

451. A. Windaus und C. Freese: Über Digitoxin.

[Aus d. Allgem. chem. Laborat. d. Universität Göttingen.]

(Eingegangen am 26. September 1925.)

In den Digitalis-Blättern ist ein gut krystallisierter, in Alkohol und Chloroform leicht löslicher, in Wasser fast unlöslicher Giftstoff vorhanden, der von Nativelle¹⁾ als „Digitaline cristallisée“, von Schmiedeberg²⁾ und Kiliani³⁾ als Digitoxin bezeichnet worden ist. Aus den Arbeiten von Kraft⁴⁾ und Cloetta⁵⁾ geht aber hervor, daß die früher untersuchten Digitoxin-Präparate noch wesentliche Mengen von Verunreinigungen enthielten, und daß es sehr schwierig ist, ein ganz reines Digitoxin darzustellen. Nach Kraft muß sich reines Digitoxin mit Kilianis Reagens (konz. Schwefelsäure und wenig Ferrisalz) rein braun färben und keine Andeutung einer Violettfärbung geben, es darf bei der Schmelzpunkts-Bestimmung bei 75–80° absolut keine Sinterung zeigen und soll bei 246° schmelzen. Nach Cloetta muß das Digitoxin so oft aus Chloroform-Äther oder verd. Alkohol umkrystallisiert werden, bis die Krystallisation ganz aus flachen Tafeln (ohne Beimengung von Nadelbüscheln oder Drusen) besteht, und bis das vakuumtrockne Material einen Schmelzpunkt von 252–253° zeigt⁶⁾.

Als Verunreinigungen des Digitoxins kommen in Frage: 1. das Gitoxin, das zwar in reinem Zustande in Alkohol und Chloroform fast unlöslich ist, aber bei Anwesenheit von Fremdstoffen ganz veränderte Löslichkeitsverhältnisse zeigt; es gibt sich durch die Violettfärbung bei Kilianis Reaktion zu erkennen; 2. das β -Digitoxin von Kiliani, das dieselben Farbenreaktionen gibt wie Digitoxin, aber aus verd. Alkohol mit ca. 12% Krystallwasser krystallisiert, während das lufttrockne Digitoxin nur ca. 2% Krystallwasser enthält; es schmilzt lufttrocken bei 145°, aus wasserfreien Lösungsmitteln unkrystallisiert bei 240°; 3. das Gitogenin, das kein Lacton und kein Glykosid ist wie die oben genannten Stoffe, und das nicht die charakteristische Blaufärbung mit Kilianis Reagens liefert⁷⁾.

Unsere Versuche zur Darstellung eines ganz reinen Digitoxins sind im experimentellen Teil beschrieben.

Schmiedebergs und Kilianis Analysen für das Digitoxin stimmen nahezu überein. Kiliani hat im Durchschnitt C 63.5, H 8.4, Mol.-Gew. 691 gefunden; hieraus berechnet sich das Atomverhältnis $(C_3H_{4.8}O)_x$; aus seinen Versuchen leitet Kiliani die Formel $C_{34}H_{64}O_{11}$ (Mol.-Gew. 638) ab. Cloetta hat für das vakuumtrockne Digitoxin als Mittel C 64.19, H 8.66, Mol.-Gew. 756 erhalten, was einem Atomverhältnis $(C_{34}H_5O)_x$ entspricht; er entscheidet sich für eine Formel $C_{44}H_{70}O_{14}$ (Mol.-Gew. 822). Wir finden für das lufttrockne Digitoxin Analysenzahlen, die mit denen von Kiliani übereinstimmen: C 63.4, H 8.6; für das im Vakuum bei 100° getrocknete Glykosid dagegen

1) Literatur s. E. Mercks Wissenschaftliche Abhandlungen, Nr. 8.

2) A. Pth. 3, 16 [1874], 16, 162 [1883].

3) Literatur-Zusammenstellung: B. 51, 1613 Anm. 1 [1918], vor allem Ar. 234, 273 [1896], 237, 477 [1899], 251, 562 [1913], 252, 13 [1914].

4) Ar. 250, 118 [1912]. 5) A. Pth. 88, 115 [1920].

6) Nach Cloetta ist Kilianis Digitophyllin annähernd reines Digitoxin gewesen.

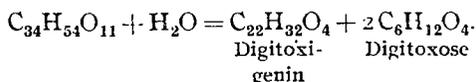
7) Windaus und Brunken, H. 145, 37 [1925].

genau dieselben Zahlen wie Cloetta, nämlich C 64.13, H 8.64, Mol.-Gew. (nach Rast bestimmt) 744, Äquiv.-Gew. durch Titration 708. Alle Zahlen sind Mittelwerte einer größeren Zahl von Bestimmungen.

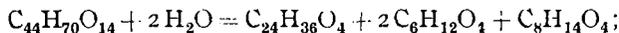
Für das lufttrockne Material passen unsere Analysen auf die Formel $C_{42}H_{66}O_{13} + H_2O$. Für das im Vakuum getrocknete Material stimmen die Elementaranalysen sehr gut auf Cloettas Formel $C_{44}H_{70}O_{14}$; gegen diese Formel sprechen indessen die Molekulargewichts-Bestimmungen, die regelmäßig niedrigere Werte ergeben, als sich für $C_{44}H_{70}O_{14}$ berechnen. Gut sind unsere Analysen mit der Formel $C_{42}H_{66}O_{13} + \frac{1}{2} H_2O$ vereinbar.

Hydrolyse.

Die Erkenntnis, daß das Digitoxin ein Glykosid ist, verdankt man Kilianis Arbeiten. Kiliani hat folgende Gleichung aufgestellt:



Überraschend ist es, daß statt der erwarteten 2 Mol. Wasser nur 1 Mol. Wasser bei der Spaltung verbraucht wird. Ein solcher Vorgang wäre zwar nicht ohne Analogie. Indessen ist, wie Cloetta nachgewiesen hat, die Formulierung von Kiliani nicht richtig, da dem Digitoxigenin nicht die Formel $C_{22}H_{32}O_4$, sondern $C_{24}H_{36}O_4$ zukommt. Cloetta selbst stellt folgende Spaltgleichung auf:



auch hier ist es überraschend, daß für die Abspaltung dreier Moleküle (2 Mol. $C_6H_{12}O_4$ und 1 Mol. $C_8H_{14}O_4$) nur 2 Mol. Wasser erforderlich sind; ganz unverständlich ist es, wie der Stoff $C_8H_{14}O_4$, der neutral und kein Zucker ist, an das Aglykon gebunden sein soll, und zwar in einer Bindung, die schon durch kalte verd. Salzsäure zerlegt wird. Die Verbindung $C_8H_{14}O_4$ ist ein schlecht charakterisierbares „Öl“, das schon Kiliani in Händen gehabt hat⁸⁾; es ist sicher kein einheitlicher Stoff. Es liefert mit kalter verd. wäßriger Salzsäure Digitoxose, es gibt die Farbenreaktionen der Digitoxose und enthält wechselnde Mengen Äthoxy⁹⁾. Vermutlich enthält das Öl außer Digitoxose und deren Zersetzungsprodukten einen wesentlichen Prozentgehalt an dem Äthyl-halbacetal der Digitoxose¹⁰⁾. Außer diesem Öl glaubt Cloetta allerdings noch einen zweiten Stoff von der Formel $C_8H_{14}O_4$ erhalten zu haben, und zwar bei der Hochvakuum-Destillation des Digitoxins. Wir können seine Angabe, daß hierbei ein krystallisiertes Sublimat entsteht, bestätigen, bemerken aber, daß seine und unsere Analysen¹¹⁾ und Molekulargewichts-

⁸⁾ Ar. 251, 574 [1913].

⁹⁾ Mittelwert: 7.62% OC_2H_5 .

¹⁰⁾ Daß die Glykosid-Bildung bei den Desosen besonders leicht erfolgt, haben M. Bergmann und seine Mitarbeiter bereits hervorgehoben. Auch die Spaltung dieser Glykoside geht besonders leicht vor sich, B. 55, 169 [1922]. Digitoxin, Gitoxin, K-Strophanthin, Cymarin sind sehr viel leichter hydrolysierbar als Digitalinum verum, Oleandrin, Antiarin; die ersteren enthalten als Zucker-Komponenten Desosen, die zweiten nicht.

¹¹⁾ $C_8H_{14}O_4$. Ber. C 55.15. H 8.10.

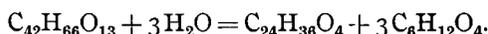
$C_6H_{10}O_2$. Ber. „ 55.37. „ 7.75.

Gef. „ 55.65. „ 7.98 (Cloetta).

Gef. „ 55.67. „ 8.03 (Windaus, Freese).

Bestimmungen¹²⁾ besser auf eine Formel $C_6H_{10}O_3$ als $C_8H_{14}O_4$ passen. Die Verbindung scheint also nach ihrer Formel eine Anhydro-digitoxose zu sein und gibt auch, wie Cloetta fand, die Farbenreaktionen der Digitoxose. Ihre Bildung entspricht ganz derjenigen des Lävoglykosans, das Pictet¹³⁾ aus mehreren Glykosiden erhalten hat.

Wenn auch weitere Versuche in dieser Richtung erwünscht sind, glauben wir doch schon jetzt ziemlich wahrscheinlich gemacht zu haben, daß Cloettas Verbindungen $C_8H_{14}O_4$ Umwandlungsprodukte der Digitoxose darstellen, und daß bei der Spaltung des Digitoxins außer Digitoxigenin nur Digitoxose entsteht. Wir ziehen darum die folgende Formulierung vor, sind aber weit davon entfernt, sie für sicher bewiesen zu halten:



Es sprechen allerdings noch andere Gründe für diese Formulierung. Nach Cloetta sollte 1 Mol. (822 g) Digitoxin $C_{44}H_{70}O_{14}$ 1 Mol. (388 g) Digitoxigenin $C_{24}H_{36}O_4$ oder 47.21% Genin liefern; ein Digitoxin $C_{42}H_{66}O_{13} + \frac{1}{2}H_2O$ würde 49.3% Genin geben können. Cloetta fand Ausbeuten an Digitoxigenin von 49.6%, 45.0%, 46%, Durchschnitt 46.9%. Wir haben einen Spaltversuch mit reinstem vakuumtrocknen Digitoxin mit größter Sorgfalt und unter den bei quantitativen Analysen üblichen Vorsichtsmaßnahmen wiederholt und fanden 49.15% Digitoxigenin; in drei anderen Versuchen, die ebenfalls sorgfältig, aber nicht ganz so peinlich durchgeführt wurden, fanden wir 48.9%, 45.3%, 49.0%, im Durchschnitt 48.1%. Es gelingt also, mehr Digitoxigenin aus dem Digitoxin zu isolieren, als Cloettas Formulierung des Spaltungsvorganges entspricht. Es scheint uns auch darum, daß die Formel $C_{42}H_{66}O_{13}$ besser mit den experimentell ermittelten Tatsachen in Übereinstimmung steht als die Formel $C_{44}H_{70}O_{14}$.

Nach dieser Formulierung würde das Digitoxin $C_{42}H_{66}O_{13}$ dem Gitoxin $C_{42}H_{66}O_{14}$ nahe verwandt sein; beide Glykoside spalten 3 Mol. Digitoxose ab und enthalten zwei Aglykone, deren Formeln sich ebenso wie diejenigen der Glykoside nur um ein Sauerstoffatom voneinander unterscheiden. Digitoxigenin ist $C_{24}H_{36}O_4$, Gitoxigenin ist $C_{24}H_{36}O_5$ und könnte demnach ein Oxy-digitoxigenin sein. Um zu prüfen, ob tatsächlich beide Verbindungen dasselbe Kohlenstoff-Skelett besitzen, haben wir denselben Weg eingeschlagen, den Bandte¹⁴⁾ und Schwarte¹⁵⁾ bei ihren Untersuchungen über Digitalinum verum und Gitoxin gewiesen hatten.

Schwarte hat das einfach ungesättigte Gitoxigenin $C_{24}H_{36}O_5$ in das Dianhydro-Derivat $C_{24}H_{32}O_3$ (Digitaligenin) übergeführt, hat an dieses 3 Mol. Wasserstoff angelagert und ist so zum Hexahydro-digitaligenin $C_{24}H_{38}O_3$ gelangt. In entsprechender Weise haben wir das Digitoxigenin, $C_{24}H_{36}O_4$, in sein Anhydro-Derivat $C_{24}H_{34}O_3$ verwandelt und dieses letztere zum Tetrahydro-Derivat $C_{24}H_{38}O_3$ hydriert. Das so gebildete Oxylacton besitzt dieselbe Formel wie das Hexahydro-digitaligenin, es ist aber mit demselben nicht identisch, sondern isomer; auch die beiden Ketone $C_{24}H_{36}O_3$, die man durch vorsichtige Oxydation aus dem Hexahydro-digitaligenin und dem Tetrahydro-anhydro-digitoxigenin erhält, sind voneinander verschieden,

¹²⁾ $C_8H_{14}O_4$. Ber. Mol.-Gew. 174. $C_6H_{10}O_3$. Ber. Mol.-Gew. 130.

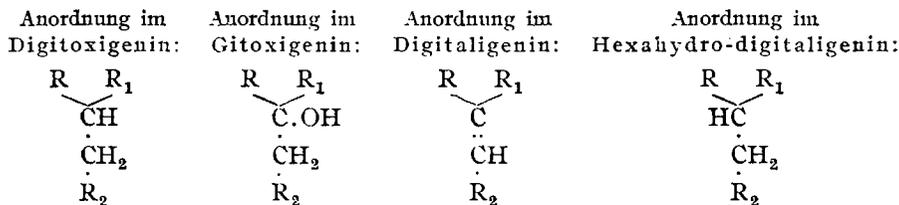
Gef. mit Wasser als Lösungsmittel: Mol.-Gew. 116.

Gef. mit Eisessig als Lösungsmittel: Mol.-Gew. 174 (Cloetta).

¹³⁾ Helv. 2, 698 [1919]. ¹⁴⁾ B. 56, 2001 [1923]. ¹⁵⁾ B. 58, 1515 [1925].

und dasselbe gilt für die beiden gesättigten Lactone $C_{24}H_{38}O_2$, die man aus den Ketolactonen bei der Reduktion nach Clemmensen gewinnt.

Als Ergebnis unserer Versuche finden wir, daß den drei bisher rein dargestellten Herz-Glykosiden der Digitalis-Pflanze zwei einfach ungesättigte Oxylactone $C_{24}H_{36}O_4$ und $C_{24}H_{36}O_5$ zugrunde liegen, die beide vier hydrierte Ringe im Molekül enthalten und dadurch nahe Beziehungen zu den Gallensäuren aufweisen. Durch Wasser-Abspaltung, Hydrierung und einige weitere chemische Umwandlungen gehen beide in zwei gesättigte Lactone $C_{24}H_{38}O_2$ über, die miteinander isomer, vermutlich stereoisomer, sind. Es scheint also, daß die Aglykone der Glykoside nahe miteinander verwandt sind, sich aber doch entgegen unseren Erwartungen von zwei isomeren Lactonen ableiten. Es ist allerdings nicht ausgeschlossen, daß diese Isomerie ein Kunsterzeugnis ist. Das Anhydro-digitoxigenin enthält nun zwei, das Dianhydro-digitoxigenin (Digitaligenin) drei Doppelbindungen. Es ist möglich, daß sich bei der Hydrierung der dritten Doppelbindung des Digitaligenins die Wasserstoffatome sterisch anders anlagern als sie im Anhydro-digitoxigenin vorhanden sind. Zur Veranschaulichung diene folgendes Schema:



Reindarstellung des Digitoxins.

Durch das Entgegenkommen der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft waren wir in der Lage, 30 g Digitoxin crystall. der Firma E. Merck zu erwerben, einige Gramm desselben Materials und des französischen „Digitaline cristallisée“ stellte uns Hr. Geheimrat Kiliani zur Verfügung. Roh-Glykoside der Digitalis-Blätter wurden uns von einer Anzahl Firmen überlassen. Wir sprechen hierfür unseren herzlichsten Dank aus.

Wie die Vorprüfung ergab, war eine Reinigung der Roh-Glykoside mittels Bleiessigs in fast allen Fällen nicht erforderlich; die Roh-Glykoside wurden zunächst mit ca. 20 Tln. Chloroform digeriert und die ungelöst gebliebenen Anteile abfiltriert und auf Gitoxin verarbeitet. Die tiefbraune Chloroform-Lösung wurde eingedampft und der Rückstand aus verd. Alkohol unter Zusatz von Blutkohle umkrystallisiert; die hierbei erhaltenen Fraktionen wurden wieder auf ihr Verhalten gegenüber Chloroform geprüft, wobei sich herausstellte, daß bisweilen nochmals in Chloroform unlösliche Anteile abgetrennt werden konnten. Aus der Chloroform-Lösung wurde dann das Digitoxin mittels Äthers ausgefällt und noch mehrmals aus siedendem Essigester, aus verd. Alkohol oder aus Chloroform-Äther umkrystallisiert. Es wurde dies solange fortgesetzt, bis perlmutterglänzende rechteckige Tafeln erhalten wurden, die in Chloroform leicht löslich waren und bei 255–257° schmolzen. Die Verluste sind hierbei sehr groß, das Digitaline cristallisée gab etwa 34% Digitoxin neben viel in Chloroform schwer löslichem Material, das Merck'sche Digitoxin gab 55% ganz reines Digitoxin und kein in Chloroform unlösliches Material, aus den Roh-Glykosiden gewannen wir 10–33%.

reines Digitoxin und bis 25% G'toxin. Im ganzen haben wir aus 130 g Roh-Digitoxin 50 g ganz reines Digitoxin isoliert und für die vorliegende Untersuchung verwendet. Das reine Digitoxin, aus Essigester oder aus Chloroform-Äther umkrystallisiert, schmolz bei 255–256°, aus wäßrigem Aceton bei 255°, aus wäßrigem Alkohol umkrystallisiert lufttrocken bei 233–235°. Ob dieses Material Wasser oder Alkohol als Krystall-Lösungsmittel enthält, ist nicht geprüft worden. Bei der Löslichkeits-Bestimmung ergab sich, daß 1 g Digitoxin bei 10° 10.8 g Chloroform und bei 20° 380 g Essigester zur Lösung braucht.

Digitoxin, lufttrocken. 3.044 mg Sbst.: 7.119 mg CO₂, 2.385 mg H₂O.]
 $C_{42}H_{66}O_{13} + H_2O$. Ber. C 63.28, H 8.60. Gef. C 63.04, H 8.37.

Digitoxin, aus Essigester umkrystallisiert, bei 100° im Vakuum getrocknet. 3.071 mg Sbst.: 7.219 mg CO₂, 2.369 mg H₂O. — Bei 118° im Vakuum getrocknet. 3.039 mg Sbst.: 7.136 mg CO₂, 2.372 mg H₂O. — 3.742 mg Sbst.: 8.789 mg CO₂, 2.873 mg H₂O. — Digitoxin, aus verd. Alkohol umkrystallisiert, bei 100° getrocknet. 3.419 mg Sbst.: 8.019 mg CO₂, 2.672 mg H₂O. — Bei 118° getrocknet. 3.015 mg Sbst.: 7.100 mg CO₂, 2.289 mg H₂O.

$C_{42}H_{66}O_{13} + \frac{1}{2} H_2O$. Ber. C 64.01, H 8.57.

Gef. C 64.23, 64.08, 64.08, 63.99, 64.25, H 8.63, 8.74, 8.59, 8.74, 8.50.

Molekulargewichts-Bestimmungen.

Substanz	Campher	Erniedrigung	Mol.-Gew.
6.7 mg	78.3 mg	4.9°	698
7.9 mg	83.0 mg	5.1°	746
5.5 mg	53.0 mg	5.7°	728
6.0 mg	68.3 mg	5.15°	682
3.3 mg	37.1 mg	4.3°	827
6.5 mg	65.0 mg	5.1°	784
7.8 mg	66.0 mg	6.2°	762

$C_{42}H_{66}O_{13}$. Ber. Mol.-Gew. 778. Gef. Mol.-Gew. 746.

Die Titrationen wurden in der bei Lactonen üblichen Weise vorgenommen. 0.5651 g Digitoxin verbrauchten 8.11 ccm n_{10} -Kalilauge; 0.4819 g verbrauchten 6.58 ccm n_{10} -Lauge; 0.5857 g verbrauchten 8.43 n_{10} -Lauge.

$C_{42}H_{66}O_{13}$. Ber. Äquiv.-Gew. 778. Gef. Äquiv.-Gew. 697, 732, 694.

Digitoxigenin und Anhydro-digitoxigenin.

1.5810 g scharf getrocknetes Digitoxin wurden nach den Angaben Cloettas hydrolysiert; es entstanden 0.6520 g mit Wasser ausgefälltes und 0.1250 g mit Chloroform extrahiertes Digitoxigenin, zusammen 0.7770 g, das sind 49.15%; die Resultate einiger weiterer Versuche sind bereits oben erwähnt.

Das Digitoxigenin wurde nach den Angaben Cloettas in das Anhydro-digitoxigenin vom Schmp. 183–184° übergeführt.

Tetrahydro-anhydro-digitoxigenin.

1.912 g Anhydro-digitoxigenin wurden in 90 ccm Methylalkohol und 60 ccm Wasser gelöst und die Lösung nach Zusatz von 0.25 g kolloidem Palladium in 15 ccm Wasser mit Wasserstoff geschüttelt. Die Gesamtaufnahme an Wasserstoff betrug 301 ccm, während sich für 2 Doppelbindungen 235 ccm berechnen. Das Reaktionsgemisch wurde mit viel Chloroform ausgeschüttelt, der Chloroform-Extrakt mit Wasser gewaschen und eingedunstet.

Der Rückstand krystallisierte aus Essigester-Petroläther oder verd. Methylalkohol in Nadelbüscheln vom Schmp. 146—147°. Ausbeute 75%.

2.892 mg Sbst.: 8.100 mg CO₂, 2.599 mg H₂O. — 3.206 mg Sbst.: 9.030 mg CO₂, 2.914 mg H₂O.

C₂₄H₃₈O₃. Ber. C 76.95, H 10.23. Gef. C 76.84, 76.42, H 10.17, 10.06.

0.053 g des Oxylactons verbrauchten 1.55 ccm n/10-Kalilauge.

C₂₄H₃₈O₃. Ber. Äquiv.-Gew. 374. Gef. Äquiv.-Gew. 344.

In mehreren anderen Versuchen wurde die Hydrierung des Anhydro-digitoxigenins unter Verwendung von Eisessig und Platinmohr vorgenommen. 3.487 g verbrauchten 471 ccm H₂, während sich für 2 Doppelbindungen 423 ccm berechnen. 1.18 g verbrauchten 150 ccm, ber. 142 ccm. Die Reindarstellung des Reaktionsproduktes, das vielleicht ein Gemisch von Stereoisomeren ist, gelang nur schlecht, der am schwersten lösliche Anteil schmolz bei 163—164° und krystallisierte aus verd. Alkohol in derben Nadeln.

3.060 mg Sbst.: 8.604 mg CO₂, 2.852 mg H₂O.

C₂₄H₃₈O₃. Ber. C 76.95, H 10.23. Gef. C 76.21, H 10.36.

Tetrahydro-anhydro-digitoxigenon.

Sehr viel leichter als der hydrierte Alkohol läßt sich das entsprechende Keton ganz rein gewinnen. Es wurde darum später so verfahren, daß die Eisessig-Lösung des Anhydro-digitoxigenins so lange mit Platin und Wasserstoff geschüttelt wurde, bis 2 Mol. Wasserstoff absorbiert waren, dann wurde filtriert und die Lösung in der Kälte mit einem geringen Überschuß von Chromsäureanhydrid versetzt. Nach einer Stunde wurde Natriumbisulfid-Lösung und Wasser hinzugefügt und der krystallin ausfallende Niederschlag abgesaugt, ausgewaschen und zunächst aus Methylalkohol, dann aus Essigester umkrystallisiert. Es wurden so perlmutterglänzende, langgestreckte, farblose Tafeln vom Schmp. 240—241° erhalten, die leicht löslich in Chloroform und zunehmend schwerer löslich in Eisessig, Aceton, Benzol, Alkohol, Essigester, Äther, Petroläther und Wasser waren.

3.002 mg Sbst.: 8.524 mg CO₂, 2.612 mg H₂O. — 2.925 mg Sbst.: 8.278 mg CO₂, 2.567 mg H₂O.

C₂₄H₃₈O₃. Ber. C 77.37, H 9.74. Gef. C 77.43, 77.27, H 9.73, 9.77.

Das in der üblichen Weise bereitete Oxim krystallisierte in schlecht ausgebildeten, kleinen Krystallwäzchen, es schmolz unter Zersetzung bei 217°.

4.523 mg Sbst.: 0.146 ccm N (20°, 749 mm). — C₂₄H₃₇O₃N. Ber. N 3.70. Gef. N 3.61.

Lacton C₂₄H₃₈O₂.

Das Keton wurde in der 50-fachen Menge Eisessig gelöst und mit Zink-Amalgam und konz. Salzsäure nach Clemmensen während 10 Stdn. reduziert. Die Lösung wurde filtriert und vorsichtig mit Ammoniak versetzt. Aus der noch sauren Lösung schied sich ein in Nadelbüscheln krystallisierendes Material aus, das, aus verd. Methylalkohol umkrystallisiert, den Schmp. 153° zeigte.

C₂₄H₃₈O₂. Ber. C 80.39, H 10.69. Gef. C 80.47, H 10.72.

Ogleich es also richtige Analysenzahlen lieferte, war es nicht einheitlich; denn es ließ sich durch Äther in eine schwer lösliche Hauptfraktion und einen leichter löslichen Rest zerlegen. Die in Äther schwer lösliche Fraktion schmolz nach dem Umkrystallisieren aus verd. Methylalkohol bei 180—181° und bildete farblose, derbe Prismen. Bei weiterem Umkrystallisieren änderte sich der Schmelzpunkt nicht mehr.

2.887 mg Sbst.: 8.498 mg CO₂, 2.781 mg H₂O. — 2.606 mg Sbst.: 7.677 mg CO₂, 2.486 mg H₂O.

C₂₄H₃₆O₂. Ber. C 80.39, H 10.69. Gef. C 80.30, 80.37, H 10.77, 10.68.

Der Stoff ließ sich unzersetzt im Hochvakuum destillieren. Mit dem isomeren Lacton aus Hexahydro-digitaligenin, das bei 168—169° schmilzt, gemischt, schmolz das Material bei 148—150°.

Anhang.

β-Anhydro-digitoxigenin.

Wird Digitoxigenin mit wasser-abspaltenden Mitteln behandelt, geht es, wie oben bereits besprochen, in ein Anhydro-Derivat über, das nach Cloetta, dessen Angaben wir bestätigen können, bei 183—184° schmilzt und die Formel C₂₄H₃₄O₃ besitzt. Kiliani, der als erster diesen Versuch durchgeführt hat, gibt den Schmelzpunkt des Anhydro-digitoxigenins zu 215—220° an. Wir vermuteten, daß Kilianis Anhydro-Derivat noch unverändertes Digitoxigenin enthalten würde, das ja bei 240° schmilzt, zumal auch der zu geringe von Kiliani gefundene C-Gehalt darauf hinzudeuten schien. Durch das Entgegenkommen des Hrn. Geheimrat Kiliani, der uns sein Anhydro-digitoxigenin zur Verfügung stellte, waren wir in der Lage, diese Vermutung zu prüfen. Es stellte sich dabei heraus, daß das „Anhydro-digitoxigenin vom Schmp. 215—220°“ sich durch Behandeln mit alkoholischer Salzsäure nicht in das wahre Anhydro-digitoxigenin vom Schmp. 184° umwandeln ließ, es war sehr viel schwerer löslich als dieses in Essigester und schmolz nach wiederholtem Umkrystallisieren bei 223°; es war, wie sich aus Farbenreaktionen ergab, frei von Digitaligenin und stellt ein Isomeres des Anhydro-digitoxigenins dar.

2.970 mg Sbst.: 8.462 mg CO₂, 2.482 mg H₂O.

C₂₄H₃₄O₃. Ber. C 77.78, H 9.25. Gef. C 77.74, H 9.35.

Nach unseren Erfahrungen glauben wir nicht, daß das „Anhydro-digitoxigenin vom Schmp. 223°“, das wir β-Anhydro-digitoxigenin nennen wollen, ein Umwandlungsprodukt des gewöhnlichen Anhydro-digitoxigenins ist. Vielleicht entstammt es dem krystallwasser-haltigen β-Digitoxin, das Kiliani ursprünglich in Händen hatte und das er unterschied von seinem Digitophyllin, das mit dem gewöhnlichen Digitoxin identisch ist. Später hat Kiliani übrigens Mercksches Digitoxin verarbeitet und hat sicher auch das gewöhnliche Anhydro-digitoxigenin in Händen gehabt¹⁶⁾.

Toxigenon

ist ein Keton, das bei der Oxydation des Anhydro-digitoxigenins mit Chromsäureanhydrid entstehen soll. Kiliani hat es wiederholt analysiert und 76.02, 75.81% C und 8.26, 7.95% H gefunden; er hat aus seinen Analysen die Formel C₁₉H₂₄O₃ abgeleitet. Wenn bei der Oxydation nur die sekundäre Alkoholgruppe zur Ketogruppe oxydiert wäre, müßte das Toxigenon die Formel C₂₄H₃₂O₃ besitzen, für die sich 78.21% C und 8.71% H berechnet. Der zu niedrige Kohlenstoff-Gehalt, der auch nach unseren eigenen Versuchen regelmäßig für das Toxigenon gefunden wird, muß durch sehr fest haftendes Krystall-Lösungsmittel bedingt sein. Jedenfalls enthält das Toxigenon noch

¹⁶⁾ s. z. B.: B. 53, 246 [1920].

24 Kohlenstoffatome; denn es ist uns geglückt, es in das Tetrahydro-anhydro-digitoxigenin und in das charakteristische Tetrahydro-anhydro-digitoxigenin überzuführen.

Digitoxigenon ist das Oxydationsprodukt des Digitoxigenins mit Chromsäureanhydrid; es sollte die Formel $C_{24}H_{34}O_4$ besitzen. Kiliani erteilt ihm indessen die Formel $C_{19}H_{26}O_4$. Diese Formel ist indessen sicher unrichtig; Beim Umkrystallisieren des von Hrn. Geheimrat Kiliani zur Verfügung gestellten Materials stieg der Schmelzpunkt um 14° und die Analyse ergab 2.3% C und 0.7% H mehr, als Kiliani gefunden hatte. Genau stimmen auch diese Zahlen noch nicht, aber die Menge des Materials genügte nicht für eine völlige Reinigung.

452. E. Wedekind:

Ein Isomeriefall bei Verbindungen mit zwei gleichen asymmetrischen Schwefelatomen.

(1. Mitteilung über das asymmetrische Schwefelatome.)

[Aus d. Chem. Institut d. Forstl. Hochschule Hann.-Münden.]

(Eingegangen am 28. September 1925.)

Die Stereochemie des Schwefels hat seit den grundlegenden Beobachtungen von Wm. J. Pope, Peachey, Smiles und Neville¹⁾ über die Spiegelbild-Natur des Methyl-äthyl-thetinchlorides und des Methyl-äthylphenacyl-sulfoniumpikrates keinen wesentlichen Ausbau erfahren, obwohl auf diesem Gebiete noch manche interessanten Fragen zu beantworten sind, die sich besonders aus den wesentlich ausgedehnteren Studien am asymmetrischen Stickstoff ohne weiteres aufdrängen. Abgesehen von der merkwürdigen Inaktivität des Mercurijodid-Komplexsalzes der aktiven Sulfoniumbasen und der noch ausstehenden Klärung der Konstitution²⁾ des aktiven Kations in ionisierenden Medien, besonders in Wasser, bleibt u. a. die Existenz von stereoisomeren Verbindungen, die gleichzeitig asymmetrischen Schwefel und Kohlenstoff bzw. Stickstoff enthalten, und der Nachweis von Stereoisomerie bei ditertiären Sulfoniumsalzen zu untersuchen. Während das zuerst genannte Problem wegen der großen Schwierigkeiten zur Reindarstellung der erforderlichen Kombinationen — nach dem entsprechenden Vorbild von E. und O. Wedekind und F. Ney³⁾ in der Reihe des asymmetrischen Stickstoffes — noch nicht mit Sicherheit gelöst werden konnte, ist es mir nunmehr gelungen, das Auftreten von Stereoisomerie bei Verbindungen mit zwei gleichen asymmetrischen Schwefelatomen in einem — offenbar besonders glücklich gelagerten — Falle nachzuweisen.

In der Literatur⁴⁾ findet sich bereits ein — allerdings negativ verlaufener — Versuch beschrieben, um die tetraedrische Konfiguration des asymmetrischen Schwefels durch Isolierung der theoretisch zu erwartenden stereoisomeren Salze zu erweisen, die durch Addition von Methyl- bzw.

¹⁾ vergl. Soc. 77, 1072, 1174 [1900], 81, 1557 [1902].

²⁾ vergl. J. Meisenheimer, B. 57, 1748 [1924], und die Diskussion im Anschluß an meinen Vortrag über obiges Thema auf der Hauptversammlung des Vereins Deutscher Chemiker in Nürnberg, Z. Ang. 38, 810 [1925].

³⁾ vergl. B. 40, 456ff [1907], 42, 2138ff. [1909], 45, 1298 [1912]; vergl. auch E. Wedekind und K. Bandau, A. 401, 326ff. [1913], 404, 322ff. [1914].

⁴⁾ vergl. Ossian Aschan, B. 32, 993, 994 [1899].