

Die Langsamkeit des Überganges zwischen aktivem und passivem Zustand im Gebiet des kritischen Potentials ermöglicht eine Untersuchung mit elektrischen Mitteln. Wenn es bisher nach dem Schrifttum oft den Anschein hatte, als ob ein sehr schneller Übergang für die Passivierung charakteristisch sei, so dass sich Gedankenverbindungen zu Auslösungs-Erscheinungen an übersättigten Systemen, beispielsweise Ausscheidung von Salzen aus übersättigten Lösungen, aufdrängten, haben die Versuche, über die hier berichtet wurde, gezeigt, dass oft ein Kipp-Phänomen vorliegt, bedingt durch Spannungsverlagerung aus dem Belastungskreis auf die Anode, welche durch den infolge beginnender Passivierung eintretenden Stromrückgang eingeleitet wird.

#### Zusammenfassung.

Es wird bei Untersuchungen über das anodische Verhalten des Nickels folgendes gefunden: Durch Vermeidung von Kathodenpolarisation und von Spannungsabfällen im Belastungskreis kann eine Untersuchungsapparatur und -methodik aufgebaut werden, welche gestattet, den Übergang von einem aktiven Zustand zu einem stark gehemmten und zurück zu verfolgen. Es wird ein „kritisches“ Potential gefunden, das einem Zwischenzustand der Elektrode entspricht, dessen Überschreiten nach (+) zur Passivierung und nach (–) zur Aktivierung führt, und wobei für genügend kleine Potentialverschiebungen der Übergang in die beiden Endzustände sehr langsam erfolgt.

Das kritische Potential spricht deutlich auf  $H^+$  und besonders stark auf  $Cl^-$  mit einer Verschiebung nach (+) an.

Laboratorium für physikalische Chemie und  
Elektrochemie der Eidg. Techn. Hochschule, Zürich.

---

## 162. Herzglykoside der *Digitalis ferruginea* L.

29. Mitteilung über Herzglykoside<sup>1)</sup>

von A. Stoll und J. Renz.

(26. IV. 52.)

Die *Digitalis ferruginea* L. ist mit der *Digitalis lanata* Ehrh. nahe verwandt, morphologisch indessen gut von ihr differenziert. Beide Arten wachsen im südlichen Balkan an ähnlichen Standorten. Das hauptsächliche Verbreitungsgebiet der *Dig. ferruginea* liegt allerdings östlich vom Areal der *Dig. lanata*. In den gebirgigen Teilen des nördlichen und westlichen Kleinasien findet sich diese meist isoliert, hin und wieder aber auch in Gemeinschaft mit *Dig. orientalis* Lam. Weiter im Osten wird als Standort von *Dig. ferruginea* noch der Kaukasus und das nördliche Persien angegeben.

<sup>1)</sup> 28. Mitteilung, Helv. **34**, 2301 (1951).

Während *Dig. lanata* chemisch eingehend studiert worden ist<sup>1)</sup>, liegen über *Dig. ferruginea* bis jetzt noch keine Mitteilungen über chemische Untersuchungen vor. Auf Grund von biologischen Bestimmungen wurde der hohe Glykosidgehalt der *Ferruginea*-Blätter schon von verschiedenen Seiten hervorgehoben. Für eine in der Umgebung von Wien gezüchtete Droge wurde mit Hilfe des Froschstestes eine der *Dig. purpurea* entsprechende Wirksamkeit gefunden<sup>2)</sup>. Neuerdings ist auch *Dig. ferruginea* kleinasiatischer Herkunft mit andern *Digitalis*-arten verglichen worden. Die am natürlichen Standort gesammelte Droge erwies sich bei der Prüfung an der Katze z. B. ca. 40% aktiver als *Dig. purpurea*<sup>3)</sup>. Die gute Wirksamkeit der türkischen Droge gab bereits auch Anlass zu pharmakologischen und klinischen Prüfungen<sup>4)</sup> von daraus bereiteten Extrakten. Die günstigen Ergebnisse dieser Vorarbeiten führten zu dem Vorschlag<sup>3)</sup>, die *Ferruginea*-Droge in die türkische Pharmakopöe aufzunehmen.

Wir haben schon vor einiger Zeit *Dig. ferruginea*, die wir aus Samen unbekannter Provenienz in der Schweiz gezüchtet haben, in unsere chemischen Untersuchungen über Herzglykoside einbezogen. Obwohl sich auch unsere gezüchteten Pflanzen als glykosidreich erwiesen, so konnte doch nur ein kleiner Teil der Herzglykoside, die sich durch eine positive *Keller-Kiliani*-Farbreaktion auszeichneten, in kristallisierter Form isoliert werden. Die verschiedenen Sorten lieferten im übrigen uneinheitliche Resultate.

Die viel eindeutigeren Ergebnisse der vorliegenden Arbeit haben wir mit einer türkischen Droge gewonnen, die der eine von uns (*J. R.*) im Juli 1948 am Sultandağ im zentralen Kleinasien (Phrygien) auf Urgestein in einer Meereshöhe von 1800–1900 m gesammelt hatte. Da an diesem Standort keine andere *Digitalis*-art anzutreffen war, liegt die *Dig. ferruginea* dort vermutlich als reine Sorte, unbeeinflusst von Bastardisierung vor. Die Blätter stammten von zweijährigen Pflanzen, bei denen sich die Blütenstände eben zu entwickeln begannen. Sie wurden sofort nach dem Sammeln an der Sonne getrocknet, was bei dem trockenen und heissen Sommerklima Anatoliens nur einen Tag beanspruchte. Nach Erfahrungen, die wir mit *Dig. lanata* gemacht haben, findet bei dieser raschen Trocknung kein nachweisbarer enzymatischer Abbau von genuinen Herzglykosiden statt.

<sup>1)</sup> Vgl. über die Inhaltsstoffe der Blätter: *A. Stoll & W. Kreis*, *Helv.* **16**, 1049 (1933); **17**, 592 (1934); über Enzyme der Blätter: *A. Stoll, A. Hofmann & W. Kreis*, *Z. physiol. Chem.* **235**, 249 (1935); *A. Stoll & J. Renz*, *Enzymologia* **7**, 362 (1939); über Inhaltsstoffe der Samen: *K. Mohr & T. Reichstein*, *Pharm. acta Helv.* **24**, 246 (1949); *W. Rüttel, A. Hunger & T. Reichstein*, *Helv.* **35**, 434 (1952).

<sup>2)</sup> *O. Dafert & F. Lasch*, *Pharm. acta Helv.* **1**, 79 (1926).

<sup>3)</sup> *M. P. Duquenois*, *Ann. Pharmaceut. Françaises* **5**, 231 (1947).

<sup>4)</sup> *R. Garan*, *Tedavi Kliniği ve Laboratuvari (Istanbul)* **9**, Nr. 36, 1 (1939); **10**, Nr. 38, 1 (1943). Vgl. *L. Rosenthaler*, *Schweiz. Apoth.-Ztg.* **85**, 761 (1947).

Die Aufarbeitung der getrockneten Blätter wurde ähnlich wie früher bei der *Dig. lanata* durchgeführt. Nach Extraktion der Droge mit Alkohol und einer Reinigung der Glykosidfraktion mit Bleisalzen konnten die Herzglykoside durch Ausschütteln ihrer wässrigen Lösung mit Chloroform z. T. in das organische Lösungsmittel übergeführt werden. Die Löslichkeit der einzelnen Glykoside in Chloroform und Wasser ist in den verschiedenen Stadien der Aufarbeitung stark von Begleitsubstanzen abhängig. Bei unserer Droge entstand bei der Chloroformausschüttelung eine schwerlösliche Zwischenschicht. In dieser und in der Chloroformlösung war der grösste Teil der Herzglykoside angereichert, von denen u. a. durch chromatographische Trennung an Aluminiumoxyd schliesslich drei verschiedene Individuen isoliert und kristallisiert werden konnten.

Die in Chloroform leichter lösliche Verbindung, die in rohem Zustand auch schon von Äther aufgenommen wird, konnte mit Acetyl-digitoxin- $\beta$ <sup>1)</sup> identifiziert werden. Dieses Glykosid war bisher nur aus dem Lanatosid A durch enzymatischen Abbau mit Lanatablattenzym zugänglich. In seinen Eigenschaften, besonders auch in seinem Verhalten bei der Verteilungsanalyse mit Silicagel<sup>2)</sup> stimmt das aus der *Dig. ferruginea* gewonnene Präparat mit dem durch Abbau aus Lanatosid A erhaltenen Acetyl-digitoxin überein. In der folgenden Tab. 1 sind einige Daten der erwähnten Glykosidpräparate vergleichsweise zusammengestellt:

Tabelle 1.

Schmelzpunkte und Drehwerte der Acetyl-digitoxine verschiedener Herkunft.

Präparat	Smp.	[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>17-20</sup>	
		in Methanol	in Pyridin
Acetyl-digitoxin- $\beta$ aus Lanatosid A <sup>3)</sup>	218—240°	+26,7° $\pm$ 1,8°	+16,7° $\pm$ 1°
Acetyl-digitoxin- $\beta$ aus <i>Dig. ferruginea</i>	221—224°	+26,3° $\pm$ 1,5°	+18,2° $\pm$ 1,5°
Acetyl-digitoxin- $\alpha$ (künstlich aus der $\beta$ -Form) <sup>4)</sup>	217—221°	+24,5° $\pm$ 0,9°	+ 4,8° $\pm$ 0,8°

Die Eigenschaften des chloroformlöslichen Glykosids der *Digitalis ferruginea* sowie seine Überführung in Digitoxin durch milde Alkali-Einwirkung bestätigen das Vorliegen von Acetyl-digitoxin. Über die Unterschiede der beiden isomeren Acetyl-digitoxine  $\alpha$  und  $\beta$  und über die künstliche Umwandlung der  $\beta$ -Form in die  $\alpha$ -Form wird in der folgenden Mitteilung<sup>4)</sup> eingehend berichtet.

<sup>1)</sup> *A. Stoll & W. Kreis, Helv. 17, 592 (1934); 35, 1318 (1952).*

<sup>2)</sup> *A. Stoll, E. Angliker, F. Barfuss, W. Kussmaul & J. Renz, Helv. 34, 1460 (1951).*

<sup>3)</sup> *A. Stoll & W. Kreis, Helv. 17, 592 (1934).*

<sup>4)</sup> Siehe die 30. Mitteilung über Herzglykoside von *A. Stoll & W. Kreis, Helv. 35, 1318 (1952).*

Da sowohl bei der Trocknung der Blätter als auch bei der Aufarbeitung der Droge ein enzymatischer Abbau durch die Blattenzyme nicht wahrscheinlich ist<sup>1)</sup>, so lag das Acetyl-digitoxin- $\beta$  schon als Naturprodukt vor und entstand nicht sekundär aus dem in der Ferruginea-Droge ebenfalls vorhandenen Lanatosid A. In der Digitalis lanata konnte trotz reichlichem Vorkommen von Lanatosid A bis jetzt kein Acetyl-digitoxin nachgewiesen werden.

Bei der Chromatographie der im Chloroformextrakt angereicherten Glykoside<sup>2)</sup> an Aluminiumoxyd (vgl. Tab. 3, S. 1316) tritt das Acetyl-digitoxin- $\beta$  zuerst aus der Säule heraus; der Rest der Glykoside wurde mit Methanol herausgelöst und gab bei der *Keller-Kiliani*-Reaktion eine intensiv karminrote Zone, was für die Anwesenheit von Gitoxingeninglykosiden sprach. Aus ihrer wässerig-methanolischen Lösung scheiden sich allmählich Nadeln ab, welche die intensive Rotfärbung bei der *Keller-Kiliani*-Reaktion zeigten. In seinen Eigenschaften stimmen diese Kristalle mit Lanatosid B überein. Fast das gesamte in der Droge enthaltene Lanatosid B wird nach der Reinigung mit Bleisalzen der wässerigen Glykosidlösung mit Chloroform entzogen. Die mit Chloroform ausgeschüttelte wässrige Lösung enthält noch eine kleine Menge von Glykosiden, die bei der *Keller-Kiliani*-Probe eine Rotzone liefern. Doch gelang es auch unter Zuhilfenahme einer Säule aus Silicagel nicht, eine einheitliche Verbindung heraus zu fraktionieren. Das Verhalten einzelner Fraktionen des Chromatogramms spricht für das Vorliegen von Desacetyl-lanatosiden (= Purpureglykosiden).

Ein drittes kristallisiertes Glykosid konnte aus der bereits erwähnten, in Chloroform und Wasser schwerlöslichen Zwischenschicht isoliert werden. Es zeigt bei der *Keller-Kiliani*-Farbreaktion einen braunen Ring und ist auf Grund seines Verhaltens in der Silicagelsäule und seiner andern Eigenschaften identisch mit Lanatosid A (vgl. Tab. 2).

Tabelle 2.

Drehwerte und Schmelzpunkte von Lanatosid A aus Dig. lanata und aus Dig. ferruginea.

Präparat	Smp.	$[\alpha]_D^{20}$	
		in Pyridin	in 95% Alkohol
Lanatosid A aus Dig. lanata . . .	245—248°	+ 2,4°	+ 31,6°
Lanatosid A aus Dig. ferruginea .	243°	+ 2,4° $\pm$ 1,5°	+ 31,7° $\pm$ 2°

<sup>1)</sup> Unter den hier angewandten Bedingungen der Aufarbeitung findet bei der Dig. lanata kein enzymatischer Abbau der Herzglykoside statt.

<sup>2)</sup> Diese Fraktion enthielt ausser dem Acetyl-digitoxin- $\beta$  nur sehr wenig andere Glykoside, die bei der *Keller-Kiliani*-Reaktion durch einen braunen Ring ausgezeichnet sind.

Mengenmässig überwiegt Lanatosid A in der Ferruginea-Droge gegenüber Lanatosid B und Acetyl-digitoxin- $\beta$ . Aus der getrockneten türkischen Droge konnten wir 0,8 $\frac{0}{00}$  eines Rohkristallisats von Lanatosid A gewinnen.

Es war nicht zu erwarten, dass bei unserer Aufarbeitung der Ferruginea-Droge das Lanatosid B beim Ausschütteln der wässerigen Lösung nach der Reinigung mit Bleisalzen in der Chloroform-Fraktion und das Lanatosid A in der in Chloroform schwer löslichen Zwischenschicht angereichert würde. Nach den Verteilungszahlen der beiden Glykoside zwischen Chloroform und Wasser müsste man umgekehrte Verhältnisse erwarten. Solche Verschiebungen in den Verteilungsverhältnissen sind wohl durch die Verschiedenheit von Begleitsubstanzen bedingt. Diese können auch die Ursache sein, dass bei der Isolierung von Herzglykosiden aus Drogen, die sich nur durch Herkunft, Alter, Art der Trocknung usw. unterscheiden, trotz gleicher Aufarbeitung nicht übereinstimmende Resultate erhalten werden.

Aus der in der Schweiz aus Samen unbekannter Provenienz gezüchteten Droge konnten wir das Lanatosid A ebenfalls und auch etwas Acetyl-digitoxin- $\beta$  isolieren. Aus einigen Mustern sind in kleiner Menge zwei weitere, bisher nicht näher identifizierte Glykoside erhalten worden. Eines davon ist in Chloroform leicht löslich; es kristallisiert aus Methanol in Prismen, schmilzt bei 158–160 $^{\circ}$  und ist durch einen auffallend hohen negativen Drehwert ( $[\alpha]_D^{20} = -181,6^{\circ}$ , in Methanol) ausgezeichnet. Die Verbindung ist acetylfrei. Bei der *Keller-Kiliani*-Reaktion entsteht eine rein braune Zone und eine kornblumenblaue Eisessigschicht wie bei Lanatosid A.

Das andere Glykosid, das die gleiche *Keller-Kiliani*-Reaktion gibt, zeichnet sich durch seine Schwerlöslichkeit in Chloroform und Alkohol aus. Es kristallisiert aus viel siedendem Methanol in feinen Nadeln, die bei 272 $^{\circ}$  schmelzen und einen niedrigen Drehwert ( $[\alpha]_D^{20} = -3^{\circ} \pm 2^{\circ}$ , in Pyridin) aufweisen. Die Analyse zeigt eine Acetylgruppe an. Auf Grund des Acetylgehalts und der alkalischen Titration errechnet sich ein Molekulargewicht von ca. 1000.

Von den drei erwähnten wohl definierten Glykosiden aus den Blättern der kleinasiatischen Dig. ferruginea ist das Acetyl-digitoxin- $\beta$  bisher als genuines Glykosid noch nicht angetroffen worden. In der Digitalis lanata ist es nicht vorhanden, es entsteht dort erst durch die Einwirkung der Blattfermente, z. B. wenn bei der Aufarbeitung der Droge die Fermenteinwirkung nicht ausgeschaltet wird.

Aus keiner der von uns geprüften Ferruginea-Sorten konnten wir Digoxigeninglykoside isolieren. Solche sind bisher nur in der Dig. lanata (Lanatosid C) und Dig. orientalis (Acetyl-digoxin)<sup>1)</sup> angetroffen worden. Da in der Digitalis ferruginea Glykoside der C-Reihe

<sup>1)</sup> C. Mannich & W. Schneider, Arch. Pharm. **279**, 223 (1941).

(Digoxigeninglykoside) nicht gefunden wurden, steht sie in dieser Beziehung der *Digitalis purpurea* näher, während sie die Bildung von acetylierten Glykosiden mit der *Digitalis lanata* gemein hat.

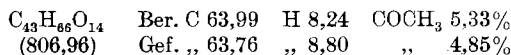
### Experimenteller Teil.

1. Aufarbeitung der Droge. Die fein gemahlten Blätter der türkischen *Dig. ferruginea* (690 g) wurden mehrmals mit wässrigem Alkohol extrahiert. Die vereinigten, dunkelgrün gefärbten Extrakte konzentrierte man auf ein kleines Volumen und schüttelte sie mit Chloroform aus, wobei praktisch die gesamte Menge der Herzglykoside, zusammen mit sehr viel harzigen und stark gefärbten Begleitstoffen, in die Chloroformlösung überging. Beim Einengen der Chloroformauszüge hinterblieb ein dunkelgrün gefärbter Rückstand, der in wässrig-alkoholischer Lösung mit Bleihydroxyd gereinigt wurde. Die von der Bleifällung abfiltrierte Lösung befreite man im Vakuum möglichst vollständig von Alkohol, verdünnte mit Wasser und schüttelte sie wieder mit Chloroform aus. Jetzt ging nur ein Teil der Glykoside in Chloroform über, während ein weiterer Anteil sich in einer harzigen Zwischenschicht, die sich durch das Sättigen der wässrigen Lösung mit Chloroform abgeschieden hatte, anreicherte. Der Eindampfrückstand der Chloroformlösung wog 3,2 g, die abgetrennte harzige Zwischenschicht nach Trocknen 3,3 g. Beide Präparate gaben eine ähnliche *Keller-Kiliani*-Farbreaktion<sup>1)</sup>: Es bildete sich ein rotbrauner Ring an der Grenzfläche der Reagenzien, und die Eisessiglösung färbte sich tiefblau.

Die nach der Ausschüttelung mit Chloroform und nach Abtrennung der Zwischenschicht zurückbleibende wässrige Lösung enthielt ausschliesslich Glykoside, die bei der *Keller-Kiliani*-Reaktion eine Rotzone zeigten und demnach wahrscheinlich der Gitoxinreihe angehören.

2. Isolierung von Acetyl-digitoxin- $\beta$  aus den chloroformlöslichen Anteilen. Der Eindampfrückstand der Chloroformextrakte aus der wässrigen Glykosidlösung wurde durch Chromatographie an neutral gewaschenem Aluminiumoxyd gereinigt. Man liess eine Lösung des Präparats (3,2 g) in 300 cm<sup>3</sup> reinem, trockenem Chloroform durch eine aus 150 g alkaliarmen Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> bereitete Säule laufen und benützte zum Nachwaschen je 300 cm<sup>3</sup> der in der Tab. 3 erwähnten Lösungsmittel.

Die Fraktionen 12–20, die beim Anreiben mit Methanol kristallisierten, wurden vereinigt und in Methanol-Wasser (2:1) aufgenommen. Es schieden sich rasch Nadeln (150 mg) ab. Aus der Mutterlauge konnte noch eine weitere kleine Menge an Kristallen erhalten werden. Nach dem Umkristallisieren derselben aus Methanol erschien die Verbindung in z. T. dickeren Nadeln, die bei 221–224° unter Zersetzung schmolzen. Bei der *Keller-Kiliani*-Reaktion zeigten sie einen rein braunen Ring und eine intensiv blau gefärbte Eisessigschicht. Ihre Eigenschaften stimmen mit denen von Acetyl-digitoxin- $\beta$  überein. Der Mischschmelzpunkt mit authentischem Acetyl-digitoxin- $\beta$  zeigt keine Depression. Zur Analyse wurde die Substanz bei 110° im Hochvakuum getrocknet; bei 90–100° bleibt 1 Mol Wasser in der Substanz haften.



Optische Drehung: 0,1757 g Substanz (bei 80° im Hochvakuum getrocknet) in 25 cm<sup>3</sup> Methanol; 2 dm-Rohr;  $\alpha_D^{20} = +0,37 \pm 0,02^\circ$ .

$$[\alpha]_D^{20} = +26,3 \pm 1,5^\circ$$

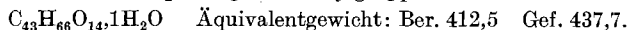
0,1711 g Substanz (bei 80° im Hochvakuum getrocknet) in 25 cm<sup>3</sup> Pyridin; 2 dm-Rohr;  $\alpha_D^{20} = +0,25 \pm 0,02^\circ$ .

$$[\alpha]_D^{20} = +18,2 \pm 1,5^\circ$$

Titration mit Alkali: Die Lösung von 73,1 mg des Glykosids in 10 cm<sup>3</sup> Methanol blieb mit 10,00 cm<sup>3</sup> 0,1-n. NaOH 60 Std. bei Zimmertemperatur stehen. Dann wurde die

<sup>1)</sup> Ausführung siehe *A. Stoll & W. Kreis, Helv. 16, 1073 (1933)*.

farblose Lösung mit 0,1-n. Schwefelsäure und Phenolphthalein titriert. Es waren 1,67 cm<sup>3</sup> Lauge verbraucht worden, was 2 Mol. Alkali entspricht: 1 Mol. für die Öffnung des Lactonrings und 1 Mol. für die Abspaltung der Acetylgruppe.

**Tabelle 3.**

Chromatographie des Chloroformextraktes der wässrigen Glykosidlösung.

Nr.	Lösungsmittel	mg	Aussehen	<i>Keller-Kiliani</i>
1	Chloroform	11,0	harzig	negativ
2	Chloroform	18,1	harzig	negativ
3	Chloroform	18,0	harzig	negativ
4	Chloroform	3,4	harzig	negativ
5	Chloroform	2,7	harzig	} Braune Zone, Eisessig blau, schwache Reaktion
6	Chloroform	2,6	harzig	
7	Chloroform	2,4	harzig	
8	Chloroform	2,0	harzig	
9	Chloroform	1,8	harzig	
10	Chloroform	1,7	harzig	
11	Chloroform-Methanol (99,5:0,5)	1,6	} kristallisiert beim An- reiben mit Methanol	} Braune Zone, Eisessig blau, intensive Reaktion
12	Chloroform-Methanol (99,5:0,5)	209,6		
13	Chloroform-Methanol (99,5:0,5)	152,0		
14	Chloroform-Methanol (99,5:0,5)	62,0		
15	Chloroform-Methanol (99,5:0,5)	45,1		
16	Chloroform-Methanol (99,5:0,5)	18,4		
17	Chloroform-Methanol (99,5:0,5)	15,2		
18	Chloroform-Methanol (99,5:0,5)	13,1		
19	Chloroform-Methanol (99,5:0,5)	12,4		
20	Chloroform-Methanol (99,5:0,5)	11,1		
21	Methanol	890,7	} amorph	} Rote Zone, Eisessig blau
22	Methanol	759,0		
23	Methanol	211,3		
24	Methanol	26,0		

Hydrolyse mit Alkali. Isolierung von Digitoxin: 0,1460 g Substanz wurden in 7,5 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst, worauf man die mit Eis gekühlte Lösung mit dem gleichen Volumen 0,2-n. Kalilauge vermischte. Schon nach einigen Min. begannen sich Kristalle abzuseiden. Durch Kratzen mit dem Glasstab wurde die Kristallisation beschleunigt und nach 10 Min. die kalte Lösung mit 0,1-n. Salzsäure neutralisiert. Das kristalline, acetylfreie Präparat wurde nun abfiltriert, mit 50-proz. Methanol nachgewaschen und getrocknet und wog 0,1195 g (Ber. für Digitoxin aus Acetyl-digitoxin 0,1385 g). Beim Umkristallisieren aus 50-proz. Methanol wurden glitzernde Blättchen erhalten, die bei 245° unter Zersetzung schmolzen.

Optische Drehung: 95,4 mg Substanz in 25 cm<sup>3</sup> Chloroform (+1% Alkohol); 2 dm-Rohr;  $\alpha_D^{20} = +0,13^\circ \pm 0,02^\circ$ .

$$[\alpha]_D^{20} = +17,0^\circ \pm 2,5^\circ$$

Die optische Drehung von Digitoxin in Chloroformlösung liegt nach Angaben der Literatur bei +16,7°.

3. Isolierung von Lanatosid B. Bei der Chromatographie der in der Chloroformlösung angereicherten Glykoside der *Ferruginea*-Blätter an  $\text{Al}_2\text{O}_3$  wurden die Substanzen, die durch eine rote Zone bei der *Keller-Kiliani*-Reaktion charakterisiert sind, aus der Säule mit Methanol eluiert. Die Fraktionen Nr. 21–24 dieses Versuches (siehe Tab. 3) wurden vereinigt (1,88 g) und in 8 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst. Nach Zugabe von 16 cm<sup>3</sup> Wasser blieb die Lösung vorerst klar; erst nach mehrtägigem Stehen begannen sich wenig Drusen, später auch Nadeln abzuscheiden. Das abfiltrierte Rohprodukt (0,23 g), das bei der *Keller-Kiliani*-Reaktion eine rein karminrote Zone und eine tiefblaue Eisessigschicht lieferte, wurde aus 50-proz. Methanol umkristallisiert, wobei jetzt einheitliche kleine Nadeln, die bei 232° unter Zersetzung schmolzen, erhalten wurden. Zur Analyse ist die Substanz bei 110° im Hochvakuum getrocknet worden.

$\text{C}_{45}\text{H}_{76}\text{O}_{20}$	Ber. C 59,74	H 7,78	$\text{COCH}_3$ 4,37%
(985,10)	Gef. „ 59,89	„ 8,78	„ 4,76%

Optische Drehung: 0,1037 g Substanz in 25 cm<sup>3</sup> Methanol; 2 dm-Rohr;  $\alpha_D^{20} = +0,30^\circ + 0,02^\circ$ .

$$[\alpha]_D^{20} = +35,0^\circ \pm 2^\circ$$

62,7 mg Substanz in 25 cm<sup>3</sup> Pyridin; 2 dm-Rohr;  $\alpha_D^{20} = +0,04^\circ \pm 0,02^\circ$ .

$$[\alpha]_D^{20} = +6^\circ \pm 4^\circ$$

Lanatosid B aus *Digitalis lanata* besitzt in Methanol eine spez. Drehung von +36,7° und in Pyridin eine solche von +10,8° ± 1°.

Aus den Eigenschaften zu schliessen, handelt es sich bei diesem aus der *Dig. ferruginea* isolierten Glykosid um Lanatosid B.

4. Aufarbeitung der in Chloroform und Wasser schwerlöslichen Zwischenschicht. Isolierung von Lanatosid A. Die schwerlösliche, harzige Zwischenschicht (siehe 1. Abschnitt), die sich beim Ausschütteln der wässrigen Glykosidlösung mit Chloroform gebildet hatte, wog 3,3 g. Man löste das olivbraun gefärbte Präparat zunächst in 25 cm<sup>3</sup> abs. Alkohol und dampfte, da sich aus dieser Lösung keine Substanz abschied, im Vakuum auf etwa das halbe Volumen ein, worauf eine undeutlich kristallisierte Abscheidung (1,05 g) erfolgte. Zur weiteren Reinigung wurde die alkoholische Lösung dieses Präparates mit Tierkohle behandelt, aus der sich nach Zusatz von Wasser zu der nunmehr noch wenig gefärbten Lösung Nadeln abschieden (550 mg). Dieses Glykosidpräparat wurde nun aus 90-proz. Alkohol und schliesslich aus abs. Methanol umkristallisiert und bildete langgestreckte flache Prismen, die bei 243° unter Zersetzung schmolzen. Bei der *Keller-Kiliani*-Farbreaktion entstand eine rein braune Zone und eine blaue Eisessigschicht. Auch die übrigen Eigenschaften des Präparates, wie die optische Drehung und das Verhalten bei der Titration mit Alkali, stimmten mit denjenigen von Lanatosid A überein; der Misch-Smp. zeigte keine Depression. Zur Analyse wurde die Substanz bei 100° getrocknet.

$\text{C}_{46}\text{H}_{76}\text{O}_{19}, 1\text{H}_2\text{O}$	Ber. C 59,62	H 7,97	$\text{COCH}_3$ 4,36%
(987,11)	Gef. „ 59,41	„ 7,83	„ 4,31%

Optische Drehung: 0,1184 g Substanz in 25 cm<sup>3</sup> 95-proz. Alkohol; 2 dm-Rohr;  $\alpha_D^{20} = +0,30^\circ \pm 0,02^\circ$ .

$$[\alpha]_D^{20} = +31,7^\circ \pm 2^\circ$$

32,5 mg Substanz in 1,962 cm<sup>3</sup> Pyridin; 1 dm-Rohr;  $\alpha_D^{20} = +0,04^\circ \pm 0,02^\circ$ .

$$[\alpha]_D^{20} = +2,4^\circ \pm 1,5^\circ$$

Titration mit Alkali: Die Lösung von 0,1067 g der bei 90° im Hochvakuum getrockneten Substanz wurde mit 10,0 cm<sup>3</sup> 0,1-n. NaOH vermischt und nach eintägigem Stehen bei 20° mit 0,1-n. Schwefelsäure und Phenolphthalein titriert. Es waren 2,06 cm<sup>3</sup> Lauge verbraucht worden.

$\text{C}_{46}\text{H}_{76}\text{O}_{19}, 1\text{H}_2\text{O}$  (987,11) Äquivalentgewicht: Ber. 493,5 Gef. 518.



Aus dem Laugenverbrauch geht hervor, dass zwei mit Alkali titrierte Gruppen, nämlich der Lactonring und ein Acetylrest, vorhanden sein müssen.

Das aus *Digitalis ferruginea* erhaltene Glykosid stimmt auch in seinem Verhalten in der Silicagelsäule mit dem Lanatosid A aus *Digitalis lanata* überein (vgl. auch Tab. 2).

### Zusammenfassung.

Aus den Blättern der *Digitalis ferruginea* L. aus Kleinasien konnten die Glykoside Lanatosid A, Lanatosid B und Acetyl-digitoxin- $\beta$  isoliert werden. Acetyl-digitoxin- $\beta$ , das bisher nur durch Abbau aus Lanatosid A zugänglich war, ist somit als genuines Glykosid in der *Digitalis ferruginea* L. nachgewiesen worden.

Pharmazeutisch-Chemisches Laboratorium *Sandoz*, Basel.

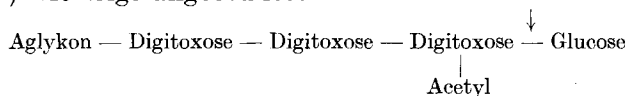
## 163. Acetyl-digitoxin- $\alpha$ und Acetyl-digitoxin- $\beta$

30. Mitteilung über Herzglykoside<sup>1)</sup>

von A. Stoll und W. Kreis.

(26. IV. 52.)

Die genuinen Glykoside der *Digitalis lanata* Ehrh., die Lanatoside A, B und C, besitzen einen genau gleich aufgebauten monoacetylierten Zuckerrest, der mit den Aglykonen Digitoxigenin bzw. Gitoxigenin bzw. Digoxigenin verbunden ist<sup>2)</sup>. Die vier Zuckermolekeln und die Acetylgruppe sind in den Glykosiden sehr wahrscheinlich<sup>3)</sup> wie folgt angeordnet:



Durch ein in den Lanatablättern mit den Glykosiden vergesellschaftetes Enzym, die sogenannte Digilanidase<sup>4)</sup> wird die Glucose an der mit einem Pfeil bezeichneten Stelle abgespalten: es entstehen die glucosefreien Glykoside Acetyl-digitoxin, Acetyl-gitoxin und

<sup>1)</sup> 29. Mitteilung, Helv. **35**, 1310 (1952).

<sup>2)</sup> A. Stoll & W. Kreis, Helv. **16**, 1049 (1933).

<sup>3)</sup> Bei der sauren Hydrolyse der Lanatoside zerfällt der Zuckerrest in Digitoxose und Digilanidbiose. Die Biose, die aus 1 Mol Digitoxose und 1 Mol Glucose besteht, kann erst nach längerer Einwirkung der Säure kristallisiert gewonnen werden, da offenbar die Acetylgruppe in der sauren Lösung nur langsam abgespalten wird. Andererseits kann bei der Hydrolyse der Desacetyl-lanatoside auch die Biose rasch in kristallisierter Form erhalten werden. Wir schliessen aus diesem Vergleich, dass die Acetylgruppe an dem in der Biose gebundenen äussersten Digitoxoserest haftet. Es gelang allerdings bisher nicht, eine Monoacetyl-digilanidbiose aus dem Säure-Hydrolysat der Lanatoside zu isolieren.

<sup>4)</sup> A. Stoll, A. Hofmann & W. Kreis, Z. physiol. Ch. **235**, 249 (1935).