

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität
Leipzig.

Ueber Herba Gratiolae.

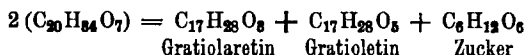
Von Dr. Friedrich Retzlaff.

(Eingegangen den 24. IX. 1902.)

Das Kraut der *Gratiola officinalis*, Scrophulariaceae (Gottesgnadenkraut), scheint zuerst von Vauquelin¹⁾ untersucht worden zu sein, der durch Extraktion mit Alkohol daraus einen nicht näher charakterisierten Bitterstoff („*matière résinoïde amère*“) darstellte. Marchand²⁾ zerlegte später dieses Produkt — im wesentlichen das alkoholische Extrakt der Pflanze — durch Behandlung mit Aether und nannte den in letzterem unlöslichen Teil Gratiolin.

Eingehendere Untersuchungen über Herba Gratiolae hat Walz³⁾ ausgeführt und verschiedene Stoffe: zwei Glukoside (Gratiolin und Gratosolin), ein Harz (Gratiolacrin), Gratioloin (eine fettähnliche Substanz), Gratiolinsäure und angeblich Baldriansäure daraus isoliert.

Ich kann mich hier darauf beschränken, die auf die beiden Glukoside bezüglichen Angaben von Walz kurz zu resumieren. Gratiolin (C₂₁H₃₆O₇; später C₂₀H₃₄O₇) wird als in farblosen Nadeln (Schmp. 200°) krystallisierender, bitter schmeckender Körper beschrieben, der wenig in kaltem, reichlicher in heissem Wasser, leicht in Alkohol und so gut wie nicht in Aether löslich ist. Walz erkannte seine Glukosidnatur und führte Spaltungen aus, deren Ergebnis er durch die Formel:



ausdrückt. Gratioletin wurde in farblosen Krystallen erhalten.

Das zweite, in Wasser leicht lösliche Glukosid, Gratosolin, beschreibt Walz als amorphe morgenrot gefärbte, intensiv bitter schmeckende Substanz (C₄₆H₈₄O₂₅). Bei der Spaltung erhielt er ausser Zucker nur amorphe harzähnliche Körper von sehr fragwürdiger Individualität, so dass ich davon absehen kann die Spaltungsgleichungen des Autors zu reproduzieren.

1) Ann. Chim. Phys. (2) 72, pag. 191.

2) Journ. chim. méd. 21, pag. 517.

3) Jahrbuch f. pr. Pharm. 14, pag. 20; 21, pag. 1; 24, pag. 4. Neues Jahrbuch f. Pharm. 10, pag. 65.

Bezüglich der von Walz angewandten Darstellungsmethoden sei nur hervorgehoben, dass er behufs Isolierung der Glukoside die mit Bleiessig gereinigten wässerigen oder alkoholischen Auszüge mit Tannin fällte, die getrockneten Tanninniederschläge mit Bleihydroxyd zerlegte und dann mit Alkohol extrahierte.

Bei meinen eigenen Untersuchungen, die hauptsächlich auf die Gewinnung von Glukosiden in reiner Form abzielten, habe ich verschiedene Wege eingeschlagen. Ich extrahierte die Droge successiv mit Aether und Alkohol und nahm dann eine sorgfältige Untersuchung des ätherischen und des alkoholischen Auszuges in etwas grösserem Massstab vor. Es stellte sich hierbei heraus, dass keines dieser beiden Präparate als Ausgangsmaterial für die Gewinnung der Glukoside geeignet ist. Im ätherischen Auszuge fand ich zwar einen wahrscheinlich glukosiden krystallisierbaren Körper, aber nicht konstant und in so winzigen Mengen, dass die eingehendere Untersuchung desselben unmöglich war. Er krystallisiert in kleinen Prismen, die, wenn rein, in Aether nicht mehr löslich sind, aus Alkohol umkrystallisiert werden können und mit konzentrierter Schwefelsäure sich lebhaft kirschrot färben. Ueber einen anderen indifferenten krystallisierten Körper, welcher sich ausserdem neben Fett und Wachs im ätherischen Extrakte vorfindet, werde ich am Schlusse dieser Mitteilung kurz berichten.

Nach vielen vergeblichen anderweitigen Versuchen ist schliesslich das folgende Verfahren aufgefunden worden, welches in einfacher Weise die Isolierung der Glukoside gestattet. Meine Untersuchungen erstreckten sich zunächst nur auf das in Wasser schwer lösliche krystallisierte Gratiolin.

Das gepulverte Kraut wird mit dem gleichen Gewichte 50%igen Alkohols und mit frischgefälltem zur dicken Paste abgesaugtem Bleihydroxyd gut durchgearbeitet. Durch letzteres wird ein im Kraute reichlich vorhandener gerbstoffähnlicher Körper in eine gelbe, in Wasser und Alkohol völlig unlösliche Verbindung übergeführt. Das feuchte Gemenge kommt hierauf in einen Perkolator, worin es mit 50%igem Alkohol gut durchtränkt und mit demselben überschichtet 24 Stunden stehen bleibt. Das hierauf Tropfen für Tropfen abgelassene Perkolat ist von brauner Farbe und intensiv bitterem Geschmack. Die Extraktion wird bis zur völligen Entbitterung fortgesetzt, was in verhältnismässig kurzer Zeit zu erreichen war.

Von den Perkolaten wird der Alkohol abdestilliert und der wässerige Rückstand zur Abscheidung des Gratiolins 12 Stunden sich selbst überlassen. Das alsdann als grauer Bodensatz abgeschiedene

Glukosid wird abgenutzt, mit wenig Wasser gewaschen und über Schwefelsäure getrocknet. Hierauf löst man es in möglichst wenig absolutem Alkohol, digeriert mit Tierkohle und fällt aus dem Filtrate das Glukosid durch Aether. Zur völligen Reinigung des schon bei der Aetherfällung fast weissen Körpers bedarf es noch drei- bis viermaligen Umkrystallisierens aus Alkohol von 50 Vol.-pCt. Man erhält schliesslich das Glukosid als schneeweisses, bitter schmeckendes, aus feinen Nadeln bestehendes Pulver.

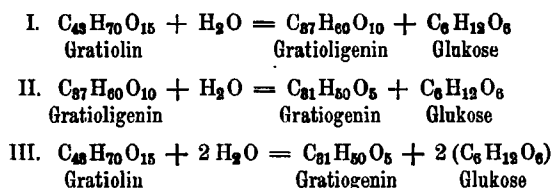
Zur besseren Uebersicht schicke ich hier der Beschreibung meiner weiteren Versuche und der Mitteilung der analytischen Resultate die Hauptergebnisse voraus, zu welchen die Untersuchung geführt hat.

Gratiolin lässt sich sehr leicht hydrolytisch spalten. Bei richtiger Leitung der Operationen gelingt es, das Glukosid zunächst in Glukose und einen krystallisierten Körper zu zerlegen, der bei 285° schmilzt und als Gratioligenin bezeichnet werden soll.

Bei erneuter Einwirkung von verdünnt-alkoholischer Salzsäure zerfällt Gratioligenin weiter in Glukose und das gleichfalls krystallisierte Gratiogenin vom Schmp. 198°; auch Gratioligenin, das primäre Spaltungsprodukt des Gratiolins ist sonach ein Glukosid, und Gratiolin daher ein Diglukosid, das in Anbetracht der Leichtigkeit des Abbaues zu krystallisierten Produkten als typisches Glied dieser Körpergruppe gelten kann.

Wenn auch die Ermittlung der Molekulargrösse des Gratiolins und seiner Bausteine abgesehen von der Glukose bis jetzt nicht direkt möglich gewesen ist, so ergaben sich doch hier schon aus den Analysen der drei als Individuen wohl charakterisierten Substanzen die Formeln mit ziemlicher Sicherheit. Man gelangt für Gratiolin zu $C_{48}H_{70}O_{15}$, für Gratioligenin zu $C_{87}H_{60}O_{10}$ und für Gratiogenin zu $C_{81}H_{50}O_5$.

Die Spaltung verläuft nach den Gleichungen:



Zugleich ist ersichtlich, dass die Angaben von Walz über Gratiolin nur insoweit den Thatsachen entsprechen, als es sich um die äusseren Eigenschaften und Löslichkeitsverhältnisse handelt, im übrigen aber nicht richtig sind.

Gratiolin *).

Gratiolin ist unlöslich in Aether, sehr wenig löslich in Wasser, leicht löslich in starkem Alkohol. Von wässerigem Ammoniak wird es fast gar nicht gelöst. Im Kapillarröhrchen beginnt es bei 222° zu sintern und sich zu bräunen und schmilzt bei 235—237° unter Blasenbildung.

Mit einigen Tropfen konzentrierter Schwefelsäure verrieben lösen sich die Krystalle zunächst mit hellgelber Farbe, die nach wenigen Minuten in Rosa und nach einigen Stunden in tief Kirschrot übergeht. Charakteristisch ist neben dieser Färbung die prachtvoll gelbe Fluorescenz, die fast 24 Stunden bestehen bleibt. Oxydationsmittel wie Ferrichlorid, Salpetersäure, Bichromat etc. beschleunigen den Uebergang von Rosa in Kirschrot, beeinträchtigen aber die Fluorescenz.

Die Ausbeuten an Gratiolin waren aus dem aus verschiedenen Quellen bezogenen Drogenmaterial verschieden. Während ich das Glukosid aus einem grösseren von der Firma Caesar & Loretz in Halle bezogenen Quantum in der Menge von 0,15 % erhielt, konnte ich aus einer von einer Leipziger Firma gelieferten, offenbar älteren Ware gar kein Gratiolin gewinnen.

Gratiolin ist etwas hygroskopisch, krystallisiert aber ohne Krystallwasser.

I.	0,1705 g	gaben	0,3899 CO ₂ ,	entsprechend	0,1063 C und
			0,1323 H ₂ O,	"	0,0147 H.
II.	0,2525 "	"	0,5800 CO ₂ ,	"	0,1582 C und
			0,1971 H ₂ O,	"	0,0219 H.
III.	0,2281 "	"	0,5230 CO ₂ ,	"	0,1426 C und
			0,1714 H ₂ O,	"	0,0190 H.
			Gefunden:		Berechnet für
	I.	II.	III.	Mittel.	C ₄₃ H ₇₀ O ₁₅ :
C	62,35	62,65	62,52	62,51	62,47
H	8,62	8,67	8,33	8,54	8,47.

Gratioligenin.

Die durch Erwärmen auf dem Wasserbade bereitete Lösung von 1 g Gratiolin in einer Mischung von 20 ccm Alkohol und 17 ccm Wasser wird mit 3 ccm Salzsäure von 25 % versetzt und eine Stunde

*) Durch von mir an Tieren angestellte Versuche habe ich bis jetzt keine Wirkung des reinen Gratiolin nachweisen können, während wässrige oder alkoholische Auszüge der Mutterdroge schon in kleinen Mengen starke Durchfälle hervorrufen; die chemische und pharmakologische Untersuchung des wasserlöslichen Glukosids wird in meinem Institute fortgesetzt.

Boehm.

lang auf dem kochenden Wasserbade erhitzt. Beim Erkalten beginnen sich Krystalle abzuscheiden, welche man nach dem Stehenlassen über Nacht absaugt, mit verdünntem Alkohol auswäscht und über Schwefelsäure trocknet. Die Mutterlauge der ersten Krystallisation scheidet nach dem Abdestillieren der Hälfte des Alkohols noch geringe Mengen der gleichen Krystalle ab. In mehreren auf diese Weise ausgeführten Spaltungen wurden so aus 1,0 g Gratiolin 0,47–0,49 g Spaltungsprodukt erhalten. Dasselbe ist noch nicht einheitliches Gratioligenin, sondern ein Gemenge von diesem mit Gratiogenin, dessen gleichzeitige Bildung sich nicht vermeiden lässt und von welchem auch noch in der Mutterlauge der zweiten Krystallisation kleine Mengen enthalten sind.

Behufs Trennung von Gratiogenin wird das über Schwefelsäure getrocknete Spaltungsprodukt aus 70 Teilen absoluten Alkohols umkrystallisiert; aus diesem scheidet sich schon nach kurzem Stehen das schwerer lösliche Gratioligenin in schön ausgebildeten langen leicht zerbrechlichen Nadeln aus, die nach dem Absaugen durch nochmaliges Umkrystallisieren aus absolutem Alkohol völlig rein erhalten werden.

Gratioligenin (Schmp. 285° C.) ist geschmacklos, fast unlöslich in Aether und Wasser, ziemlich schwierig löslich in Alkohol. Auf Schwefelsäure reagiert es ebenso wie Gratiolin, nur hält die Gelbfärbung etwas länger an und ist die Fluorescenz noch intensiver.

Auch Gratioligenin ist krystallwasserfrei; zur Analyse wurde es bei 100° getrocknet.

I.	0,1053 g	gaben	0,2586 CO ₂ ,	entsprechend	0,0705 C und
			0,0849 H ₂ O,	"	0,0094 H.
II.	0,3140 "	"	0,7694 CO ₂ ,	"	0,2098 C und
			0,2530 H ₂ O,	"	0,0281 H.
III.	0,2493 "	"	0,6140 CO ₂ ,	"	0,1674 C und
			0,2043 H ₂ O,	"	0,0227 H.

	Gefunden:				Berechnet für
	I.	II.	III.	Mittel.	C ₆₇ H ₆₀ O ₁₀ :
C	66,95	66,82	67,14	66,97	66,86
H	8,93	8,95	9,10	8,99	9,03.

Aus den Mutterlauen des Gratioligenins schieden sich nach weiterem Einengen rhombische farblose Täfelchen aus, die nach dem Umkrystallisieren aus wenig Alkohol bei 198° schmolzen, und, wie unten gezeigt werden wird, mit dem Spaltungsprodukt des Gratioligenins, dem Gratiogenin identisch sind.

Der bei der Spaltung des Gratiolins gebildete Zucker wurde durch das bei 205° schmelzende Osazon als Glukose erkannt.

Gratiogenin.

Der Beweis dafür, dass das zuletzt erwähnte bei 198° schmelzende und als Nebenprodukt bei der Spaltung des Gratiolins auftretende Gratiogenin der weiteren Spaltung des Gratioligenins entstammt, liess sich leicht dadurch führen, dass es aus reinem Gratioligenin durch Spaltung mit alkoholischer Salzsäure neben Glukose zu gewinnen ist.

Man löst 1 Teil Gratioligenin in der Mischung von 50 Teilen Alkohol und 30 Teilen Wasser, versetzt die Lösung mit 5 Teilen 25%iger Salzsäure und erhitzt 4—5 Stunden auf dem kochenden Wasserbade.

Hierauf werden von der gelbgefärbten Flüssigkeit 30 Teile Alkohol abdestilliert, wonach sich Gratiogenin allmählich in rhombischen Blättchen abscheidet. Man sammelt letztere nach 12 stündigem Stehen auf dem Filter, wäscht sie mit wenig 50%igem Alkohol und trocknet über Schwefelsäure. Die noch mit etwas unzersetztem Gratioligenin und harzigen Zersetzungsprodukten verunreinigten Krystalle werden wiederholt mit Aether behandelt, der Gratioligenin ungelöst zurücklässt. Der Destillationsrückstand der ätherischen Lösung, durch Abwaschen mit wenig Alkohol von Harz befreit, liefert nach zweimaligem Umkrystallisieren aus absolutem Alkohol die reinen bei 198° schmelzenden Tafeln des Gratiogenins. Dasselbe ist löslich in Alkohol, weniger leicht löslich in Aether, unlöslich in Wasser. Die Farbenreaktion mit konzentrierter Schwefelsäure ist derjenigen des Gratiolins und Gratioligenins sehr ähnlich, die Fluorescenz noch etwas intensiver. Die alkoholische Lösung des Gratiogenins wird durch Ferrichlorid nicht gefärbt.

Auch Gratiogenin ist krystallwasserfrei; es kam bei 100° getrocknet zur Analyse.

I.	0,1293 g	gaben	0,3532 CO ₂ ,	entsprechend	0,0963 C und
			0,1170 H ₂ O,	"	0,0130 H.
II.	0,1627 "	"	0,4442 CO ₂ ,	"	0,1211 C und
			0,1487 H ₂ O,	"	0,0165 H.
III.	0,1854 "	"	0,5045 CO ₂ ,	"	0,1376 C und
			0,1671 H ₂ O,	"	0,0185 H.
			Gefunden:		Berechnet für
	I.	II.	III.	Mittel.	C ₃₁ H ₅₀ O ₆ :
	C 74,47	74,43	74,22	74,37	74,10
	H 10,05	10,14	10,02	10,07	9,96.

Der Nachweis, dass auch bei der Spaltung des Gratioligenins Glukose entstanden war, wurde auch hier durch Darstellung des richtig bei 205° schmelzenden Glukosazons geführt.

Gratiolon.

Mit diesem Namen möchte ich einen Stoff bezeichnen, der in grösseren Mengen im ätherischen Auszuge von Herba Gratiolae sich findet und der elementaren Zusammensetzung nach der Terpenreihe nahe zu stehen scheint.

Das ätherische Extrakt wurde in der 15—20fachen Menge heissen Alkohols gelöst, und nach 24stündigem Stehen die Lösung von einer wachsähnlichen Abscheidung abfiltriert. Durch Kochen mit Tierkohle von Chlorophyll befreit, wird hierauf die alkoholische Lösung durch Abdestillieren des Alkohols eingengt, bis sie beim Erkalten zu einer dicken Gallerte erstarrt. Nach längerem Stehen lässt sich der hierbei abgeschiedene Stoff von der Mutterlauge absaugen und liefert durch Umkrystallisieren aus heissem Alkohol reichliche Mengen farbloser, nadelförmiger Krystalle. Nach gehöriger Reinigung durch wiederholtes Umkrystallisieren aus Alkohol zeigt Gratiolon folgende Eigenschaften: Es ist geruch- und geschmacklos, ziemlich schwierig löslich in Alkohol, Aether, Chloroform, Eisessig und Essigäther, unlöslich in Petroläther, Wasser, sowie auch in wässerigen Alkalien; es zersetzt sich bei höherer Temperatur im Kapillarröhrchen, ohne zu schmelzen. Bei vorsichtigem Erhitzen zwischen Uhrgläsern sublimieren kleine, sternförmig gruppierte Nadelchen, von denen ich indessen wegen zu geringer Menge nicht feststellen konnte, ob sie die unzersetzte Substanz oder ein Zersetzungsprodukt derselben darstellen.

Konzentrierte Schwefelsäure löst Gratiolon farblos; Wasser fällt aus dieser Lösung weisse Flocken; starke Salpetersäure löst es nur beim Erwärmen unter gleichzeitiger Zersetzung und Entwicklung von roten Dämpfen. Rauchende Salpetersäure wirkt schon in der Kälte stark oxydierend.

Die Analyse gab nur bei der Verbrennung der mit Kupferoxyd gemischten, vorher bei 100° getrockneten Krystalle im Bajonettrohr gut übereinstimmende Resultate.

I.	0,1489 g	gaben	0,4288 CO ₂ ,	entsprechend	0,1169 C und
			0,1399 H ₂ O,	"	0,0155 H.
II.	0,2178 "	"	0,6322 CO ₂ ,	"	0,1724 C und
			0,2033 H ₂ O,	"	0,0226 H.
III.	0,1847 "	"	0,5335 CO ₂ ,	"	0,1455 C und
			0,1737 H ₂ O,	"	0,0193 H.
			Gefunden:		Berechnet für
	I.	II.	III.	Mittel.	(C ₁₀ H ₁₀ O) _n :
	C 78,50	79,15	78,77	78,81	78,94
	H 10,40	10,37	10,44	10,40	10,53.

Gratiolon hat sonach die prozentische Zusammensetzung des Kampfers. Trägt man in die absolut-alkoholische Lösung des Körpers metallisches Natrium ein, so erfolgt alsbald Abscheidung farbloser Blättchen, und zwar bei genügendem Zusatz von Metall so reichlich, dass das Ganze zum Brei erstarrt.

Durch Absaugen, Waschen mit absolutem Alkohol und Umkrystallisieren aus letzterem liess sich das Produkt reinigen; es erwies sich als die Natriumverbindung des Gratiolons. Durch Erhitzen der alkoholischen Lösung mit etwas Schwefelsäure konnte daraus unverändertes Gratiolon wiedergewonnen werden.

I. 0,2870 g gaben	0,0445 Na_2SO_4	entsprechend	0,0144 Na (5,01 %)
II. 0,4622 „ „	0,0661 „ „	„ „	0,0214 „ (4,63 %).

Mit Benutzung dieser Natriumwerte ergibt sich unter der Voraussetzung, dass ein Atom Na aufgenommen wird, für Gratiolon die Formel $\text{C}_{80}\text{H}_{48}\text{O}_3$ und für die Natriumverbindung $\text{C}_{80}\text{H}_{47}\text{O}_3\text{Na}$ (berechnet für Na 4,81 %, gefunden im Mittel 4,82 %).

Weiteren Einblick in die Konstitution des Gratiolons, das seinem Verhalten gegen Natrium nach wahrscheinlich ein Hydroxyl enthält, habe ich nicht gewinnen können; es dürfte nur noch darauf hingewiesen werden, dass möglicherweise zwischen Gratiogenin ($\text{C}_{81}\text{H}_{50}\text{O}_5$) und Gratiolon ($\text{C}_{80}\text{H}_{48}\text{O}_3$) nähere Beziehungen bestehen.

Arbeiten aus dem pharmazeutischen Institut der
Universität Bern.

Untersuchungen über die Sekrete.

49. Ueber das Harz von *Pinus palustris* Müll.

Von A. Tschirch und Fr. Koritschoner.

(Eingegangen den 9. X. 1902.)

Das uns zur Untersuchung vorliegende Rohprodukt haben wir der Liebenswürdigkeit des (inzwischen verstorbenen) Prof. Trimble aus Georgia zu verdanken. *Pinus palustris*, die hauptsächlichste in Amerika zur Gewinnung von Terpentinprodukten, besonders von amerikanischem Kolophonium benutzte Spezies, hat in den südlichen Teilen der Union einen sehr ausgedehnten Verbreitungsbezirk.