

werden, weil dafür zurzeit jede sichere Unterlage fehlt. Was ich als gut krystallisierendes und leicht spaltbares „Hydrat“ abgeschieden habe, mag vorläufig ohne Namen bleiben, bis die in meiner neuen Digitoxinarbeit (l. c. S. 581) angeschnittene Frage nach der Existenz von zweierlei Digitoxin gelöst ist; denn jenes Hydrat dürfte nach seinem ganzen Verhalten in ziemlich naher Beziehung zu meinem früheren β -Digitoxin stehen. Der in Chloroform unlösliche Anteil der Krusten, welche ich aus dem ursprünglichen „Gitalin“ durch das Methylalkohol-Chloroform-Aether-Verfahren abschied, könnte endlich bis zu weiterer Aufklärung den von Kraft eingeführten Namen Anhydrogitalin behalten, obwohl ich auf Grund der mitgeteilten Erfahrungen entschieden bestreiten muß, daß diese Substanz erst nachträglich aus einem Gitalinbestandteil durch Wasserabspaltung entsteht.

Der Firma C. F. Boehringer & Söhne, welche in uneigennützigster Weise die Möglichkeit zur Aufklärung des Sachverhaltes darbot, spreche ich auch hier volle Anerkennung und verbindlichsten Dank für die Ueberlassung des Materials aus.

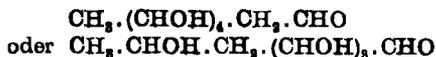
Aus der medizinischen Abteilung
des Universitätslaboratoriums Freiburg i. B.

Ueber Digitalinum verum.

Von H. Kiliari.

(Eingegangen den 25. II. 1914.)

Als Spaltungsprodukte des in der Ueberschrift bezeichneten Glykosides habe ich vor vielen Jahren das schön krystallisierende Digitaligenin, sowie die Zucker Digitalose und d-Glykose ermittelt¹⁾. Für die erstere, $C_7H_{14}O_5$ wurde später²⁾ sehr wahrscheinlich gemacht, daß sie entweder



sein wird. Auffällig war aber, daß es bei den ersten Spaltungsversuchen nicht gelingen wollte, wenigstens die d-Glykose in krystallisierter Form abzuscheiden, und äußerst dürrig sind

¹⁾ Dieses Archiv 280, 250 (1892).

²⁾ Ber. d. d. chem. Ges. 88, 3621 (1905).

namentlich die bisherigen Ergebnisse betreffs Digitaligenin: Als einziges wichtigeres Resultat konnte nur mitgeteilt werden, daß dessen Oxydation mittelst Chromsäure zu einem neutralen Produkte führt, welches höchst wahrscheinlich identisch ist mit dem aus Digitoxigenin gewinnbaren Toxigenon¹⁾. Mancherlei, in kleinem Maßstabe durchgeführte Versuche, bessere Aufklärung über den Aufbau des Digitaligenins zu erzielen, führten zu keinem sicheren Resultate, zugleich aber zu der Erkenntnis, daß diesem Mangel nur dann abgeholfen werden könnte, wenn wesentlich mehr Digitaligenin zur Verfügung stände. Hierzu waren aber ungewöhnlich große Mengen des Rohmaterials (*Digitalinum germanicum*) erforderlich, welche, auch wenn die Mittel dazu vorhanden gewesen wären, unmöglich auf einmal bezogen werden konnten. Ich habe mir deshalb seit mehreren Jahren das gewünschte Glykosid „zusammengespart“, indem ich von Zeit zu Zeit je 1—2 kg *Digitalinum germanicum* verarbeitete²⁾ auf „verum“, bis ich etwa 350 g rohes *Digitalinum verum* beisammen hatte und dazu kamen dann noch ca. 80 g solchen Rohproduktes, welche ich gewinnen konnte durch Ausnützung einer alten Beobachtung von Windaus³⁾: Sättigt man das Filtrat von der ersten Ausscheidung des *Digitalinum verum* mit Aether, so scheiden sich bei Aufbewahrung im geschlossenen Gefäße allmählich weitere Mengen des gleichen Glykosids ab, freilich äußerst langsam, so daß man, um nennenswerte Ausbeute daran zu erzielen, mindestens einige Monate lang stehen lassen muß, und ich habe das obige günstige Gesamtergebnis nur dadurch erreicht, daß ich einzelne derartige Mutterlaugen über ein Jahr lang, gesättigt mit Aether, stehen ließ, wobei zeitweise neuer Aether in kleiner Menge auf die Oberfläche gegeben wurde, weil trotz Korkverschluß bei so lange dauerndem Stehen eine allmähliche Verflüchtigung von Aether nicht zu vermeiden ist; die lange Dauer dieser nachträglichen Ausscheidungen könnte die Vermutung nahe legen, daß sie einer hydrolytischen Neubildung des Glykosids aus einem noch komplizierteren Molekül zuzuschreiben sind, doch fehlen dafür sichere Beweise. Bei der Arbeit von Windaus waren solche Niederschläge nur nebenbei in jeweils ganz kleiner Menge erhalten worden, so daß jetzt eine genauere Identifizierung nötig erschien. Die erwähnten 80 g wurden deshalb für sich

¹⁾ Dieses Archiv 287, 457 (1899).

²⁾ Ber. d. d. chem. Ges. 84, 3561 (1901).

³⁾ Dieses Archiv 287, 460 (1899).

allein der Reinigung unterworfen (nach dem gleich zu beschreibenden Verfahren), dabei zeigte sich, daß mindestens die Hälfte des Materials wirklich aus *Digitalinum verum* bestand, welches schließlich den Schmelzpunkt 213—214° (unter Gelbfärbung und Aufschäumen)¹⁾ hatte, diesen auch nach dem Vermischen mit ursprünglich abgeschiedenem (gereinigtem) Glykosid beibehielt und mit letzterem auch bezüglich des Verhaltens bei der Spaltung völlig übereinstimmte.

In dieser vorläufigen Mitteilung soll nun berichtet werden über neu ermittelte bessere Methoden I. zur Reinigung des rohen Glykosids, II. zu dessen Spaltung und III. über die Abscheidung von krystallisierter d-Glykose aus den Spaltungsprodukten.

I. Reinigung von rohem *Digitalinum verum*. Hierzu hatte ich früher heißen 95%igen Alkohol verwendet; beim Erkalten solcher Lösungen scheidet sich aber das Glykosid regelmäßig wieder in weichen Körnern ab, deren gallertartige Beschaffenheit schon die Entleerung aus dem Erhitzungskolben, sowie das Absaugen und namentlich das genügende Auswaschen äußerst erschwert, und dieser Mißstand wird ganz besonders fühlbar, wenn man mit größeren Mengen arbeitet; er läßt sich aber leicht vermeiden, wenn Methylalkohol als Lösungsmittel benützt wird: Dadurch fällt das Erhitzen ganz weg, man kann das Glykosid einfach durch Wasser wieder ausscheiden und man erhält es dabei in wesentlich dichteren Körnern, die sich leichter auswaschen lassen und am Schlusse (nach vollständiger Reinigung) sogar fast sandigen Charakter haben.

1 Teil rohes *Digitalinum verum* wird in 3 Teilen Methylalkohol kalt gelöst, dazu gibt man 6 Teile Wasser; je nach dem Reinheitsgrade des Rohproduktes scheiden sich mehr oder weniger rasch weiße Körner ab, jedenfalls ist es aber ratsam, zwei Tage unter Schutz vor Verdunstung stehen zu lassen; dann bringt man den Niederschlag auf eine geräumige Nutsche, läßt etwa 24 Stunden lang abtropfen, saugt erst jetzt die Masse zusammen²⁾ und wäscht schließlich mit 10%igem Methylalkohol (der auch zum Nachspülen benützt wird) möglichst vollständig aus. Der Nutscheninhalt wird im Vakuum getrocknet und noch mindestens einmal genau in gleicher Weise gereinigt, bis alle in Wasser leicht löslichen

¹⁾ Vergl.: Dieses Archiv 280, 253 (1892).

²⁾ Dabei ist Vorsicht nötig wegen des Schäumens der Mutterlauge; ziemlich große Saugflasche und vorherige Beschickung derselben mit etwas Alkohol sind dabei nützlich.

Beimengungen ganz entfernt sind. Sollte dann am Schlusse das Glykosid (welches hierbei in immer dichter Form ausfällt) noch schwach gelblich erscheinen, so hilft nach meinen wiederholten Erfahrungen hiergegen eine etwaige Behandlung mit Blutkohle garnichts, weil das Glykosid sichtlich ebenso leicht kleine Mengen von Farbstoff mit niederreißt wie die Blutkohle; glücklicherweise ist aber jener geringe Farbstoffgehalt ganz unschädlich, wenn man das *Digitalinum verum* lediglich zur Spaltung verwenden will. Wichtiger ist eine andere Reinheitsprobe: Das nach obiger Vorschrift gereinigte Glykosid enthält manchmal, namentlich wenn es aus „Mutterlaugen“ mittelst Aether-Sättigung abgeschieden wurde, einige Prozent einer Beimengung, welche ebenfalls in Wasser unlöslich ist, die sich aber vom *Digitalinum verum* durch ihre Löslichkeit in Chloroform unterscheidet. Es empfiehlt sich deshalb immer, von dem anscheinend reinen vakuumtrockenen Produkte etwa 1 g möglichst fein zu pulvern, genau zu wägen, mindestens 1 Stunde mit Chloroform zu schütteln und zu bestimmen, wieviel Prozent hiervon gelöst werden; findet man hierbei mehr als 1%, so müßte das gleiche Verfahren auf die Gesamtmasse angewendet werden; das Endprodukt soll ferner den Schmelzpunkt 212—214° (unter Blasenbildung) haben.

Bei so wertvollem Material müssen ferner auch alle Mutterlaugen sorgfältigst ausgenützt werden. Man verdunstet sie bei 35—40°; scheiden sich hierbei direkt wieder „Körner“ ab, so werden diese bei entsprechender Konzentration der Mischung abgetrennt wie das ursprüngliche rohe Digitalinum verum und ebenso gereinigt wie dieses. Erfolgt beim Verdunsten keine solche Ausscheidung, so trocknet man den Rückstand im Vakuum völlig aus, löst ihn in 4 Teilen 95%igem Aethylalkohol und fällt durch allmählichen Zusatz von 5 Teilen gew. Aether die Hauptmenge der Begleitstoffe aus, welche sich als klebrige Masse rasch an der Glaswand festlegen; die abgegossene Lösung wird wieder verdunstet, der verbleibende dicke Sirup mit 4 Teilen 10%igem Methylalkohol verdünnt und einige Tage im verschlossenen Gefäße stehen gelassen, wodurch in der Regel abermals eine Körner-Ausscheidung veranlaßt wird. Gerade durch diese Mutterlaugen-Arbeit wird das ganze Verfahren zu einem recht zeitraubenden, es dürfte aber kaum eine wesentliche Vereinfachung möglich sein, solange es nicht etwa gelingt, das Digitalinum verum in ein gut kristallisierendes und für Spaltung sowie Abbau noch brauchbares Derivat zu verwandeln. Die Hauptschwierigkeit liegt, wie schon angedeutet, in dem Gallertcharakter des Rohproduktes, das

als solches immer nur mangelhaft ausgewaschen werden kann, und aus dem gleichen Grunde erleidet auch die Ausbeute bei der endgültigen Reinigung eine recht empfindliche Schmälerung.

II. Spaltung. Früher (l. c.) habe ich hierzu ein Gemisch von 8 Teilen 50%igem Alkohol und 2 Teilen konzentrierter Salzsäure (entsprechend ca. 7,6% ClH) verwendet, wobei etwa 30% rohes Digitaligenin gewonnen wurden; eine Herabsetzung des Säuregehaltes müßte aber sowohl für die Beschaffenheit des Genins wie für die Reindarstellung der Zuckerarten vorteilhaft sein. Eine Anzahl von Versuchen, durchgeführt mit je ca. 1 g Glykosid führte jedoch zum Schlusse, daß es nicht zweckmäßig ist, mit dem ClH-Gehalte unter 4% herunterzugehen; wesentlich ist ferner, daß die Erhitzung in lebhaft kochendem Wasser erfolgt. Ich benütze jetzt folgendes Verfahren:

In 10 Gewichtsteilen „Spaltungssäure“ (mit 4,4% ClH, bereitet aus 100 ccm Wasser + 100 ccm 96%igem Alkohol + 20 ccm konzentrierter Salzsäure) wird 1 Teil Digitalinum verum eingetragen¹⁾, der Kolben mit Rückflußkühler verbunden und in Wasser, das rasch zu lebhaftem Kochen gebracht wird, 1 Stunde erhitzt. Nach dem Erkalten beginnt bald die Krystallisation des Digitaligenins (große Nadelwarzen), diese saugt man aber erst nach 18—24 Stunden ab unter Nachwaschen mit 30%igem Alkohol, schließlich mit Wasser, bringt sie noch feucht in eine Schale, rührt hier mit Wasser an und saugt nach $\frac{1}{2}$ —1 Stunde nochmals ab, um die ziemlich fest anhaftende Salzsäure ganz zu entfernen: Ausbeute an gut aussehendem, vakuumtrockenem Rohprodukt 35—38%, also etwas mehr als früher. Das zweite Washwasser wird einfach beseitigt, das erste Filtrat dagegen zweimal mit Chloroform geschüttelt, letzteres durch Natriumsulfat entwässert und bei 35—40° verdunstet (oder auch destilliert), sein Rückstand (meist dunkel und zählebrig) im Minimum von 50%igem Alkohol kalt gelöst und diese Lösung mit Digitaligenin geimpft. Bei mehrtägigem Stehenlassen im verschlossenen Kolben gewinnt man so meist noch einige Prozent des krystallisierten Genins; die Hauptmasse bilden jedoch harzige Nebenprodukte. Die mit Chloroform gereinigte Zuckerlösung wird am besten durch Silberkarbonat²⁾

¹⁾ Gießt man umgekehrt die Säure zum Glykosid, so backt letzteres zu schwer zerteilbaren Gallertklumpen zusammen, welche sehr ungleichmäßig benetzt werden.

²⁾ Ich ziehe jetzt für solchen Zweck durchweg das Silberkarbonat dem Oxyd vor, weil man vom ersteren beliebige Mengen im trockenen Zustande vorrätig halten und das jeweils erforderliche Quantum genau abwägen kann.

von der Salzsäure befreit und bei 35—40° zum Sirup verdunstet, dessen weitere Verarbeitung in Abschnitt III besprochen wird.

Die Reinigung des rohen Digitaligenins ließ sich ebenfalls verbessern durch Anwendung von 85%igem Alkohol, worin dasselbe etwas schwerer löslich ist als in dem früher benützten 93—96%igen. 1 Teil Rohprodukt löst sich schon in 3 oder höchstens 4 Teilen 85%igem Alkohol beim Kochen (am Rückfluß) leicht auf, nach dem Erkalten entsteht dann langsam sehr schöne Krystallisation, welche beim Absaugen (erst nach 24 Stunden!) mit dem Minimum von 50%igem Alkohol zu waschen ist und dann meist nur mehr Spuren von anhaftendem Farbstoff enthält. Sie wird nach dem Trocknen im Vakuum je nach dem Reinheitsgrade in 6—8 Teilen kochendem 85%igen Alkohol gelöst, diese Lösung mit Blutkohle gekocht und durch Heißwassertrichter filtriert; bei richtigem Arbeiten wird sie nahezu oder ganz farblos sein, so daß aus ihr die Hauptmasse des Digitaligenins einfach durch Sättigung mit Wasser sehr rasch in Form rein weißer Nadeln (Schmp. 212—213°) abgeschieden werden kann. Selbstverständlich sind auch hier alle Mutterlaugen in zweckentsprechender Weise sorgfältigst zu verarbeiten.

III. Abscheidung von krystallisierter d-Glykose aus dem Zuckergemisch. Daß bei der Spaltung von *Digitalinum verum* d-Glykose und Digitalose auftreten, konnte ich früher nur indirekt erschließen durch die Untersuchung der Brom-Oxydationsprodukte, wobei in einwandfreier Weise d-Glykonsäure als Baryum- und Calciumsalz, Digitalonsäure (C₇H₁₄O₆) dagegen in Form ihres prächtig krystallisierenden Laktons nachgewiesen wurden. Inzwischen habe ich das nämliche Verfahren mehrmals auf das gleichartige Zuckergemisch angewendet, wobei es mir hauptsächlich auf die Gewinnung von Digitalonsäure ankam. Jedesmal mußte ich aber die Erfahrung machen, daß die Ausbeute an dieser Säure wesentlich unter der berechneten zurückblieb, so daß sich mir die Vermutung aufdrängte, es möchte vielleicht noch ein dritter Zucker in den Spaltungsprodukten stecken. Leider kann ich hierüber auch jetzt noch keine sichere Auskunft geben; immerhin ist es aber doch wenigstens gelungen, den Traubenzucker direkt als solchen abzuscheiden in folgender Weise: Der nach Abschnitt II gewonnene, im Vakuum möglichst eingedickte Sirup wurde im Kolben in 1 Teil Methylalkohol gelöst, nach völliger Auflösung 1 Teil absoluter Aether hinzugegeben, sowie ein Körnchen d-Glykose; es zeigte sich zwar rasch Beginn einer Krystallisation, diese war

aber erst nach vier Wochen zu einer erheblicheren Kruste geworden. Abgießen der überstehenden Lösung, Wiederaufnahme der Kruste in Methylalkohol und abermalige Sättigung mit absolutem Aether ergaben schließlich eine rein weiße Krystallisation vom Schmelzpunkt 145° mit $[\alpha]_D = +51,7^{\circ}$ (0,5628 g vakuumtrockene Substanz in 15 ccm H_2C und 1 dm-Rohr, $\alpha = +1,94^{\circ}$), also sicher d-Glykose.

Mit der Untersuchung der Mutterlauge bin ich noch beschäftigt, desgleichen mit dem Digitaligenin, von welchem ich jetzt größeren Vorrat besitze.

Auch bin ich jetzt bemüht, eine bessere Trennungsmethode für die einzelnen Gemengteile des „Gitalins“ auszuarbeiten und dieselben dann genauer zu charakterisieren.

Mitteilung aus dem Pharmazeutischen Institute der Technischen Hochschule in Braunschweig.

Von H. Beckurts.

Einfluss elektronegativer Komplexe auf die Halogenisierung gewisser Methylenderivate.

Von J. Troeger und W. Müller.

(Eingegangen den 7. II. 1914.)

Durch die Untersuchung von J. Troeger und P. Vasterling¹⁾ ist gezeigt, daß die dem Cyanessigester analogen Arylsulfonacetonitrile RSO_2CH_2CN einen Austausch der beiden H-Atome der CH_2 -Gruppe gegen Na-Atome, sowie gegen aliphatische und aromatische Alkoholradikale gestatten, der Einführung nur eines Na-Atoms oder einer Alkoholgruppe aber gewisse Schwierigkeiten entgegensetzen, so daß die Gewinnung monoalkylierter Derivate nicht, diejenige dialkylierter Verbindungen hingegen leicht sich bewerkstelligen läßt. J. Troeger und E. Lux²⁾ haben nun Dibromverbindungen von solchen Arylsulfonacetonitrilen von der allgemeinen Formel $RSO_2C(Br_2)CN$ einerseits durch direkte Bromierung der genannten Nitrile, andererseits durch Einwirkung von Brom auf die Na-Salze der Oxime $RSO_2C(NOHCN)$ bereitet

¹⁾ Journ. f. prakt. Chemie (2), 72, 323.

²⁾ Archiv d. Pharmazie 247, 624.