

Letzteres Doppelsalz wird jedoch ohne erhebliche Schwierigkeiten erhalten, wenn man eine konzentrierte wässrige Lösung von Glycocyamidinhydrochlorid mit einem beträchtlichen Ueberschuß von Goldchloridchlorwasserstofflösung versetzt und das Gemisch hierauf über Aetzkalk verdunsten läßt. Es scheiden sich dann allmählich wohlausgebildete, durchsichtige, tafelförmige Krystalle in beträchtlicher Größe aus, die sich leicht von der Mutterlauge und den mitausgeschiedenen Goldfitterchen trennen lassen. Diese, in Wasser sehr leicht löslichen Krystalle schmelzen bei 158°. Die Analyse von Produkten verschiedener Darstellung ergab folgende Daten:

1.	0,2106 g	enthielten	0,094 g	Au.	
2.	0,4278 g	enthielten	0,190 g	Au	und lieferten 0,5482 g AgCl.
		Gefunden:			Berechnet für
		1.	2.		$C_5H_5N_3O, HCl, AuCl_3$:
Au	44,63		44,41		44,90
Cl	—		31,70		32,33

Ueber das Verhalten des Glycocyamidinsilbers gegen Jodmethyl und gegen Dimethylsulfat werde ich in einer weiteren Abhandlung berichten.

Aus der medizinischen Abteilung
des Universitätslaboratoriums Freiburg i. Br.

Ueber Digitoxin und Gitalin.

Von H. Kiliari.

(Eingegangen den 18. XI. 1913.)

In einer für die Digitalischemie wichtig gewordenen Arbeit¹⁾ hat Kraft ein neues wirksames, aber amorphes Glykosid, das Gitalin, beschrieben, welches sich von allen früher bekannten einschlägigen Stoffen durch eine ganz außergewöhnliche Labilität seines Moleküls und vom „wirklichen“ Digitoxin durch die Bildung eines krystallisierten Hydrats unterscheiden soll; er glaubt ferner, aus seinen Beobachtungen „den Schluß ziehen zu dürfen, daß Kiliari's Digitoxin noch nicht ganz rein war, sondern einen ziemlichen Mitanteil des damals noch unbekanntes Gitalins enthielt“; das

¹⁾ Dieses Archiv 250, 118.

gleiche soll auch gelten für „Merck's Handelsdigitoxin“, und eine Trennung von Digitoxin und Gitalin, sowie eine „Reindarstellung des Digitoxins“ wäre nach Kraft „erst nach völligem Umwandeln des Gitalins in Anhydrogitalin auf umständlichem Wege möglich“.

Gerade dieser letzte Punkt hatte für mich eine besondere praktische Bedeutung: Beim Erscheinen von Kraft's Abhandlung (März 1912) besaß ich noch 50 g Digitoxin Merck, welche mir die Firma schon im Sommer 1911 geliefert hatte¹⁾, und welche ich zur weiteren Erforschung des Digitoxigenins benützen wollte. Eine so große Menge so kostbaren Materials nach Kraft's eigenen Worten „so umständlich“ und „mit sehr großen Verlusten“ weiter zu reinigen, durfte ich aber nicht wagen: entweder mußte zuvor eine glattere, möglichst quantitative Methode zur Umwandlung des Gitalins gefunden werden, dann würde ja die Abscheidung des in Chloroform unlöslichen Anhydrogitalins keine Schwierigkeit mehr bereiten; oder es mußte eine ganz andersartige Trennungsmethode ausfindig gemacht werden. Nach beiden Richtungen erschien aber ein Erfolg erst dann möglich, als mir eine genügende Menge von Gitalin durch die Fabrik C. F. Boehringer & Söhne freundlichst zur Verfügung gestellt wurde; die Firma übersandte mir Ende 1912 1 g (I) und im März d. J. 9,6 g (II) des von ihr hergestellten Gitalins. Mit diesem Material konnte ich zugleich verschiedene Bedenken, welche mir Kraft's Ansichten über mein früheres β -Digitoxin sowie über Merck's Digitoxin gleich anfangs erregten, experimentell prüfen. Ferner sind im folgenden wichtige neue Beobachtungen über Digitoxin an passender Stelle eingefügt, und dem letzten Abschnitte „Verschiedenes zur Digitalisfrage“ dürfte auch einige Bedeutung beizumessen sein.

I. Ueberführung von Gitalin in Anhydrogitalin.

Diese Umwandlung soll nach Kraft am ausgiebigsten (mit ca. 50% Ausbeute) sein, wenn man eine wässrige Gitalinlösung 1 : 600 bereitet „durch feines Anreiben mit anfänglich wenig Wasser“ (nach l. c. S. 130), etwa $\frac{1}{2}$ Stunde in kochendem Wasser erhitzt. Nun ist das vorgeschriebene Anreiben mit Wasser schon wegen des

¹⁾ Die Beschaffung größerer Mengen von verschiedenen Digitalisstoffen wurde mir in den letzten Jahren wesentlich erleichtert durch eine gütige Zuwendung aus der „Koenigs-Stiftung zum Adolf von Baeyer-Jubiläum“, wofür ich der Königlichen Bayerischen Akademie der Wissenschaften auch an dieser Stelle wärmsten Dank ausspreche.

starken Schäumens eine lästige Arbeit und das nachträgliche Ueberspülen in das Erhitzungsgefäß bis zu genau bestimmter Verdünnung, namentlich bei geringen Mengen Substanz nur schwer verlustlos zu erreichen. Ich habe deshalb eine kleine Abänderung benützt: 0,5785 g lufttrockenes Gitalin I wurden direkt im Kolben in 5 Teilen 95%igen Alkohol kalt gelöst, dann allmählich 600 Teile Wasser zugefügt und die fast klare und völlig farblose Lösung 1 Stunde in kochendem Wasser erhitzt; sie wurde rasch trüb und lieferte eine feinkörnige, rein weiße Ausscheidung von Anhydrogitalin. Letzteres auf gewogenem Filter gesammelt, mit wenig Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet, betrug aber nur 0,0992 g oder 17,15% des Ausgangsmaterials. Das Gitalin I enthielt zwar (gemäß Kontrollversuch) 3,9% im Vakuum entweichendes, zweifellos hygroskopisches Wasser; durch Umrechnung erhöht sich also obige Ausbeute auf 17,8%, aber auch diese Zahl weicht von Kraft's Befund so weit ab, daß sie unmöglich durch meine kleine Aenderung des Verfahrens veranlaßt sein kann: Kraft erhitzt mit 600 Teilen Wasser, ich mit 605 Teilen Wasser von minimalem Alkoholgehalte (nur 0,8%). Mit der Ursache jener großen Abweichung in der Ausbeute habe ich mich nicht weiter befaßt, weil der beschriebene Versuch keinen Zweifel darüber bestehen ließ, daß dieses Erhitzungsverfahren für meinen Hauptzweck unbrauchbar war.

Die gewünschte Umwandlung soll nach Kraft aber auch schon bei gewöhnlicher Temperatur, unter dem „Einflusse von fast allen Lösungsmitteln“, freilich langsamer und in geringerem Maße eintreten. Beruht nun der betr. Vorgang wirklich nur auf einer Abspaltung von Wasser (was ja noch nicht sicher bewiesen ist), so wäre doch wohl anzunehmen, daß wasseranziehende Lösungsmittel besonders günstig wirken, und bei richtig gewählter Konzentration müßte sogar die allmähliche Bildung des Anhydrogitalins direkt zu sehen sein wegen dessen außergewöhnlichen Schwerlöslichkeit¹⁾. Ich habe deshalb 0,31 g Gitalin I in 20 Teilen absoluten Alkohol gelöst, hierzu ein Körnchen Anhydrogitalin (als Impfmateriale) gegeben und die Lösung 3 Tage in dicht verschlossenem Gefäß aufbewahrt, sie blieb aber ganz klar; daran änderte auch nachträgliches 12stündiges Erhitzen der Mischung auf 45—50° (in Druckflasche) nichts. Bei einem zweiten Versuche wurden 0,8653 g vakuumtrockenes Gitalin II (nach vorheriger Entfernung von Anhydrogitalin mittelst der unten zu beschreibenden

¹⁾ So z. B. braucht es „800 Teile kochenden Aethylalkohol zur Lösung“ (l. c. S. 129).

Methode) in nur 10 Teilen absoluten Alkohols aufgenommen und in Druckflasche 5 Stunden in kochendem Wasser erhitzt: die schon ursprünglich schwach gelbe Lösung zeigte am Schlusse weder stärkere Färbung, noch Ausscheidung, selbst Impfung mit Anhydrogitalin veranlaßte keine Krystallisation, und beim folgenden Verdunsten der Lösung über Schwefelsäure verblieb ein völlig amorpher Rückstand, der genau wie das Ausgangsmaterial bei 145—150° allmählich zusammenschmolz, wodurch doch recht wahrscheinlich gemacht wird, daß das beschriebene Erhitzen keine wesentliche Veränderung bewirkt hatte.

Schließlich löste ich noch 0,25 g Gitalin I in 5 ccm Eisessig ohne Erwärmung und ließ die Mischung im verschlossenen Kolben 14 Tage stehen: Wiederum keine Ausscheidung! Dann wurde die Lösung in eine Schale gebracht unter Nachspülen mit wenig Wasser und über konzentrierter Kalilauge (1:1) verdunstet, bis fast sämtliche Essigsäure entfernt war: Auch hierbei keine Spur einer krystallinisch-körnigen Fällung, wie sie nach den Angaben Kraft's und nach meinen eigenen Beobachtungen für das Anhydrogitalin charakteristisch ist. Ob der Eisessig bei meinem Versuche das Gitalin nicht anderweitig verändert hat, wäre noch zu untersuchen.

Weitere Versuche in der gleichen Richtung erschienen demnach aussichtslos, und ich suchte deshalb sofort eine andereartige Abscheidungsmethode.

II. Trennung von Digitoxin, Gitalin und Anhydrogitalin.

Entwurf einer „Digitalis-Analyse“.

Als Vergleichsobjekt diente mir hierzu ausschließlich Gitalin II. Kraft hatte in einer ihm übersandten Probe desselben noch eine Spur Digitoxin gefunden, was aber für meinen Zweck nebensächlich war; wichtiger war mir eine andere Beobachtung: Eine kleine Menge des Präparates gab mit Chloroform eine trübe Lösung, verursacht durch Wassergehalt, denn 9,201 g Substanz verloren im Vakuum über Schwefelsäure in 15 Stunden 0,4581 g oder 4,98% Wasser, das jedenfalls im wesentlichen als hygroskopisches zu betrachten ist, denn das vakuumtrockene Material erfährt, wie ich feststellen konnte, an der Luft wieder eine Gewichtszunahme¹⁾; vakuumtrockenes Gitalin II

¹⁾ Auch das Digitoxin ist schwach hygroskopisch: In Mercks Digitoxin fand ich regelmäßig 1—2% im Vakuum entfernbares Wasser, desgleichen in dem von mir umkrystallisierten

löste sich völlig klar in Chloroform. Bezüglich des Schmelzpunktes fand ich keine wesentliche Abweichung von Kraft's Angaben: Von 145° an Sintern, eigentliches Schmelzen von 150—155°. Da ich früher öfter beobachtet hatte, daß Digitoxin aus Chloroformlösung durch Aether nahezu ganz ausgefällt wird, prüfte ich in erster Linie das Verhalten des Gitalins in gleicher Richtung: Gitalin ist in gewöhnlichem Aether nicht leicht, aber sehr merklich löslich, denn die vom ungelösten Anteil abfiltrierte Lösung hinterläßt beim Verdunsten reichlichen Rückstand. Viel leichter wird vakuumtrockenes Gitalin von Chloroform (ca. 5 Teilen) aufgenommen; diese Lösung gibt aber mit gewöhnlichem Aether sofort starken klebrigen Niederschlag; die gewünschte Trennung von Digitoxin war also auf diesem Wege nicht zu erreichen. Sie gelingt jedoch sehr leicht, wenn an Stelle des reinen Chloroforms mein Methylalkohol-Chloroform-Gemisch (gleiche Volumina)¹⁾ benützt wird. Ich beschreibe zunächst 1. das Verhalten des Gitalins allein, dann 2. die Anwendung des Verfahrens für die Untersuchung von Digitoxin Merck (und anderen käuflichen Digitalispräparaten).

Zu 1. Versuch a) 1,2786 g vakuumtrockenes Gitalin II gelöst in 6 Teilen Methylalkohol-Chloroform (gleiche Volumina) gaben mit 3 Teilen gewöhnlichen Aethers noch keine Fällung, nach Zusatz von weiteren 3,5 Teilen Aether (im verschlossenen Kolben) aber bald Trübung und in 18 Stunden allmählich eine rein weiße, kristallinische Kruste (aber ohne deutlich erkennbare Einzelformen), von welcher die klare Lösung glatt abgegossen werden konnte; letztere nochmals mit 6 Teilen Aether vermischt, lieferte über Nacht nur noch sehr schwachen opaken Ueberzug am Glase; die durch Aether fällbaren Anteile waren also schon vorher ziemlich vollständig abgeschieden worden. Jene Kruste, behufs Reinigung zweimal mit (1 Teil Methylalkohol-Chloroform + 2 Gewichtsteilen Aether) abgespült und im Vakuum getrocknet, wog 0,2872 g oder 22,5% vom Ausgangsmaterial.

Versuch b) 6,12 g vakuumtrockenes Gitalin II in 6 Teilen Methylalkohol-Chloroform gelöst, sofort mit 6 Teilen gewöhnlichem Aether versetzt, lieferten in 18 Stunden sehr hübsche, festliegende Kruste, dann wurden direkt nochmals 6 Teile Aether zugegeben und mehrere Tage im verschlossenen Kolben stehen gelassen. Eine kleine Probe der überstehenden Lösung gab jetzt mit weiterem

„lufttrockenen“ Glykosid, und ich habe wiederholt durch genaue Wägung festgestellt, daß vakuumtrockenes Digitoxin aus der Luft 1—2% Wasser aufnehmen kann.

¹⁾ Dieses Archiv 288, 315.

Aether keinen Niederschlag mehr, deshalb konnte hier nach dem Abgießen der Lösung die Kruste einfach mit Aether abgespült und rasch getrocknet werden: Gewicht derselben lufttrocken 1,558 g oder 25,5%. Die abgegossenen Lösungen von a) und b) wurden bei 30° verdunstet, ihr (amorpher) Rückstand im Vakuum getrocknet und zu weiteren (noch nicht abgeschlossenen) Versuchen betreffs Gitalin verwendet. — Die Krusten bestanden im wesentlichen aus Anhydrogitalin: Von Chloroform allein wurde nur ein kleiner Bruchteil derselben gelöst, sie gaben mit eisenhaltiger Schwefelsäure ein intensives Rotviolett, mit Eisen-Eisessig-Schwefelsäure die für Digitoxose (als Spaltstück) charakteristische Blaufärbung¹⁾, zu ihrer völligen Auflösung waren mehr als 200 Teile 85%igen Alkohols und $\frac{1}{4}$ stündiges Kochen (am Rückfluß) erforderlich; diese Lösung gab beim Erkalten nur Opalisieren, auch in 24 Stunden verschwindend geringe Ausscheidung, dagegen lieferte sie beim Verdunsten über Schwefelsäure (oder auch bei ca. 40°) am Rande krystallinische Krusten und am Boden ein krystallinisches Mehl, in welchem bei starker Vergrößerung „wetzsteinförmige“ Krystalle zu erkennen waren — alle diese Beobachtungen stimmen zu den entsprechenden Angaben Kraft's²⁾. Dabei war es auch

¹⁾ Dieses Archiv 284, 273. — Die dort vorgeschriebene Zubereitung der Reagentien hat sich durchaus bewährt, die Ausführung der Blaureaktion pflege ich aber schon seit Jahren zu beschleunigen, indem ich die Eisessigschicht (über der Schwefelsäure) mit ganz feinem Glasstabe so umrühre, daß etwas konzentrierte Schwefelsäure in den Eisessig gewissermaßen heraufgesaugt wird; die Blaufärbung kommt dann in viel kürzerer Zeit zur vollen Entwicklung. Jetzt habe ich gefunden, daß man noch viel besser in folgender Weise verfährt: Einige Körnchen der Substanz werden in 4–5 ccm eisenhaltigem Eisessig (nach Vorschrift bereitet!) durch Umrühren mit feinem Glasstabe gelöst (was auch bei dem an sich schwer löslichen Anhydrogitalin möglich ist), dann gibt man langsam 4 oder höchstens 5 Tropfen der eisenhaltigen Schwefelsäure hinzu und erzeugt durch Umschwenken gleichmäßige Mischung: Digitoxin, Gitalin und Anhydrogitalin lassen so in kürzester Frist durch intensive Blaufärbung der ganzen Lösung erkennen, daß aus ihnen Digitoxose abgespalten wurde. Die (namentlich von Kraft in den Vordergrund gerückten) Schwefelsäure-Färbungen kann man leicht in besonderer Probe mit der eisenhaltigen Schwefelsäure allein erzeugen und beobachten. Siehe hierüber noch Abschnitt IV, Seite 580.

²⁾ Nur die von ihm als „senkrechte Schnitte durch einen Schmelztiegel“ beschriebenen Formen konnte ich nicht beobachten, was aber lediglich Zufall sein mag.

für meinen besonderen Zweck ganz gleichgültig, ob das so abgeschiedene Anhydrogitalin infolge der „Labilität“ des Gitalins durch das Verfahren selbst etwa erst neu gebildet worden war oder (wenigstens zum Teil) schon im ursprünglichen Gitalin steckte.

Zu 2. Bei Benutzung meines Methylalkohol-Chloroform-Gemisches als ursprüngliches Lösungsmittel wird, wie ich oben zeigte, durch Aether im wesentlichen nur das Anhydrogitalin und etwa vorhandenes Digitoxin gefällt, aber nicht das Gitalin; damit war das Prinzip der gesuchten Trennungsmethode festgelegt, welche ich sofort auf meinen Vorrat von Digitoxin Merck übertrug, und zwar mit bestem Erfolge.

Zu den schon erwähnten 50 g Digitoxin Merck vom Jahre 1911 hatte ich im Jahre 1912 noch 5 g dazu erworben; da kleine Vorproben keinerlei Unterschied zwischen beiden Materialien ergaben, wurden sie vereinigt. Dieses Fabrikprodukt zeigte etwas über 220° Beginn der Sinterung und schmolz bei 228—229°; 0,1918 g verloren im Vakuum über Schwefelsäure in 18 Stunden nur 0,0017 g oder 0,89% H₂O. (Vergl. S. 565.) Die 55 g Glykosid wurden dann aufgenommen in 6 Teilen Methylalkohol-Chloroform (gleiche Volumina) und die schwach grüngelbe Lösung mit 3 Teilen gewöhnlichen Aethers vermischt, es zeigten sich (bei Schutz vor Verdunstung) rasch weiße Wärzchen an der Wand, schon nach 1 Stunde fand ich starke Krystallisation und nach 12 Stunden dicken Krystallbrei, Nadeln und kleine Säulen, zumeist schon mit freiem Auge, jedenfalls aber mit schwacher Vergrößerung leicht erkennbar zum Unterschied von den oben bei 1. a) und b) entstandenen feinkörnigen Krusten. Nach insgesamt 24 Stunden wurde diese Krystallisation I auf geräumiger Nutsche abgesaugt unter Nachspülen und anfänglichem Auswaschen mit (1 Teil obiger Chloroformmischung + 2 Gewichtsteilen Aether), später mit Aether allein; sie war rein weiß und wog vakuumtrocken 37,46 g oder 68% vom „Digitoxin Merck.“ Die Mutterlauge, nochmals mit 330 (= 6 × 55) g Aether vermischt, lieferte über Nacht eine ebenfalls reine weiße Krystallisation II, welche ausschließlich mit Aether gewaschen wurde und vakuumtrocken nur 3,575 g oder 6,5% betrug. Die hierbei anfallende Mutterlauge, bei 30° verdunstet, hinterließ krystallinische Krusten; diese (ca. 14 g) wieder in 6 Teilen Methylalkohol-Chloroform gelöst und mit 3 Teilen Aether vermischt, ergaben über Nacht nur schwache Krystallisation III, die aber wesentlich verstärkt wurde durch direkten Zusatz von weiteren 3 Teilen Aether und namentlich durch mehrtägiges Stehenlassen in gut verschlossenem Kolben; reichlich mit Aether gewaschen und im Vakuum getrocknet, wog sie 8,226 g

oder 14,96% vom Ausgangsmaterial. Auch diese Krystallisation III zeigte den Schmelzpunkt 240° , sie löste sich langsam, aber völlig klar in Chloroform und sie verhielt sich bei der unten zu besprechenden Spaltung genau wie I und II. Folglich hatte ich aus 55 g Digitoxin Merck durch ein höchst einfaches Reinigungsverfahren gewonnen $(68 + 6,5 + 14,96) = 89,46\%$ wirkliches Digitoxin. Dabei ließ ich vorläufig ganz unberücksichtigt den krystallinisch-körnigen Trockenrückstand der letzten Mutterlauge, der zwar ziemlich stark gelbgrün gefärbt ist, aber bei wiederholtem Umkrystallisieren sicher noch einige Gramm, also mehrere Prozent des gleichen Glykosides liefern wird. Daraus ist zu folgern, daß das Digitoxin Merck aus den Jahren 1911 und 1912 ein technisch reines Präparat war, welches in diesen Jahrgängen sicher keinen wesentlichen Prozentsatz an Gitalin enthielt, und Herr Dr. Focke, welcher sich sonst so große Verdienste um die Digitalis-Therapie erwarb, ist entschieden zu weit gegangen, wenn er aus den Zahlenangaben Kraft's den Schluß zog, daß von dem „früheren“ Digitoxin „nur ein Fünftel wirklich wasserunlösliches Reindigitoxin“ seien, während „vier Fünftel von dem wasserlöslichen Gitalin gebildet werden“¹⁾. Bei dem oben beschriebenen Reinigungsverfahren könnte höchstens etwa beigemengtes Anhydrogitalin mit dem Digitoxin ausgefallen sein; diese beiden Stoffe kann man aber nach Kraft leicht durch Chloroform trennen: Proben meiner Krystallisationen I und II lösten sich nun im Chloroform bis auf einige minimale Flocken, also war auch Anhydrogitalin in wesentlichen Mengen nicht vorhanden, und die Richtigkeit dieser Schlußfolgerung wurde namentlich durch den Spaltungsversuch bestätigt (s. darüber Abschnitt III).

Aus den geschilderten Beobachtungen über die Fabrikpräparate „Gitalin“ und „Digitoxin Merck“ darf nach meiner Ansicht weiterhin gefolgert werden, daß das neue Verfahren mit einigen Ergänzungen auch geeignet sein dürfte, manche andere käufliche gerbsäurefreie²⁾ Digitalis-Produkte, wahrscheinlich auch die verschiedenen „Dialysate“ derart zu analysieren, daß das qualitative Ergebnis ein ziemlich sicheres wäre, während bezüglich des Mengenverhältnisses der beteiligten wirksamen Stoffe vorläufig nur Näherungswerte zu erwarten sind, weil dabei für die gegenseitige Beeinflussung der Löslichkeit

¹⁾ Ztschr. f. exper. Path. u. Therapie 14, 262 (1913).

²⁾ Vergl. hierzu Gottlieb und Tambach, Münch. Med. Wchschr. 1911, Heft I.

Faktoren in Betracht kommen, welche wir noch ungenügend kennen (s. hierüber besonders den Abschnitt V).

Für solche Digitalis-Analyse würde man bei gegebenen wässerigen Lösungen ein abgemessenes Volumen derselben direkt, feste Gemische dagegen nach Wägung und Anrühren mit einer zweckentsprechenden Menge Wasser (aber ohne vorherige Filtration) mehrmals mit Chloroform ausschütteln, wozu zumeist schon dreimalige Extraktion genügen würde; sollte dabei eine klebrige Ausscheidung verbleiben oder auftreten, so müßte die Dauer der jeweiligen Schüttelzeit entsprechend verlängert werden. Nach sorgfältiger Abtrennung des Chloroforms (A) von der verbliebenen wässerigen Lösung B (und etwaigem klebrigen Niederschlag C) wird A zunächst auf seine Reaktion geprüft; ist diese stark sauer (durch Digitalissäuren bedingt!), dann müßte das Chloroform durch Schütteln mit einem mäßigen Ueberschusse von sehr verdünnter Sodalösung zuerst von Säure befreit werden (wobei die Alkalisalzlösung regelmäßig tief rot wird). Die so gereinigte Chloroformlösung oder bei Abwesenheit von Säure das ursprüngliche A wird dann durch Natriumsulfat entwässert, filtriert und bei höchstens 40° verdunstet, der Rückstand im Vakuum getrocknet, gewogen und in einer Schale mit ca. 40 Teilen Wasser angerührt; diese Mischung bleibt unter öfterem Umrühren etwa 12 Stunden in bedecktem Gefäße stehen, hierauf wird die wässrige Lösung (L) durch ein Filter abgegossen, derart, daß der ungelöste Rückstand R (wahrscheinlich meist klebriger Art!) so weit als möglich in der Schale verbleibt, zweimaliges Abspülen mit wenig Wasser dürfte eine genügende Reinigung des Rückstandes bewirken, der hierauf im Vakuum getrocknet wird: Er muß fast sämtliches Digitoxin und etwaiges Anhydrogitalin enthalten, sowie die Hauptmenge des im Wasser schwer (1:600) löslichen Gitalins, wenn letzteres in nennenswerter Menge vorliegt. Das vakuumtrockene R wird gewogen, in der sechsfachen Menge meines Methylalkohol-Chloroform-Gemisches (gleiche Volumina) aufgenommen, wobei zumeist klare Lösung entstehen wird, wenn nicht sehr große Mengen von Anhydrogitalin vorliegen; zu dieser Lösung fügt man 6 Teile gewöhnlichen Aether und nach 12—18 Stunden nochmals ebensoviel Aether, läßt im verschlossenen Kolben etwa 2 Tage stehen und hat dann im Niederschlag das Digitoxin und Anhydrogitalin, die (nach dem Trocknen und Wägen) durch Chloroform leicht trennbar sind, in der je nach Befund abgegossenen oder abfiltrierten Aether-Chloroformlösung dagegen das Gitalin nebst unwirksamen Beimengungen.

Zur Untersuchung verbleiben jetzt noch 1. die vom ursprünglichen Chloroform A abgetrennte wässrige Lösung B, 2. der in obigem L steckende wasserlösliche Anteil des ersten Chloroform-Extraktes (und allenfalls 3. der „klebrige Niederschlag C“). Die Bestandteile von L (unter 2) dürften etwas schwer zu enträtseln sein, weil L wohl immer auch etwas Gitalin enthalten wird; von großer Wichtigkeit könnte aber werden die genauere Erforschung der Lösung B: Sie wäre bei richtigem Arbeiten befreit von Digitoxin, Gitalin und Anhydrogitalin¹⁾, sofern letzteres nur in mäßigem Prozentsatze vorliegt, und sie müßte, wenn das zur Untersuchung benutzte Fabrikprodukt ursprünglich sämtliche wirksamen Digitalisglykoside enthält, eine verhältnismäßig weit gereinigte Lösung des eigentlichen in Wasser leicht löslichen Digitaläins sein, dessen Existenz Windaus auf meine Veranlassung früher höchst wahrscheinlich gemacht hat²⁾, denn Windaus hatte seine Schlußlösung auch mit Chloroform ausgeschüttelt, also nicht bloß, wie wir damals meinten, das „Digitoxin und Digitophyllin“³⁾ beseitigt, sondern auch das in Chloroform leicht lösliche Gitalin. Die nach obigen Angaben gewonnene Lösung B wäre also in erster Linie pharmakologisch zu prüfen, und bei positivem Befunde genauer zu erforschen, wobei die von Windaus beobachtete Fällbarkeit der wirksamen Substanz durch Magnesiumsulfat vermutlich sofort eine weitere Anreicherung des Materials ermöglichen dürfte. Ich halte es für höchst wahrscheinlich, daß in den Blättern außer dem Gitalin noch ein solches „wirkliches“ Digitaläin vorkommt.

Wollte man nach der hier vorgeschlagenen Methode ein Infusum untersuchen, dann müßte dieses wohl zuvor der üblichen Reinigung durch Bleiessig (nebst geeigneter Fällung des Bleiüberschusses) unterworfen werden; vielleicht wäre auch noch irgend eine andere

¹⁾ Anhydrogitalin ist zwar für sich allein in Chloroform fast unlöslich; bei flüchtiger Ausprobierung obigen Verfahrens in einem speziellen Falle konnte ich aber dasselbe mit voller Sicherheit im ersten Chloroformauszuge nachweisen; es war mit den anderen Glykosiden (wohl auch durch Vermittlung anderer Begleitstoffe) doch in das Chloroform übergegangen.

²⁾ Dissert., Freiburg i. Br. 1899, S. 19; dieses Archiv 237, 465.

³⁾ Bezüglich des Digitophyllins habe ich keine Veranlassung, die seinerzeit (dieses Archiv 235, 426) beachteten Abweichungen einzelner Eigenschaften vom Digitoxin zurückzunehmen, die Gewinnung des Digitophyllins erwies sich aber damals als eine so mühsame Arbeit, daß ich sie bisher nicht wieder aufnahm.

Vorarbeit nötig. Ueberhaupt sind meine obigen Angaben betr. Digitalis-Analyse nur als Entwurf zu betrachten; ich selbst beabsichtige nicht, diese Sache weiter zu verfolgen, weil ich für die sonstige Erforschung von Digitoxin, Digitalinum verum (und auch Digitonin) nicht nur ein überreiches Arbeitsprogramm, sondern auch, was hier besonders wichtig ist, recht erhebliche Mengen von Material habe. Zweifellos würde aber die genaue Ausarbeitung einer solchen Digitalisanalyse einem dringenden Bedürfnisse entsprechen; in dieser Beziehung genügt der Hinweis auf die Kontroverse zwischen W r a t s c h k o und Gesellschaft für chemische Industrie, Basel¹⁾: In diesem Falle war die Uebertragung meiner Digitoxin-Darstellung aus Blättern (mit den hierzu erforderlichen großen Flüssigkeitsmengen) auf den Digitoxinnachweis im Digifolin lediglich ein Notbehelf und sicher kein glücklich gewählter, schon deshalb, weil eine solche Prüfungsmethode eigentlich nur von einer Fabrik mit ihren großen Hilfsmitteln durchgeführt werden kann.

III. Spaltung von Digitoxin und neue Beobachtungen über Digitoxose und Digitoxonsäure.

Die Hydrolyse des Digitoxins durch verdünnte alkoholhaltige Salzsäure bei gewöhnlicher Temperatur nach meiner ursprünglichen Vorschrift²⁾ habe ich unter Benützung des Digitoxin Merck seit 1896 öfter durchgeführt, um mir dadurch sowohl Digitoxigenin als Digitoxose in größeren Mengen zu verschaffen für die weitere Erforschung derselben. Obwohl ich dabei niemals Anlaß fand, die Qualität des Merck'schen Präparates zu beanstanden, mußte ich doch mehrfach recht unliebsame Schwankungen in der Ausbeute an reinem Digitoxigenin feststellen, weshalb eine weitere Verbesserung des Verfahrens höchst wünschenswert erschien. Meine frühere Mischung (von 8 Teilen 50%igen Alkohol + 2 Teilen konzentrierter Salzsäure) enthält 7,58% ClH in ca. 40%igem Alkohol; dieser Säuregehalt scheint bei zufälligem nennenswerten Steigen der Zimmertemperatur innerhalb des vorgeschriebenen längeren Zeitraumes schon teilweise Verharzung zu bedingen. Nun hat Kraft (l. c. S. 135) zum gleichen Zwecke (10 Teile Alkohol + 5 Teile 10%ige Salzsäure) entsprechend 3,33% ClH in ca. 69%igem Alkohol verwendet und er hat behufs Spaltung 1 Teil Glykosid mit 30 Teilen dieser Mischung „drei Minuten im Wasserbade ge-

¹⁾ S. Pharm. Post 1918, S. 357 und 421.

²⁾ Dieses Archiv 288, 318 und 284, 483.

kocht“. Das ist jedenfalls möglich, wenn man wie Kraft nur 0,5 g Digitoxin verarbeitet; bei Mengen von 5 g oder gar 10 g wäre aber diese Methode nicht anwendbar, weil bei einer so kurzen Erhitzungsdauer eine gleichmäßige Durchheizung des größeren Flüssigkeitsvolumens nicht denkbar ist. Vorzüglich gelingt aber auch bei größeren Mengen die Spaltung, wenn die verwendete Mischung nur ca. 0,5% ClH enthält, während die Erhitzungsdauer auf 15 Minuten verlängert wird. Die „Spaltungssäure“ erhält man durch Vermischen von 100 ccm 50%igem Alkohol¹⁾ mit 1 ccm konzentrierter Salzsäure (1,19). Hiermit machte ich zunächst den Vorversuch:

I. 1,1114 nach S. 568 gereinigtes Digitoxin Merck + 10 Gewichtsteile „Spaltungssäure“ wurden im Kolben (mit Rückflußkühler) in Wasser gebracht, das möglichst rasch bis zum Kochen erhitzt wurde. Nach 15 Minuten wurden sofort 10 Teile Wasser hinzugegeben, wodurch nur leichte milchige Trübung entstand; Impfung mit einigen Körnchen Digitoxigenin veranlaßte aber sofort Beginn einer Krystallisation (schöne farblose Nadeln, vielfach in Warzen). Nach 12 Stunden wurden die Krystalle abgenutscht, mit Wasser gewaschen und im Vakuum getrocknet: sie wogen 0,451 g, entsprechend 40,5% Ausbeute, während ich früher (l. c.) nur 30—33% erhalten hatte, und das Produkt ist überdies wesentlich reiner; es löste sich glatt in 6 Teilen kaltem Methylalkohol, die Anwendung von Blutkohle war überflüssig und Sättigung mit Wasser bis zu leichtem Opalisieren ergab reichliche, sehr schöne und direkt analysenreine Krystallisation, welche beim Absaugen mit 20%igem Methylalkohol gewaschen wurde. Nach dem Schmelzpunkte 225—230°²⁾ und sonstigem Verhalten (soweit bisher untersucht!) lag tatsächlich Digitoxigenin vor. Dann habe ich sofort das gleiche Verfahren angewendet auf meinen Gesamtvorrat an gereinigtem Digitoxin.

II. 41,77 g Digitoxin wurden (sicherheitshalber verteilt auf 5 Portionen) mittels 10 Teilen obiger „Spaltungssäure“ genau nach Vorschrift I eine Viertelstunde lang in möglichst schnell angeheiztem kochenden Wasser am Rückfluß erhitzt, hierauf wurden 10 Teile kaltes Wasser zugegeben und die rasch krystallisierende Mischung hier 24 Stunden stehen gelassen, wobei es zweckmäßig ist, einige Stunden vor dem Absaugen einige Male umzuschwenken, um die bestehende Uebersättigung der Lösung zu beseitigen. Zum

¹⁾ Rein wässrige Säure ist nicht brauchbar wegen der Schwerlöslichkeit des Digitoxins.

²⁾ Vergl. dieses Archiv 284, 484.

Auswaschen wurde nur Wasser benützt. Das sehr schön aussehende vakuumtrockene Digitoxigenin wog 17,24 g oder 41,2%; das neue Verfahren bedeutet also nach dieser Richtung einen wesentlichen Fortschritt. Einige Ueberraschungen brachte aber die Untersuchung des abgesaugten Filtrates: Ich habe dasselbe zunächst wie früher zweimal mit Chloroform geschüttelt, um dadurch die letzten Reste des Digitoxigenins wegzunehmen. Dabei geht (wie mir persönlich schon seit Jahren bekannt ist) immer auch etwas Digitoxose mit in das Chloroform über (wahrscheinlich durch Vermittelung des anwesenden Alkohols), und man muß deshalb nach dem Abdestillieren des durch Natriumsulfat entwässerten Chloroforms (und Alkohols) den verbleibenden sirupösen Rückstand zuerst mit Wasser ausziehen, ehe man das darin steckende Digitoxigenin mittels 50%igem Alkohol zum Krystallisieren bringen kann. Dies ist bei Wiederholung des Verfahrens zu beachten, bietet jedoch nichts Absonderliches. Als ich aber dann aus der durch Chloroform gereinigten wässrigen Lösung die Salzsäure quantitativ durch Silbercarbonat entfernt und diese Zuckerlösung zuerst bei 35—40°, schließlich im Vakuum über Schwefelsäure zum dicken, farblosen und quantitativ reichlichen Sirup konzentriert hatte, konnte ich merkwürdigerweise auch durch Impfung mit Digitoxose keine Krystallisation erzielen, während ich bei der alten Spaltungsmethode niemals die geringste Schwierigkeit in dieser Beziehung gehabt hatte. Natürlich mußte ich in erster Linie vermuten, daß die jetzt verwendete wesentlich verdünntere Salzsäure trotz des Erhitzens die Spaltung in bezug auf den Zucker unvollständig bewirkt hatte, und letzteres erschien in zweifacher Richtung möglich: erstens hatten die früher ermittelten Tatsachen¹⁾ sehr wahrscheinlich gemacht, daß aus einem Molekül Digitoxin $C_{34}H_{54}O_{11}$ zwei Moleküle $C_6H_{12}O_4$ abspaltbar sind; war dies richtig, dann konnte die neue gelindere Spaltung zu einem Disaccharid geführt haben, das vielleicht schwieriger krystallisierte als die Digitoxose; zweitens erinnerte mich die beschriebene Abnormität an eine andere Beobachtung²⁾, wonach neben Digitoxigenin und Digitoxose vielleicht „noch ein weiteres leicht-flüchtiges Spaltungsprodukt“ zu vermuten war. In beiden Fällen war also von erneuter Hydrolyse ein besseres Ergebnis zu erwarten, und da ich erst vor wenigen Monaten in einem ähnlichen Falle beim β -Antiarin-Zucker ein so günstiges Resultat erzielt hatte³⁾, trug ich kein Bedenken, die

¹⁾ Ber. d. d. chem. Ges. 31, 2457.

²⁾ Dieses Archiv 284, 488.

³⁾ Ber. d. d. chem. Ges. 46, 671.

Gesamtmenge des zuerst gewonnenen Zuckersirups nochmals mit 10 Teilen 0,5%iger Salzsäure (diesmal aber rein wässriger)¹⁾ am Rückfluß im kochenden Wasser zu erhitzen, aber diesmal 35 Minuten lang: Sofort nach Beginn des Erhitzens wurde die ursprünglich farblose Lösung trüb, schließlich befand sich am Boden eine ziemliche Menge eines dunkelroten Oeles, welches auch durch Kühlung der ganzen Mischung mittels Eiswasser nicht erstarrte. Die wässrige Lösung wurde dann durch ein feuchtes Filter abgegossen und, weil sie noch stark rotgelb war, dreimal mit Aether geschüttelt, welcher die färbende Substanz völlig aufnahm. Hierauf wurde die Salzsäure abermals genau durch Silbercarbonat weggenommen und schließlich die Zuckerlösung vorsichtshalber nur im Vakuum über Schwefelsäure zum Sirup verdunstet; letzterer krystallisierte jetzt leicht von selbst und die Krystalle können nach ihrem ganzen Verhalten nichts anderes sein, als *Digitoxose*, aber die Ausbeute (6,3 g vakuumtrockene Krystalle) war auffallend verringert im Vergleich zur Menge des ursprünglichen dicken Sirups, welchen ich der vermeintlichen zweiten Hydrolyse unterworfen hatte und ganz besonders gegenüber der berechneten Menge Zucker (18,2 g). Hierauf versuchte ich zunächst jenes Oel für nähere Charakterisierung in etwas reinerem Zustande dadurch zu fassen, daß ich die gelb gefärbten Aetherauszüge einfach über Schwefelsäure verdunsten ließ: sie hinterließen ein Oel, das sich aber schon im Exsikkator stark dunkel färbte, obwohl keine Spur von etwa mitgerissener Salzsäure darin nachgewiesen werden konnte, und welches zugleich in intensivster Weise durch teilweise Verflüchtigung die schon im Jahre 1896 (l. c.) beschriebene Dunkelfärbung der Schwefelsäure veranlaßte. Dieses Produkt als solches direkt in einer analysierbaren Form zu gewinnen, erschien ausgeschlossen; andererseits erinnerte aber sein Verhalten und auch sein Geruch an Furol oder ähnliche Zuckerzersetzungserzeugnisse, und so kam ich zu der schmerzlichen Entdeckung, daß ich durch die vermeintliche zweite Hydrolyse trotz Anwendung äußerst verdünnter Salzsäure einen wesentlichen Prozentsatz meines kostbaren Zuckers einfach zerstört hatte, was ein Kontrollversuch sofort bestätigte: 0,5 g reine, derbkrystallisierte Digitoxose mit 10 Teilen gleichartiger 0,5%iger wässriger Salzsäure in Druckflasche 35 Minuten in kochendem Wasser erhitzt, zeigten genau die gleichen Erscheinungen, wie sie oben bei der zweiten Hydrolyse beobachtet wurden. Die *Digitoxose* ist demnach ganz außerordentlich

¹⁾ Bereitet aus 160,2 ccm Wasser + 3,8 ccm verdünnter Salzsäure (1,1).

empfindlich gegen heiße Säure, auch wenn die sehr stark verdünnt ist. Jetzt wird auch eher begreiflich, daß Schmiedeberg seinerzeit die Glykosidnatur des Digitoxins so vollständig übersehen konnte; er hat jedenfalls nur wenig Glykosid zu seinem Spaltungsversuche genommen und wenn er dabei z. B. nur 10%ige Salzsäure benützte, so ist bei dem von ihm angewendeten „Kochen“¹⁾ die kleine Menge des zuerst gebildeten Zuckers sofort völlig vernichtet worden²⁾.

Die hochgradige Empfindlichkeit des Zuckers gegenüber Salzsäure veranlaßte mich, auch das Verhalten der Digitoxose bei den üblichen Pentose-Reaktionen zu prüfen, obwohl sie nach der Formel $C_5H_{12}O_4$ eine Tetrose ist; bei sämtlichen einschlägigen Proben wurde je ein Parallelversuch mit l-Arabinose unter genau gleichen Bedingungen gemacht.

1. Orcinprobe: a) ohne Eisensalz. Eine kleine Menge reiner, kristallisierter Digitoxose + zirka dreifache Menge Orcin + 5 ccm 20%ige Salzsäure gekocht, gaben sofort Trübung und rasch reichlichen dunkelgrünen Niederschlag, wobei eine Violettfärbung nicht zu sehen war. Beim Schütteln der Mischung mit Amylalkohol entstand eine stark grüne Lösung, welche zunächst genau aussah wie die mit Arabinose erzeugte; erst nach starker Verdünnung, wie sie für die Untersuchung im Troge des Spektralapparates erforderlich erscheint, waren die beiderlei Färbungen zu unterscheiden: Digitoxose violettrot mit Stich ins Grüne; Arabinose blaugrün; ferner ließ die Amylalkohollösung des Digitoxoseproduktes keinen einzelnen Absorptionsstreifen im Rot erkennen;

b) nach Bial mit Eisenchlorid³⁾; Reagens genau nach Vorschrift bereitet und vor jedem Versuche bis gerade zum Kochen

¹⁾ Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. 8, 39.

²⁾ Weniger begreiflich ist aber, daß Schmiedeberg trotz aller von mir ermittelten Tatsachen und trotz der von Kraft (l. c.) gelieferten Bestätigung noch heute bestreitet, daß das Digitoxin zu den Glykosiden gehört. S. darüber „Grundriß der Pharmakologie“ 7. Aufl. [1913] (mitbearbeitet von Faust) S. 305. Scharfen Einspruch muß ich auch erheben gegen die Behauptung (Ebenda S. 303), daß das Digitalinum verum „im wesentlichen nach dem ursprünglichen Verfahren“ (d. h. nach Schmiedeberg) fabrikmäßig gewonnen wird. (Vergl. hierzu dieses Archiv 288, 299—310). Als Spaltungsprodukt des gleichen Glykosids wird ferner S. 303 lediglich das „harzartige Digitaliresin“ angeführt, und meine ausführlichen Arbeiten über Antiarin existieren für dieses Buch ebenfalls nicht!

³⁾ Biochem. Zeitschr. 8, 323 (1907). — S. auch Abderhalden Biochem. Arbeitsmethoden II., 97.

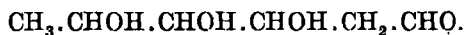
erhitzt, dann die Mischung nicht weiter erwärmt. Die Vorprobe mit 4—5 Tropfen sehr stark verdünnter wässriger Arabinose-lösung ergab nur Grünfärbung ohne Niederschlag, der Amylalkohol-auszug erschien blaugrün und zeigte im Spektralapparat den dunklen Streifen im Rot auch nach einigen Stunden. Eine ungefähr gleich verdünnte wässrige Lösung von völlig reiner Digitoxose gab dagegen unter genau gleichen Bedingungen sofort einen starken dunklen, flockigen Niederschlag, dessen Amylalkohol-Auszug viel stärker gefärbt war als beim Vergleichsversuche und in dieser Konzentration mehr violett erschien, nach Verdünnung auf annähernd gleichen Färbegrad aber der durch Arabinose erzeugten Färbung zum Verwechseln ähnlich war und dann auch gleiches Verhalten im Spektralapparat zeigte. Daraus folgt, daß die Bial'sche Reaktion, wenn sie allein angewendet wird, unter Umständen mehrdeutig sein kann, denn möglicherweise werden auch noch andere bisher nicht bekannte Zuckerarten aufgefunden, welche sich dabei ähnlich verhalten wie die Digitoxose, ohne Pentosen zu sein.

2. Furolobildung, nach der Methode von Günther, Chalmot und Tollens¹⁾: das vorschriftsmäßig bereitete Destillat aus 0,23 g Digitoxose lieferte keine Spur von sichtbarer Reaktion mit Anilin- und mit Xylidin-Acetat. Furolob würde also im Gegensatz zur Arabinose nicht gebildet worden sein; dagegen gab das Destillat mit Phloroglucin und konzentrierter Salzsäure Gelbfärbung und dann einen Absorptionstreifen im Grün, genau wie wenn Methylfurolob vorhanden wäre.

3. Phloroglucinprobe. (Ohne Destillation.) Vorversuch: festes Phloroglucin + 3 ccm konzentrierte Salzsäure + ca. $\frac{1}{2}$ ccm stark verdünnte wässrige Arabinose-Lösung über freier Flamme schwach erwärmt, erst dann Färbung, die rasch direkt violettrot wird, nach kurzem Stehen reichlicher dunkler Niederschlag. Bei ganz gleicher Ausführung mit verdünnter Digitoxose-Lösung sofort beim Zugießen der letzteren Gelbfärbung, beim schwachen Erwärmen Gelbrot-Werden, schließlich fast genau aussehend wie eine officinelle Eisenchloridlösung und nach einer halben Stunde kein Niederschlag. Nach dieser Richtung also charakteristischer Unterschied! Wird hierauf die gelbrote Lösung aus Digitoxose mit zirka gleichem Volumen Wasser verdünnt,

¹⁾ Ber. d. d. chem. Ges. 18, 3573. — S. auch Flint und Tollens, Ber. 25, 2915.

so entsteht eine schwache, gelbe häutige Ausscheidung, die noch stark gelbe Lösung zeigt aber dann ein breites Absorptionsband im Grün, wieder wie wenn Methylfuro! vorläge. Demnach ist bei der Digitoxose für die Beobachtung dieses Absorptionsbandes die ziemlich umständliche und relativ viel Substanz erfordernde vorherige Destillation ganz überflüssig; ferner kann man durch diese Phloroglucinprobe Digitoxose von Arabinose (und vermutlich anderen Pentosen) unterscheiden. Zugleich wird aber durch den beschriebenen andersartigen äußeren Verlauf der Reaktion (vor der Prüfung im Spektralapparate) höchst wahrscheinlich gemacht, daß die Digitoxose nicht Methylfuro! liefert. Diese Schlußfolgerung wird namentlich auch gestützt durch die Formel $C_6H_{12}O_4$ des Zuckers und durch seine Konstitution:



Nach beiden Richtungen dürfte gegen meine frühere Beweisführung¹⁾ kaum etwas einzuwenden sein und man kann sich schwer vorstellen, wie aus einem solchen Molekül Methylfuro! entstehen sollte. Es muß also zunächst doch noch versucht werden, in irgend einer Form das Oel zu fassen, welches beim Erhitzen der Digitoxose mit 0,5% Salzsäure entsteht²⁾. Vielleicht kann man dann weitere Aufklärung erhalten und es ist ziemlich wahrscheinlich, daß auch die höchst charakteristische Blaufärbung mit Eisen-Eisessig-Schwefelsäure damit in Verbindung steht und auf diesem Umwege entsätelt wird.

Endlich mahnen obige Beobachtungen zur Vorsicht bei Schlußfolgerungen aus sog. „Pentosereaktionen“, wenn nur eine einzige zur Anwendung kam. Manche ältere Angabe in dieser Richtung dürfte deshalb revisionsbedürftig sein.

¹⁾ Ber. d. d. chem. Ges. 32, 2196 und 38, 4040.

²⁾ Die flüchtige Substanz, welche ich früher als „Spaltstück“ des Digitoxins vermutet hatte, welche aber nach obigem ein Zerzeugungsprodukt der Digitoxose ist, versuchte ich schon vor mehreren Jahren zu fassen, aber vergeblich. Sicher festgestellt wurde damals nur (ebenso wie jetzt wieder), daß der Stoff auch aus neutralisierter Lösung mit Wasser überdestilliert, daß das Destillat mit Jod und Alkali schon in der Kälte Jodoform liefert, während die Acetonproben nach Legal und nach Penzoldt negativ verliefen. Beim Erhitzen der Digitoxose mit 0,5%iger Salzsäure bildet sich ferner zweifellos gleichzeitig eine Säure.

Anhang: Zur Kenntnis der Digitoxonsäure.

Zur etwaigen Identifizierung dieser Säure $C_6H_{13}O_5$ erwies sich früher eigentlich nur das Phenylhydrazid als geeignet¹⁾; weitere Derivate mit entsprechend günstigen Eigenschaften wären also höchst erwünscht. Deshalb beschreibe ich hier einige neu dargestellte Salze.

Kupfersalz: Das sirupöse Lacton (vergl. l. c.) mit viel Wasser und Kupfercarbonat mehrere Stunden in kochendem Wasser erhitzt, nimmt fast gar kein Kupfer auf; erst beim weiteren Erhitzen mit frisch gefälltem und sorgfältig ausgewaschenem Kupferoxydhydrat geht eine nennenswerte Menge Kupfer in Lösung; letztere ist hellgrün, beim Verdampfen verbleibt grüner Sirup, dieser krystallisiert nicht und trocknet an der Luft nicht aus. Das Salz ist also stark hygroskopisch.

Chininsalz: Zu einer Lösung von 0,912 g Digitoxonsäurelacton in 20 ccm Wasser (Gehalt ermittelt durch Titration) wurde das berechnete Chinin. anhydr. (2 g), gelöst in 20 ccm Alkohol, gegeben; der hierbei entstandene Niederschlag verschwand sehr rasch beim Umschwenken und Erwärmen auf dem Wasserbade, nach $\frac{3}{4}$ stündigem Erhitzen wurde verdampft, was aber bald Oelabscheidung veranlaßte; das Oel erstarrte beim Erkalten rasch zu Nadeln, diese (nach Abtrennung) 0,7 g, also ca. $\frac{1}{3}$ des verwendeten Alkaloids wiegend, reagierten stark alkalisch und lösten sich in Aether, bestanden also aus unverbrauchtem Chinin. Das Filtrat lieferte erst nach Verdunstung bis zu dickem Sirup und nach kräftigem Umrühren eine schwache Krystallisation; sein Trockenrückstand in (5 Teilen Methylalkohol + 1 Teil Wasser) aufgenommen und dann mit 10 Teilen Aether vermischt ergab jedoch bald Krystallisation und in 24 Stunden eine sehr schöne Kruste von glänzenden Warzen (lange derbe Nadeln oder dünne Säulen) des Chininsalzes. Dieses auf Filter gesammelt, wurde mit (1 Teil 85%igem Methylalkohol + 3 Teilen Aether) und schließlich mit Aether allein gewaschen und lufttrocken gemacht: Schmelzpunkt 164°; kein Krystallwasser; am leichtesten löslich in 85%igem Methylalkohol, auf fälligerweise als festes Salz sehr schwer löslich in kaltem Wasser, trotzdem aber nicht gewinnbar durch Vermischen einer konzentrierten Lösung von digitoxonsaurem Kalium mit dem berechneten Chinin. hydrochlor. (Letzteres in heißer wässriger Lösung 1 : 10), da in diesem Falle sogar Impfung mit fertigem Chininsalz nicht zum Ziele führt, das Salz ist ganz besonders geneigt zur Bildung übersättigter Lösungen; mißlich ist außerdem die oben beschriebene sehr unvollständige Bindung des Chinins durch das Lacton der Digitoxonsäure.

Günstiger liegt die Sache beim Brucinsalz: 1,14 g Lacton in 25 ccm Wasser (Gehalt ebenfalls durch Titration ermittelt) + berechnetes Brucin. anhydr. in Kolben 1 Stunde in kochendem Wasser erhitzt und verdampft bis auf 12 g, lieferten direkt nur minimale Krystallisation, dagegen eine reichliche auf folgendem Wege: 12 g

¹⁾ Ber. d. d. chem. Ges. 41, 656 und 42, 2610.

konzentrierte Salzlösung + 36 g absoluter Alkohol nahmen 48 g gewöhnlichen Aether ohne Trübung auf, beim Reiben der Wand begann aber rasch Ausscheidung, bei ruhigem Stehenlassen sehr schöne Warzen von stark glänzenden kurzen dörben Säulen, langsam sich vermehrend, Mutterlauge einfach abgießbar, die Krystalle leicht auszuwaschen zunächst mit wenig (1 Teil 95%igem Alkohol + 2 Teilen Aether), schließlich mit Aether allein; das lufttrockene Salz sehr leicht löslich in Wasser, etwas schwerer, aber immer noch reichlich in absolutem Alkohol, leicht fällbar durch Aether; Schmelzpunkt 124°.

1,0136 g lufttrockenes feinzerriebenes Salz im Vakuum über Schwefelsäure 0,09 g H₂O. — 0,5532 g desgleichen 0,0458 g H₂O. — 0,20 g vakuumtrockenes Salz 0,4546 g CO₂, 0,1356 g H₂O.

Berechnet für C ₆ H ₁₂ O ₅ · C ₂₈ H ₂₄ O ₄ N ₂ · 3 H ₂ O:	Gefunden:
H ₂ O 8,83	8,88 8,28

Berechnet für C ₆ H ₁₂ O ₅ · C ₂₈ H ₂₄ O ₄ N ₂ :	Gefunden:
C 62,31	61,99
H 6,86	7,59

Die Mutterlauge gab mit mehr Aether noch eine starke zweite Krystallisation; bei Wiederholung wird es also besser sein, die ursprüngliche Lösung vor Zusatz von Alkohol und Aether stärker zu konzentrieren.

IV. Digitoxin Kiliani¹⁾ und Digitoxin Merck.

Bezüglich der in der Ueberschrift bezeichneten Stoffe widerspricht Kraft meinen früheren Angaben in zwei sehr wichtigen Punkten: 1. er „konnte das wirkliche Digitoxin im Wasserauszuge der Blätter nicht entdecken“, 2. bekam er „von reinem Digitoxin auch mit verdünntem Alkohol nur die bei 246° schmelzenden Krystalle“, also wasserfreie. Diese beiden Beobachtungen haben mich besonders überrascht, denn die Substanz, welche ich ursprünglich als β-Digitoxin beschrieb, habe ich genau nach dem Wortlaute meiner Publikation (l. c.) sicher zuerst mittels Wasser aus den Blättern gewonnen, wobei doch nicht anzunehmen ist, daß der lediglich konservierungshalber erfolgte Zusatz von nur 5% Alkohol eine wesentliche Rolle gespielt haben könnte. Bezüglich der nachträglich vorgenommenen Extraktion der gleichen Blätter mit 50%igem Alkohol und der aus

¹⁾ Damit bezeichne ich lediglich der Kürze halber das Glykosid, welches ich seinerzeit selbst aus Blättern (nach diesem Archiv 233, 316 „Krystalle aus Aether“) dargestellt und anfänglich als β-Digitoxin beschrieben hatte, das ich aber später — nach Beseitigung einiger Widersprüche — als identisch mit Schmiedeberg's und mit Merck's Digitoxin erklärte.

solchem zweiten Auszuge neuerdings gewonnenen „Krystalle aus Aether“ (= Digitoxin Kiliani) findet sich aber in meinem Arbeitshefte vom Jahre 1894/95 der Satz: „Bei Wasserbestimmung so gute Uebereinstimmung, daß unter Berücksichtigung des sonst ganz gleichen Verhaltens beiderlei „Krystalle aus Aether“ als identisch betrachtet werden dürfen und jetzt alles davon vereinigt wird.“ Mein β -Digitoxin habe ich also sowohl durch Wasser als durch verdünnten Alkohol ausziehen können, auch über den Krystallwassergehalt dieses Digitoxins sowie der damals zum Vergleiche benützten Proben von Digitoxin Merck, bezogen im Frühjahr 1894 und im Januar 1895 — nach dem Umkrystallisieren aus 85%igem Alkohol — kann kein Zweifel bestehen: Meine Arbeitshefte enthalten noch eine Anzahl von annähernd gleichen Wasserbestimmungen mit genauen Einzelangaben. Bestätigt wurden übrigens diese Beobachtungen auch von zwei anderen Seiten: Burmann¹⁾ hat im Digitoxin Merck, umkrystallisiert aus verdünntem Alkohol, 13,4% Wasser gefunden und im Laboratorium der Gesellschaft für chemische Industrie in Basel²⁾ wurden ebenfalls „Krystalle aus Aether“ gewonnen, deren Eigenschaften meinen älteren Angaben entsprachen. Um so mehr war ich aber erstaunt, als ich kürzlich zwei Proben des nach Abschnitt II, S. 565, gereinigten Digitoxins Merck vom Jahre 1911/12 nach weiterem Umkrystallisieren aus 85%igem Alkohol auf Krystallwasser prüfte: Versuch I: 1,6648 g Krystallisation I (S. 568) in 12 Teilen kochendem 85%igem Alkohol gelöst; in 12 Stunden allmählich Krystallbrei, ausschließlich Nadelwarzen; beim Absaugen mit 50%igem Alkohol gewaschen, an der Luft langsam konstantes Gewicht (innerhalb 36 Stunden), dann gaben 0,9024 g im Vakuum über Schwefelsäure nur 0,0138 g Verlust oder 1,53% hygroskopisches Wasser. (Vergl. S. 565.)

Versuch II: 0,8264 g ebenso umkrystallisiert, wieder nur Nadelwarzen; 0,4542 g hiervon lufttrocken, dann im Vakuum nur 0,0068 g oder 1,5% Wasser abgegeben.

Dieses Digitoxin bindet also (ebenso wie dasjenige von Kraft) tatsächlich kein Krystallwasser, und so ergibt sich der wichtige Schluß, daß es zwei Arten von Digitoxin geben muß, von welchem das eine Krystallwasser aufzunehmen vermag, das andere nicht; infolgedessen wird es jetzt auch nötig sein, das Digitoxigenin, welches ich gemäß Abschnitt III aus dem Digitoxin

¹⁾ Bull. soc. chim. 1910, 975 und 976.

²⁾ Hartung, Der Digitoxingehalt des Digifolins „Ciba“. Pharm. Post 1913, 357.

Merck 1911/12 genommen, sehr genau zu vergleichen mit dem früheren, was in besonderer Untersuchung geschehen soll.

Ein größeres Interesse gewinnt ferner jetzt meine alte Angabe (dieses Archiv 233, 315), daß die wasserfreien über 240° schmelzenden „Krystalle aus Aether“ durch Umkrystallisieren aus 85%igem Alkohol verwandelbar seien in wasserhaltige von der Erweichungstemperatur 145—150°. Auch dies wird zwar bestätigt durch Burmann, dessen ursprüngliches Digitoxin Merck bei 247,5° schmolz, sowie durch Gesellschaft für chemische Industrie Basel (beide l. c.). Leider finden sich aber in meinen Originalaufzeichnungen vom Jahre 1894/95 gerade hierüber keine genaueren Angaben; ich vermute, daß ich den entsprechenden Versuch noch rasch während des Niederschreibens der Abhandlung ausführte ohne ihn in mein Heft einzutragen; er bedarf jedenfalls genauer Kontrolle; bei solchen Substanzen¹⁾ kann man nicht vorsichtig genug sein!

Unter meinen älteren Angaben über „ β -Digitoxin“ und Digitoxin Merck findet sich ferner eine einzige Beobachtung²⁾, welche auch für das Digitoxin eine besondere „Labilität“ des Moleküls andeuten könnte und Kraft meint deshalb, es sei dies auf eine „Verunreinigung mit Gitalin“ im damaligen Digitoxin Merck (1907) zurückzuführen. Ich habe aber jetzt bei Versuchen, welche noch nicht abgeschlossen sind, das Gitalin II (für andere Zwecke) einer ziemlich langwierigen Behandlung mit verschiedenen neutralen Lösungsmitteln bei wechselnden Temperaturen unterworfen, ohne schließlich freien Zucker nachweisen zu können. Kraft's Schlußfolgerung ist demnach keine zwingende; es besteht die Möglichkeit, daß damals auch irgend etwas anderes im Spiele war; so gibt z. B. mein Arbeitsheft von 1907 zu dem (l. c.) von mir gebrauchten Ausdruck „entsprechend konzentrierten wässerigen Flüssigkeit“ die genauere Erklärung, daß dieses „Konzentrieren“ durch Verdampfen auf dem Wasserbade bis zu kleinen Volumen bewerkstelligt wurde; vielleicht ist bei diesem längeren Erhitzen und nicht wie ich damals glaubte, beim kurzen Aufkochen mit 85%igem Alkohol eine Hydrolyse eingetreten, welche aber auch das Digitoxin selbst erlitten haben könnte.

Endlich sind hier noch einige Bemerkungen beizufügen über Ausführung und Ergebnis der Eisen-Schwefelsäure-Reaktion bei Digitalis-Stoffen.

¹⁾ Prof. Boehm (Leipzig) hat sie vor vielen Jahren in einem Briefe an mich sehr treffend als „verschmutzte“ bezeichnet.

²⁾ Ber. d. d. chem. Ges. 40, 2998.

Auf S. 567 habe ich schon angegeben, daß man in Zukunft die Eisen-Schwefelsäure-Reaktion am besten ganz trennt von der Eisessig-Reaktion; ferner soll zur Eisen-Schwefelsäure-Reaktion immer nur so wenig Glykosid oder „Genin“ genommen werden, daß die gebildete Lösung auch bei längerem Stehen noch durchsichtig bleibt; schöner und sicherer sind endlich diese Schwefelsäure-Reaktionen immer bei den „Geninen“ als bei den Glykosiden, einfach weil bei diesen letzteren die Zucker-Komponente gleichzeitig von der Säure zerstört (verkohlt) und dadurch die Reinheit der Färbung wesentlich beeinträchtigt wird. Befolgt man nun obige Vorschrift (betr. Durchsichtigkeit), so lassen sich Digitoxigenin einerseits und Anhydrogitalinogenin sowie Digitaligenin andererseits äußerst scharf voneinander unterscheiden. Betreffs Digitoxigenin (aus meinem „3-Digitoxin“ und aus Digitoxin Merck 1894/95) schrieb ich früher¹⁾: „Die Säure wird hier langsam eigenartig rot und entwickelt dabei eine auffallend starke Fluoreszenz“; jenes Rot dürfte aber ziemlich identisch sein mit der charakteristischen Färbung, welche die meisten geschliffenen Almandine zeigen; von einem „Braun“, welches Kraft dem Digitoxigenin zuschreibt, kann ich im durchfallenden Lichte nichts entdecken, die Fluoreszenz kann höchstens im auffallenden Lichte ein Braun vortäuschen; erst nach einigen Stunden ändert sich die Farbe etwas, sie wird mehr schmutzig und kann dann allenfalls als Braunrot bezeichnet werden. Ganz anders verhalten sich Kraft's Anhydrogitalinogenin (Originalpräparat) und mein Digitaligenin: Die Schwefelsäure wird hier — offenbar durch die größere Löslichkeit dieser Substanzen — sofort durchweg goldgelb, dann aber sehr rasch andersartig rot, und sie zeigt schließlich, namentlich beim Schütteln an der Oberfläche, das schöne Rotviolett, auf das ich l. c. zuerst aufmerksam machte.

Die hier beschriebenen Eisen-Schwefelsäure-Reaktionen habe ich auch noch im Wellenlängenspektroskop nach Martens (mit Wellenlängenskala) untersucht, wobei die einzelnen Lösungen in das gleiche Glasschälchen (mit möglichst ebenem Boden) gebracht wurden. Es zeigten die Lösungen aus

I. Digitaligenin: sehr breites Absorptionsband, beginnend im Gelb bei 595, reichend bis ca. 475 im Blau, das ganze Grün verdeckt;

¹⁾ Dieses Archiv 284, 275. Ich habe auch jetzt wieder kleine Reste der damaligen Originalpräparate benützt.

II. Anhydrogitaligenin (Original von Kraft): etwas schmäleres Band, am stärksten im Gelb von 540—520, einige Minuten später aber auch 590—540 dunkel, dagegen deutliches Durchschimmern des Grüns von 520—500;

III. Digitoxigenin aus Digitoxin Merck 1911/12: im Gelb nur bei 590—570 schwaches dunkles Band, das übrige Gelb und das Grün aber leicht beschattet, zugleich schwache Andeutung eines Streifens im Rot von 650—640;

IV. und V. Digitoxigenin aus „ β -Digitoxin“ Kiliani, sowie Digitoxigenin aus Digitoxin Merck 1894/95 verhielten sich genau wie No. III.

Freilich sollten jetzt noch genauere Versuche bei völlig gleicher Konzentration und gleicher Schichtendicke ausgeführt werden.

V. Verschiedenes zur Digitalisfrage.

In der einschlägigen medizinischen Literatur wurde schon oft (z. B. neuerdings wieder durch Focke l. c.) die Frage aufgeworfen und zu beantworten versucht, „welcher“ Stoff die Löslichkeit des an sich wasserunlöslichen Digitoxins und auch des sehr schwer (1 : 600) löslichen Gitalins und des fast unlöslichen Anhydrogitalins bei der Bereitung von Digitalisinfus sowie von Dialysaten usw. bedingt; manchmal ist dabei sogar die Ansicht aufgetaucht, das krystallisierte Digitonin, welches man früher in den Blättern vermutete, könne eine solche Wirkung ausüben. Dies ist für das krystallisierte Digitonin ganz ausgeschlossen, denn diese Substanz ist in reinem Zustande in kaltem Wasser ebenfalls nur äußerst schwer löslich (vergl. Bericht der Deutschen chemischen Gesellschaft 24, 3953) und in heißem nicht leicht. Es ist aber überhaupt nicht ein einzelner „Körper X“ (siehe Focke, l. c., S. 272), der die angegebene Wirkung erzielt, sondern einfach die Summe sämtlicher Begleitstoffe; am reichsten an solchen sind von den hier in Betracht kommenden Gemischen selbstverständlich das Infusum oder ein Digitalisdekokt, weil sie einfach ganz rohe Pflanzenextrakte darstellen und dabei spielt noch ein weiteres Moment mit: die Digitalisblätter werden wohl kaum das Digitoxin und Anhydrogitalin in krystallisierter, also schwerlöslicher Form enthalten, die beiden Stoffe werden deshalb auch nicht gewissermaßen in konzentriertem Zustande in einzelnen Gewebsteilen der Blätter angehäuft sein, sondern es ist viel wahrscheinlicher, daß sie in den Blättern im Zustande feinsten Verteilung oder auch direkt im Zellsafte gelöst darin stecken, was mir auch von botanischer Seite bestätigt wird. Trifft dies zu, dann ist es ganz

selbstverständlich, daß sie — namentlich bei Anwendung von heißem Wasser — durch die weit überwiegende Menge der zumeist leicht löslichen Begleitstoffe mit größter Leichtigkeit in die Lösung übergehen und auch nach dem Erkalten darin verbleiben. Für jeden Chemiker, der nur einmal mit irgend einem Pflanzenextrakte zu arbeiten hatte, ist dies ganz selbstverständlich; ich persönlich kann übrigens diese Ausführungen noch durch ein bestimmtes Beispiel zahlenmäßig stützen: vor wenigen Monaten habe ich aus 14 kg Antiarissaft (der doch auch ein „Pflanzenextrakt“ ist) 315 g krystallisiertes Antiaris-Protein und 14 g krystallisiertes β -Antiarin gewonnen¹⁾. Nun ist die Löslichkeit des reinen Proteins in Wasser nach K o t a k e und K n o o p²⁾ 1:172,4 und die des β -Antiarins annähernd 1:230; wollte man also jene 315 g Protein nur in Wasser von gewöhnlicher Temperatur auflösen, so wären dazu volle 54 kg Wasser nötig; trotz der weit stärkeren Konzentration des ursprünglichen Antiarissaftes war aber nach l. c. ein ziemlich zeitraubendes Verfahren durchzuführen bis zur möglichst weitgehenden Abscheidung des annähernd reinen Proteins, und noch viel verwickelter und mühsamer wurde die gleiche Aufgabe für das an sich prächtig krystallisierende und noch schwerer lösliche β -Antiarin: sogar nach Verdickung des gesamten schon sehr weit gereinigten Saftes auf 230 g Sirup krystallisierten die später in diesem Anteil nachgewiesenen 12,9 g Glykosid noch nicht direkt aus, erst nach weiterer Beseitigung von Begleitstoffen war dies möglich. Die Frage nach einem einzelnen „Körper X“ ist demnach in allen solchen Fällen zwecklos.

Außerdem müssen noch zwei Vorträge K o b e r t's, welche dieses Gebiet betreffen, besprochen werden. Im ersten derselben³⁾ meint K o b e r t, daß ich die Existenz „jedes Blätterdigitonins“ bestreite; das habe ich nie getan, ich habe nur bestritten, daß die Blätter mein krystallisiertes Samen digitonin enthalten, was ja K r a f t in einer Ergänzung seiner ersten Mitteilung auch bestätigte. Ferner hat K r a f t (l. c.) kein Digitalis-Dekokt dargestellt, sondern nur einen mit kaltem Wasser bereiteten Auszug, und nur auf einen solchen bezieht sich seine Angabe (l. c. S. 133), daß er darin „das wirkliche Digitoxin nicht entdecken konnte“. Dagegen wird K o b e r t recht haben, wenn er (l. c. S. 239) behauptet, daß K r a f t's „Digitsaponin“ aus

¹⁾ Ber. d. d. chem. Ges. 46, 2179.

²⁾ Z. physiol. Ch. 75, 492.

³⁾ Ber. d. pharm. Ges. 22, 205—242.

Blättern und Schmiedeberg's amorphes Digitonin aus Samen nicht identisch sind, wobei freilich meine Zustimmung einen andersartigen Grund hat: Schmiedeberg hat aus seinem (keineswegs reinen) Glykosid ein krystallisiertes „Genin“ gewonnen, welches nach seinem Schmelzpunkt 210—220° nicht identisch ist mit meinem Digitogenin; ich habe ferner selbst (nach noch nicht publizierten Beobachtungen) aus weit gereinigtem amorphen Samendigitonin¹⁾ ein prächtig krystallisierendes „Genin“ erhalten, das noch genauer untersucht werden muß, während Kraft's wasserunlösliche Produkte von der Spaltung seines Digitsaponins sich als amorph erwiesen; K o b e r t's Beweisführung dagegen stützt sich auf Differenzen bezüglich Hämolyse, und dieser Beweis ist vorläufig nicht ganz einwandfrei, weil bisher noch niemand sicher absolut reines amorphes Samendigitonin in Händen hatte.

Wichtiger sind übrigens die Einwände, welche ich gegen verschiedene Angaben in K o b e r t's zweitem Vortrage²⁾ vorzubringen habe:

1. Daß ein Blätterinfus als Herzmittel nur Gitalin enthält (l. c. Tabelle II) ist nach meinen obigen Ausführungen höchst unwahrscheinlich, jedenfalls aber nicht direkt bewiesen.

2. Ebensowenig kenne ich einen bestimmten Beweis für das Vorkommen von Gitalin in den Samen.

3. Zu S. 1866 unten: Ich kann nicht glauben, daß selbst nach dreimaligem Ausziehen der Blätter mit kochendem Wasser „dann noch in den Blättern die Gesamtmenge des Digitoxins und Digitophyllins“ steckt, wobei ich wieder auf den Eingang dieses Abschnittes verweise.

4. Hauptsächlich aber möchte ich beanstanden, daß K o b e r t bei seiner Erklärung der pharmakologischen Wirkung von Digitoxin und Digitalin neuerdings das „Toxiresin“ und „Digitaliresin“ Schmiedeberg's mit heranzieht und von ihnen spricht, als ob dies irgendwie chemische Individuen wären: es sind dies doch, wie schon ihr Name andeutet, einfach H a r z e, erhalten durch allzu gewaltsame Spaltung der hoch empfindlichen Glykoside, und ganz selbstverständlich sind es deshalb auch undefinierte Gemische. Diese harzigen Produkte sollte man deshalb für immer aus solchen Erörterungen ausschalten. Ob der menschliche Organismus die gleichen Gemische aus den fraglichen Glykosiden

¹⁾ S. hierzu dieses Archiv 243, 5—12.

²⁾ Münchener medicin. Wochenschr. 1912 (59), S. 1864.

erzeugt, ist im höchsten Grade zweifelhaft und eigentlich recht unwahrscheinlich; überdies müßte er sie noch im gleichen Mischungsverhältnisse produzieren, damit die nämliche Wirkung ausgelöst wird.

Mein reines krystallisiertes Digitoxigenin aus Digitoxin wurde übrigens schon 1895 von Professor Boehm (Leipzig) pharmakologisch untersucht; in der Erwartung, daß Boehm über seinen Befund selbst berichten würde, habe ich damals (l. c.) die Substanz nur kurz als „pharmakologisch interessant“ bezeichnet. Jetzt hat mich Boehm ermächtigt, aus seinem Briefe vom 31. V. 95 folgendes mitzuteilen: „Nach Anwendung von 0,5—0,7 mg Digitoxigenin traten bei Fröschen die Konvulsionen auf, genau so wie sie von Perier für Schmiedeb erg's Toxiresin beschrieben sind. Nach seinem einzigen brauchbaren Protokoll stellten sich allerdings hier die Krämpfe 20 Minuten nach der Injektion ein; in meinen beiden Versuchen mit reinem Digitoxigenin dauerte es genau 1 Stunde 25 Minuten, ehe die Krämpfe eintraten. Ich habe ferner sicher festgestellt, daß das Digitoxigenin die Herzwirkung des Ausgangskörpers nicht mehr besitzt.“

Für das Digitaligenin dagegen wurde — wieder auf Grund von Versuchen Boehm's — schon im Jahre 1892¹⁾ von mir mitgeteilt, daß es „in Substanz appliziert beim Frosche keinerlei Wirkung“ verursacht.

Mitteilung aus dem pharmazeutischen Institut der Universität
Straßburg i. E.

Oxydative Entstehung von Formaldehyd und Acetaldehyd.

Von L. Rosenthaler.

(Eingegangen den 13. XII. 1913.)

Nach der bekannten Hypothese v. Baeyer's soll die Assimilation der Kohlensäure durch die Pflanze so verlaufen, daß die Kohlensäure zunächst zu Formaldehyd reduziert wird; der Formaldehyd wird dann weiter zu Kohlenhydraten umgewandelt. Die experimentellen Bemühungen, die Baeyer'sche Hypothese zu

¹⁾ Dieses Archiv 280, 255.