

10<sup>4</sup>/, 826<sup>a</sup>.

Über  
**die Cathartinsäure**  
der Senna.

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Grades eines  
**Magisters der Pharmacie**

verfasst und mit Bewilligung

Einer Hochverordneten medicinischen Facultät  
der Kaiserlichen Universität zu Jarjew

zur öffentlichen Vertheidigung bestimmt

von

**Alexander Gensz.**

Ordentliche Opponenten:

Doc. Mag. R. Greve. — Prof. Dr. R. Kobert. — Prof. Dr. G. Dragendorff.

Dorpat.

Druck von C. Mattiesen.

1893.



# Meinen Eltern

in Liebe und Dankbarkeit

und

Herrn Mag. Woldemar Ferrein

Apotheker und Chef der Firma „K. J. Ferrein“ zu Moskau

in vorzüglichster Hochachtung gewidmet.

Печатано съ разрѣшенія Медицинскаго Факультета Императорскаго Юрьевскаго Университета.

Референтъ: Профессоръ Дръ. Г. Драгендорфъ.

Юрьевъ, 13 Апрѣля 1893 г.

№ 283.

Декапъ: Драгендорфъ.

S 112937

Beim Abschluss meiner Studien an der hiesigen Hochschule sage ich allen meinen hochverehrten academischen Lehrern für die mir zu Theil gewordene wissenschaftliche Ausbildung meinen aufrichtigsten Dank.

Bei der Ausführung vorliegender Arbeit bin ich jederzeit durch die lebenswürdige Anleitung und gütigen Rath von Seiten meines hochverehrten Lehrers, des Herrn Prof. Dr. G. Dragendorff, unterstützt worden, dass es mich drängt dafür an dieser Stelle noch besonders meinen tiefempfundenen Dank auszusprechen.

Herrn Prof. Dr. R. Kobert, welcher sich für mein Thema stets interessirt und die von mir abgeschiedene Substanz pharmakologisch untersucht hat, sowie die Herren Prof. Dr. K. Dehio, Doc. Dr. E. Stadelmann und Doc. Dr. Fr. Krüger, welche die Güte hatten den therapeutischen Werth meines Präparates festzustellen, bitte ich ebenfalls meinen besten Dank entgegennehmen zu wollen.

---

Von Herrn Prof. D r a g e n d o r f f beauftragt den wirksamen Bestandtheil der Senna zu studiren, wollte ich vor allem eine geeignetere Darstellungsmethode für die von K u b l y <sup>1)</sup> abgeschiedene, mit dem Namen Cathartinsäure belegte Substanz ausfindig machen, dieselbe, wenn möglich, auch aus anderen, der Senna in der Wirkung ähnlichen Drogen, wie Rhabarber, Frangularinde etc. zu isoliren versuchen und diese aus verschiedenem Material dargestellten Präparate mit einander chemisch vergleichen.

Ich unterzog mich gern der Arbeit, obgleich ich mir von vornherein der grossen Schwierigkeiten, die sich bei der Bearbeitung eines solchen Themas entgegenstellen, bewusst war.

Die einschlägige Litteratur musternd, fand ich, dass K u b l y aus der Senna einen amorphen Körper abgeschieden und denselben, da er seiner

1) Ueber das wirksame Princip und einige andere Bestandtheile der Sennesblätter v. M. K u b l y. Dissert. Dorpat 1865.

Angabe nach bereits in Dosen von 0,1 grm. nach 6 Stunden purgirend wirkte, für den wirksamen Bestandtheil der Senna erklärt hat. Ferner fand ich in derselben Arbeit die Ansicht ausgesprochen, dass das wirksame Princip der Frangularinde und der Rhabarber wohl auch ein ähnlicher, vielleicht diesem identischer Körper sein müsse, da diesbezügliche vorläufige Versuche solches ergeben hätten. Bald darauf bestätigte K u b l y <sup>1)</sup> in einer anderen Arbeit über die Frangularinde diese Voraussetzung, indem er aus derselben, durch die gleiche Methode einen der Cathartinsäure fast analog zusammengesetzten Körper abschied, der jedoch erst bei einer Dosis von 0,3 grm. die Wirkung äusserte.

Diese Substanz wurde hartnäckig begleitet von einem Körper, den K u b l y Avornin nennt; aus besonderem Interesse an dem letzteren, hauptsächlich aber aus Mangel an Material, unterlässt er die weiteren Untersuchungen über den wirksamen Bestandtheil der Frangularinde.

Da nun die Cathartinsäure sowohl, als auch der wirksame Bestandtheil der Frangularinde, fasst geschmacklos sind und unter Anwendung der nöthigen Vorsichtsmassregeln dargestellt, immer sicher wirken, spricht K u b l y, besonders

1) Pharmaceutische Zeitschrift f. Russland 1866 pag. 160. Beiträge zur chem. Kenntniss d. Rinde v. Rhamnus Frangula.

letzterer Substanz eine practische Bedeutung zu, weil die Frangularinde bei weitem wohlfeiler und leichter zu beschaffen ist, ihr wirksamer Bestandtheil sich weniger leicht zersetzt, daher zur Bereitung desselben unter Umständen auch ein Vacuumapparat entbehrt werden kann und schliesslich eine grössere Ausbeute sich erzielen lässt.

Schon im darauffolgenden Jahre lieferte K u b l y <sup>1)</sup> auch eine chemische Arbeit über die Rhabarberwurzel, in welcher er die meisten Bestandtheile derselben eingehend untersuchte, Mittheilungen über das wirksame Princip jedoch sich abermals vorbehält, weil seine Untersuchungen darüber noch nicht abgeschlossen seien.

Nach einer Unterbrechung von 18 Jahren veröffentlicht K u b l y <sup>2)</sup> wiederum eine Abhandlung über die Rhabarberwurzel; auch hier verspricht er in seinem nächsten Aufsätze u. a. den wirksamen Bestandtheil der Rhabarber zu behandeln. Bis jetzt ist jedoch von ihm meines Wissens eine diesbezügliche Arbeit nicht erschienen.

Gerade zu der Zeit, als ich meine Arbeit eben begonnen hatte, erliess E. M e r c k <sup>3)</sup> in Darmstadt im Berichte über die Thätigkeit seiner

1) Chemische Studien der Rhabarberwurzel. Pharm. Zeitschr. f. Russl. 1867 pag. 602.

2) Beitr. zur Chemie d. Rhabarberwurzel. Pharm. Zeitschr. f. Russl. 1885 pag. 193.

3) E. M e r c k, Jahresbericht für 1891, Darmstadt.

Fabrik folgende Publikation in Betreff der Cathartinsäure:

„Acidum cathartanicum. Braune, hygroscopische, in Wasser und in verdünntem Alcohol leicht lösliche Schuppen, welche aus einer Verbindung des sauren Glycosides der Sennesblätter mit Kalk und Magnesia bestehen. Das Präparat hinterlässt 20—25 % Asche und ist eigentlich nur ein gereinigtes Extract, das die wirksamen Bestandtheile der Sennesblätter enthält. Die reine Cathartinsäure ist äusserst leicht zersetzlich. Daher sind auch alle von mir angestellten Versuche zur Reindarstellung derselben bis jetzt ohne Erfolg geblieben. Man kann zwar ein annähernd aschenfreies Präparat gewinnen, dasselbe ist aber selbst bei vorsichtigster Behandlung und Vermeidung aller tiefer eingreifenden Agentien so gut wie wirkungslos. Aus diesem Grunde stelle ich das früher in meinen Preislisten angeführte Acidum cathartanicum pur. nicht mehr dar.“

Schon vorher, im Jahre 1885 erschien eine über die Cathartinsäure der Senna handelnde Arbeit von R. Stockmann<sup>1)</sup>.

Genannter Autor, dessen Abhandlung ich an einer anderen Stelle eingehender besprechen muss, theilt zwar nichts über die Wirkung der

1) Ralph Stockmann, M. B. aus Edinburg. Ueber d. wirks. Bestandtheil d. Sennesbl. Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1885.

Cathartinsäure von Kubly mit, will aber nachgewiesen haben, dass eine von ihm aus der Senna erhaltene gelbe, wässrige Flüssigkeit, welche er für eine Lösung der reinen Cathartinsäure hält, bei Kaninchen sehr starke Diarrhoe hervorrufe und in grösseren Gaben sogar tödlich auf dieselben wirke.

Bei meinen Controllversuchen ergab sich, dass die Ausbeute an Cathartinsäure, wenn ich nach Kubly's Angabe arbeitete, eine auffallend geringe war<sup>1)</sup>, dass ferner die fast schwarze, amorphe Substanz, welche ich erhielt, sich in ihrer Wirkung als unzuverlässig erwies. Falls sie überhaupt wirkte, so geschah das bei meinem, nach seiner Vorschrift angefertigtem Präparate niemals bei einer Dosis von 0,1 grm. und bereits nach 6 Stunden, sondern es trat frühestens nach 14 Stunden eine sehr schwache Wirkung ein. Die von Stockmann erwähnte Flüssigkeit die ich möglichst genau nach seinen Angaben bereitete, stellte sich als ein ganz unsicheres Präparat heraus. Es ist mir unerklärlich, wie Verfasser am Schluss seiner Arbeit zum Ausspruche gelangt „somit lässt sich die Cathartinsäure völlig rein darstellen.“

Dass es unter solchen Umständen zunächst

1) Aus 2 Kilo Senna erhielt ich bei sehr sorgfältiger Arbeit mit verschiedenen Sennasorten höchstens 2 grm.

meine Hauptaufgabe sein musste, mir über die Cathartinsäure der Senna Klarheit zu verschaffen und, wenn möglich, ein Präparat abzuschneiden, das mehr Anspruch darauf erheben konnte, als wirksamen Bestandtheil der Senna zu gelten, dass ich somit vorläufig nicht bei meinem ursprünglichen Thema bleiben konnte, ist klar.

Hatte ich doch noch eine zweite, mit der vorigen engverknüpfte, sehr wichtige Frage zu beantworten, nämlich die, ob in der Senna nur eine oder vielleicht zwei oder mehrere wirksame Bestandtheile vorhanden sind. Dass einige Autoren die Heilkraft der Senna auf die gemeinsame Wirkung verschiedener, in derselben enthaltenen Stoffe zurückführen, ist bekannt. Für mich war ein Eingehen auf diese Frage um so mehr nöthig, als bei den grossen Verschiedenheiten in den Angaben K u b l y ' s und S t o c k m a n n ' s über die wirksame Substanz, es wahrscheinlich erschien, dass beide Autoren mit ganz verschiedenen Bestandtheilen der Senna zu thun hatten.

Ich musste umsomehr das Vorhandensein wenigstens zweier wirksamer Bestandtheile vermuthen, als die Cathartinsäure von K u b l y und die giftige Substanz von S t o c k m a n n sich ganz verschieden beim Durchgang durch den Körper verhalten. Nach dem Einnehmen der Cathartinsäure fand K u b l y den Harn normal gefärbt und

es wurde dieser auf Zusatz von Alkali nicht roth. S t o c k m a n n beobachtete nach Anwendung seines Präparates den Harn dunkler gelb gefärbt und sah ihn nach Alkalizusatz roth werden.

Schon die Thatsache, dass die wirksamen Bestandtheile therapeutisch so wichtiger, bereits im Alterthum arzneilich verwendeter Purgirpflanzen, wie die Senna, Rhabarber und Frangularinde es sind, trotz mehrfacher Bemühungen bis heute noch nicht genügend isolirt worden sind, spricht dafür, dass wir es hier offenbar mit schwer zugänglichen Körpern zu thun haben. Abgesehen davon treten uns bei vorliegender Arbeit noch manche andere Schwierigkeiten entgegen. Wie so häufig, so kann auch hier aus Mangel an charakteristischen chemischen Reactionen die An- oder Abwesenheit des wirksamen Bestandtheiles in der zu untersuchenden Substanz einzig und allein durch physiologische Versuche dargethan werden. Die Ausführung letzterer war hier um so schwieriger, als es sich um Laxantien handelte, deren Wirkung bei den verschiedenen Individuen eine sehr verschiedene ist, so dass oft erst nach einer Reihe von Versuchen mit Sicherheit constatirt werden konnte, ob das betreffende Präparat wirksam war. Auch die Beschaffung von Untersuchungsobjecten für die sehr zahlreichen physiologischen Versuche war schwierig, da ich auf

Anrathen des Herrn Prof. Dragendorff von Hause aus nicht am thierischen, sondern am menschlichen Organismus experimentirte. In der That stellte es sich, wie es Prof. Dragendorff schon beim Beginn meiner Arbeit mir als wahrscheinlich bezeichnet hatte und wie ich es später bestätigt fand, heraus, dass nur unzuverlässige Resultate erzielt worden wären, hätte ich Thiere, wie Frösche, Katzen, Hunde oder, wie es Stockmann gethan hat, Kaninchen zu diesen Versuchen benutzt.

Abgesehen davon, dass die Wirkung einzelner Purgantien an Thieren eine sehr unzuverlässige ist, trat die für Senna charakteristische Gelbfärbung des Harnes selbst nach Anwendung von Sennauszügen, wenigstens bei Katzen, garnicht ein; auch die bekannten Kolikschmerzen lassen sich begreiflicherweise an Thieren schwer constatiren, beides sind Symptome, auf die es mir aber besonders ankommt.

Da ich sehr bald die Erfahrung machte, dass das fortwährende Suchen nach geeigneten und bereitwilligen Personen sehr zeitraubend und oft vergebliche Mühe war, so musste ich einen grossen Theil der Versuche an mir selbst anstellen.

Ich habe von der zu untersuchenden Substanz stets eine 4 grm. Senna entsprechende

Menge eingenommen <sup>1)</sup>. Liess sich eine solche Berechnung nicht machen, was oft der Fall war, dann musste ich eine beliebige Quantität wählen. Jedenfalls musste ich aber, wenn keine Wirkung erfolgte, die Dosis verdoppeln und eventuell verdreifachen. War dann ein positives Resultat zu verzeichnen, so habe ich es nicht unterlassen, den Versuch womöglich auch an anderen Personen zu wiederholen, wobei auch jetzt noch oft ein Irrthum constatirt werden konnte.

Entmuthigt durch den Nichterfolg monatelanger Arbeit hatte ich bereits beschlossen die Bearbeitung dieses Themas aufzugeben, allein auf Zureden des Herrn Prof. Dragendorff, dem ich dafür auch an dieser Stelle meinen aufrichtigsten Dank ausspreche, setzte ich die Arbeit fort. Endlich gelang es mir denn auch eine aschenfreie Substanz abzuscheiden, welche sich als stets sicher wirkend erwies und die ich, aus verschiedenen, noch näher zu erörternden Gründen, als das wirksame Princip der Senna anerkennen muss. In diesem Erfolge liegt der Hauptwerth meiner Arbeit.

Leider gebricht es mir an Zeit diese noch mehr abzurundende Arbeit fortzusetzen, da ich

1) Durch Versuche an mir selbst hatte ich nämlich festgestellt, dass 4 gram. Senna (auch einer niederen Handelssorte) stets nach 5—6 Stunden die Wirkung äusserten.

staatlichen Verpflichtungen nachkommen und meinen Aufenthalt in Dorpat abbrechen muss.

Unvollständig ist namentlich der analytische Theil vorliegender Abhandlung ausgefallen. Ich hielt es für gerathener mich hauptsächlich auf die Ermittlung einer guten Darstellungsmethode und auf die Characteristik der Substanz zu beschränken, als auf zeitraubende Analysen einzugehen, die, nicht mit Musse ausgeführt, zu keinen, wenn auch nur annähernd richtigen Resultaten führen können. Uebrigens gedenkt Herr Prof. Dragendorff unverzüglich die weitere Bearbeitung dieses Themas und auch die Frangulärinde und Rhabarber einer eingehenden Untersuchung unterziehen zu lassen.

## Literatur.

Im Nachstehenden führe ich aus den Arbeiten früherer Autoren nur das auf den wirksamen Bestandtheil direct sich Beziehende an, da in den Abhandlungen von Kubly, Seidel<sup>1)</sup> und Keussler<sup>2)</sup> sich eine genauere Zusammenstellung der einschlägigen Literatur findet.

Die Arbeiten von Kubly und Stockmann will ich jedoch eingehender berücksichtigen; erstere aus dem Grunde, weil die von mir abgeschiedene Substanz in chemischer Beziehung der Kubly'schen sehr nahe kommt, letztere, weil sie die jüngste über die Cathartinsäure handelnde Arbeit ist.

Neumann<sup>3)</sup> war der erste, welcher darauf aufmerksam machte, dass die Sennesblätter bei längerem Kochen ihre Wirkung verlieren. Lassaigne und Feuille<sup>4)</sup> schreiben dem von ihnen dargestellten Cathartin die purgirende Wirkung zu.

1) Studien über die Darstellung, Zusammensetzung und Eigenschaften des Sennits (Cathartomannits). Inaugural-Dissert. Dorpat, 1884.

2) Untersuch. der chrysophansäureart. Substanz der Sennesblätter und der Frangulinsäure, nebst Vergleichung derselben mit der Chrysophans. des Rhabarbers. Inaug.-Dissert. Dorpat 1879, auch Pharm. Zeitschr. für Russl. XVII. Jahrg. pag. 257.

3) C. Neumann, Chemie Bd. II. Th. III. Zülchau p. 209.

4) Annales de chimie et de physique T. XVI. pag. 16 und im Journal de pharmacie T. VII. pag. 548.

1843 spricht Heerlein<sup>1)</sup> diesem Cathartin jegliche Wirkung ab und constatirt, dass aus den Sennesblättern durch Alcohol kein wirksamer Bestandtheil zu extrahiren sei.

1845 will Deane<sup>2)</sup> den theurapeutischen Werth der Sennesblätter nach der Menge des aus denselben zu gewinnenden Extracts beurtheilen.

Bley und Disel<sup>3)</sup> besprachen das von Bernath dargestellte Harz der Senna, welches von ihm für wirksam gehalten wurde. Sie isolirten dann einen gelben harzigen Stoff, den sie Chrysoretin nannten; ausserdem ein braunes Harz und einen braunen Extractivstoff: Cathartin. Diese 3 Präparate wirkten nicht abführend. Dasselbe war bei einem weingeistigen Extract der Senna der Fall.

Martius<sup>4)</sup> fand ebenfalls, dass das Cathartin von Lassaigne und Feneulle ein Gemenge verschiedenster Körper ist. Auch stimmten die Resultate seiner physiologischen Untersuchungen mit denen von Heerlein und Bley und Disel angestellten überein; d. h., weder das Cathartin noch ein weingeistiger Auszug der Sennesblätter übten irgend eine Wirkung auf den Darmtractus aus. Andererseits zeigten die mit Alcohol erschöpften Blätter stets noch die charakteristische Wirkung.

Martius erklärt sodann die Chrysophansäure für das wirksame Princip in den 3 Drogen: Fol. Sennae, Rad. Rhei und Cort. Rhamni frangulae.

Es folgen nun Arbeiten, welche alle unter Prof.

1) Buchner's Repertorium Bd. 79 pag. 219.

2) Buchner's Repertorium Bd. 90 pag. 439.

3) Archiv d. Pharm. Bd. LX. 2 Reihe pag. 257.

4) Monographie d. Sennesblätter 1857 bei L. Voss.

Buchheim in Dorpat erschienen sind und das wirksame Princip der Senna zu ermitteln sich zur Hauptaufgabe machten.

Zunächst machte auch Tundermann<sup>1)</sup> darauf aufmerksam, dass der wirksame Antheil der Senna in Weingeist schwer löslich sei. Er extrahirte daher die Sennesblätter mit Alcohol und dann erst mit Wasser. Den wässerigen Auszug versetzte er nun mit Alcohol und erhielt im Niederschlage den wirksamen Bestandtheil. 3,5 grm. vom letzteren wirkten purgirend, wobei der Urin auf Zusatz von Alcalien roth gefärbt wurde. Beim Auswaschen dieses Niederschlages mit 70% Alcohol büsste er seine purgirende Wirkung zum Theil ein; garnicht zu constatiren waren dagegen nach dieser Behandlung Leibschneiden; auch wurde der Harn auf Zusatz von Alcalien nicht mehr gefärbt. Aus dem Filtrate vom erst-erwähnten Alcohol-Niederschlage konnte nach dem Eindampfen durch starken Alcohol noch wirksame Substanz gefällt werden, welche ohne Leibschneiden wirkte; der Urin zeigte die Farbenreaction.

Sawicky<sup>2)</sup> bestätigte obige Untersuchungen und fand, dass ein wässriger Sennauszug beim Eindampfen mit verdünnter H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> an Wirkung wenig einbüsst. Er kochte ferner Sennesblätter mit Wasser aus, versetzte das Decoct mit essigs. Blei, zerlegte den erhaltenen Niederschlag mit H<sub>2</sub>S-Gas, dampfte das Filtrat ein und behandelte mit Alcohol. Es wurde nur ein Theil von demselben aufgenommen, welcher allein eine Wirkung auf den Darmkanal ausübte. Die Flüssigkeit wurde auf dem

1) Meletemata de Sennae foliis. Dissert. inaug. Dorpat 1856.

2) Quaedam de efficaci fol. Sennae et rad. Rhei substantia disquisitiones. Dissert. inaug. Dorpat 1857.

Dampfbade eingetrocknet, von welchem Rückstände eine 60 grm. Senna entsprechende Menge wirkte und der Harn die bekannte Farbenreaction zeigte. Sawicky befreit diese Substanz von der beigemengten Weinsäure durch Ammoniak und Chlorcalcium und entfernt den überschüssigen Kalk mit kohlensaurem Natron. Da das Filtrat nach dieser Operation keine Wirkung mehr äusserte, glaubt S., dass die reine Substanz zu leicht im Darmkanal resorbirt würde. Weil nun die Resorption der Magnesiumsalze in sehr geringem Maasse geschieht, stellt er in geeigneter Weise ein solches Salz dieser Substanz dar, von welchem eine 90 grm. Senna entsprechende Menge mit Leibschniden wirkte; Alcalien färbten den Urin roth. S. glaubt, die wirksame Substanz sei eine im freien Zustande in Alcohol lösliche, in den Sennesblättern an Kalk und Magnesia gebundene Säure.

Schubersky<sup>1)</sup> zeigte, dass der wässrige Auszug der Sennesblätter beim Kochen mit Kalk seine Wirksamkeit vollständig einbüsst und Säuren mit diesem Gemisch H<sub>2</sub>S entwickeln. Diese Resultate von Sawicky und Schubersky werden von Baumbach<sup>2)</sup> bestätigt, welcher die wirksame Substanz der Sennesblätter durch Extraction mit Oxalsäure-haltigem Alcohol gewinnt. Aus diesem Auszuge entfernt er die überschüssige Oxalsäure mit Kalk, dampft ein, löst wieder in etwas Wasser, entfernt den noch vorhandenen Kalk mit Oxalsäure und dampft abermals zur Trockene ein. Den bräunlichen sauren Rückstand nennt er nun Cathartinsäure. Im rei-

1) Quaedam de cort. Rhamni Frangulae disquisitiones nec non de Sennae foliis. Dissert. inaug. Dorp. 1857.

2) Quaedam de efficaci Fol. Sennae substantia disquisitiones. Dissert. inaug. Dorp. 1858.

nen Zustande ist sie von ihm nicht erhalten worden. Sie hinterlässt beim Verbrennen Asche. Mit Aether konnte ihr Fett und Chlorophyll entzogen werden. Erst 0,9 grm. von dieser Cathartinsäure vermochten eine Wirkung auf den Darmtractus auszuüben.

Fudakowsky<sup>1)</sup> behandelt das alcoholische Extract der Senna mit Aether, wobei ein gelber, unwirksamer Stoff in Lösung geht. Der braune Rückstand dagegen wirkte in einer Dosis von 7,5 grm. und der Harn wurde mit Alcalien roth gefärbt. Auch stellt F. ein Kalksalz der Cathartinsäure dar, welches in einer Gabe von 0,9 grm. wirkte, wobei der Urin sich gegen Alkalien indifferent verhielt.

Kubly<sup>2)</sup> liefert den Beweis, dass der wirksame Antheil der Senna in Wasser sehr leicht löslich und dass er colloidalen Natur sei. Ferner zeigt er, dass der wirksame Bestandtheil der Senna, so wie er uns in der Drogue vorliegt, in säurehaltigem Alcohol unlöslich ist; dass dasselbe auch in säurefreiem Alcohol der Fall ist, will er durch einen späteren Versuch darthun. Auch constatirt er, dass die wirksame Substanz beim Kochen mit Basen sich um so schneller zersetzt, je stärker die Base ist.

Zu weiteren Versuchen wurden von ihm Sennesblätter 2 mal mit Wasser ausgekocht, der Auszug eingedampft, mit einem gleichen Vol. Alcohol versetzt, der entstandene, aus Schleim und wirksamen Salzen bestehende Niederschlag abfiltrirt, das Filtrat abermals auf

1) Disquisitiones pharmacolog. de Senna. Dissert. inaug. Dorp. 1859.

2) Ueber das wirksame Princip und einige andere Bestandtheile der Senna. Dorp. 1865.

ein geringes Vol. eingedampft und so lange mit Alcohol von 95° Tr. zersetzt, als noch ein Niederschlag sich abschied. 0,5 grm. von diesem, fest an den Wandungen des Gefässes haftenden Niederschlage brachten, noch feucht eingenommen, 2 reichliche, flüssige Stühle hervor; beim Trocknen auf dem Wasserbade büsste derselbe jedoch diese Eigenschaft zum grossen Theile ein und erst 0,7 grm. der so getrockneten Substanz hatten eine geringe Wirkung. Ferner wurde der Niederschlag in Wasser gelöst und die Lösung der fractionirten Fällung zuerst mit neutralem, dann basischem Bleiacetat und schliesslich mit Ammoniak, unterworfen. Wurden darauf die Niederschläge mit Schwefelwasserstoffgas zersetzt und die Filtrate eingedampft, so lieferte das erste Fällungsmittel eine Substanz, welche gar keine purgirende Eigenschaft hatte; dagegen waren die beiden anderen Producte, welche als braune, hygroscopische, in Alcohol schwer lösliche Massen erhalten wurden, wirksam.

Sowohl diese Praeparate, als auch obige Alcoholniederschläge versuchte K u b l y aus einer grösseren Quantität Sennesblätter nach derselben Methode darzustellen; jedoch hatten die Producte bei der Darstellung ihre purgirende Eigenschaft vollkommen eingebüsst. Daraus schliesst er mit Recht, dass der wirksame Antheil der Senna durch das langwierige Eindampfen bei Gegenwart der atmosphärischen Luft eine Zersetzung erfährt und bestätigt somit die Ansicht seiner Vorgänger, dass die in Rede stehende Substanz eine sehr leicht zersetzliche ist. Darauf schritt K u b l y zur Abscheidung der Säure. Den heissbereiteten Sennauszug dampfte er im Vacuum ein, mischte das Extract mit dem gleichen Vol. absolutem Alcohol, filtrirte den unwirksamen Niederschlag ab und

versetzte das Extract so lange mit absolutem Alcohol, als noch ein Niederschlag sich abschied. Dieses in langen, braungelben Flocken gefällte, unter der Flüssigkeit bald schwarz werdende und am Boden des Gefässes fest haftende Product wurde mit Alcohol von 90° ausgesüsst und im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet. 0,5—0,6 grm. hatten nach 6—9 Stunden 2 flüssige von Leibschneiden begleitete Stühle zur Folge, wobei der Harn nicht auffallend tingirt wurde. Die Asche dieser Substanz enthielt: Kohlensäure, Phosphorsäure, Chlor, Kalk, Magnesia und Alkalien. Behufs weiterer Reinigung unterwirft K u b l y den Niederschlag der Dialyse, nach welcher Operation die Aschenanalyse nur Kalk, Magnesia und Phosphorsäure ergab, während die äussere Flüssigkeit des Dialysators Alkalien, Kalk, Magnesia, Schwefelsäure und Phosphorsäure enthielt.

Jetzt stellte K u b l y einen anderen Reinigungsversuch mit obigem Alcoholniederschlage an. Er löste denselben in Wasser, dialysirte diese Lösung 60 Stunden lang und fällte die wirksame Substanz mit absolutem Alcohol in 2 Fractionen (N I und N II). Beide Niederschläge schwärzten sich schnell noch unter der Flüssigkeit; sie wurden mit Alcohol ausgesüsst und im Vacuum getrocknet. 0,55 grm. der ersten Fraction bewirkten gewöhnlich nach 12—14 Stunden 2 flüssige Stühle unter Leibschneiden; von dem N II waren nur 0,2 grm. erforderlich um dieselbe Wirkung hervorzurufen. Diese letztere Substanz hinterliess beim Verbrennen 14,5038 % Asche, in welcher er 37,902 % Kalk, 23,236 % Magnesia und 7,203 % Phosphorsäure bestimmte.

Beide Massen liessen aus ihrer Wasserlösung auf Zusatz von HCl. einen braunen Niederschlag fallen, wel-

cher, wie auch das Filtrat, mit concentr. HCl gekocht, in einen unlöslichen gelben Körper (Cathartogeninsäure) und Zucker, welcher in der Flüssigkeit durch Fehling'sche Lösung nachweisbar war, zerfielen. Obiger, durch kalte verd. HCl erhaltene Niederschlag erwies sich als wirksam; der Harn wurde nicht tingirt und auch auf Zusatz von Kali blieb die Farbenreaction des Harnes aus; dieses konnte Kubly von jetzt ab an der Substanz oder ihrem Zersetzungsproduct stets beobachten.

In dem Filtrate vom letzteren Niederschlage waren noch bedeutende Mengen activen Principes gelöst geblieben. Durch Kochen mit conc. HCl wurde daraus das oben erwähnte Spaltungsproduct, welches unwirksam war, abgeschieden.

0,6 grm. vom ersteren Alcoholl Niederschlage (N I) in Wasser gelöst, wie oben mit verd. HCl ausgefällt und eingenommen, erwiesen sich als unwirksam, während das Filtrat nach 12 Stunden einen flüssigen Stuhl bewirkte.

Die Resultate dieser Untersuchungen deutet Kubly folgendermassen: Die wirksame Substanz ist eine glycosidische, an Kalk und Magnesia gebundene Säure, welche durch HCl nur zum Theil abgeschieden werden kann und beim Kochen mit conc. HCl in eine harzartige gelbe Materie und Zucker gespalten wird. Kubly geht dann zur Darstellung derjenigen Säure über, welche er für endgiltig rein hält und die ihm zu allen nachstehenden Versuchen gedient hat.

Wie bei der letzten Darstellungsweise, so wurden auch diesmal die wirksamen Salze durch Fällen mit absolutem Alcohol abgeschieden, in Wasser gelöst, wiederum durch absoluten Alcohol gefällt und die wässerige Lösung des Niederschlages in 2 Fractionen mit HCl versetzt.

Der erste Niederschlag, der durch 60 Tropfen HCl gefällt wurde und die event. vorhandenen Albuminate enthalten sollte, wirkte schwach purgirend. Die reinere Säure war in der zweiten Fraction enthalten, welche auf weiteren Zusatz von HCl gewonnen wurde. 0,3 grm. von dieser Substanz bewirkten 4 flüssige Stühle; der erste trat nach 10 Stunden ein; 0,1 grm. hatte nach 14 Stunden 2 mal purgirt, dagegen soll eine gleiche Gabe bereits nach 6 Stunden gewirkt haben, wenn sie, in kohlen-saurem Natron gelöst, eingenommen wurde. Die Wirkung war von mehr oder weniger heftigen Leibschnitten begleitet.

Behufs weiterer Reinigung wird diese Säure in heissem Alcohol von 60° Tr. gelöst und die filtrirte Lösung durch Aether gefällt. Um die in der salzsauren Flüssigkeit noch gelöst gebliebene Cathartinsäure zu gewinnen, unterwirft Kubly dieselbe der Dialyse, neutralisirt die noch übrige HCl mit kohlen-s. Natron, säuert stark mit Citronensäure an, dampft auf ein geringes Vol. ein und fällt abermals mit HCl; 0,1 grm. dieses Niederschlages brachten 2 flüssige Stühle.

Die Eigenschaften der so gereinigten Säure werden von Kubly wie folgt beschrieben: Im frisch gefällten Zustande ist sie eine braune, amorphe, nach dem Trocknen schwarze, auf dem Bruche glänzende Masse. In Weingeist von 40—60° Tr., ebenso in ätzenden und kohlen-sauren Alkalien, in letzteren unter Entwicklung von Kohlensäure, ist sie leicht mit dunkelbrauner Farbe löslich; fast unlöslich ist sie in Wasser und starkem Alcohol, ganz unlöslich in Aether und Chloroform.

Aus ihren Lösungen wird sie durch anorganische Säuren, in geringerem Maasse auch durch organische, garnicht durch Gerbsäure gefällt. Wird eine weingeistige

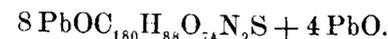
Lösung mit HCl oder H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> gekocht, so scheidet sich das gelbliche Zersetzungsproduct, die Cathartogeninsäure, aus, während im Filtrat Zucker nachweisbar ist. Wird eine Lösung der Säure in Alkalien eine Zeitlang gekocht, so büsst sie ihre purgirende Eigenschaft ein und auf Zusatz von HCl oder H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> scheidet sich nicht mehr die unveränderte Cathartinsäure in braunen Flocken aus, sondern es entsteht ein schwarzer Niederschlag und Zucker kann im Filtrat nicht nachgewiesen werden; dagegen tritt schwacher Schwefelwasserstoff-Geruch auf. Eine neutrale Auflösung der Säure in Ammoniak wird durch Silbernitrat, Zinnchlorür, Quecksilberchlorid, Kupfersulfat und essigsäures Blei gefällt. Beim Erhitzen auf Platinblech bläht sie sich auf und hinterlässt eine schwer verbrennliche Kohle. Weder die Säure, noch irgend eine ihrer Verbindungen konnten crystallinisch erhalten werden. Als Minimaldosis dieser Säure bezeichnet Kubly 0,1 grm.

Das Zersetzungsproduct der Cathartinsäure, die Cathartogeninsäure, hat ebenfalls den Charakter einer schwachen Säure und verhält sich, Reagentin gegenüber, analog der Cathartinsäure. Auch scheint sie, wenn auch in weit geringerem Maasse, purgirende Eigenschaft zu besitzen; eine Gabe von 0,3 grm. hatte, wie K. behauptet, binnen 6 Stunden 3 Stühle zur Folge. Beide Säuren fand Kubly N- und S-haltig. Die Elementaranalyse ergab für die Cathartinsäure:

$$\begin{aligned} \text{C} &= 57,57 \% \\ \text{H} &= 5,12 \% \\ \text{O} &= 34,96 \% \\ \text{N} &= 1,50 \% \\ \text{S} &= 0,85 \% \end{aligned}$$

Daraus berechnet Kubly die Formel: C<sub>180</sub>H<sub>96</sub>O<sub>82</sub>N<sub>2</sub>S.

Das Bleisalz hinterliess beim Glühen 43,227 %, das Silbersalz 33,74 %. Demnach wäre die Säure eine 8-basische und das Silbersalz hätte die Zusammensetzung 8AgOC<sub>180</sub>H<sub>88</sub>O<sub>74</sub>N<sub>2</sub>S. Das Bleisalz wäre als ein basisches zu betrachten von der Formel:



Kubly bestimmt ferner die Menge des aus der Cathartinsäure zu gewinnenden Spaltungsproductes und findet, dass 100 Theile Cathartinsäure in 65,885 Th. Cathartogeninsäure und 34,115 Th. Zucker zerfallen. Es zerfällt 1 Atom Cathartinsäure unter Aufnahme von 8HO in 4 Atome Zucker und 1 Atom Cathartogeninsäure.

Für die Cathartogeninsäure ergab die Elementaranalyse:

$$\begin{aligned} \text{C} &= 62,086 \% \\ \text{H} &= 4,265 \% \\ \text{O} &= 29,630 \% \\ \text{N} &= 2,458 \% \\ \text{S} &= 1,0615 \% (1,352 \%). \end{aligned}$$

Daraus berechnet sich die Formel



Der Theorie nach müsste die S-Menge hier 1,352 % betragen; es entweicht aber der S bei der Darstellung der Cathartogeninsäure theilweise in Form von gasförmigen Producten, wovon Kubly sich überzeugt hat.

Im Jahre 1885 erschien, wie gesagt, die letzte über die Cathartinsäure handelnde Arbeit von Stockmann<sup>1)</sup>. Er hat stets eine N-haltige Substanz erhalten, wenn er

1) Ueber d. wirksamen Bestandtheil d. Sennesblätter. Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. 1885.

Blei, Kalk, Kupfer oder Natron zur Ausfällung der wirksamen Substanz anwandte; deshalb benutzte er Baryt und griff zu folgender Methode: Er extrahirte die Fol. Sennae spiritu extracta abwechselnd mit warmem und kaltem  $\text{H}_2\text{SO}_4$ -haltigem Alcohol und versetzte den Auszug mit Barythydrat, so lange noch ein Niederschlag entstand. Dieser Barytniederschlag wurde mit Wasser angerührt, mit Kohlensäuregas zersetzt und filtrirt. Sowohl das Filtrat als auch der Filtrerrückstand enthielten die active Substanz und mussten nun gesondert auf Cathartinsäure verarbeitet werden. Der Filtrerrückstand wurde zu diesem Zwecke mit  $\text{H}_2\text{SO}_4$  zersetzt und das dunkelgelbe Filtrat mit Aether wiederholt geschüttelt, um den in Folge einer stattgehabten Zersetzung der Cathartinsäure gebildeten Farbstoff zu entfernen. Darauf wurde mit Bleioxyd oder Bleicarbonat bei gelinder Wärme neutralisirt, mit Alcohol-Aether bis zur beginnenden Trübung versetzt, filtrirt und das cathartinsäure Blei mit einer grösseren Menge desselben Fällungsmittels herausgefällt, mit Alcohol ausgewaschen und im Vacuum über  $\text{H}_2\text{SO}_4$  getrocknet.

Wiederum bleibt ein Theil der Cathartinsäure im Alcohol-Aether zurück, weil das gefällte neutrale cathartinsäure Blei alsbald in basisches und nicht fällbares saures Salz sich spaltete.

Wie bereits erwähnt, sind im Filtrate vom ursprünglichen, mit Kohlensäure behandelten Barytniederschlage noch grosse Mengen activer Substanz vorhanden; zur Gewinnung derselben wurde die Flüssigkeit mit Bleiessig behandelt, der gebildete Niederschlag mit  $\text{H}_2\text{SO}_4$  zersetzt, aus dem Filtrate die Cathartinsäure durch einen Ueberschuss von Barythydrat herausgefällt, ausgewaschen

und, wie oben, in das Bleisalz resp. Baryumsalz verwandelt.

Entsprechend der Bleiverbindung wird auch das Baryumsalz dargestellt, wenn man die vom Farbstoff befreite Flüssigkeit an Stelle von Blei mit Baryt behandelt.

Es ist also auf diese Weise die Cathartinsäure vorläufig noch in Salzform abgeschieden und Stockmann führt gleich an, dass alle hierbei zu gewinnenden Nebenproducte an Niederschlägen und Filtraten immer wieder auf Cathartinsäure verarbeitet werden müssen, um grössere Verluste an letzterer zu vermeiden.

Im Vacuum über  $\text{H}_2\text{SO}_4$  getrocknet, ist das cathartinsäure Blei ein amorphes, graugelbes Präparat, das Barytsalz eine feste, auf dem Bruche schwarze Masse, welche, verrieben, ein schönes, gelbrothes Pulver liefert. Die neutralen Salze der Säure zersetzen sich beim Behandeln mit Wasser in saure und basische Verbindungen, wobei erstere leicht löslich, letztere, je nach der Menge des Bleigehaltes, schwer oder garnicht löslich sind. Beide Salze sollen bei völliger Reinheit N- und S-frei sein.

Stockmann zersetzt nun diese Salze mit  $\text{H}_2\text{SO}_4$  und erhält so im Filtrate die Lösung der freien Cathartinsäure, welche klar ist, eine gelbbraune Farbe hat und beim Schütteln mit Aether keinen Farbstoff an diesen abgeben darf, so lange noch keine Zersetzung stattgefunden hat. Diese Lösung, mit kohlensaurem Natron neutralisirt und Kaninchen eingegeben, bewirkte binnen einer Stunde heftige Diarrhoe, welche mehrere Stunden anhielt und schliesslich mit dem Tode ausging, sobald eine grössere Gabe eingegeben wurde. Der Urin gab mit Kali die Rothfärbung. Ganz wirkungslos erwies sich dagegen die Substanz, wenn sie Kaninchen subcutan oder

direct ins Blut injicirt wurde. Beim Kochen obiger Cathartinsäurelösung oder der Lösung eines ihrer Salze mit verd. Mineralsäuren erhält man ein gelbbraunes Zersetzungsproduct, dem ein schwärzlicher Körper beigemengt ist. Es besteht theilweise aus der Cathartogeninsäure; im Filtrat findet sich ein, durch Bierhefe nicht gährungsfähiger, Fehling'sche Lösung reducirender Zucker.

Diese Spaltungsproducte, von denen ein Theil durch Ausschütteln mit Aether der Flüssigkeit entzogen werden kann, löst Stockmann in einer Natriumcarbonatlösung, fällt dieselben wiederum in Salzsäure, löst den Niederschlag in Alcohol und erhält nach dem Verdunsten des letzteren eine braune, amorphe, in Wasser unlösliche Masse, welche aus mehreren Körpern besteht. Durch Ausschütteln mit Aether kann derselben ein gelber, amorpher Körper entzogen werden, welcher durch Kochen mit Säuren weiter gespalten werden kann.

Somit hat Stockmann bei der Spaltung der Cathartinsäure mit verdünnten Säuren zahlreiche Producte gewonnen, welche eine glatte Spaltung in Zucker und den gelben Farbstoff verhindern sollen und ausserdem gefunden, dass letzterer beim starken Erhitzen mit conc. Säuren selbst eine Zersetzung erleidet.

In chemischer Beziehung stellt Stockmann die Cathartinsäure den Farbstoffglycosiden der Rhabarber- und Faulbaumrinde zur Seite, die gefärbten Spaltungsproducte dagegen dem käuflichen Chrysarobin. Letzteres aus dem Grunde, weil das Chrysarobin nach einer gewissen Behandlung an Aether in Spuren einen dem Chlorophyll sehr ähnlichen, grün und roth fluorescirenden Farbstoff abgiebt, der bisweilen auch unter gleichen

Bedingungen aus den Spaltungsproducten der Cathartinsäure gewonnen werden könne.

Am Schluss seiner Arbeit spricht sich Stockmann dahin aus, dass nicht die Cathartinsäure allein die purgirende Eigenschaft zu besitzen braucht, sondern dass dabei auch alle bis jetzt direct oder als Spaltungsproducte von Glycosiden aus der Senna, Faulbaumrinde, und Rhabarber dargestellten Anthracenderivate, wie Chrysophansäure, Emodin (Frangulasäure), sowie die intermediären Spaltungsproducte der Cathartinsäure, wie die Cathartogeninsäure von Kubly, betheilig sein können. Sie übten alle einen Reiz an den Applicationsstellen aus und seien daher abführend, wenn sie in den Darm gelangten. Die colloiden Glycoside, wie z. B. die Cathartinsäure, wirkten bei weitem energischer, weil sie schwerer resorbirt werden und daher die tieferen Partien des Darmes passirten.

Sowohl wegen der leichten Zersetzlichkeit der Cathartinsäure, als auch wegen der Neigung, ein Gemisch von neutralen und basischen Salzen zu bilden, hält Stockmann die analytische Untersuchung der Säure für sehr schwierig. Schliesslich fasst er die Ergebnisse seiner Arbeit dahin zusammen, dass die Cathartinsäure sich völlig rein darstellen lasse und eine N- und S-freie Verbindung eines zu den Anthracenderivaten gehörenden gelben Farbstoffes mit einem colloiden Kohlehydrate repräsentire.

## Ergebnisse meiner Untersuchungen über die Stockmann'sche und Kubly- sche Substanz.

Im Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakol. des Jahrg. 1885, wo ich die Stockmann'sche Arbeit fand, ist bei der Beschreibung der Darstellung seiner Flüssigkeit eine wichtige Angabe nicht gemacht, von welcher Stärke nämlich Stockmann den Alcohol zur Extraction der Senna benutzte. Es wird dadurch eine Controle seiner Arbeit wesentlich erschwert. Bei Wiederholung des Stockmann'schen Versuches fand ich, wie zu vermuthen war, dass auch bei Anwendung von 80-procentigem Alcohol nur ein Theil des wirksamen Bestandtheiles extrahirt wird, dass die Senna nach dieser Behandlung noch stets wirksam war.

Ferner fand ich, dass Barythydrat aus den Auszügen nur unvollkommen den wirksamen Bestandtheil fällt. Ob alle bei der Darstellung resultirenden Niederschläge und Filtrate nach Stock-

mann's Behauptung Cathartinsäure enthalten und daher immer wieder auf letztere verarbeitet werden können, davon habe ich mich nicht überzeugt.

Was die Giftigkeit seines Präparates anbelangt, so fand ich wiederholt, dass die Senna, wenigstens auf Katzen, nur äusserst schwer einwirkt, dass dazu die grosse Dosis von 2 gm. Senna erforderlich ist und dass nach Einführung von 4 gm. wohl heftige purgirende Wirkung erfolgt, jedoch keine weiteren Vergiftungssymptome zu bemerken sind und das Thier sich sehr leicht erholt.

Wie ferner gezeigt werden soll, hat Prof. K o b e r t, welcher mit der von mir abgetrennten Substanz, die ich für die eigentlich wirksame der Senna halten muss, an Thieren experimentirte, konstatiren können, dass das Präparat auf Frösche, Katzen, Kaninchen und Hunde nur in grossen Dosen wirkt, ohne sonstige Vergiftungssymptome hervorzurufen.

So sind die von Stockmann bei Kaninchen beobachteten Vergiftungssymptome wohl nicht auf einen in der Senna präformirten Bestandtheil zurückzuführen, vielleicht gar durch fremde Körper, welche während der Bearbeitung in die Lösung gelangten, zu erklären.

Wir werden ferner sehen, dass die Rothfär-

bung des Harnes, welche Stockmann bei Kaninchen nach Einführung seiner Cathartinsäurelösung beobachtete, nicht von dem wirksamen Bestandtheile bedingt wird.

Schliesslich sei noch erwähnt, dass Stockmann den Beweis für die Behauptung, seine Flüssigkeit sei eine Lösung der reinen Cathartinsäure gewesen, uns schuldig geblieben ist.

Eingehender habe ich mich mit der Kubly'schen Cathartinsäure beschäftigt.

Es handelte sich zuerst darum, die Gründe, weshalb das nach seiner Methode dargestellte Präparat in seiner Wirkung unzuverlässig ist, aufzusuchen.

Im Nachstehenden führe ich aus der grossen Zahl der von mir zu diesem Zwecke ausgeführten Operationen nur diejenigen an, welche mich bei der Lösung meiner Aufgabe — Aufstellung einer guten Darstellungsmethode — förderten.

Kubly giebt in der Beschreibung der Abscheidung seiner Cathartinsäure an, man solle den mit HCl gefällten Niederschlag so lange mit Wasser auswaschen, als noch im Waschwasser HCl oder irgend eine in der Senna vorkommende Säure nachweisbar sei.

Bei solcher Behandlung kann die HCl nur nach längerem Auswaschen beseitigt werden; dabei geht aber, nach meiner Beobachtung, ein

N-haltiger, gelbbrauner Körper in Lösung, das Waschwasser läuft auch nach stundenlangem Auswaschen und vollkommener Entfernung der HCl gelb ab, der Niederschlag verliert an Wirkung und kann bei Fortsetzung der Operation vollkommen unwirksam werden. Es wurde ermittelt, dass das Waschwasser purgirende Eigenschaft besass.

Wurde dagegen das Auswaschen des Niederschlages nur bis zur theilweisen Entfernung der HCl vorgenommen, so konnte bei einer Dosis von 0,1 grm., wenn auch erst nach 14 Stunden, ziemlich constant eine schwache purgirende Wirkung erzielt werden.

Behufs Ergründung der Frage, wie die geringe Ausbeute, nach K's Methode erhöht werden könne, stellte ich folgende Versuche an:

2 Kilo Sennesblätter wurden mit möglichst wenig kochendem Wasser übergossen, einige Stunden auf dem Dampfbade gehalten und ausgepresst.

Dieser Auszug (10 Kilo) würde hinreichen, um etwa 500 Personen je 1 Mal zu laxiren, denn 20 grm. desselben genügten, um nach 7—8 Stunden einen flüssigen Stuhl zu bewirken. Der Wirkungswerth kommt aber, nach vorausgegangenen Versuchen, obigen 2 Kilo Senna gleich; somit

kann behauptet werden, dass nahezu die gesamte Quantität des wirksamen Bestandtheiles in einem so bereiteten Auszuge enthalten ist. Daher können wir Wasser als ein sehr geeignetes Extractionsmittel für diesen betrachten.

Um nun zu constatiren, in welchem Theile des fractionirt gefällten Alcoholniederschlags die active Substanz vorwiegend zu suchen wäre, wurde dieser Auszug der Reihe nach, immer mit einem der Flüssigkeit gleichen Volum absoluten Alcohols versetzt und zwar in 6 Fractionen.

Die beiden ersten Fällungen waren unwirksam, weil sie zum grössten Theile aus Schleim und Salzen bestanden. Die Niederschläge III und IV dagegen, welche zusammen 20 grm. an Gewicht ausmachten, übten in Gaben von 0,3 grm. eine Wirkung auf den Darmtractus aus, welche gewöhnlich nach 7—8 Stunden erfolgte, während die beiden letzten Fractionen (NN. V u. VI) erst in Dosen von 1—2 grm. schwach purgirten.

Von der gesammten Flüssigkeit wurde nun der Alcohol (unter Luftverdünnung) abdestillirt und der syrupdicke Rückstand — nachdem ich mich davon überzeugt, dass er noch viel Wirkbares enthielt — wiederum in gleicher Weise mit absolutem Alcohol in 2 Fractionen versetzt. Sowohl die beiden Fällungen (NN. VII u. VIII), als auch ihr Filtrat wirkten schwach purgirend.

Somit geht aus diesen Versuchen hervor, dass durch Alcohol nur wenig von der wirksamen Substanz gefällt wird, dass der grösste Theil nicht etwa durch Zersetzung, welche nur während der heissen Extraction hätte stattfinden können, verloren gegangen, sondern in der alcoholischen Flüssigkeit gelöst geblieben war.

Nach meiner ungefähren Berechnung war durch Alcoholfällung etwa der 5. Theil der in der Senna vorhandenen wirksamen Substanz gewonnen worden. Diesbezügliche directe Angaben finden wir bei K u b l y nur an einer Stelle verzeichnet, wo er aus 5  $\mathcal{L}$ . Senna 77 grm. vom obigen Alcoholniederschlage erhalten hat; da jedoch, wie oben dargelegt, auch die schwach wirkenden Niederschläge V u. VIII mitgefällt wurden, so ist es verständlich, weshalb sein Product erst in Dosen von 0,5—0,6 die Wirkung äusserte.

Eine andere Beobachtung bei Untersuchung des Alcoholniederschlags, die K u b l y durch eine Zersetzung erklärt, erregt in der That Verdacht auf eine stattfindende tief eingreifende chemische Veränderung; jedoch glaube ich auch hier annehmen zu können, dass dieses ein Vorgang ist, welcher auf die sehr leichte Löslichkeit der Alcoholniederschläge in Wasser zurückzuführen ist.

Die hellbraun herausfallenden Niederschläge nämlich schwärzen sich alsbald und fliessen zu

pechartig an den Wandungen des Gefässes festhaftenden Massen aus. Ist der wässerige Sennauszug vor dem Alcoholzusatz eingedampft worden, so geht dieser Process so schnell vor sich, dass man nicht Zeit genug gewinnt den Niederschlag abzufiltriren; aus nicht concentrirten Flüssigkeiten herausgefällt, beginnt sich dieser dagegen erst auf dem Filtrum zu schwärzen und zwar am Rande des Filtrums, an der Stelle, wo der Alcohol zuerst abgeflossen und den Niederschlag blosgelegt hat, beginnend, zur Mitte fortschreitend, um sich dann durch die ganze Masse fortzusetzen. Zahlreiche Versuche dieses zu verhindern, waren erfolglos und selbst im Exsicator und luftverdünntem Raume schritt der Process ruhig fort.

Die Thatsache jedoch, dass die vom Alcohol befreiten Theile des Niederschlages ihren noch anhaftenden Alcohol durch Verdunsten abgeben und sich im zurückbleibenden Wasser oder schwachem Alcohol leicht lösen, führte zu dem Versuche, den Niederschlag durch Auswaschen mit absolutem Alcohol von diesem Lösungsmittel zu befreien, was guten Erfolg hatte.

Der gefällte Niederschlag wurde schnell auf ein gut fließendes Filtrum gebracht und nachdem die alcoholische Flüssigkeit abgelaufen war, sofort mit absolutem Alcohol abgespült; jetzt blieb er unverändert; da er jedoch von starkem Alcohol durch-

tränkt war und dieser Feuchtigkeit aus der Luft anzieht, so begann er sich nach einiger Zeit wiederum zu schwärzen, weshalb er im Exsicator getrocknet werden musste.

Es geht aus diesem Versuche hervor, dass Wasser die Veränderung bedingt. Für die Richtigkeit dieser Anschauung mögen noch folgende Beweise angeführt werden.

Wird neben den noch feuchten, sich vollständig indifferent verhaltenden Niederschlag ein Schälchen mit Wasser gebracht, so beginnt er sich sofort zu schwärzen. Lässt man ferner einen Niederschlag vollkommen ausfließen, so büsst er seine purgirende Eigenschaft nicht ein; er kann in Wasser gelöst und wiederum in braunen Flocken gefällt werden, freilich nur unvollkommen, da er im Alcohol, wie bekannt, theilweise in Lösung bleibt.

Dieses klargelegt zu haben, halte ich deshalb für lohnend, weil ein solcher Alcoholniederschlag bis jetzt ausschliesslich unter dem Namen Cathartinsäure arzneiliche Verwendung fand und zu diesem Zwecke in einzelnen Laboratorien dargestellt wurde. Ich will nicht in Abrede stellen, dass ein solcher Niederschlag bei langem Aufbewahren einer langsamen Zersetzung unterliegt.

Nach der von mir modificirten Methode dargestellt, wird dieses Präparat als ein helles,

trockenes, gut haltbares und leicht zu handhabendes Pulver gewonnen. Aber trotz seiner prompten Wirkung bei verhältnissmässig geringer Dosis und fast vollkommener Geschmacklosigkeit gewinnt es auch jetzt nicht viel an practischem Werthe, weil die Ausbeute bei kostspieliger Darstellung sehr gering ist. Die Substanz hinterlässt beim Verbrennen 15—20% Asche.

Gehen wir zur Aschenanalyse der 8 Fractionen über, so muss ich von Hause aus bemerken, dass sowohl die Quantität der resultirenden Asche, als auch ihre procentische Zusammensetzung, je nach der Concentration des Auszuges und der Menge des zugesetzten Alcohols sehr verschieden sein muss. Daher lässt sich schwer irgend eine Schlussfolgerung aus den Ergebnissen einer solchen Aschenuntersuchung ziehen.

Bei der quantitativen Analyse fand ich es daher für genügend die Asche einer der erhaltenen starkwirkenden Fällungen und diejenige eines schwächer wirkenden Niederschlages zu prüfen, zu welchem Zwecke ich die Niederschläge III u. VIII wählte. Die bei 110° getrockneten Objecte hinterliessen beim Verbrennen eine alkalisch reagirende Asche in folgender Menge:

N. I.	N. II.	N. III.	N. IV.
20,29 %	19,84 %	15,11 %	15,47 %.

N. V.	N. VI.	N. VII.	N. VIII.
16,11 %	16,28 %	18,22 %	16,23 %.

Sie enthielten qualitativ alle die gleichen Bestandtheile und zwar: Kohlensäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, (wenig) Magnesia, Kalk, Chlor und Alkalien (Ka u. Na).

Die quantitative Bestimmung der Aschenbestandtheile der NN. III u. VIII ergab:

N. III.	N. VIII.
CaO = 42,23 %	CaO = 43,82 %
MgO = 29,67 %	MgO = 36,58 %
P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> = 13,13 %	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> = 8,82 %
CO <sub>2</sub> = 9,23 %	CO <sub>2</sub> = 2,24 %
K <sub>2</sub> O = 3,30 %	K <sub>2</sub> O = 2,87 %
Na <sub>2</sub> O = 0,86 %	Na <sub>2</sub> O = 2,46 %
Cl = 0,12 %	Cl = 0,46 %
SO <sub>3</sub> = 1,07 %	SO <sub>3</sub> = 0,89 %

K u b l y versuchte diese mineralischen Bestandtheile auf dialytischem Wege zu entfernen und nahm an, durch diese Operation den Alcohollniederschlag von den ihn verunreinigenden Beimengungen befreit zu haben, weil in der, der Dialyse unterworfenen Lösung desselben nur Kalk, Magnesia und Phosphorsäure nachzuweisen waren; jedoch machte er später bei der Reindarstellung davon keinen Gebrauch. Auch ich halte es für nicht empfehlenswerth, weil die Osmose vorwiegend aus einer Endosmose besteht; jedenfalls

nimmt die innere Flüssigkeit im Dialysator schon nach einigen Stunden bedeutend an Volum zu, während die äussere Flüssigkeit abnimmt. Die Lösung des Präparates wird dementsprechend nach und nach stark verdünnt.

Ich habe auch stets noch mineralische Bestandtheile in der der Dialyse unterworfenen Lösung gefunden.

Nachdem von K u b l y ein Alkoholniederschlag 60 Stunden lang der Dialyse unterworfen worden, hinterliess derselbe beim Einäschern 14% Asche, welche in 100 Theilen 37,902 Th. Kalk, 23,236 Th. Magnesia und 7,203 Th. Phosphorsäure enthielt. Daraus schliesst K., dass die Cathartinsäure an Calcium und Magnesium in der Senna gebunden vorkomme. Die bei obiger Berechnung noch etwa fehlenden 31%, werden wohl der aus der Cathartinsäure hervorgegangenen  $\text{CO}^2$  entsprechen. Jedenfalls wird aus einem wässrigen Auszuge der Senna die Cathartinsäure durch Alcohol in Salzform abgeschieden; an welche Basen gerade sie gebunden vorkommt, lässt sich mit Sicherheit nicht constatiren.

Wie aus dem geschichtlichen Theile vorliegender Arbeit zu ersehen ist, hat K u b l y durch Fällen mit verd. HCl aus der wässrigen Lösung obiger Alcoholniederschläge seine Cathartinsäure erhalten.

Die Ausbeute giebt K. leider nicht an, jedoch geht aus seiner Arbeit hervor, dass dieselbe eine sehr geringe gewesen sein muss.

Ich habe mich vergebens nach den verschiedensten Mitteln zur vortheilhafteren Gewinnung dieser Cathartinsäure umgesehen.

Durch die nachstehende Methode, welche im Wesentlichen noch als eine modificirte K u b l y -sche anzusehen ist, habe ich auch nur in sofern einen besseren Erfolg erzielt, als ich die bisherige Ausbeute etwa um das Dreifache erhöht habe.

Um das längere Eindampfen zu umgehen, übergoss ich die Sennesblätter nur mit so viel kochendem Wasser, dass sie eben bedeckt wurden, liess 24 Stunden stehen und dampfte den Auszug im Vacuum ein. Dieses Extract wurde nun mit dem gleichen Volum absoluten Alcohols versetzt, der unwirksame Niederschlag abfiltrirt und vom Filtrate unter Luftverdünnung der Alcohol möglichst vollständig abdestillirt <sup>1)</sup>.

Die dunkelbraune Flüssigkeit, die eine concentrirte Lösung der mehrfach erwähnten Alcoholniederschläge darstellt, wurde nun filtrirt und das Filtrat zuerst mit HCl vom spec. Gewicht 1,12 bis zur beginnenden Trübung versetzt, filtrirt

1) Dieser Destillationsrückstand hatte von seiner laxirenden Eigenschaft, soweit durch physiologische Versuche festgestellt werden konnte, kaum etwas eingebüsst.

und endlich die Cathartinsäure mit soviel HCl gefällt, als noch ein Niederschlag entstand. Derselbe wurde durch Filtration von der Flüssigkeit getrennt, mit Wasser so lange ausgewaschen, als noch im Waschwasser HCl nachzuweisen war, noch feucht in möglichst wenig Alcohol von 60° Tr. in der Wärme gelöst, darauf starker Alcohol bis zur beginnenden Trübung zugesetzt und mit Aether die Cathartinsäure herausgefällt.

Nach dieser Methode abgeschieden, erhält man eine Substanz, welche in jeder Beziehung der von K u b l y gewonnenen gleich ist. Die gesammte, auch jetzt noch geringe Ausbeute aus 2 Kilo Blättern betrug 6—7 grm.

Dass noch wirksame Substanz in der, bei der Darstellung resultirenden salzsauren Flüssigkeit enthalten ist, geht daraus hervor, dass nach der Neutralisation derselben mit kohlsaurem Ammon, vielleicht in Folge einer Zunahme an anorganischen Salzen, immer wieder Cathartinsäure durch HCl abgeschieden werden kann; jedoch muss man auf den Gewinn derselben verzichten, weil die jedesmalige Ausbeute eine zu geringe ist.

Bei obiger Darstellung vermeide ich den Alcohol als Fällungsmittel, weil derselbe, wie die Vorversuche gezeigt haben, viel vom wirksamen Bestandtheile in Lösung zurückhält, dann aber halte ich seine Anwendung deshalb für zwecklos,

weil dadurch keine Reinigung der Cathartinsäure erzielt werden kann. Bei der Behandlung des Sennaextractes mit Alcohol erhält man ein Filtrat, welches nichts anderes ist, als eine Lösung der mehrfach erwähnten Alcoholniederschläge. Ich ziehe es daher vor, den Alcohol durch Destillation zu entfernen und sofort mit verd. HCl bis zur eben beginnenden Trübung zu versetzen. Dadurch beseitige ich theilweise die vorhandenen Eiweisskörper; ausserdem fällt ein Theil vom gelben Farbstoffe mit heraus. Auf weiteren Zusatz von HCl wird die herausgefällte Cathartinsäure ebenfalls etwas Farbstoff enthalten, welcher bei der späteren Reinigung mit Aether vollkommen beseitigt wird.

Ganz bedeutende Verluste hat man ferner auch bei der Fällung mit Aether aus der alcoholischen Lösung der Säure zu verzeichnen. Aether nimmt an sich wohl nichts von ihr auf, dagegen ist sie in einem Gemisch desselben mit Alcohol nicht unlöslich. Am vollständigsten geschieht die Abscheidung in der Weise, dass man der mit möglichst wenig 60° Alcohol bereiteten Lösung vor der Fällung mit Aether absoluten Alcohol bis zur beginnenden Trübung zusetzt; dadurch wird die Aufnahmefähigkeit der Flüssigkeit für Aether erhöht, weshalb dann auch grössere Mengen der Säure gefällt werden.

Wenn dann K. zeigt, dass 100 Th. derselben Säure bei der Spaltung mit HCl in 65,885 Th. Cathartogeninsäure und 34,115 Th. Zucker zerfallen, so habe ich die Beobachtung gemacht, dass Cathartinsäure schon an und für sich alkalische Kupferlösung reducirt.

Zum Schluss will ich noch erwähnen, dass ich die aus der Frangularinde, genau nach Kubly's Angabe bereitete Cathartinsäure unwirksam fand.

0,6 grm. des schwarzen, glänzenden Pulvers wirkten bei mir noch nicht; K. hat bei einer Dosis von 0,3 grm. eine Wirkung erzielt. Auffallend ist es, dass dieses Präparat beim Verbrennen nur die geringe Menge von 0,3% Asche hinterlässt. In ihren übrigen Eigenschaften, namentlich gegen Lösungsmittel, kommt sie der Cathartinsäure der Senna ziemlich nahe; auch reducirt sie schwach Fehling'sche Lösung.

Da Kubly auch in der Rhabarber einen der Cathartinsäure der Senna ähnlichen, wirksamen Körper erwartete und durch eine ähnliche Abscheidungsmethode die Gegenwart desselben dargethan hat, habe auch ich einige diesbezügliche Versuche angestellt; jedoch erhielt ich aus 2 Kilo guter Rhabarber nur 0,5 grm. einer schwarzen, gleichfalls unwirksamen Substanz.

### Eigene Versuche über die Abscheidung der Cathartinsäure.

Auch hier will ich es unterlassen, die zahlreichen Versuche zu beschreiben, welche ich behufs Abscheidung der gewünschten Substanz ausgeführt habe.

Ich bemerke nur, dass von Thierkohle die Substanz leicht und vollkommen aufgenommen wird, jedoch aus derselben weder durch Extraction mit verschiedenen Lösungsmitteln, wie Alcohol, Wasser etc., noch auf irgend eine andere Weise wieder unzersetzt gewonnen werden kann. Ebenso erfolglos habe ich die Methode der Ausschüttelungen angewandt, auch führte die successive Behandlung der Senna mit absol. Alcohol, Aether, Chloroform etc. zu keinem Resultate, wobei nach letzterer Behandlung nur eine geringe Einbusse der Blätter an Wirkung zu constatiren war.

Indessen wurde ich darauf aufmerksam, dass neutrales und namentlich bas. essigs. Blei den

wirksamen Bestandtheil aus einem Sennaauszuge, sei es ein wässeriger oder alcoholischer, zu präcipitiren vermögen.

Auch Sawicky und Kubly haben wirksame Präparate bei Anwendung von essigs. Blei erhalten, denen sie aber verschiedener Mängel wegen keine Beachtung schenkten. Aeltere Autoren dagegen, wie Lassaigne und Feneulle, verwerfen den Bleiniederschlag eines wässerigen Auszuges und verarbeiten das Filtrat auf ihr Cathartin.

Ich versuchte wiederholt diese Eigenschaft des Bleiacetats zur Abscheidung eines brauchbaren Präparates zu benutzen, aber erfolglos. Meist wurde zwar eine stets gut wirkende N-haltige, wässerige Flüssigkeit gewonnen, mit der sich jedoch weitere Operationen schwer anstellen liessen, um so mehr, als die leichte Zersetzlichkeit der wirksamen Substanz die Anwendung tief eingreifender Agentien nicht zuließ.

Schon in den unter Prof. Buchheim erschienenen Dissertationen wurde fast durchweg festgestellt, dass der wirksame Antheil der Senna, so wie er uns in der Drogue vorliegt, auch in starkem Alcohol, wenn auch bei weitem nicht vollständig, löslich ist. Auch andere Autoren, wie Baumbach und in jüngster Zeit Stockmann,

extrahiren der Senna die wirksame Substanz mit säurehaltigem Alcohol.

Dieses musste zu der Annahme führen, dass der wirksame Bestandtheil unter Umständen, ich füge gleich hinzu, wohl im freien Zustande in starkem Alcohol löslich sei, eine Voraussetzung, die mich auf folgende Abscheidungsmethode der gesuchten Substanz brachte.

Ein wässriges Sennadecoct wurde im Vacuum eingedampft, dann analog der Kubly'schen Methode mit absol. Alcohol Schleim und unwirksame Salze abgeschieden, das dunkelbraune Filtrat mit Bleiessig bis zum weiteren Ausbleiben eines Niederschlages versetzt und letzterer abfiltrirt. Die Quantität des ockergelben Niederschlages war eine sehr grosse, das Filtrat hatte eine hellrothgelbe Farbe und war, soweit nach Entfernung des Bleiniederschlages festgestellt werden konnte<sup>1)</sup>, unwirksam.

Der ausgewaschene Bleiniederschlag wurde mit starkem Alcohol zu einem Brei angerührt und mit  $H_2S =$  Gas zersetzt. Das dunkelbraune, durch Erwärmen vom überschüssigen  $H_2S$  befreite Filtrat wirkte stark purgirend und schied auf Zu-

1) Die Flüssigkeit enthielt viel Blei, bei dessen Entfernung mit  $H_2S =$  Gas die event. vorhandene wirksame Substanz vom gebildeten  $PbS$  hätte festgehalten werden können. Dass  $PbS$  solches bewirkt, davon habe ich mich überzeugt.

satz von Aether hellgelbe Flocken aus. Letztere konnten nur schwer abfiltrirt werden, weil sie auf dem Filtrum, ganz so wie es bei den Alcoholniederschlägen der Fall war, unter Schwärzung pechartig ausflossen. Ich musste daher annehmen, dass hier keine reine Substanz vorliege, und in der That hinterliess sie beim Verbrennen 6 % Asche; sie war aber sehr wirksam. Da bei diesem Versuche das Auswaschen des Niederschlages nicht sehr lange fortgesetzt wurde, so ist der hohe Aschengehalt wohl zum Theil darauf zurückzuführen.

In einem weiteren Versuche wurde obige braune, vom Alcoholniederschlage abfiltrirte Flüssigkeit in 2 Fractionen, zuerst mit neutralem Bleiacetat und dann mit Bleiessig versetzt. Das erste Fällungsmittel lieferte einen bräunlichen, Bleiessig dagegen einen, an Quantität fast doppelt so grossen schön ockergelben Niederschlag. Der vom neutralen Bleiacetat erhaltene Niederschlag, wie oben mit Alcohol angerührt und mit  $H_2S$  = Gas zersetzt, lieferte ein dunkelbraunes, der Bleiessig-Niederschlag, in gleicher Weise behandelt, ein rothgelbes Filtrat. Ersteres erwies sich als stark wirkend, während das vom zweiten Bleiniederschlage erhaltene Filtrat, soweit festgestellt wurde <sup>1)</sup>, unwirksam zu sein schien. Aus die-

1) Vielleicht sind sehr grosse Mengen wirksam.

sem Versuche geht hervor, dass neutrales essigs. Blei nahezu die gesammte Menge der wirksamen Substanz zu binden vermag, somit die Fällung mit Bleiessig zwecklos ist; auch wird bei Fällung mit neutralem Bleisalz die Quantität des Niederschlages bedeutend vermindert und das überaus nothwendige Auswaschen erleichtert.

Aus diesem wirksamen Filtrate konnte auf Zusatz von Aether ebenfalls ein hellgelber Niederschlag erhalten werden, welcher stark purgirende Eigenschaften besass, beim Verbrennen aber nur 2 % Asche hinterliess.

Weitere Versuche ergaben, dass, je besser der Blei-Niederschlag ausgewaschen, ein um so aschenärmeres Product erhalten wurde und bald hatte ich, so arbeitend, einen stark wirkenden, aschenfreien Körper zur Verfügung.

Diese, mit Aether hellgelb gefällte Substanz liess sich jetzt nicht mehr abfiltriren; sie ballte sich alsbald unter der Flüssigkeit zusammen um dann als eine dunkel rothbraune Masse pechartig an den Wandungen des Gefässes zu haften. Dieses Verhalten ist für die Darstellung nicht störend, sondern eher vortheilhaft.

Das getrocknete und verriebene Präparat stellte ein gelbbraunes Pulver dar, welches sich in Wasser schwer, in schwachem Alcohol leicht, in starkem dagegen erst beim Erwärmen löste.

Es konnte ferner dargethan werden, dass das bei der Darstellung gebildete PbS noch viel vom wirksamen Bestandtheile zurückhielt, beim Erwärmen mit Alcohol aber denselben leicht wieder abgab. Das vom PbS erhaltene Filtrat hat stets nach dem Einnehmen eine intensiv carminrothe Farbenreaction veranlasst, wenn der Harn mit Alkaliën versetzt wurde, dagegen die durch Aether ausgefällte Substanz niemals.

Zur Gewinnung eines reinen Präparates hatte es sich als zweckmässig erwiesen zur jedesmaligen Darstellung nicht mehr als 2 Kilo Sennesblätter in Arbeit zu nehmen. Man operirt dann mit einer geringeren Quantität des Blei-Niederschlags, was vortheilhaft für seine weitere Verarbeitung ist und besonders das Auswaschen erleichtert.

Dass Wasser mit Leichtigkeit fast vollkommen den wirksamen Bestandtheil aus der Senna aufnimmt, habe ich schon gezeigt. Der scheinbare Widerspruch mit der Erfahrung, dass die reine Cathartinsäure in Wasser schwer löslich ist, erklärt sich durch die genügend motivirte Annahme, dass sie in der Senna nicht frei, sondern als lösliches Salz vorkommt.

Ich bemerke, dass ich Wasser für das geeignetste Extractionsmittel halte, wobei jedoch die Blätter niemals pulverisirt anzuwenden sind, weil

sie in dieser Form ihres grossen Schleimgehaltes wegen stark aufquellen und beim späteren Auspressen die grössten Schwierigkeiten und Verluste verursachen.

Dass der Sennauszug beim freien Eindampfen auf dem Wasserbade die Wirkung oft vollständig einbüsst, ist bekannt und ich habe mich durch besondere Versuche wiederholt davon überzeugen können dass dieses richtig ist. Daher ist beim Eindampfen des wässerigen Sennaextractes stets ein Vacuumapparat anzuwenden.

Mit Rücksicht auf das oben Dargelegte habe ich die nachstehende Methode zur Abscheidung meines Präparates angewandt.

Etwa 2 Kilo Sennesblätter<sup>1)</sup> wurden mit einer genügenden Menge kochenden Wassers übergossen, 24 Stunden stehen gelassen, ausgepresst und der Auszug im Vacuum eingedampft. Das Extract wurde nun mit dem gleichen Vol. starken Alcohol (95%)<sup>2)</sup> versetzt, eine Zeit lang gut durchgeschüttelt und auf einen Tag zum Absetzen bei Seite gestellt. Die Flüssigkeit wurde abgegossen, der Niederschlag mit wenig starkem Alcohol gut durch-

1) Es wurde selbst mit der billigsten, fast nur Bruchtheile von Blättern enthaltenden unreinen Handelssorte eine befriedigende Ausbeute erzielt.

2) Besondere Versuche haben ergeben, dass auch bei Anwendung einer gleichen Menge von a b s. Alcohol keine wirksamen Bestandtheile herausgefällt werden.

geschüttelt, ausgepresst. Die vereinigten alcoholischen Flüssigkeiten wurden nach der Filtration bis zum Ausbleiben eines Niederschlages mit neutralem essigs. Blei versetzt.

Es folgte jetzt das Abfiltriren und Auswaschen des erhaltenen Niederschlages. Wie bereits erwähnt, kommt es auf letztere Operation sehr an; daher geschah dieses in der Weise, dass man jedesmal nach dem Abfließen des Waschwassers <sup>1)</sup> den Niederschlag vom Filtrum nahm und mit Wasser in einem geeigneten Gefäß gut durchschüttelte. Dieses ist so lange zu wiederholen (etwa 4—5 Mal), als das ablaufende Wasser noch gefärbt erscheint.

Der halbtrockene Niederschlag wurde mit reinstem Alcohol von 90—95° zu einem recht dünnflüssigen Brei angerührt und in einem geeigneten Kolben mit H<sub>2</sub>S = Gas vollständig zersetzt. Unnötig lange möge man den Schwefelwasserstoff nicht einwirken lassen.

Durch Einleiten von atmosphärischer Luft wurde der Ueberschuss von H<sub>2</sub>S entfernt, dann unter Anwendung eines Rückflusskühlers auf dem Dampfbade  $\frac{1}{2}$  Stunde erwärmt, filtrirt und das

<sup>1)</sup> Wie es gewöhnlich bei Bleiniederschlägen der Fall ist, so läuft auch hier das Waschwasser äusserst langsam ab; ein Bunsenscher Sauger leistet daher gute Dienste. Uebrigens konnte selbst bei tagelangem Stehen des Niederschlages mit Wasser keinerlei Veränderung beobachtet werden.

PbS wiederum mit Alcohol von 85°—90 % unter Erwärmen einige Mal extrahirt; die vereinigten Filtrate wurden nun mit Aether bis zum Ausbleiben eines hellgelben Niederschlages versetzt und zum Absetzen auf einen Tag bei Seite gestellt.

Die ätherische Flüssigkeit wurde dann abgossen, die an den Wandungen des Gefäßes haftende rothbraune Masse mit Aether oder starkem Alcohol abgospült, in möglichst wenig 30%igem Alcohol gelöst und die Lösung bei höchstens 50° C. in einer flachen Glasschale eingetrocknet. Ist die Substanz vollkommen trocken, so löst sie sich in langen, in dünner Schicht schön rothbraun durchscheinenden Striemen vom Boden des Gefäßes ab und kann nun zu einem Pulver verrieben werden.

Schon jetzt ist das Präparat zu arzneilichen Zwecken verwendbar.

Zur weiteren Reinigung wurde es wiederum unter Erwärmen in starkem Alcohol gelöst mit viel Aether gefällt und wie oben behandelt. Die Ausbeute aus 2 Kilo Sennesblätter betrug gewöhnlich 12—15 gm.

Das so erhaltene, schön gelbbraune Präparat wirkt, wie später gezeigt werden soll, stets in Gaben von 0,1—0,15 gm. nach 3—7 Stunden stark purgirend; oft treten auch Leibschnitten

auf; der Harn zeigt nie die schon mehrmals beschriebene Farbenreaction.

Beim Verbrennen auf dem Platinblech bläht die Substanz sich in sehr charakteristischer Weise stark auf und verbrennt mit russender Flamme eine schwer verbrennliche Kohle hinterlassend. Nach vollständiger Beseitigung dieser bleibt keine Asche.

Die Substanz ist amorph, schwer in kaltem, leichter in heissem Wasser löslich. Starker Alcohol nimmt in der Kälte gar nichts von ihr auf, in heissem Alcohol dagegen ist sie löslich; am leichtesten löst sie sich und zwar mit kaffebrauner Farbe in schwachem 30—40% Alcohol und in Wasser auf Zusatz von Alkalien, von welchen nur äusserst wenig erforderlich ist, auf. Aether, Benzin, Chloroform, Petroläther, Eisessig etc. nehmen nichts von der Substanz auf. Ihre wässrigen und alcoholischen Lösungen reagiren schwach sauer, aber auf Zusatz von kohlen-saurem Natron ist kein Entweichen von CO<sub>2</sub> zu beobachten. Sie ist colloidalen Natur. Aus ihren Lösungen in alkalihaltigem Wasser wird sie durch Mineralsäuren sehr unvollkommen wieder gefällt. Weinsäure, Oxalsäure, Essigsäure und Citronensäure geben geringe Trübungen. Essigsäures Blei und Bleiessig, Silbernitrat und Kupfersulfat geben starke bräunliche Niederschläge; Eisensalze färben grün-

lich-schwarz, der Reaction mancher Gerbsäuren ähnlich. Sie enthält Stickstoff; Fehling'sche Lösung wird schnell und stark durch sie reducirt.

Wie bereits erwähnt, ist dieses auch bei der Cathartinsäure von K. der Fall, jedoch in geringerem Grade.

Da die Substanz bei 100° keinerlei Veränderungen zeigte, so wurde sie bei dieser Temperatur bis zum constanten Gewicht getrocknet und zu Elementar-Analysen angewandt.

Zur Bestimmung des Kohlen- und Wasserstoffes wurde die Verbrennung mit Kupferoxyd und vorgelegter Silberspirale in stärkerem Sauerstoffstrom ausgeführt.

Die Analyse ergab:

Substanz in Grammen.	CO <sub>2</sub> in Grammen.	H <sub>2</sub> O in Grammen.	% C.	% H.
0,340	0,692	0,167	55,502	5,456
0,311	0,632	0,150	55,160	5,358
0,206	0,419	0,104	55,466	5,485

Mittel = 55,376 % C; 5,433 % H.

Der Stickstoff wurde sowohl nach der Kjeldahl'schen als auch nach der von Arnold<sup>1)</sup> modificirten Will-Varrentrapp'schen Methode bestimmt. Vor-

1) Bericht der deutsch. chem. Gesellsch. Bd. XVIII, pag. 806; Fresenius Zeitschr. f. analyt. Chem. Bd. XXIV, pag. 451.

gelegt wurde  $\frac{1}{10}$  Normal-Schwefelsäure und dann mit  $\frac{1}{10}$  Normal-Natronlauge zurücktitrirt. Indicator: Phenolphthalein.

Die Bestimmung nach Kjeldahl ergab:

I. 0,438 gr. Substanz verbrauchten 3,3 Cc.  $\frac{1}{10}$  Norm.-Schwefels. = 0,01 gr. od. 2,2 % N.

II. 0,207 gr. Subst. verbrauchten 1,5 Cc.  $\frac{1}{10}$  Norm.-Schwefels. = 0,004 gr. oder 2,1 % N.

III. 0,389 gr. Subst. verbrauchten 2,9 Cc.  $\frac{1}{10}$  Norm.-Schwefels. = 0,008 gr. oder 2,0 % N.

Mittel 2,1 % N.

Die Bestimmung des N nach Will-Varens-trapp und Arnold fiel nach Abrechnung der Correcturzahl im Mittel um 0,6 % höher aus. Ganz gut passt für die Formel die nach der ersten Methode erhaltene Zahl für N.

Aus den Resultaten der Elementaranalyse berechnet sich die Formel:  $C^{30}H^{36}NO^{15}$ .

Gefunden:

C = 55,37 %

H = 5,43 ..

N = 2,10 ..

O = 37,10 ..

Die Formel verlangt:

C = 55,38 %

H = 5,53 ..

N = 2,10 ..

O = 37,02 ..

Vergleichen wir diese procentische Zusammensetzung mit der von Kubly für seine Substanz gefundenen, so sehen wir, dass sie ihr, abgesehen von dem Schwefelgehalt, den K. beobachtet hat, nahe kommt.

Kubly fand:

C = 57,628 %

H = 5,228 ..

N = 1,485 ..

S = 0,522 ..

O = 36,136 ..

Die Moleculargrösse meiner Substanz zu bestimmen ist mir zur Zeit nicht möglich, weil mir zu diesem Zwecke nur das Bleisalz zur Verfügung stand, welches bei der Untersuchung Zahlen ergab, die sich mit der Formel schwer vereinbaren liessen und ich einsah, dass das Studium dieses Salzes mehr Zeit erfordert. Das Silbersalz konnte nicht angewendet werden, da es bald unter Schwärzung eine Veränderung — wie es scheint eine Reduction — erleidet. Diese Salze wurden durch Fällen einer alcoholischen Lösung der Substanz mit essigs. Blei resp. salpeters. Silber erhalten. Auch die Methode der Gefrierpunkts-erniedrigung <sup>1)</sup> konnte zur Ermittlung der Moleculargrösse aus Mangel an einem geeigneten Lösungsmittel nicht angewandt werden. Da schon nach 5 Minuten langem Kochen einer wässrigen Lösung der Substanz merkliche Zersetzung unter Ausscheidung eines schwärzlichen Körpers eintrat, so konnte auch die Methode der Siedepunktser-

<sup>1)</sup> Ostwald, Grundriss d. allg. Chemie 1889 pag. 138.

höhung nach Beckmann<sup>1)</sup> nicht ausgeführt werden.

Ich kann demnach die Resultate der Elementaranalysen nur mit voller Reserve geben. Es muss zugegeben werden, dass auch dieses Präparat, dem jede Krystallinität fehlt, noch unrein war, dass es gelingen wird es noch weiter zu reinigen. Zunächst aber glaube ich, dass es unter allen bisher angefertigten wirksamen Präparaten der Senna darauf Anspruch machen kann, für das relativ reinste erklärt zu werden.

Bei längerem Kochen mit verd. HCl od. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> tritt der charakteristische Senna-Geruch auf und es scheidet sich ein schwarzes, erdiges Product aus, welches nach dem Auswaschen ebenfalls noch alkalische Kupferlösung stark reducirt. Beim Behandeln der Cathartinsäure mit Alkalien und Oxidationsmitteln scheinen mehrere farbige Producte aufzutreten; nach der Behandlung mit HNO<sub>3</sub> konnte dem Gemisch durch Aether ein gelber Körper entzogen werden, welcher nach dem Verdunsten des Aethers crystallinisch, aber nicht rein erhalten werden konnte. Es scheint ein der Chrysophansäure ähnlicher Körper zu sein, denn mit Kali gab er die purpurrothe, dieser Gruppe von Körpern charakteristische Farbenreaction.

1) Zeitschr. f. phys. Chem. 4. pag. 532.

Da die weingeistigen und alcoholischen Lösungen der von mir abgeschiedenen Substanz schwach sauer reagiren und diese auch in den übrigen chemischen Reactionen und der procentischen Zusammensetzung der Cathartinsäure von Kubly sehr ähnlich ist, so kann letztere Bezeichnung vorläufig für mein Präparat beibehalten werden. Auch ist sie, gleich der K.'schen Cathartinsäure, glycosidischer Natur.

Herr Prof. K o b e r t, der meine Cathartinsäure pharmakologisch zu untersuchen die Güte hatte, kam zu folgenden Resultaten:

„Versuche an Fröschen. Dosen bis zu 25 mg. subcutan vermögen im Wohlbefinden eines mittelgrossen Frosches nicht die geringste Störung hervorzurufen. Der sonst farblose Harn wird gelbbraunlich verfärbt. Selbst auf durch Eierproduction geschwächte Weibchen (Ende Februar, Anfang März) hat die Säure keine Wirkung. Sogar 50 mg. werden ertragen.

Versuche an Katzen. Innerlich sind bei Thieren von 1,5—2,0 Kgrm. Gewicht Dosen von 0,1—0,2 grm. in Milch verabfolgt ohne Einwirkung. Koth bleibt geformt. Bei Injection ins Blut werden Dosen bis zu 0,3 grm., sehr langsam eingespritzt, vertragen, ohne die geringsten Störungen des Wohlbefindens. — Bei Wiederholung der Versuche an Katzen, die per os mit der in Milch suspendirten Säure gefüttert wurden, ergab sich,

dass 0,1 grm. bei einem Thiere von 2 Kilo noch ohne Erfolg ist. Grössere Dosen machen Durchfall; bei 0,5 ist derselbe recht stark und hält mehrere Tage an. Das Thier frass aber weiter und zeigte keine Symptome, welche auf heftige Leibscherzen sich hätten deuten lassen; auch war niemals Blut im Stuhl. Nach 3 Tagen Erholung.

Versuche an Hunden. Ein Hund von 12 Kgrm. bekam nach 0,31 grm. per os keinen Durchfall und auch keine sonstigen Vergiftungserscheinungen.

Versuche an Kaninchen. Bei Kaninchen (von 1500 bis 2000 grm.) erfolgt nach Eingabe von 0,1 grm. Säure garnichts; bei 0,2 wird der Koth weich und bei 0,46 erfolgte heftiger Durchfall auf 2 Tage (ohne Blut); dann völlige Erholung. — Alles in Allem wirkt das Mittel ungemein mild und macht weniger unangenehme Vergiftungserscheinungen als die meisten Abführmittel. Daher kann man sagen, dass das Mittel wohl das ungefährlichste Laxans bilden wird und zur Einführung für Menschen, auf die es schon bei 0,1 wirkt, sehr empfohlen werden muss.“

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass meine Cathartinsäure auf den thierischen Organismus erst bei Einführung grosser Gaben ohne besondere Vergiftungssymptome einwirkt. Ebenso schwer wirken die Sennesblätter, meinen Untersuchungen zufolge, wenigstens auf Katzen ein und ist daher das Vorhandensein einer zweiten giftig wirkenden Substanz, wie sie uns in der Stockmann'schen Lösung vorliegt, schon aus diesem Grunde nicht wahrscheinlich.

Bei meinen zahlreichen Versuchen an mir selbst und an anderen gesunden Personen wirkte eine Gabe von 0,1—0,15 grm. meiner Cathartinsäure stets. Gewöhnlich trat der Stuhl nach 7—8 Stunden, bei schwächeren Personen nach 5—6 Stunden ein. Zuweilen wurden Klagen über ziemlich heftige Leibscherzen geäussert, oft aber verlief die Wirkung vollkommen schmerzlos. So habe ich z. B. nie Kolikschmerzen empfunden. Es genügt eine Dosis von 0,1 grm. für Kinder und 0,15 grm. für Erwachsene.

Auf meine Bitte hatten auch die Herren Prof. Dr. Dehio, Doc. Dr. Stadelmann und Doc. Dr. Krüger die Freundlichkeit sich von dem therapeutischen Werthe meiner Cathartinsäure zu überzeugen. Es sei mir gestattet die Resultate ihrer Versuche hier wiederzugeben.

Von Herrn Prof. Dehio habe ich ein abschliessendes Urtheil leider noch nicht erfahren können, da die Versuche noch fortgesetzt werden, jedoch wurde bis jetzt stets eine gute Wirkung beobachtet.

Das von Herrn Dr. Stadelmann abgegebene Urtheil lautet:

„Mit der mir zur Prüfung übergebenen Cathartinsäure wurden im Ganzen sieben Versuche angestellt, 6 bei Erwachsenen mit einer Dosis von 0,15, einer bei einem Kinde von circa 10 Jahren mit einer Dosis von 0,1.

Unter den 7 Versuchen hatten 6 den entsprechen-

den Erfolg. Es trat jedes Mal nach 4—6 Stunden ein breiiger Stuhlgang auf. Klagen über Uebelkeit, Erbrechen, starken Leibscherzen wurden niemals geäußert. Der Fall, bei welchem das Mittel erfolglos blieb (es trat erst nach 24 Stunden Stuhlgang auf), ist ein ganz extraordinärer und der Misserfolg bei demselben nicht wunderbar. Es handelte sich hier um eine hochgradige Magenblutung, bei welcher viel Blut in den Darmkanal getreten war. Bei der Verdauung desselben werden erfahrungsgemäss sehr zähe und feste pechartige klebrige Massen gebildet, die sehr schwer aus dem Darmkanal entfernt werden können.

Auf Grund dieser Versuche und besonders mit Rücksicht auf den durchaus nicht unangenehmen Geschmack des übergebenen Präparates, der sich von den üblichen Sennainfusen sehr vortheilhaft unterscheidet, glaube ich die ausgedehntere Verwendung desselben, wenn keine anderen Gründe wie z. B. der Preis des Präparates dagegen sprechen, entschieden empfehlen zu können.“

Herr Dr. Krüger sagt:

„Die von Herrn Gensz dargestellte Cathartinsäure habe ich in 7 Fällen in Dosen von 0,1—0,15 angewandt und mich von der ausgezeichneten Wirkung desselben überzeugen können. Die Fälle betrafen 5 mal Frauen, 2 mal Männer. Die Wirnung erfolgte in 3—6 Stunden, in der Regel schmerzlos; nur in einem Falle gab Patient (Mann) geringen Schmerz an.

Als Schluss aus diesen wenigen Versuchen geht hervor, dass die Cathartinsäure — Gensz als willkommene Bereicherung unseres Arzneischatzes begrüsst werden darf.“

Bis jetzt hat man vermuthen können, dass eine, dem Harn die mehrfach beschriebene Farbenreaction ertheilende wirksame Substanz in der Senna enthalten sei. Aus meinen Untersuchungen schliesse ich, dass die Verfärbung des Harnes nicht von einer purgirenden Substanz herrührt. Wie ferner nach dem Einnehmen der Senna die Kolikschmerzen bald eintreten, bald nicht, so ist solches auch bei meiner Cathartinsäure der Fall, eine Erscheinung, welche das Vorhandensein eines zweiten, diese Wirkung bedingenden Bestandtheiles, unwahrscheinlich macht. Berücksichtigen wir, dass bei meiner Darstellungsweise, sowohl beim Eindampfen, als auch bei den verschiedenen Fällungen, namentlich bei der letzten mit grossen Mengen Aethers, noch ein Theil der Substanz verloren geht und dass die Ausbeute unter günstigeren Umständen um ein Bedeutendes erhöht werden kann, so sehe ich keinen zwingenden Grund an das Vorhandensein einer zweiten wirksamen Substanz zu glauben. Auch die Methoden der Darstellung anderer bis jetzt abgeschiedener wirksamen Producte sprechen dafür, dass sie alle meine Cathartinsäure resp. ihrer nächsten Zeretzungsproducte enthielten. Besonders muss ich annehmen, dass ich die Cathartinsäure von Kubly nur in reinerer Form abgeschieden habe. Schliesslich bemerke ich noch, dass der beim

Kochen, namentlich mit Säuren (Spaltung) auftretende charakteristische Senna-Geruch und die kaffeebraune Farbe der Lösungen meiner Cathartinsäure auf den wahren wirksamen Bestandtheil hindeuten.

Bekanntlich tritt nach dem Genusse der Senna im Harn ein gelber Farbstoff auf, welcher auf Zusatz von Kali die rothe Farbenreaction bedingt.

Während die meisten älteren Autoren und in neuerer Zeit *Stoekmann* diese Erscheinung in irgend eine Beziehung zum wirksamen Bestandtheil bringen, beobachtete schon *Sawicky*, dass einige von ihm dargestellten unwirksamen Sennapräparate den Urin tingirten; andererseits wird der Harn von der wirksamen *Kubly'schen* Säure und von meiner Substanz nicht gefärbt.

Folgender von mir angestellter Versuch beweist, dass Senna welche noch die Gesamtmenge ihrer wirksamen Substanz enthält, die geschilderte Veränderung des Harnes nicht veranlasst.

Aus 4 grm. bester Sennasorte wurde ein Decoct bereitet und nun mit Aether so lange ausgeschüttelt, als letzterer noch gelb gefärbt wurde.

Nach dem Einnehmen der gesammten Quantität des so entfärbten Sennenausuges trat die starke purgirende Wirkung präzise nach 6 Stun-

den unter schwachen Leibschneiden ein, jedoch konnte im Harn, weder bald nach dem Einnehmen, noch kurz vor oder nach der Wirkung irgend eine Farbenreaction beobachtet werden.

Dieser Versuch wurde einige Mal an verschiedenen Personen mit immer gleichen Resultaten vorgenommen.

Nach dem Verdunsten des Aethers hinterblieb eine geringe Menge des noch unreinen gelben Körpers, der in Weingeist gelöst und eingenommen schon nach  $\frac{1}{2}$  Stunde die Rothfärbung des Harnes auf Zusatz von Kali hervorrief.

Während in der Frangularinde und Rhabarber bedeutende Mengen solchen Farbstoffes vorhanden sind, enthält die Senna nur eine äusserst geringe Quantität desselben; daher erklärt es sich auch, warum die beiden ersteren Drogen den Harn intensiv gelb färben, während die Färbung nach dem Genuss der Senna kaum auffällt; ebenso ist die rothe Farbenreaction auf Zusatz von Kali im ersteren Falle viel längere Zeit, oft selbst nach erfolgter Wirkung zu constatiren, während diese Reaction schon einige Stunden nach dem Einnehmen der Senna ausbleibt.

Beim Verarbeiten der Senna auf Cathartinsäure nach meiner Angabe wird dieser Farbstoff ebenfalls von essigs. Blei, aber nur theilweise gefällt. Er gelangt beim Zersetzen des Nieder-

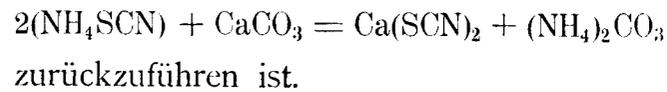
schlages mit  $H_2S$  in die alkoholische Lösung und bleibt dann beim Fällen der Cathartinsäure mit Aether gelöst. Der übrige Theil des Farbstoffes ist im ockergelben Bleiessigniederschlage vorhanden, welchen ich nicht untersucht habe, weil in ihm kein wirksamer Bestandtheil gefunden werden konnte und bemerke nur, dass dieser an Quantität überaus reichliche Niederschlag noch einen anderen amorphen, bräunlichen Körper enthält. Während nun letzterer, nachdem der Bleiniederschlag mit Wasser angerührt und mit  $H_2S$ -Gas zersetzt worden, in Lösung geht, bleibt die chrysophansäureartige Substanz im  $PbS$  zurück und kann nach dem vollständigen Trocknen desselben durch Auskochen mit Alcohol gewonnen werden.

Diese alkoholische als auch obige aetherische Lösung können nun zur weiteren Gewinnung des Farbstoffes verarbeitet werden, indem man die nach dem Abdestilliren des Aethers resp. Alcohol vereinigten Flüssigkeiten mit Aether, Chloroform oder Benzol ausschüttelt.

## Thesen.

1. Die von mir abgeschiedene Cathartinsäure ist das einzige wirksame Princip der Senna
2. Der den Harn nach dem Einnehmen der Senna tingirende Farbstoff ist nicht identisch mit der Chrysophansäure, wie sie aus dem Chrysarobin dargestellt wird.
3. Der wirksame Bestandtheil der Senna ist vielleicht ähnlich demjenigen der Rhabarber oder Frangularinde, mit ihm aber nicht identisch.
4. Das pyroborsaure Natron ist als Urtitersubstanz für Laugen der Oxalsäure vorzuziehen.
5. Bei der Verarbeitung des Gaswassers auf Ammoniak sind diejenigen Methoden, deren Wirkung auf die Zersetzung desselben mit Hülfe von Basen beruht, denjenigen vorzuziehen, welche dieses nur durch Ueber-

hitzung bewirken. Im ersteren Falle ist ein Kalkzusatz-Apparat oder die Methode von Seidler empfehlenswerth, welche auf die Umsetzung des gesammten, im Gaswasser enthaltenen Ammoniaks durch Carbonate nach der Gleichung



6. Bei der Verseifung der Fette ist das Natriumalcoholat, alcoholischer Kalilauge vorzuziehen.
7. Der Nachweis des Blutes durch Bildung von Haemochromogen verdient vor dem Nachweise durch Bildung von salzsaurem Haemin den Vorzug.