

99/28.

Ueber den
vorzugsweise wirksamen Bestandtheil
des
schwarzen Pfeffers.

Von

Johann Carl Neumann.



Ueber den
vorzugsweise wirksamen Bestandtheil
des
schwarzen Pfeffers.

Eine mit Genehmigung der Hochverordneten
Medicinischem Facultät der Kaiserlichen Universität zu

DORPAT

zur Erlangung

der

Würde eines Doctors der Medicin

abgefasste und zur öffentlichen Vertheidigung bestimmte

ABHANDLUNG

von

Johann Carl Neumann,
aus Kurland.

DORPAT.

Buchdruckerei und Lithographische Anstalt von Carl Schulz.

1860.

Imprimatur

hac dissertatio ea lege, ut simulac typis fuerit excusa, numerus exemplorum praescriptus tradatur collegio ad libros explorandos constituto.

Dorpati Livon. die V. m. Decembr. anni MDCCCLX.

N^o 310.
(L. S.)

Dr. Buchheim,
med. ord. h. t. Decanus.

Dem theuren Vater

widmet diese Schrift

023649

der Sohn.

Indem ich vorliegende pharmakologische Abhandlung der Oeffentlichkeit übergebe, ergreife ich mit Freuden diese Gelegenheit, um meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Buchheim, für den mir bei meinen Untersuchungen freundlichst gewährten Rath und Beistand meinen wärmsten Dank hiermit auszusprechen.

Wiewohl ich sehr wohl weiss, dass ich die mir gestellte Aufgabe nur unvollkommen gelöst habe und in dieser Schrift vielfache Mängel und Lücken enthalten sind, so glaube ich doch auf einige Nachsicht von Seiten des geneigten Lesers rechnen zu dürfen.

Einleitung.

Der schwarze Pfeffer, den bekanntlich die unreifen, getrockneten Beeren eines auf Malabar wild wachsenden, im übrigen Ostindien, auf den Sundainseln und in Westindien cultivirten klimmenden Halbstrauchs, des *Piper nigrum* L.¹⁾ bilden, nimmt vorzugsweise seiner Schärfe, mit anderen Worten seiner örtlich reizenden Wirkung wegen, in deren Folge eine Hyperämie und unter Umständen auch eine Entzündung entstehen kann, eine Stelle unter den Arzneimitteln ein. Es ist demnach auch die Frage, welcher von den in dieser Droge enthaltenen Stoffen der scharfe Bestandtheil sei, für die Pharmakologie von Wichtigkeit. Verschiedene Autoren haben nun, gestützt auf die Resultate der chemischen Analyse, diese Frage zu beantworten gesucht.

Nachdem die erste, im Jahre 1811 von Willert²⁾ an-

1) Geigor, pharmaceutische Botanik 2te Aufl. Ergänzungsheft S. 298. Keller und v. Babo, über den Pfeffer und die Piperinsäure, ein Zersetzungsproduct des Piperins. Freiburg. i. Br. 1856.

2) Trommsdorff, Journal der Pharmacie. Bd. XX., S. 44.

gestellte chemische Analyse als wichtigste organische Bestandtheile ein ätherisches Oel von dem specifischen Pfeffergeruch und Pfeffergeschmack und ein grünes scharf schmeckendes Harz ergeben hatte, wollte der berühmte Physiker Oersted³⁾ 1819 einen eigenthümlichen, organischen und krystallinischen Körper entdeckt haben, den er, da die Lösungen auf Pflanzepigmente reagirten und scharf schmeckten, für ein scharfes Alkaloid erklärte und Piperin benannte.

Zwar vermochte Pelletier⁴⁾ der 1821 den schwarzen Pfeffer einer genauen Analyse unterzog, nach der Oersted'schen Methode das fragliche Piperin nicht darzustellen; doch erhielt er auf einem andern Wege, indem er nämlich die heisse weingeistige Lösung des weingeistigen Extractes erkalten liess, einen sehr leicht krystallisirbaren, auch von ihm Piperin genannten Körper, der sich von dem von Oersted dargestellten nur dadurch unterschied, dass seine Lösungen keine alkalische Reaction zeigten und den Pelletier desshalb nicht für ein Alkaloid halten zu dürfen meinte, sondern als eine völlig indifferente, harzähnliche Substanz bezeichnete. Durch Eindampfen der Mutterlauge, aus der vorher das Piperin durch Auskrystallisiren erhalten worden war, gewann er das unkrystallisirbare Pfefferharz.

3) Schweigger und Meinecke, Journal für Chemie und Physik. Bd. XXIX S. 80.

4) *Annal. de Chimie et de Physique*. T. XVI. p. 337.
Schweigger und Meinecke, Bd. XXXII. S. 435.

Da nun letzteres einen sehr scharfen Geschmack besass, die Piperinkrystalle dagegen bei zunehmender Reinheit denselben in entsprechendem Grade einbüssten, so fühlte sich der genannte Chemiker veranlasst, die scharfen Wirkungen nicht dem Piperin, sondern dem Harze zuzuschreiben.

Als Poutet⁵⁾ 1825 gezeigt hatte, dass ein Theil des weingeistigen Extractes in Kalilauge sich löse, bildete sich die Ansicht⁶⁾ aus, durch Alkalien lasse sich alles Harz und damit auch alle Schärfe entziehen, ohne dass man jedoch genauer prüfte, ob auf diese Weise auch alles Harz extrahirt werden könne und ob das extrahirte auch wirklich scharf sei. Diese längere Zeit hindurch herrschend gebliebene Auffassung wurde erst durch die von Prof. Buchheim gewonnenen Resultate⁷⁾ wiederlegt. Indem nämlich dieser Autor die von Pelletier mit dem Namen Pfefferharz bezeichnete Masse in verschiedenartige Stoffe: ein saures und indifferentes Harz, Fett, Farbstoff und eine nicht unbeträchtliche Quantität Piperin zerlegte, überzeugte er sich zugleich, dass das saure Harz nicht im Geringsten scharf war, die Schärfe vielmehr an dem indifferenten, piperinhaltigen haftete. Dasselbe konnte zwar von dem in ihm enthaltenen Piperin nicht befreit werden, doch

5) *Journal de Chimie medicale* I. p. 531.

6) Fr. Rochleder, die Genussmittel und Gewürze in chemischer Beziehung. Wien 1852. S. 115.

Gerhardt, Lehrbuch der organischen Chemie. 1857. Bd. IV. S. 101.

7) Siehe unten S. 12.

glaubte Prof. Buchheim, da er beim Kosten des reinen, festen Piperins keinen scharfen Geschmack wahrnehmen konnte, annehmen zu müssen, das indifferente Harz an sich und nicht der Gehalt desselben an Piperin bedinge die Schärfe des Pfeffers.

Der Umstand ferner, dass mehrere andere Pflanzendrogen, wie der Ingwer, die Bertramwurzel Harze enthalten, die in chemischer Beziehung dem indifferenten Pfefferharze, natürlich abgesehen von dem Gehalte an Piperin, sehr ähnlich sind und auch in ihrer Wirkung demselben mehr oder weniger gleichen, veranlasste ihn, alle diese Harze als die wirksamen Bestandtheile obiger Drogen in eine Gruppe zusammenzufassen, als deren Typus er das Pfefferharz aufstellte⁸⁾. — Im Vorhergehenden habe ich versucht, die Wandlungen, denen die Bestimmung des scharfen Bestandtheiles im Laufe der Zeit ausgesetzt war, in Kürze darzulegen.

Bezüglich der Wirkungsweise des als scharf angesehenen Harzes, welches, wie sich aus dem früher Gesagten ergibt, nur im piperinhaltigen Zustande untersucht worden sein kann, wussten wir nur soviel, dass dasselbe auf der Zunge eine scharfe Geschmacksempfindung, nach der Applikation auf die Haut eine Hyperämie derselben und wenn es in den Magen gelangt, ein Gefühl von Brennen in der Magengegend hervor-

8) Buchheim, Lehrbuch der Arzneimittellehre. 2te Aufl. S. 490.

ruft. Welchen Antheil aber an diesen Wirkungen das Harz an sich, welchen das darin enthaltene Piperin gehabt habe, darüber fehlte uns jedes Urtheil; denn der letztere Körper ($C_{70}H_{39}N_2O_{12}$), dessen basische Natur von Varrentrapp und Will 1841 unzweifelhaft bewiesen wurde, ist in vollkommen reinem Zustande bisher niemals zum Gegenstand pharmakologischer Untersuchungen gemacht worden. — Diese Lücken in unserer Kenntniss über die Wirksamkeit der genannten Bestandtheile veranlassten mich, dieselben auf ihr Verhalten zum Organismus näher zu prüfen.

I. Darstellung der zu untersuchenden Stoffe⁹⁾

Es handelte sich, zunächst, darum, die betreffenden Stoffe insoweit zu isoliren, als es bis jetzt möglich gewesen ist, mit andern Worten, das Piperin von den beiden Harzen auf diese von einander zu trennen. Das zu diesem Zwecke einzuschlagende Verfahren ergab sich aus der von Prof. Buchheim angestellten Untersuchung. Den über dieselbe aufgezeichneten Notizen, deren Einsicht mir gestattet war, entnehme ich Folgendes:

Nachdem der in Wasser unlösliche Theil des weingeistigen Extractes in heissem Weingeist gelöst war und beim Erkalten eine Menge von Piperinkrystallen abgesetzt hatte, wurde die davon abgessene Mutterlauge eingedampft und der Rückstand in Aether gelöst, wobei eine ziemliche Menge Piperin ungelöst zurückblieb. Die Aetherlösung wurde mit Kalilauge geschüttelt, wobei diese sich dunkel färbte und ein nicht genauer unter-

süchtes Harz abschied. Als der Aether abdestillirt war, bildete den Rückstand ein grünliches Extract, welches in eine in Wasser lösliche Kaliverbindung von Chlorophyll und Fett und ein darin unlösliches, braunes, stark piperinhaltiges Harz zerlegt werden konnte. —

Hieraus ergab sich, dass durch successive Behandlung des weingeistigen Extractes mit Kalilauge und Aether zunächst das saure Harz, mit Fett und Farbstoff gemengt und sodann das indifferente und, wegen der gemeinsamen Löslichkeit in Aether, eine gewisse Menge Piperin extrahirt werden können.

Indem ich nun dieses Verfahren einschlug, erhielt ich neben diesen beiden Gemengen, deren Bestandtheile bisher nicht isolirt worden sind, das ungelöst zurückgebliebene Piperin als dritte Fraction der aus dem weingeistigen Extracte durch den ersten Akt der Trennung gewonnenen Produkte. Die weitere und zugleich schwierigere Aufgabe der Darstellung bestand darin, die pharmakologisch etwa wichtigen Stoffe aus jenen Gemengen vollständig zu isoliren.

Ob und wie mir dieses gelang, wird sich aus dem Folgenden ergeben:

12½ Pfd. grob gepulverten schwarzen Pfeffers wurden im Extractionszylinder mit Weingeist von 80 % extrahirt und von der erhaltenen Tinctur der Weingeist abdestillirt. Das 14 Unzen betragende, bräunliche, körnige Extract hatte einen starken Pfeffergeruch und einen intensiv scharfen und brennenden Geschmack.

Um die in Wasser löslichen Bestandtheile zu entfernen, wurde es zu wiederholten Malen mit destillirtem Wasser behandelt. Die abgessene wässrige Lösung schmeckte nicht im Mindesten scharf.

Der in Wasser unlösliche Theil wurde mit Kalilauge abgossen, wobei diese sich stark braun färbte; beim Umrühren ent-

9) Die verschiedenen zur Gewinnung des Piperins vorgeschlagenen Methoden waren, da sie eben nur die Reindarstellung desselben bezwecken, ohne auf die der übrigen Bestandtheile Rücksicht zu nehmen, für meinen Zweck von nur untergeordnetem Werthe. Ausser der von Oersted (l. c.), die jetzt nur historisches Interesse besitzt und den beiden gebräuchlichsten von Pelletier (l. c.) und Poutet (l. c.) giebt es deren noch von Meli (Riecke, die neuern Arzneimittel. 1ste Aufl. S. 359.), Pfeil (Geiger, Magazin für Pharmacie Bd. XIII. S. 56), Henkenius (ibid. S. 59.), Voget (Buchner. Repertorium für die Pharmacie Bd. XXXII. S. 277.) und Lattorff ibid. S. 358.)

wickelte sich ein ammoniakalischer Geruch und ein über der Masse gehaltenes rothes, angefeuchtetes Laokunspapier wurde in kurzer Zeit gebläut. Der hierbei frei gewordene Körper kann nach den Untersuchungen von Bergmann¹⁰⁾ nur Ammoniak gewesen sein, welches, durch den Vegetationsprocess der Pflanze entstanden, durch das Kali aus seiner Verbindung, wahrscheinlich mit dem sauren Harze getrieben wurde. Die braune Lösung wurde abgossen und mit frischer Kalilauge vertauscht und dieses Verfahren so lange fortgesetzt, als die zugesetzte Kalilauge sich noch merklich färbte. Von den zusammengegossenen, abgestandenen, dunkelbraunen Lösungen wurde die obere Hälfte mittelst eines Hobers abgezogen; die abgezogene Flüssigkeit einen Tag stehen gelassen und die klare Schicht abermals abgehoben. Auf diese Weise entfernte ich jeden Bodensatz und erhielt eine vollkommen klare Lösung, die mit Salzsäure bis zur schwach sauren Reaction versetzt, einen grau-grünen Niederschlag entstehen liess. Nachdem derselbe gut ausgewaschen und zur Verdampfung des Wassers einige Zeit der Wärme ausgesetzt war, bildete er eine aus einer oberen, schwarzgrünen, öligen Schicht und einem halbfesten, schwärzlichen, harzigen Bodensatz bestehende Masse. Der Geschmack des öligen Theiles war fetticht, der des harzigen Bodensatzes bitter, aber durchaus nicht scharf. Da der scharfe Bestandtheil in diesem, das saure Harz, Fett und Farbstoff enthaltenden Gemenge nicht vorhanden war, so unterwarf ich dasselbe auch keinem weiteren Trennungsversuche. —

Der in Kalilauge unlösliche, aus dem Alkaloid, indifferenten Harz und ätherischen Oel bestehende Theil des Extractes wurde gehörig ausgewaschen und zur Entfernung des Wassers in die Wärme gestellt.

10) *De Balsami Copivae Catebarumque in Urinam transitu*, Dorp. 1860. pag. 24.

Um aus dieser Gemenge das Piperin und das Harz, jedes möglichst isolirt, zu gewinnen, benutzte ich den Aether. Da nämlich derselbe für Ersteres ein bedeutend geringeres Lösungsvermögen, als für Letzteres besitzt, so konnte ich hoffen durch fortgesetzte Behandlung mit geringen Quantitäten Aether allmählig alles Harz dem zum grössten Theile ungelöst zurückbleibenden Piperin zu entziehen.

Es wurde demgemäss das Gemenge mit wenig Aether 24 Stunden lang unter öfterem Umrühren kalt stehen gelassen, die Lösung darauf abgossen und frischer Aether zugesetzt. Nach mehrmaliger Wiederholung dieses Verfahrens unterwarf ich die zusammengegossenen, dunkelbraunen Lösungen der Destillation. Den Rückstand bildete eine dunkelbraune, halbflüssige, nach Pfeffer riechende und scharf schmeckende Masse. Sie wurde vorläufig bei Seite gestellt, um später zur Isolirung des indifferenten Harzes benutzt zu werden.

Um nun ein sicheres Kriterium für die vollständige Extraction des Harzes zu gewinnen, setzte ich die Behandlung der grünlich-gelben Piperinmasse mit Aether in der vorigen Weise fort, mit dem Unterschiede jedoch, dass ich die einzelnen, immer heller werdenden Lösungen gesondert destillirte. Indem ich so verschiedene Destillationsrückstände erhielt, konnte ich aus der Beschaffenheit derselben auf die noch vorhandene Harzmengung schliessen. Erst als der Rückstand von einer ganz festen krystallinischen, gelblich gefärbten Masse gebildet wurde, — ich also annehmen konnte, dass alles Harz entfernt sei, brach ich das Verfahren ab. Das ungelöst zurückgebliebene Piperin wurde sodann in kochendem Weingeist unter Zusatz von Thierkohle gelöst und die Lösung noch heiss filtrirt, wobei ich, um eine zu grosse Concentration derselben und dadurch bedingte zu übereilte Krystallisation zu verhindern, eine reichliche Menge Weingeist zur Lösung nahm und das für das Filtrat bestimmte

Auffangeglas in ein warmes Wasserbad stellte. Das ausgeschiedene Piperin wurde zu wiederholten Malen umkrystallisirt, bis die Krystalle und die Mutterlaugen ihre Farbe nicht mehr merklich veränderten. Das auf die oben beschriebene Weise dargestellte, vollkommen reine Piperin bildete schöne, grosse, geruchlose, rhombische Prismen von einer ins Strohgelbe spielenden Farbe. —

Bevor ich an die Versuche zur Isolirung des indifferenten Harzes aus dem durch Aether gewonnenen Extracte schritt, wollte ich mich zuvor überzeugen, ob und welchen Einfluss concentrirte Alkalien auf den scharfen Bestandtheil ausüben, ob vielleicht das genannte Harz unter der Einwirkung derselben in ein saures übergeht und dabei die Schärfe völlig schwinde, wie es z. B. mit dem scharfen Harze des Seidelbastes und des Euphorbiums der Fall ist.¹¹⁾

Zu dem Zwecke wurde eine Portion des ätherischen Extractes mit Kalilauge von 1,35 sp. Gew. übergossen und längere Zeit der Einwirkung der Wärme überlassen. Nach Verlauf von etwa 3 Wochen wurde destillirtes Wasser zugesetzt und die über dem harzigen Bodensatze befindliche trübe Flüssigkeit filtrirt. Erst nach der dritten Filtration blieb das Filtrat klar; indem dasselbe mit Salzsäure bis zur schwachsauren Reaction versetzt wurde, entstand ein nicht bedeutender, brauner, klebriger Niederschlag, der, ausgewaschen und von seinem Wassergehalt befreit, einen bitteren, dem der Kalmuswurzel ähnlichen Geschmack besass. Das ausgewaschene unverseifte Harz schmeckte eben so scharf wie früher, hatte aber seinen Pfeffergeruch verloren. Der letztere Umstand deutete darauf hin, dass das ätherische Oel eine Verharzung erlitten haben musste.

Dieser Versuch liess es zweifelhaft, ob das indifferente

11) Buchheim, Lehrbuch der Arzneimittellehre. 2te Aufl. S. 486.

Pfefferharz durch Kali überhaupt zersetzbar sei; denn der geringe durch Kali gelöste Theil braucht nicht nothwendig von dem eben genannten Harze; er kann ebensowohl von dem der Verharzung anheingefallenen ätherischen Oele oder dem der Extraction entgangenen, ursprünglich sauren Harze geliefert worden sein. Es ging mit soviel mit Sicherheit hervor, dass jenes Harz, falls es den scharfen Bestandtheil bildet, nicht zu den Harzen des Euphorbiums und des Seidelbastes, die durch Kali sehr leicht zersetzbar sind, gestellt werden darf. — Was nun die Versuche bezüglich der Trennung des Harzes von dem in ihm enthaltenen Alkaloid anbelangt, so behandelte ich zuerst einen Theil des ätherischen Extracts mit verschiedenen Substanzen, um zu sehen, ob nicht die eine oder andere ein grösseres Lösungsvermögen für das Harz, als für das Piperin, oder umgekehrt, besitze. Die in Anwendung gezogenen Substanzen waren: Steinöl, Benzol, Elaylektorür, Holzgeist und Chloroform; es zeigte sich jedoch, dass dieselben das Harzgemenge vollständig zu lösen im Stande waren und mithin eine Trennung auf diese Weise nicht zu bewerkstelligen war.

Nachdem ich mich vorher überzeugt hatte, dass heisse concentrirte Essigsäure eine ziemliche Menge reinen Piperins aufzulösen vermag, kochte ich einen Theil des ätherischen Extractes wiederholt mit dieser Säure aus und filtrirte die Lösung noch heiss. Das nicht scharf schmeckende Filtrat konnte nur Spuren von Piperin enthalten, indem eine Probe auf Zusatz eines Tropfens Schwefelsäure wohl eine blutrothe Farbe annahm, auf Wasserzusatz dagegen keine Trübung bemerken liess. Das auf dem Filter gebliebene Harz hatte an seiner Schärfe nichts verloren. — Die Behandlung mit Salzsäure ergab dasselbe negative Resultat. —

Da nun weder durch Alkalien und Säuren, noch durch indifferente Substanzen das Harz von dem Alkaloid getrennt

werden konnte, so benutzte ich den Umstand, dass jenes der zersetzenden Einwirkung der Hitze länger widersteht, als dieses und versuchte durch die Destillation den letzteren Körper in flüchtige Zersetzungsproducte umzuwandeln und auf diese Weise von dem ersteren, unzersetzt bleibenden zu trennen.

Die Operation wurde im Oelbade vollzogen. Anfänglich gingen nur wässrige Tropfen über, später eine gelbliche, ölarartige Flüssigkeit. Bei 153° blieb die Quecksilbersäule längere Zeit stehen und stieg dann rasch auf 200°; als bei 210° die übergehenden Tropfen eine dunklere Farbe anzunehmen begannen, wurde die Destillation unterbrochen.

Das Destillat bestand aus zwei Flüssigkeitsschichten: einer obern, gelbbraunlichen, neutral reagirenden, aus dem ätherischen Oel bestehenden und einer untern, hellgelben, wässrigen, alkalisch reagirenden.

Nachdem das ätherische Oel mit der Pipette abgehoben war, wurde die wässrige Flüssigkeit mit Salzsäure bis zur schwach sauren Reaction versetzt, wobei sich unter Aufbrausen weisse Nebel entwickelten und sodann zur Entfernung des etwa noch anhängenden ätherischen Oeles auf ein mit Wasser befeuchtetes Filter gebracht. Nach dem Verdunsten des Filtrates fanden sich lange feine Nadeln, deren Krystallform nicht auf Salmiak, wohl aber auf salzsaures Piperidin schliessen liess. Am Halse der Retorte waren einige wenige farblose, säulenförmige, leicht zerfliessliche Krystalle abgelagert, die auf Zusatz eines Tropfens Salzsäure unter starkem Aufbrausen weisse Nebel bildeten.

Den Rückstand stellte nach dem Erkalten eine harte, nicht krystallinische, braunschwarze, geruchlose, harzige Masse dar. Dieselbe wurde in heissem Weingeist gelöst und zeigte nach dem Verdunsten des Lösungsmittels eine halbfeste Consistenz.

Die nach der Destillation vorgefundenen Stoffe waren also

Harz, ätherisches Oel und ein ammoniakalisches flüchtiges Product. Das Harz konnte keine wesentliche Veränderung seiner chemischen Constitution erlitten haben, da die Destillation ja unterbrochen wurde, als die ersten Zeichen einer beginnenden Zersetzung von Seiten desselben auftraten. Das ätherische Oel war bei der Temperatur seines Siedpunktes im unzersetzten Zustande vollständig übergegangen. In Folge dessen war das bis dahin nach Pfeffer riechende und halbflüssige Harz geruchlos geworden und hatte nach dem Erkalten eine harte Consistenz angenommen.

Die ammoniakalischen Produkte konnten nur von dem Piperin, welches bei der bewirkten Temperatursteigerung (215°) vollständig zersetzt sein musste, geliefert worden sein, da in dem durch Aether gewonnenen Extracte kein anderer stickstoffhaltiger Körper enthalten war. —

Ich durfte somit die Operation als gelungen betrachten, da durch dieselbe von dem Harze alle diejenigen Stoffe entfernt waren, von denen ich mit Gewissheit annehmen konnte, dass sie eine im Vergleich zu jenem differente Wirkung auf den Organismus ausüben müssen. —

II. Untersuchung der Wirkungsweise des Piperins und des indifferenten Harzes.

Da keiner der oben besprochenen Stoffe einen scharfen Geschmack besass, — das Harz schmeckte nur bitter, hinterdrein etwas süsslich, das ätherische Oel rein aromatisch, pfefferartig —, so musste ich annehmen, dass der scharfe Bestandtheil zersetzt worden und, da das Piperin allein eine Zersetzung erlitten hätte, die Schärfe durch diesen Körper allein bedingt gewesen sei.

Mit dieser Annahme stimmten die folgenden Thatsachen vollkommen überein:

Ich erwähnte oben, dass ich bei der Extraction des unreinen Piperins mit Aether verschiedene, in ihrem Harzgehalt differirende Destillationsrückstände erhalten hätte. Ich benutzte dieselben, um den Einfluss kennen zu lernen, den verschieden grosse Mengen des der Einwirkung der Hitze nicht ausgesetzt gewesenen Harzes auf die Intensität der scharfen Geschmacksempfindung ausüben. Hierbei zeigte es sich nun, dass die concentrirten, weingeistigen Lösungen dieser verschiedenen Proben,

von denen die zuerst erhaltene sehr viel Harz, die zuletzt gewonnene gar kein Harz, nur Piperin enthielt, alle gleich intensiv scharf schmeckten. Wäre das Harz der alleinige scharfe Bestandtheil, so hätte die letzte Probe gar keinen scharfen Geschmack besitzen müssen; wären beide, Harz und Piperin, scharf, so hätte die erste eine bedeutend schärfere Geschmacksempfindung erzeugen müssen, als die letzte.

Die Prüfung des reinen Alkaloids auf sein Verhalten zur Geschmackswahrnehmung ergab ferner, dass nur äusserst geringe Mengen des reinen, festen Stoffes eine scharfe Geschmacksempfindung zu erzeugen nicht im Stande waren, etwas grössere dagegen dieselbe alsbald hervorriefen. Die Lösungen des Piperins, — es löste sich in Wasser gar nicht, in Weingeist, Aether, fetten und ätherischen Oelen bei gewöhnlicher Temperatur ziemlich schwer, in der Wärme sehr leicht —, schmeckten alle scharf.

Brachte ich endlich das bei der Destillation rückständig gebliebene Harz mit dem überdestillirten ätherischen Oel und gepulvertem Piperin in geeigneten Verhältnissen zusammen und erhitzte die Mischung leicht, so löste sich der letztgenannte Körper vollständig auf und es bildete sich eine gleichförmige, halbflüssige, dem durch Aether gewonnenen Extracte sehr ähnliche, scharf schmeckende Masse, die auch nach dem Erkalten den scharfen Geschmack beibehielt.

Die beigebrachten Thatsachen sind hinreichend, um den Beweis zu liefern, dass das indifferente Harz gar nicht scharf ist, die Schärfe des Pfeffers vielmehr einzig und allein von dem Piperin abhängt.

Hiermit übereinstimmend zeigte sich das Verhalten des Harzes auf der Haut; selbst bei längerer Berührung mit derselben blieb es ganz wirkungslos.

Die concentrirten alkoholischen und fettig-ölgigen Lösungen des Piperins, in einem Uhrglase auf die Haut applicirt, veranlassten zwar ebenfalls keine abnorme Sensation und keine Röthung; doch war dieses negative Resultat wohl nur dadurch bedingt, dass dieselben trotz ihrer Concentration das Piperin nicht in der Menge enthielten, die zur Hervorbringung eines solchen Effectes nothwendig ist.

Nach der innerlichen Anwendung des Harzes konnte ich, auch nach grösseren Dosen (ʒij), nicht die geringste Wirkung bemerken.

Tauchte ich einen Papierstreifen in eine weingeistige Piperinlösung und liess ihn nach dem Trocknen langsam verglimmen oder mengte ich fein gepulvertes Piperin mit Substanzen, die in der Hitze leicht ihren Sauerstoff abgeben, wie mit Silberoxyd, Bleisuperoxyd, Salpeter, chlorsaurem Kali und erhitzte das Gemenge, so entwickelten sich gelbliche Dämpfe, die eingeathmet einen heftigen Husten erzeugten. Obgleich ich mich längere Zeit dem Einathmen derselben aussetzte und demgemäss von andauernden heftigen Hustenanfällen befallen wurde, so konnte ich doch später weder von Seiten der Respirationsorgane, noch der anderen Körpertheile irgend welche üblen Nachwirkungen verspüren.

Es scheint, dass diese Dämpfe weniger durch directe chemische Wechselwirkung mit den Elementen der Respirations-schleimhaut als vielmehr durch den mechanischen Reiz, den die

festen, kleinen Dampfpartikelehen auf letztere ausüben, jene Reflexerscheinung hervorrufen.

Diese Eigenschaft des Piperins, derartige Dämpfe unter Umständen zu entwickeln, könnte zu therapeutischen Zwecken verwerthet werden, insofern nämlich durch das Einathmen jener gewisse durch den Husten zu erzielende Effecte, wie ein reichlicher Schleimauswurf etc. auf eine weit weniger nachtheilige Weise, als es durch andere Mittel, z. B. Benzoesäure, Chlor, Ammoniak geschehen kann, zu erreichen sein dürften.

Man brauchte zu diesem Behufe nur eine grössere oder geringere Menge feingestossenen Pfeffers mit einer der obigen Substanzen zu erhitzen oder auch nur gepulvertes Piperin mit Rauchtaback zu mischen und rauchen zu lassen, um je nach der beabsichtigten Wirkung, einen stärkeren oder schwächeren Husten hervorzurufen. —

Zur innerlichen Anwendung des Piperins bediente ich mich der Pulverform. Nach der ersten gr. X. enthaltenden Dose bemerkte ich ausser dem scharfen Geschmack ein Hitzegefühl und eine Hyperämie der Mundschleimhaut, begleitet von einer vermehrten Speichelsecretion.

Am zweiten Tage nahm ich ℥j. Zu den eben angeführten Erscheinungen gesellte sich kurze Zeit nach Einführung des Mittels ein Gefühl von Brennen in der Magengegend und eine Stunde später ein ähnliches, unangenehmes Gefühl auf den Wangen und in den Augen, ohne dass jedoch die afficirten Theile eine entsprechende Gefässinjection dargeboten hätten.

Am dritten Tage endlich nahm ich ℥ij. und sammelte die Fäces und den Harn. Ausser den am vorherigen Tage bemerk-

ten Veränderungen trat 3 Stunden nach dem Einnehmen ein höchst lästiges Gefühl von Brennen in den Handtellern und Fusssohlen auf, wozu noch prickelnde Empfindungen in den Händen, Füßen und Unterschenkeln und auf einzelne Stellen beschränkte abwechselnde Hitze- und Kältegefühle an den genannten Theilen kamen; das Gemeingefühl war unangenehm alterirt. Eine auffallende Veränderung in der Herzthätigkeit konnte ich nicht wahrnehmen. Die erwähnten Abnormitäten hielten mehrere Stunden an. — Da diese Erscheinungen auch bei Wiederholung des Versuchs sich kund gaben, so konnte ich nicht umhin, dieselben als Wirkungen des eingeführten Mittels zu betrachten.

Uebersichten wir den ganzen Symptomencomplex, so finden wir keine einzige Erscheinung, die nicht auch durch andere Stoffe hervorgebracht werden könnte. Nach kleineren Dosen ist die Wirksamkeit nur auf die zunächst berührten Organe, die Schleimhaut des Mundes und des Magens beschränkt und die hier hervortretenden Veränderungen sind denen ganz ähnlich, die von allen andern sogenannten scharfen Stoffen an diesen Theilen veranlasst werden.

Nach grösseren Dosen werden zugleich entferntere Körpertheile alterirt; wir stossen auf Erscheinungen, die offenbar von einer Affection, sei es des centralen oder peripherischen Endes, der sensibeln Fasern des Nervensystems herrühren. Ähnliche Wirkungen rufen auch andere Alkaloide hervor, wie das Veratrin, Delphinin und Aconitin, so dass das Piperin seiner Wirkungsweise nach sich einigermassen an diese reihen würde. —

Um eine, wenn auch nur oberflächliche Kenntniss von den

Veränderungen, die der betreffende Körper im Organismus etwa erleidet, zu gewinnen, untersuchte ich die Ausscheidungsproducte des Darmes und der Nieren.

Mit Ausnahme der am Tage des Versuchs, eine Stunde nach der Einführung des Mittels, entleerten Faeces, wurden alle während der nächsten 2 Tage ausgeleerten gesammelt; in dieser Zeit hatte ich täglich 2 normale Stuhlgänge. Nachdem die Exeremente im Wasserbade getrocknet, gepulvert und mit Weingeist ausgekocht waren, wurde der Auszug eingedampft und der Rückstand mit destillirtem Wasser und Kalilauge behandelt. Da die ungelöst zurückgebliebene Menge im Verhältniss zu der eingeführten Dose eine sehr geringe war, sich überdies auf Zusatz eines Tropfens Schwefelsäure nur stellenweis roth färbte, so konnten nur Spuren von Piperin mit den Faeces wieder entleert worden sein. Da nun die Annahme, dass der in den Faeces nicht aufgefundene Theil im zersetzten Zustande mit dem Stuhle entleert sei, wegen der beobachteten sogenannten allgemeinen Wirkungen höchst unwahrscheinlich war, so konnte ich nur schliessen, dass die Hauptmenge des in den Darmkanal eingeführten Mittels im unveränderten oder veränderten Zustande ins Blut übergeführt sei.

Um zu erfahren, ob das Piperin im unzersetzten Zustande durch die Nieren ausgeschieden werde, wurde die ganze, innerhalb 24 Stunden nach dem Einnehmen der Dose gelassene Harnquantität eingedampft, der Rückstand mit Weingeist ausgezogen, die weingeistige Lösung verdunstet und der Rückstand mit destillirtem Wasser behandelt. Da sich Alles löste, konnte der in Rede stehende Stoff im unzersetzten Zustande in den

Harn nicht übergegangen sein. Die beobachteten Wirkungen können daher entweder von dem Piperin als solchem, bevor es zersetzt wurde, oder von gewissen Zersetzungsproducten desselben hervorgerufen worden sein.

Die ausserhalb des Körpers am häufigsten gefundenen Umsetzungsproducte des Piperins sind das Piperidin ($\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}$) und die Piperinsäure ($\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_{16}$ od. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_{16}$). Da es nun sehr wahrscheinlich ist, dass auch innerhalb des Körpers Bedingungen vorhanden sind, unter denen die genannten Producte sich bilden können, so war die Frage erlaubt, ob die nach dem Gebrauche des Piperins eintretenden Erscheinungen nicht dadurch hervorgerufen werden, dass dasselbe im Körper in jene Stoffe zerfällt?

Aufschluss hierüber konnte nur die experimentelle Untersuchung gewähren.

Bei der Darstellung des Piperidins und der Piperinsäure befolgte ich die von Keller und v. Babo¹²⁾ gegebene Vorschrift: 28 Gramme Piperin, 80 Gramme Aetzkali und 400 Gramme absoluten Alkohols wurden in einem, mit einer gebogenen Kugelhöhre zur Condensation der sich bildenden Dämpfe versehenen Glaskolben längere Zeit im Wasserbade erhitzt. In die mittlere der kugelförmigen Ausweitungen der Röhre wurde etwas mit Salzsäure angesäuerter Alkohol gebracht. Die Erhitzung setzte ich so lange fort, bis in einer herausgenommenen Probe durch Wasser kein Niederschlag mehr entstand, — alles

Piperin somit zersetzt sein musste. In der braunen Flüssigkeit hatte sich eine reichliche Menge eines in kleinen Schuppehen krystallisirten, gelbbraunlichen Stoffes abgelagert. Der Inhalt des Kolbens, aus dem beim Oeffnen ein höchst unangenehmer, ammoniakalischer Geruch hervordrang, wurde durch Leinwand filtrirt, ausgepresst und das Filtrat der Destillation unterworfen, nachdem in die Vorlage einige Tropfen Salzsäure gethan worden waren. Das Destillat reagirte stark alkalisch und wurde mit Salzsäure neutralisirt, wobei sich weisse Nebel bildeten. Nachdem der Alkohol verdampft war, wurde der Rückstand in möglichst wenig Wasser gelöst und die Lösung im warmen Wasserbade der Verdunstung überlassen. Der weisse Rückstand bestand aus salzsaurem Piperidin.

Die auf der Leinwand gebliebene, feste, krystallinische Masse (piperinsaures Kali) wurde in der geringsten Menge kochenden Wassers gelöst und die braunrothe Lösung noch heiss filtrirt. Nach dem Erkalten waren hellbräunliche Krystallplättchen angeschossen, die nach wiederholter Umkrystallisation ein gelbliches, sandichtes, beim Kosten ein leichtes Kratzen im Schlunde verursachendes Pulver darstellten. Von diesem piperinsauren Kali nahm ich am ersten Tage gr. x, am zweiten ℥j., am dritten endlich ʒj., ohne dass ich ausser der erwähnten kratzenden Empfindung im Schlunde irgend welche Wirkungen wahrnehmen konnte.

Von dem salzsauren Piperidin wurde ein Gramm in sieben Grammen destillirten Wassers gelöst. Von dieser Lösung nahm Prof. Buchheim zuerst 5 Tropfen, die ungefähr gr. β salzsauren Piperidins enthielten, eine Stunde darauf 10, nach aber-

12) Keller und v. Babo, l. c.
Chemisches Centralblatt 1858. No. 16.

mals einer Stunde 20, eine Stunde später 40 und endlich nach einer halben Stunde 72 Tropfen oder gr. 7,8, so dass also innerhalb drei und einer halben Stunde 16 gr. in den Körper geführt wurden. Es trat keine auffallende Erscheinung ein. Das Piperidin würde sich hiernach an das Methylamin, Aethylamin und andere Amidbasen reihen.

Da wir nun keinen Grund zu der Annahme besitzen, dass die im Darmkanale aus dem Piperin etwa gebildeten Stoffe, das Piperidin und die Piperinsäure, sich im Blute anders verhalten, als die von aussen eingeführten, so sind wir zu dem Schluss berechtigt, dass das Piperin im Darmkanale nicht oder nur zum Theil in die genannten Producte zerfalle, und dass der wirksame Antheil entweder unter der Form anderer, uns ganz unbekannter Umsetzungsproducte, oder im unveränderten Zustande ins Blut übergehe. Nehmen wir den letzteren Fall als den wahrscheinlicheren an, so muss das in Wasser unlösliche Alkaloid, um ins Blut zu gelangen, zuvor gelöst werden. Da die freie Salzsäure des Magensaftes nur eine sehr geringe Menge zu lösen im Stande sein dürfte, so mögen vielleicht die Galle oder die im Darmkanale vorhandenen, von aussen eingeführten flüssigen Fette diese Function übernehmen. Dass das Piperin als solches nach seinem Uebergange ins Blut die allgemeinen Wirkungen hervorrufe, ist wahrscheinlich, wenn auch nicht direct zu beweisen; ob es hier nachträglich in die obigen Zeretzungsproducte zerfalle, wird so lange unentschieden bleiben müssen, als dieselben im Harn nicht nachgewiesen sind.

Die erhaltenen Resultate lassen sich in folgende Sätze zusammenfassen:

- I. Eine vollständige Trennung des indifferenten Harzes von dem in ihm enthaltenen Piperin kann nur mit Hilfe höherer Hitzgrade bewerkstelligt werden.
- II. Es giebt kein scharfes Pfefferharz.
- III. Der schwarze Pfeffer verdankt seine Schärfe einzig und allein dem Gehalte an Piperin.
- IV. Das indifferente Harz verhält sich gegen den Organismus ganz wirkungslos.
- V. Das Piperin ruft deutliche Wirkungen hervor; es wird vom Darmkanale aus ins Blut aufgenommen und erleidet eine Zersetzung.



Theses.

1. Non habemus, cur Piperinum processibus quibusdam pathologicis sanandis non adhibeamus.
2. Piperinum vim antipyreticam non exhibet.
3. Piperidinum venenum non est.
4. In cordis affectionibus venaesectiones nunquam instituendae sunt.
5. Locus minoris resistentiae locus, ubi vicissitudo materiarum aut aucta, aut deminuta et ea quidem perversa est.
6. Curae successus non modo a medicamentis rite adhibitis sed etiam a psychica medici auctoritate dependet.

