

Zur Digitalisfrage.

Von H. Kiliani.

(Eingegangen den 15. VII. 1897.)

Unter dem Titel „die Glykoside der Digitalisblätter und ihre quantitative Bestimmung“ veröffentlichte kürzlich¹⁾ Keller (Zürich) eine Abhandlung, deren Inhalt wesentlich gegen meine Arbeiten auf diesem Gebiete gerichtet ist. Ich hatte ursprünglich die Absicht, diese Publikation vorläufig ganz zu ignorieren und derselben später einmal bei passender Gelegenheit die entsprechende Würdigung zuteil werden zu lassen. Da jedoch inzwischen die Beobachtungen Kellers mit den daraus gezogenen, durchaus unberechtigten Schlussfolgerungen ohne jede Kritik in eine Reihe von anderen Zeitschriften übergegangen sind, sehe ich mich schon jetzt zu der folgenden Mitteilung gezwungen.

Keller extrahierte kleine Proben (je 20 g) von Digitalisblättern mit verdünntem Alkohol und schüttelte den vom Alkohol befreiten, mit Bleiessig gereinigten und vom überschüssigen Blei getrennten Extrakt mit Chloroform; den Verdunstungsrückstand des letzteren unterwarf er einem rohen Reinigungsverfahren und erklärte denselben sodann wegen der Blaufärbung, welche damit in eisenhaltigem Eisessig bei Gegenwart von konz. Schwefelsäure hervorgerufen werden konnte, einfach für Digitoxin. Hierauf behandelte Keller den mit Chloroform erschöpften Extrakt fraktioniert mit Gerbsäure. Die erste Fraktion soll aus Digitonin-Tannat bestehen, denn das in üblicher Weise daraus gewonnene Glykosid „ist in starkem Alkohol fast unlöslich, in reinem Wasser ziemlich schwer, in Weingeist von 50 % leicht löslich. Mit konz. Schwefelsäure färbt es sich erst gelb, dann braunrot und giebt eine rote Lösung.“ Die 2. Tannat-Fraktion soll endlich Digitalin enthalten, was einerseits wieder aus dem Verhalten des Glykosids zu konz. Schwefelsäure, andererseits aus der kuglig-körnigen Abscheidungsform desselben beim Verdunsten seiner alkoholischen Lösung geschlossen wird.

Herr Keller meint dann:

„Damit wäre die Untersuchung der Digitalisblätter abgeschlossen; das Resultat derselben resumiere ich dahin:

Die Digitalisblätter enthalten Digitoxin, Digitonin und Digitalin. Diese Glykoside sind vollkommen identisch mit denjenigen, welche in den Digitalissamen vorkommen. Zur pharmakologischen Wertbestimmung genügt die Feststellung des Gehaltes an Digitoxin.“

¹⁾ Berichte der pharmaz. Gesellschaft, 7, 125.

Leichter kann man sich die Arbeit allerdings nicht machen und leichtfertiger in den Schlussfolgerungen kann man auch nicht sein als Herr Keller.

Zunächst habe ich früher¹⁾ nachgewiesen, dass reines Digitonin in konz. Schwefelsäure bei Gegenwart, wie bei Abwesenheit von Eisensalz keinerlei Färbung hervorruft, wenn man nur so kleine Mengen von Substanz zum Versuch nimmt, als bei den anderen Glykosiden zur Erzeugung der Farbenreaktionen erforderlich sind. Folglich ist es durchaus verfehlt, aus dem Auftreten einer Färbung auf die Gegenwart von Digitonin zu schliessen, wie dies Keller thut. Sein vermeintliches Digitonin war nach meinen Erfahrungen ein Gemenge von allerlei amorphen Substanzen.

Ferner steht zweifellos fest, dass das *Digitalinum verum* ein Herzgift ist, und zwar ein recht kräftiges, und wenn dasselbe auch die Hoffnungen, die man anfangs auf seine Wirkung als Arzneimittel setzte, nicht ganz erfüllt hat, so kann es doch für die Dosierung der Digitalisblätter und der aus ihnen gewonnenen Präparate keineswegs gleichgültig sein, ob sich in ihnen neben Digitoxin auch Digitalin vorfindet oder nicht. Wenn also Kellers Behauptung, dass die Blätter auch *Digitalinum verum* enthalten, richtig ist, worauf ich später zurückkommen werde, dann würde zur pharmakologischen Wertbestimmung die Feststellung des Gehaltes an Digitoxin schon aus diesem Grunde nicht genügen. Kellers Methode wird aber ganz hinfällig durch die Thatsache, dass sich in den Blättern neben Digitoxin in relativ beträchtlicher Menge noch ein weiteres krystallisierbares Herzgift vorfindet, welches ebenfalls in Chloroform löslich ist und welches mit eisenhaltiger Eisessig-Schwefelsäure genau ebenso reagiert wie das Digitoxin. Ich gebe diesem Doppelgänger des Digitoxins, einem Vorschlage Prof. Boehms folgend, den Namen Digitophyllin; seine Auffindung, welche schon im April 1895 erfolgte, und seine Charakterisierung erforderte freilich beträchtlich mehr Zeit und Arbeit, als sie Keller zur Anstellung seiner Farbenreaktionen benötigte. Ich beschränke mich vorläufig auf eine kurze Beschreibung der Eigenschaften; bezüglich der Darstellung sei hier nur erwähnt, dass das Digitophyllin bei der Gewinnung des Digitoxins nach meiner Methode²⁾ nicht mit in den Aether übergeht.

Reines Digitophyllin wird durch vorsichtige Sättigung seiner methyl-alkoholischen Lösung mit Wasser in prächtigen, perlmutterglänzenden, teils prismatischen, teils tafelförmigen Krystallen erhalten.

1) Dieses Archiv, 234, 275.

2) Dieses Archiv, 233, 311.

Die lufttrockene Substanz verliert im Vakuum nur äusserst wenig an Gewicht, ist also frei von Krystallwasser. (Unterschied von Digitoxin). Sie bleibt im Kapillarrohre bis 224° unverändert, dann beginnt Sinterung und bei langsamem Weitererhitzen erfolgt gegen 230—232° Schmelzen unter Zersetzung.

0,1655 g vakuumtrockenes Digitophyllin lieferten 0,393 g CO₂ und 0,1315 g H₂O.

Berechnet für C ₃₂ H ₅₂ O ₁₀ : 1)		Gefunden:
C	64,43	64,76
H	8,72	8,82

Digitophyllin ist ein Glykosid: Durch konz. Salzsäure wird sofort eine leicht lösliche Substanz abgespalten, welche Fehlings Lösung stark reduziert; wegen des oben erwähnten Verhaltens zu eisenhaltiger Eisessig-Schwefelsäure darf man vermuten, dass Digitoxose als Spaltungsprodukt auftritt.²⁾

Dagegen ist das Digitophyllin gegen sehr verdünnte Salzsäure weit weniger empfindlich als das Digitoxin: Letzteres wird von fünfprozentiger Salzsäure schon bei kurzem Erwärmen (höchstens 1 Minute) energisch angegriffen (Verharzung, Gelbfärbung des ungelösten Anteils und charakteristisches Opalisieren der Flüssigkeit beim Erkalten); Digitophyllin bleibt unter gleichen Bedingungen ganz unverändert.

Ferner unterscheiden sich die beiden Glykoside noch scharf durch ihre Löslichkeitsverhältnisse.³⁾

Digitophyllin ist wesentlich schwerer löslich als Digitoxin. Das beste Lösungsmittel für ersteres, wenn es sich um Krystallisation handelt, ist Methylalkohol: aber selbst von diesem sind bei gewöhnlicher Temperatur weit mehr als 30 Teile nötig, um ein Teil reines Digitophyllin zu lösen; die genauen Verhältniszahlen sind noch zu ermitteln. Eine ähnliche Schwerlöslichkeit hat nun Arnaud⁴⁾ bei dem französischen „*digitaline cristallisée*“ beobachtet und dieser Umstand brachte mich zuerst auf den Gedanken, der Frage näher zu treten, ob nicht etwa das französische Präparat identisch sei mit meinem Digitophyllin,

1) Diese Formel, welche ich zunächst mit Vorbehalt aufstelle, würde einem „Methyldigitoxin“ entsprechen. Vergl. dieses Archiv 234, 487.

2) S. dieses Archiv 234, 276.

3) Ueber die Differenzen in pharmakologischer Beziehung wird Herr Professor Boehm berichten, dem ich auch bei dieser Arbeit für seine Unterstützung zu grossem Danke verpflichtet bin.

4) Compt. rend. 109. 699, 701.

während Arnaud, Adrian¹⁾ und ich selbst²⁾ früher angenommen hatten, dass dasselbe Schmiedebergs Digitoxin entspräche, wofür allerdings jeder Beweis fehlte.

Gegen meine neue Vermutung schien vor Allem die von Nativelle³⁾ mitgeteilte Analyse seines „*digitaline cristallisée*“ zu sprechen. Er fand nämlich 51,3⁰/₀C und 6,8⁰/₀H, also Zahlen, welche weit abliegen von denjenigen, welche für Digitophyllin ermittelt wurden. Dagegen hat schon Arnaud für sein Präparat 63,78⁰/₀C und 8,65⁰/₀H angegeben und eine kürzlich in meinem Laboratorium ausgeführte Analyse des französischen kryst. Digitalins (Firma Adrian) ergab 64,91⁰/₀C und 8,61⁰/₀H, also gute Uebereinstimmung mit Digitophyllin. Ferner stellte ich fest, dass das französische Produkt mit eisenhaltiger Eisessig-Schwefelsäure Blaufärbung giebt, dass es von fünfprozentiger Salzsäure bei ganz kurzem Erhitzen nicht angegriffen wird und endlich, dass dasselbe an dem gleichen Thermometer, welches zur Schmelzpunktsbestimmung des Digitophyllins diente, bei 234—235⁰ erweicht. Demnach besteht sehr viel Wahrscheinlichkeit, dass das „*digitaline cristallisée*“, welches im wesentlichen nach der Vorschrift Nativelles bereitet wird, identisch ist mit dem Digitophyllin. Der vollständige Beweis hierfür muss natürlich noch geliefert werden; ich bin nur augenblicklich wegen verschiedener Veränderungen in meinem Laboratorium ausser Stande, die bezüglichen Versuche mit der nötigen Sorgfalt auszuführen, glaube aber mit dieser vorläufigen Mitteilung nicht länger zögern zu dürfen im Hinblick auf die Abhandlung Kellers, sowie auf eine neuerliche Notiz von Adrian⁴⁾.

Sollte sich meine Vermutung bestätigen, so wird freilich von französischer Seite der neue Name „Digitophyllin“ voraussichtlich für überflüssig erklärt werden, wie dies auch beim Digitoxin geschah. Trotzdem möchte ich die neue Bezeichnung für den oben charakterisierten, zweifellos einheitlichen Körper zur Annahme dringend empfehlen mit Rücksicht auf den vielfachen Missbrauch, welcher namentlich früher mit der Etiquette *digitalinum crist.* getrieben wurde.

Nun drängt sich aber sofort noch eine Frage auf: „Wenn *digitaline cristallisée* und Digitophyllin identisch sind, wohin kommt dann bei der französischen Darstellungsmethode das Digitoxin?“ Hierüber kann ich ebenfalls nur eine Vermutung äussern. Nach der Vorschrift der „*Pharmacopée française*“ soll das rohe kryst. Digitalin in heissem

1) Les nouveaux remèdes. 1897, 78.

2) Dieses Archiv 234, 487.

3) Journ. Pharm. [4] 9. 255.

4) La médecine moderne 1897, 312.

Alkohol gelöst, die Lösung mit dem halben Gewichte Aether und endlich mit soviel Wasser versetzt werden, dass sich zwei Schichten bilden; aus der unteren, wässrig-alkoholischen Schicht scheidet sich dann das kryst. Digitalin aus. Ich halte es nun für sehr wahrscheinlich, dass hierbei in den Aether nicht bloss die Verunreinigungen übergehen, wie der französische Text angiebt, sondern auch das Digitoxin.

Die obigen Ausführungen dürften zur Genüge klarlegen, dass zur Lösung so schwieriger Fragen, wie es jene über die pharmakologisch wichtigen Bestandteile der *Digitalis purpurea* ist, das Kellersche Verfahren, einige Farbenreaktionen anzustellen, heutzutage nicht mehr genügt. Obwohl ich in den letzten Jahren sehr erhebliche Mengen von Glykosiden aus Digitalisblättern selbst dargestellt und sorgfältigst untersucht habe, wage ich mich auch heute noch nicht mit voller Bestimmtheit für die Gegenwart oder für die Abwesenheit des *Digitalinum verum* in den Blättern auszusprechen. Letztere enthalten zweifellos in geringer Menge ein Glykosid, welches grosse Aehnlichkeit mit *Digitalinum verum* besitzt; aber vollständige Identität vermochte ich noch nicht nachzuweisen. Dagegen muss ich es für höchst unwahrscheinlich erklären, dass in den Blättern das für die Samen so charakteristische Digitonin vorkommt: Ich habe bisher niemals diesen mir so wohlbekannten und so leicht erkennbaren Körper in den Blättern finden können. Auch bezüglich des angeblichen Vorkommens von Digitoxin in den Samen muss ich meine frühere Beweisführung aufrecht erhalten.

Wenn endlich Herr Keller die von mir vorgeschlagene Abänderung seiner „Zonenreaktion“, d. h. die Anwendung von Reagentien mit annähernd bestimmtem Eisengehalte, für „eine unnötige und überflüssige Komplikation“ hält, so finde ich das bei dem Standpunkte, den er überhaupt einnimmt, sehr begreiflich. Nach meinen Erfahrungen lohnt sich aber die geringe Mühe jener „Komplikation“ reichlich durch die Gewinnung schärferer Versuchsergebnisse.

Freiburg i. Br., 8. Juli 1897.

Die mikroskopische Untersuchung der Exkremeute.

Von van Ledden-Hulsebosch.

(Eingegangen den 15. Juli 1897.)

Es sind von den vielen Wissenschaftszweigen, welche erlernt werden, wenige, welche so interessant und so lohnend sind, aber auch keiner der so wenig erlernt wird, als die mikroskopische Untersuchung der Exkremeute.