

151. R. Tschesche und K. Bohle: Über pflanzliche Herzgifte, IX. Mittel.: Die Konstitution des Digoxigenins.

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

(Eingegangen am 11. März 1936.)

Aus den Blättern von *Digitalis lanata* hat zuerst S. Smith¹⁾ ein neues krystallisiertes, herzwirksames Glykosid gewonnen, dem er den Namen Digoxin gab und dessen Aglykon er als Digoxigenin bezeichnete. Später haben Mannich, Mohs und Mauss²⁾ das Digoxigenin auch als Genin-Komponente der von ihnen als Lanataglykosid I und II bezeichneten Präparate aufgefunden. Schließlich haben Stoll und Mitarbeiter³⁾ gezeigt, daß aus den Blättern von *Digitalis lanata* ein ausgezeichnet krystallisierendes Glykosid-Präparat zu gewinnen ist, das aus einer isomorphen Mischung dreier Bestandteile besteht, die als Digilanid A, B und C bezeichnet werden. Die drei Digilanide unterscheiden sich nur im Aglykon von einander, Digilanid A enthält Digitoxigenin, Digilanid B Gitoxigenin und Digilanid C Digoxigenin. Der Zuckeranteil der Glykoside ist stets der gleiche und besteht aus drei Molekülen Digitoxose, einem Molekül Glucose und einem Molekül Essigsäure. Das Digoxin von Smith¹⁾ verdankt nach Stoll seine Entstehung einer enzymatischen Abspaltung von Glucose und Essigsäure bei der Gewinnung aus den Blättern; Lanataglykosid II ist nach Mannich²⁾ mit dem Digilanid-Gesamtpräparat von Stoll im wesentlichen identisch.

Während die Konstitution des Digitoxigenins und Gitoxigenins durch die Arbeiten von Windaus und Jacobs geklärt und ihre Verknüpfung sowohl untereinander als auch mit den anderen Geninen der pflanzlichen Herzgifte gelungen ist, war das bisher für das Digoxigenin nicht der Fall. Durch die Überlassung einer größeren Menge Lanataglykosid II, des Glykosid-Präparates der Firma P. Beiersdorf & Co., wurden wir in die Möglichkeit versetzt, dieses Genin untersuchen zu können.

S. Smith⁴⁾ hatte schon gezeigt, daß das Digoxigenin, $C_{23}H_{34}O_6$, in seinem chemischen Verhalten den beiden anderen Aglykonen Gitoxigenin, $C_{23}H_{34}O_6$, und Digitoxigenin, $C_{23}H_{34}O_4$, weitgehend ähnelt. Es liefert einen positiven Ausfall der Legalschen Probe, enthält also eine β , γ -ungesättigte Lactongruppe und ist leicht zu einer Dihydroverbindung hydrierbar. Von seinen drei Hydroxylgruppen ist die eine tertiärer, die beiden anderen sekundärer Natur. Die Ähnlichkeit des Digoxigenins mit den beiden anderen Geninen führte Smith zu der sehr wahrscheinlichen Annahme⁵⁾, daß das Digoxigenin ein Isomeres des Gitoxigenins ist und sich von ihm nur durch die Stellung der einen sekundären OH-Gruppe unterscheidet, die im Gitoxigenin an C_{16} steht, im Digoxigenin aber einen anderen Platz haben muss. Einen Beweis für seine Auffassung hat aber S. Smith bisher nicht erbringen können.

Wir bemühten uns zuerst die Gleichheit des Kohlenstoffgerüsts im Digoxigenin und Digitoxigenin zu beweisen. Das gelang auf folgendem Wege: Wir stellten zuerst das schon von Smith beschriebene Anhydro-digoxi-

1) S. Smith, Journ. chem. Soc. London 1930, 508.

2) C. Mannich, P. Mohs u. W. Mauss, Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. Pharmazeut. Ges. 268, 453 [1930], 272, 6, [1934].

3) A. Stoll u. W. Kreis, Helv. chim. Acta 16, 1049, 1390 [1933], 17, 592 [1934].

4) S. Smith, Journ. chem. Soc. London 1930, 2478.

5) S. Smith, Journ. chem. Soc. London 1935, 1305.

genin dar, in dem die tertiäre Hydroxylgruppe entfernt ist. Durch katalytische Hydrierung bereiteten wir daraus das Tetrahydro-anhydro-digoxigenin, das wir, ohne es zu isolieren, in das zugehörige schön krystallisierte Diketon überführten. Als wir daraus durch Reduktion nach Clemmensen das gesättigte Lacton bereiteten, erwies es sich in allen Eigenschaften mit dem Lacton aus Digitoxigenin identisch. Letzteres wurde schon von Windaus und Stein⁶⁾ beschrieben. Damit ist die Identität des Kohlenstoffgerüsts für die drei Aglykone der Glykoside der *Digitalis-lanata*-Blätter bewiesen.

Für die Stellung der Hydroxylgruppen haben wir folgende Anhaltspunkte erhalten: Wenn man das oben erwähnte gesättigte Diketon energisch mit Chromsäure oxydiert, so entsteht eine Keto-dicarbonsäure $C_{23}H_{32}O_7$, in der ein Ring geöffnet worden ist. Bei der Brenzreaktion geht diese Säure in ein Brenzketon über. Damit ist mit Sicherheit festgestellt, daß eine der sekundären OH-Gruppen im Ring A des Steringerüsts ihren Platz hat, da nur Dicarbonsäuren, die durch Aufspaltung von Ring A hervorgegangen sind, bei der Brenzreaktion Ketone ergeben. Die Hydroxylgruppe dürfte in Analogie zu den anderen Herzgift-Geninen wohl an C_3 stehen, wie auch Smith angenommen hat. Für die tertiäre Hydroxylgruppe ist die Stellung an C_{14} durch die leichte Abspaltung als Wasser und die Bildung einer Iso-Verbindung mit der Lacton-Seitenkette von Smith⁵⁾ bewiesen worden.

Es bleibt nur noch die Stellung der zweiten sekundären Hydroxylgruppe zu klären. Wir nehmen an, daß sie an C_{11} gebunden ist und stützen uns dabei auf folgende Feststellungen: Nach der Bildung einer Keto-dicarbonsäure $C_{23}H_{32}O_7$ durch Oxydation des Diketons kommt der Ring A als Ort für die zweite Hydroxylgruppe nicht mehr in Frage, eine solche Annahme würde zu unlösbaren Widersprüchen führen. Auch an C_6 kann die zweite sekundäre OH-Gruppe nicht haften: Es muß angenommen werden, daß bei der Ringöffnung der Ring A zwischen C_3 und C_4 aufgesprengt worden ist, da die Ringe A und B wie im Digitoxigenin zweifellos in *cis*-Stellung verknüpft sind. Die Keto-dicarbonsäure müßte also eine β -Keto-säure sein, wofür jegliche Anhaltspunkte fehlen. Ferner müßte, wenn die Ketogruppe an C_6 stünde, bei der Clemmensen-Reduktion Übergang in die *trans*-Reihe erfolgt sein, wie es Windaus⁷⁾ bei der Reduktion der 3.6-Diketo-cholansäure aus Hyodesoxycholsäure festgestellt hat. Auch konnten wir mit Hydrazin kein Pyridazin-Derivat gewinnen, wie es z. B. aus 3.6-Cholestandion⁸⁾ zu erhalten ist; C-Atom 6 kommt also bestimmt nicht in Frage. Die C-Atome 7, 15 und 16 scheiden als Haftstelle deswegen aus, weil das Anhydro-digoxigenin im Ultraviolet keine Absorption zeigt, wie sie für ein α, β -ungesättigtes Keton zu erwarten wäre⁹⁾. Selbst wenn die Hydroxylgruppe und die Doppelbindung im Anhydro-digoxigenin zunächst nicht in α, β -Stellung gestanden hätten, sollte doch bei der Oxydation eine Wanderung der Doppelbindung in Konjugation analog dem Übergang von Cholesterin in Cholestenon erfolgt sein. Es bleiben also nur noch die C-Atome 11 und 12 übrig. C-Atom 12 erscheint deswegen wenig wahrscheinlich, weil das gesättigte Diketon gegen Alkali nicht stabil ist und isomerisiert wird. Leider gelang es nicht, das Um-

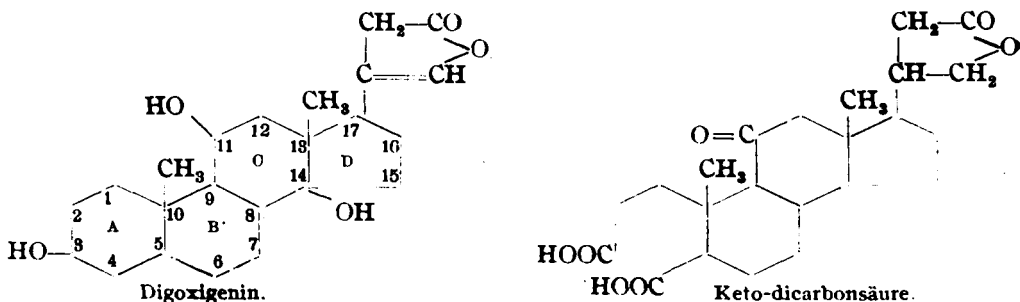
⁶⁾ A. Windaus u. G. Stein, B. **61**, 2436 [1928].

⁷⁾ A. Windaus, A. **447**, 233 [1926].

⁸⁾ A. Windaus, B. **39**, 2256 [1906].

⁹⁾ W. Menschick, J. H. Page u. K. Bossert, A. **495**, 225 [1932].

wandlungsprodukt zu krystallisieren. Daß die Isomerisierung in Nachbarschaft zu der zweiten Ketogruppe erfolgt sein muß, konnten wir dadurch zeigen, daß das Tetrahydro-anhydro-uzarigenon beim Erhitzen mit alkoholischer Lauge nach dem Ansäuern mit Mineralsäure unverändert zurück-erhalten wird. Wir haben weiterhin die Keto-dicarbonsäure hydriert, in der Hoffnung, daß nachher eine Carboxylgruppe mit der neu entstandenen Hydroxylgruppe unter Bildung eines Lactons reagieren würde. Dies war jedoch nicht der Fall, auch nicht nach der Behandlung mit Salzsäure. Wir halten daher nachfolgende Formel für Digoxigenin für die wahrscheinlichste:



Wir danken der Firma P. Beiersdorf & Co., Hamburg, für die großzügige Überlassung größerer Mengen Lanataglykosid II und der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Unterstützung dieser Arbeit.

Beschreibung der Versuche.

Isolierung des Digoxigenins aus Digilanid (Bearbeitet von H. Grasshof): 700 ccm 96-proz. Alkohol, 900 ccm Wasser und 12 ccm konz. Salzsäure wurden auf dem Wasserbade zum Sieden erhitzt, 40 g Digilanid vom Schmp. 248° eingetragen und die Lösung $\frac{1}{3}$ Stde. am Rückflußkühler weiter gekocht. Dann wurde mit verdünnter Sodalösung neutralisiert, 1 l Wasser zugegeben und die Lösung stehen gelassen. Nach dem Abkühlen hatte sich ein Niederschlag abgesetzt. Die davon abgegossene trübe Lösung wurde direkt weiter verarbeitet. Sie wurde zuerst mit 1 l, dann mit $\frac{1}{2}$ l Chloroform ausgeschüttelt und die vereinigten Chloroform-Lösungen 4-mal mit je $\frac{1}{2}$ l Wasser ausgeschüttelt. Die wäßrigen Lösungen und die mit Chloroform ausgeschüttelte ursprüngliche, wäßrig-alkohol. Lösung wurden vereinigt und im Vakuum bis auf etwa 150 ccm eingengt. Der sich ausscheidende, feinkrystalline Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen mit etwas Chloroform verrieben. Nach dem Absaugen des Chloroforms und Trocknen wurde die Substanz aus verdünntem Methanol und verdünntem Äthanol umkrystallisiert und so in krystallwasserhaltigen Krystallen vom Schmp. 208° erhalten: Aus 40 g Digilanid etwa 1 g Digoxigenin. Durch weitere Umkrystallisation aus Essigester läßt sich der Schmelzpunkt auf den in der Literatur angegebenen Wert erhöhen.

Darstellung von Tetrahydro-anhydro-digoxigenon: Anhydro-digoxigenin wird nach der von Smith angegebenen Methode durch 2-stgd. Kochen mit 50-proz. Alkohol, dem man 5% Schwefelsäure zugesetzt hat,

dargestellt. Die Lösung wird nach Verdünnen mit Wasser 3-mal mit Chloroform ausgeschüttelt, die Chloroform-Lösung mit Wasser und Sodalösung gewaschen und verdampft. Der Rückstand wird mit Eisessig aufgenommen und mit einem Platinoxyd-Katalysator nach Adams-Shriner hydriert. Nachdem die Wasserstoff-Aufnahme beendet ist, dampft man die Lösung zur Trockne, nimmt mit Eisessig auf und oxydiert bei Zimmertemperatur mit Chromtrioxyd. Man verwendet etwa die gleiche Menge Chromtrioxyd wie Digoxigenin und läßt das Gemisch 1 Stde. stehen. Dann gießt man das Reaktionsprodukt in Wasser, und schüttelt das gebildete Keton mit Chloroform aus. Nachdem man zur Entfernung saurer Anteile die Chloroform-Lösung noch einmal mit verd. Natronlauge ausgeschüttelt hat, dampft man ein und nimmt den Rückstand mit Alkohol auf. Beim Einengen erhält man das in der Kälte sehr schwer lösliche Tetrahydro-anhydro-digoxigenon, das in Stäbchen krystallisiert. Nach mehrmaligem Umlösen aus Alkohol liegt der Schmp. bei 290°. Aus 1 g Digoxigenin erhält man etwa 500 mg des Ketons.

2.825 mg Sbst.: 7.69 mg CO₂, 2.18 mg H₂O.

C₂₃H₃₂O₄. Ber. C 74.14, H 8.66. Gef. C 74.24, H 8.63.

Reduktion zum gesättigten Lacton: 250 mg des gesättigten Diketons werden in 50 ccm Eisessig gelöst und amalgamiertes Zink und 10 ccm konz. Salzsäure zugegeben. Das Ganze wird unter Rückfluß 10 Stdn. gekocht, wobei noch nach und nach 3-mal je 5 ccm Salzsäure zugegeben werden. Dann wird das Reaktionsprodukt in Wasser gegossen und mit Chloroform ausgeschüttelt. Der Rückstand, der nach dem Eindampfen des Chloroforms hinterbleibt, wird aus Alkohol umkrystallisiert. Es zeigte sich jedoch, daß dem gesättigten Lacton noch ein höher schmelzender Stoff von niedrigerem Kohlenstoffgehalt beigemischt ist, der infolge seiner Schwerlöslichkeit durch Umkrystallisieren nicht von dem gesättigten Lacton abgetrennt werden kann. Wahrscheinlich handelt es sich um ein Mono-keton. Seine Abtrennung gelingt dadurch, daß man eine Benzol-Lösung der beiden Stoffe durch eine Säule von Aluminiumoxyd nach Brockmann fließen läßt, wobei der höher schmelzende und schwerer lösliche Teil leichter adsorbiert wird. In den ersten Fraktionen des Filtrates erhält man nach Eindampfen einen in Blättchen krystallisierenden Stoff, der bei 185° schmilzt und mit dem gesättigten Lacton aus Digitoxigenin vom Schmp. 185° keine Depression ergibt.

0.0082 g Sbst. in 1 ccm Chloroform (l - l dm): $\alpha = +0.282^\circ$, $\alpha_D^{25} = +34.5^\circ$.

Die Drehung für das gesättigte Lacton aus Digitoxigenin findet sich zu $[\alpha]_D^{25} = +33.7^\circ$ in der Literatur angegeben⁶⁾.

2.468 mg Sbst.: 7.240 mg CO₂, 2.320 mg H₂O.

C₂₃H₃₆O₂. Ber. C 80.17, H 10.54. Gef. C 80.01, H 10.52.

Oxydation des Tetrahydro-anhydro-digoxigenons: 250 mg des gesättigten Diketons werden in 15 ccm Eisessig gelöst und allmählich mit einer Lösung von 400 mg Chromtrioxyd in 20 ccm 80-proz. Eisessig versetzt. Die Lösung wird dabei im Wasserbade auf etwa 80° erwärmt und 1/2 Stde. auf dieser Temperatur gehalten. Dann wird die Lösung in Wasser eingegossen, mit Chloroform ausgeschüttelt und in saure und neutrale Anteile getrennt. Die neutralen Anteile erwiesen sich als unverändertes Ausgangsmaterial. Die sauren Anteile werden aus Aceton umkrystallisiert. Die Säure wird so in Form von Stäbchen erhalten, die bei 306° schmelzen. Es wurden neben 150 mg Ausgangsmaterial etwa 100 mg der Säure erhalten.

2.729 mg Sbst.: 6.61 mg CO₂, 1.89 mg H₂O. — 9.0 mg Sbst. verbraucht. 0.393 ccm 0.1-n. NaOH.

C₂₃H₃₂O₇. Ber. C 65.68, H 7.67, Mol.-Gew. 420.

Gef. „ 66.06, „ 7.75, „ „ 458.

Der Methylester wird in der üblichen Weise mittels Diazomethans hergestellt. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus verd. Methanol wird er in Form feiner Blättchen erhalten, die bei 160—161° schmelzen.

2.445 mg Sbst.: 6.020 mg¹CO₂, 1.750 mg H₂O.

C₂₆H₃₆O₇. Ber. C 66.92, H 8.09. Gef. C 67.15, H 8.01.

Brenzketon aus der Keto-dicarbonensäure: 50 mg der Säure C₂₃H₃₂O₇ werden in einer kleinen Retorte mit etwas Essigsäureanhydrid übergossen, dieses mit freier Flamme abdestilliert und der Rückstand bei 270°/12 mm überdestilliert. Im Retortenhals sammeln sich Krystalle, die, nach dem Umlösen aus Alkohol in derben Prismen vom Schmp. 228—229° erhalten werden.

2.513 mg Sbst.: 6.79 mg CO₂, 1.93 mg H₂O.

C₂₂H₃₀O₄. Ber. C 73.69, H 8.44. Gef. C 73.69, H 8.59.

Hydrierung der Keto-dicarbonensäure: 100 mg der Säure werden in Eisessig mit einem Platinoxid-Katalysator hydriert. Es wird rasch ein Mol. Wasserstoff aufgenommen. Die Lösung wird dann im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Aceton umkrystallisiert. Man erhält derbe Prismen vom Schmp. 266—267°.

4.664 mg Sbst.: 11.100 mg CO₂, 3.410 mg H₂O. — 6.4 mg, 8.3 mg Sbst. verbraucht. 0.600, 0.766 ccm 0.05-n. NaOH.

C₂₃H₃₄O₇. Ber. C 65.36, H 8.11, Mol.-Gew. 422.

Gef. „ 64.92, „ 8.18, „ „ 427, 433.

152. R. Tschesche und A. Hagedorn: Über Saponine der Cyclopentano-hydrophenanthren-Gruppe, IV. Mitteil.: Zur Konstitution des Gitogenins und Digitogenins.

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

(Eingegangen am 11. März 1936.)

Während die Konstitution des Tigogenins C₂₇H₄₄O₃¹⁾ im wesentlichen als gesichert gelten darf, bestehen über den Aufbau des Gitogenins C₂₇H₄₄O₄ und Digitogenins C₂₇H₄₄O₅ noch gewisse Unsicherheiten, die zu klären die Aufgabe dieser Arbeit ist. Bisher konnte es für wahrscheinlich gelten, daß die beiden Hydroxylgruppen des Gitogenins an den C-Atomen 3 und 4 des Steringerüsts ihren Platz haben, während die drei OH-Gruppen des Digitogenins an C₃, C₄ und C₆ zu suchen sind. Diese Formulierungen ergaben sich aus den Abbauversuchen von Kiliani und von Windaus und schienen in letzter Zeit eine erfreuliche Unterstützung durch die Befunde von Jacobs und Simpson²⁾ erfahren zu haben, die am Gitogensäure-ester fanden, daß die beiden Estergruppen mit verschiedener Geschwindigkeit verseift werden. Das stand in bester Übereinstimmung mit der bisherigen Formel, nach der in der Gitogensäure eine Carboxylgruppe primär, die andere sekundär gebunden ist. Wir hatten aber schon in der III. Mitteilung über diesen Gegen-

¹⁾ R. Tschesche u. A. Hagedorn, B. 68, 1412, 2247 (1935).

²⁾ Journ. biol. Chem. 110, 429 (1935).