

wahrscheinlich bis zum entsprechenden Indileucin-Derivat; eine Rückverwandlung durch den Luft-Sauerstoff gelingt dann nicht mehr. Glatt verläuft die Verküpfung dagegen mit Zinkstaub: 0.1 g Farbstoff werden in 10 ccm 5-proz. Natronlauge gelöst, im Wasserbad auf etwa 40° angewärmt und 0.7 g Zinkstaub in kleinen Portionen zugesetzt. Die Farbstofflösung wird allmählich hellgelb, wobei eine intensiv grün gefärbte Zwischenstufe durchschritten wird. Durch Schütteln mit Luft wird der Farbstoff zurück-erhalten. Durch Ansäuern der alkalischen Küpe mit Essigsäure in indifferentem Gas erhält man das entspr. Indigweiß in Form von gelben amorphen Flocken, worüber später berichtet werden soll.

Färbeversuche: Der Farbstoff zieht auf mit Tannin-Brechweinstein gebeizte Baumwolle in Form eines himbeerroten Tones auf, der sehr lichtecht ist; jedoch ist die Verwandtschaft zur Faser so gering, daß er schon durch sehr verdünnte Seifenlösung wieder entfernt wird. Ausfärbungen aus der Zinkstaubküpe waren etwas waschechter, doch genügen auch sie kaum den Anforderungen der Technik.

In der Absicht, ein kristallisiertes Derivat des Farbstoffes zu gewinnen, wurde er zu benzoylieren versucht; dabei wurde einmal ein bei 225—232° schmelzendes, in rein weißen Nadeln kristallisierendes Benzoylderivat erhalten, das durch Verseifen den roten Farbstoff zurücklieferte. Leider war der Versuch nicht reproduzierbar, sodaß nähere Angaben über dieses interessante Derivat nicht gemacht werden können.

Die Überführung des Pyrindoxyl-Natriums in den Farbstoff gelingt auch mit anderen Oxydationsmitteln, z. B. Brom, Kaliumpermanganat, Ferrichlorid; dagegen verläuft die Oxydation durch den Luft-Sauerstoff nicht glatt. Sie führt zu einem in gelben Nadeln kristallisierenden Natriumsalz, das schon zwei Indoxylreste enthält.

#### 274. A. Windaus, A. Bohne und A. Schwieger: Über Digitalinum verum (II).

[Aus d. Allgem. chem. Univ.-Laborat. Göttingen.]

(Eingegangen am 19. Juli 1924.)

Das Digitalinum verum ist bisher das einzige rein dargestellte, glykosidische Herzgift aus dem Samen von Digitalis purpurea. Kiliani<sup>1)</sup> hat ihm die Formel  $C_{35}H_{56}O_{14}$  (oder  $C_{36}H_{58}O_{14}$ ) erteilt und es in Digitaligenin, Glykose und Digitalose zerlegt. Für die Spaltung bevorzugt er die folgende Gleichung:  $C_{35}H_{56}O_{14} = C_{22}H_{30}O_3 + C_6H_{12}O_6 + C_7H_{14}O_5$ .

Wie wir vor einem Jahre gezeigt haben<sup>2)</sup>, besitzt das Digitaligenin die Formel  $C_{24}H_{32}O_3$ , es ist ein dreifach ungesättigtes Monooxy-lacton und enthält eine sekundäre Alkoholgruppe. Seitdem haben wir uns mit der Untersuchung von Digitalinum verum selbst beschäftigt und zunächst versucht, die Formel einwandfrei festzustellen.

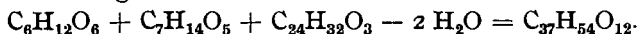
Einen Anhaltspunkt für die Ermittlung der Molekulargröße liefert der Umstand, daß das Digitalinum verum (ebenso wie Cymarin<sup>3)</sup>) Methoxyl enthält, und zwar berechnet sich aus dem Methoxyl-Gehalt des Glykosids ein Mindest-Molekulargewicht von 700. Eine Molekulargewichts-Bestimmung in Eisessig als Lösungsmittel ergab den Wert 716. Einen weiteren Hinweis für

<sup>1)</sup> B. 31, 2461 [1898].

<sup>2)</sup> Windaus u. Bandte, B. 56, 2004 [1923].

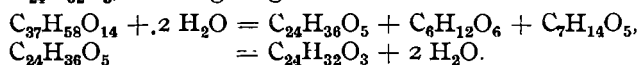
<sup>3)</sup> B. 48, 991 [1915].

die Formel können wir der Untersuchung der Spaltstücke entnehmen. Nach Kiliiani entstehen bei der Hydrolyse des Digitalins 1 Mol. Glykose,  $C_6H_{12}O_6$ , 1 Mol. Digitalose<sup>4)</sup> und 1 Mol. Digitaligenin,  $C_{24}H_{32}O_3$ . Diese drei Spaltstücke sollten im Digitalin unter Austritt von 2 Mol. Wasser vereinigt sein:



Die von uns durchgeführten Analysen passen aber auf eine Formel, die 2 Mol. Wasser mehr enthält,  $C_{37}H_{58}O_{14}$ . Daß es sich um Krystallwasser handelt, ist unwahrscheinlich, da wir unser Analysenmaterial im Vakuum bei 115° bis zu konstantem Gewicht getrocknet haben. Eine sichere Deutung gestattet das Studium der quantitativen katalytischen Hydrierung. Während nämlich das Digitaligenin 3 Doppelbindungen enthält, besitzt das Digitalin nur eine einzige. Es nimmt bei der Hydrierung genau 1 Mol. Wasserstoff auf und geht dabei in einen physiologisch völlig unwirksamen Stoff über, das Dihydro-digitalin.

Aus diesen Befunden ergibt sich, daß das Digitalinum verum das Derivat eines einfach ungesättigten Trioxy-lactons  $C_{24}H_{36}O_5$  ist, dessen eine Hydroxylgruppe frei ist, dessen beide anderen mit Glykose und Digitalose glykosidisch verknüpft sind. Die Formel  $C_{37}H_{58}O_{14}$  läßt sich also auflösen zu  $C_{24}H_{34}O_3(O.C_6H_{11}O_5)(O.C_7H_{13}O_4)$ . Beim Erhitzen mit verd. Säuren werden aus dem Digitalin nicht nur 2 Mol. Zucker abgespalten, sondern außerdem 2 Mol. Wasser, und an Stelle des erwarteten, einfach ungesättigten Genins  $C_{24}H_{36}O_5$  erhält man ein dreifach ungesättigtes Monoxy-lacton  $C_{24}H_{32}O_3$ , das Digitaligenin:



Zu bemerkenswerten Ergebnissen führt ein Vergleich zwischen dem Digitalinum verum und dem ihm pharmakologisch so nahe verwandten Krötengift. Das Bufotoxin besitzt nach Wieland<sup>5)</sup> die Formel  $C_{40}H_{62}O_{11}N_4$ . Es ist das Derivat eines einfach ungesättigten Tetraoxy-lactons  $C_{24}H_{36}O_6$ ; von den vier Hydroxylgruppen sind zwei frei vorhanden, die dritte ist durch Essigsäure, die vierte durch Suberyl-arginin verestert. Die Formel  $C_{40}H_{62}O_{11}N_4$  läßt sich auflösen zu  $C_{24}H_{34}O_4(O.CO.CH_3)(O.CO.C_{13}H_{25}O_3N_4)$ . Bei der Hydrolyse mit verd. Säuren werden aus dem Bufotoxin nicht nur die beiden esterartig gebundenen Säuren, sondern auch 3 Mol. Wasser abgespalten, und an Stelle des erwarteten einfach ungesättigten Lactons  $C_{24}H_{36}O_6$  erhält man das vierfach ungesättigte Monoxy-lacton  $C_{24}H_{30}O_3$ , das Bufotalien. Das Digitaligenin  $C_{24}H_{32}O_3$  und das Bufotalien  $C_{24}H_{30}O_3$  nehmen bei der erschöpfenden katalytischen Hydrierung 3 bzw. 4 Mol. Wasserstoff auf und liefern zwei isomere Verbindungen von der Formel  $C_{24}H_{36}O_3$ . Stellen wir die Formeln für Digitalinum verum



und für Bufotoxin  $C_{24}H_{34}O_4(O.CO.CH_3)(O.CO.C_{13}H_{25}O_3N_4)$

untereinander, so erkennen wir, daß der Analogie in der pharmakologischen Wirkung eine weitgehende Analogie im chemischen Bau entspricht. Beide

<sup>4)</sup> Digitalose enthält die Methoxylgruppe; sie ist der Methyläther einer Methylpentose (Kiliiani, B. 49, 709 [1916]). In der Cymarose (B. 48, 985 [1915]) und in der Digitalose sind die ersten natürlich vorkommenden Methyläther von Monosacchariden aufgefunden worden.

<sup>5)</sup> B. 55, 1789 [1922].

Stoffe leiten sich von einem einfach ungesättigten Lacton  $C_{24}H_{36}O_2$  ab, das in einem Fall drei, im anderen Fall vier Hydroxylgruppen enthält. Beide Oxy-lactone spalten sehr leicht Wasser ab. In der Pflanze sind zwei Hydroxyle mit Zuckern, im Tierkörper mit Säuren verbunden. Der Vergleich mit dem Indoxyl-glykosid der Pflanze und der Indoxyl-schwefelsäure (bzw. Indoxyl-glykuronsäure) des Tieres liegt nahe.

### Beschreibung der Versuche.

Das Digitalinum verum haben wir uns aus den Samen von Digitalis purpurea nach B. 56, 2005 [1923] selbst dargestellt. Die weitere Reinigung erfolgte zunächst nach Kilianis Vorschriften. Das so bereitete Glykosid war noch nicht rein weiß und besaß einen unscharfen Schmelzpunkt. Wir haben es darum in die Hülse eines Extraktionsapparates gebracht und es erst 6 Stdn. mit Äther und dann weitere 6 Stdn. mit Chloroform extrahiert. Hierbei gingen vor allem die färbenden Verunreinigungen und nur wenig Digitalin in Lösung. Das in der Hülse zurückbleibende Material haben wir dann mit siedendem Aceton extrahiert; hierbei löste sich die Hauptmenge des Glykosids auf und schied sich im Extraktionskolben in groben, leicht filtrierbaren Körnern wieder aus. Diese Körner haben wir aus Methylalkohol-Äther umkrystallisiert und das so gewonnene weiße Material in 2 Thn. Methylalkohol gelöst und mit 3 Thn. destilliertem Wasser wieder gefällt<sup>6)</sup>. Zur Analyse muß das Digitalinum verum im Vakuum bei  $115^{\circ}$  bis zu konstantem Gewicht getrocknet werden<sup>7)</sup>; es schmilzt dann bei  $229^{\circ}$ .

0.0629 g Sbst.: 0.1760 g  $CO_2$ , 0.0561 g  $H_2O$ . — 2.121 mg Sbst.: 4.743 mg  $CO_2$ , 1.558 mg  $H_2O$ . —  $C_{27}H_{46}O_{14}$ . Ber. C 61.15, H 7.98. Gef. C 61.13, 61.02, H 7.65, 8.22.

Methoxyl-Bestimmung. 0.3333 g Sbst.: 0.0982 g AgJ. — 4.907 mg Sbst.: 1.658 mg AgJ. —  $C_{27}H_{46}O_{14}$ . Ber.  $1OCH_3$  4.27. Gef.  $1OCH_3$  4.49, 4.53.

Mol.-Gew.-Bestimmung. 1.02 g in 15.7 g Eisessig,  $E=0.354^{\circ}$ .

Ber. Mol.-Gew. 720. Gef. Mol.-Gew. 716.

Hydrierung: Eine Lösung von 0.984 g reinem Digitalin in 50 ccm Methylalkohol wurde mit einer Lösung von 0.2 g kolloidalem Palladium in 50 ccm Wasser vermischt und mit Wasserstoff geschüttelt. Im Verlauf von 4 Stdn. wurden 35 ccm Wasserstoff aufgenommen, während sich für eine Doppelbindung des Digitalins 30 ccm berechnen. Eine weitere Wasserstoff-Aufnahme fand auch nach mehrstündigem Schütteln nicht mehr statt. In einem anderen Versuch nahmen 0.782 g Digitalin 25 ccm Wasserstoff auf, während sich 24 ccm berechnen.

Kilian<sup>8)</sup> hatte das Digitalinum verum bereits hydriert, das aufgenommene Wasserstoff-Volum aber nicht gemessen und augenscheinlich die Hydrierung nicht ganz zu Ende geführt. Dies ergibt sich daraus, daß seine Präparate nach Straub etwa  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{5}$  der Giftigkeit des Digitalinums besaßen, während unser Dihydro-digitalin vollkommen ungiftig ist.

Zum Beweise führen wir die folgenden physiologischen Prüfungen an: 0.5 mg Digitalinum verum töteten einen 35 g wiegenden Frosch in 23 Minuten; 6 mg Dihydro-digitalin hatten bei einem Frosche von 55 g nicht die geringste Wirkung auf die Herztätigkeit. 8 mg Dihydro-digitalin hatten ebenso keinerlei Einfluß auf die Herztätigkeit eines Frosches von 47 g.

<sup>6)</sup> An der Verarbeitung von 20 kg Digitalis-Samen auf Digitonin und Digitalin hat Hr. Schwieger mehrere Monate gearbeitet.

<sup>7)</sup> Schmiedeberg und Kiliani haben für das Digitalinum etwa 1 % Kohlenstoff zu wenig gefunden.

<sup>8)</sup> B. 51, 1635 [1918].