



Beiträge

zur

forensischen Chemie

des

Sanguinarins und Chelidonins.



Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines

Doctors der Medicin

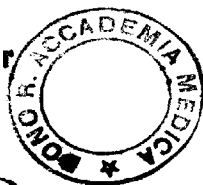
verfasst und mit Bewilligung

Einer Hochverordneten Medicinischen Facultät der
Kaiserl. Universität zu Dorpat

zur öffentlichen Vertheidigung bestimmt

von

Arwed von Kügelgen.



Ordentliche Opponenten:

Dr. G. Bunge. — Prof. Dr. B. Koerber. — Prof. Dr. G. Dragendorff.



Dorpat.

Druck von Wilhelm Just's Buch- & Accidenz-Druckerei.
1884.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Facultät.

Decan: Stieda.

Dorpat, den 19. Mai 1884.

Nr. 211.

 **Meinem Vater!** 

100-100-100-100

Meinem verehrten Lehrer Prof. Dr. *G. Dragendorff* für die mir gewordene ausserordentlich freundliche Unterstützung meiner Arbeit meinen verbindlichsten Dank.

1. The first of these is the fact that the
the second is the fact that the
the third is the fact that the
the fourth is the fact that the
the fifth is the fact that the

Auf meine Bitte um ein Thema zu einer Inaugural-Dissertation, schlug mir Prof. Dragendorff vor, nach der von ihm angegebenen Methode*) zu untersuchen, wie sich die Alkaloide Chelidonin und Sanguinarin im Thierkörper bei gerichtlich-chemischen Untersuchungen nachweisen liessen und wie sich ihre Vertheilung im Thierkörper und ihre Elimination aus demselben verhalte.

Was Literatur, Entdeckung, Vorkommen, Darstellung, chemisches Verhalten, u. s. w. dieser Alkaloide anbelangt, so glaube ich, um mich keiner überflüssigen Rekapitulation schuldig zu machen, auf Th. Husemann's Handbuch „Die Pflanzenstoffe in chemischer, physiologischer, pharmakologischer und toxikologischer Hinsicht.“ (Berlin 1883 pag. 780—785.) verweisen zu dürfen.

Meine Versuche wurden mit Praeparaten aus der Fabrik des Herrn E. Merk in Darmstadt angestellt, für deren kostenfreie Uebersendung ich Herrn Merk meinen Dank entgegennehmen zu wollen bitte.

A. Sanguinarin.

Das von E. Merk bezogene Praeparat war ein lockeres, nicht hygroskopisches amorphes Pulver von hell gelblich

*) G. Dragendorff, Ermittlung der Gifte. Petersburg 1876.

weisser Farbe. Es wurde durch längeres Aufbewahren nicht roth gefärbt, löste sich mit gelbbraunlicher Farbe in Alkohol und ebenso in Säuren auf, in dem sich nach einigen Stunden ein schwarzbrauner unlöslicher Rückstand am Boden des Glases absetzte.

Zur Feststellung der Reactionen resp. deren Empfindlichkeitsgrenzen verdunstete ich alkoholische Lösungen des Sanguinarins in gemessenen Quantitäten (0,1, 0,05, 0,02 mgr. Sanguinarin) auf einigen Uhrschildchen. Folgende Reagentien gaben die besten Resultate:

1) concentrirte Schwefelsäure gab bei 0,1 mgr. Sanguinarin eine blasse blauviolette Färbung, die nach einigen Stunden in ein schmutziges Grün überging. Bei 0,02 mgr. war die blauviolette Färbung noch deutlich sichtbar, aber schon sehr schwach.

2) Froehde's Reagens (conc. Schwefelsäure, die in jedem CC ein Centigramm molybdänsaures Natron enthält,) lieferte ebenfalls eine violette Färbung, die jedoch mehr einen Stich in's Röthliche hatte. (Morphium liefert hiermit eine ähnliche Reaction, nur dass sie bei Sanguinarin leuchtender ist.) Nach circa einer Stunde trat Bräunung des Rückstandes ein, und bald darauf erfolgte Grünfärbung, die allmählig vom Rande aus gegen die Mitte vorschritt. Die Reaction trat noch sehr schön bei 0,02 mgr. ein. Einzelne Verunreinigungen störten nicht die Violett-färbung, wie ich es bei meinen spätern Versuchen constatiren konnte.

3) Vanadinschwefelsäure*) (Monohydrat) lieferte ebenfalls eine Blauviolett-färbung mit 0,1 mgr. Sanguinarin, die später in dunkles Blauschwarz überging. Die Reaction trat

*) Mag. pharm. K. F. Mandelin: Über Vanadinschwefelsäure, ein neues Reagens für Alkaloide, Pharm. Zeitschrift für Russland. 1883.

am schönsten ein, wenn man das Uhrglas bewegte, so dass der violettgefärbte Rückstand nicht mehr von der gelbgefärbten Vanadinschwefelsäure bedeckt war. Es gelang die Reaction noch sehr schön bei 0,02 mgr. Sanguinarin zu beobachten. Verunreinigungen des Rückstandes, welche aus thierischen Organen etc. stammten störten nicht im geringsten, wie es sich bei meinen späteren Versuchen herausstellte.

Befeuchtung des Rückstandes mit Selensäure und dann Hinzufügung von conc. Schwefelsäure bewirkte nur eine intensivere Violettfärbung, als mit Schwefelsäure allein. Die Prüfung mit andern Reagentien ergab keine nennenswerthe Resultate. Da kein anderes Alkaloid, wie ich mich nach Dragendorff's Handbuch: „Die Ermittlung von Giften,“ und nach Mandelin's Tabellen zu überzeugen Gelegenheit hatte, eine Violettfärbung allein mit conc. Schwefelsäure, Fröhde's Reagens und Vanadinschwefelsäure aufweist, so ist durch diese Reactionen das Sanguinarin wohl characterisirt. Viele Alkaloide geben mit einem von diesen drei Reagentien Violettfärbung, wie Strychnin mit Vanadinschwefelsäure, Morphinum mit Fröhde's Reagens; Cryptopin zeigt wohl auch mit allen drei Reagentien Violettfärbung, aber es tritt hier bei Fröhde's Reagens und bei Vanadinschwefelsäure ausserdem noch eine Grünfärbung ein, welche dem Sanguinarin fehlt.

Niederschläge entstanden nach Auflösung des Rückstandes von 0,02 Milligr. in einem Tropfen schwefelsäurehaltigen Wassers (1:50), nach Zusatz von

Tannin

Brombromkalium

Phosphorwolframsäure

Jodjodkalium

Phosphormolybdänsäure.

Bei derselben Menge Alkaloids (0,02 mgr.) traten nur Trübungen ein mit

Picrinsäure.

Kaliumquecksilberjodid.

Kaliumkadmiumjodid.

Kaliumwismuthjodid.

Goldchlorid.

Bei 0,04 mgr. zeigte

Quecksilberchlorid leise Trübung.

Bei Platinchlorid,

Rhodankalium war die Trübung kaum erkennbar.

Um vor Allem zu ermitteln, von welcher der von Prof. Dragendorff angegebenen Extractionsflüssigkeiten das Sanguinarin am leichtesten aufgenommen wird, nahm ich 100 CC. aq. dest. und fügte einen CC einer halbprocentigen alkoholischen Lösung des Alkaloids hinzu, also 5 mgr. Ich säuerte die Lösung mit 5 Tropfen verdünnter Schwefelsäure (1 : 8) an und schüttelte dieselbe der Reihe nach mit einem Drittel der Menge Petroleumaether, Benzin, Chloroform je fünf Minuten. In den in Burettten abgehobenen Extractionsflüssigkeiten liess sich nach ihrer Verdunstung auf je 6 Uhrgläsern mit den 3 ersten Reagentien keine Farbveränderung nachweisen. Der Rückstand der Benzin- und der Chloroformausschüttelung in schwefelsäurehaltigem Wasser gelöst ergab mit Jodjodkalium eine geringe Trübung. Petroleum-aether hinterliess überhaupt keinen Rückstand. Um Chloroformreste hinweg zu nehmen, schüttelte ich noch einmal mit Petroleumaether aus, setzte dann Ammoniak hinzu bis zur deutlich alkalischen Reaction und schüttelte in der oben angegebenen Reihenfolge von Neuem aus. Die Verdunstungsrückstände des Benzins gaben die deutlichsten Reactionen, während nur ein geringer Theil in Petroleumaether und in Chloroform überge-

gangen war. Benzin hatte eben den grösseren Theil schon aufgenommen, so dass für Chloroform wenig nachblieb.

In Benzin war in alkalischer Lösung der grösste Theil des Alkaloids übergegangen und ich verfuhr nun bei meinen Untersuchungen auf folgende Weise: die Flüssigkeiten, die ich zu bearbeiten hatte, wurden, um eine theilweise Reinigung zu erzielen zuerst sauer mit Petroleumaether 5 Minuten lang geschüttelt; der Petroleumaether in einer Burette abgehoben, dann wurde Ammoniak bis zur deutlich alkalischen Reaction hinzugefügt und dann ebenso mit Benzin behandelt. Das in der Burette abgehobene Benzin wurde filtrirt; war es stark schleimig, wie beim Harn, so liess ich es ruhig 24 Stunden auf dem zugedeckten Filter stehen und rührte dann erst um, worauf die Schleimstoffe sich bequem an die Seite des Filters drängen liessen, während das Benzin klar durch eine feine Nadelöffnung im Filter abfloss. War es auch nun noch trübe, so wurde es mit aq. dest. geschüttelt, dann vom Wasser getrennt und wenn nöthig noch einmal filtrirt. Verunreinigungen hinderten, wie gesagt, die Farbenreactionen wenig, von denen ich zum Nachweiss des Alkaloids mich immer der conc. Schwefelsäure, Fröhde's Reagens bediente und der Vanadinschwefelsäure.

Ich konnte nun an die Isolirung des Sanguinarins aus künstlich bereiteten Gemengen mit Harn Blut und Speisebrei gehen.

I. H a r n.

3 Portionen à 100 CC. eiweissfreien Harnes wurde 0,0125, resp. 0,005 resp. 0,001 grm. Sanguinarin zugesetzt. Der Harn mit 5 Tropfen Schwefelsäure (1 : 8) angesäuert und auf die oben angegebene Weise ausgeschüttelt.

In allen 3 Portionen liess sich das Alkaloid durch die 3 Farbenreactionen nachweisen. Die gleichzeitige Unter-

suchung einer 4. alkaloidfreien Portion lieferte ein negatives Resultat.

II. Blut.

Dieselben Gewichtsmengen Sanguinarin werden 3 Portionen Blut à 100 CC. hinzu gesetzt. Das Blut wird darauf mit Schwefelsäure (1 : 8) bis zur deutlich sauren Reaction versetzt, 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen, darauf jeder Portion 300 CC. 96° Alkohol hinzugefügt, auf 24 Stunden in die Kälte gestellt, dann colirt, filtrirt, auf ein Volumen von 50—80 CC. eingedampft und dann in der oben angegebenen Weise behandelt.

In allen 3 Portionen liess sich das Alkaloid sicher nachweisen. Auch hier hatte ich eine Controlportion ohne Alkaloid zur Verfügung.

III. Speisebrei.

Ein Gemisch von 30,0 grm. gebratenen und nachher gehackten Fleisches, 30,0 grm. gekochter und fein zerriebener Kartoffeln, 30,0 grm. fein zerriebenes Brod und 30 grm. gekochten Sauerkohls werden mit etwas Wasser zu einem Brei zusammen gerührt, später noch 500 CC. aq. dest. hinzugefügt und das Ganze nach Kessler's Vorschrift *) einem diastatischen und peptonisirenden Fermentationsprocesse unterworfen, um den Speisebrei dem Mageninhalt möglichst gleich zu machen.

Von dieser Masse werden 4 Portionen à 100 CC. abgemessen und dreien das Alkaloid in der Menge von 0,0125, 0,005, 0,001 grm. hinzugefügt. Die vierte bleibt Alkaloidfrei

*) Kessler, Ueber Wirkung des Pepsins. Inaugural-Dissertation. 1880. Dorpat.

Die Portionen werden 4—6 Stunden einer Temperatur von 35—40° ausgesetzt; dann mit Schwefelsäure (1 : 8) angesäuert, 24 Stunden bei 25°—30° stehen gelassen, dann colirt, mit 300 CC. 96° Alkohol versetzt, 24 Stunden in die Kälte gestellt, dann filtrirt, bis 50—80 Cc. eingedampft und dann wie Blut und Harn ausgeschüttelt.

In allen 3 Portionen lässt sich das Sanguinarin nachweisen durch gute Farbenreactionen; die 4. alkaloidfreie Portion lieferte natürlich auch hier ein negatives Resultat.

IV. Extractum Chelidonii.

5 grm. davon werden in 250 CC. aq. dest. gelöst; die Lösung mit 12 Tropfen verdünnter Schwefelsäure angesäuert, mit Petroleumaether zur Reinigung ausgeschüttelt, darauf mit Benzin zwei mal nach einander und endlich mit Chloroform ausgeschüttelt, um so viel als möglich das Chelidonin zu entfernen, darauf wird sie mit Petroleumaether zur Wegschaffung etwa vorhandener Chloroformreste behandelt, dann Ammoniak hinzugesetzt und darauf mit Benzin ausgeschüttelt.

Die Rückstände der verdunsteten alcalischen Benzin-ausschüttelung gaben mit den 3 Reagentien, dieselben Reactionen, wie das Merk'sche Präparat.

V. Pflanzen von *Chelidonium majus* sammelte ich am Anfang April am Südabhange der Dorpater Domanlagen in der Nähe des Anatomicum.

50 grm. der Wurzeln und ebensoviel der Blätter werden gut abgewaschen, fein zerkleinert und in schwefelsäurehaltigem Wasser auf 24 Stunden an den Ofen gestellt. Darauf colirt, auf ein geringeres Volumen eingedampft, mit der 3-fachen Menge 96° Alkohols versetzt und 48 Stunden in der Kälte stehen gelassen, dann der Alkohol abgedampft und darauf ebenso wie der Extract ausgeschüttelt. In den Rück-



ständen der alkalischen Benzinausschüttelung trat ebenfalls mit conc. Schwefelsäure, Fröhde's Reagens, und mit Vanadinschwefelsäure eine Violettfärbung ein. Daneben traten auch noch die Reactionen des Chelidonins auf, von welchen später gesprochen werden soll.

Um zu ermitteln, ob Sanguinarin, wenn es in einem Untersuchungsobjecte vorhanden war, das eine Zeitlang der Fäulniss ausgesetzt gewesen, einer Veränderung unterliege, die den Nachweis nicht mehr zulässt, setzte ich je zwei Portionen à 100 CC. Harn, Blut, Speisebrei 0,0125 resp. 0,005 grm. Sanguinarin zu (eine dritte Portion blieb zur Controle alkaloidfrei). Ich liess diese Mischungen bei Zimmertemperatur in schlecht verkorkten Flaschen stehen und untersuchte darauf in der oben angegebenen Weise. Die Resultate sind folgende:

VI. Harn, welcher vom 1. Februar bis zum 13. April so gestanden hatte, reagirte stark alkalisch und hatte eine starke Decke vom Schimmelpilzen angesetzt. In beiden Portionen liess sich das Alkaloid gut nachweisen.

VII. Ebenso in Speisebrei, der wie der Harn am 1. Februar zum Faulen aufgestellt war und am 17. April ausgeschüttelt wurde.

VIII. Auch in den Portionen Blut, welche vom 7. Januar bis zum 10. März gestanden hatten, ist das gleiche Resultat zu verzeichnen.

Die Untersuchung aller drei Controlportionen hatte natürlich ein negatives Resultat.

Thierversuche.

I. Kater, 4000 grm. schwer, erhält durch die Schlund-sonde 0,05 grm. Sanguinarin in schwefelsäurehaltigem Wasser soweit als möglich gelöst.

Im Harn der nächsten 24 Stunden ist das Alkaloid deutlich nachzuweisen. Auch der im Lauf des folgenden Tages gelassene Harn enthält das Alkaloid aber in geringerem Maasse.

II. Ebenso leicht konnte ich das Alkaloid bei der Gabe von 0,1 grm. und 0,2 grm. bei demselben Kater im Laufe von 48 Stunden im Harn nachweisen. Bei 0,2 grm. trat jedoch schon Erbrechen bei dem Thiere auf.

III. Katze, 3000 grm. schwer, erhält vermittelst einer Pravaz'schen Spritze subcutan 0,05—0,08 grm. Sanguinarin, zum Theil in Salzsäure fein suspendirt, zum Theil gelöst applicirt

Erbrechen trat hier nicht ein.

Der nach 6 Stunden entleerte Harn enthält deutliche Mengen des Alkaloids, aber noch leichter lässt es sich in dem im Laufe der nächsten 18 Stunden entleerten Harn nachweisen.

Der Harn des darauf folgenden Tages enthielt in sehr kleiner Menge das Alkaloid, so dass mit den Verdunstungsrückständen der Uhrschildchen keine deutlichen Farbenreactionen mehr eintraten, Jodjodkalium dagegen noch eine deutliche Trübung gab.

IV. Um $1\frac{1}{2}$ 3 Uhr Nachmittags wurde von mir 0,05 grm. Sanguinarin in einer Oblate eingenommen. Der Harn von 20 Stunden in 2 Portionen verarbeitet gab folgende Resultate:

I. Portion (von 3 Uhr Nachmittags bis 11 Uhr Abends) sehr deutliche Reactionen. Bei der II. Portion (11 Uhr Abends bis 11 Uhr des anderen Vormittags) traten nur die Vanadinschwefelsäure und Fröhde's Reagens ein. Die Lillafärbung mit

conc. Schwefelsäure blieb aus. Die letzteren Reactionen waren bedeutend schwächer, wie die der ersten Portion.

V. 0,05 grm. Sanguinarin³ wurden von mir in einer Oblate eingenommen. Der Harn wurde alle 3 Stunden entleert. Ich enthielt folgende Resultate:

I. (12—3 Uhr Nachmittags) deutliche Reactionen.

II. (3—6 Uhr) die Reactionen sind noch deutlicher.

III. (6—9 Uhr) sowie Portion I.

VI. (9—12 Uhr) schwächer wie I.

V. (12—7 Uhr) halb so schwach wie I.

VI. und VII. (7—12 Uhr) war das Alkaloid durch keine Farbenreaction mehr nachzuweisen.

Ich konnte beide Male keine Störung des Allgemeinbefindens an mir beobachten.

VI. Hündin 6400 grm. schwer, erhält nach Blosslegung des Oesophagus und Eröffnung desselben durch eine Canntüle, die bis in den Magen reichte, 0,5 grm. Sanguinarin in Salzsäurehaltigem Wasser gelöst eingegeben. Der Oesophagus wird unterbunden.

Nach 5 Stunden Tod durch Strangulation.

Der Section ergibt: reichlichen Inhalt (viel Stroh und Gras) im Magen, Dünn- und Dickdarm leer; ebenso die Blase; der vor der Strangulation gelassene Urin war stark durch Speichel verunreinigt, und nur in sehr geringer Quantität entleert worden.

Untersucht werden folgende Organe 1) Blut mit dem Herzen, 2) Lunge, 3) Magen, 4) Dünndarm, 5) Dickdarm, 6) Niere, 7) Leber, 8) Milz. Diese Organe werden zerkleinert, mit aq. dest. und einigen Tropfen Schwefelsäure versetzt und 24 Stunden in der Wärme stehen gelassen, darauf colirt, mit der 3 fachen Menge Alkohol (96°) versetzt, auf 24 Stunden

in die Kälte gestellt, filtrirt, auf ein geringeres Volumen eingedampft und dann wie in den übrigen Versuchen ausgeschüttelt.

Der Magen erhielt noch eine ausserordentlich grosse Portion Alkaloid, wahrscheinlich war durch die unverdaulichen Substanzen die vollständige Resorption verhindert worden. Auch der Dünndarm, die Leber und Lungen ergaben sehr deutliche Farbenreactionen. In den übrigen Organen war nur in so fern ein positiver Befund zu verzeichnen, als nur die Vanadinschwefelsäure und Fröhde's Reagens eine Violettfärbung hervorriefen, conc. Schwefelsäure nicht mehr.

VII. Kater 3400 grm. schwer, erhält 0,2 grm. Sanguinarin, wie im vorigen Versuche applicirt.

Tod nach 6 Stunden durch Strangulation.

Auch hier lässt sich das Alkaloid in allen Organen nachweisen, die der Untersuchung unterworfen wurden. Am besten im Magen, dann im Jejunum, in der Leber, im Ileum, Blut, Dickdarm, in den Nieren und der Milz. Vom Harn waren die Reactionen zu schwach, um bestimmt auf Sanguinarin zu weisen.

VIII. Katze 2500 grm. schwer. Dem Thiere werden subcutan — 0,2 grm. Sanguinarin, in Salzsäure gelöst, injicirt.

Tod durch Strangulation nach 6 Stunden. Das Alkaloid war in allen Organen nachzuweisen, am besten im Harn, dann im Magen, dann in der Leber, im Ileum, Blut; Jejunum, Dickdarm, Galle, Niere, Lunge, Milz wiesen gleiche starke Reactionen auf.

IX. Kater, 3000 grm. schwer, erhält ebenso wie im Versuch VI 0,2 grm. Sanguinarin.

Tod durch Strangulation nach 6 Stunden.

Die Organe werden am 8. März zum Faulen aufgestellt und am 14. April untersucht.

Das Alkaloid lässt sich am besten nachweisen

- I. im Magen und Jejunum,
- II. im Harn und in der Leber,
- III. in der Niere und Galle,
- IV. in der Lunge, Milz, im Blut, Dickdarm und im Pleum.

Resumé.

- I. Die Dragendorff'sche Methode für den Nachweis von Alkaloiden giebt beim Sanguinarin ausgezeichnete Resultate.
- II. Am Besten wird Sanguinarin von Benzin aus alkalischer Lösung extrahirt.
- III. Sanguinarin wird fast gar nicht im Körper zersetzt, sondern jedenfalls zum grössten Theil unverändert durch den Harn ausgeschieden.
- IV. Fäulniss innerhalb 10 Wochen bei Zimmertemperatur hat keine Einwirkung auf Sanguinarin.
- V. Sollte eine Vergiftung mit Sanguinarin vorkommen, so kann das Alkaloid in allen Organen nachgewiesen werden. Endigt die Vergiftung nicht letal, so kann es im Harn aufgesucht werden.
- VI. Bis 48 Stunden nach der Eingabe per os ist es im Harn von Katzen nachgewiesen worden.
- VII. Beim Menschen erreicht die Ausscheidungsmenge in den ersten 6 Stunden nach Einnahme des Alkaloids ihren Höhepunkt.

VIII. Bei subcutaner Application wird das Alkaloid auch in den Magen ausgeschieden.

IX. Sanguinarin wirkt bei Katzen nur vom Magen aus brechenenerregend.

Chelidonin.

Das von Merk gesandte Präparat war fast farblos und bestand aus kleinen ($\frac{1}{2}$ millimeter grossen) hygroskopischen Prismen.

Zur Feststellung der Farbenreactionen bediente ich mich einer essigsäuren Chelidoninlösung, indem ich mittelst einer in Hundertstel eines CC. getheilten Pipette abgemessene Mengen dieser Lösung, die 0,5, 0,1, 0, 0,4, 0,02 mgr. Chelidonin enthielten, auf Uherschalen brachte und dort verdunsten liess.

I. Concentrirte Schwefelsäure gab mit 0,5 mgr. Chelidonin anfangs eine blassgrüne, dann braune Färbung, welche allmähig an Intensität zunahm, am Rande später in Rothbraun und noch später in ein theilweise schönes Braunviolett überging. Da diese Violett-färbung jedoch nur bei grösserer Menge (bis 0,1 mgr. Ch.) eintrat, dann die blassgrüne Färbung leicht durch Verunreinigungen verdeckt wurde, so wandte ich diese Reaction bei meinen Versuchen nicht an. Wo grössere Mengen Alkaloid waren, habe ich diese (conf. VII) mit der Salpeter-reaction öfters gefunden.

II. Fröhde's Reagens gab mit 0,5 mgr. Chelidonin gleich eine grüne Färbung, die in blaugrün und hellblau überging, dann sich bräunte und später dunkelschwarzgrün wurde. Die Grünfärbung trat auch noch bei 0,02 mgr Chelidonin auf, welches in einem Viertel CC. essigsäuren

Wassers gelöst war; Hellblau war hier nur in ganz minimen Spuren vorhanden. Auf einem Uhrschildchen, wo ich dieselbe Gewichtsmenge in acht mal so viel Wasser (in 2 CC.) gelöst hatte und verdunsten liess, konnte ich eine Grünfärbung nicht mehr constatiren. Es ist jedenfalls von den Farbenreagentien das Empfindlichste, wie es sich bei meinen späteren Versuchen herausstellte. Bei Verunreinigungen war das Grün mehr bräunlich, dem Olivengrün ähnlich und war dann eine Blaufärbung nicht zu bemerken. Diese Grünfärbung trat immer nach einigen Sekunden ein und zwar am Verdunstungsrückstand selbst, während das F. Reagens selbst noch klar bleibt. Später vom Rande des Uhrgläschens aus, zeigt sich eine Grünfärbung, wenn schon der Rückstand sich gebräunt hat. Diese Grünfärbung ist auch dort zu constatiren, wo kein Alkaloid vorhanden ist, wie ich das bei meinen Controlportionen häufiger wahrnahm.

III. Selensäure und Schwefelsäure. Diese Reaction wurde folgender Massen angestellt: Selensäure wurde gerade soviel genommen, um das Präparat zu befeuchten und dann einige Tropfen conc. Schwefelsäure darauf gegossen. Es traten dann bei 0,5 schöne grüne und blaue Streifen auf, die allmähig in schwarzgrün übergingen. Auch hier erstreckte sich die Grenze der Reaction nur bis 0,02 mgr. Durch Verunreinigungen wurde diese Reaction etwas beeinflusst; die blauen Streifen traten dann meistens nicht auf, oder wurden durch Bräunung des Rückstandes verdeckt.

IV. Selenschwefelsäure *) blieb anfangs mit dem Verdunstungsrückstand ganz farblos; beim Stehen bildet sich

*) Renteln, Beiträge zur forensischen Chemie des Solanin. Inauguraldissertation. Dorpat 1881. pag. 43.

eine sehr blasse grüne Färbung, die erwärmt röthlichbraun wird.

V. Conc. Schwefelsäure und Kaliumbichromat zeigten dieselben Reactionen wie Selensäure und Schwefelsäure.

VI. Vanadinschwefelsäure (Monohydrat 1:200) gab mit 0,5 mgr. zuerst eine smaragdgrüne sehr intensive Färbung, die in Königsblau übergang und dann dunkelschwarzgrün wurde. Bei 0,02 mgr. Chelidonin war das Grün noch von grosser Intensität. Bei meinen Versuchen störten hier sehr oft die Verunreinigungen und namentlich die gelbe Farbe der Vanadinschwefelsäure selbst. Bewegen und Neigen des Uhrsälchens liess die Färbung nicht deutlicher hervortreten.

VII. Salpetersaures Kali und Schwefelsäure *) gaben mit 0,5 mgr. zuerst eine grüne Färbung, die in Blau übergang; sehr oft bestanden beide Farben nebeneinander, bis zuletzt nur Königsblau sichtbar war. Bei kleineren Mengen fehlte das Königsblau, es war dann mehr ein Stahlgrau zu bemerken; zuletzt trat Rehbraun auf.

VIII. Brom und Schwefelsäure färbten Rothbraun, dann traten grüne Streifen, hie und da am Rande Rosa, letzteres aber sehr langsam, ein.

IX. Schwefelsäure und Zucker. Ein paar Krystalle reines Alkaloid werden mit einer geringen Quantität Zucker fein auf einem Uhrsälchen verrieben, dann mit conc. Schwefelsäure angefeuchtet: es tritt zuerst eine schön rosaviolette Färbung auf, die in Kirschroth und dann langsam in Blau-

*) Pharm. Zeitschrift für Russl. 2. 457.

violett übergeht. Bei 0,02 mgr. Chelidonin gelang diese Reaction noch sehr schön. Bei meinen Versuchen hatte ich sehr oft Gelegenheit mich von der Empfindlichkeit dieser Reaction zu überzeugen. Doch erhielt ich diese Reaction auch einmal da, wo ich durch Jodjodkalium und Kaliumquecksilberjodid keine Trübung erhielt. In Controlportionen sah ich sie nicht auftreten. Dann wieder liess sie mich in Stich, wo ich aus mit den Verdunstungsrückständen der andern Uhrschälchen deutliche Farbenreactionen mit den übrigen Reagentien bekommen hatte. Da es hier sehr auf die Menge der Schwefelsäure ankommt, so stellte ich sie zuletzt so an, dass ich den Rückstand auf dem Uhrgläschen fein mit Zucker verrieb, kranzförmig um die Mitte ausbreitete, und dann in die Mitte 2 Tropfen Schwefelsäure brachte, die ich durch Neigen des Uhrschälchen mit der Zuckermischung in Berührung setzte und dann ruhig stehen liess; an der einen oder andern Stelle, wo sich gerade das meiste Alkaloid befand, trat dann eine violette Färbung auf. Bei dieser Violettfärbung, da sie gewöhnlich sehr schwach war, konnte ich keine Uebergänge wahrnehmen.

Da ich gerade diese Farbenreaction oft in den Verdunstungsrückständen der Benzinausschüttelung aus Katzenharn erhalten hatte, so prüfte ich einmal auch den Harn einer Katze, die eben erst für andere Versuche gekauft worden war. Das Resultat war kein entschiedenes, da ich eine braunrothe Färbung erhielt.

Von obigen Farbenreactionen wandte ich gewöhnlich Froehde's Reagens, Selenensäure, Salpetersaures Kali, Vanadinschwefelsäure und Zucker mit Schwefelsäure an. Ein Uhrglass blieb mir dann noch übrig, um falls die Farbenreactionen nicht eingetreten waren, mit Jodjodkalium oder Kaliumquecksilberjodid auf das Alkaloid zu fahnden.

Bei 0,02. mgr. träten Niederschläge auf, nachdem der Verdunstungsrückstand in einem Tropfen schwefelsäurehaltigem Wasser (1:50) gelöst worden war,

mit Jodjodkalium

Brombromkalium

Picrinsäure

Kaliumquecksilberjodid

Phosphormolybdänsäure

Goldchlorid

Gerbsäure.

Nur Trübungen

mit Platinchlorid

Kaliumwismuthjodid.

Kaliumkadmiumjodid.

Bei 0,04 mgr. gaben:

Rhodankalium und

Quecksilberchlorid ganz geringe Trübungen.

Mit Ferrocyankalium und

Phosphorwolframsäure konnte ich keine Trübung erzielen.

Entsprechend dem Untersuchungsgange, den ich beim Sanguinarin eingeschlagen hatte, suchte ich auch hier vor allen Dingen festzustellen, in welche der verschiedenen Ausschüttelungsflüssigkeiten das Chelidonin am leichtesten oder überhaupt übergeht, so dass es dadurch isolirt und dann, als solches nachgewiesen werden kann. Ich verfuhr hier ebenso wie beim Sanguinarin, indem ich von einer essigsäuren Chelidoninlösung einen CC, enthaltend 0,005 grm. reines Alkaloid zu 100 CC aq. dest. zusetzte und nach Ansäuerung mit 5 Tropfen Schwefelsäure (1:8) nach der früher erwähnten Methode ausschüttelte. Die Verdunstungsrückstände der abgehobenen Ausschüttelungsflüssigkeiten ergaben folgenden Befund. Petroleum-

aether hatte nichts aufgenommen; Benzin (sauer) Spuren; Benzin (alcalisch) so viel, dass damit noch Farbenreactionen zu erlangen waren; Chloroform (alcalisch) auch nur Spuren; dagegen Chloroform (sauer) am Meisten.

Zur Controle wurde ein zweiter Versuch angestellt, indem 100 CC aq. dest. 0,005 grm. Sanguinarin und Chelidonin hinzugesetzt wurden. Die Verdunstungsrückstände der Chloroformausschüttelung aus saurer Lösung zeigten sehr schön die Chelidoninreactionen, während Sanguinarin in den Rückständen der Benzinausschüttelung (alcalisch) nachzuweisen war.

Ein dritter Versuch, der mit derselben Menge Chelidonin, aber in 100 CC Harn gelöst, angestellt wurde, liess die Farbenreactionen schon in den Verdunstungsrückständen der sauren Benzinausschüttelung erkennen.

Bei den sich hier an anschliessenden Vorversuchen mit Blut, Harn und Speisebrei, denen ich das Alkaloid in der Menge von 0,0125 und 0,005 gr. hinzugefügt hatte, operirte ich folgendermaassen. Zuerst wurde die angesäuerte Lösung zur theilweisen Reinigung mit Petroleumaether, dann mit Benzin, und dann mit Chloroform ausgeschüttelt. Die letztern beiden Extractionsflüssigkeiten wurden filtrirt, gewaschen, gleichmässig auf 6 Uhrschaalen vertheilt und der Verdunstung überlassen. Zu gleicher Zeit wurden auch Portionen von 100 CC Harn, Blut und Speisebrei, denen ich, ausser den oben angeführten Gewichtsmengen Chelidonin, noch ebensoviel Sanguinarin hinzugefügt hatte, in Angriff genommen. Diese Portionen wurden auch successive mit Petroleumaether, Benzin und Chloroform ausgeschüttelt, um das Chelidonin nachzuweisen, dann mit Petroleumaether, zur Hinwegschaffung etwa vorhandener Chloroformreste, dann durch Zusatz von Ammoniak alcalisch gemacht, und zum Nachweis des Sanguinarins mit Benzin ausgeschüttelt.

Ausser diesen 4 Portionen hatte ich immer eine Controlportion zur Hand, die frei von Alkaloid war, aber ebenso wie die letzteren Portionen behandelt wurde.

Die Resultate waren folgende:

I. H a r n.

Die Verdunstungsrückstände der sauren Benzinausschüttelung der beiden ersten Portionen, die nur Chelidonin enthielten, gaben, mit den betreffenden Reagentien behandelt, gute Reactionen für Chelidonin. In den Verdunstungsrückständen der sauren Chloroformausschüttelung war kein Chelidonin nachzuweisen.

Ebenso gelang der Nachweis des Chelidonins in den Portionen, die ausserdem noch Sanguinarin enthielten. Chelidonin liess sich in den Rückständen der Benzinausschüttelung (sauer) nachweisen, während Sanguinarin in Benzin aus alkalischer Lösung übergang; doch traten hier namentlich bei der Portion, der ich das Alkaloid in der Menge von 0,0125 grm. zugesetzt hatte, neben den Reactionen des Sanguinarins auch noch die des Chelidonins auf.

II. In den 4 Portionen Blut, die ich, bevor sie zur Ausschüttelung gelangten, ebenso wie beim Sanguinarinversuch behandelt hatte, konnte ich weder in der Chloroform- noch in der Benzinausschüttelung aus saurer Lösung das Alkaloid nachweisen. Der des Sanguinarins gelang dagegen leicht, doch war es in Chloroform (sauer) übergegangen; das abweichend negative Resultat führte ich auf eine zu geringe Ansäuerung zurück.

In einem folgenden Versuche, den ich mit Chelidonin anstellte, das ich in Gewichtsmengen von 0,01 grm. 0,005 grm.

und 0,001 grm. je einer Portion Blut à 100 CC zugefügt hatte, konnte ich nur die grösseren Gewichtsmengen in den Verdunstungsrückständen der sauren Chloroformausschüttelung nachweisen; 1,0 mgr. nicht durch Farbenreactionen, sondern nur durch einen Niederschlag mit Jodjodkalium.

III. In Speisebrei konnte ich nur die grössere Gewichtsmenge Chelidonin in den Rückständen der Chloroformausschüttelung nachweisen, die kleinere nicht sicher, da die Farbenreactionen zweifelhaft waren.

IV. Im *Extractum Chelidonii* sowohl wie in der Pflanze liess es sich in grösserer Menge nachweisen. In den Wurzeln und Blättern war es in bedeutend grösserer Quantität vorhanden als das Sanguinarin. Auch hier war es durch Benzin aus saurer, wie aus alcalischer Lösung und durch Chloroform (sauer) extrahirt worden. Jede dieser Flüssigkeiten hinterliess beim Verdunsten einen enormen Rückstand, der fast nur aus Chelidonin bestand. Krystalle wurden unter dem Mikroskop nicht wahrgenommen.

V. Im Harn, welcher vom 1. Februar bis zum 13. April in lose verkorkten Gefässen im Laboratorium aufbewahrt worden war, konnte ich Gewichtsmengen von 12,5 mgr. und 5 mgr. nachweisen. Aber hier war das Alkaloid aus saurer Lösung weder in Benzin noch Chloroform übergegangen, sondern fand sich nur in den Verdunstungsrückständen der Benzinausschüttelung aus alcalischer Lösung.

VI. In 2 Portionen Speisebrei à 100 CC., denen ich dieselben Gewichtsmengen hinzugesetzt und die ebenso lange wie der Harn in lose verkorkten Gefässen bei Zimmertemperatur aufbewahrt worden waren, war das Alkaloid durch Farbenreactionen in den Rückständen der Benzinausschüttelung aus saurer Lösung nachzuweisen, die Farbenreactionen

waren jedoch sehr schwach. Die Chloroformausschüttelung gab nach dem Verdunsten nur einen Niederschlag mit Jodkalium. In Benzin (alcalisch) liess sich das Alkaloid auch nicht durch Farbenreactionen erkennen.

Dass eine Zersetzung durch Fäulniss hier stattgefunden hat, glaube ich nicht, sondern, dass die ersten beiden Benzin- und Chloroformausschüttelungen, soviel hinwegnahmen, dass es in zu geringer Menge für die dritte Ausschüttelung vorhanden war.

VII. In 2 Portionen Blut, das vom 7. Januar bis zum 10. Februar mit Zusatz von 12,5 mgr. und 5 mgr. Chelidonin bei Zimmertemperatur gestanden hatte, konnte ich das Alkaloid in den Rückständen der sauren Benzinausschüttelung nachweisen. Eine saure Chloroform- und alcalische Benzinausschüttelung hatte ich leider nicht folgen lassen.

Da mir bei diesen Versuchen mit Chelidonin aufgefallen war, dass es bald durch Benzin, bald durch Chloroform, bald aber von keinem der beiden aus sauren Lösungen extrahirt wurde, so prüfte ich darauf hin, ob der Zusatz von Schwefelsäure nicht die Ursache dieses wechselnden Verhaltens sei. Ich nahm an, dass es vielleicht bei geringerem Säurezusatz in Benzin, bei grösserem in Chloroform übergehe. Dem entsprechend versah ich 4 Portionen à 100 CC. aq. dest., jede mit 5 mgr. Chelidonin; die erste Portion liess ich unangesäuert, die zweite säuerte ich mit 3 Tropfen verdünnter Schwefelsäure (1:8), die dritte mit 5 Tropfen und die vierte mit 10 Tropfen an, und schüttelte sie successive mit Benzin und Chloroform aus. In die Benzinausschüttelung waren nur Spuren übergegangen. Die Rückstände der verdunsteten Chloroformausschüttelung zeigten, dass das Alkaloid am Meisten aus neutraler

II. Bei nochmaliger Einnahme derselben Dosis, konnte ich das Alkaloid nur im Harn der ersten 2 Stunden nach der Einnahme nachweisen. Eine Steigerung der Diurese war vermieden worden. In den Rückständen der verdunsteten Benzinausschüttelung der übrigen Portionen des Harn, die im Lauf der 24 Stunden gesammelt worden waren, traten mit Jodjodkalium und Kaliumquecksilberjodid Trübungen ein.

III. Um die Resorption zu erleichtern, nahm ich 0,2 grm. Chelidonin in schwefelsäurehaltigem Wasser (c. 150 CC) gelöst ein. Hier trat es erst in der 2. Urinausscheidung, (5 Stunden nach der Einnahme) in grösserer Quantität auf, so dass es durch Farbenreactionen erkennbar war.

In den übrigen Portionen, auch in der Ersten erhielt ich nur Trübungen mit Jodjodkalium und Kaliumquecksilberjodid.

Bei Katzen, denen ich das Alkaloid in der Menge 0,05 grm. 0,1 grm. 0,2 grm. eingegeben hatte, konnte ich das Alkaloid im Harn nicht sicher nachweisen. Freilich schüttelte ich damals, auf meine ersten Vorversuche gestützt, den Harn nur s a u e r mit Benzin und Chloroform aus. Ich bekam mit den Verdunstungsrückständen und der Zuckerschweifelsäure fast immer eine Violettfärbung; ausserdem geringe Trübungen mit Jodjodkalium und Kaliumquecksilberjodid. Auch in einem Falle, wo ich den Harn successive nach Prof. Dragendorff's Methode bis Chloroform alkalisch ausschüttelte, war ein negatives Resultat zu verzeichnen.

Ich konnte keine Störung des Allgemeinbefindens nach der Einnahme dieses Alkaloids verspüren.

Forensisch-chemischer Nachweis in Koerpertheilen.

I. Kater, 3000 grm. schwer, bekommt 0,2 grm Chelidonin. Da Katzen nach dieser Dosis regelmässig Erbrechen bekommen, so wurde auch hier der Oesophagus unterbunden.

Tod nach 6 Stunden durch Strangulation. Die Organe wurden wie bei den Thierversuchen mit Sanguinarin für die Ausschüttelung vorbereitet und dann mit Petroleumaether, Benzin und Chloroform in saurer Lösung behandelt. Das Alkaloid lässt sich im Magen sehr deutlich nachweisen; dann ist es im Blut sowohl in der Chloroform- als auch in der Benzinausschüttelung durch sehr schwache Farbenreactionen erkennbar. Jejunum, Ileum, Dickdarm, Niere, Leber, Milz gaben mit Jodjodkalium nur geringe Trübungen. Die Lunge war mit dem Blut zusammen verarbeitet worden.

II. Kater, 3200 grm. schwer, hatte zuerst das Alkaloid in der Dosis 0.2 grm. (in Lösung) durch die in den Magen eingeführte Schlundsonde erhalten. Da sich etwa zwei Stunden darauf starkes Erbrechen und starker Speichelfluss einstellte, so wird 2 Tage darauf die Dosis wiederholt, jetzt wurde auch der Oesophagus unterbunden. Das Thier war noch auffallend schwach und reagierte sehr wenig. Es starb 10 - 12 Stunden nach der Eingabe.

In allen Organen (1. Blut, Herz, Lunge, Milz, 2. Magen, 3. Leber 4. Niere, 5. Jejunum, 6. Ileum, 7. Dickdarm) ist das Alkaloid nachzuweisen, am Deutlichsten in dem Magen und Jejunum. Der Nachweis des Alkaloids erfolgte in den Rückständen der alcalischen Benzinausschüttelung.

III. Kater, 4200 grm. schwer, erhält subcutan 0,2 grm. Chelidonin in verdünnter Schwefelsäure mit etwas aq. dest. gelöst.

Nach 3 Stunden Tod durch Strangulation.

Am Besten lässt sich das Alkaloid im Blut nachweisen, dann in der Niere und Leber. Die Farbenreactionen des Magens sind fraglich. Die Verdunstungsrückstände des Harns geben nur mit Jodjodkalium und Kaliumquecksilberjodid Trübungen. Im Dünn- und Dickdarm lässt sich gar keine Spur von Alkaloid nachweisen. Auch hier, wie im folgenden Versuch, wurde das Alkaloid von Benzin in alkalischer Lösung extrahiert.

IV. Kater, 3300 grm. schwer. Nach Eingabe von 0,3 grm. Chelidonin wird der Oesophagus unterbunden.

Tod nach 6 Stunden durch Strangulation.

Folgende Organe werden herausgenommen, grob zerkleinert, mit Wasser übergossen am 16. März zum Faulen aufgestellt.

1. Blut, Herz, Lunge, 2. Magen, 3. Jejunum, 4. Ileum, 5. Milz, 6. Niere, 7. Leber.

Am 17. April wurden die Organe, die stark in Fäulniss übergegangen waren, zur Ausschüttelung vorbereitet. Die Leber geht dabei verloren. Der Magen wird mit Benzin (sauer), die übrigen Organe mit Benzin (alcalisch) ausgeschüttelt.

Im Magen lässt sich das Alkaloid am deutlichsten nachweisen, dann im Jejunum und in der Niere. In den Verdunstungsrückständen der anderen Organe kamen nur

die Zuckerschwefelsäurereaction aus, und gab Kaliumquecksilberjodid einen deutlichen Niederschlag.

R e s u m é.

1) Die Dragendorffsche Methode für den Nachweis von Alkaloiden giebt beim Chelidonin gute Resultate.

2) Ist Chelidonin in grösserer Menge vorhanden, so kann es schon aus nicht zu saurer Lösung in Benzin und Chloroform übergehen. Hat man es dagegen mit kleinen Quantitäten zu thun, so muss das Chelidonin aus alkalischer Lösung extrahirt werden.

3) Fäulniss durch cc 10 Wochen hindurch bei Zimmertemperatur führt keine vollständige Zersetzung des Chelidonins herbei.

4) Die Resorption des Chelidonins vom Magen aus geschieht sehr langsam, und es wird nur ein kleiner Theil davon in's Blut aufgenommen. Ein kleiner Theil lässt sich auch im Harn der ersten 6 Stunden nachweisen, sehr kleine Quantitäten werden darauf noch im Laufe der folgenden 18 Stunden ausgeschieden.

5) Hat man bei einer gerichtlichen Analyse Sanguinarin nachgewiesen, so ist schon desshalb auf das Vorhandensein des Chelidonins zu achten, weil auf die Frage, ob Sanguinarin allein, oder Praeparate von Chelidonium majus den Tod veranlassen haben, eingegangen werden muss. Ist Chelidonin in grösseren Mengen vorhanden, wie es bei Praeparaten von Chelidonium majus der Fall sein dürfte, so muss es im Mageninhalt nachgewiesen werden können, und zwar schon in schwach saurer Ausschüttelung.



Thesen.

- I. Bei profusen Cholerastühlen sind intravenöse Injectionen schwacher Natriumsulfatlösungen rationell.
- II. Chelidonin und Sanguinarin haben keine therapeutische Bedeutung.
- III. Augenlidoperationen müssen von jedem Landarzt in den Ostseeprovinzen ausgeführt werden können.
- IV. Als Roborans bei Reconvalescenten verdient Kephir der Milch vorgezogen zu werden.
- V. Nach Kessler's Vorschrift bereitete Peptonlösungen sollten in der Therapie verwandt werden.
- VI. Jeder Arzt kann nach Ausführung einer intravenösen Injection defibrinirten Blutes gerichtlich belangt werden.

—◆◆◆— 11085

Von der Censur gestattet. — Dorpat, den 23. Mai 1884.

