

## Wissenschaftlicher Teil.

744. K. W. Merz und K. G. Krebs:

### Zur Kenntnis des Loganins.

#### 1. Mitteilung.

(Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin und dem Pharmazeutisch-chemischen Institut der Universität Königsberg i. Pr.)

Eingegangen am 6. März 1937.

Das Glykosid *Loganin* wurde 1884 von W. R. Dunstan und F. W. Short<sup>1)</sup> in der Pulpa von *Strychnos nux vomica* L. (*Loganiaceae*) entdeckt und von ihnen dann auch in den *Strychnos*-Samen selbst aufgefunden. Hanbury<sup>2)</sup> hatte in dem Fruchtmus früher schon *Strychnin* nachgewiesen.

Dunstan und Short isolierten das Glykosid in farblosen prismatischen Kristallen, die angeblich bei 215° schmolzen. Alkaloidreagenzien ergaben keine Fällung, und auch die Eisenchloridprobe war negativ. Bromwasser wurde nach den Angaben dieser Autoren entfärbt, Salpetersäure oder andere Oxydationsmittel lieferten keine Färbungen, mit konz. Schwefelsäure trat jedoch bei schwachem Erwärmen eine charakteristische Rotfärbung auf, die beim Stehenlassen in tiefes Violett überging. In wässriger Lösung reduzierte Loganin Fehlingsche Lösung erst nach Behandeln mit Säuren. Über die Zuckerkomponente machten Dunstan und Short keine näheren Angaben. Für das nicht kristallisierbare Aglukon (*Loganetin*) wurden nur Löslichkeitsverhältnisse mitgeteilt; das Genin sollte hierin dem Glykosid völlig entsprechen. Auch die Reaktion mit Schwefelsäure trat in gleicher Weise wie beim Loganin ein, phenolisches Hydroxyl war auch beim Genin nicht nachzuweisen.

Eine Formel gaben Dunstan und Short nur für das Glykosid an. Sie stützten sich dabei jedoch allein auf die Elementaranalyse und schlugen auf Grund der dabei erhaltenen Werte<sup>3)</sup> die Formel  $C_{25}H_{34}O_{14}$  bzw.  $C_{25}H_{36}O_{14}$  vor. Weitere Angaben, insbesondere über die Konstitution von Glykosid und Genin, wurde von Dunstan und Short nicht gemacht.

1923 nahm Rosenthaler<sup>4)</sup> die Untersuchung des Loganins wieder auf. Er fand seinen Schmelzpunkt bei 223 bis 224° und bestimmte die Drehung zu  $[\alpha]_D^{20} = -82.8^\circ$ . Weiterhin stellte er seine Spaltbarkeit auch durch Emulsin fest; das Genin reduzierte Fehlingsche Lösung, der Zucker sollte (nach

<sup>1)</sup> W. R. Dunstan und F. W. Short, *Pharm. Journ. and Trans.* XIV, 3, 1025 (1883/84).

<sup>2)</sup> Zitiert bei Dunstan und Short, l. c. 1025.

<sup>3)</sup> Im Mittel: C = 53,58%, H = 6,60%.

<sup>4)</sup> L. Rosenthaler, *Schweiz. Apoth.-Ztg.* 61, Nr. 31 (1923).

N-Bestimmung und Schmelzpunkt seines Osazons) Glukose<sup>5)</sup> sein. Bei der Elementaranalyse des Loganins erhielt er im Mittel C = 51.70%, H = 6.73%; eine entsprechende Bruttoformel für das Loganin stellte er jedoch nicht auf. Rosenthaler verwies aber auf die offensichtliche Ähnlichkeit des Loganins mit dem von M. Bridel<sup>6)</sup> aus Bitterklee, *Menyanthes trifoliata* L. (Gentianaceae), isolierten und mit der Formel C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>9</sub> belegten Meliatin. Die Übereinstimmung der Schmelzpunkte und Mischschmelzpunkte von Loganin und Meliatin ergab nach Rosenthaler die Identität dieser beiden Glykoside<sup>7)</sup>.

Bei diesem Stande der Arbeiten über Loganin erschien es nicht unangebracht, seine Bearbeitung von neuem in Angriff zu nehmen, insbesondere, da bereits einige Arzneibücher<sup>8)</sup> die Reaktion des Loganins mit Schwefelsäure als Identitätsreaktion bei Strychnosamen und seinen Zubereitungen verwenden.

Bei der

#### Aufarbeitung der Pulpa strychni<sup>9)</sup>

wurde im wesentlichen nach dem Verfahren von Dunstan und Short vorgegangen. Die Ausbeute an Loganin schwankte je nach Beschaffenheit des Materials zwischen 1.25% und 2%, bezogen auf staubtrockene Droge.

Der von Rosenthaler beim Umkristallisieren vorgereinigten Loganins unter Verwendung von Wasser anfallende „glänzende, ein wenig über 70° schmelzende Körper, der weder ein Glykosid noch ein Alkaloid noch eine Fettsäure noch ein Sterin ist“<sup>10)</sup> konnte bei unserm Ausgangsmaterial bisher nicht beobachtet werden.

#### Eigenschaften des Loganins.

Das Glykosid kristallisierte aus Wasser erst nach starkem Eindampfen der Lösung in harten weißen Krusten, aus 96%igem und absol. Alkohol in farblosen, oft verfilzten Nadeln. Sehr schön und bereits aus verhältnismäßig verdünnter Lösung kristallisierte das Loganin aus 96%igem Alkohol, der etwa 5% Salzsäuregas enthielt<sup>11)</sup>.

Das Glykosid schmolz nach raschem Erhitzen bei 223°; es löste sich leicht in Wasser, etwas schwerer in 96%igem Alkohol, schwer in absol. Alkohol und war in reiner Form in Äther, Petroläther, Ligroin, Essigester, Azeton und Chloroform praktisch unlöslich.

Seine wässrige Lösung drehte zu:  $[\alpha]_D^{20} = -82.11^\circ$ ; sie gab keine Eisenchloridreaktion und entfärbte Bromwasser nicht (vgl. hierzu

<sup>5)</sup> Und zwar der d-Glukose, entsprechend der „Bourquelotschen Regel“.

<sup>6)</sup> M. Bridel, J. Pharmac. Chim. VII, 4, 49 (1911).

<sup>7)</sup> Die zwischen Rosenthaler (l. c.) und Bridel (Bull. Soc. Chim. biol. 1923, Bd. 5, S. 801) entstandene Polemik darüber, ob das fragliche Glykosid den Namen Loganin oder Meliatin tragen soll, muß im Sinne Rosenthalers entschieden werden. Der Name Loganin wurde nämlich sehr viel früher, wenn auch für eine nicht ganz reine Substanz, von Dunstan und Short (l. c.) eingeführt.

<sup>8)</sup> Z. B. Deutsches Arzneibuch, 6. Ausg., und Pharmacopoea Helvetica, 5. Ausg.

<sup>9)</sup> Der I. G. Farbenindustrie A.G., Frankfurt-Höchst, sei auch an dieser Stelle für die Beschaffung des Ausgangsmaterials verbindlichst gedankt.

<sup>10)</sup> Rosenthaler, l. c.

<sup>11)</sup> Beobachtung bei Spaltungsversuchen.

Dunstan und Short, l.c.). Damit stand im Einklang, daß das Loganin selbst bei wiederholten Hydrierungsversuchen, die mit Palladium-Bariumsulfat und verschiedenen Platinkatalysatoren sowohl bei gewöhnlichem als auch bei 20 Atm. Überdruck angestellt wurden, keinen Wasserstoff aufnahm.

Heteroelemente waren im Loganin nicht vorhanden. Eine Reihe von unter sich gut übereinstimmenden Elementaranalysen ergab im Mittel

$$C = 52.37\%. \quad H = 6.78\%.$$

Die Tabelle zeigt die bisher für das Glykosid angenommenen Formeln und die dafür gefundenen und berechneten Werte:

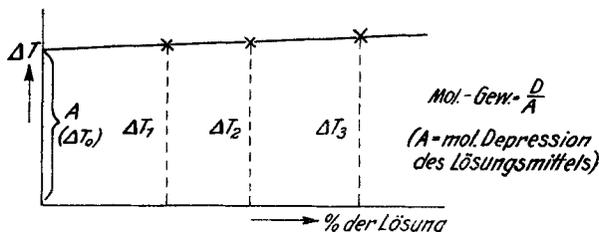
	Formel	Berechnet	Gefunden
Dunstan und Short <sup>1)</sup>	$C_{26}H_{54-56}O_{14}$	C 53.67 H 6.26	C 53.58 H 6.60
Bridel <sup>2)</sup>	$C_{15}H_{22}O_9$	C 52.02 H 6.35 <sup>12)</sup>	C 52.12 H 6.85
Rosenthaler <sup>4)</sup>	—	—	C 51.7 H 6.73
Eigene Analysen . . .	$C_{17}H_{26}O_{10}$	C 52.28 H 6.72	C 52.37 H 6.78

Die von Bridel angegebene Formel erschien zunächst nicht unwahrscheinlich. Wie im folgenden gezeigt wird, erwies jedoch auch sie sich — gleich der Dunstan- und Short'schen Formel — als unzutreffend. Auch dem von Bridel isolierten Glykosid muß die Formel  $C_{17}H_{26}O_{10}$  zukommen, wobei ein Mindergehalt von 2 Wasserstoffatomen nicht mit aller Sicherheit ausgeschlossen werden kann.

Außerdem wurde erstmalig festgestellt, daß das Loganin eine Methoxylgruppe enthält.

Beim Versuch, das Molekulargewicht des Loganins kryoskopisch in Eisessig und Benzol zu bestimmen, wurden in mehreren Versuchen Werte gefunden, die bedeutend niedriger lagen, als die Theorie selbst für das kleinste der in Frage kommenden Molekulargewichte fordert<sup>13)</sup> <sup>14)</sup>. Die Methode nach Rast versagte — wie häufig bei Glykosiden — auch im vorliegenden Falle.

Bei der Verwendung von Wasser als Lösungsmittel und Auswertung der erhaltenen Einzelwerte mittels der graphischen Methode nach Beckmann<sup>15)</sup>, d. h. unter Extrapolation von  $\Delta T$  auf 0%ige Lösung wurden durchaus zufriedenstellende, einheitliche Werte erhalten.



<sup>12)</sup> Genaue Berechnung ergibt: C 51.99. H 6.41.

<sup>13)</sup> Ber. Dtsch. Chem. Ges. 49, 2364 (1916).

<sup>14)</sup> Merz und Wu, Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 274, 128 (1936).

<sup>15)</sup> s. Hollemann, Lehrb. d. org. Chemie, 8. Aufl., S. 13 ff.

Damit war die Größe des Loganinmoleküls festgestellt und auf jeden Fall die Formel von *Dunstan* und *Short* mit ihrem um etwa 50% größeren Molekulargewicht einwandfrei widerlegt. Gleichzeitig war aber auch die *Bridelsche* Formel zum mindesten bereits stark erschüttert.

#### Derivate des Loganins.

Die wesentlichste Stütze für die neu aufgestellte Formel des Loganins ergab sich aus seinen Derivaten, von denen bisher noch keines dargestellt war.

Die Azetylierung lieferte eine *Pentaazetylverbindung*, deren Azetylbestimmung nach *Freudenberg* den theoretischen Wert für eine solche, die sich von der neu aufgestellten Formel ableitet, ergab. Da der Zuckerpaarling des Loganins sich tatsächlich als *Glukose* erwies, muß die Geninhälfte eine azylierbare *Hydroxylgruppe* enthalten.

Auch bei der Umsetzung des Loganins mit *Benzoylchlorid* und *p-Nitrobenzoylchlorid* wurden, wie aus den Analysen eindeutig hervorgeht, *Pentaazyl*derivate gefaßt. Das *p-Nitrobenzoyl-Loganin* läßt sich katalytisch unter Aufnahme der rechnerisch erforderlichen Menge Wasserstoff zu *p-Aminobenzoyl-Loganin* hydrieren.

Die Analysenergebnisse (C-, H-, N-Bestimmungen, Methoxylbestimmungen, Azetylbestimmungen) sind nur mit der Formel  $C_{17}H_{20}O_{10}$  in Einklang zu bringen. Auch die nach der *Rast*schen Methode beim Azetyl-, Benzoyl- und *p-Nitrobenzoyl-Loganin* durchgeführten Molekulargewichtsbestimmungen ergaben Werte, die nur auf diese Formel stimmen.

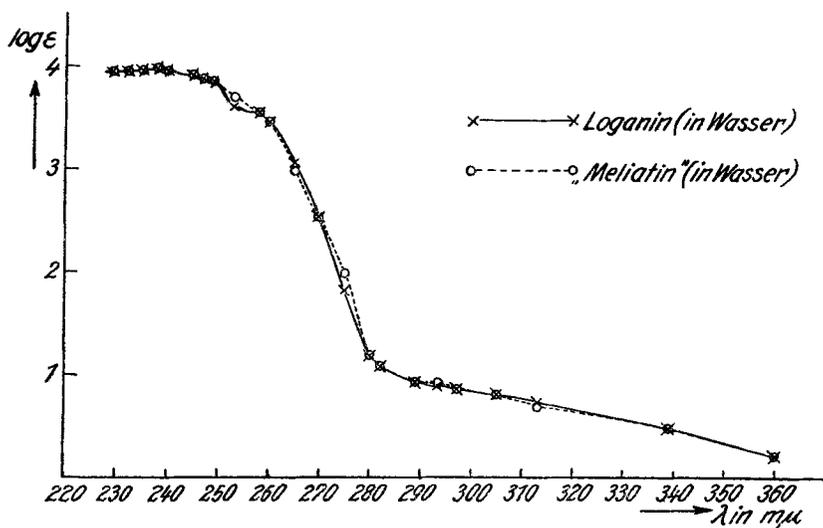
Bestimmt man allerdings die *Azylreste* durch *Titration*, so wird sowohl vom Azetyl-Loganin wie von den Benzoyl-Loganinen mehr Alkali verbraucht, als fünf Azylresten entspricht, die bei der Azetylverbindung nach der *Freudenberg*schen Methode wiederholt einwandfrei gefunden wurden. Es zeigte sich jedoch, daß der jeweilige Mehrverbrauch an Alkali ein Mol betrug, das mit größter Wahrscheinlichkeit zur Aufspaltung eines *Laktonringes* verbraucht wurde. Die Annahme einer Laktongruppe schien auch dadurch gerechtfertigt, daß das auch bei der Emulsinspaltung erhaltene Genin deutlich sauer reagierte; sein pH-Wert lag genau so wie der des Loganins selbst zwischen 5 und 5.5. Eine *Karboxylgruppe* im Glykosid (oder Genin) war ausgeschlossen, da mit *Natriumkarbonat* keine Kohlendioxydentwicklung auftrat und das *Loganin* selbst in der Kälte mit  $\frac{n}{10}$ -Lauge nicht titrierbar war. Erwärmte man dagegen nur kurze Zeit mit  $\frac{n}{1}$ -Lauge, so wurde zur Titration des Loganins genau ein Mol Alkali verbraucht. Das Vorliegen eines Esters war nach den beim Genin erhobenen Befunden nicht möglich.

Auch die *Pentabenzoylverbindung* des von *Bridel* selbst hergestellten „*Meliatins*“<sup>16)</sup> stimmte mit der des Loganins in allen ihren Eigenschaften und analytischen Daten vollkommen überein. Damit

<sup>16)</sup> Herrn Dr. *J. Rabaté*, Paris, sei auch an dieser Stelle für die lebenswürdige Überlassung einer Probe *Meliatin* aus dem Nachlaß von Professor *M. Bridel* verbindlichst gedankt.

war nunmehr eindeutig bewiesen, daß Loganin und Meliatin identisch sind, und daß diesem Glykosid die Formel  $C_{17}H_{26}O_{10}$  zukommt.

Einen Hinweis auf die Identität beider Glykoside gaben auch ihre Absorptionsspektren im Ultraviolett:



Sie zeigten praktisch keinerlei Abweichung voneinander.

Durch die bisherigen Befunde konnte über die Funktion der Sauerstoffatome im Loganin folgendes ausgesagt werden:

Fünf Sauerstoffatome liegen als azylierbare, freie Hydroxylgruppen vor, von denen vier dem Glukoseanteil des Glykosids zugehören.

Zwei weitere Sauerstoffatome entfallen auf eine Laktongruppe.

Ein Sauerstoffatom gehört der Methoxylgruppe an.

Ein weiteres ist glykosidisch und das letzte halbzetarartig im Glukoserest gebunden.

#### Die Spaltprodukte des Loganins. Spaltung des Loganins.

Nach Bridel<sup>17)</sup> wird das „Meliatin“ (= Loganin) durch Emulsin erst nach tagelangem Stehen, durch verdünnte Säuren, auch in der Wärme, erst nach etwa 16 Stdn. vollständig hydrolysiert.

Auch das Loganin war ebenso schwer spaltbar. Alle Säurehydrolysen wurden laufend polarimetrisch verfolgt. Dabei ergab sich, daß sie (ebenso wie die mit Emulsin bei etwa 35° bewirkten Spaltungen) ohne Anwendung von Wärme nach ungefähr 6 bis 7 Tagen, unter gleichzeitigem Erhitzen auf dem siedenden Wasserbad nach 2 bis 20 Stdn., je nach der angewandten Säure-

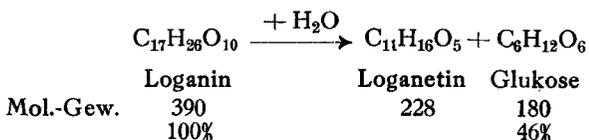
<sup>17)</sup> l. c., S. 97 ff.

konzentration, beendet waren. Die Anwendung von Wärme erwies sich jedoch als störend, weil hierbei stets sehr bald Dunkelfärbung der Flüssigkeit eintrat, die auf Zersetzungserscheinungen des Genins zurückzuführen war und durch Ausschluß des Luftsaauerstoffs (Durchleiten von  $\text{CO}_2$ ) wesentlich vermindert werden konnte (vgl. Rosenthaler, l. c.). Ganz ließ sich die Verfärbung jedoch nur durch Ausschalten jeglicher Erwärmung bei oder nach dem Säurezusatz vermeiden. Allerdings verlief die Hydrolyse dann nicht ganz vollständig. Auch Bridel<sup>18)</sup> hat bei der Meliatinspaltung Braunfärbung beobachtet.

Die bei der Emulsinspaltung nach einiger Zeit stets auftretende Blaugrünfärbung schien keine Zersetzungserscheinung des Loganetins zu sein; sie entstand wahrscheinlich durch eine Reaktion des Genins mit dem in den Emulsinpräparaten des Handels enthaltenen Eiweiß. Genau dieselbe Verfärbung trat auch auf der menschlichen Haut auf, wenn man diese mit dem Spaltprodukt in Berührung brachte.

Die Trennung von Zucker und Genin, ihre Isolierung und Reindarstellung gestaltete sich infolge der sehr ähnlichen Löslichkeitsverhältnisse beider Substanzen recht schwierig. Durch wiederholtes Behandeln des Genin-Zucker-Gemisches mit Chloroform-Äther bzw. absol. Alkohol gelang es schließlich, den Zucker in kristallisierter Form zu fassen und ihn durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt, durch die spezifische Drehung und die Eigenschaften seines Osazons und seiner Pentazetylverbindung als Glukose sicherzustellen.

Bei der quantitativen Spaltung und quantitativen Zuckerbestimmung, die mit der genau neutralisierten Genin-Zucker-Lösung im Lohnsteinschen Saccharimeter durchgeführt wurde, wurden durchschnittlich 47% Glukose erhalten. Dieser Wert stand in recht guter Übereinstimmung mit der folgenden Spaltungsgleichung für Loganin:

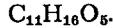


Versucht man hingegen, die Zuckerbestimmung im Hydrolysat nach Willstätter und Schudel<sup>19)</sup> durchzuführen, so findet man sehr viel höhere Werte: im Durchschnitt rund 75%. Daß dieser viel zu hohe Wert auf einem Jodverbrauch durch das Genin beruht, konnte dadurch gezeigt werden, daß die jodometrische Zuckerbestimmung fortschreitend der Theorie immer mehr angenäherte Werte lieferte, je länger man das Hydrolysat vor der Zuckerbestimmung mit Äther perforierte und dadurch das Genin entfernte.

<sup>18)</sup> l. c., S. 97 ff.

<sup>19)</sup> Ber. Dtsch. Chem. Ges. 51, 780 (1918).

## Loganetin.



Aus den Alkohol- bzw. Chloroform-Mutterlaugen der Glukose konnte das Genin zwar isoliert werden. Eleganter und mit besseren, teilweise quantitativen Ausbeuten ließ sich das Aglukon durch Perforation des neutralisierten Säurehydrolysats des Loganins gewinnen.

Der naheliegende Weg, aus dem Hydrolysats durch Gärung den Zucker zu entfernen und dann das Genin zu isolieren, war nicht ohne weiteres gangbar; die hierbei zutage getretenen eigenartigen Verhältnisse sollen später untersucht werden.

In allen Fällen stellte das Genin nach dem Entfernen des Lösungsmittels zunächst ein klares, gelbes Öl, bei längerem Stehen im Vakuumexsikkator eine klare, glasige Masse mit muscheligen Bruch dar. Nach mehrfachem Aufnehmen in absol. Äther und Abdestillieren des Äthers im Vakuum hinterblieb eine schwach gelbliche, trockene, amorph-splitterige Substanz, die aber an der Luft sehr schnell wieder klebrig wurde und zerlief. Im Exsikkator war sie jedoch monatelang ohne Veränderung haltbar. Es gelang allerdings, durch Aufnehmen des Genins in absol. Äther und sehr rasches Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum bei höherer Temperatur schließlich das Genin als fast farblose, schuppige Masse fest zu erhalten. Es zerfloß dann auch bei tagelangem Stehen an der Luft nicht mehr. Das trockene Genin war im Gegensatz zu dem zerfließlichen in Äther und Wasser nicht mehr leicht löslich, während beide Formen von einigen andern organischen Lösungsmitteln leicht aufgenommen wurden. Kristallin schien jedoch auch dieses Genin nicht zu sein; es zeigte jedenfalls keinen scharfen Schmelzpunkt und unter dem Polarisationsmikroskop nicht mit aller Sicherheit Kristallstruktur.

Das Genin gab mit konz. Schwefelsäure im wesentlichen die gleiche Farbreaktion wie das Glykosid selbst.

Es reagierte in wässriger Lösung deutlich sauer; der pH-Wert seiner 10%igen Lösung lag nahe bei 5, es unterschied sich also kaum von dem einer gleichkonzentrierten Glykosidlösung.

Das Loganetin war linksdrehend. Eine spezifische Drehung konnte nicht angegeben werden, da das durch Behandeln mit Äther fest erhaltene Genin bei dieser Behandlung offenbar razemisiert wurde und keine Drehung mehr zeigte, während das sirupöse Genin nicht mit Sicherheit als wasserfrei bezeichnet werden kann. Die spezifische Drehung liegt zwischen  $[\alpha]_D^{20} = -23^\circ$  und  $[\alpha]_D^{20} = -24^\circ$ .

Bei allen prinzipiellen Bedenken gegen Elementaranalysen nicht kristallisierter Substanzen schien das Genin doch so weit gereinigt zu sein, daß eine C- und H-Bestimmung zu mindesten einen Anhalt dafür geben mußte, ob bei der Glykosidspaltung vielleicht irgendwelche Gruppen aus dem eigentlichen Genin abgespalten wurden, und ob dem Genin tatsächlich die Formel  $C_{11}H_{16}O_5$  zukommt.

Es wurden gefunden: C 57.91. H 7.24.

Theorie für  $C_{11}H_{16}O_5$ : C 57.86. H 7.07.

Theorie für  $C_9H_{12}O_4$  <sup>20)</sup>: C 58.67. H 6.02.

<sup>20)</sup>  $C_9H_{12}O_4$  wäre das aus der Bridelschen „Meliatin“-Formel berechnete Genin.

Damit war aufs neue gezeigt, daß die Formel von Bridel nicht richtig sein kann.

Mit derselben Substanz, die der Elementaranalyse unterworfen worden war, wurden auch mehrere Molekulargewichtsbestimmungen nach Rast durchgeführt. Die unter sich gut übereinstimmenden Werte ergaben im Mittel 452, während das Molekulargewicht von  $C_{11}H_{16}O_5$  228, also fast genau die Hälfte des experimentell gefundenen beträgt. Eine Entscheidung, ob das Genin, dem nach allen übrigen Befunden mit Sicherheit die Formel  $C_{11}H_{16}O_5$  zukommen muß, sich bei der wiederholten Behandlung mit Äther bei höheren Temperaturen dimerisiert hat oder ob Assoziate vorliegen, ist bisher noch nicht getroffen worden.

Bei der Hydrierung des Loganetins wurde der einer Doppelbindung entsprechende Wasserstoffverbrauch festgestellt. Die Hydrierung verlief allerdings recht langsam, so daß wahrscheinlich diese hydrierbare Doppelbindung nicht in einer Seitenkette zu suchen ist. Das Hydrierungsprodukt war ein grünliches, im Vakuumexsikkator zu einer glasigen Masse erstarrendes Produkt.

Weiterhin entfärbte das Genin Bromwasser; allerdings verlief auch diese Reaktion nicht sehr heftig, so daß eine Substitution nicht mit Sicherheit auszuschließen war.

Die von Bridel (l. c.) für das Genin des „Meliatins“ angegebene Reduktion von Fehlingscher Lösung wurde auch beim Loganetin, wenn auch nur äußerst schwach, beobachtet. Da sich die Anwesenheit ganz geringer Mengen von Glukose nicht mit Bestimmtheit ausschließen läßt, liegt es nahe, anzunehmen, daß das Bridelsche Genin noch merkliche Mengen Glukose enthalten hat.

#### Derivate des Loganetins.

Aus den Derivaten des Loganins (Pentaazylverbindungen!) mußte geschlossen werden, daß das Loganetin zwei azylierbare Hydroxylgruppen enthält.

Ein Azetyl- bzw. gut kristallisierendes Benzoylderivat des Genins ließ sich nicht fassen, hingegen gab p-Nitrobenzoylchlorid einen Ester, der sich — wenn auch mit Schwierigkeiten — umkristallisieren ließ und aus dessen N-Bestimmung mit Sicherheit zu schließen war, daß zwei p-Nitrobenzoylreste in das Genin eingetreten waren.

Weitere sehr gut kristallisierende Derivate des Loganetins ließen sich durch Umsetzung mit Triphenylchlormethan (Tritylchlorid) erhalten. Bei einem Überschuß dieses Reagenzes wurde ein Ditritylderivat des Genins erhalten, während bei einem Unterschluß ein Monotritylabkömmling gefaßt werden konnte; die Analysen dieser Derivate ergaben sehr gute Werte. In dieser Tatsache kann man einen Hinweis darauf erblicken, daß die im Genin vorhandenen Hydroxylgruppen nicht gleichwertig sind.

Bei der Laktontitration des Genins und bei der Verseifung seines Di-(p-nitrobenzoesäure-)esters wurde in jedem Falle ein Mol Lauge mehr verbraucht, als zu erwarten stand; beim Loganetin selbst zwei Mol, bei seinem p-Nitrobenzoylderivat vier Mol. Diese Er-

scheinung läßt sich am einfachsten dadurch erklären, daß das bei Laktonaufspaltung neu auftretende Hydroxyl Phenolcharakter besitzt und selbst ein Mol Alkali verbraucht:



Tatsächlich gab auch eine genau neutralisierte Lösung des Genins mit Eisenchlorid eine deutliche Grünfärbung, doch soll daraus nicht ohne weiteres auf das Vorliegen eines Brenzkatechinderivates geschlossen werden.

Daß Dunstan und Short ebensowenig wie Bridel eine positive Eisenchloridreaktion bekommen konnten, ist erklärlich, da sie nur mit wässrigen Lösungen, in denen der Laktoring geschlossen ist, gearbeitet haben.

Die Titrationsergebnisse scheinen im Gegensatz zu stehen zu denen, die beim Glykosid und seinen Derivaten gefunden worden waren und bei denen immer nur ein Mol Alkali für die Titration der Laktongruppe gebraucht wurde. Ein zweites Mol Lauge mag deshalb nicht erforderlich gewesen sein, weil im Glykosid der Zucker und das Genin möglicherweise über das beobachtete phenolische Hydroxyl miteinander verknüpft sind und die Laktombildung mit einem der beiden alkoholischen Hydroxyle erfolgt ist. Bei der Hydrolyse des Glykosids wäre dann der Laktoring nach Abspaltung des Zuckers mit dem phenolischen Hydroxyl — vielleicht aus sterischen Gründen der Stabilität — geschlossen worden. Derartige Umlagerungen von Laktobrücken sind in der Glykosidchemie schon wiederholt, wenn auch unter anderen Bedingungen, beobachtet worden<sup>21)</sup>.



Der Grundkohlenwasserstoff des Loganetins muß nach Eliminierung der funktionellen Gruppen (1 Laktone, 1 Methoxyl, 2 Hydroxyle) die Formel  $C_6H_{16}$  haben. Wenn er aliphatisch wäre, müßte ein Dien vorliegen, bei Annahme eines zyklischen Grundskeletts würde er eine Doppelbindung haben. Auf Grund der Ergebnisse der Hydrierung des Genins schien die zweite Möglichkeit wahrscheinlicher. Sie erfuhr eine wesentliche Stütze durch das Absorptionsspektrum des Loganins<sup>22)</sup>, das die stärksten Absorptionsbanden an denselben Stellen zeigte, wie das von anderer Seite<sup>23)</sup> aufgenommene Spektrum des Zyklohexens<sup>24)</sup> (Tetrahydrobenzol):

<sup>21)</sup> U. N. Jacobs, *Physiol. Rev.* 13, 222 (1933).

<sup>22)</sup> Über seine Übereinstimmung mit dem des „Meliatins“ vgl. S. 220 ff.

<sup>23)</sup> Smith, Boord, Adams und Pease, *J. Amer. chem. Soc.* 49, 1335 ff.; 49, 3137 ff. Henry de Laszlo, ebenda 49, 2106 ff.

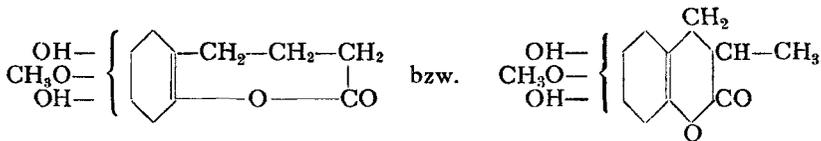
Zyklohexen bei  $\lambda$  (in  $m\mu$ ): 258, 252, 247, 241 und 236.

Loganin bei  $\lambda$  (in  $m\mu$ ): 258, 253, 249, 247, 240, 238 und 235.

Die als Arbeitshypothese gemachte Annahme über das Vorliegen eines Zyklohexenringes konnte bisher durch rein chemische Befunde noch nicht bewiesen werden. Zwar wurde bei der Dehydrierung des Loganetins mit Selen in ganz minimaler Ausbeute ein kristallines Produkt erhalten; dieses konnte jedoch aus Mangel an Material bisher noch nicht weiter untersucht werden.

Die Oxydation des Genins mit Hydroperoxyd in alkalischer Lösung lieferte mit Sicherheit Ameisensäure und Essigsäure. Ob dabei auch Brenztraubensäure auftrat, war aus denselben Gründen noch nicht eindeutig zu entscheiden. Kaliumpermanganat in Azeton zerstörte das Genin vollständig.

In Erwägung zu ziehen wären für das Loganetin — wenigstens als Arbeitshypothesen — die beiden folgenden Formeln:



die mit den bisherigen experimentellen Befunden wenigstens nicht in Widerspruch stehen. Es scheint nicht ausgeschlossen, daß das Loganin chemisch den bisher in ihrer Konstitution gleichfalls nicht aufgeklärten Glykosiden Aucubin<sup>25</sup> und Verbenalin<sup>26</sup>) nicht allzu fern steht.

Die Untersuchungen über die Konstitution des Loganetins werden fortgesetzt.

#### Beschreibung der Versuche.

##### Aufarbeitung der Pulpa strychni.

Das in halbtrockenem, zähklebrigem Zustande angelieferte Strychnosmus enthielt noch ungefähr 45% Wasser und wurde zunächst in einem warmen Raum bei etwa 40°, dann auf Siebrosen bei etwa 70° völlig vom Wasser befreit. Es wurde noch warm grob gepulvert und in Exsikkatoren über Kalziumchlorid und Phosphor-pentoxyd bis zur späteren Weiterverarbeitung nachgetrocknet und aufbewahrt.

Nach orientierenden Vorversuchen wurde die Droge im Soxhlet mit der 1 $\frac{1}{2}$ -fachen Gewichtsmenge eines Gemisches aus 25 Vol.-Teilen 96%igem Alkohol und 100 Vol.-Teilen Chloroform zuerst 36 Stdn. und dann nach Erneuerung des Lösungsmittels noch einmal 18 Stdn.

<sup>24</sup>) Vergleichbare Absolutwerte der UV-Absorption des Zyklohexens werden von den genannten amerik. Forschern leider nicht angegeben.

<sup>25</sup>) Bergmann-Michaelis, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 60, 935 (1927). Kariyone-Kondo, J. Pharm. Soc. Japan 48, 90 (1928).

<sup>26</sup>) L. Bourdier, Arch. Pharmaz. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 246, 272 ff. (1908); B. Reichert, ebenda 273, 357 ff. (1935); J. Cheymol, C. R. hebd. Séances Acad. Sci. 203, 543 ff. (1936).

ausgezogen. Beim Erkalten der Extraktionsflüssigkeit schieden sich bereits ansehnliche Mengen kristallinen Rohloganins ab; von diesen wurde abgesaugt und die Lösung bis zu erneuter Kristallisation eingengt. Nach abermaligem Absaugen wurde das Einengen noch zwei- bis dreimal wiederholt. Die Ausbeute betrug i. M. 1.7% (bezogen auf das Gewicht der getrockn. Pulpa).

### Loganin.

Das Rohloganin wurde vorsichtig mit dem Alkohol-Chloroform-Gemisch gewaschen, bis die Waschflüssigkeit nahezu farblos abließ. Das nun bereits fast farblose Loganin wurde zuerst an der Luft, dann im Exsikkator getrocknet, verrieben und viermal abwechselnd aus Wasser (2.5fache Menge) und 90%igem Alkohol (7.5fache Menge) umkristallisiert. Die Ausbeute an reinem Loganin betrug 1.55% des Gewichtes der trockenen Pulpa.

Das reine Loganin stellt je nach der Wahl des Kristallisationsmittels entweder harte, weiße Krusten (aus Wasser) oder farblose, büschelige, oft verfilzte, lange Nadeln (aus Alkohol) dar. Es kristallisiert ohne Kristallwasser bzw. Kristallalkohol, da auch nach längerem Trocknen im Hochvakuum bei 100° über Phosphorpentoxyd kein Gewichtsverlust zu bemerken ist.

Sehr leicht und in sehr gut ausgebildeten nadelförmigen Kristallen erhält man das Loganin aus 96%igem Alkohol (20fache Menge), dem ungefähr 5% HCl-Gas zugesetzt sind.

Das Glykosid löst sich in 1½ Teilen siedendem bzw. in 10 Teilen kaltem Wasser, ferner in 7½ Teilen siedendem 96%igem Äthanol und Methanol, schwer in absol. Äthanol. In Äther, Petroläther, Ligroin, Chloroform, Essigester und Azeton ist es praktisch unlöslich.

Rasch erhitzt, schmilzt das Loganin unter Zersetzungserscheinungen zwischen 222 und 223°, bei langsamem Erhitzen werden tiefer liegende Schmelzpunkte beobachtet.

Die Messung der optischen Aktivität wurde in wässrigen Lösungen verschiedener Konzentration vorgenommen:

0.8001, 0.6890, 0.5080 g Sbst. in 50 ccm,  $l = 2 \text{ dm} : \alpha_D^{20} = 2.64^\circ \pm 0.01^\circ$ ,  
 $-2.25^\circ \pm 0.01^\circ$ ,  $-1.67^\circ \pm 0.01^\circ$ .

Gef.:  $[\alpha]_D^{20} = -82.49^\circ$ ,  $-81.64^\circ$ ,  $-82.19^\circ$ .

Im Mittel:  $[\alpha]_D^{20} = -82.11^\circ$ .

3.928, 3.603, 5.280, 5.275 mg Sbst.: 7.560, 6.910, 10.125, 10.125 mg CO<sub>2</sub>,  
 2.280, 2.243, 3.200, 3.230 mg H<sub>2</sub>O. — 0.2040, 0.2143 g Sbst.: 0.1267, 0.1320 g AgJ.

C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>O<sub>9</sub> · OCH<sub>3</sub> · (390.20):

Ber.: C 52.28.

H 6.72.

CH<sub>3</sub>O 7.94.

Gef.: C 52.49, 52.31, 52.33, 52.37. H 6.50, 6.97, 6.78, 6.85. CH<sub>3</sub>O 8.19, 8.13.

### Die Molekulargewichtsbestimmung

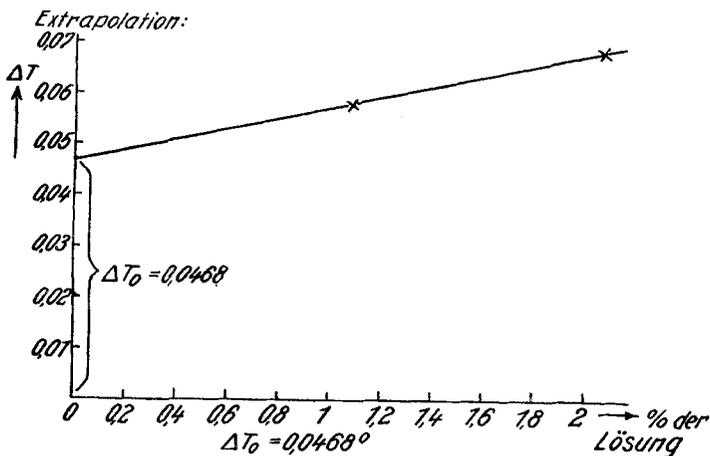
des Loganins wurde auf kryoskopischem Wege in Wasser ausgeführt. Die dabei erhaltenen Depressionswerte wurden mit Hilfe der graphischen Methode nach Beckmann<sup>27)</sup> und unter Zugrundelegung der Gleichung  $M \cdot \text{Gew.} = \frac{D}{A}$  ausgewertet (D = molare Depression des Lösungsmittels; A =  $\Delta T_0$  = Depression einer 1%igen Lösung der zu untersuchenden Substanz nach Extrapolation auf Konzentration = 0).

<sup>27)</sup> s. S. 219.

## Messungen:

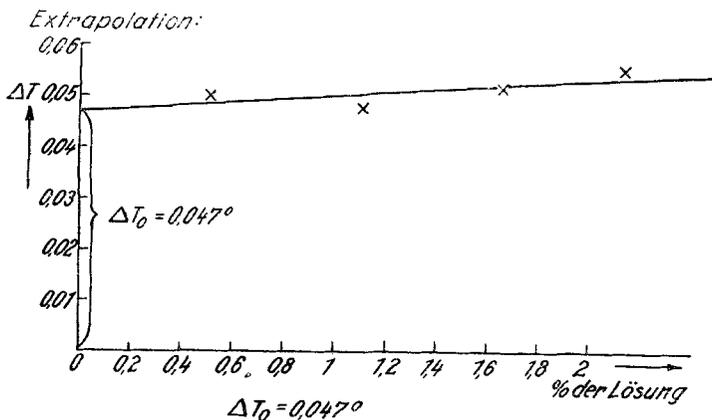
I. 0.2185 g Sbst. in 20.2854 g Lösung;  $d = 0.063^\circ$ . — 0.4256 g Sbst. in 20.6853 g Lösung;  $d = 0.143^\circ$ .

Umrechnung auf 1%ige Lösung  $\Delta T = 0.058^\circ, 0.069^\circ$ .



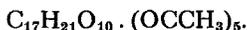
II. 0.1009 g Sbst. in 19.5826 g Lösung;  $d = 0.026^\circ$ . — 0.2033 g Sbst. in 18.3087 g Lösung;  $d = 0.053^\circ$ . — 0.2978 g Sbst. in 17.9247 g Lösung;  $d = 0.087^\circ$ . — 0.4023 g Sbst. in 18.7823 g Lösung;  $d = 0.120^\circ$ .

Umrechnung auf 1%ige Lösung:  $\Delta T = 0.050^\circ, 0.048^\circ, 0.052^\circ, 0.056^\circ$ .



$C_{17}H_{26}O_{10}$ . Ber.: 390.2.  
Gef.: 397.4, 395.7.

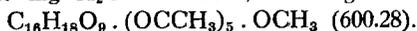
## Pentazetylloganin.



3.0 g Loganin wurden mit 2.5 g entwässertem Natriumazetat und 23 ccm Essigsäureanhydrid 90 Min. zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurden zu dem durchkristallisierten Ansatz 100 ccm Eiswasser gegeben; die abgeschiedenen weißen Kristallmassen wurden am nächsten Tage abgesaugt und zuerst aus verd. Methanol, dann aus absol. Äthanol umkristallisiert. Ausbeute: quantitativ.

Das Pentazetylloganin stellt feine farblose, in Rosetten angeordnete Nadelchen dar, die bei 142° schmelzen.

3.580, 4.130, 4.142 mg Sbst.: 7.085, 8.165, 8.200 mg CO<sub>2</sub>, 2.075, 2.290, 2.240 mg H<sub>2</sub>O. — 0.1844, 0.2026 g Sbst.: 0.0762, 0.0779 g AgJ.



Ber.: C 53.97. H 6.04. OCH<sub>3</sub> 5.16.  
Gef.: C 53.97, 53.92, 53.99. H 6.49, 6.21, 6.05. OCH<sub>3</sub> 5.46, 5.08.

Azetylbestimmung (nach Freudenberg): 0.3219, 0.3804, 0.3878 g Sbst.: verbr. 13.35, 15.85, 16.20 ccm  $n_{15}^{20}$  KOH.

$C_{17}H_{21}O_{10} \cdot (OCCH_3)_5 \text{ (600.3).}$  Ber.: (CH<sub>3</sub>CO)<sub>5</sub> 35.83.  
Gef.: (CH<sub>3</sub>CO)<sub>5</sub> 35.69, 35.85, 35.95.

Azetylbestimmung durch Verseifung: (s. S. 230).

Molekulargewichtsbestimmung (nach Rast): 0.0097, 0.0087 g Sbst.: 0.0432, 0.0389 g Kampfer:  $\Delta = 15^\circ, 14.5^\circ$ .

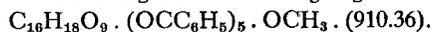
$C_{17}H_{21}O_{10} \cdot (OCCH_3)_5.$  Ber.: 600.3.  
Gef.: 599, 617.

Aus den Azetylbestimmungen errechnet sich das Mol.-Gew. des Pentazetylloganins zu: 603, 600, 600.

## Pentabenzoylloganin.

Eine Lösung von 2.0 g Loganin in 25 ccm Pyridin wurde mit 7 ccm Benzoylchlorid in kleinen Anteilen versetzt. Unter Selbsterwärmung der Lösung auf ungefähr 50° und allmählicher Rotfärbung erfolgte nach kurzer Zeit Abscheidung von salzsaurem Pyridin. Dieses wurde nach zwei Tagen abgesaugt, das Filtrat wurde  $\frac{1}{2}$  Std. in Eis gestellt und in etwa 300 ccm Eiswasser eingetragen. Die ausfallende halb feste, gelbliche Masse wurde mehrere Male mit Eiswasser durchgeknetet und abgesaugt, durch wiederholtes Lösen in 96%igem Alkohol und Ausfällen mit Wasser gereinigt und schließlich aus viel Methanol in samtweichen, zu konzentrischen Büscheln angeordneten, sehr feinen, farblosen Nadelchen vom Schmp. 157 bis 158° rein erhalten. Ausbeute: quantitativ.

3.460 mg Sbst.: 8.710 mg CO<sub>2</sub>, 1.580 mg H<sub>2</sub>O. — 0.2024 g Sbst.: 0.0545 g AgJ. — 3.268 mg Sbst.: 0.870 mg AgJ.



Ber.: C 68.54. H 5.09. CH<sub>3</sub>C 3.41.  
Gef.: C 68.66. H 5.11. CH<sub>3</sub>O 3.55, 3.51.

Benzoylbestimmung (durch Verseifung): (s. S. 231).

Molekulargewichtsbestimmung (nach Rast): 0.0084 g Sbst. in 0.0353 g Kampfer:  $\Delta = 10.5^\circ$ .

$C_{17}H_{21}O_{10} \cdot (OCC_6H_5)_5.$  Ber.: 910.4. Gef.: 907.

Das aus 0.2 g des von Bridel selbst isoliertes „Meliatins“<sup>28)</sup> auf analoge Weise hergestellte Pentabenzoylmeliatin stimmt in allen seinen Eigenschaften und analytischen Daten mit dem Pentabenzoylloganin überein.

Penta-(p-nitrobenzoyl-)loganin.



Eine Lösung von 2.0 g Loganin in 10 ccm Pyridin wurde mit einer solchen von 8.0 g p-Nitrobenzoylchlorid in 20 ccm Pyridin versetzt und 1 Std. auf dem Wasserbade erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die vollständig erstarrte Masse mit der achtfachen Menge eiskalter Natriumkarbonatlösung durchgeknetet, das alkalische Gemisch 2 Stdn. in Eis stehen gelassen und dann mit Wasser alkalifrei gewaschen.

Das quantitativ angefallene rohe p-Nitrobenzoylloganin wurde zuerst in wenig Azeton gelöst und mit 90%igem Alkohol gefällt, hierauf aus der hinreichenden Menge Eisessig umkristallisiert, getrocknet und dann mit der vierfachen Gewichtsmenge 96%igem Alkohol ausgekocht und heiß abgesaugt.

Das reine Penta-(p-nitrobenzoyl-)loganin bildete sehr kleine, farblose Nadeln (Schmp. 207 bis 208°), die in dichter Schicht schwach gelblich erschienen. Ausbeute: ungefähr 80% d. Th.

3.610, 3.284, 3.705, 3.188 mg Sbst.: 7.205, 6.660, 7.505, 6.415 mg CO<sub>2</sub>, 1.105, 1.080, 1.250, 1.075 mg H<sub>2</sub>O. — 0.1016 g Sbst.: 5.4 ccm N<sub>2</sub> (19°: 756 mm).

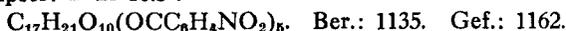


Ber.: C 54.96. H 3.64. N 6.17.

Gef.: C 54.43, 55.31, 55.24, 54.88. H 3.43, 3.68, 3.78, 3.77. N 6.18.

p-Nitrobenzoylbestimmung (durch Verseifung): (s. S. 231).

Molekulargewichtsbestimmung (nach Rast): 0,0184 g Sbst.: 0.0603 g Kampher:  $d = 10.5^{\circ}$ .



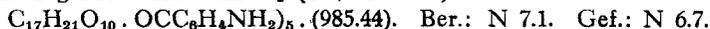
Penta-(p-aminobenzoyl-)loganin.



1.66 g p-Nitrobenzoylloganin (=  $1,5/1000$  Mol) wurden in azetonischer Lösung mit 0.1 g Platinoxid katalytisch hydriert. Die Menge des sehr rasch aufgenommenen Wasserstoffs (525 ccm) entsprach der theoretisch erforderlichen (504 ccm).

Das nach dem Abdestillieren des Azetons in quantitativer Ausbeute erhaltene Reduktionsprodukt war ein gelbes, nicht kristallisiert zu erhaltendes Pulver, das sich leicht in Azeton und absol. Alkohol löste. Die Salze des Amins mit Salzsäure, Essigsäure und Pikrinsäure, die sich als Niederschläge beim Versetzen seiner azetonischen Lösung mit der betreffenden Säure sofort bildeten, ließen sich wegen ihrer stark hygroskopischen Eigenschaften nicht rein darstellen.

0.1972 g Sbst.: 11.2 ccm N<sub>2</sub> (17°, 758 mm).



Verseifung der Azyilverbindungen und Laktontitration des Loganins.

Bei der Verseifung der drei Azyilverbindungen wurde infolge der Anwesenheit einer Laktongruppe im Loganin selbst

<sup>28)</sup> s. S. 220 Fußnote 16.

ein Mol Lauge mehr verbraucht, als der Anzahl der Azygruppen entsprach.

**Azetylloganin.** Die Substanz wurde mit 20 ccm  $n/2$ -alkohol. Kalilauge  $\frac{1}{2}$  Std. verseift und der Überschuß an Lauge mit  $n/1$ -HCl zurücktitriert.

Verbrauch an  $n/1$ -KOH: 0.5026 g Sbst.: 5.3 ccm. Ber.<sup>29)</sup> 5.02 ccm. — 0.5996 g Sbst.: 6.0 ccm. Ber.<sup>27)</sup>: 6.0 ccm.

**Benzoylloganin.** Verseifung und Titration wie beim Azetylloganin beschrieben:

Verbrauch an  $n/1$ -KOH: 0.8636 g Sbst.: 5.8 ccm. Ber.<sup>29)</sup>: 5.7 ccm.

**p-Nitrobenzoylloganin.** Verseifung und Titration wie beim Azetylloganin beschrieben:

Verbrauch an  $n/1$ -KOH: 0.3082 g Sbst.: 1.76 ccm. Ber.<sup>29)</sup>: 1.67 ccm.

**Loganin.** 1. Verseifung von 0.3366 g Sbst. mit 10 ccm  $n/1$ -KOH 1 Std. in der Kälte. Titration mit  $n/1$ -HCl.

KOH-Verbrauch: 0.90 ccm. Ber.<sup>30)</sup>: 0.36 ccm.

2. Verseifung von 0.3341 g Substanz mit 25 ccm  $n/10$ -KOH 1 Std. in der Kälte. Titration mit  $n/10$ -HCl.

KOH-Verbrauch: 2.1 ccm. Ber.<sup>30)</sup>: 8,6 ccm. (Unvollständige Verseifung!)

3. Verseifung von 0.3491, 0.4052 g Sbst. mit 10 ccm  $n/1$ -KOH  $\frac{1}{2}$  Std. auf dem Wasserbad. Titration mit  $n/1$ -HCl.

KOH-Verbrauch: 0.95; 1.05 ccm. Ber.<sup>30)</sup>: 0.90; 1.04 ccm.

4. Verseifung von 0.5591 g Substanz mit 25 ccm  $n/10$ -KOH  $\frac{1}{2}$  Std. auf dem Wasserbad. Titration mit  $n/10$ -HCl.

KOH-Verbrauch: 15.0 ccm. Ber.<sup>30)</sup>: 14.3 ccm.

**Berechnung des Molekulargewichtes des Loganins aus den Titrationen:**

1. 374; 2. —; 3. 368 und 386; 4. 370.

$C_{17}H_{20}O_{10}$ . Ber.: 390.2. Gef. i. M.: 375.

### Spaltung des Loganins.

1. **Emulsinspaltung:** 20.0 g Loganin wurden in 400 ccm Wasser gelöst und mit 4.0 g sorgfältig angeriebenem Emulsin versetzt. Durch Einleiten von Kohlendioxyd wurde das Reaktionsgemisch luftfrei gemacht und unter Luftabschluß 7 Tage bei ungefähr 35° stehengelassen. Nach etwa 20 Stdn. setzte eine leichte Verfärbung der Flüssigkeit ein, die sich mitunter allmählich zu intensivem Blaugrün steigerte und sich nicht vollkommen vermeiden ließ. Infolge dieser Verfärbung war es nicht möglich, den Verlauf der Hydrolyse des Glykosids polarimetrisch zu verfolgen.

Dann wurde die Lösung filtriert und bei ungefähr 65° im gelinden Vakuum (70 bis 80 mm Druck) zur Trockne eingedampft. Der hinterbleibende gefärbte Rückstand wurde zweimal mit 60 ccm absol. Alkohol ausgekocht und filtriert (Filtrat A) und dann ebenso mit Chloroform behandelt (Filtrat B). Was dabei nicht in Lösung ging, war fast reine Glukose. Das alkoholische Filtrat A wurde über Nacht stehengelassen und schied noch eine kleine Menge kristallisierter Glukose ab. Hiervon wurde abfiltriert und die Lösung unter ähnlichen Bedingungen wie oben (65°; 60 bis 30 mm Druck) eingengt. Sie hinterließ eine grünbraune, zähe Masse; diese wurde zur Entfernung

<sup>29)</sup> Für 5 Azyle und 1 Lakton.

<sup>30)</sup> Für 1 Lakton.

der letzten Reste Glukose mit 75 ccm Chloroform angerieben, kurz bis zum Aufsieden erwärmt und über Nacht stehengelassen. Der Zucker schied sich in weißlichen Krusten ab; zusammen mit den schon vorher erhaltenen Anteilen war seine Ausbeute fast quantitativ.

Von der zuletzt erhaltenen Chloroformlösung wurde nach Vereinigung mit dem Filtrat B das Chloroform gleichfalls bei 65° und 70 bis 80 mm Druck abdestilliert, der Rückstand in 50 ccm Wasser aufgenommen und diese Lösung schließlich viermal mit je 25 ccm Äther ausgeschüttelt. Die schwach gelbliche Ätherlösung wurde 24 Stdn. mit Natriumsulfat getrocknet und auf dem Wasserbade bei gelindem Vakuum destilliert.

Das Genin hinterblieb als gelbliches Öl, das im Vakuumexsikkator zu einer glasigen Masse erstarrte. Ausbeute: rund 8 g, d. h. ungefähr 80% d. Th.

2. Säurespaltung<sup>31)</sup>: Eine Lösung von 20.0 g Loganin in 100 ccm warmem Wasser wurde mit 100 ccm 25%iger Salzsäure versetzt, unter Durchleiten von Kohlendioxyd  $\frac{1}{2}$  Std. auf dem Wasserbad erhitzt und 24 Stdn. stehengelassen. Dabei färbte sich das Reaktionsgemisch tiefbraun, gleichzeitig schied sich eine geringe Menge (etwa 0.2 g) einer dunkelbraunen Substanz ab. Hiervon wurde abfiltriert und die Lösung dann mit Natronlauge gegen Methylorange genau neutralisiert; gegen Lackmus muß die Lösung noch sauer reagieren! Ein Alkaliüberschuß muß peinlichst vermieden werden, um eine Aufspaltung des Laktons zu verhindern.

Die nach der Neutralisation hellgelbe, klare Lösung wurde im Perforator 24 Stdn. mit Äther ausgezogen. Der Äther wurde über Nacht mit Natriumsulfat getrocknet und auf dem Wasserbad unter Anwendung eines mäßigen Vakuums abdestilliert. Es hinterblieben ungefähr 7.5 g (= 75% d. Th.) des oben beschriebenen gelblichen Öles.

In absol. Äther wurde aufgenommen und der Äther abdestilliert, wobei das Genin als fast weiße Masse zurückblieb, die im Exsikkator schaumigtrocken wurde. An der Luft zerfloß es jedoch stets wieder zu dem gelblichen Öl.

Es gelang aber schließlich, unter extremen Versuchsbedingungen (Destillation bei 100°! Vakuum 30 mm) einen Ätherrückstand zu erhalten, der fast weiße, federige Blättchen darstellte und der, auch bei mehrtägigem Stehen an der Luft, nicht mehr zerfloß.

Der bei der Hydrolyse des Glykosids angefallene Zucker wurde aus absol. Alkohol umkristallisiert. Die gut ausgebildeten rhombischen Kristalle schmolzen bei 146° und drehten die Ebene des polarisierten Lichtes nach Zusatz von Ammoniak zu:  $[\alpha]_D^{20} = + 52.29^\circ$ .

(0.1004 g Sbst. i. 10 ccm; 2-dm-Rohr:  $\alpha_D^{20} = + 1.05^\circ$ ).

O s a z o n : Das in der üblichen Weise hergestellte Osazon stellte feine gelbe Nadelchen vom Schmp. 203.5° dar, die im Gemisch mit Glukosazon keine Schmelzpunktsdepression zeigten. Ausbeute: quantitativ.

<sup>31)</sup> Mit 12.5%iger HCl. Die Spaltung mit H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> verläuft langsamer. Sie wurde vermieden, weil — wie mehrfach erwähnt — H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> mit dem Genin unter Violettfärbung reagiert.

Pentaazetylglukose: 2.0 g des erhaltenen Zuckers wurden in bekannter Weise azetyliert. Ausbeute: 3.1 g. Schmp. (131°) und Mischschmp. dieser Azetylverbindung stimmten mit dem der Pentaazetylglukose überein.

### Quantitative Spaltung des Glykosids und quantitative Zuckerbestimmung.

1. Gärversuch: 1.0024 g Loganin wurden in 20 ccm Wasser heiß gelöst. Nach kurzem Durchleiten von Kohlendioxyd wurden 2 ccm. konz. Schwefelsäure zugegeben und das Ganze 2 Stdn. auf dem Wasserbad unter CO<sub>2</sub>-Durchleiten erhitzt. Darauf wurde die Lösung mit Kalilauge gegen Methylorange genau neutralisiert, filtriert und im Maßkolben auf 50 ccm aufgefüllt (2.005%ige Lösung).

Bei Gärversuchen im Lohnsteinschen Saccharimeter wurden gefunden: 1.08%, entspr. 54% Glukose. — 0.92%, entspr. 46% Glukose. — 0.94%, entspr. 47% Glukose.

Ber.: 46%.

2. Titration: 1.0080 g Loganin wurden mit Säure hydrolysiert. Der neutralisierte Ansatz wurde erschöpfend mit Äther perforiert, um ihn möglichst vollständig vom Genin zu befreien, das sich bei der Zuckerbestimmung nach Willstätter und Schudel<sup>32)</sup> störend<sup>33)</sup> bemerkbar macht.

Nach beendigter Perforation wurde die Lösung zur Vertreibung gelösten Äthers auf etwa  $\frac{3}{4}$  ihres Volumens eingedampft und im Maßkolben auf 100 ccm aufgefüllt. 20 ccm davon (= 0.20016 g Loganin) wurden im Jodzählkolben mit 30 ccm  $n_{10}$ -Jodlösung und 5 ccm  $n_{10}$ -Kalilauge versetzt, 20 Min. stehengelassen, dann mit Schwefelsäure angesäuert und mit  $n_{10}$ -Thiosulfat titriert.

a) Perforationsdauer 8 Stdn. Verbrauch an  $n_{10}$ -J: 15.75, 15.70 ccm.

Das entspricht (1 ccm = 0.009 g Glukose):

0.14175, 0.1413 g Glukose = 70.8, 70.6%.

b) Perforationsdauer 15 Stdn.: Lösung: 1.0070 g in 100 ccm (0.20014/20). Verbrauch an  $n_{10}$ -J: 12.35, 12.35 ccm.

Das entspricht: 0.11115, 0.11115 g Glukose = 55.5, 55.5%.

c) Perforationsdauer 20 Stdn.: Lösung: 1.0121 g in 100 ccm (0.2024/20). Verbrauch an  $n_{10}$ -J: 11.90, 11.95 ccm.

Das entspricht: 0.10710, 0.10755 g Glukose = 52.9, 53.1%.

d) Dieselbe Lösung wie c; 40 ccm davon noch viermal mit Äther ausgeschüttelt und auf 50 ccm aufgefüllt: 0.4048 g in 50 ccm (0.2024/25). Verbrauch an  $n_{10}$ -J: 11.35, 11.30 ccm.

Das entspricht: 0.10215, 0.10170 g Glukose = 50.5, 50.3%.

### Loganetin.



Das honigartige Genin war leicht löslich in Wasser und Äther, das trockene dagegen in beiden Solvenzien fast unlöslich. Leicht löslich waren beide Modifikationen in Pyridin, Azeton und absol. Alkohol.

<sup>32)</sup> Ber. Dtsch. Chem. Ges. 51, 780 (1918).

<sup>33)</sup> s. S. 222.

Ein eindeutiger Schmelzpunkt war auch bei dem „trockenen“ Genin nicht zu bestimmen.

Spezifische Drehung<sup>34)</sup> (in absol. Alkohol):  $\alpha_D^{13.5} = -0.13^\circ$ ,  
0.0841 g Sbst. in 25 ccm Lösg. —  $\alpha_D^{13.5} = -0.06^\circ$ , 0.0318 g Sbst. in 10 ccm Lösg.

$[\alpha]_D^{13.5} = -23.86$ ,  $-23.56^\circ$  ( $l = 2$  dm,  $d = 0.8098$ ,  $0.8010$ ); im Mittel  
 $[\alpha]_D^{13.5} = -23.71^\circ$ .

4.276 mg Sbst.: 9.080 mg CO<sub>2</sub>, 2.765 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub> (228.13). Ber.: C 57.86. H 7.07.

Gef.: C 57.91. H 7.24.

Molekulargewichtsbestimmung (nach Rast): 0.0042 g Sbst.:  
0.0445 g Kampfer:  $\Delta = 8^\circ$ . — 0.0038 g Sbst., 0.0494 g Kampfer:  $\Delta = 7^\circ$ . —  
0.0042 g Sbst., 0.0445 g Kampfer:  $\Delta = 8.5^\circ$ .

C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>. Ber.: 228.

Gef.: 472, 440, 444.

#### Di-(triphenylmethyl)loganetin.

C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub> · (C(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

0.5 g Loganetin wurden in 3 ccm Pyridin gelöst und mit einer Lösung von 2.2 g Triphenylchlormethan in 5 ccm Pyridin versetzt. Nach einstündigem Erhitzen auf dem siedenden Wasserbad, wobei Dunkelbraunfärbung der Lösung auftrat, wurde der Ansatz bis zum nächsten Tage stehen gelassen. Hierbei schied sich kein salzsaures Triphenylkarbinol ab. Dann wurde die Lösung 1 Std. in Eis gestellt, mit Eiswasser bis zur eben beginnenden Trübung versetzt und weiter in Eis stehengelassen. Binnen kurzer Zeit war der Ansatz durchkristallisiert. Nach Zugabe von weiteren 5 ccm Pyridin und einstündigem Stehen wurde abgesaugt. Die fast rein weißen Kristalle wurden aus Essigester umkristallisiert. Durch Schmelzpunktbestimmung (Fp. 174°) wurden sie als Triphenylkarbinol-Hydrochlorid identifiziert.

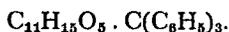
Das Filtrat hiervon wurde in 400 ccm Eiswasser eingetragen; hierbei trat sofort Trübung auf; nach mehrstündigem Stehenlassen setzten sich dichte, rötlichgrau gefärbte Massen ab. Diese wurden abfiltriert und ergaben nach dem Trocknen ungefähr 0.7 g eines hellrötlichgrauen amorphen Pulvers vom Schmp. 122 bis 125°. Aus Methanol wurde ein fast farbloses Kristallinat vom Schmp. 155 bis 156° erhalten.

4.080 mg Sbst.: 12.280 mg CO<sub>2</sub>, 2.220 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub> · (C(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. (712.34.) Ber.: C 82.54. H 6.22.

Gef.: C 82.09. H 6.09.

<sup>34)</sup> Die Drehung wurde mit sirupösem Genin bestimmt. An dieser Stelle möge auf eine Beobachtung hingewiesen werden, die beim zweistündigen Erhitzen von 10 ccm einer 1%igen Lösung des honigartigen Genins mit 30 Tropfen konz. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gemacht wurde. Es trat neben der auch bei allen Säurespaltungen (s. o.) beobachteten braunen Fällung ein deutlich aromatischer und zugleich buttersäureähnlicher Geruch auf und die Lösung, die vorher 0.12 nach rechts gedreht hatte, drehte jetzt um denselben Betrag nach links (vgl. hierzu Bridel, l. c.).

Mono-(triphenylmethyl-)loganetin<sup>35)</sup>.

0.4 g Loganetin wurden in 3 ccm Pyridin gelöst und mit einer Lösung von 1.1 g Triphenylchlormethan in 2 ccm Pyridin versetzt. Nach achttägigem Stehen bei Zimmertemperatur — wobei sich nach 1½ Tagen kristallisiertes Triphenylkarbinol-Hydrochlorid abschied — wurde die goldgelb gefärbte Lösung abgesaugt, kurz in Eis gestellt, mit Eiswasser bis zur eben beginnenden Trübung versetzt und noch 1½ Stdn. in Eis stehen gelassen. Es schied sich noch etwas Karbinol ab; davon wurde wieder abgesaugt und die Lösung dann in 400 ccm Eiswasser gegossen. Hierbei trat sofort Trübung auf, und nach viertägigem Stehen setzte sich eine geringe Menge (ungefähr 0.4 g) einer graubraunen, amorphen Substanz ab. Aus Methanol wurde ein fast farbloses Kristallinat vom Schmp. 115 bis 117° erhalten.

3.448 mg Sbst.: 9.630 mg CO<sub>2</sub>, 2.025 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>41</sub>H<sub>45</sub>O<sub>5</sub> · C(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>. (470.23.) Ber.: C 76.56. H 6.43.

Gef.: C 76.17. H 6.57.

## Di-(p-nitrobenzoyl-)loganetin.



1.5 g Loganetin wurden in 5 ccm Pyridin gelöst, zur Kühlung in Eis gestellt und ebenfalls unter Eiskühlung mit einer Lösung von 3.0 g p-Nitrobenzoylchlorid in 5 ccm Pyridin versetzt. Die Reaktion trat sofort unter Wärmeentwicklung ein, bald darauf begann die ganze Lösung unter Abscheidung von salzsaurem Pyridin durchzukristallisieren. Nach halbstündigem Stehen wurde das Reaktionsgemisch in 300 ccm Eiswasser, dem etwa 1 g Natriumkarbonat zugesetzt war, eingetragen. Die sich sofort abscheidenden grauen Flocken wurden am nächsten Tage abfiltriert und im Vakuumexsikkator getrocknet. Beim langsamen Verdunstenlassen seiner methanolischen Lösung wurde der Ester in fast farblosen, strahligen Nadeln erhalten.

Schmp.: (unscharf) 110°. Ausbeute: ungefähr 2 g (= etwa 60% d. Th.).

0.1036 g Sbst.: 4.4 ccm N<sub>2</sub> (18°, 763 mm).

C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub> · (OCC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>. (526.11). Ber.: N 5.3. Gef. 5.0.

## Versuche zur Dehydrierung und zum oxydativen Abbau des Loganetins.

A. Dehydrierung: Mehrere Versuche, das Genin durch Erhitzen mit rotem Selen bei Temperaturen zwischen 150 und 320° im Verlauf von 20 bis 24 Stdn. zu dehydrieren, ergaben bisher kein einwandfreies Resultat. Zwar konnte durch Ausziehen des Ansatzes mit absol. Äther und Verdunsten des Lösungsmittels im Vakuum ein geringer brauner, öliges Rückstand erhalten werden, in dem sich Spuren einer kristallinen Substanz fanden. Auf eine weitere Aufarbeitung mußte aus Mangel an Material einstweilen verzichtet werden.

B. Oxydation: 1. Versuche, das Loganetin mit Kaliumpermanganat in Azeton zu oxydieren, verliefen negativ, da das Genin vollständig zerstört wurde.

2. Die Lösung von 1 g Genin in 9 ccm 7%iger Kalilauge wurde tropfenweise mit 3 ccm 30%igem Hydroperoxyd versetzt. Es trat

<sup>35)</sup> s. hierzu S. 224.

alsbald unter erheblicher Erwärmung und Abscheidung ganz geringer Mengen unlöslicher weißer Flocken Reaktion ein, so daß weiterer Hydroperoxydzusatz unter Kühlung vorgenommen werden mußte. Nach dem Stehen über Nacht wurde die zur Entfernung des überschüssigen Hydroperoxyds erwärmte und filtrierte Lösung mit verd. Schwefelsäure angesäuert, wobei sich wieder einige Flocken einer weißlichen Substanz abschieden. Das Filtrat davon wurde dreimal mit dem halben Volumen Äther ausgeschüttelt. Der geringe saure Ätherrückstand erstarrte bei tiefen Temperaturen halbkristallin. Es ließ sich in ihm mit Hilfe der Kakodyl- und der Essigesterprobe mit Sicherheit Essigsäure und durch Reduktion von gelbem Quecksilberoxyd Ameisensäure nachweisen. Außerdem war die rote Eisenchloridreaktion positiv. Die Anwesenheit von Brenztraubensäure konnte noch nicht mit Sicherheit festgestellt werden; immerhin waren einige Reaktionen darauf positiv, während andererseits die Anwesenheit von Weinsäure mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnte.

Die schwefelsaure wässrige Lösung wurde der Wasserdampfdestillation unterworfen. Es gingen dabei die 2.15 ccm  $n_{10}$ -Lauge entsprechenden Mengen flüchtiger Säuren über, von denen wiederum Ameisensäure und Essigsäure sicher nachgewiesen wurden.

Der Rückstand der Wasserdampfdestillation entfärbte Kaliumpermanganat bis zur Manganatstufe (grün), so daß darin Substanzen mit Doppelbindung vermutet werden dürfen.

---

745. R. N. Chopra, N. N. Ghosh, J. B. Bose und S. Ghosh:

**Chemische und pharmakologische Untersuchung von  
*Tylophora asthmatica*.**

(Aus der Abteilung für Chemie und Pharmakologie der School of Tropical Medicine in Kalkutta, Indien\*.)

Eingegangen am 15. Oktober 1936.

Die Pflanze *Tylophora asthmatica* gehört nach dem natürlichen System zur Familie der Asclepiadazeen; sie ist in Britisch-Indien, und zwar in Nord- und Ostbengalen, Assam, Chittagong und Deccan anzutreffen und ist in Zeylon allgemein verbreitet. In Hindi ist sie

\*) Diese Droge ist leider gleichzeitig durch uns und durch A. N. Ratnagiriswaran und K. Ventakachalam (Indian J. med. Res. 22, 433 [1935]) untersucht worden, ohne daß wir von dieser Tatsache zuvor eine Ahnung hatten. Wir haben daher solange mit unserer Veröffentlichung zurückgehalten, Unsere analytischen Ergebnisse über das Tylophorin stimmen völlig mit denen der anderen Autoren überein. Da aber unsere Arbeit einige neue Angaben über die Methoden der Isolierung und Reinigung des Tylophorins als auch ein paar weitere, in der anderen Arbeit nicht erwähnte Tatsachen enthält, bringen wir unsere Untersuchungsergebnisse hier zur Veröffentlichung.