydrierungsprodukten noch ein schwer löslicher Stoff vom Schmp. 306°, welcher ähnliche Analysenergebnisse liefert und die Legalsche Reaktion nicht gibt.

#### Isomeres Dihydro-g-strophanthidin C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>O<sub>8</sub>.

Das Dihydro-anhydro-g-strophanthidin lagert unter dem Einfluß von Wasserstoff-Ionen leicht Wasser an. Man löst 0.3 g in 40-proz.

<sup>17)</sup> Eigenberger, Journ. prakt. Chem. [2] **130**, 78 [1931].

Alkohol und fügt 0.05 ccm  $n/_{10}$ -HCl hinzu. Nach 3 Tagen entfernt man die Säure mit etwas Silbercarbonat und läßt eindunsten, wobei der Rückstand durchkrystallisiert. Man löst aus 3—4 ccm Methanol um und erhält eine Verbindung vom Schmp. 230—231°. Mit dem bereits beschriebenen Dihydro-g-strophanthidin gemischt, erhält man Schmelzpunkte zwischen 250° und 260°.

5.187, 5.243 mg Sbst.: 12.000, 12.120 mg CO<sub>2</sub>, 3.820, 3.870 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>O<sub>8</sub>. Ber. C 62.74, H 8.25. Gef. C 63.12, 63.06, H 8.24, 8.26.

Für Ausführung der Vorversuche sind wir Hrn. Dr. F. Borkowsky zu Dank verpflichtet.

### 108. Carl Mannich und Gerhard Siewert: Über zwei Dehydrierungsprodukte des g-Strophanthins (Ouabains).

[Aus d. Pharmazeut. Institut d. Universität Berlin.]

(Eingegangen am 12. Mai 1942.)

Die herzwirksamen Glykoside der Strophanthus- und Digitalis-Gruppe sind bisher wohl ausnahmslos in der Weise angegangen worden, daß man sie der Säurehydrolyse unterwarf. Die dabei entstandenen Genine haben sich in allen Fällen als schwächer wirksam erwiesen als die Glykoside selbst. Man hat zwar versucht, die Wirkung der Genine durch Veresterung wieder zu erhöhen<sup>1)</sup>, hat dabei aber doch nur bescheidene Erfolge erzielt. In der vorliegenden Arbeit ist der Versuch gemacht worden, das Glykosid selbst zu verändern, und zwar in der Weise, daß die Abwandlungsprodukte noch Glykosidcharakter besaßen.

Es hat sich gezeigt, daß das g-Strophanthin beim Schütteln seiner wäßr. Lösung mit Platin und Sauerstoff eine Dehydrierung erleidet. Das g-Strophanthin enthält sowohl nach der von Fieser und Newman<sup>2)</sup> aufgestellten als auch nach der kürzlich von uns<sup>3)</sup> vorgeschlagenen Formel I ein primäres alkohol. Hydroxyl neben mehreren sekundären und tertiären. Da der Zucker Rhamnose ist, so befindet sich im Zuckerrest kein primäres Hydroxyl. Man weiß nun, daß primäre Alkohole besser zu dehydrieren sind als andere. Es bestand daher die Aussicht, zu einem Glykosid von Aldehydcharakter zu gelangen, wie es in dem therapeutisch recht wichtigen k-Strophanthin vorliegt. Die Verwandlung des g-Strophanthins in einen Aldehyd durch Dehydrierung könnte also therapeutisch wertvoll sein.

Bei der Dehydrierung werden, allerdings in mäßiger Ausbeute und erst nach mühsamer Trennung, zwei isomere Stoffe erhalten, die sich vom g-Strophanthin durch einen Mindergehalt von 2 Wasserstoffatomen unterscheiden. Sie besitzen demgemäß die Zusammensetzung C<sub>29</sub>H<sub>42</sub>O<sub>12</sub>. Sie lassen sich mit

<sup>1)</sup> W. Neumann, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Pathol. Pharmacol. **185**, 329 [1937]; Dtsch. Reichs-Pat. 506045, 508096, 510430, 512336, 671320 (C. **1931** I., 2364, 1833; **1939** I., 5107). W. Küssner u. H. Kreitmair, E. Mercks Jahresber. **53**, 45 [1939], beschreiben Aminosäureester verschiedener Herzgift-Genine mit alkaloidartigen Eigenschaften von z. Tl. hoher physiologischer Wirkung.

<sup>2)</sup> Journ. biol. Chem. **114**, 705 [1936].

<sup>3)</sup> S. die vorangehende Abhandlung, B. **75**, 737 [1942].