

145. Gerhard Hesse und Hans Wolfgang Gampp: Der heterocyclische Bezirk des Uscharins\*)\*\*\*); VI. Mitteil. über afrikanische Pfeilgifte\*\*\*)

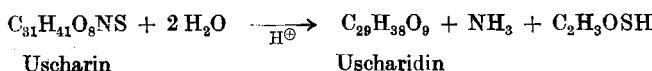
[Aus dem Chemischen Laboratorium der Universität Freiburg/Br.]

(Eingegangen am 16. April 1952)

Das stickstoff- und schwefelhaltige Herzgift Uscharin aus *Calotropis procera* lässt sich mit Quecksilber(II)-Salzen schon bei Zimmer-temperatur hydrolytisch spalten, wobei neben Uscharidin Ammoniak und dimerer Mercapto-acetaldehyd erhalten werden. Gleichzeitig wird eine Carbonylgruppe freigelegt. Es wird auf einen Thiazolin-ring geschlossen.

Führt man die Säurespaltung des Uscharins<sup>1)</sup> in Gegenwart von Quecksilber(II)-Salzen durch, so gelingt es, das schwefelhaltige Spaltstück in der erwarteten Menge abzufangen. Außerdem werden Uscharidin, Ammoniak und Kohlendioxid gebildet. Das rohe Mercaptid hat etwa die Zusammensetzung  $(C_2H_3OS \cdot HgX)_n$ , worin X das Anion einer starken Säure ist. Es lässt sich nicht umkristallisieren. In frischem Zustand kann es zwar mit Schwefelwasserstoff zerlegt werden, aber man erhält keine niedermolekulare Verbindung daraus. Die Lösung gibt die Reaktionen der Mercaptan- und der Aldehydgruppe.

Nach den Analysen der Quecksilberfällungen ( $X = Cl, NO_3, SO_4/2$ ) kann man die Spaltungsgleichung folgendermaßen formulieren:



In dieser Bilanz kommt kein Kohlendioxyd vor. Da dieses aber auch aus dem Uscharidin unter der Einwirkung starker Säuren entsteht<sup>1)</sup>, ist es nicht sicher, ob seine Bildung mit der Hydrolyse des Uscharins zum Uscharidin überhaupt etwas zu tun hat.

Hier half uns die überraschende Beobachtung, daß schon Quecksilber(II)-chlorid allein imstande ist, die Spaltung durchzuführen. Quantitative Versuche ergaben in diesem Fall, daß man Uscharin vollständig abbauen kann, ohne mehr als 6 % der für 1 Mol. berechneten Menge Kohlendioxyd zu erhalten; seine Bildung erfolgt also unabhängig von der Spaltung.

Die vermutete Verbindung  $C_2H_4OS$  muß nach ihren qualitativen Reaktionen sowohl Mercaptan wie Aldehyd sein. Sie kann daher nur die Struktur des Mercapto-acetaldehyds  $HS \cdot CH_2 \cdot CHO$  haben. Dieser bisher unbekannte Aldehyd wurde von uns synthetisiert<sup>2)</sup>. Er ist schon gegen heißes

\*) Herrn Geheimrat Wieland zum 75. Geburtstag gewidmet.

\*\*) H. W. Gampp, *Dissertat.* Freiburg/Br., 1951.

\*\*\* V. Mitteil.: A. 566, 130 [1950].

<sup>1)</sup> G. Hesse, F. Reicheneder u. H. Eysenbach, A. 537, 67–86 [1938].

<sup>2)</sup> G. Hesse u. I. Jörder, vorstehende Arbeit (B. 85, 924 [1952]).

Wasser so empfindlich, daß seine Isolierung auch nach der neuen Spaltungs-methode, die zweistündiges Kochen verlangt, unmöglich sein mußte. Das Äußerste, was man ihm zumuten darf, ist die Einwirkung einer 0.01 *n* Säure in der Kälte (20°). Es zeigte sich nun, daß Uscharin, wenn man es in einer 1-proz. Quecksilber(II)-chlorid-Lösung suspendiert hält, trotz seiner geringen Wasserlöslichkeit schon bei Zimmertemperatur vollständig aufgespalten wird. Das Ergebnis ist das gleiche wie bei den früheren Spaltungen: es wurden Uscharidin (80 %), Ammoniak (78 %) und eine farblose Quecksilberverbin-dung (109 %) isoliert. Selbst unter den mildesten Bedingungen werden also gleich zwei Moll. Wasser aufgenommen und mindestens 2 Bindungen gelöst, da drei unabhängige Spaltstücke entstehen.

Verschiedene Salze des zweiwertigen Quecksilbers sind nicht gleichwertig. Die 1-proz. Lösungen vom Acetat und vom Sulfat ( $\text{pH}$  1.7) wirken nicht merklich ein, während das Nitrat ( $\text{pH}$  2.2) noch etwas rascher spaltet als das Chlorid ( $\text{pH}$  5.5). Man erkennt diese Abstufung leicht, wenn man den Vergleich in Methanol durchführt, in dem das Uscharin gelöst ist und das Reaktionsprodukt ausfällt. Die hydrolytischen Aciditäten der wäßrigen Lösungen, die wir oben in Klammern aufgeführt haben, können also das verschiedene Verhalten der vier Salze keineswegs erklären. Wir neigen zu der Ansicht, daß sich zunächst eine Anlagerungsverbindung am Schwefel bilden muß, deren Bildung und Beständigkeit auch vom Säurerest abhängt.

Präparativ ist das Chlorid dem Nitrat vorzuziehen, weil seine Lösung weniger sauer ist. Man kann dann sogar noch weiter gehen und durch Zusatz von Calciumcarbonat alle während der Reaktion entstehende Säure abfangen. Zweckmäßig führt man die Reaktion in 80-proz. Aceton durch, in dem das Uscharidin löslich und das Quecksilbersalz des Mercaptans vollständig unlöslich ist; damit ist gleich die Trennung der Reaktionsprodukte vollzogen.

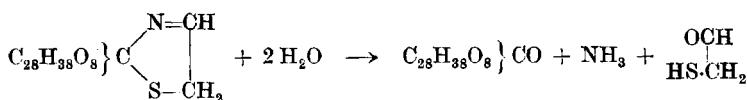
In Aceton-Suspension läßt sich auch das Quecksilbersalz mit Schwefel-wasserstoff zerlegen; hierbei muß unbedingt Calciumcarbonat zugesetzt werden, um die entstehende Mineralsäure zu binden. So gelingt es, aus dem gleichen Ansatz 80–90 % rohes 2.5-Dioxy-1.4-dithian (= dimerer Mercapto-acetaldehyd) neben 80 % Uscharidin und 84 % Ammoniak zu erhalten. Das erstgenannte ließ sich aus Äthanol umkristallisieren und erwies sich als identisch mit dem synthetisierten Stoff; vor allem stimmen auch die Diacetate, die sehr viel besser definiert sind, vollkommen überein. Hiermit ist die ein-gangs formulierte Bilanzgleichung (S. 933) bewiesen.

Zur Deutung der hydrolytischen Aufspaltung ist die Feststellung wichtig, daß im Uscharidin eine Carbonylgruppe enthalten ist, die dem Uscharin fehlt. Sie wurde durch die Bildung eines Oxims<sup>3)</sup> und eines Dinitrophenyl-hydrazens nachgewiesen. Zwar läßt sich auch Uscharin in der Hitze mit Hydroxylamin zur Reaktion bringen, der Umsetzung geht aber eine Spaltung voraus, denn das entstehende Oxim ist das des Uscharidins. Dinitrophenyl-hydrizin reagiert mit Uscharidin schon in der Kälte und läßt das Uscharin unter gleichen Bedingungen zunächst unverändert.

Die Spaltung des Uscharins liefert also eine Carbonylgruppe, Mercapto-acetaldehyd und Ammoniak; sie benötigt dazu 2 Moll. Wasser. Diesen

<sup>3)</sup> G. Hesse, F. Reicheneder u. H. Eysenbach, A. 537, 80 [1938].

Befunden wird man am besten durch die Annahme eines Thiazolinrings ge-recht, der in folgender Weise geöffnet wird:



Hierdurch finden auch andere Reaktionen des Uscharins eine einleuchtende Erklärung. Die Zersetzung durch Alkali, die in Gegenwart von Plumbit zur Abscheidung von Bleisulfid und damit zum einfachsten Nachweis des Uscharins geführt hat<sup>1)</sup>, tritt sowohl beim Ringsystem des Thiazols<sup>4)</sup> wie auch des Thiazolidins ein und ist daher bei der labilen Zwischenstufe erst recht zu erwarten. Seine Dehydrierung zum Thiazol-Derivat ist durch die Substitution ausgeschlossen, daher ist Uscharin nicht besonders oxydations-empfindlich. Die Hydrolyse durch Säuren entspricht der leichten Aufspaltung des Penicillins auf diesem Wege<sup>5)</sup>. Ihre katalytische Beschleunigung durch Quecksilbersalze erinnert an die Aufspaltung der Zucker-mercaptale<sup>6)</sup> sowie an die von G. Sachs<sup>7)</sup> gefundene Unbeständigkeit acylierter Mercaptane gegen Quecksilerverbindungen. An gewissen ungesättigten Acylmercaptanen fanden Heilbron und seine Mitarbeiter<sup>8)</sup> auch die leichte Aufspaltung durch Carbonylreagenzien, die wir bei der Einwirkung von Hydroxylamin auf Uscharin beobachtet haben.

Auffallend ist allerdings das vollständige Fehlen basischer Eigenschaften beim Uscharin. Es löst sich nicht in verdünnten Mineralsäuren – von starken wird es gespalten – und verbraucht keine Säure, wenn man es in Aceton-Lösung gegen Methylorange zu titrieren versucht. Beim Thiazol, das in seinen Eigenschaften dem Pyridin ebenso entspricht wie das Thiophen dem Benzol, muß man die Bildung wasserbeständiger Salze mit Mineralsäuren erwarten, und das Thiazolin sollte eine noch stärkere Base sein. Nun enthält aber das Uscharidin außer seiner Ketogruppe, die ja aus dem Thiazoliuring entstanden ist, noch eine saure Gruppe. Sie ist durch Titration und durch Methylierung mit Diazomethan nachgewiesen<sup>1)</sup>. Wir vermuten daher, daß der Thiazolin-Stickstoff mit dieser Gruppe ein Betain oder wahrscheinlicher ein Enol-betain bildet und daß deshalb seine basischen Eigenschaften nicht zur Beobachtung kommen.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem Fonds der Chemie danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit. Das Ausgangsmaterial hat uns die Firma C. H. Boehringer Sohn in Ingelheim freundlichst zur Verfügung gestellt.

<sup>4)</sup> H. Beyer u. H. Höhn, B. 83, 16 [1950].

<sup>5)</sup> Vergl. F. Bähr u. H. Rothe, Die Pharmazie 3, 351 [1948].

<sup>6)</sup> W. Schneider u. J. Sepp, B. 49, 2054 [1916]; M. L. Wolfrom, Journ. Amer. chem. Soc. 51, 2188 [1929].

<sup>7)</sup> B. 54, 1849 [1921].

<sup>8)</sup> H. Bader, L. C. Cross, I. Heilbron u. E. R. H. Jones, Journ. chem. Soc. London 1949, 619.

### Beschreibung der Versuche

#### Spaltung des Uscharins durch Quecksilber(II)-chlorid in wasserhaltigem Aceton

4.00 g Uscharin wurden in 800 ccm Aceton durch kurzes Kochen in Lösung gebracht. Die abgekühlte Lösung wurde mit 200 ccm Wasser versetzt und 20 g Quecksilber(II)-chlorid (10facher Überschuß) zugegeben. Sofort nach seiner Auflösung wurden etwa 2 g Calciumcarbonat zugesetzt und die Spaltlösung 2 Tage bei Zimmertemperatur unter gelegentlichem Umschütteln stehengelassen. Die Spaltung benötigt mindestens 48 Stdn., längeres Stehen (bis 90 Stdn.) schadet nicht. Der pH-Wert wurde stets in der Nähe von 6 gehalten; dazu mußten nach 3, 17 und 27 Stdn. je 0.5 g Calciumcarbonat nachgegeben werden. Nach 2-tägigem Stehenlassen wurde abgesaugt, der Niederschlag auf dem Filter mit Aceton gewaschen und schließlich in 600 ccm Aceton aufgeschlämmt.

**2.5-Dioxy-1,4-dithian:** Der Aufschlämung wurde 1 g Calciumcarbonat zugesetzt und in der Kälte Schwefelwasserstoff eingeleitet. Dann wurde der Niederschlag abfiltriert, nachgewaschen und das Filtrat sofort i. Vak. bei 30–35° Badtemperatur auf 20 ccm eingeengt. Der Rest des Lösungsmittels wurde im Exsiccator unter Kohlendioxyd entfernt; dabei hinterblieben 468 mg (90.6% d.Th.) kristallisiertes, aber noch unreines Dioxy-dithian. Es wurde zunächst mit heißem Aceton (12 ccm) gewaschen und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert (20 ccm). Das so erhaltene farblose Kristallat wurde direkt mit dem synthetischen  $\beta$ -Dioxy-dithian<sup>2)</sup> verglichen; es verhielt sich in Schmelzvorgang und Mischprobe gleich. Trotzdem ist nach der Analyse wahrscheinlich noch etwas Uscharidin beigemischt.

$C_4H_8O_2S_2$ (152.2)	Ber. C 31.56	H 5.30	S 42.12
	Gef. C 32.38, 32.48	H 5.57, 5.41	S 41.42

Zur endgültigen Reinigung wurde acetyliert. Dazu wurden 470 mg Rohprodukt in 5.8 ccm Pyridin und 2.9 ccm Acetanhydrid 2 Tage stehengelassen. Der Ansatz färbte sich rötlich. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. bei 50–60° Badtemperatur abdestilliert, der Rückstand mit Wasser ausgewaschen und unter 1 Torr bei 110–140° Badtemperatur sublimiert; Schmp. 172–174°. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Äthanol lag der Schmelzpunkt sowie der Misch-Schmelzpunkt mit synthetischem Diacetat vollkommen scharf bei 173–173.5° und auch das Aussehen der Kristalle war identisch.

$C_8H_{12}O_4S_2$ (236.3)	Ber. C 40.66	H 5.12	S 27.14	Gef. C 40.87	H 5.08	S 26.73
---------------------------	--------------	--------	---------	--------------	--------	---------

**Uscharidin:** Das Filtrat der Quecksilberfüllung wurde mit 8 g Calciumcarbonat durchgeschüttelt und in der Kälte in diese Suspension Schwefelwasserstoff eingeleitet, um den großen Überschuß an Quecksilber(II)-chlorid zu entfernen. Das Filtrat (einschließlich 200 ccm Aceton vom Auswaschen des Sulfidniederschlags) wurde i. Vak. eingedampft, bis nur noch Wasser übrigeng. In der Restlösung (150 ccm) hatte sich das Uscharidin kristallisiert ausgeschieden. Es wurde abgesaugt und mit Wasser Ca-frei gewaschen (3.09 g = 85.6% d.Th.). Dieses Rohprodukt ist bereits rein weiß und vollständig schwefelfrei; es schmilzt als Kristallwasserverbindung erstmalig bei 225–227, wird wieder fest und hat bei etwa 294° seinen Zersetzungspunkt. Durch Umkristallisieren aus Alkohol erhält man gleich reinstes Uscharidin vom Zersp. 298–309°, je nach der Geschwindigkeit des Erhitzen. Die in Nadeln kristallisierende Verunreinigung\*\*\* wurde nicht mehr beobachtet.

$C_{29}H_{38}O_9$ (530.6)	Ber. C 65.64	H 7.22	Gef. C 65.39, 65.49	H 7.44, 7.18
---------------------------	--------------	--------	---------------------	--------------

Die erste Probe war bei 120° i. Hochvak. getrocknet (Abnahme 1.54%), die zweite zur vollständigen Entfernung von Kristall-Lösungsmittel mit Xylol gekocht worden.

Löslichkeit des Uscharidins bei 20°: 1 g in 110 ccm Äthanol und in 1350 ccm Wasser.

$[\alpha]_D$ : +36.7° ± 1.2° (1-proz. Lösung in Äthanol).

Uscharidin-oxim wurde aus obigem Uscharidin nach der früheren Vorschrift<sup>3)</sup> dargestellt; Zersp. 257°.