

II.

Arbeiten aus dem Institut für experimentelle Pharmakologie in Strassburg.

5.

Untersuchungen über die pharmakologisch wirksamen*) Bestandtheile der *Digitalis purpurea* L.

Von

Oswald Schmiedeberg.

Die zahlreichen bisherigen Untersuchungen über die pharmakologisch wirksamen Bestandtheile des rothen Fingerhuts haben zunächst nur zu dem einen sicheren Resultate geführt, dass in dieser wichtigen und interessanten Pflanze mehrere in Bezug auf ihre chemischen Eigenschaften verschiedene, in der Wirkung auf den thierischen Organismus einander nahe stehende Stoffe enthalten seien, die mit mehr oder weniger Uebereinstimmung von verschiedenen Seiten als lösliches (Walz), unlösliches, nicht krystallisirbares (Homolle und Quevenne) und krystallisirtes Digitalin (Nativelle) bezeichnet worden sind.

Aus einem Gemenge solcher pharmakologisch wirksamer und zahlreicher unwirksamer Substanzen, die theils fertig gebildet in der Pflanze vorkommen, theils Zersetzungsproducte der letzteren sind, bestehen die verschiedenen Handelssorten des Digitalins, unter denen auch das Nativelle'sche krystallisirte Präparat keine Ausnahme bildet.

*) Unter pharmakologischen Wirkungen sollen sämtliche durch ein Pharmakon am lebenden Thierkörper hervorgerufene Wirkungen verstanden werden, ohne Rücksicht auf die Folgen derselben im gesunden (physiologischen) oder kranken Zustande des Organismus, bei kleinen oder grossen (toxischen) Gaben der Substanz.

Der Besitz einer Quantität des letzteren, sowie die leichte Beschaffung genügender Mengen anderen Materials aus einer hier am Orte bestehenden Digitalinfabrik gaben die äussere Veranlassung zur Ausführung der nachfolgenden Untersuchungen, die vielleicht den Ausgangspunkt für weitere, im Einzelnen mehr abschliessende Arbeiten über die chemischen und pharmakologischen Eigenschaften der Digitalisbestandtheile bilden könnten.

Das Untersuchungsmaterial bildeten fast ausschliesslich die verschiedenen Handelssorten des Digitalins, vor allen Dingen das hier in Strassburg von der Firma P. Wöhrlin (seit Kurzem Henn & Kittler) hergestellte und in grossen Mengen, namentlich nach Frankreich versandte, zur Kategorie des löslichen, oder deutschen Digitalins gehörende Präparat, welches aus den in den Vogesen gesammelten Samen der *Digitalis purpurea* in der Weise gewonnen wird, dass der mit Alkohol von 50 % bereitete Auszug nach dem Verjagen des Alkohols im Vacuum und nach dem Reinigen der Flüssigkeit mit essigsaurer Bleilösung durch Gerbsäure gefällt und durch Zinkoxyd zersetzt wird.

Es bildet dieses „Digitalin“ eine mehr oder weniger gelbliche, im gepulverten Zustande weissliche, im Wasser bis auf einen geringen Rest in allen Verhältnissen lösliche Masse, die zu 2–3 Mgr. den charakteristischen systolischen Stillstand des Froschherzens hervorbringt.

Eine ganz ähnliche Beschaffenheit hat das von Felten & Co. in Rüsselsheim a. M. hergestellte Digitalin, von dem mein College Professor F. Rose für mich eine Probe auf der Wiener Weltausstellung erworben hatte. Doch war der in Wasser unlösliche Rückstand bei dem Felten'schen Digitalin grösser, als er bei dem Wöhrlin'schen Fabrikat in der Regel zu sein pflegt.

Auch das in der letzten Zeit von Merck in Darmstadt gelieferte Präparat gehört zur Kategorie des löslichen Digitalins und stimmt in Bezug auf die angegebenen Eigenschaften mit den beiden genannten überein, so dass man vermuthen könnte, es entstamme einer der beiden Bezugsquellen. Dieses im Wasser lösliche sogenannte deutsche Digitalin, welches von *Nativelle Digitalein* genannt worden ist, besteht aus einem Gemenge von 7–8 verschiedenen Substanzen, unter denen sich nicht weniger als vier pharmakologisch wirksame finden, denen sich als weiterer Digitalisbestandtheil ausserdem der wirksame Antheil des *Nativelle'schen* Digitalins anreihet, der in jenen als lösliches Digitalin bezeichneten Handelssorten nicht enthalten zu sein scheint.

Als genuine, pharmakologisch wirksame Substanzen, deren Zersetzungsproducte die Hauptmasse der übrigen Bestandtheile der Digitalinarten und wohl auch der Digitalis bilden, sind in erster Reihe die folgenden zu betrachten:

1. Eine dem Saponin in Bezug auf Eigenschaften und Wirkungen sehr ähnliche Substanz, die in Analogie mit jenem Digitonin genannt werden kann.
2. Das im Wasser unlösliche Digitalin, welches den wirksamen Bestandtheil des von Homolle „Digitaline“ genannten Präparates bildet.
3. Das Digitalein, welches sich von dem vorigen hauptsächlich durch seine Leichtlöslichkeit in Wasser unterscheidet.
4. Das Digitoxin ist der am stärksten wirkende Bestandtheil der Digitalis, aus dem hauptsächlich das krystallisirbare Nativelle'sche Digitalin besteht.

1. Das Digitonin und seine Zersetzungsproducte.

Das Digitonin bildet in den meisten Fällen die Hauptmasse des käuflichen löslichen Digitalins und kann aus demselben in verschiedener Weise isolirt werden.

Aus dem Felten'schen Digitalin wurde es in folgender Weise erhalten:

Die fein gepulverte Substanz wurde nach dem Befeuchten mit absolutem Alkohol in einer aus gleichen Volumen Chloroform und absolutem Alkohol bestehenden Mischung gelöst, die Lösung von dem ungelöst gebliebenen Rückstande abgossen und so lange mit reinem Aether versetzt, bis keine weitere Fällung eintrat. Der gebildete Niederschlag, der sich fest am Boden des Glases abzusetzen pflegt und hauptsächlich aus Digitonin besteht, wurde durch Abgießen von der Flüssigkeit getrennt, oberflächlich mit absolutem Alkohol gewaschen und nochmals in gleicher Weise in Chloroform-Alkohol gelöst, und die Lösung mit Aether ausgefällt. Das zuletzt erhaltene, meist noch ziemlich stark gefärbte Digitonin wurde hierauf unter Erwärmen auf dem Wasserbade in Alkohol von etwa 90 % gelöst, die Lösung mit reiner Thierkohle entfärbt und das Filtrat, aus dem sich nach dem Erkalten ein Theil des Digitonins als gelblich gefärbte Masse ausgeschieden hatte, wiederum mit Aether gefällt und der flockige Niederschlag nach dem Abfiltriren, Auswaschen mit kaltem absoluten Alkohol nochmals in derselben Weise in Alkohol gelöst, mit Thierkohle entfärbt, mit Aether gefällt und zuletzt über Schwefelsäure getrocknet.

Ein anderes Verfahren, durch welches das Digitonin aus dem Wöhrlin'schen Digitalin wiederholt dargestellt wurde, ist folgendes:

Das käufliche Digitalin wird mit sehr wenig Wasser behandelt, so dass es damit eine fast syrupartige Masse bildet und diese, wie es Rochleder zur Reinigung des Saponins empfiehlt, mit warm gesättigter Barytlösung versetzt, so lange noch ein Niederschlag entsteht. Letzteren trennt man durch Absitzenlassen von der Flüssigkeit, wäscht ihn auf dem Filter nach Möglichkeit mit Barytwasser aus, vertheilt ihn hierauf in sehr wenig Wasser, und leitet so lange Kohlensäure durch, bis sich der Niederschlag vollständig zersetzt hat.

Aus der Lösung, die man zur Erleichterung der Filtration vorher mit etwa dem gleichen Volumen absoluten Alkohols versetzen kann, wird das Digitonin durch Zusatz von grösseren Mengen von Aether und einer gewissen Quantität von absolutem Alkohol, die durch den Wassergehalt der Flüssigkeit bedingt wird, ausgefällt, wobei sich zuweilen Krystalle von Digitin ausscheiden, die durch Auflösen des Digitonins in Wasser und Filtriren von diesem getrennt werden. Die wässrige Digitoninlösung wird bei mässiger Wärme eingedampft, der noch syrupartige Rückstand in Alkohol von etwa 90% gelöst und die Lösung bis zur Bildung eines mässigen Niederschlages mit Aether versetzt. Die nach einigem Stehen vollkommen geklärte Flüssigkeit wird von dem Niederschlag abgesssen und von Neuem mit so viel Aether versetzt, dass der grösste Theil des Digitonins herausfällt, ein Theil aber noch in Lösung bleibt. Beigemengtes Digitin bleibt hierbei ebenfalls in Lösung und scheidet sich erst nach Zusatz grösserer Mengen von Aether und nach längerem Stehen aus. Das ausgefällte Digitonin wird auf einem Filter gesammelt, mit absolutem Alkohol gewaschen und über Schwefelsäure getrocknet.

Falls das nach dem einen oder dem anderen Verfahren erhaltene Digitonin nicht ganz aschenfrei sein sollte, so löse man es in einer möglichst viel Chloroform enthaltenden Mischung von diesem mit absolutem Alkohol und fälle es daraus derartig mit Aether, dass der erste Antheil des Niederschlages, wie oben angegeben, vor der Ausfällung der Hauptmasse entfernt wird.

Es braucht wohl nicht besonders hervorgehoben zu werden, dass trotz des zur Isolirung des Digitonins eingeschlagenen umständlichen Verfahrens, wobei namentlich ein grosser Verlust des kostspieligen Materials unvermeidlich ist, keineswegs eine Substanz gewonnen wird, die in ihrer Reinheit mit krystallisirbaren Substanzen übereinstimmt. Jedoch werden die folgenden Angaben in genügender Weise darthun, — und darauf kommt es uns hauptsächlich an —, dass das Digitonin kein Gemenge

verschiedener Substanzen, sondern höchstens mit ganz geringen Mengen fremder Bestandtheile verunreinigt ist. Das gilt auch für die meisten übrigen, später aufgeführten, nicht krystallisirbaren Digitalinbestandtheile.

Das in der angegebenen Weise erhaltene Digitonin bildet nach dem Trocknen eine weisse, nur in compacten Stücken, — wie sie sich beim Feuchtwerden der Substanz bilden, wenn diese nach dem Auswaschen mit Alkohol mit feuchter Luft in Berührung bleibt, — schwach gelblich gefärbte, amorphe, bröckliche und leicht zerreibliche, nicht hygroskopische Masse, die in Wasser vollkommen klar und in allen Verhältnissen löslich ist. Es löst sich nur wenig in kaltem absoluten Alkohol, leichter in kochendem, sehr leicht in wässerigem Alkohol. In Chloroform, Aether und Benzol ist das Digitonin unlöslich, leicht dagegen, wie bereits bei der Darstellung angegeben, in einer Mischung von Chloroform und absolutem Alkohol.

Die wässrige Lösung, die selbst in sehr verdünntem Zustande stark schäumt, wird durch Gerbsäure sowie durch Bleiessig und Ammoniak gefällt, während Barytwasser nur in concentrirten Lösungen einen Niederschlag hervorbringt.

Beim Kochen einer mit Barytwasser versetzten Digitoninlösung tritt allmählich eine Trübung ein, die von der Bildung von kohlensaurem Barium abhängt. Concentrirte Salzsäure löst die Substanz farblos; die Lösung wird allmählich gelblich und nimmt bei anhaltendem Kochen, wobei sich eine flockige Masse ausscheidet, eine granat- oder violettrothe Färbung an, die bei Gegenwart von Brom verschwindet und einer gelblichen Platz macht. Auch beim Kochen mit schwach verdünnter Schwefelsäure (1:2—3) die granatrothe Färbung in der schönsten Weise ein.

Durch diese Reaction unterscheidet sich das Digitonin von dem Saponin, welches, in ähnlicher Weise gereinigt, beim Kochen mit jenen Säuren nur eine gelbliche Färbung annimmt.

Bei Berührung mit concentrirter Schwefelsäure färbt sich das Digitonin braunroth und löst sich allmählich in der Säure mit derselben Farbe, die durch Brom kaum merklich verstärkt wird.

Saponin wird durch die Einwirkung von concentrirter Schwefelsäure dunkel roth und nimmt allmählich eine tief violett-rothe Färbung an.

Das Digitonin ist ein stickstoffreies Glykosid. Es spaltet sich beim Kochen mit sehr verdünnten Mineralsäuren, schwerer mit concentrirter Essigsäure zunächst in zwei nicht krystallisirbare, in Wasser unlösliche Producte, während die wässrige Flüssigkeit Kupferoxyd in alkalischer Lösung schon bei mässiger Temperatur reducirt.

Die Verbrennung der bei 100° im Luftbad getrockneten Substanz, die dabei kein Wasser verliert, mit Kupferoxyd im Sauerstoffstrom ergibt für die verschiedenen Präparate die folgenden Zahlen:

- I. Aus Felten'schem Digitalin erhaltenes Digitonin.
 0,1881 Substanz geben 0,3681 CO₂, entsprechend 0,1004 C
 und 0,1358 H₂O, entsprechend 0,0151 H.
- II. Dasselbe Präparat.
 0,2453 Substanz geben 0,4779 CO₂, entsprechend 0,1303 C
 und 0,1702 H₂O, entsprechend 0,0189 H.
- III. Durch Barytfällung dargestelltes Digitonin.
 0,2452 Substanz geben 0,4808 CO₂, entsprechend 0,1311 C
 und 0,1643 H₂O, entsprechend 0,0183 H.
- IV. Dasselbe Präparat.
 0,2522 Substanz geben 0,4890 CO₂, entsprechend 0,1334 C
 und 0,1650 H₂O, entsprechend 0,0183 H.

	I.	II.	III.	IV.	Mittel.
C	53,37	53,12	53,46	52,90	53,22
H	8,02	7,70	7,44	7,26	7,60

Es stimmen diese Zahlen am besten zu der Formel C₃₁H₅₃O₁₇ (I) oder C₃₁H₅₂O₁₇ (II).

	berechnet (I)	berechnet (II)	gefunden
C	53,37	53,44	53,21
H	7,60	7,47	7,60

Die zweite Formel unterscheidet sich von der von Rochleder für das Saponin angegebenen (C₃₂H₅₄O₁₈) durch ein Minus von CH₂O. Doch hat Rochleder*) ein Saponin analysirt, das im Mittel von 3 Verbrennungen 53,17 C und 7,59 H ergab, welche Zahlen mit den beim Digitonin gefundenen gut übereinstimmen.

Obgleich die oben angegebenen Reactionen zunächst die Identität beider Substanzen ausschliessen, so steht das Digitonin dem Saponin jedenfalls sehr nahe, sowohl in Bezug auf die Eigenschaften und die elementare Zusammensetzung als auch hinsichtlich der unter verschiedenen Bedingungen eintretenden Zersetzungen, die auch beim Saponin nicht so einfach zu verlaufen scheinen, wie es Rochleder angibt, indem er eine successive Abspaltung von 4 Mol. Zucker bis zur Bildung von Sapogenin annimmt.

Die angegebenen Reactionen, durch welche sich das Saponin von dem Digitonin unterscheidet, beziehen sich auf das von Merck in Darmstadt bezogene käufliche Saponin.

Ob alle, aus den verschiedensten Pflanzen erhaltenen, mit dem Namen Saponin bezeichneten Substanzen sich wie jenes käufliche Präparat verhalten oder eine grössere Uebereinstimmung mit dem Digitonin

*) Sitzungsber. der Wiener Akademie. LVI. 2. Abthlg. S. 97.

zeigen, ob es überhaupt mehrere Saponinarten gibt, wie auch nach den Resultaten vorliegender Arbeit anzunehmen ist, muss durch weitere Untersuchungen entschieden werden, die nicht im Plane dieser Arbeit lagen.

Das eine der beim Kochen des Digitonins mit sehr verdünnten Mineralsäuren entstehenden nicht krystallisirbaren Zersetzungsproducte, welches wir Digitoresin nennen wollen, erhält man am besten, wenn man eine mit Salzsäure angesäuerte Digitoninlösung in einem Ballon 12–14 Stunden lang auf dem Wasserbade stehen lässt, oder nur sehr kurze Zeit kocht, die beim Erkalten abgeschiedene flockige Masse abfiltrirt und sie im feuchten Zustande wiederholt mit Aether ausschüttelt.

Nach dem Verdunsten der ätherischen Lösung, die man vorher mit alkalischem und dann mit reinem Wasser waschen kann, hinterbleibt eine zuweilen farblose, meist jedoch schwach gelblich gefärbte harzartige Masse, die in Chloroform und Alkohol leicht löslich ist, und auch von Wasser ein wenig gelöst wird. Mit sehr concentrirter Schwefelsäure bildet das Digitoresin eine gelbbraune Lösung, die auf Zusatz von Bromkalium nur dunkler wird. Wendet man nicht völlig concentrirte Schwefelsäure an, so nimmt die Lösung durch Bromkalium eine fleischrothe Farbe an.

In concentrirter Salzsäure löst sich die Substanz beim Erwärmen mit gelblicher Färbung, die auch nach längerem Kochen fast unverändert bleibt. Hierbei scheidet sich eine flockige, ebenfalls harzartige Masse aus, die in ihren Löslichkeitsverhältnissen, sowie in ihrem Verhalten zu concentrirter Schwefelsäure und Brom sich von dem Digitoresin nicht wesentlich unterscheidet. Sie scheint aus dem letzteren durch Abspaltung von Glykose zu entstehen, denn wenn man das Kochen mit Salzsäure nicht zu lange fortsetzt, so reducirt die wässrige Flüssigkeit nach dem Abfiltriren des harzartigen Zersetzungsproductes und nach dem Uebersättigen mit Kalilösung Kupferoxyd.

Durch längere Zeit fortgesetztes Kochen mit mässig verdünnter Salzsäure in alkalischer Lösung liess sich aus dem Digitoresin kein krystallinisches Product erhalten. Ebenso wenig beim Erhitzen. Das Digitoresin schmilzt hierbei zuerst, sodann entwickeln sich Dämpfe, die sich zu einer in Aether, Chloroform und Alkohol löslichen amorphen Masse verdichten.

Das zweite, durch die Einwirkung verdünnter Säuren in der Wärme entstehende Spaltungsproduct des Digitonins, welches mit dem Namen Digitoneïn bezeichnet werden kann, ist in Aether unlöslich und hinterbleibt nach der Extraction des Digitoresins in

der oben angegebenen Weise. Die Extraction mit Aether macht einige Schwierigkeiten, da die Masse bei Gegenwart von Wasser mit dem Aether leicht eine gallertartige Mischung bildet, während sie nach dem Trocknen eine gummiartige Beschaffenheit annimmt, so dass sie durch Aether nicht erschöpfend ausgezogen werden kann. Man reinigt sie zuletzt durch Waschen mit ein wenig kaltem Alkohol oder durch Aetherfällung aus einer Lösung in Alkohol von etwa 80 % oder einer Mischung von Chloroform und absolutem Alkohol. Das Digitsresin bildet nach dem Trocknen eine farblose, gummiartige, in Wasser, Aether und Chloroform unlösliche Masse, die auch in kaltem absoluten Alkohol sehr schwer, leicht in kochendem besonders wässerigen Alkohol und in Chloroform-Alkohol löslich ist.

Aus der Lösung in wässrigem Alkohol scheidet es sich auf sehr allmählichen Zusatz von Aether in Form kleiner, ziemlich stark lichtbrechender Kügelchen aus, die keine krystallinische Struktur zeigen.

Auch das Digitonein ist ein Glykosid. Beim Erwärmen mit ziemlich concentrirter Salzsäure wird es von dieser farblos gelöst. Aus der Lösung scheidet sich beim Aufkochen eine farblose flockige in Aether und Chloroform leicht lösliche, nicht krystallisirbare Masse ab, während die wässrige Flüssigkeit nach dem Uebersättigen mit Kali Kupferoxyd reducirt.

Nach stärkerem Kochen des Digitoneins mit ganz concentrirter Salzsäure nimmt die Flüssigkeit, ähnlich wie bei der gleichen Behandlung des Digitonin, eine violette oder violettrothe Färbung an, während jene erwähnte flockige Masse unverändert bleibt.

Durch Erwärmen des Digitonein mit mässig verdünnter Schwefelsäure (1 : 2 - 3) erhält man eine schöne kirschrothe Lösung; bei Anwendung von concentrirter Schwefelsäure ist die letztere schwärzlich braun und fluorescirt schwach in grün. Die letztere Erscheinung tritt bei gleicher Behandlung in prachtvoller Weise bei dem genannten Zersetzungsproduct des Digitoneins ein. Die Lösung, die im durchfallenden Licht braun ist, erscheint bei auffallendem Sonnenlicht schön dunkelgrasgrün gefärbt.

Wie erwähnt, erhält man aus dem Saponin bei der gleichen Behandlung mit verdünnten Säuren analoge Zersetzungsproducte. Es bildet sich neben dem von Rochleder als chinovinartig bezeichneten, dem Digitonein entsprechenden Körper eine Substanz, die in ihren Löslichkeitsverhältnissen, sowie in ihrem Verhalten zu concentrirter Schwefelsäure und Brom grosse Uebereinstimmung mit dem Digitonein zeigt, so dass beide Producte identisch sein könnten. Eine dritte Saponinart, das Cyclamin, von dem mir eine Probe zu Gebote stand, die mein

College Herr Professor Binz in Bonn dargestellt und mir freundlichst zur Verfügung gestellt hatte, schliesst sich in dieser Beziehung ebenfalls den beiden genannten an. Das in Aether unlösliche Cyclamiretin von Martius entspricht dem Digitonein, während das gleichzeitig entstehende in Aether und Chloroform leicht lösliche Product krystallisirbar zu sein scheint.

Kocht man das Digitonein in alkoholischer Lösung 20—24 Stunden lang mit verdünnter Schwefel- oder Salzsäure, so bildet sich ein schön krystallisirender Körper, den man in Analogie mit dem Sapogenin Digitogenin nennen kann.

Zur Darstellung grösserer Mengen kann man unmittelbar unreines Digitonin oder ein Gemenge von Digitonein und Digitoresin verwenden.

Man erhält das Digitogenin, indem man aus der Flüssigkeit, die nach dem Kochen mit der Säure eine bräunliche Farbe angenommen hat, den Alkohol verjagt und die meist stark gelb gefärbte Masse nach dem Waschen mit Wasser durch Umkrystallisiren aus heissem Alkohol reinigt. Im unreinen Zustande schied es sich hierbei in grossen bis $\frac{1}{2}$ Cm. langen sternförmig gruppirten, schwach gelblich gefärbten, glänzenden Krystallen aus. Bei völliger Reinheit bildet es farblose Nadeln, oder feine vierseitige Säulen.

Es löst sich sehr leicht in Chloroform, schwerer in Aether und absolutem Alkohol, leicht in kochendem Alkohol, aus dem es sich bei einiger Concentration der Lösung bald wieder krystallinisch ausscheidet. In Wasser ist es völlig unlöslich. In kochendem käuflichen rectificirten Benzol löst es sich nur wenig; beim allmählichen Erkalten der durch Abdestilliren des Benzols stark concentrirten Lösung scheidet es sich in Form äusserst feiner und kurzer, sehr dicht radienförmig gruppirter Nadeln aus.

Von Kali- und Natronlauge wird das Digitogenin nicht gelöst; ebenso wenig von kochender concentrirter Salzsäure, die auch keine Färbung hervorbringt. In concentrirter Schwefelsäure löst es sich farblos. Die Lösung nimmt beim Erwärmen zunächst eine gelbe dann eine braunrothe und zuletzt dunkelbraune Färbung an und erscheint, wie oben bei der gleichen Behandlung des durch Kochen mit concentrirter Salzsäure aus dem Digitonein erhaltenen Zeretzungsproducts angegeben, im auffallenden Sonnenlicht schön grün.

Beim Erhitzen in einem Reagensröhrchen schmilzt das Digitogenin anfangs zu einer farblosen Flüssigkeit; sodann entwickeln sich Dämpfe, die kein krystallinisches Sublimat geben. Der grösste Theil zersetzt sich, ohne sich zu verflüchtigen.

Ein mit dem Digitogenin im Wesentlichen übereinstimmendes,

jedoch mit demselben nicht identisches Product wurde durch eine Art von Gährungsprocess aus dem Digitonin erhalten.

Das letztere zersetzt sich bei monatelangem Stehen seiner wässerigen Lösungen in derselben Weise, unter Bildung von Digitonein und Digoresin wie beim Kochen mit verdünnten Säuren.

In einem Falle war eine wässrige Lösung von 2,4 Gramm Digitonin mit kleinen Mengen weinsauren Ammoniaks und phosphorsauren Natrons, sowie mit 2—3 C.-C. eines, aus getrockneten, vorher mit Aether und absolutem Alkohol gut erschöpften Digitalisblättern bereiteten wässerigen Auszuges versetzt und vor Verdunstung geschützt an einem warmen Orte (bis etwa 35°) sich selbst überlassen worden.

Im Verlauf von einigen Wochen hatte sich ein starker Niederschlag gebildet, aus dem nach dem Abfiltriren und Trocknen durch Chloroform 0,34 Gramm des fraglichen krystallisirten Products, des Paradigitogenins sich extrahiren liessen. Der grössere Theil des Niederschlags war in Chloroform unlöslich und wurde nicht weiter untersucht. Er bestand aber offenbar aus Digitonein. In anderen Fällen entstand unter ähnlichen Bedingungen kein krystallisirbares Product. Dagegen konnte das Paradigitogenin regelmässig beim Erhitzen des rohen Wöhrlin'schen Digitalins bei Gegenwart von Wasser im zugeschmolzenen Rohr auf 210—220° C. erhalten werden. Diese Versuche wurden vor der Isolirung des Digitonins angestellt und später mit letzterem nicht wiederholt.

Das Paradigitogenin wurde mit kochendem Benzol behandelt, worin es sich nur in geringer Menge löst und die Lösung in einer Retorte stark concentrirt. Beim allmählichen Erkalten scheidet es sich in Form sehr langer und feiner, blendend weisser, isolirter Nadeln aus, die in ihrem Verhalten gegen Lösungsmittel und gegen concentrirte Schwefelsäure in der Hitze völlig mit dem Digitogenin übereinstimmen, sich von diesem aber ausser durch die Form der Krystalle dadurch unterscheiden, dass sie beim Befeuchten mit concentrirter Schwefelsäure schon in der Kälte sofort rothbraun werden. In einer Säure von geringerer Concentration löst sich die Substanz farblos.

Die Frage über die Art der Entstehung des Paradigitogenins aus dem Digitonin muss vorläufig eine offene bleiben. Es ist nicht unwahrscheinlich, dass es von dem Digoresin abstammt. Eine Umwandlung des Paradigitogenins in das Digitogenin oder umgekehrt ist bei den dahin gerichteten vorläufigen Versuchen nicht gelungen.

Es sei gleich an dieser Stelle erwähnt, dass das Paradigitogenin einen Bestandtheil des von mir untersuchten käuflichen krystallisirten Nativelle'schen Digitalins bildet und dieselbe Substanz zu sein scheint, die Homolle und Quevenne*) „Digitalose“ genannt haben. Wenigstens fand sie sich in dem käuflichen, den Namen jener Autoren tragenden Digitalin in nicht unerheblichen Mengen.

Ueberhaupt spielen die im Vorstehenden aufgeführten Zersetzungsproducte des Digitonins bei den verschiedenen, in den letzten 30 Jahren ausgeführten Untersuchungen über die Digitalisbestandtheile eine grosse Rolle. In mehr oder weniger reinem Zustande oder in verschiedenen Verhältnissen mit einander, sowie mit den pharmakologisch wirksamen Digitalisbestandtheilen und deren Zersetzungsproducten gemengt, bilden sie die zahlreichen Stoffe, die von den verschiedenen Autoren aus der Digitalis erhalten wurden. So scheint das „Digitalin“ von Homolle und Quevenne**) sowie von Kosmann**) im Wesentlichen Digitonein gewesen zu sein, während das Digitaliretin des Letzteren mehrere Spaltungsproducte des Digitonins, darunter vielleicht das Digitogenin, sowie anderer Digitalisbestandtheile enthalten haben mag. Die ersteren fehlen in keiner der gegenwärtig im Handel vorkommenden Digitalinsorten und finden sich wahrscheinlich schon vorgebildet in den Blättern. Auf das weitere Vorkommen in einzelnen Präparaten der Autoren soll noch später hingewiesen werden.

Das von Nativelle beschriebene Digitin findet sich, wie wir bereits erwähnt, ebenfalls in dem Wöhrlin'schen Digitalin.

Man erhält es bei der Isolirung des Digitonins, wenn man die durch Zersetzen der Barytverbindung des letzteren erhaltene Lösung nach dem Ausfällen des grössten Theils des Digitonins weiter mit so viel Aether versetzt, bis ohne Flockenbildung eine bleibende Trübung eintritt. Bei mehrmaliger Wiederholung des Aetherzusatzes nach dem Klarwerden der Flüssigkeit scheiden sich allmählich an den Wänden des Glases feine nadelförmige Krystalle aus, die nach dem Abgiessen des Aethers durch Waschen mit Wasser von anhängendem Digitonin befreit werden können. Wenn von letzterem grössere Mengen vorhanden sind, so wird das Digitin beim Auswaschen häufig wieder gelöst. Durch Umkrystallisiren aus Alkohol kann man es vollends reinigen. Es unterscheidet sich von dem Digitogenin und Paradigitogenin ausser durch andere Eigenschaften durch seine Unlöslichkeit in Chloroform, Aether und Benzol. Ueber

*) Archives de Physiologie par Bouchardat. Janv. 1854. p. 44.

**) a. a. O. p. 50.

seine Zusammensetzung und Genese sind von mir keine Untersuchungen angestellt worden.

2. Das Digitalin.

Das Digitalin, welches den wesentlichen Bestandtheil von Homolle's und Quevenne's „Digitaline“*) bildet und neben dem Digitalein die charakteristische Herzwirkung der käuflichen löslichen Digitalinsorten bedingt, ist in den letzteren nur in geringer Menge enthalten, die 2—3 % kaum übersteigen dürfte. Obgleich es in Wasser fast unlöslich ist, so wird es doch bei Gegenwart von Digitonin und Digitalein von diesen zum Theil in Lösung gehalten.

Bei der Isolirung kann man in verschiedener Weise zu Werke gehen. In allen Fällen kommt es zunächst darauf an, die Löslichkeit des Digitalins in Wasser durch Entfernung des Digitonins zu verringern. Man kann es daher als Nebenproduct bei der Darstellung des letzteren gewinnen. Es findet sich in den ätherischen Lösungen, die man nach der ersten Ausfällung des Digitonins erhält. Wenn man den Aether abdestillirt und von der rückständigen Lösung nach Zusatz von etwas Wasser den Alkohol an einem warmen Orte abdampfen lässt, so hinterbleibt das Digitalin neben anderen Producten in Form einer feinflockigen Masse, die in der weiter unten angegebenen Weise verarbeitet werden kann.

Das folgende Verfahren gestattet die gleichzeitige Gewinnung des Digitonins, Digitalins, Digitaleins und anderer Bestandtheile der käuflichen Präparate. Die letzteren werden so viel als möglich mit alkoholfreiem Aether extrahirt, um alle im letzteren löslichen Bestandtheile so viel als möglich zu entfernen. Doch gelingt das meist nur unvollständig, da die Masse in Folge der Verdunstung des Aethers leicht feucht wird, und sich zusammenballt. Den mit Aether extrahirten Rückstand behandelt man hierauf wiederholt mit absolutem Alkohol, bis derselbe im Wesentlichen nur noch aus Digitonin besteht, welches, wie angegeben, in absolutem Alkohol schwer löslich ist. Auch diese Operation wird dadurch erschwert, dass die mit Alkohol befeuchtete Masse an der Luft Wasser anzieht und sich in Folge dessen zusammenballt. Der mit Alkohol erschöpfte Rückstand kann in der früher angegebenen Weise auf Digitonin bearbeitet werden.

Die gewonnene alkoholische Lösung versetzt man mit $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{2}$ ihres Volums Aether, wodurch noch gelöstes Digitonin und etwas Digitalein gefällt werden, während das Digitalin neben reichlichen

*) a. a. O. p. 17.

Mengen von Digitalein fast vollständig in Lösung bleibt. Je concentrirter die letztere ist, desto mehr Aether kann man zusetzen, ohne befürchten zu müssen, neben dem Digitonin und Digitalein auch Digitalin niederzuschlagen. Eine möglichst weitgehende Ausfällung der beiden erstgenannten Substanzen erleichtert nicht nur die nachfolgende Reinigung des Digitalins in hohem Grade, sondern vermehrt auch die Ausbeute, weil seine Löslichkeit in Wasser dabei vermindert wird.

Nach dem Abdestilliren des Aethers scheidet sich aus der alkoholischen Lösung, die man vorher mit Wasser versetzen muss, beim Verdunsten des Alkohols in gelinder Wärme das Digitalin meist verunreinigt mit etwas Digitonein in Form der bereits erwähnten weissen, feinflockigen, fast gallertartigen Masse aus, die man durch Filtriren und Auswaschen mit Wasser von dem Digitalein befreit.

Man kann auch zweckmässig in der Weise verfahren, dass man die ätherisch-alkoholische Lösung, statt sie einzudampfen, 2—3 Mal mit geringen Mengen von Wasser ausschüttelt. Das Digitalin und Digitalein gehen hierbei in das letztere über, während alle in Aether löslichen Bestandtheile neben einer gewissen Menge von Digitalin in diesem zurückbleiben. Man braucht in diesem Falle das rohe käufliche Digitalin nicht vorher mit Aether zu extrahiren. Dieses Ausschütteln ist zwar mit einem Verlust an Digitalin verbunden, erleichtert aber das nachfolgende Auswaschen des letzteren mit Wasser nach dem Verdunsten des Alkohols sehr bedeutend. Auch hierbei gelingt es selten, durch einmaliges Auswaschen auf dem Filter das Digitalin vom Digitalein zu befreien. Meist muss man das Auflösen des Digitalins in warmem, verdünntem Alkohol, das Abdunsten des letzteren und das Auswaschen mit Wasser ein oder zwei Mal wiederholen. Je langsamer die Verdunstung des Alkohols und die Ausscheidung des Digitalins dabei stattfinden, desto leichter erfolgt meist das Auswaschen des Niederschlags. Man kann zur Trennung des letzteren von der wässrigen Flüssigkeit auch die Centrifuge zu Hilfe nehmen, indem man die Masse in gut verschlossene Gläser bringt, diese in der Centrifuge in passender Weise befestigt und einige Stunden lang bei 800—1000 Umdrehungen in der Minute centrifugirt. Das Digitalin setzt sich dabei meist fest an dem der Peripherie der Centrifuge zugekehrten Boden des Glases ab.

Die käuflichen Digitalinpräparate enthalten regelmässig nicht unbedeutende Mengen eines von verschiedenen Autoren, unter anderen von Nativelle bereits erwähnten gelben Körpers, der in seinem

Verhalten gegen Alkalien Aehnlichkeit mit der Chrysophansäure hat. Derselbe bleibt bei der angegebenen Isolirungsweise des Digitalins in den ätherischen Lösungen. Falls das Digitalin dabei dennoch nicht ganz davon befreit werden sollte, kann man dem Waschwasser etwas Ammoniak oder kohlessaures Natron zusetzen, wodurch die Substanz mit schön rother Farbe in Lösung geht. Man kann dieselbe leicht dadurch isoliren, dass man sie aus den ätherischen Lösungen, in denen sie enthalten ist, in alkalihaltiges Wasser überführt, aus diesem nach Zusatz einer Säure in reinen Aether, dann wieder in Wasser, und sie schliesslich aus letzterem durch Zusatz einer Säure fällt. Hierbei scheidet sich die Säure in Form undeutlich krystallinischer orangegelber Massen ab. Eine weitere Untersuchung dieser Substanz habe ich bisher nicht ausgeführt.

Das mit Wasser gut ausgewaschene Digitalin bildet nach dem Trocknen eine farblose oder schwach gelblich gefärbte, seltener sogar etwas bräunliche, leicht zerreibliche lockere Masse, die zur weiteren Reinigung zunächst mit ein wenig Chloroform gewaschen und sodann in einer Mischung von Chloroform und absolutem Alkohol gelöst wird. Aus der filtrirten Lösung kann ein bedeutender Theil des Digitalins durch fractionirte Fällung mit viel Aether gewonnen werden. Doch ist diese Fällung nur dann vortheilhaft, wenn das Digitalin sehr stark gefärbt ist. Sonst lässt man die Lösung verdunsten, löst das rückständige Digitalin in warmem wässerigen Alkohol, behandelt die Lösung nöthigenfalls mit Thierkohle, wodurch sie indess nur wenig entfärbt zu werden pflegt, und lässt sie in einem Becherglase bei gewöhnlicher Temperatur stehen.

Nach einiger Zeit, bei stärkerer Concentration der Lösung schon nach 24—36 Stunden, beginnt die Ausscheidung des Digitalins. Man filtrirt die ersten Portionen des letzteren so lange ab und lässt die Lösung weiter stehen, bis der Niederschlag ganz oder nahezu farblos und unter dem Mikroskop ausschliesslich aus hellen, ziemlich stark lichtbrechenden, verschieden grossen, dicht aneinander liegenden, meist regelmässig kugelförmigen, seltener warzenartigen Körperchen von weicher Consistenz zusammengesetzt erscheint.

Dieses bereits sehr reine Digitalin (vgl. weiter unten Analyse No. I.) ist nach dem Abfiltriren und Auswaschen mit Wasser und Trocknen meist noch etwas gelblich gefärbt. Zur weiteren Reinigung löst man es in heissem, wenig wasserhaltigen Alkohol, concentrirt die filtrirte Lösung sehr stark in einem Becherglase auf dem Wasserbade und lässt das letztere gut bedeckt stehen, so dass Verdunstung und Eintrocknen am Rande vermieden werden. Es scheiden sich

meist in kurzer Zeit, oft schon in wenigen Stunden jene oben beschriebenen hellen Kugeln des Digitalins aus, die bei sehr langsamer Ausscheidung aus concentrirten nicht zu wasserhaltigen Lösungen zuweilen fast die Grösse eines Mohnkorns erreichen und auch nach dem Trocknen ihre Form nicht verändern. Doch erfolgt die Ausscheidung in Form dieser grossen Kugeln auch unter ähnlichen Bedingungen nicht regelmässig; häufig bildet das Digitalin nur jene weichen, feinkörnigen, kugelförmigen oder warzigen Massen, die bei sehr geringer Grösse in der Flüssigkeit fast ein gallertartiges Ansehen haben.

In dieser Weise gelingt es, nöthigenfalls unter Wiederholung der zuletzt beschriebenen, dem Umkrystallisiren krystallisirbarer Substanzen analogen Operation, das Digitalin völlig farblos zu erhalten, jedoch wegen seiner grossen Löslichkeit in der alkoholischen Mutterlauge nur unter sehr grossen Verlusten.

Auch der Umstand, dass die alkoholischen Lösungen des Digitalins beim Eindampfen stets dunkler färben erschwert die Gewinnung eines völlig farblosen Präparats sehr.

Das in dieser Weise dargestellte Digitalin bildet nach dem Trocknen eine farblose oder schwach gelblich gefärbte, in Folge des Aneinanderklebens der einzelnen Digitalinkügelchen aus grösseren oder kleineren, leicht zerreiblichen Stücken bestehende Masse, die kaum in kaltem, etwas leichter in kochendem Wasser, leicht in Alkohol und einem Gemisch von Chloroform und absolutem Alkohol, sehr wenig in Aether und Chloroform löslich ist. Aus allen diesen Lösungen, selbst wenn sie bedeutend concentrirt sind, scheidet es sich nur allmählich wieder aus. Man kann die Lösungen in absolutem Alkohol fast zur Syrupconsistenz concentriren, ohne dass unmittelbar nach dem Erkalten eine Ausscheidung erfolgt, während es von kaltem absoluten Alkohol nur sehr allmählich gelöst wird.

Auch in verdünnter Essigsäure ist es besonders in der Wärme in bedeutenden Mengen löslich. Beim Neutralisiren der Säure scheidet sich nur ein Theil sofort wieder aus.

Das Digitalin ist ein Glykosid; es spaltet sich schon nach kurzem Kochen seiner alkoholischen Lösung mit sehr verdünnter Salzsäure leicht in Glykose und eine harzartige Substanz, die in ihren Eigenschaften im Wesentlichen mit dem Digtoretin übereinstimmt und sich von diesem besonders dadurch unterscheidet, dass sie mit concentrirter Schwefelsäure und Brom unter allen Bedingungen eine viel intensivere rothe Farbenreaction gibt, als das Digtoretin. Es verhält sich in dieser Beziehung wie das Digitalin selbst;

ja übertrifft dasselbe noch in Bezug auf die Reinheit und Schönheit dieser Reaction.

Dieses harzartige Spaltungsproduct des Digitalins, das wir vorläufig, um der Kürze wegen eine Bezeichnung zu haben, Digitaliresin nennen wollen, gewinnt ein ganz besonderes Interesse dadurch, dass es sehr starke pharmakologische Wirkungen besitzt, indem es unter anderem an Fröschen zunächst heftige Convulsionen, und sodann rasch Muskelähmung hervorbringt. Obgleich es im Wasser in kaum merklicher Menge löslich ist, so genügen dennoch 1—2 C.-C. dieser Lösung, um die erwähnten Wirkungen an Fröschen zu erzeugen. Es sei bereits an dieser Stelle erwähnt, dass sowohl das Digitalein, als auch das Digitoxin ähnliche wirksame Spaltungsproducte liefern.

Eine genauere Untersuchung des Digitaliresin ist wegen Mangel an genügendem Material bisher nicht möglich gewesen. Doch scheint dasselbe ein Glykosid zu sein, das sich beim Kochen mit concentrirteren Säuren in Glykose und einen unwirksamen harzartigen Körper spaltet, welcher in Bezug auf seine Eigenschaften, selbst in seinem Verhalten zu concentrirter Schwefelsäure und Brom, mit dem Digitaliresin grosse Uebereinstimmung zeigt. Dieses unwirksame Spaltungsproduct bildet sich von vorn herein beim Kochen des Digitalins mit concentrirteren Säuren. Es dürfte überhaupt schwer sein, das Digitaliresin ohne gleichzeitige Bildung des zweiten Spaltungsproductes zu erhalten.

Ein krystallisirbares Zersetzungsproduct liess sich bei den bisherigen vorläufigen Versuchen aus dem Digitalin weder durch längere Zeit fortgesetztes Kochen mit verdünnten Säuren, noch durch andere Einwirkungen, wie Erhitzen und Behandeln mit Kali, erhalten.

In concentrirter Salzsäure löst sich das Digitalin in der Kälte fast farblos; beim Erwärmen tritt jene intensive gelbe oder gelbgrüne Färbung ein, die für das „Digitalin“ der Autoren als charakteristisch aufgeführt wird.

Ganz besonders ausgezeichnet tritt die in neuerer Zeit zur Erkennung des „Digitalins“ vielfach empfohlene Brom-Schwefelsäure-reaction mit dem reinen Digitalin ein. Das letztere löst sich in kalter concentrirter Schwefelsäure, die durch Stehen an der Luft ein wenig wasserhaltig geworden ist, mit schöner goldgelber Farbe, die bei grösseren Mengen von Digitalin einen bräunlichen Ton gewinnt. Auf Zusatz von ein wenig Bromkalium in Substanz nimmt die Lösung jene prachtvolle rothe Färbung, die nicht mit Unrecht mit der Farbe der Blüthe von *Digitalis purpurea* verglichen worden ist. Doch wechselt der Farbenton sehr bedeutend mit der Concentration der Säure, der Temperatur des Gemisches und mit anderen Bedingungen.

Die Verbrennung des bei 100° C. — ohne Wasserverlust — ge-

trockneten Digitalins mit Kupferoxyd im Sauerstoffstrom ergab folgende Resultate.

- I. Das Präparat kaum merklich gefärbt; 3. Ausscheidung aus der wässerigen alkoholischen Lösung (vgl. oben S. 29).
 0,2795 geben 0,6121 CO₂, entsprechend 0,1669 C und 0,2014 H₂O entsprechend 0,0224 H.
- II. Aus der concentrirten alkoholischen Lösung in ziemlich grossen schwach gelblich gefärbten Körnern abgeschieden.
 0,2081 geben 0,4589 CO₂, entsprechend 0,1251 C und 0,1532 H₂O, entsprechend 0,0170 H.
- III. Wie das vorige Präparat erhalten; feinkörnige etwas gelblich gefärbte, warzige Massen bildend.
 0,2029 geben 0,4458 CO₂, entsprechend 0,1216 C und 0,1457 H₂O, entsprechend 0,0162 H.
- IV. Dieselbe Substanz wie unter III., aber nochmals in heissem Alkohol gelöst und daraus durch Stehen abgeschieden.
 0,1785 geben 0,3930 CO₂, entsprechend 0,1072 C und 0,1299 H₂O, entsprechend 0,0144 H.

	I.	II.	III.	IV.	Mittel.
C	59,72	60,10	59,93	60,04	59,95
H	8,01	8,17	7,98	8,06	8,05

Das Mittel dieser Zahlen stimmt am besten zu der Bruttoformel (C₅H₈O₂):

	berechnet	gefunden
C	60,00	59,95
H	8,00	8,05

Jedenfalls geht aus diesen Analysen mit Sicherheit hervor, dass wir es hier mit keinem Gemenge verschiedener Substanzen zu thun haben, wie es bei den bisher als Digitalin bezeichneten Präparaten der Fall gewesen ist. Mehrere der letzteren enthielten als Hauptbestandtheil unser Digitalin und auch die Ausscheidung in Körnerform ist von verschiedenen Autoren erwähnt worden. Das wichtigste unter diesen Präparaten ist das noch gegenwärtig unter dem Namen „Digitaline chloroformique d'Homolle et Quevenne“ in den Handel kommende „Digitalin“. Eine aus Paris bezogene Probe enthielt neben dem Digitalin, welches die Hauptmasse bildete, wie bereits erwähnt, ansehnliche Mengen von Paradigitogenin, das durch Auskrystallisiren aus der Chloroformlösung in Form der erwähnten langen, isolirten Nadeln erhalten werden konnte. Ferner fanden sich darin geringe Mengen von Digitonein, dass sich beim Stehen einer wässerigen alkoholischen Lösung des mit Chloroform erschöpften Rückstandes ausgeschieden hatte und durch sein Verhalten gegen concentrirte Salzsäure in der Hitze erkannt werden konnte.

Ausser diesen drei genannten Bestandtheilen enthielt die „Digitaline d'Homolle et Quevenne“ noch ansehnliche Mengen einer harzartigen Substanz, die durch ihre Löslichkeit in Chloroform und Aether, sowie dadurch, dass die heiss concentrirte wässrige Lösung, die sehr wenig feste Bestandtheile enthält, an Fröschen Convulsionen und Muskellähmung hervorbringt, sich als Digitaliresin oder die analogen Zersetzungsproducte des Digitaleïns und Digitoxins charakterisirt.

Die Gegenwart solcher in Chloroform leicht löslicher Producte erhöht auch die Löslichkeit des Digitalins in dieser Flüssigkeit in bedeutendem Grade. Das hat Homolle und Quevenne*) zu der Annahme veranlasst, dass ihre „Digitaline“ in Chloroform in allen Verhältnissen löslich sei, während das nur von einem Theil dieses Präparates gilt.

Das Digitaletin von Walz**), welches er Anfangs Digitalin genannt hatte, sowie das gleichnamige Präparat von Delffs**) scheinen im Wesentlichen Digitalin und daneben Digitoneïn enthalten zu haben.

3. Das Digitaleïn.

Das Digitaleïn bildet neben dem Digitonin einen sehr bedeutenden Antheil des käuflichen löslichen Digitalins. Es vereinigt in sich in eigenthümlicher Weise einerseits die Eigenschaften des Digitonins und andererseits die des Digitalins. Die leichte Löslichkeit in Wasser, das starke Schäumen dieser Lösungen, ihre Fällbarkeit durch Bleiessig und Ammoniak und Gerbsäure hat es mit dem Digitonin gemeinsam, während es in seinem Verhalten zu concentrirter Salzsäure und Brom, in Bezug auf seine feine Spaltung beim Kochen mit verdünnten Säuren mit dem Digitalin eine grosse Uebereinstimmung zeigt.

Von dem Digitonin unterscheidet sich das Digitaleïn durch seine Leichtlöslichkeit in absolutem Alkohol. Dadurch allein wird eine Trennung beider Substanzen ermöglicht.

Zur Gewinnung des Digitaleïns verwendet man die wässrige Lösung desselben, die man in der bei der Darstellung des Digitalins angegebenen Weise nach dem Abfiltriren des letzteren erhält. Man bringt die Lösung bei sehr mässiger Wärme oder besser im Vacuum über Schwefelsäure völlig zur Trockne, löst den Rückstand

*) a. a. O.

**) Vergl. Gmelin, Handbuch der organischen Chemie. 4. Bd. S. 1247. Die Originalabhandlungen standen mir nicht zu Gebote.

in absolutem Alkohol und versetzt diese Lösung mit so viel Aether, dass der entstandene Niederschlag reichliche Mengen von Digitalein enthält, was man durch die Reactionen mit concentrirter Salzsäure oder concentrirter Schwefelsäure und Brom erkennen kann. Man trennt die ätherische Flüssigkeit, nachdem sie vollkommen klar geworden ist, durch Abgiessen von dem fest am Boden des Glases haftenden Niederschlag und versetzt sie mit neuen Mengen von Aether, wodurch fast ausschliesslich Digitalein gefällt wird, das in derselben Weise durch Lösen in absolutem Alkohol und fractionirte Fällung mit Aether weiter gereinigt werden kann, bis es beim Kochen mit concentrirter Salzsäure oder mässig verdünnter Schwefelsäure keine Spur einer Roth- oder Violettfärbung zeigt, wie sie sich auch bei Gegenwart kleiner Mengen von Digitonin einzustellen pflegt.

Das in dieser Weise gewonnene Digitalein, das nach der Aetherfällung dem Boden des Glases fest anhaftet, bildet nach dem Trocknen eine noch ziemlich stark gelb gefärbte, leicht zerbröckelnde, in Wasser in allen Verhältnissen vollkommen klar lösliche Masse, die wie das Digitalin auch von Chloroform in kleinen Mengen aufgenommen wird.

Es ist bisher in keinem dahin gerichteten Versuche gelungen, das Digitalein annähernd farblos zu erhalten. Am besten gelangt man noch zum Ziele, wenn man die wässrige Lösung mit Gerbsäure fällt, den Niederschlag durch Kneten mit Wasser gut auswäscht, ihn in Alkohol löst und mit Thierkohle behandelt. Nach dem Verdunsten der alkoholischen Lösung — am zweckmässigsten im Vacuum — hinterbleibt das gerbsäure Digitalein meist als gelblichgraue Masse, aus der das letztere durch Verreiben mit Zinkoxyd und Befeuchten des Gemenges mit wässrigem Alkohol leicht wieder frei gemacht werden kann. Es dürfte vielleicht in dieser Weise gelingen, durch mehrfache Wiederholung der erforderlichen Operationen und unter ausschliesslicher Anwendung des Vacuums beim Eindampfen, ein ungefärbtes oder annähernd farbloses Präparat zu erhalten, mit dem dann Verbrennungs-Analysen ausgeführt werden könnten, die bisher von mir unterlassen sind. Trotzdem kann es keinem Zweifel unterliegen, dass man es hier mit einer Substanz *sui generis* zu thun hat, die zum Digitalin in sehr naher Beziehung zu stehen scheint.

Beim Kochen mit concentrirter Salzsäure gibt das Digitalein eine gelbe Färbung, die indessen nicht so intensiv ist, wie beim Digitalin. In concentrirter Schwefelsäure löst es sich mit rothbrauner Farbe, die auf Zusatz von Bromkalium in ein tiefes Purpurroth übergeht. Beim Kochen mit verdünnten Säuren entsteht neben Glykose eine dem Digitaliresin in Bezug auf Eigenschaften und pharmakologische Wirkungen so ähnliche Substanz, dass die Iden-

tität beider nicht unwahrscheinlich ist. Auch die weitere Umsetzung in einen unwirksamen harzartigen Körper, der in ausgezeichneter Weise die Bromschwefelsäure-Reaction gibt, hat dieses Spaltungsproduct des Digitaleïns mit dem Digitaliresin gemein. Was die pharmakologischen Wirkungen des Digitaleïns betrifft, so stimmen sie vollkommen mit denen des Digitalins überein.

Die Beziehungen des Digitaleïns zu den bisher von verschiedenen Forschern beschriebenen Digitalisbestandtheilen ergeben sich nach diesen Angaben von selbst. Homolle und Quevenne*) warfen bereits auf Grund der Beobachtung, dass bei der Darstellung ihres „Digitalin“ eine schäumende wässrige Flüssigkeit erhalten wurde, die Frage auf, ob sie es nicht dabei mit einer dem Saponin ähnlichen Substanz zu thun gehabt hätten. Später hat Walz bekanntlich das lösliche Digitalin dargestellt, das im Wesentlichen dasselbe Gemenge von Substanzen bildete, wie die entsprechenden, auch zu den vorliegenden Untersuchungen verwendeten Handelsorten des Digitalins, von denen sich auch das Nativelle'sche Digitaleïn**) kaum unterschieden haben dürfte.

Das von Böhm und Goertz***) nach der Methode von Nativelle dargestellte Digitaleïn muss nur wenig Digitonin enthalten haben, da es schon in Mengen von 0,5 Milligramm Stillstand des Froschherzens hervorrief, während, wie erwähnt, hierzu vom Wöhrlin'schen Digitalin mindestens 2 Milligramm erforderlich waren. Vielleicht beruht der Unterschied darauf, dass das letztere aus den Samen, das von Böhm und Goertz, sowie jenes von Nativelle aus den Blättern des rothen Fingerhuts dargestellt war.

4. Das Digitoxin.

Die Untersuchung des von der Firma Adrian in Paris bezogenen krystallisirten Nativelle'schen Digitalins, von dem im Ganzen nur 3 Cgrm. zu erhalten waren, da die Firma die Herstellung bereits aufgegeben hatte, ergab in Uebereinstimmung mit den Beobachtungen von Flückiger†) dass jenes Präparat keineswegs eine einfache chemisch reine Substanz, sondern ein Gemenge verschiedener, grösstentheils krystallisirter Bestandtheile bildete. Es gelang indess ohne grosse Schwierigkeiten, den wesentlichen wirksamen Bestandtheil von den übrigen, unter denen sich besonders das Paradigitogenin

*) a. a. O. p. 52.

**) Journ. de Pharm. et de Chim. T. IX. p. 257.

***) Dieses Archiv. II. Bd. S. 122.

†) Chem. Centralbl. 1873. S. 371.

fand, wenigstens soweit zu isoliren, um auf Grund der dabei gewonnenen Erfahrungen die Darstellung dieser Substanz, die wir Digitoxin nennen wollen, direct aus den Blättern mit Erfolg vornehmen zu können.

Der hier vorgeschlagene Name Digitoxin für diesen heftig wirkenden Digitalisbestandtheil beeinträchtigt keineswegs die Bezeichnung des Nativelle'schen Präparates als krystallisirtes Digitalin.

Ausser in dem Nativelle'schen Digitalin fand sich in einem Falle eine geringe Menge von Digitoxin in einem 1872 von Merck in Darmstadt bezogenen Präparat, das später nicht mehr von dieser Firma erhalten werden konnte.

Am zweckmässigsten lässt sich folgendes Verfahren zur Darstellung des Digitoxins einschlagen, weil es am bequemsten und raschesten zum Ziele führt, obgleich damit ein nicht unbeträchtlicher Verlust an Substanz verbunden zu sein scheint.

Es werden die getrockneten und gepulverten Blätter mit Wasser zu einem dünnen Brei angerührt und nach 10—12stündigem Stehen in einer Pflanzenpresse oder, wie es bei Verarbeitung grösserer Quantitäten geschah, in einer mit der Maschine in Betrieb gesetzten Centrifuge ausgepresst, und die ganze Operation in derselben Weise wiederholt. Sodann übergiesst man die derartig mit Wasser extrahirten Blätter mit Alkohol von 50 % und bringt sie nach 10—12stündigem Stehen wiederum in die Centrifuge. Auch diese Extraction mit Alkohol wird wiederholt, die Masse schliesslich noch mit ein wenig Wasser angerührt und abermals centrifugirt. Die erhaltenen alkoholischen Auszüge werden vereinigt mit Bleiessig und Ammoniak versetzt, bis nichts mehr ausgefällt wird, und die colirte Flüssigkeit, die eine gelbliche Farbe und einen intensiv bitteren Geschmack hat, durch Abdestilliren und Eindampfen vom Alkohol befreit, wobei darauf zu achten ist, dass die Flüssigkeit stets möglichst neutral bleibt. Schon während des Eindampfens scheiden sich dünne, glänzende Krystallplättchen von Digitoxin aus, die indessen mit einer braunen flockigen Masse vermenget sind.

Nach dem Erkalten und Absitzen trennt man den Bodensatz durch Abgiessen und Abfiltriren von der Flüssigkeit, wäscht ihn auf dem Filter erst mit einer verdünnten Lösung von kohlenisaurem Natron und sodann mit Wasser aus, und extrahirt die erhaltene schwarz- oder graubraun gefärbte Masse nach dem Austrocknen auf dem Wasserbade bis zur völligen Erschöpfung mit Chloroform. Nach dem Abdestilliren des Chloroforms hinterbleibt eine braune, mehr oder weniger compacte Masse, die neben dem Digitoxin hauptsäch-

lich einen eigenthümlichen, indifferenten orangerothern Farbstoff enthält. Zur Entfernung des letzteren, sowie von etwas Fett extrahirt man die Masse so lange mit Aether, bis dieser nicht mehr gefärbt wird. Um einen Verlust von Digitoxin zu vermeiden, ist es zweckmässiger, aber umständlicher, die Masse durch anhaltendes mehrfach wiederholtes Auskochen mit rectificirtem käuflichen Benzin zu reinigen.

Nach dem Abdestilliren des Benzins hinterbleibt der orangerothe Farbstoff als eine gegen Alkalien sich indifferent verhaltende, fettartige Masse, der unter dem Mikroskop farblos erscheinende, Krystalle von Digitoxin oder Paradiogenin beigemischt sind. Aus solchen Gemengen dieses Farbstoffs, die ausserdem den chrysophansäureähnlichen Körper enthalten haben mögen, bestanden die chlorophyllhaltige Digitaleinsäure von Kosman*) und von Homolle und Quevenne**) sowie, die „Matière colorante orange cristalline“ der beiden letztgenannten Autoren.***)

Der nach der Extraction mit Aether oder nach dem Auskochen mit Benzin erhaltene Rückstand wird in der Wärme in Alkohol von 80 % gelöst, die Lösung mit Thierkohle entfärbt und nach dem Einengen zum Krystallisiren hingestellt. Nach 1—2 Tagen hat sich eine meist noch gelblich oder röthlich gefärbte Krystallmasse ausgeschieden, die nach der Trennung von der Mutterlauge, falls sie noch stark röthlich gefärbt sein sollte, wie oben angegeben, mit einer verdünnten Lösung von kohlen saurem Natron, mit Aether und mit Thierkohle behandelt wird, wonach dann aus der alkoholischen Lösung sich meist völlig farblose Krystalle ausscheiden, die man nach jedesmaligem Abwaschen mit absolutem Alkohol durch wiederholtes Umkrystallisiren reinigt.

Bei dieser Darstellung des Digitoxins sind ganz besonders folgende Momente zu beachten.

Es dürfen die alkoholischen Auszüge während des Abdampfens weder alkalisch, noch nennenswerth sauer sein. Bei Gegenwart von freier Säure wandelt sich nämlich das Digitoxin leicht in das weiter unten beschriebene Toxiresin um, wodurch in jedem Falle ein erheblicher Verlust an Substanz entstehen, bei längerer Einwirkung sogar eine vollständige Umsetzung desselben eintreten könnte. Wenn dagegen die Flüssigkeit während des Eindampfens stark alkalisch ist, wie es in einem Falle bei der Verarbeitung einer grösseren Menge von Blättern in Folge wiederholten reichlichen Ammoniakzusatzes der Fall war, so lässt sich das

*) Journ. de Chemie méd. XII. 377.

**) a. a. O. p. 59.

***) a. a. O. p. 60.

Digitoxin später nur schwer völlig farblos erhalten. Trotz wiederholten Umkrystallisirens behielt es eine leichte gelbliche Färbung, die nur dadurch beseitigt werden konnte, dass man die Masse in alkoholischer Lösung mit ein wenig Salzsäure erwärmte und die nach dem Neutralisiren und Verjagen des Alkohols erhaltene Krystallmasse mit Aether abwusch und umkrystallisirte.

Beim Eindampfen der ursprünglichen Auszüge in alkalischer Lösung wurden neben der chrysophansäureähnlichen Substanz reichliche Mengen jenes oben erwähnten orangerothern Farbestoffes erhalten, während bei Gegenwart von freier Säure ausschliesslich die erstere sich vorfand und durch Auswaschen mit kohlensaurem Natron leicht entfernt werden konnte. Dieser gelbe säureartige Körper ist auch von Nativelle bei der Darstellung seines Digitalins beobachtet worden.

Das Umkrystallisiren des rohen Digitoxins geschieht am besten in der Weise, dass man dasselbe in der Wärme in absolutem Alkohol, der ein wenig Chloroform enthält, löst, die Lösung in einem Becherglase auf dem Wasserbade sehr stark concentrirt und dann das Glas, mit einer Glasplatte bedeckt, unter einer Glasglocke, die auf einer abgeschliffenen Glasplatte ruht, so lange stehen lässt, bis das Digitoxin auskrystallisirt ist. Wenn man, wie es Nativelle thut, verdünnten Alkohol verwendet, so scheiden sich leicht noch andere krystallinische Producte aus, die durch das Extrahiren mit Aether oder das Auskochen mit Benzol nicht immer vollständig entfernt zu werden scheinen.

Wenn man die Lösungen des Digitoxins unter Bedingungen krystallisiren lässt, unter denen eine Verdunstung der Flüssigkeit stattfinden kann, so steigt die Lösung am Glase empor, und die Masse trocknet an den Wänden des letzteren ein, so dass man keine reinen Krystalle, sondern dasselbe Gemenge von Substanzen erhält, wie sie in der Lösung sich finden.

Die Ausbeute an reinem Digitoxin ist auch bei der sorgfältigsten Vermeidung von Verlusten eine sehr geringe. Aus mehr als 20 Kilogramm trockener Blätter wurden nicht mehr als 2—2½ Gramm reiner Substanz erhalten, wobei allerdings noch ansehnliche Mengen in den Mutterlaugen bleiben. Doch dürfte bei der fabrikmässigen Darstellung die Ausbeute eine bei Weitem grössere sein.

Das reine Digitoxin bildet eine farblose, fast perlmutterglänzende Masse, die beim Auskrystallisiren aus absolutem Alkohol unter dem Mikroskop aus feinen Nadeln zusammengesetzt erscheint, während sie in anderen Fällen, besonders bei langsamer Ausscheidung aus chloroformhaltigem Alkohol Conglomerate von übereinander gehäuften

vierseitigen dünnen Tafeln bildet, die sich nur in Form von unregelmässigen Bruchtheilen isoliren lassen.

In Wasser ist das Digitoxin ganz unlöslich, so dass es demselben auch beim Kochen keinen bitteren Geschmack ertheilt. In Chloroform löst es sich in sehr reichlichen Mengen, jedoch nicht sehr rasch und schwerer, als es beim Nativelle'schen Präparat der Fall ist. In Aether ist es wenig löslich, leichter in kaltem absoluten Alkohol, sehr leicht in heissem. Aus der heissgesättigten Lösung in absolutem Alkohol scheidet es sich nur allmählich wieder aus. In Benzin ist es ganz unlöslich. Beim Kochen mit verdünnter und concentrirter Salzsäure erhält man in der alkalisch gemachten wässrigen Flüssigkeit keine Reduction von Kupferoxyd, so dass das Digitoxin kein Glykosid ist. Es ist wie alle anderen hier in in Betracht kommenden Digitalisbestandtheile stickstofffrei.

Beim Erhitzen mit concentrirter Salzsäure tritt, wie beim Digitalin, die charakteristische intensiv gelbe oder gelbgrüne Färbung ein, die Nativelle an seinem Digitalin beobachtet hat.

Nach dem Verdünnen schwindet die Färbung theilweise, und es scheidet sich eine gelbe oder gelbbraune harzartige Substanz ab.

Concentrirte Schwefelsäure löst kleinere Mengen des Digitoxin mit bräunlicher oder grünlichbrauner, grössere mit schwarzbrauner Farbe, die durch Brom keine besondere Veränderung erleidet. Beim Kochen mit sehr verdünnten Säuren in alkoholischer Lösung geht es leicht in das bereits erwähnte, in Aether leicht lösliche, nicht krystallisirbare Toxiresin über. Beim Erhitzen schmilzt das Digitoxin bei etwa 240° C. zu einer farblosen Flüssigkeit, die beim weiteren Erhitzen unter mässigem Aufschäumen und unter Entwicklung von Dämpfen sich zersetzt. Unterbricht man das Erhitzen während des Schäumens oder nachdem dasselbe wenigstens theilweise aufgehört hat, so erhält man eine in Aether leicht lösliche, nicht krystallisirbare, jedoch häufig mit Krystallen von unverändertem Digitoxin untermischte Masse, die das genannte Toxiresin zu sein scheint.

Zwei Verbrennungen mit verschiedenen Präparaten des Digitoxins im Sauerstoffstrom ergaben ganz übereinstimmende Zahlen. Weitere Analysen konnten aus Mangel an zuverlässig reiner Substanz bisher nicht ausgeführt werden. Beim Erhitzen auf 100° verliert die Substanz kein Wasser.

I. Präparat, welches sich aus absolutem Alkohol bei mehrtägigem Stehen in Form kleiner Krystallnadeln ausgeschieden hatte.

0,1908 Substanz bei 100° getrocknet geben 0,4450 CO_2 , entsprechend 0,1214 C, und 0,1462 H_2O , entsprechend 0,0162 H.

II. Aus chloroformhaltigem Alkohol in Form der erwähnten aus dünnen Tafeln bestehenden Conglomerate erhalten.

0,2725 bei 100° getrockneter Substanz geben 0,6355 CO₂, entsprechend 0,1733 C, und 0,2087 H₂O, entsprechend 0,0232 H.

I.		II.		(C ₂₁ H ₃₂ O ₇) verlangt.		Mittel gefunden.	
C	63,62	63,59		63,63		63,60	
H	8,49	8,51		8,33		8,50	

Ein aus dem käuflichen Nativelle'schen Digitalin durch wiederholtes Auskochen des letzteren mit Benzol und Umkrystallisiren des Rückstandes aus heissem wässerigen Alkohol erhaltenes Präparat ergab 66,80° C und 8,97 H.

Durch Auskochen mit Benzol wurden aus dem Nativelle'schen Digitalin ansehnliche Mengen von Paradigitogenin und wahrscheinlich etwas Digitogenin, welches indess nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden konnte, und kleine Mengen von Toxiresin entfernt. Doch scheint die Entfernung dieser Beimengungen durch Auskochen mit Benzol keine vollständige gewesen zu sein, so dass später beim Umkrystallisiren aus wässrigem Alkohol offenbar kein reines Digitoxin erhalten wurde.

Dieses Verhalten wurde erst später, nach bereits erfolgter Verbrennung erkannt.

Ausserdem war die Substanz beim Trocknen längere Zeit auf 125 bis 130° erhitzt worden, so dass vielleicht eine Bildung von Toxiresin stattgefunden hatte, welches, wie unten erwähnt werden soll, mehr C und H als das Digitoxin zu enthalten scheint. Eine zweite Analyse misslang, weil während des Trocknens bei der erwähnten Temperatur ohne nachweisbaren Grund eine starke Braunfärbung der Substanz eingetreten war, was beim Erhitzen des reinen Digitoxins sonst nicht geschieht. Dagegen stimmten die Eigenschaften und pharmakologischen Wirkungen dieses Präparates völlig mit dem direct aus den Blättern gewonnenen überein.

Wie erwähnt, enthält das Nativelle'sche Digitalin ausser dem Paradigitogenin, welches durch Umkrystallisiren aus der heissen concentrirten Benzollösung in den oben erwähnten langen Krystallnadeln erhalten werden kann, auch Toxiresin, das durch Behandeln der Krystallmasse mit kochendem Wasser sich in geringer Menge in letzterem löst und in dieser Form besonders durch seine charakteristischen Wirkungen an Fröschen leicht erkannt werden kann.

Aus dem Digitoxin erhält man das Toxiresin, wie erwähnt, durch kurze Zeit fortgesetztes Kochen der alkoholischen Lösung mit sehr verdünnten Säuren. Nach dem Verdunsten des Alkohols entfernt man das gebildete Toxiresin durch Ausschütteln der Flüssigkeit mit Aether oder Chloroform. War das Kochen mit der Säure nicht zu lange Zeit fortgesetzt, so hinterbleibt die Substanz nach dem Verdunsten jener Lösungen in Form einer homogenen farblosen harz-

artigen Masse, die in anderen Fällen nach stärkerem Kochen mehr oder weniger gelblich gefärbt erscheint. Bei längerer Berührung mit Wasser wird das Toxiresin spröde und leicht zerreiblich. Es löst sich sehr leicht in Alkohol, Chloroform und Aether, sehr wenig in Benzol; Wasser löst allmählich, rasch in der Hitze sehr geringe Mengen davon, etwa 0,2—0,4 pro Mille.

Gegen concentrirte Salzsäure in der Hitze, sowie gegen concentrirte Schwefelsäure und Brom verhält sich das Toxiresin wie das Digitoxin. Durch Einwirkung stärkerer Säuren in der Hitze geht es in eine unwirksame, harzartige Substanz über, die ebenfalls in Wasser in geringer Menge löslich ist. In Folge dieser Erfahrung mussten die Versuche aufgegeben werden, das Toxiresin in der Weise von unverändertem Digitoxin zu trennen, dass man es mit grossen Mengen kochenden Wassers behandelte, und der filtrirten wässerigen Lösung durch Ausschütteln mit Chloroform das Toxiresin entzog. Denn dem letzteren konnte das weitere Zersetzungsproduct beigemengt sein, welches sich ebenfalls ziemlich leicht aus den Muttersubstanzen zu bilden scheint. Diese Umstände haben es bisher verhindert, das Toxiresin rein darzustellen und die Art seiner Bildung aus dem Digitoxin zu ermitteln. Die Verbrennung eines durch Ausschütteln mit Chloroform aus der wässerigen Lösung gewonnenen Präparates ergab 67,48% C und 8,74 H, Zahlen, die selbst einen annähernden Schluss über die Beziehungen des durch so geringfügige Eingriffe entstandenen Zersetzungsproductes zu seiner Muttersubstanz nicht gestatten.

Die Fortsetzung der Versuche, diese Beziehungen zu ermitteln, wurde daher zunächst aufgegeben. Die pharmakologischen Wirkungen des Toxiresins, über die Herr Stud. med. Perrier genauere Untersuchungen angestellt hat, welche demnächst ihrer Veröffentlichung entgegensehen, bestehen, wie bei dem aus dem Digitalin und Digitalein erhaltenen Digitaliresin, darin, dass es an Fröschen zunächst Convulsionen mit darauf folgender Muskellähmung hervorbringt, ohne systolischen Herzstillstand zu erzeugen.

In welcher Beziehung das Toxiresin und Digitaliresin zu einander stehen, lässt sich vorläufig nicht angeben. Das letztere, wie jenes durch Ausschütteln aus der wässerigen Lösung gewonnen, unterscheidet sich vom Toxiresin besonders durch sein Verhalten zu concentrirter Schwefelsäure und Brom. Für die Annahme, dass das Digitaliresin ein mit Toxiresin verunreinigtes unwirksames Zersetzungsproduct des Digitalins sei, fehlt jeder Anhaltspunkt.

Diese harzartigen, durch ihre Wirkungen ausgezeichneten und dadurch leicht nachweisbaren Zersetzungsproducte der drei Hauptbestandtheile der Digitalis finden sich ausnahmslos allen im Handel vorkommenden und für diese Untersuchungen zugänglich

gewesenen Digitalinsorten beigemengt, denn auch das Nativelle'sche Präparat bildet, wie oben erwähnt, in dieser Beziehung keine Ausnahme. Das von Schroff empfohlene, in Chloroform lösliche Digitalin der Pharmacopoea austriaca besteht im Wesentlichen aus solchen und anderen in Chloroform löslichen, nicht krystallisirbaren Zersetzungsproducten der Digitalisbestandtheile. Aehnlich verhält es sich mit Nativelle's*) „Digitaline amorphe“ und mit dem Digitaliretin von Walz.**)

Schroff***) hat auch bereits die erwähnten Wirkungen an Fröschen beobachtet. Er benutzte zu seinen Versuchen ein von Schneider nach der von der französischen Pharmakopöe von 1866 angenommenen Nativelle'schen Bereitungsweise dargestelltes Digitalin und sah an Fröschen heftige Reflexkrämpfe unter beiden Krampfformen auftreten.

Weiteren Untersuchungen dieser interessanten Spaltungsproducte stehen aus den angeführten Gründen grosse Schwierigkeiten im Wege, die noch dadurch vermehrt werden, dass das kostspielige Material nicht in den nöthigen Mengen zur Verwendung kommen kann. Durch den letzteren Umstand wird auch eine eingehendere Bearbeitung der Digitalisbestandtheile in chemischer Hinsicht sehr beeinträchtigt. Man müsste die theuren käuflichen Digitalinsorten kilogramm-, die trockenen Blätter centnerweise verarbeiten, bloss um genügendes Material zu Versuchen über die Bildung anderer, als der hier aufgeführten, der chemischen Untersuchung zugänglichen Spaltungsproducte zu erhalten, denn es lässt sich kaum daran zweifeln, dass es gelingen würde, aus dem Digitalin, Digitalein und Digitoxin unter geeigneten Bedingungen auch krystallisirte Zersetzungsproducte zu gewinnen, die vielleicht einen Einblick in die Constitution dieser Körper gestatten würden. Das würde auch in pharmakologischer Beziehung von dem grössten Interesse sein. Schon jetzt lässt sich mit einiger Wahrscheinlichkeit annehmen, dass die charakteristische Herz Wirkung nicht nur der Digitalisbestandtheile, sondern auch der ziemlich zahlreichen übrigen sogenannten Herzgifte, die alle stickstofffrei sind, von analogen oder sogar identischen in denselben enthaltenen Atomgruppen abhängig sei.

Was die Verwerthung der hier mitgetheilten Thatsachen in praktischer Richtung betrifft, so lässt sich auf Grund derselben für die Anwendung der reinen Digitalisbestandtheile am Krankenbett wenigstens vorläufig kaum eine sehr günstige Zukunft voraussagen. Am meisten würde sich für den praktischen Gebrauch das Digitoxin eignen, welches schon in sehr geringen Mengen die charakteristischen Digitaliswirkungen hervorbringt und trotz seines spärlichen Vorkom-

*) Journ. de Pharm. et de Chim. T. IX. p. 257.

**) Gmelin's Handb. a. a. O.

***) Wochenblatt d. K. K. Gesellschaft d. Aerzte in Wien. 1868. No. 20.

mens in der Pflanze ohne grossen Verlust verhältnissmässig leicht und sehr rein dargestellt werden kann.

Allein die völlige Unlöslichkeit desselben in Wasser bringt im Zusammenhang mit den kleinen Quantitäten, die zur Hervorrufung der Arzneiwirkungen erforderlich sein würden, grosse Unregelmässigkeiten in den Resorptionsverhältnissen hervor, so dass man kaum im Stande sein dürfte, die Stärke der Wirkung in der erforderlichen Weise zu regeln.

Das Digitalin und das Digitalein, die von diesem Uebelstand frei sind, da auch das erstere in Wasser etwas löslich ist, und beide erst in viel grösseren Gaben die Wirkungen hervorbringen, sind zu schwierig rein darzustellen, um mit Vortheil praktisch verwerthet zu werden. Beide würden sich im Uebrigen gut dazu eignen.

Genauere vergleichende Untersuchungen über die pharmakologischen Wirkungen dieser drei Digitalisbestandtheile, besonders des Digitoxins, hat im hiesigen pharmakologischen Institut Herr Dr. Robert Koppe ausgeführt. Die Veröffentlichung derselben, zunächst in Form einer Inauguraldissertation, wird voraussichtlich gleichzeitig mit vorliegenden Mittheilungen erfolgen.

Was schliesslich den gerichtlich-chemischen Nachweis der wirkamen Digitalisbestandtheile und ihrer Zersetzungsproducte betrifft, so liesse sich auf Grund der beschriebenen Eigenschaften derselben leicht ein oder das andere Verfahren für diesen Zweck construiren. Wenn man aber erwägt, dass die einzelnen giftigen Substanzen in den dabei hauptsächlich in Betracht kommenden Löslichkeitsverhältnissen so sehr von einander abweichen, dass man es nicht im Voraus wissen kann, mit welcher Substanz man es ausschliesslich oder vorwiegend im concreten Falle zu thun haben würde, und dass auch die unwirksamen Zersetzungsproducte ähnliche Reactionen geben; wenn man ferner berücksichtigt, dass, wie Dr. Koppe es an sich erfahren hat, durch 2 Milligramm des Digitoxins mehrere Tage lang dauernde heftige Vergiftungserscheinungen hervorgerufen wurden: so wird man leicht zu der Ueberzeugung gelangen, dass ein solcher Nachweis nicht nur mit grossen Schwierigkeiten verbunden sein würde, sondern auch in vielen, vielleicht den meisten Fällen gänzlich misslingen dürfte.

Strassburg, im Juli 1874.
