

## XXVII.

### Ueber die Bestandtheile der Folia digitalis.

Von

Dr. M. Cloetta,

Docent für Pharmakologie an der Universität in Zürich.

Seit den grundlegenden Untersuchungen Schmiedeberg's<sup>1)</sup> haben die Digitalisblätter keine besondere allgemeine Bearbeitung mehr gefunden; es waren eben einfach die damaligen Ergebnisse Schmiedeberg's auch auf die Blätter übertragen worden, ohne dass man sich daran erinnerte, dass jene Untersuchungen sich nur auf die Digitalissamen bezogen und einzig das Digitoxin von Schmiedeberg direct aus den Blättern dargestellt worden war. So kam es denn, dass in sämtlichen Lehrbüchern zu lesen steht, die Digitalisblätter enthielten die vier Schmiedeberg'schen Substanzen: Digitonin, Digitalein, Digitalin und Digitoxin, ohne dass eigentlich hiefür der Beweis erbracht worden wäre. Kiliani<sup>2)</sup> kam bei seinen Untersuchungen über das Digitoxin zu dem Schlusse, dass die Digitalisblätter das sog. Digitalinum verum nicht enthalten, ebenso wenig wie das Digitonin, dass somit überhaupt die Bestandteile der Blätter andere seien als diejenigen der Samen. Dieses Resultat musste Aufsehen erregen, und es erschien daher wünschenswerth, dieses Thema nochmals zu bearbeiten, um so mehr als in Form der Keller'schen Reaction<sup>3)</sup> ein werthvolles Hilfsmittel zur Agnosicirung der verschiedenen Digitaliskörper zu Gebote stand. Die Aufklärung dieser Verhältnisse hat auch medicinisches Interesse, denn von klinischer Seite ist ja schon mehrfach darauf hingewiesen worden, dass das Digitalinum verum das frische Infus der Blätter nicht zu ersetzen vermöge, und auch dem Digitoxin wurde öfters eine weniger vollkommene Wirkung zugesprochen als der ursprünglichen Droge.

1) Schmiedeberg, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. III, S. 16, 1874.

2) Kiliani, Archiv f. Pharmacie Bd. CCXXXIII, Heft 4, S. 311.

3) Berichte der Pharmaceutischen Gesellschaft Bd. 206, 1895.

Ob nun diese Differenzen in der Wirkung sich durch die chemische Analyse erklären lassen, oder ob sie auf ungleiche Versuchsbedingungen zurückzuführen seien, dies darzuthun, war der Zweck nachstehender Untersuchungen.

Versetzt man einen wässrigen Auszug der Digitalisblätter mit Bleiessig und setzt dann zu dem Filtrat Ammoniak hinzu, so entsteht ein voluminöser, gelber Niederschlag, während die Flüssigkeit fast wasserklar wird. In dieser ist das Digitoxin enthalten, und kann dasselbe durch Ausschütteln mit Chloroform leicht der ammoniakalischen Lösung entzogen werden. Daneben findet sich in kleinen Mengen noch ein anderer Körper, der offenbar glykosidischer Natur ist, denn stets erhält man nach dem Eindampfen der klaren, von Digitoxin und Blei befreiten Flüssigkeit, beim Kochen des Rückstandes mit verdünnter HCl eine reduzierende Substanz. Ein weiteres Characteristicum dieses Körpers war, dass er sich sehr leicht in Wasser löste, dagegen nicht in absolutem Alkohol; beim kochen mit concentrirter HCl wurde die Lösung schmutzig rot-violett gefärbt, ein Verhalten, das deutlich an dasjenige des Digitonins erinnerte.

Soweit war meine Voruntersuchung gediehen, als eine Arbeit von Keller<sup>1)</sup> erschien, in welcher er die Gegenwart von Digitonin und Digitalin in den Blättern constatiren zu können glaubte. Da er stets nur mit kleinen Mengen der Blätter arbeitete, beschränkte er sich auf den qualitativen Nachweis dieser Substanzen durch Farbenreactionen, und wenn daher auch diese Resultate nicht als absolut beweisend angesehen werden konnten, so machten sie es doch wahrscheinlich, dass die Ansicht von Kiliāni nicht unbedingt richtig sei, und erschien es um so wünschenswerther, die angehobene Untersuchung eingehend durchzuführen, um womöglich diese Streitfrage entgültig zu entscheiden.

### Darstellung der Bestandtheile der Digitalisblätter.

#### 1. Digitonin.

Da bei Anwendung einer Maceration der Digitalisblätter man stets eine sehr vollkommene Giftwirkung erhält, und somit diese Präparation die wirksamen Bestandtheile enthalten muss, bin ich auf ähnliche Weise vorgegangen. 1 kg Blätter<sup>2)</sup> wurde fein zerstampft, mit 2 Litern 10 procent. Alkohol zu einem Brei verrührt und 24 Stunden stehen gelassen. Die Masse wird dann in einen Percolator geschüttet

1) C. C. Keller, Ueber die Werthbestimmung von Drogen und galenischen Präparaten. Dissertation, Zürich 1897.

2) Bezogen von Cäsar u. Loretz, Halle a./S.

und mit destillirtem Wasser so lange ausgezogen, bis die abgelaufene Flüssigkeit 4 Liter beträgt, wonach man die Blätter als erschöpft betrachten darf; bei weiterem Ausziehen geht nur noch Chlorophyll in Lösung. Die saure, rot-grüne Flüssigkeit wird mit basischem Bleiessig so lange versetzt, bis die Reaction anfängt, neutral zu werden, wozu je nachdem 2—300 cem nöthig sind. Der voluminöse Niederschlag wird abfiltrirt und die klare, hellbraune Lösung wiederholt mit Aether ausgeschüttelt. Auf diese Weise wird dem Extract schon ein ziemlicher Theil des Digitoxins entzogen. Die ausgeschüttelte Flüssigkeit wird sodann zur Entfernung des Alkohols auf dem Wasserbade eingeeengt (im Vacuum geht die Sache nicht wegen des starken Schäumens), mit  $H_2SO_4$  das Blei entfernt und mit Barythydrat die überschüssige Schwefelsäure abgestumpft, so dass nur noch schwach saure Reaction besteht. Die noch ca.  $1\frac{1}{2}$  Liter betragende Flüssigkeitsmenge wird mit einer conc. Gerbsäurelösung versetzt, worauf sich ein flockiger, hellbrauner Niederschlag bildet, den man durch kräftiges Umrühren rasch zum Absitzen bringen kann, so dass er sich fest auf den Boden anklebt und durch Decantiren mit destillirtem Wasser gereinigt werden kann. Der Niederschlag wird sodann in 95procent. warmem Alkohol gelöst, die Lösung filtrirt und zur Trockne eingedampft unter Zugabe von etwas kohlen saurem Blei, um allfällig noch vorhandene Schwefelsäure unschädlich zu machen. Die getrocknete Masse wird dann mit Zink- oder Bleioxyd fein zerrieben und hierauf mit warmem Alkohol von 60—70 Proc. mehrfach ausgezogen. Der filtrirte Auszug enthält nun neben den Resten an Digitoxin noch sämtliche anderen Digitalisbestandtheile, da dieselben alle in warmem verdünnten Alkohol löslich sind. Die Flüssigkeit wird nun nach Zusatz von Wasser 4—6 mal mit entsprechenden Mengen Aether ausgeschüttelt, wobei das Digitonin in der ursprünglichen Lösung (I) zurückbleibt, während die anderen Bestandtheile in den Aetherauszug (II) übergehen. Eine absolut sichere Trennung der Substanzen ist aber auch auf diesem Wege unmöglich, wie überhaupt das feste Zusammenkleben der einzelnen Digitalisbestandtheile für dieselben geradezu charakteristisch ist. Es ist oftmals unmöglich, dieselben ganz auseinander zu reissen, und wird die Verschiedenartigkeit der bisherigen Untersuchungsergebnisse durch dieses Verhalten wohl etwas erklärt. Die ausgeschüttelte Flüssigkeit (I) wird auf dem Wasserbade eingedampft (im Vacuum ist dies leider wegen des enormen Schäumens ganz unmöglich), der Rückstand mit Thierkohle behandelt, und diese mit 90procent. Alkohol ausgezogen. Die so erhaltene entfärbte alkoholische Lösung kann nun im Vacuum ein-

gedampft werden. Der Rückstand wird mit 95procent. Alkohol aufgenommen, filtrirt und die klare Lösung mit absolutem Alkohol bis zur beginnenden Trübung und hierauf mit Aether im Uebersechuss versetzt. Es bildet sich ein weisser, flockiger Niederschlag, den man durch kräftiges Umrühren rasch zum Absitzen bringt. Nachdem der Aether sich klar abgegrenzt hat, wird er abgegossen, der Niederschlag in 95procent. Alkohol unter tropfenweisem Zusatz von Wasser gelöst und nochmals in derselben Art ausgefällt. Auf diese Weise gelingt es absolut sicher, die übrigen Digitalisbestandtheile von dem Niederschlag zu trennen. Der durch die Aetherfällung erhaltene Körper stellt im frischen Zustande eine leicht zerfliessliche Masse dar, die sich an der Luft rasch dunkelgelb färbt. Im Vacuum getrocknet und zerrieben, bildet er ein gelb-weisses Pulver. Er löst sich leicht in Wasser und verdünntem Alkohol, kaum in absolutem Alkohol, gar nicht in Chloroform und Aether. Beim Kochen mit concentrirter Salzsäure färbt sich die Lösung erst dunkelroth, dann tief violett; beim Kochen mit verdünnter Schwefelsäure tief purpurroth. Bei Anwendung der Keller'schen Reaction entsteht nur eine unbestimmte gelb-braune Farbzone. Aus den wässerigen Lösungen wird der Körper durch Gerbsäure und Bleiessig + Ammoniak gefällt; er ist N-frei und ein Glykosid.

Mit der über Schwefelsäure im Vacuum getrockneten Substanz wurde eine Elementaranalyse ausgeführt.

0,2290 g Substanz im offenen Rohr im Sauerstoffstrom verbrannt ergaben

$$0,4450 \text{ CO}_2 = 0,1213 \text{ C} = 52,97 \text{ Proc. C und}$$

$$0,1559 \text{ H}_2\text{O} = 0,0173 \text{ H} = 7,56 \text{ Proc. H.}$$

Schmiedeberg<sup>1)</sup> hat im Mittel aus 4 Analysen gefunden für Digitonin

$$\text{C} = 53,22 \text{ H} = 7,60.$$

Nach alledem wird wohl kein Zweifel mehr bestehen, dass dieser Körper identisch ist mit dem von Schmiedeberg aus den Digitalisamen dargestellten Digitonin. Die in den Blättern vorhandene Menge lässt sich nicht bestimmen, da bei dem Reinigen grosse Verluste mitlaufen; man erhält aus 1 kg Blätter kaum einige Decigramme; die ursprüngliche Menge kann aber leicht das 20fache betragen haben.

## 2. Digitalin.

Keller (l.c.) hat das Digitalin aus den Blättern auf folgende Weise darzustellen versucht: Das mit Bleiessig behandelte frische Extract

1) Schmiedeberg, loc. cit. S. 21.

wird mit Gerbsäure versetzt, filtrirt und mit  $\frac{3}{4}$  seines Volumens concentrirter Salzsäure versetzt. Das so erhaltene Tannat wird mit kohlensaurem Blei eingedampft und mit Alkohol ausgezogen. Bei einer so eingreifenden Behandlung kann stets der Einwand erhoben werden, es handle sich um ein Zersetzungsproduct, und habe ich deshalb ein langwierigeres aber schonenderes Verfahren versucht.

In der durch Ausschütteln erhaltenen ätherischen Lösung (II) befinden sich die übrigen Digitalisbestandteile, dieselbe wird zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit kaltem 95 proc. Alkohol aufgenommen, filtrirt, und Aether im Ueberschuss zugesetzt. Es bildet sich ein leichter Niederschlag, der aus den in der ätherischen Lösung infolge ihres Wassergehaltes noch enthalten gewesenen Resten von Digitonin besteht. Die durch Stehen klar gewordene Lösung wird vom Niederschlag abfiltrirt und hierauf mehrmals mit Wasser ausgeschüttelt. Hierbei geht der grösste Theil des Digitalins in das Wasser über, aber stets noch verunreinigt mit Digitoxin. Die wässrige Lösung wird zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit kochendem Aether ausgezogen und sodann in möglichst wenig absolutem Alkohol gelöst, mit dem mehrfachen Aether versetzt und diese Lösung abermals mit Wasser ausgeschüttelt. Das Digitalin geht nun schon ziemlich rein in das Wasser über, sollte noch Digitoxin dabei sein, so wird die Procedur wiederholt. Das so erhaltene Product giebt sämmtliche für Digitalin charakteristische Reactionen.

Die Ausbeute an Digitalin ist minimal. Bei Verarbeitung von 1 kg Blätter habe ich meist nicht mehr als 1 cg. reine Substanz erhalten. Aus äusseren Gründen war es mir daher unmöglich, die zu einer Elementaranalyse nötige Menge zu gewinnen. Bei der charakteristischen Reaction des Digitalins kann wohl von derselben Abstand genommen werden. Bei der pharmakologischen Untersuchung an *Rana tempor.* gab die Substanz die Digitalinwirkung.

#### Digitoxin.

Dasselbe findet sich reichlich ebenfalls in der ätherischen Lösung (II). Auf seine Gewinnung und Beschreibung brauche ich nicht näher einzugehen; Schmiedeberg und Kiliani haben es aus den Blättern dargestellt, analysirt und seine Zersetzungsproducte untersucht. Von allen Digitalisbestandteilen ist das Digitoxin am leichtesten rein darzustellen.

Andere wirksame Bestandteile finden sich in den Blättern nicht vor. Wird nämlich nach der Ausfällung des Digitonin, Digitalin und Digitoxin, sowie nach Entfernung der noch vorhandenen Gerb-

säure das ursprüngliche Extract pharmakologisch untersucht, so ergibt sich, dass dasselbe in einer Menge, welche 6 g. der ursprünglich zur Verwendung gekommenen Blätter entspricht, bei *Rana temp.* absolut keine Wirkung am Herzen mehr hervorbringt. Bei der grossen Empfindlichkeit dieser Froschart für die Digitalisgifte dürfte ein solch negatives Resultat beweisend sein.

In den Digitalisblättern ist noch ein Farbstoff enthalten; seine Isolirung kann auf folgende Weise geschehen. Die durch Ausschütteln mit Aether erhaltene Lösung (II) wird mit Wasser versetzt und leicht geschwenkt. Nachdem die Flüssigkeiten sich klar getrennt, giebt man längs der Wand des Gefässes einige Tropfen einer verdünnten Ammoniaklösung hinzu, worauf an der Berührungsstelle von Aether und Wasser ein schön leuchtender, rother Ring auftritt. Wird nun kräftig geschüttelt, so färbt sich das Wasser gelb-roth, und kann auf diese Weise der Farbstoff der ätherischen Lösung entzogen werden. Durch Zusatz einer Säure blässt die Farbe wieder ab, und der Farbstoff wird als sehr feine Flöckchen ausgeschieden, die beim Schütteln mit Aether wieder in denselben übergehen. Es ist dieser Körper wohl identisch mit dem von Schmiedeberg in den Samen nachgewiesenen Farbstoff.

Damit wäre diese Untersuchung beendet; es geht daraus hervor, dass zwischen Blättern und Samen der *Digitalis* bezüglich ihrer qualitativen Zusammensetzung keine tiefgreifenden Differenzen bestehen. Die Bestandtheile der Blätter, das Digitonin, Digitalin, Digitoxin und der Farbstoff sind identisch mit den in den Samen<sup>1)</sup> vorkommenden Substanzen.<sup>2)</sup> Es bliebe somit als Differenz zu Gunsten der Samen nur das Digitalein übrig. Da diese Substanz äusserst schwierig von dem Digitonin einerseits und dem Digitalin andererseits zu trennen und überhaupt kein wohl charakterisirter Körper ist, so will ich die Anwesenheit minimaler Mengen desselben in den Blättern nicht absolut in Abrede stellen; die Darstellung wird schwerlich jemand gelingen.

Die Hauptsache aber nun ist die, dass die quantitativen Verhältnisse der einzelnen Bestandtheile verschoben sind. In den Samen herrscht als wirksame Substanz das Digitalin vor, das Digitoxin findet sich nur in unbedeutender Menge; in den Blättern dagegen tritt das Digitalin zu Gunsten des Digitoxins stark zurück. Für die

---

1) Neuestens ist nun auch die Gegenwart von Digitoxin in sehr geringer Menge in den Samen nachgewiesen worden. Geschäftsbericht von Cäsar und Loretz 1898.

2) Somit eine Bestätigung und Erweiterung der Angaben von Keller.

klinische Betrachtung der Digitaliswirkung ist dieses Resultat durchschlagend; denn da das Digitoxin eine ca. fünfmal stärkere Wirkung besitzt als das Digitalin, so ergibt sich, dass theoretisch das Digitoxin denselben Effect hervorbringen muss, wie ein ihm an Gehalt entsprechendes Infus der Blätter. Damit dürfte auch der Streit über die quantitativ vergleichende Wirkung von Digitalinum verum und Infus hinfällig werden, weil es sich einfach um incommensurable Grössen handelt.

Zum Schlusse muss ich noch auf Folgendes aufmerksam machen: Bei den vielen Trennungsversuchen, die ich im Laufe vorstehender Arbeit angenommen habe, ist mir stets aufgefallen, wie enge sich das Digitonin an das Digitoxin anschliesst; dasselbe geht ja sogar noch theilweise in die Aetherlösung (II) über. Dieses Verhalten ist nun wohl kein zufälliges, sondern ein zweckmässiges: das sehr leicht lösliche Digitonin erleichtert den Uebergang des wasserunlöslichen Digitoxins in wässrige Lösungen. Damit erklärt es sich auch, warum wir mit einem klar filtrirten, wässerigen Infus, wo von aufgeschwemmten Substanzen nicht die Rede sein kann, denselben pharmakologischen Effect erzielen, wie mit einer alkoholischen Tinktur<sup>1)</sup>. Dass es sich nun damit nicht um eine blosser Annahme meinerseits handelt, geht daraus hervor, dass es gelingt, das Digitoxin in Gegenwart von Digitonin in wasserlösliche Form zu bringen. Mit dem auf diese Weise erhaltenen Präparat stehen klinische Untersuchungen bevor, und wird es an Hand eines löslichen und somit leicht resorbirbaren<sup>2)</sup> Digitoxinpräparates möglich sein, einmal zu entscheiden, ob thatsächlich dies die therapeutisch maassgebende Substanz der Blätter ist.

---

1) Nach einer Angabe von C. Keller gehen in ein Infus der Blätter von 1:10 Wasser  $\frac{2}{3}$  des in den Blättern enthaltenen Digitoxins über (l. c.).

2) Es lässt sich das Digitoxin so leicht subcutan anwenden.

---