

## Wissenschaftlicher Teil.

363. C. Mannich, Paul Mohs und W. Mauß:

### Über die Glykoside von *Digitalis lanata* Ehrh.

(Aus dem Pharmazeutischen Institut der Universität Berlin.)

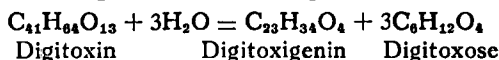
Eingegangen am 2. September 1930.

Bei der großen Rolle, welche die *Digitalis* seit den Untersuchungen des englischen Arztes William Withering (1775) im Arzneischatz spielt, hat es nicht an Bemühungen gefehlt, die wirksamen Prinzipien in reinem Zustande abzuscheiden. Diese Aufgabe ist bis heute nur unbefriedigend gelöst, obgleich es wegen der schwankenden Zusammensetzung der Droge wichtig wäre, Digitalissubstanzen in Form chemischer Individuen von gleichmäßiger Wirkung zur Verfügung zu haben.

Mit der Chemie der aktiven Digitalisbestandteile haben sich, abgesehen von älteren Autoren<sup>1)</sup>, in den letzten Jahrzehnten namhafte Forscher beschäftigt: Schmiedeberg, Keller, Kiliani, Kraft, insbesondere Windaus und Mitarbeiter, sowie der amerikanische Chemiker Jacobs<sup>2)</sup>.

Nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse sind in *Digitalis purpurea*, die bisher allein gründlich untersucht wurde, folgende herzirksame Glykoside enthalten:

1. Digitoxin, Formel nach Windaus<sup>3)</sup>:  $C_{41}H_{64}O_{13}$ ; durch Hydrolyse wird es folgendermaßen gespalten:



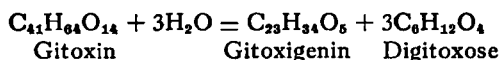
<sup>1)</sup> H. Ludwig gibt im Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 194, 22 u. 127 (1870) eine Zusammenstellung der ältesten Literatur.

<sup>2)</sup> Schmiedeberg, Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 3, 16 u. 274; 16, 162 (1883). — Keller, Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 5, 275 (1895); 7, 125 u. 470 (1897). — Kiliani, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 51, 1613 (1918), hier gibt der Autor eine Zusammenstellung seiner früheren Arbeiten; 52, 200 (1919); 53, 240 (1920); 55, 90 (1922); 59, 2462 (1926). — Kraft, Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 250, 118 (1912). — Cloetta, Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 88, 113 (1920); 112, 261 (1926). — Windaus u. Bandte, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 56, 2001 (1923). — Windaus, Böhne u. Schwiager, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 57, 1386 (1924). — Windaus u. Schwarte, Ber. 58, 1515 (1925). — Windaus u. Freese, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 58, 2503 (1925), hier findet sich eine Literaturzusammenstellung der früheren Arbeiten von Nativelle, Schmiedeberg, Kiliani und Kraft. — Windaus, Westphal und Stein, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 61, 1847 (1928). — Windaus u. Stein, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 61, 2436 (1928). — Windaus und Haack, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 62, 475 (1929). — Windaus, Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 135, 254 (1928). — Jacobs und Hoffmann, Journ. biol. Chemistry 67, 333 (1926). — Jacobs und Gustus, Journ. biol. Chemistry 78, 573 (1928).

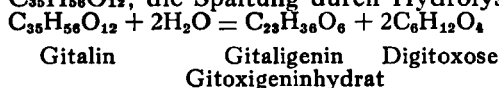
<sup>3)</sup> Windaus und Stein, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 61, 2436 (1928).

2. **Gitoxin**, Formel nach Windaus<sup>4)</sup>:  $C_{41}H_{64}O_{14}$  (Synonima: Bigitalin und Anhydrogitalin).

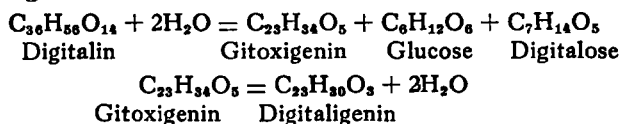
Durch Hydrolyse zerfällt es nach der Gleichung:



3. **Gitalinum crystallisatum Cloetta**, Formel nach Windaus<sup>5)</sup>:  $C_{35}H_{56}O_{12}$ ; die Spaltung durch Hydrolyse ergibt:



4. **Digitalinum verum Kiliani**, Formel nach Windaus<sup>6)</sup>:  $C_{36}H_{56}O_{14}$ . Das Ergebnis der Hydrolyse wird durch folgende Formeln ausgedrückt:



Von diesen vier Glykosiden sind die ersten drei bisher nur in den Blättern, das Digitalinum verum mit Sicherheit nur in den Samen aufgefunden worden. Von weiteren Digitalis-Glykosiden verdienen noch das Digitonin<sup>7)</sup> und das Gitonin<sup>8)</sup> Erwähnung. Beide stehen den Saponinen nahe und sind ohne wesentliche Herzwirkung.

Die Darstellung der einzelnen Glykoside ist bis heute so schwierig, daß nur das Digitoxin, und auch dieses keineswegs rein, im Handel ist. Wegen seiner kumulierenden Wirkung ist die therapeutische Anwendung des Digitoxins nur wenig in Aufnahme gekommen.

Die Gattung Digitalis umfaßt eine große Anzahl von Arten. Es ist bekannt, daß viele von ihnen gleich der Digitalis purpurea Herzgifte enthalten. Bei einigen, insbesondere bei Digitalis lanata Ehrh., ist von verschiedenen Seiten festgestellt worden, daß sie die Digitalis purpurea im Tierversuch an Wirksamkeit übertrifft<sup>9)</sup>.

<sup>4)</sup> Windaus und Schwarte, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 58, 1515 (1925). Windaus, Westphal und Stein, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 61, 1854 (1928).

<sup>5)</sup> Windaus, Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 135, 256 (1928).

<sup>6)</sup> Windaus und Haack, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 62, 475 (1929).

<sup>7)</sup> Kiliani, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 43, 3562 (1910); 49, 701 (1916); 51, 1613 (1918); 52, 200 (1919); 53, 240 (1920).

<sup>8)</sup> Windaus und Schneckenburger, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 46, 2628 (1913); Kiliani, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 49, 705 (1916); 51, 1629 (1918).

<sup>9)</sup> O. Dafert, Pharmaz. Presse 1922. — Dafert und Lasch, Pharmac. Acta Helv., 1. Jahrg., Nr. 4. — Himmelbaur und Emmy Zwillinger, Biologia Generalis III, 595 bis 688. — Tschirch, Oesterle, Anatom. Atlas, II. Abt., S. 1900. — Wokes, Quart. Journ. Pharm. Pharmacol. 2, 292 (1929).

Die *Digitalis lanata* Ehrh. wird seit einigen Jahren in Österreich kultiviert<sup>10)</sup>. Die Blätter sind im Handel käuflich und dürften somit auch therapeutisch angewendet werden, obgleich hiervon in Deutschland nicht viel bekanntgeworden ist.

In den letzten Jahren haben wir eine Untersuchung der Blätter von *Digitalis lanata* vorgenommen. Als Ergebnis sei vorweggenommen, daß vier wirksame Glykoside isoliert werden konnten<sup>11)</sup>. Das Hauptglykosid bezeichnen wir als

L a n a d i g i n = Lanata-Glykosid I.

Die anderen als

Lanata-Glykosid II

Lanata-Glykosid III (Digitalinum verum)

Lanata-Glykosid IV.

Das Lanata-Glykosid III stimmt weitgehend mit dem Digitalinum verum von Kiliani überein; die drei anderen Glykoside sind in Digitalisarten bisher nicht aufgefunden worden<sup>12)</sup>.

Besonders das Lanadigin (Glykosid I) ist von Interesse. Die pharmakologische Prüfung hat befriedigt, so daß hier vielleicht eine Substanz gefunden ist, welche therapeutisch von Bedeutung werden kann<sup>13)</sup>.

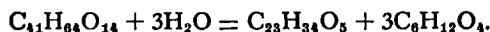
L a n a d i g i n.

Das Glykosid bildet feine weiße Nadeln oder Prismen der wahrscheinlichen Formel  $C_{41}H_{86}O_{17} + 4 H_2O$ . Es ist in Wasser und Chloroform schwer löslich und gibt die Digitoxose-Reaktion von Keller & Kiliani. Der Schmelzpunkt liegt bei raschem Erhitzen bei 245°. Die optische Drehung beträgt  $[\alpha]_D^{20} = +33.3^\circ$ .

<sup>10)</sup> D a f e r t und W a l l e n t i n, Ztschr. f. d. landw. Versuchswesen in Deutsch-Österreich, Jahrg. 1924, 42.

<sup>11)</sup> Die Isolierung und Trennung der Glykoside, ferner das Studium der Glykoside III und IV fiel besonders Herrn Dr. M a u ß zu, während die Bearbeitung des Lanadigins (Glykosid I) hauptsächlich durch Herrn Dr. M o h s erfolgte. An der Erforschung des Glykosides II sind beide Herren beteiligt.

<sup>12)</sup> Als unsere Untersuchungen abgeschlossen waren, wurden wir auf eine Arbeit von S i d n e y S m i t h aus dem Frühjahr d. J. (Journ. chem. Soc. London, Jahrg. 1930, 508; Chem. Ztrbl., Jahrg. 1930, II, 918) aufmerksam, in der ein neues Glykosid aus *Digitalis lanata* „Digoxin“ beschrieben wird. Es kristallisiert wasserfrei, schmilzt gegen 265° und hat die Formel  $C_{41}H_{84}O_{14}$ . Bei der hydrolytischen Spaltung zerfällt es leicht in drei Moleküle Digitoxose und ein Molekül eines Genins „Digoxigenin“,  $C_{23}H_{34}O_5$ :



Die in der vorliegenden Abhandlung beschriebenen Glykoside sind vom Digoxin verschieden, dagegen ist das Digoxigenin aller Wahrscheinlichkeit nach mit dem Genin aus unserem Lanadigin identisch.

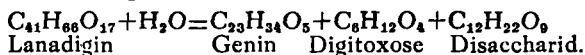
<sup>13)</sup> Über die pharmakologische Prüfung des Lanadigins und der anderen Glykoside hat mein Mitarbeiter Dr. phil. et med. Merz auf der diesjährigen Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte berichtet. Die Ergebnisse werden demnächst im Arch. exp. Pathol. Pharmakol. veröffentlicht.

M a n n i c h.

Bei der hydrolytischen Spaltung mit alkoholischer Salzsäure entsteht in befriedigender Ausbeute ein kristallisierendes Genin, „Lanadigigenin  $C_{23}H_{34}O_5$ . Es ist isomer mit dem Gitoxigenin; mit dem Digoxigenin von Sidney Smith ist es wahrscheinlich identisch.

Der bei der Hydrolyse entstehende Zucker ist nicht einheitlich. Neben Digitoxose treten beträchtliche Mengen anderer Zucker auf. Es konnte ein nicht reduzierendes Disaccharid  $C_{12}H_{22}O_{10}$ , wenn auch in verhältnismäßig kleiner Menge, isoliert werden. Bei energischer Behandlung mit Säure liefert es reduzierenden Zucker. Vielleicht ist dieses merkwürdige Disaccharid erst sekundär entstanden.

Auf Grund der vorstehenden Befunde läßt sich für die Spaltung des Lanadigins die folgende Gleichung aufstellen:



Die Gleichung befriedigt insofern nicht, als auf der linken Seite nur ein Molekül Wasser erscheint. Es ist übrigens nicht auffallend, daß ein Disaccharid auftritt, denn auch im Digitoxin sind von den 3 Molekülen Digitoxose mindestens 2 disaccharidartig miteinander verknüpft, da nur 2 Hydroxylgruppen im Digitoxigenin zur Verfügung sind; auffallend ist jedoch, daß ein nicht reduzierendes Disaccharid entsteht. Wir möchten aber vorläufig Erklärungs-möglichkeiten nicht erörtern<sup>14)</sup>.

Bei der Prüfung am lebenden Frosch nach der zeitlosen Methode liegt der Wirkungswert des kristallwasserhaltigen Materials beträchtlich über 200 000 Froschdosen. Am isolierten Froschherzen bewirkt es prompt systolischen Stillstand. Von Bedeutung ist dabei, daß die Wirkung durch Auswaschen mit physiologischer Salzlösung wieder aufgehoben werden kann, während das Digitoxin bekanntlich irreversiblen Herzstillstand verursacht.

### Lanata-Glykosid II.

Bei diesem Präparat liegen ganz eigenartige Verhältnisse vor. Es ist dem Lanadigin in seinen Eigenschaften recht ähnlich, so daß wir es längere Zeit für ein unreines Lanadigin gehalten haben, wofür insbesondere die durchweg etwas größere Löslichkeit sprach. Als jedoch zur Sicherheit eine Spaltung mit alkoholischer Salzsäure durchgeführt wurde, ergab sich, daß zwar reichlich Lanadigigenin entstand, daneben aber in etwa gleicher Menge Digitoxigenin  $C_{23}H_{34}O_4$ . Unter den Spaltzuckern fand sich Digitoxose, daneben in kleiner Menge das oben erwähnte Disaccharid  $C_{12}H_{22}O_{10}$ .

<sup>14)</sup> Bei dem am längsten bekannten und am besten studierten Digitalis-glykosid Digitoxin hat es Jahrzehnte gedauert, bis die völlige Reindarstellung gelungen war und bis für das Glykosid wie für das Genin die richtige Formel ermittelt werden konnte. Wir sind uns der Schwierigkeiten des Gebietes voll bewußt und halten es daher nicht für ausgeschlossen, daß die Angaben dieser ersten Untersuchung in manchen Punkten später eine Korrektur erfahren werden.

Die Annahme, daß ein einheitliches Glykosid zwei Genine von so hohem Molekulargewicht liefern könnte, muß als recht unwahrscheinlich gelten. Es ist daher viel Mühe darauf verwendet worden, die Substanz in Lanadigin und ein weiteres Glykosid aufzuteilen. Mit großer Sorgfalt ist eine systematische Krystallisation aus Alkohol durchgeführt worden. Die Fraktionen, in welchen die schwerst bzw. leichtest löslichen Anteile enthalten sein mußten, erwiesen sich aber als praktisch einander gleich. Bei dieser Sachlage kommen folgende Möglichkeiten in Betracht:

Das Präparat ist tatsächlich ein einheitliches chemisches Individuum, das bei der Spaltung sowohl Lanadigigenin als auch Digitoxigenin liefert.

Es handelt sich um eine Molekülverbindung von Lanadigin mit einem zweiten Glykosid, das als Spaltungsprodukt Digitoxigenin ergibt.

Es handelt sich um Mischkristalle von zwei Glykosiden, die durch fraktionierte Krystallisation aus Alkohol nicht trennbar sind.

Da als Digitoxigenin lieferndes Glykosid bisher nur das Digitoxin bekannt ist, haben wir die Möglichkeit in Betracht gezogen, daß das Lanata-Glykosid II aus einer Molekülverbindung von Digitoxin mit Lanadigin bestand, oder daß Mischkristalle aus beiden Glykosiden vorlagen. Das ist jedoch nicht der Fall. Wenn man molekulare Mengen Digitoxin und Lanadigin aus Alkohol kristallisieren läßt, so gelingt es leicht, das Digitoxin mit geringen Mengen Chloroform annähernd quantitativ von dem in Chloroform schwer löslichen Lanadigin zu trennen. Aus Lanata-Glykosid II läßt sich aber mit Chloroform kein Digitoxin herauslösen.

Eine sichere Unterscheidung zwischen Lanata-Glykosid I (Lanadigin) und II ermöglicht lediglich die hydrolytische Spaltung<sup>15)</sup>.

Die physiologische Wirkung des Lanata-Glykosides II ist sehr beträchtlich und liegt bei etwa 250 000 Froschdosen. Am isolierten Froschherzen verursacht die Substanz Stillstand in Systole. Durch Auswaschen ist das Herz sehr schwer wieder zum Schlagen zu bringen was wohl auf die Digitoxigeninkomponente des Glykosides zurückgeführt werden muß.

### Lanata-Glykosid III.

(Digitalinum verum.)

Das dritte Glykosid aus *Digitalis lanata* stimmt mit dem Digitalinum verum von Kiliari weitgehend überein. Da beide Präparate nicht kristallisieren, ist es naturgemäß schwer möglich, die völlige Gleichheit zu beweisen. Immerhin ist die Ähnlichkeit so groß, daß die Identität kaum bezweifelt werden kann. Insbesondere liefert

<sup>15)</sup> Nach einer kristallmorphologischen und kristalloptischen Untersuchung des Mineralogischen Institutes der Universität Berlin sind die Kristalle von Lanadigin und Lanata-Glykosid II als identisch anzusehen. Die Fehlergrenze bei den vorgenommenen Messungen war allerdings beträchtlich, da die Kristalle nicht in der für optische Untersuchungen erforderlichen Güte hergestellt werden konnten.

unser Glykosid eine kristallisierende Acetylverbindung, die mit der von Windaus und Haack<sup>16)</sup> beschriebenen hinsichtlich des eigenartigen Schmelzpunktes übereinstimmt. Auch enthält das Glykosid III Methoxyl wie das Digitalinum verum. Die Spaltung nach Kiliani<sup>17)</sup> ergab Digitaligenin<sup>18)</sup>, dessen Drehungswert allerdings höher gefunden wurde. Bei der Hydrierung verhielt sich unser Präparat genau so, wie Windaus<sup>19)</sup> angibt.

Von den Spaltzuckern konnte Glukose kristallisiert erhalten werden; hingegen ist der Nachweis der Digitalose nicht gelungen; bei der Oxydation mit Bromwasser nach Kiliani<sup>20)</sup> konnte Digitalonsäurelaktone nicht gefaßt werden.

Auch das Lanata-Glykosid III zeigt im physiologischen Versuch die typische Digitaliswirkung. Die Giftigkeit ist geringer als die der beiden bereits beschriebenen Lanata-Glykoside, sie beträgt 150 000 Froschdosen.

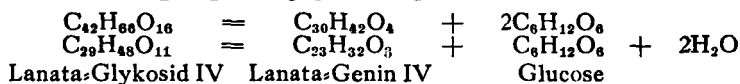
#### Lanata-Glykosid IV.

Aus der Mutterlauge vom Rohglykosid III konnte auf umständlichem Wege ein viertes Glykosid herausgearbeitet werden. Es kristallisiert aus Alkohol oder viel heißem Wasser in schönen Nadeln; in Chloroform ist es fast unlöslich. Die Substanz enthält reichlich Kristallwasser. Als Formeln kommen  $C_{29}H_{48}O_{11}$  oder  $C_{42}H_{86}O_{16}$  in Betracht.

Das Glykosid gibt keine der für Digitalisstoffe bekannten Farbreaktionen. Es schmilzt oberhalb 225°. Das optische Drehungsvermögen beträgt  $[\alpha]_D^{20} = +5.50^\circ$ .

Bei der hydrolytischen Spaltung mit alkoholischer Salzsäure, die verhältnismäßig schwer erfolgt, entsteht ein schön kristallisierendes, optisch inaktives Genin in einer Menge von über 50%, dessen Zusammensetzung  $C_{23}H_{32}O_8$  oder  $C_{30}H_{42}O_4$  sein dürfte. Die Zuckerkomponente ist ausschließlich Glukose.

Als vorläufige Spaltungsgleichungen könnte man etwa aufstellen:



Die physiologische Wirkung ist wesentlich schwächer als die der anderen Glykoside. Der Wirkungswert liegt bei etwa 50 000 Froschdosen, doch ist der typische systolische Herzstillstand vorhanden.

In mäßig warmer, verdünnter Natronlauge löst sich das Lanata-Glykosid IV — wie ein Laktone — auf. Säuert man die lauwarme Lösung mit Essigsäure an, so scheidet sich alsbald eine schön kristallisierende Substanz ab, die aber mit dem Lanata-Glykosid IV nicht mehr identisch, sondern isomer ist. An-

<sup>16)</sup> Ber. Dtsch. Chem. Ges. 62, 475 (1929).

<sup>17)</sup> Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 252, 30 (1914).

<sup>18)</sup> Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 230, 250 (1892); 252, 30 (1914).

<sup>19)</sup> Ber. Dtsch. Chem. Ges. 56, 2001 (1923); 58, 1515 (1925); 61, 1852 (1928).

<sup>20)</sup> Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 230, 256 (1892).

scheinend ist beim Lösen in Natronlauge eine Laktongruppe aufgespalten worden; beim Ansäuern findet wieder Laktonisierung statt, aber nicht mit der ursprünglichen, sondern mit einer anderen Hydroxylgruppe.

Es ist versucht worden, das umgelagerte Glykosid hydrolytisch zu spalten. Dabei tritt reduzierender Zucker auf, jedoch ist es bisher nicht möglich gewesen, das entstehende, in Wasser unlösliche Genin analysenrein zu erhalten.

Die physiologische Wirkung des umgelagerten Glykosides ist sehr stark herabgesetzt; insbesondere ist auch die Art der Wirkung geändert, denn am isolierten Froschherzen bewirkt das Präparat diastolischen Herzstillstand.

### Beschreibung der Versuche.

#### Darstellung und Verarbeitung des Extraktes.

Zur Verwendung gelangten käufliche, grob gepulverte Blätter von *Digitalis lanata* Ehrh. Die Blätter wurden mit Alkohol extrahiert, die grüne Lösung mit Wasser verdünnt, durch Zusatz von Bleiacetat geklärt und darauf mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformauszüge hinterließen beim Eindampfen ein zähes, durch Chlorophyll grün gefärbtes Extrakt<sup>21</sup>). Seine Lösung in verdünntem Alkohol wurde zunächst durch Zusatz von viel Bleiacetat und wenig Ammoniak gereinigt und darauf mit Ammoniumsulfat entbleit. Nach dem Abddestillieren des Alkohols im Vakuum hinterblieb eine gelbe trübe Flüssigkeit. Bei längerem Stehen schied sie einen schleimigen Bodensatz ab, von dem die klare Lösung leicht abgegossen werden konnte. Im Bodensatz ist das Lanata-Glykosid II enthalten.

Die abdekantierte Flüssigkeit wurde wiederholt mit Chloroform kräftig durchgeschüttelt. Hierbei bildeten sich drei Schichten.

Die unterste Schicht enthielt die in Chloroform löslichen Bestandteile, die nur wenige Prozente des verwendeten Extraktes betrugten. In diesem Anteil scheinen nicht viel wirksame Glykoside vorhanden zu sein.

Die mittlere Schicht bildete eine zähe, braune Masse, die beim Eintrocknen einen krümeligen, zerreiblichen Rückstand hinterließ. In ihr ist das Lanadigin enthalten.

Die oberste wässrige Schicht wurde beim Einengen trübe; beim Stehen schieden sich gequollene Körner ab, die in der Hauptsache aus dem Lanata-Glykosid III (*Digitalinum verum*) bestanden. In den Mutterlaugen des Lanata-Glykosides III fand sich das Lanata-Glykosid IV.

#### Lanadigin.

(Lanata-Glykosid I).

Die im vorstehenden Kapitel erwähnte mittlere Schicht wurde in verdünntem Alkohol gelöst. Nach einiger Zeit begannen sich Kristallnadeln auszuscheiden, deren Menge allmählich zunahm. Das

<sup>21</sup>) Die Extrakte wurden zum Teil selbst hergestellt, zum Teil hatte die Chemische Fabrik P. Beiersdorf & Co. A. G., Hamburg, die Freundlichkeit sie anzufertigen.

Rohprodukt ließ sich aus verdünntem Alkohol oder Aceton leicht umkristallisieren. Nach zweimaliger Wiederholung war die Substanz meist farblos, gegebenenfalls wurde unter Zusatz von sehr wenig Tierkohle nochmals umkristallisiert.

Um die Einheitlichkeit zu prüfen, haben wir eine größere Menge durch fraktionierte Kristallisation aus Alkohol in vier Teile zerlegt und deren Drehung in etwa 2%iger Lösung (in Alkohol) im 2-Dezimeter-Rohr bestimmt. Für die vier Fraktionen wurde gefunden:  $[\alpha]_D^{20} = +33.8^\circ; +33^\circ; +33^\circ; +33.5^\circ$ . Die Werte beziehen sich auf wasserfreies Material.

**Farbreaktionen:** In konz. Salzsäure erfolgte Lösung mit gelbgrüner Farbe. — In konz. Schwefelsäure oder in ferrisalzhaltiger konz. Schwefelsäure löste sich das Lanadigin mit braunroter Farbe. — Bei der Ausführung der Keller-Kiliani-Reaktion entstand an der Grenzfläche zwischen Schwefelsäure und Eisessig ein brauner Ring, der Eisessig färbte sich bald blau. Bei stärkerer Glykosidkonzentration konnte man unterhalb der Grenzfläche eine schwach ausgebildete rotviolette Zone beobachten; wir sind der Ansicht, daß die schwach rote Zone auf eine geringe Verunreinigung mit einer Substanz der Gitoxin-Gruppe zurückzuführen ist. Digitalinum verum z. B. zeigt die rote Reaktion noch in größter Verdünnung.

**Kristallform:** Die Kristallform ist wahrscheinlich monoklin hemimorph. Aus 70%igem Alkohol wurden langgestreckte, dünn-tafelige Individuen erhalten, die mit ihrem einen Ende häufig fächerförmig zu Rosetten auf der Unterlage aufgewachsen waren, so daß sie den Eindruck von Nadelbüscheln machten.

**Kristallwassergehalt:** Der Kristallwassergehalt betrug 8,1%. Die Trocknung bei  $70^\circ$  und bei  $100^\circ$  im Vakuum über  $P_2O_5$  ergab keinen Unterschied. In der feuchten Kammer wurde der Trocknungsverlust von 8,1% wieder aufgenommen. Für die vermutliche Formel  $C_{41}H_{66}O_{17} + 4H_2O$  (M.-G. 902,6) berechnet sich der Kristallwassergehalt zu 7,98%.

**Schmelzpunkt:** Wenn die getrocknete Substanz schnell erhitzt wurde, lag der Schmelzpunkt bei  $245^\circ$ . Bei langsameren Erhitzen wurden tiefer liegende Schmelzpunkte gefunden<sup>22)</sup>

**Löslichkeit:** Durch 24stündiges Schütteln der lufttrockenen Substanz mit den betr. Lösungsmitteln bei  $20^\circ$  wurde gefunden, daß ein Teil Lanadigin sich löst in: 50 Teilen Alkohol, 200 Teilen Aceton, 300 Teilen Chloroform, 6000 Teilen Wasser, 5000 Teilen Essigester.

**Optisches Drehungsvermögen:** Eine Lösung von 0,4248 g (bei  $100^\circ$  im Vakuum über  $P_2O_5$  getrocknet) in Alkohol wurde auf 20 ccm aufgefüllt.

$$l = 2 \text{ dm}; c = 2.1240; a = +1.416^\circ. \quad - [\alpha]_D^{20} = +33.3^\circ.$$

<sup>22)</sup> Ähnliche Erscheinungen sind bei dem Digitalisglykosid Gitoxin beobachtet worden. Vgl. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 58, 1916 (1925); 61, 1847 (1928).

**Elementaranalyse:** Das bei 100° im Vakuum über  $P_2O_5$  getrocknete Material ergab folgende Werte<sup>23)</sup>:

0.1288 g Sbst.: 0.2813 g  $CO_2$ , 0.0898 g  $H_2O$ . — 0.1286 g Sbst.: 0.2808 g  $CO_2$ , 0.0890 g  $H_2O$ . — 4.659 mg Sbst.: 10.190 mg  $CO_2$ , 3.34 mg  $H_2O$ . — 4.730 mg Sbst.: 10.320 mg  $CO_2$ , 3.43 mg  $H_2O$ . — 4.653 mg Sbst.: 10.110 mg  $CO_2$ , 3.39 mg  $H_2O$ . — 4.718 mg Sbst.: 10.250 mg  $CO_2$ , 3.38 mg  $H_2O$ .

$C_{41}H_{80}O_{17}$ . Ber.: C 59.24, H 8.01.  
Gef.: C 59.6, 59.5, 59.6, 59.5, 59.3, 59.25.  
Gef.: H 7.8, 7.7, 8.0, 8.1, 8.2, 8.02.

Für die Analyse VI ist das Glykosid nochmals zehnmal aus Alkohol umkristallisiert worden, nachdem uns die Arbeit von S. Smith über Digoxin bekannt geworden war. Der Unterschied im Kohlenstoffgehalt zwischen unserem Lanadigin und dem Digoxin (mit 63% C) beträgt 3.8%.

Das Lanadigin besitzt einen außerordentlich bitteren Geschmack. Er ist noch in Verdünnung von 1 : 250 000 wahrzunehmen, besonders an den hinteren Partien des Gaumens.

Die alkoholische Lösung des Glykosides färbt sich auf Zusatz von alkoholischer Kalilauge gelb. Verwendet man absoluten Alkohol, so kristallisiert nach einiger Zeit ein gelbes Salz aus, das jedoch beim Neutralisieren mit Säure Lanadigin nicht zurückliefert.

#### Hydrierung des Lanadigins.

Das Glykosid ist nicht leicht hydrierbar. Unter energischen Bedingungen erhält man jedoch eine Substanz, die vom Ausgangsmaterial verschieden ist. Es handelt sich wohl um ein Dihydroprodukt, obgleich die Analyse eine Entscheidung nicht ermöglicht.

Eine Lösung von 1 g Lanadigin in 50 ccm Alkohol wurde mit 0.3 g Palladiummohr bei 50° und einem Wasserstoffdruck von 3.5 Atm. 5 Stunden lang geschüttelt. Der Alkohol wurde sodann weitgehend abdestilliert und das Hydrierungsprodukt mit Wasser ausgefällt. Aus verdünntem Alkohol kristallisierte es in Nadeln, die gegen 245° unter Zersetzung schmelzen. Die optische Drehung wurde in 2%iger alkoholischer Lösung zu  $[\alpha]_D^{20} = +27.6^\circ$  gefunden, also merklich kleiner als beim Ausgangsmaterial. Die Giftwirkung am Froschherzen war gegenüber dem Lanadigin auf etwa den 5. Teil zurückgegangen.

4.982 mg Sbst. (bei 100° im Vakuum getrocknet): 10.850 mg  $CO_2$ , 3.62 mg  $H_2O$ .

$C_{41}H_{80}O_{17}$ . Ber.: C 59.10, H 8.23 (Dihydro-Lanadigin).  
 $C_{41}H_{70}O_{17}$ . Ber.: C 58.96, H 8.45 (Tetrahydro-Lanadigin).  
Gef.: C 59.40, H 8.13.

#### Spaltung des Lanadigins.

Man erhitzt auf dem Wasserbade eine Mischung von 60 ccm Wasser, 60 ccm Alkohol und 2.4%iger Salzsäure zum Sieden, fügt dann 5 g lufttrockenes Lanadigin hinzu und kocht lebhaft eine Viertelstunde

<sup>23)</sup> Die in dieser Abhandlung verzeichneten Mikroanalysen wurden durchweg von Herrn Dr.-Ing. Schoeller, Berlin-Schmargendorf, ausgeführt.

unter Rückfluß. Die heiße Lösung gießt man in 250 ccm Wasser, läßt abkühlen und saugt die ausgeschiedene unreine Geninfraktion (0.4–0.5 g) ab. Das Filtrat wird mit Soda genau neutralisiert und im Vakuum auf etwa 80 ccm eingengt. Dabei scheidet sich eine ziemlich reine Geninfraktion ab (etwa 1.3 g). Die zurückbleibende Lösung schüttelt man zweimal mit Chloroform aus, welches noch 0.2–0.3 g recht unreines Genin aufnimmt.

### Lanadigenin.

Das Genin kristallisiert aus verdünntem Alkohol in wasserhaltigen Prismen, die in Wasser und Äther sehr schwer löslich sind. Bei 130–135° schäumt es auf, wird dann wieder fest und schmilzt erneut bei 206–207°. Verwendet man kristallwasserfreies Material, so ist das Aufschäumen gegen 130° nicht zu beobachten. Durch Kristallisation aus verdünntem Alkohol ist der Schmelzpunkt nur schwer über 208° herauszubringen. Auch gibt solches Material bei Ausführung der Keller-Kilianischen Reaktion einen schwach roten Ring. Kristallisiert man das Genin jedoch aus Essigester, so erhält man es wasserfrei; es schmilzt dann bei 220–222° und gibt bei der Keller-Kilianischen Reaktion keine rote Zone mehr, sondern nur einen zarten grünlich-gelben Ring. Es besitzt in dieser Form die Eigenschaften des Digoxigenins von S. Smith.

Die optische Drehung beträgt in etwa 2,5%iger alkoholischer Lösung  $[\alpha]_D^{20} = +23.6^\circ$ .

Beim Trocknen bei 100° über  $P_2O_5$  verliert die Substanz 8.1% an Gewicht; der Verlust wird beim Stehen an feuchter Luft zum großen Teil wieder aufgenommen. Für die Formel  $C_{23}H_{34}O_5 + 2H_2O$  berechnen sich 8.45% Kristallwasser.

Das bei 100° im Vakuum getrocknete Genin lieferte bei der Verbrennung folgende Werte:

5.159 mg Sbst.: 13.430 mg  $CO_2$ , 4.17 mg  $H_2O$ . — 4.636 mg Sbst.: 12.060 mg  $CO_2$ , 3.74 mg  $H_2O$ . — 3.835 mg Sbst.: 9.930 mg  $CO_2$ , 3.08 mg  $H_2O$ . — 4.041 mg Sbst.: 10.450 mg  $CO_2$ , 3.25 mg  $H_2O$ .

$C_{23}H_{34}O_5$ . Ber.: C 70.72,

H 8.79.

Gef.: C 71.0, 70.9, 70.6, 70.5, H 9.0, 9.0, 9.0, 9.0.

**Laktontitration.** Das Genin hat den Charakter eines Laktons. Die Laktongruppe läßt sich titrimetrisch bestimmen, wenn man die Substanz mit 10 ccm  $n_{10}$  Natronlauge (in 50%igem Alkohol)  $\frac{1}{2}$  Stunde am Rückfluß kocht und nach dem Erkalten mit  $n_{10}$  Salzsäure zurücktitriert (Phenolphthalein).

0.2013 g Sbst. (wasserfrei) verbrauchten 5.51 ccm  $n_{10}$  NaOH. — 0.2426 g Sbst. (wasserfrei) verbrauchten 6.07 ccm  $n_{10}$  NaOH.

Daraus ergibt sich, bei Annahme einer Laktongruppe, das Mol.-Gew. zu 366 bzw. 399; berechnet für  $C_{23}H_{34}O_5$  390.3.

Aus der titrierten Flüssigkeit läßt sich das Genin nicht unverändert zurückgewinnen. In kleiner Menge kann man eine Substanz isolieren, die bei 255° schmilzt, Kristallwasser enthält und nach dem Trocknen bei der Analyse einen Gehalt von 72.6% C und 9.2% H ergibt.

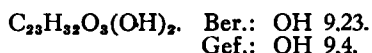
Wenn das Genin durch s i e d e n d e Lauge weitgehend verändert wird, so übersteht es eine k u r z e Behandlung mit kaltem Alkali unverändert, wie folgender Versuch zeigt:

Man löst 1 g Genin in 20 ccm Alkohol und fügt 10 ccm n-Kalilauge hinzu. Es tritt starke Gelbfärbung ein. Nach 5 Minuten gibt man 10 ccm n-Schwefelsäure hinzu, wobei die Lösung wieder farblos wird. Man saugt das ausgeschiedene Kaliumsulfat ab und engt das Filtrat im Vakuum auf 20 ccm ein. Das ausgeschiedene Produkt läßt sich aus verdünntem Alkohol umkristallisieren und erweist sich wieder als Lanadigigenin. Zurückerhalten etwa 0.85 g. Dieses durch Alkali gegangene Genin gibt bei der K e l l e r - K i l i a n i s c h e n Reaktion keinen roten Ring, so daß die schwer zu beseitigende Verunreinigung auf diese Art entfernt werden kann.

Karbohydreagenzien (Phenylhydrazin, Hydroxylamin, Semicarbazid) geben mit dem Genin keine Derivate.

Die Bestimmung des aktiven Wasserstoffes nach Zerewitinoff macht die Gegenwart von 2 Hydroxylgruppen wahrscheinlich:

0.1390 g Subst. lieferten 16.15 ccm Methan (unter Normalbedingungen). Bei Gegenwart von zwei Hydroxylgruppen sollten theoretisch 15.7 ccm entstehen.

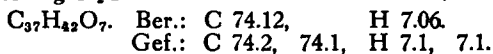


Die beiden Hydroxylgruppen lassen sich auch durch Darstellung einer Dibenzoyl- und Diazetylverbindung nachweisen. Von den 5 Sauerstoffatomen des Genins sind mithin 4 hinsichtlich ihrer Bindung aufgeklärt (2 in der Laktongruppe, 2 als Hydroxyl); über die Funktion des fünften Sauerstoffatoms kann nichts ausgesagt werden. Das Genin anästhesiert schwach auf der Zunge.

#### Dibenzoylderivat des Lanadigigenins.

Eine Lösung von 0.2 g Genin in 5 g Pyridin wurde unter Kühlung mit 0.6 g frisch destilliertem Benzoylchlorid versetzt. Nach 18stündigem Stehen wurden 40 ccm Wasser zugegeben, wobei sich die Benzoylverbindung ölig abschied. Beim Anrühren mit Methanol wurde sie fest und ließ sich aus verdünntem Methanol umkristallisieren. Der Schmelzpunkt lag bei 256—57°. Die optische Drehung war gering, sie lag etwa bei  $[\alpha]_D^{20} = +5^\circ$ .

4.958 mg Subst.: 13.465 mg  $\text{CO}_2$ , 3.15 mg  $\text{H}_2\text{O}$ . — 4.802 mg Subst.: 13.050 mg  $\text{CO}_2$ , 3.03 mg  $\text{H}_2\text{O}$ .



Die gleiche Dibenzoylverbindung wurde aus einem Genin erhalten, welches durch Behandeln mit Alkali und sofortiges Ansäuern gereinigt war.

#### Diazetylderivat des Lanadigigenins.

Die Azetylierung mit Essigsäureanhydrid und Natriumazetat, ebenso mit Essigsäureanhydrid und einer Spur Schwefelsäure verlief

nicht befriedigend. Mit Essigsäureanhydrid in Pyridin konnte ein Derivat erhalten werden, das aus Alkohol umkristallisiert wurde und gegen 210° schmolz.

4.900 mg Subst.: 12.315 mg CO<sub>2</sub>, 3.63 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>O<sub>7</sub>. Ber.: C 68.31, H 8.08.

Gef.: C 68.5, H 8.3.

#### Wasserabspaltung aus dem Lanadigigenin.

0.2 g Genin bringt man durch Verrühren mit 2 ccm konz. Salzsäure in Lösung. Die gelbe Flüssigkeit läßt man 20 Stunden stehen, verdünnt dann mit Wasser und kristallisiert das ausgeschiedene Produkt aus verdünntem Alkohol um. Nach viermaligem Umlösen bildet es Nadeln, die bei 186—187° schmelzen. Ausbeute nur 25—30 mg reines Material. Die Substanz ist aus dem Genin durch Abspaltung eines Mol. Wassers entstanden. Sie enthält 2 Mol. Kristallwasser und entspricht der Formel C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub> + 2 H<sub>2</sub>O.

Die Einwirkung der konzentrierten Salzsäure verläuft nicht einheitlich, in den Mutterlaugen sind viel harzige Produkte enthalten.

5.417 mg Subst. verloren beim Trocknen im Vakuum über P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> bei 100° 0.477 mg. — 5.200 mg Subst. verloren 0.460 mg.

C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub> + 2H<sub>2</sub>O. Ber.: H<sub>2</sub>O 8.82.

Gef.: H<sub>2</sub>O 8.8, 8.9.

4.940 mg Subst.: 13.390 mg CO<sub>2</sub>, 3.89 mg H<sub>2</sub>O. — 5.060 mg Subst.: 13.690 mg CO<sub>2</sub>, 3.97 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>. Ber.: C 74.13, H 8.66.

Gef.: C 73.9, 73.8, H 8.8, 8.8.

Das Anhydroprodukt läßt sich bei Zimmertemperatur und gewöhnlichem Druck leicht mit Palladiumkohle hydrieren. Wasserstoffaufnahme und Analyse sprechen für die Bildung eines Dihydroproduktes. Es kristallisiert aus Alkohol in Nadeln vom Schmp. 184°.

4.410 mg Subst.: 11.920 mg CO<sub>2</sub>, 3.53 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>. Ber.: C 73.74, H 9.15.

Gef.: C 73.7, H 9.0.

Die Substanz ist ein Isomeres des Digitoxigenins.

#### Hydrierung des Lanadigigenins.

##### (Dihydrolanadigigenin.)

Bei Zimmertemperatur wird das Genin durch Palladium und Wasserstoff ohne Anwendung von Überdruck kaum hydriert. Erst wenn die Bedingungen energischer gewählt werden, erfolgt Reaktion.

Eine Lösung von 0.7 g Genin in 20 ccm Alkohol wurde mit 0.3 g Palladiummohr bei 50° unter 3.5 Atm. Wasserstoffdruck 3 Stunden lang geschüttelt. Das weitgehend eingedunstete Filtrat wurde in einer Schale unter einer Glocke neben ein Gefäß mit Äther gestellt. Dabei schieden sich allmählich etwa 0.4 g kristallinisch ab, der Rest blieb schmierig. Nach mehrfachem Umlösen aus verdünntem Alkohol erhielt man aus rosettenförmig angeordneten Nadeln bestehende

Kristallwarzen. Bei der Bestimmung des Schmelzpunktes sinterte die nicht getrocknete (kristallwasserhaltige) Substanz bei 155°, schäumte gegen 165° auf, war aber erst bei etwa 220° klar geschmolzen.

Das Hydrierungsprodukt, das Laktoncharakter besitzt, wird durch kurze Behandlung mit Natronlauge nicht verändert; wenn man die alkalische Lösung alsbald ansäuert, so erhält man das Material mit den gleichen Eigenschaften zurück.

Das Ergebnis verschiedener Elementaranalysen hat nicht befriedigt. Die Schwierigkeiten liegen darin, die Substanz in richtigem Trocknungsgrad zur Analyse zu bringen. Bei Temperaturen über 100° findet dauernder Gewichtsverlust statt, offenbar unter Zersetzung des Materials; andererseits ist im Exsikkator nicht alles Kristallwasser zu entfernen. Die bei Zimmertemperatur über Schwefelsäure getrocknete Substanz entspricht etwa der Zusammensetzung eines  $\frac{1}{2}$  Mol. Kristallwasser enthaltenden Dihydroproduktes.

4.790 mg Sbst. (bei Raumtemperatur über Schwefelsäure getrocknet):  
12.150 mg CO<sub>2</sub>, 3.96 mg H<sub>2</sub>O. — 4.812 mg Sbst.: 12.210 mg CO<sub>2</sub>, 4.03 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub> +  $\frac{1}{2}$  H<sub>2</sub>O. Ber.: C 68.78, H 9.29.  
Gef.: C 69.2, 69.2, H 9.3, 9.4.

#### Spaltzucker des Lanadigins.

**Digitoxose:** Die nach der Spaltung des Lanadigins (5 g) vom Genin abfiltrierte neutrale auschloroformierte Flüssigkeit hinterließ nach dem Eindunsten im Vakuum einen zähen Sirup. Beim Ausziehen mit absolutem Alkohol blieb das durch die Neutralisation entstandene Natriumchlorid ungelöst. Die alkoholische Lösung ergab beim Eindampfen einen sirupartigen Rückstand (2.8 g), der wiederholt mit je 10 ccm kaltem Essigester gründlich ausgezogen wurde, wobei ein Teil in Lösung ging. Beim Einengen dieser Auszüge entstand wieder ein Sirup (1.2 g), der zunächst nicht kristallisieren wollte, aber auf Animpfen mit Digitoxose sich allmählich in einen Kristallbrei verwandelte. Dieser zerfiel beim Anrühren mit wenig Essigester, so daß die Kristalle abgesaugt werden konnten. Sie erwiesen sich durch die intensive Blaufärbung des Eisessigs bei der Keller-Kilianischen Reaktion, durch den Schmelzpunkt von 108° und die folgende Analyse als Digitoxose.

4.990 mg Sbst.: 8.880 mg CO<sub>2</sub>, 3.65 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub>. Ber.: C 48.61, H 8.17.  
Gef.: C 48.5, H 8.2.

**Disaccharid:** Der beträchtliche, in Essigester unlösliche Anteil des Zuckersirups zeigte keine Neigung zur Kristallisation. Er wurde einer zweiten Hydrolyse unterworfen, indem 2 g Sirup mit 15 ccm 0.5%iger Salzsäure eine halbe Stunde lang im lebhaft siedenden Wasserbad erhitzt wurden. Vorhandene Digitoxosereste gaben sich hierbei durch Bildung eines roten Öles (etwa 0.3 g) zu erkennen<sup>24</sup>). Die von dem Öl klar abgossene Flüssigkeit wurde mit Silber-

<sup>24</sup>) Digitoxose wird durch Kochen mit verdünnter Salzsäure unter Bildung eines roten Öles weitgehend verändert. Vergl. Kiliani, Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 251, 575 (1913).

karbonat von Chlorwasserstoff befreit und etwas überschüssiges Silber im Filtrat mit Schwefelwasserstoff entfernt. Der beim Einengen im Vakuum hinterbleibende Sirup begann nach einigen Tagen Kristalle auszuscheiden, die durch Methanol, in dem sie unlöslich sind, leicht vom Sirup getrennt werden konnten. Durch Umkristallisieren aus Wasser wurden kleine Prismen erhalten, die in Alkohol, Azeton und Äther praktisch unlöslich waren. Schmelzpunkt  $220^{\circ}$ . Die Substanz gibt nicht die Digitoxosereaktion.

Die Ausbeute an diesem Zucker war recht gering: 0.1 g aus 5 g Lanadigin. Der größte Teil des Sirups konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden; es waren jedoch durch Azetylierung mit Essigsäureanhydrid und Pyridin noch 0,2 g einer kristallisierbaren Azetylverbindung daraus zu gewinnen, die sich als das unten beschriebene Hexaazetat des Disaccharids erwiesen.

Der Zucker erwies sich durch die Analyse als ein Disaccharid von der Formel  $C_{12}H_{22}O_{10}$ . Methoxyl ist nicht vorhanden.

4.890 mg Sbst.: 8.320 mg  $CO_2$ , 3.18 mg  $H_2O$ . — 4.540 mg Sbst.: 7.740 mg  $CO_2$ , 2.90 mg  $H_2O$ .

$C_{12}H_{22}O_{10}$ . Ber.: C 46.45, H 7.15.  
Gef.: C 46.4, 46.5, H 7.3, 7.2.

Die wässrige Lösung reduziert Fehlingsche Lösung nicht. Gegen  $1/2\%$ ige kochende Salzsäure ist das Disaccharid ziemlich beständig, mit 5%iger Salzsäure erfolgt bald Hydrolyse, so daß nunmehr Fehlingsche Lösung kräftig reduziert wird.

Der Zucker ist rechtsdrehend. In etwa 2,5%iger wässriger Lösung ist  $[\alpha]_D^{20} = + 31.7^{\circ}$ .

$l = 1 \text{ dm}$ ,  $c = 2.693$ ,  $\alpha = + 0.88^{\circ}$ .

#### Hexaazetylverbindung des Disaccharids.

Die Lösung von einem Teil Zucker in 10 Teilen Pyridin wird mit 5 Teilen Essigsäureanhydrid versetzt. Nach zweitägigem Stehen erwärmt man zwei Stunden auf  $50-60^{\circ}$  und gibt dann Eis hinzu. Die Azetylverbindung scheidet sich in Nadeln ab. Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol schmilzt sie bei  $196-197^{\circ}$ .

4.511 mg Sbst.: 8.460 mg  $CO_2$ , 2.500 mg  $H_2O$ .

$C_{24}H_{34}O_{15}$ . Ber.: C 51.22, H 6.10.  
Gef.: C 51.2, H 6.2.

Die Molekulargewichtsbestimmung nach Rast ergab folgende Werte:

0.0090 g Sbst. in 0.0860 g Kampfer:  $\Delta = 8^{\circ}$ .

Mol.-Gew.: Ber.: 562.  
Gef.: 523.

Bei einer Azetylbestimmung nach Freudenberg erfordereten

0.1250 g Sbst.: 7.10 ccm  $n/5$  NaOH.

$C_{12}H_{18}O_3(O.CO.CH_3)_6$ . Ber.: 45.91  $CO.CO.CH_3$ .  
Gef.: 48.9  $CO.CO.CH_3$ .

Da in diesem nichtreduzierenden Disaccharid drei Sauerstoffatome indifferent gebunden sind, so ist bei der Formel

$C_{12}H_{22}O_6$  mit der Gegenwart von sechs Hydroxylgruppen zu rechnen; dem entspricht die beobachtete Bildung eines Hexaazetats.

### Lanata-Glykosid II.

Der im Abschnitt „Verarbeitung des Extraktes“ erwähnte schleimige Bodensatz war in Äther teilweise, in Alkohol und Azeton vollständig löslich. Er wurde in möglichst wenig Alkohol gelöst. Bei längerem Stehen in verschlossenem Gefäß traten mikrokristalline Ausscheidungen auf, die sich im Laufe einiger Wochen stark vermehrten. Zum Umkristallisieren erwiesen sich Methanol und Alkohol geeignet, wobei das Präparat in schönen Nadeln erhalten wurde. Das Lanata-Glykosid II hat folgende Eigenschaften:

**Farbreaktionen:** Konzentrierte Salzsäure löst mit gelbgrüner Farbe. — Konzentrierte ferrisalzhaltige Schwefelsäure löst mit braunroter Farbe. — Bei der Ausführung der Keller-Kilianischen Reaktion entsteht an der Trennungsfläche ein braunroter Ring, der Eisessig färbt sich tiefblau.

**Kristallform:** Unter dem Mikroskop sieht das Lanata-Glykosid II genau so aus wie das Lanadigin.

**Kristallwassergehalt:** Bei der Trocknung im Vakuum bei  $100^\circ$  über  $P_2O_5$  verliert das Glykosid 7.0%. In mit Wasserdampf gesättigter Atmosphäre wird die gleiche Menge Feuchtigkeit wieder aufgenommen. Es besteht hier ein geringer Unterschied gegenüber dem Lanadigin, das einen Gewichtsverlust von 8.1% aufweist.

**Schmelzpunkt:** Der Schmelzpunkt des getrockneten Glykosids liegt bei  $243\text{--}245^\circ$ , ist aber von der Art des Erhitzens abhängig. Der Mischschmelzpunkt mit Lanadigin zeigt keine Depression.

**Löslichkeit:** Ein Teil Lanata-Glykosid II ist bei  $20^\circ$  löslich in 25 Teilen Methanol, 40 Teilen Alkohol, 110 Teilen Azeton, 140 Teilen Chloroform, 2200 Teilen Wasser. Es ist also durchweg etwas leichter löslich als das Lanadigin.

**Optisches Drehungsvermögen:** Die Bestimmung in Alkohol führte zu folgenden Ergebnissen:

$$l = 2 \text{ dm}, c = 2.0608, \alpha = +1.326^\circ, [\alpha]_D^{20} = +32.03^\circ.$$

$$l = 2 \text{ dm}, c = 2.1340, \alpha = +1.410^\circ, [\alpha]_D^{20} = +33.04^\circ.$$

$$l = 2 \text{ dm}, c = 2.0928, \alpha = +1.318^\circ, [\alpha]_D^{20} = +32.86^\circ.$$

$$\text{Durchschnitt: } [\alpha]_D^{20} = +32.6^\circ.$$

Wie sich aus der vorstehenden Zusammenstellung ergibt, weicht das Glykosid in seinen Eigenschaften nur wenig vom Lanadigin ab.

### Spaltung des Lanata-Glykosids II.

Eine Lösung von 4.1 g Glykosid in 100 ccm 50%igen Alkohol wurde unter Zusatz von 2 ccm konz. Salzsäure 15 Minuten lang am Rückfluß gekocht. Beim Eingießen der noch heißen Flüssigkeit in 200 ccm kaltes Wasser entstand bald eine Ausscheidung, die nach mehrstündigem Stehen abfiltriert wurde. Es wurden so  $0.83 \text{ g} = 20\%$

einer Geninfraktion (Digitoxigenin) isoliert. Die mit Natriumkarbonat neutralisierte Flüssigkeit gab nach dem Konzentrieren im Vakuum auf etwa ein Drittel ihres Volumens eine zweite Ausscheidung von Genin (Lanadigigenin) in einer Menge von 0.91 g = 22% der angewandten Glykosidmenge.

### Digitoxigenin.

Das als erste Fraktion abgenommene Genin ließ sich gut aus verdünntem Alkohol umkristallisieren. Die Prismen schmolzen bei 248–250°, wie für Digitoxigenin angegeben. Der Mischschmelzpunkt mit reinem Digitoxigenin zeigt keine Depression. Das optische Drehungsvermögen in Alkohol betrug  $[\alpha]_D^{20} = +17.9^\circ$ .

$$l = 2 \text{ dm}, c = 1.735, \alpha = +0.620^\circ.$$

Windaus und Stein<sup>25)</sup> fanden  $[\alpha]_D^{20} = +19.1^\circ$ .

Bei der Trocknung bei 100° im Vakuum erfolgte kein Gewichtsverlust.

5.250 mg Subst.: 14.170 mg CO<sub>2</sub>, 4.240 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>. Ber.: C 73.74, H 9.15.  
Gef.: C 73.6, H 9.1.

### Lanadigigenin.

Die zweite, erst beim Einengen sich abscheidende Geninfraktion erwies sich als identisch mit dem Genin aus Lanadigin. Der Vergleich erfolgte durch Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt und optische Drehung. Ferner lieferte das hier gewonnene Genin die oben beschriebene Dibenzoylverbindung des Lanadigigenins.

### Spaltzucker des Lanata-Glykosids II.

Die Aufarbeitung der vom Genin abfiltrierten, neutralen, auschloroformierten Flüssigkeit geschah in der gleichen Art wie beim Lanadigin.

Es wurde wieder Digitoxose in kristallinem Zustand isoliert und durch Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt von 108° charakterisiert.

Aus dem in Essigester unlöslichen Anteil des Zuckersirups ließ sich nach einer zweiten Hydrolyse mit Salzsäure, wie sie oben beschrieben ist, wieder das Disaccharid C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>9</sub> gewinnen. Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt mit dem aus Lanadigin gewonnenen Disaccharid 220°.

4.869 mg Subst.: 8.300 mg CO<sub>2</sub>, 3.18 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>9</sub>. Ber.: C 46.45, H 7.15.  
Gef.: C 46.5, H 7.3.

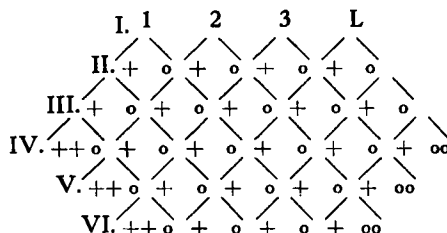
<sup>25)</sup> Ber. Dtsch. Chem. Ges. 61, 2436 (1928).

## Versuch zur Zerlegung des Lanata-Glykosids II durch fraktionierte Kristallisation.

Die in der Einleitung erwähnten Überlegungen ließen eine fraktionierte Kristallisation ratsam erscheinen. Dazu wurden 6 g verwendet. Die Kristallisation aus Alkohol wurde mit großer Sorgfalt nach der Methode durchgeführt, die Auer von Welsbach für die Trennung der seltenen Erden ausgearbeitet hat.

Die aus einer ersten fraktionierten Kristallisation isolierten drei Anschüsse 1, 2, 3<sup>+</sup> und die Mutterlauge L<sup>0</sup> (siehe das folgende Schema) wurden wieder umkristallisiert, wobei dann aus den einzelnen Lösungen der schwerer lösliche Anteil + auskristallisierte, der leichter lösliche in der Mutterlauge<sup>0</sup> verblieb. Nun wurde die Mutterlauge des ersten Anschusses mit dem Auskristallisierten des zweiten, die Mutterlauge des zweiten mit dem Auskristallisierten des dritten Anschusses usw. vereinigt, so daß immer die Mutterlauge des schwerer löslichen Anteils mit den Kristallen des nächst leichter löslichen zusammen kristallisiert wurden. Man erhielt so schwerst und leichtest lösliche Fraktionen.

Die nach Durchführung von sechs Serien gewonnenen, durch ++, <sup>oo</sup> gekennzeichneten, äußersten Fraktionen wurden nun gesondert untersucht.



Bei den Farbreaktionen, in der Kristallform, im Kristallwassergehalt, bei der optischen Drehung und bei den Elementaranalysen waren keine Unterschiede zu bemerken. Lediglich der an sich schon nicht sehr charakteristische Schmelzpunkt zeigte eine kleine Differenz.

### Farbreaktionen:

|                                      |
|--------------------------------------|
| Konzentrierte Salzsäure . . . . .    |
| Eisenhaltige Schwefelsäure . . . . . |
| Keller-Kilian's Reaktion . . . . .   |

| Fraktion++<br>(schwerst lösl.)<br>Anteile | Fraktion <sup>oo</sup><br>(leichtest lösl.)<br>Anteile |
|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| gelbgrün                                  | gelbgrün                                               |
| braunrot                                  | braunrot                                               |
|                                           | braunroter Ring                                        |
|                                           | blauer Eisessig                                        |

Kristallform: Unter dem Mikroskop waren keine Unterschiede zu bemerken.

Kristallwassergehalt . . . . .

Schmelzpunkt des getrockn. Materials . . . . .

Optische Drehung:

$l = 2 \text{ dm}, c = 1.0760, \alpha = + 0.701^{\circ}$  . . .

$l = 2 \text{ dm}, c = 1.1960, \alpha = + 0.775^{\circ}$  . . .

Elementaranalysen:

4.610 mg SbSt.: 10.210 mg CO<sub>2</sub>, 3.30 mg H<sub>2</sub>O

4.441 mg SbSt.: 9.795 mg CO<sub>2</sub>, 3.15 mg H<sub>2</sub>O

7% 244° bis 245° 7% 241° bis 242°

$[\alpha]_D^{20} = + 32.57^{\circ}$

$[\alpha]_D^{20} + 32.40^{\circ}$

C 60.4

H 8.0

C 60.2

H 7.9

Man sieht, daß das Lanata-Glykosid II einen höheren Kohlenstoffgehalt besitzt als das Lanadigin (mit 59.2% C), entsprechend der Tatsache, daß das Digitoxigenin kohlenstoffreicher ist als das Lanadigenin.

Durch die fraktionierte Kristallisation ist es also nicht möglich gewesen, eine Zerlegung des Lanata-Glykosides II in verschiedene Komponenten zu erreichen.

### Lanata-Glykosid III.

(Digitalinum verum).

Die im Kapitel „Verarbeitung des Extraktes“ erwähnten, aus der wäßrigen Schicht sich abscheidenden gequollenen Körner wurden durch Filtrieren und Absaugen gesammelt. Die Reinigung bis zum weißen, sandigen Digitalinum verum nahm viel Zeit in Anspruch.

Das in der vierfachen Menge Methanol gelöste Rohmaterial gab bei mehrtägigem Schütteln mit Tierkohle etwas Farbstoff ab. Auf Zusatz des doppelten Volumens Wasser zur filtrierten Lösung erfolgte innerhalb 10 Stunden fast vollständige Ausscheidung in gequollenen Körnern. Durch zweimalige Wiederholung des Verfahrens erhielt man ein Produkt, das aber noch schwach gelblich gefärbt war und den Schmp. 219 bis 222° hatte. Bei der Ausführung der Keller-Kilianischen Reaktion trat jedoch noch deutliche Digitoxose-Reaktion ein. Das Material wurde daher zweimal mit 6 Teilen Chloroform je 3 Stunden lang in der Siedehitze extrahiert, wodurch die Digitoxose-Reaktion wesentlich schwächer wurde. Die in 5 Teilen Methanol gelöste Substanz wurde nunmehr mit absol. Äther fraktioniert gefällt. Die erste Ausscheidung war gelblich gefärbt. Durch Abfiltrieren erhielt man eine wasserklare Lösung, aus welcher weitere Ätherzusätze dann ein rein weißes Pulver ausfällten, das bei der Keller-Kilianischen Reaktion binnen einer Stunde keine Digitoxose-Reaktion mehr zeigte.

**Farbreaktionen:** Konz. Salzsäure löst mit goldgelber Farbe. — Konz. Schwefelsäure löst mit blutroter Farbe. — Ferrisalzhaltige konz. Schwefelsäure löst mit kirschroter Farbe und blauvioletttem Stich.

**Wassergehalt:** Durch Trocknen bei 115° im Vakuum über  $P_2O_5$  verlor das lufttrockene Produkt 6.5%. Bei der Aufbewahrung in feuchter Atmosphäre wurden je nach der Dauer schwankende Mengen Wasser wieder aufgenommen.

**Schmelzpunkt:** Das lufttrockene Präparat schmolz unscharf zwischen 217—225°. Nach sorgfältigem Trocknen lag der Schmelzpunkt bei 228—229°, wie in der Literatur angegeben<sup>26)</sup>.

**Löslichkeit:** Ein Teil Digitalin war löslich in 3,5 Teilen Methylalkohol, 25 Teilen Äthylalkohol, 100 Teilen Azeton, 650 Teilen Wasser, 700 Teilen Chloroform, 4000 Teilen Äther.

**Optisches Drehungsvermögen:** Das optische Drehungsvermögen scheint bisher nicht bestimmt worden zu sein. In alkoholischer Lösung wurde gefunden: im Mittel  $[\alpha]_D^{20} = +14,2^\circ$ .

$$l = 2 \text{ dm, } c = 0.6280, \alpha = +0.174^\circ, [\alpha]_D^{20} = +13.85^\circ.$$

$$l = 2 \text{ dm, } c = 1.1056, \alpha = +0.320^\circ, [\alpha]_D^{20} = +14.47^\circ.$$

<sup>26)</sup> Windaus, Bohne und Schwieger, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 57, 1388 (1924).

**Elementaranalysen:** Mit gewichtskonstantem Material ausgeführte Analysen ergaben:

4.490 mg Sbst.: 9.910 mg CO<sub>2</sub>, 3.24 mg H<sub>2</sub>O. — 4.636 mg Sbst.: 10.225 mg CO<sub>2</sub>, 3.32 mg H<sub>2</sub>O.

$C_{36}H_{56}O_{14}$ . Ber.: C 60.63, H 7.92.  
Gef.: C 60.2, 60.2, H 8.1, 8.0.

Die gefundenen Werte liegen innerhalb der von Windaus<sup>27)</sup> beobachteten Grenzen von 59,97% und 61,07% C, bei Präparaten verschiedener Herkunft.

**Methoxylbestimmung:** Die Methoxylbestimmungen nach Zeisel stimmten schlecht überein, auch wenn Phenol, Eisessig oder Essigsäureanhydrid zugesetzt wurden. Es ist aber deutlich Methoxyl vorhanden.

### Azetylierung des Lanata-Glykosids III.

Da das selbst nicht kristallisierende Digitalinum verum eine kristallisierende Azetylverbindung liefert, haben wir unser Glykosid III nach der von Windaus und Haack gegebenen Vorschrift azetyliert<sup>27)</sup>. Mehrmaliges Umkristallisieren des Azetylproduktes aus Essigsäureanhydrid ergab weiße, flache, häufig zu Büscheln vereinigte Nadeln. Sie schmolzen in dem auf 160° vorgewärmten Bad bei 175 bis 176°. Nach dem Wiedererstarren schmolz die Substanz erneut bei 213—214°. Dieses Verhalten entspricht genau den von Windaus gemachten Angaben. Das optische Drehungsvermögen in Chloroform wurde allerdings abweichend gefunden:  $[\alpha]_D^{20} = -10.02^\circ$ . Windaus fand im Mittel  $-17.2^\circ$ .

$l = 1 \text{ dm}$ ,  $c = 0.9980$ ,  $\alpha = -0.100^\circ$ .

Da bei unserer Messung die abgelesene Drehung nur  $0,100^\circ$  betrug, so ist ein merklicher Fehler wohl möglich.

### Spaltung des Lanata-Glykosids III.

Zur Spaltung wurde genau nach den Angaben von Kiliani<sup>28)</sup> verfahren. Der Ansatz färbte sich allmählich gelb, grün, schließlich braun. Die Lösung des beim Abkühlen ausgefallenen Harzes in möglichst wenig Alkohol wurde mit Digitaligenin geimpft und im Eisschrank zwei Tage stehengelassen. Die Ausbeute an Genin betrug etwa 40% vom angewandten Glykosid.

### Digitaligenin.

Das Genin wurde mehrmals aus der 20fachen Menge 70%igem Methanol unter Zusatz von etwas Tierkohle umkristallisiert, zuletzt aus reinem Methanol. Es gelang so, das zuerst hellgrünliche Produkt weiß zu erhalten. Das in langen Nadeln kristallisierende Genin schmolz bei 212—213°, wie auch Windaus und Bandte<sup>29)</sup> angeben.

<sup>27)</sup> Ber. Dtsch. Chem. Ges. 62, 475 (1929).

<sup>28)</sup> Arch. Pharmaz. u. Ber. Dtsch. Pharmaz. Ges. 252, 30 (1914).

<sup>29)</sup> Ber. Dtsch. Chem. Ges. 56, 2005 (1923).

Optisches Drehungsvermögen: Es wird von Kiliani<sup>30)</sup> mit  $[\alpha]_D^{20} = +443^\circ$  und  $+454^\circ$  angegeben. Unsere Messungen ergaben einen höheren Wert. Nach dem Trocknen im Vakuum bei  $100^\circ$  über  $P_2O_5$ , wobei kein merklicher Gewichtsverlust stattfand, zeigten zwei aus verschiedenen Spaltungen stammende Genine Drehungen  $[\alpha]_D^{20} = +569^\circ$  und  $+566^\circ$ .

$$l = 2 \text{ dm}, c = 0.7688, \alpha = +8.75^\circ.$$

$$l = 2 \text{ dm}, c = 0.3049, \alpha = +3.45^\circ.$$

Elementaranalysen: Bei  $100^\circ$  im Vakuum getrocknetes Genin gab folgende Zahlen:

4.886 mg Subst.: 13.960 mg  $CO_2$ , 3.73 mg  $H_2O$ .

$C_{23}H_{30}O_3$ . Ber.: C 77.91, H 8.54.

Gef.: C 77.9, H 8.5.

### Hydrierung des Digitaligenins.

Zur weiteren Identifizierung haben wir unser Genin hydriert, weil die Hydrierungsprodukte des Digitaligenins gut studiert sind.

1.125 g reinstes Genin wurden in 50 ccm Methanol gelöst, mit 0.2 g Tierkohle und 0.5 ccm Palladiumchlorürlösung versetzt und bei gewöhnlicher Temperatur hydriert. Bei 744 mm Druck und  $18^\circ$  berechnen sich für eine Doppelbindung 79 ccm Wasserstoff. Innerhalb 15 Minuten wurden 175 ccm aufgenommen, entsprechend zwei Doppelbindungen. Im Verlauf von 10 Stunden erfolgte nochmals Absorption von 71 ccm Wasserstoff, entsprechend der Absättigung einer dritten Doppelbindung. Diese stufenweise Hydrierung stimmt mit den Beobachtungen von Windaus und Bandte überein<sup>31)</sup>. Das Hydrierungsprodukt, Hexahydrodigitaligenin  $C_{23}H_{36}O_3$ , bildete schöne Blättchen und hatte nach zweimaligem Umkristallisieren den Schmelzpunkt  $186\text{--}187^\circ$ . Auch das stimmt mit den Angaben von Windaus überein. Das optische Drehungsvermögen betrug in Methanol  $[\alpha]_D^{20} = +58.7^\circ$ .

Windaus, Westphal und Stein stellten einige Jahre später bei neuer Bearbeitung fest<sup>32)</sup>, daß das Produkt vom Schmelzpunkt  $186\text{--}187^\circ$  nicht einheitlich ist. Es gelang, durch fraktionierte Kristallisation eine Substanz vom Schmelzpunkt  $207^\circ$  zu isolieren, die ein höheres Drehungsvermögen aufwies. Diese Angaben konnten an unserem Material bestätigt werden. Sorgfältige fraktionierte Kristallisation aus Methanol, zuletzt aus Essigester, führte zu einem Produkt, das bei  $206^\circ$  schmolz und dessen Drehungsvermögen in Alkohol  $[\alpha]_D^{20} = +71.3^\circ$  betrug, statt  $[\alpha]_D^{20} = +72^\circ$  bei Windaus.

$$l = 2 \text{ dm}, c = 0.545, \alpha = +0.778^\circ.$$

<sup>30)</sup> Ber. Dtsch. Chem. Ges. 53, 244 (1920).

<sup>31)</sup> Ber. Dtsch. Chem. Ges. 56, 2005 (1923).

<sup>32)</sup> Ber. Dtsch. Chem. Ges. 61, 1853 (1928).

### Spaltzucker des Lanata-Glykosids III.

Die vom Genin abfiltrierte Flüssigkeit wurde zunächst mit Chloroform ausgeschüttelt. Durch Silberkarbonat beseitigte man die Salzsäure, fällte Silberreste mit Schwefelwasserstoff und dampfte zum Sirup ein. Erst nach Wochen begann der Sirup zu kristallisieren. In dem von den Kristallen abgetrennten Anteil hätte sich die von Kiliani als Spaltzucker des Digitalins aufgefundene Digitalose finden sollen, deren exakter Nachweis jedoch nicht gelungen ist. Der kristallisierte Anteil des Zuckers konnte durch Schmelzpunkt, Drehung und Osazon einwandfrei als Glukose charakterisiert werden.

### Lanata-Glykosid IV.

Das Filtrat vom Rohglykosid III wurde zunächst im Vakuum stark eingengt. Die gegebenenfalls filtrierte Flüssigkeit bildete beim Schütteln mit Chloroform drei Schichten. Die Chloroformschicht und die obere wäßrige Schicht enthielten fast keinen Bitterstoff, so daß ihre Untersuchung unterblieb. Die Mittelschicht war nach völliger Trocknung im gleichen Volumen Wasser löslich. Durch gesättigte Ammoniumsulfatlösung fiel eine klebrige, zähe Masse aus, die nach ihrer Abtrennung in möglichst wenig Wasser gelöst wurde. Die auf 50° erwärmte Lösung schied beim Stehen über Nacht nochmals wenig Digitalin ab, das entfernt wurde. Die klare Flüssigkeit gab bei erneutem Schütteln mit Chloroform wieder drei Schichten. Beim Aufnehmen der getrockneten Mittelschicht in Methanol blieb verschlepptes Ammoniumsulfat ungelöst. Das Filtrat wurde zur Trockne gedampft, der Rückstand in der doppelten Menge Wasser gelöst und die Flüssigkeit gegebenenfalls genau neutralisiert. Im Laufe von 6 Wochen schied sich eine mikrokristallinische Substanz ab, die zunächst aus 70%igem Azeton, dann aus Methanol umkristallisiert wurde.

**Farbreaktionen:** Konz. Salzsäure löste farblos. — Ferrisalzhaltige konz. Schwefelsäure gab eine schwach braunrote Farbe. — Bei der Keller-Kilianischen Reaktion entstand an der Trennungsfäche nur ein hellgelblicher Ring, Schwefelsäure und Eisessig blieben farblos.

**Kristallform:** Aus Methanol erhielt man feine Büschel von langen Nadeln, aus viel heißem Wasser sehr feine lange, haarartig biegsame Nadeln.

**Kristallwassergehalt:** Bei der Entwässerung lufttrockener Substanz bei 100° im Vakuum über  $P_2O_5$  verloren zwei Proben 8.0 und 11.0% an Gewicht. In feuchter Atmosphäre erfolgte Gewichtszunahme von 15.0 und 15.8%. Das aufgenommene Wasser wurde bei erneuter Trocknung wieder abgegeben. Die lufttrockene Substanz scheint also bereits teilweise verwittert zu sein.

**Schmelzpunkt:** Das getrocknete Glykosid sintert bei 195° und wird dann wieder fest. Bei 225° beginnt es zu schmelzen und ist, je nach der Schnelligkeit des Erhitzens, zwischen 240 und 250° klar geschmolzen.

Löslichkeit: Wasserfreies Material löst sich in 13 Teilen Alkohol, 80 Teilen Azeton, 150 Teilen Methanol, 950 Teilen Chloroform.

Optisches Drehungsvermögen: Getrocknetes Glykosid ergab in Methanol eine Drehung von  $[\alpha]_D^{20} = +5.5^\circ$ .

$$l = 2 \text{ dm}, c = 0.9772, \alpha = +0.100^\circ, [\alpha]_D^{20} = +5.12^\circ.$$

$$l = 2 \text{ dm}, c = 1.0736, \alpha = +0.124^\circ, [\alpha]_D^{20} = +5.77^\circ.$$

$$l = 1 \text{ dm}, c = 1.1944, \alpha = +0.067^\circ, [\alpha]_D^{20} = +5.61^\circ.$$

Elementaranalysen: Das bei  $100^\circ$  im Vakuum getrocknete Glykosid gab folgende Werte:

I. 4.420 mg Sbst.: 9.870 mg  $\text{CO}_2$ , 3.25 mg  $\text{H}_2\text{O}$ . — II. 4.921 mg Sbst.: 10.910 mg  $\text{CO}_2$ , 3.58 mg  $\text{H}_2\text{O}$ . — III. 4.530 mg Sbst.: 10.045 mg  $\text{CO}_2$ , 3.28 mg  $\text{H}_2\text{O}$ . — IV. 4.313 mg Sbst.: 9.650 mg  $\text{CO}_2$ , 3.09 mg  $\text{H}_2\text{O}$ . — V. 4.411 mg Sbst.: 9.920 mg  $\text{CO}_2$ , 3.29 mg  $\text{H}_2\text{O}$ .

|         | I.    | II.   | III.  | IV.   | V.    |
|---------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Gef.: C | 60.9, | 60.5, | 61.3, | 61.0, | 61.3. |
| H       | 8.2,  | 8.1,  | 8.1,  | 8.0,  | 8.3.  |

Diese Werte stimmen am besten für die Formel  $\text{C}_{42}\text{H}_{66}\text{O}_{16}$  (berechnet 60.98% C, 8.05% H); doch kommt auch die Formel  $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}_{11}$  (berechnet 60.80% C, 8.45% H) in Betracht.

#### Spaltung des Lanata-Glykosids IV.

Das Glykosid ist verhältnismäßig schwer spaltbar. 1 g wurde mit 20 ccm 50%igem Alkohol mit einem Chlorwasserstoffgehalt von 1% 1½ Stunden auf dem lebhaft siedenden Wasserbad gekocht. Nachdem die abgekühlte Lösung mit Soda neutralisiert war, wurde der Alkohol abdestilliert. Hierbei schied sich ein rötliches Öl ab, das mit etwas Methanol wieder gelöst wurde. Nach kurzem Sieden kam dann das neue Genin in einer Ausbeute von 54% kristallinisch heraus. Es ließ sich durch erneutes Kochen mit Salzsäure nicht weiter spalten.

#### Genin des Lanata-Glykosids IV.

Das Genin kristallisierte aus verdünntem Methanol in prächtigen Nadelbüscheln. Es verlor beim Trocknen bei  $100^\circ$  im Vakuum über  $\text{P}_2\text{O}_5$  2% an Gewicht und schmolz dann bei  $190^\circ$ . Es ist in Alkohol, Chloroform und Azeton leicht, in Wasser und Äther sehr schwer löslich. In einer Konzentration  $c = 0.677\%$  in Alkohol konnte im 2-dm-Rohr eine optische Drehung nicht festgestellt werden. Das getrocknete Genin lieferte bei der Elementaranalyse folgende Werte:

3.441 mg Sbst.: 9.710 mg  $\text{CO}_2$ , 2.80 mg  $\text{H}_2\text{O}$ . — 4.889 mg Sbst.: 13.790 mg  $\text{CO}_2$ , 4.00 mg  $\text{H}_2\text{O}$ . — 4.646 mg Sbst.: 13.170 mg  $\text{CO}_2$ , 3.75 mg  $\text{H}_2\text{O}$ .

|                                        |                           |                  |
|----------------------------------------|---------------------------|------------------|
| $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_3$ | Ber.: C 77.47,            | H 9.05.          |
| $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{O}_4$ | Ber.: C 77.19,            | H 9.08.          |
|                                        | Gef.: C 76.9, 76.9, 77.3, | H 9.1, 9.2, 9.0. |

Auf Grund der Analysendaten können die Formeln  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_3$  und  $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{O}_4$  in Betracht kommen. Zugunsten der ersten Formel kann geltend gemacht werden, daß sämtliche Genine der wirksamen Digitalisglykoside 23 Kohlenstoffatome enthalten.

## Hydrierung des Lanata-Genins IV.

Eine Lösung von 0.135 g Genin in 40 ccm Methanol wurde mit 0.2 g ausgeglühter Tierkohle und 0.2 ccm 1%iger Palladiumchlorurlösung versetzt und bei gewöhnlicher Temperatur hydriert. Im Verlaufe von drei Stunden erfolgte eine Wasserstoffaufnahme von 20 ccm, die allerdings zum Teil auf die Reduktion der Palladiumchlorurlösung und auf die Adsorption durch die Kohle entfällt. Nach dem Abdunsten des Filtrats kam das Hydrierungsprodukt in langen Nadeln heraus und hatte nach dem Umlösen aus Methanol den Schmelzpunkt 213—214°. Mischschmelzpunkt mit nicht hydriertem Genin bei 171—178°, also starke Depression.

4.671 mg Subst.: 13.175 mg CO<sub>2</sub>, 3.85 mg H<sub>2</sub>O. — 4.589 mg Subst.: 12.980 mg CO<sub>2</sub>, 3.83 mg H<sub>2</sub>O.

C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>. Ber.: C 77.03, H 9.54.

C<sub>30</sub>H<sub>44</sub>O<sub>4</sub>. Ber.: C 76.86, H 9.47.

Gef.: C 76.9, 77.1, H 9.2, 9.3.

Die Hydrierung führte, wie die Analyse ergibt, zu einem Dihydroprodukt; es erwies sich als optisch inaktiv. Wieder bleibt offen, ob die Formel des Dihydroproduktes C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub> oder C<sub>30</sub>H<sub>44</sub>O<sub>4</sub> ist.

## Spaltzucker des Lanata-Glykosids IV.

Die nach dem Abdestillieren des Genins erhaltene neutrale Zuckerlösung ließ sich durch Ausschloerformieren von dem letzten Rest Genin befreien. Beim Eindunsten im Vakuum entstand ein Sirup, der in absol. Alkohol aufgenommen wurde; hierbei blieb Natriumchlorid ungelöst. Der nach dem Abdunsten des Alkohols hinterbleibende Sirup gab keine Digitoxosereaktion. Der negative Ausfall der Prüfung auf Methoxyl bewies das Fehlen von Digitalose. Nach längerer Zeit verwandelte sich der Sirup fast vollständig in eine Kristallmasse. Der Zucker erwies sich durch Schmelzpunkt, optische Drehung, sowie die Schmelzpunkte des Osazons und Pentazetats als Glukose.

## Umlagerung des Lanata-Glykosids IV durch Alkali.

Das in Wasser schwer lösliche Glykosid IV löst sich in verdünnten Alkalien beim Erwärmen auf. Versuche, den Verbrauch an Alkali zu messen und hieraus die Molekulargröße zu ermitteln, sind nicht gelungen. Der Alkaliverbrauch schwankte je nach der zugesetzten Menge und der Dauer des Erhitzens sehr erheblich.

Wenn man die alkalische Lösung bald mit Essigsäure schwach ansäuert und auf etwa 50° erwärmt, so scheidet sich in guter Ausbeute ein schön kristallisiertes Produkt aus. Es hat noch den Charakter eines Glykosids, ist aber mit dem Ausgangsmaterial nicht mehr identisch. Die Unterschiede liegen besonders in der Löslichkeit, in der Kristallform und im Schmelzpunkt, auch in der physiologischen Wirkung. Das Umlagerungsprodukt ist in allen Lösungsmitteln schwerer löslich. Aus verdünntem Alkohol kristallisiert es in schmalen, glänzenden Blättchen. Das große Schmelzpunktsintervall des ursprünglichen Glykosids ist nicht mehr vorhanden. Der

Schmelzpunkt ist vielmehr jetzt scharf und liegt bedeutend höher, bei 278°. Konzentrierte ferrisalzhaltige Schwefelsäure löst das Umagerungsprodukt mit gelbgrüner Farbe.

Bei der Trocknung im Vakuum bei 100° über  $P_2O_5$  findet kein Gewichtsverlust statt.

5.184 mg Subst.: 11.615 mg  $CO_2$ , 3.68 mg  $H_2O$ . — 4.809 mg Subst.: 10.795 mg  $CO_2$ , 3.47 mg  $H_2O$ . — 4.749 mg Subst.: 10.645 mg  $CO_2$ , 3.45 mg  $H_2O$ .

Gef.: C 61.1, 61.2, 61.1, H 7.9, 8.1, 8.1.

Die Werte stimmen mit den bei der Analyse des ursprünglichen Lanata-Glykosids IV gefundenen überein. Es handelt sich mithin um einen isomeren Stoff.

### 364. E. Gilg und P. N. Schürhoff:

#### Entwicklungsgeschichtliche Untersuchungen über *Radix Saponariae*.

Eingegangen am 16. Mai 1930.

Die Ergebnisse unserer Veröffentlichung stützen sich auf Untersuchungen, die Herr Apotheker Dr. Fritz Weyel auf unsere Veranlassung und unter unserer Leitung angestellt hat, und stellen einen Ausschnitt aus dessen Berliner Dissertation „Die Peridermbildung bei den officinellen Wurzeln“ (1930) dar.

Die Aufnahme der *Radix Saponariae* in die VI. Ausgabe des Deutschen Arzneibuches hat zu Erörterungen darüber geführt, in welcher Gewebeschicht die Korkbildung vor sich geht, bzw. ob die Wurzelrinde allein aus sekundärer Rinde oder aus primärer und sekundärer Rinde besteht. An der Droge selbst ist dieses nicht festzustellen, da typische Markstrahlen in der Rinde nicht ausgebildet sind und ein Querschnitt durch die Droge in der Rinde zeigt, daß der äußere Teil der Rinde sich von dem inneren sehr unterscheidet, und zwar dadurch, daß der innere Rindenteil eine mehr radiale Struktur erkennen läßt, während diese dem äußeren Teile fehlt. Um daher festzustellen, ob die Wurzelrinde nur aus sekundärer Rinde, oder ob etwa die Hälfte der Wurzelrinde aus primärer Rinde besteht, ist man genötigt, entwicklungsgeschichtlich die Anlage der Korkschicht zu verfolgen.

Bevor wir auf eine Erörterung der Literatur eingehen, ist es notwendig, daran zu erinnern, daß von älteren Autoren, gerade in der Pharmakognosie, an Stelle der Ausdrücke primäre und sekundäre Rinde die Bezeichnungen Mittelrinde und Innenrinde angewendet werden. Als Innenrinde wird die sekundäre Rinde bezeichnet, unter Mittelrinde wird die primäre Rinde verstanden; Außenrinde wird die Epidermis oder der Kork benannt, der die Bedeckung der Droge bildet. So beschreibt noch Zörnig (1911) S. 472 die Rindenschichten von *Saponaria officinalis* folgendermaßen:

„Außen ein ziemlich starker, brauner, dünnwandiger Kork. Die Mittelrinde ebenso breit wie die Innenrinde, aus relativ