

diese Bemerkung unberührt und unverändert bestehen. Daß auch durch eine andere Substitution und nachherige Regenerierung eine ähnliche Umlagerung der Hauptvalenzketten wie bei der Mercerisierung eintritt, ist bekannt und von uns auch nicht bestritten worden. Man erhält zum Beispiel aus nitrierter oder acetylierter Cellulose unter geeigneten Versuchsbedingungen Cellulose zurück, welche das mercerisierte Diagramm liefert¹⁸⁾.

Insgesamt halten wir es für sehr bedenklich, wenn die röntgenographische Methode in solcher Weise auf die Probleme der Cellulose-Chemie angewendet wird. Es erschien uns unerläßlich, dagegen deutlich Stellung zu nehmen, weil sonst der Methode zur Last fallen könnte, was hier nur die Art des Gebrauches mit sich bringt. Es haben schon viele Chemiker die Röntgen-Strukturanalyse in experimentell und theoretisch ausgezeichneter Weise auf ihre Probleme mit gutem Erfolg angewendet, und es wäre sehr wünschenswert, wenn diese Methode auch bei der Bearbeitung der hochmolekularen Substanzen weiter eine reichliche, aber auch einwandfreie Anwendung fände.

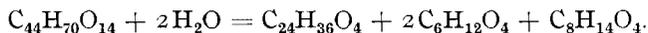
379. A. Windaus und G. Stein: Über die Formel des Digitoxins.

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

(Eingegangen am 20. Oktober 1928.)

Über das Digitoxin, das in Alkohol und Chloroform leicht lösliche Glykosid der Digitalis-Blätter, sind im Laufe der letzten Jahre Arbeiten von Cloetta¹⁾, von Windaus und Freese²⁾, sowie von Jacobs und Gustus³⁾ erschienen.

Cloetta fand in einem sehr sorgfältig gereinigten Digitoxin 64.19% C und 8.66% H, Molekulargewicht 773. Bei der Hydrolyse des Digitoxins glaubte er, neben dem Digitoxigenin, 2 Mol. Digitoxose und 1 Mol. eines neuen Spaltstücks von der Formel $C_8H_{14}O_4$ nachgewiesen zu haben. Für das Digitoxigenin stellte er auf Grund seiner Analysen die Formel $C_{24}H_{36}O_4$ auf und leitete für das Digitoxin aus den von ihm gefundenen Spaltstücken die Formel $C_{44}H_{70}O_{14}$ ab:



Windaus und Freese stellten zunächst fest, daß ein besonderes Spaltstück von der Formel $C_8H_{14}O_4$ nicht existiert, sondern daß es sich um ein oder um mehrere Umwandlungsprodukte der Digitoxose handelt, um das Äthyl-halbacetal der Digitoxose, das der verwendeten alkoholischen Salzsäure seine Entstehung verdankt, und um Anhydro-digitoxose. Nach quantitativen Bestimmungen werden aus dem Digitoxin bei der Spaltung auf 1 Mol. Digitoxigenin 3 Mol. Digitoxose gebildet. Solange also

¹⁸⁾ Man kann auch so acetylieren bzw. nitrieren, daß beim Verseifen das unmercerisierte Diagramm bzw. ein Diagramm mit schwachem Mercerisierungs-Effekt resultiert. Die Gruppierung der Hauptvalenzketten in der Micelle ist eben keine sehr feste, und es gibt verschiedene Anordnungen, die sich nach der Abspaltung des Acylrestes einstellen.

¹⁾ Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 88, 115 [1920].

²⁾ B. 58, 2503 [1925]. Hier auch Literatur-Zusammenstellung (Nativelle, Schmiedeberg, Kiliani, Kraft).

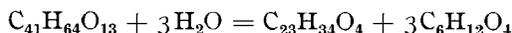
³⁾ Journ. biol. Chem. 78, 573 [1928].

die Formel $C_{24}H_{36}O_4$ für Digitoxigenin sicher festgestellt schien, mußte aus den Spaltstücken die Formel $C_{42}H_{60}O_{13}$ für das Digitoxin hergeleitet und die folgende Spaltungsgleichung aufgestellt werden:



Mit dieser Formel $C_{42}H_{66}O_{13}$, die 64.78% C und 8.54% H verlangt, stimmen indessen die gefundenen Analysenzahlen (64.13% C und 8.64% H) schlecht überein; Windaus und Freese haben sich dadurch zu helfen gesucht, daß sie dem Digitoxin eine Formel $C_{42}H_{66}O_{13}$ mit $\frac{1}{2}$ Mol. Wasser zuschrieben; sie hoben aber hervor, daß sie weit davon entfernt seien, diese Formel für sicher bewiesen zu halten.

Bei der erneuten Beschäftigung mit dem Digitoxin ist es uns aufgefallen, daß eine Formel $C_{41}H_{64}O_{13}$ (64.35% C, 8.44% H) sehr gut mit den Analysen und Molekulargewichts-Bestimmungen des Digitoxins und mit der ermittelten Ausbeute an Spaltstücken übereinstimmt. Eine solche Formel würde zu der Spaltungsgleichung:



führen und demgemäß eine Änderung der Formel für das Digitoxigenin notwendig machen. Nun ist zwar Cloetta der Meinung, daß die Formel $C_{24}H_{36}O_4$ für das Digitoxigenin sicher bewiesen sei, und auch wir haben sie seinerzeit ohne weitere Nachprüfung übernommen, indessen geben die von Windaus und Freese veröffentlichten Analysen keine Entscheidung zwischen den Formeln $C_{24}H_{36}O_4$ und $C_{23}H_{34}O_4$. Es erschien uns darum erwünscht, das Digitoxin und seine Spaltstücke nochmals möglichst rein darzustellen und an geeigneten Derivaten eine ausführliche analytische Untersuchung vorzunehmen.

Beschreibung der Versuche.

Digitoxin: Hier haben wir den früheren Angaben nichts hinzuzufügen. Cloettas und unsere Analysen stimmen ausgezeichnet überein und passen auf die Formel $C_{41}H_{64}O_{13}$ ebensogut wie auf Cloettas Formel $C_{44}H_{70}O_{14}$.

Digitoxigenin: Das in gut ausgebildeten Prismen kristallisierende Genin schmilzt bei 250° , also etwas höher als früher angegeben. Seine Drehung, die noch nicht bestimmt zu sein scheint, fanden wir für $[\alpha]_D^{17} = +19.1^{\circ}$.

27.2 mg Sbst., $c = 1.36$, $l = 1$, $\alpha^{17} = 0.26^{\circ}$, Lösungsmittel Methylalkohol.

5.012, 5.030, 5.271 mg Sbst.: 13.560, 16.630, 14.230 mg CO_2 , 4.05, 4.11, 4.30 mg H_2O .
 $C_{23}H_{34}O_4$. Ber. C 73.75, H 9.15.

Schoeller, Gef. C 73.84, 73.91, 73.63, H 9.05, 9.15, 9.12.

Karrer⁴⁾, Gef. C 73.95, H 9.05.

$C_{24}H_{36}O_4$. Ber. C 74.20, H 9.34.

Wir fanden 0.37% C und 0.1% H weniger als Cloetta.

Das Acetyl-digitoxigenin erhielten wir in feinen Nadeln vom Schmp. 217° .

5.021, 5.232 mg Sbst.: 13.235, 13.810 mg CO_2 , 3.93, 4.05 mg H_2O .

$C_{25}H_{36}O_5$. Ber. C 72.06, H 8.72.

Schoeller, Gef. C 71.94, 71.99, H 8.76, 8.66.

Karrer⁴⁾, Gef. C 72.21, H 8.80.

$C_{26}H_{38}O_5$. Ber. C 72.52, H 8.89.

⁴⁾ Hr. Prof. Karrer, Zürich, hat die Güte gehabt, diese Analysen in seinem Institut durchführen zu lassen, wofür wir ihm herzlich danken.

Auch Cloetta hat für das Acetyl-digitoxigenin dieselben Werte gefunden, wie wir (72.07% C und 8.85% H), er glaubt aber die für die Formel $C_{26}H_{38}O_5$ zu niedrigen Werte auf etwas anhaftende Essigsäure zurückführen zu müssen.

Das Anhydro-digitoxigenin wurde nach den früheren Angaben dargestellt. Den Schmelzpunkt fanden wir nach häufigem Umkrystallisieren bei 193° , also fast 10° höher als nach Cloettas Angabe. $[\alpha]_D^{18} = -4.68^{\circ}$.

(34.2 mg Sbst., $c = 1.710$, $l = 1$, $\alpha^{18} = -0.08^{\circ}$, Lösungsmittel Methylalkohol.)

4.95 mg Sbst.: 14.08 mg CO_2 , 4.07 mg H_2O .

$C_{23}H_{32}O_3$. Ber. C 77.48, H 9.05. Gef. C 77.58, H 9.20.

Tetrahydro-anhydro-digitoxigenin, $C_{23}H_{36}O_3$.

Das Anhydro-digitoxigenin nimmt entsprechend den Angaben von Windaus und Freese bei der katalytischen Hydrierung genau 2 Mol. Wasserstoff auf, es enthält also 2 Doppelbindungen. Das Tetrahydro-anhydro-digitoxigenin krystallisiert in langen Nadeln vom Schmp. $167-168^{\circ}$. $[\alpha]_D^{18} = +24.60^{\circ}$.

(35.0 mg Sbst., $c = 1.750$, $l = 1$, $\alpha^{18} = +0.43^{\circ}$, Lösungsmittel Methylalkohol.)

Neben dem Alkohol vom Schmp. $167-168^{\circ}$ entstehen Stereoisomere von niedrigerem Schmelzpunkt.

Dasselbe Tetrahydro-anhydro-digitoxigenin vom Schmp. $167-168^{\circ}$ kann man auch in der Weise erhalten, daß man zunächst an das Digitoxigenin 1 Mol. Wasserstoff addiert, aus dem gebildeten Dihydro-digitoxigenin vom Schmp. 200° 1 Mol. Wasser abspaltet und dann das entstandene Anhydro-dihydro-digitoxigenin vom Schmp. 181° zum gesättigten Alkohol hydriert. Wegen der Kostbarkeit des Materials haben wir diesen Weg, der keine Vorteile vor dem anderen bietet, nicht genau durchgearbeitet.

Tetrahydro-anhydro-digitoxigenon.

Der gesättigte Alkohol wurde nach den früheren Angaben in das entsprechende Keton übergeführt. Es krystallisiert in schmalen Blättchen vom Schmp. 245° . $[\alpha]_D^{18} = +37.3^{\circ}$.

(25.2 mg Sbst., $c = 1.260$, $l = 1$, $\alpha^{18} = +0.47$, Lösungsmittel Chloroform.)

4.819 mg Sbst.: 13.600 mg CO_2 , 4.12 mg H_2O .

$C_{23}H_{34}O_3$. Ber. C 77.02, H 9.56. Gef. C 76.97, H 9.56.

Lacton $C_{23}H_{36}O_2$.

Das Desoxyderivat $C_{23}H_{36}O_2$ wurde aus dem Keton nach der Methode von Clemmensen bereitet. Es krystallisierte in großen Blättchen vom Schmp. 185° (Windaus und Freese fanden $180-181^{\circ}$). $[\alpha]_D^{18} = +33.7^{\circ}$.

(8.9 mg Sbst., $c = 0.445$, $l = 1$, $\alpha^{18} = +0.15^{\circ}$, Lösungsmittel Chloroform.)

4.885 mg Sbst.: 14.315 mg CO_2 , 4.85 mg H_2O .

$C_{23}H_{36}O_2$. Ber. C 79.81, H 10.54. Gef. C 79.95, H 10.49.

Lacton-dicarbonsäure $C_{23}H_{34}O_6$.

Besonders wichtig für die richtige Formulierung des Digitoxigenins ist die Lacton-dicarbonsäure, die bei der Oxydation des Ketons mit Chromsäure-anhydrid gebildet wird. Ihre Darstellung erfolgte genau

so, wie diejenige des entsprechenden Aufspaltungsproduktes aus Tetrahydrodianhydro-gitoxigenon⁵⁾. Aus Aceton umkrystallisiert, bildet sie Nadeln, die bei 296⁰ schmelzen.

4.810, 4.477 mg Sbst.: 12.070, 11.125 mg CO₂, 3.68, 3.47 mg H₂O.

C₂₃H₃₄O₆. Ber. C 67.95, H 8.43. Gef. C 67.82, 67.75, H 8.67, 8.47.

C₂₄H₃₆O₆. Ber. C 68.52, H 8.63.

Der Dimethylester wird in der üblichen Weise mit Diazo-methan dargestellt; er krystallisiert in Blättchen, die bei 128⁰ schmelzen.

5.131 mg Sbst.: 13.055 mg CO₂, 4.07 mg H₂O.

C₂₅H₃₈O₆. Ber. C 69.07, H 8.82. Gef. C 69.28, H 8.88.

C₂₆H₄₀O₆. Ber. C 69.69, H 8.99.

Aus den mitgeteilten Versuchen ergibt sich, daß das Digitoxin die Formel C₄₁H₆₄O₁₃ besitzt und bei der Spaltung in 1 Mol. Digitoxigenin C₂₃H₃₄O₄ und 3 Mol. Digitoxose zerfällt. Das Digitoxigenin ist ein einfach ungesättigtes Dioxyl-lacton, das in seinem Molekül ein System von 4 carbocyclischen Ringen enthält. Von den beiden Hydroxylen gehört das eine einer sekundären Alkoholgruppe an und ist leicht acetylierbar, das andere ist tertiärer Natur und spaltet sich leicht mit einem benachbarten Wasserstoffatom als Wasser ab.

Einen weiteren Fortschritt in der Konstitutions-Aufklärung hat das Studium der Isomerisierung des Digitoxigenins mit Alkalien gebracht. Wir haben Versuche hierüber schon vor 2 Jahren angestellt, die richtige Deutung der Reaktion ist aber erst vor kurzem Jacobs und Gustus⁶⁾ gelungen.

Wenn Digitoxigenin mit alkoholischer Natronlauge behandelt wird, findet eine Aufspaltung an der Lactongruppe statt; es entsteht, wie Kiliani⁷⁾ nachgewiesen hat, das dixgeninsaure Natrium. Dieses Salz gibt beim Ansäuern eine „Dixgeninsäure“, die sich leicht anhydriert und in ein „Iso-digitoxigenin“ übergeht. Dieses Iso-digitoxigenin hat einen höheren Schmelzpunkt als Digitoxigenin, es gibt wie dieses ein Acetyl-derivat und ein Keton; Iso-digitoxigenin enthält also noch eine sekundäre Alkoholgruppe wie Digitoxigenin, es unterscheidet sich von diesem aber dadurch, daß es beim Behandeln mit alkoholischer Salzsäure kein Anhydroderivat gibt, und ferner dadurch, daß es nicht katalytisch hydrierbar ist und demnach keine nachweisbare Doppelbindung mehr besitzt.

Auch das Digitoxigenon, das Keton des Digitoxigenins, läßt sich leicht isomerisieren und gibt dabei ein Keton, das mit dem Oxydationsprodukt des Iso-digitoxigenins identisch ist, dagegen wird das Dihydro-digitoxigenin durch Alkalien nicht isomerisiert.

Jacobs und Gustus haben ferner die wichtige Beobachtung gemacht, daß der Dixgeninsäure-methylester (von ihnen als „Isodigitoxigeninic-Methylester“ bezeichnet) ein krystallisiertes Semicarbazon liefert; die so nachgewiesene Carbonylgruppe ist aldehydischer Natur, denn sie läßt sich zu einer Carboxylgruppe oxydieren, die mit dem tertiären Hydroxyl des Alkohols zu einem Lacton zusammentritt. Auf Grund dieser und früherer Ergebnisse⁸⁾ nehmen Jacobs und Gustus an, daß im Digitoxigenin ein β,γ-ungesättigtes

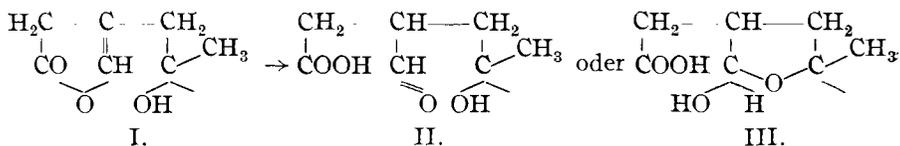
⁵⁾ B. **61**, 1851 [1928].

⁶⁾ Journ. biol. Chem. **78**, 576 [1928].

⁷⁾ Arch. Pharmaz. **237**, 452 [1899], ferner Cloetta, Arch. exp. Pathol. Pharmakol. **88**, 138 [1920].

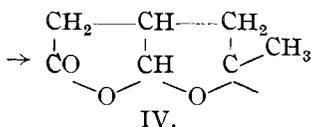
⁸⁾ Jacobs und Hoffmann, Journ. biol. Chem. **67**, 333 [1926].

Dioxy-lacton vorliegt, dessen tertiäre Hydroxylgruppe sich in reaktionsfähiger Stellung zur Lactongruppe befindet. Bei der Behandlung mit Alkalien wird das Oxy-lacton zu dem Salz einer Aldehydo-oxy-carbonsäure aufgespalten, die sich beim Ansäuern leicht in ein Anhydroderivat verwandelt, das gleichzeitig Lacton und Lactol ist, wie es z. B. die folgenden Formeln veranschaulichen:



Gruppierung im
Digitoxigenin.

Gruppierung in der Dixgensäure.



IV.
Gruppierung im Iso-digitoxigenin.

Es ist klar, daß ein Stoff von der Konstitution IV kein freies, tertiäres Hydroxyl und auch keine Doppelbindung mehr enthält und sich so verhalten wird, wie es am „Iso-digitoxigenin“ beobachtet worden ist.

Über unsere eigenen Versuche auf dem Gebiete der Umlagerung wollen wir nur ganz kurz berichten, da sie durch die Arbeiten von Jacobs und Gustus überholt sind. Das Iso-digitoxigenin ist von den amerikanischen Forschern bereits beschrieben und analysiert worden. Wir haben es aus Alkohol oder Aceton in langen Nadeln, die bei 272° schmelzen, erhalten. Beim Behandeln mit alkoholischer Salzsäure spaltet es kein Wasser ab, gegenüber katalytisch angeregtem Wasserstoff ist es indifferent.

Das Acetylderivat des Iso-digitoxigenins wurde in feinen Nadeln vom Schmp. 243° erhalten.

Digitoxigenon: Das mehrmals aus Alkohol umkrystallisierte Keton bildet schimmernde Blättchen vom Schmp. 200°. $[\alpha]_D^{16} = +33.3^\circ$.

(14.4 mg Sbst., $c = 0.72$, $l = 1$, $\alpha^{16} = +0.24^\circ$, Lösungsmittel Chloroform.)

4.166 mg Sbst.: 11.350 mg CO₂, 3.26 mg H₂O.

C₂₃H₃₂O₄. Ber. C 74.14, H 8.66. Gef. C 74.30, H 8.75.

Iso-digitoxigenon: 0.1 g Digitoxigenon wurden genau wie das Digitoxigenin selbst mit Alkalien isomerisiert. Das Iso-digitoxigenon bildet schmale Blättchen vom Schmp. 264°. $[\alpha]_D^{16} = +19.5^\circ$.

(9.2 mg Sbst., $c = 0.460$, $l = 1$, $\alpha^{16} = 0.09^\circ$, Lösungsmittel Chloroform.)

Es entsteht auch durch direkte Oxydation des Iso-digitoxigenins.

4.93 mg Sbst.: 13.400 mg CO₂, 3.74 mg H₂O.

C₂₃H₃₂O₄. Ber. C 74.14, H 8.66. Gef. C 74.13, H 8.49.

Der Chemischen Fabrik E. Merck-Darmstadt, die uns das Ausgangsmaterial für diese Versuche zur Verfügung gestellt hat, sprechen wir unseren besten Dank aus.