

278. A. Windaus und G. Schwarte: Über ein in Chloroform unlösliches Glykosid aus Digitalis-Blättern, das Gitoxin.

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

(Eingegangen am 3. Juni 1925.)

Das in Wasser schwer, in Chloroform und Alkohol leicht lösliche Digitoxin („Digitaline cristallisée“ von Nativelle) ist lange Zeit das einzige ziemlich gut charakterisierte Herzgift der Digitalis-Blätter gewesen. Im Jahre 1912 hat dann Kraft¹⁾ eine wichtige Arbeit veröffentlicht, in der er behauptet, daß kaltes Wasser aus den Blättern überhaupt kein Digitoxin herauslöse, sondern ein anderes Herzgift, das Gitalin, das sich aus der in der üblichen Weise gereinigten wäßrigen Lösung mit Chloroform extrahieren und dann durch Petroläther als amorphes Material fällen lasse. Dieses Gitalin soll ein sehr leicht veränderlicher Stoff sein, es soll bei Berührung mit fast allen Lösungsmitteln Wasser abspalten und in ein in Wasser, Alkohol und Chloroform schwer lösliches, deutlich kristallisiertes Material übergehen, das Kraft als Anhydro-gitalin aufgefaßt hat. Wenn auch Krafts Annahme, daß das Anhydro-gitalin ein Zersetzungsprodukt eines ursprünglich vorhandenen, einheitlichen „Gitalins“ sei, nicht zutreffen dürfte²⁾, bleibt es doch sein Verdienst, als erster auf das Anhydro-gitalin als ein sehr charakteristisches Glykosid der Blätter von Digitalis purpurea hingewiesen zu haben. Es soll bei 255° schmelzen und auf Grund der Analyse (63,73% C und 8,86% H) die Formel $C_{28}H_{46}O_9$ besitzen.

Auch Kiliani³⁾ hat ein nach dem Kraftschen Verfahren bereitetes Gitalin untersucht und daraus ein Anhydro-gitalin dargestellt, das bei der Analyse 61,74% C und 8,20% H lieferte; er erteilt ihm die Formel $C_{33}H_{52}O_{12}$.

Im Jahre 1915 ist dann durch eine Arbeit Kilianis³⁾ ein von der Chemischen Fabrik E. Merck bereitetes Glykosid bekannt geworden, das bei der Darstellung des Digitoxins als Nebenprodukt gewonnen worden war und, ursprünglich in Chloroform löslich, im Verlauf der Fabrikation unlöslich geworden war. Dieses Material zeigt dieselbe sehr geringe Löslichkeit in Chloroform, Alkohol und Wasser wie das Anhydro-gitalin, es liefert zudem mit Ferrisalz und konz. Schwefelsäure dieselbe sehr charakteristische Farbreaktion wie Anhydro-gitalin. Trotzdem hat Kiliani die naheliegende Vermutung, daß das Mercksche Material mit dem Anhydro-gitalin Krafts identisch sei, verworfen, weil er bei der Elementaranalyse etwas andere Werte erhalten hatte als beim Anhydro-gitalin. Dies liegt indessen wohl nur an der Vorbehandlung des Analysenmaterials. Das Glykosid von Merck hat Kiliani in Chloroform-Methylalkohol gelöst und mit Äther gefällt. Weil die ersten Fraktionen noch etwas durch Farbstoff verunreinigt waren, hat er die letzte ungefärbte Fraktion analysiert; sie enthält die am leichtesten löslichen Anteile und ist verhältnismäßig arm an dem sehr schwer löslichen Hauptbestandteil des Merckschen Materials; sie schmilzt, wie Kiliani angibt, schon bei 190° und gibt 63,85% C und 8,59% H.

Durch das Entgegenkommen des Hrn. Prof. Kiliani und der Firma E. Merck sind wir in die Lage gekommen, das Anhydro-gitalin von Kraft

¹⁾ Ar. 250, 118 [1912].

²⁾ Kiliani, Ar. 252, 13 [1914]; siehe auch Ar. 251, 562 [1913].

³⁾ B. 48, 335 [1915].

und das Glykosid der Firma F. Merck zu untersuchen. Wir haben beide Präparate gründlich umkrystallisiert; beide liefern in guter Ausbeute zwei bei 266° schmelzende Stoffe⁴⁾, die in den meisten Lösungsmitteln fast unlöslich sind und beide bei der Elementaranalyse dieselben Werte liefern. Irgend-einen Unterschied zwischen dem gereinigten Kraftschen und dem gereinigten Merckschen Material haben wir nicht aufzufinden vermocht; auch bei der hydrolytischen Spaltung entstehen in beiden Fällen dieselben Spaltstücke. Es unterliegt also keinem Zweifel, daß sowohl das Kraftsche wie das Merck-sche Material in der Hauptsache dasselbe sehr charakteristische, in Chloroform unlösliche Glykosid enthalten; es erscheint uns unzweckmäßig, für dieses den unzutreffenden Namen „Anhydro-gitalin“ beizubehalten; wir schlagen vor, statt dessen den Namen „Gitoxin“ zu wählen.

Das sorgfältig gereinigte Gitoxin gibt bei der Analyse 62.22% C und 8.15% H. Eine Molekulargewichts-Bestimmung ist wegen der Unlöslichkeit des Glykosids nicht möglich; dagegen läßt es sich als Lacton mit heißer $n/_{10}$ -Lauge titrieren und gibt ein Äquivalentgewicht von ca. 770. Aus der Analyse berechnet sich das Verhältnis 2.8 C : 4.4 H : 1 O. Hiernach sind noch Formeln möglich etwa in den Grenzen $C_{39}H_{80}O_{14}$ bis $C_{45}H_{72}O_{16}$. Am besten stimmt mit Molekulargewicht und Analyse die Formel $C_{42}H_{68}O_{15}$ ⁵⁾. Wahrscheinlich wird diese Formel durch die Untersuchung der Spaltstücke des Gitoxins: des Gitoxigenins und der Digitoxose.

Das Gitoxigenin besitzt die Formel $C_{24}H_{36}O_5$ und entsteht aus dem Glykosid in einer Ausbeute von 48%. Unter der Annahme, daß das Glykosid die Formel $C_{42}H_{66}O_{14} + H_2O$ besitzt und 1 Mol. Genin enthält, berechnet sich eine Ausbeute von 49.5%. An Zuckern haben wir nur Digitoxose nachzuweisen vermocht, die Menge des Zuckers entspricht etwa 3 Mol. Digitoxose auf 1 Mol. Genin. Aus den Spaltstücken, die unter Austritt von 3 Mol. Wasser miteinander kondensiert sein müssen, läßt sich die Formel $C_{42}H_{66}O_{14}$ ableiten: $C_{24}H_{36}O_5 + 3 C_6H_{12}O_4 - 3 H_2O = C_{42}H_{66}O_{14}$.

Das Gitoxigenin $C_{24}H_{36}O_5$ enthält eine Lactongruppe, 3 Hydroxylgruppen und eine Doppelbindung; beim Behandeln mit kalter konz. Salzsäure spaltet es 2 Mol. Wasser ab und liefert ein dreifach ungesättigtes Monooxylacton $C_{24}H_{32}O_3$, das Dianhydro-gitoxigenin, in welchem sich durch Darstellung einer Acetylverbindung noch eine Hydroxylgruppe nachweisen läßt.

Ein Stoff von derselben Formel und denselben Eigenschaften wie das Dianhydro-gitoxigenin ist bereits aus dem Digitalinum verum, dem Samen-Glykosid von Digitalis purpurea, erhalten und als Digitaligenin bezeichnet worden⁶⁾. Ein genauer Vergleich, der auch auf die katalytische Hydrierung beider Stoffe ausgedehnt worden ist, hat ergeben, daß sie beide identisch sind. Auch das Digitaligenin ist nicht als solches im Digitalinum verum vorhanden⁷⁾, sondern ein Wasser-Abspaltungsprodukt eines Aglykons $C_{24}H_{36}O_5$, das also dieselbe Formel besitzt wie Gitoxigenin. Während es aber bei der unter milden Bedingungen verlaufenden Hydrolyse des Gitoxins gelingt, das primäre Spaltstück $C_{24}H_{36}O_5$ als solches

4) Die Schmelzpunkte sind Zersetzungspunkte und nicht sehr charakteristisch.

5) oder $C_{42}H_{66}O_{14} + H_2O$.

6) Literatur siehe bei Windaus und Bandte, B. 56, 2004 [1923].

7) Windaus, Bohne und Schwieger, B. 57, 1386 [1924].

zu fassen, ist dies bei der Zerlegung des Digitalinum verum, bei welcher eine konz. Salzsäure angewendet werden muß, nicht der Fall; hier erhält man nur das Dianhydroderivat, das Digitaligenin, und kann darum nicht sicher beweisen, daß das Aglykon des Digitalinum verum mit dem Gitoxigenin identisch ist. Immerhin erscheint dies sehr wahrscheinlich, nachdem die Identität der beiden Anhydroprodukte, des Digitaligenins und des Dianhydro-gitoxigenins, nachgewiesen worden ist. Bestimmt sind die beiden Glykoside, Gitoxin und Digitalinum verum, sehr nahe verwandt; sie enthalten beide ein Aglykon $C_{24}H_{36}O_5$, das in dem einen Falle mit Digitoxose, in dem anderen Falle mit Glykose und Digitalose verbunden ist. Vermutlich beschränkt sich die Verschiedenheit der beiden Glykoside, ebenso wie beim Cymarin und Strophantin Kombé⁸⁾, auf die Zucker-Komponente.

Beschreibung der Versuche.

Reindarstellung des Gitoxins.

10 g des „Merckschen Nebenproduktes der Digitoxin-Fabrikation“ wurden mit 250 ccm Chloroform und 250 ccm Methylalkohol unter Rückfluß erhitzt und gingen hierbei allmählich fast vollständig in Lösung; die filtrierte Lösung wurde mit 1 g Blutkohle 10 Min. gekocht und nach erneutem Filtrieren etwa auf $\frac{1}{3}$ ihres Volums eingedampft; sie begann dann allmählich, Krystalle abzuscheiden, die nach 12 Std. abgesaugt wurden, Ausbeute 6.3 g. Diese Menge wurde nunmehr in 600 ccm siedendem Chloroform-Methylalkohol gelöst und die Lösung wieder bis auf etwa 170 ccm eingedampft. Dieses Reinigungsverfahren wurde nochmals wiederholt und das Gitoxin so in Nadeln erhalten, die sich beim raschen Erhitzen bei $266-269^{\circ}$ zersetzten. Ausbeute 4.2 g.

Das Gitoxin besitzt die von Kraft für das Anhydro-gitalin angegebenen Eigenschaften, vor allem ist es in Wasser, Alkohol und Chloroform sehr schwer und auch in einem Gemisch von Chloroform und Alkohol ziemlich schwer löslich, etwa 1:200 bei 18° .

3.111 mg Sbst.: 7.091 mg CO_2 , 2.332 mg H_2O . — 3.328 mg Sbst.: 7.604 mg CO_2 , 2.384 mg H_2O .

$C_{42}H_{66}O_{14} + H_2O$. Ber. C 62.07, H 8.37. Gef. C 62.19, 62.33, H 8.37, 8.01.

Die von Kraft gefundenen Zahlen passen auf das wasserfreie Glykosid:

$C_{42}H_{66}O_{14}$. Ber. C 63.48, H 8.31. Gef. C 63.73, H 8.86.

Titration: 0.9742 g Gitoxin wurden mit 50 ccm Alkohol und 20 ccm n_{10} -Lauge 30 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Zurücktitrieren mit n_{10} -Salzsäure ergab sich ein Verbrauch von 12.54 ccm n_{10} -Lauge. Unter den gleichen Bedingungen verbrauchten 0.6242 g Sbst. 8.12 ccm n_{10} -Lauge.

Äquivalentgewicht $C_{42}H_{66}O_{14}$ (einbasisch). Ber. 794. Gef. 777, 768.

Gitoxigenin.

10 g Gitoxin wurden mit 150 ccm 50-proz. Alkohol und 1.5 ccm konz. Salzsäure (spez. Gew. 1.19) 25 Min. im siedenden Wasserbad erwärmt und gingen hierbei allmählich in Lösung; aus der erkalteten Lösung krystallisierte alsbald das Gitoxigenin in schönen Krystallen aus, die nach 12 Std. abfiltriert wurden. Ausbeute 2.5 g. Aus den Mutterlaugen gelang es teils durch Zusatz von Wasser, teils durch Ausschütteln mit Chloroform, noch

⁸⁾ Windaus und Hermanns, B. 48, 992 [1915].

0.95 g + 1.5 g weniger reines Gitoxigenin zu gewinnen, im ganzen also etwa 50% des angewandten Gitoxins. Die wäßrig-alkoholische Lösung, die den Zucker enthielt, wurde mit Sodalösung genau neutralisiert und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der mit Kochsalz-Krystallen durchsetzte Rückstand wurde mit Aceton übergossen und die filtrierte Aceton-Lösung mit etwas Äther bis zur Trübung versetzt; nach 12 Stdn. wurde die Lösung nochmals filtriert und zur Trockne eingedampft; der hinterbleibende Sirup krystallisierte auf Zusatz einiger Digitoxose-Krystalle annähernd vollständig, er wurde mit Essigester verrührt, abfiltriert und aus Essigester umkrystallisiert; er schmolz dann bei 108—109°.

3.130 mg Sbst.: 5.554 mg CO₂, 2.283 mg H₂O.

C₂₄H₃₆O₅. Ber. C 48.61, H 8.17. Gef. C 48.42, H 8.16.

Das Gitoxigenin wurde noch mehrmals aus verd. Methylalkohol umkrystallisiert und so in Blättchen erhalten, die bei 224—225° unter Zersetzung schmolzen; in Wasser ist es fast unlöslich, in Essigester löst es sich bei 18° etwa 1:500.

3.398 mg Sbst.: 8.884 mg CO₂, 2.732 mg H₂O.

C₂₄H₃₆O₅. Ber. C 71.28, H 8.91. Gef. C 71.38, H 9.00.

Gitoxigenin, das wir nicht im Vakuum bei 105° getrocknet hatten, gab auf die Formel C₂₄H₃₆O₅ + H₂O stimmende Werte. Mit Ferrichlorid und konz. Schwefelsäure färbt es sich erst goldgelb, dann violettrot; mit Hydroxylamin reagiert es nicht, dagegen liefert es eine Dibenzoylverbindung: 0.8 g Gitoxigenin in 40 ccm Pyridin wurden mit 2 g Benzoylchlorid versetzt und das Ganze 18 Stdn. stehengelassen. Nach Zusatz von 200 ccm Wasser fiel eine klebrige Masse aus, die nach dem Waschen mit Wasser und dem Verrühren mit Methylalkohol krystallin erstarrte. Das aus Essigester umkrystallisierte Material schmolz bei 262°, es krystallisierte in rechteckigen Tafeln und war schwer löslich in Alkohol und Aceton.

3.260 mg Sbst.: 8.879 mg CO₂, 2.005 mg H₂O.

C₃₈H₄₄O₇. Ber. C 74.46, H 7.24. Gef. C 74.32, H 6.88.

0.0123 g Sbst. in 0.1843 g Campher gaben 4.5° Erniedrigung, — 0.0076 g Sbst. in 0.084 g Campher gaben 6.1° Erniedrigung.

C₃₈H₄₄O₇. Ber. Mol.-Gew. 612. Gef. Mol.-Gew. 593, 589.

Hydrierung.

Zur Feststellung der Zahl der Doppelbindungen wurde das Genin in Eisessig gelöst und nach Zusatz von Platinmohr mit Wasserstoff geschüttelt; die Substanz nahm begierig Wasserstoff auf: 1.5050 g Sbst. addierten nach Abzug der vom Platin verbrauchten Menge 90 ccm H₂, während sich für 1 Mol. H₂ 88 ccm berechnen. 1.076 g Sbst. addierten 65 ccm, während sich 63 ccm berechnen. Die aufgenommenen Menge Wasserstoff läßt keinen Zweifel darüber bestehen, daß im Gitoxigenin eine Doppelbindung vorhanden ist. Das krystallisierte, in Essigester sehr schwer lösliche Hydrierungsprodukt vom Schmp. 226° ist nicht weiter untersucht worden.

Dianhydro-gitoxigenin.

Wird 1 g reines Gitoxigenin mit 7.5 ccm konz. Salzsäure in der Kälte behandelt, so liefert es eine gelbe Lösung, aus der nach kurzer Zeit ein krystallisiertes Material ausfällt. Die Krystalle wurden abfiltriert und aus verd. Methylalkohol umkrystallisiert, sie wurden so in Nadeln vom Schmp. 209—210° erhalten.

3.178 mg Sbst.: 9.071 mg CO₂, 2.564 mg H₂O.

C₂₄H₃₂O₃. Ber. C 78.21, H 8.76. Gef. C 77.87, H 9.03.

Mit Digitaligenin gemischt, schmolz das Dianhydro-gitoxigenin unverändert.

Es wurde noch das charakteristische Acetylderivat bereitet: 0.7 g Dianhydroderivat wurden mit 10 ccm Essigsäure-anhydrid und 0.7 g wasserfreiem Natriumacetat 1 Stde. unter Rückfluß erhitzt; das beim Abkühlen auskristallisierte Material wurde abfiltriert, gründlich mit Wasser ausgewaschen und dann aus Methylalkohol umkristallisiert; der Schmelzpunkt lag bei 208° wie der des Acetyl-digitaligenins; auch ein Gemisch beider Acetylivate schmolz bei dieser Temperatur.

3.219 mg Subst.: 8.949 mg CO₂, 2.392 mg H₂O.

C₂₀H₃₄O₄. Ber. C 76.05, H 8.35. Gef. C 75.86, H 8.33.

0.0095 g Subst. in 0.1042 g Campher gaben 8.5° Erniedrigung.

C₂₅H₃₄O₄. Ber. Mol.-Gew. 410. Gef. Mol.-Gew. 429.

Hydrierung des Dianhydro-gitoxigenins.

1.71 g Dianhydro-gitoxigenin, in 40 ccm Eisessig gelöst und mit Platinmohr und Wasserstoff geschüttelt, nahmen innerhalb 2 Stdn. 3 Mol. Wasserstoff auf; das Hydrierungsprodukt, mit verd. Ammoniak ausgefällt und aus Methylalkohol umkristallisiert, bildet rhombische Krystalle vom Schmp. 186—187°.

Ein Misch-Schmelzpunkt mit Hexahydro-digitaligenin lag ebenfalls bei 186—187°.

3.130 mg Subst.: 8.802 mg CO₂, 2.868 mg H₂O.

C₂₄H₃₈O₃. Ber. C 76.95, H 10.23. Gef. C 76.74, H 10.26.

Zur sicheren Identifizierung wurde noch das Acetylderivat bereitet; es schmolz wie das Acetyl-hexahydro-digitaligenin bei 156°, der Misch-Schmelzpunkt lag bei derselben Temperatur.

2.900 mg Subst.: 7.954 mg CO₂, 2.506 mg H₂O.

C₂₆H₄₀O₄. Ber. C 74.95, H 9.68. Gef. C 74.84, H 9.67.

Schließlich wurde das Monooxylacton C₂₄H₃₈O₃ über das Keton in das Lacton C₂₄H₃₈O₂ übergeführt; es schmolz wie das über das Hexahydro-digitaligenin bereitete bei 168—169°.

Untersuchung des „Anhydro-gitalins“ von Kraft.

Das uns von Hrn. Prof. Kiliani zur Verfügung gestellte „Anhydro-gitalin“ von Kraft war ziemlich unrein; es wurde zweimal aus Methylalkohol-Chloroform unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert; es schmolz dann wie das Gitoxin bei 268° und bildete feine, stäbchenförmige Krystalle.

3.204 mg Subst.: 7.319 mg CO₂, 2.465 mg H₂O.

C₄₂H₆₆O₁₄ + H₂O. Ber. C 62.07, H 8.37. Gef. C 62.33, H 8.61.

Von Krafts Anhydro-gitaligenin stand uns nur eine kleine Probe zur Verfügung. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus verd. Alkohol schmolz es bei 218° und sah unter dem Mikroskop wie Gitoxigenin aus. Um einen sicheren Identitätsnachweis zu führen, haben wir das „Anhydro-gitaligenin“ mit kalter konz. Salzsäure behandelt und es in einen Stoff vom Schmp. 208° verwandelt, der mit dem bei 209° schmelzenden „Dianhydro-gitoxigenin“ keine Schmelzpunkts-Erniedrigung ergab. Wir haben dann aus beiden Stoffen noch die Acetylivate bereitet, die sich ebenfalls als identisch erwiesen.

Es unterliegt also keinem Zweifel, daß das Gitoxin aus dem Merckschen Nebenprodukt derselbe Stoff ist wie das Anhydro-gitalin von Kraft.