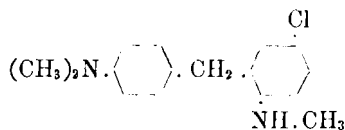


methanbase auszufällen. Sie läßt sich gut aus Alkohol umkrystallisieren, schmilzt dann bei 150° und besitzt wohl die Konstitution:



0.1261 g Subst.: 0.3236 g CO₂, 0.0810 g H₂O.

C₁₆H₁₉N₂Cl. Ber. C 69.94, H 6.92.

Gef. » 69.99, » 7.19.

69. H. Kiliani: Über Digitalis-Samen-Glykoside und deren Spaltungsprodukte.

[Aus der Medizin. Abteilung des Universitätslaboratoriums Freiburg i. B.]

(Eingegangen am 26. Februar 1916.)

Für die Verarbeitung des Digitalinum germanicum auf Digitonin usw. habe ich ein neues, einfacheres Verfahren ausfindig gemacht; hierbei ergaben sich als wesentliche Nebenresultate 1. die Krystallisierbarkeit des früher nur amorph erhaltenen Gitonins und 2. das Vorliegen eines neuen Glykosides im rohen Digitonin. Die Digitogensäure, das erste Oxydationsprodukt des Digitogenins, wurde (nach Ausarbeitung einer neuen Reinigungsmethode) in ihren Methyl- und Äthylester verwandelt, aus deren Analyse gefolgert werden muß, daß die Esterbildung auffälligerweise mit der Abspaltung von einem weiteren Molekül Wasser verknüpft ist; außerdem konnte die Digitogensäure zu einer Säure mit nur mehr 16 C abgebaut werden, und endlich wurden die bei der Hydrolyse des Digitonins entstehenden Zucker genauer untersucht, wobei sich unerwartete Dinge ergaben. Über alle einschlägigen Beobachtungen soll im Folgenden berichtet werden.

Verarbeitung des Digitalinum germanicum auf Digitonin,
Gitonin (sowie auf ein neues Glykosid) und auf
Digitalinum verum.

Zu diesem Zwecke habe ich früher das Dig. germanic. in 95-proz. alkoholischer Lösung der fraktionierten Fällung durch Äther unterworfen, aus dem Niederschlage durch entsprechende Behandlung mit 85-proz. Alkohol das krystallisierte Digitonin, aus der alkoholisch-ätherischen Lösung dagegen nach bestimmter Vorschrift das Digitalinum

verum gewonnen¹⁾. Später habe ich dieses Verfahren dahin abgeändert²⁾, daß der durch Äther erzeugte Niederschlag in heißem Wasser gelöst und das in ihm steckende Digitonin durch Amylalkohol abgeschieden wird. Aus der Untersuchung von Windaus und Schnekenburger³⁾ ergab sich dann, daß das so gewonnene Digitonin noch einen wechselnden Prozentsatz (5–14 %) von Gitonin enthält, das nach einer l. c. gegebenen Vorschrift daraus abscheidbar ist. Mein Alkohol-Äther-Verfahren bedingt aber bei Verarbeitung größerer Mengen von Dig. germanic. einen sehr erheblichen Verbrauch an Alkohol und Äther; außerdem erschwert der vom klebrigen Niederschlage eingeschlossene Äther die Auflösung in heißem Wasser, und aus der alkohol-ätherischen Lösung müssen (behufs Gewinnung von Dig. verum) ebenfalls beide Lösungsmittel nachträglich entfernt werden, was zwar mittels der Vakuum-Destillation nach Soxhlet⁴⁾ möglich, aber wegen der großen Neigung der betreffenden Lösungen zu Schaumbildung schlimmster Art immer eine recht unangenehme Arbeit ist. Diese Mißstände werden nun vermieden durch das nachstehende neue Verfahren, bei welchem das rohe Digitonin einfach aus im wesentlichen wäßriger Lösung direkt durch Amylalkohol abgeschieden wird, während zugleich das zur nachträglichen Gewinnung von Dig. verum erforderliche Quantum von Alkohol und Äther eine sehr erhebliche Verminderung erfährt; Voraussetzung für die Brauchbarkeit dieser Methode war freilich die Nicht-Fällbarkeit des Dig. verum durch Amylalkohol: Ein Vorversuch mit einer (reinen) Probe dieses Glykosids zeigte aber sofort, daß dies zutrifft; dagegen war es nur erwünscht, daß der Amylalkohol mit dem Digitonin auch das Gitonin ausfällt.

Auch die von Schnekenburger benutzte Methode zur Trennung des Gitonins vom Digitonin erschien verbesserungsbedürftig: Er hat je 100 g Rob-Digitonin in 3 l heißem 95-prozentigem Alkohol gelöst und mußte dann mehrere Wochen stehen lassen, um die sehr allmählich erfolgende (amorphe) Abscheidung des Gitonins vollständig werden zu lassen, während das Digitonin (im wesentlichen) in Lösung bleibt. Dies schien zunächst im Widerspruch zu stehen zu den von ihm ermittelten Löslichkeitszahlen (l. c. S. 2629); nach diesen löst sich (gemäß Unrechnung) 1 Tl. Digitonin bei gewöhnlicher Temperatur erst in 180 Tln. 95-prozentigem Alkohol, die obige Vorschrift (100 g auf 3 l) ergibt aber das Verhältnis 1:24; trotzdem ist jedoch das Verfahren nach dieser Richtung einwandfrei, denn eine heiß bereitete

¹⁾ B. 34, 3561 [1901]. ²⁾ B. 43, 3563 [1910]. ³⁾ B. 46, 2628 [1913].

⁴⁾ Vergl. Ar. 233, 313 Anm. [1895].

Lösung von 4 g reinstem Digitonin in 24 Tln. 95-prozentigem Alkohol blieb mir bei Aufbewahrung im verschlossenen Kolben eine Woche lang völlig klar, wobei eingeschaltet werden mag, daß die hier behandelten Glykoside überhaupt geradezu als Musterbeispiele bezüglich der Bildung übersättigter Lösungen dienen können. Sehr unangenehm ist aber bei Schnekenburgers Verfahren, daß man bei Verarbeitung großer Mengen von Dig. germanic. und infolgedessen von Digitonin auch hier anfangs gewaltige Volumina von alkoholischer Lösung bekommt, ferner daß man dann aus der Mutterlauge des Gitonins diese große Menge von Alkohol wieder völlig abdestillieren oder verdunsten muß, um durch Wiederaufnahme des Trockenrückstandes in heißem 85-prozentigem Alkohol das Digitonin in krystallisierter Form zu erhalten; endlich war bei der bisherigen Gallertkörner-Form des Gitonins keine Sicherheit für die Einheitlichkeit desselben geboten, und die Erfahrungen bei der Hydrolyse solchen Materials haben ja schon Windaus und Schnekenburger veranlaßt, einen diesbezüglichen Zweifel auszusprechen. Solche Erwägungen veranlaßten mich zu verschiedenen Vorversuchen, und letztere führten schließlich zum nachfolgenden Verfahren, das sich mir bei der Verarbeitung von mehreren Kilogrammen Dig. germanic. sehr gut bewährt hat, obwohl auch hierbei die Summe der aufzuwendenden Zeit und Arbeit noch ziemlich beträchtlich ist.

Je 1 Tl. Dig. germanic. wird in einer Schale unter Umrühren in 4 Tln. Wasser gelöst, (nötigenfalls unter schwachem Erwärmen), dann rührt man 0.8 Tle. 95-prozentigen Alkohols und schließlich auf je 100 g Dig. germanic. je 10 ccm Amylalkohol ein und läßt (mit Glasplatte bedeckt) ruhig stehen. Die Krystallisation des rohen Digitonins beginnt rasch und ist in längstens 24 Stunden beendet; das Absaugen bereitete mir anfänglich Schwierigkeiten wegen der außerordentlich großen Neigung solcher wäßriger Glykosidlösungen zur Schaumbildung; aus diesem Grunde erfolgte schon der obige Zusatz von 95-prozentigem Alkohol, außerdem ist aber namentlich jede überflüssige Vermischung des Krystallbreies mit Luftblasen zu vermeiden, deshalb bringt man die dicke Masse mittels eines Löffels ohne gleichzeitiges Umrühren auf die Nutsche, letztere muß sehr geräumig und durch einen tadellosen, völlig glatten Kautschukstopfen (ohne Rillen) in die Saugflasche eingefügt sein und endlich kann man sich die Arbeit noch sehr erleichtern durch Einschaltung eines Dreiweghahns zwischen Saugflasche und Pumpe: Nach Verbringung einer größeren Menge von Krystallbrei auf die Nutsche und mehrstündigem Abtropfenlassen erzeugt man ein starkes Vakuum, schließt aber dann den Hahn (gegen die Saugflasche zu) ab, läßt genügend abtropfen (z. B. über

Nacht) und wiederholt erst im geeigneten Zeitpunkte diese Operation; nach möglichst dichtem Zusammensaugen der Gesamtmasse wird diese in gleicher Weise mit dem erforderlichen Minimum von Wasser, das mit 10 Gew.-Proz. Alkohol vermischt ist, ausgewaschen, dann locker auf Ton ausgebreitet und schließlich im Vakuum getrocknet; Ausbeute an rohem Digitonin 44—45 %.

Die Mutterlauge A wird bei 35° verdunstet und hier, sowie schließlich im Vakuum völlig ausgetrocknet, der Rückstand (ca. 50 % des ursprünglichen Dig. germanic.) im geräumigen Kolben mit 4 Tln. 95-proz. Alkohol übergossen und schwach erwärmt (um das Dig. verum möglichst vollständig in Lösung zu bringen). Nach dem Erkalten gibt man allmählich unter ständigem Umschwenken 2 Tle. gewöhnlichen Äthers hinzu, läßt behufs völligen Absitzens des klebrigen Niederschlages 36—48 Stunden ruhig stehen und verarbeitet dann die leicht abzugießende Lösung nach früheren Angaben¹⁾ auf Digitalinum verum; die Ausbeute an letzterem ist ebenso groß wie nach dem alten Verfahren, welches aber für jedes kg Dig. germanic. gleich anfangs 4 kg Alkohol und 4 kg Äther beanspruchte, während jetzt für obigen Mutterlaugen-Rückstand (aus 1 kg Dig. germanic.) nur mehr 2 kg Alkohol und 1 kg Äther nötig sind.

Verarbeitung des rohen Digitonins. Dasselbe wird in 5 Tln. kochendem 85-prozentigem Alkohol gelöst, die entstehende Krystallisation A erst nach 2 Tagen abgesaugt und mit 85-prozentigem Alkohol gewaschen²⁾, die Mutterlauge wird verdunstet, eingetrocknet und der Rückstand in 6 Tln. 50-prozentigen Alkohols aufgenommen; diese Lösung liefert innerhalb 8 Tagen eine Ausscheidung B (teils Warzen von Digitonin, teils strukturlose Körner), deren Mutterlauge ich vorläufig unberücksichtigt ließ, weil sie relativ reich ist an Stoffen, welche eigentlich noch der obigen Mutterlauge A zugehören.

Die Krystallisation A wird (vakuumtrocken) gelöst in 10 Tln. kochendem 50-prozentigem Alkohol, wobei darauf zu achten ist, daß alles in Lösung geht, namentlich keine Digitonin-Krystalle ungelöst bleiben; ferner muß am Schlusse umgeschwenkt werden behufs gleichmäßiger Mischung: Nach dem Erkalten innerhalb 24 Stunden reichliche Kruste A₁, von Gallertkörnern, an der Wand festliegend; bald darauf zeigen sich oberhalb derselben einzelne Nadeln (oder Wärczchen) von Digitonin; dann muß sofort die Lösung vorsichtig in einen Kolben

¹⁾ B. 34, 3561 [1901]. — Reinigung des Rohproduktes: Ar. 252, 28 [1914].

²⁾ Bei allen Auswaschungen ist das erforderliche Minimum von Lösungsmittel anzuwenden!

abgegossen werden, wo man sie 2—3 Tage ruhig stehen läßt, bis reichliche, relativ derbe (und deshalb später leicht absaugbare) Krystallisation entstanden ist; erst dann wird innerhalb weiterer 3—4 Tage täglich mehrmals umgeschwenkt, damit die immer noch bestehende Übersättigung rascher abnimmt¹⁾.

Die so gewonnene Krystallisation A_2 , abgesaugt und mit 50-proz. Alkohol gewaschen, besteht aus reinstem Digonin²⁾. Ihre Mutterlauge wird eingetrocknet, der Rückstand wieder in 10 Tln. heißem, 50-prozentigem Alkohol aufgenommen, wodurch abermals, wie oben, zuerst eine Körner-Kruste A_3 und weiterhin eine Digonin-Krystallisation A_4 erhalten wird. Die hierbei anfallende End-Mutterlauge nimmt jetzt nur mehr ein kleines Volumen ein; deshalb kann man aus ihr die noch darin steckenden Glykoside einfach durch das etwa doppelte Volumen Äther ausfällen und aus dem Niederschlage nach gleichem Prinzip wie oben noch die letzten Anteile einerseits von »Körnern«, anderseits von Digonin gewinnen.

Die Ausscheidung B, ferner die Krusten A_1 und A_3 bilden nun die Hauptmasse des Gitonin-Materials, zu dessen weiterer Zerlegung mir eine mündliche Mitteilung Schnekenburgers nützlich war: er hatte nachträglich gefunden, daß sein reinstes Gitonin sich aus heißem, 60-prozentigem Methylalkohol in Krystallen ausschied³⁾.

¹⁾ Gerade diese Ausnutzung der Übersättigung betreffend Digonin bedeutet einen wesentlichen Fortschritt gegenüber dem älteren Verfahren, welches ein Wiedereintrocknen der Mutterlauge und abermaliges Auflösen in 85-prozentigem Alkohol vorschrieb.

²⁾ Dieses reinste Digonin gibt bei der Analyse die gleichen Werte, wie ich sie bei der ersten Gewinnung dieses Glykosids (B. 24, 340 [1891]) fand. Vergl. Schnekenburger, Dissert., Freiburg i. B. 1914, 10, 11.

³⁾ Eine Probe von Schnekenburgers Original-Gitonin, von mir aus diesem Lösungsmittel umkrystallisiert, wurde zur Wasserbestimmung benutzt:

0.5839 g lufttr. Sbst. bei 105° rasch 0.0631 g H_2O . — 0.5623 g lufttr. Sbst.: 0.0616 g H_2O .

$C_{49}H_{80}O_{23} + 7H_2O$. Ber. H_2O 10.84. Gef. H_2O 10.81, 10.95.

Reines Gitonin ist in 60-proz. Methylalkohol äußerst schwer löslich; selbst bei Anwendung von 30 Tln. kochenden Lösungsmittels entsteht beim Erkalten (und wenn man filtrieren muß, sogar teilweise schon auf dem Heiztrichter) reichliche Krystallisation. Das völlig reine Glykosid krystallisiert übrigens auch aus Methylalkohol allein (ohne Wasserzusatz). Zur Spaltung des Gitonins benutzt man an Stelle der von Windaus und Schnekenburger l. c. vorgeschlagenen 18 Tle. Säuremischung besser nur 10 Tle. von (8 Tln. 85-prozentigem Alkohol + 2 Tln. konzentrierter Salzsäure); das Gitonin krystallisiert dann beim Erkalten größtenteils direkt aus, der Rest kann durch Zusatz von 10 Tln. Wasser gefällt werden. Ausbeute: 34.7 % an sehr reinem Produkt.

Ich löste deshalb das vakuumtrockne Gemenge der oben bezeichneten Fraktionen (= 160 g aus 2 kg Dig. germanic.) in 14 Tln. heißem, 60-prozentigem Methylalkohol und bekam nach dem Erkalten rasch reichliche Krystallisation (dichte Würzchen von derben Säulchen) von reinstem Gitonin. Die Mutterlauge wurde bei 35° verdunstet und eingetrocknet; der Rückstand löste sich jetzt schon in der Kälte größtenteils in 6 Tln. reinen Methylalkohols, hierzu wurden 4 Tle. Wasser gemischt, so daß jetzt insgesamt 10 Tle. 60-prozentigen Methylalkohols vorlagen. Bei kurzem Erwärmen ging sehr rasch alles in Lösung; diese schied über Nacht nur sehr wenig strukturlose Körner ab, die aber innerhalb 8 Tagen sich wesentlich (zu Krusten) vermehrten, gut absaugbar waren und sich ohne wesentlichen Verlust mit 60-prozentigem Methylalkohol auswaschen ließen. Diese Körner (vakuumtrocken ca. 28 g aus 2 kg Dig. germanic.) repräsentieren ein neues Glykosid; sie sind in 85-prozentigem Äthylalkohol auch beim Kochen auffallend schwer löslich und fallen beim Erkalten rasch wieder als strukturlose Körner aus. Sie sintern von 220° an und schmelzen bei 225–230°.

0.2518 g Subst. (bei 100° getr.): 0.4992 g CO₂, 0.1656 g H₂O.

C₄₅H₇₂O₂₁. Ber. C 54.18, H 7.28,
 oder C₅₆H₉₀O₃₀. » » 54.06, H 7.30.
 Gef. » 54.07, » 7.36.

Eine Entscheidung zwischen diesen (oder auch andern!) Formeln kann erst getroffen werden, wenn die Spaltungsprodukte untersucht sind, was nächstens geschehen soll.

Die Mutterlauge dieses neuen Glykosides wurde abermals eingetrocknet und der Rückstand (noch ca. 50 g) in nur 5 Tln. 60-prozentigem Methylalkohol gelöst: Über Nacht entstand dann nur eine ganz schwache Kruste, die sich innerhalb 8 Tagen sehr mäßig verstärkte; als aber dann die Kruste mittels Glasstabes losgelöst und die Mischung nochmals umgeschwenkt wurde, trat bald reichliche Vermehrung auf, und in weiteren 8 Tagen bildete sich ein ganz dicker Brei, der aber jetzt teils strukturlose Körner, teils Nadelwürzchen, also ein Gemenge einschließt. Gerade dieser letzte Fall bietet ein besonders charakteristisches Beispiel betreffend Übersättigung! Das Gemenge selbst muß erst noch untersucht werden.

Reinigung von roher Digitogensäure.

Verfahren zur Reinigung des betreffenden Rohproduktes habe ich schon mehrfach angegeben¹⁾, ohne jedoch dabei besondere Rücksicht

¹⁾ Siehe besonders B. 43, 3564 [1910].

zu nehmen auf die etwaige Beimengung geringer Mengen von neutralen Substanzen. Dieser Punkt wurde jetzt von Wichtigkeit für die nachher zu beschreibende Überführung der Säure in ihre Ester, und so entstand die folgende Reinigungsmethode:

1 Tl. Digitogensäure wird in einer Flasche in 20 Tln. Wasser aufgenommen, welche auf jedes Mol. der Säure 3 Mol. Kalibydration¹⁾ enthalten; dabei soll fühlbare Erwärmung vermieden werden und am Schlusse die trübe Mischung alkalisch reagieren. Dann wird die Flasche ganz mit Äther gefüllt, mehrmals umgeschwenkt (heftiges Schütteln ist wegen Emulsionsbildung zu vermeiden), der Äther abgehoben und dies noch dreimal wiederholt; dadurch wird ein gewisser Prozentsatz von chromhaltiger, neutraler, organischer Substanz weggenommen, welche die unangenehme Eigenschaft hat, mit Alkali stark aufzuquellen und in diesem Zustande die direkte Filtration der alkalischen Lösung in schlimmster Weise zu erschweren. Läßt man dagegen nach Abtrennung des letzten Ätherauszuges die immer noch schwach trübe Alkalisalzlösung behufs Verdunstung des gelösten Äthers noch einige Stunden in einer Schale stehen, so läuft jetzt die Lösung durch ein (aschefreies) Filter sehr rasch ab; sie wird mit der nötigen Menge von Salzsäure (in kleinem Überschuß) versetzt und sofort²⁾ mit Äther ausgezogen, wobei dreimalige Extraktion genügt. Der (völlig geklärte) Äther hinterläßt bei der Destillation einen amorphen Rückstand, der nach Aufnahme in etwa 2 Tln. Methylalkohol und nachherigem Zusatz von 3—4 Tln. Wasser zunächst als dickes Öl zur Ausscheidung gelangt; dieses beginnt aber bald zu krystallisieren, namentlich nach Reiben der Wand oder Impfung, wobei es zweckmäßig ist, anhaltend umzuschwenken, damit ein lockerer, leicht herausnehmbarer Krystallbrei entsteht. Nach 12—24 Stunden werden die Säure-Krystalle abgesaugt und reichlich mit Wasser gewaschen, um die letzten Reste der immer noch anhaftenden Essigsäure zu beseitigen.

Bei sorgfältiger Gesamtarbeit hat die so gewonnene rein weiße Digitogensäure direkt den Schmp. 150°.

Ester der Digitogensäure.

Schon vor etwa 10 Jahren hatte Windaus (im hiesigen Institut) den Methyl- und Äthylester der Digitogensäure durch Erhitzen mit

¹⁾ Dieser Überschuß von Alkali ist nötig, weil die rohe Säure immer molekular gebundene Essigsäure enthält. Da früher (Ar. 231, 457 [1893]) gefunden worden war, daß heißes überschüssiges Alkali die Digitogensäure leicht und rasch wesentlich verändert, wurde hier die nach obiger Vorschrift gereinigte Digitogensäure noch besonders nach dieser Richtung geprüft: Schmelzpunkt, Magnesiumsalz, Oxim sowie das Verhalten zu Permanganat in neutraler Lösung bei gewöhnlicher Temperatur bewiesen unzweideutig, daß der Alkaliüberschuß bei gewöhnlicher Temperatur unschädlich ist.

²⁾ Die flockige, amorphe Digitogensäure ist in Äther sehr leicht, krystallinisch gewordene dagegen schwer löslich.

alkoholischer Schwefelsäure dargestellt; er erhielt prächtig krystallisierende Produkte, deren Analyse einen abnormen Verlauf der Reaktion (gleichzeitige Abspaltung von Wasser) vermuten ließ, ohne jedoch klare Entscheidung zu liefern. Mit Rücksicht auf andere Arbeiten blieb damals die Sache liegen; einige Zeit später ließ ich durch meinen damaligen Assistenten Dr. Matthes den Äthylester (Originalpräparat von Windaus) neuerdings analysieren und dessen Molekulargewicht bestimmen; dabei ergaben sich für C etwa um 1 % niedrigere Werte als früher gefunden worden waren. In jüngster Zeit ließ ich durch Hrn. cand. med. Ernst Meyer den Methylester neuerdings nach dem Verfahren von Windaus darstellen und untersuchen, während mir Hr. Assistent Dr. Schnekenburger den gleichen Ester nach dem Diazomethan-Verfahren bereitete.

Die neuen Analysen und sonstigen Beobachtungen machen es sehr wahrscheinlich, daß tatsächlich die Esterbildung unter gleichzeitiger Abspaltung von einem weiteren Molekül Wasser erfolgt.

1. Methylester. Darstellung a) mittels Schwefelsäure. 1 Tl. Digitogensäure wurde mit 20 Tln. einer Mischung von 9 Tln. Methylalkohol und 1 Tl. konzentrierter Schwefelsäure im Kolben mit eingeschlossenem Kühler 1 Stunde gekocht, die erkaltete Mischung allmählich eingegossen in ein größeres Volumen Wasser, welches die zur Neutralisation erforderliche Menge von Soda enthielt, der amorphe Niederschlag auf einem Filter mit Wasser ausgewaschen, im Vakuum getrocknet, in 8 Tln. heißen Methylalkohols gelöst und die noch heiße Lösung mit Wasser vermischt bis zum starken Opalisieren: bei ruhigem Stehenlassen entsteht langsam eine prächtige Krystallisation von derben, langen Säulen; diese wird erst nach 12–24 Stunden abgesaugt, mit 50-prozentigem Methylalkohol gewaschen und im Vakuum getrocknet. Schmp. 137°.

Darstellung b) mittels Diazomethans. 3.4046 g Digitogensäure in etwa 60 ccm Äther gelöst und in die berechnete Menge einer ätherischen Diazomethanolösung¹⁾ (mit kleinem Überschuß) eingegossen, veranlaßten sofort starke Stickstoffentwicklung. Nach 5 Stunden wurde der Äther abdestilliert und der sirupöse Rückstand mit wenig Methylalkohol versetzt: die Krystallisation begann rasch; nach 10 Stunden wurde die derbe Krystallmasse abgesaugt und das im Vakuum getrocknete Rohprodukt ebenfalls wie bei a) umkrystallisiert. Schmelzpunkt hier zwar schon 130°, aber Aussehen der Krystalle und deren Zusammensetzung genau wie bei a).

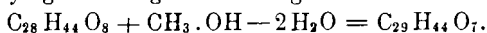
E. Meyer: 0.1388 g vakuumtr. Subst.: 0.349 g CO₂, 0.1104 g H₂O (Präparat Windaus). — 0.1606 g Subst.: 0.406 g CO₂, 0.1268 g H₂O (Präparat Meyer). — Kiliani: 0.1464 g Subst.: 0.371 g CO₂, 0.1162 g H₂O (Diazomethan-Präparat).

C₃₀H₄₆O₇²⁾. Ber. C 69.45, H 8.95.
Gef. » 68.58, 68.95, 69.11, » 8.90, 8.83, 8.88.

¹⁾ Nach Hans Meyer, Analyse usw., 2. Auflage, 592.

²⁾ Zu erwarten war eigentlich C₂₈H₄₂O₈(CH₃)₂ = C₃₀H₄₈O₈ mit C 67.04, H 9.02.

Die gefundenen Zahlen sind aber auch vereinbar mit der Formel $C_{29}H_{44}O_7$ (ber. C 69.00, H 8.79) und diese wäre erklärlich, wenn man annehmen dürfte, daß ein Monomethylester vorliegt, während das zweite Carboxyl gleichzeitig zur Bildung eines Lactons benutzt wurde:



Eine solche Reaktion ist aber 1. bezüglich der Diazomethan-Methode an sich höchst unwahrscheinlich; 2. verhält sich das Produkt keineswegs wie ein Lacton: 0.23 g Methylester in kleiner Druckflasche + 10 Tle. 50-proz. Alkohol + 1 Tropfen Phenolphthalein mit nur $\frac{1}{2}$ Mol. KOH (in Form von $\frac{1}{10}$ -Lauge) versetzt, verbrauchten das Alkali weder bei gewöhnlicher Temperatur innerhalb 20 Stunden, noch beim folgenden $\frac{1}{2}$ -ständigen Erhitzen in kochendem Wasser (Versuch von E. Meyer, bestätigt durch mich); 3. liegt zweifellos eine Dimethylverbindung vor:

I. 0.2597 g vakuumtr. Ester a) gaben nach dem Verfahren von Hans Meyer¹⁾ in 1 Stunde 0.23 g JAg. — II. 0.2392 g Ester b) 0.2134 g JAg.

$C_{29}H_{44}O_7$. Ber. $2CH_3$ 5.96.

$C_{30}H_{46}O_7$. Ber. $2CH_3$ 5.80. Gef. I. 5.67, II. 5.71.

Nun könnte ja das zweite Methyl schon ursprünglich in der Digitogensäure als Methoxyl vorhanden gewesen sein; dagegen sprach jedoch einerseits meine alte Beobachtung²⁾, daß die Stammsubstanz, das Digitogenin, nach Zeisels Methode kein Jodsilber lieferte; andererseits habe ich jetzt sicherheitshalber auch noch die Digitogen-

¹⁾ Analyse usw. S. 728. — Einige kleine Abänderungen haben sich mir als zweckmäßig erwiesen: 1. Verbindung des Kochkölbchens mit dem Aufsatzrohr durch Glasschliff; 2. Benutzung von je 20 cem konzentrierter Jodwasserstoffsäure und von 30 cem der vorschriftsmäßigen alkoholischen Silbernitratlösung zu jedem Versuche; 3. Unterbringung der Silberlösung in einem einzigen (konischen) Kölbchen; 4. Anfügung eines kurzen Einleitungsrohres an den Meyerschen Aufsatz mittels guten Schlauches, behufs leichter Abnahme und (nötigenfalls) Abspülung dieses Einleitungsrohres; 5. Sammeln des nach Meyers Vorschrift völlig abgeschiedenen Jodsilbers auf gewogenem Filter und schließlich Trocknung desselben bei 110°. — Ich habe ferner diese Gelegenheit benutzt, um einige andere Substanzen auf Methoxyl zu prüfen: Antiaronsäure, sowie Digitoxose sind sicher frei von Methoxyl, desgleichen Digitaligenin; dagegen enthält Digitalonsäure ein solches: 0.2435 g vakuumtr. Lacton gaben 0.298 g JAg, entsprechend 16.17 % OCH_3 , ber. für $1OCH_3$ 17.61 %. Die Digitalose ist demnach eine Methoxyl-Methylpentose, und deren von mir früher als »Trioxy-adipinsäure« beschriebenes Oxydationsprodukt (B. 38, 3622 [1905]) muß jetzt als Methoxytrioxyglutarsäure aufgefaßt werden. — Das Digitalonsäure-lacton wird weder durch Emulsin (bei 33–40°), noch durch Invertase (bei 50–55°) angegriffen.

²⁾ B. 24, 341 [1891].

säure selbst (nach H. Meyer) geprüft: 0.3865 g vakuumtrockne Substanz erzeugten bald nach Beginn des Erhitzens in der alkoholischen Silberlösung einige feine, gelblichweiße, glitzernde Kryställchen, deren Bildung rasch aufhörte, ohne eine Spur der wolkigen Trübung, welche für OCH_3 -Verbindungen charakteristisch ist; bei der vorschriftsmäßigen Verarbeitung wurden schließlich 0.0186 g bei 110° getrocknetes JAg erhalten, während 1OCH_3 in der verwendeten Digitogensäure 0.1785 g JAg liefern sollte: die Digitogensäure enthält also selbst sicher kein Methoxyl¹⁾. Die im Ester nachgewiesenen 2CH_3 wurden erst durch die Veresterung eingeführt.

Demnach ergäbe sich, falls der Ester $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_7$ wäre, die Formel der entsprechenden Säure aus: $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_7 - 2\text{CH}_3 + 2\text{H} = \text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_7$, während die alte Formel der Digitogensäure $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{O}_8$ durch eine ganze Anzahl früherer Beobachtungen gestützt erschien, und namentlich auffällig wäre dann die Differenz $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{O}_8 - \text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_7 = \text{CH}_2.\text{OH}$. Da die jetzt verwendete Digitogensäure tatsächlich mittels Methylalkohols gereinigt worden war, mußte deshalb in erster Linie an eine Molekularverbindung gedacht werden; die ersten Analysen der Digitogensäure waren aber mit aus $\text{C}_2\text{H}_5.\text{OH}$ ²⁾ gewonnenem vakuumtrocknem Material ausgeführt worden, und sie würden sogar direkt passen zu $(\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_7 + \text{C}_2\text{H}_5.\text{OH})$. Ber. C 66.62, H 8.88.

Gef. » 66.39, » 8.81.

Trotzdem kann diese Auffassung nicht richtig sein auf Grund folgenden Versuches: Ganz reine Digitogensäure wurde nochmals in 5 Tln. Methylalkohol (kalt) gelöst, durch 14 Tle. Wasser wieder ausgefällt, nach völligem Erstarren des ursprünglichen Sirups die Säure reichlich mit Wasser ausgewaschen, so daß unter den hier gewählten Bedingungen das Anhaften von molekular gebundenem $\text{CH}_2.\text{OH}$ höchst unwahrscheinlich war, und wieder analysiert:

0.143 g vakuumtr. Sbst.: 0.347 g CO_2 , 0.1107 g H_2O .

$\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{O}_8$. Ber. C 66.10, H 8.72.

$\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_7$. Ber. » 68.02, » 8.47.

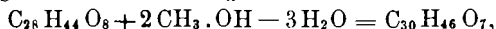
Gef. » 66.18, » 8.66³⁾.

¹⁾ Ich vermute, daß obige minimale Jodsilber-Abscheidung veranlaßt wird durch Spuren eines wesentlich höher molekularen und deshalb schwerer flüchtigen organischen Jodides. Beim Kochen von Digitogensäure mit konzentrierter Jodwasserstoffsäure sind nämlich anfangs im Kühler immer einige Öltröpfchen zu sehen.

²⁾ Kiliani, B. 24, 343 [1891]; Windaus, B. 32, 2203 [1899].

³⁾ Gegen das Vorliegen von molekular gebundenem $\text{CH}_2.\text{OH}$ spricht auch die Tatsache, daß bei der Analyse ein Wasseranflug im Chlorcalciumrohr erst nach völligem Schmelzen der Säure (also erst nach dem Erhitzen über 150°) auftritt.

Es ist demnach für die Digitogensäure die Formel $C_{28}H_{44}O_8$ beizubehalten und für den Methylester $C_{30}H_{46}O_7$ anzunehmen, für seine Bildung aber die Gleichung:



d. h. eine sekundäre Wasser-Abspaltung, welche ja beim Schwefelsäure-Verfahren ohne weiteres verständlich ist, bei der Diazomethan-Reaktion immerhin auffällig erscheint.

Jedenfalls war es jetzt von besonderem Interesse, aus dem Ester die Säure zu regenerieren und zu untersuchen; aber alle Versuche, eine auch nur annähernd glatte Hydrolyse durchzuführen, blieben bisher vergeblich; daß verdünntes Alkali auch bei 100° kaum auf den Ester einwirkt, wurde oben schon erwähnt; konzentriertes Alkali darf aber nicht verwendet werden, weil erfahrungsgemäß dadurch die Digitogensäure selbst wesentlich verändert wird¹⁾. Zweistündiges Erhitzen mit ca. 36 Tln. einer Mischung von 9 Tln. 50-prozentigem Alkohol und 1 Tl. konzentrierter Salzsäure (also mit ca. 4-prozentiger Salzsäure) führt zu teilweiser Verharzung des Esters; ein wesentlicher Prozentsatz des Produktes läßt sich zwar aus Methylalkohol + Wasser wieder krystallisiert gewinnen, sein Gehalt an Säure (durch Titration, sowie durch Extraktion mit Sodalösung ermittelt) ist aber ein minimaler²⁾. Hervorzuheben ist schließlich noch, daß es Hrn. Meyer nicht gelang, den Methylester in ein Oxim überzuführen, während dies bei der Digitogensäure selbst sehr leicht möglich ist.

2. Äthylester, dargestellt mit Äthylalkohol-Schwefelsäure in den beim Methylester angegebenen Verhältnissen, umkrystallisiert durch Auflösen in 11 Tln. Äthylalkohol (kalt) und allmählichem Zusatz von etwa 5 Tln. Wasser: derbe, säulenförmige, beiderseits zugespitzte Krystalle vom Schmp. 95—96°. Die Mutterlauge liefert nach weiterer Sättigung mit Wasser noch mehr davon.

Analysen. Dr. Matthes (mit Präparat von Windaus): 0.2034 g vakuumtr. Sbst.: 0.517 g CO_2 , 0.1684 g H_2O . — 0.2392 g Sbst.: 0.6102 g CO_2 , 0.1944 g H_2O . — E. Meyer (Präparat von Kiliani): 0.136 g Sbst.: 0.3456 g CO_2 , 0.1108 g H_2O .

$C_{31}H_{48}O_7$.	Ber. C 69.87,	H 9.09.
$C_{32}H_{50}O_7$.	» » 70.28,	» 9.22.
$C_{32}H_{50}O_7 + \frac{1}{4}H_2O$.	» » 69.70,	» 9.24.
	Gef. » 69.32, 69.57, 69.30,	» 9.26, 9.09, 9.12.

¹⁾ Ar. 231, 457 [1893].

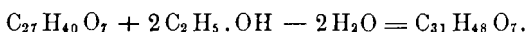
²⁾ Die betreffenden Versuche mußten wegen der Einberufung des Hrn. Meyer zum Kriegsdienste vorläufig abgebrochen werden. Auch Hr. Dr. Schnekenburger ist z. Zt. durch Lazarettendienst völlig in Anspruch genommen.

Mol.-Gew.-Bestimmung. Windaus: I. 0.860 g vakuumtr. Sbst. in 12.54 g absolutem Alkohol, $E = 0.149^\circ$. — Matthes: II. 0.8648 g Sbst. in 17 ccm absolutem Äther (Beckmanns Siedeapparat), $E = 0.29^\circ$. — III. 0.641 g Sbst. in 15 ccm absolutem Alkohol, $E = 0.125^\circ$.

$C_{31}H_{48}O_7$. Mol.-Gew. Ber. 532.37.

$C_{32}H_{50}O_7$. Mol.-Gew. Ber. 546.40. Gef. I. 529, II. 531, III. 533.

Die Formel $C_{31}H_{48}O_7$ entspräche wieder dem Diäthylester einer Säure $C_{27}H_{40}O_7$:



Dies ist aber aus den beim Methylester erörterten Gründen höchst unwahrscheinlich. $C_{32}H_{50}O_7$ dagegen entspricht dem normalen Diäthylester von $C_{28}H_{44}O_8 - 1H_2O$; freilich stimmen die gefundenen C-Zahlen hierauf nicht sehr gut. Nachdem aber Windaus beim Cymarin die Bindung von $\frac{1}{2}$ oder $\frac{1}{4}$ Mol. H_2O recht sicher erwiesen hat¹⁾, darf man wohl annehmen, daß hier ein gleicher Fall vorliegt, so daß ich geneigt bin, dem krystallisierten Diäthylester diemit den Analysen gut übereinstimmende Formel $C_{32}H_{50}O_7 + \frac{1}{4}H_2O$ zuzuschreiben.

Weitere Versuche über die Hydrolyse beider Ester sollen später ausgeführt werden.

Oxydation der Digitogensäure durch Chromsäure.

Von der Digitogensäure, $C_{28}H_{44}O_8$, hatte ich in früheren Arbeiten eine größere Anzahl von gut charakterisierten Oxydationsprodukten beschrieben²⁾; keines derselben genügte aber dem Hauptzweck einer derartigen Untersuchung, den Anschluß an Substanzen von schon bekannter Konstitution zu vermitteln. Alle früher aufgefundenen Produkte standen dem Ausgangsmaterial noch zu nahe³⁾. Jetzt gelang es, durch Oxydation der Digitogensäure mit heißer Chromsäuremischung eine leicht krystallisierende dreibasische Säure $C_{16}H_{24}O_7$ zu gewinnen, und dadurch das ursprüngliche komplizierte Molekül auf nahezu die Hälfte seiner ursprünglichen Größe abzubauen.

¹⁾ B. 48, 982 [1915].

²⁾ Siehe namentlich B. 43, 3562 [1910].

³⁾ Neuerdings habe ich gefunden, daß beim Kochen der Digitogensäure mit einer Mischung von gleichen Teilen Eisessig und verdünnter NO_3H (1.2) eine hübsch krystallisierende Säure entsteht, welche ein ebenfalls sehr gut krystallisierendes, mäßig schwer lösliches Bariumsalz (mit 8 Mol. Krystallwasser) bildet. Dieselbe scheint identisch zu sein mit der früher mittels konzentrierter NO_3H gewonnenen Säure $C_{22}H_{30}N_2O_8$ (B. 34, 3566 [1901]), aber die Ausbeute ist auch nicht besser als bei dem alten Verfahren (höchstens 15 %).

Nebenbei entstehen gleichzeitig mindestens noch zwei andre Säuren, die eine ebenfalls gut krystallisierend, die andre in charakteristischen Körnern abscheidbar; die völlige Trennung und Reinigung dieser beiden letzteren Produkte macht aber zurzeit noch einige Schwierigkeiten; hierüber werde ich später berichten.

1 Tl. Digitogensäure wird mit 10 Tln. Chromsäuremischung, bereitet mittels Chromsäure-anhydrids¹⁾, übergossen; dann fügt man 10 Tle. Essig zu und erzeugt erst jetzt durch Umschwenken gleichmäßige Mischung²⁾, welche nun am Rückfluß im rasch angeheizten und lebhaft kochenden Wasser erhitzt wird, bis keine Gasentwicklung mehr zu beobachten ist und die Lösung rein grün erscheint, während eine herausgenommene Probe nach Verdünnung mit Wasser beim Schütteln mit Äther den letzteren nicht mehr gelbfärbt (durch Abgabe von CrO_3 !); in der Regel genügt hierzu $1\frac{1}{2}$ –2-stündiges Erhitzen. Die Hauptmenge wird hierauf mit dem gleichen Mol. Wasser verdünnt, 6-mal mit Äther geschüttelt, dann letzterer in einem entsprechend großen Kolben gesammelt, hier mit 12–15 Tln. Wasser (bezogen auf die verarbeitete Digitogensäure) durchgeschüttelt, erst nach völliger Klärung (innerhalb von 2–3 Tagen) von der daraus abgesetzten chrom- und schwefelsäurehaltigen Flüssigkeit abgossen und aus dem Wasserbad abdestilliert. Die hierbei verbleibende, noch stark verdünnte essigsäure Lösung der Oxydationsprodukte (welche manchmal auch noch eine kleine Menge von Chrom, gebunden an organischer Substanz, enthält) verdampft man auf dem Wasserbad unter Überleiten von CO_2 (um dadurch leichter die Hauptmenge der Essigsäure zu vertreiben) bis zum $1\frac{1}{2}$ -fachen Gewichte der verwendeten Digitogensäure. Der Rückstand wird mittels 0.5 Tln. 30-prozentiger Essigsäure (wieder berechnet auf die Digitogensäure) in ein Kölbchen gespült, hier vorsichtig mit Wasser gesättigt und unter Schutz vor Verdunstung einige Tage stehen gelassen; es entsteht langsam ein Brei von Nadelwarzen, diese werden scharf abgesaugt, mit 30-prozentiger Essigsäure, schließlich mit Wasser gewaschen, im Vakuum getrocknet (Ausbeute ca. 15 %), dann in 3 Tln. kaltem Methylalkohol gelöst und nachher durch allmählichen Zusatz von 4–5 Tln. Wasser wieder zur Ausscheidung gebracht, was jetzt rascher möglich ist.

Man erhält so derbe Nadelwarzen, die bei 215 – 216° unter starkem Aufschäumen schmelzen.

0.4022 g lufttr. Subst. im Vakuum über Schwefelsäure langsam 0.0226 g H_2O .

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_7 + \text{H}_2\text{O}$. Ber. H_2O 5.20. Gef. H_2O 5.62.

0.1406 g vakuumtr. Subst.: 0.3006 g CO_2 , 0.0981 g H_2O . — 0.1810 g vakuumtr. Subst.: 0.3875 g CO_2 , 0.1230 g H_2O . — 0.1498 g Subst.: 0.3212 g CO_2 .

$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_7$. Ber. C 58.50, H 7.37.
Gef. » 58.31, 58.39, 58.48, » 7.81, 7.60.

¹⁾ $400 \text{ g } \text{H}_2\text{O} + 80 \text{ g konzentrierter } \text{SO}_4\text{H}_2 + 53 \text{ g } \text{CrO}_3$. Vergl. B. 46, 676 Anm. [1913].

²⁾ Wird der Eisessig zuerst zugegeben, so bäckt die Digitogensäure zu dicken Klumpen zusammen, welche die weitere Arbeit sehr erschweren.

Mol.-Gew.-Bestimmung: 0.7976 g vakuumtr. Sbst. in 52.168 g Eisessig, $E = 0.19^\circ$. — 0.7439 g vakuumtr. Sbst. in 51.09 g Eisessig, $E = 0.17^\circ$.

Mol.-Gew. Ber. 328.2. Gef. 312, 332.

Titration¹⁾: 0.247 g vakuumtr. Sbst. + 1 Tr. Phenolphthalein 21.6 ccm $\frac{1}{10}n$ -Lauge. — 0.221 g ebenso 19.25 ccm $\frac{1}{10}n$ -Lauge.

$C_{16}H_{24}O_7$ (3-basisch). Äqu. Gew. Ber. 109.4. Gef. 114, 115.

Da krystallisierte Salze²⁾ bisher nicht zu erhalten waren und da die C-Bestimmung auch die Formel $C_{18}H_{26}O_8$ (ber. C 58.35, H 7.08) zulassen würde, wurde noch eine Titration mit viel Substanz gemacht.

0.5127 g vakuumtr. Sbst. + 1 Tr. Phenolphthalein 45.6 ccm $\frac{1}{10}n$ -Lauge. Gef. Äqu. Gew. 112.

$C_{18}H_{26}O_8$ (3-basisch). Ber. 41.5 ccm für 0.5127 g Säure.

$C_{16}H_{24}O_7$ (3-basisch). » 46.9 » • 0.5127 g » .

Demnach ist die Formel $C_{16}H_{24}O_7$ gültig; sie kann aufgelöst werden in $C_{13}H_{21}O(CO_2H)_3$, und dies entspricht der allgemeinen Formel $C_nH_{(2n-5)}O(CO_2H)_3$; denkt man sich dann die $3CO_2H$ ersetzt durch $3H$, so erhält man $C_nH_{(2n-2)}O$, anderseits fehlt aber wohl eine Doppelbindung, weil die Säure in neutraler Lösung bei gewöhnlicher Temperatur von Permanganat nicht angegriffen wird³⁾, und so kommt man zu dem Schlusse, daß die beschriebene Säure mindestens einen Ring, und zwar einen hydrierten enthält. Nun hat van der Haar aus einigen flüchtig durchgeführten Versuchen mit verschiedenen Sapogeninen den etwas kühnen Schluß gezogen⁴⁾: »Das weitere Studium der Saponine ist in die Chemie der terpen-artigen Kohlenwasserstoffe verlegt worden«, obwohl er z. B. speziell beim Digitogenin, ausgehend von 10 g Glykosid nicht einmal die zu einer Analyse nötige Menge von »Terpen« gewann; außerdem ist die von ihm benutzte Zinkstaub-Destillation im vorliegenden Falle eine viel zu gewaltsame Reaktion, als daß ihr hier eine ernstliche Beweiskraft zugesprochen werden könnte; namentlich aber hat van der Haar völlig übersehen,

¹⁾ Die vakuumtrockne Säure ist sehr merklich hygroskopisch, für die Titration wurde sie deshalb im verschlossenen Wäageglas gewogen.

²⁾ Neutrale Alkalisalzlösung (ca. 1:20) gibt mit Chlorcalcium direkt keinen Niederschlag; erwärmt man aber im Wasserbade, so entsteht sofort eine voluminöse, amorphe Fällung des Calciumsalzes, das beim Abkühlen wieder in Lösung geht. Die Säure liefert ferner kein Oxim und kein Semicarbazon. Die krystallisierte Säure ist in Äther sehr schwer löslich; aus Salzlösungen durch Salzsäure frisch gefällt, ist sie jedoch amorph und in diesem Zustande leicht durch Äther aufnehmbar.

³⁾ Bei längerem Erhitzen im Wasserbad erfolgt Oxydation; Versuche darüber sind noch im Gange.

⁴⁾ Ar. 251, 222 [1913].

daß ich die gleiche Schlußfolgerung schon 20 Jahre früher gezogen hatte¹⁾: »Die Digitsäure und mit ihr das Digitogenin, sowie dessen sonstige Derivate stehen in naher Beziehung zu den Terpenen«. Dabei stützte ich mich einerseits auf die Analyse der Digitsäure usw., andererseits auf eine »für sich freilich nicht ausschlaggebende« (l. c.) Beobachtung, welche aber an Beweiskraft den Ergebnissen von der Haars etwa gleichwertig sein dürfte und überdies viel einfacher und billiger gewonnen werden kann. »Die betreffenden Substanzen verbrennen [nach Entwicklung eines terpenartigen Geruches mit langer, stark rußender Flamme unter Hinterlassung von schwer verbrennlicher Kohle«. Halberkann, der ebenfalls die erwähnte Behauptung von der Haars in ähnlichem Sinne beanstandete²⁾, erwähnt bei dieser Gelegenheit, daß ich seinerzeit in der β -Anhydro-digitsäure eine hydroxylierte Dihydro-cuminsäure vermutete; diese spezielle Auffassung war für mich natürlich schon lange hinfällig geworden, nachdem (im Jahre 1899) festgestellt war, daß dem Digitogenin und seinen nächsten Derivaten nicht mehr eine Formel mit C_{15} bis C_{10} , sondern die doppelte (oder annähernd doppelte) Molekulargröße zukommt.

Verschiedene Versuche, das oben erwähnte Verhalten der Säure $C_{16}H_{24}O_7$ beim Schmelzen (starkes Aufschäumen unter Abspaltung von CO_2 oder H_2O) für den weiteren Abbau auszunutzen, führten bisher zu keinem sicheren Ergebnis; der betreffende Vorgang scheint kein einheitlicher zu sein.

Digitonin-Zucker.

Bei der Hydrolyse von Dig. germanic. hatte ich seinerzeit³⁾ so reichliche Mengen von *d*-Galaktose und *d*-Glucose als solche abgeschieden, daß ich mich später bei der Spaltung des Digitonins, als des Hauptbestandteiles jenes Rohmaterials, bezüglich Zuckernachweis auf den rasch auszuführenden Oxydationsversuch beschränkte, der auch tatsächlich Schleimsäure und Zuckersäure lieferte⁴⁾. Nachdem jetzt aber erkannt war, daß mein früheres Digitonin wechselnde Mengen von Gitonin enthalten kann, dessen Zucker nach Windaus und Schneckenburger (l. c.) neben Galaktose und Glucose noch eine Pentose einschließen sollen, schien es mir doch geboten, die bei der Verarbeitung von reinstem Digitonin (auf Digitogenin) als Nebenprodukt gewonnenen Zucker nochmals genauer zu prüfen, um so mehr als ich dabei gleich anfangs die überraschende Beobachtung machte, daß das betreffende Zuckergemisch auch nach sorgfältigster Abscheidung und Konzentration absolut nicht krystallisieren will, was für einen nur

¹⁾ Ar. 231, 450 [1893].

²⁾ Ar. 252, 187 [1914].

³⁾ B. 23, 1556 [1890].

⁴⁾ B. 24, 341 [1891].

aus *d*-Galaktose und *d*-Glucose bestehenden Sirup sehr verwunderlich wäre; dazu kam noch, daß Schnekenburger (nach mündlicher Mitteilung) auch bei den Digitonin-Zuckern eine durch Erhitzen mit Orcin-Salzsäure hervorgerufene Färbung als Pentose-Reaktion erklären zu müssen glaubte, und endlich erschien auffällig der Inhalt eines Patentes von Hoffmann-la Roche & Co., wonach allgemein die Saponine (zu denen man auch das Digitonin zu rechnen pflegt) Pentose-Verbindungen wären¹⁾. Bisher konnte ich nun unter den Digitonin-Zuckern keine Pentose nachweisen, aber nach anderer Richtung wurden bemerkenswerte Beobachtungen gemacht.

Für die Spaltung größerer Mengen von reinstem Digitonin wurde der erste Teil der früheren Vorschrift²⁾ (1 Tl. Glykosid + 8 Tle. 95-prozentigem Alkohol + 2 Tle. konzentrierter Salzsäure 1 1/2 Stunden am Rückfluß in lebhaft kochendem Wasser) benutzt, dann aber die nach 12—25 Stunden vom auskrystallisierten Digitogenin abgesaugte Lösung mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt, durch zweimaliges Schütteln mit Chloroform³⁾ von den letzten Resten des Genins (nebst etwas harzigen Stoffen) befreit, dann die Salzsäure quantitativ mittels Silberoxyds beseitigt und die Zuckerlösung schließlich bei 35° zum Sirup verdunstet. Dieser war weder direkt (auch nach Impfung mit Galaktose und Glucose) bei wochenlanger Aufbewahrung im Exsiccator, noch nach entsprechender Fraktionierung durch Alkohol-Äther zum Krystallisieren zu bringen; kleine Proben desselben waren auch im stärksten Vakuum kaum völlig auszutrocknen; die Oxydation einer anderen,

¹⁾ D. R.-P. vom 24. Juni 1911 (Z. B. 1914, I, 200). Die Saponine sollen dabei durch verdünnte Mineralsäuren bei gewöhnlicher Temperatur derart gespalten werden, daß der Pentose-Rest noch in dem neu entstandenen niedriger molekularen Glykosid (»Pentosid«) verbleibt. — Beim Digitonin scheint aber eine Spaltung bei gewöhnlicher Temperatur überhaupt unmöglich zu sein. Ich habe 4,8 g reines Digitonin in 25 Tln. Spaltungsgemisch (8 Tle. 50-proz. Alkohol + 2 Tle. konz. Salzsäure) durch anhaltendes Umschwenken möglichst verteilt (wobei etwa die Hälfte des Glykosids wirklich gelöst wird); nach 15 Stunden war aber äußerlich keinerlei Veränderung zu beobachten, und eine mit Kalilauge übersättigte Probe gab mit Fehlingscher Lösung keine Spur von Reduktion.

²⁾ Ar. 230, 262 [1892].

³⁾ Das abgetrennte Chloroform hat nur sehr wenig Zucker, wohl aber ziemlich viel Salzsäure aufgenommen; es muß deshalb zunächst zweimal mit Wasser durchgeschüttelt werden, bevor man es behufs Gewinnung des darin steckenden Digitogenins zur Verdunstung (in einer Schale bei 35—40°) bringt; Destillation ist hier nicht ratsam wegen der Bildung derber Krystallkrusten, welche regelmäßig sehr starkes Stoßen und Übersäumen veranlassen. — Von Interesse ist ferner die Tatsache, daß reines Digitonin nur eine verschwindend geringe Menge von »Digitoresin« als harziges Nebenprodukt liefert.

größeren Probe mittels verdünnter Salpetersäure ergab wieder (wie früher) Schleimsäure und *d*-Zuckersäure, diese letztere Säure aber bei einem diesmal genau quantitativ durchgeführten Versuche in auffallend geringer Menge. Dann unterwarf ich eine größere Portion des zähen Zuckersirups (welcher etwa 75 % Trockensubstanz enthielt) der Brom-Oxydation. Auf 1 Tl. Trockensubstanz wurden 5 Tle. Wasser und 2 Tle. Brom genommen, nach Verbrauch des flüssigen Broms (Zeitdauer auch bei fleißigem Umschwenken ca. 7—8 Stunden, also auffallend lang gegenüber meinen früheren Erfahrungen bei Aldosen) ließ ich noch 12 Stunden stehen und entfernte dann den Bromwasserstoff (und zugleich das unverbrauchte gelöste Brom) nach früherer Vorschrift¹⁾, aber mittels Silbercarbonats. Das auf etwa 10 Tle. (bezogen auf den verwendeten Zucker) verdünnte Filtrat wurde auf Heiztrichter 1 1/4 Stdn. mit überschüssigem Calciumcarbonat gekocht, filtriert, bis auf etwa 4 Tle. verdampft und nun in einem Kolben allmählich mit 95-proz. Alkohol gesättigt (ohne bleibende Trübung²⁾), wozu z. B. auf 650 g Lösung nur 20 ccm Alkohol verbraucht wurden. Impfung mit *d*-galaktonsaurem Calcium veranlaßt dann rasch Krystallisation, über Nacht eine dichte, an der Wand festliegende Kruste, wesentlich vermehrt bei 3-tägigem Stehenlassen unter zeitweisem Umschwenken; jetzt läßt sich allmählich nochmals ebensoviel Alkohol wie vorher hinzumischen, was in weiteren 24 Stunden noch eine Verstärkung der Krystallmasse bedingt, welche schließlich abgesaugt und mit 20-proz. Alkohol ausgewaschen wird; die Identität mit *d*-galaktonsaurem Calcium wurde bewiesen durch Bestimmung von H₂O, Ca und $[\alpha]_D$.

Die Mutterlauge wird am besten durch Verdampfen noch etwas stärker konzentriert, mit viel 95-proz. Alkohol vermischt, der reichlich entstehende amorphe Niederschlag A legt sich zumeist am Glase fest, so daß man nach 12—24 Stunden die überstehende Lösung B²⁾ einfach abgießen kann, unter Nachspülen mit wenig Alkohol.

Niederschlag A konnte in keinerlei Weise direkt zur Krystallisation gebracht werden, auch nicht, als ich nach Auffindung des unten zu beschreibenden neuen Calciumsalzes in der Lage war, konzentrierte wäßrige oder

¹⁾ Ar. 234, 451 [1896].

²⁾ Die Lösung B wurde bei 35° zum Sirup verdunstet, dessen Gehalt an Trockensubstanz etwa 50 % des ursprünglich verarbeiteten Zuckersirups ausmacht, was jetzt verständlich werden läßt, daß die anderweitig nachgewiesene *d*-Galaktose ursprünglich nicht direkt auskrystallisierte: ein völliges Austrocknen dieses Rest-Sirups scheint (wenigstens innerhalb praktisch brauchbarer Zeit) nicht möglich zu sein; er enthält noch eine sehr kleine Menge von Calciumsalz, reduziert aber merkwürdigerweise die Fehlingsche Lösung nur mehr minimal und liefert auch kein Osazon; mit den üblichen Pentose-Reaktionen war kein sicheres Resultat zu erzielen, sie sind ja auch nach meinen früheren Beobachtungen (Ar. 251, 576 [1913]) in ihrer bisherigen Form überhaupt nicht mehr eiwandfrei. Ich versuche soeben, durch Oxydation dieses Rest-Sirups mit Salpetersäure einen Anhaltspunkt über dessen Natur zu gewinnen.

wäßrig-alkoholische Lösungen des rohen Niederschlages entsprechend zu impfen. Überführung in die Säure (mittels Oxalsäure), dann Verdampfen der letzteren zum Sirup, Aufnahme desselben in 1.5 Tln. absoluten Alkohols und Zusatz von Phenylhydrazin lieferte aber rasch eine Krystallisation, zu deren Beendigung 2-tägiges Stehenlassen ratsam ist.

Das Phenylhydrazid wird abgesaugt unter Nachwaschen mit dem Minimum von absolutem Alkohol; die Mutterlauge gibt mit viel Äther einen Niederschlag, der innerhalb 24 Stunden noch sichtlich zunimmt und dann je nach seiner Beschaffenheit durch Absaugen der Lösung oder auch Abgießen der letzteren abzuschcheiden ist; er enthält noch einen ziemlichen Prozentsatz des gleichen Hydrazids, aber in wesentlich unreinerem Zustande, darf also nicht direkt mit der ersten Krystallisation vereinigt werden. Diese letztere trocknet man im Vakuum über Schwefelsäure, digeriert sie (nach dem Verreiben) einige Zeit im Kolben mit Äther und saugt wieder ab unter Nachwaschen mit Äther, welcher ziemlich viel dunklen Farbstoff beseitigt. Hierauf krystallisiert man zweimal aus kochendem Wasser (6–10 Tln.) unter Zusatz von Blutkohle um (Filtration durch Heiztrichter!) und erhält schließlich das reine Hydrazid in Form prächtiger, langgestreckter, farbloser Tafeln vom Schmp. 195° (unter Aufschäumen).

Beufus Identifizierung der zugehörigen Säure wurde das reine Hydrazid durch $\frac{1}{2}$ -ständiges Kochen mit viel Wasser und einem mäßigen Überschuße von möglichst reinem gelöschtem Kalk zerlegt, die Mischung direkt mit Kohlensäure gesättigt, dann 5-mal mit Äther extrahiert, nach Verjagung des gelösten Äthers abermals mit Blutkohle gekocht und zunächst eine Probe der so gereinigten Calciumsalz-Lösung je nach ihrer Konzentration direkt oder nach mäßigem Eindampfen vorsichtig mit Alkohol gesättigt, um zu prüfen, ob etwa dadurch nochmals ein kleiner Rest von galaktonsaurem Calcium zur Ausscheidung gelangt, was bei genauer Einhaltung der oben gegebenen Vorschrift in der Regel nicht der Fall ist. Trifft dies zu, so verdampft man auf ein kleines Volumen und sättigt dieses mit Alkohol, welcher langsam starke Krystallisation (ziemlich derbe Säulen) veranlaßt. Das abgesaugte Salz nimmt an der Luft auffallend langsam (in 3–4 Tagen) konstantes Gewicht an.

0.2562 g lufttr. Subst. bei 100° rasch 0.0196 g H₂O. — 0.6138 g desgl. 0.0464 g H₂O. — 0.2366 g bei 100° getr. Subst. unter Zusammenfröhen und mäßigem Aufblähen 0.0318 g CaO.

(C₆H₁₁O₇)₂Ca + 2 H₂O. Ber. H₂O 7.73. Gef. H₂O 7.65, 7.56.

(C₆H₁₁O₇)₂Ca. » Ca 9.31. » Ca 9.61.

Das krystallisierte Salz ist in Wasser keineswegs leicht löslich. Zersetzt man das Calciumsalz durch Oxalsäure unter Erhitzen und verdampft die Lösung der Säure, so erhält man einen nicht krystallisierbaren lactonreichen Sirup; wird aber das Calcium in der Kälte beseitigt und die filtrierte Säurelösung im starken Vakuum über

Schwefelsäure möglichst rasch zum Sirup konzentriert, so scheiden sich aus diesem leicht Säulen und Nadeln in reichlicher Menge ab: die eigentliche Säure krystallisiert demnach leicht, das Lacton dagegen nicht (oder jedenfalls sehr schwer); nach dieser Richtung gleicht die vorliegende Säure also der *d*-Galaktonsäure¹⁾. Sie unterscheidet sich aber von dieser ganz wesentlich bezüglich des Drehungsvermögens:

1.2756 g lufttr. Calciumsalz mit verdünnter Salzsäure in mäßigem Überschuß versetzt und mit Wasser auf 14.5 ccm verdünnt zeigten im 2-dm-Rohr weder sofort noch nach 12 Stunden eine ablesbare Drehung; die Säure selbst ist also inaktiv oder ihr $[\alpha]_D$ äußerst gering.

Dagegen 1.345 g bei 100° getr. Calciumsalz + 1.5 ccm Salzsäure (1.1) + H₂O $\frac{1}{2}$ Stunde in kochendem Wasser erhitzt, dann verdünnt auf 20 ccm ergaben im 2-dm-Rohr $\alpha = +2.04^\circ$, folglich $[\alpha]_D = +18.3^\circ$, berechnet auf das Lacton C₆H₁₀O₆ (= 1.113 g). Endlich lieferte eine längere Zeit im Wasserbade erhitzte Säurelösung mit 21.69 g Lacton in 100 ccm im 2-dm-Rohr $\alpha = +8.5^\circ$, also $[\alpha]_D = +19.6^\circ$.

Diese polarimetrischen Beobachtungen würden nun ihrerseits das Vorliegen von *d*-Gluconsäure andeuten (ebenso wie der Schmelzpunkt des Phenylhydrazids); ganz entschieden gegen diese Identität sprechen aber die Eigenschaften sämtlicher bisher untersuchten Salze, wobei ich die entsprechenden Salze der gewöhnlichen *d*-Gluconsäure besonders dargestellt und direkt verglichen habe, obwohl sie mir aus eigener Erfahrung längst bekannt waren.

Säure aus Digitonin-Zucker:	<i>d</i> -Gluconsäure:
Ca-Salz: + 2 H ₂ O (vergl. oben)	kein H ₂ O ²⁾
Ba-Salz: kein H ₂ O; Büschel von Säulchen: bei langsamer freiwilliger Verdunstung meist amorph eintrocknend.	+ 3 H ₂ O bei freiwilliger Verdunstung sehr leicht derbe flache Säulchen oder auch rautenförmige Blätter.
Zn-Salz: + 3 H ₂ O	+ 2 H ₂ O
Cd-Salz: + 5 H ₂ O; leicht krystallisierend, mikroskopische flache Säulen, an einem Ende schräg zugespitzt, meist in charakteristischer Weise zu Büscheln vereinigt.	bei 110° kein Wasserverlust; schwierig krystallisierend, dann überwiegend krystallinisch-körnig, darunter nur vereinzelte Säulchen oder Nadelchen.

Analysen. I. Salze der Säure aus Digitonin-Zucker. Bariumsalz. Die erste Krystallisation wurde erzielt durch Sättigung einer kon-

¹⁾ B. 18, 1553 [1885].

²⁾ Kiliani, A. 205, 184 [1880], jetzt durch neuen Versuch bestätigt.

zentrierten Lösung mit Alkohol: besitzt man Impfmateriel, dann können auch die wäßrigen Lösungen allein zum Krystallisieren gebracht werden.

0.7171 g lufttr. Subst. bei 100° nur 0.0003 g Verlust. — 0.2234 g lufttr. Subst. bei 100° kein Verlust, dann ohne Schmelzen und Aufblähen (Unterschied von gluconsaurem Barium) 0.084 g BaCO_3 .

$(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_7)_2\text{Ba}$. Ber. Ba 26.04. Gef. Ba 26.17.

Zinksalz. Große Neigung zur Bildung übersättigter Lösungen und bei freiwilliger Verdunstung meist amorphes Eintrocknen, aber leicht krystallisierbar nach vorsichtiger Alkoholsättigung; hübsche Wäzchen (Nadeln und kleine Säulen), an der Luft rasch konstant werdend.

0.5584 g lufttr. Subst. bei 100° rasch 0.0585 g H_2O . — 0.2306 g bei 100° getr. Subst.: 0.0414 g ZnO . — 0.2409 g bei 100° getr. Subst.: 0.2716 g CO_2 , 0.1086 g H_2O .

$(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_7)_2\text{Zn} + 3\text{H}_2\text{O}$. Ber. H_2O 10.61. Gef. H_2O 10.48.

$(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_7)_2\text{Zn}$. Ber. C 31.61, H 4.87, Zn 14.35.
Gef. » 30.75¹⁾, » 5.05, » 14.42.

Cadmiumsalz. Schön krystallisiert (vergl. oben), an der Luft rasch konstant werdend.

0.42 g lufttr. Subst. bei 110°: 0.0652 g H_2O . — 0.3314 g lufttr. Subst.: 0.134 g $\text{PO}_4\text{NH}_4\text{Cd} + \text{H}_2\text{O}^2)$.

$(\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_7)_2\text{Cd} + 5\text{H}_2\text{O}$. Ber. H_2O 15.20, Cd 18.97.
Gef. » 15.52, » 18.67.

¹⁾ Die Zahl für C stimmt zwar schlecht, sie läßt aber trotzdem keine andre Deutung zu, denn die Gesamtanalyse ergibt $\text{C}_{11.6}\text{H}_{22.7}\text{O}_{14}\text{Zn}$.

²⁾ Zur Cadmiumbestimmung in Salzen organischer Säuren (wahrscheinlich aber auch vielfach für anorganische Analysen) eignet sich vorzüglich die (anscheinend wenig beachtete) Methode von Miller und Page (Z. a. Ch. **28**, 233 [1901]); die Verfasser haben nur versäuert, die betreffende Vorschrift in genügend übersichtlicher Weise zusammenzufassen, weshalb ich dies hier nachhole: Auf je 0.21 g Cd (im Salz) sollen treffen 150 g ursprünglicher Lösung und hierauf zugegeben werden 35 ccm Ammoniumphosphat-Lösung, enthaltend 2.9 g $\text{PO}_4\text{H}(\text{NH}_4)_2$; letztere Lösung wird vor der Anwendung mit 1 Tropfen Phenolphthalein (1-prozentige Lösung in 60-prozentigem Alkohol) und dann mit Ammoniak versetzt, bis gerade eine Spur von Rötung eintritt. Leicht lösliche Cadmiumsalze werden direkt in Wasser, schwerlösliche (wie z. B. mein neues Salz) nach Zusatz der berechneten Menge 2-prozentiger Salzsäure (nötigenfalls unter Erwärmen) und nachträgliche Verdünnung mit Wasser auf das vorgeschriebene Volumen gebracht; dann fügt man, falls Salzsäure nötig war, die dieser entsprechende (kleine) Menge von Ammoniak und schließlich die Phosphatlösung hinzu. Der anfangs flockige, amorphe Niederschlag verwandelt sich über Nacht in prächtige, perlmutterglänzende, blättrige Krystalle, welche mit größter Leichtigkeit verlustlos auf ein im Vakuum getrocknetes gewogenes Filter zu bringen sind, hier mit 1-prozentiger Ammoniumphosphat-Lösung, dann mit 60-prozentigem Alkohol (bis zur völligen Entfernung von PO_4 oder Cl), schließlich mit 95-prozentigem Alkohol ausgewaschen und im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet werden. (Miller und Page trocknen bei 100—103°.)

II. Salze der *d*-Gluconsäure. Betreffend Calcium- und Bariumsalz habe ich nichts Neues beobachtet, wohl aber beim Zink- und Cadmiumsalz; das erstere soll nach Alkoholfällung $5\text{H}_2\text{O}$ enthalten, das Cadmiumsalz amorph sein (Grießhammer).

Zinksalz. Durch vorsichtige Sättigung der konzentrierten Lösung mit Alkohol über Nacht Krusten von Wärrchen (dicht zusammengelagerte, sehr feine Nadelchen).

0.6392 g lufttr. Subst. bei 105° langsam 0.046 g H_2O .

Ber. $2\text{H}_2\text{O}$ 7.33. Gef. $2\text{H}_2\text{O}$ 7.20.

Cadmiumsalz, wesentlich schwieriger krystallisierend (wobei auch Alkoholsättigung nichts hilft); freiwillige Verdunstung der konzentrierten Lösung, wiederholtes Anrühren der fast eingetrockneten Substanz mit wenig Wasser und abermaliges Stehenlassen ergaben aber doch schließlich einen dicken Brei von überwiegend krystallinisch-körnigem Salze (darunter nur vereinzelt Säulchen oder Nadelchen), jedenfalls von ganz anderm Aussehen als mein neues Cadmiumsalz.

0.4136 g lufttr. Subst. bei 110° nur 0.0008 g Verlust, entspr. 0.19 % H_2O .

Nach den bisher geschilderten Resultaten schien also die Nichtidentität meiner Säure mit der *d*-Gluconsäure völlig festzustehen. Andererseits stimmen aber meine Beobachtungen (insgesamt) auf keine der übrigen Säuren $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{O}_7$, soweit dieselben normale C-Kette besitzen, und doch sollen, nachdem Levene die *d*-Altronsäure und die *d*-Allonsäure beschrieben hat¹⁾, alle einschlägigen Säuren schon bekannt sein, wenn auch einige davon etwas dürftig charakterisiert erscheinen.

Deshalb habe ich schließlich den Rest meiner Säure aus Digitonin-Zucker noch der Oxydation mit verdünnter Salpetersäure unterworfen, dabei aber zu meiner großen Überraschung *d*-Zuckersäure gefunden, deren saures Kaliumsalz ich analysierte und polarisierte:

0.2014 g vakuumtr. Subst.: 0.1962 g PtCl_6K_2 , entspr. 15.61 % K; ber. 15.76. — 0.3504 g vakuumtr. Subst. in 10 ccm H_2O + 1.2 ccm 10-prozentiger Salzsäure 10 Minuten in kochendem Wasser erhitzt, dann im 2-dm-Rohr: $\alpha = +1.5$; ebensoviel gewöhnliches *d*-zuckersaures Salz ergab unter den gleichen Bedingungen genau den gleichen Wert.

Bei dieser verwickelten Sachlage wage ich es vorläufig nicht, aus meinen Beobachtungen einen bestimmten Schluß zu ziehen; weitere Versuche erscheinen unbedingt nötig; hierzu muß ich mir vor allem nochmals reinstes Digitonin darstellen, was längere Zeit beansprucht.

¹⁾ B. 43, 3141 [1910].