

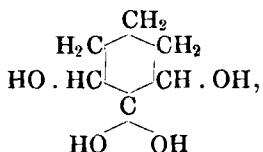
339. H. Kiliani: Ueber Digitoxin und seine
Spaltungsproducte.

[Mittheilung aus der medicin. Abtheilung des Universitäts-Laboratoriums
Freiburg i. B.]

(Eingegangen am 31. Juli.)

I. Digitoxose.

In der letzten Abhandlung über obigen Gegenstand¹⁾ hatte ich, ebenso wie früher, die Vermuthung ausgesprochen, dass die Digitoxose, C₈H₁₂O₄, zu den cyclischen Verbindungen gehört. Dabei hatte ich bemerkt: »Freilich müsste man dann 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«. Ich dachte damals an eine Formel wie z. B.



ohne zu beachten, dass das von mir selbst l. c. beigebrachte That-sachenmaterial bereits den Gegenbeweis enthielt. Denn bei der Einwirkung von Hydroxylamin wie von Blausäure erweist sich die Gruppe $\text{C}=\text{O}$ als aktiv; dies könnte sie bei Annahme einer Formel obiger Art nur werden durch Abspaltung von Wasser, d. h. tatsächlich müsste C₆H₁₀O₃ in Reaction treten und das Oxim der Digitoxose müsste in Folge dessen C₆H₁₁O₃N, das Lacton ihrer Carbonsäure C₇H₁₀O₄ sein, während die Resultate der Analyse unzweideutig für C₆H₁₂O₄N bzw. C₇H₁₂O₅ sprechen:

C₆H₁₁O₃N. Ber. C 49.66, H 7.59, N 9.66.

C₆H₁₃O₄N. Ber. » 44.17, » 7.97, » 8.59.
Gef. » 43.26, » 8.18, » 8.78.

C₇H₁₀O₄. Ber. C 53.16, H 6.33.

C₇H₁₂O₅. Ber. » 47.73, » 6.81.
Gef. » 47.48, » 7.32.

Die etwa noch mögliche Annahme, dass die beiden Producte wieder je ein Mol. Krystallwasser enthalten, dürfte kaum ernstlich in Betracht zu ziehen sein. Endlich erscheint auch die wasserstoffärmerre Formel C₆H₁₀O₄ für die Digitoxose selbst ausgeschlossen:

C₆H₁₀O₄. Ber. C 49.31, H 6.85.

C₆H₁₂O₄. Ber. » 48.65, » 8.11.
Gef. » 48.71, » 8.23.

¹⁾ Diese Berichte 31, 2454.

Bei dieser Sachlage muss die Digitoxose doch unter die Zuckerarten mit offener Kette eingereicht werden.

Verhalten zu Brom. Versetzt man eine Lösung von 1 Theil des Zuckers in 5 Theilen Wasser mit 2 Theilen Brom, so ist bei fleissigem Umschwenken das flüssige Halogen innerhalb 1 Stunde verbraucht, die Reaction verläuft also scheinbar ebenso wie bei den Aldehyd-Zuckern. Nach Entfernung des gelösten Broms sowie der Bromwassersoffsäure verbleibt eine schwach saure Flüssigkeit, welche bei gewöhnlicher Temperatur äusserst langsam (innerhalb mehrerer Tage) eine kleine Menge von Calciumcarbonat auflöst, dann aber auch nach starker Concentration mit absolutem Alkohol keinen Niederschlag giebt. Dieses Verhalten hatte mich früher¹⁾ zu der Annahme veranlasst, dass die Digitoxose mit Brom keine Säure liefere »in dem Sinne, wie die Dextrose durch das Halogen in Gluconsäure übergeführt wird«. Neuerdings habe ich gefunden, dass das gesuchte Calciumsalz durch viel Aceton aus der wässrig-alkoholischen Lösung gefällt werden kann. Dasselbe ist jedoch amorph und bei Anwendung von 1 g Zucker erhielt ich nur so wenig von dem Salze, dass eine genauere Untersuchung unmöglich war. Die Frage, ob ein Aldehyd- oder ein Keton-Zucker vorliegt, bleibt deshalb offen.

Verhalten zu Silberoxyd. 1 g Zucker + 100 g H₂O + 20 g Ag₂O, 1 Stunde in kochendem Wasser erhitzt, lieferte nach glatter Entfernung des gelösten Silbers mittels Salzsäure eine stark saure Lösung, welche der Destillation unterworfen wurde. Aus dem Destillate wurden 0.6432 g schön krystallisirendes essigsaurer Silber und hieraus 0.4122 g oder 64.09 pCt. Silber gewonnen. Die Digitoxose enthält also sicher eine CH₃-Gruppe gebunden an Kohlenstoff. — Die in der Retorte verbliebene Flüssigkeit, zum Syrup verdampft, erstarrte über Schwefelsäure alsbald zu einem Krystallbrei; die Gesammtmenge der so gewonnenen Krystalle dürfte aber kaum mehr, als 0.02—0.03 g betragen haben, sodass auf deren Untersuchung leider verzichtet werden musste.

Anwendung von weniger Silberoxyd steigert die Ausbeute an diesen Krystallen nicht; es bleibt dann lediglich ein entsprechender Anteil von Zucker unverändert.

II. Digitoxigenin.

Einwirkung von Natronlauge. Durch Behandlung einer alkoholischen Digitoxigenin-Lösung mit Kalibhydrat bei gewöhnlicher Temperatur hatte ich früher eine krystallinische Kaliumverbindung gewonnen²⁾), aber in äusserst schlechter Ausbeute. Aus verschiedenen Gründen erschien es mir von Wichtigkeit, für die Gewinnung solcher

¹⁾ Arch. Pharm. 234, 487.

²⁾ Arch. Pharm. 234, 484.

Metallverbindungen eine ausgiebigere Darstellungsmethode ausfindig zu machen, was auch gelungen ist:

1 Thl. Digitoxigenin + 10 Thl. 50-procentiger Alkohol + 1 Mol. Gew. Natronlauge (wässrige Lösung; 1 ccm = 0.0265 g Natronlauge) wurden in einer Druckflasche 1 Stunde in kochendem Wasser erhitzt. Im Anfang ist öfter umzuschwenken, wodurch rasch eine völlig klare, aber gelb gefärbte Lösung erzielt wird; der Process ist jedoch, wie Controllversuche lehrten, erst nach 1-stündigem Erhitzen im gewünschten Sinne vollendet. Beim Erkalten erstarrt die ganze Mischung meist direct zu einem dicken Brei von blättrigen Krystallen, nöthigenfalls ist die gleiche Erscheinung durch schwaches Schütteln oder Reiben leicht einzuleiten. Die Krystalle werden durch Abnutschen und Auftröpfeln von Wasser sofort nahezu analysenrein. Sie sind in kaltem Wasser schwer, in heissem leicht löslich und hieraus umkrystallisirbar, oder man verfährt in der Weise, dass man das getrocknete Rohproduct in wenig kaltem Methylalkohol löst und dazu Aether giebt, bis gerade eine schwache bleibende Trübung entsteht (welche klebrig ist); fügt man hierauf noch einige ccm Wasser hinzu, so bildet sich in wenigen Minuten eine starke Krystallisation. Die reine Verbindung, dixgeninsaures Natrium, reagirt völlig neutral.

0.3904 g Sbst. (vacuumtrocken): 0.0474 g CO₃ Na₂.

0.4975 g Sbst. (vacuumtrocken): 0.0704 g Cl Na.

0.1722 g Sbst. (vacuumtrocken): 0.4028 g CO₂, 0.1446 g H₂O.

0.1988 g Sbst. (vacuumtrocken): 0.4616 g CO₃, 0.1602 g H₂O.

C₂₂H₃₃O₅Na · H₂O. Ber. Na 5.51, C 63.10, H 8.44.

Gef. » 5.27, 5.57, » 63.79, 63.32, » 9.33, 8.95.

Versetzt man die Lösung des Natriumsalzes in Methylalkohol mit der erforderlichen kleinen Menge von verdünnter Salzsäure und sättigt dann vorsichtig mit Wasser, so erhält man die zugehörige Dixgeninsäure in hübschen Nadelbüscheln, welche zwischen 220° und 230°, also ungefähr bei der gleichen Temperatur wie das Digitoxigenin, allmählich erweichen. Die neue Substanz reagirt nach dem Befeuchten mit wässrigem Alkohol stark sauer, löst sich aber nur langsam in ätzenden oder kohlensauren Alkalien, auch beim Erwärmen.

0.1144 g Sbst. (vacuumtrocken): 0.293 g CO₂, 0.0984 g H₂O.

C₂₂H₃₄O₅. Ber. C 69.78, H 9.08.

Gef. » 69.85, » 9.55.

Die Dixgeninsäure bildet sich aus dem Digitoxigenin offenbar nach der Gleichung:



höchst wahrscheinlich unter Aufspaltung eines Ringes, welcher aber kaum Lacton-Charakter besitzen dürfte, denn das bei der Darstellung

verwendete Natronhydrat kann, wie besondere Versuche zeigten, nicht durch Soda ersetzt werden, auch wenn man mit letzterer anhaltend zum Kochen erhitzt.

Durch Permanganat wird die Säure in alkalischer Lösung leicht oxydiert, und sie dürfte deshalb ein sehr günstiges Material für den Abbau des Digitoxigenins darbieten.

Toxigenon. Durch Oxydation von Anhydrodigitoxigenin mittels Chromsäure wurde früher das Toxigenon, $C_{19}H_{24}O_3$ oder $C_{20}H_{26}O_3$, erhalten. Digitaligenin, das Spaltungsproduct des Digitalins, liefert unter ähnlichen Bedingungen eine Substanz, deren Identität mit dem Toxigenon sofort vermutet wurde¹⁾.

Hr. Prof. Groth hatte die Güte, beide Oxydationsprodukte krystallographisch mit einander zu vergleichen, und theilte mir hierüber Folgendes mit:

»a) Toxigenon aus Digitoxigenin: Ausgesprochen hemimorphe Krystalle, sehr ähnlich jenen des Milchzuckers, mit stark gerundeten Flächen. Für das monokline System sprechen auch die optischen Eigenschaften: Die Axe der Hemimorphie ist erste Mittellinie der optischen Axen, welche einen sehr kleinen Winkel bilden und deren Ebene sehr schief zum herrschenden Pinakoid steht.«

»b) Substanz aus Digitaligenin: Zweierlei Formen beobachtet; 1. grössere keilförmige Krystalle, deren Identität mit a) nicht zweifelhaft erscheint; 2. kleine, flächenreichere Krystallchen mit scharfen, nicht gerundeten Kanten.«

»Krystallisierungsversuche mittels Chloroform unter dem Mikroskopie lieferten bei a) wie bei b) Rhombe von außerordentlich charakteristischer Gestalt und Anordnung neben sehr kleinen Sphärolithen. a) und b) sind höchst wahrscheinlich identisch; der Krystallhabitus scheint nur mit den Krystallisierungsbedingungen sehr stark zu variieren.«

Mit diesen Identitätsnachweisen dürfte jetzt wenigstens der genetische Zusammenhang zwischen Digitoxigenin und Digitaligenin experimentell festgelegt sein.

III. Digitoxin.

Einwirkung von Natronhydrat. Arnaud²⁾ hat aus »digitaline cristallisée« durch mehrstündigem Erhitzen desselben mit Barytwasser im geschlossenen Rohre auf 180° eine krystallisierte Baryumverbindung gewonnen, welche die Formel $(C_{31}H_{51}O_{11})_2Ba$ besitzen soll.

Ich habe nun gefunden, dass sich Metallderivate des Digitoxins sehr einfach und in guter Ausbeute in folgender Weise gewinnen lassen.

¹⁾ Diese Berichte 31, 2459, 2462.

²⁾ Compt. rend. 109, 701.

Ein Gemisch von 1 Thl. Glykosid, 10 Thln. 50-procentigem Alkohol und 1 Mol.-Gew. Natronlauge (wässrige Lösung; 1 ccm = ca. 0.025 g Natronlauge) wird in einer Druckflasche 1 Stunde in kochendem Wasser erhitzt. Anfangs ist umzuschwenken; man erhält dann rasch eine klare, gelbe Lösung. Beim Erkalten entsteht ein dicker Brei von Wärzchen (äusserst feine, dicht verfilzte Nadelchen), welche sich zur directen Trennung von der Mutterlauge schlecht eignen. Durch Zusatz des gleichen Volumens Wasser und Erwärmen erzeugt man eine klare Lösung; wird diese mit Chlorcalcium versetzt, so bildet sich ein starker, flockiger Niederschlag, welcher nach Zugabe von Alkohol durch abermaliges Erwärmen in Lösung gebracht werden kann und dann beim langsamen Erkalten in Form hübscher Krystallbüschel wieder ausfällt. Das so gewonnene digitoxiusaure Calcium löst sich in 95-procentigem Alkohol leichter, als in Wasser; eine heiss gesättigte alkoholische Lösung erstarrt beim Erkalten seifenartig, liefert aber nach Verdünnung mit dem gleichen Volumen heissen Wassers beim langsamen Erkalten eine schöne Krystallisation. Das lufttrockne Salz verlor im Vacuum 17.7 pCt. Wasser.

0.3795 g Sbst. (vacuumtrocken): 0.0143 g CaO.

0.2138 g Sbst. (vacuumtrocken): 0.4526 g CO₂, 0.1622 g H₂O.

0.1196 g Sbst. (vacuumtrocken): 0.2536 g CO₂, 0.095 g H₂O.

(C₃₄H₅₅O₁₂)₂Ca · 3 H₂O. Ber. Ca 2.85, C 58.08, H 8.33.

Gef. » 2.69, » 57.73, 57.83, » 8.43, 8.82.

Durch weitere Untersuchung ist noch festzustellen, ob das Salz thatsächlich, wie hier angenommen wird, 3 Mol. Krystallwasser enthält. Erweist sich dies als richtig, so würde der Vorgang der Bildung der Säure genau jenem beim Digitoxigenin entsprechen:



Löst man das Calciumsalz in warmem Alkohol und säuert dann mit Essigäure an, so bleibt die Mischung zuerst lange Zeit klar, dann erst erstarrt sie allmählich zu einer durchscheinenden Gallerte. Das Digitoxin ist demnach als solches aus der Metallverbindung nicht wieder zu gewinnen; die gleiche Beobachtung machte Arnaud bezüglich des französischen Digitalins an seinem Baryumsalze.

Schliesslich habe ich den kleinen Rest des digitaline crist. (Adrian), welchen ich noch besass, benutzt, um festzustellen, dass sich das französische Digitalin bei der Einwirkung von Natronhydrat unter den obigen Bedingungen qualitativ genau so verhält wie das Digitoxin; zur Ausführung von Analysen besass ich nicht genügend Material. Das aus dem französischen Digitalin gewonnene krystallisierte Natriumsalz fand Hr. Prof. Boehm völlig unwirksam. Gleicher wird wahrscheinlich für die Natriumverbindung aus Digitoxin gelten. Für die weitere chemische Untersuchung des Digitoxins und des

Digitoxigenins dürften jedoch die oben beschriebenen Natriumverbindungen noch von wesentlicher Bedeutung werden, denn sie sind 1. ohne Schwierigkeit in guter Ausbeute gewinnbar, 2. in Wasser relativ gut löslich und 3. offenbar ziemlich reactionsfähig, insbesondere gegenüber Oxydationsmitteln.

340. H. Kiliani und A. Windaus: Ueber Digitogenin und seine Derivate.

[Mittheilung aus der medicin. Abtheilung des Universitäts-Laboratoriums Freiburg i. B.]

(Eingegangen am 31. Juli.)

Edinger hat vor Kurzem gezeigt¹⁾), dass dem Digitogenin und seinen Derivaten ungefähr ein doppelt so hohes Molekulargewicht zukommt, als früher angenommen wurde. Hierdurch ist das Studium der fraglichen Substanzen in eine ganz neue Richtung gelenkt worden.

Auf der einen Seite ergab sich zwar eine Vereinfachung der früheren Resultate, bei welchen ganz auffallend oft angenommen werden musste, dass 2 Moleküle der Digitogeninderivate selbst nach dem Trocknen bei 105° noch 1 Molekül Wasser enthielten; dies war z. B. der Fall bei

	frühere Formel	jetzige Formel
Oxydigitogensäure ²⁾),	(2 C ₁₄ H ₂₀ O ₄ + H ₂ O)	C ₂₈ H ₄₂ O ₉
Desoxydigitogensäure ³⁾),	(2 C ₁₄ H ₂₂ O ₃ + H ₂ O)	C ₂₈ H ₄₄ O ₇
Digitosäure ⁴⁾),	(2 C ₁₃ H ₂₀ O ₃ + H ₂ O)	C ₂₆ H ₄₂ O ₇ .

Dieser Nothbehelf bei der früheren Formulirung musste offenbar überall da benutzt werden, wo die wirkliche Formel der Substanz eine ungerade Anzahl von Sauerstoffatomen enthält.

Andererseits aber erhoben sich durch die Vergrösserung des Molekulargewichts neue und zwar sehr erhebliche Schwierigkeiten. Denn je grösser das Molekulargewicht einer Substanz ist, desto vieldeutiger werden die Resultate der Analyse insbesondere in Bezug auf die Anzahl der C- und H-Atome, wie z. B. folgende Zusammenstellung erweist.

I. C ₂₈ H ₄₂ O ₇ .	Molekulargewicht 466.4.	Ber. 66.89 pCt. C, 9.09 pCt. H.
II. C ₂₇ H ₄₄ O ₇ .	» 480.4.	» 67.37 » » 9.25 » •
III. C ₃₀ H ₄₈ O ₈ .	» 536.5.	• 67.10 » » 9.04 » »

¹⁾ Diese Berichte 32, 339.

²⁾ Diese Berichte 24, 345.

³⁾ Arch. Pharm. 231, 456.

⁴⁾ ibid. 231, 459.