

Aus dem Laboratorium für galenische Pharmazie
der Universität Paris.

Von Professor Dr. E. m. Bourquelot.

Ueber das Vorkommen von Aucubin
in den verschiedenen Arten der Gattung *Plantago*.

Von L. Bourdier.

Der Wegbreit oder Wegerich, welcher heute kaum noch in der Volksmedizin gebraucht wird, stand früher sehr im Ansehen. Derselbe fand sich in den meisten Pharmakopöen, ebenso erteilten ihm die alten Autoren gern die verschiedenartigsten Eigenschaften.

L é m e r y¹⁾ beschreibt davon drei Arten: *Plantago major*, *Plantago media* und *Plantago lanceolata*. Die Wegbreite, sagt er, haben kaum einen besonderen Geschmack, der nur ein wenig säuerlich-adstringierend nachwirkt. Sie sind Reinigungs- und Wundheilmittel, sowie Adstringentien; man bedient sich derselben gegen Durchfall, Blutfluß und gegen Augenkrankheiten. *Plantago* kommt her von *Planta*, Pflanze, was andeuten soll, Pflanze *par excellence*. Einige leiten *Plantago* davon ab, daß die Blätter dieser Pflanze die Gestalt der Fußpflanze haben, oder weil man diese Pflanze mit den Füßen auf allen Wegen niedertritt. Später beschrieb L é m e r y²⁾ auch *Plantago Psyllium*, Flohkraut, deren schleimhaltige, abführend wirkende Samen in der Medizin in Gestalt von Pulver oder als Infusum zur Beseitigung des Blutbrechens, der Dysenterie und der Gonorrhoe gebraucht sind.

Chaumeton, Chamberet und Poiret³⁾ setzen ausführlich die Eigenschaften auseinander, welche dem Wegerich zuerteilt werden. Themison gilt als derjenige, welcher denselben zuerst in die Medizin eingeführt hat. Dioscorides ist unerschöpflich in Lobeserhebungen über dessen Tugenden. Nach Galen heilt derselbe den Blutfluß und die Dysenterie. Boyle bezeichnet ihn als ausgezeichnet gegen Blutspeien. Lange Zeit vorher hatten bereits Celsius und Plinius denselben den

1) *Traité universel des drogues simples* 1714, S. 671.

2) *Ibidem* S. 693.

3) *Flore médicale* 1818, T. V, S. 205.

Lungenleidenden empfohlen. Man hat seine Wirksamkeit auch auf Wechselfieber und pestartiges Fieber ausgedehnt, sowie sein Dekokt als Heilmittel für Geschwüre und Fisteln angepriesen. Borelli hat ihn selbst gegen den Krebs angewendet.

In der Medizin sind verschiedene Arten des Wegerichs angewendet: *Plantago major* L., *Plantago media* L., *Plantago lanceolata* L., *Plantago Psyllium* L., *Plantago Cynops* L. und *Plantago arenaria* Waldst und Kit.

Nach Decandolle sollen die Samen von *Plantago arenaria*, wegen ihres großen Schleimgehaltes, sehr angewendet in den Künsten sein.

Frühere Arbeiten. Die verschiedenen Plantagoarten sind von verschiedenen Autoren untersucht worden.

Koller¹⁾ entzog den Blättern von *Plantago major*, *Plantago media* und *Plantago lanceolata* Chlorophyll, Wachs, Harz, Eiweiß, Pektin, Zitronensäure und Oxalsäure. Später hat D. Rosenbaum²⁾ die Blätter von *Plantago major* successive mit Petroleumäther, welcher 4% eines aus Wachs und Chlorophyll bestehenden Extraktes aufnahm, mit Aether, welcher 4,4% Harz und Chlorophyll löste, und endlich mit Alkohol, der 10% auszog, behandelt. Das letztere Extrakt war teilweise in Wasser löslich; der Rückstand löste sich in Ammoniak. Der wasserlösliche Teil enthielt eine beträchtliche Menge Zucker³⁾. Rosenbaum isolierte auch eine ansehnliche Menge von Calciumoxalat, fand dagegen weder Tannin, noch Saponin, noch Alkaloide. Holdelfleiß⁴⁾ hat durch zwei Analysen der Körner von *Plantago lanceolata* den Gehalt derselben an Wasser, Stickstoff, Fett und Asche ermittelt. Endlich hat Javillier in den Blättern von *Plantago lanceolata* das Vorkommen einer Art von Lab konstatiert.

In Summa ist somit in dem Wegerich bisher kein Stoff aufgefunden, der nicht in anderen Pflanzen auch vorkäme, nichts, was die Tugenden erklären könnte, die man mit Recht oder Unrecht dem Wegerich zuschrieb.

¹⁾ Neues Jahrb. d. Pharm. **30**, 139 (1868).

²⁾ Am. Journ. of Pharm. 1886, 418.

³⁾ Diese Behauptung steht im Widerspruch mit den Resultaten, welche ich erhalten habe. Ich habe in *P. major* nur sehr geringe Mengen von Zucker gefunden; von allen Teilen dieser Pflanze (Blätter, Wurzel und Blütenstand) enthielten die Blätter davon die geringsten Mengen.

⁴⁾ Jahresb. d. Agrikulturchem. 1880, S. 409.

Anwendung der biochemischen Methode zum Nachweis der Glykoside in den verschiedenen Plantagoarten.¹⁾

Bei der Einwirkung von Emulsin auf den wässerigen Auszug der Blätter von *Plantago major* konnte man bemerken, daß die zuvor rotbraungefärbte Flüssigkeit schon nach einigen Stunden eine schwärzliche Färbung annahm. Dieselbe Verfärbung der Lösung war unter dem Einfluß von Emulsin von E. Bourquelot und H. Hérissey gelegentlich ihrer Untersuchungen über *Aucuba japonica* L.²⁾ beobachtet worden.

Die Färbung nahm allmählich an Intensität zu, so daß, als die Einwirkung des Emulsins nach Verlauf von 3 Tagen beendet war, die Flüssigkeit vollständig schwarz erschien. Diese Flüssigkeit wurde nach der Klärung der polarimetrischen Prüfung unterworfen, sowie zur Bestimmung des reduzierend wirkenden Zuckers verwendet. Die Flüssigkeit blieb jedoch, wie bei *Aucuba japonica*, nach der Klärung gefärbt, so daß es notwendig war, dieselbe für die polarimetrische Bestimmung zu verdünnen. Wegen dieser Schwierigkeit sind die erzielten Resultate nur annähernde. Das Gleiche gilt für alle Plantagoarten, welche ich untersuchte.

Für 100 g frischer, am 19. Juni 1907 untersuchter, und am Abend zuvor im Park von Saint-Cloud gesammelter Blätter von *Plantago major* L. ergab sich infolge der Einwirkung von Emulsin eine Neubildung von 0,390 g reduzierend wirkenden Zuckers und ein Drehungsumschlag nach rechts von 59' ($l = 2$).

Diese Resultate zeigen das Vorhandensein von einem oder von mehreren, durch Emulsin spaltbaren Glykosiden in den Blättern von *Plantago major* an. Die unter dem Einfluß des Emulsins in der Flüssigkeit aufgetretene Färbung ließ an die Gegenwart von Aucubin denken, jedoch gestatteten die durch diese Färbung bedingten Schwierigkeiten bei der polarimetrischen Prüfung nicht die genaue Berechnung der Menge des reduzierend wirkenden Zuckers, welche für einen Drehungsumschlag von 1° gebildet war. Diese Beziehung ist, wie man weiß, für jedes Glykosid eine charakteristische Konstante³⁾. Es mußte daher zur Extraktion geschritten werden,

1) Dieses Archiv 1907, 172, 185, 200.

2) Aucubin: $C_{13}H_{19}O_8 + H_2O$, Glykosid der *Aucuba japonica* L. (Ann. de Chim. et de Phys. (8), IV 1905).

3) Em. Bourquelot, Ueber einige Zahlenwerte, welche die Auffindung von Glykosiden, die durch Emulsin spaltbar sind, erleichtern (Compt. rend. Soc. de Biologie 60, 510, 1906; s. auch dieses Archiv 1907, 188).

um in diesem Falle zu entscheiden, ob man es mit dem Vorhandensein des Aucubins oder dem eines neuen Glykosids zu tun hatte. Ehe ich jedoch diese Isolierung vornahm, habe ich die biochemische Methode erst auf verschiedene Organe verschiedener Plantagoarten angewendet, um in Erfahrung zu bringen, ob sie alle Glykosid enthalten, und welche Art die hieran am reichsten und infolgedessen am geeignetsten für den Extraktionsversuch ist. Im nachstehenden sind die auf 100 g der betreffenden Pflanze berechneten Resultate verzeichnet, welche ich mit Emulsin erhalten habe:

Plantago major L. Wurzel, am 27. Juni 1907 im Park von Saint-Cloud geerntet und am selben Tage behandelt.

Drehungsumschlag nach rechts 1° 39'

Gebildeter reduzierend wirkender Zucker . 0,681 g

Plantago major L. Blütenstände, unvollkommen fruchttragend, am 3. August 1907 in einem Hofe der Ecole de Pharmacie gesammelt und unmittelbar nach der Ernte behandelt.

Drehungsumschlag nach rechts 1° 10'

Gebildeter reduzierend wirkender Zucker . 0,297 g

Plantago media L. Blätter, am 4. Juli 1907 im Park von Saint-Cloud geerntet und am selben Tage behandelt.

Drehungsumschlag nach rechts 1° 28'

Gebildeter reduzierend wirkender Zucker . 0,452 g

Plantago media L. Wurzel, am 15. Juli 1907 in den Ardennen geerntet und an demselben Tage behandelt.

Drehungsumschlag nach rechts 2° 36'

Gebildeter reduzierend wirkender Zucker . 1,164 g

Plantago media L. Blütenstände, unvollkommen fruchttragend, am 15. Juli 1907 in den Ardennen geerntet; und am folgenden Morgen behandelt.

Drehungsumschlag nach rechts 2° 12'

Gebildeter reduzierend wirkender Zucker . 0,853 g

Plantago lanceolata L. Blätter, am 15. Juli 1907 in den Ardennen gesammelt und am anderen Morgen behandelt.

Drehungsumschlag nach rechts 1° 39'

Gebildeter reduzierend wirkender Zucker . 0,361 g

Plantago lanceolata L. Wurzel, am 15. Juli 1907 in den Ardennen gesammelt und den nächsten Morgen behandelt.

Drehungsumschlag nach rechts 2° 36'

Gebildeter reduzierend wirkender Zucker . 1,400 g

Plantago lanceolata L. Trockene Körner.

Drehungsumschlag nach rechts 3° 7'

Gebildeter reduzierend wirkender Zucker . 1,051 g

Plantago Psyllium L. Trockene Samen.

Drehungsumschlag nach rechts 42'

Gebildeter reduzierend wirkender Zucker . 0,794 g

Plantago Cynops L. Geerntet am 10. August 1907 in dem Garten der Ecole de Pharmacie und unmittelbar nach der Ernte behandelt.

Drehungsumschlag nach rechts 4° 6'

Gebildeter reduzierend wirkender Zucker . 1,861 g

Plantago arenaria Waldst. u. Kit. Geerntet am 10. August 1907 in dem Garten der Ecole de Pharmacie und unmittelbar nach der Ernte behandelt.

Drehungsumschlag nach rechts 2° 18'

Gebildeter reduzierend wirkender Zucker . 0,481 g

In allen Extraktflüssigkeiten wurde unter dem Einfluß des Emulsins die charakteristische schwarze Färbung beobachtet; *Plantago Psyllium* und *Plantago Cynops* gaben jedoch eine blauschwarze, *Plantago arenaria* eine schwarzgrüne Färbung.

Alle die verschiedenen Plantagoarten und alle davon untersuchten Organe enthielten somit das Glykosid. Nachdem ich diese Resultate kennen gelernt hatte, beschloß ich die trockenen Körner von *Plantago lanceolata*, die sehr reich an Glykosid und sehr leicht im Handel zu haben sind, für die Extraktion zu verwenden.

Darstellung des Glykosids.

5 kg trockener Körner von *Plantago lanceolata* wurden mit der Mühle fein zerkleinert. Es ist dies, in Rücksicht auf die Kleinheit der Körner, eine langwierige Operation, so daß die Zerkleinerung wenigstens fünf- oder sechsmal wiederholt werden mußte.

Die zerkleinerten Körner wurden in 15 Liter kochenden Alkohols von 90%, in welchem einige Gramm Calciumkarbonat suspendiert waren, eingetragen. Man unterhält hierauf das Sieden eine halbe Stunde lang, um die in der Pflanze enthaltenen, hydrolysierend wirkenden Fermente zu töten und die Körner vollständig zu erschöpfen. Der Zusatz von Calciumkarbonat ist absolut notwendig, da das Glykosid äußerst empfindlich gegen die Einwirkung von Säuren ist, welche seine Spaltung mit der größten Leichtigkeit herbeiführen.

Man filtriert hierauf unter Auspressen und destilliert die alkoholische Flüssigkeit bei Gegenwart von Calciumkarbonat unter vermindertem Druck bis zur Konsistenz eines weichen Extraktes.

Zur Entfernung des fetten Oeles löst man alsdann das Extrakt in 5 Liter destilliertem Wasser, unter Zusatz von Calciumkarbonat,

und filtriert. Die so erzielte wässrige Lösung wird hierauf von neuem, bei Gegenwart von Calciumcarbonat, unter vermindertem Druck bis zum weichen Extrakt abdestilliert. Letzteres wurde alsdann durch wiederholtes Auskochen mit wasserhaltigem Essigäther, dem 5% Alkohol von 95% zugesetzt waren, am Rückflußkühler erschöpft. Diese Auskochungen wurden 25 mal mit je 1 Liter Essigäther wiederholt. Die siedende Lösung wurde filtriert; beim Erkalten lieferte dieselbe das Glykosid im krystallisierten Zustande.

Zur Reinigung wurden die erhaltenen Krystalle nach dem Absaugen und Trocknen heiß in 4 Teilen Alkohol von 85% gelöst, die Lösung mit Tierkohle geschüttelt, filtriert und der Krystallisation überlassen. Nach dem Umkrystallisieren unter den gleichen Bedingungen erhält man die Krystalle rein weiß und rein, so daß man sie nur noch abzusaugen und an der Luft zu trocknen braucht.

Identifizierung des Glykosids.

Das Glykosid bildet, aus Alkohol von 85% umkrystallisiert, farblose, zu Rosetten gruppierte Nadeln. Es ist geruchlos und besitzt zunächst einen süßlichen, ein wenig ekelregenden, später wenig bitteren Geschmack. Durch diese Eigenschaften ist es dem Aucubin ähnlich. Es schmilzt bei 180,4° (korr.); Aucubin schmilzt bei 181° (korr.). Es ist löslich in Wasser, gewöhnlichem Alkohol und in Methylalkohol. Dasselbe ist linksdrehend; für das lufttrockene Glykosid ergab sich das Drehungsvermögen als $\alpha_D = -165,62^\circ$.

($p = 0,3034$; $v = 15$ cm; $l = 2$; $\alpha = -6,70^\circ$.)

Das Aucubin ergab unter den gleichen Bedingungen $\alpha_D = -164,9^\circ$.

Der Wasserverlust wurde durch Trocknen bei 115—120° ebenfalls zu 5,51% gefunden. Unter Berücksichtigung dieses Wasserverlustes, ergibt sich für das wasserfreie Produkt $\alpha_D = -174,89^\circ$. Für wasserfreies Aucubin ergab sich $\alpha_D = -174,4^\circ$.

Ich habe eine wässrige Lösung zu 2% von dem Glykosid und von dem Aucubin von gleicher Konzentration hergestellt. Zu 10 cm von jeder Lösung fügte ich 5 Tropfen verdünnter Schwefelsäure 1 : 10 und tauchte die beiden Gläser zu gleicher Zeit in ein siedendes Wasserbad ein. In beiden Gläsern bildete sich in demselben Moment ein reichlicher brauner Niederschlag und zugleich entwickelte sich derselbe aromatische Geruch.

Das aus den Körnern von *Plantago lanceolata* extrahierte Glykosid ist somit dasselbe, welches von E. Bourquelot und H. Hérissé y aus *Aucuba japonica* L. isoliert und mit dem Namen Aucubin belegt wurde.

Extraktion des Glykosids aus verschiedenen Arten der Gattung *Plantago*.

Es ist mir gelungen das Glykosid aus der Wurzel von *Plantago major* L. und von *Plantago media* L. zu isolieren.

500 g der Wurzeln der beiden Plantagoarten wurden je in 2 Liter siedenden Alkohol von 90%, der zuvor mit etwas Calciumkarbonat versetzt war, eingetragen, die Flüssigkeit hierauf eine Viertelstunde im Sieden erhalten, die Wurzeln alsdann zerkleinert und durch erneutes, $\frac{1}{2}$ stündiges Auskochen erschöpft. Die filtrierte Flüssigkeit wurde alsdann im Wasserbade, bei Gegenwart von Calciumkarbonat, unter vermindertem Druck bis zum weichen Extrakt abdestilliert. Dieses Extrakt wurde hierauf sechsmal mit je 250 ccm wasserhaltigem Essigäther, dem 5% Alkohol von 95% zugesetzt war, ausgekocht.

Da sich aus diesen Auszügen keine Krystalle ausschieden, wurde der Essigäther abdestilliert, der Rückstand in 500 ccm destilliertem Wasser gelöst, die Lösung filtriert und unter vermindertem Druck destilliert. Das Extrakt wurde sodann fünfmal mit je 30 ccm Alkohol von 95% aufgenommen und die verschiedenen Auszüge in gesonderte Flaschen filtriert. Da auch hier keine Krystallisation erfolgte, wurden die alkoholischen Flüssigkeiten vereinigt und mit einem gleichen Volum wasserfreien Aether versetzt, wodurch eine starke Trübung verursacht wurde. Durch Schütteln setzte sich ein Extrakt an den Wandungen des Gefäßes ab, während die Flüssigkeit klar und fast farblos wurde. Dieselbe wurde abgossen und auf viermal mit dem gleichen Volum wasserfreiem Aether versetzt. Hierdurch schieden sich Krystalle auf den Wandungen des Gefäßes aus, welche gesammelt und durch zweimaliges Umkrystallisieren aus Alkohol von 85% gereinigt wurden.

Die auf diese Weise erhaltenen Krystalle wurden durch ihren Schmelzpunkt, durch ihr Drehungsvermögen und durch die Bildung des charakteristischen schwarzen Niederschlages bei der Hydrolyse mit dem Aucubin identifiziert.

Da ich von *Plantago Cynops* und von *Plantago arenaria* nicht genügende Mengen zur Verfügung hatte, um daraus das Glykosid zu extrahieren, so habe ich bei diesen beiden Arten folgenden Versuch angestellt. 15 g von jedem wurden in 150 ccm siedendem Alkohol von 90%, bei Gegenwart von Calciumkarbonat, eingetragen,

nach $\frac{1}{2}$ stündigem Kochen, die Auszüge filtriert und unter vermindertem Druck abdestilliert. Die Extrakte wurden mit soviel destilliertem Wasser aufgenommen, daß für jede Pflanze 10 ccm Flüssigkeit resultierten. Zu jeder Flüssigkeit wurden dann 20 Tropfen verdünnter Schwefelsäure 1 : 10 gesetzt und 10 Minuten lang gekocht. Die Flüssigkeiten trübten sich hierdurch stark und lieferten nach mehreren Stunden je einen starken, schwarzen Niederschlag.

Man kann daher behaupten, daß diese beiden Plantagoarten sehr wahrscheinlich auch Aucubin enthalten.

Um den Einfluß des Trocknens auf den Glykosidgehalt zu studieren, wurden die am 5. August 1907 gesammelten Blätter von *Plantago major* L. in 2 Teile, zu je 200 g, geteilt. Auf den einen wurde unmittelbar die biochemische Methode angewendet, der andere wurde zuvor bei 30° getrocknet. Nach Verlauf von fünf Tagen wurden 41 g trockene Blätter erhalten, welche dann ebenso wie die frischen behandelt wurden. In beiden Fällen betrug das Volum der Auszüge je 200 ccm.

Die polarimetrische Prüfung ergab nach der Behandlung mit Emulsin für:

die frischen Blätter einen Drehungsumschlag nach
rechts von 48',
die getrockneten Blätter einen Drehungsumschlag
nach rechts von 30'.

Es war somit ungefähr ein Drittel des Glykosids während des Trocknens verschwunden.

Bei der Prüfung auf Invertin und Emulsin¹⁾ ergab sich, daß alle untersuchten Plantagoarten diese Fermente enthalten.

Es ist mir somit gelungen aus *Plantago major*, *Plantago media* und *Plantago lanceolata* ein Glykosid im reinen, krystallisierten Zustande zu isolieren, welches ich als identisch mit dem von E. m. Bourquelot und H. Hérissé y aus *Aucuba japonica* L. dargestellten Aucubin erkannt habe. Ich habe ferner gezeigt, daß dieses Glykosid wahrscheinlich auch in *Plantago arenaria* Waldst. und Kit., *Plantago Cynops* und *Plantago Psyllium* vorkommt.

Endlich ist es mir gelungen, in allen Plantagoarten und in allen ihren Organen die Gegenwart von Invertin und von Emulsin darzutun.

¹⁾ Dieses Archiv 1907, 203.