

240. H. Kiliari: Ueber die Zusammensetzung des Digitonins.

(Eingegangen am 29. Mai.)

Das amorphe, im Wasser lösliche Digitalin des Handels enthält nach Schmiedeberg¹⁾ neben dem in pharmakologischer Beziehung wichtigsten Bestandtheil, dem Digitoxin, welches beim Erhitzen mit Säuren keinen Zucker liefert, zum Mindesten noch drei Glycoside, das Digitonin, Digitalin und Digitalein, von welchen das zuerst genannte in weitaus überwiegender Menge sich vorfindet und in Bezug auf Eigenschaften und Wirkung dem Saponin an die Seite zu stellen ist. Nachdem schon im Jahre 1855 Ludwig²⁾ und später Delffs³⁾, Walz⁴⁾, sowie Kosman⁵⁾ gefunden hatten, dass aus dem nach den üblichen Methoden bereiteten amorphen Gemenge, welches man schlechtweg als Digitalin zu bezeichnen pflegt, beim Erhitzen mit verdünnten Säuren ein alkalische Kupferlösung reducirender Körper abgespalten wird, machte Schmiedeberg die gleiche Beobachtung an seinem möglichst gereinigten Digitonin, constatirte aber ausserdem die gleichzeitige Bildung eines in Wasser unlöslichen krystallisirten Körpers, welchen er Digitogenin nannte; er beschreibt das Verhalten dieser Substanz zu Lösungsmitteln und einigen Reagentien, äussert sich jedoch nicht über deren Zusammensetzung; ebensowenig liegen bisher Angaben über die Natur der aus Digitalin gewinnbaren Zuckerarten vor. Gelegentlich einer umfassenden Untersuchung über die Bestandtheile der *Digitalis purpurea*, mit welcher ich zur Zeit beschäftigt bin, war ich nun auch bemüht, näheren Aufschluss über die Spaltungsproducte der in Frage stehenden Substanzen zu gewinnen, und über einen Theil der hierbei gemachten Erfahrungen möchte ich im Folgenden Bericht erstatten.

Als Ausgangsmaterial benutzte ich ein käufliches, in Wasser nahezu vollständig lösliches Digitalin pur. pulv., für dessen Ueberlassung ich der Firma C. F. Böhringer & Söhne in Waldhof zu bestem Dank verpflichtet bin. Nach gütiger Mittheilung des Hrn. Prof. Böhm in Leipzig zeigte das Präparat beim Frosch in einer Dosis von 2 mg die unterste Grenze der Wirkung, reagirte aber völlig erst nach Application von 8—10 mg, gehörte also zu den schwächer wirksamen Arzneimitteln dieser Art.

Zunächst versuchte ich die Spaltung der Glycoside mittelst eines Emulsins zu bewerkstelligen, dessen Wirkungsfähigkeit ich

¹⁾ Arch. für exper. Pathol. 3, 16.

²⁾ Arch. für Pharm. [2], 82, 138.

³⁾ N. Jahrb. Pharm. 9, 25.

⁴⁾ Ebend. S. 302.

⁵⁾ Journ. de pharmac. [3], 38, 5.

durch einen Controlversuch mit Salicin erprobte. Während aber bei letzterem schon nach ganz kurzer Zeit eine Reaction auf alkalische Kupferlösung nachweisbar war, konnte beim Digitalin eine solche selbst nach stundenlanger Digestion nicht wahrgenommen werden.

Unter dem Einflusse von verdünnten Säuren bilden sich aus den Digitalisglycosiden je nach den gewählten Versuchsbedingungen verschiedenartige Spaltungsproducte. Handelt es sich nur um die Gewinnung von Digitogenin einerseits und den zuckerartigen Producten andererseits, wie in meinem speciellen Falle, so verfährt man am besten in folgender Weise:

Man löst 1 Theil käufliches amorphes Digitalin in einem Kolben in 10 Theilen Wasser, fügt zu der schwach trüben Flüssigkeit 1 Theil concentrirte Salzsäure (1.19) und erhitzt 6 Stunden im kochenden Wasserbade. Es setzt sich nach und nach eine sehr reichliche Menge eines anfangs flockigen, später zu compacten Klumpen sich vereinigenden hellgrauen Niederschlages ab. Schliesslich trennt man diese in Wasser nahezu vollständig unlösliche Masse von der Lösung durch Filtration und Waschen mit kaltem Wasser.

I. Lösliche Spaltungsproducte.

Da ich so viel als möglich alle Spaltungsproducte und zwar thunlichst quantitativ gewinnen wollte, habe ich mich auch für den Nachweis der Zuckerarten nicht auf Ausführung einiger Reactionen beschränkt, sondern den folgenden Weg eingeschlagen:

Die bei der Verarbeitung von 900 g Digitalin erhaltene wässrige Lösung wurde durch Silberoxyd von ihrem Salzsäuregehalt befreit und zum dünnen Syrup verdampft. Dieser begann beim Stehen über Schwefelsäure bald zu krystallisiren und erstarrte im Verlaufe von einigen Wochen vollständig zu einer gelblichen harten Masse, deren Gewicht 550 g betrug. Durch halbständiges Kochen derselben mit der gleichen Gewichtsmenge Methylalkohol am Rückflusskühler, Absaugen, Auswaschen und Trockenpressen des ungelöst gebliebenen Antheils wurden 140 g eines noch hellgelb gefärbten Zuckers gewonnen, welcher ein Osazon vom Schmelzpunkt 192⁰ und bei der Oxydation mit Salpetersäure 65 pCt. Schleimsäure lieferte, also lediglich aus Galactose bestand¹⁾. Die sehr dickflüssige, rothgefärbte, methylalkoholische Lösung wurde noch mit Methylalkohol verdünnt und über Schwefelsäure gestellt. Innerhalb 8 Tagen bildete sich eine relativ schwache Krystallisation (38 g); ein Oxydationsversuch ergab hier nur mehr 21 pCt. Schleimsäure, folglich waren in jenen 38 g noch ca. 8 g Galactose; die Hauptmenge war Dextrose, denn das Filtrat der Schleimsäure enthielt massenhaft Zuckersäure, deren saures Kalisalz sogar

¹⁾ Diese Berichte XV, 37.

krystallographisch identificirt werden konnte. Die Mutterlauge jener Krystallisation erstarrte nun sehr langsam bei mehrwöchentlichem Stehen im Exsiccator und als ich zum Schlusse die noch halbweiche Masse mit kaltem Methylalkohol schüttelte, blieben 60 g ungelöst, welche sich durch die Ueberführbarkeit in ein Osazon vom Schmelzpunkt 205° einerseits und in gewöhnliche Zuckersäure andererseits ohne nachweisbares Auftreten von Schleimsäure als reine Dextrose erwiesen. In der gleichzeitig gewonnenen methylalkoholischen Lösung war zwar auch wieder Krystallbildung zu beobachten, aber es gelang mir jetzt nicht mehr, die ausgeschiedenen festen Theilchen in glatter Weise abzusondern. Ich erwärmte deshalb, bis ein homogener Syrup entstanden war, und versetzte diesen tropfenweise mit absolutem Alkohol, bis eine Trennung in zwei Schichten eintrat. Der am Boden ausgeschiedene dicke Syrup sowohl als die überstehende Lösung wurden dann durch Erhitzen auf dem Wasserbade vom Alkohol befreit und kleine Proben beider Rückstände der Oxydation mit Salpetersäure unterworfen; sie lieferten reichliche Mengen von Zuckersäure. Schliesslich behandelte ich beide Fractionen auch noch mit Phenylhydrazin, konnte aber trotz sorgfältigster Untersuchung aller Ausscheidungen kein Osazon auffinden, welches einen anderen Schmelzpunkt als 205° gezeigt hätte.

Durch diese Versuche ist also zum ersten Male der bestimmte Beweis geliefert, dass bei der Spaltung des käuflichen amorphen Digitalins Galactose und Dextrose entstehen. Nachdem aber neben 16.5 pCt. Galactose (bezogen auf das verwendete Digitalin) 10 pCt. Dextrose wirklich isolirt und von letzterer in den Mutterlaugen noch soviel nachgewiesen werden konnte, dass deren Menge sicher mindestens 6 pCt. entspricht, dürfte weiter der Schluss gerechtfertigt erscheinen, dass beide Zuckerarten in gleich grosser Menge unter den Spaltungsproducten sich vorfinden.

Ausserdem enthält die ursprüngliche salzsaure Lösung in relativ geringer Quantität eine durch Aether extrahirbare, in Wasser sehr schwer lösliche Säure und verhältnissmässig viel schmierige, noch nicht genügend untersuchte Substanzen.

II. In Wasser unlösliche Spaltungsproducte.

Nach dem Auswaschen und Trockenpressen beträgt dieser Antheil der Zersetzungsproducte regelmässig ca. 50 pCt. vom Gewichte des Digitalins. Die im trockenen Zustande hell ziegelfarbene Masse löst sich ziemlich leicht in Chloroform sowie in kochendem Alkohol und beim Erkalten der letzteren Lösung ist die Abscheidung von Krystallnadeln zu beobachten; dieselben sind aber grösstentheils haarfein und ein directes Umkrystallisiren grösserer Quantitäten auf diesem Wege erweist sich als undurchführbar wegen der grossen Schwierigkeiten,

denen man beim Absaugen und Auswaschen eines derartig fein vertheilten Materials begegnet. Diesem Uebelstande lässt sich aber leicht abhelfen durch folgenden Kunstgriff. Man löst die ganze Masse in Chloroform und destillirt letzteres wieder vollständig ab; dadurch erhält man grobkrySTALLINISCHE, dunkelgefärbte, dicke Krusten, welche beim Erhitzen mit wenig 93 procentigem Alkohol am Rückflusskühler an jenen hauptsächlich die schmierigen Beimengungen abgeben, in Folge dessen nur mehr sehr wenig gefärbt erscheinen, auf dem Saugtrichter durch Waschen mit Alkohol nahezu weiss erhalten und dann ohne Schwierigkeit aus der 30—40 fachen Gewichtsmenge kochenden 93 procentigen Alkohols umkrystallisirt werden können. Dieses Umkrystallisiren muss mindestens dreimal, zum Schluss unter Benutzung von Thierkohle durchgeführt werden, weil dem Präparate äusserst energisch ein harzartiger Körper anhaftet, welcher unter dem Einflusse von Luft, Licht und Feuchtigkeit leicht gelb wird und dessen Gegenwart man sehr einfach daran erkennen kann, dass bei freiwilliger Verdunstung der alkoholischen Lösungen am obersten Rande der sonst rein weissen Krystallmasse ein gelber amorpher Ring zum Vorschein kommt.

Vor Allem musste mich nun die Beantwortung der Frage beschäftigen, ob alle auf diesem Wege gewonnenen Krystalle einheitlicher Natur sind oder nicht. Die einfachsten, für diesen Zweck sonst anwendbaren Hilfsmittel, Beobachtung der Krystallform oder Ermittelung des Schmelzpunktes versagten in dem gegebenen Falle. Denn man kann durchweg nur isolirte oder zu Warzen vereinigte Nadeln, im günstigsten Falle vereinzelte ausserordentlich dünne Prismen beobachten und selbst das reinste Material besitzt keinen scharfen Schmelzpunkt, sondern erweicht ganz allmählich gegen 250°. Ich habe deshalb durch zweckentsprechende Trennung bezw. Vereinigung der einzelnen Krystallisationen sowie ihrer Mutterlauge das Ganze in vier Fractionen getheilt, von welchen die erste und die vierte am meisten in ihren Eigenschaften hätten differiren müssen, falls ein Gemenge vorgelegen hätte. Es zeigte sich aber vollkommene Uebereinstimmung aller Fractionen in Bezug auf Löslichkeit, elementare Zusammensetzung, Verhalten bei höherer Temperatur, Acetylierung und Oxydation, so dass man behaupten darf, alle nach obigem Verfahren gewonnenen krystallisirbaren Antheile der unlöslichen Spaltungsproducte sind identisch, und zwar bestehen sie unzweifelhaft aus dem Digitogenin Schmiedeberg's.

Zum Zwecke der Analyse wurden die aus alkoholischer Lösung erhaltenen Krystalle mehrere Stunden auf 110° erhitzt; man erhält dabei kein constantes Gewicht, wahrscheinlich deshalb, weil sich die (in grösserer Menge nicht unzersetzt sublimirbare) Substanz spurenweise verflüchtigt. Die Verbrennung muss im Sauerstoffströme und unter

inniger Mischung mit Kupferoxyd ausgeführt werden; geschieht dies nicht, so erhält man leicht einige Procente Kohlenstoff zu wenig.

- I. 0.1544 g gaben 0.4033 g Kohlensäure und 0.1386 g Wasser.
 II. 0.1638 g gaben 0.4291 g Kohlensäure und 0.1459 g Wasser.
 III. 0.1415 g gaben 0.3691 g Kohlensäure und 0.1287 g Wasser.

Ber. für $(C_5H_8O)_x$	Gefunden		
	I.	II.	III.
C 71.43	71.23	71.42	71.13 pCt.
H 9.52	9.97	9.89	10.10 »

Die Zusammensetzung verschiedener gut krystallisirter Derivate des Digitogenins, welche ich bereits dargestellt habe und über welche später berichtet werden soll, deutet darauf hin, dass demselben die Formel $C_{15}H_{24}O_3$ zukommt, während Rochleder¹⁾ dem jedenfalls verwandten Sapogenin die Formel $C_{14}H_{22}O_2$ zuschreibt.

Die Angaben Schmiedeberg's über das Verhalten des Digitogenins zu Lösungsmitteln kann ich durch folgende Details ergänzen. Ein Theil Digitogenin löst sich in etwa 35 Theilen kochenden, dagegen erst in mehr als 100 Theilen kalten 93 procentigen Alkohols; von Chloroform bedarf es bei gewöhnlicher Temperatur ca. 30 Theile, bei Siedhitze ca. 20 Theile zur völligen Lösung. Eine heissgesättigte Chloroformlösung scheidet beim Erkalten nur sehr wenig Krystalle aus, sie erstarrt aber sofort zu einem dicken Brei, wenn man sie mit soviel Aether vermischt, dass auf je 35 Gewichtstheile Chloroform 4 Cubikcentimeter Aether treffen. Bei Anwendung einer grösseren Menge von Aether bleibt die Lösung klar. Die in eben beschriebener Weise oder auch durch freiwillige Verdunstung der Chloroformlösung entstehenden Krystalle scheinen aus einer Molecularverbindung von Chloroform und Digitogenin zu bestehen; denn sie besitzen selbst nach dem Trocknen im Vacuum noch sehr starken Chlorgehalt und verlieren diesen auch bei 110° nur allmählich, sehr schwer, aber vollständig. Für die Analyse bestimmte Präparate dürfen also nicht aus Chloroformlösung gewonnen werden. Das Digitogenin löst sich ferner in etwas mehr als 30 Theilen kalten Eisessigs, bedeutend leichter beim Erwärmen, gar nicht dagegen in Wasser sowie in wässriger Kalilauge.

Alkoholische Kalilauge veranlasst die Bildung einer in Alkohol schwer löslichen, stark alkalisch reagirenden und in Nadeln krystallisirenden Kaliumverbindung.

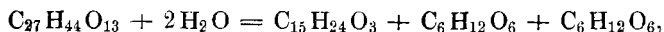
Beim Erhitzen mit concentrirtem wässerigen Barythydrat auf 140° im Rohre entsteht kein gegen Kohlensäure beständiges Barymsalz; ebenso wenig reagirt Phenylhydrazin, während Mineralsäuren, ins-

¹⁾ Journ. für prakt. Chem. 102, 98.

besondere alkoholische Salzsäure und concentrirte Jodwasserstoffsäure, ferner Oxydationsmittel namentlich bei höherer Temperatur energisch auf die Substanz einwirken.

Aus 100 Theilen Digitalin erhielt ich bei wiederholten Darstellungen regelmässig 17 Theile ganz reines Digitogenin, also ungefähr ebenso viel als von jeder der beiden Zuckerarten. Dieser Befund bestätigt zunächst die Angabe Schmiedeberg's, wonach das käufliche, amorphe Digitalin in der Hauptsache aus Digitonin besteht, er gestattet aber andererseits auch eine Vermuthung über die Zusammensetzung dieses Glycosids. Nach verschiedenen Beobachtungen, welche ich gemacht habe, ist das Digitogenin bei höherer Temperatur, namentlich im Momente seiner Abspaltung aus dem Glycosid weit empfindlicher gegen Säuren als Dextrose und Galactose, es verharzt äusserst leicht. Man wird also nicht fehl gehen, wenn man annimmt, dass die praktische Ausbeute gerade bei dem Digitogenin mehr hinter der theoretischen zurückbleibt als bei den Kohlehydraten.

Lässt man nun für ersteres die, wie oben erwähnt, sehr wahrscheinliche Formel $C_{15}H_{24}O_3$ gelten, so ergäbe sich unter Berücksichtigung der Abspaltung gleicher Moleküle Dextrose und Galactose für das Digitonin die Formel $C_{27}H_{44}O_{13}$ und für dessen Spaltung die Gleichung:



wonach das gegenseitige Gewichtsverhältniss der Spaltungsproducte 1.4:1:1 sein sollte, während thatsächlich 1:1:1 gefunden wurde. Mit dieser Digitoninformel harmoniren allerdings die bezüglichen Analysen Schmiedeberg's nicht gut, wogegen eine Analyse meines Ausgangsmaterials nahezu entsprechende Werthe lieferte:

Berechnet für $C_{27}H_{44}O_{13}$		Gefunden	
		Kiliani	Schmiedeberg
C	56.2	55.6	53.2
H	7.6	7.7	7.6

Eine endgültige Entscheidung über diese Frage lässt sich natürlich erst treffen, wenn es gelungen ist, das Glycosid selbst in unzweifelhaft reinem, krystallisirtem Zustande darzustellen.