

Den Schmelzpunkt seines Ditolanhexachlorids fand Blank bei 150°. Wir fanden ihn scharf bei 156°, als wir die Substanz durch Kochen der alkoholischen Lösung von Tolandichlorid und -tetrachlorid darstellten, während bei der unvollkommenen Reduktion des Tolantetrachlorids eine etwas niedriger schmelzende Substanz entstand. Daß nun in beiden Fällen nichts anderes als eine isomorphe Mischung von Tolandichlorid und -tetrachlorid vorlag, ergab sich zur Evidenz, als die Schmelzpunkte von Mischungen des vermeintlichen Ditolanhexachlorids mit Tolandichlorid bzw. -tetrachlorid untersucht wurden. Jede Beimischung des Tetrachlorids verursachte nämlich eine kleine Erhöhung des Schmelzpunktes, während jede Beimischung von Dichlorid eine geringe Erniedrigung des Schmelzpunktes veranlaßte.

410. H. Kiliani: Über Digitoxin.

[Aus der medizinischen Abteilung des Universitätslaboratoriums Freiburg i. B.]

(Eingegangen am 17. Juni 1907.)

Auf Grund einiger Molekulargewichtsbestimmungen und unter fälschlicher Benutzung meiner früheren Analysenzahlen hatte Cloetta behauptet¹⁾, für das krystallisierte Digitoxin sei »mit Sicherheit« die Formel $C_{28}H_{46}O_{10}$ und für das »Digalen« die Formel $C_{14}H_{23}O_5$ anzunehmen; die »ursprüngliche« Digitoxinformel müsse diese letztere sein; »bei der Krystallisation treten offenbar 2 Moleküle zusammen« und durch Überführung des krystallisierten Digitoxins in den amorphen Zustand erleiden dessen Moleküle eine Halbierung, d. h. das Digitoxin soll dadurch zu Digalen werden. Diese und einige andere Angaben Cloettas habe ich — auf Grund allgemeiner Erwägungen sowie persönlicher Erfahrungen über diese Glykoside — schon an anderer Stelle²⁾ einer scharfen Kritik unterzogen. Da aber erfahrungsgemäß auf so schwer zugänglichem Gebiete unrichtige Behauptungen besonders leicht in der Literatur festhaften, hielt ich es für meine Pflicht, die Sache auch experimentell zu prüfen, um so mehr, als Cloetta auf seiner Meinung beharrt³⁾. Die Fabrik Hoffmann-

¹⁾ Münch. med. Wochenschr. 53, 2282 [1906].

²⁾ Ebenda 54, 886 [1907].

³⁾ Münch. med. Wochenschr. 54, 987 [1907]. Zur Charakterisierung dieser Erwiderung genügt folgender Satz: »Wenn Kiliani einwendet, daß bei dieser Konstitution ($C_{14}H_{23}O_5$) kein Platz mehr sei für seine Abbauprodukte ($C_{22}H_{32}O_4$ und $C_6H_{12}O_4$), so muß ich die Fürsorge hierfür ihm persönlich überlassen.«

La Roche & Cie. (Basel) hat auf meine Anfrage, ob sie mir festes Digalen liefern würde, geantwortet, sie sei nicht in der Lage, meinen Wunsch zu erfüllen; deshalb mußte ich mich auf das Digitoxin beschränken. Das von Merck bezogene Präparat verlor im Vakuum nur 1.3 %, es blieb im Capillarrohr bei 200° noch fest und weiß. Auf welche Weise Cloetta solches Material »durch Fällung in den amorphen Zustand übergeführt« hat, gibt er nicht an; Chloroformlösungen sind hierzu nicht brauchbar, weil aus ihnen das Digitoxin, wenigstens durch Äther, sofort wieder als Krystallpulver gefällt wird. Ich benutzte deshalb folgenden Weg: a) krystallisiertes Digitoxin wurde in 20 Teilen 85-prozentigem Alkohol durch kurzes Aufkochen gelöst und diese Lösung in 280 Teile Wasser von Zimmertemperatur gegossen; der amorphe Niederschlag wurde sofort¹⁾ abfiltriert und im Vakuum über Schwefelsäure möglichst rasch bis zu konstantem Gewicht getrocknet; b) krystallisiertes Digitoxin wurde in 40 Teilen 85-prozentigem Alkohol ohne Erwärmen gelöst, die Lösung in 600 Teile Wasser gegossen und der Niederschlag wie bei a) behandelt. Die Molekulargewichtsbestimmungen wurden mit dem Siedeapparat Beckmanns²⁾ von Hrn. Dr. Matthes mit größter Sorgfalt ausgeführt:

I. Krystallisiertes Digitoxin. 0.2516 g vakuumtrockne Sbst. in 16 ccm Chloroform $E = 0.06^\circ$; M 681. — 0.1908 desgl. in 15.5 ccm Chloroform $E = 0.055^\circ$; M 582. — 0.3316 g desgl. in 17 ccm Alkohol $E = 0.045^\circ$; M 676.

II. Amorphes Digitoxin. 0.307 g vakuumtrockne Sbst., bereitet nach a), in 22.5 ccm Chloroform $E = 0.07^\circ$; M 507. — 0.2834 g desgl. in 21 ccm Chloroform $E = 0.07^\circ$; M 501. — 0.1782 g, bereitet nach b), in 20 ccm Chloroform $E = 0.045^\circ$; M 515.

Die Ergebnisse unter I bestätigen demnach neuerdings meine frühere Angabe³⁾, daß so hochmolekulare Substanzen bei dieser Methode nur schwankende Näherungswerte ergeben (ber. für $C_{34}H_{54}O_{11}$. M 638); sie veranlassen eine zu geringe Temperaturänderung, sie sind zumeist auch schwer löslich, also in größerer Menge (als oben) kaum anwendbar, und solche Glykoside sind insbesondere äußerst leicht spaltbar; selbstverständlich setzt aber diese Spaltung an der empfindlichsten Stelle des Glykosidmole-

¹⁾ Beim Stehenlassen des gallertartigen Niederschlages mit der Fällungsflüssigkeit sind schon nach ca. 1½ Stunden vereinzelte weiße Körnchen zu beobachten und nach 12–24 Stunden hat sich die ganze Gallertmasse in ein körnig-krystallinisches Pulver verwandelt.

²⁾ Ztschr. für phys. Chem. **44**, 164 [1903].

³⁾ Diese Berichte **31**, 2457 [1898].

küls ein, d. h. es wird Zucker gebildet. Ich war aber selbst überrascht, wie auffallend leicht dies beim Digitoxin geschieht. Das kurze Aufkochen desselben mit 85-prozentigem Alkohol bei der obigen Methode a) hatte schon Abspaltung von Zucker veranlaßt, welcher in der abfiltrierten und entsprechend konzentrierten wäßrigen Flüssigkeit durch Fehlingsche Lösung unzweideutig zu erkennen war, und der auf dem Filter gesammelte »amorphe« Niederschlag begann (im Gegensatze zum Ausgangsmaterial) schon bei 150° zu sintern, ferner löste er sich in Chloroform sichtlich schwerer als das ursprüngliche Digitoxin¹⁾. Die Spaltung, welche hierdurch experimentell erwiesen ist, führt aber natürlich keineswegs zu einer Halbierung des Moleküls. Aus $C_{34}H_{54}O_{11}$ wird zunächst ein Molekül mit C_{28} , im äußersten Falle aber Digitoxigenin, $C_{22}H_{32}O_4$, entstehen, und obige Molekulargewichtsbestimmungen mit »amorph gemachtem« Digitoxin widerlegen auf das Bestimmteste die Halbierungstheorie Cloettas. Wenn er für sein »amorphes« Digitoxin $M = 287$ fand, so wird sein Material weitgehend zersetzt und ein Gemisch von Spaltungsprodukten gewesen sein.

Cloettas Molekulargewichtsbestimmung für sein Digalen muß aus anderem Grunde als völlig wertlos betrachtet werden. Für die Einheitlichkeit dieser amorphen Substanz fehlt bisher jeder Beweis. Das Digalen kann nichts anderes sein, als ein hochprozentiges Digitalein, dessen völlige Reindarstellung nach meinen eigenen Erfahrungen zurzeit unüberwindliche Schwierigkeiten bietet²⁾. Die Formel von Cloetta stützt sich lediglich auf eine Analyse und diese ist nicht einwandfrei; denn Cloetta hat, um Zahlen zu gewinnen, welche mit meinem Befunde beim Digitoxin übereinstimmen, seine Substanz 48 Stunden im Vakuum bei 70° getrocknet, obwohl das Digitalein noch viel empfindlicher ist als das Digitoxin.

¹⁾ Demnach dürfte das früher (Arch. d. Pharm. **233**, 315) von mir empfohlene Umkrystallisieren des Glykosids aus kochendem Alkohol Materialverluste bedingen.

²⁾ Vergl. Kiliani und Windaus, Arch. d. Pharm. **237**, 464 [1899].
