

XXII.

Zur Kenntniss der Darstellung und Zusammensetzung der Digitalisglykoside.

Von

Dr. M. Cloetta.

Docent für Pharmakologie in Zürich.

Bei meinen früheren Untersuchungen¹⁾ hatte ich aus den Digitalisblättern eine Substanz dargestellt, welche ich als übereinstimmend mit dem Schmiedeberg'schen²⁾ Digitonin betrachtete und darauf gestützt gegenüber Kiliани³⁾ die Ansicht vertreten, dass das Digitonin auch in den Blättern sich finde. Im Verlauf weiterer Untersuchungen schien es mir aber doch, als ob die Verhältnisse nicht so liegen wie bisher angenommen wurde; insbesondere war ich im Zweifel, ob thatsächlich, wie Kiliани annimmt, nur 3 Glykoside im Ganzen vorkommen, von denen sich nur zwei in den Samen finden sollten. Aus diesem Grunde habe ich nachstehende Untersuchung durchgeführt, wobei ich namentlich auf das gegenseitige Verhalten von Samen und Blättern Rücksicht nahm.

Als Ausgangsmaterial diente mir das Digitalinum germanicum Merk, das Digitalein Merk und sorgfältig ausgewähltes Blättermaterial. Der Uebersichtlichkeit halber habe ich im Folgenden die Reihenfolge in der Weise festgestellt, wie sie der chemischen Analyse und dem Gange in der Auftheilung des Materials entspricht.

Krystallisirtes Digitonin.

Schmiedeberg⁴⁾ hatte zuerst eine amorphe Substanz dargestellt, die er als Digitonin bezeichnete, während Kiliани⁵⁾ einen

1) Cloetta, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmakol. Bd. XLI. S. 375.

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

3) Kiliани, Archiv f. Pharmacie 1895. S. 307.

4) Schmiedeberg, l. c.

5) Kiliани, Ber. der chem. Ges. Bd. XXIV. S. 339; Archiv für Pharmacie 1893. S. 460.

krystallisirten Körper erhielt, den er jedoch als nahezu übereinstimmend mit dem Schmiedeberg'schen betrachtete und deshalb ebenfalls als Digitonin bezeichnete. Die beiden Körper liefern nach den Angaben ihrer Darsteller dieselbe Reaction, d. h. eine Roth-, resp. Violettfärbung beim Erwärmen mit wenig verdünnter Schwefelsäure oder concentrirter Salzsäure. Diese Reaction, welche als charakteristisch für Digitonin angesehen wurde (vergl. auch Keller¹⁾), erhielt ich ebenfalls bei meiner aus den Blättern dargestellten Substanz und habe dieselbe deshalb mit aus diesem Grunde als Digitonin angesprochen. Ich muss nun aber doch betonen, dass ich allmählich den Eindruck gewann, es seien das Schmiedeberg'sche und das Kiliani'sche Digitonin zwei verschiedene Körper. Zu dieser Annahme wurde ich durch die Beobachtung geführt, dass die besprochene Roth-Violettfärbung sehr verschieden intensiv bei verschiedenen Digitoninpräparaten auftrat. Es ergab sich daraus die Fragestellung: Ist das Digitonin von Schmiedeberg und Kiliani derselbe Körper oder handelt es sich um zwei verschiedene, deutlich charakterisirte Substanzen; ist in diesem letzteren Falle die Farbenreaction für beide charakteristisch, oder kommt sie nur dem Einen derselben zu?

Zur Entscheidung dieser Frage versuchte ich zunächst einmal das von Kiliani angegebene krystallisirte Digitonin in möglichst reiner Form darzustellen und die übrigen Digitalisbestandtheile womöglich ganz von diesem Körper zu befreien. Es wurde hierzu auf folgende Weise verfahren: Eine Portion Digitalinum germanicum wird in ca. 12 Theilen 90 procent. Alkohols gelöst, filtrirt und mit demselben Volumen Aether versetzt. Es scheidet sich ein klebriger, fest am Glas haftender Niederschlag ab, von dem nach 12 Stunden die völlig klare Lösung abgossen werden kann. Der Niederschlag wird unter Erwärmen wieder in 90 procent. Alkohol gelöst und wieder mit Aether versetzt, wobei sich ein flockiger Niederschlag bildet, der nach dem Absitzen auf dem Filter gesammelt wird; die alkoholisch-ätherischen Lösungen werden zu späterer Bearbeitung aufgehoben. Der Niederschlag wird zwischen Filtrirpapier tüchtig abgepresst, in Wasser unter leichtem Erwärmen gelöst und ca. 30 Vol.-Proc. Alkohol zugesetzt; die Flüssigkeit wird hierauf mit Aether überschichtet und kräftig durchgeschüttelt. Die Lösung bleibt zunächst ganz klar, nach kurzem Steden in der Kälte beginnt aber eine so dichte Krystallabscheidung, dass der Kolben damit wie aus-

1) Keller, Ber. der pharmaceut. Gesellschaft. 1895. S. 275.

gegossen erscheint. Schüttelt man nun nochmals kräftig durch, so ballt sich der schneeweisse Krystallbrei fester zusammen, trennt sich von der schwach gelbgefärbten Flüssigkeit und legt sich wie eine breite Rahmschicht über dieselbe. Es ist eine ganz charakteristische Eigenschaft dieser Krystalle, auch aus stark gelbgefärbten Lösungen gänzlich weiss auszufallen. Der Kolben wird dann während 2 Tagen auf Eis gestellt, wobei sich noch einige Krystalle am Boden absetzen, und dann wird die ganze Masse abfiltrirt. Die schwach gelbgefärbte Lösung wird auf dem Wasserbade eingeeengt, wieder mit Aether überschichtet, durchgeschüttelt und zur Controlle nochmals 48 Stunden auf Eis gestellt. Fällt nach dieser Zeit nichts mehr aus, so darf man annehmen, dass die Lösung kein krystallisirtes Digitonin mehr enthält und auf andere Substanzen untersucht werden kann (Lösung a). Der auf dem Filter gesammelte Krystallbrei trocknet leicht an der Luft, ist also auch in feuchtem Zustande nicht hygroskopisch; er besteht aus langen, sehr dünnen Nadeln. Wird eine Messerspitze voll mit conc. Salzsäure erhitzt, so entsteht eine schwache rothviolette Färbung; bei Anwendung der Keller'schen (l. c.) Reaction entsteht an der Berührungsstelle von Eisessig und Schwefelsäure eine rosa Zone.

Zu weiterer Reinigung werden die getrockneten Krystalle in heissem Wasser gelöst, nach dem Erkalten wieder 30 Vol.-Proc. Alkohol zugesetzt und mit Aether überschichtet. Beim Durchschütteln erstarrt nun die ganze Masse fast augenblicklich zu einem Krystallbrei, der durch kräftiges Schütteln wiederum von seinem Wasser getrennt werden kann. Das vollständig klare Filtrat wird auf dem Wasserbade eingedampft und mit dem geringen Rückstand obige Reaction ausgeführt; es tritt eine sehr deutliche Violettfärbung auf, während die Krystalle nur noch undeutliche Rothfärbung liefern. Damit ist wohl der Beweis erbracht, dass die betreffende Reaction dem auf dem Filter befindlichen krystallisirten Digitonin fäehlicherweise zugeschoben wurde und dass bei den Präparaten von Kiliani diese Reaction offenbar durch Beimengung eines anderen Körpers bedingt war. Die Procedur des Umkrystallisirens wird nun in obiger Weise 3—4 mal wiederholt, bis die abfliessenden Mutterlaugen nach dem Eindampfen keine Farbenreaction mehr geben. Die getrockneten Krystalle werden auf dem Wasserbade in 90 procent. Alkohol gelöst (ca. 1:20) und in gut verschlossener Flasche während 1—2 Wochen in der Kälte zur Krystallisation hingestellt. Es erfolgt eine typische Ausscheidung in Form kleiner Schüppchen, die mikroskopisch prachtvolle Nadelrosetten darstellen.

Diese Substanz, welche als reines krystallisirtes Digitonin zu betrachten ist, hat folgende Eigenschaften: Sie löst sich schwer in kaltem, leicht in heissem Wasser, ohne dass beim Erkalten nachträglich eine Abscheidung erfolgte. Die wässrige Lösung ist vollkommen klar, und wenn Kiliani stets Opalescenz beobachtete, so ist dies auf Verunreinigung mit Digitalin oder Harzen zurückzuführen, da die Trübung ja auch, wie er selbst angiebt, bei Zusatz von Alkohol verschwand. Die Lösungen schäumen sehr stark; sie werden durch Gerbsäure und Bleiessig + Ammoniak sofort gefällt. Wie in Wasser, so ist die Substanz auch in Alkohol jeder Concentration unter Erwärmen löslich. Wird eine kleine Menge der Krystalle mit conc. HCl im Wasserbade erhitzt, so entsteht eine gelbe Lösung, die sich nach einigen Minuten in olivengrün umwandelt, worauf keine weitere Aenderung, namentlich keine Spur von Rothfärbung mehr eintritt. Bei Anwendung der Keller'schen Reaction entsteht in den ersten 10—15 Minuten überhaupt gar keine Farbenreaction; erst nach längerem Stehen tritt, wie bei den meisten organischen Substanzen, eine gelbe Zone auf; also auch hier fehlt der rothe Ring gänzlich. Da nach dem Vorstehenden Differenzen bestehen gegenüber dem krystallisirten Präparat von Kiliani, erschien es von Interesse zu untersuchen, ob auch die procentische Zusammensetzung der Krystalle Abweichungen erkennen lasse. Ich lasse hier die Zahlen der diesbezüglichen Elementaranalysen folgen; ich habe dieselben mit freundlicher Erlaubniss des Herrn Prof. Eichhorst im chemischen Laboratorium der medicinischen Klinik ausgeführt.

Präparat I. Die Substanz war zuletzt aus 90 procent. Alkohol auskrystallisirt und im Vacuum über Schwefelsäure bis zur Gewichtskonstanz getrocknet worden, was, beiläufig bemerkt, ca. 3 Monate in Anspruch nahm.

1,2861 g Substanz ergaben 0,5658 CO₂ entsprechend 53,93 Proc. C
und 0,1960 H₂O = 7,61 = H.

0,2549 g Substanz ergaben 0,5020 CO₂ entsprechend 53,71 Proc. C
und 0,1741 H₂O = 7,58 = H.

0,3128 g Substanz ergaben 0,6175 CO₂ entsprechend 53,79 Proc. C
und 0,2156 H₂O = 7,65 = H.

Diese Zahlen stimmen am besten zu der Formel: C₂₈H₄₇O₁₄ + H₂O,
welche verlangt: C 53,76 gefunden C 53,81
H 7,52 H 7,61.

Es unterscheidet sich diese Formel von der Kiliani'schen (C₂₇H₄₆O₁₄ + 5H₂O) durch ein Plus von CH.

Ich versuchte nun zunächst wasserfreie Krystalle darzustellen, um an diesen die Richtigkeit der Formel zu prüfen. Es wurde zu diesem Zweck ein genau auf dieselbe Weise dargestelltes Präparat 4 Tage lang im Vacuum bei 70° gehalten und hierauf analysirt.

Präparat II.

0,2445 g Substanz ergaben	0,4921 CO ₂	entsprechend	54,89 Proc. C
	und 0,1700 H ₂ O	=	7,72 = H.
0,2100 g Substanz ergaben	0,4232 CO ₂	entsprechend	54,96 Proc. C
	und 0,1442 H ₂ O	=	7,62 = H.

Aus der Vergleichung mit der obigen Formel ergibt sich, dass es auf diese Weise nicht gelang, das Wasser zu entfernen; es entsprechen die Zahlen ungefähr folgenden Verhältnissen: 3(C₂₈H₄₇O₁₄) + H₂O.

Da durch stärkeres Erhitzen nach Kiliani leicht eine Zersetzung eintritt, so versuchte ich auf folgende Weise das Ziel zu erreichen. Die Krystalle wurden zunächst im Vacuum bei 60° 3 Tage getrocknet, dann durch längeres Erwärmen in möglichst wenig 96 procent. Alkohol gelöst und diese Lösung mit dem doppelten Volumen warmen absoluten Alkohols versetzt. Die nach einigen Tagen ausgeschossenen Krystalle wurden im Vacuum bei 70° bis zur Gewichtsconstanz getrocknet und zur Analyse verwendet.

Präparat III.

0,4541 g Substanz ergaben	0,9218 CO ₂	entsprechend	55,35 Proc. C
	und 0,3163 H ₂ O	=	7,71 = H.
0,3231 g Substanz ergaben	0,7951 CO ₂	entsprechend	55,55 Proc. C
	und 0,2535 H ₂ O	=	7,84 = H.

Die Formel C₂₈H₄₇O₁₄ verlangt C 55,35 gefunden 55,45
 H 7,74 = 7,77.

Dieses Präparat war vollkommen aschefrei, während die anderen Spuren davon enthielten, wie dies auch Kiliani¹⁾ beobachtete. Auf den Abbau des krystallisirten Digitonin kann diese kleine Aenderung der Zusammensetzung natürlich keinen Einfluss haben; es blieben also hier die ausführlichen Untersuchungen von Kiliani in ihrem vollen Recht.

Es fragte sich nun, ob dieses Digitonin auch in den Blättern der Digitalispflanze enthalten sei. Meine früheren diesbezüglichen Untersuchungen konnten keine Beweiskraft mehr beanspruchen, weil ich damals auf das Schmiedeberg'sche Digitonin und die dies-

1) Kiliani, Ber. der chem. Ges. Bd. XXIV. S. 3954.

bezüglichen Reactionen abgestellt hatte; die Entscheidung musste also durch eine neue Prüfung herbeigeführt werden.

1 Kilo gepulverter Blätter wurde mit Wasser im Percolator ausgezogen; das ca. 3 Liter betragende Extract wird mit ca. $\frac{1}{4}$ Liter Bleiessig versetzt, wobei die Reaction neutral bleibt. Da sich in der abfiltrirten Lösung nur wenig Blei im Ueberschuss findet, wird diese direct mit einer concentrirten Gerbsäurelösung versetzt und kräftig gerührt. Der voluminöse Niederschlag wird auf dem Filter mit kaltem Wasser gewaschen, sodann mit 3 g kohlensaurem Blei gemischt, getrocknet und unter Zusatz von Bleiglätte zu einem feinen Pulver verrieben, und dieses mit 80 procent. Alkohol ausgezogen. Die gelbbraunen Lösungen werden zur Trockne eingedampft, mit 90 Proc. Alkohol unter Erwärmen aufgenommen und nach Zusatz von absolutem Alkohol mit Aether gefällt. Der braune, harzige Niederschlag wird in 30 procent. Alkohol gelöst, mit Aether überschieftet, kräftig durchgeschüttelt und in die Kälte gestellt. Nach ca. 8 Tagen bildete sich über der braungefärbten Lösung eine weissgelbe, rahmartige, dünne Schicht. Mikroskopisch erwies sie sich bestehend aus kleinen spitzen Krystallen, vermengt mit Zellbestandtheilen. Da die Menge dieser Krystalle sehr gering war, wiederholte ich dasselbe Darstellungsverfahren noch viermal mit je 1 Kilo Blätter. Es gelang mir dreimal, die weisse Krystallschicht zu erhalten, zweimal nicht, ohne dass ich einen Grund für das Misslingen anzugeben vermöchte. Bei der versuchten Reinigung schmolz das spärliche Material aber dermassen zusammen, dass an eine Analysirung nicht zu denken war. Dass es sich aber um wirkliche Digitoninkrystalle gehandelt haben muss, geht aus Folgendem hervor: Die Abscheidung erfolgte in der für Digitonin charakteristischen Weise, namentlich auch mit Rücksicht auf die Bildung reiner Krystalle aus stark gefärbten Lösungen; das Product giebt, mit HCl erwärmt, eine schmutzige gelb-grüne Lösung, es ist ein Glykosid; es löst sich in warmem verdünnten Alkohol und scheidet sich auf Zusatz von Aether in langen Nadeln aus. Herr Professor Grubenmann vom eidgenössischen Polytechnikum hatte die Liebenswürdigkeit, eine krystallographische Bestimmung auszuführen. Ich übergab ihm hierzu eine Probe der rohen, ungereinigten Krystallschicht; als Vergleichsobject diente Digitonin aus Samen dargestellt. Herr Professor Grubenmann schrieb mir darüber folgendes: „Das eine Präparat, stammend von Digitalissamen, zeigt unter dem Mikroskope farblose, lange, dünne Nadeln, die abgeplattet sind und bald stumpf, bald in scharfer Spitze endigen. Zwischen gekreuzten Nicols löschen sie gerade aus, zeigen nur

schwache Doppelbrechung und in der Längsrichtung die maximale Elasticität. Wahrscheinlich gehören sie dem rhombischen System an und lassen sich in diesem Fall auffassen als Combination von $:(110)\cdot(100)(001)\cdot(111)$. Die Nadeln haben die Neigung, sich zu hübschen strahligen Aggregaten zu vereinigen.

Das andere Präparat, herstammend aus Digitalisblättern, lässt neben vielen fremden, epithelartigen Massen ebenfalls einige strahlige Aggregate kürzerer, scharf spitzer Nadeln unterscheiden, die optisch sich wie die vorigen betragen und auch in derselben Weise sich umgrenzen. Die Krystalle sind bloss kürzer und etwas plumper, eine Modification in der gestaltlichen Entwicklung, die auf veränderte, wahrscheinlich erschwerte Krystallisationsbedingungen zurückgeführt werden könnte.“

Die Menge der gereinigten Krystalle reichte gerade zu einer Schmelzpunktbestimmung; es ergaben sich 224° , Kiliani fand den Schmelzpunkt zwischen $225\text{—}235^{\circ}$ liegend.

Nach alledem darf man wohl mit Sicherheit annehmen, dass die Blätter der Digitalispflanze auch das krystallisirte Digitonin enthalten; die Menge ist aber jedenfalls eine äusserst geringe.

Amorphes Digitonin (Schmiedeberg).

Da ich im Vorhergehenden gezeigt habe, dass die eigenthümliche Violettfärbung durch conc. HCl dem krystallisirten Digitonin nicht zukommt, diese Färbung aber sowohl von den früheren Autoren als mir wiederholt, bald mehr, bald weniger intensiv und rein beobachtet worden war, so lag die Vermuthung nahe, es sei diese Reaction für einen anderen Körper charakteristisch, und ich machte mich daher auf die Suche nach demselben. Da das Schmiedeberg'sche Digitonin, welches diese Reaction sehr stark giebt, durch Aether gefällt wird, so war damit von vornherein auf die vom krystallisirten Digitonin befreite, wässrige Lösung hingewiesen. Diese Lösung konnte von anderen Digitalisglykosiden allenfalls kleine Mengen Digitalin enthalten: sie wurde deshalb im Vacuum bei 60° zur Trockne eingedampft, der Rückstand in 90 procent. Alkohol gelöst und mit Thierkohle behandelt, was aber nicht zu einer völligen Entfärbung führte. Die alkoholische Lösung wird dann mit $\frac{3}{4}$ Volumen Aether versetzt, der entstandene Niederschlag getrocknet, nochmals in Alkohol gelöst und mit Aether gefällt. Auf diese Weise wird wohl sicher alles Digitalin entfernt.¹⁾ Der getrocknete Niederschlag stellt ein weiss-gelbes Pulver dar; es wird unter gelindem

1) Schmiedeberg, l. c. S. 27.

Erwärmen im Verhältniss von ca. 1:10 in einer Mischung gleicher Volumtheile absoluten Alkohols und Chloroform aufgelöst und die Lösung bei Zimmertemperatur mehrere Tage stehen gelassen. Es scheidet sich am Boden eine gelbe schmierige Masse aus, von der die klare, kaum gelbgefärbte Lösung abgegossen werden kann. Dieselbe wird mit Aether versetzt, worauf ein weisser, feinflockiger Niederschlag entsteht, der sich nur langsam absetzt. Zur Prüfung der Einheitlichkeit wird der getrocknete Niederschlag nochmals in dem Alkohol-Chloroformgemisch gelöst und erst wenn sich beim Stehen nichts mehr abscheidet, nochmals mit Aether gefällt. Der so erhaltene weisse, flockige Niederschlag ist äusserst hygroskopisch und färbt sich durch Wasseranziehung sofort gelb, weshalb ein rasches Arbeiten erforderlich ist; er wird zwischen Fliesspapier abgepresst und sofort im Vacuum erst kalt, dann bei erhöhter Temperatur getrocknet. Es resultirt so ein weisses Pulver, das auch getrocknet noch etwas hygroskopisch ist und sich äusserst leicht in Wasser löst. Die wässrigen Lösungen schäumen sehr stark, sie geben mit Gerbsäure, Bleiessig + Ammoniak, Magnesium- und Ammonsulfat weisse Fällungen; durch diese beiden letzten Reactionen unterscheidet sich der Körper sehr prägnant vom krystallisirten Digitonin, welches durch diese Salze nicht gefällt wird. Wird eine kleine Menge des Pulvers mit concentrirter HCl langsam erwärmt, so färbt sich die Lösung erst schwach lila, dann prachtvoll violett, dunkelviolett und schliesslich schwarz-roth; eine wässrige Lösung mit gleichen Theilen concentrirter Schwefelsäure versetzt, giebt eine rubinrothe Färbung. Bei Anwendung der Keller'schen Reaction entsteht sofort eine blassrosa Zone, die nach 2—3 Stunden einer gelb-braunen Platz macht. Die Substanz ist ein Glykosid. Jeder, der die beschriebenen Reactionen und das Verhalten der Substanz bei ihrer Herstellung vergleicht mit den von Schmiedeberg gemachten Angaben, wird sich des Eindrucks nicht erwehren können, dass mein amorphes Digitonin und das von Schmiedeberg dargestellte identisch sind.

Wenn es mir auch nicht gelungen ist, den Körper in krystallinische Form zu bringen, so zweifle ich doch so wenig wie Schmiedeberg daran, dass es sich um ein bestimmtes chemisches Individuum handelt.

Auf die oben angegebene Weise habe ich verschiedene Proben von Digitalinum germanicum, sowie auch von Digitalein Merk verarbeitet, welche letzteres hauptsächlich aus einem Gemenge der beiden Digitonine besteht, und dabei stets denselben amorphen Körper erhalten. Die Mengenverhältnisse, in denen er sich im Digitalinum

germanicum findet, schätze ich auf 15—20 Proc. Man kann die Darstellungsweise auch in der Art modificiren, dass man den vom Digitalinum verum befreiten zweiten Aetherniederschlag in Wasser löst und mit Magnesium- oder Ammonsulfat wieder ausfällt. Der getrocknete Salzniederschlag wird dann mit warmer Alkohol-Chloroformlösung ausgezogen und diese mit Aether versetzt. Mit den gewonnenen Präparaten wurden folgende Analysen ausgeführt.

Präparat I.

0,1990 g Substanz ergaben 0,3957 CO₂ entsprechend 54,23 Proc. C
und 0,1385 H₂O = 7,73 = H.

0,1934 g Substanz ergaben 0,3860 CO₂ entsprechend 54,34 Proc. C
und 0,1353 H₂O = 7,76 = H.

Präparat II.

0,1851 g Substanz ergaben 0,3677 CO₂ entsprechend 54,18 Proc. C
und 0,1260 H₂O = 7,55 = H.

Präparat III.

0,2483 g Substanz ergaben 0,4966 CO₂ entsprechend 54,54 Proc. C
und 0,1761 H₂O = 7,88 = H.

0,1644 g Substanz ergaben 0,3277 CO₂ entsprechend 54,30 Proc. C
und 0,1178 H₂O = 7,94 = H.

Die gefundenen Zahlen lassen sich durch die Formel C₂₇H₄₆O₁₄ ausdrücken.

Verlangt	54,54 C	Gefunden	54,31 C
	7,74 H		7,77 H.

Es ergibt sich bei der Vergleichung mit den von Schmiedeberg gefundenen Zahlen allerdings eine Differenz. Schmiedeberg fand im Mittel C 53,21 und H 7,60. Ob diese Differenz auf einen verschiedenen Wassergehalt oder andere Momente zurückzuführen sei, kann ich hier nicht entscheiden; auf jeden Fall kann dieser Unterschied die oben angenommene Identität der beiden Körper nicht erschüttern, denn das übrige gemeinsame Verhalten ist zu prägnant. Die Situation wäre demnach folgende: Das krystallinische Digitonin von Kiliani ist wohl nahezu übereinstimmend mit dem meinigen; die Farbenreaction bei jenen Präparaten erklärt sich daraus, dass sie mit amorphem Digitonin verunreinigt gewesen waren. Auf ähnliche Verhältnisse sind wohl auch die Differenzen in der procentualen Zusammensetzung der Präparate zurückzuführen. Neben diesem krystallisirten Digitonin findet sich aber noch ein amorphes, das übereinstimmt mit dem von Schmiedeberg zuerst dargestellten, und diesem kommt die Roth-Violett färbung als charakteristisch zu,

entsprechend den früheren Angaben Schmiedeberg's. In welchen Beziehungen diese beiden Körper zu einander stehen und wie sie sich bei den Spaltungen verhalten, das muss erst an reinen Präparaten neu geprüft werden. Die Ausführung dieser Untersuchung ist mir aus äusseren Gründen angesichts des kostspieligen Materials unmöglich. Bis zur weiteren Klärung dieser Frage habe ich es deshalb auch für richtig gehalten, keinen neuen Namen einzuführen, sondern die beiden Körper als Digitonin zu bezeichnen.

Enthalten auch die Blätter das amorphe Digitonin? Angesichts der Schwierigkeiten, welche die Darstellung des krystallisirten Digitonin geboten hatte, bin ich nicht mit grossen Hoffnungen an die Lösung der Frage herangetreten; sie wurden auch nicht allzu reichlich erfüllt. Der Gang der Untersuchung war vollkommen analog dem schon beschriebenen: Die braune, vom Digitonin befreite Lösung wurde im Vacuum eingedampft, der Rückstand mit 85 procent. Alkohol aufgenommen und mit absolutem Alkohol versetzt, wobei bereits eine Fällung eintrat. Durch Aether entstand ein massiger, klebriger Niederschlag, der nach dem Trocknen mit Alkohol-Chloroformmischung ausgezogen wurde, wobei aber nur sehr wenig in Lösung ging. Aus dieser Lösung schied sich auf Aetherzusatz ein feinflockiger Niederschlag ab, der äusserst hygroskopisch war und nach dem Trocknen ein gelbliches Pulver bildete. Auch hier war es unmöglich, die für die Analyse nöthigen Mengen reinen Materials zu gewinnen. Die Substanz stimmte überein mit dem aus den Samen gewonnenen amorphen Digitonin: äusserst leicht in Wasser löslich, fällbar durch die Sulfate, durch Gerbsäure, Bleiessig + NH_3 ; beim Erwärmen mit concentrirter Salzsäure bilden sich dieselben schönen Farbennuancen. Ich halte mich daher zu der Annahme berechtigt, dass auch das amorphe Digitonin in den Blättern sich vorfinde.

Das amorphe Digitonin scheint auch in pharmakologischer Richtung dem krystallisirten Digitonin nahe zu stehen. Es ist local ebenso stark reizend wie jenes und hat ebenfalls keinen typischen Einfluss auf den Herzmuskel. Selbst Dosen von 20 mg vermochten bei Fröschen keinen Herzstillstand herbeizuführen, was ebenfalls von Schmiedeberg hervorgehoben worden war.

Das Digitalin.

Mit dem Vorstehenden sind die wasserlöslichen Bestandtheile bis auf das Digitalein Schmiedeberg's als abgethan zu betrachten. Ich hatte natürlich auch beabsichtigt, diesen Körper in den Bereich der Untersuchung einzubeziehen; es ist mir aber nicht gelungen,

eine einheitliche Substanz darzustellen, die dem Digitalein entsprochen hätte. Hoffentlich ist ein anderer Bearbeiter einmal in der Lage, uns über die Existenz und die Beschaffenheit dieses Körpers die nöthige Aufklärung zu geben.

Wir wenden uns den ätherisch-alkoholischen Lösungen zu, die bei der ersten Fällung des Digitalinum germanicum erhalten wurden; in ihnen finden sich die Hauptträger der Wirkung. Ueber das Digitalinum verum brauche ich keine Worte zu verlieren; die Untersuchungen von Schmiedeberg und Kiliiani haben die wünschenswerthe Klarheit über diesen Körper gebracht. Bezüglich des Vorkommens von Digitalinum verum in den Blättern habe ich meinen früheren Mittheilung¹⁾ leider nichts hinzuzufügen; es ist mir auch diesmal nicht gelungen, nennenswerthe Mengen des Körpers aus den Blättern zu gewinnen; für die bejahende Antwort fehlt auch diesmal der striete Beweis.

Digitoxin.

Hier liegen die Verhältnisse umgekehrt. Die Darstellung des Digitoxins aus den Blättern von *Digitalis purpurea* macht keine Schwierigkeiten; dagegen wurde von Kiliiani u. a. die Ansicht vertreten, dass in den Samen sich dasselbe nicht finde, während Keller²⁾, allerdings nur auf Grund von Farbenreactionen, zu der gegentheiligen Ansicht kam. Da schon das Vorhandensein geringer Mengen von Digitoxin in den Samen, resp. im Digitalinum germanicum in Folge seiner hohen Giftigkeit therapeutisches Interesse hat, wurde auch diese Frage zur Prüfung herangezogen.

Die vorhin erwähnten ätherisch-alkoholischen Lösungen wurden im Vacuum eingetrocknet, zerrieben und mit warmem Chloroform extrahirt. Die vereinigten Chloroformauszüge werden filtrirt, abgedampft und der Rückstand in kaltem Chloroform gelöst, mit dem doppelten Volumen Aether versetzt und filtrirt. Das Filtrat wird im Vacuum eingedampft, der Rückstand in 96 procent. Alkohol gelöst und mit dem vierfachen Volumen Wasser versetzt, wobei eine starke Trübung entsteht. Durch Schütteln mit Aether wird die Lösung wieder ganz klar; die Aetherauszüge werden mit Wasser gewaschen und eingedampft; der Rückstand wird in einem Gemenge von Alkohol 1 + Aether 2 Theilen aufgenommen und zur langsamen Verdunstung hingestellt; es bilden sich gelbe, nicht krystallinische

1) Cloetta, l. c.

2) Keller, Ueber die Werthbestimmung von Drogen und galenischen Präparaten. Dissert. Zürich 1897.

Krusten, die eine ganz reine Digitoxinreaction geben. Bei der pharmakologischen Prüfung führten 0,5 mg in 10 Minuten beim Frosch Herzstillstand herbei. Da eine Krystallisation nicht zu erzielen war, wurde mit dem amorphen Pulver eine Verbrennung ausgeführt.

0,1515 g Substanz ergaben 0,3557 CO₂ entsprechend 64,02 Proc. C.
und 0,1173 H₂O 8,60 = H.

Schmiedeberg fand in seinem aus den Blättern dargestellten krystallisirten Digitoxin 63,60 Proc. C und 8,50 Proc. H.

Die Gegenwart des Digitoxins in den Samen ist damit erwiesen; im Digitalinum germanicum findet sich ca. 1/2 Proc. Digitoxin, in Anbetracht der Giftigkeit also eine durchaus nicht unerhebliche Menge. Auf die Gegenwart dieses Digitoxins ist es also wohl auch zurückzuführen, dass man bei Anwendung des Digitalinum germanicum brauchbare Erfolge sah, während das Digitalinum verum, welches den allein wirksamen Bestandtheil jenes Gemenges ausmachen sollte¹⁾, bei seiner Verabreichung am Menschen nicht immer befriedigende Resultate lieferte.²⁾ Einen solchen Widerspruch wollte man lange nicht verstehen; nach und nach aber lösen sich, wie überall in der Wissenschaft, bei richtiger Erkenntniss der Verhältnisse und That-sachen diese vermeintlichen Räthsel auf. Nebenbei sei noch darauf hingewiesen, dass auch die mit Gerbsäure gefällten Lösungen von Digitalissamen noch Digitoxin enthalten, weil dieses letztere durch Gerbsäure nur unvollständig ausgefällt wird; da diese Lösungen bei Gewinnung des Digitalinum germanicum wohl nur als werthloses Abfallmaterial behandelt wurden, so möchte ich das Interesse der betreffenden Producenten auf diesen Umstand lenken.

Damit ist die Auftheilung des Materials durchgeführt; es resultiren sowohl bei den wasserlöslichen als bei den unlöslichen Partien noch überzählige Producte, die hauptsächlich braune schmierige Massen darstellen, mit denen nichts mehr anzufangen ist. Eine deutliche Herzwirkung kommt ihnen nicht zu, und wo bei Anwendung grösserer Dosen eine solche zu bestehen scheint, weist die genauere Prüfung auf Spuren von Digitoxin oder Digitalinum verum hin, mit denen sie gemengt sind.

1) Kiliani, Archiv f. Pharmacie. 1895. S. 307.

2) Die Angaben über die Wirkung des Digitalinum verum beim Menschen sind vielfach widersprechend; einzelne Autoren (Pfaff, Jaquet) sahen gute Resultate, andere (Naunyn) in der Mehrzahl unbefriedigende.