

entgegengesetzten Sinne, als man es nach Crompton's Ansichten erwarten könnte.

Zum Schluss sei hier noch besonders hervorgehoben, dass ich den Einfluss der Association auf das Drehungsvermögen im Allgemeinen garnicht in Abrede stellen will. Es scheint mir nur, dass in der Erscheinung der constanten Molekularrotation dieser Einfluss keine wesentliche Rolle spielt.

Moskau, September 1898.

#### 418. H. Kiliani: Ueber Digitoxin und Digitalin.

[Mittheilung aus der medicinischen Abtheilung des Universitäts-Laboratoriums Freiburg i. Br.]

(Eingegangen am 8. October.)

Die Arbeiten über die in der Ueberschrift bezeichneten, pharmakologisch wichtigen Bestandtheile der *Digitalis purpurea* haben durch meine Uebersiedelung nach Freiburg eine längere Unterbrechung erlitten. Nach Wiederaufnahme derselben konnte zwar bisher der erhoffte endgültige Abschluss noch nicht erzielt werden; immerhin aber ergaben sich einige Resultate, deren Mittheilung von Interesse sein dürfte.

Das Digitoxin kann nach meinen früheren Mittheilungen <sup>1)</sup> sehr leicht und glatt gespalten werden in Digitoxigenin und Digitoxose. Für das erstgenannte, wasserunlösliche Spaltungsproduct war aus dem Metallgehalte einer hübsch krystallisirenden Kaliumverbindung die Formel  $C_{22}H_{32}O_4$  als die wahrscheinlichste abgeleitet worden; die Zusammensetzung der Digitoxose dagegen blieb noch völlig zweifelhaft, dieselbe konnte ebenso gut  $C_9H_{18}O_6$  wie  $C_6H_{12}O_4$  sein. Die neueren Versuche haben nach beiden Richtungen hin bestimmte Entscheidung gebracht: Digitoxigenin ist sicher  $C_{22}H_{32}O_4$  und Digitoxose zweifellos  $C_6H_{12}O_4$ . Da ferner besondere Versuche, welche mit grösster Sorgfalt angestellt wurden, zu dem Resultate führten, dass eine zweite Zuckerart bei der Spaltung nicht auftritt, lässt sich jetzt auch mit weit grösserer Sicherheit eine Formel für das Digitoxin selbst aufstellen: Dieselbe wird  $C_{34}H_{54}O_{11}$  sein.

Endlich wurden bei den vielfach variirten Versuchen, das Digitoxigenin weiter abzubauen, zwei bemerkenswerthe Resultate erhalten:

1. Das Digitoxigenin verliert bei der Einwirkung von starker Salzsäure sehr leicht 1 Mol. Wasser unter Bildung des prächtig kry-

<sup>1)</sup> Arch. d. Pharm. 233, 311; 234, 481.

stallisirenden Anhydro-Digitoxigenins, welches vielleicht metamer ist mit Digitaligenin, dem Spaltungsproducte des Digitalins.

2. Das Anhydro-Digitoxigenin wird durch Chromsäure relativ glatt oxydirt zu einem ebenfalls sehr krystallisationsfähigen Körper, der vermuthlich als Keton aufzufassen ist, weshalb ich demselben vorläufig den Namen Toxigenon gebe. Dieses Oxydationsproduct hat die Formel  $C_{20}H_{16}O_3$  oder  $C_{19}H_{24}O_3$ .

Auch betreffs der Zusammensetzung des Digitalins (Dig. verum) wurden wesentlich bessere Anhaltspunkte gewonnen. Die Formel dieses Glykosids dürfte  $C_{31}H_{56}O_{14}$  sein. Das wasserunlösliche Spaltungsproduct, das Digitaligenin, ist nämlich nicht, wie früher vermuthet wurde <sup>1)</sup>,  $C_{16}H_{22}O_2$  sondern  $C_{22}H_{30}O_3$  oder  $C_{23}H_{32}O_3$ ; als völlig richtig erwies sich dagegen die Formel der Digitalose  $C_7H_{14}O_5$ , welche neben *d*-Glukose aus dem Digitalin abgespalten wird. Bei den Versuchen zur Aufklärung der Constitution des Digitaligenins wurde u. A. gefunden, dass dasselbe bei der Oxydation mittels Chromsäure — freilich in schlechter Ausbeute — ein Product liefert, welches höchstwahrscheinlich identisch ist mit dem oben erwähnten Toxigenon.

Die im Vorstehenden kurz skizzirten Ergebnisse sollen im Folgenden näher begründet werden.

### I. Digitoxin und seine Derivate.

Molekulargewichts-Bestimmung von Digitoxigenin <sup>2)</sup>, ausgeführt von Hrn. Prof. Fromm nach der Methode Baumann-Fromm mittels Naphtalin <sup>3)</sup>:

0.3094 g Subst.: 15 g Naphtalin,  $E = 0.35^0$ .

0.1158 g Subst.: 10 g Naphtalin,  $E = 0.2^0$ .

$C_{22}H_{30}O_4$ . Ber. M 360. Gef. M 412, 405.

Zusammensetzung der Digitoxose. Diese wurde festgestellt durch die Untersuchung a) des Oxims, b) der entsprechenden Carbonsäure.

Oxim der Digitoxose. 0.5 g reine Digitoxose wurden mit der berechneten Menge festen Hydroxylaminchlorhydrats vermischt und beide zusammen in dem äquivalenten Volumen Normalsoda-Lösung aufgenommen. Nach 2-tägigem Stehen wurde im Vacuum vollständig eingetrocknet und der Rückstand in einem Kölbchen mit absolutem Alkohol digerirt. Da hierdurch ausser dem Oxim auch Spuren von Kochsalz in Lösung gegangen waren, fügte ich schliesslich noch das gleiche Volumen Aether hinzu, filtrirte dann erst und liess die Lösung abermals im Vacuum verdunsten. Ich gewann so weisse, seiden-

<sup>1)</sup> Arch. d. Pharm. 230, 250.

<sup>2)</sup> Darstellung und Analysen s. Arch. d. Pharm. 234, 483.

<sup>3)</sup> Diese Berichte 24, 1431.

glänzende, concentrisch angeordnete Nadeln vom Schmp.  $102^{\circ}$  <sup>1)</sup>, äusserst leicht löslich in Wasser und in Alkohol.

0.1604 g Sbst.: 0.2544 g  $\text{CO}_2$ , 0.1182 g  $\text{H}_2\text{O}$ .

0.1458 g Sbst.: 11.4 ccm N ( $15^{\circ}$ , 731 mm).

$\text{C}_9\text{H}_{19}\text{O}_6\text{N}$ . Ber. C 45.57, H 8.01, N 5.91.

$\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_4\text{N}$ . » » 44.17, » 7.97, » 8.59.

Gef. » 43.26, » 8.18, » 8.78.

Die Analysen sprechen also entschieden für die Formel mit  $\text{C}_8$ .

Die höchst charakteristische Blaufärbung, welche die Digitoxose mit eisenhaltigem Eisessig und concentrirter Schwefelsäure liefert <sup>2)</sup>, giebt das Oxim nicht mehr. Die lufttrocknen Krystalle verwandelten sich bei mehrmonatlicher Aufbewahrung (in einem Präparatenglase) unter Zersetzung in eine gummiartige gelbe Masse.

Digitoxosecarbonsäure. 2.7 g Digitoxose wurden mit 1.3 g Wasser und 1 ccm concentrirter Blausäure gelöst, dann 1 Tropfen Ammoniak hinzugegeben. Nach 12 Stunden fand ich den Inhalt des Kölbchens in einen zähflüssigen, dunklen Syrup verwandelt. Aus diesem wurde durch Erhitzen mit Baryhydrat das Ammoniak verjagt, hierauf das Baryum durch Schwefelsäure gefällt, das Filtrat zum Syrup verdampft und dieser mit dem mehrfachen Volumen Alkohol durchgeschüttelt, wodurch eine fast schwarze, schmierige Masse zur Ausscheidung gelangte. Die abgegossene alkoholische Lösung lieferte nach dem Eindampfen leicht Krystalle. Diese werden am besten aus 50-procentigem Alkohol umkrystallisirt, worin sie etwas schwerer löslich sind, als in Wasser. Schmp.  $153\text{--}154^{\circ}$ ; Reaction neutral, es liegt also ein Lacton vor, wie zu erwarten war. Dieses Lacton ist metamer mit jenem der Digitalonsäure, welch' letzteres aber bei  $138^{\circ}$  schmilzt.

0.1753 g Sbst. (vacuumtr.): 0.3052 g  $\text{CO}_2$ , 0.1156 g  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_5$ . Ber. C 47.53, H 6.81.

Gef. » 47.48, » 7.32.

Das Calciumsalz wurde dargestellt durch  $\frac{1}{2}$ -stündiges Kochen der wässrigen Lösung des reinen Lactons mit kohlensaurem Kalk, Eindampfen der Lösung und Trocknen des Rückstandes im Vacuum, schliesslich bei  $100^{\circ}$ .

0.2414 g Sbst.: 0.031 g  $\text{CaO}$  <sup>3)</sup>.

$(\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_5)_2\text{Ca}$ . Ber. Ca 6.96.

$(\text{C}_7\text{H}_{13}\text{O}_5)_2\text{Ca}$ . » » 9.39. Gef. Ca 9.15.

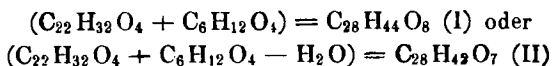
<sup>1)</sup> Derselbe ist auffälliger Weise gleich demjenigen der Digitoxose.

<sup>2)</sup> Arch. d. Pharm. 234. 273.

<sup>3)</sup> Das Calciumsalz schmilzt beim Erhitzen und bläht sich dann bei der Zersetzung mässig stark auf (Unterschied von dem metameren digitalonsauren Calcium).

Dieses Resultat schliesst also ebenso bestimmt wie die Analyse des Oxims die Formel  $C_9H_{18}O_6$  für die Digitoxose aus; dieselbe muss vielmehr  $C_6H_{12}O_4$  sein. Nach diesem Befunde erscheint die eigenartige Reaction mit eisenhaltigem Eisessig und concentrirter Schwefelsäure nur noch auffälliger, und es dürfte sich empfehlen, dass Fachgenossen, welche Zuckerarten von abnormer Zusammensetzung in die Hände bekommen, diese der erwähnten Reaction unterwerfen. Arabinose, Rhamnose, Dextrose, Galactose, Lävulose und Sorbose zeigen, wie ich mich überzeugt habe, nicht die leiseste Andeutung einer ähnlichen Farbenreaction. Die früher von mir ausgesprochene Vermuthung, dass die Digitoxose zu den cyclischen Verbindungen gehört, dürfte hierdurch an Wahrscheinlichkeit gewinnen; freilich müsste man dann — zur Erklärung der Formel  $C_6H_{12}O_4$  — annehmen, dass dieser merkwürdige Zucker keine fertige Aldehyd- oder Keton-Gruppe, sondern nur eine latente enthält, d. h. dass sich zwei Hydroxyle am gleichen Kohlenstoffatom befinden.

Zusammensetzung des Digitoxins. Die bei der Spaltung dieses Glykosids entstehende Zuckerlösung habe ich wiederholt bis auf den letzten Tropfen verarbeitet und dabei niemals etwas Anderes als die leicht krystallisirbare Digitoxose entdecken können. Diese repräsentirt demnach den einzigen Zucker, der abgespalten wird. Die Analysen des Glykosids lassen sich aber nicht vereinbaren mit der Annahme, das 1 Mol. Digitoxin 1 Mol. Digitoxose liefert, denn in diesem Falle müsste Ersteres



sein. Formel I fordert aber 66.14 pCt. C, Formel II 68.57 pCt., gefunden wurden im Mittel 63.5 pCt. Dieser letztere Werth stimmt hingegen sehr gut zu der Formel  $C_{34}H_{54}O_{11}$  (ber. 63.80 pCt. C), und dann ergibt sich für die Spaltung die Gleichung:



d. h. es werden zwei Moleküle Digitoxose abgespalten. Hierfür spricht auch noch die weitere Thatsache, dass ich aus 10 g Digitoxin 4.92 g krystallisirtes Digitoxigenin gewann, während nach obiger Annahme 5.6 g entstehen sollten, wobei die relativ geringe Differenz durch das nie zu vermeidende Auftreten von harzigen Nebenproducten leicht erklärlich erscheint. Demgemäss ist die früher angenommene Formel  $C_{31}H_{50}O_{10}$  hinfällig geworden.

Die Versuche, die neue Formel  $C_{34}H_{54}O_{11}$  durch Molekulargewichtsbestimmungen zu bekräftigen, ergaben kein günstiges Resultat. Die Angaben hierüber verdanke ich ebenfalls Hrn. Prof. Fromm. In geschmolzenem Naphtalin ist das Glykosid unlöslich; zu den Bestimmungen wurde deshalb Eisessig verwendet; sie ergaben einmal  $M = 529$ ,

bei einem zweiten Versuche  $M = 853$  (ber. 638). In beiden Fällen wurde das Glykosid durch Wasser wieder ausgefällt; das Filtrat besass dann aber deutliche, wenn auch schwache Reductionsfähigkeit für alkalische Kupferlösung, eine Eigenschaft, welche dem Glykosid selbst nicht zukommt.

Anhydro-Digitoxigenin. Starke Salzsäure wirkt auf Digitoxigenin schon bei gewöhnlicher Temperatur leicht ein. Diese Beobachtung wurde bereits früher mitgetheilt<sup>1)</sup>. Die genauere Untersuchung führte zu dem Resultate, dass dabei 1 Mol. Wasser abgespalten wird.

Uebergiesst man fein gepulvertes Digitoxigenin mit der 10-fachen Gewichtsmenge einer erkalteten Mischung von gleichen Theilen 95-procentigem Alkohol und concentrirter Salzsäure (1.19), so löst sich die Hauptmenge rasch auf, der Rest aber bei fleissigem Umschwenken erst innerhalb einiger Stunden. Die Lösung färbt sich bei Anwendung von ganz reinem Ausgangsmaterial meist nur gelb mit einem Stich in's Grüne; bei directer Benutzung des rohen, d. h. noch harzhaltigen Digitoxigenins erhält man eine tiefdunkle Flüssigkeit; doch bietet auch in letzterem Falle die Isolirung des Reactionsproductes keine Schwierigkeiten. Nach 6-stündiger Einwirkung der Salzsäure wird ganz allmählich mit Wasser gesättigt, sodass der anfangs amorph ausfallende Niederschlag krystallinisch werden kann; schliesslich fügt man Wasser hinzu, bis überhaupt keine Fällung mehr auftritt, lässt noch 12 Stunden stehen, filtrirt, wäscht aus, trocknet den Niederschlag auf Thon und krystallisirt das Rohproduct zunächst aus möglichst wenig kochendem Alkohol um. Schliesslich wird eine verdünntere alkoholische Lösung mit Blutkohle gekocht und das Filtrat entweder der Verdunstung auf schwach erwärmtem Wasserbade überlassen oder mit Wasser gesättigt. Namentlich im ersteren Falle werden prächtige Warzen von farblosen, derben Prismen erhalten. Besonders hübsche Krystalle bilden sich auch, wenn man eine concentrirte Lösung der Verbindung in Chloroform mit etwa dem doppelten Volumen Aether vermischt und dann ruhig stehen lässt. Die Substanz erweicht (nach raschem Erhitzen bis  $210^{\circ}$ ) bei  $215-220^{\circ}$ .

0.1588 g Sbst. (bei  $100^{\circ}$  getrocknet): 0.4484 g  $\text{CO}_2$ , 0.129 g  $\text{H}_2\text{O}$ .

0.1734 g Sbst.: 0.491 g  $\text{CO}_2$ , 0.1446 g  $\text{H}_2\text{O}$ .

$\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_3$ . Ber. C 77.19, H 8.77.

Gef. » 77.01, 77.23, » 9.03, 9.26.

Mol.-Gew.-Best. (Prof. Fromm): 0.3264 g Sbst., 10 g Naphtalin,  $E = 0.65^{\circ}$ ; folglich  $M = 351$ ; ber. 342.

Gegen eisenhaltige concentrirte Schwefelsäure verhält sich das Anhydro-Digitoxigenin genau wie seine Muttersubstanz. Nimmt man zum Versuche so wenig feingepulverte Substanz, dass die Schwefel-

<sup>1)</sup> Arch. d. Pharm. 234, 486.

säure im ersten Momente farblos bleibt, so tritt ganz allmählich eine schmutzige Farbe mit Stich in's Grüne auf, zugleich aber eine auffallend starke Fluorescenz.

Die vom rohen Anhydro-Digitoxigenin abfiltrirte wässrige Lösung habe ich zuerst mittels Chloroform von den letzten Antheilen Harz, dann mittels Silberoxyd von der Salzsäure befreit, hierauf auf dem Wasserbade concentrirt und schliesslich im Vacuum völlig verdunstet. Bei Verarbeitung von 0.86 g Digitoxigenin erhielt ich nur einen gerade noch sichtbaren Anflug an der Abdampfschale, sodass von einer etwaigen zweiten Zuckerabspaltung keine Rede sein kann. Endlich wurde durch besondere Versuche noch auf flüchtige Spaltungsproducte (Aldehyde, Ketone) geprüft, aber ebenfalls mit negativem Resultate. Diese Beobachtungen sprechen, ebenso wie die Analyse des Productes, für die Annahme, dass die Salzsäure dem Digitoxigenin lediglich 1 Molekül  $\text{H}_2\text{O}$  entzog.

Toxigenon. Löst man Anhydro-Digitoxigenin in 10 Theilen heissen Eisessigs und fügt zu der Lösung nach Abkühlung auf Zimmertemperatur 40 Theile Chromsäure-Mischung (Beckmann-Baeyer), so beginnt sofort die Abscheidung von gelblichen Nadelchen, welche in sehr charakteristischer Weise, ähnlich wie Salmiak, anschliessen. Zur Vollendung der Krystallisation verdünnt man nach 5—10 Minuten mit dem gleichen Volumen Wasser, filtrirt und trocknet die mit Wasser gewaschenen Krystalle auf Thon. Ausbeute ca. 60 pCt. Das Rohproduct wird in Chloroform aufgenommen und die durch Blutkohle gereinigte Lösung mit dem mehrfachen Volumen Aether vermischt. Es entstehen rasch farnkrautartige, farblose Krystallaggregate, welche mit Aether gewaschen werden. Das Product verhält sich zu eisenhaltiger, concentrirter Schwefelsäure nicht mehr wie Digitoxigenin; die anfänglich farblose Lösung wird nach 5 bis 10 Minuten höchstens schwach gelb. Ein bestimmter Schmelzpunkt war nicht zu ermitteln. Bei  $220^\circ$  beginnt Gelbfärbung, welche sich rasch steigert, aber selbst bei  $250^\circ$  war noch kein eigentliches Schmelzen erfolgt. Verdünnte Sodalösung und Kalilauge reagieren auch beim Kochen nicht auf die in Wasser unlösliche Substanz, welche demnach ein Keton sein dürfte und vorläufig Toxigenon heissen soll.

0.1686 g Sbst.: 0.47 g  $\text{CO}_2$ , 0.1254 g  $\text{H}_2\text{C}$ .

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_3$ . Ber. C 76.43, H 8.28.

$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_3$ . » » 76.00, » 8.00.

Gef. » 76.02, » 8.26.

Welche Formel die richtige ist, muss vorläufig unentschieden bleiben. Toxigenon ist bei gewöhnlicher Temperatur schwer löslich in Alkohol und in Eisessig, leicht löslich in concentrirter Salpetersäure unter starker Gelbfärbung.

## II. Digitalin und seine Derivate.

Digitaligenin. Molekular-Gewichts-Bestimmung.

0.2494 g Sbst.: 100.49 g Eisessig,  $E = 0.0285$  (Dr. v. Klobukow).0.3866 g Sbst.: 10 g Naphtalin,  $E = 0.8^0$  (Prof. Fromm).a)  $C_{23}H_{32}O_3$ . Ber. M 356.b)  $C_{22}H_{30}O_3$ . » » 342. Gef. I. 340, II. 338.

Demnach war die früher angenommene Formel  $C_{16}H_{22}O_2$  (M 246) zu verwerfen; zugleich wurde aber eine Controlle der einzigen bisher vorliegenden Analyse des Digitaligenins nöthig. Denn für die beiden neuen Formeln war der damals gefundene C-Gehalt etwas zu hoch: Ber. C a) 77.19, b) 77.53; gef. 78.47. Deshalb wurden noch vier Analysen ausgeführt mit Material von drei verschiedenen Darstellungen I, II und III.

I. a) 0.1400 g Sbst.: 0.3991 g  $CO_2$ , 0.1103 g  $H_2O$ .b) 0.2039 g Sbst.: 0.5749 g  $CO_2$ , 0.1547 g  $H_2O$ .II. 0.1563 g Sbst.: 0.4456 g  $CO_2$ , 0.1239 g  $H_2O$ .III. 0.2058 g Sbst.: 0.579 g  $CO_2$ , 0.1616 g  $H_2O$ . $C_{23}H_{32}O_3$ . Ber. C 77.53, H 8.97, $C_{22}H_{30}O_3$ . » » 77.19, » 8.77,

Gef. » 77.74, 76.90, 77.75, 76.73, » 8.75, 8.45, 8.81, 8.72.

Diese Zahlen berechtigen wohl zu dem Schlusse, dass die frühere Analyse etwas zu hoch ausgefallen war, sie geben aber keine Entscheidung zwischen den beiden neueren Formeln, umso mehr, als sie betreffs des Kohlenstoffes Schwankungen zeigen, wie ich sie oft bei den Analysen solcher Substanzen beobachtet habe, auch wenn sicher völlig homogenes Material vorlag<sup>1)</sup>. Alle Schlussfolgerungen aus den Elementaranalysen sind deshalb hier nur mit grosser Vorsicht zu ziehen; insbesondere ist es unbedingt erforderlich, dieselben durch anderweitige Beobachtungen zu stützen.

Digitalose,  $C_7H_{14}O_5$ . Die Zuckerarten, welche bei der Spaltung des Digitalins auftreten, habe ich weder früher noch bei neueren Versuchen direct zum Krystallisiren bringen können. Ich vermochte lediglich nach Behandlung des Zuckergemisches mit Brom einerseits *d*-Gluconsäure, andererseits das sehr krystallisationsfähige Lacton  $C_7H_{12}O_5$  der Digitalonsäure  $C_7H_{14}O_6$  zu isoliren, und aus diesen Beobachtungen habe ich geschlossen, dass das Digitalin bei der Spaltung sowohl *d*-Glucose als einen eigenartigen Zucker  $C_7H_{14}O_5$  — Digitalose — liefert. Mit Rücksicht auf diese indirecte Beweisführung erschien es wünschenswerth, die Formel der Digitalonsäure besonders kräftig zu stützen, was neuerdings durch die Analyse des Calciumsalzes geschah. Dasselbe wurde erhalten durch  $\frac{1}{2}$ -ständiges Kochen der wässrigen Lactonlösung mit kohlensaurem Calcium und Eintrocknen des

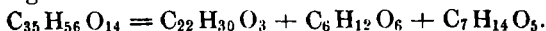
<sup>1)</sup> Vergl. diese Berichte 24, 3953.

**Filtrates.** Das bei 100° getrocknete Salz verglimmt, ohne vorher zu schmelzen. (Unterschied von dem metameren Salze der Digitoxose-carbonsäure.)

0.124 g Sbst.: 0.0162 g CaO.

(C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>O<sub>6</sub>)<sub>2</sub>Ca. Ber. Ca 9.39. Gef. Ca 9.35.

**Zusammensetzung des Digitalins.** Die oben begründete neue Auffassung bezüglich der Zusammensetzung des Digitaligenins bedingt natürlich auch eine neue Formel für das Digitalin. Bei der Analyse dieses Glykosides haben nun sowohl Schmiedeberg als ich Zahlen erhalten, welche sehr gut zu (C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>)<sub>x</sub> passen. Diesem Schema entspricht (x = 7) C<sub>35</sub>H<sub>56</sub>O<sub>14</sub>, und dann ergibt sich für die Spaltung die Gleichung:



Möglich wäre auch für Digitalin C<sub>36</sub>H<sub>58</sub>O<sub>14</sub> und für Digitaligenin C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>. Immerhin darf jedoch behauptet werden, dass jetzt die Zusammensetzung des Digitalins innerhalb sehr enger Grenzen fixirt ist. In obiger Gleichung gelangt ferner die zweifellos stattfindende Betheiligung des Wassers an der Reaction nicht zum Ausdruck. Höchst wahrscheinlich werden bei der Spaltung die Bestandtheile von 2 Mol. Wasser zuerst aufgenommen und dann aus den entstandenen Zwischenproducten wieder ausgeschieden. In dieser Beziehung scheint der successive Abbau des Digitoxins zum Digitoxigenin und Anhydro-Digitoxigenin, welcher vollständig bei gewöhnlicher Temperatur erfolgt, einen Fingerzeig zu bieten. Vermuthlich enthält auch das ursprüngliche Spaltungsproduct des Digitalins 1 Mol. Wasser mehr als das Digitaligenin; jenes erste Product ist aber nicht fassbar, weil die Spaltung des Digitalins lediglich bei Kochhitze durchgeführt werden kann, und unter diesen Verhältnissen dürfte die verdünnte Säure die gleiche Wirkung erzielen, wie sie die concentrirte bei gewöhnlicher Temperatur auf das Digitoxigenin ausübt.

Molekulargewichtsbestimmungen in Eisessig ergaben beim Digitalin ebenso wie beim Digitoxin höchst fragwürdige Werthe (z. B. 1123; ber. f. C<sub>35</sub>H<sub>56</sub>O<sub>14</sub> 700). In geschmolzenem Naphtalin, das sich sonst vortrefflich für solche Bestimmungen eignet, ist das Digitalin unlöslich.

Oxydation des Digitaligenins durch Chromsäure. Wird eine erkaltete Auflösung von 1 Th. Digitaligenin in 10 Th. Eisessig mit 5 Th. Chromsäuremischung (Beckmann-Baeyer) versetzt, so entsteht im Gegensatze zum Anhydro-Digitoxigenin nicht sofort eine Ausscheidung. Nach 1 Stunde fügte ich das doppelte Volumen Wasser hinzu und liess die trübe gewordene Flüssigkeit 12 Stunden stehen. Dann konnte von dem harzigen Niederschlage abgegossen werden. Dieser wurde mit Wasser gewaschen und noch feucht mit wenig Alkohol erhitzt, bis das Harz gerade gelöst war. Beim Er-



kalten bildeten sich alsbald Krystalle und diese verhielten sich nun gegen Lösungsmittel, ferner in Bezug auf Abscheidungsform sowie beim Erhitzen im Capillarrohr genau wie das oben beschriebene Toxigenon. Leider betrug aber die Ausbeute hier nur 10 pCt.; sie wurde bei Anwendung von mehr Oxydationsmittel lediglich verschlechtert<sup>1)</sup>. Bisher konnte deshalb nur eine Analyse ausgeführt werden; sie ergab Werthe, welche von denen des Toxigenons schwach abweichen.

0.1499 g Subst.: 0.4214 g CO<sub>2</sub>, 0.1194 g H<sub>2</sub>O.

Gef. C 76.66, H 8.84.

Trotzdem scheint mir nach dem sonstigen Verhalten Identität vorzuliegen. Wenn es gelingt, dieselbe bestimmt zu beweisen, was ich demnächst versuchen will, so wäre dadurch ein wichtiger Fortschritt in der Erforschung der Digitalisglykoside erzielt.

Die Arbeit soll überhaupt nach verschiedenen Richtungen Fortsetzung finden, sie wird nur ausserordentlich verlangsamt durch die Schwierigkeit, das kostbare Ausgangsmaterial in genügender Menge zu erhalten.

Im Anschlusse an obige Mittheilung mögen noch einige Erfahrungen über das französische »digitaline cristallisée« beigefügt werden.

Adrian<sup>2)</sup> hatte im vorigen Jahre ohne irgend welche experimentelle Beweise die Behauptung aufgestellt, das deutsche Digitoxin sei identisch mit dem von Nativelle entdeckten »digitaline cristallisée«, es sei also auch die Bezeichnung »Digitoxin« zu verwerfen. Namentlich diesem letzteren Anspruche war ich entgegengetreten<sup>3)</sup> mit dem Hinweise auf die geschichtliche Entwicklung der Angelegenheit und insbesondere unter Betonung<sup>4)</sup> der Thatsache, dass die von Nativelle in der Originalabhandlung<sup>5)</sup> mitgetheilte Analyse seines Präparates nicht entfernt auf Digitoxin passt. Bei dieser Gelegenheit hatte ich auch Zweifel geäußert betreffs der Einheitlichkeit des jetzigen französischen Präparates. Dieser letztere Punkt wird wohl hauptsächlich die Pariser Société de Thérapeutique veranlasst haben, eine besondere Commission einzusetzen<sup>6)</sup>, welche die Frage über die Identität des französischen »Digitalins« und des deutschen »Digitoxins« beantworten soll. Die gleiche Frage hat auch mich beschäftigt und zwar lange bevor ich von der Existenz einer solchen Commission Kenntniss erhielt. Sicher zu beantworten vermag ich dieselbe noch

<sup>1)</sup> In der Hauptsache entstehen harzige Körper, welche keinen Säurecharakter besitzen.

<sup>2)</sup> Les nouveaux remèdes 13, 78.

<sup>3)</sup> Chemikerztg. 21, 243.

<sup>4)</sup> Arch. d. Pharm. 235, 428.

<sup>5)</sup> Journ. de Pharmac. [4] 9, 255.

<sup>6)</sup> Pharmaceut. Ztg. 43, 71.

nicht; vielleicht tragen aber die folgenden Angaben dazu bei, die endgültige Aufklärung zu beschleunigen.

Durch die gütige Vermittelung eines ausländischen Collegen gelangte ich in den Besitz von 5 g »Digitaline cristallisée« (Originalpackung der Firma Adrian et Cie., Paris). Die Untersuchung dieses Präparates brachte mich zunächst zur Ueberzeugung, dass dasselbe ein einheitliches war; in dieser Beziehung hat sich also meine frühere Vermuthung als unbegründet erwiesen.

Ich habe ferner bei der Spaltung des französischen Materials nach den Methoden, welche ich für das Digitoxin ausgearbeitet habe, anscheinend dieselben Körper erhalten wie bei der analogen Behandlung des Digitoxins. Völlig sicher gestellt habe ich die Identität der beiderseits gewonnenen Digitoxose; etwas zweifelhaft erscheint noch jene des entsprechenden Digitoxigenins und Anhydro-Digitoxigenins. Jedenfalls ist daran nicht mehr zu zweifeln, dass das französische Präparat in sehr naher Beziehung zu dem Digitoxin Schmiedeberg's (Merck) steht. Wirkliche Identität kann aber erst behauptet werden, wenn es gelingt, folgende Differenzen zu beseitigen, welche betreffen

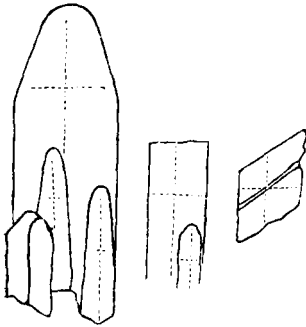
1. die Resultate der Analyse: Französisches Digitalin und das hieraus bereitete Anhydro-Digitoxigenin ergaben mir etwas höheren Kohlenstoff-Gehalt als die entsprechenden Präparate deutscher Herkunft; die betr. Differenzen würden für ein Plus von 1  $\text{CH}_3$  sprechen; aus den Gründen, welche ich oben bei der Besprechung des Digitaligenins anführte, dürfen aber hier einzelne Analysen nicht als ausschlaggebend erachtet werden, und es wäre sehr zu wünschen, dass die französische Commission, welcher jedenfalls reichlich Material zur Verfügung stehen wird, diesem Punkte ihre Aufmerksamkeit zuwendet;

2. das Verhalten zu Chloroform: Wurde jedes der beiden Glykoside in Chloroform aufgenommen und die Lösung in einem mit Trichter bedeckten Schälchen der langsamen, freiwilligen Verdunstung überlassen, so erhielt ich in mehrfach wiederholten Versuchen immer a) beim französischen Präparate ebenso wie beim Digitophyllin<sup>1)</sup> einen durchsichtigen, amorphen, firnissartigen Rückstand, welcher erst auf Zusatz von Methylalkohol krystallisirt, b) beim Digitoxin direct eine deutlich krystallinische Masse;

3) das Verhalten zu Salzsäure: Digitoxin konnte ich durch eine völlig erkaltete Mischung von 8 Theilen 50-procentigem Alkohol und 2 Theilen concentrirter Salzsäure immer schon bei Zimmertemperatur glatt spalten; das französische Glykosid, von welchem ich freilich wesentlich geringere Mengen verwenden konnte, erforderte hierzu Steigerung der Temperatur auf 40°;

<sup>1)</sup> Arch. d. Pharm. 235, 426.

4. die Krystallform: Hr. Dr. Zirngiebl hat sich auf gütige Veranlassung des Hrn. Prof. Groth sehr bemüht, Krystalle zu erhalten, welche wirkliche Messungen gestatten. Dies ist leider vorläufig nicht gelungen, da nur äusserst wenig Material zur Verfügung stand. Immerhin aber erscheinen folgende Beobachtungen beachtenswerth:



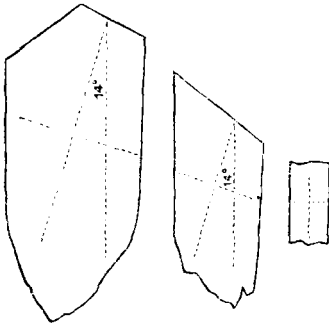
Digitaline cristallisée (Adrian, Paris).

(Aus Chloroform-Methylalkohol mit Aether<sup>1)</sup>).

Die spiessigen Kryställchen, welche bei sehr starker Vergrösserung nebenstehende Formen zeigen, lassen stets parallele Auslöschung erkennen. Sie sind stets etwas gerundet und zeigen verhältnissmässig eine gewisse Dicke.

#### Digitoxin.

(Aus gleichen Lösungsmitteln.)



Die Krystalle sind äusserst dünne Tafeln, scheinbar nach der Symmetrieebene, welche keine Interferenzfarben aufweisen. Die Auslöschung auf den Platten ist  $14^{\circ}$  gegen die Achse der Verlängerung geneigt. Der Habitus scheint für monokline Symmetrie zu sprechen, wofür auch kleine Blättchen, welche gerade Auslöschung zeigen, einen Anhalt geben.

Hr. Prof. Groth schrieb mir dazu: »Die beiden Körper sind wahrscheinlich als verschieden zu betrachten; sonst müssten es zwei dimorphe Modificationen sein, welche unter sehr nahe gleichen Verhältnissen krystallisiren, was nicht wahrscheinlich ist.«

Unter diesen Umständen gewinnt die Darstellung wirklich messbarer Krystalle von beiden Präparaten besonderes Interesse. Nach meinen Beobachtungen dürfte diese Aufgabe mittels der Mischung von Chloroform-Methylalkohol-Aether lösbar sein, sobald grössere Mengen von Material dazu verwendet werden. Ich beabsichtige dies durchzuführen betreffs des Digitoxins, muss jedoch die Erledigung der gleichen Frage bezüglich des Digitaline cristallisée der französischen Commission überlassen. Möglicherweise geben auch sorgfältige Bestimmungen des Drehungsvermögens sichere Anhaltspunkte.

<sup>1)</sup> Arch. d. Pharm. 233, 315.