

## XIX.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Giessen.

### Ueber giftig wirkende Alkaloide einiger Boragineen.

Vorläufige Mittheilung.

Von

Karl Greimer,

appr. Apotheker und Nahrungsmittelchemiker, Assistent des Instituts.

Seitdem Diedülin 1868 auf der ersten Naturforscherversammlung zu St. Petersburg die Mittheilung machte<sup>1)</sup>, dass er mit dem alkoholischen Auszuge des wässerigen Extractes von *Cynoglossum officinale* an Fröschen und Kaninchen Erscheinungen habe auftreten sehen, die denen nach Verabreichung von Curare ganz analog seien, und Setschenow<sup>2)</sup>, sowie L. Hermann<sup>3)</sup> diese Angabe bestätigten, haben verschiedene Forscher sich bemüht, aus den sonst als ziemlich harmlos geltenden Boragineen dieses giftig wirkende Princip darzustellen. Zwar bestritt C. von Schroff<sup>4)</sup> 1869 die Angaben seiner Vorgänger, dagegen vermochten Buchheim und Loos<sup>5)</sup> 1870 dieselben im vollen Umfange zu bestätigen und beobachteten auch bei Anwendung der Extracte von *Anchusa officinalis* und *Echium vulgare* die Erscheinungen der Curarevergiftung, während ihnen die

---

1) Jakob Diedülin, *Cynoglossum officinale*. Aus den Verhandlungen der ersten russischen Naturforscherversammlung zu St. Petersburg. Im Auszuge mitgetheilt in der unten citirten Arbeit von Buchheim und Loos, in Eckhard's Beiträgen zur Anatomie und Physiologie Bd. V, S. 193 ff.

2) Centralblatt für die medicinische Wissenschaft von Hermann und Rosenthal. VI. Jahrgang 1868. Nr. 14. S. 211.

3) Untersuchungen zur Physiologie der Muskeln und Nerven. Heft 3. S. 8.

4) Oesterr. Medicin. Jahrb. von Braun, Duchek und Schlager. Wien 1869. Anh. S. 93.

5) Buchheim und Loos, Ueber die pharmakologische Gruppe des Curarins. Erschienen in Eckhard's Beiträgen zur Anatomie und Physiologie Bd. V, 1870, S. 179.

Isolirung eines derartig wirkenden, freilich noch unreinen Alkaloids nur aus *Cynoglossum* gelang. Dabei hatten sie im wesentlichen die Ausschüttelungsmethode von Stas benutzt, während sie den Versuch, die alkaloidische Substanz nach dem Verfahren der Fällungsanalyse zu isoliren, als aussichtslos aufgaben, da sich aus den durch Gerbsäure und Phosphormolybdänsäure erzeugten Niederschlägen das Alkaloid in keiner Weise in unzersetztem Zustande wieder gewinnen liess.

Im Widerspruche mit diesen Forschern theilten zu derselben Zeit Marmé und Creite, ohne ihre Untersuchungsmethode anzugeben, vorläufig mit<sup>1)</sup>, dass das giftige Princip des *Cynoglossumextractes* zwar ein Alkaloid sei, indessen keine curareartige, sondern eine narkotische, das Centralnervensystem lähmende Wirkung ausübe. Zu demselben Resultate gelangten Schlagdenhauffen und Reeb, die sich seit 1891 der Erforschung dieser interessanten Frage gewidmet haben. Dieselben erhielten aus *Cynoglossum*<sup>2)</sup>, dann auch aus *Echium* und *Heliotropium europaeum*<sup>3)</sup> durch Ausschütteln der Extractlösungen mit Chloroform einen alkaloidartigen Körper von teigähnlicher Consistenz, der eine lähmende Wirkung auf das Centralnervensystem ausübte. Eine curareartige Wirkung vermochten sie nicht zu erkennen und konnten eine solche auch bei der weiteren Verfolgung der Sache nicht feststellen.<sup>4)</sup>

Dagegen glaubte Drescher in neuester Zeit<sup>5)</sup> eine solche mit dem Extracte aus *Echium vulgare* erhalten zu haben.

Bei diesem Widerstreite der Meinungen habe ich es auf Veranlassung von Herrn Professor Dr. Gaetgens unternommen, diese Frage einer erneuten Prüfung zu unterziehen. In mühsamen und zeitraubenden Versuchen, bei denen theils frische, blühende Pflanzen, theils Extracte von getrockneten Pflanzentheilen zur Verwendung gelangten, machte ich zunächst die Erfahrung, dass die Ausschüttelungsmethode, die in mehreren Modificationen benutzt wurde, nicht zum Ziele führt. Es zeigte sich, dass auf diesem Wege weder die vollständige Gewinnung der alkaloidischen Substanz, noch auch die

1) Marmé und Creite, Nachrichten der königlichen Gesellschaft der Wissenschaften. Göttingen 1870. S. 17.

2) Schlagdenhauffen und Reeb, Note sur la racine et semences de *Cynoglosse*. Journal der Pharmacie von Elsass-Lothringen. 18. Jahrg. Strassburg 1891. S. 285.

3) Contribution à l'étude chimique des Boraginées. Ibidem 1892. S. 61. — Note sur les principes actifs des Boraginées. Les nouveaux remèdes. Paris 1892.

4) Pharmaceutische Zeitung 1898. Nr. 53. S. 472.

5) Drescher, Ibidem 1898. Nr. 16. S. 129.

Trennung der einzelnen Körper, deren anscheinend mehrere in den Pflanzen vorhanden waren, möglich ist.

Ich ging daher dazu über, die gesuchten Stoffe mit Hilfe von Fällungsmitteln zu isoliren, wobei sich das Quecksilberchlorid, in alkoholischer Lösung angewendet, als besonders geeignet bewährte, nachdem die mit Kaliumquecksilberjodid angestellten Versuche die Unzweckmässigkeit dieses Verfahrens für den speciellen Fall dargethan hatten.

Aus dem durch Sublimat entstandenen Niederschlage, der nach einigem Stehen krystallinische Beschaffenheit annahm, liess sich durch geeignete Behandlung die krystallinische Doppelverbindung mit Platinchlorid (von welcher auch die krystallographische Bestimmung ausgeführt wurde), und aus dieser die krystallinische, salzsaure Verbindung eines Alkaloids, des Cynoglossins, gewinnen, das in pharmakologischer Beziehung durch curareartige Wirkung gekennzeichnet war.

Dasselbe Verfahren, nach welchem aus Cynoglossum offic. Cynoglossin gewonnen worden war, lieferte bei der Verarbeitung von Anchusa offic. und Echium vulgare jenem in Bezug auf Krystallisationsvermögen, Löslichkeitsverhältnisse, chemische Reactionen u. s. w. durchaus ähnliche Substanzen. Auch zeigten ein aus Cynoglossum und ein anderes aus Anchusa gewonnenes Präparat, das in Form der krystallinischen Platinchloriddoppelverbindung der Elementaranalyse unterworfen wurde, eine gute Uebereinstimmung der procentischen Zusammensetzung:

Cynoglossin-Platinchlorid  
aus

Cynogloss. offic.	Anchusa offic.
4,48 Proc. H	4,30 Proc. H
18,86    "  C	18,38    "  C
32,92    "  Pt	32,27    "  Pt

Da nun jeder dieser Körper an Fröschen die curareartige Wirkung hervorruft, so kann über die gleichartige Beschaffenheit derselben kein Zweifel aufkommen.

Auch aus Symphytum offic. lässt sich in der beschriebenen Weise ein Alkaloid darstellen, das in seinem chemischen Verhalten mit dem Cynoglossin vollständig übereinstimmt, aber nicht curareartig auf die Nervenendigungen, sondern lähmend auf das Centralnervensystem einwirkt. Es muss also vorläufig als Symphyto-Cynoglossin von den anderen, schlechtweg Cynoglossin genannten Körpern unterschieden werden.

Das Cynoglossin ist aber nicht der einzige, giftig wirkende Bestandtheil der untersuchten Boragineen.

Wenn man den in alkoholischer Lösung erzeugten Niederschlag von Cynoglossin-Platinchlorid abfiltrirt und das Filtrat mit Aether versetzt, so entsteht eine reichliche Fällung, aus welcher sich durch geeignete Behandlung ein Glykoalkaloid gewinnen lässt, das in seinem chemischen Verhalten an das Solanin erinnert und den Namen Consolidin (*Consolida major* ist die ältere Bezeichnung für *Symphytum officinale*) erhalten hat. Dasselbe ist in den vier untersuchten Boragineen enthalten und in pharmakologischer Beziehung durch eine auf das Centralnervensystem gerichtete, lähmende Wirkung ausgezeichnet.

Wird das Consolidin in der Wärme mit Säuren behandelt, so spaltet es Glykose ab und liefert als weiteres Spaltungsprodukt ein neues Alkaloid, das aus der alkalisch gemachten Lösung durch Ausschütteln mit Chloroform abgeschieden werden kann. Dieser Körper ist Consolicin genannt worden und konnte als salzsaures Salz nach Anwendung eines geeigneten Reinigungsverfahrens auch in krystallinischer Form erhalten werden. Er wirkt ähnlich wie seine Muttersubstanz, das Consolidin, insofern er eine auf das Centralnervensystem gerichtete, lähmende Wirkung ausübt, ist aber etwa dreimal so giftig als jene. Allem Anscheine nach ist das Consolicin in den genannten Pflanzen auch präformirt vorhanden.

Wenn man nun in Hinblick auf die mitgetheilten Ergebnisse meiner Untersuchungen die wahrscheinliche Annahme macht, dass Buchheim und Loos vorzugsweise Cynoglossin, Marmé und Creite, sowie Schlagdenhauffen und Reeb vorwiegend Consolicin bei ihren Versuchen unter den Händen gehabt haben, so würde sich der scheinbare Widerspruch in den Angaben von Diedtlin, Setschenow, L. Hermann, Buchheim, Loos und Drescher auf der einen Seite, C. v. Schroff, Marmé und Creite, sowie Schlagdenhauffen und Reeb auf der anderen Seite, in ungewungener Weise erklären.

Dies sind im wesentlichen die Ergebnisse meiner Arbeit, die schon seit dem März dieses Jahres abgeschlossen vorliegt, deren vollständige Veröffentlichung aber leider durch äussere Gründe etwas verzögert worden ist.

Giessen, im Juli 1898.