Peligot fand in 1 Liter Seiewasser 20 bis 30 C.C. CO^2 durch Kochen austreibbar.

Braconnot fand im Wasser der Quelle von Luxeuil 0,010 Gramme stickstoffhaltige organische Substanz und 0,027 Gramme Fe^2O^3 im Liter; das Fe^2O^3 war Phosphorsäure- und Arsensäure-haltig. (*H. Ludwig, die natürl. Wässer 1862. S. 210.*)

Die Rastenberger Eisenwässer sind phosphorsäurehaltig, aber frei von Arsen. Sie sind wahre Raseneisenstein-Wässer, die Phosphorsäure steigt und fällt mit dem Eisengehalt. Dass ihr Ocker kein Arsen enthält, ist begreiflich, da der Eisengehalt der Quellen nicht aus arsenhaltigen Eisenerzen, sondern aus den eisenoxydhaltigen glimmerigen Bindemitteln des bunten Sandsteins stammt, die durch frühere Oxydationsprocesse das etwa anwesende Arsen längst verloren haben müssen.

Jena, den 6. December 1867.

Dr. H. Ludwig, a. Prof.

Zur Geschichte des Hyoscyamins

von

E. Rennard, Laborant am pharmaceutischen Institute zu Dorpat.*)

Brandes war der Erste, der im Jahre 1821 sich mit der Isolirung des wirksamen Stoffes des Bilsenkrautes beschäftigte. Er**) extrahirte Bilsenkrautsamen mit Alkohol, dampfte den Auszug zur Extractconsistenz ein, schied das mit ausgezogene Oel ab, löste den Rückstand in Wasser und brachte die wässrige Lösung zur Trockne. Das trockne Produkt beschreibt er als weiss, durchsichtig, stark bitter schmeckend; dasselbe soll von Professor Reisinger***) bei Staaroperationen zur Erweiterung der Pupille benutzt worden sein.

*) Von Herrn Prof. Dragendorff als Separatabdruck gütigst mitgetheilt. *Die Redaction.*

**) *Annalen der Pharmacie.* Bd. 1. p. 333.

***) *l. c.* pag. 335.

Durch Krankheit verhindert war Brandes erst im Jahre 1829 im Stande seine Untersuchungen fortzusetzen. Da unterdess das Coniin entdeckt worden war, und er das Wirksame im Bilsenkraut für ein Analogon des Coniins hielt, so versuchte er, es auf ähnliche Weise darzustellen. Zu diesem Behuf wurden von ihm sowohl Bilsenkraut wie Samen mit Aetzkalk und Wasser der Destillation unterworfen, das Destillat mit Schwefelsäure neutralisirt, zur Trockne verdampft, die trockne Salzmasse mit Aether-Alkohol ausgezogen und letzterer verdunstet. Den Rückstand destillirte er mit Aetzkali und glaubte im Destillate den wirksamen Stoff, den er Hyoscyamin nannte, isolirt zu haben.

Er beschreibt es als farblose, ölartige Flüssigkeit von höchst widerlichem, ammoniakalischem Geruch, scharfem Geschmack, alkalisch reagirend und sich unter theilweiser Zersetzung verflüchtigend. Auch Salze stellte er dar. Die physiologischen Wirkungen wurden nur bei Sperlingen beobachtet, die in kurzer Zeit starben. Merkwürdig ist es, dass er sein sogenanntes Hyoscyamin nicht auf die pupillenerweiternde Eigenschaft prüfte. Geiger und Hesse,*) die nach der von Brandes angegebenen Methode Hyoscyamin darzustellen versuchten, erhielten freilich dieselben Resultate, erkannten jedoch, dass das von Brandes mit Hyoscyamin Bezeichnete nicht das Wirksame des Bilsenkrautes sei, da es durchaus keine Erweiterung der Pupille veranlasste und ebenso — nach dem Neutralisiren mit einer Säure — nicht giftig wirkte. Sie halten das von Brandes erhaltene Präparat für ein Gemisch von Weinöl, Ammoniak und Zersetzungsprodukten des Bilsenkrautes.

Nach Geiger und Hesse**) erhält man reines Hyoscyamin folgendermaassen: Zerstoßene Bilsenkrautsamen werden mit Weingeist oder Wasser, mit oder ohne Zusatz einer Säure, heiss ausgezogen, der Auszug wird durch mehrmaliges Behandeln mit Kalk, Schwefelsäure und Filtriren gereinigt, ein-

---

*) l. c. Bd. 5. pag. 43.

**) l. c. Bd. 7. pag. 270.

gedampft, mit kohlensaurem Natron versetzt, und der entstandene Niederschlag sowohl als auch die überstehende Flüssigkeit mit Aether ausgezogen. Der ätherische Auszug wird mit Kalk versetzt, filtrirt, das Filtrat mit Blutkohle entfärbt und bei sehr gelinder Wärme nach Zusatz von etwas Wasser verdampft.

Wie Geiger selbst zugesteht, soll die Ausbeute, besonders aus dem Kraute oft sehr gering sein. Brandes,*) nachdem er von den Geiger-Hesse'schen Arbeiten erfuhr, erkannte seinen Irrthum in Betreff der früheren Untersuchungen und bestätigte vollständig die Beobachtungen Beider. — Das reine Hyoscyamin soll in stern- oder büschelförmig gruppirten Nadeln krystallisiren, geruchlos sein und sich etwas schwer in Wasser, leicht in Alkohol und Aether lösen. Jedoch soll man häufiger eine unkrystallisirbare, gefärbte, mit Wasser in jedem Verhältniss mischbare Masse erhalten, von narкотischem Geruch und tabakähnlichem Geschmack. Das krystallisirte und amorphe Hyoscyamin wirken sehr anhaltend pupillenerweiternd, reagiren in Wasser gelöst alkalisch, lassen sich zum Theil unzersetzt verflüchtigen und geben Niederschläge mit Jodtinctur, Gallustinctur, Goldchlorid (gelblich weiss), nicht mit Platinchlorid. Auch kaustische und kohlensaure Alkalien fällen dasselbe, zersetzen es jedoch sehr leicht. Salze des Hyoscyamin's hat Geiger gleichfalls dargestellt; sie sollen neutral sein und ebenso giftig wirken wie das reine Alkaloid. Eine Elementaranalyse ist nicht gemacht worden. — Die Arbeiten von Geiger und Hesse sind im Jahre 1833 veröffentlicht worden, seitdem ist bis auf die neueste Zeit wenig auf die Darstellung und Constitution des Hyoscyamin Bezügliches erschienen. — Schroff,***) der sich mit dem Studium der physiologischen Wirkung des Hyoscyamin beschäftigt hat, benutzte meistens das gereinigte Extract aus den Samen und Blättern des Hyoscyamus, nur einmal giebt

---

*) l. c. Bd. 5. pag. 38 und Bd. 9. pag. 128.

**) Dessen Lehrbuch der Pharmacologie, Wien 1856 pag. 506 und 507, und Schmidt's Jahrbücher etc. 1856. Bd. 91, pag. 294.

er an, mit Hyoscyamin von Merk in Darmstadt experimentirt zu haben; dasselbe soll amorph und durch färbende Stoffe verunreinigt gewesen sein, auch noch nach Aether und Alkohol gerochen haben.

In Amerika werden zwei wirksame Stoffe des Bilsenkrautes, ein Alkaloid Hyoscyamine und ein Resinoid. Hyoscyamin,*) die in ihrer physiologischen Wirkung verschieden sind, dargestellt, die aber ohne Interesse sind.

Erst im vorigen Jahre sind zwei Arbeiten über Hyoscyamin und zwar von Kletzinsky und von H. Ludwig erschienen.

Kletzinsky **) giebt an, Hyoscyamin auf folgende Weise erhalten zu haben: Zerstoßene frische Bilsenkrautsamen werden mit Alkohol, dem 2⁰/₀ englische Schwefelsäure zugesetzt worden, ausgezogen, der Auszug wird filtrirt, mit Aetzbaryt bis zur schwach alkalischen Reaction verrieben, filtrirt, aus dem Filtrat der überschüssige Baryt durch Schwefelsäure entfernt, die Flüssigkeit vom ausgeschiedenen schwefelsauren Baryt abfiltrirt und der Alkohol abdestillirt. Den alkohol-freien Rückstand neutralisirt man genau mit KO,CO² und schüttelt denselben mit Aether aus. Die geklärte Aetherschicht wird abgehoben, der Aether abdestillirt, der Rückstand in wenig siedendem Wasser gelöst, die Lösung nach dem Filtriren mit Porcellanthon, Holzkohlenpulver und Spodiummehl innig vermischt, auf Saugplatten dünn ausgestrichen und in der Sonne getrocknet. Das trockne Gemisch wird mit Aether ausgezogen, der Aether verdunstet, der Rückstand bei gelinder Wärme geschmolzen und aus siedendem Alkohol umkrystallisirt. Krystallinisches, seidenglänzendes, völlig farbloses Hyoscyamin soll zurückbleiben.

Aus der Elementaranalyse und dem Golddoppelsalze berechnet Kletzinsky für das Hyoscyamin die Formel C³⁰ H¹⁷ NO².

---

*) Buchner's N. Repert. für Pharm. 1857, Bd. 6, Heft 4 und 5 pag. 195.

**) Mittheilungen aus dem Gebiete der Chemie. Wien 1865, pag. 24 und 25.

Er vergleicht diese Formel mit der des Atropin's und Solanin's, nämlich:

$C^{30} H^{17} NO^2$ Hyoscyamin,

$C^{34} H^{23} NO^6$ Atropin,

$C^{38} H^{29} NO^{10}$ derzeit unbek. ($C^{38} H^{29}$ Radical des Chinovins?)

$C^{42} H^{35} NO^{14}$ Solanin

und findet, dass die Glieder dieser Gruppe sich von einander durch $C^4 H^6 O^4$ unterscheiden. Mit Natronlauge gekocht, erhielt Kletzinsky aus seinem Hyoscyamin santonsaures Natron, während ein scharf ammoniakalisch riechendes Gas entwich. Er schliesst hieraus, dass das Hyoscyamin das Nitril des Santonin's sei, denn:

santonsaures Ammoniumoxyd - Wasser = Hyoscyamin

und meint, dass es vielleicht möglich wäre, auf synthetischem Wege Hyoscyamin aus dem santonsauren Ammon darzustellen.

Für das Golddoppelsalz des Hyoscyamins giebt er die Formel $C^{30} H^{17} NO^2, HCl, AuCl^3$ und einen Goldgehalt von 34,6 % an: für das Doppelsalz des Atropins 31,2 % Gold. *)

H. Ludwig **) giebt zur Darstellung von Hyoscyamin folgendes Verfahren an: Bilsensamen werden mit 85 % Alkohol ausgezogen, der Alkohol wird vom Auszuge bis zu $\frac{2}{3}$ abdestillirt, der Rückstand mit Wasser vermischt, filtrirt, auf ein kleines Volumen eingedampft, erkalten gelassen und wiederum filtrirt. Das Filtrat wird mit Aetzkali versetzt, mit Chloroform zweimal ausgeschüttelt und das Chloroform verdunstet; es hinterbleibt ein schwach gelbgefärbtes nach Tabak riechendes Alkaloid, das durch Auflösen in HCl, Filtriren, Uebersättigen mit Aetzkali, Ausschütteln mit Chloroform und Verdunsten

---

*) Planta (Annal. der Chemie und Pharmacie. Bd. 74, pag. 51 und 55) hat 31,29 % berechnet und in zwei Versuchen 31,39 % Gold gefunden. Für Daturin hat er gleichfalls 31,29 % berechnet und 31,39 % gefunden.

**) Archiv f. Pharmacie. II. Reihe. Bd. 127, pag. 102.

des letzteren soweit gereinigt werden kann, dass es fast farblos wird, jedoch nicht aus Chloroform krystallisirt. Durch Auflösen desselben in Benzol und Verdunsten unter einer Glasglocke erhält man das Hyoscyamin in schönen weissen Krystallnadeln, die alle von Geiger angegebenen Eigenschaften besitzen. Es wurde gefällt: durch Gerbsäure, Goldchlorid (gelblichweiss), Jodwasser (kermesbraun) Sublimat, molybdänsäures Ammoniak, nicht durch Platinchlorid.

Aus dem Kraute, das ebenso wie die Samen behandelt wurde, konnte Ludwig kein krystallisiertes Hyoscyamin erhalten, auch verhielt sich das aus demselben dargestellte Präparat gegen einige Reagentien anders. Mit Platinchlorid gab es einen flockigen, mit Goldchlorid einen zähen, mit Jodwasser erst nach längerem Stehen einen dunkeln Niederschlag. Beim Versetzen des Krautauszuges mit Aetzkali trat ein Geruch nach Methylamin auf, welche Basis bei näherer Untersuchung wirklich nachweisbar war; bei den Samen fand dieses nicht statt.

Nachdem ich über die bisher veröffentlichten Arbeiten und deren Resultate kurz referirt habe, erlaube ich mir meine hierauf bezüglich gemachten Beobachtungen und Erfahrungen mitzutheilen. Zugleich muss ich bemerken, dass, als ich meine Untersuchungen ausführte, die Arbeiten von Kletzi nsky und Ludwig noch nicht erschienen waren.

Auf Veranlassung des Hrn. Prof. Dr. Dragendorff, dem ich für seine Rathschläge und das Interesse, das er an meiner Arbeit nahm, hiermit meinen aufrichtigsten Dank ausspreche, versuchte ich im zweiten Semester 1865 Hyoscyamin darzustellen. Durch den Nichterfolg gereizt, habe ich mich mit einigen Unterbrechungen 3 Semester hindurch mit der Darstellung des Hyoscyamins beschäftigt.

Welche Resultate erzielt wurden, wird aus Nachfolgendem ersichtlich werden.

Zuerst wurde mehrmal nach der von Geiger und Hesse angegebenen Methode versucht, Hyoscyamin darzustellen, jedoch war die Ausbeute (auch aus 2 Kilogrmm. Samen)

eine so geringe, dass dieser Weg, als zu keinem günstigen Resultate führend, aufgegeben werden musste. Da es anzunehmen ist, dass das Hyoscyamin durch die wiederholte Behandlung mit Aetzkalk und Schwefelsäure zersetzt wird, so wählte ich folgendes Verfahren:

Zerstossene Bilsensamen wurden mit phosphorsäurehaltigem Wasser zweimal ausgezogen, abgepresst und der Auszug mit dem gleichen Volumen Alkohol vermischt. Die von dem ausgeschiedenen Schleim etc. abfiltrirte Flüssigkeit mit Magnesia bis zur schwach alkalischen Reaction versetzt, filtrirt, von dem mit einigen Tropfen Phosphorsäure angesäuerten Filtrat der Alkohol abdestillirt, der Rückstand nach Zusatz von Magnesia mit Aether mehrmal ausgeschüttelt. Nach dem Verdunsten des Aethers hinterblieb eine bräunliche, amorphe Masse, die sich in schwefelsäurehaltigem Wasser nur zum Theil löste, indem Pflanzenfett zurückblieb. Die wässrige Lösung gab alle Reactionen eines Alkaloides. Ausbeute gering.

In der Voraussetzung, dass beim Abdestilliren des Alkohols das Hyoscyamin vielleicht zersetzt werde, unterblieb der Zusatz von Alkohol, und der wässrige Auszug wurde sofort nach dem Neutralisiren mit Magnesia mit Aether einigemal ausgeschüttelt. Der Aether liess sich jedoch von dem wässrigen Auszuge nur sehr schwer trennen, da er bei Gegenwart von Pflanzenschleim eine emulsionartige Flüssigkeit bildet, die sich beim Stehen nach Zusatz von etwas Alkohol nur theilweise klärt. Der nach dem Verdunsten des Aethers hinterbliebene Rückstand löste sich nur zum kleinsten Theil in verdünnter Schwefelsäure; die schwefelsaure Lösung wurde mit Magnesia versetzt, mit Aether ausgeschüttelt und der Aether verdunstet. Der sehr geringe Rückstand war gelblich, amorph.

Statt mit Wasser wurden die Samen mit Alkohol unter Zusatz von Phosphor- oder Schwefelsäure extrahirt, mit MgO fast neutralisirt, filtrirt und der Alkohol abdestillirt. Mit dem wässrigen Rückstande wurde dann, wie oben angegeben, verfahren. Während durch Wasser viel Schleim extrahirt wird, so dass die Flüssigkeit sich nur sehr schwer filtriren lässt,

zieht der Alkohol dagegen das fette Oel aus, welches gleichfalls sehr störend ist. Endlich erkannte ich, nachdem ich mehrere andere Methoden, die ich hier aufzuführen für unnöthig halte, versucht hatte, folgende als die am wenigsten zeitraubende und das beste Resultat liefernde:

Samen oder Kraut werden mit schwefelsäurehaltigem Wasser zweimal extrahirt, mit Magnesia fast neutralisirt, mit dem gleichen Volumen Alkohol versetzt und filtrirt. Von dem nur sehr schwach sauer reagirenden Filtrat wird der Alkohol abdestillirt, der Rückstand filtrirt und das saure Filtrat so lange mit Aether geschüttelt, bis dieser nichts mehr aufnimmt. Hierbei geht, wie ich mich überzeugt habe, in den Aether höchstens eine Spur von Hyoscyamin über. Nachdem auf diese Weise die saure Flüssigkeit gereinigt worden, übersättigt man dieselbe mit Ammoniak und schüttelt mehremal mit Aether. Nach dem Verdunsten des Aethers bleibt das Hyoscyamin als gelbliche, amorphe Masse zurück, und kann durch Auflösen in verdünnter Schwefelsäure, Filtriren, Uebersättigen mit Ammoniak und Extrahiren der ammoniakalischen Flüssigkeit mit Aether gereinigt werden.

Ogleich diese Methode im Verhältniss zu den anderen noch die beste Ausbeute lieferte, so ist es mir leider dennoch nicht gelungen, trotzdem ich circa 6 Kilogramme Samen und ebensoviel getrocknetes Kraut in grösseren oder kleineren Portionen verarbeitet habe, soviel Hyoscyamin zu gewinnen, um eine Elementaranalyse anstellen zu können.

Statt Aether wurden auch als Extractionsmittel Benzin, Amylalkohol und Chloroform angewendet, ohne jedoch eine grössere Ausbeute zu liefern, und verdient der Aether daher seiner leichteren Abscheidbarkeit und Flüchtigkeit halber unbedingt den Vorzug.

Ueber die Eigenschaften des von mir erzielten Hyoscyamin's will ich Folgendes sagen: Es war eine mehr oder weniger gelblich gefärbte, amorphe, zähe Masse. Nur ein einziges Mal bemerkte ich deutliche Krystalle, während der Aether unter der Luftpumpe verdunstet wurde, jedoch waren dieselben am anderen Tage verschwunden und amorphes Hyoscyamin

zurückgeblieben. Auch durch Verdunsten der Benzinlösung habe ich nicht Krystalle erhalten können.

Die Reaction war alkalisch, der Geschmack bitter. Auf das Auge einer Katze gebracht, bewirkte es auch in sehr geringer Dosis nach kurzer Zeit bedeutende Pupillenerweiterung, die sehr lange (bis 14 Tage) anhielt. War die Quantität nicht gar zu gering, so stellten sich gleich nach der Application Schlingbeschwerden ein, in deren Folge Auswurf von Geifer stattfand. Es ist löslich in Wasser, Alkohol, Aether, Benzin, Chloroform, Amylalkohol, nicht in kaltem Petroleumäther; in Säuren ist es gleichfalls leicht löslich. Die salzsaure Lösung verdunstet, liefert kreuzförmige, die schwefelsaure büschelförmig gruppirte, mikroskopische Krystalle.

Gefällt wird das Hyoscyamin aus concentrirter Lösung durch Aetzkali, kohlen-saures Kali, Ammoniak, aus verdünnten Lösungen nicht. Phosphormolybdänsaures Natron fällt gelblich weiss; der Niederschlag wird beim Erwärmen mit H^3N bläulich grün, Jodwismuth-Jodkalium fällt goldschwefelfarben amorph, Jodkalium-Quecksilberchlorid weiss, Tannin gelblichweiss, Goldchlorid theilweise als zähe, bräunliche, harzartige Masse, theilweise in gelblichen Flocken.

Durch Platinchlorid wird Hyoscyamin aus ziemlich concentrirter Lösung in bräunlichen Flocken gefällt, die sich in geringem Ueberschuss des Fällungsmittels auflösen. Als ich die Arbeit von Kletzinsky im Originalabdruck erhielt, waren, wie gesagt, die oben angegebenen Untersuchungen zum grössten Theil schon ausgeführt, doch versuchte ich später nach der von ihm gegebenen Vorschrift Hyoscyamin darzustellen, namentlich weil er behauptet, dass nur auf diese Weise reichlich und reines krystallisirtes Hyoscyamin erhalten werden könne. Leider muss ich gestehen, dass es mir nicht gelungen ist, nach derselben mehr als nach der zuletzt angegebenen Methode, oder gar krystallisirtes Hyoscyamin zu erhalten.

Was seine Angabe, dass das Hyoscyamin beim Kochen mit Natronlauge in Santonin übergehe, anbetrifft, so habe ich darüber keine Erfahrungen sammeln können. Dagegen erhielt

ich bei der Analyse des Golddoppelsalzes nicht 34,6 % Gold, sondern, als ich den flockigen, gelblichen Niederschlag analysirte, 31,2 %, und aus dem zähen, harzigen 32,1 %. 31,2 % nimmt man, wie gesagt, für das Atropindoppelsalz an.

Anlangend endlich die Vereinigung des Hyoscyamin's, Atropin's und Solanin's zu einer Gruppe, deren Glieder sich durch $C^4H^6O^4$ resp. $2(C^4H^6O^4)$ von einander unterscheiden, so ist zu berücksichtigen, dass nach den Untersuchungen von Zwenger und Kind ¹⁾ die Formel für Solanin nicht $C^{42}H^{36}NO^{14}$, sondern $C^{86}H^{70}NO^{32}$ ist.

Schliesslich muss ich bemerken, dass die so geringe Ausbeute an Hyoscyamin in gar keinem Verhältniss mit der toxicologischen Wirkung des Extractes, Krautes oder der Samen stehend, wohl ihren Grund in der leichten Zersetzbarkeit des Hyoscyamin's haben mag, jedoch die Darstellung desselben aus ganz frischem, ungetrockneten Kraute oder Samen der Mühe lohnen dürfte.

Sollte ich durch diese meine Arbeit irgend einem meiner Commilitonen, der sich mit der Lösung der Preisaufgabe für das Jahr 1868 beschäftigt, in etwas nützlich werden, so freue ich mich, ihm einen Dienst geleistet zu haben!

Nachschrift. Gerade der Wunsch, die bisher gewonnenen Resultate denjenigen, welche sich die Lösung der Preisaufgabe vorgenommen haben, vorzulegen, bestimmte mich, die Publication vorstehender Arbeit zu wünschen, trotzdem dieselbe nicht abgeschlossen worden.

Soweit meine Erfahrung reicht, glaube ich namentlich auf den von Ludwig und von Renard eröffneten Wegen für die Zukunft gute Erfolge erwarten zu dürfen. Es wird aber bei Verfolgung des Gegenstandes nicht nur die Frage ins Auge zu fassen sein, ob die angedeuteten Methoden einer Verbesserung fähig sind, sondern es ist die Aufmerksamkeit des

---

*) Annalen d. Chemie und Pharmacie Bd. 118. pag. 134.

Bearbeiters auch namentlich darauf zu richten, ob nicht besonders günstige Bedingungen existiren, unter denen das Material selbst eine grössere Ausbeute an Alkaloïd gewähren könnte. Es ist mir nicht unwahrscheinlich, dass der Alkaloïdgehalt der Pflanze, je nach der Lokalität, auf der sie gewachsen, und je nach den Boden- und klimatischen Verhältnissen wesentliche Differenzen zeigen wird. Ebenso wird namentlich in Bezug auf das Kraut die Zeit zu ermitteln sein, in der der Gehalt an wirksamen Stoff am grössten ist. Endlich wäre besonders auf die Frage einzugehen, ob nicht dieser Gehalt sich beim Trocknen und bei längerem Aufbewahren des so stark hygroskopischen Krautes verringere. Will man Samen zur Darstellung des Hyoscyamins anwenden, so lasse man dieselben nicht früher zerkleinern, als bis sie sogleich weiter verbraucht werden können. Die schlechte Ausbeute, die Renard bei Verarbeitung von Samen Hyoscyami erzielte, erkläre ich mir vorzüglich daraus, dass die Samen in Form groben Pulvers längere Zeit aufbewahrt gewesen waren. *)

Dragendorff.

---

*) Herr Prof. Dragendorff ist sehr gern bereit, allen denen, welche sich mit der Bearbeitung der erwähnten Preisaufgabe beschäftigen wollen, mit Rath zur Hand zu gehen.

Die Redaction.