Ueber Digitoxin.

Von H. Kiliani.

(Eingegangen den 6. VII. 1896.)

Im vorigen Jahre berichtete ich¹⁾, daß Aether aus den wässerigen, ganz besonders aber aus den alkoholischen Extrakten der Digitalisblätter eine schön krystallisierende Substanz aufnimmt, welche zweifellos ein Glycosid ist. Obwohl letztere Eigenschaft nach Schmiedeberg's Angabe dem Digitoxin fehlen sollte, sprachen doch schon damals mancherlei Gründe für eine mögliche Identität der beiden Präparate, so daß ich mich veranlaßt sah, meine „Krystalle aus Aether“ bis zur definitiven Aufklärung der Sache als β -Digitoxin zu bezeichnen.

Die nachstehenden Ausführungen sollen nun zunächst die Beweise für die thatsächliche Identität der erwähnten Körper liefern und dann neue Beiträge zur Kenntnis des Digitoxins und seiner Spaltungsprodukte bringen. Leider ist dieser zweite Teil der Arbeit reiche an negativen Ergebnissen, und wo positive vorliegen, erscheinen dieselben sehr ergänzungsbedürftig. Wenn ich trotz dieses Mangels das Ganze der Oeffentlichkeit übergebe, so bestimmen mich dazu zwei Gründe: einerseits ist zur Zeit mein Material völlig aufgebraucht, neues aber im günstigsten Falle erst in einigen Monaten zu beschaffen; andererseits hat sich herausgestellt, daß mir früher betreffs der Zusammensetzung des Glycosides ein wesentlicher Irrtum unterlief, dessen Berichtigung ich nicht länger hinauschieben möchte.

Identität von α - und β -Digitoxin. Da die Firma Merck ausdrücklich angiebt, daß das Digitoxin, welches sie jetzt in den Handel bringt, nach Schmiedeberg's Methode bereitet wird, ersparte ich mir die Mühe, das α -Digitoxin selbst darzustellen, ich bezog vielmehr eine größere Menge desselben von Merck und verglich dasselbe auf's Genaueste mit meinem β -Digitoxin. Das neuerdings von jener Fabrik übersandte Präparat war entschieden reiner als jenes, welches ich im vorigen Jahre unter den Händen gehabt hatte; es schied sich aus heißem 85 prozentigem Alkohol sofort in durchsichtigen, farblosen Krystallblättern ab. Zu meiner Ueber-

¹⁾ Dieses Archiv 233, Heft 4.

raschung erhielt ich aber bei der Analyse dieser Krystalle fast genau dieselben Zahlen wie im Vorjahre, während ich damals vermutet hatte, der höhere Kohlenstoffgehalt, welchen Schmiedeberg's und Merck's Digitoxin aufwiesen, sei einer Verunreinigung zuzuschreiben. Dies veranlaßte mich, noch eine größere Anzahl von Analysen meines β -Digitoxins, sowie des β -Digitoxigenins unter Anwendung von pulverförmigem Kupferoxyd auszuführen, wobei sich bald zeigte, daß ich hier für den Kohlenstoff zu niedrige Zahlen, beim α -Digitoxin aber zufällig annähernd richtige Werte gefunden hatte.

Analysen von wasserfreiem α -Digitoxin:

	I.	II.	Schmiedeberg
C	63,14	63,45	63,60
H	8,68	8,60	8,50

Analysen von wasserfreiem β -Digitoxin:

	früher		jetzt		
		I.	II.	III.	IV.
C	62,06	63,66	63,36	63,21	63,91
H	8,67	8,13	8,34	8,51	8,68

Der Widerspruch betreffs der Zusammensetzung ist also beseitigt. Weiterhin zeigen beide Präparate, wenn sie aus Alkohol umkrystallisiert wurden, den gleichen Schmelzpunkt 145° und sie verhalten sich auch bei der Spaltung vollkommen gleich. Ich habe aus α -Digitoxin das Digitoxigenin und die Digitoxose in ganz gleicher Weise und mit genau denselben Eigenschaften gewonnen, wie aus dem β -Digitoxin. Ferner ergab sich bei der Prüfung der α - und β -Körper mit eisenhaltiger Schwefelsäure¹⁾ nicht die geringste Differenz in dem beiderseitigen Verhalten und endlich konstatierte noch Herr Prof. Boehm Uebereinstimmung in der pharmakologischen Wirkung. Die Präfixa α und β sind also überflüssig, Schmiedeberg's Digitoxin ist sicher ein Glycosid und dasselbe kann aus den Extrakten der Blätter mittels Aether gewonnen werden. Von der mutmaßlichen Formel des Glycosids wird später die Rede sein.

Eigenschaften des Digitoxins. Betreffs des äußerst charakteristischen Verhaltens des Glycosids zu eisenhaltiger Eisessig-Schwefelsäure sei auf meine frühere Publikation hingewiesen.

¹⁾ Dieses Archiv 234, Heft 4.

Digitoxin löst sich in heißem Wasser kaum mehr als in kaltem. Verteilt man Digitoxin in letzterem und setzt Gerbsäurelösung hinzu, so verändern die Krystalle ihr Aussehen nicht und das Wasser wird, auch nicht milchig trüb; das Glycosid dürfte demnach kaum durch Gerbsäure fällbar sein.

Beim Erhitzen von 0,3 g wasserfreiem Digitoxin mit konz. Jodwasserstoffsäure im Apparate von Zeisel bekam ich keine Spur von Jodsilber, wonach weder das Glycosid noch eines seiner Spaltungsprodukte Methoxyl enthalten würde.

Spaltung des Digitoxins. Die früher für diesen Zweck empfohlene Methode hat inzwischen einige kleine, aber wesentliche Verbesserungen erfahren und soll deshalb hier vollständig wiedergegeben werden.

Man übergießt 1 T. lufttrockenes Glycosid mit 10 T. eines Gemisches von 8 T. 50 prozentigem Alkohol und 2 T. konz. Salzsäure (1,19). Bei fleißigem Umschwenken der vor Verdunstung geschützten Mischung, deren Umgebung keine höhere Temperatur als 25° C. besitzen soll, löst sich das Digitoxin (auch bei Verarbeitung größerer Mengen) in längstens 4—5 Stunden auf. Man giebt dann sofort 5 T. Wasser hinzu, reibt die Glaswand kurze Zeit, verschleift und läßt ruhig stehen. Die Krystallisation beginnt nach wenigen Minuten, bedarf aber zu ihrer Vollendung mindestens 6 Stunden; sie erreicht das Maximum, wenn man das Gefäß schließlich noch über Nacht in einen kühlen Raum (nicht in Eis) stellt. Das ausgeschiedene Digitoxigenin wird abgesaugt, zuerst mit 30-, dann mit 20 prozentigem Alkohol, endlich mit Wasser gewaschen und trocken gepreßt. Filtrat und Waschflüssigkeit werden vereinigt und zweimal mit Chloroform geschüttelt. Dieses entwässert man mittels Natriumsulfat und destilliert es ab; den hierbei verbleibenden Sirup spült man mit 50 prozentigem Alkohol in eine Schale und erhitzt auf dem Wasserbade bis zum gänzlichen Verjagen des Chloroforms, wobei sich noch eine beträchtliche Menge von Digitoxigenin in derben Krystallen abscheidet. Die vom Chloroform getrennte wässerige Zuckerlösung dagegen wird durch Schütteln mit der entsprechenden Menge Silberoxyd von der Salzsäure befreit, filtriert und bei gewöhnlicher Temperatur im Vakuum zum Sirup verdunstet. Dieser verwandelt sich leicht in

einen Krystallkuchen, den man auf Thon drückt und hier 24 Stunden beläßt, wodurch die Krystalle der Digitoxose nahezu rein weiß werden.

Digitoxigenin. Betreffs der Reinigung des Rohproduktes, dessen Menge regelmäsig 30—33 Proz. des Ausgangsmaterials beträgt, sind meine früheren Angaben zu benutzen. Nur empfiehlt es sich die alkoholische Lösung nach ihrer Sättigung mit Wasser ganz ruhig stehen zu lassen. Hierbei scheidet sich nämlich das Digitoxigenin in sehr charakteristischen, farblosen Krystallen ab, deren Aussehen sofort für ihre Reinheit und Einheitlichkeit Zeugnis ablegt. Sobald auch bei ruhigem Stehen zwischen diesen Krystallen feinkörnige, weiße Würzchen auftreten, ist das Material unrein. Derartige Ausscheidungen erhält man z. B. regelmäsig aus den letzten, beim Umkrystallisieren abfallenden Mutterlaugen.

Digitoxigenin beginnt bei 225° zu erweichen und ist bei 230° unter Gelbfärbung ganz geschmolzen. Dasselbe enthält ebenfalls mehr Kohlenstoff, als ich früher gefunden hatte; zu den hier angeführten Analysen wurde pulverförmiges Kupferoxyd benutzt.

I. 0,1324 g vakuumtrockene Substanz aus Merck's Digitoxin gaben 0,3582 g CO₂ und 0,1084 g H₂O.

II. 0,1667 g desgleichen 0,4495 g CO₂ und 0,1335 g H₂O.

III. 0,1655 g Spaltungsprodukt meiner „Krystalle aus Aether“ lieferten 0,4472 g CO₂ und 0,1298 g H₂O.

Berechnet für:		Gefunden:		
C ₁₇ H ₂₄ O ₃	C ₂₂ H ₃₂ O ₄	I.	II.	III.
C 73,91	73,33	73,78	73,54	73,69
H 8,69	8,88	9,09	8,89	8,71.

Früher hatte ich die Formel C₂₁H₃₂O₄ (mit 72,41 Proz. C) angenommen, welche jedenfalls unrichtig ist. Von den hier neu aufgestellten Formeln scheint die zweite, C₂₂H₃₂O₄ die richtige zu sein; wenigstens spricht dafür der Metallgehalt einer hübsch krystallisierenden Kaliumverbindung des Digitoxigenins, zu welcher man auf folgendem Wege gelangt:

Man löst das Digitoxigenin in 5 T. warmen 5prozentigen Alkohols, giebt nach dem Erkalten 1 Mol. KOH (in wässriger Lösung 1:5) hinzu und läßt in verschlossenem Gefäße stehen. Nach 2 Stunden hat sich unter Gelbfärbung der Flüssigkeit eine schöne Krystallkruste gebildet; die abgegossene Mutterlauge liefert

beim Verdunsten im Vakuum noch eine zweite, schwächere Krystallisation, enthält aber außerdem ziemlich viel gelbe, amorphe Substanz. Die rohen Krystalle werden auf Thon gebracht, hier durch Auftropfen von möglichst wenig Wasser gereinigt, getrocknet und im Minimum von kaltem Methylalkohol gelöst. Fügt man hierauf das mehrfache Volumen Aether hinzu, so erhält man prächtige farblose Warzen von perlmutterglänzenden Blättern, leicht löslich in warmem, schwer in kaltem Wasser, mäßig löslich in Aethyl-, leicht in Methyl-Alkohol, unlöslich in Aether.

0,2462 g. vacuumtrockene Substanz lieferten 0,0408 g. ClK.

Berechnet für		Gefunden:
$C_{17}H_{23}O_3K$	$C_{22}H_{31}O_4K$	
K	12,42	9,79
		8,69.

Zur Ausführung einer zweiten Bestimmung fehlt mir leider augenblicklich das Material.

Vielleicht wäre noch Trocknung bei 100° nötig gewesen, um einen vollkommen richtigen Wert zu erhalten. Jedenfalls hat aber die zweite Formel bedeutend größere Wahrscheinlichkeit für sich, denn sowohl das Aussehen der Krystalle als auch der Verlauf der Kaliumbestimmung selbst lassen mir ein Manko von nahezu 4 Proz., wie es sich bei Annahme der ersteren Formel ergeben würde, ganz unmöglich erscheinen.

Die Krystalle bläuen befeuchtetes rotes Lackmuspapier stark; ihre Bildung beruht auf der Gegenwart eines Phenolhydroxyls, nicht auf jener eines Carboxyls, denn kochendes kohlen-saures Alkali löst Digitoxigenin nicht auf, wohl aber scheint nach einem vorläufigen Versuche obige Kaliumverbindung auch durch Erhitzen des Digitoxigenins mit wässeriger Kalilauge in einer Druckflasche gewinnbar zu sein und zwar in besserer Ausbeute und ohne Bildung von schmierigen Nebenprodukten, wie sie bei Anwendung von Alkohol ziemlich reichlich auftreten.

Die kalt gesättigte wässerige Lösung der Kaliumverbindung giebt mit Chlorbaryum wie mit Chlorcalcium schön krystallisierende Ausscheidungen; die Baryumverbindung ist schwerer löslich, als jene des Calciums.

Versetzt man eine wässerig alkoholische Lösung der Kaliumverbindung mit Essigsäure, so krystallisiert wieder Digitoxigenin

vom Schmelzpunkte $225-230^{\circ}$ aus, ein Beweis, daß lediglich Wasserstoff durch Kalium ersetzt war.

Phenylhydrazin, salzsaures Semicarbazid und Hydroxylamin reagieren, wenigstens bei gewöhnlicher Temperatur, nicht auf Digitoxigenin.

Läßt man bei der Spaltung des Digitoxins die Mischung zu lange stehen oder ist dabei die Temperatur der Umgebung eine zu hohe, so wird die Ausbeute an Digitoxigenin eine wesentlich geringere, namentlich bekommt man dann letzteres gemengt mit einer größeren Quantität der schon beim Umkrystallisieren des Rohproduktes erwähnten, weißen Würzchen. Diese Beobachtung gab Veranlassung zu folgendem Versuche:

Einige Dezigramm Digitoxigenin wurden mit 10 T. einer Mischung gleicher Gewichtsteile von 95 prozentigem Alkohol und konz. Salzsäure (1,19) übergossen; dasselbe löste sich allmählich auf. Nach 24 Stunden, wobei nur eine Spur von Gelbfärbung auftrat, wurde mit Wasser gesättigt. Es entstand rasch starke Krystallisation von weißen Würzchen, deren Schmelzpunkt weit unter jenem des Digitoxigenins lag. Man scheint also auf diesem Wege eine weitere Spaltung erzielen zu können.

Meine frühere Angabe, daß Digitoxigenin in konz. Salzsäure und in englischer Schwefelsäure keine Farbenerscheinung hervorruft, bedarf der Berichtigung. Wenn man nicht allzuwenig Substanz anwendet, welchen Fehler ich wahrscheinlich damals beging, wird die konz. Schwefelsäure grün und die eisenhaltige Schwefelsäure rot gefärbt.

Digitoxose. Zur völligen Reinigung des nach früher gegebener Vorschrift gewonnenen, thontrockenen Zuckers löst man denselben im Minimum von kaltem Methylalkohol, filtriert nötigenfalls, giebt das mehrfache Volumen Aether hinzu und läßt unter Schutz vor Verdunstung stehen. Es bilden sich ziemlich rasch prächtige, teils prismatische, teils tafelförmige Krystalle vom Schmelzp. 101° , deren Analyse jetzt nahezu die gleichen Werte ergab wie früher.

0,2058 g vakuumtrockene Substanz gaben 0,3676 g CO_2 und 0,1524 g H_2O .

Gefunden:

früher	jetzt
C 48,91	48,71
H 8,54	8,23

Diese Zahlen schliessen Formeln mit C_4 , C_5 , C_7 und C_8 vollkommen aus, passen aber außer auf die seinerzeit angenommene Formel $C_6 H_{12} O_4$ auch auf $C_9 H_{18} O_6$ (ber. C 48,65 Proz., H 8,11 Proz.).

Alle Versuche, eine bestimmte Entscheidung zwischen diesen beiden Möglichkeiten zu treffen, blieben bisher ohne Erfolg.

Phenylhydrazin als solches, oder als Acetat, bei Gegenwart oder auch bei Ausschluss von Wasser (Anwendung von absolutem Alkohol) veranlaßt bei gewöhnlicher Temperatur die Bildung eines äußerst leicht löslichen, anscheinend unkrystallisierbaren Hydrazons. Erhitzt man aber in der für die Darstellung der Osazone üblichen Weise, so bilden sich vorwiegend dunkle, ölige Ausscheidungen und nur in minimaler Menge Krystallwärtchen, die überdies weiß sind, also wohl kein Osazon repräsentieren.

Brom wirkt bei Gegenwart von Wasser sehr energisch auf Digitoxose, erzeugt jedoch keine Säure in dem Sinne, wie die Dextrose durch das Halogen in Gluconsäure übergeführt wird; der Digitoxinzucker scheint vielmehr ein Keton zu sein.

Auch Blausäure reagiert sehr leicht auf Digitoxose; bis jetzt vermochte ich aber kein bestimmt charakterisiertes Produkt dieses Prozesses zu fassen.

Drehungsvermögen der Digitoxose: Bei $p = 1,0906$, $(p + q) = 12,2959$, $d = 1,023$, $l = 1$ und $t = 20^\circ C$ war $\alpha = +4,2^\circ$, also $(\alpha)_D = +46^\circ$.

Schließlich sei noch an das früher beschriebene charakteristische Verhalten der Digitoxose zu eisenhaltiger Eisessig-Schwefelsäure erinnert.

Zusammensetzung des Digitoxins. Läßt man nun für Digitoxigenin die Formel $C_{22} H_{32} O_4$ und für Digitoxose $C_9 H_{18} O_6$ gelten, was aber beides noch bestimmter zu beweisen ist, so ergibt sich für das Digitoxin die Formel $C_{31} H_{50} O_{10}$, welche verlangt C 63,91 Proz. und H 8,59 Proz. d. h. Zahlen, zu welchen die oben mitgeteilten neueren Analysen des Glycosids sehr gut stimmen. Genau die gleiche Formel berechnete Arnau¹⁾ für sein „Digitoline krystallisée“ (gewonnen mittels absolutem Alkohol) vom Schmelzpunkt $243-245^\circ$, das also wohl Digitoxin war, aus dem Metallge-

¹⁾ Compt. rend. 109, 679 und 701.

halte einer von ihm dargestellten krystallisierbaren Baryumverbindung. Freilich lassen sich gegen die Argumentation Arnaud's gewichtige Bedenken geltend machen.

Zunächst gewann er seine Baryumverbindung durch mehrstündiges Erhitzen mit wässrigem Barythydrat im zugeschmolzenen Rohre bei 180°, also bei einer Temperatur, welche leicht tiefer gehende Veränderungen verursacht. Er nimmt auch selbst an, daß der Prozeß nach der ziemlich unwahrscheinlichen Gleichung

verlaufe, und bemerkt, daß man durch Entfernung des Baryums das „digitaline cristallisée“ nicht wieder gewinnen kann.

Ganz besonders aber befindet sich in seiner Abhandlung ein höchst auffallender Rechen- oder Druckfehler bezüglich des Kohlenstoffs, wie folgende Zusammenstellung zeigt:

	Richtig berechnet für:		Gefunden
	$(\text{C}_{31} \text{H}_{51} \text{O}_{11})_2 \text{Ba}$	$(\text{C}_{31} \text{H}_{49} \text{O}_{10})_2 \text{Ba}$	
C	55,74	57,28	51,63
H	7,54	7,64	7,65
Ba	10,25	10,54	10,08

Bei der wiederholten Darstellung der Digitoxose ist mir immer die starke Färbung aufgefallen, welche die im Vakuum als Trockennmittel benützte Schwefelsäure annahm, sodaß ich die Vermutung nicht unterdrücken kann, es dürfte aus dem Digitoxin neben Digitoxigenin und Digitoxose noch ein weiteres, leicht flüchtiges Spaltungsprodukt entstehen. Sicherem Aufschluß über alle diese noch fraglichen Punkte kann natürlich nur die gründliche weitere Verarbeitung einer größeren Menge des Glycosids geben.

Untersuchung der Digitalissamen auf einen Gehalt an Digitoxin. In den käuflichen Samenglycosiden (*Digitalinum pur. pulv. germanic*) hatte ich früher¹⁾ kein Digitoxin gefunden. Jenes Material wird aber durch Fällung mittels Gerbsäure dargestellt und oben wurde erwähnt, daß Digitoxin sich mit Gerbsäure nicht zu verbinden scheint. Deshalb war zur sicheren Beantwortung der Frage, ob die Samen Digitoxin enthalten oder nicht, noch ein weiterer Versuch nötig.

Eine größere Quantität von Samen wurde zerquetscht und mit Aether extrahiert. Dieser nimmt ca. 30 Proz. vom Gewichte der

¹⁾ Dieses Archiv 234, Heft 4.

Samen auf und hinterläßt beim Abdestillieren ein grüngelbes Oel. Obwohl es sehr unwahrscheinlich war, daß das Digitoxin, falls es überhaupt in den Samen vorkam, schon hier in den Aether übergehen würde, schüttelte ich doch eine Probe jenes Oeles mit eisenhaltigem Eisessig, trennte letzteren von dem oben schwimmenden Oel und brachte ihn mit eisenhaltiger Schwefelsäure zusammen. Diese bekam zwar eine dunkle Zone, im Eisessig war aber keine Spur einer blauen Färbung zu erkennen.

Sodann wurden 2 kg entölter und wieder lufttrocken gewordener Samen 24 Stunden mit 50 prozentigem Alkohol digeriert, das abgepresste Extrakt ebenso, wie ich dies früher für die alkoholischen Blätterauszüge angab, von der Hauptmenge des Alkohols durch Destillation befreit und viermal mit Aether geschüttelt. Dieser wurde mittels Sodalösung gereinigt und destilliert. Der Rückstand lieferte beim Stehen im Vakuum neben Oeltropfen ziemlich viel Krystallwarzen, welche im rohen Zustande mit eisenhaltiger Eisessig-Schwefelsäure wohl eine dunkle Zone, aber keine Blaufärbung gaben. Dieselben ließen sich leicht aus kochendem Alkohol umkrystallisieren und durch Blutkohle reinigen. Sie färbten dann das Digitoxin-Reagens gar nicht mehr und erwiesen sich schließlich als Digitogenin, welches in den Samen in relativ reichlicher Menge vorhanden zu sein scheint. Digitoxin dagegen wurde auch nach dieser, zur Zeit sichersten Methode nicht in den Samen aufgefunden.

München, im Juli 1896.

Mitteilungen aus dem pharmaceutisch-chemischen Institut der Universität Marburg.

64. Ueber die Corydalisalkaloide.

Von Ernst Schmidt.

Gelegentlich der Mitteilungen, welche ich vor zwei Jahren über die Eigenschaften des Canadins, eines neben Berberin und Hydrastin in dem Rhizom von *Hydrastis canadensis* vorkommenden Alkaloids machte ¹⁾, habe ich bereits auf die Aehnlichkeit hingewiesen, die zwischen dieser, mit dem Hydroberberin isomeren Base und dem

¹⁾ Dieses Archiv 1894, 145.