

hinterblieb als Rückstand ein dunkel gefärbtes Öl; beim Erhitzen im Vakuum sublimierten im ersten Anteil etwa 15 mg Naphthalin, dann schöne Krystalle, die mehrmals aus Methanol umgelöst wurden. Sie schmolzen bei 102° und gaben mit 2,3-Dimethyl-naphthalin keine Schmelzpunkts-Erniedrigung. Zur weiteren Identifizierung wurden noch das Pikrat vom Schmp. 123° und das Trinitro-benzolat vom Schmp. 137° dargestellt. Die Ausbeute betrug 850 mg 2,3-Dimethyl-naphthalin.

Hrn. Prof. Dr. Windaus danken wir für die Leitung und Unterstützung unserer Versuche. Der I.-G. Farbenindustrie, Werk Höchst, danken wir für die uns zur Verfügung gestellte 2,3-Amino-naphthoesäure.

441. R. Tschesche und A. Hagedorn: Über Saponine der Cyclopentano-hydrophenanthren-Gruppe¹⁾, III. Mitteil.: Zur Konstitution der Digitalis-Saponine.

[Aus d. Allgem. Chem. Universitäts-Laborat. in Göttingen.]
(Eingegangen am 31. Oktober 1935.)

In der zweiten Mitteilung über diesen Gegenstand haben wir über den Abbau des Tigogenins zu Ätio-allobiliansäure berichtet und für das Tigogenin Formel I aufgestellt²⁾. Durch die Gewinnung von Gitogensäure (II) aus Tigogenin, Gitogenin und Digitogenin hat der eine von uns auch für die beiden letzteren Aglykone das gleiche Kohlenstoffgerüst bewiesen und gezeigt, daß Gitogenin wahrscheinlich eine 3,4-Dioxy- und Digitogenin eine 3,4,6-Trioxo-Verbindung des gleichen Grundkörpers ist³⁾. Dieselben Formeln für die drei erwähnten Saponine haben vor kurzem Jacobs und Simpson⁴⁾ ebenfalls bevorzugt.

Die Stellung der Hydroxylgruppe an C-Atom 3 im Tigogenin bedurfte jedoch weiterer Beweise; es ist uns auf folgendem Wege geglückt, diese Frage zu klären: Für die Stellung der Hydroxylgruppe kam nach den Arbeiten von Windaus und Mitarbeitern⁵⁾ nur C-Atom 3 oder 4 in Frage, die Gewinnung der Gitogensäure aus Tigogenin schloß eine andere Stellung von vornherein aus. Nun zeigte sich, daß Tigogenon, das Keton des Tigogenins, weder durch alkohol. Salzsäure, noch durch alkohol. Kalilauge isomerisierbar ist, die mögliche Annahme einer CO-Gruppe an C-Atom 4 war auf diesem Wege nicht zu stützen. Ferner war C-Atom 3 als Haftstelle der Hydroxylgruppe bei weitem vorzuziehen, in Analogie zu den bisher bekannten Sterin-Derivaten, die in der Natur aufgefunden worden sind.

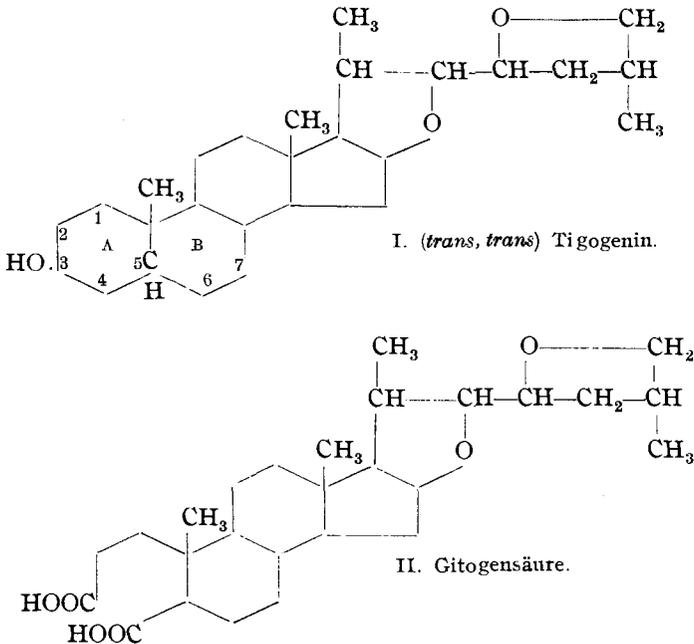
1) In den beiden vorangegangenen Arbeiten war als Überschrift die Bezeichnung „neutrale Saponine“ gewählt worden. Da unter diesen Begriff aber zweifellos auch Saponine fallen, die nicht der hier behandelten Gruppe zuzurechnen sind, ist die frühere Bezeichnung wie oben abgeändert worden.

2) R. Tschesche u. A. Hagedorn, B. **68**, 1412 [1935].

3) R. Tschesche, B. **68**, 1090 [1935].

4) W. A. Jacobs u. J. C. E. Simpson, Journ. biol. Chem. **110**, 429 [1935].

5) A. Windaus u. U. Willerding, Ztschr. physiol. Chem. **148**, 33 [1925]; A. Windaus u. O. Linsert, Ztschr. physiol. Chem. **147**, 275 [1925]; A. Windaus u. S. V. Shah, Ztschr. physiol. Chem. **151**, 86 [1926].



Tigogenin wird nun so gut wie quantitativ durch Digitonin ausgefällt, — eine Erscheinung, die bisher nur an Sterin-Derivaten beobachtet worden ist, die an C³ eine Hydroxylgruppe in bestimmter sterischer Lage tragen. Die Bildung schwerlöslicher Additionsverbindungen mit dem Saponin Digitonin hat nach den Untersuchungen von Windaus und von Fernholz⁶⁾ zur Voraussetzung, daß Substanzen, die das Ringsystem der Sterine besitzen, eine freie Hydroxylgruppe an C-Atom 3 enthalten. Diese Anschauung ist so lange nicht völlig sicher, als Sterin-Derivate mit einer OH-Gruppe an C¹, C² oder C⁴ nicht dargestellt und auf ihr Verhalten gegen Digitonin geprüft worden sind.

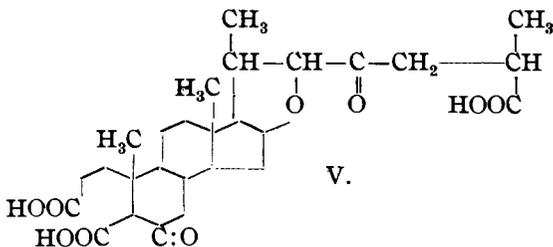
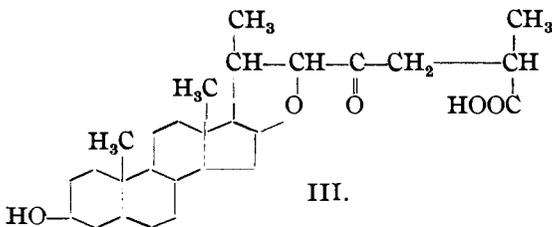
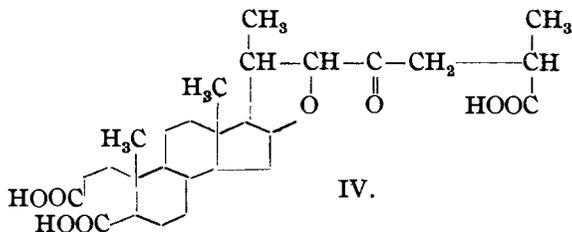
Wir haben daher aus Cholestanon-(4) die beiden epimeren Cholestanole-(4) hergestellt und gegen Digitonin geprüft: sie werden beide nicht von diesem Reagens gefällt. Das bedeutet, daß die OH-Gruppe des Tigogenins wirklich an C³ haftet, und daß die sterische Lage dieser Hydroxylgruppe wahrscheinlich die gleiche ist, wie im Cholesterin⁷⁾. Damit kann nun mit Sicherheit auch die gegenseitige Lage der Ringe A und B in den Saponinen festgelegt werden, sie haben *trans*-Stellung, da eine Umlagerung an C-Atom 5 bei der Entfernung der Hydroxylgruppe wohl ausgeschlossen erscheint. Sicher ist dieser Schluß allerdings nur für Tigogenin und Gitogenin, für Digitogenin liegt kein strenger Beweis vor, da bei der Reduktion der

⁶⁾ E. Fernholz, Ztschr. physiol. Chem. **232**, 97 [1935].

⁷⁾ Bemerkenswert ist, daß Gitogenin und Digitogenin nicht von Digitonin gefällt werden, da aber Cholestantriol-(3.6.7) ebenfalls nicht gefällt wird, obwohl es die OH-Gruppe an C-Atom 3 in der richtigen sterischen Anordnung enthält, so darf daraus auf die sterische Lage der OH-Gruppe an C³ im Gitogenin und Digitogenin kein Schluß gezogen werden.

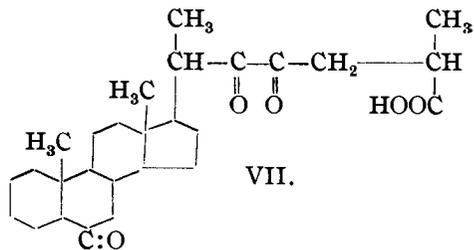
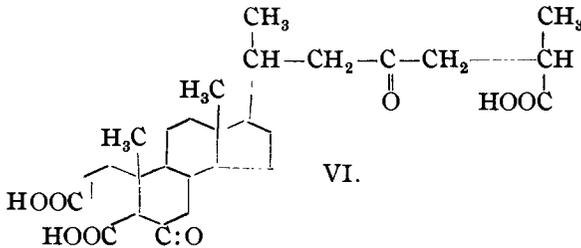
CO-Gruppe der Digitogensäure zu Gitogensäure eine Umlagerung an C-Atom 5 nicht vollkommen ausgeschlossen ist. Wir halten diese Möglichkeit bei der nahen Verwandtschaft der drei Aglykone aber für wenig wahrscheinlich.

In der zweiten Mitteilung²⁾ haben wir auch über die Gewinnung einer Säure $C_{27}H_{42}O_5$ aus Tigogenin berichtet. Diese Säure war jetzt Gegenstand weiterer Untersuchung; wir schlagen für sie Formel III vor. Die Säure liefert einen gut kristallisierenden Mono-äthylester, der bei der Zerewitinoff-Bestimmung 1 Mol. Methan entwickelt. Das Methan rührt von der freien Hydroxylgruppe an C⁸ her, die durch Oxydation auch in eine Ketogruppe verwandelt werden konnte. Die Carboxylgruppe ist zweifellos aus der Seitenkette entstanden; es bleiben dann aber noch zwei O-Atome übrig, die sich dem Nachweis entziehen. Der Ester der Säure $C_{27}H_{42}O_5$ bildet kein Oxim oder Semicarbazon und nimmt bei der katalytischen Hydrierung keinen Wasserstoff auf; die in der Formel III angenommene CO-Gruppe war nicht nachzuweisen.



Genau die gleiche Eigenschaft, nämlich die Nicht-nachweisbarkeit zweier O-Atome, wird von Windaus und Mitarbeitern⁵⁾ von den beiden Säuren beschrieben, die bei der Oxydation der Gitogensäure und Digitogensäure entstehen. Es handelt sich um die Säuren $C_{26}H_{40}O_8$ (früher $C_{26}H_{38}O_8$) aus Gitogenin und $C_{27}H_{38}O_9$ (früher $C_{26}H_{36}O_9$) aus Digitogenin; die erstere der beiden Säuren wurde von dem einen von uns auch

aus Tigogenin erhalten. Diesen Säuren müßten dann in Analogie zu Formel III die Formeln IV und V zukommen. Um die Entstehung einer Carboxylgruppe in der Seitenkette zu verstehen, bleibt als wahrscheinlichste Formulierung die Öffnung eines der Sauerstoffringe, und zwar des endständigen, unter Bildung einer Carboxylgruppe und einer Ketogruppe. Eine tertiäre Hydroxylgruppe kann bei dieser Ringöffnung nicht freiwerden, da die Zerewitinoff-Bestimmung der Ester dieser Säuren keinen Hinweis dafür bietet. Das zweite nicht nachweisbare Sauerstoffatom ist als Brücken-Sauerstoffatom erhalten geblieben. Es wäre allerdings noch die Möglichkeit zu erwägen, ob nicht bei der Oxydation eine der endständigen Methylgruppen zu Carboxyl oxydiert worden ist; es blieben dann die beiden Sauerstoffringe erhalten, und die Nicht-nachweisbarkeit der beiden O-Atome würde verständlich sein. Eine solche Oxydation wäre aber in der Sterin-Chemie bisher ohne Analogie. Außerdem betonen Windaus und S. V. Shah⁵⁾ ausdrücklich, daß die Säure $C_{27}H_{38}O_9$ aus Digitogensäure schon mit kalter Chromsäure-Lösung entsteht, das macht die Oxydation einer endständigen Methylgruppe äußerst unwahrscheinlich.



Es kommt hinzu, daß Windaus und Shah⁵⁾ die Säure $C_{27}H_{38}O_9$ durch JH und nachfolgende Reduktion mit Zink in eine Säure $C_{27}H_{40}O_8$ (früher $C_{26}H_{38}O_8$) haben überführen können, der dann Formel VI zukommen müßte. In dieser Säure soll ein Sauerstoffring entfernt worden sein. Wenn in der Säure $C_{27}H_{38}O_9$ noch beide Sauerstoffringe erhalten wären, bliebe es unverständlich, warum bei der reduktiven Aufspaltung nur einer von ihnen verändert worden ist. Ferner haben neuerdings Simpson und Jacobs⁸⁾ aus Desoxy-sarsa-sapogenin eine Säure $C_{27}H_{40}O_5$ (VII) gewonnen, die 3 Keto-
gruppen enthalten soll. Davon konnten aber auch nur zwei durch Semi-carbazon-Bildung nachgewiesen werden. Wir halten daher die Formeln III, IV und V für die Abbau-Säuren aus Tigogenin, Gitogenin und Digitogenin bisher für die wahrscheinlichsten, es ist aber notwendig, dem Aufbau der

⁸⁾ J. C. E. Simpson u. W. A. Jacobs, Journ. biol. Chem. **110**, 565 [1935].

Seitenkette in den Agluconen der Digitalis-Saponine weitere Aufmerksamkeit zu widmen⁹⁾).

Wir danken der Deutschen Forschungs-Gemeinschaft für die Unterstützung dieser Arbeit und der Firma P. Beiersdorf & Co., Hamburg, für das zur Verfügung gestellte Tigogenin.

Beschreibung der Versuche.

Cholestanol-(4): 0.2 g Cholestanon-(4) wurden in 50 ccm Äthanol gelöst und in die Lösung in der Siedehitze Natrium bis zur Sättigung eingetragen. Nach dem Abkühlen wurde mit Wasser versetzt und das Produkt mit Äther aufgenommen. Beim Umkrystallisieren aus Äthanol wurden glänzende Blättchen erhalten, die bei 189° schmolzen. Der Alkohol wird unter den üblichen Bedingungen nicht von Digitonin gefällt.

20.4 mg Sbst. in 2 ccm Chloroform ($l = 1$ dm): $\alpha = +0.04^\circ$, $[\alpha]_D^{21} = +3.9^\circ$.

2.805 mg Sbst.: 8.60 mg CO₂, 3.14 mg H₂O.

C₂₇H₄₈O. Ber. C 83.43, H 12.45. Gef. C 83.62, H 12.52.

epi-Cholestanol-(4): 0.2 g Cholestanon-(4) wurden in 50 ccm Eisessig nach Adams-Shriner hydriert. Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme wurde die Lösung in Wasser gegossen und das Produkt ausgeäthert. Beim Umkrystallisieren aus Äthanol wurden glänzende Blättchen vom Schmp. 132° erhalten. Sie werden nicht von Digitonin gefällt.

20.0 mg Sbst. in 2 ccm Chloroform ($l = 1$ dm); $\alpha = 0.29^\circ$, $[\alpha]_D^{21} = +29.0^\circ$.

2.810 mg Sbst.: 8.62 mg CO₂, 3.13 mg H₂O.

C₂₇H₄₈O. Ber. C 83.43, H 12.45. Gef. C 83.66, H 12.46.

Bei der Oxydation mit Chromsäure lieferten beide Alkohole Cholestanon-(4) zurück.

Fällung des Tigogenins durch Digitonin: 82.3 mg Digitonin wurden in 8.2 ccm 90-proz. Äthanol gelöst; ferner wurden 22.2 mg Tigogenin in 3 ccm 96-proz. Äthanol in Lösung gebracht. Beide Lösungen wurden heiß vereinigt und langsam erkalten gelassen. Es setzte sich ein amorpher Niederschlag ab, der nach Trocknung 82.1 mg wog. Theoretisch wären 87 mg zu erwarten gewesen. Diese 82 mg Digitonid wurden in wenig Pyridin gelöst und das Digitonin durch Äther ausgefällt. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren konnten aus der Pyridin-Äther-Mutterlauge 15.8 mg Tigogenin zurückgewonnen werden.

⁹⁾ Anmerkung bei der Korrektur: Die Stellung der OH-Gruppen im Gitogenin an C³ und C⁴, im Digitogenin an C³, C⁴ und C⁶ scheint nach den Abbauversuchen von Windaus und Mitarbeitern vorerst die beste Formulierung zu sein. Es kann aber nicht verschwiegen werden, daß einige Tatsachen damit nicht gut vereinbar sind. So spaltet die Digitogensäure als β -Keto-säure beim Erhitzen kein CO₂ ab, während die entsprechende Oxo-lithobilansäure es leicht tut. Außerdem sollte bei der Oxydation des Tigogenins der Ring A zwischen C² und C³ geöffnet werden und nicht zwischen C³ und C⁴, wie bisher angenommen wurde. Jedenfalls wurde bei Sterin-Derivaten, in denen die Ringe A und B in *trans*-verknüpft sind, bisher immer Ringsprengung zwischen C³ und C³ beobachtet. Es bleibt abzuwarten, ob nicht die OH-Gruppe des Gitogenins und Digitogenins an C⁴ nach C² verlegt werden muß. Die aus Gitogenin und Digitogenin erhaltenen Säuren wären dann entsprechend unter Ringöffnung zwischen C² und C³ zu formulieren.

Äthylester der Säure $C_{27}H_{42}O_5$: 500 mg der Säure $C_{27}H_{42}O_5$ wurden in 25 ccm absol. Äthanol gelöst und mit 6 Tropfen konz. Schwefelsäure 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde mit Wasser versetzt und die Lösung ausgeäthert. Der Ester wurde aus Äthanol umkrystallisiert und schmolz bei 134° . Ausbeute 450 mg.

5.443 mg Subst.: 14.670 mg CO_2 , 4.740 mg H_2O .

$C_{29}H_{46}O_5$. Ber. C 73.36, H 9.77.

Gef. „ 73.51, „ 9.72.

Zerewitinoff-Bestimmung: 15.625, 11.900 mg Subst.: 0.74, 0.66 ccm CH_4 (23° , Pyridin).

Gef. 97.3% und 92.6% d. Th. für 1 Mol. Methan.

442. R. Tschesche und K. Bohle: Über pflanzliche Herzgifte, VII. Mittel.: Die Konstitution des Uzarigenins.

[Aus d. Allgem. Chem. Universitäts-Laborat. in Göttingen.]

(Eingegangen am 31. Oktober 1935.)

Nach dem es dem einen von uns gelungen war, das Uzarigenin zu Ätio-allocholsäure und Ätio-allobiliansäure¹⁾ abzubauen, war damit für das Uzarigenin, wie für die anderen, mit ihm genetisch verknüpften Aglucone der pflanzlichen Herzgifte, das Kohlenstoffgerüst des Cyclopentano-hydrophenanthrens festgelegt. Während für die Aglucone Digitoxigenin, Gitoxigenin, Periplogenin und Strophanthidin die Zahl und die Stellung der Hydroxylgruppen gesichert erscheint^{1) 2)}, war das bisher für das Uzarigenin nicht der Fall; wir haben uns deshalb bemüht, diese Lücke auszufüllen.

Windaus und Haack³⁾ haben für das aus den Gomphocarpus-Wurzeln gewonnene Uzarin die Formel $C_{35}H_{54}O_{15} + 1 H_2O$ aufgestellt. Bei der Hydrolyse zerfällt es in 2 Mol. Glucose und ein Aglucon, das Uzarigenin, das allerdings nicht als solches isoliert werden konnte, sondern bei den zur Spaltung notwendigen Bedingungen Wasser abspaltete und ein Anhydro-uzarigenin lieferte. Windaus und Haack haben folgende Spaltungs-Gleichung aufgestellt: $C_{35}H_{54}O_{15} + 2 H_2O = C_{25}H_{34}O_5 + 2 C_6H_{12}O_6$, $C_{25}H_{34}O_5 = C_{23}H_{30}O_3 + 2 H_2O$. Danach müßte das Uzarigenin ein Isomeres des Gitoxigenins sein, jedoch kamen wir mit einer solchen Formulierung bald in Schwierigkeiten.

Das Anhydro-uzarigenin müßte dann eine Di-anhydro-Verbindung sein, also mit der ursprünglich vorhandenen Doppelbindung zusammen drei ungesättigte Bindungen enthalten. Es war nicht unwahrscheinlich, daß davon zwei in Konjugation stehen sollten, aber weder das α - noch das β -Anhydro-uzarigenin zeigte im Ultraviolett eine Absorption. Wir stellten darauf aus α -Anhydro-uzarigenin das Keton dar, in der Hoffnung, jetzt die Ausbildung eines konjugierten Systems von Doppelbindungen zu erreichen, jedoch ohne Erfolg. Damit war die in der 3. Arbeit über Herzgifte¹⁾ zur Diskussion gestellte Formel des Uzarigenins unwahrscheinlich geworden. Es zeigte sich nun, daß sorgfältige Analysen der Anhydro-uzarigenine und einer großen

¹⁾ R. Tschesche, Ztschr. physiol. Chem. **229**, 219 [1934]; B. **68**, 7 [1935].

²⁾ W. A. Jacobs u. R. C. Elderfield, Journ. biol. Chem. **108**, 497 [1935].

³⁾ A. Windaus u. E. Haack, B. **63**, 1377 [1930].