

48. Synthese der Digitalose<sup>1)</sup>

von F. Reber und T. Reichstein.

(5. II. 46.)

*d*-Digitalose (XI) ist ein in der Natur selten beobachteter Zucker. Er wurde zuerst von *Kiliani*<sup>2)</sup> im Digitalin (Digitalinum verum), dem Hauptglykosid der Samen des roten Fingerhuts (*Digitalis purpurea*) entdeckt. Digitalin enthält als Zuckerkomponenten je ein Mol *d*-Glucose und Digitalose, doch ist letztere daraus bis heute noch nicht in wirklich reiner Form gewonnen worden. Zum Nachweis ist das ausgezeichnet krystallisierende *d*-Digitalonsäure-lacton (XII)<sup>2-5)</sup> geeignet. *d*-Digitalose ist sonst nur noch im Emicymarin und *allo*-Emicymarin aufgefunden worden. Sie stellt die einzige Zuckerkomponente dieser Glykoside dar und konnte von *Lamb* und *Smith*<sup>6)</sup> aus erstgenanntem Glykosid in kryst. Form erhalten werden.

Die Konstitutionsaufklärung, von *Kiliani* begonnen, hat, durch einige Irrwege erschwert, sehr viel Zeit und Mühe gekostet<sup>7)</sup>. Erst kürzlich ist es *Schmidt* und Mitarbeitern<sup>8)9)</sup> gelungen zu zeigen, dass Digitalose die Konfiguration (XI) eines *d*-Fucose-3-methyläthers besitzt. Ihr Beweis stützt sich vor allem auf die zwei folgenden Tatsachen: 1. Die aus Digitalose mit HNO<sub>3</sub> erhaltene Methoxy-dioxyglutarsäure<sup>10)11)</sup> leitet sich konfigurativ von der *l*-Arabo-trioxyglutarsäure ab<sup>12)</sup>. 2. Digitalose liefert ein Osazon<sup>13)8)</sup>, das die Methoxygruppe noch enthält und das sich mit dem aus *d*-Fucose-2,3-dimethyläther bereiteten *d*-Fucosazon-3-methyläther als identisch erwies<sup>9)</sup>. Die Synthese der Digitalose selbst erschien den Autoren zu schwierig.

<sup>1)</sup> Auszug aus der Diss. *F. Reber*, Basel 1945.

<sup>2)</sup> *H. Kiliani*, Arch. Pharm. **230**, 250 (1892).

<sup>3)</sup> *H. Kiliani*, B. **25**, 2117 (1892).      <sup>4)</sup> *H. Kiliani*, B. **31**, 2454 (1898).

<sup>5)</sup> *H. Kiliani*, B. **38**, 3621 (1905).      <sup>6)</sup> *J. D. Lamb*, *S. Smith*, Soc. **1936**, 442.

<sup>7)</sup> Zur Literatur darüber siehe <sup>14)</sup>, <sup>12)</sup>, <sup>15)</sup>, <sup>16)</sup>, <sup>8)</sup>, <sup>9)</sup>.

<sup>8)</sup> *O. Th. Schmidt*, *W. Mayer*, *A. Distelmaier*, A. **555**, 26 (1943).

<sup>9)</sup> *O. Th. Schmidt*, *E. Wernicke*, A. **556**, 179 (1944).

<sup>10)</sup> *H. Kiliani*, B. **49**, 709 (1916).

<sup>11)</sup> *H. Kiliani*, B. **64**, 2027 (1931). In dieser und der früheren Arbeit<sup>10)</sup> fälschlicherweise als Methoxy-trioxyglutarsäure bezeichnet.

<sup>12)</sup> *O. Th. Schmidt*, *H. Zeiser*, B. **67**, 2127 (1934).

<sup>13)</sup> *H. Kiliani*, B. **55**, 91 (1922), konnte aus Digitalose kein Osazon erhalten und glaubte daher, dass sich die Methoxygruppe in 2-Stellung befindet. Dies hat viel dazu beigetragen, dass die wahre Konstitution so lange unerkannt blieb. *P. Brigl*, *R. Schinle*, B. **62**, 1 722 (1929); B. **63**, 2887 (1930), haben aber gezeigt, dass Aldose-2-methyläther unter Abspaltung der Methoxygruppe relativ leicht Osazone liefern.

<sup>14)</sup> *H. Kiliani*, B. **63**, 2866 (1930).

<sup>15)</sup> *H. B. Mac Phillamy*, *R. C. Elderfield*, J. Org. Chem. **4**, 150 (1939).

<sup>16)</sup> *F. G. Young*, *R. C. Elderfield*, J. Org. Chem. **7**, 241 (1942).



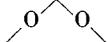
Die Möglichkeit, eine TsO-Gruppe durch Erwärmen mit NaJ in Aceton gegen Jod auszutauschen, gilt in der Zuckerreihe geradezu als Beweis für das Vorliegen eines tosylierten primären Hydroxyls<sup>1)</sup>. Die Reaktion versagt nur in besonderen Fällen<sup>2)</sup>. Bei Galaktose-Derivaten erfolgt der Austausch allerdings auffallend schwer<sup>3)</sup>. Neuerdings ist von *C. S. Hudson* und Mitarbeitern<sup>4)</sup> auch über andere Fälle berichtet worden, in denen dieser Austausch sehr schwer zu erzielen ist<sup>5)</sup>.

Wir haben das angestrebte Ziel auf zwei Wegen erreichen können, doch sind wir dabei auch den für Galaktose-Derivate erwarteten Schwierigkeiten begegnet. Sie konnten bis zum Zeitpunkt, wo diese Arbeit abgeschlossen werden musste, nur teilweise überwunden werden.

Da die partielle Tosylierung von I keine guten Resultate lieferte, wurde I mit einem grossen Überschuss (6 Mol) Tosylchlorid in Chloroform-Pyridin umgesetzt. Das Rohprodukt, das vermutlich zur Hauptsache das Tritosylat V, daneben vielleicht noch unvollständig tosyliertes Material enthielt, liess sich nicht krystallisieren und wurde daher direkt mit NaJ in Aceton erhitzt. Es zeigte sich, dass eine Temperatur von 120° erforderlich war, um eine Umsetzung zu erzielen. Da schon bei wenig höherer Temperatur tiefergreifende Zersetzungserscheinungen eintraten, wurde diese Temperatur während 9 Stunden eingehalten. Das nach dieser Zeit gebildete Natriumtosylat wurde gewogen; die Ausbeute entsprach einer Umsetzung von ca. 77% der Theorie, wenn man annahm, dass reines Tritosylat V verwendet worden war. Das nach der Aufarbeitung erhaltene Rohprodukt dürfte ein Gemisch von IX und unverändertem V dargestellt haben, wahrscheinlich begleitet von entsprechend weniger stark tosylierten Stoffen.

1) *J. W. H. Oldham, J. K. Rutherford, Am. Soc. 54, 366 (1932).*

2) Tosyloxygruppen neben einem C-Atom, das zwei acetalisierte O-Atome trägt, entsprechend  $\text{—C—CH}_2\text{OTs}$  lassen sich nur äusserst schwer oder gar nicht durch Jod



ersetzen. Vgl. *P. A. Levene, A. L. Raymond, J. Biol. Chem. 102, 317 (1933); P. A. Levene, R. S. Tipson, J. Biol. Chem. 120, 607 (1937); P. A. Levene, A. L. Raymond, J. Biol. Chem. 120, 609 (1937); W. Th. J. Morgan, T. Reichstein, Helv. 21, 1028 (1938); H. Müller, T. Reichstein, Helv. 21, 263 (1938).*

Falls neben der primären noch eine sekundäre TsO-Gruppe vorhanden ist, scheint die Bildung ungesättigter Stoffe zu erfolgen. Vgl. *R. S. Tipson, L. H. Cretcher, J. Org. Chem. 8, 95 (1943); E. Vischer, T. Reichstein, Helv. 27, 1332 (1944); R. M. Hann, A. T. Ness, C. S. Hudson, Am. Soc. 66, 73 (1944).*

3) *K. Freudenberg, K. Raschig, B. 60, 1633 (1927).*

4) *A. T. Ness, R. M. Hann, C. S. Hudson, Am. Soc. 66, 1901 (1944).*

5) Kürzlich fanden *Hudson u. Mitarb.*<sup>6), 7)</sup>, dass man auch in solchen Fällen gute Ausbeuten an Jodid erhalten kann, wenn man Acetanhydrid an Stelle von Aceton als Lösungsmittel verwendet.

6) *W. T. Haskins, R. M. Hann, C. S. Hudson, Am. Soc. 64, 139 (1942).*

7) *R. M. Hann, J. K. Wolfe, C. S. Hudson, Am. Soc. 66, 1898 (1944).*

fen. Eine chromatographisch gereinigte Probe krystallisierte nach mehreren Monaten weitgehend, doch musste die Hauptmenge in rohem Zustand weiterverarbeitet werden. Sie wurde mit *Raney-Nickel* in alkalischer Lösung katalytisch entjodet, wobei etwa 98% der für reines IX berechneten Menge Wasserstoff aufgenommen wurden. Das erhaltene Rohprodukt dürfte ein Gemisch von VI und V mit entsprechend weniger stark tosylierten Stoffen dargestellt haben. Auch hier krystallisierte eine chromatographisch gereinigte Probe nach einigen Monaten. Die Hauptmenge wurde in roher Form mit NaHg reduktiv<sup>1)</sup> detosyliert. Aus dem Reduktionsprodukt liess sich durch fraktionierte Destillation in geringer Menge ein krystallisiertes, leicht sublimierbares Nebenprodukt abtrennen, das bei 97–99° schmolz und dessen Analysenwerte auf die Formel  $(C_2H_4O)_x$  passten, wobei  $C_8H_{16}O_4$ , also ein Desoxy-digitalosid am wahrscheinlichsten ist. Es wurde nicht weiter untersucht. Die Hauptmenge des Materials wurde als farbloser, im Molekularkolben destillierbarer Sirup gewonnen, der nach dem Reaktionsweg zur Hauptsache aus I und etwas VII bestanden haben dürfte. Auf eine Trennung wurde verzichtet und das ganze Material mit verdünnter  $H_2SO_4$  in der Hitze vollständig hydrolysiert. Der erhaltene farblose Zuckersirup zeigte starkes Reduktionsvermögen und  $[\alpha]_D^{21} = +110,1^\circ$  (in Wasser). Da aber Digitalose und *d*-Galaktose-3-methyläther in Wasser eine praktische gleiche spez. Drehung besitzen, so lässt sich daraus der relative Gehalt nicht abschätzen. Der Zuckersirup wurde daher direkt mit Bromwasser oxydiert und die in üblicher Weise isolierten Oxydationsprodukte im Molekularkolben fraktioniert destilliert. Die bei 0,01 mm und 120° Badtemperatur übergehenden Anteile (ca. 50%) krystallisierten beim Animpfen mit authentischem Digitalonsäure-lacton sofort, doch wurde erst nach verlustreicher Reinigung ein scharfer Smp. 136–137° erzielt. Das so erhaltene Lacton erwies sich nach Schmelzpunkt, Mischprobe, Analyse und Drehung als identisch mit einer aus Emicymarin gewonnenen Probe.

Da die Ausbeute auf dem beschriebenen Weg nicht befriedigte und es vor allem wegen ungenügender Reinigungsmöglichkeit der Zwischenprodukte bisher nicht möglich war, zu reiner *d*-Digitalose zu gelangen, haben wir noch den folgenden zweiten Weg beschritten. I wurde mit Tritylchlorid umgesetzt und das Rohprodukt sofort acetyliert. Unter Einhaltung der im experimentellen Teil gegebenen Bedingungen gelang es, das acetylierte Trityl-derivat II in guter Ausbeute krystallisiert zu fassen. Kurze Behandlung mit HBr-Eisessig gab das ebenfalls noch krystallisierte Diacetat III. Leider gelang es dagegen nicht, noch das daraus bereitete Tosylat IV zu krystallisieren. Auch bei IV erfolgte die Umsetzung mit NaJ recht schwer.

<sup>1)</sup> K. Freudenberg, F. Brauns, B. 55, 3238 (1922); P. A. Levene, J. Compton, Am. Soc. 57, 2306 (1935).

Nach 6-stündigem Erhitzen auf 125° entsprach die ausgeschiedene Menge an Natriumtosylat nur 60% der Theorie. Da auch das rohe Jodid VIII, dem noch eine erhebliche Menge IV beigemischt war, nicht kristallisierte, wurde es direkt katalytisch entjodet, wobei wiederum nur ca. 62% der theoretisch für VIII erforderlichen Menge an H<sub>2</sub> aufgenommen wurden. Das rohe Entjodungsprodukt dürfte somit noch erhebliche Mengen an IV enthalten haben und erwies sich dementsprechend als S-haltig. Es wurde daher nachacetyliert und nochmals mit NaJ erhitzt, wobei wiederum Natriumtosylat gebildet wurde. Nach erneuter katalytischer Entjodung war das Reaktionsprodukt aber immer noch S-haltig. Um nachträgliche Zersetzung zu vermeiden, wurde es daher mit NaHg reaktiv detosyliert und gleichzeitig verseift. Dabei entstand wiederum eine geringe Menge eines kristallisierten, leicht sublimierbaren Stoffes, der unscharf schmolz und relativ arm an Sauerstoff war. Die Hauptmenge wurde als farbloser, im Molekularkolben destillierbarer Sirup erhalten, dessen Analysen gut auf die Formel VII (C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>) stimmten. Trotzdem dürfte ein Gemisch von viel VII mit wenig I und etwas O-armem Nebenprodukt vorgelegen haben. Immerhin bestand es wohl überwiegend aus VII, denn es liess sich daraus ein kristallisiertes Bis-[3,5-dinitrobenzoat] (XIV) bereiten, dessen Analysen auf die Formel C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>O<sub>15</sub>N<sub>4</sub> gut passten, während sich von I entweder ein Bis-dinitrobenzoat C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>O<sub>16</sub>N<sub>4</sub> oder ein Tri-dinitrobenzoat C<sub>29</sub>H<sub>22</sub>O<sub>21</sub>N<sub>6</sub> ableiten sollte.

Saure Hydrolyse von VII gab einen Digitalose-Sirup, der beim Erhitzen mit Phenylhydrazin-acetat ein Osazongemisch lieferte, aus dem sich nur eine kleine Menge *d*-Galaktosazon-3-methyläther in analysenreiner Form abscheiden liess. Ein anderer Teil wurde mit Bromwasser zum Lacton oxydiert, wobei sich eine kleine Menge Digitalonsäure-lacton gewinnen liess, das aber noch schwerer zu reinigen war als das auf dem ersten Weg gewonnene.

Die Synthese ist somit gelungen, doch sind die Ausbeuten bisher ungenügend, und das Endprodukt wurde nur unrein erhalten. Um sie präparativ befriedigend zu gestalten, sind noch weitere Versuche nötig. Ein geeignetes kryst. Derivat zur Reinigung eines der Endprodukte ist zu suchen und die Umsetzung der Tosylate mit NaJ zu verbessern<sup>1)</sup>.

### Experimenteller Teil.

Alle Schmelzpunkte sind auf dem *Kofler*-Block bestimmt und korrigiert; Fehlergrenze ± 2°. Wenn nichts anderes vermerkt, wurden alle Substanzproben zur Analyse 2 Stunden im Hochvakuum bei 80° getrocknet, für die Bestimmung der spez. Drehung

<sup>1)</sup> Hier wäre vor allem die erst nach Abschluss dieser Arbeit zu unserer Kenntnis gelangte Acetanhydridmethode von *C. S. Hudson* u. Mitarb. <sup>2)3)</sup> zu versuchen.

<sup>2)</sup> *W. T. Haskins, R. M. Hann, C. S. Hudson*, Am. Soc. **64**, 139 (1942).

<sup>3)</sup> *R. M. Hann, J. K. Wolfe, C. S. Hudson*, Am. Soc. **66**, 1898 (1944).

bei 60°. „Schweinchen“ bedeutet, dass die Substanz unmittelbar vor der Verbrennung getrocknet und im Schweinchen eingewogen wurde.

Rohr 2,4,6-Tritosyl- $\beta$ -methyl-*d*-galaktosid- $\langle$ 1,5 $\rangle$ -methyläther-(3) (V).

2,72 g  $\beta$ -Methyl-*d*-galaktosid- $\langle$ 1,5 $\rangle$ -monomethyläther-(3) (I) in 20 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin unter Umschütteln und H<sub>2</sub>O-Ausschluss bei 10° mit 15 g (6 Mol) reinem Tosylchlorid<sup>1)</sup> in 50 cm<sup>3</sup> alkoholfreiem CHCl<sub>3</sub> versetzt und 4 Tage bei 35° stehen gelassen. Mit 2 cm<sup>3</sup> Eiswasser versetzt, 2 Stunden geschüttelt, dann im Vakuum bei 50° Badtemperatur eingedampft. Rückstand in CHCl<sub>3</sub> aufgenommen, mit verdünnter HCl, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und H<sub>2</sub>O gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, eingedampft und im Vakuum getrocknet. Es blieben 8,27 g (= 95%) eines fast farblosen Sirups, aus dem keine Krystalle erhältlich waren.

Rohr 2,4-Ditosyl-6-jod- $\beta$ -methyl-*d*-fucosid- $\langle$ 1,5 $\rangle$ -methyläther-(3) (IX).

8,91 g 2,4,6-Tritosyl- $\beta$ -methyl-*d*-galaktosid- $\langle$ 1,5 $\rangle$ -methyläther-(3) (V) und 3 g (1,5 Mol) NaJ in 17 cm<sup>3</sup> absolutem Aceton im Einschlussrohr auf 90°, 100°, dann auf 120° erhitzt. Erst bei 120° begann nach 15' die Abscheidung von Krystallen. Insgesamt wurde 9 Stunden auf 120° erhitzt. Nach Erkalten filtriert, mit Aceton gewaschen. 1,96 g Natriumtosylat (= 77% auf reines Tritosylat als Ausgangsprodukt berechnet). Braune Acetonlösung im Vakuum eingedampft. Rückstand in CHCl<sub>3</sub> aufgenommen, mit verdünntem Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und H<sub>2</sub>O gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, eingedampft. Rückstand 7,73 g (ber. 8,30 g) blassgelblicher Sirup, der zur Hauptsache IX, etwas V und eventuell noch weniger stark tosylierte Produkte enthält. Eine Probe wurde über Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert. Die Hauptmenge liess sich mit Benzol-Äther (19:1) als farbloses Glas eluieren. Nach 6 Monaten wurden aus Methanol Krystalle vom Smp. 94—98° erhalten, die nicht mehr untersucht werden konnten.

Rohes 2,4-Ditosyl- $\beta$ -methyl-*d*-digitalosid- $\langle$ 1,5 $\rangle$  (VI).

2,77 g roher 2,4-Ditosyl-6-jod- $\beta$ -methyl-*d*-fucosid- $\langle$ 1,5 $\rangle$ -methyläther-(3) (IX) in 30 cm<sup>3</sup> reinem Methanol mit dem frisch aus 1 g gepulverter Nickel-Aluminium-Legierung<sup>2)</sup> bereiteten Raney-Nickel<sup>3)</sup> bei 12° unter kontinuierlichem Zutropfen von 18 cm<sup>3</sup> 1-proz. NaOH-Lösung in Methanol (ber. 17,7 cm<sup>3</sup>) in H<sub>2</sub>-Atmosphäre geschüttelt. Totalaufnahme 87,5 cm<sup>3</sup> (ber. 99,5 cm<sup>3</sup>) H<sub>2</sub>. Filtriert, mit CH<sub>3</sub>OH nachgewaschen, Filtrat mit 15 cm<sup>3</sup> H<sub>2</sub>O versetzt, mit CO<sub>2</sub> neutralisiert, im Vakuum eingedampft, mit Chloroform ausgeschüttelt. Gewaschene und getrocknete CHCl<sub>3</sub>-Lösung eingedampft gab 2,08 g (= 94%) farblosen Sirup. Im wässrigen Teil waren reichlich Jod-Ionen nachweisbar. Aus dem Rohprodukt (VI) liessen sich nach einigen Monaten bei 0° Krystalle vom Smp. 74—80° erhalten, die nicht mehr untersucht werden konnten.

Rohes  $\beta$ -Methyl-*d*-digitalosid- $\langle$ 1,5 $\rangle$  (VII) und Nebenprodukt (X) aus (VI).

2,08 g rohes 2,4-Ditosyl- $\beta$ -methyl-*d*-digitalosid- $\langle$ 1,5 $\rangle$  (VI) in 50 cm<sup>3</sup> 90-proz. Methanol gelöst, mit 20 g frisch bereitetem 4-proz. Natrium-Amalgam versetzt und 3 Stunden langsam geschüttelt. Hierauf 6 cm<sup>3</sup> H<sub>2</sub>O und weitere 20 g 4-proz. Natrium-Amalgam zugefügt und 16 Stunden langsam geschüttelt. Vom Hg abdekantierte Lösung mit CO<sub>2</sub> neutralisiert, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> abfiltriert, mit 80-proz. Methanol gewaschen, Filtrat im Vakuum vollständig eingedampft. Rückstand mehrmals mit Aceton extrahiert. Natriumtosylat und Reste Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> bleiben ungelöst. Acetonlösungen hinterliessen beim Eindampfen 0,75 g (= 94%) farblosen Rückstand, der teilweise krystallisierte. Zur Trennung wurde in 1 cm<sup>3</sup> H<sub>2</sub>O gelöst und 20mal mit Äther ausgeschüttelt. Getrocknete Ätherlösungen hinterliessen beim Eindampfen 50 mg kryst. Nebenprodukt X.

<sup>1)</sup> Technisches Produkt in ätherischer Lösung mit Sodalösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, eingedampft. Aus Benzol umkrystallisiert und über CaCl<sub>2</sub> trocken aufbewahrt.

<sup>2)</sup> Wir danken Herrn M. Raney, Chattanooga, USA., für dieses Material.

<sup>3)</sup> Am. Pat. 1 628 190; C. 1927, II, 653; L. W. Coverl, H. Adkins, Am. Soc. 54, 4116 (1932).

Zur Reinigung wurde in absolutem Benzol gelöst, durch eine mit absolutem Benzol bereitete Säule aus 1,5 g alkalifreiem  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (aktiviert) filtriert und mit Benzol-Äther sowie mit absolutem Äther nachgewaschen. Die vereinigten Filtrate wogen 40 mg. Der Rest (10 mg) liess sich mit Methanol eluieren, wurde aber verworfen, da er nicht krystallisierte. Hauptmenge im Molekularkolben bei 0,1 mm und 60° Badtemperatur sublimiert. Smp. 94—97°. Aus Äther-Petroläther Nadeln. Im Röhrchen bei 0,01 mm und 48° nochmals sublimiert. Smp. 97—99°. S-frei.

3,762 mg Subst. gaben 7,506 mg  $\text{CO}_2$  und 3,113 mg  $\text{H}_2\text{O}$   
 $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_3$  (132,16) bzw.  $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_4$  (176,21) Ber. C 54,52 H 9,15%  
 Gef. „ 54,45 „ 9,26%

Der Stoff ist leicht löslich in  $\text{H}_2\text{O}$  sowie allen organischen Lösungsmitteln ausser Petroläther.

Die bei der  $\text{H}_2\text{O}$ -Äther-Trennung im Wasser verbliebenen Anteile wurden im Molekularkolben bei 0,005 mm destilliert. Ein Vorlauf (140 mg) bis 100° Badtemperatur krystallisierte noch teilweise und wurde abgetrennt. Die Hauptmenge (480 mg) ging bei 105—135° als farbloser S-freier Sirup über. Im Kolben blieben 80 mg Rückstand.

Rohe synthetische *d*-Digitalose (XI) und *d*-Digitalonsäure-lacton (XII).

240 mg rohes  $\beta$ -Methyl-*d*-digitalosid (VII) vom Sdp. 105—135° bei 0,005 mm mit 20  $\text{cm}^3$  2-proz.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  8 Stunden auf 100° erhitzt. Heiss mit reinstem  $\text{BaCO}_3$  neutralisiert, über  $\text{BaCO}_3$  und wenig Kohle abgenutscht. Filtrat im Vakuum eingedampft. Rückstand (220 mg) in Aceton aufgenommen, filtriert, Filtrat eingedampft. Rückstand (200 mg) blassgelblicher Sirup) reduzierte *Fehling'sche* Lösung stark. Zur Reinigung in wenig  $\text{H}_2\text{O}$  gelöst, leicht opaleszierende Lösung mit einer Spur gewaschener Kohle geklärt. Farblose Lösung eingedampft, im Hochvakuum bei 40° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.  $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +110,1^{\circ} \pm 2^{\circ}$  ( $c = 3,2868$  in  $\text{H}_2\text{O}$ ).

82,817 mg Subst. zu 2,5197  $\text{cm}^3$ ;  $l = 1$  dm;  $\alpha_{\text{D}}^{21} = +3,62^{\circ} \pm 0,05^{\circ}$

*Lamb* und *Smith*<sup>1)</sup> fanden für kryst. Digitalose aus Emicymarin  $[\alpha]_{\text{D}} = +106^{\circ}$  (Endwert in Wasser nach 17 Stunden;  $c = 1,7$ ). Denselben Wert fanden *Schmidt* und Mitarbeiter<sup>2)</sup> für ein amorphes Produkt aus Digitalin.

Die 200 mg Digitalose-Sirup wurden in 1,35  $\text{cm}^3$   $\text{H}_2\text{O}$  mit 320 mg Brom 3 Stunden geschüttelt (Rundkolben mit Glasstopfen), dann noch 12 Stunden bei 18° stehen gelassen. Übliche Aufarbeitung<sup>3)</sup> gab 200 mg rohes Lacton als farblosen Sirup, der im Molekularkolben bei 0,01 mm destilliert wurde. Die bis 120° Badtemperatur übergehenden Anteile (100 mg) krystallisierten beim Animpfen mit Digitalonsäure-lacton aus Emicymarin. Bis 160° Badtemperatur gingen noch 80 mg über, die nicht krystallisierten. 20 mg blieben als Rückstand im Kolben.

Die bis 120° destillierten Anteile mehrmals aus sehr wenig Aceton mit viel absolutem Äther gefällt. Letzte Fällung verworfen. Vereinigte Ätherlösungen gaben beim Eindampfen einen gereinigten Sirup, der weitgehend krystallisierte. Krystallbrei auf Tonscherben im Exsikkator von Sirupresten befreit, mit Spur Aceton-Äther gedeckt, Smp. 132—137°. Aus Aceton-Äther 10 mg Krystalle, Smp. 136—137°.  $[\alpha]_{\text{D}}^{19} = -75,3^{\circ} \pm 4^{\circ}$  ( $c = 0,5633$  in Wasser).

5,617 mg Subst. zu 0,9971  $\text{cm}^3$ ;  $l = 1$  dm;  $\alpha_{\text{D}}^{19} = -0,424^{\circ} \pm 0,02^{\circ}$

Authentisches Lacton aus Emicymarin sowie die Mischprobe schmolzen gleich. Auch die Drehung stimmt gut überein mit den in der Literatur<sup>4)5)1)2)</sup> angegebenen Werten.

1) *J. D. Lamb, S. Smith, Soc. 1936, 442.*

2) *O. Th. Schmidt, W. Mayer, A. Distelmaier, A. 555, 26 (1943).*

3) Vgl. *C. W. Shoppee, T. Reichstein, Helv. 23, 975 (1940).*

4) *H. Kiliani, B. 25, 2117 (1892).*

5) *H. Kiliani, B. 63, 2866 (1930).*

Zur Analyse wurde 5 Tage bei 18° über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> getrocknet und im Schweinchen eingewogen.

1,342 mg Subst. gaben 2,342 mg CO <sub>2</sub> und 0,823 mg H <sub>2</sub> O	
C <sub>7</sub> H <sub>12</sub> O <sub>5</sub> (176,17)	Ber. C 47,72 H 6,87%
	Gef. „ 47,63 „ 6,86%

2,4-Diacetyl-6-trityl- $\beta$ -methyl-*d*-galaktosid- $\langle$ 1,5 $\rangle$ -methyläther-(3) (II).

3,6 g  $\beta$ -Methyl-*d*-galaktosid- $\langle$ 1,5 $\rangle$ -monomethyläther-(3) (I) (Sirup im Hochvakuum getrocknet) und 5,3 g (= 1,1 Mol) frisch bereitetes Tritylchlorid mit 18 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin 3 Stunden unter H<sub>2</sub>O-Ausschluss auf 100° erhitzt<sup>1)</sup>. Gelbe Lösung abgekühlt, mit 50 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin und 23 cm<sup>3</sup> frisch destilliertem Acetanhydrid versetzt und 3 Tage bei 18° stehen gelassen. Rote Lösung unter Umschwenken auf Eis gegossen (Temperatur nicht über 0°) und 3 Stunden stehen gelassen. Abscheidung von Krystallen. Mit CHCl<sub>3</sub> ausgeschüttelt, mit verdünntem Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und H<sub>2</sub>O gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet, im Vakuum eingedampft. Pyridinreste durch Abdampfen mit Toluol im Vakuum entfernt. Hellgelber Rückstand (9,95 g) in Benzol-Äther (9:1) gelöst, durch eine Säule mit wenig Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> und etwas Kohle gepresst. Fast farblose Lösung hinterlies 9,43 g Substanz. Aus Äther 7,85 g (= 82%) blassgelbe Stäbchen mit Doppel-Smp. 108—115°/162—164°. Zur Analyse eine Probe über Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> chromatographiert. Die mit absolutem Benzol sowie Benzol-Äther (9:1) abgelöste Hauptmenge gab wieder Stäbchen mit Doppel-Smp. 116—122°/164—165°. Nach längerem Trocknen im Hochvakuum bei 70° nur ein Schmelzpunkt bei 165° und Trübung bei 110°. Es liegt offenbar ein Hydrat vor.  $[\alpha]_D^{21} = -47,30 \pm 2^\circ$  ( $c = 1,1845$  in CHCl<sub>3</sub>).

11,839 mg Subst. zu 0,9995 cm <sup>3</sup> ; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{21} = -0,56^\circ \pm 0,02^\circ$	
3,695 mg Subst. im Hochvakuum bei 120° getrocknet gaben	
0,116 mg Gew.-Verlust.	
3,579 mg Subst. gaben 9,114 mg CO <sub>2</sub> und 2,083 mg H <sub>2</sub> O	
C <sub>31</sub> H <sub>34</sub> O <sub>8</sub> ·H <sub>2</sub> O (552,60)	Ber. H <sub>2</sub> O 3,25%
	Gef. „ 3,24%
C <sub>31</sub> H <sub>34</sub> O <sub>8</sub> (534,59)	Ber. C 69,64 H 6,41%
	Gef. „ 69,51 „ 6,51%

2,4-Diacetyl- $\beta$ -methyl-*d*-galaktosid- $\langle$ 1,5 $\rangle$ -monomethyläther-(3) (III).

0,8 g 2,4-Diacetyl-6-trityl- $\beta$ -methyl-*d*-galaktosid- $\langle$ 1,5 $\rangle$ -methyläther-(3) (II) in 5 cm<sup>3</sup> Eisessig warm gelöst, auf 12° abgekühlt, mit 0,53 cm<sup>3</sup> auf 0° gekühlter 30-proz. HBr-Eisessig-Lösung vermischt, sofort in Kältebad von -10° gebracht und geschüttelt. Schon nach wenigen Sekunden krystallisierte aus der gelben Lösung Tritylbromid. Nach total 1 Minute wurde auf Glasfilternutsche abgesaugt und mit 50-proz. Essigsäure (auf -10° gekühlt) gewaschen. Filtrat mit 16 cm<sup>3</sup> Eiswasser versetzt und sofort 3mal mit gekühltem CHCl<sub>3</sub> ausgeschüttelt. Die mit gekühlter Sodalösung und Eiswasser gewaschenen und über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrockneten Auszüge gaben beim Eindampfen im Vakuum 420 mg (= 97%) Sirup. Aus Äther 250 mg (= 57%) farblose Prismen vom Doppel-Smp. 108—109°/113—114°. Dazwischen Umwandlung in Nadeln.  $[\alpha]_D^{21} = +6,5^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,5003$  in CHCl<sub>3</sub>).

14,995 mg Subst. zu 0,9995 cm <sup>3</sup> ; $l = 1$ dm; $\alpha_D^{21} = +0,10^\circ \pm 0,02^\circ$
---

Zur Analyse wurde im Hochvakuum kurz geschmolzen (Schweinchen).

3,866 mg Subst. gaben 6,969 mg CO <sub>2</sub> und 2,396 mg H <sub>2</sub> O	
C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> O <sub>8</sub> (292,28)	Ber. C 49,31 H 6,90%
	Gef. „ 49,19 „ 6,94%

<sup>1)</sup> Bedingungen vgl. *F. G. Young, R. C. Elderfield, J. Org. Chem.* **7**, 241 (1942).

Roher 2,4-Diacetyl-6-tosyl- $\beta$ -methyl-*d*-galaktosid- $\langle 1,5 \rangle$ -methyläther-(3) (IV).

1,54 g 2,4-Diacetyl- $\beta$ -methyl-*d*-galaktosid- $\langle 1,5 \rangle$ -monomethyläther-(3) (III) vom Smp. 106—108° in 5 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin mit 2 g (= 2 Mol) frisch gereinigtem Tosylchlorid versetzt und 2 Tage bei 18° unter H<sub>2</sub>O-Ausschluss stehen gelassen. 1 cm<sup>3</sup> H<sub>2</sub>O zugegeben, 2 Stunden stehen gelassen, dann wie bei (V) aufgearbeitet. Gab 1,92 g (= 82%) farblosen Sirup, der nicht kristallisierte.

Roher 2,4-Diacetyl-6-jod- $\beta$ -methyl-*d*-fucosid- $\langle 1,5 \rangle$ -methyläther-(3) (VIII).

1,35 g roher 2,4-Diacetyl-6-tosyl- $\beta$ -methyl-*d*-galaktosid- $\langle 1,5 \rangle$ -methyläther-(3) (IV), 1,05 g NaJ (2,3 Mol) und 5 cm<sup>3</sup> absolutes Aceton im Einschlussrohr 6 Stunden auf 125° erhitzt. 0,35 g (= 60%) Natriumtosylat abfiltriert. Braune Acetonlösung eingedampft, wie bei (IX) weiter gereinigt gab 1,27 g (ber. 1,21 g) farblosen Sirup.

Rohes  $\beta$ -Methyl-*d*-digitalosid- $\langle 1,5 \rangle$  (XIII) aus (VIII).

1,27 g roher 2,4-Diacetyl-6-jod- $\beta$ -methyl-*d*-fucosid- $\langle 1,5 \rangle$ -methyläther-(3) (VIII) in reinem Methanol mit *Raney*-Nickel aus 0,5 g Ni-Al-Legierung unter Zutropfen von 7 cm<sup>3</sup> (ber. 6 cm<sup>3</sup>) 2-proz. NaOH-Lösung in Methanol bei 21° hydriert. Es wurden nur 45,5 cm<sup>3</sup> (= 60%) H<sub>2</sub> aufgenommen. Filtriert, Filtrat mit ¼ Volumen H<sub>2</sub>O versetzt, mit CO<sub>2</sub> neutralisiert und im Vakuum vollständig getrocknet. Rohprodukt mit je 10 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin und Acetanhydrid 2 Tage bei 20° stehen gelassen. Im Vakuum eingedampft, Rückstand in CHCl<sub>3</sub> neutral gewaschen, getrocknet, eingedampft gab 890 mg (ber. 550 mg) farblosen Sirup, der noch stark S-haltig war. Nochmaliges Erhitzen mit NaJ gab wieder 120 mg Natriumtosylat (= 20%, total somit 80%). Aufarbeitung und erneute katalytische Entjodung wie oben gab 720 mg Diacetat XIII, das aber immer noch S-haltig war.

Rohes  $\beta$ -Methyl-*d*-digitalosid- $\langle 1,5 \rangle$  (VII) aus (VIII) über (XIII).

510 mg von obigem noch S-haltigem Sirup (XIII) in 15 cm<sup>3</sup> 80-proz. Methanol mit 40 g 4-proz. Natrium-Amalgam 15 Stunden bei 18° geschüttelt. Aufarbeitung wie bei (VII) aus (VI) gab 360 mg (ber. 355 mg) farblosen Sirup. Daraus wieder durch H<sub>2</sub>O-Äther-Trennung 50 mg ätherlösliches kryst. Nebenprodukt, das unscharf ab 90° schmolz. Eine Reinigung durch Umkristallisieren gelang nicht. Analyse nach Sublimation im Hochvakuum bei 60°.

3,961 mg Subst. gaben 11,151 mg CO<sub>2</sub> und 2,766 mg H<sub>2</sub>O  
Gef. C 76,83 H 7,82%

Es lag offenbar ein Gemisch vor.

Die in wässriger Phase verbliebenen Anteile wurden bei 0,005 mm im Molekular-Kolben destilliert. Ein kleiner kryst. Vorlauf bis 78° Badtemperatur liess sich abtrennen. 210 mg destillierten als farbloser Sirup bei 110—155°, 90 mg blieben als Kolbenrückstand. Die Hauptmenge (210 mg) ging bei erneuter langsamer Destillation vollständig bei 80—90° über.  $[\alpha]_D^{20} = -2,40 \pm 1^{\circ}$  (c = 2,4974 in Methanol).

25,208 mg Subst. zu 1,0094 cm<sup>3</sup>;  $l = 1$  dm;  $\alpha_D^{20} = -0,06^{\circ} \pm 0,03^{\circ}$   
4,143 mg Subst. gaben 7,535 mg CO<sub>2</sub> und 3,066 mg H<sub>2</sub>O  
2,558 mg Subst. verbrauchten 7,966 cm<sup>3</sup> 0,02-n. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (*Zeisel-Vieböck*)  
C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub> (192,21) Ber. C 49,99 H 8,39 -OCH<sub>3</sub> 32,29%  
Gef. ,, 49,63 ,, 8,28 ,, 32,20%

Trotz richtiger Analysenwerte könnte ein Gemisch von viel (VII) mit wenig (I) sowie etwas des O-armen Nebenproduktes vorliegen, das den höheren O-Gehalt von (I) kompensiert.

2,4-Bis-[3,5-dinitrobenzoyl-] $\beta$ -methyl-digitalosid- $\langle 1,5 \rangle$  (XIV).

50 mg obigen analysierten  $\beta$ -Methyl-*d*-digitalosids (VII) in 1 cm<sup>3</sup> absolutem Pyridin mit der warmen Lösung von 300 mg (5 Mol) 3,5-Dinitrobenzoylchlorid in 2 cm<sup>3</sup> absolutem

Benzol versetzt und unter  $H_2O$ -Ausschluss 1 Stunde auf  $60^\circ$  erwärmt. Mit  $20\text{ cm}^3$  absolutem Äther versetzt, filtriert, Filtrat mit verdünnter  $HCl$ ,  $Na_2CO_3$  und  $H_2O$  gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet, eingedampft. Gelber Sirup (140 mg), der sich nicht krystallisieren liess und an  $Al_2O_3$  chromatographiert wurde. Die ersten Fraktionen gaben wenig 3,5-Dinitrobenzoesäure-äthylester (Smp.  $92-94^\circ$ ). Mit Benzol-Äther (4:1) wurde darauf ein Sirup eluiert, der beim Verreiben mit Äther krystallisierte, sich aber nicht aus Lösung umkrystallisieren liess. Smp.  $111-116^\circ$ .  $[\alpha]_D^{19} = +48,9^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 1,2060$  in  $CHCl_3$ ).

12,173 mg Subst. zu  $1,0094\text{ cm}^3$ ;  $l = 1\text{ dm}$ ;  $\alpha_D^{19} = +0,59^\circ \pm 0,02^\circ$

3,925 mg Subst. gaben 6,535 mg  $CO_2$  und 1,187 mg  $H_2O$

0,573 mg Subst. gaben  $0,051\text{ cm}^3\text{ N}_2$  ( $24^\circ$ ; 724 mm)

$C_{22}H_{20}O_{15}N_4$  (580,41) Ber. C 45,52 H 3,47 N 9,65%

Gef. ,, 45,44 ,, 3,39 ,, 9,75%

Rohe *d*-Digitalose (XI) aus (VIII) über (VII).

295 mg rohes  $\beta$ -Methyl-digitalosid (VII) aus (VIII) wie die Analysenprobe gereinigt und mit 2-proz.  $H_2SO_4$  wie bei Präparat aus (VI) beschrieben hydrolysiert, gaben 280 mg farblosen Digitalose-Sirup.  $[\alpha]_D^{20} = +115,4^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 2,7548$  in Wasser).

69,411 mg Subst. zu  $2,5197\text{ cm}^3$ ;  $l = 1\text{ dm}$ ;  $\alpha_D^{20} = +3,18^\circ + 0,03^\circ$

1,425 mg Subst. verbrauchten  $2,511\text{ cm}^3$  0,02-n.  $Na_2S_2O_3$  (Zeisel-Vieböck)

$C_7H_{14}O_5$  (178,18) Ber.  $-OCH_3$  17,42 Gef.  $-OCH_3$  18,22%

Osazon. 70 mg obigen Digitalose-Sirups,  $1\text{ cm}^3\text{ H}_2O$ , 160 mg Phenylhydrazin und 1 Tropfen Eisessig  $3\frac{1}{2}$  Stunden auf  $100^\circ$  erhitzt. Nach Abkühlen Krystalle mit 1-proz. Essigsäure und sehr wenig Äther gewaschen, Smp.  $155-180^\circ$ . Zweimaliges Umkrystallisieren aus Äther gab wenig hellgelbes Krystallpulver, Smp.  $166-182^\circ$  (je nach Heizgeschwindigkeit verschieden).  $[\alpha]_{5461}^{21} = +20,0^\circ \pm 5^\circ$  ( $c = 0,4587$  in Äthanol).

4,630 mg Subst. zu  $1,0094\text{ cm}^3$ ;  $l = 1\text{ dm}$ ;  $\alpha_{5461}^{21} = +0,09^\circ \pm 0,02^\circ$

3,382 mg Subst. gaben 7,570 mg  $CO_2$  und 1,943 mg  $H_2O$

$C_{19}H_{24}O_3N_4$  (356,42) Digitalosazon Ber. C 64,02 H 6,79%

$C_{19}H_{24}O_4N_4$  (372,42) *d*-Galaktosazon-3-methyläther ,, ,, 61,27 ,, 6,50%

Gef. ,, 61,08 ,, 6,43%

Für *d*-Galaktosazon-3-methyläther wurde früher<sup>1)</sup> Smp.  $178-184^\circ$  und  $[\alpha]_D^{12} = +17,2^\circ \pm 2^\circ$  ( $c = 0,8718$  in Alkohol) gefunden. Das Digitalosazon blieb beim Umkrystallisieren aus Äther offenbar in der Mutterlauge.

*d*-Digitalonsäure-lacton (XII).

124 mg des obigen synthetischen Digitalose-Sirups wurden wie das aus (VI) gewonnene Präparat mit Bronnwasser oxydiert und gaben 120 mg rohes Lacton. Im Molekularkolben destillierten bei  $0,01\text{ mm}$  bis  $100^\circ$  Badtemperatur davon 75 mg und weitere 35 mg von  $100-145^\circ$ . Die tiefsiedenden Anteile gaben Krystalle, doch war die Reinigung noch verlustreicher als beim Präparat aus (VI).

Die Mikroanalysen wurden im mikroanalytischen Laboratorium der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich (Leitung *W. Manser*) ausgeführt.

Pharmazeutische Anstalt der Universität Basel.

<sup>1)</sup> *F. Reber, T. Reichstein, Helv. 28, 1164 (1945).*