

Zusammenfassung.

Durch energische Sulfurierung der 1-Naphtol-3,6-disulfosäure wurde die bisher unbekannte 1-Naphtol-2,3,4,6-tetra-sulfosäure hergestellt, und es wurde ihr Verhalten gegen Säuren, Alkalien und Ammoniak untersucht.

Technisch-chemisches Laboratorium
der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich.

60. Isolierung von Strophanthidin und Strophanthidinglykosiden mit Girard's Reagens T.

Glykoside und Aglykone, 71. Mitteilung¹⁾

von O. Schindler und T. Reichstein.

(25. I. 51.)

Strophanthidin und Strophanthidinglykoside lassen sich wegen der in ihnen enthaltenen Aldehydgruppe mit Girard's Reagens T²⁾ aus Gemischen mit anderen Aglykonen oder Glykosiden, die keine reaktive CO-Gruppe besitzen, entfernen³⁾. Dabei gelang es aber zunächst nicht, die in Reaktion gelangenden Stoffe aus dem entstandenen Betain-hydrazon wieder in Freiheit zu setzen. Vor kurzem hat Lederer⁴⁾ gefunden, dass es im Gegensatz zu den ursprünglichen Angaben von Girard & Sandulesco²⁾ bei Einhaltung geeigneter Bedingungen relativ leicht gelingt, auch Aldehyde aus den Betainhydrazonen wieder freizusetzen. Hauptbedingung war Verwendung von sehr reinem, hydrazinfreiem Girard's Reagens T. Wir haben geprüft, ob auf diesem Wege auch Strophanthidin und seine Glykoside wieder regenerierbar sind und fanden, dass dies tatsächlich weitgehend der Fall ist.

Als erstes Beispiel untersuchten wir Cymarin. Dieses Glykosid enthält eine relativ träge Aldehydgruppe. Unter den von Lederer angegebenen Bedingungen, also in reinem Alkohol, bzw. Methanol ohne Zusatz von Eisessig reagierte es sowohl bei 18° wie beim Kochen nur spurenweise. Unter Zusatz von Eisessig trat jedoch, wie schon früher⁵⁾ beobachtet, bereits beim Stehen bei 18° praktisch vollständige Umsetzung ein. Wurde ein Überschuss von 50%⁵⁾ an Girard's Reagens

¹⁾ 70. Mitteilung: O. Schindler & T. Reichstein, Helv. 34, 108 (1951).

²⁾ A. Girard & G. Sandulesco, Helv. 19, 1095 (1936).

³⁾ A. Katz & T. Reichstein, Pharm. acta Helv. 19, 231 (1944).

⁴⁾ E. Lederer & G. Nachmias, Bl. 1949, 400.

⁵⁾ Ein grösserer Überschuss ist unbedingt zu vermeiden, weil sonst die Regenerierung des Aldehyds stark erschwert wird.

verwendet, so war die Reaktion nach 17 Stunden praktisch beendet¹⁾. Zur Spaltung des Umsetzungsproduktes versuchten wir, möglichst milde Bedingungen anzuwenden. Lederer konnte die von ihm untersuchten Aldehyde aus den Betainhydrazonen durch eintägiges Stehen mit n.HCl bei 18° fast vollständig freisetzen. Die relativ reaktionsträge Aldehydgruppe des Strophanthidins reagierte langsamer. Unter den genannten Bedingungen war nach einem Tage erst ein Teil freigesetzt, hingegen konnte nach 6—10 Tagen eine praktisch quantitative Spaltung erreicht werden, besonders wenn der Ansatz mit einem geeigneten Lösungsmittel (in diesem Fall Chloroform) geschüttelt wurde, um den freigesetzten Aldehyd der wässrigen Phase ständig zu entziehen, und dies Lösungsmittel öfters erneuert wurde. Unter diesen Bedingungen tritt noch keine merkbare Anhydrisierung des Aglykons ein, dagegen erfolgt dabei die Hydrolyse der sehr leicht spaltbaren Glykosidbindung des 2-Desoxyzuckers, und dies offenbar erheblich rascher als die Freisetzung der Aldehydgruppe. Es gelang uns daher bisher nicht, intaktes Cymarin aus dem Ansatz zu regenerieren, hingegen wurde Strophanthidin in fast quantitativer Ausbeute erhalten. Ausser der hydrolytischen Abspaltung des Zuckers war somit keine wesentliche Schädigung des Aglykons erfolgt. — Es war daher anzunehmen, dass Strophanthidinglykoside, die an Stelle des äusserst leicht abspaltbaren 2-Desoxyzuckers einen normalen Zucker enthalten, sich unverändert wieder regenerieren lassen. Dies wurde am Beispiel des Convallatoxins geprüft.

Auch dieses Glykosid liess sich mit Girard's Reagens umsetzen, wobei als nicht reagierende Anteile²⁾ etwa 20—38 % erhalten wurden, die noch nicht näher untersucht sind. Die Spaltung der Girard-Verbindung gestaltete sich jedoch wesentlich schwieriger als im ersten Beispiel. So konnten nach 10tägigem Schütteln der sauren Lösung mit Chloroform-Alkohol-(4:1)-Gemisch (das 4mal erneuert wurde) nur 56 % des in Reaktion getretenen Convallatoxins zurück erhalten werden. Auch im Laufe dieser Spaltung fand keine merkliche Anhydrisierung statt, denn das regenerierte Glykosid zeigte die richtige spez.

¹⁾ Da für den Versuch ein nur durch Kristallisation gereinigtes Cymarin aus Strophanthus kombé benutzt wurde, das ca. 10% Cymarol enthielt, liess sich aus den aldehydfreien Anteilen leicht krist. Cymarol erhalten.

²⁾ Es ist durchaus möglich, dass das verwendete Convallatotoxin nicht ganz rein war und etwas aldehydfreie Begleitglykoside enthalten hat. Die relativ grosse Menge an „aldehydfreiem“ Material könnte aber durch folgenden Umstand verursacht sein. Convallatoxin lässt sich aus wässriger Lösung mit reinem Chloroform nicht ausschütteln, so dass der Ansatz zur Abtrennung der aldehydfreien Anteile mit Chloroform-Alkohol-(4:1)-Gemisch ausgeschüttelt wurde. Dieses Gemisch könnte der wässrigen Phase bereits etwas Convallatoxin-betainhydrazon entziehen. — Das bestgeeignete Gemisch ist für jedes Glykosid besonders zu bestimmen. Es ist so zu wählen, dass es das nicht umgesetzte Glykosid der wässrigen Phase eben noch vollständig zu entziehen vermag, ohne das Betainhydrazon aufzunehmen.

Drehung und lieferte bei der Acetylierung das gut kristallisierte Convallatoxin-acetat¹⁾²⁾. Wir haben die langsame Spaltung in saurer Lösung durch Aldehydzusatz zu beschleunigen versucht. Mit Acetaldehyd liess sich die Ausbeute nur auf 60% steigern, während durch Zusatz von Benzaldehyd eine solche von 85% erzielt werden konnte.

Schliesslich wurde noch geprüft, ob die Abtrennung so stark wasserlöslicher Glykoside wie Convallatoxin leichter gelingt, wenn sie in acetylierter Form angewendet werden. Beim Convallatoxin-acetat war dies nicht der Fall. Die Umsetzung mit Girard's Reagens verlief zwar recht glatt; es wurden nur 10% „aldehydfreie“ Anteile erhalten³⁾. Hingegen lieferte die Spaltung der Girard-Verbindung nur 56% der in Reaktion getretenen Anteile an Convallatoxin-acetat wieder zurück, obwohl 11 Tage unter Zusatz von Benzaldehyd geschüttelt wurde.

Wir glauben, dass die beschriebene Methode trotz gewisser Unzulänglichkeiten in vielen Fällen bei der Trennung von Glykosiden nützliche Dienste zu leisten vermag. Besondere Aufmerksamkeit ist der richtigen Wahl des zur Abtrennung der aldehydfreien Anteile verwendeten Lösungsmittels zu widmen. Der Verteilungsquotient zwischen organischer und wässriger Phase sollte ca. 8:1 oder 9:1 sein, damit kein Betainhydrazen extrahiert wird.

Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem Kofler-Block bestimmt und korrigiert, Fehlergrenze bis 200° etwa ± 2°, darüber etwa ± 3°. Substanzproben zur Drehung wurden 1 Stunde im Hochvakuum bei 65° getrocknet. „Übliche Aufarbeitung“ bedeutet: Eindampfen im Vakuum, Aufnehmen in Chloroform-Äther-(1:2)-Gemisch⁴⁾, Waschen mit 2-n. Sodalösung, 2-n. HCl und Wasser, Trocknen über Na₂SO₄ und Eindampfen.

Reagenten: Girard's Reagens T wurde aus Alkohol umkristallisiert und nach Pesez & Petit⁵⁾ auf seinen Gehalt an freiem Hydrazin geprüft. Dieser lag unter 0,1%.

Methanol reinst, acetonfrei.

Äthanol wasserfrei, reinst, aldehydfrei.

Eisessig reinst, gegen CrO₃ beständig, frei von Acetanhydrid.

Umsetzung von Cymarin mit Girard's Reagens T ohne Eisessig. 300 mg Cymarin wurden nach Lederer (loc. cit.) in 5 cm³ absolutem Alkohol mit 137 mg Girard's Reagens T 1 Stunde unter Rückfluss gekocht. Dann wurde bei 0° mit 50 cm³ Wasser versetzt und 3 mal mit je 30 cm³ Chloroform ausgeschüttelt. Die mit wenig Wasser und

¹⁾ A. Katz, Pharm. acta Helv. 22, 244 (1947).

²⁾ Anhydroconvallatoxin-acetat konnte bisher nicht kristallisiert werden. K. Reyle, K. Meyer & T. Reichstein, Helv. 33, 1541 (1950).

³⁾ Für die Trennung wurde hier ein Gemisch von Chloroform mit Äther (Volumenverhältnis 1:2,5) verwendet. Um Extraktion von Betainhydrazen zu vermeiden, muss bei Glykosidacetaten ein möglichst chloroformarmes Gemisch gewählt werden, das nur so viel Chloroform enthält, dass das Acetat darin eben noch glatt löslich ist. Mit reinem Chloroform lassen sich der wässrigen Lösung erhebliche Mengen des Convallatoxin-acetat-betainhydrazons entziehen.

⁴⁾ Bedeutet hier wie im folgenden stets das Verhältnis der Volumina.

⁵⁾ M. Pesez & A. Petit, Bl. 1947, 122.

Sodalösung gewaschene Chloroformlösung wurde über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (280 mg = 93%) erwies sich als unverändertes Cymarin.

Umsetzung von Cymarin mit *Girard's Reagens T* mit etwas Eisessig. 300 mg Cymarin aus *Strophanthus kombé* vom Smp. 136—139°, das ca. 10% Cymarol enthielt, und 137 mg (= 150%) *Girard's Reagens T* wurden in der Mischung von 2 cm³ Methanol und 4 cm³ absolutem Äthanol heiß gelöst, auf 18° abgekühlt und dann mit 0,2 cm³ Eisessig versetzt und 17 Stunden bei 18° stehengelassen. Hierauf wurde bei 0° mit 50 cm³ Wasser versetzt und 4 mal mit je 30 cm³ Chloroform ausgeschüttelt. Die wie oben gewaschene und getrocknete Chloroformlösung hinterliess beim Eindampfen im Vakuum 28 mg aldehydfreies Material (siehe unten).

Spaltung der in Reaktion getretenen Anteile. Die verbleibende wässrige Phase (60 cm³) wurde in 2 gleiche Hälften geteilt, die etwas verschieden behandelt wurden.

a) Die eine Hälfte, 30 cm³ (enthaltend 136 mg in Reaktion getretenes Cymarin) wurde mit 3 cm³ konz. HCl und 60 cm³ Chloroform versetzt und 22 Stunden auf der Maschine geschüttelt. Dann wurde abgetrennt, die wässrige Phase noch 2 mal mit je 30 cm³ Chloroform ausgeschüttelt. Die wie oben gewaschenen Chloroformlösungen hinterliessen beim Eindampfen im Vakuum 89 mg Rückstand.

Die verbliebene saure wässrige Phase wurde 48 Stunden bei 18° stehengelassen und erneut mit Chloroform ausgeschüttelt. Erhalten wurden 19 mg. Die nunmehr verbliebene wässrige Phase wurde noch 7 Tage bei 18° stehengelassen und gab bei erneutem Ausschütteln noch 8 mg Rückstand. Totalausbeute an rohem Strophanthidin 116 mg = ca. 100%.

b) Die zweite Hälfte (30 cm³) wurde mit 3 cm³ konz. HCl versetzt und 22 Stunden bei 18° stehengelassen, dann 4 mal mit je 30 cm³ Chloroform ausgeschüttelt, wie oben gewaschen, gab 75 mg Rückstand. Nach weiteren 48 Stunden noch 28 mg und nach den folgenden 7 Tagen noch 11 mg. Gesamtausbeute an rohem Strophanthidin 114 mg = ca. 100%.

Nachweis des Strophanthidins. a) *Aus erster Hälfte*. Die 116 mg Rohprodukt gaben aus Methanol-Äther 85 mg farblose Spiesse, Smp. 153—157°, $[\alpha]_D^{22} = +39,4^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,241$ in absolutem Alkohol).

$$12,528 \text{ mg Subst. zu } 1,0094 \text{ cm}^3; l = 1 \text{ dm}; \alpha_D^{22} = +0,49^\circ \pm 0,02^\circ$$

Nach Mischprobe und Farbreaktion mit 84-proz. H_2SO_4 identisch mit Strophanthidin. Zur Charakterisierung wurden 38 mg Kristalle vom Smp. 153—157° in 0,15 cm³ absolutem Pyridin und 0,13 cm³ Acetanhydrid 19 Stunden auf 40° erwärmt. Übliche Aufarbeitung mit Chloroform-Äther gab 35 mg Rohprodukt. Aus Aceton-Äther 30 mg Kristalle. Nochmals aus Aceton-Äther kristallisiert Smp. 233—235°. Authentisches Strophanthidin-acetat und die Mischprobe schmolzen gleich.

b) *Aus zweiter Hälfte*. Die 114 mg Rohprodukt gaben aus Methanol-Äther 70 mg farblose Spiesse vom Smp. 153—157°, die sich als Strophanthidin erwiesen.

Schlussfolgerung. Die Spaltung nach Verfahren a) durch Schütteln in Gegenwart von Chloroform scheint etwas bessere Ausbeuten zu geben, offenbar weil das Material der Einwirkung der Säure rascher entzogen und daher mehr geschont wird.

Nachweis des Cymarols in den aldehydfreien Anteilen. 100 mg „aldehydfreie Anteile“ (davon 28 mg aus obigem Versuch und 72 mg aus 500 mg rohem Cymarin, das bei der Umsetzung mit *Girard's Reagens* nur 5 Stunden gestanden hatte) wurden zur Entfernung noch vorhandener Cymarinreste zusammen mit 46 mg *Girard's Reagens T* in 1 cm³ Methanol und 1 cm³ absolutem Alkohol heiß gelöst, auf 18° abgekühlt, mit 0,1 cm³ Eisessig versetzt und 26 Stunden stehengelassen. Aufarbeitung wie oben gab 40 mg aldehydfreies Material. Aus der wässrigen Phase liessen sich mit HCl wie oben nach 60 Stunden insgesamt 25 mg rohes Strophanthidin gewinnen, das aus Methanol-Äther 10 mg Kristalle vom Smp. 155—157° gab.

Die 40 mg aldehydfreies Material gaben aus Aceton-Äther 32 mg Cymaryl vom Smp. 242—244°; $[\alpha]_D^{10} = +22,8^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,100$ in 80-proz. Methanol).

11,107 mg Subst. zu 1,0094 cm³; $l = 1$ dm; $[\alpha]_D^{10} = +0,25^\circ \pm 0,02^\circ$

Die Mischprobe mit authentischem Material schmolz gleich, auch die Farbreaktion mit 84-proz. H₂SO₄ war gleich. Die *Keller-Kiliani*-Reaktion war positiv (blau).

Umsetzung von Convallatoxin. 200 mg Convallatoxin vom Smp. 227—237° wurden in 4 cm³ absolutem Methanol heiß gelöst, auf 18° abgekühlt, mit 98 mg *Girard's* Reagens T (= 150%) versetzt, als dieses gelöst war, 0,17 cm³ Eisessig zugegeben und 20 Stunden bei 18° stehen gelassen. Dann wurde mit 10 cm³ Wasser versetzt und 4 mal mit je 20 cm³ Chloroform-Alkohol-(4:1)-Gemisch ausgeschüttelt. Die Auszüge passierten der Reihe nach 2 Scheidetrichter mit 2 cm³ Wasser, einen mit 5 cm³ Sodalösung und einen letzten mit 5 cm³ 10-proz. Na₂SO₄-Lösung, wo sie nochmals durchgeschüttelt wurden. Sie wurden dann über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Der Rückstand („aldehydfreies“ Material) wog 35 mg. Er gab aus Methanol-Äther 8 mg Nadeln vom Smp. 225—230°.

a) *Spaltung des Convallatoxin-betainhydrazons mit Säure allein*. Die oben verbliebene wässrige Phase und die ersten zwei Waschwasser wurden vereinigt (20 cm³), mit 2 cm³ konz. HCl und 30 cm³ Chloroform-Alkohol-(4:1)-Gemisch versetzt und 24 Stunden auf der Maschine bei 18° geschüttelt. Dann wurde getrennt, die wässrige Phase noch 2 mal mit je 10 cm³ Chloroform-Alkohol (4:1) ausgeschüttelt, dann nochmals mit 20 cm³ Chloroform-Alkohol (4:1) versetzt und erneut 24 Stunden geschüttelt und wie oben weiter behandelt. Diese Prozedur wurde ein drittes Mal während 96 Stunden und noch ein weiteres Mal (nochmals 96 Stunden) wiederholt.

Die Auszüge wurden der Reihe nach mit 5 cm³ 10-proz. Na₂SO₄-Lösung, 5 cm³ 2-n. Sodalösung und nochmals mit 5 cm³ 10-proz. Na₂SO₄-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingedampft. Es wurden folgende Ausbeuten erhalten: Erster Tag = 17 mg. Zweiter Tag = 20 mg. 3.—6. Tag = 46 mg. 7.—10. Tag = 10 mg. Total somit 93 mg Trockenrückstand = 56% der 165 mg in Reaktion getretenen Convallatoxins. Die 37 mg Extrakt der beiden ersten Tage gaben aus wenig Wasser 32 mg Kristalle, Smp. 233—242°, $[\alpha]_D^{18} = -15,01^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,9593$ in Pyridin).

9,728 mg Subst. zu 1,0140 cm³; $l = 1$ dm; $[\alpha]_D^{18} = -0,144^\circ \pm 0,02^\circ$

Die 56 mg Extrakte der nachfolgenden 8 Tage gaben aus Wasser 43 mg Kristalle vom Smp. 236—240°, $[\alpha]_D^{19} = -16,49^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 1,0614$ in Pyridin).

10,763 mg Subst. zu 1,0140 cm³; $l = 1$ dm; $[\alpha]_D^{19} = -0,175^\circ \pm 0,02^\circ$

Diese Kristalle gaben mit dem obigen Produkt keine Schmelzpunktserniedrigung, mit Anhydroconvallatoxin¹⁾ aber eine solche von 10°.

Zur Kontrolle, dass keine wesentliche Wasserabspaltung erfolgt ist, wurden 15 mg der Kristalle aus den letzten Extrakten in 0,2 cm³ Pyridin gelöst, mit 0,15 cm³ Acetanhydrid versetzt und 48 Stunden bei 18° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung gab 18 mg Rückstand, aus Aceton-Äther 15 mg Nadeln, Smp. 238—240°. Die Mischprobe mit authentischem Covallatoxin-acetat gab keine Schmelzpunktserniedrigung.

b) *Spaltung des Convallatoxin-betainhydrazons mit Säure in Gegenwart von Benzaldehyd*. Die Umsetzung von 100 mg Convallatoxin mit 50 mg *Girard's*-Reagens T (= 150%) unter den im voranstehenden Versuch beschriebenen Bedingungen gab 38 mg „aldehydfreies“ Material.

Die wässrige Lösung der mit *Girard's* Reagens in Reaktion getretenen Anteile inkl. die beiden beim Ausschütteln des „aldehydfreien“ Materials erhaltenen Waschwässer (zusammen 11 cm³) wurden mit 1,1 cm³ konz. HCl, 0,4 cm³ reinem Benzaldehyd und mit 15 cm³ Chloroform-Alkohol-(4:1)-Gemisch versetzt und 36 Stunden bei 18° geschüttelt. Die im Scheidetrichter abgetrennte wässrige Phase wurde 3 mal mit 5 cm³

¹⁾ K. Reyle, K. Meyer & T. Reichstein, Helv. 33, 1541 (1950).

Chloroform-Alkohol-(4:1)-Gemisch ausgeschüttelt und dann nach Zusatz von 0,5 cm³ Benzaldehyd und 15 cm³ Chloroform-Alkohol-(4:1)-Gemisch erneut 48 Stunden geschüttelt etc. Das Schütteln der wässrigen Phase mit frischem Chloroform-Alkohol-Gemisch wurde nochmals während 5 Tagen und ein letztes Mal während weiteren 4 Tagen wiederholt.

Die Auszüge wurden der Reihe nach mit 2,5 cm³ 10-proz. Na₂SO₄-Lösung, 2,5 cm³ 2-n. Sodalösung und noch einmal mit 2,5 cm³ 10-proz. Na₂SO₄-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der ölige Rückstand wurde mit ca. 20 cm³ Äther verdünnt und 6 mal mit kleinen Portionen Wasser geschüttelt. Die wässrigen Lösungen wurden mit ca. 10 cm³ Äther gewaschen und dann im Vakuum eingedampft. Als Rückstand wurde so erhalten: nach den ersten 36 Stunden 18 mg, 48 Stunden später 26 mg, nach weiteren 6 Tagen 16 mg und in den letzten 4 Tagen noch 14 mg. Total somit 74 mg Rohprodukt. Dieses gab aus Wasser insgesamt 51 mg (= 85%) Kristalle vom Smp. 225—235°. Diese wurden nochmals aus Wasser umkristallisiert und zeigten dann: Smp. 236—240°, [α]_D¹⁹ = -15,72° ± 3° (c = 0,8272 in Pyridin).

8,388 mg Subst. zu 1,0140 cm³; l = 1 dm; [α]_D¹⁹ = -0,130° ± 0,02°

Acetat: 35 mg der obigen Kristalle wurden in 0,4 cm³ Pyridin gelöst, mit 0,3 cm³ Acetanhydrid versetzt und 48 Stunden bei 18° stehen gelassen. Übliche Aufarbeitung gab 39 mg Rohprodukt. Aus Aceton-Äther 20 mg Convallatoxin-acetat, Smp. 235—237°, Mischprobe ebenso.

Umsetzung von Convallatoxin-acetat. 150 mg Convallatoxin-acetat, Smp. 228—240°, und 55 mg *Girard's Reagens* (= 150%) wurden in 3 cm³ Methanol gelöst, mit 0,15 cm³ Eisessig versetzt und 52 Stunden bei 18° stehen gelassen. Dann wurde mit 12 cm³ Wasser verdünnt und die trübe Lösung 3 mal mit 15 cm³ Chloroform-Äther-(1:2,5) ausgeschüttelt. Die Chloroform-Äther-Auszüge wurden 1 mal mit 3 cm³ und 1 mal mit 2 cm³ Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Sie hinterliessen nach dem Eindampfen im Vakuum 15 mg mit *Girard's Reagens* nicht in Reaktion getretene Anteile.

Die vereinigten wässrigen Lösungen (17 cm³) wurden mit 1,7 cm³ konz. HCl, 0,2 cm³ Benzaldehyd und 20 cm³ Chloroform versetzt und 4 Tage auf der Maschine geschüttelt. Nach Zugabe von 10 cm³ Äther wurde im Scheidetrichter getrennt und die Äther-Chloroform-Schicht mit 3 cm³ 2-n. Sodalösung und 3 cm³ Wasser gewaschen. Die wässrigen Lösungen wurden noch 1 mal mit 30 cm³ und 1 mal mit 15 cm³ Chloroform-Äther-(2:1) nachgewaschen. Die organischen Auszüge wurden über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Aus dem Rückstand wurde der Benzaldehyd im Hochvakuum bei 80° abdestilliert; der schaumige Rückstand wog 36 mg.

Die mit Chloroform-Äther ausgeschüttelte, saure wässrige Lösung wurde mit 0,2 cm³ Benzaldehyd und 20 cm³ Chloroform noch 7 Tage auf der Maschine geschüttelt. Dann wurde mit 4 cm³ Alkohol versetzt und im Scheidetrichter getrennt. Die Chloroform-Alkohol-Schicht wurde mit der gleichen Sodalösung und dem gleichen Waschwasser gewaschen wie die Ausschüttelungen aus der ersten Aufarbeitung. Es wurde noch 5 mal mit 10 cm³ Chloroform-Alkohol-(4:1)-Gemisch nachgewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wog nach dem Abdestillieren des Benzaldehydes im Vakuum 39 mg; diese wurden mit 36 mg aus der ersten Aufarbeitung vereinigt.

Zur Nachacetylierung wurde die gesamte Menge (75 mg) in 0,4 cm³ Pyridin gelöst, mit 0,3 cm³ Acetanhydrid versetzt und 48 Stunden bei 18° stehengelassen. Die übliche Aufarbeitung lieferte 76 mg (= 56,2% des reagierten Convallatoxinacetates) Rohprodukt. Aus Aceton-Äther 50 mg Nadeln, Smp. 239—241°, [α]_D¹⁸ = -12,68° ± 2° (c = 0,882 in Chloroform).

8,952 mg Subst. zu 1,0140 cm³; l = 1 dm; [α]_D¹⁸ = -0,112° ± 0,02°

Authentisches Convallatoxin-acetat und die Mischprobe schmolzen gleich.

Zusammenfassung.

Die von *Lederer & Nachmias* zur Abtrennung von Aldehyden mit *Girard's* Reagens T empfohlene Methode ist bei Beachtung gewisser Einzelheiten auch zur Abtrennung von Strophanthidin und Strophanthidinglykosiden aus Gemischen brauchbar.

Strophanthidin und Strophanthidinglykoside reagieren mit *Girard's* Reagens T ohne Säurezusatz auch beim Kochen in Methanol nur spurenweise, sehr vollständig dagegen bereits bei 18° in Gegenwart von etwas Eisessig, auch wenn nur ca. 50% Überschuss an *Girard's* Reagens verwendet wird. Ein grösserer Überschuss ist zu vermeiden, da er die Regenerierung der Aldehyde erschwert.

Es ist besonders darauf zu achten, dass zur Abtrennung der nicht in Reaktion getretenen Anteile von den Betainhydrazonen ein geeignetes Lösungsmittel gewählt wird. Dieses soll die aldehydfreien Glykoside oder Aglykone aus der wässrigen Phase eben noch vollständig extrahieren, ohne merkbare Mengen der Betainhydrazone aufzunehmen.

Die Spaltung des Betainhydrazons des Strophanthidins gelingt schon durch ca. 8tägige Einwirkung von n. HCl, wobei zweckmässig mit Chloroform geschüttelt und dieses öfters erneuert wird, um das Aglykon nach seiner Freisetzung der wässrigen Phase zu entziehen.

Beim Convallatoxin-betainhydrazon war die Spaltung unter obigen Bedingungen auch nach 8 Tagen (Schütteln mit Chloroform-Alkohol-(4:1)-Gemisch) noch unvollständig. Sie konnte durch Zusatz von etwas Benzaldehyd verbessert werden. Das regenerierte Convallatoxin war sehr rein.

Auch beim Convallatoxin-acetat gelang die Trennung, doch war die Ausbeute an regeneriertem Material schlechter.

Anhydrisierungen wurden trotz der relativ langen Säurewirkung nicht beobachtet. Hingegen wurde bei der Hydrolyse des Cymarin-betainhydrazons auch der Zucker vollständig abgespalten, so dass nur reines Strophanthidin in praktisch quantitativer Ausbeute regeneriert wurde.

Die Methode dürfte auch zur Isolierung anderer aldehydhaltiger Glykoside aus Gemischen aussichtsreich sein.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.
