

Mitteilungen aus der pharmazeutischen Abteilung  
des chemischen Laboratoriums der Universität Gießen  
(Prof. Naumann).

## Untersuchungen über die Gruppe der Helleboreen.

### I. Mitteilung.

Von Prof. Oscar Keller.

(Eingegangen den 19. VII. 1910.)

Die Untersuchungen über die Alkaloide der *Nigella*-Arten<sup>1)</sup> hatten ergeben, daß nur *N. damascena* und *N. aristata* Alkaloide in greifbarer Menge führen, die übrigen untersuchten Spezies aber frei davon sind. *N. damascena* enthält nur Damascenin, *N. aristata* außerdem auch Methyl-damascenin und wahrscheinlich auch kleine Mengen von zweifach methyliertem Damascenin. Die Samen beider Pflanzen zeigen äußerlich und anatomisch keine Unterschiede; vergleicht man aber den Habitus der ganzen Gewächse, so fällt sofort der ungleich kräftigere Wuchs, die dichtere, tiefgrüne Belaubung mit größeren Blattflächen bei *N. aristata* gegenüber der *N. damascena* auf. Es liegt nun der Gedanke nahe, daß infolgedessen die Assimilationstätigkeit eine intensivere sein muß und daher die ersten Assimilationsprodukte in größerer Menge gebildet werden müssen, innerhalb der gleichen Zeit, als bei *N. damascena*.

Wenn nun, wie man annimmt, der Formaldehyd das erste Assimilationsprodukt ist und dieser Körper weiter, wie z. B. Pictet ausführte<sup>2)</sup>, auch für die verschiedenartigsten Methylierungen benutzt wird, dann könnte man das Vorkommen von Methylverbindungen neben der Grundbase einfach darauf zurückführen, daß eben hier bei *N. aristata* das Methylierungsmittel in besonders reichlicher Menge zur Verfügung steht. Es würde also schon die äußere Form der Pflanze, die mehr oder weniger reichliche Ausbildung ihrer Blattorgane, von Einfluß auf die Zusammensetzung ihrer Alkaloide, vielleicht auch anderer Stoffe, sein können. Bekannt ist, daß man unter Umständen durch künstliche Formveränderung — die meist auf eine Verletzung gewisser Organe

<sup>1)</sup> Arch. d. Pharm. 1903, S. 1.

<sup>2)</sup> Pharm. Ztg. 1905, S. 896.

hinausläuft — viele Pflanzen zur Erzeugung bestimmter Produkte veranlassen kann. Sollten nun vielleicht allgemein Beziehungen zwischen Form und Inhalt sich auffinden lassen, etwa in der Art, daß bei starker Entwicklung der Blattorgane besondere Neigung zur Bildung methylierter Verbindungen besteht, im Vergleich zu nahe verwandten Pflanzen, die in dieser Beziehung dürrtiger ausgestattet sind?

Daß der Gedanke in dieser allgemeinen Form Gültigkeit hat, ist schon deshalb nicht wahrscheinlich, weil ja die Assimilations-tätigkeit weniger von der Ausbildung des Blattes, als vielmehr von der Beschaffenheit der Chromatophoren abhängt. Er drängt sich aber bei Betrachtung der erwähnten *Nigella*-Arten ganz unwillkürlich auf und reizt jedenfalls an, nach weiteren Beispielen zu suchen.

Wenn man einen Einblick in die Beziehungen dieser und anderer Art zwischen den Alkaloiden einer Pflanzenart gewinnen will, so ist selbstredend zunächst eine genaue Kenntnis aller darin vorkommenden Basen erforderlich. Weiter muß man nicht nur eine Art, sondern möglichst viele Arten, die eine Gruppe naher Verwandter bilden, vergleichend untersuchen, etwa so, wie es bei den Familien der Papaveraceen, der Solanaceen geschieht. Von diesem Gesichtspunkte aus bin ich an die Untersuchung einiger weiterer, der *Nigella* nahestehender Ranunculaceen gegangen und habe die Gruppe der Helleboreen ins Auge gefaßt.

Gerade die Ranunculaceen müssen für solche Untersuchungen geeignetes Material liefern, da hier ein ähnlicher Reichtum an Alkaloiden und anderen physiologisch wirksamen Stoffen zu verzeichnen ist, wie bei den Papaveraceen.

Aus der Ranunculaceen-Familie gelten von den bei uns einheimischen Gruppen die Clematideen und Paeonieen als ungiftig; besonders wirksame Stoffe daraus sind nicht bekannt. Dagegen finden sich in den Gruppen der Anemoneen und Ranunculeen zahlreiche stark giftige Arten, die aber, soweit unsere bisherige Kenntnis reicht, alle alkaloidfrei sind und ihre Wirkung zum Teil sicher dem Anemonin verdanken. Einzig in der Gruppe der Helleboreen finden sich zahlreiche alkaloidführende Gattungen. Als giftig gelten von einheimischen Arten: *Isopyrum*, *Actaea*, *Cimicifuga*, *Aconitum*, *Helleborus*, die mit Ausnahme von *Helleborus* Alkaloide besitzen. Ferner sind in *Nigella* und, wie ich später zeigen werde, in *Delphinium consolida* beträchtliche Mengen von Basen enthalten, in *Caltha* wurde ihre Anwesenheit vermutet. Dagegen konnten in *Eranthis*, *Trollius* und *Aquilegia* bisher solche Körper nicht nachgewiesen werden.

Ich habe mich bisher zunächst mit *Helleborus*, *Aquilegia*, *Caltha* und *Delphinium* beschäftigt. Wenn ich die Ergebnisse der bisherigen Versuche schon jetzt veröffentliche, so tue ich das, weil die weitere Bearbeitung voraussichtlich längere Zeit erfordern wird, und ich die Herren Fachgenossen bitten möchte, mir dieses Gebiet, insbesondere die Untersuchung der Delphinium-Basen (s. unten), bis auf weiteres zu überlassen.

I. Von den Bestandteilen von *Helleborus niger* und *H. viridis* sind bisher nur zwei Glykoside, Helleborein und Helleborin, oberflächlich bekannt; Alkaloide wurden nicht gefunden. Ich habe die Wurzeln beider Pflanzen erneut genau auf Basen geprüft, kann aber ebenfalls bestätigen, daß wenigstens in *H. niger* sicher keine vorhanden sind, ebensowenig wahrscheinlich in *H. viridis*. Da ich bei meinen Untersuchungen gleichzeitig die beiden Glykoside möglichst von vornherein trennen wollte, verfuhr ich in Anlehnung an die Angaben von Th a e t e r<sup>1)</sup> so, daß ich die gemahlten Drogen durch Perkolation mit Aether völlig erschöpfte. Die Aetherlösung mußte wenigstens die Hauptmenge des Helleborins enthalten; sie wurden von Aether befreit und der Rückstände vorläufig beiseite gestellt. Sie sind noch nicht weiter untersucht.

Die Droge wurde dann weiter mit schwach weinsaurem, absoluten Alkohol extrahiert und die Lösungen im Sinne des S t a s - O t t o'schen Verfahrens auf Alkaloide untersucht, aber mit negativem Erfolge. Dabei wurde jedoch eine bemerkenswerte Beobachtung gemacht. Als die zuletzt erhaltene wässrige, alkalisch gemachte Lösung zur Aufnahme etwaiger Basen mit Aether geschüttelt wurde, schied sich beim Stehen des Aetherauszuges ein gut krystallisierender Körper aus, von dem eine kleine Menge auch schon beim Ausschütteln der noch sauren Lösung beobachtet wurde. Diese Krystalle wurden gesammelt und zweimal aus Alkohol umkrystallisiert.

Der Körper ist weder in wässriger Säure noch Lauge löslich, löst sich auch in Wasser nicht auf, wohl aber in Alkohol, schwerer in Aether. Schmelzpunkt 269—270°.

#### Reaktionen:

Konzentrierte  $H_2SO_4$  löst feurig karminrot; auf Zusatz von Wasser weiße flockige Fällung.

Konzentrierte  $H_2SO_4$  + Spur  $FeCl_3$ : karminrot.

<sup>1)</sup> Arch. d. Pharm. 1897, S. 414.

Formalinschwefelsäure: rot, schnell in Gelbbraun übergehend, in der Wärme tief rotbraun.

Froehde's Reagens: braun; heiß: hellgelb.

$\text{FeCl}_3$  färbt die alkoholische Lösung nicht.

Auf die Zunge gebracht, ruft der Körper nach einiger Zeit ein anhaltendes Brennen hervor.

Es handelt sich demnach mit Wahrscheinlichkeit um Helleborin. Nach Marmé<sup>1)</sup> liegt sein Schmelzpunkt über  $250^\circ$ ; Thaeter erwähnt auch die Reaktion mit  $\text{H}_2\text{SO}_4$  und bezeichnet die Färbung als violettrot. Kobert<sup>2)</sup> gibt an, daß Helleborein eine hochrote Färbung mit  $\text{H}_2\text{SO}_4$  liefert; um Helleborein kann es sich hier aber nicht handeln, da dieses in Wasser löslich ist.

Nach den Literaturangaben soll sich nun Helleborin reichlicher in *H. viridis* finden, aber auch hier nur in Mengen bis 0,025%<sup>3)</sup>. Die Menge aber, die ich nach zweimaligem Umkrystallisieren in glänzenden nadelförmigen Prismen aus einem Kilogramm der Wurzeln von *H. niger* nach der vorhergehenden Erschöpfung mit Aether erhielt, betrug 0,45 g, also allein schon 0,045%. Die Angaben über die Verteilung der Glykoside und ihr Vorkommen in den beiden Drogen bedürfen also einer Revision.

II. Auch bei *Aquilegia vulgaris* habe ich in Uebereinstimmung mit früheren Untersuchungen<sup>4)</sup> keine Alkaloide auffinden können, weder in den Blüten, noch im Kraute, noch in den Samen.

III. Dagegen führt *Caltha palustris* kleine Alkaloidmengen, wie bereits Vanderlinden<sup>4)</sup> angegeben hat. Ich habe bisher nur das Kraut untersucht, es sollen weiter auch die Samen auf Alkaloide geprüft werden. Das frische blühende Kraut wurde fein zerhackt und ausgepreßt, der Rückstand sodann mit schwach weinsaurem Alkohol ausgezogen, die vereinigten Flüssigkeiten eingengt, filtriert und nach Stas-Otto weiter behandelt. Die schließlich erhaltene saure, wässrige Lösung gab mit Kalium-Wismutjodid einen orangeroten Niederschlag, der mit Bleikarbonat zerlegt wurde. Nach der Umsetzung des in der Lösung befindlichen Jodids der Base mit  $\text{AgCl}$  konnte das Chlorid in kleiner Menge krystallisiert gewonnen werden. Allerdings reichte die Menge

<sup>1)</sup> Annal. Bd. 135, S. 55.

<sup>2)</sup> Chem. Centr. 1895, I., S. 1045.

<sup>3)</sup> Schmidt, Pharm. Chem. II., 1705.

<sup>4)</sup> Vanderlinden, Rec. Inst. Botan., Bruxelles, 1902, S. 135.

(aus ca. 300 g frischem Kraut) vorläufig für irgendwelche weiteren Untersuchungen nicht aus. Unter dem Mikroskop zeigten die Krystalle die Form von langgestreckten Prismen mit anscheinend rhombischen Flächen. Auch das Platindoppelsalz ist krystallisierbar. J o h a n n s e n<sup>1)</sup> hielt die Base für identisch mit Nikotin; das ist jedoch ausgeschlossen, weil sie auch nicht spurenweise mit Wasserdämpfen flüchtig ist.

IV. Ueber unser einheimisches *Delphinium Consolida* liegt nur eine einzige Angabe vor, nach der M a s i n g<sup>2)</sup> in den Blüten ein Alkaloid in kleiner Menge gefunden haben will, das er als Calcatrippin bezeichnet. Ich habe die früher arzneilich benutzten *Flores Calcatrippae* ebenfalls untersucht, aber keine Spur von Basen finden können. Dagegen enthalten die Samen sogar ziemlich beträchtliche Mengen von Alkaloiden, und zwar sind wenigstens drei verschiedene vorhanden. Ueber die Existenz dieser Basen ist meines Wissens bisher nichts bekannt. Da diese Körper anscheinend in naher Beziehung zu den Alkaloiden aus *D. Staphisagria* und anderen ausländischen Delphinium-Arten stehen, so bietet ihre Untersuchung schon in dem von mir anfangs angedeuteten Sinne großes Interesse. Es ist das um so mehr der Fall, als die bisher aufgefundenen Delphinium-Alkaloide wegen ihrer physiologischen Wirkung, die teils dem Aconitin, teils dem Curare ähnelt, ganz allgemein vom medizinischen und pharmazeutischen Standpunkte aus beachtenswert sind. Die vorläufigen Ergebnisse meiner Untersuchungen über *D. Consolida* sollen in einer besonderen Mitteilung niedergelegt werden, wobei ich mir weitere Forschungen über sämtliche Delphinium-Basen vorbehalte.

---

<sup>1)</sup> Sitz.-Ber. Naturf.-Ges., Dorpat, Bd. IV.

<sup>2)</sup> E. M a s i n g, Pharm. Zeitschr. Rußl. 1883, S. 33.