

Digitalin verum.

Von H. Kili ani.

(Eingegangen den 4. April 1892.)

Das Bestreben, die pharmakologisch wichtigen Bestandteile der *Digitalis purpurea* in chemisch reinem und wenn möglich in krystallisiertem Zustande darzustellen, hat schon eine sehr große Anzahl von Untersuchungen veranlaßt, ohne dafs jedoch bisher irgend eine derselben von dauerndem praktischem Erfolge begleitet gewesen wäre. Nativelle¹⁾ glaubte zwar jenes Ziel erreicht zu haben und ein nach seinen Angaben hergestelltes Präparat wurde einige Zeit hindurch, namentlich in Frankreich, benutzt, schliesslich aber doch wieder verlassen, da es eine zu ungleichmäfsige oder sogar direkt schädliche Wirkung zeigte: Das „*digitaline cristallisée*“ Nativelle's war eben ein Gemenge wie alle inzwischen unter gleichem oder ähnlichem Namen in den Handel gebrachten Substanzen. Diese Erkenntnis verdanken wir vorwiegend Schmiedeberg's verdienstvoller Arbeit²⁾, deren Hauptresultate die folgenden waren:

Die Blätter und die Samen der *Digitalis purpurea* enthalten in besonders reichlicher Menge ein unwirksames, saponinähnliches Glycosid, das Digitonin, ausserdem aber drei verschiedene Substanzen, welchen die charakteristische Herzwirkung zukommt: das krystallisierte Digitoxin und die beiden amorphen Glycoside Digitalin und Digitalein. Von diesen erscheint das Digitoxin zur therapeutischen Verwendung nicht geeignet, weil seine völlige Unlöslichkeit in Wasser große Unregelmäfsigkeiten in den Resorptionsverhältnissen befürchten läfst, namentlich aber, weil es nach den Versuchen von Koppe³⁾ höchst unangenehme und sogar bedenkliche Nebenwirkungen verursacht. Das Digitalin und das Digitalein würden sich dagegen gut zur praktischen Verwendung eignen, wenn es gelänge, die Schwierigkeiten der Reindarstellung zu überwinden.

Auf Veranlassung der Firma C. F. Boehringer u. Soehne in Waldhof, welche zugleich das erforderliche Material zur Verfügung stellte, begann ich vor mehreren Jahren eine erneute Untersuchung der Digitalisstoffe. Über die Ergebnisse derselben habe ich zum

1) Journ. de pharmac. IV. 9. 255. — 16. 430. — 20. 81.

2) Arch. f. exper. Pathol. 3. 16.

3) Arch. exper. Pathol. 3. 274

Teil schon an anderer Stelle berichtet¹⁾: Das Digitonin wurde in krystallisierter Form gewonnen, seine Zusammensetzung ermittelt, seine Spaltungsprodukte untersucht und ferner der Nachweis geliefert, dafs das zur Zeit noch im Handel vorkommende „*Digitalinum crystallisatum*“ nichts Anderes ist als nahezu reines Digitonin, d. h. ein als Arzneimittel für Herzleiden völlig wertloses, in anderer Beziehung aber direkt schädliches Präparat, wie am Schlusse dieser Abhandlung gezeigt werden soll.

Wenn ich nun heute mitteilen kann, dafs jetzt auch die Lösung der Hauptaufgabe, nämlich die Auffindung einer praktisch brauchbaren Methode zur Reindarstellung des wirksamen Digitalins, gelungen ist, so verdanke ich dieses günstige Resultat ganz wesentlich der freundlichen Mitwirkung des Herrn Prof. Dr. Boehm in Leipzig, welcher mich durch die pharmakologische Prüfung einer gröfseren Anzahl meiner Präparate auf die richtige Fährte brachte und dem ich auch an dieser Stelle hierfür meinen verbindlichsten Dank ausspreche.

Meine Versuche führten im Zusammenhalte mit den Beobachtungen Boehm's zu folgenden Schlüssen:

1. Aufser dem Digitonin und den wirksamen Substanzen finden sich in den bisherigen käuflichen Digitalinsorten, insbesondere in dem „*Digitalinum pur. pulv.*“ mindestens noch zwei, völlig amorphe Glycoside.

2. Das Digitalein Schmiedeberg's ist sicher ebenfalls ein Gemenge, dessen Wirkung auf die Herzthätigkeit vielleicht durch seinen Gehalt an einem besonderen, bis jetzt noch nicht rein zu erhaltenden Glycoside, vielleicht aber auch nur durch eine schwer ganz zu beseitigende Beimengung von Digitalin bedingt wird.

3. Dagegen ist Schmiedeberg's „Digitalin“ ein wahres chemisches Individuum, welches in ausgesprochenem Mafse die charakteristische Herzwirkung besitzt.

Dieses Digitalin wird jetzt nach meinen Angaben von Boehringer in Waldhof fabrikmäfsig hergestellt und unter der Bezeichnung „*Digitalin verum*“ als Arzneimittel eingeführt. Dasselbe kann leider auf keinerlei Weise in wirklich krystallisierte Form gebracht werden; umso mehr erscheint es geboten, seine Eigen-

¹⁾ Ber. d. deutsch. chem. Ges. XXIII. 1555. — XXIV. 339 u. 3951.

schaften möglichst genau zu präzisieren und stichhaltige Beweise für die Einheitlichkeit des Materials beizubringen, was in den folgenden Zeilen geschehen soll.

Das *Digitalin verum* bildet ein amorphes weißes Pulver, welches in Wasser aufquillt, sich bei gewöhnlicher Temperatur in ca. 1000 T. Wasser und in ca. 100 T. 50prozentigen Alkohols löst. Die wässrigen Lösungen schäumen beim Schütteln, sie sind außerordentlich zur Schimmelbildung geneigt. Heifser 80—90prozentiger, sowie absoluter Alkohol nehmen reichliche Mengen der Substanz auf und bei der Abkühlung erstarren diese Lösungen, falls man das Minimum von Lösungsmittel genommen hat, zu einem dicken Brei der schon von Schmiedeberg beobachteten Körner, so zwar, daß dem unbewaffneten Auge eine Krystallisation vorzuliegen scheint, während ein Blick ins Mikroskop sofort lehrt, daß die Masse aus zwar sehr gleichmäÙig geformten, aber doch völlig strukturlosen Körnern besteht.

Die GleichmäÙigkeit dieser Abscheidungsform ist aber einerseits eine ganz charakteristische Eigenschaft der Substanz, andererseits ein vortreffliches Kriterium für deren Reinheit: Sobald nämlich dem Digitalin nur wenige Prozente der amorphen Nebenglycoside beigemischt sind, gelingt es überhaupt nicht, die obige Erscheinung hervorzurufen; enthält es aber noch etwas Digitonin und nimmt man zu dem Versuche 85prozentigen Alkohol, so wird man nach dem Erkalten zwischen den erwähnten Körnern vereinzelt Krystallnadeln von Digitonin beobachten.

Noch schärfer lassen sich solche Verunreinigungen des Digitalins durch folgende Proben erkennen:

1. Einige Körnchen des Digitalins mit ca. 2 ccm Kalilauge (1 : 10) übergossen, müssen mindestens 1 Minute lang weiß bleiben; die Gegenwart minimaler Mengen der amorphen Nebenglycoside verrät sich durch das sofortige Auftreten einer intensiven Gelbfärbung.

2) Rührt man *Digitalin verum* mit Wasser zu einem dünnen Brei an, setzt unter Umschütteln auf je 100 T. des verwendeten Wassers 22 T. Amylalkohol hinzu und läÙt im verschlossenen Kölbchen stehen, so bilden sich innerhalb 24 Stunden deutliche Krystallwäzchen, falls Digitonin auch nur in höchst geringer Quantität vorhanden ist.

In Chloroform und in Äther ist *Digitalin verum* nahezu unlöslich; versetzt man die mäßig verdünnte, absolut alkoholische Lösung nach und nach mit kleinen Mengen von Äther, so wird die Lösung plötzlich trüb und innerhalb kurzer Zeit bildet sich dann eine reichliche Abscheidung der Digitalinkörner. Gießt man die Lösung ab und fügt weiter Äther hinzu, so erreicht man bald einen zweiten Sättigungspunkt und damit eine der ersten ganz gleichartige Fällung, ebenso eine dritte u. s. f. — abermals ein Beweis für die Einheitlichkeit der Substanz.

Der Geschmack des reinen Digitalins ist im Gegensatze zu den Angaben früherer Autoren nur schwach bitter; der von diesen hervorgehobene intensiv bittere und höchst unangenehme Geschmack ist eine Eigentümlichkeit der amorphen Nebenglycoside.

In konz. Salzsäure löst sich *Digitalin verum* mit goldgelber Farbe, ebenso in reiner konz. Schwefelsäure, nur geht die Färbung in letzterem Falle sehr rasch in blutrot über. Fügt man zu der noch gelben schwefelsauren Lösung einen Tropfen Salpetersäure, Eisenchlorid oder Bromwasser, so entsteht ein prachtvolles, aber sehr vergängliches Blaurot, wie es die Digitalisblüte zeigt. Viel sicherer und weit dauerhafter (auf 1—2 Stunden) erhält man aber diese Reaktion, wenn man recht wenig Digitalin direkt in englischer Schwefelsäure ohne weiteren Zusatz löst: Wahrscheinlich ist die geringe Menge von Salpetersäure, welche jene Säure regelmäßig enthält, gerade hinreichend, um die Erscheinung hervorzurufen, aber nicht genügend, um nachher weitergehende Veränderungen zu veranlassen, wie dies beim absichtlichen Zusatze eines Oxydationsmittels der Fall zu sein scheint, wo schon ein Tropfen verdünnter Salpetersäure oder Bromwasser dem vorhandenen Digitalin gegenüber einen großen Überschufs bedeutet.

Digitalin verum bleibt bis ca. 200° weiß, bei 210° beginnt es zu sintern und schmilzt dann gegen 217° unter starker Gelbfärbung.

Die Analyse ergab mir dieselben Resultate, die Schmiedeberg erhalten hatte.

0,1638 g bei 100° getrocknetes Digitalin lieferten 0,3602 g CO² und 0,119 g H²O.

Berechnet für (C₅H₈O₂)_x:

C	60,0
H	8,0

Kiliani	
59,97	
8,07	

Gefunden:

Schmiedeberg	
59,95	
8,05	

Diese Übereinstimmung der Analysenergebnisse darf wohl als weiterer gewichtiger Beweis dafür geltend gemacht werden, daß Schmiedeberg's Digitalin als chemisches Individuum betrachtet werden muß.

Die beste Stütze findet aber diese Auffassung in dem Verhalten des reinen Digitalins zu verdünnter Salzsäure: Dasselbe wird nämlich unter den gleich anzugebenden Bedingungen sehr glatt gespalten in Digitaligenin, Traubenzucker und Digitalose, von welchen Produkten das zuerst genannte sich direkt in hübschen Krystallen ausscheidet, wenn man reines Digitalin benützt, wogegen es entweder gar nicht oder nur auf großem Umwege zur Krystallisation gebracht werden kann, wenn ein durch Nebenglycoside verunreinigtes Material zur Anwendung kommt.

Die Spaltung des Digitalins hat schon Schmiedeberg versucht: er erhitzte mit wässriger Salzsäure und bekam neben einer Glycose eine unlösliche harzartige Substanz (Digitaliresin), welche er durch konzentrierte Säure abermals in Zucker und ein zweites Harz zerlegen konnte.

Bei Wiederholung dieser Versuche gewinnt man sofort die Überzeugung, daß jenes Digitaliresin unmöglich ein einheitlicher Körper sein kann, denn dasselbe scheidet sich fast momentan nach Beginn der Erhitzung ab und reift dabei, wie der bloße Augenschein lehrt, unveränderte Digitalinkörner mit nieder. Erhitzt man aber weiter, um diese zu zersetzen, so bewirkt die Säure auf der Oberfläche des Harzkuchens schon die zweite Spaltung; im Innern dagegen, wo die Säure nicht eindringen kann, verbleiben unverändertes Digitalin und Digitaliresin. Es muß also behufs Durchführung einer glatten Spaltung dafür gesorgt werden, daß während des Erhitzens mit der Säure überhaupt nichts ausfällt, und das gelingt sehr leicht in folgender Weise:

Man übergießt 1 T. Digitalin mit 8 T. 50prozentigen Alkohols, giebt 2 T. conc. Salzsäure (1,19) hinzu, schüttelt um und erhitzt $\frac{1}{2}$ Stunde am Rückflusskühler im kochenden Wasserbade. Die Flüssigkeit wird zunächst klar und färbt sich dann rasch dunkel, scheidet aber während des Erhitzens nur Spuren von harziger Substanz ab. Dagegen bildet sich beim Erkalten (außerhalb des Wasserbades), namentlich beim Reiben der Wände oder noch rascher nach Einwurf eines fertigen Krystalles eine reichliche Krystallisation von

glänzenden, zu Warzen vereinigten Nadeln (Digitaligenin), welche nach dem Absaugen, Waschen mit 50prozentigem Alkohol und Trockenpressen regelmäfsig 30 Prozent vom Gewicht des verwendeten Digitalins ausmachen. Versetzt man das Filtrat mit dem gleichen Volumen Wasser, schüttelt mehrmals mit Äther und hierauf diesen zur Entfernung der aufgenommenen Salzsäure mit stark verdünnter Soda-lösung, so gewinnt man nach dem Abdestillieren des Äthers eine zweite Krystallisation desselben Körpers. Durch wiederholtes Umkrystallisieren aus möglichst wenig heifsem 93prozentigem Alkohol (zum Schlusse unter Anwendung von Tierkohle) wird er in hübschen weifsen Nadeln gewonnen.

Das so dargestellte Digitaligenin ist unlöslich in Wasser, schwer löslich in alkoholfreiem Äther, leicht löslich in Alkohol, namentlich beim Erwärmen. Englische und reine Schwefelsäure lösen es unter den gleichen Farbenreactionen wie sie beim Digitalin beschrieben wurden. Die reinen trockenen Krystalle werden beim Reiben sehr stark elektrisch, sie schmelzen bei 210—212°.

0,1106 g bei 100° getrocknete Substanz gab 0,3182 g CO²
und 0,0891 g H²O.

Berechnet für C ₁₆ H ₂₂ O ₂ :		Gefunden:
C	78,04	78,46
H	8,94	8,95

Selbstverständlich liefsen sich aus den gefundenen Prozentzahlen auch noch andere Formeln mit höherem bezw. niedrigerem Molekulargewicht berechnen; die Zusammensetzung verschiedener Derivate, welche ich schon dargestellt habe, macht es jedoch sehr wahrscheinlich, dafs die oben angeführte Formel die richtige sein dürfte.

Das Digitaligenin, in Substanz appliziert, verursacht nach gütiger Mitteilung des Herrn Professor Boehm beim Frosche keinerlei Wirkung.

Behufs Charakterisierung der übrigen Spaltungsprodukte wurde die mit Äther erschöpfte wässrige Lösung noch einmal mit Chloroform geschüttelt, um eine geringe Menge harziger Substanz zu entfernen, dann erwärmt, um Chloroform und Äther zu verjagen, und nach dem Erkalten durch Behandlung mit Silberoxyd von Salzsäure befreit. Schliesslich verdampfte ich zum Sirup und liefs diesen teils direkt, teils nach Zugabe passender Lösungsmittel unter verschiedenen Bedingungen monatelang stehen, ohne bisher auch nur die geringste Andeutung von Krystallisation erzielen zu können, was mit Rücksicht

auf die nachfolgenden Ergebnisse der weiteren Untersuchung in hohem Grade auffallend erscheint.

Zunächst wurde dann versucht, durch Darstellung eines Osazons Aufschluß über die Natur des fraglichen Zuckers zu erhalten. Ich gewann ohne Schwierigkeit ein sehr gut krystallisierendes, scheinbar einheitliches Osazon vom Schmelzpunkte 206°; allein die Analysen von Präparaten verschiedener Darstellung harmonierten untereinander ziemlich schlecht und wollten namentlich auf keines der schon bekannten Glieder dieser Körperklasse passen. Es war demnach das Vorhandensein eines Zuckergemenges zu vermuten und zu dessen Erforschung leistete die Oxydationsmethode mittels Brom vortreffliche Dienste, indem von der einen der beiden entstehenden Säuren das Lacton, von der anderen aber das Baryumsalz gut krystallisiert.

Die mit 2 T. Brom versetzte Auflösung von 1 T. des dicken Zuckersirups in 5 T. Wasser absorbierte bei fleißigem Umschütteln das flüssige Halogen ziemlich rasch. Nach dem Verjagen des noch gelösten Broms und Entfernung der Bromwasserstoffsäure mittels Silberoxyd wurde zum dünnen Sirup verdampft. In diesem bildete sich über Nacht eine starke Krystallisation (A), welche auf dem Saugtrichter durch Waschen mit wenigen Tropfen Wasser nahezu rein weiß erhalten werden konnte. Die Mutterlauge wurde verdünnt und mit kohlensaurem Baryum gekocht, das Filtrat vorsichtig mit Alkohol gesättigt und im verschlossenen Kolben unter öfterem Reiben der Wände stehen gelassen. Innerhalb einiger Tage schieden sich hübsche Wäzchen (B) in ziemlicher Menge aus; sie wurden durch Absaugen, Nachwaschen mit 50proz. Alkohol und Pressen von der Mutterlauge befreit. Entfernt man aus letzterer durch Schwefelsäure das Baryum und bringt die Säurelösung wieder zur Sirupkonsistenz, so kann man hierdurch eine zweite Krystallisation des Körpers A erzielen und das Filtrat hiervon liert nach abermaliger Überführung in das Baryumsalz bei gleicher Behandlung wie oben, nochmals eine mit B identische Krystallkruste. Auf diesem, zwar etwas umständlichen, aber sehr sicheren Wege gelingt es ohne Schwierigkeit, die beiden durch die Einwirkung des Broms erzeugten Säuren von einander zu trennen.

Beim Umkrystallisieren der Substanz A aus Wasser erhält man prachtvolle, farblose Säulen, welche in Wasser und Alkohol leicht, in Äther schwer löslich sind, neutral reagieren und das Lacton einer

bisher unbekanntem Säure, der Digitalonsäure, vorstellen. Das lufttrockene Lacton verliert in Vakuum über Schwefelsäure kein Wasser; es beginnt etwas über 130° zu sintern und schmilzt bei 138—139°.

0,206 g vakuumtrockene Substanz lieferten 0,3607 g CO₂
und 0,1307 g H₂O.

Berechnet für C ₇ H ₁₂ O ₅ :		Gefunden:
C	47,73	47,76
H	6,82	7,05

Durch Erhitzen des Lactons mit Kali- oder Natron-Lauge erhält man die nicht oder jedenfalls nur sehr schwer krystallisierbaren Alkalisalze der Säure, deren mäßig verdünnte wässrige Lösung auf Zusatz von Silbernitrat innerhalb kurzer Zeit eine reichliche Krystallisation (mikroskopische Nadeln) von digitalonsaurem Silber ergibt. Das Salz ist mit möglichst wenig Wasser auszuwaschen.

0,1818 g des vakuumtrockenen Salzes gaben beim Glühen
0,0646 g Silber.¹⁾

Berechnet für C ₇ H ₁₃ O ₆ Ag:		Gefunden:
Ag	35,82	35,53

Demnach müßte bei der Spaltung des Digitalins ein Zucker C₇H₁₄O₅, die Digitalose²⁾, entstehen, welcher nach seinem Verhalten zu Brom ein Aldehydradikal enthält und durch seine Zusammensetzung der Rhamnose nahe steht, aus letzterem Grunde aber auch ein großes Krystallisationsvermögen besitzen sollte; spätere Versuche müssen also noch aufklären, welches die Ursache der oben mitgeteilten gegenteiligen Beobachtung ist.

Auch das aus den Mutterlauge des Digitalonsäurelactons gewonnene Baryumsalz (B) war durch Umkrystallisieren leicht zu reinigen; es bildete dann scharf abgegrenzte, rautenförmige, vielfach über einander gelagerte Blättchen von dem Aussehen und der Zusammensetzung des gluconsauren Baryums.

0,12 g lufttrockenes Salz verloren im Vakuum ziemlich rasch 0,0098 g oder 8,17 Proz. H₂O³⁾ und gaben beim Glühen 0,0399 g BaCO₃.

¹⁾ Im Anfange der Zersetzung sublimieren prächtige lange Nadeln einer organischen Verbindung.

²⁾ Der Name „Digitalose“ wurde schon einmal von Homolle und Quevenne (*Mémoires sur la digitaline*) gebraucht, aber nicht für ein chemisches Individuum, sondern für ein Gemenge von Glycosiden und deren Zersetzungsprodukten.

³⁾ Da dieser Wasserverlust nicht ganz der berechneten Menge (9,29 Proz.) entspricht, wurde zum Vergleiche gewöhnliches gluconsaures Baryum ganz ebenso im Vakuum getrocknet und dabei eine Gewichtsabnahme von 8,07 Proz., also Übereinstimmung mit obigem Resultate beobachtet. — Herzfeld (Lieb. Ann. 220. 335) erhielt gleiche Werte für den Wassergehalt beim Erhitzen des Salzes auf 115°, giebt aber irrthümlicher Weise als berechnete Zahl 8,13 Proz. an.

Berechnet für $(C_6H_{11}O_7)_2Ba + 3H_2O$:	Gefunden:
Ba 23,57	23,12

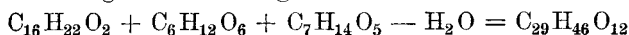
Der Rest des Baryumsalzes wurde in das Kalksalz verwandelt, welches sich in bezug auf die Form seiner Abscheidung sowie betreffs seiner Löslichkeitsverhältnisse ganz verhielt wie das betr. Salz der gewöhnlichen Gluconsäure.

0,2532 g schwefelsäure trockenes Salz lieferten 0,0326 g CaO.

Berechnet für $(C_6H_{11}O_7)_2Ca$:	Gefunden:
Ca 9,28	9,19

Die nach E. Fischer's Vorschrift¹⁾ aus dem Kalksalze bereitete Lösung des Gluconsäurelactons zeigte die entsprechende Rechtsdrehung; demnach liegt d-Gluconsäure vor, und hieraus muß man schließen, daß aus dem Digitalin auch Traubenzucker abgespalten wurde.

Machen wir nun die, wie früher gesagt, wahrscheinlich richtige Annahme, daß dem Digitaligenin die Formel $C_{16}H_{22}O_2$ zukommt, so erhalten wir folgende Gleichung:



und damit eine Formel für das Digitalin, welche sich von $C_{30}H_{48}O_{12} = 6C_5H_8O_2$ d. h. von der durch die Elementaranalyse geforderten Zusammensetzung des Glycosides nur durch den Mindergehalt von CH_2 unterscheidet; ob dieselbe wirklich der richtige Ausdruck für das Molekulargewicht der Substanz ist, dies müssen natürlich erst andere Versuche zeigen, welche von mir im weitesten Umfange in Angriff genommen sind.

Aus den im Vorstehenden mitgeteilten Thatsachen dürfte zur Genüge hervorgehen, daß man das *Digitalin verum* trotz des Mangels der Krystallisationsfähigkeit als chemisches Individuum aufzufassen hat. Daraus folgt aber ohne weiteres, daß seine Wirkung auf den Organismus eine konstante sein muß im Gegensatze zu den bisherigen käuflichen Digitalinsorten, welche nur Gemenge wirksamer und unwirksamer Substanzen in wechselnden Mischungsverhältnissen darstellten, so daß eine sichere Dosierung ganz unmöglich war.

Bei der pharmakologischen Prüfung von *Digitalin verum* machte Herr Prof. Boehm folgende Beobachtungen:

„Das *Digitalin verum* bewirkt bei Fröschen zu 0,5 mg nach 15—30 Minuten systolischen Herzstillstand. Eine Zunahme des Herzpuls volumens konnte auch bei sehr sorgfältiger

¹⁾ Ber. d. Deutsch. chem. Ges. XXIII. 2615.

Dosierung mit Hilfe des Williams-Dreser'schen Apparates bis jetzt nicht nachgewiesen werden.

Bei Hunden wird durch intravenöse Injektion von 2 mg der Blutdruck gesteigert und die Pulsfrequenz unter Vergrößerung des Pulsvolumens verlangsamt. Steigerung der Dosis auf 4 mg verursachte Arrhythmie und nach kurzer Zeit plötzlichen Herzstillstand.

Der gleiche Effekt wurde bei der Katze schon durch 1 resp. 2 mg erzielt.

Kaninchen erwiesen sich als viel resistenter. Subkutane Injektionen von 5—8 mg blieben ohne jegliche Wirkung. Bei intravenöser Injektion wurden durch Dosen bis zu 8 mg Blutdruck und Pulsfrequenz nicht merklich beeinflusst. Allmähliche Steigerung der Dosis bis auf 15 mg verursachte auch bei Kaninchen nach einiger Zeit plötzlichen Herzstillstand.“

Die ersten Versuche über die Wirkung des neuen Arzneimittels auf den Menschen machte Herr Dr. Mottes, praktischer Arzt in München. Derselbe wird über seine Erfahrungen an anderer Stelle berichten. Hier sei nur erwähnt, daß er die besten Resultate bei 2—3stündigen Gaben von $\frac{1}{4}$ mg erzielte, ohne daß dabei unangenehme oder bedenkliche Erscheinungen auftraten.¹⁾

Die Benutzung des reinen Digitalins in der ärztlichen Praxis erscheint aber nicht bloß mit Rücksicht auf die Möglichkeit einer sicheren Dosierung geboten. Bekanntlich wurde bisher nach längeren Digitaliskuren häufig eine schädliche (sog. kumulative) Wirkung beobachtet, die sich besonders in einer Benachteiligung des Magens äußerte. Diese Nebenreaktion ist nun höchst wahrscheinlich nicht dem Digitalin, sondern denjenigen Substanzen zuzuschreiben, welche mit jenem durch die bis jetzt als Digitalispräparate verwendeten Gemenge in den Organismus gebracht wurden.

Für die Richtigkeit dieser Annahme sprechen wenigstens die Resultate, welche Herr Prof. Boehm bei der Untersuchung des Digitonins in der angedeuteten Richtung erhielt. Dasselbe ist (abgesehen von Digitoxin) leider der einzige natürliche Begleiter des

¹⁾ Auch im Münchner Krankenhause ergaben sich nach neuerdings eingetretener gütiger Mitteilung des Herrn Geheimrat von Ziemssen bei der Prüfung der Substanz sehr gute Resultate. Über diese Versuche, welche noch fortgesetzt werden, ist ebenfalls eine besondere Veröffentlichung in Aussicht gestellt.

Digitalins, welcher zur Zeit absolut rein dargestellt werden kann, zugleich aber auch derjenige, welcher in grösster Menge vorkommt. Ich verdanke Herrn Prof. Boehm folgende Mitteilung hierüber:

„Das Digitonin besitzt eine sehr energische lokal-entzündungserregende Wirkung.

Bei einem Hunde innerlich gegeben, bewirken Dosen von 0,1—1,0 g stets nach kurzer Zeit Erbrechen, wodurch natürlich eine weitere Wirkung des Stoffes auf Magen und Darm vereitelt wird. Dosen unter 0,1 g haben wir dem Hunde 10 Tage lang täglich hintereinander gegeben, ohne daß sein Befinden dadurch gestört worden wäre. Als wir nun das in Wasser und etwas Gummischleim fein suspendierte Digitonin dem Tiere unter die Haut spritzten, fraß es zwei Tage nicht, war sehr mürrisch und duldete nicht die geringste Berührung der Injektionsstellen. Nach drei Tagen waren wir überrascht zu konstatieren, daß an beiden Injektionsstellen Thaler große Hautstücke wie mit dem Messer herausgeschnitten bis auf die Rückenmuskeln hinein fehlten — es hatten sich nach Abstoßung der Haut in ihrer ganzen Dicke Geschwüre gebildet, die rasch heilten.

Auch bei Fröschen bewirkt Digitonin überall starke lokale Entzündung, infolge dessen diese empfindlicheren Tiere rascher zu Grunde gehen.

Einmal konnte ich bei einem Frosche auch schon eine exquisite Nervenwirkung - es trat heftiger Starrkrampf auf — konstatieren.“¹⁾

Um nun zu sehen, ob das reine Digitalin in den zur therapeutischen Wirkung erforderlichen Mengen lokal reizt oder nicht, stellte Herr Prof. Boehm einen Versuch mit demselben gesunden Hunde an, der auf Digitoninjektionen mit so starken Entzündungen reagiert hatte. Er schreibt in dieser Beziehung:

„Das Tier erhielt 3 mg reines Digitalin mit Hilfe von wenigen Tropfen Spiritus in 1 ccm Wasser gelöst unter die Haut. Die Dosis war groß genug, um eine starke allgemeine

¹⁾ Diese Beobachtungen Boehm's rechtfertigen auf's neue den von mir anderwärts (Ber. 24. 3953,) geäußerten Wunsch, daß die Bezeichnung „Digitalinum cryst.“ welche noch jetzt in den Preislisten für ein fast nur aus Digitonin bestehendes Präparat gebraucht wird, nicht mehr benutzt werden möge.

Wirkung hervorzurufen, die fast 24 Stunden andauerte, aber an der Injektionsstelle ist nicht die geringste Entzündung oder sonstige Veränderung wahrzunehmen gewesen. Man darf daraus den Schluss ziehen, daß Digitalin verum, in der zur Herbeiführung der allgemeinen Wirkung erforderlichen Dosis örtlich nicht entzündungserregend wird, und daher auch wohl beim Menschen Versuche mit subkutaner Injektion statt-haft sind.

Ferner ist die Vermutung gerechtfertigt, daß die Neben-stoffe des Digitalins in den bisherigen Handelspräparaten sowie im Digitalispulver und im Infusum bei der sogenannten cumulativen Wirkung beteiligt sein dürften.“

Das Digitalin verum besitzt allerdings noch eine wesentliche Schattenseite, das ist der Mangel der Krystallisationsfähigkeit und ich war natürlich schon in sehr verschiedenartiger Weise bemüht, dem abzu-helfen. Als Haupthindernis erweist sich aber hierbei der Umstand, daß schon minimale chemische Veränderungen die Wirkungsfähig-keit völlig aufheben. Erhitzt man z. B. das Digitalin nur wenige Minuten mit Essigsäureanhydrid, so bildet sich dabei ein hübsch krystallisierendes Produkt, dessen Analyse zu der Formel $C_{29}H_{44}O_{11}$ d. h. zu derjenigen eines Digitalinhydrids führte. Dasselbe ist aber nach Prof. Boehm ganz wirkungslos. Ich werde übrigens nach Kräften bestrebt sein, über die praktisch wie wissenschaftlich inte-ressanten Digitalisstoffe weitere Aufklärung zu erzielen.

München im April 1892.

Ueber die Darstellung von Digitogenin.

Von H. Kiliani.

(Eingegangen d. 4. April 1892)

Die Zerlegung des Digitonins in Digitogenin, Dextrose und Galac-tose nach der früher beschriebenen Methode mittels wässriger Salzsäure¹⁾ verläuft zwar, wie ich erst kürzlich hervorhob,²⁾ ver-hältnißmäßig glatt. Sie besitzt aber den Nachteil, der besonders beim Arbeiten mit größeren Mengen sehr fühlbar wird, daß sich das Digitogenin dabei amorph abscheidet, deshalb schwer auszu-waschen und zu trocknen ist, ehe man es durch Chloroform bezw.

1) Ber. d. deutschen chem. Ges. XXIII. 1555.

2) Ebenda XXIV. 3951.