XVII.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie
zu Strassburg.

161. Ueber Rhododendrol, Rhododendrin und Andromedotoxin.

Von

Dr. Konstantin Archangelsky aus Tomsk.

Die gelbe oder sibirische Alpen- oder Schneerose, auch Gicht-rose genannt, *Rhododendron Chrysanthum*, hat ihre Heimat im östlichen Sibirien und in Kamtschatka. Die Blätter und andere Theile der Pflanze waren früher hier und da als *Folia*, *Herba* und *Stipites Rhododendri Chrysanthi officinell* und wurden als *Diureticum* und *Diaphoraticum*, sowie auch gegen Gicht und Rheumatismus gebraucht. Nach Thal¹⁾ enthalten sie *Ericolin*, ein Glykosid, welches in vielen Arten der Familie der *Ericaceae* vorkommt.

Ich verwandte für meine Untersuchungen die getrockneten Blätter, wie sie jetzt im Handel zu haben sind, und verarbeitete davon im Ganzen 2 kg. Ich hatte zunächst nur die Absicht, *Andromedotoxin* aus diesem Material darzustellen, und fand dabei neben diesem und dem *Ericolin* zwei neue Körper, von denen der eine ein eigenartiges Glykosid ist, das wahrscheinlich auch in anderen *Rhododendron*arten vorkommt und das ich deshalb *Rhododendrin* nennen will. Der andere Körper gehört offenbar der Kampherreihe an und ist ein Spaltungsprodukt des *Rhododendrins*, findet sich aber in den anscheinend mit wenig Sorgfalt getrockneten Blättern, wahrscheinlich in Folge einer formentativen Spaltung, vorgebildet vor. Er kann *Rhododendrol* genannt werden. Beim Erhitzen mit Salpetersäure giebt letzteres eine schöne rothe Färbung, die ich bei der Darstellung als Criterium für seine Anwesenheit in den Auszügen und für seine Unterscheidung von *Andromedotoxin* und *Ericolin* benutzte.

---

1) Pharmaceut. Zeitg. für Russland. 1883. S. 209.

1. Darstellung und Eigenschaften des Rhododendrols.

Die grob gepulverten Rhododendronblätter wurden mit siedendem Wasser übergossen, und nach einigem Stehen auf dem Wasserbade die Flüssigkeit abgepresst und dieses Ausziehen drei Mal wiederholt. Die vereinigten und filtrirten Auszüge wurden auf dem Wasserbade auf ein kleines Volum eingedampft, sodann mit basischem Bleiacetat fast vollständig ausgefällt, aus dem klaren, strohgelb gefärbtem Filtrat das Blei durch H_2S entfernt und die vom Schwefelblei abfiltrirte Flüssigkeit bei mässiger Temperatur auf ein kleines Volum eingedampft.

Die in dieser Weise erhaltene Flüssigkeit ist dunkelbraun, reagirt stark sauer und giebt beim Erhitzen mit Schwefel- oder Salzsäure nur eine mässige Rothfärbung, mit Salpetersäure dagegen eine intensive, dunkelrothe Färbung, die bei Siedetemperatur sehr rasch eintritt und hauptsächlich von dem fertig gebildeten Rhododendrol abhängt. Zur Gewinnung des letzteren wurde die stark eingeeengte Flüssigkeit wiederholt mit Aether ausgeschüttelt, der letztere nach dem Abgiessen zur Entfernung von gerbsäureartigen und anderen braun gefärbten, sauren Producten mit kalihaltigem und dann mit reinem Wasser gewaschen. Nach dem Abdestilliren des Aethers hinterbleibt das Rhododendrol als ölartige Masse, welche bald krystallinisch erstarrt und sich durch wiederholtes Umkrystallisiren aus warmem Wasser leicht rein erhalten lässt, wobei beigemengtes *Eriocolin* sich im Wasser nur theilweise unzersetzt löst und das gelöste in der Mutterlauge bleibt, während das *Andromedotoxin* in Aether unlöslich ist und beim Ausschütteln der wässrigen Flüssigkeit in dieser zurückbleibt. Wenn die wässrige Lösung des Rhododendrols noch stärker gefärbt erscheint, so ist es zweckmässig, sie mit Thierkohle zu entfärben und das Ausschütteln mit Aether nach Zusatz von ein wenig Kalilauge zu wiederholen. Bei langsamem Verdunsten der wässrigen Lösung bei Zimmertemperatur erhält man bis $1\frac{1}{2}$ cm lange, farblose Krystallnadeln oder rosettenartig angeordnete Krystallbüschel, bei raschem Verdunsten feine Krystallplättchen,

Das reine Rhododendrol ist völlig farb- und geruchlos und hat einen schwach bitteren Geschmack. Nach dem Trocknen im Vacuum über Schwefelsäure schmilzt es bei $79,5-80,0^\circ$ und erstarrt wieder krystallinisch bei $55-52^\circ$. Beim Erhitzen über dem Schmelzpunkt sublimirt die Substanz unverändert. In kaltem Wasser löst sie sich langsam und ziemlich schwer, ungefähr im Verhältniss von 1:200, wobei die Kryställchen auf dem Wasser in lebhafte Be-

wegung gerathen, in derselben Weise, wie der Kampher und andere ähnliche Substanzen. Aus der heissgesättigten wässrigen Lösung scheidet sich das Rhododendrol zuweilen in Form feiner, einem Pulver gleichender Tröpfchen ab, die aber beim Umrühren mit einem Glasstab oder noch sicherer bei Berührung mit einem Rhododendrolkrystall krystallinisch erstarren.

Die Rothfärbung beim Erhitzen mit Salpetersäure ist bereits oben erwähnt. Beim allmählichen Erhitzen wird die Flüssigkeit zuerst schwach grüngelb gefärbt, dann orangegelb und bald tief carminroth. Diese Färbung hält sich monatelang unverändert. In concentrirteren Rhododendrollösungen entsteht beim Erhitzen mit Salpetersäure ein geringer rother Niederschlag oder wenigstens eine Trübung. Alkalien wandeln die rothe Färbung in eine gelbe um, wobei der rothe Farbstoff allmählich unter Braunfärbung zersetzt wird. Ansäuern stellt daher nur theilweise die rothe Farbe wieder her. Beim längeren Stehen und besonders beim Eindampfen zur Trockne färbt sich die Rhododendrollösung bräunlich. Das dabei entstehende Product löst sich in Alkalien mit dunkelbrauner Farbe und geht aus der Lösung nicht in Aether über.

Diese Reaction mit Salpetersäure ist sehr empfindlich und entsteht auch mit Nitraten auf Zusatz von Mineralsäuren. Das Rhododendrol kann daher, ähnlich wie das Brucin, zum Nachweis von Salpetersäure und salpetersauren Salzen dienen.

Das Rhododendrol zeigt auch reducirende Eigenschaften. Uebergiesst man einige Kryställchen mit etwas Ferricyankalium und Eisenchlorid, so färben sie sich durch Bildung von Berlinerblau blau und nach erfolgter Lösung wird die ganze Flüssigkeit blau. Alkalische Kupferoxydlösung wird dagegen nicht reducirt.

Auf die Zusammensetzung des Rhododendrols kommen wir weiter unten zurück.

2. Darstellung und Eigenschaften des Rhododendrins.

Nachdem man aus dem, in der oben angegebenen Weise mit Bleiessig behandelten wässrigen Auszug das Rhododendrol durch Ausschütteln mit Aether entfernt hat, scheidet sich aus der stark eingengten Flüssigkeit bei längerem Stehen das Rhododendrin krystallinisch aus. Es ist in kaltem Wasser schwer, in heissem leicht löslich und kann daher durch Umkrystallisiren leicht rein erhalten werden. Den rohen Krystallen kann nach dem Absaugen der Mutterlauge etwas Andromedotoxin beigemengt sein, das sich aber in heissem Wasser nur schwer löst und beim Stehen der

Lösung nicht wieder ausscheidet. In Chloroform ist das Andromedotoxin leicht, das Rhododendrin nur sehr wenig löslich. Man kann daher das erstere auch durch Ausschütteln des wässrigen Extracts mit Chloroform entfernen und dann erst das Rhododendrin auskrystallisiren lassen.

Die Krystalle des reinen Rhododendrins sind völlig geruch- und farblos und schmecken bitter. Sie lösen sich, wie erwähnt, in heissem Wasser und auch in Alkohol leicht, in Chloroform und Aether sehr wenig, in ersterem etwas mehr als in letzterem und schmelzen ohne Zersetzung bei 187,0—187,5°. Die wässrige Lösung nimmt beim Erhitzen mit Salpetersäure eine gelbliche Färbung an. Kocht man aber die Lösung vorher mit verdünnter Schwefelsäure, so giebt sie beim Erhitzen mit Salpetersäure die gleiche rothe Färbung an wie das Rhododendrol. In der That spaltet sich das Rhododendrin beim Kochen mit verdünnter Schwefel- oder Salzsäure in Rhododendrol und einen Kupferoxyd in alkalischer Lösung reducirenden Körper. Nach dem Kochen der Rhododendrinlösung mit verdünnter Salzsäure wurde das Rhododendrol durch Ausschütteln mit Aether isolirt und durch Umkrystallisiren aus Wasser gereinigt. Es zeigte die gleichen Eigenschaften, wie das oben gewonnene, und sein Schmelzpunkt lag bei 80,0—80,5°.

Nach dem Ausschütteln des Rhododendrols aus der mit Salzsäure gekochten Lösung wurde durch Erhitzen mit salzsaurem Phenylhydrazin und Natriumacetat ein in gelben Nadeln krystallisirendes Osazon erhalten, von welchem zwei Präparate nach dem Umkrystallisiren aus heissem verdünnten Alkohol und nach dem Trocknen über Schwefelsäure den Schmelzpunkt bei 194—195° hatten.

3. Ueber die Zusammensetzung des Rhododendrins und Rhododendrols.

Beide Substanzen sind stickstofffrei. Für die C- und H-Bestimmung wurden sie im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet.

Das Rhododendrin gab:

	Präp. I.	Präp. I.	Präp. II.	Mittel
C	58,05	58,08	58,01	58,05
H	7,04	7,01	7,05	7,03

Diese Zahlen geben, genau berechnet, die Formel:

ber.   gef.

C — 58,32 — 58,05

H — 6,85 — 7,03

Die Substanz hat wohl beim Trocknen noch ein wenig Feuchtigkeit zurückgehalten, so dass man von dem $\frac{1}{6}$ Mol. H_2O absehen kann. Sie hat dann die Zusammensetzung

Die Analyse eines Präparates Rhododendrol ergab:

Mittel

C — 71,79 — 72,01 — 71,90

H — 7,97 — 8,08 — 8,02

Diese Zahlen führen zu keiner sichern Formel. Wahrscheinlich ist aber die Zusammensetzung des Rhododendrol die folgende:

ber.   gef.

C — 71,81 — 71,90

H — 7,45 — 8,02

Wenn man auch hier das rückständige Wasser unberücksichtigt lässt, so hat man zwischen den beiden Substanzen die folgende Beziehung:

Rhododendrin   Rhododendrol   Hexose

Da das Material leicht zu beschaffen ist, so wird es nicht schwierig sein, grössere Mengen Rhododendrol darzustellen und die Zusammensetzung und Constitution dieses anscheinend chemisch interessanten Körpers zu ermitteln.

4. Ueber die pharmakologischen Wirkungen des Rhododendrols.

Das Rhododendrin scheint kaum wirksam zu sein. Einige etg einem Frosch injicirt, brachten keinerlei nachweisbare Wirkung hervor.

Das Rhododendrol wirkt an Fröschen nach Art des Kamphers. Wie dieser bringt es eine allmählich zunehmende allgemeine Lähmung hervor, die von einer curarinartigen Wirkung auf die Endvorrichtungen der motorischen Nerven abhängt. Nach dem Eintritt der Lähmung sind die Muskeln noch vollkommen erregbar und das Herz schlägt im Wesentlichen in normaler Weise.

An Hunden und Kaninchen rufen Gaben von 0,1 gr keine Vergiftungserscheinungen hervor. Grössere Mengen standen mir vorläufig nicht zur Verfügung. Aus dem Harn dieser Versuchsthiere gingen beim Schütteln mit Aether nur Spuren von Rhododendrol in diesen über. Wenn aber der Harn vorher mit Salzsäure gekocht und dann mit Aether ausgeschüttelt wurde, so gingen in diesen be-

deutende Mengen von Rhododendrol über, das an der Rothfärbung durch Salpetersäure erkannt werden konnte. Nach dem Kochen mit Salzsäure reducirt der Harn auch Kupferoxyd in alkalischer Lösung, so dass es sicher erscheint, dass das Rhododendrol sich im Organismus mit Glykuronsäure paart und zwar, da die Reaction mit Salpetersäure nach der Abspaltung unverändert bleibt, direct ohne vorherige Oxydation, wie das Phenol.

5. Ueber die Wirkungen des Andromedotoxins.

Das Andromedotoxin wurde zuerst von Eykman¹⁾ aus den Blättern von *Andromeda japonica* dargestellt und von ihm Asebotoxin genannt. Plugge, der es fast gleichzeitig ebenfalls zuerst in der genannten Pflanze fand und ausserdem sein Vorkommen in *Andromeda polifolia*, *A. calyculata*, *A. Catesbaei*, *Azalea indica* und *Rhododendron ponticum* nachwies, gab ihm den Namen Andromedotoxin²⁾, Parkinson³⁾ zeigte dann, dass es auch in dem, schon von Xenophon in seiner *Anabasis* erwähnten giftigen Honig von Trapezunt vorkommt. Dieser Honig entstammt den Blüthen von *Rhododendron ponticum*, und nach Bley⁴⁾ sollen in jener Gegend noch jetzt Vergiftungen mit diesem Honig vorkommen. Im Jahre 1900 hatte Herr Prof. Schmiedeberg durch Herrn Dr. Thilenius, z. Z. Professor in Breslau, etwa 200 g der Blüthen von *Rhododendron ponticum* (*Azalea pontica*) erhalten, welche Herr C. Lehmann aus Armenien mitgebracht hatte. Dieses Material benutzte ich zur Darstellung des Andromedotoxins und verfuhr dabei im Wesentlichen nach dem von Plugge angegebenen Verfahren.

Der alkoholische Auszug der Blüthen wurde eingedampft, in Wasser aufgenommen, mit basischem Bleiacetat ausgefällt, das Filtrat durch H_2S vom Blei befreit, die vom Schwefelblei abfiltrirte Flüssigkeit bei mässiger Temperatur auf ein kleines Volum eingedampft, erst mit einer mässigen Menge Aether, in welchem das Andromedotoxin nicht übergeht, und dann mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Verdunsten des letzteren hinterblieb das Andromedotoxin in Form einer amorphen Masse. Beigemengtes Rhododendrin kann durch Behandeln mit wenig heissem Wasser entfernt werden, in welchem jenes leicht, das Andromedotoxin

1) Eykman, Recueil des travaux des Pays-Bas. t. 1. p. 225. 1882.

2) Vergl. de Zaayer u. Plugge, Untersuchungen über Andromedotoxin, den giftigen Bestandtheil der Ericaceae. Pflüger's Arch., 40. Bd. S. 480. 1887.

3) Parkinson, The Pharmaceut. Journ. and Transact. XIII, p. 540. 1884.

4) Pharmaceut. Zeitung 1885.

sehr schwer löslich ist. Dieses wurde dann in viel Wasser gelöst, die filtrirte Lösung wieder mit Chloroform ausgeschüttelt, letzteres verdunstet und der amorphe Rückstand in wenig Alkohol gelöst. Beim langsamen Verdunsten des letzteren schied sich Andromedotoxin anscheinend krystallinisch aus. Unter dem Mikroskop dagegen erscheint die Substanz amorph, war aber von vielen kleinen Rissen durchsetzt, welche das krystallinische Aussehen vortäuschten.

Plugge¹⁾ beschreibt das Andromedotoxin als amorphe, in dünnen Schichten durchsichtige farblose, in dickeren lichtgelbe Masse, die in feuchtem Zustande zerreibbar wird. Sie kann dann in Form glasglänzender Schüppchen erscheinen. de Zaayer und Plugge erhielten es durch Ausfällen seiner Lösungen in Alkohol oder Chloroform mit Aether in Form farbloser, zierlicher Nadeln.

In der von mir angegebenen Weise habe ich das Andromedotoxin auch aus den Blättern von Rhododendron Chrysanthum erhalten. Durch die verschiedene Löslichkeit in heissem Wasser liess es sich leicht vom Rhododendrin trennen. In den Eigenschaften stimmte mein Präparat völlig mit dem Plugge'schen überein, es gab namentlich beim Erhitzen mit Schwefel- und Salzsäure die von Plugge beschriebene charakteristische rothe Färbung.

Was die Wirkungen des Andromedotoxins betrifft, so beobachtete ich an Fröschen die gleichen Erscheinungen, wie sie de Zaayer und Plugge angeben: Brechbewegungen, Zusammensinken des Thieres, krampfartige Bewegungen bei Berührung, fibrilläre Muskelzuckungen und endlich vollkommene Lähmung. Ausserdem ergaben meine Versuche, dass das Andromedotoxin in Gaben von 0,1 mg in ausgesprochener Weise auf das Herz wirkt. Die Wirkung gleicht der des Digitalins, nur kommt der Ventrikel, nachdem seine Schläge den als Peristaltik bezeichneten Charakter der Unregelmässigkeit angenommen haben, nicht gleich in fester Systole zum Stillstand, sondern steht anfangs in halbsystolischer Stellung still. Bei Berührung contrahirt er sich und verhartet dann oft längere Zeit in der Systole, worauf er wieder in die Diastole übergeht, sich contrahirt, um schliesslich dauernd in der Systole still zu stehen. Eine derartige Erschlaffung des Herzmuskels beobachtet man auch nach einzelnen Stoffen der Digitalingruppe. Doch ist sie nach Andromedotoxin besonders stark ausgesprochen. Nach dem Eintritt des Ventrikelstillstandes schlagen die Vorhöfe noch minutenlang fort.

---

1) Plugge, Arch. d. Pharmac. 21. Bd S. 11. 1883.

2) a. a. O. S. 482.

Die curarinartige Wirkung auf die Endigungen der motorischen Nerven, die de Zaayer und Plugge angeben, habe auch ich beobachtet und zwar an *R. esculenta*. Dabei konnte ich ausserdem eine spät eintretende Abnahme der Muskeleirregbarkeit, wie nach den Stoffen der Digitalingruppe constatiren.

An Säugethieren beschreiben de Zaayer und Plugge Lähmungserscheinungen, an Hunden auch bei subcutaner Injection heftiges Erbrechen, Respirationsstörungen, heftige Dyspnoe, Convulsionen, Tod durch Respirationsstillstand. Die letale Gabe bei subcutaner Einspritzung betrug bei Kaninchen und Hunden 0,25—0,30 mg pro kg Körpergewicht. Eine Veränderung der Herzthätigkeit konnten sie nicht constatiren. Ein chloralisirtes Kaninchen konnte nach der sonst letalen Gabe von 1 mg subcutan durch künstliche Respiration 4 Stunden lang am Leben erhalten werden. Auch wurden die Convulsionen bei kräftiger künstlicher Athmung aufgehoben und kehrten nach derselben wieder.

Die Resultate meiner Versuche weichen von denen der genannten Autoren sehr wesentlich darin ab, dass ich auch bei Säugethieren eine ausgesprochene digitalinartige Wirkung auf das Herz nachweisen konnte. Zum Beweis dafür genügt es, den folgenden Blutdruckversuch anzuführen.

Versuch. Hund von 7,0 kg, curarisirt, künstliche Athmung.

Blutdruck. Puls in 1 Min.

4 ^h 0 ^m ————	124 ————	120	} normal.
4 ^h 07 ^m ————	130 ————	128	
4 ^h 08 ^m ————	— ————	—	0,1 mg Andromedotoxin in die Vene.
4 ^h 11 ^m ————	116 ————	96	1,0 mg Andromedotoxin in die Vene.
4 ^h 13 ^m ————	210 ————	204	
4 ^h 18 ^m ————	145 ————	216	
4 ^h 30 ^m ————	172 ————	224	
4 ^h 45 ^m ————	— ————	—	1,0 mg Andromedotoxin in die Vene.
4 ^h 45 ^m ————	72 ————	204	
4 ^h 47 ^m ————	— ————	—	Herzstillstand.

In einem Versuche am Kaninchen war, neben der Blutdrucksteigerung, die Pulsverlangsamung viel stärker und anhaltender, als in dem vorstehenden Versuche am Hunde.

Mangel an Zeit und Material gestatteten mir nicht, die Frage zu entscheiden, ob das Andromedotoxin, den Angaben von de Zaayer und Plugge entsprechend, vor dem Herzstillstand eine von diesem unabhängige Respirationslähmung bedingt und ob es der Digitalingruppe angegliedert werden kann.