

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.

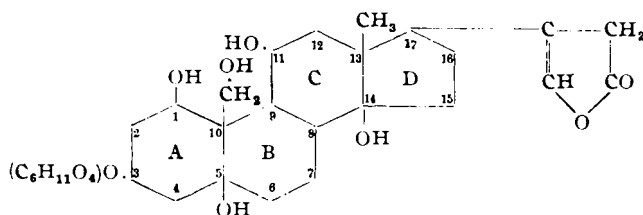
Bei der Dehydrierung werden, allerdings in mäßiger Ausbeute und erst nach mühsamer Trennung, zwei isomere Stoffe erhalten, die sich vom g-Strophanthin durch einen Mindergehalt von 2 Wasserstoffatomen unterscheiden. Sie besitzen demgemäß die Zusammensetzung C<sub>29</sub>H<sub>42</sub>O<sub>12</sub>.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

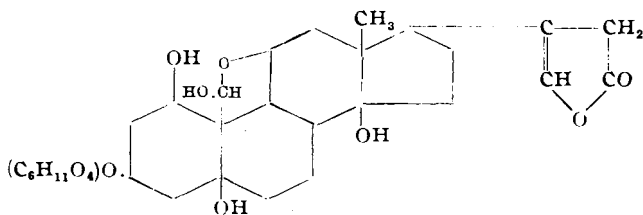
<sup>2)</sup> Journ. biol. Chem. **114**, 705 [1936].

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

wäßr. Säuren spalten, wobei, ähnlich wie beim *g-Strophanthin*, das Genin verharzt und Rhamnose entsteht; die Dehydrierung hat somit im Geninteil stattgefunden.



I.



II.

Die beiden Dehydro-*g-strophanthine* zeigen kräftige Reduktionswirkung gegenüber Fehlingscher Lösung und schwärzen ammoniakalische Silberlösung bereits nach kurzer Zeit in der Kälte. *g-Strophanthin* zeigt nur den fünften Teil der Reduktionswirkung gegenüber Fehlingscher Lösung und schwärzt ammoniakalische Silberlösung erst nach langer Zeit. Dieses Verhalten spricht für das Vorhandensein einer Aldehydgruppe. Allerdings ist sie wohl nicht frei vorhanden, da ein Derivat der Carbonylgruppe bisher nicht erhalten werden konnte und Fuchsin-schweflige Säure nicht gerötet wird. So ist anzunehmen, daß die Aldehydgruppe mit einem geeignet sitzenden Hydroxyl unter Lactolbildung reagiert hat. Dadurch erklärt sich wohl auch das Auftreten von zwei isomeren Dehydro-*g-strophanthinen* ( $\alpha$ - und  $\beta$ -), die sich im Drehungsvermögen stark unterscheiden. Wir möchten daher glauben, daß es sich um eine Stereoisomerie handelt, die dadurch bedingt ist, daß das C-Atom der Aldehydgruppe bei der Lactolbildung asymmetrisch wird. Wenn diese Annahme richtig ist, so muß im Molekül des *g-Strophanthins* in  $\gamma$ - oder  $\delta$ -Stellung zur Aldehydgruppe ein Hydroxyl sitzen. Da die OH-Gruppe in 3 durch Zucker verschlossen ist und, nach dem Ergebnis der vorangehenden Abhandlung, in den Stellungen 2, 4, 6, 8 Hydroxyl nicht vorhanden sein kann, kommen 7, 11, 12 und 14 in Frage. In 7 und 12 sind bei Herzgiften OH-Gruppen bisher nicht nachgewiesen worden, auch das tertiäre Hydroxyl in 14 darf wohl außer Betracht bleiben. So ist es am wahrscheinlichsten, daß Lactolbildung zwischen der in 10 sitzenden Aldehydgruppe und einem in 11 befindlichen Hydroxyl stattgefunden hat. Man gelangt dann für die beiden Dehydro-*g-strophanthine* zur Formel II. Es sei noch bemerkt, daß beim *k-Strophanthin* von Jacobs<sup>4)</sup> Lactolbildung zwischen der Aldehydgruppe und einem Hydroxyl nachgewiesen worden ist.

<sup>4)</sup> Jacobs, Elderfield, Grave u. Wignall, Journ. biol. Chem. **91**, 617 [1931]; Jacobs u. Collins, ebenda **61**, 387 [1924].

Ohne Verharzung lassen sich die beiden neuen Glykoside mit Chlorwasserstoff in Aceton spalten. Die Spaltung verläuft vielleicht wieder über Aceton-Verbindungen, die aber nicht, wie beim g-Strophanthin, auskrystallisieren, sondern in der Lösung zerfallen unter Bildung von Anhydro-Geninen<sup>3)</sup>; letztere besitzen die Formel  $C_{23}H_{30}O_7$ , somit 2 Wasserstoffatome weniger als das Anhydro-g-strophanthidin<sup>3)</sup>. Sie können somit als Dehydro-anhydro-g-strophanthidine bezeichnet werden.

### Beschreibung der Versuche.

#### Katalytische Oxydation des g-Strophanthins.

Den für die Reaktion verwendeten Katalysator bereitet man folgendermaßen: 0.5 g  $PtO_2$  werden unter Wasser (etwa 10 ccm) mit Wasserstoff hydriert. Dann wird die Schüttelente evakuiert, mit Luft durchspült und mit Sauerstoff geschüttelt. Dabei werden nur wenige Kubikzentimeter Sauerstoff aufgenommen. Nun fügt man eine erkaltete Lösung von 5 g g-Strophanthin in 500 ccm Wasser hinzu und schüttelt mit Sauerstoff. In den ersten Minuten werden 10 ccm schnell aufgenommen; dann schreitet die Reaktion nur noch langsam fort. Innerhalb eines Tages werden aber etwa 60—70 ccm Sauerstoff verbraucht, entsprechend etwa 1 Atom Sauerstoff je Mol. g-Strophanthin. Neben der Dehydrierung muß eine tiefer gehende Oxydation verlaufen, denn in dem nicht verbrauchten Sauerstoff ist regelmäßig Kohlendioxyd nachzuweisen.

Nach Beendigung der Sauerstoff-Aufnahme wird vom Katalysator abfiltriert und auf dem Wasserbad auf 50 ccm eingengt. Für die weitere Aufarbeitung der nun anfallenden Krystallisationen und Mutterlaugen, die nach vielmaligem Fraktionieren 10—15%  $\alpha$ -Dehydro-g-strophanthin, 10%  $\beta$ -Dehydro-g-strophanthin, 55—65% g-Strophanthin und 15—20% nicht krystallisierende Produkte liefern, kann eine bestimmte Arbeitsvorschrift nicht gegeben werden. Man muß bei der Krystallisation die Fraktionen nach dem Augenschein trennen, was bei den charakteristischen Krystallformen der drei in Frage kommenden Stoffe ganz gut möglich ist.  $\alpha$ -Dehydro-g-strophanthin bildet feine Nadeln,  $\beta$ -Dehydro-g-strophanthin prismatische Krystalle, die meist zu derben Drusen vereinigt sind, und g-Strophanthin quadratische Blättchen. Man muß dann ähnliche Fraktionen so zusammenfassen, daß die einzelnen Komponenten möglichst angereichert werden. Dabei werden die besonders schwer vom Strophanthin zu trennenden Krystalle des  $\beta$ -Dehydro-strophanthins gegebenenfalls durch Auslesen mit der Pinzette angereichert. Die Schwierigkeit der Trennung wird durch die starke gegenseitige Beeinflussung der Löslichkeit sowie durch die besonders beim g-Strophanthin und  $\beta$ -Dehydro-g-strophanthin vorliegende Neigung zur Bildung stark übersättigter Lösungen bedingt. Es ist daher zweckmäßig, eine Krystallisation der  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Verbindung im Anfang durch Dekantieren abzutrennen, da die über den Krystallen stehende Mutterlauge meist an g-Strophanthin stark übersättigt ist und beim Absaugen auf der Nutsche krystallisiert. Dadurch ist die Trennung hinfällig.

#### $\alpha$ -Dehydro-g-strophanthin, $C_{29}H_{42}O_{12}$ .

Es krystallisiert aus Wasser in feinen, seidig glänzenden, verfilzten Nadeln mit einem Wassergehalt von 7.6—8.8%, entsprechend etwa 3 Mol.  $H_2O$

Die Löslichkeit ist 1:70 in der Siedehitze, 1:200 in der Kälte. Ein bei 100° im Vak. getrocknetes Präparat zeigt den Schmp. 232—236° und ist außerordentlich hygroskopisch. Die Legalsche Reaktion ist positiv. Es reagiert nicht mit Fuchsinchwefliger Säure.

117.71, 89.76, 4.988, 4.742 mg Subst.: 10.28, 7.92, 0.381, 0.362 mg Gew.-Verlust.

$C_{28}H_{42}O_{12} + 3H_2O$ . Ber.  $H_2O$  8.49. Gef.  $H_2O$  8.73, 8.82, 7.64, 7.63.

4.609, 4.380 mg Subst. (wasserfrei): 10.100, 9.520 mg  $CO_2$ , 3.030, 2.920 mg  $H_2O$ .

$C_{28}H_{42}O_{12}$ . Ber. C 59.77, H 7.27. Gef. C 59.76, 59.30, H 7.36, 7.46.

Eine Substanzprobe, die 7.61 % Wasser enthielt, wurde analysiert und der Wassergehalt rechnerisch in Abzug gebracht:

4.281 mg Subst.: 8.675 mg  $CO_2$ , 2.875 mg  $H_2O$ .

$C_{28}H_{42}O_{12}$ . Ber. C 59.77, H 7.27. Gef. C 59.82, H 7.21.

Die beträchtliche Reduktionswirkung gegenüber Fehlingscher Lösung wurde folgendermaßen bestimmt: In ein Reagensglas von 8 ccm Fassungsvermögen wird die Substanz auf der Halbmikrowaage eingewogen; sie wird dann mit 5 ccm Fehlingscher Lösung übergossen und  $\frac{1}{2}$  Stde. im siedenden Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wird der Niederschlag von  $Cu_2O$  durch Zentrifugieren am Boden des Röhrchens gesammelt, die Flüssigkeit vorsichtig dekantiert und 3-mal mit Wasser gewaschen (aufwirbeln, zentrifugieren). Dann wird getrocknet und schwach geglüht. Nach dem Erkalten wird das  $CuO$  gewogen. Als Maß für das Reduktionsvermögen ist die erhaltene Menge  $CuO$  in Prozent der verwendeten Einwaage angegeben.

*g-Strophanthin*: 10.00 mg Subst.: 1.21 mg  $CuO$  = 12.1 %.

$\alpha$ -Dehydro-*g-strophanthin*: 12.35, 8.84 mg Subst.: 6.87, 5.12 mg  $CuO$  = 55.6, 57.8 %.

Lufttrockne Substanz in absol. Alkohol:  $\alpha_D^{25}$  ( $c = 0.6992$ ;  $l = 2$  dm):  $-0.888^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-63.5^\circ$ .

Hydrierung: 189 mg! wasserfreies  $\alpha$ -Dehydro-*g-strophanthin* werden in 50 ccm Wasser gelöst und bei Gegenwart von 0.2 g  $PtO_2$  hydriert. Die Wasserstoffaufnahme ist in 35 Min. beendet. Aufgenommen 16.4 ccm (0°, 760 mm). Ber. für 2 Mol.  $H_2$  15.7 ccm. Die Legalsche Reaktion der Lösung ist nach der Hydrierung negativ. Aus der Lösung krystallisieren beim Einengen auf 5 ccm feine Nadeln; die Mutterlauge krystallisiert beim Eindunsten völlig durch. Durch Umlösen aus 8 ccm  $H_2O$  erhält man seidig glänzende Nadelchen vom Schmp. 278—279°, die etwa 2 Mol. Krystallwasser enthalten.

Optische Drehung der lufttrocknen Substanz (5.25 % Krystallwasser) in  $H_2O$ :  $\alpha_D^{20}$  ( $c = 0.3960$ ;  $l = 2$  dm):  $-0.359^\circ$ ;  $[\alpha]_D^{20}$ :  $-45.33^\circ$ .

### Spaltung des $\alpha$ -Dehydro-*g-strophanthins*.

$\alpha$ -Dehydro-anhydro-*g-strophanthidin*: 1 g lufttrocknes  $\alpha$ -Dehydro-*g-strophanthin*, das in Aceton wenig löslich ist, wird in 50 ccm Aceton unter Zusatz von 0.5 ccm 38-proz. Salzsäure in etwa  $\frac{1}{2}$  Stde. gelöst, wobei wahrscheinlich Acetonierung stattfindet, ähnlich wie beim *g-Strophanthin*<sup>3)</sup>. Nach 20 Tagen krystallisieren 140 mg aus der Lösung aus. Die Acetonlösung wird; nach Abgießen von den Krystallen, mit 3 ccm Pyridin versetzt und das Aceton im Vak. bei 25—30° abdestilliert. Der Pyridinrückstand ist braun und scheidet

beim Versetzen mit absol. Äther einen braunen Sirup unter der äther. Schicht ab. Diese wird abgetrennt. Aus der äther. Schicht scheiden sich beim Stehenlassen im Eisschrank feine Krystalldrusen aus (0.05). Die beiden Krystallfraktionen werden vereinigt und in der eben erforderlichen Menge Pyridin heiß gelöst. Auf Zusatz der 3—4-fachen Menge absol. Äthers scheiden sich kleine Krystalldrusen vom Schmp. 292—293° ab. Nach der Analyse ist die Substanz ein Anhydro-Genin der Formel  $C_{23}H_{30}O_7$ . Die Legal-Reaktion ist positiv.

5.450 mg Sbst. (im Vak. bei 100° über  $P_2O_5$  getrocknet): 13.175 mg  $CO_2$ , 3.540 mg  $H_2O$ .  
 $C_{23}H_{30}O_7$ . Ber. C 66.00, H 7.22. Gef. C 65.93, H 7.27.

Gewinnung der Rhamnose: 0.5 g feingepulvertes Glykosid werden mit 3 ccm 96-proz. Alkohol und 5 ccm 2.5-proz. Schwefelsäure 40 Stdn. auf dem Wasserbad gekocht. Man verjagt den Alkohol, entsäuert mit Bariumcarbonat und dampft das Filtrat ein. Den Rückstand extrahiert man mehrmals mit wenig kaltem Wasser, wobei eine erhebliche Harzmenge abgetrennt wird.

Nach Verdampfen der Lösung erhält man aus dem gelblichen Sirup durch Krystallisation aus Aceton und Äther Rhamnose, die durch Krystallform, Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt identifiziert wird. Schmp. 93°.

### $\beta$ -Dehydro-g-strophanthin, $C_{29}H_{42}O_{12}$ .<sup>1</sup>

Es krystallisiert aus Wasser in derben Drusen prismatischer Krystalle, die 4 Mol. Wasser enthalten und an der Luft langsam verwittern. Nach dem Trocknen zeigt die Verbindung den Schmp. 210—212° und ist stark hygroskopisch. Sie ist leichter löslich als g-Strophanthin und neigt zur Bildung übersättigter Lösungen. Die Legal-Reaktion ist positiv. Mit Fuchsin-schwefliger Säure erfolgt keine Reaktion.

487.7, 5.064 mg Sbst. verloren im Vak. bei 100° über  $P_2O_5$  54.2, 0.574 mg.  
 $C_{29}H_{42}O_{12} + 4H_2O$ . Ber.  $H_2O$  11.01. Gef.  $H_2O$  11.10, 11.33.

4.490, 4.387 mg Sbst. (wasserfrei): 9.790, 9.555 mg  $CO_2$ , 2.970, 2.870 mg  $H_2O$ .  
 $C_{29}H_{42}O_{12}$ . Ber. C 59.77, H 7.27. Gef. C 59.47, 59.43, H 7.40, 7.32.

Reduktion der Fehlingschen Lösung: 19.925 mg Sbst.: 11.620 mg  $CuO$  = 58.3%. — 13.315 mg Sbst.: 6.765 mg  $CuO$  = 50.8%.

Optische Drehung der getrockneten Substanz in wäßr. Lösung:  $\alpha_D^{25}$  ( $c = 0.7910$ ;  $l = 2$  dm):  $-0.440^\circ$ .  $\alpha_D^{25}$  ( $c = 0.8888$ ;  $l = 2$  dm):  $-0.482^\circ$ .  $[\alpha]_D^{25}$ :  $-27.82$ ,  $-27.11$ .

Hydrierung: 145 mg trocknes  $\beta$ -Dehydro-g-strophanthin nahmen bei der katalytischen Hydrierung mit 0.2 g  $PtO_2$  in 40 ccm Wasser 2 Mol. Wasserstoff auf. Die Aufnahme des 1. Mol. erfolgte in 30 Min., das 2. Mol. war erst nach mehreren Stunden völlig verbraucht.

Aufgenommen: 11.7 ccm (0°, 760 mm). [Ber. für 2 Mol.  $H_2$  11.2 ccm.

Die Legalsche Reaktion der Lösung war nach der Hydrierung negativ. Die Verbindung krystallisierte beim Eindunsten nicht, sondern hinterließ ein gelbliches Harz. Durch Lösen in Methanol und Umfällen mit Äther wurde ein farbloser amorpher Stoff erhalten. Eine Identität mit dem von Jacobs

und Hoffmann<sup>5)</sup> beschriebenen amorphen Dihydro-ouabain (Dihydro-g-strophanthin) wäre möglich.

### Spaltung des $\beta$ -Dehydro-g-strophanthins.

Gewinnung der Rhamnose: 0.5 g gepulvertes  $\beta$ -Dehydro-g-strophanthin werden mit 6.5 ccm 2.5-proz. Schwefelsäure übergossen und 20 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Die vom Harz abfiltrierte Lösung wird mit frisch gefälltem Bariumcarbonat neutralisiert. Nach dem Filtrieren und Eindunsten erhält man einen blaßgelblichen Lack, der durch mehrfaches Lösen in Methanol und Fällern mit Aceton von harzigen Massen gereinigt wird, bis er sich vollständig in absol. Aceton löst. Auf Zusatz von trockenem Äther krystallisieren dann im Eisschrank 83 mg Rhamnose, Schmp.  $93^{\circ}$  (64% d. Th.). Der Mischschmelzpunkt mit reiner Rhamnose ist  $93^{\circ}$ . Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt des Osazons  $186^{\circ}$ .

$\beta$ -Dehydro-anhydro-g-strophanthidin: 0.3 g getrocknetes  $\beta$ -Dehydro-g-strophanthin, das an sich in Aceton schwer löslich ist, gehen mit 18 ccm Aceton und 0.19 ccm 38-proz. Salzsäure alsbald in Lösung. Nach 4 Wochen ist aus der Lösung nichts krystallisiert. Man entsäuert mit Silbercarbonat und dampft im Vak. zur Trockne. Der braune, schmierige Rückstand wird mit Wasser angerieben und nacheinander mit Äther und Chloroform ausgeschüttelt. Die wäßr. Lösung reagiert nun wieder kongosauer<sup>3)</sup> (intermediär Halogenose?). Aus der Chloroformlösung können nach Verdunsten 30 mg Krystalle gewonnen werden. Diese zeigen nach 2-maligem Umlösen aus 60—70-proz. Alkohol den Schmp.  $258\text{--}260^{\circ}$ . Es sind flache Nadeln, die die Zusammensetzung eines Anhydro-Genins zeigen. Enthält kein Krystalllösungsmittel. Die Legal-Reaktion ist positiv.

3.180, 3.892, 2.807 mg Sbst.: 7.675, 9.470, 6.815 mg  $\text{CO}_2$ , 2.110, 2.550, 1.905 mg  $\text{H}_2\text{O}$ .  
 $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_7$ . Ber. C 66.00, H 7.22. Gef. C 65.82, 66.36, 66.22, H 7.42, 7.33, 7.59.  
Gef. im Mittel: C 66.13, H 7.45.

## 109. Zoltán Földi, Gábor v. Fodor, István Demjén, Hedvig Szekeres und Imre Halmos: Beitrag zur Bildung von Pyrimidin-Ringen, II. Mitteilung\*).

[Aus d. Forschungslaborat. d. Chinoin A.-G., Ujpest, Ungarn.]  
(Eingegangen am 18. April 1942.)

In einer kürzlich erschienenen Arbeit\*) hat der eine von uns in Gemeinschaft mit Salamon über die Verwendung von Iminoäthern zum Aufbau des Pyrimidin-Ringes berichtet. Diese Arbeit behandelte nur einen speziellen Fall einer viel allgemeiner anwendbaren Arbeitsweise, die von uns vor einigen Jahren ausgearbeitet wurde, jedoch aus äußeren Gründen erst jetzt veröffent-

<sup>5)</sup> Journ. biol. Chem. **74**, 787—794 [1927].

\*) I. Mitteil.: B. **74**, 1126 [1941].