Mitteilungen aus dem pharmazeutischen Institut der
Universität Strassburg.

I. Beitrag zur Kenntnis der Strychnosdrogen.

Von G. Sander.

(Kurzer Auszug aus einer im Jahre 1895 verfassten Inaug. Dissertation).

(Eingegangen am 25. I. 1897.)

Ein Vergleich der Strychnosdrogen mit dem Opium, den China-
rinden und einer Anzahl anderer Arzneistoffe des Pflanzenreiches lehrt
auf den ersten Blick, dass die Kenntnis der erstgenannten Drogen
namentlich in pharmakognostisch-chemischer Hinsicht noch sehr wesent-
liche Lücken aufweist; insbesondere sind es zwei Punkte, die des er-
neuten Studiums oder wenigstens der Ergänzung bedürftig schienen
und die ich deshalb einer näheren Bearbeitung unterzog, nämlich die
Frage nach der Natur der Strychnossäure oder „Igasursäure“ und
sodann die Bestimmungsmethoden und das Trennungsv erfahren für die
beiden Hauptalkaloide der Strychnosdrogen, deren quantitative Ver-
hältnisse nach der Fachliteratur noch sehr erhebliche Schwankungen
und manche Widersprüche aufweisen.

I. Die in den officinellen Strychnosdrogen (*Nux vomica* und
Fabae St. Ignatii) enthaltene Säure wurde bekanntlich als „Igasur-
säure“ bezeichnet und dabei gleichzeitig angenommen, dass die Pflanzen-
basen an diese Säure gebunden und somit als Igasurate in diesen beiden
Drogen vorhanden seien. Nach der ersten Auffindung dieser Säure
betrachtete man dieselbe eine Zeit lang u. a. als Äpfelsäure, erkannte
aber später den Irrtum und konstatierte durch verschiedene Reaktionen,
dass thatsächlich eine Gerbsäure vorlag; doch war bis jetzt noch
keineswegs bekannt, welcher Klasse von Gerbstoffen dieselbe angehört.
Es veranlasste mich dieser Umstand, diesbezügliche genauere Unter-
suchungen an der Hand eines möglichst reinen Materials anzustellen.

Zunächst liess sich auf Grund von mehreren stets überein-
stimmenden Reaktionen erweisen, dass die in den beiden Strychnos-
samen (Brechnuss und Ignatiushohle) enthaltenen Säuren vollkommen
identisch sind. Die Reindarstellung der Säure wurde, soweit irgend
angänglich, erzielt durch fraktionierte Ausfällung eines alkoholischen,
kalt bereiteten Auszuges mit Bleiacetat und sorgfältige Zerlegung des
die Säure enthaltenden Niederschlages mit Schwefelwasserstoff. Die
gewonnene Säure stellte eine amorphe, bräunlichgelbe Substanz dar

welche sich wegen ihrer aloeähnlichen, spröden Konsistenz leicht zerreiben und pulverisieren liess. Eine Reihe von Reaktionen mit Ferri-salzen, Bleiacetat, Silbernitrat, Bromlösung etc. deuteten auf eine merkwürdige Übereinstimmung mit der Kaffeegerbsäure hin, so dass eine weitere Untersuchung in dieser Richtung Aussicht auf Klarlegung der Frage versprach.

Bei Behandlung der Gerbsäure mit Kalihydrat konnte als Spaltungsprodukt Zucker nachgewiesen werden und zugleich entstand als zweites Produkt eine andere Säure, welche zunächst in ihren verschiedenen Reaktionen mit Eisen-, Blei- und Silbersalzen grosse Ähnlichkeit mit der Kaffeesäure (Dioxyzimmtsäure) zeigte und hiernach durch ihr weiteres chemisches Verhalten, schliesslich mittelst der Elementaranalyse, als mit der Kaffeesäure durchaus identisch erkannt werden konnte. Gleichzeitig wurden die sämtlichen Reaktionen und analytischen Ergebnisse, um Irrtum thunlichst auszuschliessen, durch Vergleichung mit einer aus Kaffeebohnen selbstbereiteten Kaffeegerbsäure und Kaffeesäure kontrolliert. Es darf somit heute die Thatsache als festgestellt gelten, dass die in der Litteratur vielgenannte Igasursäure als Kaffeegerbsäure zu betrachten ist, wobei allerdings die Frage, ob die Strychnosalkaloide ausschliesslich an diese Säure gebunden sind, noch späterer Erledigung bedarf.

II. Bei den Bestrebungen nach einer besseren Erkenntnis des chemischen Bestandes der Strychnosdrogen hinsichtlich ihrer arzneilich oder toxisch wirksamen Bestandteile kommt jedoch nicht allein die in diesen Drogen mit den Pflanzenbasen verbundene oder neben denselben vorhandene Säure in Betracht, sondern es handelt sich ausserdem um möglichst genaue Feststellung der in den beiden officinellen Strychnosamen oder in anderen Pflanzenteilen dieser Gattung enthaltenen Gesamtmenge der beiden Hauptalkaloide, und besonders um die bei der einzelnen Droge zwischen den Pflanzenbasen Strychnin und Brucin bestehenden Mengenverhältnisse. Hierzu aber bedurfte es zunächst einer befriedigenden Ausgestaltung der Alkaloidbestimmungsmethoden, an welche bekanntlich schon im Interesse der Pharmakopoevorschriften von Tag zu Tag grössere Anforderungen gestellt werden.

Aus den in der Dissertation enthaltenen näheren Ausführungen geht hervor, dass die ersten Bestimmungsmethoden für den Gesamtalkaloidgehalt darauf ausgingen, den Strychnosdrogen die Alkaloide mit möglichst einfachen Mitteln zu entziehen und sodann dieselben direkt als solche abzuwägen. Da aber die hierbei erzielten Alkaloidgemenge nie sehr rein, vielmehr öfters sehr unrein ausfielen, wendete man sich eine Zeit lang dem Versuche zu, durch Ausfällen der Alkaloide in Form schwerlöslicher Doppelverbindungen genauere Resultate zu er-

halten. Die mittelst der Mayerschen Lösung (Kaliumquecksilberjodid) ausgeführte Fällungsmethode liess jedoch bald den Übelstand erkennen, dass nur die Strychninverbindung hinreichend schwerlöslich ist, während die Brucinverbindung durch ihre relative Löslichkeit zu erheblichen Fehlern Anlass giebt. Analoge, nur annähernd genaue Resultate wurden mit anderen Jodverbindungen, mit Kaliumferrocyanid, Gallusgerbsäure und anderen Fällungsmitteln erhalten.

In Folge der Unzulänglichkeit der bisherigen Methoden ging man dazu über, den, wenn auch in unreinem Zustande erhaltenen Alkaloidrückstand titrimetrisch zu bestimmen und gelangte dabei zu teilweise sehr brauchbaren Ergebnissen. Doch drängte sich gerade bei Anwendung dieses Verfahrens allmählich die Überzeugung auf, dass die Art und Weise, wie der Droge das Alkaloidgemenge entzogen wird, das Resultat nicht unerheblich beeinflusst und dass mehr als ein früher als zweckmässig betrachtetes Verfahren in der That nicht den vollen Alkaloidgehalt liefert. In Folge dieser Erkenntnis kamen verschiedene neue Extraktionsmethoden und -Apparate in Vorschlag, von welchen hier nur diejenigen von Bremer, Beckurts und Holst, van Ledden Hulsebosch und Schwickerath erwähnt sein mögen. Ungeachtet der befriedigenden Resultate, welche diese Apparate im Allgemeinen, namentlich in Verbindung mit der alkalimetrischen Titrimethode, ergaben, war das Ziel noch nicht ganz erreicht, namentlich weil die beiden Pflanzenbasen Strychnin und Brucin ein verschiedenes Molekulargewicht besitzen und sich bei der Titration mit Normalsäuren das Resultat, das heisst der Gesamtalkaloidgehalt, nur dann genau berechnen lässt, wenn das Mischungsverhältnis der beiden Hauptalkaloide bekannt ist; dieses letztere ist aber bei den verschiedenen Strychnosdrogen unzweifelhaft ein verschiedenes. Man musste deshalb in der Hauptsache zu dem Prinzip zurückkehren, die Alkaloide als Gemenge gravimetrisch zu bestimmen, dabei aber solche Extraktionsverfahren suchen, die eine möglichst vollständige Reinheit der gemischten Alkaloide herbeiführten. Hier war es zunächst C. C. Keller, welcher ein sehr expeditives und brauchbares Verfahren in Vorschlag brachte, welches bis jetzt durch kein anderes übertroffen worden ist und bekanntlich Ausdehnung auf eine grössere Zahl anderer alkaloidhaltiger Pflanzenstoffe gefunden hat. Keller erhielt zum ersten Male rein weisse, krystallinische Alkaloide, ohne einen irgend nennenswerten Substanzverlust zu erleiden. Ich selbst beschäftigte mich zu derselben Zeit mit den Alkaloidbestimmungen für Strychnosdrogen und gelangte zur Aufstellung einer der Kellerschen ähnlichen Bestimmungsmethode, welche sich in der Dissertation näher beschrieben befindet und bei welcher u. a. eine besondere Filtrirvorrichtung zur Anwendung gelangt. Bei diesen Arbeiten

konnten im übrigen die Angaben Kellers in allen Punkten bestätigt werden, so u. a. auch bezüglich des durchschnittlichen Gesamtalkaloidgehaltes der beiden wichtigsten Strychnosdrogen.

III. In Anbetracht der verschiedenartigen und in der Intensität stark differierenden Wirkung der beiden Alkaloide, von denen das Brucin nach vorliegenden Litteraturangaben ungefähr 35 mal schwächer wirken soll als Strychnin, ist es natürlich von grosser Bedeutung, bei den Drogen und den daraus hergestellten Präparaten das jeweilige Mischungsverhältnis der beiden Alkaloide kennen zu lernen. Bei den verschiedenen bis jetzt vorgeschlagenen Trennungsmethoden lassen sich namentlich zwei prinzipiell verschiedene Verfahrensarten unterscheiden. Die eine Art löst die Aufgabe durch Berechnung aus a) dem Gewichte des Alkaloidgemenges und b) der Menge eines Reagens, welches eine schwerlösliche Verbindung des Alkaloides ausfällt (so der Kaliumquecksilberjodidlösung nach Dragendorff oder der Jodlösung nach Wagner), während die andere Art darauf ausgeht, das eine der beiden Alkaloide (sei es durch Ausfällung, sei es durch Zerstörung bzw. Oxydation) direkt zu entfernen und aus der Differenz das Mischungsverhältnis zu berechnen (Dunstan und Short, Beckurts mittelst Kaliumferrocyanid, Shenstone, Gerock und Keller mit Salpetersäure). Die nähere Beschreibung der wichtigsten diesbezüglichen Methoden findet sich in der Dissertation. An das zuletzt genannte Kellersche Trennungsverfahren schliesst sich dasjenige des Verfassers an, welcher die Zerstörung des Brucins durch Kaliumpermanganat bewirkt und mit dieser Methode sehr brauchbare Resultate erhalten hat.

Es wurden auf die in der Dissertation ausführlicher beschriebene Weise sämtliche Drogen, welche zur Gesamtalkaloidbestimmung gedient hatten, auch auf das Mischungsverhältnis der beiden Alkaloide geprüft. Bei der *Nux vomica* und deren Präparaten variierten die Werte für den Prozentgehalt des Strychnins im Alkaloidgemenge zwischen 43,9 und 45,6, bei den Ignatiusböhen zwischen 60,7 und 62,8. Es erscheint unnötig, die einzelnen Werte hier aufzuzählen, da dieselben doch nur bis zu einer gewissen Fehlergrenze richtig sind. Bemerkenswert ist jedoch, dass die oberen Zahlen bei *Nux vomica* nahe bei 45,9 liegen; dies entspricht einer Mischung im Verhältnis der Mol.-Gewichte von Strychnin und Brucin. Bei den Ignatiusböhen liegen die oberen Werte nahe bei 62,9; dies würde einem Verhältnis von 1 Mol. Brucin auf 2 Mol. Strychnin entsprechen.

Es ist somit wahrscheinlich, dass in beiden Samen die Alkaloide in einem einfachen, konstanten Verhältnisse vorhanden sind. Dieser Umstand könnte dadurch erklärt werden, dass die Alkaloide durch Spaltung je einer komplizierten Verbindung, die in dem genannten

Verhältnis zusammengesetzt ist, gebildet werden. Ehe jedoch diese Vermutung mit grösserer Bestimmtheit ausgesprochen werden kann, wäre es erwünscht, dass noch zahlreiche Untersuchungen nach den besten der bis jetzt bekannten Bestimmungs- und Trennungsmethoden ausgeführt würden.

II. Über digitalinartige Reaktionen von Bestandteilen der Chinarinde.

Von A. Beitter, Apotheker.

(Eingegangen den 25. 1. 1897.)

In Band 234, Heft 4 des „Archivs der Pharmazie“ teilt Prof. Dr. Kiliani-München einige Reaktionen von Digitalis-Glykosiden und ihren Spaltungsprodukten mit eisenhaltiger Schwefelsäure mit. Er erwähnt dabei, dass zu einem genauen Nachweis des Digitoxins, das sich in seiner eisenhaltigen H^2SO^4 nur mit schmutzig-braunroter Farbe löst, eine charakteristische Reaktion also nicht ergibt, eine kleine Modifikation des zuerst von Dr. C. C. Keller-Zürich veröffentlichten Verfahrens¹⁾ angebracht sei. Nachdem s. Z. die Kellersche Reaktionsmethode mit verschiedenen Digitalispräparaten wiederholt und deren Verwertbarkeit bei toxikologischen Analysen konstatiert worden war, erschien es wünschenswert, auch die von Kiliani beschriebene, im Grunde nur geringfügige Abänderung des ursprünglichen Kellerschen Verfahrens nachzuprüfen. Es liefert in der That diese kombinierte Methode auch durchaus befriedigende, mit der Kellerschen Reaktion, wie zu erwarten stand, sehr nahe übereinstimmende Resultate; denn beim Lösen von Digitoxin in dem nach der Kellerschen Vorschrift mit Ferrichlorid oder der Kilianischen Vorschrift mit Ferrisulfat bereiteten, ferrisalzhaltigen Eisessig und beim Übersichten dieser Lösung über ferrisalzhaltige Schwefelsäure entsteht an der Berührungsstelle der beiden Flüssigkeiten eine dunkle Zone, welcher ein blauer Ring im Eisessig folgt mit nachheriger Indigoblaufärbung desselben. Anders

¹⁾ Berichte der pharmazeutischen Gesellschaft 1895, Heft II.