

## 80. H. Kiliani: Über Digitalis-Stoffe (40. Mitteilung).

[Aus der Medizin. Abteilung des Universitäts-Laboratoriums Freiburg i. Br.]  
(Eingegangen am 28. Dezember 1919.)

## I. Hydrolyse der Digitogensäure.

Bei diesem Vorgange ist die Sachlage eine wesentlich verwickeltere, als ich auf Grund der ersten Beobachtungen annehmen durfte und mußte.

1. Lacton. In der letzten Mitteilung<sup>1)</sup> wurde schon die Möglichkeit angedeutet, daß die damals angenommene Formel  $C_8H_{12}O_2$  »etwas abzuändern« sein dürfte. Inzwischen wurde zunächst festgestellt, daß das Produkt aus Digitogensäure sicher nicht identisch ist mit Willstätters Lacton der  $\gamma$ -Oxy-cyclo-heptan-carbonsäure<sup>2)</sup>: Letzteres ist sehr leicht löslich in 85-proz. Äthylalkohol, aus solcher Lösung nicht fällbar durch 50-proz. Alkohol, die feste Substanz ist sogar in 30-proz. Alkohol schon recht erheblich löslich; besonders charakteristisch ist ferner (was ich früher für nebensächlich hielt) der »eigentümliche Geruch«, zu dessen Wahrnehmung es gar nicht der »Verflüchtigung mit Wasserdampf« bedarf; außerdem scheint die optische Aktivität ganz (oder fast ganz) zu fehlen, und endlich liefern die Lösungen der entsprechenden Alkalosalze nach Zusatz von Chlormagnesium weder in der Kälte, noch beim Erhitzen in kochendem Wasser ein krystallisierendes Magnesium. Demgegenüber ist das Lacton aus Digitogensäure in 30-proz. Alkohol nur spurenweise löslich, völlig geruchlos, sowie stark linksdrehend (siehe l. c.), und für das zugehörige Magnesiumsalz ist (wie unten beschrieben wird) gerade die Abscheidung aus heißer Lösung (in hübsch krystallisierter Form) charakteristisch; endlich ergab sich noch aus der Molekulargewichts-Bestimmung und aus der Existenz eines Acetyl derivates, daß die Formel dieses Lactons in  $1.5 \times C_8H_{12}O_2 = C_{12}H_{18}O_3$  umzuändern sein wird.

Mol.-Gew.-Bestimmung. 0.9752 g vak.-tr. Lacton in 51.45 g Eisessig,  $E = 0.82^o$ ; gef.  $M = 230$ ; ber. für  $C_{12}H_{18}O_3$  210.2.

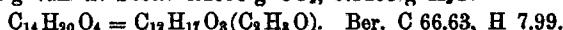
Acetyl derivat. 1 Tl. krystallisiertes Lacton + 1 Tl. wasserfreies Natriumacetat + 10 Vol.-Tl. Essigsäure-anhydrid wurden 25 Minuten am Rückfluß gekocht; das Produkt, durch viel Wasser gefällt, erstarrte bei häufigem Durchkneten langsam; mit Wasser gewaschen

<sup>1)</sup> B. 52, 200, 204, Anm. 1.

<sup>2)</sup> A. 317, 242. — Für die phasenreiche und deshalb mühsame Darstellung dieser Substanz aus Anhydro-ekgonin bin ich Hrn. Dr. Schnekenburger zu bestem Danke verpflichtet.

und im Vakuum getrocknet, löste es sich leicht beim Erwärmen mit 6 Vol. 85-proz. Äthylalkohol; bald nach dem Erkalten prächtige Säulen-Kruste, von welcher die Mutterlauge einfach abgießbar ist (unter Nachspülen mit 60-proz. Alkohol). Ausbeute 75 %; Schmp. 89—90° Mischschmelzpunkt mit ursprünglichem Lacton 79—80°.

0.1914 g vak.-tr. Sbst.: 0.4698 g CO<sub>2</sub>, 0.1468 g H<sub>2</sub>O.



Gef. > 66.96, > 8.58.

Zu diesem Befunde stimmt auch die genauere Untersuchung des dem Lacton entsprechenden Magnesiumsalzes: 1 Tl. Lacton wurde mit 20 Vol.-Tln. 85-proz. Alkohol und der berechneten Menge *n*-Kalilauge 1 Stde. am Rückfluß im kochenden Wasser erhitzt, die Lösung durch Verdunstung auf dem Wasserbade vom Alkohol befreit, dann mit Wasser verdünnt auf 1 : 150 (ber. auf das verwendete Lacton), das berechnete Chlormagnesium (1 : 10) nebst einem kleinen Überschusse zugegeben, der minimale, flockige Niederschlag (wohl eine Spur Mg(OH)<sub>2</sub>) rasch abfiltriert und die klare Lösung in kochendem Wasser erhitzt: Sofortige Ausscheidung von dendriten-artig verzweigten Nadelbüscheln, nach etwa 20 Minuten beendigt, beim Erkalten nur zum Teil und langsam wieder verschwindend; trotzdem ist Filtration und Absaugen der heißen Mischung zu empfehlen unter Nachwaschen mit dem Minimum von warmem Wasser; das eben beschriebene Verhalten des Magnesiumsalzes ist so charakteristisch, daß es vorzüglich geeignet sein dürfte für etwaige Identifizierung.

0.227 g luftr. Salz bei 100° rasch 0.0408 g H<sub>2</sub>O, dann beim Glühen 0.0166 g MgO. — 0.1875 g bei 100° getr. Salz 0.4158 g CO<sub>2</sub>, 0.1327 g H<sub>2</sub>O (C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Mg + 6 H<sub>2</sub>O. Ber. H<sub>2</sub>O 18.42, Mg 4.14.

Gef. • 17.97, > 4.41.

(C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Mg Ber. C 60.18, H 8.00, Mg 5.08.

Gef. > 60.50, > 7.92, > 5.37<sup>1)</sup>.

Aus dem ursprünglichen Lacton sind übrigens (trotz wiederholten Umkristallisierens aus 85-proz. Alkohol) mittels heißer, alkoholischer Lauge noch 10—15 % einer in kochendem, verdünntem Alkali ganz unlöslichen Substanz abscheidbar, was ich erst entdeckte, als eine etwas größere Menge (mehrere Gramm) schön kristallisierten Lactons in Alkali gelöst werden sollte, um das Verhalten des Salzes zu Permanganat zu studieren: Beim Erhitzen mit Kalilauge nach obiger Vorschrift blieben gelbliche Öltröpfen ungelöst, die beim

<sup>1)</sup> Umgerechnet aus obigen 4.41 Proz. Mg; der ursprünglich angenommene Lactonformel würde dagegen entsprechen (C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Mg mit C 56.72 H 7.74, Mg 7.18, wonach für das Lacton die Formel mit C<sub>8</sub> auszuschließen ist.

Erkalten rasch amorph erstarrten und die nach dem Abgießen und völligen Wegspülen der zuerst entstandenen Alkalalisalzlösung auch bei  $\frac{3}{4}$ -ständigem Kochen mit neuer überschüssiger Lauge ganz unge löst blieben (eine Probe dieser Lauge gab beim Übersättigen mit Salzsäure keine Spur einer Trübung!). Diese ganz neutrale Substanz wird von Äther leicht aufgenommen, beim Verdunsten des letzteren über Schwefelsäure verbleiben direkt Krystalle (blättrige Nadeln); noch hübschere derbe Säulen erhält man nach Auflösung der trocknen Substanz in 4 Vol.-Tln. heißen 85-proz. Alkohols durch vorsichtige Sättigung der erhaltenen Lösung mit 50-proz. Alkohol; Schmp. 76°; die Analysen würden ebenfalls die Formel  $C_{12}H_{18}O_2$  zulassen.

0.1496 g vak.-tr. Sbst.: 0.3718 g  $CO_2$ , 0.1166 g  $H_2O$ . — 0.156 g Sbst.: 0.3895 g  $CO_2$ , 0.1213 g  $H_2O$ .

$C_{12}H_{18}O_2$ . Ber. C 68.53, H 8.63.

Gef. • 67.80, 68.12, • 8.72, 8.70.

Zur genaueren Untersuchung muß erst neues Material dargestellt werden.

Sehr auffällig ist ferner, daß es nicht gelang, aus obiger Alkalalisalzlösung das Lacton als solches zurückzugewinnen: Zu diesem Zwecke wurde die daraus durch Salzsäure abgeschiedene freie Säure zuerst in 50-proz. Alkohol allein 1½, Stdn. am Rückfluß im kochenden Wasser erhitzt, beim Erkalten entstand aber nur minimale, feinkörnige Ausscheidung. Dann wurde die Säure wieder möglichst vollständig durch Wasser abgeschieden, im Vakuum getrocknet und jetzt mit 10 Vol.-Tln. einer 2-proz. verdünnt-alkoholischen Salzsäure (auf 50 ccm 50-proz. Alkohol 2 ccm konz. Salzsäure) 2 Stdn. im kochenden Wasser erhitzt; beim Erkalten entstand jedoch keine Kry stallisation; auch vorsichtige Sättigung mit Wasser lieferte nur eine minimale Menge von Kräckelchen, und Übersättigung mit Wasser ergab ein sehr langsam erstarrendes Öl. Im wesentlichen muß aber am Schlusse doch noch die unveränderte freie Säure vorhanden gewesen sein, denn nach ihrer Umwandlung in das Kaliumsalz und Verdünnung des letzteren auf 1:150 erhält man mit Chlormagnesium beim Erhitzen in kochendem Wasser, genau wie oben beschrieben, das Magnesiumsalz in gleicher Form, gleicher Ausbeute und von der gleichen Zusammensetzung.

0.2794 g luftr. Salz bei 100° rasch 0.0484 g  $H_2O$ , dann beim Glühen 0.0194 g  $MgO$  entspr. 17.32%  $H_2O$  und 4.19%  $Mg$ .

2. Säure. Aus der neuen Formulierung des Lactons (unter 1) ergab sich weiter die Notwendigkeit, die nebenbei entstehende Säure nochmals genauer auf ihre Zusammensetzung zu prüfen; denn wenn das Lacton  $C_{12}$  enthält, dann sollte, weil die Digitogensäure  $C_{18}$  hat,

die gleichzeitig entstehende Säure C<sub>18</sub> haben, und sie würde vermutlich C<sub>18</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub> sein, was C 64.39, H 8.79 verlangt, während l. c. C 65.64, H 8.45 gefunden wurden. Hierdurch kam ich auf die Vermutung, die früher analysierte Säure könnte trotz der hervorragenden Krystallisationsfähigkeit und scheinbaren Einheitlichkeit doch noch ein Gemenge gewesen sein. Tatsächlich ist nun eine solche Beimengung vorhanden, sie ist abscheidbar (wenigstens mit Bezug auf die Hauptmenge) in Form ihres prächtig krystallisierenden Kaliumsalzes und nach allen bisher vorliegenden Beobachtungen muß man sie wohl auflassen als sauren Monoäthylester der Digitogensäure. Die nach früherer Vorschrift (l. c.) aus 85-proz. Methylalkohol auskrySTALLisierte erste Fraktion der ursprünglichen »Säure« wurde mit der (aus einer Probetitration) berechneten Menge  $\frac{1}{4}\text{-n}$ . Kalilauge durch Erhitzen auf dem Wasserbade gelöst; beim Erkalten begann sofort die Abscheidung von sehr langen Nadeln, konzentrisch ausstrahlend, innerhalb einiger Stunden vermehrt zu dicker Krystallmasse; diese auf einer Nutsche (mit relativ großer Oberfläche) sorgfältig abgesaugt (starkes Schäumen!), mit ganz wenig Wasser gewaschen, wurde nochmals aus 2.5 Tln. heißen Wassers umkrySTALLisiert.

0.3202 g luftr. Salz im Vakuum über Schwefelsäure: 0.0588 g H<sub>2</sub>O. — 0.441 g luftr. Sbst. in 15 ccm Alkohol gelöst nach Zusatz von genügend Platinchlorid und zweistündigem Stehen 0.155 g PtCl<sub>6</sub>K<sub>2</sub>. — 0.4124 g luftr. Sbst. ebenso 0.145 g PtCl<sub>6</sub>K<sub>2</sub>.

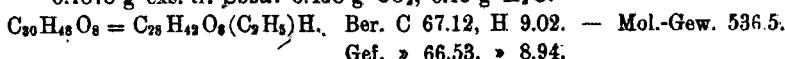


Ber. H<sub>2</sub>O 18.00, K 5.58.

Gef. > 18.36, > 5.63, 5.63.

Das Salz ist in ätherhaltigem Wasser leichter löslich als in Wasser allein, geht aber nur zum kleinsten Teil in eine obenstehende Ätherschicht über; nach Zusatz einer genügenden Menge von Salzsäure nimmt jedoch der Äther die entsprechende Säure auf, und letztere verbleibt beim Verdunsten des Äthers in hübschen, strahligen, fettglänzenden Krystallen; Schmp. 101—102°, ohne Krystallwasser.

0.1878 g exs.-tr. Sbst.: 0.458 g CO<sub>2</sub>, 0.15 g H<sub>2</sub>O.



Titration: 0.4241 g luftr. Säure + 1 Tr. Phenol-phthalein, 7.87 ccm  $\frac{1}{10}\text{-n}$ . NaOH, gef. Äquiv.-Gew. 539, während sich aus obigen Analysen des Kaliumsalzes, unabhängig von der Formel, das Mol.-Gew. der Säure zu 530.3 berechnet, folglich ist dasselbe größer als das der Digitogensäure (508.3), und gerade nach diesem Ergebnis dürfte kaum etwas anderes anzunehmen sein, als daß die Digitogensäure beim Kochen mit 50-proz. Alkohol auch bei Gegenwart von 2-proz. HCl teilweise verestert wird; die Menge dieses Nebenproduktes dürfte auf etwa 15% zu veranschlagen sein.

Aus der Mutterlauge des nach obiger Vorschrift abgetrennten Kaliumsalzes ließ sich nach weiterer Konzentration noch eine kleine Menge des gleichen Salzes abscheiden; die hierbei anfallende Mutterlauge diente dann zur Gewinnung des eigentlichen sauren Spaltungsproduktes, dessen Untersuchungsergebnis jedoch bisher noch nicht glatt stimmt auf eine Formel mit  $C_{16}$ ; weitere Versuche darüber sind im Gange, namentlich auch über die Frage, ob nicht doch eine Aufspaltung der Digitogensäure unter Weglassung des Alkohols mittels Salzsäure in verdünnter, essigsaurer Lösung bewirkt werden kann.

Digitogenin, mit 40 Vol.-Tl. 2-proz. verdünnt-alkoholischer Salzsäure (auf je 50 ccm 50-proz. Alkohol 2 ccm konz. Salzsäure) 8 Stdn. am Rückfluß in kochendem Wasser erhitzt, löste sich dabei nicht vollständig auf, und was beim Erkalten in reichlicher Menge noch auskristallisierte (in Nadelbüscheln), war nach Schmelzpunkt und sonstigem Verhalten sicher unverändertes Genin, das demnach auf diesem Wege nicht hydrolysiert werden kann.

## II. Digitaligenin.

Das Digitaligenin besitzt ein auffallend starkes Drehungsvermögen: 0.0262 g Sbst. in 14 ccm 95-proz. Alkohol (also 0.1872 g in 100 ccm, Lösung 1:534),  $l = 2$ ,  $\alpha = + 1.7^\circ$ , gef.  $[\alpha]_D = + 454^\circ$ . — 0.053 g Sbst. in 100 ccm Alkohol,  $l = 2$ ,  $\alpha = + 0.47$ , gef.  $[\alpha]_D = + 443^\circ$ .

In dem Wasserstoff-Produkt  $C_{19}H_{28}O_8$  (oder  $C_{19}H_{30}O_8$ )<sup>1)</sup> ist dagegen diese Drehung auf etwa  $\frac{1}{10}$  vermindert: 0.033 g lufttr. Sbst. in 14 ccm 95-proz. Alkohol,  $l = 2$ ,  $\alpha = + 0.2$ , gef.  $[\alpha]_D = + 42^\circ$ .

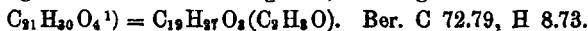
Dieses Wasserstoff-Produkt lieferte, entgegen meiner früheren Vermutung<sup>2)</sup>, nur ein Monoacetyl-derivat, dagegen beim Erhitzen mit verdünnter, alkoholischer Natronlauge eine prächtig krystallisierende Natriumverbindung<sup>3)</sup>, so daß dasselbe wohl auch als Lacton aufzufassen sein dürfte.

Acetyl-derivat. 1 Tl.  $C_{19}H_{30}O_8$  + 1 Tl. wasserfreiem Natriumacetat + 10 Vol.-Tl. Essigsäure-anhydrid 25 Minuten am Rückfluß gekocht; nach dem Eingießen in viel Wasser (etwa 70 Tl.) sehr rasches Erstarren (Krusten von derben Blättern), Produkt nach dem Waschen mit Wasser und Trocknen im Vakuum sehr leicht löslich in Aceton, schon nach Zumischung von nur wenig Wasser (etwa  $\frac{1}{4}$  Vol.) rasch in schönen Krusten von stark glänzenden Säulen anschließend; Schmp. 165°; die Analyse besser stimmend auf  $H_{28}$  im Ausgangsmaterial.

<sup>1)</sup> B. 51, 1636 [1918]. <sup>2)</sup> B. 51, 1637 [1918].

<sup>3)</sup> Für diese fehlen noch die Analysen.

0.1584 g vak.-tr. Sbst.: 0.4260 g CO<sub>2</sub>, 0.1222 g H<sub>2</sub>O.



Gef. > 73.37, • 8.63.

**Formyl-digitaligenin.** Der frühere Versuch, einen solchen Ameisensäureester darzustellen<sup>3)</sup>), hatte zu keinem brauchbaren Ergebnis geführt, er schien aber eine sehr energische Wirkung der konz. Ameisensäure auf das Genin anzudeuten; die inzwischen erschienene Arbeit von Kovache<sup>4)</sup> brachte mich auf den Gedanken, daß das Digitaligenin ein tertiar gebundenes Hydroxyl enthalten und daß deshalb bei meinem ersten Versuche eine teilweise Reduktion des Genins mitgespielt haben könnte. Wäre dies zutreffend, so sollte nach Kovache durch Zusatz von Natriumformiat eine vollständige Reduktion möglich sein; daher folgender Versuch:

1 Tl. reinstes Digitaligenin + 2 Tln. wasserfreien Natriumformiats + 10 Vol.-Tln. 98-proz. Ameisensäure am Rückfluß 40 Minuten gekocht; schon beim Zusatz der Ameisensäure Dunkelfärbung, die aber beim Erhitzen sich nicht verstärkte; keine Spur von CO<sub>2</sub>-Entwicklung, also Reduktion schon deshalb höchst unwahrscheinlich; das durch Wasser gefällte, ausgewaschene und im Vakuum getrocknete Produkt, in 12 Vol.-Tln. kaltem Aceton gelöst, begann schon nach Zutropfung von 3 Tln. Wasser wieder auszukristallisieren (Krusten von flachen Warzen blättriger Krystalle), Mutterlauge nach 24 Stdn. abgießbar, die mit etwas 60-proz. Aceton abgespülten, vakuumtrocknen Krystalle vom Schmp. 169° sind gemäß Analyse ein Monoformyl-Derivat.

0.149 g Sbst.: 0.4086 g CO<sub>2</sub>, 0.107 g H<sub>2</sub>O.



Gef. • 74.8, > 8.04<sup>4)</sup>.

Der Versuch, Digitaligenin durch Erhitzen mit verdünnter alkoholischer Salzsäure zu hydrolysieren, hatte negatives Ergebnis:

1 Tl. Digitaligenin + 20 Vol.-Tln. 2-proz. »Spaltungssäure« (mit 50-proz. Alkohol bereitet wie bei der Digitogensäure l. c.) 2½ Stdn. am Rückfluß im kochenden Wasser erhitzt, wobei auch am Schlusse nicht alles gelöst war; nach dem Erkalten reichliche Krystallisation, nach dem Absaugen, Waschen und Trocknen fast 90 % des Genins betragend und direkt den Schmelzpunkt des letzteren (202°) ergebend.

<sup>3)</sup> C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O)<sub>2</sub> hätte C 71.09, H 8.31.

<sup>4)</sup> B. 51, 1635 [1918]. <sup>5)</sup> C. 1919, I 1018.

<sup>4)</sup> Ein Reduktionsprodukt C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub> hätte C 80.93, H 9.27.

## III. Digitoxigenin.

Dieses Genin wird bei 2½-stündigem Erhitzen mit 2-proz. Salzsäure zwar auch nicht gespalten, aber wesentlich verändert:

1 Tl. Digitoxigenin + 15 Tln. »Spaltungssäure« (wie oben) am Rückfluss in kochendem Wasser erhitzt, rasch völlige Auflösung, dann Gelbfärbung, beim Erkalten keine sofortige Krystallisation, durch 1.5 Vol. Wasser amorpher Niederschlag, dieser nach dem Auswaschen und Trocknen sehr leicht löslich in 5 Vol.-Tln. warmen Methylalkohols, die Lösung bald nach dem Erkalten eine feinkörnige Krystallisation liefernd; letztere wurde nach 24 Stdn. abgesaugt und mit 60-proz. Methylalkohol gewaschen; Schmp. 175° (Digitoxigenin 234°) und nach freundlicher Mitteilung des Hrn. Kollegen Straub von weitgehend abgeschwächter Wirkung: »Die Substanz wirkt subkutan noch in 20-fach größerer Menge (als Digitoxigenin) gar nicht und am ausgeschnittenen Herzen in 10-facher Konzentration viel schwächer als Digitoxigenin.«

Überraschenderweise konnte ich aber andererseits weder durch Analyse, noch durch Mol.-Gew.-Bestimmung, noch auch bezüglich Drehung einen Unterschied gegenüber dem Ausgangsmaterial feststellen.

0.1498 g vak.-tr. Sbst.: 0.401 g CO<sub>2</sub>, 0.1202 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>. Ber. C 73.29, H 8.95.

Gef. • 73.03, • 8.98.

Mol.-Gew.-Best. 0.31 g vak.-tr. Sbst. in 10.1 g Naphthalin, E = 0.6°, gef. Mol.-Gew. 356; ber. 360.37.

Drehung. Bei 0.2746 g reinstem Digitoxigenin, gelöst in 14 ccm 95-proz. Alkohol, konnte ich gar keine Drehung ablesen (sehr bemerkenswerter Unterschied von Digitaligenin!), ebensowenig fand ich aber eine solche bei obigem Salzsäure-Produkte bei ungefähr gleicher Konzentration. Demnach scheint das Erhitzen in Salzsäure lediglich eine Umlagerung innerhalb des Moleküls bewirkt zu haben.

Acetyl-digitoxigenin, in üblicher Weise bereitet und im Vakuum getrocknet, löst sich in etwa 15 Tln. kaltem Aceton und scheidet sich dann nach vorsichtiger Sättigung mit Wasser langsam in Krusten von prächtig ausgebildeten, kurzen, derben Säulen ab; Schmp. 211—212°; nach der Analyse ein Monoacetyl-Derivat.

0.1824 g vak.-tr. Sbst.: 0.3451 g CO<sub>2</sub>, 0.1006 g H<sub>2</sub>O.

C<sub>34</sub>H<sub>44</sub>O<sub>5</sub> = C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>O<sub>4</sub>(C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O). Ber. C 71.60, H 8.52.

Gef. • 71.11, • 8.50.

**Überführung des Oxydations-Produktes  $C_{19}H_{26}O_4$   
in Toxigenon.**

Digitoxigenin liefert bei vorsichtiger Oxydation mit Chromsäure-Mischung die schön krystallisierende Verbindung  $C_{19}H_{26}O_4$ <sup>1)</sup>), während früher das Anhydro-digitoxigenin durch das gleiche Oxydationsmittel in Toxigenon  $C_{19}H_{24}O_3$  verwandelt worden war<sup>2)</sup>). Deshalb erschien es jetzt von Interesse, festzustellen, ob  $C_{19}H_{26}O_4$  unter dem Einflusse von alkoholischer Salzsäure (ebenso wie das Digitoxigenin) Wasser abspaltet und dabei übergeht in Toxigenon; dies ist tatsächlich der Fall.

1 Tl. fein verriebene Substanz  $C_{19}H_{26}O_4$  löste sich in 20 Vol.-Tl. einer Mischung von gleichen Volumen 95 proz. Alkohol und konz. Salzsäure (1.19) beim Umschwenken rasch auf, nach einiger Zeit entstand schwache feinkörnige Trübung, nach 4 Stdn. wurde die farblos gebliebene Lösung allmählich mit Wasser gesättigt, wodurch nur derbkörniger Niederschlag entstand ohne Beimengung von Harz; dieser abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet, löste sich leicht in Chloroform und fiel dann auf Zusatz des mehrfachen Volumen Äthers sofort wieder in krystallisierter Form aus, meist »ausgesprochen hemimorphe«, keilförmige Krystalle, wie früher beim Toxigenon beobachtet<sup>3)</sup>), sie wurden mit Äther gewaschen und im Vakuum getrocknet; Schmp. 260°.

0.1442 g Sbst.: 0.4007 g  $CO_2$ , 0.1024 g  $H_2O$ .

$C_{19}H_{24}O_3$ . Ber. C 75.96, H 8.05.

Gef. > 75.81, > 7.95.

Das Toxigenon wird bei längerem (einstündigem) Erhitzen mit alkoholischer Natronlauge (auf 1 Tl. Substanz 20 Vol.-Tl. 95-proz. Alkohol + 1 Mol.  $\frac{1}{2}$ -n. NaOH) am Rückfluß in eine wasserlösliche (bisher nur amorphe) Natriumverbindung verwandelt; dürfte also entgegen meiner früheren Annahme doch Lacton-Charakter haben wie das Digitoxigenin: Bei der Substanz  $C_{19}H_{26}O_4$  ist der betreffende Versuch noch auszuführen, er wird aber vermutlich in gleichem Sinne verlaufen.

Ein wesentlicher Fortschritt wurde endlich erzielt bei der Oxydation des dixgeninsauren Natriums durch Permanganat, man erhält schön krystallisierte Produkte bei Einhaltung folgender Bedingungen:

1 Tl. Digitoxigenin<sup>4)</sup> + 12 Vol.-Tl. 50-proz. Alkohol + 1 Mol.  $\frac{1}{2}$ -n. NaOH werden am Rückfluß (anfangs unter häufigem Um-

<sup>1)</sup> B. 51, 1632 [1918].

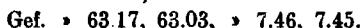
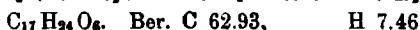
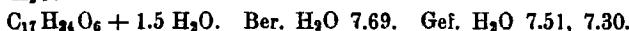
<sup>2)</sup> B. 31, 2459 [1898].

<sup>3)</sup> B. 32, 2199 [1899].

<sup>4)</sup> Dargestellt nach Ar. 251, 573.

schwenken) 1½, Stdn. in kochendem Wasser erhitzt, die klar gewordene hellgelbe Lösung bei 35° völlig verdunstet (wobei sich bald derbe Krusten der Natriumverbindung ausscheiden), der Rückstand behufs sicherer Beseitigung der letzten Reste von Alkohol noch im Vakuum getrocknet, dann mit 40 Tln. Wasser (bezogen auf das Digitoxigenin) durch Erhitzen gelöst, und noch mit 3 Äqu. 1/2-n. CO<sub>2</sub>Na vermischt; nach völligem Erkalten fügt man 2 Tle. Permanganat (wieder bezogen auf das Digitoxigenin und entspr. 6 At. O pro Mol.) in Form 2.5 proz. Lösung hinzu; nach 15—24 Stdn. wird die völlig entfärbte Lösung abgesaugt und mit der zur Bindung sämtlichen Alkalis erforderlichen Menge konz. Salzsäure versetzt. Der anfangs sehr voluminöse, flockige Säure-Niederschlag wird bei etwa 12-stündigem Stehenlassen zwar nicht deutlich krystallinisch, aber doch bröcklig-dicht und dadurch leicht filtrierbar<sup>1)</sup>; er ist mit dem nötigen Minimum von Wasser zu waschen, Ausbeute (vak.-tr.) etwas über 50 %. Dieses Rohprodukt in 6 Vol.-Tln. 50-proz. Alkohol durch Erwärmten am Rückfluß gelöst, beginnt rasch zu krystallisieren, in 24 Stdn. entsteht eine starke Kruste von tafelförmigen Krystallen, sie wird nach Abgießen der Mutterlauge mit 40-, dann mit 30 proz. Alkohol abgespült und an der Luft getrocknet. Die Mutterlauge verdunstet man bei 35°; ihr vakuumtrockner Rückstand liefert nach Auflösung in 2.5 Vol.-Tln. heißen 50-proz. Alkohols noch eine zweite Krystallisation der gleichen Säure; Schmp. 218—219°, nach Versuchen von Straub unwirksam.

0.8676 g fein zerriebene lufttr. Sbst. im Vakuum über Schwefelsäure rasch 0.0652 g H<sub>2</sub>O. — 0.4768 g desgl. 0.0348 g H<sub>2</sub>O. — 0.2034 g vak.-tr. Sbst.: 0.471 g CO<sub>2</sub>, 0.1356 g H<sub>2</sub>O. — 0.1772 g vak.-tr. Sbst.:<sup>2)</sup> 0.4094 g CO<sub>2</sub>, 0.118 g H<sub>2</sub>O.



Die Säure besitzt, im Gegensatz zum Digitoxigenin (vergl. oben), ziemlich starke Linksdrehung: 0.5944 g lufttr. Sbst. aufgenommen in 4 ccm n-KOH, verdünnt auf 16 ccm,  $\lambda = 2$ ,  $\alpha = -2.33$ , folglich  $[\alpha]_D = -31.4^\circ$ .

Titration. 0.2134 g lufttr. Säure + 1 Tr. Phenol-phthalein 12.7 ccm 1/10-KOH; gef. Äqu.-Gew. 168; ber. f. C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub> 1.5 H<sub>2</sub>O (2-bas.) 175.6.

<sup>1)</sup> Über die im Filtrat enthaltenen Nebenprodukte kann erst später berichtet werden, unter ihnen befindet sich jedenfalls eine gut krystallisierende einbasische Säure, welche in ihrer Zusammensetzung der Dixgeninsäure noch sehr nahe steht.

<sup>2)</sup> Die vak.-tr. Säure ist sehr hygroskopisch, deshalb wurde sie hier direkt im Schiffchen getrocknet.

Dazu stimmt die Analyse des schön krystallisierten, in heißem Wasser schwer löslichen Calciumsalzes: Eine Auflösung der Säure in der ber. Menge  $\frac{1}{10}$ -Lauge bleibt auf Zusatz der ber. Menge Chlorcalcium (1:2) (nebst kleinem Überschusse) zunächst ganz klar; wiederholtes Reiben der Wand veranlaßt dann innerhalb einiger Stunden mäßige Krustenbildung; dagegen erhält man rasch reichliche Ausscheidung (Büschen und Wärzchen von Nadeln) durch 20 Minuten langes Erhitzen der Mischung im Kolben in kochendem Wasser; das Salz wird auf glattem Filter abgetrennt und mit dem Minimum von heißem Wasser gewaschen.

0.2868 g luftr. Sbst. bei  $100^\circ$  rasch 0.0216 g  $\text{H}_2\text{O}$ , dann 0.047 g  $\text{CaO}$ .  
 $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{Ca} + 1.5 \text{H}_2\text{O}$ . Ber.  $\text{H}_2\text{O}$  6.94,  $\text{Ca}$  10.29.  
 Gef. > 7.53, • 10.14.

Die Säure wird nicht angegriffen von heißer überschüssiger Natronlauge (nach  $1\frac{1}{2}$ -ständigem Erhitzen mit 4 Äqu.  $\frac{1}{4}$ -n.  $\text{NaOH}$  ergab Ansäuern mit Salzsäure langsam reichlich Säure-Krystalle von unverändertem Schmp.  $218^\circ$ ), ferner nicht von Permanganat in soda-alkalischer Lösung bei gewöhnlicher Temperatur; beim Erhitzen mit Permanganat in kochendem Wasser erfolgt Reduktion, aber ziemlich träge, und nach vorläufigen Versuchen scheint dabei ein kleiner Anteil der verwendeten Säure weitgehend zertrümmert zu werden, während die Hauptmenge schließlich unverändert zurückgewonnen werden kann. Recht empfindlich scheint dagegen die Säure zu sein gegen heiße Salzsäure: 1 Tl. luftr. Säure mit 15 Vol.-Tln. 2-proz. »Spaltungssäure« (wie bei Digitogensäure) am Rückfluß im kochenden Wasser 3 Stdn. erhitzt, dann mit gleichem Volumen Wasser Öl-Niederschlag, der beim anhaltenden Durchkneten langsam krystallinisch erstarrt und von dem eine Probe in verdünnter Kalilauge klar löslich ist, der also kein neutrales Spaltungsprodukt enthält; der Niederschlag ist nach dem Auswaschen und Trocknen leicht löslich in 4 Vol.-Tln. warmen 50-proz. Alkohols, beim Erkalten scheiden sich Nadeln ab, deren Schmp. zu  $120^\circ$  und deren Äqu.-Gew. zu rund 300 gefunden wurde, wonach eine Anhydrid- oder Lacton-Bildung zu vermuten wäre; der Versuch muß mit etwas mehr (frisch darzustellender) Substanz wiederholt werden.

Ein überraschendes Verhalten zeigte die Säure  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_6$  zu Salpetersäure: 1 Tl. Säure  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_6$  (Maximal-Menge je 1 g), mit 10 Vol.-Tln. konz. Salpetersäure (1.39) übergossen, löst sich beim anhaltenden Umschwenken in 4—5 Minuten glatt auf ohne jede Spur einer Gasentwicklung oder Erwärmung, nach wenigen Minuten aber Trübung und rasch Brei-Bildung (Wärzchen von sehr kleinen Nadeln); 10 Minuten später wurde mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt,

nach weiteren 20 Minuten die Ausscheidung abgesaugt und mit Wasser gewaschen; Ausbeute an lufttr. Produkt ca. 80—85 %. Die gleiche Substanz kann man auch erhalten bei Anwendung verdünnter Salpetersäure (1.2), nur ist hierbei die Gewinnung weniger übersichtlich, weil man dabei anfangs beüfs genügender Lösung des Ausgangsmaterials die Mischung in heißes Wasser eintauchen muß, wobei der Beginn der Ausscheidung leicht einsetzt, ehe alle Säure  $C_{17}H_{24}O_6$  in Lösung gegangen ist. Die Untersuchung des Produktes ist noch wesentlich zu vervollständigen; feststehend sind aber folgende Beobachtungen: Beim Erhitzen im Capillarrohr von 235° an Verfärbung, Abschmelzen erst bei 270° unter starker Dunkelfärbung; zweifellos stickstoffhaltig und dieser Stickstoff-Gehalt nicht wegwaschbar durch Wasser, also einfache Addition von  $NO_3H$  höchst unwahrscheinlich; eine Stickstoff-Bestimmung ergab aber nur 2.29 % Stickstoff, folglich ist zu vermuten, daß ähnlich wie früher bei der Digitogensäure festgestellt wurde<sup>1</sup>), ein bimolekulares Produkt mit nur einem Stickstoff-Atom vorliegt; die Säure enthält kein Krystallwasser; Äqu. Gew. gef. 147.

Calciumsalz: Säure aufgenommen in ber.  $\frac{1}{10}$ -KOH, versetzt mit ber. Chlorcalcium (1:2) nebst geringem Überschusse, zunächst ohne Ausscheidung; kurzes Erhitzen einer kleinen Probe dieser Mischung erzeugt aber sofort Trübung (strukturlose Kugelchen); wird dann diese Probe als Impfmaterial zur Hauptlösung gegeben, so entsteht langsam (in 12—20 Stdn.) namentlich nach öfterem Reiben der Wand eine starke Kruste (Wärzchen von derben Nadelchen), in welcher 9.01 % Wasser und 10.07 % Calcium gefunden wurden, wonach die Säure 4-basisch sein müßte, wenn ein stickstoffhaltiges Doppelmolekül in obigem Sinne vorliegt.

---

### 31. Franz Fischer und W. Gluud: Entgegnung zu der Notiz von Tern: Über die Tieftemperatur-Verkokung.

(Eingegangen<sup>2</sup>) am 24. Oktober 1919.)

In Heft 9 des Jahrgangs 52 [1919] der »Berichte« macht Hr. Tern geltend, daß er bereits im Jahre 1907 größere Laboratoriumsversuche über die Tieftemperatur-Verkokung vorgenommen und sich dabei eines Apparates bedient habe, der in seinen Prinzipien mit dem

<sup>1</sup>) B. 84, 3567 [1901].

<sup>2</sup>) Das Erscheinen der Abhandlung hat sich verzögert, da Hr. Tern die von der Redaktion nachträglich an ihn gerichtete, bei der Einsendung seiner Notiz von der Redaktion versäumte Aufforderung, als Beleg seiner Prioritätsansprüche die Nummern der Patente, auf die er sich bezog, anzugeben, erst nach wiederholter Aufforderung am 30. Dezember 1919 beantwortet hat. Die Redaktion.