

266. Über die chemischen Bestandteile der Mandragorawurzel

2. Die Alkaloide¹⁾

von H. Staub

Zum 70. Geburtstag von Professor Dr. H. FISCHER

(21. VI. 62)

Die im Mittelmeergebiet, besonders in Griechenland heimische Solanacee *Mandragora officinarum* L. (*M. autumnalis* SPR., *M. vernalis* BERTOL.) gehört zu den ältesten Heildrogen der Menschheit.

Nach einer altägyptischen Göttersage wurde die Göttin SECHMETH mit den aus Nubien importierten, in Bier eingelegten Früchten vom Gott RA in einen Rauschzustand versetzt, wobei sie bei starkem Glanz der Augen den Sonnenaufgang nicht mehr sehen konnte²⁾. Dieser früheste Hinweis auf die pharmakologische Wirkung einer Droge ist gleichzeitig die älteste Beobachtung der Atropin- bzw. Hyoscyamin-Wirkung (Delirien, Mydriasis, Akkommodationslähmung, vorübergehende Erblindung). Auch die hypnotische Eigenschaft der Mandragora war den Ägyptern nach einem frühen Papyrus der XII. Dynastie (etwa 1800 v. Chr.) bekannt³⁾ und in den fast gleichlautenden Rezepten des Papyrus EBERS (etwa 1600 v. Chr.)⁴⁾ und des Berliner Papyrus (etwa 1300 v. Chr.)⁵⁾ wird sie unter dem Namen «*Nethem*» gegen Geschwüre, Magenleiden, Wurmkrankheiten usw. empfohlen. Ihre gelbe, apfelförmige Frucht scheint das aphrodisiakisch wirksame «*Dáda'im*» (Liebesapfel) der Bibel gewesen zu sein⁶⁾. Diese therapeutischen Erfahrungen wurden durch die Schriften von DIOSKURIDES und anderen Gelehrten (HIPPOKRATES, THEOPHRAST, CELSUS, GALEN, PLINIUS, IBN BAITHAR, ABU MANSUR u. a.) der Nachwelt überliefert und wahrscheinlich durch Mönchsorden (Benediktiner) nach Ländern nördlich der Alpen vermittelt. Die Droge selbst muss jedoch schon früher im nördlichen Europa durch den im Altertum ausgedehnten Handelsverkehr (Phönizier) unter dem Namen «Alraun» (von *rûne* = Geheimnis) bekannt geworden sein, denn die Äbtissin HILDEGARD VON BINGEN beschreibt die Mandragora in ihrer zwischen 1150 und 1160 entstandenen «*Physica*» in Unkenntnis des Werkes von DIOSKURIDES und nur auf Grund eigener und vom Volk überlieferter Erfahrungen. Wegen der manchmal menschenähnlichen Gestalt der im Altertum von einem mysteriösen Ausgrabungsritus umwobenen Wurzel wurde diese im Mittelalter zur begehrten, teuer bezahlten und oft verfälschten Zauberdroge, welche als Amulett gegen Hexerei, als Glücksbringer, Liebestalisman und besonders in Form ihres weingeistigen Auszuges als Aphrodisiakum Verwendung fand⁷⁾. Keine andere Droge hat in der Erotik der Menschen eine so grosse Rolle wie die Alraune gespielt.

Seit dem Bekanntwerden der in den alten Schriften aufgeführten Indikationen wurde die Mandragora während des Mittelalters aber auch als wertvolles Heilmittel geschätzt. Wir finden sie in den Inventarien und Taxordnungen der Apotheken, z. B. im Inventar der Apotheke G. LEFORT in Dijon (1439), im Nördlinger Register (1480), in den Drogenverzeichnissen der Städte Braun-

¹⁾ 1. Mitteilung: Helv. 25, 649 (1942).

²⁾ ERMANN, Ägypten und ägyptisches Leben im Altertum, Tübingen 1885, S. 364.

³⁾ MARIE-LOUISE BAUR, Recherches sur l'histoire de l'anesthésie avant 1846, Diss. Zürich 1927, S. 83–89.

⁴⁾ G. EBERS, Das hermetische Buch der alten Ägypter in hieratischer Schrift, Leipzig 1875. – H. JOACHIM, Papyrus Ebers. Das älteste Buch über Heilkunde usw., Berlin 1890.

⁵⁾ H. BRUGSCH, Über die medizinischen Kenntnisse der alten Ägypter und über ein medizinisches Manuskript des Berliner Museums, Allg. Mschr. f. Wissenschaft u. Literatur 1853, S. 44. – Die Alraune als altägyptische Zauberpflanze. Z. f. ägypt. Sprache 29, 31 (1891).

⁶⁾ 1. Mose 30, 14. – Das hohe Lied 7, 13.

⁷⁾ O. v. HOVORKA & A. KRONFELD, Vergleichende Volksmedizin usw., Stuttgart 1908, Bd. 1, S. 14, 18. – H. PETERS, Aus pharmazeutischer Vorzeit usw., Berlin 1910, S. 241–246. – MARZELL, Alraun. In: Handb. d. deutschen Aberglaubens 1927, Bd. 7, S. 312.

schweig (1521) und Esslingen (1550), ferner im Gothaer Arzneibuch (um 1400), in der «*Alphita*» der Salernitaner⁸⁾ (um 1465), im Dispensarium des CORDUS (1546) und in anderen Werken erwähnt. Ihre schmerzlindernde Wirkung fand häufig bei chirurgischen Eingriffen Verwendung⁹⁾. MEGENBERG⁹⁾, welcher die Mandragora zur Erleichterung der Geburt empfiehlt, schreibt 1475: «Kochte Alraunwurzel mit Wein und gib ihn dem zu trinken, dem ein Glied abgenommen werden soll, er fühlt dann in dem tiefen Schlaf die Schmerzen nicht.» Den einer Narkose entsprechenden «tiefen Schlaf» hat schon DIOSKURIDES beschrieben. ABU MANSUR spricht von einer spezifischen Wirkung von *Mandragora*, *Datura* und *Hyoscyamus* auf das Gehirn. PARACELsus verordnete die Alraune im Gemisch mit Opium und *Hyoscyamus* (bzw. *Atropa*) als Sedativum und gegen *Chorea*¹⁰⁾.

Später verschwand die Mandragora aus den Apotheken und um die Jahrhundertwende, infolge Ersetzung durch andere Drogen (*Scopolia*), auch aus dem Handel. Im Orient sollen aber heute noch Mandragoraamulette feilgeboten werden, und ein am hiesigen Institut 1949 untersuchter Vergiftungsfall mit dem wässrigen Dekokt einer aus einer Zürcher Drogerie bezogenen Alraunwurzel weist darauf hin, dass die Droge nicht gänzlich der Vergessenheit anheimgefallen ist.

Die wissenschaftliche Erforschung der Wirkung der Alraunwurzel und ihrer Ursache beginnt mit den Tierversuchen von RICHARDSON¹¹⁾ und der Isolierung eines narkotisch und mydriatisch wirkenden «Madragerin» durch CROUZEL¹²⁾. CORNEVIN¹³⁾ erwähnt ohne Quellenangabe Atropin als Gift der Mandragora. Genauere Angaben über deren Alkaloide machte zuerst AHRENS¹⁴⁾, welcher eine farb- und geruchlose, glasige Base der Zusammensetzung $C_{17}H_{23}O_3N$ oder $C_{17}H_{25}O_3N$ isolierte, deren kristallisierende Salze nach lokaler oder innerlicher Applikation Mydriasis erzeugten. Wie THOMS & WENTZEL¹⁵⁾ später fanden, handelte es sich beim «Madragerin» von AHRENS um ein Gemisch von vorwiegend Hyoscyamin neben wenig Scopolamin und einer als Methoxy-methylpiperidin angesprochenen flüchtigen Base¹⁶⁾. Fast gleichzeitig konnte HESSE¹⁷⁾ ebenfalls ein zum wesentlichen Teil aus Hyoscyamin neben wenig Scopolamin, Pseudohyoscyamin, Spuren von Atropin und einer ebenfalls Mandragorin genannten starken Base bestehendes Alkaloidgemisch feststellen. Sein Mandragorin konnte hydrolytisch in Atropasäure und eine schlecht kristallisierende Base zerlegt werden, deren Chloraurat den Smp. 124–126° aufwies. Das schon früher von E. MERCK in *Duboisia myoporoides* aufgefundene Pseudohyoscyamin erwies sich als anscheinend verunreinigtes Norhyoscyamin, welches CARR & REYNOLDS¹⁸⁾ in kleinen Mengen in der Mandragora sowie in *Scopolia japonica*, *Duboisia myoporoides*, *Datura Metel* und *D. meteloides* gefunden hatten und das im Gegensatz zu den meisten Solanaceenalkaloiden eine sekundäre Base ist. Flüchtige Basen sollen nach KONOWALOWA & MAGIDSON¹⁹⁾ weder in der Mandragora noch in *Datura* vorkommen. In neuerer Zeit konnte REINOUTS VAN HAGA²⁰⁾ mit Hilfe der Papierchromatographie das Cusckhygrin in Auszügen von *Mandragora*, *Hyoscyamus niger*, *Datura Stramonium*, *D. innoxia*, *D. ferox*, *D. Metel*, *Scopolia lurida*, *Sc. sinensis*, *Physochlaine orientalis* und *Ph. physaloides* nachweisen.

⁸⁾ J. L. G. MOWAT, *Anecdota Oxoniensis etc. Mediaeval and modern Series. Vol. 7, Part II*, Oxford 1887, p. 109.

⁹⁾ CONRAD von MEGENBERG, *Das Buch der Natur. Die erste Naturgeschichte in deutscher Sprache. In Neu-Hochdeutscher Sprache usw.* von H. SCHULZ, Greifswald 1897, S. 349.

¹⁰⁾ D. SCHMALZ, *Pflanzliche Arzneimittel bei Theophrast von Hohenheim, genannt Paracelsus*, Stuttgart 1941, S. 42ff.

¹¹⁾ B. W. RICHARDSON, *Asclepiad. 5*, 174 (1888); *Pharmac. J.* [3] **78**, 1049 (1888).

¹²⁾ CROUZEL, *Union pharmaceutique 1885*, 264.

¹³⁾ CH. CORNEVIN, *Des plantes vénéneuses et des empoisonnements qu'elles déterminent*, Paris 1887, p. 467.

¹⁴⁾ F. B. AHRENS, *Liebigs Ann. Chem.* **257**, 312 (1889); *Ber. deutsch. chem. Ges.* **22**, 2159 (1889).

¹⁵⁾ H. THOMS & M. WENTZEL, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **31**, 2031 (1898); **34**, 1023 (1901). – M. WENTZEL, *Über die chemischen Bestandteile der Mandragorawurzel*, Diss. Berlin 1900.

¹⁶⁾ Nach unseren in das Jahr 1935 zurückreichenden Studien handelt es sich bei dieser Base um das grösstenteils sekundär bei der Aufarbeitung der Wurzelextrakte entstehende Tropin.

¹⁷⁾ O. HESSE, *J. prakt. Chem.* [2] **64**, 274 (1901).

¹⁸⁾ F. H. CARR & Wm. C. REYNOLDS, *J. chem. Soc.* **107**, 946 (1912).

¹⁹⁾ R. A. KONOWALOWA & O. J. MAGIDSON, *Arch. Pharmaz.* **266**, 252 (1928).

²⁰⁾ P. REINOUTS VAN HAGA, *Nature* **174**, 833 (1954).

Seit der Einführung der bulgarischen Belladonnawurzel in die Therapie des postencephalischen Parkinsonismus («Bulgakur») hat sich die Erforschung der Nebenalkaloide der Solanaceen fast ausschliesslich auf *Atropa*-, *Datura*- und *Scopolia*-Arten beschränkt²¹⁾. Neben dem schon von HESSE²²⁾ in Belladonnawurzel gefundenen Apoptropin (Atropamin) und dem von KÜSSNER²³⁾ als Dimeres des Apoptropins charakterisierten Belladonnin isolierten KING & WARE²⁴⁾ aus der bulgarischen *Atropa* ein Bellaradin genanntes Alkaloid $C_7H_{13}ON$, in welchem sie ein Hygrinderivat vermuteten. Später wurde es von STEINEGGER & PHOKAS²⁵⁾ als Cuskygrin identifiziert. In verschiedenen Solanaceen konnten neben den Estern des Tropins auch solche des Nor- und Pseudotropins, des Scopins, des 3,6-Dihydroxytropans und des 1,3,6-Trihydroxytropans (Teloidin) aufgefunden werden²⁶⁾. Chemisch einfach gebaute, flüchtige Basen, deren Vorhandensein wegen Unregelmässigkeiten bei mit verschiedenen Methoden ausgeführten Alkaloidbestimmungen bei *Atropa* vermutet wurde²⁷⁾, konnten von GORIS & LARSONNEAU²⁸⁾ bei der Aufarbeitung von 500 kg Belladonnablättern als Pyridin, N-Methylpyrrolidin und N-Methylpyrrolin erkannt werden. Daneben fand sich ein aliphatisches Diamin, bei dem es sich wahrscheinlich um das von E. MERCK bzw. WILLSTÄTTER & HEUBNER²⁹⁾ aus *Hyoscyamus muticus*, von KONOWALOWA & MAGIDSON¹⁹⁾ aus *Hyoscyamus reticulatus* und von POTJEWIJD³⁰⁾ aus *Atropa Belladonna*, *Hyoscyamus niger* und *H. muticus* isolierte Tetramethyldiaminobutan handelt.

Mit den moderneren Methoden der Verteilungs- und Papierchromatographie konnten noch verschiedene, bisher nicht genauer charakterisierte Nebenalkaloide in *Atropa*- und *Datura*-Drogen nachgewiesen werden. PHOKAS³¹⁾ fand in der in Griechenland gesammelten Belladonnawurzel neben Hyoscyamin, Scopolamin, Apoptropin, Belladonnin und Cuskygrin ein neues, von ihm Hellaridin genanntes, atropinartig wirkendes Alkaloid mit auf dem Papierchromatogramm knapp über dem Startpunkt liegendem Rf-Wert, welches auch in Atropawurzeln aus Bulgarien, Jugoslawien, Kaschmir und der Schweiz festgestellt werden konnte³²⁾. Es soll nach dem papierchromatographischen Vergleich verschieden von Nicotin, Tigloidin, Meteloidin, Valeroidin, α -Methylbutyryl- und Isobutyryl-tropein sowie von dem von STEINEGGER & GESSLER³³⁾ aus *Datura innoxia* isolierten Alkaloid mit Smp. 44–46° (Pikrat Smp. 77–78°) sein. Weitere Hinweise auf nahe dem Startpunkt bleibende Basen aus verschiedenen Solanaceen finden wir noch bei ROMEIKE³⁴⁾ sowie DEBSKA & KOSTUJAK³⁵⁾.

Auf Grund der zuletzt erwähnten neueren Resultate auf dem Gebiete der Solanaceen-Alkaloide erschien es angezeigt, die Untersuchung besonders der Nebenalkaloide der Mandragorawurzel als Ergänzung früherer, unveröffentlichter Ergebnisse des

21) Vgl. W. MÄRKI, Vergleichende Untersuchungen an *Extractum Belladonnae* unter Berücksichtigung des Gehaltes an Hyoscyamin, Atropin und Skopolamin. Promotionsarbeit ETH, Zürich 1945.

22) O. HESSE, Liebigs Ann. Chem. 261, 87 (1891).

23) W. KÜSSNER, Arch. Pharmaz. 276, 617 (1948).

24) H. KING & L. L. WARE, J. chem. Soc. 1941, 331; H. KING, *ibid.* 1941, 337.

25) E. STEINEGGER & G. PHOKAS, Pharmac. Acta Helv. 30, 441 (1955); 31, 284, 330 (1956).

26) Vgl. TH. A. HENRY, The Plant Alkaloids, 4th edit., London 1949, p. 64; A. STOLL, B. BECKER & E. JUCKER, Helv. 35, 1263 (1952); A. ROMEIKE & R. ZIMMERMANN, Naturwiss. 45, 187 (1958); W. C. EVANS & M. WELLENDORF, J. chem. Soc. 1958, 1991; 1959, 1406.

27) A. GORIS & F. BEAUSITE, Bull. Sci. pharmacol. 26, 53 (1919).

28) A. GORIS & A. LARSONNEAU, Bull. Sci. pharmacol. 28, 499 (1921); A. LARSONNEAU, Thèse Paris 1922.

29) R. WILLSTÄTTER & W. HEUBNER, Ber. deutsch. chem. Ges. 40, 3869 (1907).

30) T. POTJEWIJD, Phytochemische Untersuchung des lebenden Krautes von *Hyoscyamus muticus* L. (holl.), Diss. Leiden 1934 (101 S.).

31) G. PHOKAS, Die Wirkstoffe der griechischen Belladonnawurzel, Diss. Bern 1956.

32) G. PHOKAS & E. STEINEGGER, Pharmazie 11, 652 (1956).

33) E. STEINEGGER & F. GESSLER, Pharmac. Acta Helv. 30, 279 (1955).

34) ANNELIESE ROMEIKE, Pharmazie 8, 729 (1953).

35) WANDA DEBSKA & KRZYSTYNA KOSTUJAK, Biull. Inst. Roslin Leczniczych 5, 97 (1959).

Zürcher Pharmakologischen Instituts wieder aufzunehmen³⁶). Dabei wurde in Anlehnung an die von PHOKAS ausführlich geschilderte Methode zum Nachweis und zur Isolierung der Basen mit den chromatographischen Verfahren gearbeitet, deren Empfindlichkeit den Nachweis von 3 γ Tropin und je 5 γ Apotropin, Atropin, Hyoscyamin und Scopolamin gestattet³⁷). Die Charakterisierung der Alkaloide erfolgte soweit als möglich durch die Darstellung, Analyse und Schmelzpunktsbestimmung ihrer Pikrate und durch papierchromatographischen Vergleich mit reinen Basen. Die aus den Mutterlaugen der Pikrate abfallenden nichtkristallisierenden Pikrate wurden an Ionenaustauschssäulen zu den Alkaloiden regeneriert und diese nochmals der Säulenchromatographie unterworfen, was aber zu keinen neuen Befunden führte.

Hyoscyamin bildet, wie schon mehrmals festgestellt wurde, den Hauptbestandteil der Rohalkaloide, dann folgen *Scopolamin* und *Atropin* im Mengenverhältnis 18:2 $\frac{1}{2}$:1. Der Scopolamingehalt ist grösser als bei der Belladonnawurzel, wo dieses Verhältnis ungefähr 10:0,2:1 beträgt³¹)³⁸). Das Atropin scheint natürlich vorhanden und nicht bei der schonenden Aufarbeitung der Extrakte aus Hyoscyamin entstanden zu sein. Die anderen Basen sind nur in sehr kleinen Mengen vorhanden. Unter ihnen konnte das von REINOUTS VAN HAGA auf dem Papierchromatogramm nachgewiesene *Cusckhygrin* durch Schmelzpunkt und Analyse seines Pikrats festgestellt werden. Bei dem aus den beiden ersten Sammelfractionen isolierten, in hellgelben dünnen Prismen kristallisierenden Pikrat mit Smp. 199–200° ergab die Analyse Werte, die sich einigermaßen mit jenen des *Norhyoscyaminpikrats* vereinbaren lassen, um so mehr als die Papierchromatogramme Flecke mit dem für dieses Alkaloid verlangten Rf-Wert 0,7 zeigten. Die sehr kleine Menge dieses Pikrats wurde bei der Analyse verbraucht. Sowohl ein vor Jahren aus der Mandragora isoliertes als auch ein aus Hyoscyamin mit Thionylchlorid hergestelltes Norhyoscyamin gaben Pikrate mit dem Smp. 210–211° und nicht den von CARR & REYNOLDS¹⁸) publizierten Smp. 220°. In den End-Eluaten der Verteilungschromatographie konnten noch drei kristallisierende Pikrate in für die Analyse unzureichender Menge erhalten werden (s. exp. Teil), deren Reinheit aber nicht sicher ist.

Apoatropin und *Belladonnin* konnten nur auf dem Papierchromatogramm mit dem DRAGENDORFF'schen Reagens nachgewiesen werden, ersteres durch den roten, letzteres durch den braunroten Fleck. Die Isolierung ihrer Pikrate scheiterte an den zu geringen Mengen dieser Basen. In den Fraktionen 157–184 der Säulenchromatographie zeigten sich auf dem Papierchromatogramm violettblau anfärbende Flecke mit dem Rf-Wert 0,46, denen Tropin zugrunde liegen dürfte. Diese violettblauen Flecke sind charakteristisch für die Hydrolysate der Tropinester, die selbst (wie das Cusckhygrin) orange bis rote Färbungen geben. Weitere derartige Flecke mit Rf 0,23 und 0,15 konnten festgestellt werden. Beim ersteren dürfte es sich um *Scopin* handeln, denn das aus den entsprechenden Fraktionen isolierte Pikrat Smp. 233–234° gab bei der Analyse für Scopinpikrat (Smp. 231°) stimmende Werte. Das noch in Frage kommende Scopolinpikrat zeigt Smp. 237–238°.

³⁶) Infolge des durch Erreichung der Altersgrenze bedingten Wegganges des Verf. vom Institut und wegen der zu kleinen zur Verfügung gestandenen Drogenmenge konnte diese Arbeit nicht mit dem gewünschten Resultat abgeschlossen werden.

³⁷) J. BÜCHI & H. SCHUMACHER, *Pharmac. Acta Helv.* **32**, 75 (1957).

³⁸) A. KUHN & G. SCHÄFER, *Pharmaz. Zentralhalle* **80**, 161, 163 (1939).

In den Endfraktionen der Verteilungschromatographie, d. h. in den vorwiegend oder gänzlich methanolischen Eluaten, wurde ein auf dem Papierchromatogramm dem Hellaradin ähnliches Alkaloid «M» mit Rf-Wert 0,03 neben wenig einer Base mit Rf 0,08 gefunden. Ein aus diesen Fraktionen isoliertes Pikrat zeigte aber im Gegensatz zum Hellaradinpikrat mit Smp. 117–118,5° einen Smp. 273–275°. Seine Analyse weist auf eine sehr sauerstoffreiche Substanz hin. Da die kleine Menge dieses Produktes bei der Analyse verbraucht wurde, kann leider nicht entschieden werden, ob es sich um das Pikrat des 2,5-Dioxo-3,4-dihydroxy-pyrrolins oder jenes des 3,4-Dihydroxysuccinimids (Tartrimid) handelt. Erstere Verbindung ist das Imid der in *Glaucium luteum* SCOP.³⁹⁾ und im Traubensaft⁴⁰⁾ gefundenen Dihydroxymaleinsäure, letztere entsteht leicht durch Einwirkung von Ammoniak auf meso-Weinsäureester⁴¹⁾. Beide Verbindungen könnten in Beziehung zur phytochemischen Scopolaminsynthese gebracht werden.

Rf-Werte von Mandragora-Alkaloiden sowie einiger Alkaloide aus verwandten Solanaceen

Substanz	STAUB	MUNIER- MACHEBOEUF ⁴³⁾	PHOKAS ³¹⁾	WAGNER- LUTHARDT ⁴⁴⁾	SZENDEY- BAYER ⁴⁵⁾	DREY ⁴⁶⁾	DEBSKA- KOSTUJAK ³⁵⁾	TUPPY- FALTAOUS ⁴⁷⁾
Apoatropin	0,90 0,81 0,91*)	–	0,79	–	0,75	0,86	–	–
Atropin	0,75 0,77*)	0,72	–	0,78	0,67	–	–	–
Tigloidin	–	–	–	–	–	0,78	–	–
Norhyoscyamin	0,70**)	–	–	–	–	0,70	–	–
Valeroidin	–	–	–	–	–	0,69	–	–
Hyoscyamin	0,67 0,61*)	0,69	0,61	–	–	0,63	0,53	–
Scopolamin	0,57 0,56*)	0,58	0,53	–	0,52	0,48	0,35	–
Meteloidin	–	–	–	–	–	0,57	–	–
Belladonnin	0,47 0,44*)	–	0,43	0,24	0,52	–	–	–
Tropin	0,46	–	0,28	0,24	0,40	–	–	–
Cuskygrin	0,39 0,34*)	–	0,10	–	0,20	–	–	0,21
Scopin	0,23 0,21*)	–	–	–	–	–	–	–
Scopolin	0,14	–	0,24	–	0,30	0,11	–	–
Base «M»	0,03 0,06*)	–	–	–	–	–	–	–
Hellaradin	– ***)	–	0,015	–	–	–	–	–

*) aus *Radix Belladonnae* **) aus *Rad. Belladonnae* und *Rad. Mandragorae*
 ***) In 3 l der Endeluete wurden violettblaue Flecke bei Rf 0,11, rote bei Rf 0,01 gefunden.

39) H. SCHMALFUSS & K. KEITEL, Z. physiol. Chem. 138, 156 (1924).

40) L. GATET & L. GENEVOIS, Bull. Soc. chim. France [5] 8, 485 (1941).

41) M. BADOCHÉ, C. r. hebdom. Séances Acad. Sci. 216, 62 (1943); Ann. Chim. [11] 78, 145 (1943).

42) Vgl. dazu O. E. SCHULTZ & D. STRAUSS, Arzneimittelforsch. 5, 342 (1955).

43) R. MUNIER & M. MACHEBOEUF, Bull. Soc. Chim. biol. 33, 846 (1951).

44) G. WAGNER & K. LUTHARDT, Pharmazie 11, 129 (1956).

45) G. SZENDEY & L. BAYER, Acta pharmac. Hungar. 27, 131 (1957).

46) E. A. DREY, J. Pharmacy Pharmacol. 11, 64 (1959).

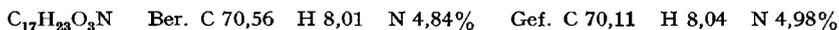
47) H. TUPPY & M. S. FALTAOUS, Mh. Chem. 97, 167 (1960).

Die in dieser Arbeit und bei einer analogen Aufarbeitung von *Radix Belladonnae* nach der aufsteigenden Methode der Papierchromatographie gefundenen mittleren Rf-Werte sind im Vergleich mit einigen zumeist auf gleiche Weise erhaltenen Zahlen anderer Autoren in folgender Tabelle zusammengestellt. Wie PHOKAS³¹⁾ benutzte ich Essigester- oder Butanol-Ameisensäure als mobile Phase, WAGNER & LUTHARDT⁴⁴⁾ Butanol-Citratpuffer, die anderen Autoren Butanol-Essigsäure. Die eigenen Werte liegen meistens nahe jenen anderer Autoren. Abweichungen erklären sich bei den unvermeidlichen Basengemischen der Verteilungschromatographie in grossen Säulen durch eine gewisse gegenseitige Beeinflussung der Komponenten, durch Temperaturunterschiede und besonders durch solche des Verfahrens und der benutzten mobilen Phasen, wie sie z. B. PHOKAS in seiner Tabelle 1 demonstriert⁴²⁾. Selbst bei reinen Alkaloiden konnte ich feststellen, dass auch die Menge der aufgebrauchten Substanz den Rf-Wert im gleichen Versuchstreifen beeinflusst. Aber für eine angenäherte Kontrolle des Arbeitsganges leistet die Papierchromatographie bei derartigen phytochemischen Untersuchungen bei Einhaltung möglichst konstanter Bedingungen hervorragende Dienste.

Experimenteller Teil

Isolierung der Rohalkaloide. 5,9 kg der lufttrockenen, feingemahlten *Radix Mandragorae offic.* der Firma SIEGFRIED in Zofingen wurden in 5 Portionen verteilt und viermal mit dem Gemisch von 1200 ml Methanol, 700–750 ml Chloroform und 50–100 ml Ammoniak je 14 Std. auf der Maschine geschüttelt; pro kg Droge kamen so total 7–8 l Lösungsgemisch zur Verwendung. Die abgenutzten Filtrate, deren blaue Fluoreszenz (Scopoletin) sukzessive abnahm, neutralisierte man sofort mit Eisessig und engte sie im Vakuum bei höchstens 40° Badtemperatur bis zum Beginn des Schäumens (bei etwa 600 ml) ein, versetzte das grünlichbraune Konzentrat mit $\frac{1}{5}$ seines Volumens 5-proz. Essigsäure und entfernte die öligen Bestandteile durch wiederholtes Ausschütteln mit (total 2 l) Petroläther. Unter Eiskühlung und Rühren wurde die saure Lösung mit konz. NaOH alkalisiert und sofort mit 500, dann noch sechsmal mit 250 ml Chloroform-Methanol (9:1) ausgeschüttelt, d. h. bis der Silicowolframsäure-Test negativ wurde⁴⁸⁾. Die zunächst rötlichen, dann hellgelben Extrakte wurden vereinigt, mit zweimal je 100 ml dest. Wasser gewaschen, über entwässertem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum bei 30° auf etwa 100 ml konzentriert. Dieser Lösung entzog man die Basen durch mehrmaliges Ausschütteln mit 5-proz. HCl (total 450 ml), brachte die schwach rötliche Lösung mit Ammoniak auf pH 9, extrahierte mit Chloroform und erhielt nach Eindampfen desselben im Vakuum einen gelblichen Rückstand, welcher mit viel warmem Äther von ungelöst bleibenden amorphen Stoffen befreit wurde. Das Filtrat hinterliess beim Eindampfen die Rohalkaloide als teils kristallinische, glasige, schwach gelbliche Masse in einer Menge von 23,1 g (0,4% der Droge).

Trennung der Rohalkaloide durch Verteilungschromatographie. Weil die im Verhältnis zu den anderen Alkaloiden grosse Menge Hyoscyamin die Verteilungschromatographie kompliziert hätte, wurde ein beträchtlicher Anteil desselben vorher aus den Rohbasen entfernt. Dazu wurden letztere in viel warmem Äther gelöst, das Filtrat sukzessive konzentriert und die ausfallenden kompakten Nadeldrusen mehrmals aus Äther umkristallisiert. Auf diese Weise erhielt man 6,3 g (27,3% der Rohbasen) Hyoscyamin in weissen, langen Nadeln, die lufttrocken Smp. 105–106° zeigten⁴⁹⁾.



⁴⁸⁾ Versuchsweise wurde auch die Trennung der schwächeren von den stärkeren Basen durch primäres Alkalisieren mit Ammoniak und nachträgliche Verwendung von konz. NaOH durchgeführt. Der Anteil der stärkeren Basen, die Träger des eigenartigen Geruches sind, betrug im Mittel 15% der Rohbasen.

⁴⁹⁾ Alle Smp. wurden mit dem Mikroschmelzpunktsapparat von KOFLER bestimmt. Geschwindigkeit des Erhitzens in der Nähe des Smp. etwa 2°/min.

Den schwach gelblichen, glasigen und stark nach Piperidin (?) riechenden Rückstand der Hyoscyamin-Mutterlaugen chromatographierte man auf einer Zellosolesäule⁵⁰⁾. Die in 70 ml Lösungsmittel A aufgenommenen Alkaloide wurden, mit Zellulosepulver gleichmässig zum steifen Brei vermischt, auf die Säule gebracht. Zur Eluierung wurden die von PHOKAS genannten Lösungsmittel verwendet, weil sie den Vorteil der leichten Verdampfbarkeit haben. Das Lösungsmittel A wurde durch Schütteln von 1200 ml dest. Essigester mit 900 ml 25-proz. Ameisensäure und Abtrennen der wässrigen Phase hergestellt. Lösungsmittel B enthielt dazu noch 20%, Lösungsmittel C 50% Methanol, und Lösungsmittel D bestand aus dest. Methanol. Mit einem Fraktionssammler⁵¹⁾ wurden Fraktionen von 10 ml in verschliessbaren Reagensgläsern bei einer Tropfenzahl von 30–35/min aufgefangen. Den Inhalt von je 5 Gläsern brachte man unter Nachspülen mit Essigester in einen kleinen Rundkolben und dampfte im Rotationsverdampfer im Vakuum zur Trockne. Dem in 2 ml absol. Äthanol gelösten Rückstand entnahm man 0,005 bis 0,05 ml für die papierchromatographische Kontrolle und bewahrte den Rest bis zur weiteren Verarbeitung verschlossen und vor Licht geschützt auf. Zu Beginn der Eluierung wurden Fraktionseinheiten von 50 ml, später je nach der Alkaloidmenge auch grössere (100–300 ml), zuletzt solche bis 1000 ml verwendet.

Die ersten Eluate (2,25 l) waren nach der Tüpfelprobe auf WHATMAN-Papier alkaloidfrei, die nachfolgenden, alkaloidhaltigen Fraktionen wurden nach den Befunden der papierchromatographischen Kontrolle⁵²⁾ zu Sammelfraktionen (I–V) vereinigt. In der folgenden Zusammenstellung sind Anzahl der Fraktionen sowie Menge und Art der jeweiligen Eluierungsmittel aufgeführt und die Rf-Werte der am häufigsten vorhandenen Basen kursiv gedruckt.

- I. Fraktionen 49–92 (2,2 l A). Rf 0,90, 0,81, *0,75*, *0,70*
- II. Fraktionen 93–152 (3,0 l A). Rf 0,81, 0,75, 0,70, *0,68*, *0,57*, 0,50
- III. Fraktionen 153–192 (2,0 l A). Rf 0,81, 0,75, *0,57*, *0,47*, 0,46 (violett)
- Fraktionen 193–218 (1,2 l B).
- IV. Fraktionen 219–274 (2,8 l B). Rf *0,57*, 0,39, *0,14*
- V. Fraktionen 275–372 (2,9 l C). Rf *0,14*, 0,08, *0,027*
- Fraktionen 373–860 (29,31 D).

Isolierung der reinen Alkaloide als Pikrate. Die im Vakuum erhaltenen Rückstände der alkoholischen Sammelfraktionen löste man in möglichst wenig absol. Äthanol, versetzte diese Lösung in der Wärme mit kaltgesättigter Pikrinsäurelösung und liess über Nacht oder längere Zeit im Eisschrank stehen.

Aus der *Sammelfraktion I* resultierte eine in Äthanol relativ schwer lösliche Fällung braun-gelber Kristalle, die abgenutzt wurde und nach mehrmaligem Umlösen aus Alkohol hellgelbe Prismen lieferte. Weitere Mengen derselben konnten beim sukzessiven Einengen der Mutterlaugen neben kleinen blättrigen Kristallen Smp. 173–175° und derben sattgelben Prismen mit Smp. 179–181° erhalten werden. Beim Einengen des Filtrats der Fällung resultierten ölig-klebrige Produkte, denen wässriges Aceton noch kleine Mengen des hellgelben Pikrats entzog. Die mehrmals aus Äthanol kristallisierten hellgelben Pikrate wurden zuletzt aus der warmen Essigesterlösung bei Petrolätherzusatz bis zur Trübung als Drusen gelbbrauner, flacher Prismen abgeschieden, die nach Waschen mit Petroläther und Trocknen Smp. 161–162° zeigten und als *Hyoscyaminpikrat* identifiziert wurden. Ausbeute 11,6 g.

$C_{17}H_{23}O_3N, C_6H_5O_7N_3$ Ber. C 53,28 H 5,06 N 10,80% Gef. C 53,37 H 4,98 N 10,99%

⁵⁰⁾ Rohr: Höhe 110 cm, \varnothing 6,5 cm. Inhalt 1 kg «Genuine WHATMAN Cellulose Powder». Dieses wurde in kleinen Portionen im Gemisch mit 30 ml dest. Ameisensäure und 70 ml Aceton pro 100 g eingepresst. Metallspuren entfernte man aus der fertigen Säule vor Gebrauch mit Oxychinolin (1 g/50 ml Lösungsmittel A).

⁵¹⁾ Fabrikat Dr. HÖSLI, Bischofszell. Registrierung der Tropfenzahl mittels Photozelle. Mittlere Tropfenzahl pro 10 ml Eluat der Lösungsgemische 700.

⁵²⁾ Die Papierchromatographien wurden aufsteigend mit Mischung A oder mit Butanol-Ameisensäure-Wasser (250:50:100) auf Papier SCHLEICHER & SCHÜLL 2043 MB gemacht. Laufzeit 5–8 Std. Trocknen der Streifen im Schrank bei etwa 70°. Besprühen mit DRAGENDORFF-Reagens.

·Analog lieferten die Pikratfraktionen mit Smp. 173–175° derbe bräunlichgelbe Aggregate blättriger Kristalle vom Smp. 177–178° in einer Menge von 1,3 g, bei denen es sich um *Atropin-pikrat* handelt.

$C_{17}H_{23}O_3N_3$, $C_6H_5O_7N_3$ Ber. C 53,28 H 5,06 N 10,80% Gef. C 53,18 H 5,10 N 10,68%

Das in Aceton und Essigester schwerer lösliche Pikrat mit Smp. 179–181° fiel aus seiner Essigesterlösung bei Zusatz von Petroläther als hellgelbes Pulver aus, welches aus Äthanol in langen braunen, sägeförmigen Nadeln kristallisierte. Es wurden 2,9 g *Scopolamin-pikrat* mit Smp. 185–186° erhalten.

$C_{17}H_{21}O_4N_3$, $C_6H_5O_7N_3$ Ber. C 51,88 H 4,73 N 10,52% Gef. C 52,17 H 4,59 N 10,91%

Der braune Rückstand der aus den Endmutterlaugen sämtlicher Kristallisationen dieser Sammelfraktion nicht in kristallinischer Form erhältlichen Pikrate wurde in 60-proz. wässrigem Aceton aufgenommen und in einer mit Amberlit-IRA-400 (Cl-Form) beschickten Säule von Pikrinsäure befreit. Dem mit Ammoniak alkalisierten Eluat entzog man die Basen mit Chloroform und extrahierte dessen rötlichen glasigen Verdampfungsrückstand im Apparat zuerst in saurer Lösung mit Äther. Die anschließende Ätherextraktion aus alkalischer Lösung gab 2,5 g eines fast farblosen Rückstandes, der bei der papierchromatographischen Kontrolle Alkaloide mit Rf-Werten 0,70, 0,53, 0,38, 0,05 und wenig 0,15 (violettblau) anzeigte. Das ursprünglich vorhandene Apoptropin fehlte und war möglicherweise neben dem aus ihm entstehenden Belladonnin in den 1,8 g klebrigen Produkten des nach der Ätherextraktion gewonnenen Rückstandes des Chloroform-extraktes aus alkalischer Lösung vorhanden.

Die Pikrinsäurefällung der *Sammelfraktion II* bildete einen in der Wärme in Lösung gehenden rötlichen klebrigen Belag, der mehrmals mit heissem Wasser behandelt wurde. Der Rückstand dieser wässrigen Auszüge lieferte aus heissem Äthanol hellgelbe Kristalle, die in Essigester gelöst wurden. Zuerst konnte ein schwerer lösliches Pikrat mit Smp. 184–185° erhalten werden, nach Zusatz von Petroläther thujablätterartige Kristalle mit Smp. 181–182°. Beim Umkristallisieren dieser beiden Pikrate aus Essigester resultierten derbe braungelbe Prismen von *Scopolamin-pikrat* mit Smp. 183° in einer Menge von 0,21 g.

Spuren einer sowohl in Aceton als in Äthanol schwer löslichen Substanz konnten aus den Mutterlaugen des Scopolamin-pikrats isoliert werden. Sie kristallisierte in hellgelben federartig angeordneten dünnen Prismen und zeigte Smp. 199–200° (Zers.). Wahrscheinlich liegt hier das noch unreine Pikrat des *Norhyoscyamins* vor, auf dessen Existenz in dieser Sammelfraktion der Rf-Wert 0,70 hinweist.

$C_{16}H_{21}O_3N_3$, $C_6H_5O_7N_3$ Ber. C 52,38 H 4,79 N 11,11% Gef. C 49,76 H 4,84 N 11,19%

Aus den nichtkristallisierenden Pikraten wurden auch hier wie bei I die Basen regeneriert (0,12 g) und papierchromatographisch geprüft. Dabei zeigten sich Alkaloide mit den Rf-Werten 0,70, 0,53, 0,38, 0,26 und 0,13, aber weder Apoptropin noch Tropin.

Aus der *Sammelfraktion III* fielen keine Pikrate aus, weshalb die Lösung im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Äther von überschüssiger Pikrinsäure befreit und das Ungelöste wiederholt aus Essigester mit Äther gefällt wurde. Aus den Essigester-Äther-Lösungen konnten Spuren eines in Essigester ziemlich schwer löslichen Pikrats gewonnen werden, das unter dem Mikroskop aus derben, glänzenden, gelbbraunen Prismen bestand. Diese sublimierten von 180° an in hellgelben, sich zu Prismenrosetten vereinigenden Flittern und zeigten Smp. 233–234° (Zers.).

$C_8H_{13}O_2N_3$, $C_6H_5O_7N_3$ Ber. C 43,75 H 4,20 N 14,58% Gef. C 44,23 H 4,45 N 14,24%

Nach der Analyse dürfte es sich entweder um das Pikrat des *Scopins* (prismatische Blättchen, Smp. 231°) oder (weniger wahrscheinlich) um das des isomeren *Scopolins* (*Oscins*) (derbe Prismen, Smp. 238°) handeln, also um Hydrolysenprodukte des Scopolamins.

Der wie üblich gewonnene Rückstand der regenerierten Basen (0,13 g) ergab auf dem Papierchromatogramm die Rf-Werte 0,70, 0,53, 0,38, 0,26 und 0,20 (violettblau) des Scopins (?).

Die *Sammelfraktion IV* lieferte nach längerem Stehen im Eisschrank einen flockigen, braunen Pikratniederschlag, welcher mit dem Eindampfungsrückstand seines Filtrats mit heissem Wasser von klebrigen Substanzen getrennt wurde. Die wässrigen Auszüge wurden eingedampft, von über-

schüssiger Pikrinsäure befreit und in Essigesterlösung sukzessive mit Petroläther gefällt. Eine dabei erhaltene gelbe Fraktion wurde mit warmem Chloroform behandelt, das Ungelöste aus Essigester mit Petroläther gefällt und noch aus 70-proz. Äthanol kristallisiert. Das Produkt gab beim langsamen Verdunsten seiner Acetonlösung sattgelbe, dünne Prismen, die bei 145° dunkler wurden, bei 165° sinterten und sich bei 215° zersetzten. Für eine weitere Reinigung und Charakterisierung war die Menge zu gering.

Ein aus der *Sammelfraktion V* ausfallendes Pikratgemisch wurde wiederholt aus Essigester-Aceton und Äthanol-Aceton umkristallisiert. Dabei wurde das unter dem Mikroskop aus halbkreisförmig gebogenen Nadelchen bestehende *Dipikrat des Cuskygrins* mit Smp. 211° (Zers.) gewonnen.

$C_{13}H_{24}ON_2 \cdot (C_6H_9O_7N_3)_2$ Ber. C 43,98 H 4,43 N 16,42% Gef. C 44,20 H 4,40 N 16,25%

Aus den Mutterlaugen des Dipikrats fällt Petroläther zuerst hellgelbe Drusen kleiner Nadelchen mit Smp. 262° (Zers.), dann derbere sattgelbe Kristallaggregate mit Smp. 273–275°. Nach der Analyse kann es sich bei letzteren nicht um Tropin-pikrat (Smp. 275°) handeln. Vielmehr liegt eine sauerstoffreiche Substanz vor, die «*Base M*» genannt sei. Gefunden wurden C 27,84 H 1,65 N 16,10%, während die Pikrate von 3,4-Dihydroxymaleinimid ($C_4H_3O_4N$) bzw. von 3,4-Dihydroxysuccinimid ($C_4H_5O_4N$) C 33,50 H 1,68 N 15,64% bzw. C 33,34 H 2,23 N 15,55% verlangen.

Der Rückstand des Filtrats vom Pikratgemisch wurde mit heissem Wasser behandelt und der Extrakt wie oben weiter aufgearbeitet. Dabei konnten noch minimale Mengen von Pikraten erhalten werden, von denen eines sich bei 251° zersetzte, ein weiteres unter Zers. bei 210° teilweise sublimierte, das dritte ab 195° in Nadelchen sublimierte und sich zwischen 232° und 235° zersetzte. Der Basenrückstand aus dem Ionenaustauscheluat betrug nur noch 0,03 g.

Die Analysen wurden am Chemischen Institut der Universität Zürich (Leitung Dr. FROHOFER) ausgeführt.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei der Aufarbeitung der Mandragorawurzel mit den Methoden der Verteilungs- und Papierchromatographie und der Charakterisierung der Alkaloide in Form ihrer kristallisierten Pikrate wurden Hyoscyamin, Scopolamin, Atropin, Cuskygrin und – sehr wahrscheinlich – Scopin festgestellt. Apotropin und Belladonnin liessen sich nur papierchromatographisch nachweisen. Die chromatographisch festgestellte Existenz von Norhyoscyamin konnte durch die Analyse des Pikrats nicht einwandfrei bestätigt werden. Das Vorhandensein einer zur Pyrrolingruppe gehörenden «*Base M*» ist wahrscheinlich. Verschiedene kristallisierende Pikratfraktionen konnten wegen zu geringer Menge nicht identifiziert werden.

Pharmakologisches Institut der Universität Zürich