

Über den Nachweis von Jodoform, Naphtol und Chloroform in thierischen Flüssigkeiten und Organen.¹

Von Dr. Sigmund Lustgarten,

Assistent am Laboratorium für angewandte medicinische Chemie in Wien.

(Aus dem Laboratorium des Professors E. Ludwig.)

(Vorgelegt in der Sitzung am 4. Mai 1882.)

Da das Chloroform seit langer Zeit, das Jodoform und Naphtol seit kurzem dem Arzneischatze angehören und häufig dem menschlichen Körper einverleibt werden, so habe ich mich, in Anbetracht dessen, dass nicht selten die Aufgabe ihres Nachweises in thierischen Flüssigkeiten und Organen gestellt wird, mit der Methode desselben, unter Zuhilfenahme neuer Reactionen beschäftigt und bin zu folgenden Resultaten gekommen.

I. Jodoform.

Zur Erkennung des Jodoforms dienen bis jetzt zwei ihm charakteristische Eigenschaften: erstens sein Geruch, und zweitens die ihm eigenthümlichen sechsstrahligen Sternen ähnlichen Krystalle.

Was ersteren betrifft, so ist derselbe in der That so charakteristisch und penetrant, dass man auf diese Weise, die Abwesenheit anderer Riechstoffe vorausgesetzt, so minimale Spuren, wie es kaum auf andere Art möglich ist, erkennen kann. Die hiezu nöthige Bedingung, das vollständige Fehlen seinen Geruch störender oder deckender Substanzen ist aber nicht immer zu erfüllen, speciell nicht, wenn es sich, wie ich es zu thun beabsichtigte, um

¹ Diese Abhandlung ist schon im Maihefte der Sitzungsberichte erschienen, war auch für das entsprechende fünfte Heft der Monatshefte bestimmt, ist aber durch ein Versehen aus demselben weggeblieben.

den Nachweis von Jodoform in thierischen Flüssigkeiten und Organen, wie Harn, Blut, Gehirn etc., handelt. Man bekommt in diesen Fällen immer sehr unangenehm durchdringend riechende Destillate, die die Erkennung selbst beträchtlicher Mengen Jodoform durch den Geruch vollständig unmöglich machen.

Verlässlicher, aber auch nicht sicher, ist der mikroskopische Nachweis von Jodoformkrystallen, denn unter nicht näher gekannten Umständen, unter Anderem häufig beim Verdampfen der ätherischen Ausschüttelungen der jodoformhaltigen Destillate, wird die typische Krystallisation des Jodoforms gehindert, und man findet in diesen Fällen statt der hübschen Sterne theils amorphe, theils undeutlich krystallinische Massen, die nicht mit Sicherheit als Jodoform angesprochen werden können.

In Folgendem soll nun über eine neue Jodoformreaction berichtet werden.

Trägt man nämlich zu einer auf dem Wasserbade oder im Paraffinbade bei 120° C. erhitzten Lösung von 20 Grm. Phenol und 40 Grm. Ätznatron in 70 CC. Wasser Jodoform in kleinen Mengen ein, so tritt sehr bald Rothfärbung der Flüssigkeit ein und das eingebrachte Jodoform verschwindet. Man setzt das Erhitzen so lange fort, bis circa 60 Grm. Jodoform verbraucht sind, was einige Tage dauert, etwas kürzere Zeit, wenn im Paraffinbade erhitzt wird, säuert dann den Kolbeninhalt mit Salzsäure stark an und destillirt mit Wasserdämpfen. Es gehen überschüssiges Phenol und wahrscheinlich salicylige Säure und Paroxybenzaldehyd über. Im Kolben bleibt ein in der Wärme weiches, schwarzbraunes, nach dem Erkalten sprödes, rothbraunes Harz zurück, das sich nicht in kaltem, sehr wenig in heissem Wasser, leicht in Alkohol mit gelblicher und in Alkalien mit schön carminrother Farbe löst, welche letztere durch einen geringen Überschuss von Säure sogleich verschwindet, um beim Abstumpfen derselben mit einem Alkali wieder zum Vorschein zu kommen. Die alkalische Lösung wird durch Ferridcyankalium tief dunkelroth gefärbt. Ich habe dieses Reactionsproduct, da es sich mir nur um die Anwendung dieser Reaction zum Nachweise von Jodoform handelte nicht näher untersucht; es dürfte aber, da der Vorgang analog der Einwirkung von Phenolalkali auf Chloroform ist,

keinem Zweifel unterliegen, dass dasselbe aus Rosolsäure und ihr nahestehenden Körpern besteht.

Die Einwirkung von Chloroform auf Phenolalkali hat zuerst Guareschi¹ beobachtet und dasselbe zum Nachweise von Phenol angegeben, nicht ganz mit Recht, denn Resorcin gibt unter denselben Bedingungen wie Phenol dieselbe Reaction. Später haben bekanntlich Reimer und Thiemann² diesen Vorgang zur Methode für die Darstellung von Rosolsäure und aromatischen Aldehyden erhoben. Von ihnen rühren auch die oben angegebenen Mengenverhältnisse von Phenol, Ätznatron und Wasser her.

Um die Reaction im Kleinen auszuführen, bringt man auf den Boden einer kurzen Reagenzröhre etwas Phenolalkali, nur sehr wenig, weil Phenolalkali beim Erwärmen sich bräunt und dadurch eine später auftretende geringe Rothfärbung nicht deutlich erkannt werden könnte, fügt 1—3 Tropfen einer alkoholischen Jodoformlösung zu und erwärmt vorsichtig über einer kleinen Flamme. Nach wenigen Secunden tritt am Boden der Eprouvette ein rother Beschlag auf, der sich in wenigen Tropfen verdünnten Alkohols mit carminrother Farbe löst.

Es ist für die Empfindlichkeit der Reaction von Wichtigkeit, obige Vorschriften genau einzuhalten. Der Grund für die geringe Menge des anzuwendenden Phenolalkali ist bereits angegeben. Wendet man anderseits eine beträchtliche Menge alkoholischer Jodoformlösung an, so dauert das Vertreiben des Alkohols, das nöthig ist, damit die erforderliche Temperatur eintrete, so lange, dass ein verhältnissmässig grosser Theil des Jodoforms sich zu verflüchtigen Gelegenheit hat. Aus letzterem Grunde erweist sich auch das Erwärmen im Wasserbade für unzuweckmässig, da dabei die Erwärmung zu langsam fortschreitet. Wird dagegen die Reaction in der oben angegebenen Weise vorgenommen, so lässt sie an Empfindlichkeit kaum etwas zu wünschen übrig, so zwar, dass die Menge Jodoform, die in einem Tropfen einer einprocentigen alkoholischen Lösung enthalten ist, circa 0.2—0.3 Milligramme, noch eine intensive Rothfärbung hervorbringt. Wird Äther zur Lösung

¹ Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 1872. 1055. Corresp.

² Ber. d. deutsch. chem. Gesellsch. 1876. 824. u. 1768.

des Jodoforms angewendet, so bösst die Reaction an Empfindlichkeit ein.

Da es von vornherein nicht unmöglich erschien, dass Jodoform, das in der letzten Zeit in der medicinischen und chirurgischen Praxis häufig angewendet wird, analog dem Chloroform im Blute und Harne erscheine, so habe ich die Bedingungen des Nachweises desselben in diesen Flüssigkeiten einer Untersuchung unterzogen.

Was den Harn betrifft, so wurde derselbe, nachdem er mit einer bestimmten Menge Jodoform in ätherischer Lösung versetzt worden war, ohne weiteren Zusatz mit Wasserdämpfen überdestillirt, bis circa 50 CC. übergegangen waren, was bei den angewendeten geringen Jodoformmengen vollkommen genügt. Nachdem noch das Kühlrohr nachgewaschen worden war, wurde das neutral reagirende Destillat mit etwas Kalilauge versetzt und in einem Scheidetrichter mit Äther ausgeschüttelt. Die abgehobene ätherische Lösung wurde in einer Glasschale bei gewöhnlicher Temperatur zur Trockene gebracht, der Rückstand mit wenigen Tropfen absoluten Alkohols gelöst und mit dieser Lösung die Reaction vorgenommen. Es gelingt auf diese Weise leicht, 2 bis 3 Milligramme Jodoform in einer beliebig grossen Harnmenge nachzuweisen. Das Versetzen des Destillats mit Kalilauge ist unerlässlich, denn es scheint dadurch einer oder mehreren die Reaction störenden Substanzen der Übergang in den Äther unmöglich gemacht zu werden. Habe ich es unterlassen oder das Destillat angesäuert, so gelang es mir nie eine deutliche Reaction zu erhalten.

Um Jodoform im Blute nachzuweisen, wurde dasselbe, nachdem es mit dem zweifachen Volumen Wassers verdünnt worden war, mit Kalilauge alkalisch gemacht und mit Wasserdämpfen überdestillirt. Der Zusatz von Kalilauge wurde vorgenommen, um die Gerinnung des Blutes hintanzuhalten, denn es hatte sich herausgestellt, dass aus vollständig oder unvollständig coagulirendem Blute, letzteres nach dem Versetzen desselben mit kohlen saurem Natron, die übergegangene Jodoformmenge beträchtlich geringer als die zugesetzte war, offenbar dadurch, dass dasselbe theilweise durch die Eiweisscoagula eingeschlossen und am Sublimiren gehindert wurde. Das Destillat wurde wie oben behandelt, nur

mit dem Unterschiede, dass die ätherische Ausschüttelung, nach dem Ablassen der alkalischen wässerigen Lösung, noch mit etwas verdünnter Schwefelsäure versetzt wurde, um mitübergegangene Aminbasen in derselben zu fixiren. Die untere Grenze der auf diese Weise im Blute nachweisbaren Jodoformmenge beträgt 4—5 Milligramme.

Bei dieser Gelegenheit will ich erwähnen, dass ich sowohl im Harn von mit Jodoform behandelten Menschen, von denen einzelne die Erscheinungen hochgradiger Jodoformintoxication darboten, als auch im Blute von durch Einbringung von Jodoform in die Bauchhöhle vergifteter, aber noch lebender Hunde, letzteres gelegentlich einer von Herrn Docenten Dr. Mikulicz und mir gemeinschaftlich begonnenen Arbeit über Jodoformintoxication, nach Jodoform gesucht habe, aber immer mit negativem Erfolg.

Bei Anstellung der Reaction kann das Phenol, und zwar ohne ihrer Empfindlichkeit Eintrag zu thun, durch Resorcin ersetzt werden, dagegen nicht durch die Isomeren desselben, Hydrochinon und Brenzcatechin. Letzteres Factum ist, wenn man ferner bedenkt, dass Barth und Schreder¹ das Entstehen von Resorcin beim Schmelzen von Phenol mit Natron nachgewiesen haben, sehr merkwürdig, und dürfte die nähere Untersuchung desselben weitere Aufschlüsse über die Constitution der als Phenolalkali und Chloroform dargestellten Rosolsäuren ergeben. Was die aus Rosanilinen dargestellten betrifft, so ist in ihnen, da für Rosaniline nach E. und O. Fischer die Parastellung einer NH_2 -Gruppe in Bezug auf CH_3 statthat, auch das Vorhandensein einer Parastellung anzunehmen.

Das Verhalten von Resorcin zu Chloro- und Jodoform bei Gegenwart von Alkali ist auch für den Fall, als man sich zum Nachweise von Phenol der Guareschi'schen² Reaction bedienen wollte, zur Kenntniss zu nehmen.

Weitere Versuche, statt des Phenols andere Körper aus der aromatischen Reihe, wie Pyrrogallussäure, Salicyl-Benzoë-Paraoxybenzoësäure in die Reaction einzuführen, haben, wie grösstentheils vorherzusehen war, zu keinem Resultate geführt.

¹ Ber. d. deutsch. chem. Ges. 12. 420.

² L. c.

Ob Bromo- und Nitroform im vorliegenden Falle Chloro- und Jodoform vertreten können, habe ich nicht untersucht, obwohl es durch Analogie sehr wahrscheinlich ist.

II. Naphtol.

Löst man α - oder β -Naphtol in starker Kalilauge, setzt zur Lösung Chloroform und erwärmt auf circa 50° C., so erhält man eine prächtig berlinerblaue Flüssigkeit, deren Farbe aber leider nicht beständig ist, indem sie schon beim Stehen an der Luft in blaugrün, grün, grünbraun und endlich in braun übergeht. Die Zeit, die dies braucht, schwankt bei gewöhnlicher Temperatur, je nach der Menge des angewandten Naphtols und Chloroforms von wenigen Minuten bis zu mehreren Stunden, in der Wärme vollzieht es sich immer in sehr kurzer Zeit, ebenso bei der Anwendung selbst sehr gelinder Oxydations- und Reductionsmittel. Mit Säuren gibt die blaue Lösung einen ziegelrothen Niederschlag. Bereits nachdem ich im Besitze obiger Reaction war, berichteten Rousseau¹ und Kauffmann² über durch eben dieselbe erhaltene Producte, einen zweisäuerigen Alkohol und β -Naphtolaldehyd, was mich veranlasste, meine Versuche, die hiebei entstehenden Körper zu isoliren, aufzugeben. Sowohl Rousseau als auch Kauffmann haben das Auftreten der blauen Farbe beobachtet, aber demselben keine weitere Beachtung geschenkt, während gerade dieses als sehr empfindliche Reaction auf Naphtol und Chloroform zu benützen ist. Schon ein Paar Zehntel Milligramme Naphtol geben auf einem Uhrglas in etwas concentrirter Kalilauge gelöst, gelinde erwärmt und mit einem Tropfen Chloroform versetzt eine deutliche berlinerblaue Färbung. Das Chloroform kann in diesem Falle zweckmässig durch einige Chlorohydratkrystalle ersetzt werden, indem das sich aus denselben bildende Chloroform sich in Form sehr kleiner Tröpfchen ausscheidet und in Folge dessen eine verhältnissmässig grosse Oberfläche der Einwirkung darbietet.

Zum Nachweise von Naphtol im Harne dürfte diese Reaction schon insoferne willkommen sein, als man ohne sie dasselbe aus

¹ Compt rend. XCIV. 133.

² Ber. d. deutsch chem. Ges. 1882. 804.

dem Harn darstellen, durch Umkrystallisiren reinigen und eine Schmelzpunktbestimmung machen muss, was die Anwesenheit beträchtlicherer Mengen Naphtols voraussetzt und ausserdem viel zeitraubender ist.

Zum Zwecke des Nachweises wurde der Harn nach Zusatz einer bestimmten Menge β -Naphtol mit Salzsäure stark angesäuert und ungefähr die Hälfte derselben mit Wasserdämpfen überdestillirt. Das Destillat wurde mit Äther ausgeschüttelt, der Äther verjagt, der Rückstand in Kalilauge gelöst und die Reaction in obiger Weise angestellt. Da die alkalische Lösung immer bräunlich gefärbt ist, so ist mitunter die auftretende Farbe mehr grün. Ganz ähnlich verfährt man beim Nachweise des Naphtols im Retortenrückstand, nur mit dem Unterschied, dass man, da in den Äther viel Farbstoff übergeht, der Rückstand der ätherischen Ausschüttelung früher entfärbt werden muss. Dies geschieht am besten, indem man denselben in Alkohol löst, mit wenig Thierkohle versetzt, gelinde erwärmt und filtrirt, das Filtrat zur Trockene bringt und dann wie oben verfährt. Obwohl Thierkohle die alkoholische Lösung besser in der Kälte entfärbt, so ist doch das Erwärmen zu empfehlen, weil sonst, wie ich beobachtet habe, bei Anwesenheit nur geringer Mengen Naphtol, einem dasselbe, dadurch, dass es von der Thierkohle vollständig zurückgehalten wird, vollständig entgehen könnte.

Nach der auf diese Weise vorgenommenen Entfärbung gelingt die Reaction in der Regel sehr schön, und ich würde erstere desshalb auch bei der Untersuchung des Destillates empfehlen. Es scheint, dass durch die Thierkohle ausser Farbstoffen noch gewisse, die Reaction störende Körper, wie Phenol und Kresol, die normaler Weise immer in geringer Menge im Harn erscheinen, zurückgehalten werden.

Der Zusatz von Naphtol zum Harn geschah in Form von naphtholschwefelsaurem Kali. Die in demselben noch nachgewiesene Menge Naphtol beträgt 0.016 Grm., entsprechend 0.032 Grm. naphtholschwefelsaurem Kali, was vollständig genügt, da Naphtol, wie J. Mauthner¹ gezeigt hat, sehr schnell resorbirt

¹ Medic. Jahrb. 1881. pag. 203.

wird und schon nach wenigen Stunden die Menge der Ätherschwefelsäuren im Harn beträchtlich steigert.

Auch mit Harnen von Leuten, denen auf der Klinik des Herrn Professor Kaposi Naphtol auf die Haut applicirt worden war, wurden Versuche mit befriedigendem Erfolg angestellt.

III. Chloroform.

Es ist klar, dass die auftretende Blaufärbung beim Aufeinanderwirken von Naphtol, Alkali und Chloroform auch zum Nachweise des letzteren dienen kann. Als ich wenige Cubikcentimeter des Destillates eines Gehirnes, das von einem in der Chloroformnarcose verstorbenen Menschen herrührte, mit einer gelinde erwärmten Lösung von Naphtol in Kalilauge zusammenbrachte, so trat eine sehr gut wahrnehmbare Blaufärbung der Flüssigkeit ein, die bald verschwand, um auf neuerlichen Zusatz von Destillat wieder vorübergehend zu erscheinen. Die Anwesenheit von Chloroform war in diesem Falle durch andere Reactionen ganz sichergestellt worden.
