

## Aus der medizinischen Abteilung des Universitätslaboratoriums Freiburg i. B.

### Ueber Antiarharz.

Von A. Windaus und A. Welsch.

(Eingegangen den 24. VII. 1908.)

Der Milchsafte von *Antiaris toxicaria* besitzt wegen seines Gehaltes an einem höchst wirksamen Herzgift, dem Glykosid *Antiarin*, Interesse und ist daher schon öfters Gegenstand einer chemischen Untersuchung gewesen. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit einem Nebenbestandteil dieses Saftes, mit dem in Petroläther löslichen Anteil, der als *Antiarharz* bezeichnet worden ist.

Die erste Untersuchung dieses Bestandteils stammt von De Vrij und Ludwig<sup>1)</sup>; sie behandelten das gesamte Harz mit Kalilauge und fanden unter den neutralen Produkten einen Stoff, der in feinen Nadeln krystallisierte und der bei der Analyse 83,86% C und 11,83% H lieferte. Leider haben sie weder den Schmelzpunkt dieses krystallisierten Harzes bestimmt, noch irgend welche Angaben gemacht, die zur Charakterisierung ihrer Substanz dienen könnten. An Säuren glauben sie Palmitinsäure, Stearinsäure und Oelsäure gefunden zu haben. Später hat Kiliani<sup>2)</sup> in einer ausführlichen Arbeit über den Milchsafte von *Antiaris toxicaria* nebenbei auch einige Angaben über das Antiarharz gemacht. Seine Darstellungsweise unterscheidet sich wesentlich dadurch von derjenigen von De Vrij und Ludwig, daß er den in Petroläther löslichen Anteil nicht verseifte, sondern durch Fällung mit Alkohol in eine Anzahl Fraktionen zerlegte, von denen die zuletzt ausfallenden ein beträchtliches Krystallisationsvermögen besaßen. Durch Umkrystallisieren aus Alkohol wurden lange, seidenglänzende Nadeln erhalten, die bei 173,5° schmolzen und bei der Analyse 84,75% C und 10,57% H ergaben. Auf Grund dieser Zahlen erteilte Kiliani mit allem Vorbehalt dem krystallisierten Antiarharz die Formel  $C_{24}H_{36}O$ , welche 84,70% C und 10,59% H verlangt. Weiter wurde das Verhalten zu Lösungs-

<sup>1)</sup> Sitzungsber. d. Wiener Akad. 1868, Bd. 57, Abt. II, S. 56.

<sup>2)</sup> Arch. d. Pharm. 284, 439.

mitteln beschrieben und die große Widerstandsfähigkeit gegen Reagentien hervorgehoben.

Von dem rohen Antiarharz war noch ein größerer Vorrat im Besitz von Herrn Professor Kili ani; auf seine Veranlassung wurde mit diesem Material die Untersuchung des krystallisierten Antiarharzes wieder aufgenommen; die Arbeit wurde im hiesigen Institut von Herrn Dr. Herold begonnen und später von uns fortgesetzt.

Zunächst wurde das krystallisierte Antiarharz nach den Angaben von Kili ani dargestellt und durch Umkrystallisieren aus Aether und Methylalkohol in langen, derben Nadeln gewonnen, die bei  $176^{\circ}$  schmolzen und ihren Schmelzpunkt beim Umkrystallisieren nicht mehr veränderten.

0,2020 g Substanz: 0,6220 g  $\text{CO}_2$ , 0,1804 g  $\text{H}_2\text{O}$ .

Gefunden: C 83,98% H 9,99%.

Vier von Herold ausgeführte Analysen ergaben als Mittelwert 84,02% C und 10,29% H. Hieraus berechnet sich  $\text{C}_{18,7}\text{H}_{22,7}\text{O}$ .

Auf Grund von Molekulargewichtsbestimmungen<sup>1)</sup> muß die Formel verdoppelt werden: 0,1976 g Substanz, 10 g Naphthalin,  $0,24^{\circ}$  Erniedrigung; 0,2850 g Substanz, 10 g Naphthalin,  $0,36^{\circ}$  Erniedrigung.

Molekulargewicht gefunden: 568, 546.

Wie unten gezeigt wird, besitzt das krystallisierte Antiarharz die Formel  $\text{C}_{39}\text{H}_{56}\text{O}_2$ , entsprechend einem Molekulargewicht von 556. Für diese Formel berechnen sich 84,11% C und 10,14% H.

Das Harz besitzt also zwei Atome Sauerstoff in seinem Molekül; gegen Essigsäureanhydrid, sowie gegen Hydroxylamin ist es indifferent, enthält also wahrscheinlich keine Hydroxyl- oder Carbonylgruppe; ebensowenig läßt sich nach dem Zeisel'schen Verfahren eine Methoxylgruppe nachweisen. Durch alkoholische Kalilauge wird das krystallisierte Harz dagegen in eine Säure und in einen Alkohol zerlegt; die beiden Sauerstoffatome sind also esterartig gebunden.

3 g völlig reines krystallisiertes Antiarharz wurden mit 200 ccm 10% iger alkoholischer Kalilauge 4 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Auf Zusatz von 150 ccm heißen Wassers fiel sofort ein reichlicher Niederschlag aus, der aus feinen Nadeln bestand. Er wurde abfiltriert und aus Alkohol umkrystallisiert; der Schmelzpunkt lag bei  $184$ — $185^{\circ}$  und blieb bei weiterem Umkrystallisieren unverändert.

<sup>1)</sup> Auch diese Bestimmungen sind von Dr. Herold ausgeführt worden.

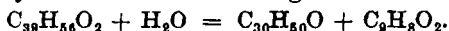
0,1673 g Substanz: 0,5187 g CO<sub>2</sub>, 0,1717 g H<sub>2</sub>O.

C <sub>30</sub> H <sub>50</sub> O	Berechnet: C 84,43%	H 11,82%
	Gefunden: C 84,38%	H 11,48%

Ein Stoff von der gleichen Zusammensetzung und dem gleichen Schmelzpunkt ist in der Literatur bereits beschrieben worden, das  $\alpha$ -Amyrin. Weiter unten soll bewiesen werden, daß die hier erhaltene Verbindung tatsächlich mit dem  $\alpha$ -Amyrin identisch ist.

Um die bei der Verseifung entstehende Säure zu gewinnen, wurde das Filtrat vom  $\alpha$ -Amyrin, das die Säure als Kaliumsalz enthält, eingedampft, filtriert, mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und mit Aether extrahiert. Beim Eindunsten hinterließ der Aether eine krystallisierte Säure, die sich als reine Zimmtsäure erwies. Nach dem Umkrystallisieren aus heißem Wasser schmolz sie bei 133° und gab nach dem Vermischen mit synthetischer Zimmtsäure keine Aenderung ihres Schmelzpunktes; auf Zusatz von Kaliumpermanganat zu der wässrigen Lösung trat deutlich der Geruch nach Benzaldehyd auf. Durch eine Analyse wurde die Identität mit Zimmtsäure erwiesen.

Das krystallisierte Antiarharz von Kiliani ist also der Zimmtsäureester des  $\alpha$ -Amyrins. Bei der Hydrolyse zerfällt es nach folgender Gleichung:



Um die Identität unseres Harzalkohols mit dem  $\alpha$ -Amyrin sicherzustellen, haben wir aus demselben eine Reihe von Derivaten bereitet, welche für  $\alpha$ -Amyrin charakteristisch sind.

Acetat: 1 g Harzalkohol wurde mit 6 ccm Essigsäureanhydrid und 2 g entwässertem Natriumacetat 2 Stunden am Rückflußkühler gekocht und dann in Eiswasser gegossen. Nach einigem Stehen wurde das abgeschiedene Produkt abfiltriert und aus Aether und Alkohol umkrystallisiert. Es bildete glänzende Blättchen, die bei 221° schmolzen. Dies ist nach Vesterberg<sup>1)</sup> der Schmelzpunkt des  $\alpha$ -Amyrinacetats.

0,1284 g Substanz: 0,3861 g CO<sub>2</sub>, 0,1234 g H<sub>2</sub>O.

C <sub>32</sub> H <sub>52</sub> O <sub>2</sub>	Berechnet: C 81,98%	H 11,19%
	Gefunden: C 82,01%	H 10,75%

Benzoat: Das Benzoat wurde nach der Methode von Tschirch<sup>2)</sup> dargestellt und aus Aceton und Alkohol umkrystallisiert. Es bildet lange, prismatische Nadeln, die bei 192° schmelzen. Derselbe Schmelzpunkt wird auch von Vesterberg angegeben.

<sup>1)</sup> Ber. 28, 3188.

<sup>2)</sup> Arch. d. Pharm. 241, 154.

**Cinnamat:** Dieses wurde durch vierstündiges Erhitzen unseres Amyrins mit Zimmtsäurechlorid bereitet. Es wurde aus Aether und Methylalkohol umkrystallisiert und bildete derbe Nadeln, welche mehrere Zentimeter lang waren und bei  $176,5^{\circ}$  schmolzen. Nach dem Vermischen mit dem krystallisierten Antiarharz fand keine Aenderung des Schmelzpunktes statt.

Es sei noch erwähnt, daß uns Herr Professor v. R o m b u r g h (Utrecht) auf unsere Bitte  $\alpha$ -Amyrin,  $\alpha$ -Amyrinacetat und  $\alpha$ -Amyrincinnamat übersandt hat, wofür wir ihm auch an dieser Stelle vielmals danken möchten. Wir haben dieses  $\alpha$ -Amyrin und seine Derivate in bezug auf Krystallform und Schmelzpunkt (Mischschmelzpunkt) mit unseren Präparaten verglichen und keine Differenz gefunden.

Aus diesen Beobachtungen ergibt sich also mit Sicherheit, daß unser Harzalkohol aus reinem  $\alpha$ -Amyrin besteht.

Das Amyrin ist zuerst in den Elemiharzen aufgefunden worden und findet sich dort in Form von zwei Isomeren, die V e s t e r b e r g<sup>1)</sup>  $\alpha$ - und  $\beta$ -Amyrin genannt hat; in Milchsäften wurde das Amyrin neuerdings mehrfach gefunden. Zum Beispiel isolierte v. R o m b u r g h<sup>2)</sup>  $\beta$ -Amyrinacetat aus der Guttapercha von Payena, M a u r e n b r e c h e r<sup>3)</sup> wies freies  $\alpha$ -Amyrin in „Getah kenari“ nach<sup>4)</sup>. Auch die Zimmtsäure, die ja in Sekreten sehr verbreitet vorkommt, ist bereits durch v. R o m b u r g h<sup>5)</sup> in einer Anzahl Guttaperchasorten entdeckt worden. Immerhin war das von uns in dem Milchsaft von *Antiaris toxicaria* nachgewiesene  $\alpha$ -Amyrincinnamat bisher als Naturprodukt noch nicht aufgefunden worden.

Nachdem wir den krystallisierten Bestandteil des Antiarharzes identifiziert hatten, wandten wir uns der Untersuchung des Rohharzes zu, um zu prüfen, ob es noch andere Säuren oder Alkohole enthalte. Zu diesem Zwecke wurden 100 g mit 1000 ccm 95% igem Alkohol und 1000 ccm 4% iger Natriumalkoholatlösung versetzt und drei Stunden am Rückflußkühler gekocht. Die heiße Lösung wurde vom Ungelösten (35 g) abfiltriert und in der üblichen Weise in neutrale und saure Bestandteile zerlegt.

**Neutraler Anteil:** Der neutrale Anteil wog 47 g und wurde aus 95% igem Alkohol umkrystallisiert, wobei er in feinen Nadeln vom Schmp.  $174$ — $175^{\circ}$  erhalten wurde. Dies dürfte die Substanz sein, die früher D e V r i j und L u d w i g bereitet hatten.

<sup>1)</sup> Ber. 20, 1242.

<sup>2)</sup> Ber. 37, 3443. Siehe hierzu C o h e n, Arch. d. Pharm. 245, 243.

<sup>3)</sup> Inaugural-Dissertation, Göttingen 1906, S. 36.

<sup>4)</sup> Vergl. ferner die Angaben bei C o h e n, loc. citat.

<sup>5)</sup> loc. citat.

Wahrscheinlich besteht sie zum größten Teil aus  $\alpha$ -Amyrin; doch ist, wie wir feststellten, ein häufiges verlustreiches Umkrystallisieren notwendig, um reines  $\alpha$ -Amyrin vom Schmp. 185° daraus zu erhalten.

0,1753 g Substanz: 0,5416 g CO<sub>2</sub>, 0,1930 g H<sub>2</sub>O.

C <sub>30</sub> H <sub>50</sub> O	Berechnet: C 84,43%	H 11,82%
	Gefunden: C 84,26%	H 12,31%

Auch von diesem Amyrin haben wir das Acetat, Benzoat und Cinnamat dargestellt und Präparate erhalten, die genau dieselben Eigenschaften zeigen, wie die oben beschriebenen. Etwas genauer wurde der Zimmtsäureester untersucht:

0,1738 g Substanz: 0,5358 g CO<sub>2</sub>, 0,1627 g H<sub>2</sub>O.

C <sub>31</sub> H <sub>50</sub> O <sub>2</sub>	Berechnet: C 84,11%	H 10,14%
	Gefunden: C 84,08%	H 10,47%

Spezifisches Drehungsvermögen: 0,5301 g Substanz wurden in 15 ccm Chloroform gelöst.

$l = 100$  mm,  $\alpha = + 2^{\circ} 47'$

$[\alpha]_D^{25} = + 78^{\circ} 45'$

Zum Vergleich sei das Drehungsvermögen des krystallisierten Antiarharzes angegeben, das von Dr. Herold bei Zimmertemperatur bestimmt worden ist,

0,3858 g Substanz wurden in 15 ccm Chloroform gelöst.

$l = 200$  mm,  $\alpha = + 3^{\circ} 59'$

$[\alpha]_D = + 77^{\circ} 28'$

Aus den Mutterlaugen des  $\alpha$ -Amyrin haben wir bis jetzt keinen anderen einheitlichen Stoff zu isolieren vermocht; ebenso wenig gelang uns dies durch Benzoylierung des „Rohamyrens“ und durch fraktionierte Krystallisation der Benzoate. Das  $\beta$ -Amyrin, das fast regelmäßig mit dem  $\alpha$ -Amyrin zusammen vorkommt, ist im Antiarharz höchstens in sehr geringer Menge vorhanden.

Die Säuren: Die bei der Verseifung des Harzes erhaltenen Säuren waren bis auf einen kleinen Rest in kochendem Wasser löslich und bestanden zum größten Teil aus Zimmtsäure, die merkwürdigerweise von De Vrij und Ludwig übersehen worden ist. Ein kleiner Anteil war in heißem Wasser unlöslich, er schmolz bei niedriger Temperatur und verhielt sich wie eine Fettsäure. Er wurde zunächst mit wenig Petroläther verrieben und dann wiederholt aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert. Hierbei bildeten sich glänzende Blättchen, die bei 69° schmolzen und sich bei genauerer Untersuchung als reine Stearinsäure erwiesen.