

Wir stellten zunächst fest, daß die frei werdende Bromwasserstoffmenge außerordentlich gering ist. Durch Abrauchen von 2 g Trimethyl-harnsäure mit 30 g trockenem Brom bei Wasserbad-Temperatur, zuletzt unter Evakuieren, erhielten wir nur 0.07 g Bromwasserstoff, während sich für 1 Mol. 0.77 g berechnet. Jedenfalls ist seine Bildung durch Spuren Feuchtigkeit zu erklären. Als das Gemisch dann im Ölbade unter Evakuieren auf 150° erhitzt wurde, ging noch 0.63 g Bromwasserstoff über; dabei war der Rückstand aber tiefgehend verändert; teilweise hatte Verkohlung begonnen, und mit Alkohol wurde keine Spur Trimethyl-5-äthoxy-isoharnsäure erhalten. Also war keine Trimethyl-5-brom-isoharnsäure entstanden.

Nach einigen Vorversuchen lassen sich auch andere methylierte Harnsäuren in entsprechende Derivate von Isoharnsäuren überführen; voraussichtlich werden sich daraus die noch unbekanntenen Harnsäureglykol-äther gewinnen lassen, die für die Abbauten als Ausgangsmaterial von hohem Interesse sind. Darüber soll später berichtet werden.

Hrn. Dr. P. Krebs sei für seine eifrige und erfolgreiche Mitarbeit bei dieser Untersuchung bester Dank gesagt.

Kiel, Chemisches Universitätslaboratorium.

### 550. H. Kiliani: Über Digltonin, Digitogensäure und deren Oxydationsprodukte.

[Aus der Medizin. Abteilung des Universitäts-Laboratoriums Freiburg i. B.]  
(Eingegangen am 10. Dezember 1910.)

Der Digitogensäure hatte ich ursprünglich, irregeleitet durch eine Molekulargewichtsbestimmung von Klobukows<sup>1)</sup>, die Formel  $C_{14}H_{22}O_4$  gegeben; die im hiesigen Laboratorium ausgeführten Bestimmungen Edingers<sup>2)</sup> veranlaßten dann eine Verdoppelung:  $C_{28}H_{44}O_8$ , deren Richtigkeit durch alle späteren Beobachtungen bestätigt wurde. Leider haben aber die Bestimmungen Edingers in einem anderen sehr wichtigen Fall wiederum versagt: Die Digitsäure müßte nach ihm  $C_{20}H_{32}O_8$  sein und wäre demnach als weitgehendes Abbau-Produkt der Digitogensäure aufzufassen gewesen. Erhebliche Bedenken in dieser Hinsicht habe ich schon früher ausgesprochen<sup>3)</sup>; jetzt betrachte ich es als sicher, daß die Digitsäure  $C_{28}H_{42}O_{11}$  ist, und die Mehrzahl der im Folgenden zu beschreibenden Oxydationsprodukte

<sup>1)</sup> Diese Berichte **24**, 343 [1891].

<sup>2)</sup> Diese Berichte **32**, 339 [1899].

<sup>3)</sup> Diese Berichte **37**, 1221 [1904].

der Digitogensäure steht letzterer in Bezug auf Molekulargröße noch sehr nahe: »statt des bisher vermuteten Abbaues der Digitogensäure mittels Permanganats« ist »lediglich eine Anreicherung von Sauerstoff in deren Molekül erfolgt«. (Vergl. loc. cit. S. 1221.) Die im Folgenden gegebenen Formeln sind das Ergebnis umfangreicher Kontrollrechnungen unter Berücksichtigung sämtlicher, jeweils bekannter Analysenzahlen; die Molekulargewichtsbestimmungen, welche ich in letzter Zeit selbst in größerer Zahl ausgeführt habe, sind bei diesen Substanzen mit besonderen Schwierigkeiten verbunden und dürfen deshalb keinesfalls allein ausschlaggebend sein für die Aufstellung von Formeln: In geschmolzenem Naphthalin sind die Säuren zu wenig löslich, auch kochender Alkohol nimmt von einigen zu wenig auf, um eine genügend große Siedepunktserhöhung erzielen zu lassen; wenn aber im Einzelfalle die Löslichkeit eine größere ist, schäumen sogar die alkoholischen Lösungen so stark, daß z. B. beim Landsberger-Apparat ein teilweises Übersteigen der Versuchslösung in den Heizmantel schwer verhütet werden kann. Mißlich ist besonders, daß bei den zu beschreibenden Oxydationsprozessen trotz vielseitiger Bemühungen durchweg nur je ein Produkt sich als gut charakterisierbar erwies, weshalb vorläufig über den genetischen Zusammenhang der neu aufgefundenen Substanzen kaum etwas Bestimmtes behauptet werden kann. Alle Versuche, mittels möglichst eingreifender Oxydation zu Substanzen mit bereits bestimmter Konstitution zu gelangen, haben leider bisher zu keinem befriedigenden Ergebnis geführt; so hatte ich z. B. sicher gehofft, durch Anwendung der sonst so erfolgreichen Ozon-Methode von Harries eine tiefer gehende Aufspaltung des Digitogensäure-Moleküls zu erzielen, als Hauptprodukt wird aber nur eine Säure  $C_{26}H_{40}O_7$  gewonnen.

Die einschlägigen Arbeiten gaben Veranlassung, die Methoden zur Abscheidung des Digitonins aus Digit. germanic. und zur Darstellung und Reinigung der Digitogensäure neuerdings zu verbessern; die entsprechenden Angaben schieke ich voraus, weil sie die Ausgangsmaterialien für das Weitere betreffen.

Abscheidung von Digitonin aus Digitalinum germanic. Mein früheres Verfahren<sup>1)</sup> zur gleichzeitigen Gewinnung von Digitalinum verum und Digitonin aus Dig. germanic. ließ sich vereinfachen, nachdem Windaus<sup>2)</sup> einwandfrei bewiesen hatte, daß das Digitonin mit Amylalkohol eine in Wasser und gewöhnlichem Alkohol sehr wenig lösliche Molekularverbindung bildet: Man zerlegt zunächst das Digitalin. germanic. genau nach meiner loc. cit. gegebenen Vorschrift mittels Alkohol-Äther in eine »Lösung A« (Digitalin- und Digitalein-Material) und einen »Niederschlag B«; auf diesen

<sup>1)</sup> Diese Berichte 34, 3561 [1901].

<sup>2)</sup> Diese Berichte 42, 243 [1909].

letzteren wird dann (statt des Umkrystallisierens aus heißem Athylalkohol) die Amylalkohol-Methode in folgender Weise angewendet: Nach dem Abgießen von A wird der Fällungskolben, welcher B enthält, über Nacht mit schief abwärts gerichtetem Hals aufgehängt, um die Hauptmenge des anhaftenden Äthers verdunsten zu lassen, dann fügt man zu B (aus je 250 g Digerman.) 600 g Wasser, erwärmt auf dem Dampfbad bis zu erfolgter Auflösung des Niederschlages, hängt hierauf den Kolben in Wasser von 70°, fügt 30 g Amylalkohol hinzu, sorgt für gleichmäßige Mischung, impft, wenn möglich, mit krystallisiertem Digitonin und läßt nun im Wasserbad langsam erkalten. Die Krystallisation entsteht so zumeist allmählich und ist deshalb relativ derb, sie wird erst nach 24 Stunden auf Nutschen mit großer Oberfläche gesammelt, mit dem nötigen Minimum von Wasser, dem 5% Alkohol zugesetzt wurden, gewaschen und an der Luft getrocknet; die Ausbeute schwankt je nach der wechselnden Zusammensetzung des Rohmaterials zwischen 350 g und 400 g pro 1 kg Digit. germanic.<sup>1)</sup>; das Produkt ist direkt brauchbar zur Spaltung nach früherer Vorschrift<sup>2)</sup>.

**Darstellung der Digitogensäure.** Zur Umwandlung des Digitogenins in Digitogensäure benutze ich auch jetzt noch das früher<sup>3)</sup> angegebene Verfahren; nur kann man ohne Nachteil je 20 g Digitogenin in einer Portion verarbeiten, wenn man den allmählichen Zusatz der Chromsäure (unter ständigem Umschwenken!) auf ca. 12 Minuten verlängert und nachher die Mischung noch  $\frac{1}{4}$  Stunde im Kühlwasser stehen läßt; das Absaugen des auskrystallisierten Produktes erfolgt am besten erst nach 12—24 Stunden. Da nun die Versuche Schweißingers<sup>4)</sup> ergeben hatten, daß die Digitogensäure schon durch Umkrystallisieren aus heißem Eisessig eine Umwandlung erleidet, habe ich versucht, bei der Reinigung des Rohproduktes jegliches Erwärmen zu vermeiden. Dies gelingt (wenigstens bezüglich der Hauptmenge) bei Anwendung von Methylalkohol: 1 Tl. Rohsäure löst sich schon bei gewöhnlicher Temperatur in 4—4.5 Tln. Methylalkohol, fügt man dann 0.5 Tle. Wasser hinzu, so findet alsbald (namentlich bei andauerndem Umschwenken) ein Ausflocken von grünen, chromhaltigen Verunreinigungen statt, und die durch ein Doppelfilter abgegossene geklärte Lösung liefert nach Zugabe von überschüssigem Wasser (etwa 10 Tle.) rasch reichliche Krystallisation von rein weißer Digitogensäure. Die abgesaugte Mutterlauge enthält nur mehr wenig davon, immerhin muß bei Verarbeitung größerer Mengen auch dieser

<sup>1)</sup> Auch die ältere Methode lieferte mir in den letzten Jahren nur mehr selten die früher gewonnene Ausbeute von ca. 45% Digitonin.

<sup>2)</sup> Arch. d. Pharm. **230**, 261 [1892].

<sup>3)</sup> Diese Berichte **34**, 3564 [1901]. — Der von mir l. c. gebrauchte Ausdruck »Chromsäure-Mischung mit äquivalenter Schwefelsäure-Menge« ist von Lassar-Cohn, Arbeitsmethoden 4. Aufl., S. 1072, ganz unrichtig gedeutet worden; meine Mischung enthält auf 1 Mol.  $\text{Cr}_2\text{O}_7\text{Na}_2$  vier Mol.  $\text{SO}_4\text{H}_2$ , also die für den gesamten Oxydationsprozeß äquivalente Menge, während Beckmann (Ann. d. Chem. **250**, 325) nur 2.5 Mol.  $\text{SO}_4\text{H}_2$  benutzte

<sup>4)</sup> Diese Berichte **37**, 1215 [1904].

Rest noch durch Verdampfen der Mutterlauge bis zur beginnenden Krystallisation gewonnen werden.

**Digitsäure.** Die nach diesen Berichten 37, 1216 [1904] dargestellte rohe Digitsäure wurde neuerdings noch 2-mal umkrystallisiert durch Auflösen in 5 Tln. kaltem Methylalkohol und Sättigen der Lösung mit ca. 4 Tln. Wasser; dadurch stieg der ursprünglich <sup>1)</sup> ermittelte Schmelzpunkt von 192° auf 203°; beim Schmelzen erfolgt Aufschäumen. Solches Material diene zu den folgenden analytischen Bestimmungen und zur neuen Gewinnung des Bariumsalzes (nach früherer Vorschrift).

Mol.-Gew.-Bestimmung. I. 0.2332 g vakuumtr. Säure in 11.5 ccm absolutem Alkohol (Beckmanns Siedepapparat),  $E = 0.06^\circ$ ; gef.  $M = 527$ . — II. 0.6586 g desgleichen in 20 ccm absolutem Alkohol,  $E = 0.108^\circ$ ; gef.  $M = 475$ .

Titration und Analyse: 0.9455 g vakuumtr. Säure gelöst in 15 g  $\text{CH}_3\text{.OH} + 2$  Tr. Phenolphthalein verbrauchten 50.9 ccm  $\frac{1}{10}$ -n.Lauge; gef. Äquiv.-Gew. 186. — 0.1648 g vakuumtr. Säure 0.3674 g  $\text{CO}_2$ , 0.1171 g  $\text{H}_2\text{O}$ . Gef. C 60.80, H 7.95.

Diese Werte (mit Ausnahme der Mol.-Gew.-Bestimmung II) führen zu der Formel  $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{O}_{11}$  (dreibasisch), ber. Mol.-Gew. 554.3, Äquiv.-Gew. 185, C 60.62, H 7.64, womit die nachstehende vollständige Analyse des schön krystallisierenden Bariumsalzes unter der Voraussetzung gut übereinstimmt, daß die als freie Digitsäure beschriebene Substanz eine Lactonbindung enthält: Bei der Titration ist dies allerdings nicht scharf zu erkennen, obwohl die ersten Anteile der Lauge wesentlich rascher verbraucht werden, als die letzten; die Gegenwart einer Lactonbindung dürfte aber doch angedeutet werden durch die bei der Darstellung <sup>2)</sup> beobachtete Tatsache, daß das Auskrystallisieren der Substanz durch  $\frac{1}{4}$ -stündiges Erhitzen der angesäuerten Alkalisalzlösung ganz wesentlich beschleunigt wird.

Digitsaures Barium. I. 0.6763 g lufttr. Salz bei 105° 0.1166 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — II. 0.8463 g desgl. bei 105° 0.1464 g  $\text{H}_2\text{O}$ . — III. 0.186 g bei 105° getr. Salz 0.0712 g  $\text{CO}_2$ .Ba. — IV. 0.2201 g desgl. 0.085 g  $\text{CO}_2$ .Ba. — V. 0.2083 g bei 105° getr. Salz 0.3314 g  $\text{CO}_2$ , 0.0995 g  $\text{H}_2\text{O}$ .

$(\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{O}_{12})_2\text{Ba}_3 + 18\text{H}_2\text{O}$ . Ber.  $\text{H}_2\text{O}$  17.29. Gef.  $\text{H}_2\text{O}$  17.24, 17.30.

$(\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{O}_{12})_2\text{Ba}_3$ . Ber. C 43.33, H 5.33, Ba 26.58.

Gef. » 43.39, » 5.34, » 26.65, 26.88.

Demnach wäre die eigentliche Digitsäure,  $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{O}_{12}$  (3-basisch) und sie enthielte gegenüber der Digitogensäure,  $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{O}_8$  (2-basisch) ein Plus von 4 O-Atomen, was erklärlich wäre durch Umwandlung

<sup>1)</sup> Diese Berichte 24, 346 [1891].

<sup>2)</sup> Diese Berichte 37, 1217 [1904].

von  $\text{CH}_2\text{OH}$  in  $\text{COOH}$  <sup>1)</sup>, gleichzeitige Addition von 2OH an einer Doppelbindung und von 1O an einem tertiären CH. Höchst wünschenswert ist nun freilich weitere Bestätigung dieser Auffassung; zunächst habe ich versucht, zur Sicherstellung der neuen Digitsäure-Formel andere Salze heranzuziehen, leider ohne Erfolg: Das früher beschriebene saure Kaliumsalz, welches jetzt  $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{O}_9\text{K}$  oder  $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{O}_{11}\text{K}$  sein müßte, enthält immer mehr Kohlenstoff und weniger Kalium als diesen Formeln entspricht, und der mikroskopische Befund lehrt, daß den »elliptischen Scheiben« regelmäßig Nadelbüschel (wahrscheinlich freie Säure) beigemischt sind. Das neutrale Kaliumsalz krystallisiert zwar leicht aus sirupöser Lösung, ist aber hygroskopisch und deshalb für die Analyse schlecht geeignet; das Calciumsalz ist ein amorpher Niederschlag. Mit Bezug auf die neue Formel der Digitsäure wäre aber jetzt von großem Interesse, die Untersuchung ihres Acetylderivates und eine Revision der Anhydrodigitsäure; beides soll in Angriff genommen werden. Ferner ist zu vermuten, daß man bei der Darstellung von Digitsäure durch Anwendung von weniger Permanganat (etwa 1.1—1.2 Tle. statt der früher benutzten 1.75 Tle.) die Ausbeute an Digitsäure wird erhöhen können.

Nebenprodukte der Digitsäure. Sie sind (bei Anwendung der bisherigen Oxydationsmethode), wie neue Versuche lehrten, ganz wesentlich leichter abscheidbar als früher <sup>2)</sup> angenommen wurde: Nach vorschriftsmäßiger Abtrennung der Digitsäure <sup>3)</sup> neutralisiert man das Filtrat mittels Kalilauge, setzt behufs Fällung der in geringer Menge vorhandenen Oxalsäure das nötige Chlorcalcium hinzu, verdampft das neuerdings gewonnene Filtrat, bis eine starke Krystallisation von Chlorkalium entsteht, bringt dann die Mischung (unter Nachspülen mit möglichst wenig Wasser) in eine Flasche und fügt jetzt Salzsäure hinzu bis zur bleibenden, deutlichen Tropäolin-Reaktion, wobei aber dafür gesorgt werden muß, daß auch am Schlusse noch ziemlich viel festes Chlorkalium vorhanden ist; durch diese Sättigung der Lösung mit Chloralkali wird eine Trennung der Nebenprodukte erzielt: Der größere Teil fällt als zähes, namentlich bei kräftigem Umschwenken an der Wand festklebendes Harz aus, der Rest der Säuren, namentlich der hygroskopische Anteil, bleibt in Lösung; letztere wird abgegossen unter Nachspülen mit kalt gesättigter Kochsalzlösung, die organischen Säuren sind aus dieser Lösung durch Äther extrahierbar (4—5-maliges Schütteln!). Gibt man andererseits zum erwähnten harzigen Niederschlage nur soviel Wasser, daß immer noch eine gesättigte

<sup>1)</sup> Daß für die Bildung des neuen Carboxyls ein  $\text{CH}_2\text{OH}$  (nicht  $\text{CH}_3$ ) in Frage kommt, wird wahrscheinlich gemacht durch die Existenz der ebenfalls dreibasischen Oxydigitogensäure,  $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{O}_9$ . (Diese Berichte 24, 344 [1891]; 32, 2205 [1899].)

<sup>2)</sup> Diese Berichte 37, 1217 [1904].

<sup>3)</sup> Natürlich unter Wegfall der Kaliumbestimmung!

Chloralkalilösung erhalten wird, so kann man aus solcher Mischung auch diesen zweiten Anteil (die Hauptmasse der Nebenprodukte) durch Äther aufnehmen, was bei salzarmer Mischung nicht möglich ist.

Die mit Salzlösung mischbaren Säuren sind zweifellos die niedriger molekularen; ein bestimmtes chemisches Individuum konnte aber bisher nicht daraus abgetrennt werden. Auch die salzunlöslichen Niederschlag-Säuren liefern direkt nichts Krystallisierbares; unterwirft man sie aber neuerdings in stark alkalischer Lösung der Permanganat-Oxydation, so gewinnt man daraus eine Säure, deren Calciumsalz sehr gut krystallisiert; sie ist wahrscheinlich identisch mit der Verbindung, welche schon Bazlen<sup>1)</sup> in Händen hatte; keinesfalls kann aber jetzt noch die damals angenommene einfache Formel mit C<sub>8</sub> in Frage kommen.

1 Tl. vakuumtrockne Niederschlag-Säure + 30 Tle. Kalilauge (1:10) mit 50 Tln. 2.5-proz. Permanganatlösung vermischt, entfärbt letztere erst nach 2 Tagen völlig; das Filtrat vom Mangansuperoxyd, mit Salzsäure bis zur kräftigen Tropäolin-Reaktion versetzt, gibt einen flockigen, amorphen Säure-Niederschlag I, welcher bei ca. 3-tägigem Stehenlassen der Mischung körnig und dadurch filtrierbar wird; mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet beträgt er ca. 16% des Ausgangsmaterials; er löst sich schon in 3 Tln. gewöhnlichen Alkohols sehr leicht, und diese Lösung, mit Wasser gesättigt, liefert rasch Nadelbüschel, durch Schmelzpunkt, Löslichkeit und Bariumsalz als Digitsäure erkannt; deren Menge ist jedoch sehr gering. Die Hauptmasse von Niederschlag I konnte weder direkt, noch in Form irgend eines Salzes zum Krystallisieren gebracht werden. Dagegen ließ sich aus dem Filtrat von I eine gut charakterisierbare Verbindung abscheiden: Jenes Filtrat wird durch Kalilauge wieder neutralisiert, mit Chlorcalcium versetzt bis zur völligen Fällung der geringen Menge Oxalsäure, filtriert und endlich verdampft bis zur ungefähren Konzentration 1:30; durch abermaliges Ansäuern mit Salzsäure erhält man jetzt einen zusammenklebenden Säure-Niederschlag II zu etwa 30% Ausbeute. Nach dem Abgießen der Mutterlauge und Abspülen von II mit Wasser bringt man ihn in eine Reibschale und verdreht ihn mit mehrfach erneuertem Wasser, bis er sandig-körnig geworden ist. Dann ist das Material zwar nicht direkt krystallisationsfähig; löst man es aber in der gerade nötigen Menge von Kalilauge (ermittelt durch Probestitration) und vermischt die Lösung des Kaliumsalzes (ca. 1:10) mit Chlorcalciumlösung (1:5) in mäßigem Überschuß, so entstehen langsam Krusten von dichten Nadelwarzen, vermehrt durch Reiben der Wand; dieses Calciumsalz wird erst nach 48 Stdn. abgeutcht, mit wenig Wasser, dann mit 50-proz. Alkohol gewaschen. Die lufttrocknen Krystalle reagieren neutral (im Gegensatz zu dem später zu beschreibenden Bariumsalze einer anderen Säure).

<sup>1)</sup> Arch. d. Pharm. 232, 339 [1894].

0.2672 g lufttr. Salz bei 100—105° rasch 0.0602 g H<sub>2</sub>O, dann unter ruhigem Verglimmen, schließlich mittels Gebläse (sehr schwer verbrennliche Kohle!) 0.0282 g CaO. — 0.3603 g lufttr. Salz 0.0378 g CaO. — 0.2078 g bei 100° getr. Salz 0.4102 g CO<sub>2</sub>, 0.1267 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>7</sub>Ca + 8H<sub>2</sub>O. Ber. 7 H<sub>2</sub>O 22.91, Ca 7.29.

Gef. » 22.53, » 7.55, 7.50.

C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>7</sub>Ca + H<sub>2</sub>O (bei 100°). Ber. C 53.73, H 6.65.

Gef. » 53.83, » 6.82.

Zur Gewinnung der Säure wurde die Hauptmenge des Calciumsalzes mit Wasser übergossen, mit Salzsäure versetzt und die Mischung dreimal mit Äther ausgezogen; beim Verdunsten des Äthers verbleibt die Säure als amorpher Firnis, welcher im Vakuum über Schwefelsäure nur sehr langsam konstantes Gewicht erreicht, dann bei 135° zu erweichen beginnt und bei 140° schmilzt unter starkem Aufschäumen.

Mol.-Gew.-Bestimmung. I. 0.3995 g vakuumtrockne amorphe Säure in 19.35 g absolutem Alkohol (Apparat Landsberger), E = 0.062°. — II. 0.1574 g Sbst. desgl. in 13 ccm absolutem Alkohol (Apparat Beckmann), E = 0.05°.

C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>7</sub>. Mol.-Gew. Ber. 368.2. Gef. I. 387, II. 378.

Titration und Analyse. 0.2547 g vakuumtr. amorphe Säure (weil etwas hygroskopisch, im Wägeglase mit eingeriebenem Stopfen abgewogen) + wenig Alkohol (von Wasser schwer benetzbar!) + Phenolphthalein verbrauchten 13.7 ccm  $\frac{1}{10}$ -n. Lauge; gef. Äquiv.-Gew. = 186; ber. f. C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>7</sub>, 2-basisch, 13.8 ccm  $\frac{1}{10}$ -n. Lauge und Äquiv.-Gew. 184.

0.1564 g vakuumtr. Säure: 0.3539 g CO<sub>2</sub>, 0.1086 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O<sub>7</sub>. Ber. C 61.92, H 7.66.

Gef. » 61.71, » 7.77.

Aus methylalkoholischer Lösung wird die Säure durch Wasser zunächst als Öl gefällt, letzteres verwandelt sich aber bei freiwilliger Verdunstung der Mischung in Warzen, welche wahrscheinlich Krystallwasser enthalten; diese krystallisierte Form der Säure bleibt im Capillarrohr bis 150° unverändert, bei 170° schmilzt sie unter starkem Aufschäumen. Beide Formen der Säure sind in Wasser zwar schwer, aber recht merklich löslich.

Die Lösung des neutralen Kaliumsalzes trocknet amorph ein; sie gibt in der Verdünnung 1:50 mit Salzsäure einen voluminösen Säure-Niederschlag, der bald anfängt, körnig zu werden.

Die Nebenprodukte dieser Säure bedürfen ebenfalls noch der Aufklärung, was freilich erhebliche Schwierigkeiten bietet.

Oxydation der Anhydridigsäure mittels Permanganat. Schweisinger hatte festgestellt<sup>1)</sup>, daß die früher als Anhydridigit-

<sup>1)</sup> Dissertation, Freiburg i. B. 1903, S. 33—35.

säure beschriebene Substanz noch ein Gemenge ist von zwei anscheinend metameren Verbindungen, von denen die eine ein körnig-kristallinisches Magnesiumsalz liefert, die andere dagegen nicht. Er hat beide Modifikationen in stark alkalischer Lösung mit Permanganat oxydiert, jedoch mit wenig günstigem Erfolge. Ich habe nun die Anhydrodigitsäure I (welche kristallinisches Magnesiumsalz liefert) in anfänglich neutraler Lösung oxydiert und dabei eine schön kristallisierende neue Säure in einer Ausbeute von etwa 15% gewonnen.

1 Tl. Anhydrodigitsäure I, gelöst in der äquivalenten Menge  $\frac{1}{10}$ -n. Kalilauge und vermischt mit 100 Tln. 2.5-proz. Kaliumpermanganatlösung, reduziert letztere bei Zimmertemperatur in 36 Stunden völlig. Die abgesaugte Lösung reagiert nur schwach alkalisch; genau neutralisiert und mit Chlorcalcium versetzt, liefert sie einen mäßig starken Niederschlag von Oxalat. Im Filtrate hiervon entstand beim Übersättigen mit Salzsäure ein bald körnig werdender Säure-Niederschlag<sup>1)</sup>, welcher abgesaugt, mit Wasser gewaschen und auf Ton getrocknet wurde. Er löste sich dann bei gewöhnlicher Temperatur langsam, aber vollständig in 8 Tln. 95-proz. Alkohol; dazu waren mischbar ca. 11 Tle. Wasser, dann begann bald Krystallisation: hübsche Krusten von kleinen Säulen, Schmp. 194°, nach nochmaligem Umkrystallisieren 196—200°.

0.1985 g vakuumtr. Säure + 1 Tr. Phenolphthalein verbrauchten, zum Schlusse sehr langsam, 8.9 ccm  $\frac{1}{10}$ -n. Lauge; gef. Äquiv.-Gew. 223. — 0.1942 g vakuumtr. Säure: 0.4845 g CO<sub>2</sub>, 0.1458 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>O<sub>7</sub>. Ber. C 67.49, H 8.28.

Gef. » 68.04, » 8.40.

Ber. Mol.-Gew. 462.3; Äquiv.-Gew. 231.

Proben der bei der Titration erhaltenen Alkalisalzlösung (ca. 1:50) gaben mit Calcium- und Zinklösung sofort starke amorphe Fällung, mit Bariumchlorid eine schwächere; mit Chlormagnesium (1:10) wurden aber rasch Warzen von Nadeln und kleinen Säulen erhalten, wesentlich verstärkt durch öfteres Umrühren und 2-tägiges Stehenlassen; beim Absaugen wurde das (neutral reagierende) Magnesiumsalz zuerst mit wenig Wasser, dann mit 50-proz. Alkohol gewaschen.

0.3148 g lufttr. Salz bei 100—105° rasch 0.0652 g H<sub>2</sub>O, dann beim Glühen 0.0204 g MgO. — 0.1957 g Sbst. bei 105° getr. Salz: 0.4622 g CO<sub>2</sub>, 0.1346 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>O<sub>7</sub>Mg + 7H<sub>2</sub>O. Ber. H<sub>2</sub>O 20.65, Mg 3.99.

Gef. » 20.71, » 3.91.

<sup>1)</sup> Das Filtrat gibt an Äther nur wenig ab, etwas mehr an Essigäther; kristallisierte Produkte konnten aus den beiderlei Extrakten nicht gewonnen werden.

$C_{26}H_{36}O_7$  Mg. Ber. C 64.38, H 7.49.  
Gef. » 64.41, » 7.69.

Eine andere Formel läßt sich zurzeit aus den analytischen Ergebnissen nicht ableiten; um so mehr erscheint es aber jetzt geboten, festzustellen, ob die zuletzt<sup>1)</sup> für die Anhydrodigitsäure abgeleitete Formel  $C_{27}H_{36}O_8$  tatsächlich richtig ist; Vorbedingung dazu wäre jedoch eine wesentliche Erhöhung der Ausbeute bei der Darstellung der Digitsäure, denn sonst wird für diesen speziellen Zweck allzu viel des kostbaren Ausgangsmaterials verbraucht.

Oxydation von Digitogensäure in neutraler Lösung mittels heißen Permanganats. Diese Art der Oxydation hatte früher<sup>2)</sup>, unter den damals gewählten Bedingungen, zu recht unbefriedigenden Ergebnissen geführt; ich habe sie deshalb, unter Anwendung von wesentlich weniger Permanganat, nochmals versucht und dabei eine neue Säure aufgefunden, welche aber wieder der Digitogensäure ganz nahe steht: Sie ist dreibasisch und hat die Formel  $C_{28}H_{42}O_{11}$ .

1 Tl. gereinigter Digitogensäure wurde im Kolben gelöst in der äquivalenten Menge  $\frac{1}{10}$ -n. Kalilauge, dazu 80 Tle. 2.5-prozentiger Permanganatlösung gegeben, der Kolben in Wasser gehängt und letzteres möglichst rasch zum Kochen gebracht; nach einstündigem Erhitzen war die Lösung farblos; filtriert, mit Salzsäure genau neutralisiert und mit Chlorcalcium versetzt, lieferte sie einen mäßig starken Niederschlag von Oxalat. Nach abermaliger Filtration entstand durch Zugabe von Salzsäure (bis zur kräftigen Tropäolin-Reaktion) ein amorpher, allmählich körnig werdender Säure-Niederschlag A, welcher (nach entsprechender Reinigung) weder direkt noch in Form irgend eines Salzes ein krystallisierbares Produkt lieferte. Das Filtrat von A, wieder neutralisiert und verdampft bis zur Konzentration 1:30, gab jetzt mit überschüssiger Salzsäure einen harzig-klebrigen Säure-Niederschlag B, aufnehmbar durch Äther. Das beim Abdestillieren des Äthers zurückbleibende amorphe Gemenge B wird bei Zusatz von Wasser ölig-teigig; es muß, um daraus das nachstehend beschriebene einheitliche Produkt abzuscheiden, vorerst einer Fraktionierung unterworfen werden: Man nimmt die Äther-Säuren B in der gerade nötigen Menge einer  $\frac{1}{4}$ -n. Kalilauge auf, fügt dann zunächst nur ein Viertel der für das Gesamtkalium nötigen  $\frac{1}{4}$ -Salzsäure hinzu und beseitigt die hierdurch frei gemachte Säurefraktion I durch zweimaliges Schütteln mit Äther; dann wird die Hälfte der für das Kalium berechneten Menge  $\frac{1}{4}$ -Salzsäure zugegeben, und was jetzt beim er-

<sup>1)</sup> Diese Berichte **37**, 1220 [1904].    <sup>2)</sup> Diese Berichte **34**, 3576 [1901].

neuten zweimaligen Schütteln mit Äther in diesen übergeht (Fraktion II), das läßt sich auf ein prächtig krystallisierendes, saures Bariumsalz verarbeiten; die schließlich durch das letzte Viertel Salzsäure freigemachten Säuren III widerstanden, ebenso wie Fraktion I, allen (sehr verschiedenartigen) Krystallisationsbemühungen. Die Fraktion II wird mit wenig Wasser, dann mit Kalilauge (1 : 10) versetzt, bis gerade noch ein kleiner Rest Säure ungelöst bleibt, filtriert und bei einer Verdünnung 1 : 30 mit Chlorbarium (1 : 10) versetzt; innerhalb einiger Stunden beginnt prächtige Krystallisation (Warzen von dicht gelagerten Nadeln), befördert durch mehrfaches Umrühren, beendigt erst nach etwa 24 Stunden; Absaugen, Waschen mit wenig Wasser, dann mit 50-prozentigem Alkohol liefert sofort analysenreines Bariumsalz, das aber stark sauer reagiert.

I. 0.882 g lufttr. Salz im Vakuum über Schwefelsäure rasch 0.1646 g  $H_2O$ . — II. 0.137 g vakuumtr. Salz bei  $105^\circ$  0.0032 g  $H_2O$ , bei schwachem Glühen 0.0384 g  $BaCO_3$ . — III. 0.2026 g vakuumtr. Salz 0.3522 g  $CO_2$ , 0.1127 g  $H_2O$ .

$C_{28}H_{40}O_{11}Ba + 10H_2O$ . Ber. 9  $H_2O$  18.64.

Gef. » 18.66 (I).

$C_{28}H_{40}O_{11}Ba + H_2O$  (vakuumtr.).

Ber.  $H_2O$  2.55, C 47.47, H 5.98, Ba 19.42.

Gef. » 2.34 (II), » 47.41, » 6.22, » 19.51.

Durch Übergießen des Bariumsalzes mit Salzsäure und Ausziehen mit Äther wurde die zugehörige Säure als farbloser Firnis erhalten, der im Vakuum über Schwefelsäure äußerst langsam konstantes Gewicht annimmt, dann bei  $155^\circ$  unter starkem Aufschäumen schmilzt, in Wasser ziemlich schwer, in 50-prozentigem Alkohol dagegen äußerst leicht löslich ist und bei langsamer Verdunstung solcher Lösung als Öl abgeschieden wird; dagegen liefert eine Lösung in 30-prozentigem Alkohol bei langsamer, freiwilliger Verdunstung Wärrchen von blättrigen Krystallen.

0.3334 g vakuumtr. Säure + 1 Tr. Phenolphthalein verbrauchten 18.3 cem  $\frac{1}{10}$ -n. Lauge; gef. Äquiv.-Gew. 182. — 0.2056 g vakuumtr. Säure 0.4613 g  $CO_2$ , 0.1436 g  $H_2O$ .

$C_{28}H_{42}O_{11}$ . Ber. C 60.62, H 7.64.

Gef. » 61.19, » 7.81.

Ber. Mol.-Gew. 554.3; 3-bas.; Äquiv.-Gew. 185.

Die Säure hat demnach die gleiche Formel wie die früher als Digitsäure bezeichnete Verbindung, sie unterscheidet sich aber von dieser in sehr wesentlichen Punkten; so ist die Digitsäure namentlich erst in kochendem, 50-prozentigem Alkohol merklich löslich, und sie krystallisiert dann beim Erkalten mit größter Leichtigkeit wieder aus.

Andere Salze (als das beschriebene Bariumsalz) konnten bisher nicht zum Krystallisieren gebracht werden. Möglich und erwünscht wäre noch eine weitere Kontrolle obiger Formeln durch Titration einer nicht allzu kleinen Menge des sauren Bariumsalzes, dazu besitze ich aber augenblicklich kein Material mehr.

Einwirkung von Ozon auf Digitogensäure. Je 3 g reiner Digitogensäure in konischem Kolben gelöst in 30 g Chloroform wurden unter Eiswasser-Kühlung 10—12 Stunden mit Ozon behandelt (bei vierfacher Ozon-Röhre). Dann wurden die Kolben in schräger Stellung mit der Mündung nach abwärts aufgehängt, um über Nacht die Hauptmenge des Chloroforms verdunsten zu lassen, hierauf jede Portion mit 10 Tln. Wasser versetzt und zunächst bei offenem Kolben  $\frac{1}{2}$  Stunde in kochendem Wasser erhitzt, wobei anfangs sehr starkes Aufschäumen (durch Chloroformdampf, wahrscheinlich auch Sauerstoff) erfolgt, während das anfangs zähklebrige Produkt sich dabei in einen harten weißen Kuchen verwandelt, welcher auch bei direktem Kochen mit Wasser allein nicht mehr schmilzt. Um eine gleichmäßige und vollständige Zerlegung des gebildeten Ozonids zu erzielen, habe ich deshalb nach Beendigung jener ersten Erhitzung das Wasser im Kolben auf das ursprüngliche Volumen ergänzt, noch 10 Tle. 95-prozentigen Alkohol zugefügt und nun 10 Stunden am Rückflußkühler in kochendem Wasser erhitzt: Jetzt wird das Material ölig und geht innerhalb der ersten zwei Stunden allmählich in Lösung. Beim Erkalten scheidet sich zunächst wieder Öl ab, und dieses verwandelt sich innerhalb 12—24 Stunden in eine hübsche Krystallmasse (ziemlich lange Säulen); trotzdem ist direktes Umkrystallisieren nutzlos, man muß vielmehr, um ein Material von konstantem Schmelzpunkte zu gewinnen, vorerst ein Nebenprodukt von neutralem Charakter beseitigen. Zu diesem Zwecke wird nach beendigtem Kochen zuerst der Alkohol durch Verdampfen (in einer Schale) entfernt, die teilweise krystallisierte Masse mit Wasser in eine Flasche gebracht, tropfenweise Kalilauge zugegeben, bis nur mehr schwach saure Reaktion beobachtet wird, dann erst Natriumbicarbonat<sup>1)</sup> in mäßigem Überschusse sowie Äther zugegeben und letzterer erst nach mehrstündigem, zeitweiligem Umschütteln (und Lüften des Stopfens) abgehoben; das Ausziehen mit Äther ist schließlich noch 3-mal zu wiederholen. Der Äther hinterläßt eine geringe Menge eines neutralen amorphen Rückstandes; löst man diesen in möglichst wenig kaltem Methylalkohol, so entstehen (im verschlossenen Kolben) sehr langsam (im Verlaufe von einigen Wochen) Krusten von

<sup>1)</sup> Ausschließliche Anwendung von Bicarbonat ist nicht möglich; die vorhandene Säure reagiert damit allzu träge.

feinen Nadelchen; ihre Menge ist aber gegenüber der verwendeten Digitogensäure eine verschwindend geringe und entspricht nur einem kleinen Anteil des Äther-Auszuges, so daß bisher eine genauere Untersuchung nicht möglich war. Leicht zu reinigen ist aber jetzt das Hauptprodukt: Die vom Äther getrennte Alkalisalzlösung wird mit Salzsäure angesäuert und 4-mal mit Äther ausgezogen, dessen Destillationsrückstand beim Erkalten sofort erstarrt; wird hierauf die aus 10 g Digitogensäure gewonnene Roh-Säure in 30 g Methylalkohol aufgenommen, so entstehen nach allmählichem Zusatz von 20 ccm Wasser rasch prächtige Säulenbüschel, welche nach 24 Stunden abgenutscht, mit wenig 50-prozentigem und schließlich 30-prozentigem Methylalkohol gewaschen, nach dem Trocknen im Vakuum über Schwefelsäure in einer Ausbeute von fast 60% erhalten werden, während die methylalkoholische Mutterlauge, am besten durch langsame Verdunstung, noch mehr davon (freilich weniger reines Material) liefert. Diese Säure schmilzt bei 222° und hat die Formel  $C_{26}H_{40}O_7$ .

0.1665 g vakuumtr. Säure: 0.4119 g  $CO_2$ , 0.1283 g  $H_2O$ . — 0.599 g vakuumtr. Säure + 1 Tr. Phenolphthalein verbrauchten 26 ccm  $\frac{1}{10}$ -n. Lauge; gef. Äquiv.-Gew. 230. — Für 0.32 g vakuumtr. Säure in 12.31 g absolutem Alkohol (Apparat Landsberger)  $E = 0.061^{\circ}$ ; gef.  $M = 490$ .

$C_{26}H_{40}O_7$ . Ber. C 67.20, H 8.68.

Gef. » 67.47, » 8.62.

Ber. Mol.-Gew. 464.3; 2-basisch. Äquiv.-Gew. 232.

Die Lösung der Säure in der berechneten Menge  $\frac{1}{10}$ -n. Lauge (also in Verdünnung 1:43) gibt mit der berechneten Menge Chlormagnesium (1:10) zuerst einen amorphen Niederschlag, bald aber beginnt das Magnesiumsalz in Warzen von kleinen Säulen auszukristallisieren unter allmählichem Verschwinden der amorphen Fällung; die neutral reagierenden Krystalle wurden nach 12 Stunden abgenutscht und mit dem nötigen Minimum von Wasser gewaschen.

0.1492 g lufttr. Salz bei 105° rasch 0.0436 g  $H_2O$ . — 0.3064 g lufttr. Salz (unter lebhaftem Erglühen) 0.0184 g  $MgO$ . — 0.1862 g bei 105° getr. Salz 0.4366 g  $CO_2$ , 0.1331 g  $H_2O$ .

$C_{26}H_{38}O_7Mg + 11H_2O$ . Ber.  $H_2O$  28.94,  $Mg$  3.56.

Gef. » 29.22, » 3.63.

$C_{26}H_{38}O_7Mg$ . Ber. C 64.11, H 7.87.

Gef. » 63.95, » 8.00.

Nach einer kleinen Probe (auf Objektglas) scheint auch das neutrale Natriumsalz der Säure zu krystallisieren; Alkalisalzlösung 1:40 gibt mit Barium-, Calcium-, Zink-, Cadmium-, Blei-, Kupferlösung amorphe Niederschläge (ohne Veränderung innerhalb 24 Stunden).

Mittels der Ozon-Methode sind also aus dem Molekül der Digitogensäure ohne Änderung der Basizität im wesentlichen nur 2 At. Kohlenstoff abgespalten worden; in welcher Form, war bisher nicht

zu ermitteln. Das aus der ursprünglichen Alkalisalzlösung durch Äther ausgezogene neutrale Produkt muß auf Grund seines ganzen Verhaltens noch eine hochmolekulare Substanz sein, deren Entstehung demnach auf einen sekundären Prozeß zurückzuführen ist.

Bezüglich der oben beschriebenen Oxydation der Digitogensäure mit heißer Permanganatlösung werde ich nochmals versuchen, ob nicht unter den Nebenprodukten der Säure  $C_{78}H_{42}O_{11}$  irgend eine niedrig-molekulare Säure bestimmt nachgewiesen werden kann; außerdem habe ich die Bearbeitung der Digitogensäure nach zwei neuen Richtungen in Angriff genommen: einerseits energische Oxydation durch andauerndes Kochen mit Salpetersäure, andererseits die Reduktion mittels Jodwasserstoff.

Feist<sup>1)</sup> hat schon vor längerer Zeit auf die Ähnlichkeit zwischen seinen Strophantidin-Produkten und meinen Digitogensäure-Derivaten hingewiesen; durch obige neue Formulierung und durch mancherlei Einzelbeobachtungen betreffend Verhalten wird ein Zusammenhang zwischen den beiderlei Substanzen noch wahrscheinlicher gemacht.

#### 561. H. Kiliani: Über den Milchsaft von *Antiaris toxicaria*.

[Aus der Mediz. Abteilung des Universitäts-Laboratoriums Freiburg i. B.]  
(Eingegangen am 10. Dezember 1910)

Meine frühere Untersuchung<sup>2)</sup> dieses Milchsaftes hatte bezüglich des wichtigsten Bestandteils, des Antiarins, die Formel  $C_{27}H_{42}O_{10} + 4H_2O$ , sowie seine Spaltbarkeit in Antiarigenin,  $C_{21}H_{30}O_5$ , und einen mit Rhamnose metameren Zucker  $C_6H_{12}O_5$ , Antiarose, ergeben; letztere wurde zwar nicht direkt krystallisiert erhalten, ihre Oxydation mit Bronwasser führte aber zum prächtig krystallisierenden Lacton  $C_6H_{10}O_5$  der Antiaronsäure. Inzwischen sind über den Antiarissaft neben einigen rein pharmakologischen Arbeiten nur 2 Abhandlungen erschienen, welche für die chemische Seite wichtig sind: Windaus und Welsch<sup>3)</sup> haben festgestellt, daß das krystallisierte Antiarharz, welches ich seinerzeit als Nebenprodukt gewonnen hatte, im wesentlichen aus dem Zimtsäureester des  $\alpha$ -Amyrins besteht; andererseits hat Seligmann<sup>4)</sup> aus einem von ihm 1899 in Sarawak gesammelten Saft (unter Benutzung einer anderen Methode) ein Antiarin gewonnen, dessen Eigenschaften in einigen wesentlichen Punkten von

<sup>1)</sup> Diese Berichte **31**, 540 [1898], **33**, 2088 [1900].

<sup>2)</sup> Arch. d. Pharm. **234**, 439 [1896].

<sup>3)</sup> Arch. d. Pharm. **246**, 504 [1908].

<sup>4)</sup> Journ. of Physiology **29**, 39 [1903].