

Glucodigifucosid, Neo-Glucodigifucosid und Digitoxigenin-allomethylosid aus den Blättern von *Digitalis lanata* Ehrh.¹

Im Verlauf unseres in der 20. und 22. Mitteilung^{2a} beschriebenen Trennungsganges von genuinen Glykosiden der *Digitalis lanata* wurden zwei unbekannte Digitoxigeninglykoside g₇ und g₈ aufgefunden, die im üblichen Papierchromatogramm (Formamid/Chloroform-Tetrahydrofuran-Formamid 50:50:6,5) gleichen Rf-Wert besitzen, jedoch mit dem Gemisch Äthylacetat-Äthanol-Wasser (90:10:7) getrennt werden können. Sie verhalten sich darin analog den beiden Isomerenpaaren Odorobiosid G/Neo-odorobiosid G und Digitalinum verum/Neo-digitalinum verum^{2b}. Glykosid g₈ erhält man durch Chromatographie der Digitalinum verum und Neo-digitalinum verum enthaltenden Fraktionen an Cellulose-Säulen mit Äthylacetat-Äthanol-Wasser (95:5:4). Das aus Chloroform-Methanol (1:1)/Petroläther kristallisierte g₇ ist identisch mit authentischem Glucodigifucosid aus Samen von *Digitalis purpurea*^{3a}. Bei der sauren Hydrolyse nach MANNICH und SIEWERT⁴ entstehen Digitoxigenin, Anhydrodigitoxigenin, Glucose und Fucose. Fucose liess sich mit der papierchromatographischen Methode zur Trennung der Hexamethylosen von REICHSTEIN et al.⁵ nachweisen. Glucodigifucosid wird durch Einwirkung von Strophanthobiase gespalten. Bereits nach einigen Stunden ist viel Digiprosid⁶ (Digitoxigenin-fucosid) neben Digitoxigenin nachweisbar. Wie das von OKANO^{3b} verwendete Schneckenenzym spaltet auch Strophanthobiase die Fucose ab. Nach 3 Tagen Fermentation findet man fast nur noch Digitoxigenin.

Das Glykosid g₈ – Neo-glucodigifucosid – wird im Trennungsgang von Digoxigenin-digilanidobiosid, Digoxigenin-glucosido-bis-digitoxosid und Gluconeodigoxin begleitet. Am besten lässt es sich abtrennen, wenn man die Glucodigitoxoside durch übliche saure Hydrolyse mit verdünnter Mineralsäure spaltet und das entstandene Digoxigenin durch Ausschütteln mit Chloroform entfernt. Das sehr gut aus Äthylacetat kristallisierende Glykosid gibt bei der Mannich-Spaltung die gleichen Spaltprodukte wie Glucodigifucosid. Von Strophanthobiase und Enzym aus den Samen von *Adenium multiflorum* wird es kaum angegriffen. Erst nach mehr als 4 Wochen lassen sich papierchromatographisch wenig Digitoxigenin und Spuren Digiprosid nachweisen (Xylol-Methyläthylketon 1:1/Formamid, Rf = 0,8 und 0,14). Bei der Einwirkung eines Enzympräparates aus Weinbergschnecken⁷ tritt jedoch Spaltung ein, und es entsteht Digiprosid neben Digitoxigenin. Neo-glucodigifucosid verhält sich gegen Glucosidasen also sehr ähnlich wie Neo-odorobiosid G und Neo-digitalinum verum.

Der Unterschied zwischen Glucodigifucosid und Neo-glucodigifucosid muss in der Verknüpfung von Glucose und Fucose liegen. Für Glucodigifucosid gilt die bei Herzglykosiden allgemein vorherrschende 1 → 4-Glykosidbindung. Aus folgenden Gründen halten wir bei Neo-glucodigifucosid die 1 → 2-Verknüpfung von Glucose und Fucose für wahrscheinlicher als die ausserdem mögliche 1 → 3-Bindung: (1) die spezifische Drehung schliesst eine α-glykosidische 1 → 4-Bindung der Glucose aus, (2) positive Perjodat-Benzidin-Reaktion auf *cis*-vicinale OH-Gruppen, (3) stark gehemmte enzymatische Glucoseabspaltung wie bei Neo-odorobiosid G und Neo-digitalinum verum.

In fermentierten Blättern von *Digitalis lanata* findet sich ein Digitoxigeninglykosid mit Rf = 0,21 bzw. 0,4 (Formamid/Xylol-Methyläthylketon 1:1 bzw. Benzol-Methyläthylketon 1:1). Die Isolierung gelingt durch Chro-

matographie an Al₂O₃-Säulen (Substanz: Adsorbens 1:10) mit Chloroform und Chloroform/Methanol. Die angereicherten Fraktionen enthalten noch Digoxin und Gitoxigenin-mono-digitoxosid. Nach der üblichen Säurespaltung lassen sich Digoxigenin und Gitoxigenin durch Extraktion mit Chloroform entfernen. Das durch Chromatographie mit Äthylacetat über Silicagel gereinigte Glykosid kristallisiert erst nach Wochen aus Aceton/Äther und hat einen bei 150°C beginnenden sehr unscharfen Schmelzpunkt. Mannich-Spaltung liefert Digitoxigenin, Anhydrodigitoxigenin und eine mit authentischer Allomethylose identische 6-Desoxyhexose⁸. Danach handelt es sich um Digitoxigenin-allomethylosid, ein Glykosid, das MEYER et al.⁸ in geringer Menge in *Isoplexis isabelliana* (WEBB) MASF gefunden haben. Das entsprechende Primärglykosid, Digitoxigenin-glucosido-allomethylosid, haben wir in unfermentierten Blättern von *Digitalis lanata* nachgewiesen.

Digitalis lanata-Drogen verschiedener Herkunft enthalten meist etwa gleiche Mengen – je 0,01 bis 0,04% – Glucodigifucosid und Neo-glucodigifucosid, aber nur 0,002 bis 0,008% Digitoxigenin-glucosido-allomethylosid. Glucodigifucosid ist ebenfalls in den Blättern von *Digitalis purpurea*, zusammen mit Neo-glucodigifucosid auch in *Digitalis ferruginea*, *parviflora* und *grandiflora* enthalten⁹.

Glucodigifucosid: C₃₅H₅₄O₁₃ · H₂O (700,8) Ber. C 60,3; H 7,76; Gef. C 59,9; H 8,01, F 184–187°; [α]_D²⁵ = + 1,5° ± 0,5° (Methanol), λ_{max} = 216 nm (log ε = 4,22). LD: 0,231 ± 0,023 mg/kg Katze. **Neoglucodigifucosid:** C₃₅H₅₄O₁₃ · H₂O (700,8) Ber. C 60,3; H 7,76; Gef. C 60,46; H 7,97, F. 242–245°, [α]_D²⁵ = - 2,7° ± 0,5°, λ_{max} = 216 nm (log ε = 4,21), LD: 0,379 ± 0,035 mg/kg Katze. **Digitoxigenin-allomethylosid:** C₂₉H₄₄O₈ (520,64) Ber. C 66,89; H 8,52; Gef. C 67,0; H 8,53, F. unscharf ab 150°, [α]_D²⁵ = - 14,2° ± 0,5°, λ_{max} = 216 nm (log ε = 4,21), LD: 0,189 ± 0,012 mg/kg Katze.

Summary. The primary glycosides, glucodigifucoside and neo-glucodigifucoside, were isolated from the extract of *Digitalis lanata* leaves. They are isomeric glucosides of digiproside and differ in the position of attachment of the D-glucose residue. Digitoxigenin-allomethylosid was isolated from the leaves after enzymatic decomposition.

F. KAISER

Forschungslaboratorien der C. F. Boehringer & Söhne GmbH, Mannheim-Waldhof (Deutschland),
29. April 1965.

¹ 23. Mitteilung über Herzglykoside; unter der ausgezeichneten experimentellen Mitarbeit von H. GERLACH.

² F. KAISER, E. HAACK und H. SPINGLER, (a) Liebigs Ann. 678, 137 (1964); (b) Liebigs Ann., im Druck (1965).

³ A. OKANO, (a) Pharmac. Bull. (Tokyo) 5, 272 (1957); (b) 5, 279 (1957).

⁴ C. MANNICH und G. SIEWERT, Ber. Dtsch. chem. Ges. 75, 737 (1942).

⁵ M. T. KRAUS, H. JÄGER, O. SCHINDLER und T. REICHSTEIN, J. Chromatogr. 3, 63 (1960).

⁶ D. SATOH, H. ISHII, Y. OYAMA, T. WADA und T. OKUMURA, Pharmac. Bull. (Tokyo) 4, 284 (1956).

⁷ H. HUBER, F. BLINDENBACH, K. MOHR, P. SPEISER und T. REICHSTEIN, Helv. chim. Acta 34, 46 (1951).

⁸ R. REES, C. R. GAVILANES, W. MEIER, A. FÜRST und K. MEYER, Helv. chim. Acta 44, 1607 (1961).

⁹ Für die Überlassung von Allomethylose danke ich Herrn Prof. T. REICHSTEIN, Basel, von Glucodigifucosid Herrn Dr. A. OKANO, Tokyo und für die Toxizitätsbestimmungen Herrn Prof. K. K. CHEN, Indianapolis.