

Ueber Helleborëin und Helleborin; von *Aug. Husemann* und *Wilh. Marmé*.

Die Nieswurze, insbesondere die officinellen Wurzeln von *Helleborus niger* L. und *Helleborus viridis* L. sind schon wiederholt Gegenstand chemischer Untersuchungen gewesen. Trotzdem herrscht noch viel Unsicherheit in Bezug auf die darin vorkommenden, ihre physiologischen Wirkungen bedingenden eigenthümlichen Stoffe.

Vauquelin beschreibt als Helleborin eine durch Verdunsten eines weingeistigen Auszugs von *Helleborus hiemalis* L. dargestellte harzartige, körnige, fast weisse, leicht schmelzbare Masse, von scharfem Geschmack und nur durch Vermittelung anderer Wurzelbestandtheile in Wasser löslich. Ein ähnlicher unbestimmter Körper ist von Giese als Helleborin aufgestellt. Untersuchungen über die chemischen Bestandtheile der Nieswurze von Feneulle und Capron, sowie von Riegel führten zu keinem nennenswerthen Resultat.

Erst in neuerer Zeit hat W. Bastick *) aus der schwarzen Nieswurze durch Weingeist einen weissen krystallisirten Körper ausgezogen, den er gleichfalls Helleborin nennt. Seine Angaben beschränken sich indeß darauf, daß derselbe scharf und bitter schmecke, sich leicht in Aether und Weingeist, schwieriger in Wasser löse, sich nicht mit Säuren verbinde, auch durch Behandlung damit nicht verändert werde, daß er ferner concentrirte Schwefelsäure braunroth färbe und beim Erhitzen mit Natronkalk Ammoniak entwickle.

Endlich mag noch erwähnt werden, daß Schroff **) bei Gelegenheit einer physiologischen Untersuchung der

*) Pharm. J. Trans. XII, 174; auch Journ. de Pharm. XXIII, 205.

**) Prag. Vierteljahrsschr. (1859), LXII, 49 u. LXIII, 95.

Nieswurze in älteren wässerigen und weingeistigen Extracten mikroskopische Krystalle aufgefunden hat, die er als Träger der narcotischen Eigenschaften betrachtet. Diese Krystalle, von denen eine geringe Menge auf mehr mechanischem Wege isolirt werden konnte, reagiren neutral, schmecken anfangs süß und hinterher bitter, und lösen sich leicht in Wasser, in wässerigem Weingeist, wasserhaltigem Aether, in wässerigen Alkalien und in Essigsäure, aber nicht in absolutem Weingeist und wasserfreiem Aether.

Nachstehend werden wir nun zwei in beiden Nieswurzen vorkommende und ihnen eigenthümliche stickstofffreie Glucoside beschreiben, von denen, unseren an Thieren angestellten Versuchen zufolge, über die wir an einem anderen Orte Mittheilung machen werden, ohne Zweifel die physiologischen Wirkungen der Nieswurze abhängen. Das eine ist identisch mit Bastick's *Helleborin* und wurde im Wesentlichen nach dem von ihm angegebenen Verfahren dargestellt. Um Verwechslungen vorzubeugen, wollen wir dafür die Benennung „*Helleborin*“ beibehalten, obgleich es in wesentlich untergeordneter, im *Helleborus* niger fast verschwindender Menge auftritt *). Das andere in beiden Nieswurzten weit reichlicher vorkommende Glucosid nennen wir *Helleborëin*. Ob es identisch mit den Schroff'schen Krystallen ist, vermögen wir nicht mit aller Bestimmtheit zu entscheiden, denn obgleich wir sie unschwer mit Hülfe des Mikroskops in verschiedenen aus Apotheken bezogenen und dort schon jahrelang aufbewahrten Nieswurze-Extracten auffanden, so waren wir doch nicht im Stande, davon so viel im reinen Zustande zu gewinnen, um auf chemi-

*) Es sei hier erwähnt, daß wir in einer kürzeren Notiz über diesen Gegenstand (Gütt. Nachr. 1864, 330) für das hier als *Helleborin* bezeichnete Glucosid die Benennung „*Helleboracrin*“ gebraucht haben, während wir das gleich zu erwähnende *Helleborëin* dort als „*Helleborin*“ aufführten.

schem Wege die Gleichheit beider feststellen zu können. Was Schroff über den Geschmack und die Löslichkeitsverhältnisse dieser Krystalle angiebt, macht es indess höchst wahrscheinlich, dafs sie nichts anderes als Helleborëin sind.

Helleborëin.

Das Helleborëin kommt viel reichlicher in der schwarzen als in der grünen Nieswurz vor, übertrifft aber auch in letzterer an Menge beträchtlich das Helleborin.

Zur Darstellung haben wir uns zweier verschiedenen Methoden bedient. Die eine, welche uns zur Auffindung des Helleborëins führte, die wir aber als zu kostspielig später verliessen, gleicht durchaus derjenigen, die wir zur Darstellung des Lycins *) in Anwendung gebracht haben. Die zerkleinerten Wurzeln wurden mit Wasser ausgekocht. Der Auszug wurde mit Bleiessig unter möglichster Vermeidung eines Ueberschusses ausgefällt, das Filtrat durch Schwefelsäure vom Blei befreit, durch Eindampfen etwas concentrirt, dann stark mit Schwefelsäure angesäuert und so lange mit phosphormolybdänsaurem Natron versetzt, als noch eine Fällung entstand. Den flockigen Niederschlag priesen wir, da längeres Auswaschen unstatthaft war, stark aus, versetzten ihn mit einem wässerigen Brei von kohlsaurem Baryt oder Kreide im Ueberschufs und brachten damit auf dem Wasserbade zur Trockne. Der pulverige Rückstand wurde mit kochendem starkem Weingeist erschöpft, der weingeistige Auszug stark eingengt und dann mit Aether versetzt.

Es schieden sich dicke weifsliche Flocken von noch nicht völlig reinem Helleborëin aus, die, ehe sie harzartig zusammenballten, rasch von der überstehenden Flüssigkeit getrennt und unter einer Glocke über Schwefelsäure getrocknet wurden.

*) Diese Annalen Supplementbd. II, 383 und III, 245.

Ungleich vortheilhafter ist die andere Darstellungsmethode. Der durch Ausfällen mittelst Bleiessig gereinigte wässerige Auszug wurde durch schwefelsaures oder phosphorsaures Natron vom überschüssigen Blei befreit, durch Eindampfen stark concentrirt und dann so lange mit Gerbsäure versetzt, als noch ein Niederschlag entstand. Dieser wurde stark ausgepresst, dann mit etwas Wasser gemengt und nochmals gepresst. Hierauf verrieben wir ihn mit Weingeist zu einem dünnen Brei, versetzten mit einem Ueberschuß von geschlammter Bleiglätte und trockneten ihn damit unter beständigem Umrühren auf dem Wasserbade ein. Um zu erkennen, ob das angewandte Bleioxyd zur Zersetzung hinreichte, wurde eine kleine Quantität mit Weingeist ausgekocht und das Filtrat mit Eisenchlorid geprüft. Wenn bei dieser Probe noch blauschwarze Färbung eintrat, wurde die trockene Masse mit einer neuen Menge Bleiglätte und wässerigem Weingeist gemischt und das Eintrocknen wiederholt. Schliesslich wurde das Ganze mit Weingeist ausgekocht und aus der stark concentrirten weingeistigen Lösung das Helleborëin mit Aether gefällt und in der oben angegebenen Weise über Schwefelsäure getrocknet.

Das auf die eine oder die andere Weise dargestellte Helleborëin wird durch wiederholtes Auflösen in Weingeist und Wiederausfällen mit Aether gereinigt und zuletzt völlig weifs erhalten.

Ueberläßt man eine sehr concentrirte weingeistige Lösung längere Zeit der Ruhe, so krystallisirt es allmählig in durchsichtigen, erbsengroßen, aus mikroskopischen Nadeln zusammengesetzten Warzen, die an der Luft rasch kreideweifs werden und ein gelblich-weißes, sehr hygroskopisches Pulver geben. Es besitzt einen süßlichen Geschmack und löst sich sehr leicht in Wasser und wässerigen Flüssigkeiten, schwieriger in Weingeist (in gewöhnlichem Weingeist immer

noch sehr reichlich) und gar nicht in reinem Aether. Seine wässerige, Lackmus kaum röthende Lösung trocknet beim Verdunsten zu einer durchsichtigen, gelblichen, harzartigen Masse ein. Gepulvert verliert es das an der Luft aufgenommene Wasser erst nach längerem Trocknen bei 110 bis 120°, zieht dann aber mit solcher Schnelligkeit wieder Wasser an, dafs es zu den Analysen in weiten, während der Wägung zu verschleissenden Glasröhrchen getrocknet werden mufste.

Aus den Analysen berechnet sich mit Rücksicht auf die Zusammensetzung des gleich zu erwähnenden Spaltungskörpers für das bei 120° getrocknete Helleborëin die Formel $\text{C}^{26}\text{H}^{44}\text{O}^{15}$.

- I. 0,1927 Grm. gaben 0,3695 CO_2 und 0,119 H_2O .
 II. 0,215 Grm. gaben 0,412 CO_2 und 0,1375 H_2O .
 III. 0,241 Grm. gaben 0,462 CO_2 und 0,1585 H_2O .

			I.	II.	III
26 C	312	52,35	52,31	52,23	52,28
44 H	44	7,38	6,86	7,10	7,30
15 O	240	40,27	—	—	—
$\text{C}^{26}\text{H}^{44}\text{O}^{15}$	596	100,00.			

Das Helleborëin bleibt beim Erhitzen bis 160° unverändert. Bei dieser Temperatur färbt es sich strohgelb und ballt zusammen. Bei 220 bis 230° wird es teigig, bräunt sich dann, wird bei 280° zähflüssig und verkohlt endlich unter Ausstossung brenzlicher Dämpfe. Auf Platinblech erhitzt verbrennt es mit leuchtender Flamme. Concentrirte Schwefelsäure löst es mit braunrother, allmähig ins Violette übergehender Farbe. Alkalien und alkalische Erden sind ohne Einwirkung, denn weder durch Kochen mit verdünnter Kalilauge, noch durch mehrtägiges Erhitzen mit wässerigem Barythydrat im zugeschmolzenen Rohr bei 100 bis 140° wurde eine Veränderung bewirkt. Beim Kochen mit verdünnten Säuren dagegen erfolgt sehr leicht Zersetzung. Schon nach wenigen Augenblicken

scheiden sich veilchenblaue Flocken aus, das gleich zu erwähnende *Helleboretin*, und die Lösung enthält Traubenzucker.

Was die physiologischen Wirkungen des Helleborëins betrifft, so mag hier erwähnt werden, daß für ausgewachsene Katzen etwa 300 Milligrm. in den Magen gebracht zur tödtlichen Intoxication hinreichen und daß der Tod durch Herzlähmung unter den Erscheinungen allmählig sich ausbildender Narcose erfolgt. Bei subcutaner Application bewirken sehr viel kleinere Dosen rasch den Tod.

Helleboretin. — Kocht man Helleborëin mit verdünnter Schwefelsäure oder Salzsäure, so scheidet sich rasch ein schön dunkel-veilchenblauer Niederschlag aus, der nach sorgfältigem Waschen und Trocknen bei 100° ein graugrünes, amorphes, etwas hygroskopisches Pulver bildet. Wir nennen dieses Spaltungsproduct des Helleborëins *Helleboretin*. Es ist geruch- und geschmacklos, löst sich weder in Wasser noch in Aether, aber gut und mit violetter Farbe in Weingeist. Aus der weingeistigen Lösung wird es durch Wasser oder Aether in grünlichen Flocken gefällt. Es schmilzt erst über 200° zu einer dunkelbraunrothen Flüssigkeit und verkohlt bei höherer Temperatur. Beim Erhitzen auf Platinblech entzündet es sich und verbrennt mit stark leuchtender rufsender Flamme. Es löst sich in concentrirter Schwefelsäure mit braunrother Farbe und wird aus dieser Lösung durch Wasser unverändert wieder gefällt.

Selbst in großen Dosen übt es keine ersichtliche Wirkung auf den thierischen Organismus aus.

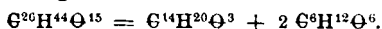
Aus den Analysen berechnet sich für das *Helleboretin* die Formel $C^{14}H^{20}O^3$.

I. 0,268 Grm. gaben 0,700 CO_2 und 0,205 H_2O .

II. 0,182 Grm. gaben 0,475 CO_2 und 0,139 H_2O .

			I.	II.
14 C	168	71,19	71,26	71,15
20 H	20	8,47	8,49	8,48
3 O	48	20,34	—	—
$C^{14}H^{20}O^3$	236	100,00.		

Zur Ermittlung der Spaltungsverhältnisse des Helleborëins wurden 1,3048 Grm. völlig trockenes Helleborëin in einem mit aufwärts gerichtetem Kühlrohr verbundenen Kölbchen, welches mit einem Kohlensäure-Entwicklungsapparate in Verbindung stand, mit etwa 90 Grm. verdünnter Schwefelsäure (Verdünnung 1 : 8) gekocht, bis die sehr rasch erfolgende Ausscheidung des blauen Helleboretins beendet war. Bei Anwendung von stärker verdünnter Schwefelsäure erfolgt die Spaltung sehr langsam oder gar nicht. Die Menge des Helleboretins betrug nach dem Waschen und Trocknen bei 110° 0,522 Grm. = 40,00 pC. des angewandten Helleborins. Das Filtrat lieferte nach vorsichtigem Eindunsten mit Glaspulver und anhaltendem Trocknen bei 105° 0,781 Grm. Zucker = 59,85 pC. vom Helleborin. Demnach findet die Spaltung, ähnlich wie beim Onospin, Gratiolin und einigen anderen Glucosiden, ohne Concurrenz von Wasser gerade auf nach folgender Gleichung statt :



Die theoretische Menge der Spaltungsproducte des Helleborëins beträgt 39,60 pC. Helleboretin und 60,40 pC. Traubenzucker.

Helleborin.

Dieses Glucosid findet sich in der schwarzen Nieswurz nur in Spuren, reichlicher, aber immer nur sparsam in der grünen Nieswurz. Indem wir daher letztere vorzugsweise zur Darstellung benutzten, hatten wir Gelegenheit zu beobachten, daß die dicken Wurzeln älterer Exemplare weit reicher daran sind, als die Wurzeln jüngerer Pflanzen. Während wir aus 25 Pfund Wurzeln der letzteren Art kaum 1 Grm. gewannen, lieferte uns ein gleiches Quantum älterer und stärkerer Wurzeln von einem anderen Standort das Vier- bis Fünffache.

Zur Darstellung kochten wir die zerkleinerten Wurzeln wiederholt mit Weingeist aus und engten die Auszüge durch Destillation auf ein kleines Volum ein. Der Rückstand enthält das Helleborin, das Helleborin und eine beträchtliche Menge eines grünen fetten Oels. Da nun das Helleborin, obgleich es in reinem Wasser unlöslich oder doch fast unlöslich ist, sich bei Gegenwart von Helleborin in einer großen Menge kochenden Wassers löst und beim Eindampfen und Erkalten leicht wieder herauskrystallisirt, so wurde der Destillations-Rückstand wiederholt mit beträchtlichen Quantitäten kochenden Wassers geschüttelt und die wässrige Flüssigkeit nach Entfernung des aufschwimmenden fetten Oels in Porcellanschalen verdunstet. Nach starkem Concentriren und Erkaltenlassen fanden wir dann das Helleborin theils in kleinen Kry- stalldrusen auf der Oberfläche schwimmend, theils als kry- stallinischen Absatz auf dem Boden der Schalen. Es wurde gesammelt, mit Wasser gewaschen und dann so oft aus kochendem Weingeist umkrystallisirt, bis es blendend weiß geworden war.

Das Helleborin bildet glänzend weißse, concentrisch grup- pirte Nadeln. Es ist, im trocknen Zustande auf die Zunge gebracht, fast geschmacklos, aber seine weingeistige Lösung schmeckt außerordentlich scharf und verursacht an den Lippen ein viele Stunden anhaltendes Brennen. Es ist in kaltem Wasser unlöslich und löst sich nur wenig in Aether und fetten Oelen, aber gut in kochendem Weingeist und in Chloro- form. Beim Verdunsten der weingeistigen Lösung efflorescirt es stark an den Rändern der Gefäße. Wird es im Glasröhr- chen erhitzt, so bleibt es bis etwa 250° unverändert. In höherer Temperatur erfolgt Schmelzung und Verkohlung. Beim Erhitzen auf Platinblech entzündet es sich und ver- brennt mit leuchtender Flamme. — Die geringsten Spuren des Helleborins lassen sich durch sein Verhalten gegen con-

centrirte Schwefelsäure erkennen. Diese färbt es prachtvoll *hochroth* und löst es langsam mit gleicher Farbe. Die Reaction ist ungleich intensiver und empfindlicher als die bekannte Salicin-Reaction. Wird die Lösung sogleich und unter Vermeidung stärkerer Erwärmung mit Wasser versetzt, so fällt der grösste Theil des Helleborins unverändert in weissen Flocken wieder aus und nur eine kleine Menge hat eine Spaltung in Zucker und einen harzartigen Körper erlitten, den wir *Helleboresin* nennen wollen. Die nämliche Spaltung erfolgt beim Kochen mit verdünnten Säuren, während wässrige Alkalien ohne Einwirkung sind. Es ist uns aber auch bei tagelangem Kochen mit Schwefelsäure von der Verdünnung 1 : 3 nicht gelungen, vollständige Spaltung herbeizuführen. Stets gab eine herausgenommene Probe mit Schwefelsäure noch die rothe Färbung. Da der Grund hierfür zum Theil jedenfalls in der harzartigen Beschaffenheit des Spaltungsproductes zu suchen war, insofern es das noch unzersetzte Helleborin einhüllte und vor der Einwirkung der Säure schützte, so versuchten wir an Stelle der letzteren syrupdicke Chlorzinklösung, deren Kochpunkt hoch genug liegt, um das Helleboresin zu schmelzen. In der That wurde auf diesem Wege in einigen Stunden vollständige Spaltung bewirkt.

Die Analyse des Helleborins führte mit Rücksicht auf die weiter unten angegebene Zusammensetzung des Helleboresins zu der Formel $C^{36}H^{42}O^6$.

I. 0,2320 Grm. gaben 0,643 GO^2 und 0,155 H^2O .

II. 0,2441 Grm. gaben 0,675 GO^2 und 0,167 H^2O .

			I.	II.
36 C	432	75,78	75,60	75,46
42 H	42	7,37	7,42	7,59
6 O	96	16,85	—	—
$C^{36}H^{42}O^6$	570	100,00.		

Das Helleborin ist ein starkes Narcoticum, von noch energischerer Wirkung als das Helleborëin.

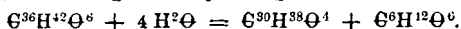
Helleboresin. — Das aus dem Helleborin durch Kochen mit Chlorzinklösung abgespaltene braune Harz wurde, da es hartnäckig Zink zurückhielt, gepulvert und mit Salzsäure ausgekocht, dann in kochendem Weingeist gelöst und aus dieser Lösung durch Wasser wieder gefällt. Der weisse flockige Niederschlag bildet nach dem Trocknen ein grau-weißes, geschmackloses Pulver, welches sich nicht in Wasser, nur wenig in Aether, aber gut in kochendem Weingeist löst. Im Glasröhrchen erhitzt beginnt es bei 140 bis 150° sich braun zu färben und zu erweichen. In höherer Temperatur verkohlt es. Auf glühendem Platinblech entzündet es sich und verbrennt mit leuchtender Flamme.

Aus den Resultaten der Analyse berechnet sich die Formel $C^{30}H^{38}O^4$.

Es gaben 0,1921 Grm. 0,550 CO_2 und 0,136 H_2O .

30 C	360	77,92	78,08
38 H	38	8,22	7,86
4 O	64	13,86	—
$C^{30}H^{38}O^4$	462	100,00.	

Die Bestimmung der Menge des bei der Spaltung des Helleborins auftretenden Zuckers war unter den gegebenen Verhältnissen unzuverlässig. Legen wir aber die durch die Elementaranalyse ermittelte Zusammensetzung beider Körper zu Grunde, so erfolgt die Spaltung nach der Gleichung :



Man sieht, daß unsere Beschreibung des Helleborins sehr wesentlich von dem abweicht, was Bastick darüber angiebt. Es enthält keinen Stickstoff; es bleibt beim Behandeln mit verdünnten Säuren nicht unverändert, sondern wird dadurch, wenn auch etwas schwierig, gespalten; es färbt sich endlich mit concentrirter Schwefelsäure nicht braunroth, sondern lebhaft hochroth. Auch die Angaben Basticks über die Löslichkeitsverhältnisse des Helleborins sind ungenau. Offenbar

hat derselbe nur sehr geringe Quantitäten und in nicht reinem Zustande in Händen gehabt, denn er arbeitete mit schwarzer Nieswurz, die unseren Erfahrungen zufolge nur Spuren von Helleborin enthält. An der Identität von Bastick's und unserem Helleborin ist übrigens nicht zu zweifeln. Es wurde bereits oben erwähnt, daß wir uns zur Darstellung im Wesentlichen des Bastick'schen Verfahrens bedienten.

Die Stoffe, welche Giese und Vauquelin als Helleborin beschrieben haben, können nach heutigen Begriffen nicht mehr als chemisch einfache Körper angesehen werden. Es wird daher die Bezeichnung, „Helleborin“ in Zukunft wohl auf den hier beschriebenen Körper zu beschränken sein.

Göttingen, Laboratorium von Professor Bödeker;
im Februar 1865.

Ueber die Eigenschaften der Kieselsäure und anderer analoger Colloïdsubstanzen; von *Th. Graham* *).

Die bezüglich der Löslichkeit geltenden Ansichten sind hauptsächlich aus Beobachtungen über krystallinische Salze abgeleitet worden und sind nur sehr unvollkommen auf die Klasse der Colloïdsubstanzen anwendbar. Wasserhaltige Kieselsäure ist z. B. in dem löslichen Zustand, wenn wir uns richtig ausdrücken wollen, ein flüssiger Körper, so wie Alkohol, nach allen Verhältnissen mit Wasser mischbar. Wir

*) Aus dem Journal of the Chemical Society mit Zusätzen vom Verfasser mitgetheilt.